

アイリーア8mg硝子体内注射液 114.3mg/mL

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1	起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2	開発の経緯.....	2
1.5.2.1	アフリベルセプトの開発及び承認状況.....	2
1.5.2.1.1	アフリベルセプト 2mg の開発及び承認状況.....	2
1.5.2.1.2	アフリベルセプト高濃度製剤の開発.....	2
1.5.2.1.3	品質に関する試験の概略.....	3
1.5.2.1.4	非臨床試験の概略.....	4
1.5.2.1.5	臨床試験の概略.....	4
1.5.2.2	本剤の有用性.....	5
1.5.2.2.1	nAMD 患者における本剤の有用性.....	6
1.5.2.2.2	DME 患者における本剤の有用性.....	6

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

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

1.5.2 開発の経緯

本申請品目は、既承認の『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』及び『アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL』（用量 2mg：以下、アフリベルセプト 2mg）と比べ、より高濃度（114.3mg/mL）のアフリベルセプトを含むバイアル製剤（用量 8mg：以下、本剤）である。また、本申請の申請効能効果は、アフリベルセプト 2mg の既承認効能の一部である「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」である。

1.5.2.1 アフリベルセプトの開発及び承認状況

1.5.2.1.1 アフリベルセプト 2mg の開発及び承認状況

アフリベルセプトは、2012 年 9 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能効果として、販売名『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』（バイアル製剤）及び『アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL』（プレフィルドシリンジ製剤）にて承認された。以降、追加効能効果として「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」（2013 年 11 月承認）、「病的近視における脈絡膜新生血管」（2014 年 9 月承認）、「糖尿病黄斑浮腫」（2014 年 11 月承認）が承認された。その後、「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」が、既承認の「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせた効能効果の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として 2015 年 6 月に承認された。2019 年には血管新生緑内障を対象とする希少疾病用医薬品として指定され、2020 年 3 月に「血管新生緑内障」が追加効能効果として承認された。その後、2022 年 9 月には、『アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL』のみを対象とした追加効能効果として「未熟児網膜症」が承認された。

1.5.2.1.2 アフリベルセプト高濃度製剤の開発

1.5.2.1.2.1 疾患背景：AMD 及び DME

加齢黄斑変性（AMD）は、網膜黄斑部の疾患であり、高齢者における中心視力喪失の主な原因となっている。AMD は萎縮型と滲出型の 2 つの型に大別される。滲出型 AMD（nAMD）は、AMD 全体に占める割合が 10%～15% と少ないが、AMD に関連する失明症例のほとんどが nAMD 患者である。nAMD は、生活の質へ深刻な影響を与え、転倒、うつ、日常活動における介助の必要性のリスクを増加させる（2.5.1.1.1）。

日本における後期 AMD（滲出型及び萎縮型を含む）の有病率は、1998 年には滲出型 0.67%、萎縮型 0.20%、2007 年にはそれぞれ 1.2%、0.1%、2012 年にはそれぞれ 1.5%、0.1% であった。AMD の危険因子として国内外ともに加齢、喫煙、高血圧等が挙げられており、高齢化に伴い今後も有病率の増加が予想される（2.5.1.1.1）。

糖尿病網膜症（DR）の一般的な症状である DME は、網膜毛細血管の透過性亢進を特徴とする多因子疾患である。DME が進行すると、中心視野の霧視や歪みが生じる。DME は、糖尿病患者における失明の主な原因疾患であり、若年及び中年成人における失明の最も多い原因疾患である（2.5.1.1.2）。

日本における糖尿病患者数は、厚生労働省による調査（平成 23 年、26 年及び 29 年患者調査の概況）によると、それぞれ 270.0 万人、316.6 万人及び 328.9 万人と増加傾向にある。早期介入プログラムや血糖コントロールを実施したとしても、糖尿病関連疾患の罹患率及び死亡率は増加すると予想され、これらには網膜疾患である DME が含まれる。日本の糖尿病患者における DR の有病率が約 10%～40%であることと、DME の DR に占める割合が 20%程度であることより、日本人糖尿病患者における DME の有病率は 2%～8%程度と推定される。これらのことから、日本の DME 患者数は最大で約 26 万人と推定される（2.5.1.1.2）。

1.5.2.1.2.2 アフリベルセプト高濃度製剤開発の背景と経緯

抗 VEGF 薬は nAMD 及び DME に対する標準治療であるが、現在の抗 VEGF 療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルを維持しながら投与間隔を延長する新しい治療法に対して大きなアンメットニーズがある（2.5.1.2.3）。投与間隔を延長することにより投与回数が少なくなれば、注射手技に関連する有害事象のリスクの軽減が期待できる。また、医師、介護者及び医療従事者の負担の軽減も期待できる。このことから、既承認のアフリベルセプト 2mg に比べ治療効果の持続が長く、投与間隔を延長することが可能な製剤として、より高濃度の有効成分を含む本剤の開発を計画した（2.5.1.3.2）。

本剤の開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1 アフリベルセプト高濃度製剤開発の経緯図

			実施
品質試験	規格・試験方法		国外
	安定性試験	原薬	国外
		製剤	国外
非臨床試験	薬効薬理試験		国外
	反復投与毒性試験		国外
臨床試験	評価資料	第Ⅲ相試験（nAMD）試験20968、PULSAR試験	国内・国外
		第Ⅱ／Ⅲ相試験（DME）試験21091、PHOTON試験	国内・国外
	参考資料	第Ⅱ相試験（nAMD）試験21086、CANDELA試験	国外

（注）図内の数字は各試験・研究の開始月及び終了月を示し、臨床試験の場合は最初の被験者が組入れられた月及び最終来院月を示す（20██年██月██）。

1.5.2.1.3 品質に関する試験の概略

本剤の有効成分は、既承認のアフリベルセプト 2 mg と同一のアフリベルセプト（遺伝子組み換え）であり、原薬は、アフリベルセプト 2mg と同一のアフリベルセプト中間体をアフリベルセプト 2mg の原薬と同様の製造方法（██████クロマトグラフィー、濃縮・透析ろ過）により高濃度化し、更に処方化したもの（アフリベルセプト処方化原薬）である。原薬の製造方法、構造、特性、規格及び試験方法並びに安定性に関しては、2.3.S に詳述した。申請製剤の処方、製造工程、規格及び試験方法並びに安定性については、2.3.P に詳述した。

本剤の添加物である L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、ポリソルベート 20 及び精製白糖は、本邦において IVT 投与の使用前例があるものの、投与量又は投与濃度が使用前例を上回る。また、L-アルギニン塩酸塩は、本邦において IVT 投与の使用前例がない。このため、それぞれ新添加物に該当する (1.13.4.1、2.3.A.3)。

1.5.2.1.4 非臨床試験の概略

本剤の臨床試験を開始するにあたり新たに 3 つの非臨床試験を実施した。はじめに、本剤の血管漏出抑制作用及びその作用時間を既承認製剤と比較するため、網膜血管新生 (RNV) ウサギモデルを用いた効力薬理試験を実施した。更に、本剤の臨床試験開始を支持するために、サル of 反復硝子体内投与毒性試験 2 試験を実施した。まず、初回承認申請時に明らかにした安全性プロファイルを本剤で確認することを目的とした 6 ヶ月間反復硝子体内投与毒性試験を実施した。次に、本剤中に含まれる高分子量分子種 (凝集体) の安全性を担保するための 3 ヶ月間反復硝子体内投与毒性試験を実施した。本剤を用いる独立した非臨床薬物動態試験は実施せず、毒性試験におけるトキシコキネティクスにて限定的な曝露量評価を実施した。本剤は既承認製剤と比べて高用量が投与されることから、本剤をヒトに投与したときの遊離型アフリベルセプトの曝露量と既存の非臨床試験の曝露量との比を計算し、安全域を再評価した。毒性試験では、本剤に含まれる新添加物の安全性についても評価した。一連の非臨床試験成績から、nAMD 及び DME 患者における本剤の片眼投与による使用が支持された (2.4)。

1.5.2.1.5 臨床試験の概略

本申請の申請効能効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」であり、臨床データパッケージに含まれる試験として、nAMD 患者を対象とした国外第 II 相試験 (試験 21086、CANDELA 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (試験 20968、PULSAR 試験)、並びに DME 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験 (試験 21091、PHOTON 試験) を実施した。

なお、[REDACTED]を対象とした [REDACTED]の [REDACTED]及び [REDACTED]のための [REDACTED]について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と [REDACTED]相談 ([REDACTED]、20[REDACTED]年[REDACTED]月) を行い、合意を得た (2.5.1.6)。

1.5.2.1.5.1 試験 20968 (PULSAR 試験)

PULSAR 試験は、nAMD 患者を対象として、本剤の IVT 投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照国際共同第 III 相試験である。本試験では、本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごと又は 16 週ごとに投与した (それぞれ HDq12 群、HDq16 群)。また、対照群として、アフリベルセプト 2 mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与した (2q8 群)。無作為割付けされた 1,011 例のうち、1,009 例 (99.8%) が最大の解析対象集団 (FAS) に含まれ、その内訳は、2q8 群が 336 例、HDq12 群が 335 例、HDq16 群が 338 例であった。そのうち、日本人被験者が 97 例 (2q8 群 33 例、HDq12 群 31 例、HDq16 群 33 例) 含まれた。主要評価項目は、試験治療開始から 48 週目における糖尿病網膜症早期治療研究 (ETDRS) 視力表で測定した最高矯正視力 (BCVA) 文字数のベースラインからの変化量とした。なお、20[REDACTED]年[REDACTED]月時点において、本試験は継続中である (2.7.3.A)。

PULSAR 試験の結果、試験治療開始から 48 週目の BCVA 文字数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、2q8 群で 7.03 ± 0.74 文字、HDq12 群で 6.06 ± 0.77 文字、HDq16 群で 5.89 ± 0.72 文字であった。2q8 群との群間差 [両側 95% 信頼区間 (CI)] は、HDq12 群で -0.97 文字 ($-2.87 \sim -0.92$)、HDq16 群で -1.14 文字 ($-2.97 \sim -0.69$) であり、95%CI の下限が -4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された (非劣性マージン 4 文字、片側検定による p 値はそれぞれ $p=0.0009$ 及び $p=0.0011$)。また、60 週目の BCVA 文字

数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、2q8 群で 7.23 ± 0.68 文字、HDq12 群で 6.37 ± 0.74 文字、HDq16 群で 6.31 ± 0.66 文字であった。2q8 群との群間差〔両側 95% CI〕は、HDq12 群で -0.86 文字（ $-2.57 \sim 0.84$ ）、HDq16 群で -0.92 文字（ $-2.51 \sim 0.66$ ）であり、95%CI の下限が -4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（非劣性マージン 4 文字、片側検定による p 値はそれぞれ $p=0.0002$ 及び $p<0.0001$ ）。なお、この非劣性は 60 週目まで HDq12 群及び HDq16 群のほとんどの被験者（それぞれ 77.8% 及び 74.1%）が投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された。日本人集団においても全体集団と同様に、本剤の有効性が示された（2.5.4、2.5.6.2）。また、本剤群の安全性プロファイルは全般的に 2q8 群と同様であった。日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2.5.5）。その他の結果は 2.7.6.2 を参照のこと。

1.5.2.1.5.2 試験 21091（PHOTON 試験）

PHOTON 試験は、DME 患者を対象として、本剤の IVT 投与による有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、実薬対照国際共同第 II/III 相試験である。本試験では、本剤を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごと又は 16 週ごとに投与した（それぞれ HDq12 群、HDq16 群）。また、対照群として、アフリベルセプト 2 mg を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与した（2q8 群）。無作為割付けされた 660 例のうち、658 例（99.7%）が FAS に含まれ、その内訳は、2q8 群が 167 例、HDq12 群が 328 例、HDq16 群が 163 例であった。そのうち、日本人被験者が 74 例（2q8 群 20 例、HDq12 群 37 例、HDq16 群 17 例）含まれた。主要評価項目は、試験治療開始から 48 週目における ETDRS 視力表で測定した BCVA 文字数のベースラインからの変化量とした。なお、20██ 年██ 月時点において、本試験は継続中である（2.7.3.B）。

PHOTON 試験の結果、48 週目の BCVA 文字数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、2q8 群で 8.67 ± 0.73 文字、HDq12 群で 8.10 ± 0.61 文字、HDq16 群で 7.23 ± 0.71 文字であった。2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で -0.57 文字（ $-2.26 \sim 1.13$ ）、HDq16 群で -1.44 文字（ $-3.27 \sim 0.39$ ）であり、95%CI の下限が -4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（非劣性マージン 4 文字、片側検定による p 値はそれぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0031$ ）。また、60 週目の BCVA 文字数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、2q8 群で 9.40 ± 0.77 文字、HDq12 群で 8.52 ± 0.63 文字、HDq16 群で 7.64 ± 0.75 文字であった。2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で -0.88 文字（ $-2.67 \sim 0.91$ ）、HDq16 群で -1.76 文字（ $-3.71 \sim 0.19$ ）であり、95%CI の下限が -4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された（非劣性マージン 4 文字、片側検定による p 値はそれぞれ $p=0.0003$ 及び $p=0.0122$ ）。なお、この非劣性は 60 週目まで HDq12 群及び HDq16 群の大多数（それぞれ 90.3% 及び 85.5%）の被験者が投与間隔を短縮することなく維持した状態で示された。日本人集団においても全体集団と同様に、本剤の有効性が示された（2.5.4、2.5.6.2）。また、本剤群の安全性プロファイルは全般的に 2q8 群と同様であった。日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2.5.5）。その他の結果は 2.7.6.3 を参照のこと。

1.5.2.2 本剤の有用性

PULSAR 試験及び PHOTON 試験における以下の臨床試験成績から、本剤は nAMD 患者及び DME 患者に対し、使用経験が十分に蓄積された既承認製剤であるアフリベルセプト 2mg と同様の安全性プロファイルを有しながら、有効性を保ったまま投与間隔を延長できる製剤であり、患者や医療従事者の負担を軽減する治療選択肢として有用であると考えられる。

上述のように本剤の有用性が確認されたことから、2023 年 2 月に本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2.2.1 nAMD 患者における本剤の有用性

- 有効性主要評価項目である 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された (2.5.4.2.3)。
- 有効性の主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された (2.5.4.2.3)。
- 有効性の主な副次評価項目である 16 週目に中心窩領域に網膜内液 (IRF) 及び網膜下液 (SRF) がいずれも認められない被験者の割合は、本剤群で 2q8 群と比較して 11.7% 高く、本剤群の 2q8 群に対する優越性が示された (2.5.4.2.3)。
- 本剤を投与された被験者のほとんどが 48 週目 (HDq12 群 79.4%、HDq16 群 76.6%) 及び 60 週目 (HDq12 群 77.8%、HDq16 群 74.1%) まで割付けられた投与間隔 (12 週又は 16 週) を維持した状態で、有効性主要評価項目及び主な副次評価項目の結果が達成された (2.5.4.2.2、2.5.6.2)。
- 本剤における有効性評価項目の結果は、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較してより長い投与間隔を維持した状態 (すなわち、より少ない投与回数で) 達成された (2.5.4.2.2、2.5.6.2)。
- 安全性評価において、2q8 群と比較して本剤群による新たな安全性シグナルや明らかな安全性上の懸念は認められなかった。新たな副作用は特定されず、本剤投与による眼及び全身の安全性プロファイルは、アフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと同様であった (2.5.5.1、2.5.6.4)。

1.5.2.2.2 DME 患者における本剤の有用性

- 有効性主要評価項目である 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された (2.5.4.3.3)。
- 有効性の主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、すべての投与群でベースラインからの改善が認められ、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された (2.5.4.3.3)。
- 有効性の主な副次評価項目である 48 週目の糖尿病網膜症重症度尺度 (DRSS) が 2 段階以上の改善を示した被験者の割合において、HDq12 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。HDq16 群については 2q8 群に対する非劣性は示されなかったものの、DRSS の改善が認められた (2.5.4.3.3)。
- 本剤を投与された被験者のほとんどが 48 週目 (HDq12 群 91.0%、HDq16 群 89.1%) 及び 60 週目 (HDq12 群 90.3%、HDq16 群 85.5%) まで割付けられた投与間隔 (12 週又は 16 週) を維持した状態で、有効性主要評価項目及び主な副次評価項目の結果が達成された (2.5.4.3.2、2.5.6.2)。
- 本剤における有効性評価項目の結果は、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較してより長い投与間隔を維持した状態 (すなわち、より少ない投与回数で) 達成された (2.5.4.3.2、2.5.6.2)。

- 安全性評価において、2q8 群と比較して本剤群による新たな安全性シグナルや明らかな安全性上の懸念は認められなかった。新たな副作用は特定されず、本剤投与による眼及び全身の安全性プロファイルは、アフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと同様であった（2.5.5.2、2.5.6.4）。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤〔アフリベルセプト 8 mg（濃度 114.3mg/mL、1 回の投与容量 0.07mL）〕は既承認のアフリベルセプト 2 mg製剤（濃度 40mg/mL、1 回の投与容量 0.05mL）より濃度が高く、投与間隔の延長を期待して開発された。

効能効果「滲出型加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」に対する本剤の承認申請を、米国では 2022 年 12 月、欧州連合では 2023 年 2 月に行った。2023 年 10 月時点において、英国、カナダ、オーストラリア、中国を含む 10 カ国でも承認申請が行われ、審査中である。

米国では、効能効果「滲出型加齢黄斑変性」「糖尿病黄斑浮腫」並びに「糖尿病網膜症」が 2023 年 8 月に承認された。

アフリベルセプト 2 mg製剤の外国における承認取得状況については以下に示す。

表 1.6- 1 外国におけるアフリベルセプト 2 mg製剤の承認効能効果、承認国数(2023 年 10 月時点)

効能効果	承認国数
滲出型加齢黄斑変性	欧州連合（30 カ国）及び米国等、110 以上の国または地域
網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	欧州連合（30 カ国）及び米国等、110 以上の国または地域
病的近視における脈絡膜新生血管	欧州連合（30 カ国）及びオーストラリア等、100 以上の国または地域
糖尿病黄斑浮腫	欧州連合（30 カ国）及び米国等、110 以上の国または地域
網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫	欧州連合（30 カ国）及び米国等、100 以上の国または地域
未熟児網膜症	欧州連合 ^a （30 カ国）
糖尿病網膜症	米国

^a 欧州連合ではプレフィールドシリンジのみ。

1.6.2 主たる使用国での添付文書

本剤の企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。2023 年 10 月時点で承認されている米国添付文書の原文及び翻訳を添付する。なお、参考として、アフリベルセプト 2 mg製剤の米国添付文書及び欧州製品概要（summary of product characteristics：SmPC）の原文及び翻訳を添付する。



Company Core Data Sheet

EYLEA 8 mg ^{*)}

Aflibercept

114.3 mg / mL solution for injection

Version [REDACTED]

[REDACTED] dated: [REDACTED] [REDACTED] 20[REDACTED]

For information only

<Italic text in brackets is explanatory only.>

<Section numbering is optional.>

*<If a statement is valid for one indication only,
this indication is indicated prior to the respective section header. If no indication is mentioned, the
chapter is relevant for all indications.>*

*) Also marketed under the following national trade names:

2～9頁は非公表のため省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

EYLEA® HD (aflibercept) injection, for intravitreal use

Initial U.S. Approval: 2011

INDICATIONS AND USAGE

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

- Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD) (1.1)
- Diabetic Macular Edema (DME) (1.2)
- Diabetic Retinopathy (DR) (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)**
 - The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, +/- 1 week. (2.2)
- **Diabetic Macular Edema (DME)**
 - The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, +/- 1 week. (2.3)
- **Diabetic Retinopathy (DR)**
 - The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses,

followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 12 weeks, +/- 1 week. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (≥3%) reported in patients treated with EYLEA HD were cataract, conjunctival hemorrhage, intraocular pressure increased, ocular discomfort/eye pain/eye irritation, vision blurred, vitreous floaters, vitreous detachment, corneal epithelium defect, and retinal hemorrhage. (6.1)

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)
- 1.2 Diabetic Macular Edema (DME)
- 1.3 Diabetic Retinopathy (DR)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Injection Instructions
- 2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)
- 2.3 Diabetic Macular Edema (DME)
- 2.4 Diabetic Retinopathy (DR)
- 2.5 Preparation for Administration
- 2.6 Injection Procedure

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS**

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments
- 5.2 Increase in Intraocular Pressure
- 5.3 Thromboembolic Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

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

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action

- 12.2 Pharmacodynamics

- 12.3 Pharmacokinetics

- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

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

- 14.2 Diabetic Macular Edema (DME)

- 14.3 Diabetic Retinopathy (DR)

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

EYLEA HD is indicated for the treatment of:

1.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD)

1.2 Diabetic Macular Edema (DME)

1.3 Diabetic Retinopathy (DR)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Injection Instructions

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

A 5-micron sterile filter needle (18-gauge \times 1½-inch), a 1-mL Luer lock syringe and a 30-gauge \times ½-inch sterile injection needle are needed.

EYLEA HD is available packaged as follows:

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

[see [How Supplied/Storage and Handling \(16\)](#)].

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

The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days \pm 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, \pm 1 week.

2.3 Diabetic Macular Edema (DME)

The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days \pm 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 16 weeks, \pm 1 week.

2.4 Diabetic Retinopathy (DR)

The recommended dose for EYLEA HD is 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days +/- 7 days) for the first three doses, followed by 8 mg (0.07 mL of 114.3 mg/mL solution) via intravitreal injection once every 8 to 12 weeks, +/- 1 week.

2.5 Preparation for Administration

The EYLEA HD glass vial is for one-time use in one eye only. Discard unused portion. EYLEA HD does not contain an anti-microbial preservative. Extraction of multiple doses from a single vial may increase the risk of contamination and subsequent infection.

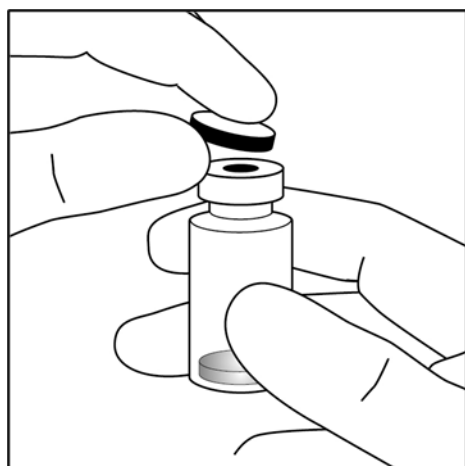
Do not use if the package or its components are expired, damaged, or have been tampered with.

Check the label on the vial to make sure you have the correct aflibercept strength.

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

- a 5-micron sterile filter needle (18-gauge × 1½-inch)
 - a 1-mL sterile Luer lock syringe (with marking to measure 0.07 mL)
 - a sterile injection needle (30-gauge × ½-inch)
1. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. **Do not** use the vial if particulates, cloudiness, or discoloration are visible.
 2. Remove the protective plastic cap from the vial (see [Figure 1](#)).

Figure 1:



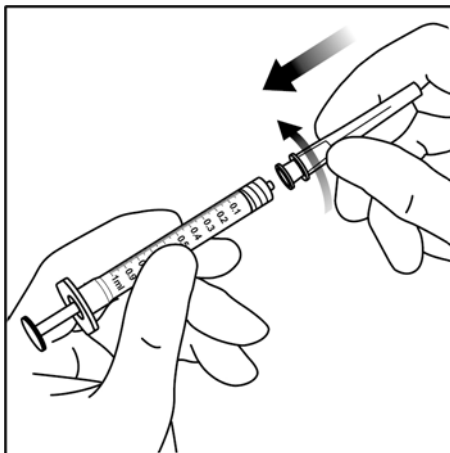
3. Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see [Figure 2](#)).

Figure 2:



4. Use aseptic technique to carry out steps 4 – 11. Remove the 18-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle and the 1-mL syringe from their packaging. Attach the filter needle to the syringe by twisting it onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 3](#)).

Figure 3:



5. Push the filter needle into the center of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.
6. Withdraw all of the EYLEA HD vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial

during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid (see [Figure 4a](#) and [Figure 4b](#)).

Figure 4a:

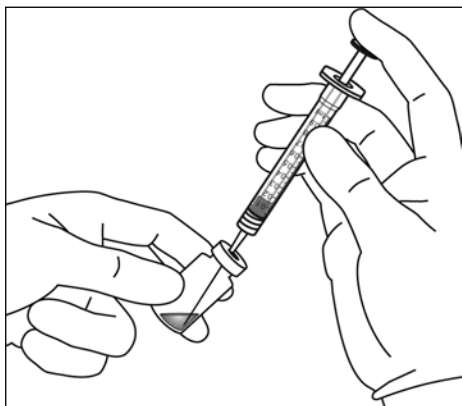
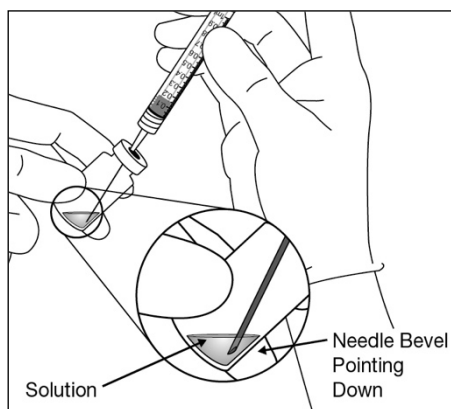
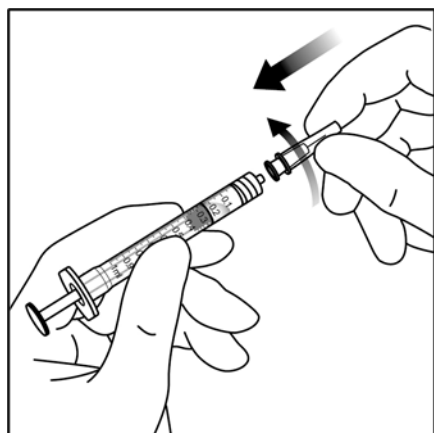


Figure 4b:



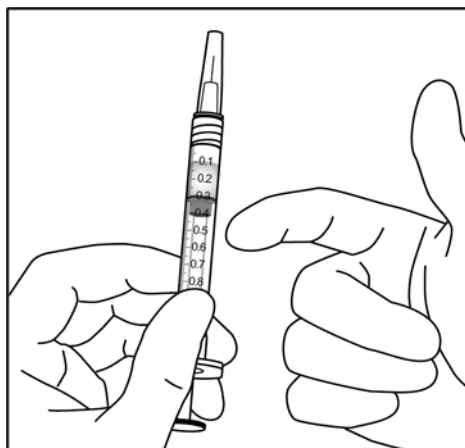
7. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
8. Remove the filter needle from the syringe and properly dispose of the filter needle.
Note: Filter needle is **not** to be used for intravitreal injection.
9. Remove the 30-gauge x ½-inch injection needle from its packaging and attach the injection needle to the syringe by firmly twisting the injection needle onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 5](#)).

Figure 5:



10. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see [Figure 6](#)).

Figure 6:



11. To eliminate all of the bubbles and to expel excess drug, SLOWLY depress the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.07 mL on the syringe (see [Figure 7a](#) and [Figure 7b](#)).

Figure 7a:

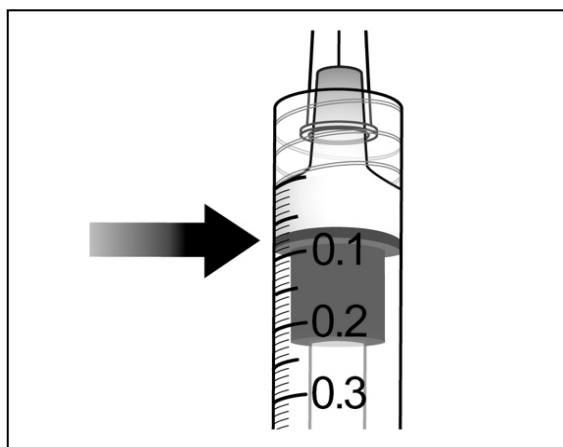
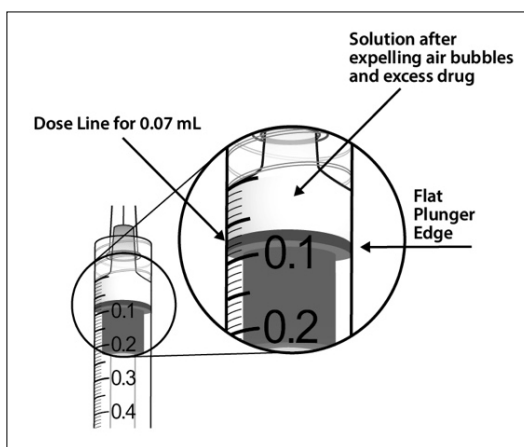


Figure 7b:



2.6 Injection Procedure

The intravitreal injection procedure should be carried out under controlled aseptic conditions, which include surgical hand disinfection and the use of sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Adequate anesthesia and a topical broad-spectrum microbicide should be given prior to the injection.

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

Following intravitreal injection, patients and/or caregivers should be instructed to report any signs and/or 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 (including a new syringe, gloves, drapes, eyelid speculum, filter and injection needles) should be changed before EYLEA HD is administered to the other eye.

After injection, discard any unused product or waste material in accordance with local regulations.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EYLEA HD is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution available as:

- Injection: 8 mg (0.07 mL of a 114.3 mg/mL solution) in a single-dose glass vial

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

EYLEA HD is contraindicated in patients with ocular or periocular infections.

4.2 Active Intraocular Inflammation

EYLEA HD is contraindicated in patients with active intraocular inflammation.

4.3 Hypersensitivity

EYLEA HD is contraindicated in patients with known hypersensitivity to aflibercept or any of the excipients in EYLEA HD. Hypersensitivity reactions may manifest as rash, pruritus, urticaria, severe anaphylactic/anaphylactoid reactions, or severe intraocular inflammation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments

Intravitreal injections including those with aflibercept have been associated with endophthalmitis and retinal detachments [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Proper aseptic injection technique must always be used when administering EYLEA HD. Patients and/or caregivers should be instructed to report any signs and/or symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately [*see Dosage and Administration (2.6)* and *Patient Counseling Information (17)*].

5.2 Increase in Intraocular Pressure

Acute increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including with EYLEA HD [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. Sustained increases in intraocular pressure have also been reported after repeated intravitreal dosing with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. Intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head should be monitored and managed appropriately [see [Dosage and Administration \(2.6\)](#)].

5.3 Thromboembolic Events

There is a potential risk of arterial thromboembolic events (ATEs) following intravitreal use of VEGF inhibitors, including EYLEA HD. ATEs are defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause). The incidence of reported thromboembolic events in the wet AMD study (PULSAR) from baseline through week 48 was 0.4% (3 out of 673) in the combined group of patients treated with EYLEA HD compared with 1.5% (5 out of 336) in patients treated with EYLEA 2 mg. The incidence of reported thromboembolic events in the DME study (PHOTON) from baseline to week 48 was 3.1% (15 out of 491) in the combined group of patients treated with EYLEA HD compared with 3.6% (6 out of 167) in patients treated with EYLEA 2 mg.

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

A total of 1164 patients were treated with EYLEA HD and 503 patients were treated with EYLEA 2 mg in two clinical studies. The most common adverse reactions reported in $\geq 3\%$ of patients treated with EYLEA HD were cataract, conjunctival hemorrhage, intraocular pressure increased, ocular discomfort/eye pain/eye irritation, vision blurred, vitreous floaters, vitreous detachment, corneal epithelium defect, and retinal hemorrhage. The data described below reflect exposure to EYLEA HD or EYLEA 2 mg in controlled clinical studies (PULSAR and PHOTON), each for 48 weeks [see [Clinical Studies \(14.1, 14.2\)](#)].

Table 1: Adverse Reactions (≥1%) in at least one group in the PULSAR or PHOTON studies

Adverse Reactions	PULSAR			PHOTON		
	EYLEA HD q12	EYLEA HD q16	EYLEA 2q8	EYLEA HD q12	EYLEA HD q16	EYLEA 2q8
	n=335	n=338	n=336	n=328	n=163	n=167
Cataract ^a	4%	4%	4%	3%	6%	3%
Conjunctival hemorrhage ^a	3%	2%	1%	4%	4%	4%
Intraocular pressure increased ^a	4%	4%	2%	3%	1%	4%
Ocular discomfort/eye pain/eye irritation ^a	3%	3%	2%	4%	2%	4%
Vision blurred ^a	4%	6%	7%	3%	3%	4%
Vitreous floaters ^a	1%	4%	3%	5%	2%	3%
Vitreous detachment ^a	2%	3%	2%	4%	2%	1%
Corneal epithelium defect ^a	2%	2%	3%	3%	6%	1%
Retinal hemorrhage	3%	3%	4%	0	4%	1%
Intraocular inflammation ^a	1%	1%	1%	1%	0	1%
Retinal pigment epithelial tear/epitheliopathy ^a	2%	1%	2%	<1%	0	0
Vitreous hemorrhage	<1%	1%	1%	2%	1%	1%
Retinal Detachment ^a	1%	<1%	0	<1%	1%	0
Foreign body sensation in eyes ^a	1%	1%	2%	<1%	0	0
Retinal pigment epithelial detachment ^a	1%	1%	2%	0	0	0

^a. Represents grouping of related terms

Adverse drug reactions (ADRs) reported in <1% of participants treated with EYLEA HD were ocular hyperemia (includes adverse events of conjunctival hyperemia, conjunctival irritation, ocular hyperemia), lacrimation increased, eyelid edema, hypersensitivity (includes adverse events of rash, urticaria, pruritus), retinal tear and injection site hemorrhage.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with EYLEA HD have not been conducted in pregnant women. Aflibercept produced adverse embryofetal effects in rabbits, including external, visceral, and skeletal malformations. A fetal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects, systemic exposure

(based on AUC for free aflibercept) was approximately 0.9 -fold of the population pharmacokinetic estimated exposure in humans after an intravitreal dose of 8 mg (*see Data*).

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

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

Data

Animal Data

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

Adverse embryofetal effects included increased incidences of postimplantation loss and fetal malformations, including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia, gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, intestinal atresia, spina bifida, encephalomeningocele, heart and major vessel defects, and skeletal malformations (fused vertebrae, sternebrae, and ribs; supernumerary vertebral arches and ribs; and incomplete ossification). The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in these studies was 3 mg per kg. Aflibercept produced fetal malformations at all doses assessed in rabbits and the fetal NOAEL was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects in rabbits (0.1 mg per kg), systemic exposure (AUC) of free aflibercept was approximately 0.9-fold of the population pharmacokinetic estimated systemic exposure (AUC) in humans after an intravitreal dose of 8 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment, and for at least 4 months after the last intravitreal injection of EYLEA HD.

Infertility

There are no data regarding the effects of EYLEA HD on human fertility. Aflibercept adversely affected female and male reproductive systems in cynomolgus monkeys when administered by intravenous injection at a dose 91 times higher (based on AUC of free aflibercept) than the corresponding systemic level estimated based on population pharmacokinetic analysis in humans following an intravitreal dose of 8 mg. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. These findings were reversible within 20 weeks after cessation of treatment [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EYLEA HD in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In PULSAR, approximately 90% (604/673) of the patients in the HDq12 and HDq16 groups were 65 years of age or older and approximately 51% (343/673) were 75 years of age or older.

In PHOTON, approximately 44% (214/491) of the patients in the HDq12 and HDq16 groups were 65 years of age or older and approximately 10% (50/491) were 75 years of age or older.

10 OVERDOSAGE

Overdosing with increased injection volume may increase intraocular pressure. Therefore, in case of overdosage, intraocular pressure should be monitored and if deemed necessary by the treating physician, adequate treatment should be initiated.

11 DESCRIPTION

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

EYLEA HD (aflibercept) injection is a sterile, clear to slightly opalescent, and colorless to pale yellow solution. EYLEA HD is supplied as a sterile, aqueous solution for intravitreal injection in a single-dose glass vial designed to deliver 0.07 mL (70 microliters) of solution containing 8 mg of aflibercept in a buffer containing arginine hydrochloride (0.737 mg), histidine (0.04 mg),

L-histidine hydrochloride monohydrate (0.093 mg), polysorbate 20 (0.021 mg), sucrose (3.5 mg) and water for injection with a pH of 5.8. EYLEA HD does not contain an anti-microbial preservative.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

Increased retinal thickness, assessed by optical coherence tomography (OCT), is associated with nAMD and DME. Reductions in central subfield thickness (CST) were observed across all treatment arms throughout the two Phase 3 studies in nAMD and DME.

12.3 Pharmacokinetics

EYLEA HD is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD, or DME, following intravitreal administration of EYLEA HD, a fraction of the administered dose is expected to bind with endogenous VEGF in the eye to form an inactive aflibercept: VEGF complex. Once absorbed into the systemic circulation, aflibercept presents in the plasma as free aflibercept (unbound to VEGF) and a more predominant stable inactive form with circulating endogenous VEGF (i.e., aflibercept: VEGF complex).

Absorption/Distribution

As no relevant differences in pharmacokinetics between the nAMD and DME populations were observed based on a population pharmacokinetic analysis of the data, population pharmacokinetic estimated parameters are presented for the two populations combined. Following unilateral intravitreal administration of 8 mg aflibercept, the mean (SD) C_{\max} of free aflibercept in plasma was 0.30 (0.27) mg/L, and the median time to maximal concentration in plasma was 2.9 days. The accumulation of free aflibercept in plasma following three initial monthly intravitreal doses was minimal (mean accumulation ratio 1.2); subsequently, no further accumulation was observed.

The volume of distribution of free aflibercept following intravenous (I.V.) administration of aflibercept is approximately 7 L.

Metabolism/Elimination

Aflibercept is a therapeutic protein and no drug metabolism studies have been conducted. Aflibercept is expected to undergo elimination through both target-mediated disposition via binding to free endogenous VEGF and metabolism via proteolysis. The median time to reach non-quantifiable concentrations of free aflibercept in plasma for 8 mg administered intravitreally was 3.5 weeks.

Specific Populations

Renal and Hepatic Impairment

Population pharmacokinetic analysis revealed that systemic exposures to aflibercept in patients with mild to severe renal impairment (eGFR 15 to < 90 mL/min, estimated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation for eGFR) were similar to those with normal renal function. Mild hepatic impairment had no influence on systemic exposures to aflibercept compared to patients with normal hepatic function. No data for patients with moderate and severe hepatic impairment are available. No dose adjustment based on renal or hepatic impairment status is needed.

Other

No dosage adjustment is required for any of the populations that have been studied (e.g., age and race).

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies for other products.

During the 48-week treatment with aflibercept administered IVT, the incidence of anti-aflibercept antibody formation in the 8 mg treatment groups was 2.7% (25/937 participants with nAMD [PULSAR] or DME [PHOTON]).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept. Effects on male and female fertility were assessed as part of a 6-month study in monkeys with intravenous administration of aflibercept at weekly doses ranging from 3 to 30 mg per kg. Absent or irregular menses associated with alterations in female reproductive hormone levels and changes in sperm morphology and motility were observed at all dose levels. In addition, females showed decreased ovarian and uterine weight accompanied by compromised luteal development and reduction of maturing follicles. These changes correlated with uterine and vaginal atrophy. All changes were reversible within 20 weeks after cessation of treatment. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. Intravenous administration of the lowest dose

of aflibercept assessed in monkeys (3 mg per kg) resulted in systemic exposure (AUC) for free aflibercept that was 91 times higher than the population pharmacokinetic estimated systemic exposure in humans after an intravitreal dose of 8 mg.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at intravitreal doses of 2, 4 or 7 mg per eye. At the NOAEL of 0.5 mg per eye in monkeys, the systemic exposure (AUC) for free aflibercept was approximately 3 times higher than the population pharmacokinetic estimated exposure observed in humans after an intravitreal dose of 8 mg. Similar effects were not seen in clinical studies [*see Clinical Studies (14)*].

14 CLINICAL STUDIES

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

The safety and efficacy of EYLEA HD were assessed in a randomized, multi-center, double-masked, active-controlled study (PULSAR) in treatment-naïve patients with nAMD. A total of 1009 patients were treated and analyzed for efficacy (673 with EYLEA HD). Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to 1 of 3 treatment groups: 1) EYLEA HD administered every 12 weeks following 3 initial monthly doses (HDq12); 2) EYLEA HD administered every 16 weeks following 3 initial monthly doses (HDq16); 3) EYLEA 2 mg administered every 8 weeks (2q8) following 3 initial monthly doses. In the EYLEA HD groups, patients could be treated as frequently as every 8 weeks based on protocol-defined visual and anatomic criteria, starting at week 16. Patients ranged from 50 to 96 years of age with a mean of 74.5 years. At baseline, mean visual acuity was approximately 60 letters (range: 24 to 78 letters).

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in BCVA at week 48 as measured by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letter score.

Both HDq12 and HDq16 treatments were shown to be non-inferior and clinically equivalent to 2q8 treatment with respect to the change in BCVA score at week 48 using the pre-specified non-inferiority margin of 4 letters. In patients completing week 48, the mean number of injections administered were 5.2 in the HDq16 group (n=312), 6.1 in the HDq12 group (n=316) and 6.9 in the EYLEA q8 group (n=309). Detailed results from the analysis of the PULSAR study are shown in [Table 2](#) and [Figure 8](#) below.

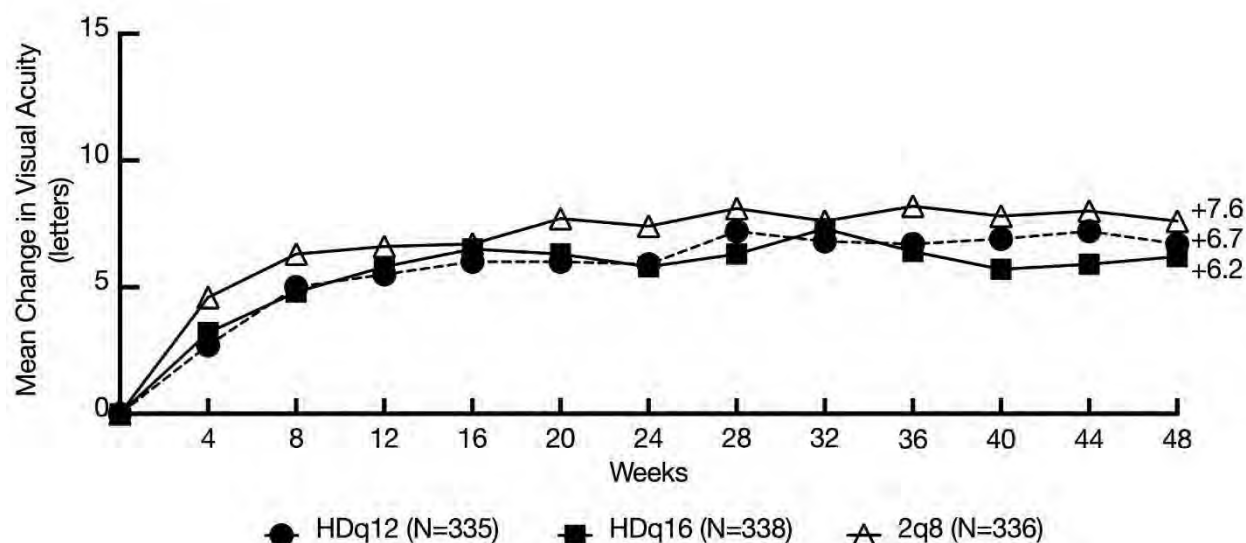
Efficacy results in all subgroups (e.g., age, gender, geographic region, ethnicity, race, baseline BCVA and lesion type) were consistent with those in the overall population.

Table 2: Efficacy Outcomes (Full Analysis Set) in PULSAR Study

Efficacy Outcomes	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Full Analysis Set ^a	N=335	N=338	N=336
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from baseline (SD) at week 48 ^b	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)	7.6 (12.2)
LS mean (SE) change from baseline ^c	6.1 (0.8)	5.9 (0.7)	7.0 (0.7)
Difference in LS mean (95% CI) ^c	-1.0 (-2.9, 0.9)	-1.1 (-3.0, 0.7)	

BCVA = Best Corrected Visual Acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD = Standard Deviation; LS = Least Square; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

- a. Full Analysis Set (FAS) includes all randomized patients who received at least 1 dose of study medication
- b. Observed values at week 48: n=299 for HDq12; n=289 for HDq16; n=285 for 2q8
- c. Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively, with two-sided 95% CIs

Figure 8: Mean Change from Baseline in BCVA as measured by ETDRS Letter Score by Visits through Week 48 (Observed Cases)

14.2 Diabetic Macular Edema (DME)

The safety and efficacy of EYLEA HD was assessed in a randomized, multi-center, double-masked, active-controlled study (PHOTON) in patients with DME involving the center of the macula. A total of 658 patients were treated and analyzed for efficacy (491 with EYLEA HD). Patients were randomly assigned in a 2:1:1 ratio to 1 of 3 treatment groups: 1) EYLEA HD administered every 12 weeks following 3 initial monthly doses (HDq12); 2) EYLEA HD

administered every 16 weeks following 3 initial monthly doses (HDq16); 3) EYLEA 2 mg administered every 8 weeks (2q8) following 5 initial monthly doses. In the EYLEA HD groups, patients could be treated as frequently as every 8 weeks based on protocol-defined visual and anatomic criteria, starting at week 16. Patient ages ranged from 24 to 90 years with a mean of 62.3 years. A total of 44% of patients were previously treated for DME. At baseline, the overall mean visual acuity was 63 letters (range: 24 to 79 letters).

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in BCVA at week 48 as measured by the ETDRS letter score. Both HDq12 and HDq16 treatments were shown to be non-inferior and clinically equivalent to 2q8 treatment with respect to the change in BCVA score at week 48 using the pre-specified non-inferiority margin of 4 letters. In patients completing week 48, the mean number of injections administered were 5.0 in the HDq16 group (n=155), 6.0 in the HDq12 group (n=298) and 7.9 in the EYLEA q8 group (n=156). Detailed results from the analysis of the PHOTON study are shown in [Table 3](#) and [Figure 9](#) below.

Table 3: Efficacy Outcomes (Full Analysis Set) in PHOTON Study

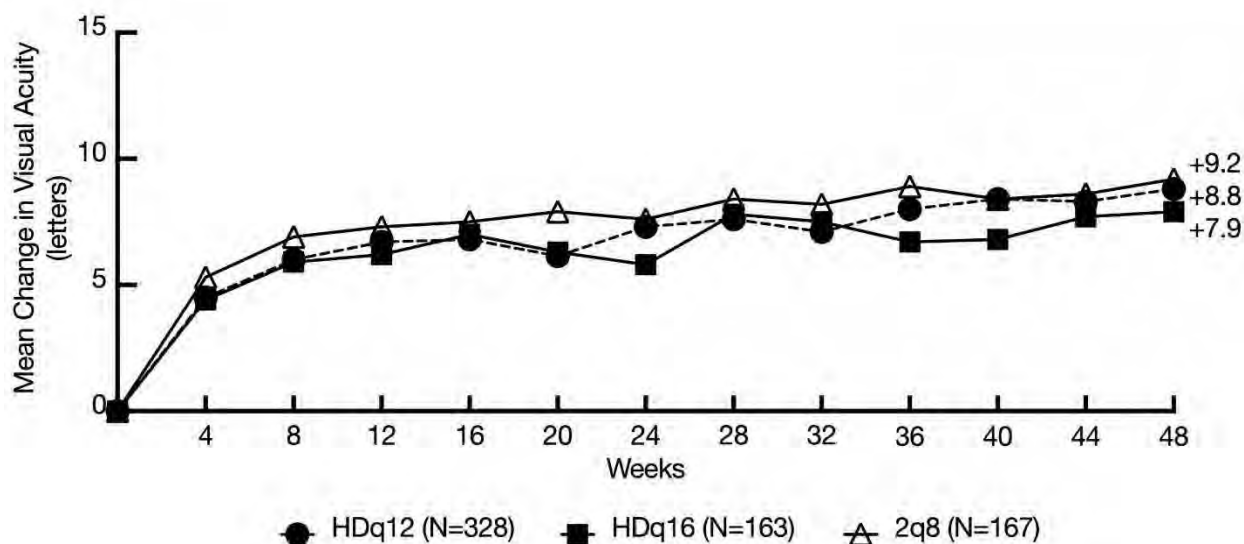
Efficacy Outcomes	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Full Analysis Set ^a	N=328	N=163	N=167
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from baseline (SD) at week 48 ^b	8.8 (9.0)	7.9 (8.4)	9.2 (9.0)
LS mean (SE) change from baseline ^c	8.1 (0.6)	7.2 (0.7)	8.7 (0.7)
Difference in LS mean (95% CI) ^c	-0.6 (-2.3, 1.1)	-1.4 (-3.3, 0.4)	

BCVA = Best Corrected Visual Acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SD = Standard Deviation; LS = Least Square; SE = Standard Error; CI = Confidence Interval; MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements.

- a. FAS includes all randomized patients who received at least 1 dose of study medication
- b. Observed values at week 48: n=277 for HDq12; n=149 for HDq16; n=150 for 2q8
- c. Estimate based on the MMRM model, was computed for the differences of HDq12 minus 2q8 and HDq16 minus 2q8, respectively with two-sided 95% CIs

Efficacy results in all subgroups (e.g., age, gender, geographic region, ethnicity, race, baseline, BCVA, baseline CRT and prior DME treatment) were consistent with those in the overall population.

Figure 9: Mean Change from Baseline in BCVA as measured by ETDRS Letter Score by Visits through Week 48 (Observed Cases)



14.3 Diabetic Retinopathy (DR)

Efficacy and safety data of EYLEA HD in diabetic retinopathy (DR) are derived from the PHOTON study.

In the PHOTON study, a key efficacy outcome was the change in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Diabetic Retinopathy Severity Scale (ETDRS-DRSS). Each EYLEA HD group was compared to the 2q8 group using a NI margin of 10%.

The ETDRS-DRSS score was assessed at baseline and approximately every 3 months thereafter for the duration of the study [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. Baseline ETDRS-DRSS scores were generally balanced across treatment groups.

Results from the analysis of ETDRS-DRSS scores at week 48 in the PHOTON study are shown in [Table 4](#) below:

Table 4: Proportion of Patients Who Achieved a ≥ 2 -Step Improvement from Baseline in the ETDRS-DRSS Score at Week 48 (Full Analysis Set) in PHOTON

Efficacy Outcomes	EYLEA HDq12	EYLEA HDq16	EYLEA 2q8
Full Analysis Set ^a	N=328	N=163	N=167
Proportion of patients with a ≥ 2 -step improvement on ETDRS-DRSS from Baseline (%) ^b	29%	20%	27%
Difference ^c (%) (95% CI)	2% (-6.6, 10.6)	-8% (-16.9, 1.8)	

Missing or non-gradable post-baseline ETDRS-DRSS values were imputed using the last gradable ETDRS-DRSS values. Patients were considered as non-responders if all post-baseline measurements were missing or non-gradable. Missing or ungradable baseline was not included in the denominator.

- a. FAS includes all randomized patients who received at least 1 dose of study medication
- b. Last observation carried forward
- c. Difference with confidence interval (CI) was calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme

The EYLEA HDq16 did not meet the non-inferiority criteria for the proportion of patients with a ≥ 2 -step improvement on ETDRS-DRSS and is not considered clinically equivalent to EYLEA administered every 8 weeks.

Results of the subgroups (e.g., age, gender, race, ethnicity, baseline BCVA and prior DME treatment) on the proportion of patients who achieved a ≥ 2 -step improvement on the ETDRS-DRSS from baseline to week 48 were, in general, consistent with those in the overall population.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

EYLEA HD (aflibercept) is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution supplied in the following presentations [see [Dosage and Administration \(2.5\)](#) and [\(2.6\)](#)]. Each vial is for single eye use only. Discard unused portion.

NDC NUMBER	CARTON TYPE	CARTON CONTENTS
61755-050-01	Vial Kit with Injection Components	<ul style="list-style-type: none">• one EYLEA HD 8 mg (0.07 mL of a 114.3 mg/mL solution), single-dose glass vial• one 18-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle for withdrawal of the vial contents• one 30-gauge x ½-inch injection needle for intravitreal injection• one 1-mL syringe for administration• one Prescribing Information
61755-051-01	Vial Only	<ul style="list-style-type: none">• one EYLEA HD 8 mg (0.07 mL of a 114.3 mg/mL solution) single-dose glass vial• one Prescribing Information

16.2 Storage and Handling

Refrigerate EYLEA HD at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Do not use beyond the date stamped on the carton and container label. Store in the original carton until time of use to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

In the days following EYLEA HD administration, patients are at risk of developing endophthalmitis or retinal detachment. If the eye becomes red, sensitive to light, painful, or develops a change in vision, advise patients and/or caregivers to seek immediate care from an ophthalmologist [see [Warnings and Precautions \(5.1\)](#)].

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with EYLEA HD and the associated eye examinations [see [Adverse Reactions \(6\)](#)]. Advise patients not to drive or use machinery until visual function has recovered sufficiently.

REGENERON

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

U.S. License Number 1760

For patent information: <https://www.regeneron.com/downloads/us-patent-products.pdf>

EYLEA is a registered trademark of Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

©2023, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

Date: August 2023

EYLEA 114.3mg/mL 注射液

米国添付文書

米国食品医薬品局ウェブサイト 2023 年 8 月掲載版

本添付文書の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 11

主要な処方情報（要約）

以下の処方情報の要約には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要な情報が全て記載されているわけではありません。本剤の全処方情報を参照ください。

EYLEA™ HD（アフリベルセプト）注射液

硝子体内投与用

米国における初回承認：2011 年

効能・効果

本剤は VEGF 阻害剤であり、以下の適応症を有する患者への治療に用いられる。

- ・ 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）(1.1)
- ・ 糖尿病黄斑浮腫（DME）(1.2)
- ・ 糖尿病網膜症（DR）(1.3)

用法・用量

新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）

- ・ 本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～16 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。(2.2)

糖尿病黄斑浮腫（DME）

- ・ 本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～16 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。(2.3)

糖尿病網膜症（DR）

- ・ 本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～12 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。(2.4)

剤形及び濃度

注射液：8mg 投与（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）単回使用、バイアル(3)

禁忌

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

警告及び使用上の注意

- ・ 硝子体内投与後、眼内炎及び網膜剥離があらわれることがあるので、眼内炎及び網膜剥離を示唆する症状があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に指導し、管理を適切に行うこと。(5.1)

- ・ 硝子体内投与後 60 分以内に眼圧上昇が認められている。(5.2)
- ・ VEGF 阻害剤の硝子体内投与後、動脈血栓塞栓症が発現するおそれがある。(5.3)

副作用

本剤投与後に報告されている主な副作用（3%以上）は、白内障、結膜出血、眼圧上昇、眼部不快感／眼痛／眼刺激、霧視、硝子体浮遊物、硝子体剥離、角膜上皮欠損及び網膜出血であった。(6.1)

副作用と疑われる症状があらわれた場合は、以下の連絡先に報告すること。

Regeneron：1-855-395-3248

又は

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

セクション 17：患者への情報提供も併せて参照すること。

2023 年 8 月改訂

全処方情報：目次*

1 効能・効果

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
- 1.2 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 1.3 糖尿病網膜症（DR）

2 用法・用量

- 2.1 重要な投与時の指示
- 2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
- 2.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 2.4 糖尿病網膜症（DR）
- 2.5 投与準備
- 2.6 投与手技

3 剤形及び濃度

4 禁忌

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

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 眼内炎及び網膜剥離
- 5.2 眼圧上昇
- 5.3 血栓塞栓症

6 副作用

- 6.1 臨床成績

8 特定集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 女性及び男性の生殖能力を有する者
- 8.4 小児
- 8.5 高齢者

10 過量投与

- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
 - 12.6 免疫原性
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性・変異原性・生殖能障害
 - 13.2 動物における毒性及び／又は薬理
- 14 臨床試験
 - 14.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
 - 14.2 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 14.3 糖尿病網膜症（DR）
- 16 剤形・包装／貯法及び取り扱い方法
 - 16.1 剤形・包装
 - 16.2 貯法及び取り扱い方法
- 17 患者への情報提供

*全処方情報に記載されていないセクション及びサブセクションは表示されていません

全処方情報：内容

1 効能・効果

本剤は以下の適応症の治療に用いられる。

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）
- 1.2 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 1.3 糖尿病網膜症（DR）

2 用法・用量

2.1 重要な投与時の指示

硝子体内投与に用いる。資格を有する医師のみが本剤を投与すること。

5 ミクロンの無菌フィルター針（18-ゲージ×1½-インチ）、1mL のルアーロック注射器と 30-ゲージ×½-インチ無菌注射針が必要。

本剤のパッケージは下記の通り

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

[剤形・包装／貯法及び取り扱い方法を参照（16）]

2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（nAMD）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～16 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。

2.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～16 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。

2.4 糖尿病網膜症（DR）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 8mg（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）である。最初の 3 回は 4 週ごと（およそ 28 日±7 日ごと）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8～12 週±1 週ごとに 1 回、硝子体内注射により投与する。

2.5 投与準備

本ガラス製バイアルは、1 回（片眼）のみの使用とする。未使用の注射液は廃棄すること。本剤には抗菌保存剤は含まれていない。1 つのバイアルから複数投与分を採液すると汚染及びその後の感染症のリスクが高まる。

パッケージやその注射用備品の使用期限が切れている、損傷している又は開封されている場合には使用しないこと。

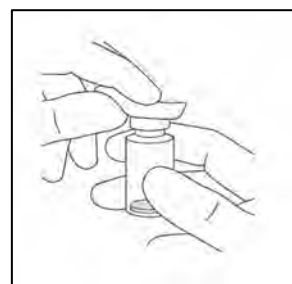
アフリベルセプトの濃度が正しいことを、バイアルのラベルを見て確認すること。

- 硝子体内注射を準備する。以下の医療機器は一回のみの使用とする 5 ミクロンの無菌フィルター針（18-ゲージ×1½-インチ）
 - 1mL の無菌ルアーロック注射器（0.07mL 標線付きのもの）
 - 無菌注射針（30 ゲージ×½-インチ）
1. 非経口製剤は、薬液及び容器に問題がないことを確認し、投与前に目視より、微粒子又は変色の有無について確認を行う。微粒子、混濁、又は変色が認められる場合には**使用しない**こと。
 2. プラスチック製の保護キャップを取る。（図 1）



(図 1)

3. バイアルのゴム栓の外側をアルコール綿でふく。(図 2)



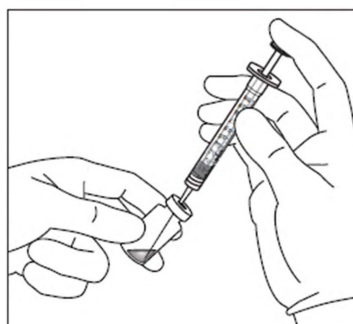
(図 2)

4. 4～11 のステップは無菌的操作で行うこと。18 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルター付き採液針と 1mL シリンジをパッケージから取り出し、採液針をルアーロックシリンジの先にねじって取り付ける。(図 3)

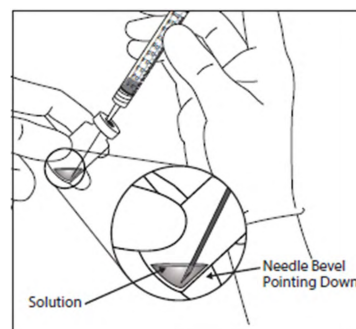


(図 3)

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



(図 4a)



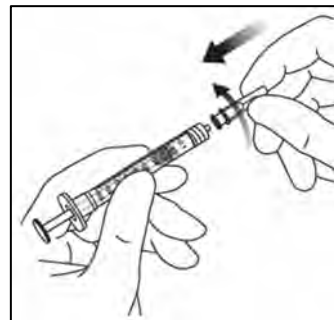
(図 4b)

7. 採液針に薬液が残らないよう、プランジャーロッドを十分にひく。

8. 採液針を取り外し、適切な方法で廃棄する。

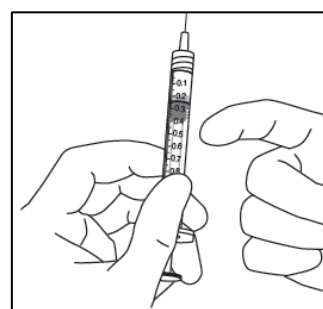
注意：採液針は硝子体内投与には**使用しない**こと。

9. 30 ゲージ×0.5 インチの注射針をパッケージから取り出し、針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。（図 5）



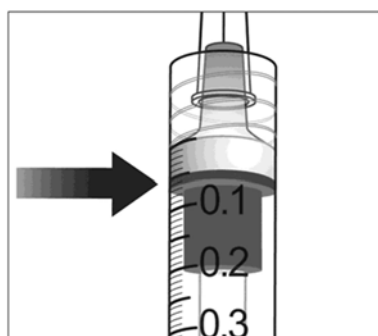
(図 5)

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

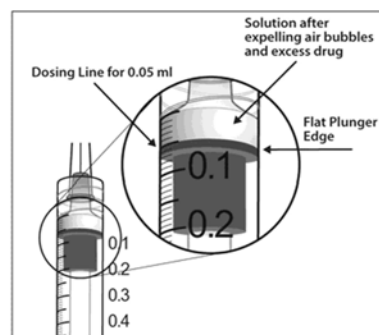


(図 6)

11. 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャーの先端がシリンジの 0.07mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。（図 7a 及び 7b）



(図 7a)



(図 7b)

2.6 投与手技

硝子体内注射は、管理された無菌条件下で行うこと。手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、滅菌ドレープ、滅菌開瞼器（又はこれに相当するもの）を使用すること。注射前に、麻酔及び局所的広域抗菌点眼剤の投与を適切に行うこと。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺針を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）が認められた場合には、直ちに報告するよう患者及び／又は介護者に指導すること。[患者への情報提供(17)を参照]

各バイアルは1回（片眼）のみ使用すること。対側眼の治療が必要な場合には新たなバイアルを使用し、投与前に滅菌野（シリンジ、手袋、ドレープ、開瞼器、フィルター、及び注射針）を取り替えること。

注射後、未使用の注射液又は廃棄物は自治体の規則に従って廃棄すること。

3 剤形及び濃度

本剤は透明からわずかに乳白色、無色から微黄色澄明の水溶液。

注射液：8mg 投与（114.3mg/mL 溶液を 0.07mL 投与）、単回投与用のガラス製バイアルに充填されている。

4 禁忌

4.1 眼又は眼周囲の感染症

眼又は眼周囲に感染のある患者には投与しないこと。

4.2 活動性眼内炎

眼内に活動性炎症のある患者には投与しないこと。

4.3 過敏症

アフリベルセプト又は本剤の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。過敏症から発疹、そう痒症、蕁麻疹、重度のアナフィラキシー性の／アナフィラキシー様の反応、もしくは重度の眼内炎症を引き起こす可能性がある。

5 警告及び使用上の注意

5.1 眼内炎及び網膜剥離

本剤の投与を含め、硝子体内注射と眼内炎及び網膜剥離との関連が認められている〔副作用（6.1）を参照〕。常に適切な無菌的注射操作により、本剤の投与を行うこと。眼内炎又は網膜剥離を示唆する兆候又は症状があらわれた場合には、直

ちに報告するよう患者又は介護者に指導し、適切な管理を行うこと〔用法・用量（2.6）及び患者への情報提供（17）を参照〕。

5.2 眼圧上昇

本剤の投与も含め、硝子体内投与後 60 分以内に急激な眼圧の上昇が認められている〔副作用（6.1）を参照〕。また血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤の反復的硝子体内投与後に、持続的な眼圧の上昇も報告されている。眼圧上昇及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと〔用法・用量（2.6）を参照〕。

5.3 血栓塞栓症

本剤の投与も含め、VEGF 阻害剤の硝子体内投与後に、動脈血栓塞栓症（ATE）が発現するおそれがある。ATE とは、非致死的な脳卒中、非致死的な心筋梗塞、又は血管死（死因が不明なものも含む）と定義されている。滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験（PULSAR 試験）におけるベースラインから 48 週目までの ATE の発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 0.4%（例数 673 例中 3 例）であるのに対しアイリーア 2mg の投与を受けた患者では 1.5%（例数 336 例中 5 例）であった。DME を有する患者を対象とした臨床試験（PHOTON 試験）におけるベースラインから 48 週目までの ATE 発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 3.1%（491 例中 15 例）であるのに対しアイリーア 2mg の投与を受けた患者では 3.6%（167 例中 6 例）であった。

6 副作用

以下の潜在的に重篤な副作用については、それぞれのセクションに記述。

- ・ 過敏症〔禁忌（4.3）〕
- ・ 眼内炎及び網膜剥離〔警告及び使用上の注意（5.1）〕
- ・ 眼圧上昇〔警告及び使用上の注意（5.2）〕
- ・ 血栓塞栓症〔警告及び使用上の注意（5.3）〕

6.1 臨床成績

臨床試験の実施条件は多種多様であるため、異なる薬剤の臨床試験で認められたそれぞれの副作用発生率を直接比較することは不可能であり、実施医療における発現率を反映していない可能性がある。

本剤投与を行った 2 つの臨床試験において、合計 1,164 例が本剤の投与を受け、503 例がアイリーア 2mg の投与を受けた。本剤投与を受けた患者に報告された主な副作用（3%以上）は、白内障、結膜出血、眼圧上昇、眼部不快感／眼痛／眼刺激、霧視、硝子体浮遊物、硝子体剥離、角膜上皮欠損、及び網膜出血であった。以下のデータは、本剤とアイリーア 2 mg の比較対照試験（PULSAR 試験 及び PHOTON 試験：48 週間）におけるデータを反映したものである〔臨床試験（14.1、14.2）を参照〕。

表 1 : PULSAR 又は PHOTON 試験の 1 投与群以上で認められた副作用（1%以上）

副作用	PULSAR			PHOTON		
	EYLEA HD q12	EYLEA HD q16	EYLEA 2q8	EYLEA HD q12	EYLEA HD q16	EYLEA 2q8
	n=335	n=338	n=336	n=328	n=163	n=167
白内障 ^a	4%	4%	4%	3%	6%	3%
結膜出血 ^a	3%	2%	1%	4%	4%	4%
眼圧上昇 ^a	4%	4%	2%	3%	1%	4%
眼部不快感／眼痛／眼刺激 ^a	3%	3%	2%	4%	2%	4%
霧視 ^a	4%	6%	7%	3%	3%	4%
硝子体浮遊物 ^a	1%	4%	3%	5%	2%	3%
硝子体剥離 ^a	2%	3%	2%	4%	2%	1%
角膜上皮欠損 ^a	2%	2%	3%	3%	6%	1%
網膜出血	3%	3%	4%	0	4%	1%
眼内炎症 ^a	1%	1%	1%	1%	0	1%
網膜色素上皮裂孔／網膜色素 上皮症 ^a	2%	1%	2%	<1%	0	0
硝子体出血	<1%	1%	1%	2%	1%	1%
網膜剥離 ^a	1%	<1%	0	<1%	1%	0
眼の異物感 ^a	1%	1%	2%	<1%	0	0
網膜色素上皮剥離 ^a	1%	1%	2%	0	0	0

a. 関連用語のグループ化

本剤の治療を受けた患者の 1%未満に見られる副作用として、眼充血（結膜充血、結膜刺激、眼充血などの有害事象を含む）、流涙増加、眼瞼浮腫、過敏症（発疹、蕁麻疹、そう痒症などの有害事象を含む）、網膜裂孔、及び注射部位出血が報告されている。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦

リスク要約

妊婦を対象とした本剤の適切かつよく管理された試験は実施されていない。アフリベルセプトは、ウサギの胚胎児に有害な影響を与え、外表奇形、内臓奇形、骨格奇形などが認められた。胎児の無毒性量（NOAEL）は確認されなかった。胚胎児に有害な影響を及ぼすことが示された最低用量では、全身曝露量（遊離アフリベルセプトの AUC に基づく）は、アフリベルセプト 8mg の単回硝子体内投与後にヒトで観察された母集団薬物動態法（PPK）による推定曝露の約 0.9 倍であった〔データ参照〕。

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

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

データ

動物のデータ

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

胚・胎児への有害作用として着床後損失率の増加、及び全身浮腫、臍ヘルニア、横隔膜ヘルニア、腹壁破裂、口蓋裂、欠指、腸管閉鎖、二分脊髄、脳髄膜瘤、心臓・主要血管障害などの胎児奇形、さらに骨格奇形（椎骨、胸骨分節及び肋骨の癒合、過剰椎弓及び過剰肋骨、不完全骨化）が認められた。これらの試験における母動物に対する無毒性量（NOAEL）は 3mg/kg であった。ウサギにアフリベルセプトを投与したとき、すべての用量で胎児奇形が認められ、胎児に対する NOAEL は同定されなかった。ウサギで胚胎児に有害な影響を及ぼすことが示された最低用量（0.1mg/kg）では、遊離アフリベルセプトの全身曝露（AUC）は、8mg の硝子体内単回投与後にヒトで観察された PPK による推定全身曝露（AUC）の約 0.9 倍であった。

8.2 授乳婦

リスク要約

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

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

8.3 女性及び男性の生殖能力を有する者

避妊

妊娠の可能性のある女性は、初回投与前、治療中、および最終の本剤の硝子体内注射後少なくとも 4 ヶ月間は有効な避妊法を用いることが推奨されている。

不妊症

ヒトの受胎に対する本剤の影響に関するデータはない。アフリベルセプトをヒトに 8 mg硝子体内投与した時の PPK 解析に基づく推定全身性吸収率の約 91 倍（遊離アフリベルセプトの AUC に基づく）の用量を雌雄のカニクイザルに静脈内投与した場合、生殖能力に有害な影響を及ぼした。無毒性量（NOAEL）は確認されなかった。これらの所見は投与中止後 20 週以内に回復した〔非臨床毒性（13.1）を参照〕。

8.4 小児

本剤の小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

PULSAR 試験では、本剤 q12 及び q16 投与群における患者の約 90%（604/673 例）が 65 歳以上、約 51%（343/673 例）が 75 歳以上であった。

PHOTON 試験では、本剤 q12 及び q16 投与群における患者の約 44%（214/491 例）が 65 歳以上、約 10%（50/491 例）が 75 歳以上であった。

10 過量投与

投与容量の増加に伴う過量投与により眼圧が上昇することがある。過量投与時は眼圧上昇の有無を観察し、担当医師が必要と判断した場合には適切な治療を行うこと。

11 組成・性状

アフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに融合した組換えたん白質であり、硝子体内投与用に処方された

等張性溶液である。アフリベルセプトは二量体糖たん白質で、総分子量の 15%に相当する糖鎖付加分を含めると総分子量は 115kDa になる。またアフリベルセプトは遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いて製造される。

アイリーア硝子体内注射液は、無菌性の透明からわずかに乳白色、無色から微黄色澄明の水溶液で、単回硝子体内投与用のガラス製バイアルに充填されており、1 回の投与量である 0.07mL (70 μ L)（アフリベルセプトとして 8mg）が使用できる。添加物としてアルギニン塩酸塩（0.737mg）、ヒスチジン（0.04mg）、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（0.093mg）ポリソルベート 20（0.021mg）、精製白糖（3.5mg）含まれており、pH は 5.8 である）本剤には抗菌保存剤は含まれていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

EYLEA® (aflibercept) Injection, for intravitreal use

Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.6, 2.8)

8/2022

INDICATIONS AND USAGE

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

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

DOSAGE AND ADMINISTRATION

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

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

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 2 mg/0.05 mL solution in a single-dose pre-filled syringe (3)
- Injection: 2 mg/0.05 mL solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

ADVERSE REACTIONS

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

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

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 8/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

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

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Injection Instructions
- 2.2 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 2.3 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)
- 2.4 Diabetic Macular Edema (DME)
- 2.5 Diabetic Retinopathy (DR)
- 2.6 Preparation for Administration - [Pre-filled Syringe](#)
- 2.7 Preparation for Administration - Vial
- 2.8 Injection Procedure

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS**

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

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments
- 5.2 Increase in Intraocular Pressure
- 5.3 Thromboembolic Events

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Immunogenicity

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.2 Lactation

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)
- 14.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)
- 14.3 Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO)
- 14.4 Diabetic Macular Edema (DME)
- 14.5 Diabetic Retinopathy (DR)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EYLEA is indicated for the treatment of:

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

1.2 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

1.3 Diabetic Macular Edema (DME)

1.4 Diabetic Retinopathy (DR)

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Injection Instructions

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

Pre-filled Syringe: A 30-gauge \times ½-inch sterile injection needle is needed but not provided.

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

EYLEA is available packaged as follows:

- Pre-filled Syringe
- Vial Kit with Injection Components (filter needle, syringe, injection needle)

[see [How Supplied/Storage and Handling \(16\)](#)].

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

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days, monthly) for the first 12 weeks (3 months), followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [see [Clinical Studies \(14.1\)](#)]. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 12 weeks (3 months). Although not as effective as the recommended every 8 week dosing regimen, patients may also be treated with one dose every 12 weeks after one year of effective therapy. Patients should be assessed regularly.

2.3 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

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

2.4 Diabetic Macular Edema (DME)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days, monthly) for the first 5 injections, followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (approximately every 25 days, monthly), additional efficacy was not demonstrated in most patients when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks [*see Clinical Studies (14.4)*]. Some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 20 weeks (5 months).

2.5 Diabetic Retinopathy (DR)

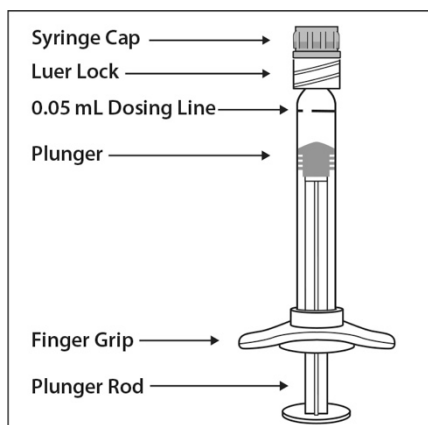
The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days, monthly) for the first 5 injections, followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). Although EYLEA may be dosed as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

2.6 Preparation for Administration - Pre-filled Syringe

The EYLEA pre-filled glass syringe is sterile and for single use only. It should be inspected visually prior to administration. **Do not** use if particulates, cloudiness, or discoloration are visible, or if the package is open or damaged. The appearance of the syringe cap on the pre-filled syringe may vary (for example, color and design). **Do not** use if any part of the pre-filled syringe is damaged or if the syringe cap is detached from the Luer lock.

The intravitreal injection should be performed with a 30-gauge x ½-inch injection needle (not provided).

The pre-filled syringe contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept (equivalent to 50 microliters). **The excess volume must be discarded prior to the administration.**

PRE-FILLED SYRINGE DESCRIPTION – Figure 1:

Use aseptic technique to carry out the following steps:

1. PREPARE

When ready to administer EYLEA, open the carton and remove sterilized blister pack. Carefully peel open the sterilized blister pack ensuring the sterility of its contents. Keep the syringe in the sterile tray until you are ready for assembly.

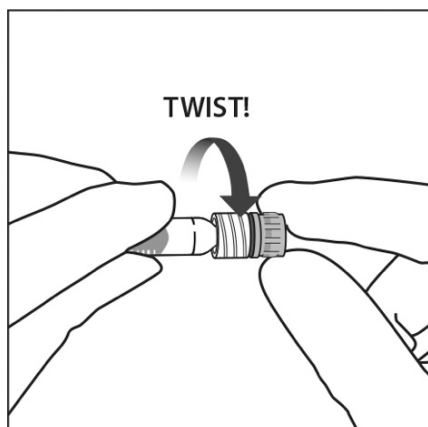
2. REMOVE SYRINGE

Using aseptic technique, remove the syringe from the sterilized blister pack.

3. TWIST OFF SYRINGE CAP

Twist off (do not snap off) the syringe cap by holding the syringe in one hand and the syringe cap with the thumb and forefinger of the other hand (see [Figure 2](#)).

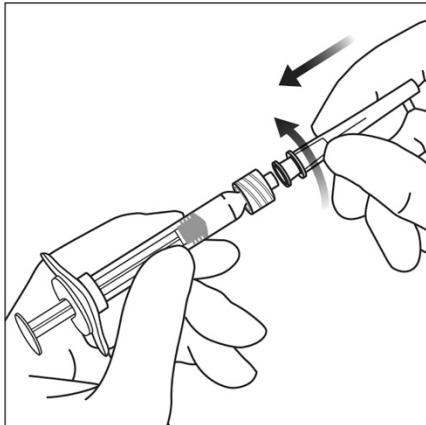
Note: To avoid compromising the sterility of the product, do not pull back on the plunger.

Figure 2:

4. ATTACH NEEDLE

Using aseptic technique, firmly twist a 30-gauge x ½-inch injection needle onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 3](#)).

Figure 3:

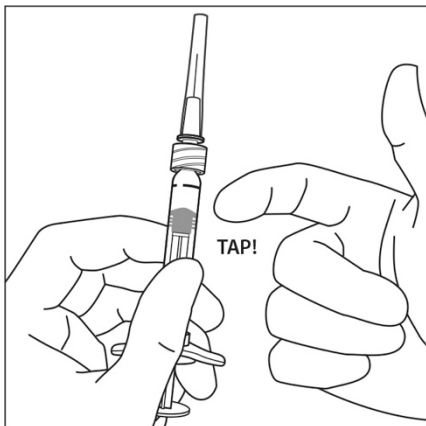


Note: When ready to administer EYLEA, remove the plastic needle shield from the needle.

5. DISLODGE AIR BUBBLES

Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see [Figure 4](#)).

Figure 4:



6. EXPEL AIR AND SET THE DOSE

To eliminate all bubbles and to expel excess drug, slowly depress the plunger rod to align the plunger dome edge (see [Figure 5a](#)) with the black dosing line on the syringe (equivalent to 50 microliters) (see [Figure 5b](#)).

Figure 5a:

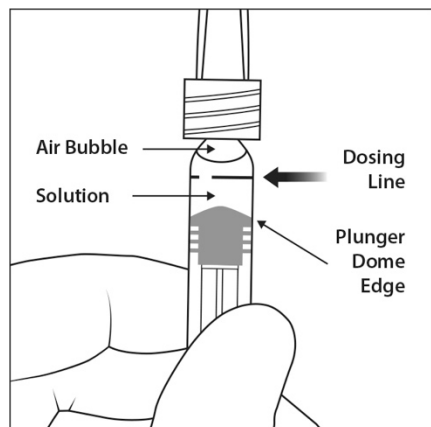
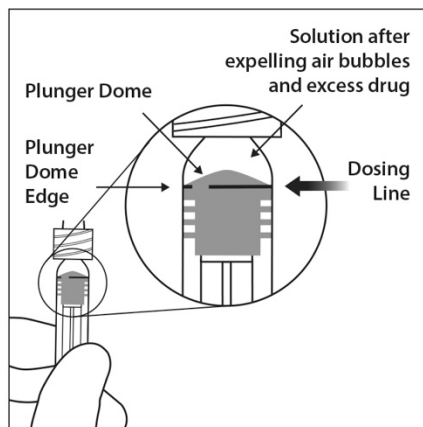


Figure 5b:



7. The pre-filled syringe is for single use only. After injection any unused product must be discarded.

2.7 Preparation for Administration - Vial

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

The glass vial is for single use only.

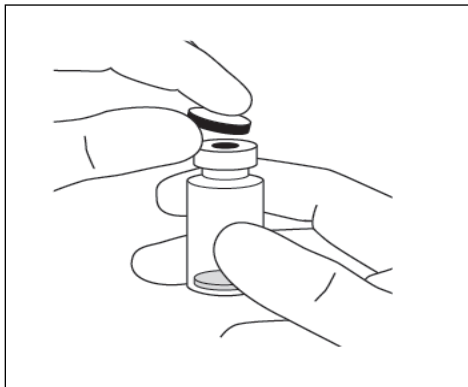
Use aseptic technique to carry out the following preparation steps:

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

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

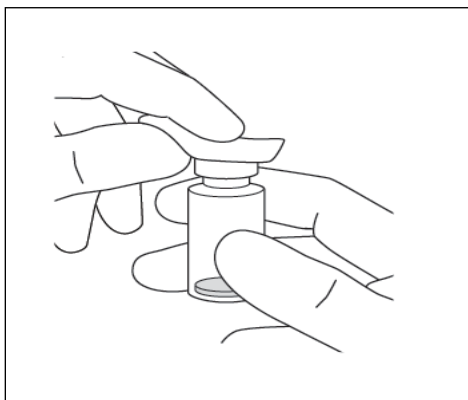
1. Remove the protective plastic cap from the vial (see [Figure 6](#)).

Figure 6:



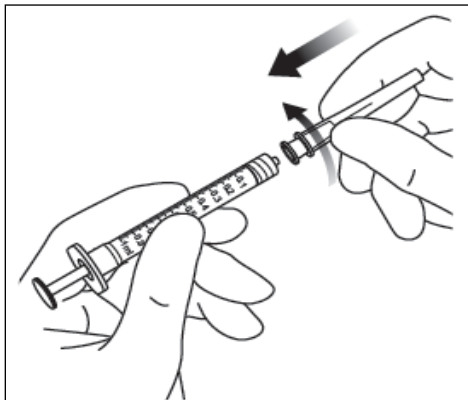
2. Clean the top of the vial with an alcohol wipe (see [Figure 7](#)).

Figure 7:

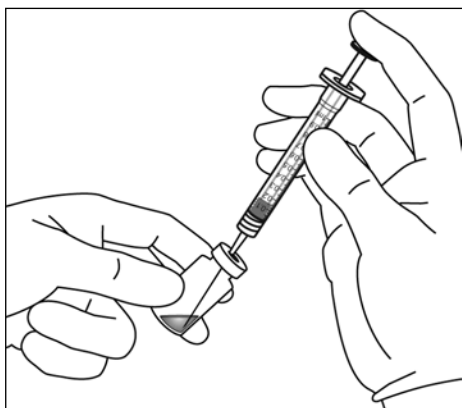
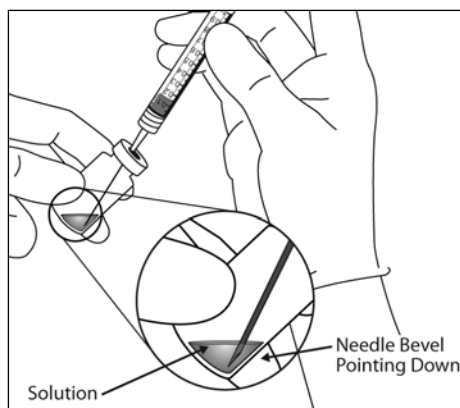


3. Remove the 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle and the 1-mL syringe from their packaging. Attach the filter needle to the syringe by twisting it onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 8](#)).

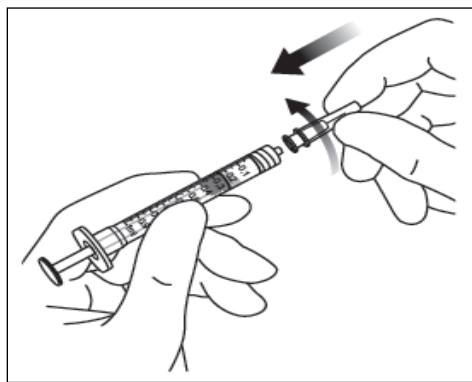
Figure 8:



4. Push the filter needle into the center of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.
5. Using aseptic technique withdraw all of the EYLEA vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid (see [Figure 9a](#) and [Figure 9b](#)).

Figure 9a:**Figure 9b:**

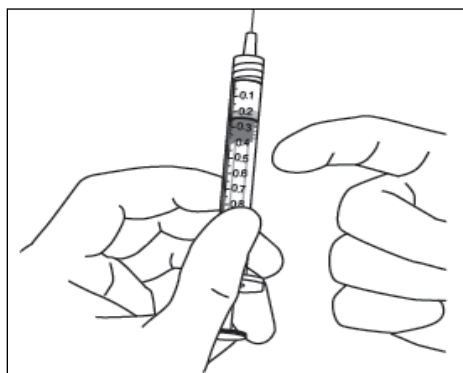
6. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
7. Remove the filter needle from the syringe and properly dispose of the filter needle.
Note: Filter needle is **not** to be used for intravitreal injection.
8. Remove the 30-gauge x 1/2-inch injection needle from its packaging and attach the injection needle to the syringe by firmly twisting the injection needle onto the Luer lock syringe tip (see [Figure 10](#)).

Figure 10:

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

10. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top (see [Figure 11](#)).

Figure 11:



11. To eliminate all of the bubbles and to expel excess drug, SLOWLY depress the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.05 mL on the syringe (see [Figure 12a](#) and [Figure 12b](#)).

Figure 12a:

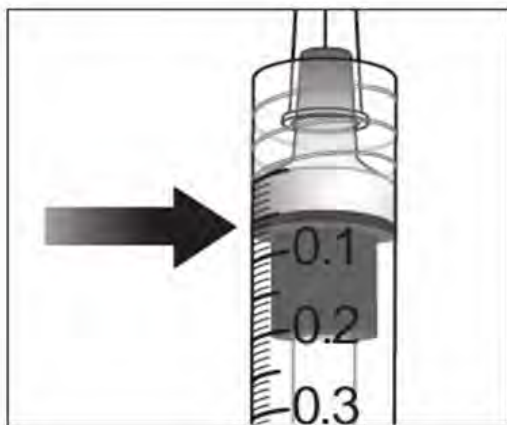
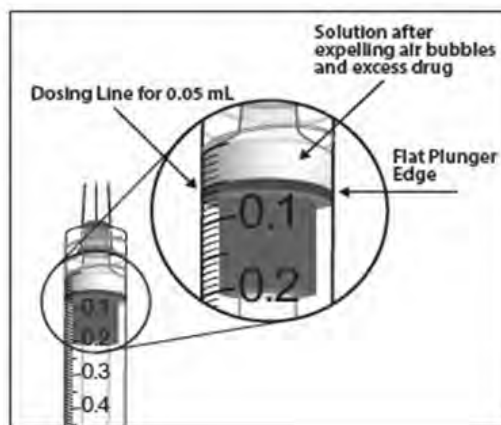


Figure 12b:



2.8 Injection Procedure

The intravitreal injection procedure should be carried out under controlled aseptic conditions, which include surgical hand disinfection and the use of sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent). Adequate anesthesia and a topical broad-spectrum microbicide should be given prior to the injection.

Pre-filled syringe: Inject by pressing the plunger carefully and with constant pressure. Do not apply additional pressure once the plunger has reached the bottom of the syringe. A small

residual volume may remain in the syringe after a full dose has been injected. This is normal. **Do not administer any residual solution observed in the syringe.**

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

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

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

After injection, any unused product must be discarded.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EYLEA is a clear, colorless to pale yellow solution available as:

- Injection: 2 mg/0.05 mL in a single-dose pre-filled glass syringe
- Injection: 2 mg/0.05 mL in a single-dose glass vial

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Ocular or Periocular Infections

EYLEA is contraindicated in patients with ocular or periocular infections.

4.2 Active Intraocular Inflammation

EYLEA is contraindicated in patients with active intraocular inflammation.

4.3 Hypersensitivity

EYLEA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to aflibercept or any of the excipients in EYLEA. Hypersensitivity reactions may manifest as rash, pruritus, urticaria, severe anaphylactic/anaphylactoid reactions, or severe intraocular inflammation.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Endophthalmitis and Retinal Detachments

Intravitreal injections, including those with EYLEA, have been associated with endophthalmitis and retinal detachments [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Proper aseptic injection technique must always be used when administering EYLEA. Patients should be instructed to report any

symptoms suggestive of endophthalmitis or retinal detachment without delay and should be managed appropriately [see [Dosage and Administration \(2.8\)](#) and [Patient Counseling Information \(17\)](#)].

5.2 Increase in Intraocular Pressure

Acute increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including with EYLEA [see [Adverse Reactions \(6.1\)](#)]. Sustained increases in intraocular pressure have also been reported after repeated intravitreal dosing with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. Intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head should be monitored and managed appropriately [see [Dosage and Administration \(2.8\)](#)].

5.3 Thromboembolic Events

There is a potential risk of arterial thromboembolic events (ATEs) following intravitreal use of VEGF inhibitors, including EYLEA. ATEs are defined as nonfatal stroke, nonfatal myocardial infarction, or vascular death (including deaths of unknown cause). The incidence of reported thromboembolic events in wet AMD studies during the first year was 1.8% (32 out of 1824) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 1.5% (9 out of 595) in patients treated with ranibizumab; through 96 weeks, the incidence was 3.3% (60 out of 1824) in the EYLEA group compared with 3.2% (19 out of 595) in the ranibizumab group. The incidence in the DME studies from baseline to week 52 was 3.3% (19 out of 578) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 2.8% (8 out of 287) in the control group; from baseline to week 100, the incidence was 6.4% (37 out of 578) in the combined group of patients treated with EYLEA compared with 4.2% (12 out of 287) in the control group. There were no reported thromboembolic events in the patients treated with EYLEA in the first six months of the RVO studies.

6 ADVERSE REACTIONS

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

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

6.1 Clinical Trials Experience

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

A total of 2980 patients treated with EYLEA constituted the safety population in eight phase 3 studies. Among those, 2379 patients were treated with the recommended dose of 2 mg. Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in <0.1% of intravitreal

injections with EYLEA including endophthalmitis and retinal detachment. The most common adverse reactions ($\geq 5\%$) reported in patients receiving EYLEA were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract, vitreous detachment, vitreous floaters, and intraocular pressure increased.

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

The data described below reflect exposure to EYLEA in 1824 patients with wet AMD, including 1223 patients treated with the 2-mg dose, in 2 double-masked, controlled clinical studies (VIEW1 and VIEW2) for 24 months (with active control in year 1) [see *Clinical Studies (14.1)*].

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

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

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

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

Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

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

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

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

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

Diabetic Macular Edema (DME) and Diabetic Retinopathy (DR)

The data described below reflect exposure to EYLEA in 578 patients with DME treated with the 2-mg dose in 2 double-masked, controlled clinical studies (VIVID and VISTA) from baseline to week 52 and from baseline to week 100 [see *Clinical Studies (14.4)*].

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

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

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

Safety data observed in 269 patients with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) through week 52 in the PANORAMA trial were consistent with those seen in the phase 3 VIVID and VISTA trials (see [Table 3](#) above).

6.2 Immunogenicity

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

In the wet AMD, RVO, and DME studies, the pre-treatment incidence of immunoreactivity to EYLEA was approximately 1% to 3% across treatment groups. After dosing with EYLEA for 24-100 weeks, antibodies to EYLEA were detected in a similar percentage range of patients. There were no differences in efficacy or safety between patients with or without immunoreactivity.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

Data

Animal Data

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

Adverse embryofetal effects included increased incidences of postimplantation loss and fetal malformations, including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia, gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, intestinal atresia, spina bifida, encephalomeningocele, heart and major vessel defects, and skeletal malformations (fused vertebrae, sternebrae, and ribs; supernumerary vertebral arches and ribs; and incomplete ossification). The maternal No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in these studies was 3 mg per kg. Aflibercept produced fetal malformations at all doses assessed in rabbits and the fetal NOAEL was not identified. At the lowest dose shown to produce adverse embryofetal effects in rabbits (0.1 mg per kg), systemic exposure (AUC) of free aflibercept was approximately 6 times higher than systemic exposure (AUC) observed in humans after a single intravitreal dose of 2 mg.

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

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

Infertility

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

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EYLEA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In the clinical studies, approximately 76% (2049/2701) of patients randomized to treatment with EYLEA were ≥ 65 years of age and approximately 46% (1250/2701) were ≥ 75 years of age. No significant differences in efficacy or safety were seen with increasing age in these studies.

11 DESCRIPTION

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

EYLEA (aflibercept) Injection is a sterile, clear, and colorless to pale yellow solution. EYLEA is supplied as a preservative-free, sterile, aqueous solution for intravitreal injection in a single-dose pre-filled glass syringe or a single-dose glass vial designed to deliver 0.05 mL (50 microliters) of

solution containing 2 mg of aflibercept in 10 mM sodium phosphate, 40 mM sodium chloride, 0.03% polysorbate 20, and 5% sucrose, with a pH of 6.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

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

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

12.2 Pharmacodynamics

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

In the clinical studies anatomic measures of disease activity improved similarly in all treatment groups from baseline to week 52. Anatomic data were not used to influence treatment decisions during the first year.

Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

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

Diabetic Macular Edema (DME)

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

12.3 Pharmacokinetics

EYLEA is administered intravitreally to exert local effects in the eye. In patients with wet AMD, RVO, or DME, following intravitreal administration of EYLEA, a fraction of the administered dose is expected to bind with endogenous VEGF in the eye to form an inactive aflibercept: VEGF complex. Once absorbed into the systemic circulation, aflibercept presents in the plasma as free aflibercept (unbound to VEGF) and a more predominant stable inactive form with circulating endogenous VEGF (i.e., aflibercept: VEGF complex).

Absorption/Distribution

Following intravitreal administration of 2 mg per eye of EYLEA to patients with wet AMD, RVO, and DME, the mean C_{max} of free aflibercept in the plasma was 0.02 mcg/mL (range: 0 to

0.054 mcg/mL), 0.05 mcg/mL (range: 0 to 0.081 mcg/mL), and 0.03 mcg/mL (range: 0 to 0.076 mcg/mL), respectively and was attained in 1 to 3 days. The free aflibercept plasma concentrations were undetectable two weeks post-dosing in all patients. Aflibercept did not accumulate in plasma when administered as repeated doses intravitreally every 4 weeks. It is estimated that after intravitreal administration of 2 mg to patients, the mean maximum plasma concentration of free aflibercept is more than 100 fold lower than the concentration of aflibercept required to half-maximally bind systemic VEGF.

The volume of distribution of free aflibercept following intravenous (I.V.) administration of aflibercept has been determined to be approximately 6L.

Metabolism/Elimination

Aflibercept is a therapeutic protein and no drug metabolism studies have been conducted. Aflibercept is expected to undergo elimination through both target-mediated disposition via binding to free endogenous VEGF and metabolism via proteolysis. The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of free aflibercept in plasma was approximately 5 to 6 days after I.V. administration of doses of 2 to 4 mg/kg aflibercept.

Specific Populations

Renal Impairment

Pharmacokinetic analysis of a subgroup of patients (n=492) in one wet AMD study, of which 43% had renal impairment (mild n=120, moderate n=74, and severe n=16), revealed no differences with respect to plasma concentrations of free aflibercept after intravitreal administration every 4 or 8 weeks. Similar results were seen in patients in a RVO study and in patients in a DME study. No dose adjustment based on renal impairment status is needed for either wet AMD, RVO, or DME patients.

Other

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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept. Effects on male and female fertility were assessed as part of a 6-month study in monkeys with intravenous administration of aflibercept at weekly doses ranging from 3 to 30 mg per kg. Absent or irregular menses associated with alterations in female reproductive hormone levels and changes in sperm morphology and motility were observed at all dose levels. In addition, females showed decreased ovarian and uterine weight accompanied by compromised luteal development and reduction of maturing follicles. These changes correlated with uterine and vaginal atrophy. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) was not identified. Intravenous administration of the lowest dose of aflibercept assessed in monkeys (3 mg per kg) resulted in systemic exposure (AUC) for free aflibercept that was approximately 1500 times higher than the systemic exposure

observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible within 20 weeks after cessation of treatment.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at intravitreal doses of 2 or 4 mg per eye. At the NOAEL of 0.5 mg per eye in monkeys, the systemic exposure (AUC) was 56 times higher than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. Similar effects were not seen in clinical studies [see [Clinical Studies \(14\)](#)].

14 CLINICAL STUDIES

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

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, active-controlled studies in patients with wet AMD. A total of 2412 patients were treated and evaluable for efficacy (1817 with EYLEA) in the two studies (VIEW1 and VIEW2). In each study, up to week 52, patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to 1 of 4 dosing regimens: 1) EYLEA administered 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA administered 2 mg every 4 weeks (EYLEA 2Q4); 3) EYLEA 0.5 mg administered every 4 weeks (EYLEA 0.5Q4); and 4) ranibizumab administered 0.5 mg every 4 weeks (ranibizumab 0.5 mg Q4). Protocol-specified visits occurred every 28 ± 3 days. Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who maintained vision, defined as losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 compared to baseline. Both EYLEA 2Q8 and EYLEA 2Q4 groups were shown to have efficacy that was clinically equivalent to the ranibizumab 0.5 mg Q4 group in year 1.

Detailed results from the analysis of the VIEW1 and VIEW2 studies are shown in [Table 4](#) and [Figure 13](#) below.

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

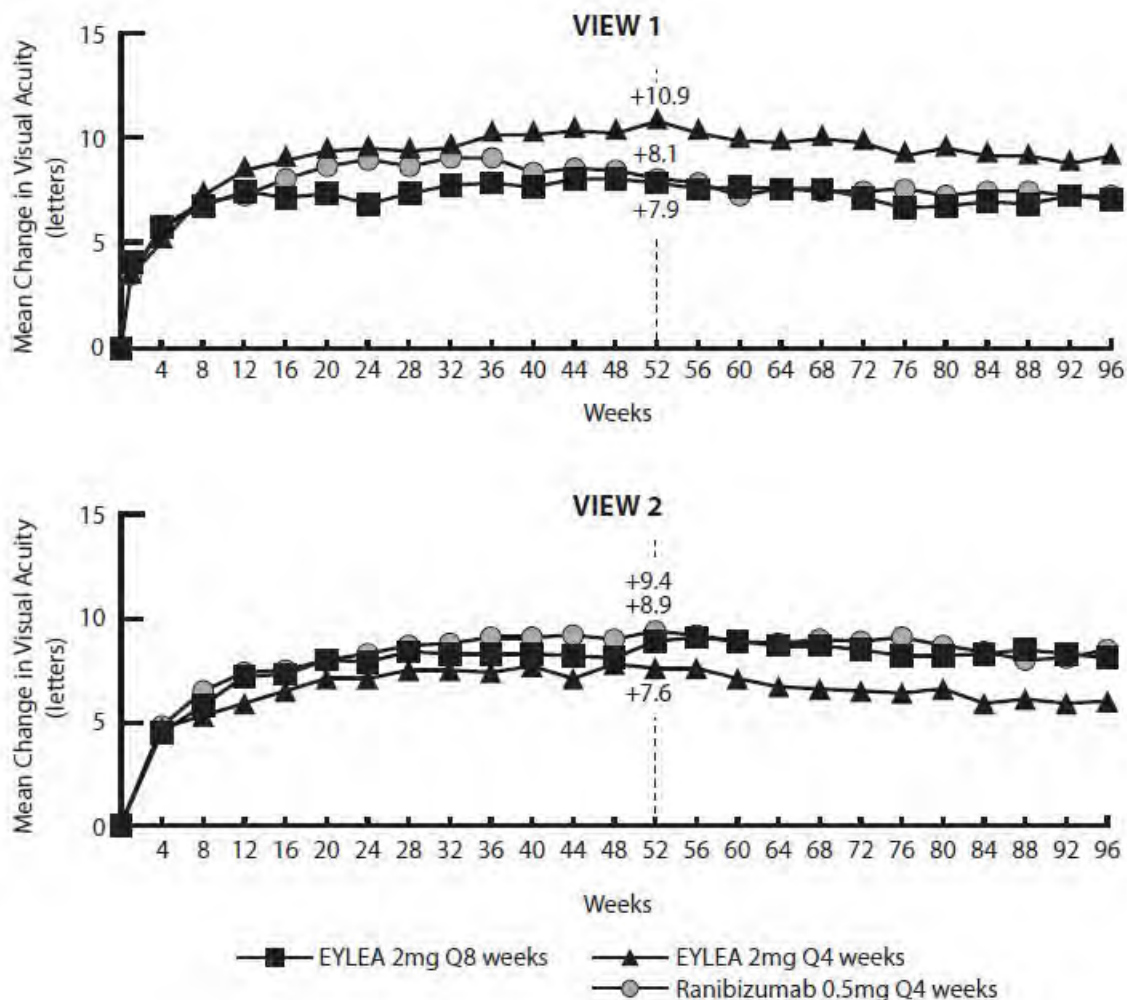
	VIEW1			VIEW2		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	ranibizu- mab 0.5 mg Q4 weeks
Full Analysis Set	N=301	N=304	N=304	N=306	N=309	N=291
Efficacy Outcomes						
Proportion of patients who maintained visual acuity (%) (<15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

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

^a After treatment initiation with 3 monthly doses

^b EYLEA group minus the ranibizumab group

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

Figure 13: Mean Change in Visual Acuity from Baseline to Week 96* in VIEW1 and VIEW2 Studies

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

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

14.2 Macular Edema Following Central Retinal Vein Occlusion (CRVO)

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, sham-controlled studies in patients with macular edema following CRVO. A total of 358 patients were treated and evaluable for efficacy (217 with EYLEA) in the two studies (COPERNICUS and GALILEO). In both studies, patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to either 2 mg EYLEA administered every 4 weeks (2Q4), or sham injections (control

group) administered every 4 weeks for a total of 6 injections. Protocol-specified visits occurred every 28 ± 7 days. Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years.

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

Results from the analysis of the COPERNICUS and GALILEO studies are shown in [Table 5](#) and [Figure 14](#) below.

Table 5: Efficacy Outcomes at Week 24 (Full Analysis Set with LOCF) in COPERNICUS and GALILEO Studies

	COPERNICUS		GALILEO	
	Control	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control	EYLEA 2 mg Q4 weeks
	N=73	N=114	N=68	N=103
Efficacy Outcomes				
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	12%	56%	22%	60%
Weighted Difference ^{a, b} (%) (95.1% CI)		44.8% ^c (32.9, 56.6)		38.3% ^c (24.4, 52.1)
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	-4.0 (18.0)	17.3 (12.8)	3.3 (14.1)	18.0 (12.2)
Difference in LS mean ^{a, d} (95.1% CI)		21.7 ^c (17.3, 26.1)		14.7 ^c (10.7, 18.7)

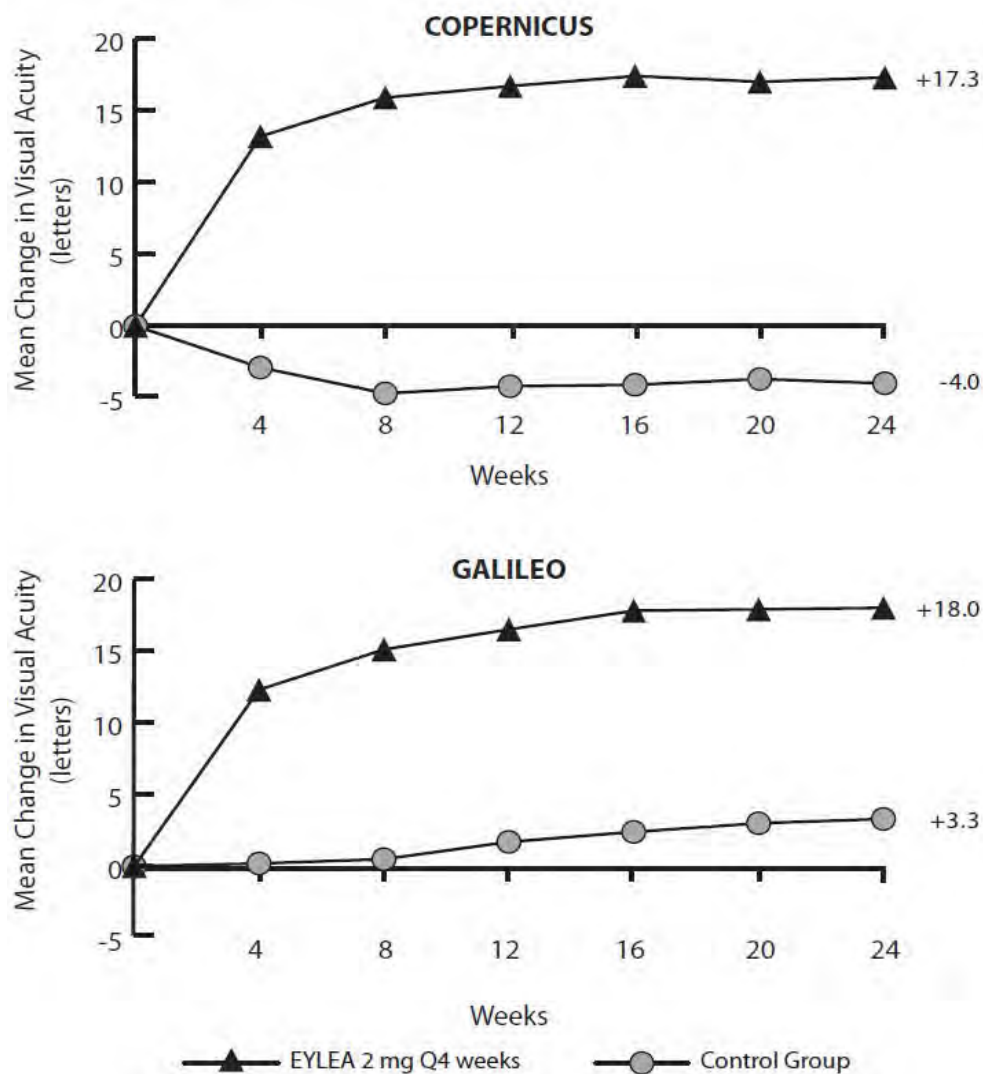
^a Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

^b Difference and CI are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusted for baseline factors; 95.1% confidence intervals were presented to adjust for the multiple assessments conducted during the study

^c $p < 0.01$ compared with Control

^d LS mean and CI based on an ANCOVA model

Figure 14: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 24 in COPERNICUS and GALILEO Studies



Treatment effects in evaluable subgroups (e.g., age, gender, race, baseline visual acuity, retinal perfusion status, and CRVO duration) in each study and in the combined analysis were in general consistent with the results in the overall populations.

14.3 Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion (BRVO)

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

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

Detailed results from the analysis of the VIBRANT study are shown in [Table 6](#) and [Figure 15](#) below.

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

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

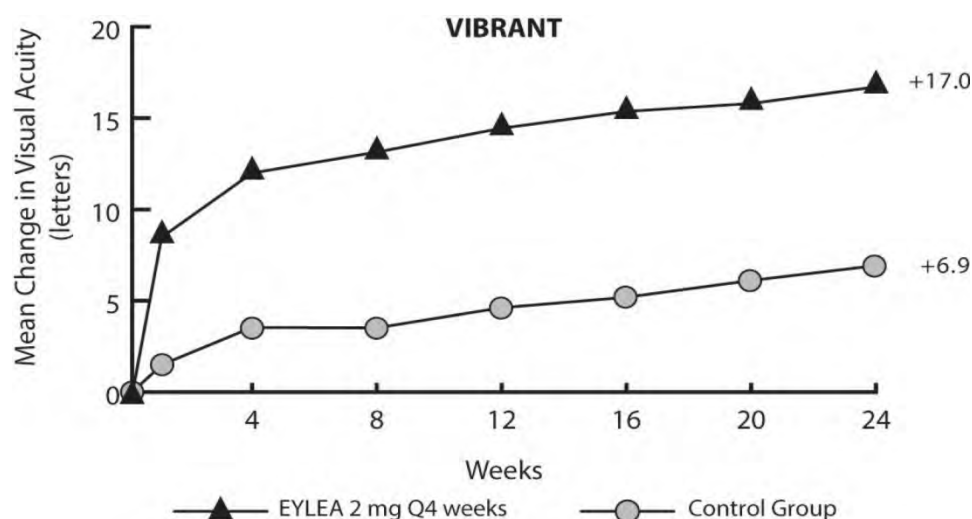
^a Difference is EYLEA 2 mg Q4 weeks minus Control

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

^c $p < 0.01$ compared with Control

^d LS mean and CI based on an ANCOVA model

Figure 15: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 24 in VIBRANT Study



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

14.4 Diabetic Macular Edema (DME)

The safety and efficacy of EYLEA were assessed in two randomized, multi-center, double-masked, controlled studies in patients with DME. A total of 862 randomized and treated patients were evaluable for efficacy. Protocol-specified visits occurred every 28 ± 7 days. Patient ages ranged from 23 to 87 years with a mean of 63 years.

Of those, 576 were randomized to EYLEA groups in the two studies (VIVID and VISTA). In each study, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to 1 of 3 dosing regimens: 1) EYLEA administered 2 mg every 8 weeks following 5 initial monthly injections (EYLEA 2Q8); 2) EYLEA administered 2 mg every 4 weeks (EYLEA 2Q4); and 3) macular laser photocoagulation (at baseline and then as needed). Beginning at week 24, patients meeting a pre-specified threshold of vision loss were eligible to receive additional treatment: patients in the EYLEA groups could receive laser and patients in the laser group could receive EYLEA.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the mean change from baseline in BCVA at week 52 as measured by ETDRS letter score. Efficacy of both EYLEA 2Q8 and EYLEA 2Q4 groups was statistically superior to the control group. This statistically superior improvement in BCVA was maintained at week 100 in both studies.

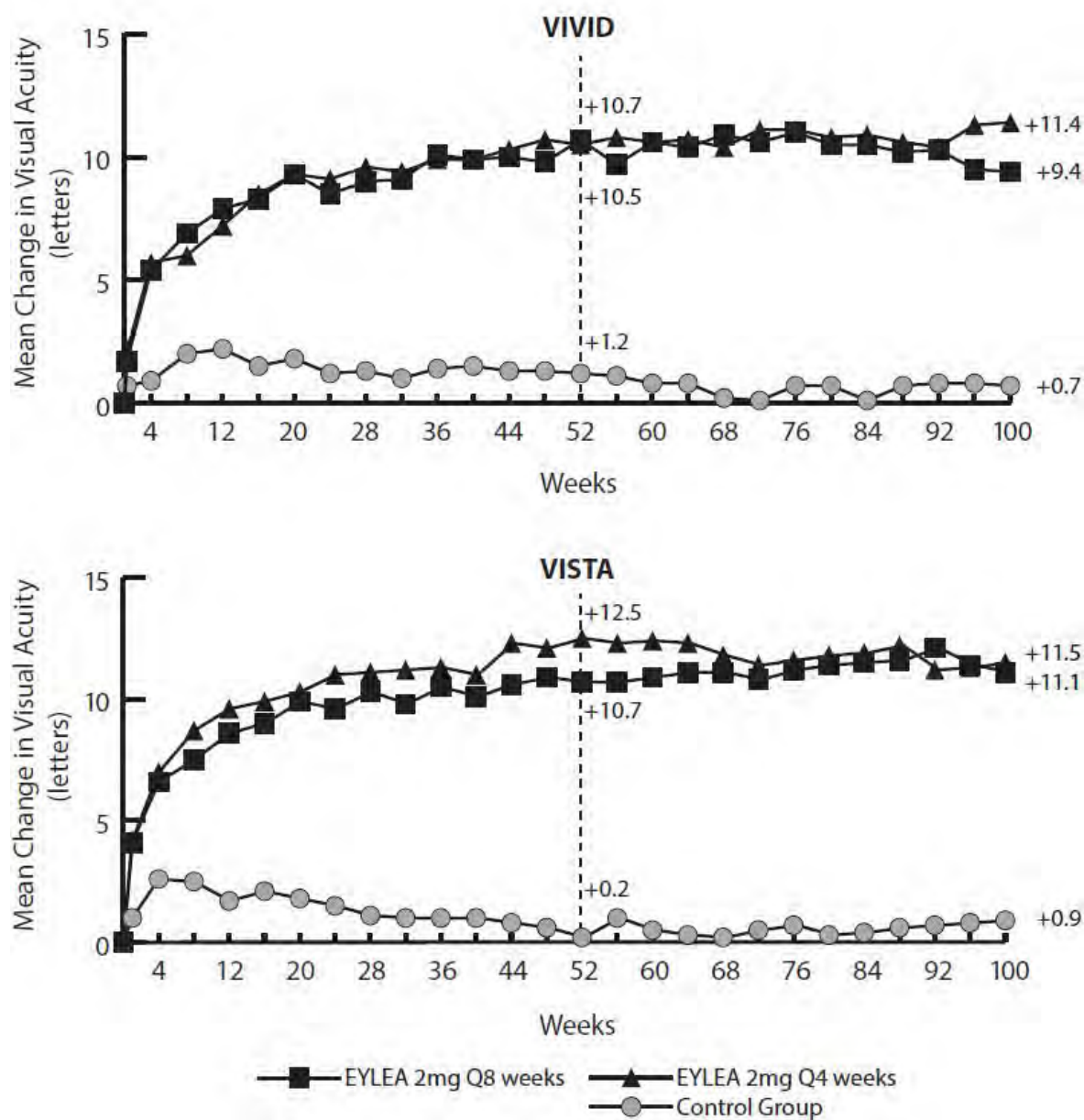
Results from the analysis of the VIVID and VISTA studies are shown in [Table 7](#) and [Figure 16](#) below.

Table 7: Efficacy Outcomes at Weeks 52 and 100 (Full Analysis Set with LOCF) in VIVID and VISTA Studies

	VIVID			VISTA		
	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control	EYLEA 2 mg Q8 weeks ^a	EYLEA 2 mg Q4 weeks	Control
Full Analysis Set	N=135	N=136	N=132	N=151	N=154	N=154
Efficacy Outcomes at Week 52						
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	10.7 (9.3)	10.5 (9.6)	1.2 (10.6)	10.7 (8.2)	12.5 (9.5)	0.2 (12.5)
Difference ^{b, c} in LS mean (97.5% CI)	9.1 ^d (6.3, 11.8)	9.3 ^d (6.5, 12.0)		10.5 ^d (7.7, 13.2)	12.2 ^d (9.4, 15.0)	
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	33.3%	32.4%	9.1%	31.1%	41.6%	7.8%
Adjusted Difference ^{c, e} (%) (97.5% CI)	24.2% ^d (13.5, 34.9)	23.3% ^d (12.6, 33.9)		23.3% ^d (13.5, 33.1)	34.2% ^d (24.1, 44.4)	
Efficacy Outcomes at Week 100						
Mean change in BCVA as measured by ETDRS letter score from Baseline (SD)	9.4 (10.5)	11.4 (11.2)	0.7 (11.8)	11.1 (10.7)	11.5 (13.8)	0.9 (13.9)
Difference ^{b, c} in LS mean (97.5% CI)	8.2 ^d (5.2, 11.3)	10.7 ^d (7.6, 13.8)		10.1 ^d (7.0, 13.3)	10.6 ^d (7.1, 14.2)	
Proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA from Baseline (%)	31.1%	38.2%	12.1%	33.1%	38.3%	13.0%
Adjusted Difference ^{c, e} (%) (97.5% CI)	19.0% ^d (8.0, 29.9)	26.1% ^d (14.8, 37.5)		20.1% ^d (9.6, 30.6)	25.8% ^d (15.1, 36.6)	

^a After treatment initiation with 5 monthly injections^b LS mean and CI based on an ANCOVA model with baseline BCVA measurement as a covariate and a factor for treatment group. Additionally, protocol specified stratification factors were included in the model^c Difference is EYLEA group minus Control group^d p<0.01 compared with Control^e Difference with confidence interval (CI) and statistical test is calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by protocol specified stratification factors

Figure 16: Mean Change in BCVA as Measured by ETDRS Letter Score from Baseline to Week 100 in VIVID and VISTA Studies



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

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

14.5 Diabetic Retinopathy (DR)

Efficacy and safety data of EYLEA in diabetic retinopathy (DR) are derived from the VIVID, VISTA, and PANORAMA studies.

VIVID AND VISTA

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

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

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

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

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

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

^a After treatment initiation with 5 monthly injections

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

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

^d Difference is EYLEA minus Control group

^e $p < 0.01$ compared with Control

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

PANORAMA

The PANORAMA study assessed the safety and efficacy of EYLEA in a randomized, multi-center, double-masked, controlled study in patients with moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) (ETDRS-DRSS of 47 or 53), without central-involved DME (CI-DME). A total of 402 randomized patients were evaluable for efficacy. Protocol-specified visits occurred every 28 ± 7 days for the first 5 visits, then every 8 weeks (56 ± 7 days). Patient ages ranged from 25 to 85 years with a mean of 55.7 years.

Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to 1 of 3 dosing regimens: 1) 3 initial monthly EYLEA 2 mg injections followed by one injection after 8 weeks and then one injection every 16 weeks (EYLEA 2Q16); 2) 5 monthly EYLEA 2 mg injections followed by one injection every 8 weeks (EYLEA 2Q8); and 3) sham treatment.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients who improved by ≥ 2 steps on the DRSS from baseline to week 24 in the combined EYLEA groups and at week 52 in the 2Q16 and 2Q8 groups individually versus sham. A key secondary endpoint was the proportion of patients developing the composite endpoint of proliferative diabetic retinopathy or anterior segment neovascularization through week 52.

At week 52, efficacy in the 2Q16 and 2Q8 groups was superior to the sham group (see [Table 9](#) and [Table 10](#)). The proportion of patients with a ≥ 2 -step improvement over time is shown in [Figure 17](#).

Table 9: Proportion of Patients Who Achieved a ≥ 2 -Step Improvement from Baseline in the ETDRS-DRSS Score at Weeks 24 and 52 in PANORAMA

	PANORAMA				
	Week 24		Week 52		
	EYLEA Combined	Control (sham)	EYLEA 2Q16	EYLEA 2Q8	Control (sham)
Full Analysis Set	N=269	N=133	N=135	N=134	N=133
Proportion of patients with a ≥ 2 -step improvement on ETDRS-DRSS from Baseline (%)	58%	6%	65%	80%	15%
Adjusted Difference ^a (%) (95% CI) ^b	52% ^c (45, 60)		50% ^c (40, 60)	65% ^c (56, 74)	

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

^a Difference is EYLEA group minus sham

^b Difference with CI was calculated using the Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by baseline DRSS stratification variable

^c $p < 0.01$ compared with Control. p-value was calculated using a 2-sided Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted by baseline DRSS stratification variable.

Figure 17: Proportion of Patients Who Achieved a ≥ 2 -Step Improvement from Baseline in the ETDRS-DRSS Score Through Week 52 in PANORAMA

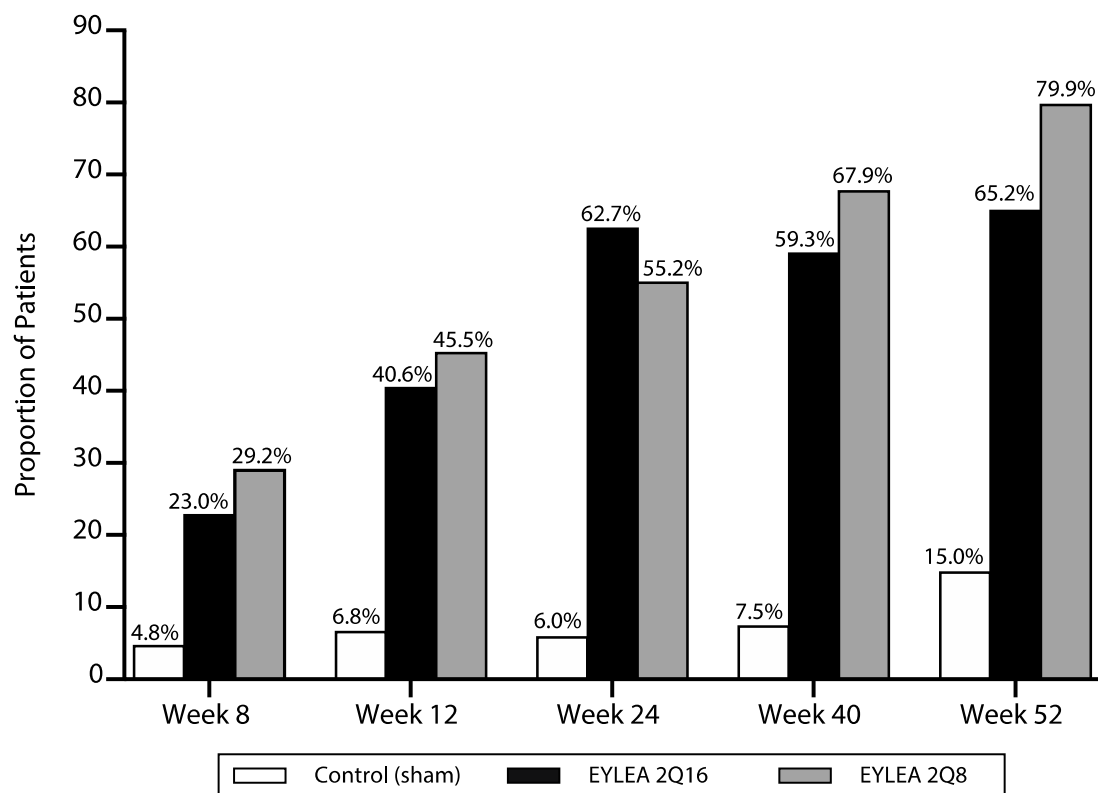


Table 10: Effect of EYLEA on Worsening of Diabetic Retinopathy in PANORAMA through Week 52

	EYLEA 2Q16	EYLEA 2Q8	Control (Sham)
Full Analysis Set	N=135	N=134	N=133
Composite Endpoint of Developing PDR or ASNV ^a			
Event Rate ^b	4.0% ^d	2.4% ^d	20.1%
Hazard Ratio	0.15	0.12	
Development of Proliferative Diabetic Retinopathy ^c			
Event Rate ^b	1.6% ^d	0.0% ^d	11.9%
Hazard Ratio	0.11	0.00	

PDR = Proliferative Diabetic Retinopathy; ASNV = Anterior Segment Neovascularization

^a As diagnosed by either the Reading Center or Investigator through week 52

^b Estimated using Kaplan-Meier method

^c Defined as ≥ 2 -step worsening on the ETDRS-DRSS score through week 52

^d $p < 0.01$ compared with Control

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each pre-filled syringe or vial is for single eye use only. EYLEA is supplied in the following presentations [*see Dosage and Administration (2.6), (2.7), and (2.8)*].

NDC NUMBER	CARTON TYPE	CARTON CONTENTS
61755-005-01	Pre-filled Syringe	one blister pack containing one EYLEA 2 mg/0.05 mL sterile, single-dose pre-filled glass syringe one package insert
61755-005-02	Vial Kit with Injection Components	one EYLEA 2 mg/0.05 mL single-dose glass vial one 19-gauge x 1½-inch, 5-micron, filter needle for withdrawal of the vial contents one 30-gauge x ½-inch injection needle for intravitreal injection one 1-mL syringe for administration one package insert

Storage

Refrigerate EYLEA at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Do not use beyond the date stamped on the carton and container label. Store in the original carton until time of use to protect from light. Do not open sealed blister tray until time of use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

In the days following EYLEA administration, patients are at risk of developing endophthalmitis or retinal detachment. If the eye becomes red, sensitive to light, painful, or develops a change in vision, advise patients to seek immediate care from an ophthalmologist [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with EYLEA and the associated eye examinations [see *Adverse Reactions (6)*]. Advise patients not to drive or use machinery until visual function has recovered sufficiently.

REGENERON

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

U.S. License Number 1760

For patent information: <https://www.regeneron.com/downloads/us-patent-products.pdf>

EYLEA is a registered trademark of Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

© 2022, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

Revised Date: August 2022

米国添付文書

EYLEA 40mg/mL 注射液

米国食品医薬品局ウェブサイト 2022 年 8 月改訂版

本添付文書の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 11

主要な処方情報（要約）

以下の処方情報の要約には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要な情報が全て記載されているわけではありません。本剤の全処方情報を参照ください。

EYLEA™（アフリベルセプト）注射液

硝子体内投与用

米国における初回承認：2011 年

効能・効果

本剤は以下の適応症を有する患者への治療に用いられる。

- ・ 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）(1.1)
- ・ 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫 (1.2)
- ・ 糖尿病黄斑浮腫（DME）(1.3)
- ・ 糖尿病網膜症（DR）(1.4)

用法・用量

新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）

- ・ 本剤 の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。最初の 3 ヶ月間は 4 週ごと（およそ 28 日ごと、1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与する。(2.2)
- ・ 本剤 は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果は示されていない。最初の 12 週（3 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。(2.2)
- ・ また推奨される 8 週ごとの投与ほどの効果は示されていないが 1 年間の効果的な治療後に 12 週ごとの投与をすることもできる。 定期的な観察が必要とされる。(2.2)

網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

- ・ 本剤 の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射する。(2.3)

糖尿病黄斑浮腫（DME）及び糖尿病網膜症（DR）

- ・ 本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL）である。最初の 5 回は 4 週ごと（およそ 28 日ごと、1 ヶ月）に硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、2mg（0.05mL）を硝子体内注射により投与する。(2.4、2.5)
- ・ 本剤は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、付加的な効果

は示されていない。最初の 20 週（5 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。(2.4、2.5)

剤型及び濃度

注射液：2mg/0.05mL 溶液、単回使用、プレフィルドシリンジ(3)

注射液：2mg/0.05mL 溶液、単回使用、バイアル(3)

禁忌

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

警告及び使用上の注意

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

副作用

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

副作用と疑われる症状があらわれた場合は、以下の連絡先に報告すること。

Regeneron：1-855-395-3248

又は

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

セクション 17：患者への情報提供も併せて参照すること。

2021 年 3 月改訂

全処方情報：目次*

1 効能・効果

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 1.2 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
- 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 1.4 糖尿病網膜症（DR）

- 2 用法・用量
 - 2.1 重要な投与時の指示
 - 2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
 - 2.3 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
 - 2.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 2.5 糖尿病網膜症（DR）
 - 2.6 投与準備－プレフィルドシリンジ
 - 2.7 投与準備－バイアル
 - 2.8 投与手技
- 3 剤形及び濃度
- 4 禁忌
 - 4.1 眼又は眼周囲の感染症
 - 4.2 活動性眼内炎症
 - 4.3 過敏症
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 眼内炎及び網膜剥離
 - 5.2 眼圧上昇
 - 5.3 血栓塞栓症
- 6 副作用
 - 6.1 臨床成績
 - 6.2 免疫原性
- 8 特定集団への投与
 - 8.1 妊婦
 - 8.2 授乳婦
 - 8.3 女性及び男性の生殖能力を有する者
 - 8.4 小児
 - 8.5 高齢者
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性・変異原性・生殖能障害
 - 13.2 動物における毒性及び／又は薬理
- 14 臨床試験
 - 14.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
 - 14.2 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫
 - 14.3 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫
 - 14.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）
 - 14.5 糖尿病網膜症（DR）
- 16 剤形・包装／貯法及び取り扱い方法
- 17 患者への情報提供

*全処方情報に記載されていないセクション及びサブセクションは表示されていません

全処方情報：内容

1 効能・効果

本剤 は以下の適応症の治療に用いられる。

- 1.1 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）
- 1.2 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
- 1.3 糖尿病黄斑浮腫（DME）
- 1.4 糖尿病網膜症（DR）

2 用法・用量

2.1 重要な投与時の指示

硝子体内投与に用いる。資格を有する医師のみが本剤を投与すること。

プレフィルドシリンジ：30-ゲージ × ½-インチ 無菌注射針が必要（別売）バイアル：5 ミクロンの無菌フィルター針（19-ゲージ×1½-インチ）、1mL のルアーロック注射器と 30-ゲージ × ½-インチ 無菌注射針が必要。

本剤のパッケージは下記の通り

- プレフィルドシリンジ
- バイアル
- 注射用備品を含むバイアルキット（フィルター針、注射器、注射針）

[剤形・包装／貯法及び取り扱い方法を参照（16）]。

2.2 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）

- ・ 本剤 の推奨用量はアフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50μL）である。最初の 12 週間（3 ヶ月間）は 4 週ごと（およそ 28 日ごと、1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与する。本剤 は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごと（2 ヶ月）の間隔で投与した場合と比較して、多くの患者では付加的な効果は示されていない [臨床試験(14.1)を参照]。最初の 12 週（3 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。また推奨される 8 週ごとの投与ほどの効果は示されていないが 1 年間の効果的な治療後に 12 週ごとの投与をすることもできる。 定期的な観察が必要である。

2.3 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

本剤の推奨用量はアフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50 μ L）である。4週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）に 1 回、硝子体内注射により投与する。〔臨床試験(14.2)、(14.3)を参照〕

2.4 糖尿病黄斑浮腫（DME）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50 μ L）である。最初の 5 回は 4 週ごと（およそ 28 日ごと、1 ヶ月）に硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、2mg（0.05mL）を硝子体内注射により投与する。本剤は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、多くの患者では付加的な効果は示されていない〔臨床試験(14.4)を参照〕。最初の 20 週（5 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。

2.5 糖尿病網膜症（DR）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして 2mg（0.05mL 又は 50 μ L）である。最初の 5 回は 4 週ごと（およそ 28 日ごと、1 ヶ月）に硝子体内注射により投与し、その後、8 週ごと（2 ヶ月）に 1 回、2mg（0.05mL）を硝子体内注射により投与する。本剤は、アフリベルセプトとして 2mg を 4 週ごと（およそ 25 日ごと、1 ヶ月）の間隔で投与することもできるが、8 週ごとの間隔で投与した場合と比較して、多くの患者では付加的な効果は示されていない〔臨床試験(14.5)を参照〕。最初の 20 週（5 ヶ月）間経過後に 4 週ごと（1 ヶ月）の投与が必要になる場合もある。

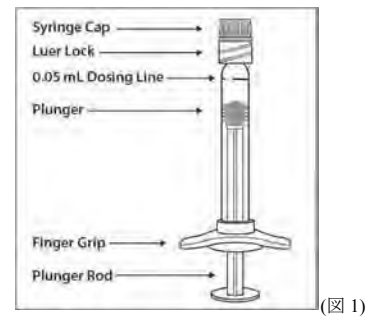
2.6 投与準備－プレフィルドシリンジ

本剤のガラス製プレフィルドシリンジは滅菌済み製品で、1 回のみの使用とする。投与前に目視による確認を行い、微粒子、混濁、又は変色が認められる場合、あるいはパッケージが開封されている又は損傷している場合には使用しないこと。プレフィルドシリンジのシリンジキャップの外観（色、デザインなど）は異なる場合がある。プレフィルドシリンジに破損がみられる、あるいはシリンジキャップがルアーロックから外れている場合には使用しないこと。

硝子体内投与には 30-ゲージ × $\frac{1}{8}$ -インチ 無菌注射針が必要（別売）。

プレフィルドシリンジには、推奨用量であるアフリベルセプト 2mg（50 μ L に相当）を超える容量が充填されている。余剰薬液は、注射前に排出すること。

プレフィルドシリンジの説明



(図 1)

以下の準備ステップを無菌的操作で行うこと。

1. シリンジ組立て前の準備

本剤投与の準備ができれば、外箱を開け、滅菌済みのブリスターパックを取り出す。内容物の滅菌性が保たれるよう、滅菌済みのブリスターパックの底部を慎重に剥がす。ブリスターパックを無菌トレーに入れ、シリンジ組立ての準備を行う。

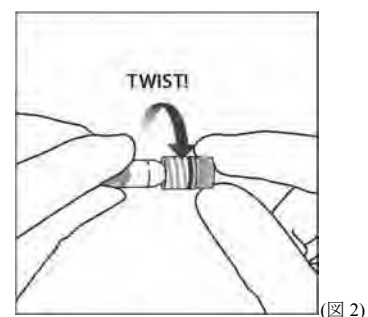
2. シリンジを取り出す

滅菌済みのブリスターパックから無菌的操作でシリンジを取り出す。

3. シリンジキャップをねじ切る

一方の手でシリンジを持ち、反対手の親指と人差し指でシリンジキャップをつまみ、ねじって切り取る（折らないこと）（図 2）。

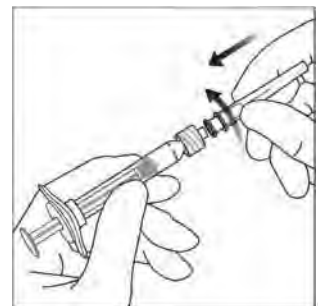
注意：製品の滅菌性を損なわないよう、プランジャーを引き戻さないこと。



(図 2)

4. 注射針を装着する

30-ゲージ × ½-インチ注射針をルアーロック注射器の先端に無菌的操作でねじってしっかりと装着する（図 3）。



(図 3)

注意：本剤投与の準備ができれば、プラスチック製シールドから注射針を引き抜く。

5. 気泡を移動させる

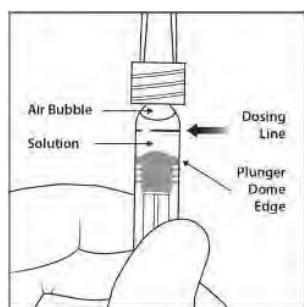
注射針の先端を上に向けてシリンジを持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる（図 4）。



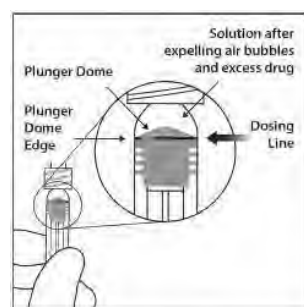
(図 4)

6. 気泡と余剰薬液を排出する

気泡と余剰薬液を排出するため、ゆっくりとプランジャーを押し（図 5a）、プランジャーの先端をシリンジに黒字で印字された標線（1 回投与量の 50 μ L）に合わせる（図 5b）。



(図 5a)



(図 5b)

7. 本プレフィルドシリンジは1回のみの使用とする。注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

2.7 投与準備－バイアル

投与前に目視による確認を行い、微粒子、混濁、又は変色が認められる場合には使用しないこと。

ガラス製バイアルは1回のみの使用とする。

以下の準備ステップを無菌的操作で行うこと

硝子体内注射を準備する。以下の医療機器は一回のみの使用とする

- 5 ミクロンの無菌フィルター針 (19-ゲージ×1½-インチ)
- 1mL の無菌ルアーロック注射器 (0.05 mL ごとの目盛り付きのもの)
- 無菌注射針 (30-ゲージ × ½-インチ)

1. プラスチック製の保護キャップを取る。(図 6)



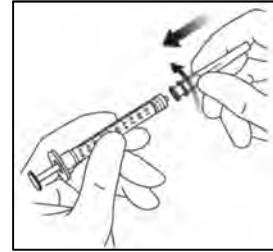
(図 6)

2. バイアルのゴム栓の外側をアルコール綿でふく。(図 7)



(図 7)

3. 19 ゲージ×1.5 インチ、5 ミクロンのフィルター付き採液針と 1mL シリンジをパッケージから取り出し、採液針をルアーロックシリンジの先にねじって取り付ける。(図 8)

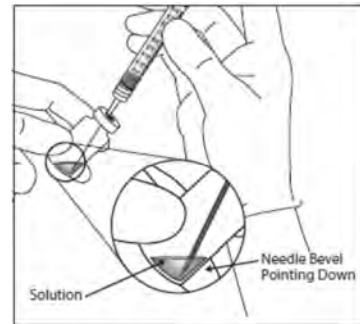


(図 8)

4. 採液針をバイアルのゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底（又は底のふち）に着くまで差し込む。
5. 無菌的操作によりバイアル中の注射液全てをシリンジに吸引する。バイアルは正立させ、完全に薬液を吸引しやすいように若干傾ける。シリンジに空気が入らないようにするため、バイアルを傾けたまま、採液針の先端の断面が常に薬液に浸る状態で吸引すること。（図 9a 及び 9b）



(図 9a)



(図 9b)

6. 採液針に薬液が残らないよう、プランジャーロッドを十分にひく。
7. 採液針を取り外し、適切な方法で廃棄する。

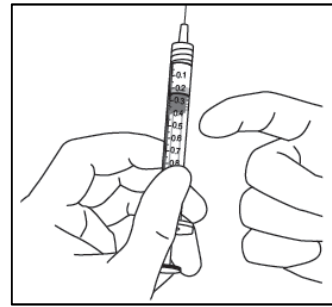
注意：採液針は硝子体内投与には使用しないこと。

8. 30 ゲージ×0.5 インチの眼科用針をパッケージから取り出し、針をルアーロックシリンジの先端にねじってしっかりと装着する。（図 10）



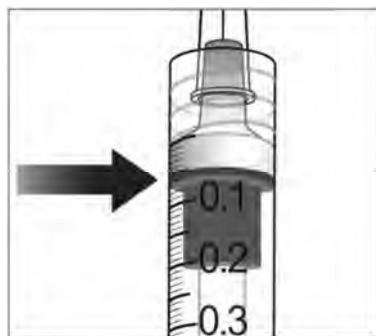
(図 10)

9. 投与準備ができれば、プラスチック製の注射針キャップを取りはずす。
10. 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。（図 11）

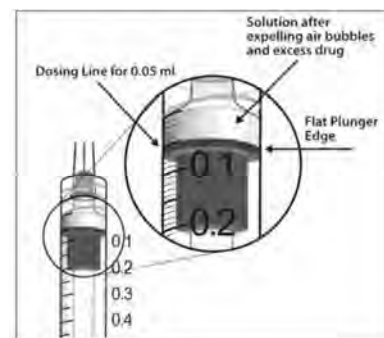


(図 11)

11. 気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャーの先端がシリンジの 0.05mL の標線に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す。(図 12a 及び 12b)



(図 12a)



(図 12b)

2.8 投与手技

硝子体内注射は、管理された無菌条件下で行うこと。手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、滅菌ドレープ、滅菌開瞼器（又はこれに相当するもの）を使用すること。注射前に、麻酔及び局所的広域抗菌点眼剤の投与を適切に行うこと。

プレフィルドシリンジ：プランジャーを慎重に押し、一定の圧力で注入する。プランジャーがシリンジの先端に達した後は、追加の圧力を加えないこと。通常、投与量の全量注射後も、シリンジ内に少量の薬液が残る。シリンジ内の残留薬液を追加投与しないこと。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺針を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）が認められた場合には、直ちに報告するよう患者に指導すること。[患者への情報提供(17)を参照]

各滅菌済みプレフィルドシリンジ又はバイアルは 1 回(片眼)にのみ使用すること。対側眼の治療が必要な場合には新たな滅菌済みプレフィルドシリンジ又はバイアルを使用し、投与前に滅菌野、シリンジ、手袋、ドレープ、開瞼器、フィルター、及び注射針を取り替えること。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

3 剤形及び濃度

本剤は無色から微黄色澄明の水溶液で、

注射液：2mg/0.05mL 溶液、単回投与用のガラス製プレフィルドシリンジ

注射液：2mg/0.05mL 溶液、単回投与用のガラス製バイアル
に充填されている。

4 禁忌

4.1 眼又は眼周囲の感染症

眼又は眼周囲に感染のある患者には投与しないこと。

4.2 活動性眼内炎

眼内に活動性炎症のある患者には投与しないこと。

4.3 過敏症

アフリベルセプト又は本剤 の添加物に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。過敏症から発疹、かゆみ、蕁麻疹、重度のアナフィラキシー性の/アナフィラキシー様の反応、もしくは重度の眼内炎症を引き起こす可能性がある。

5 警告及び使用上の注意

5.1 眼内炎及び網膜剥離

本剤の投与を含め、硝子体内注射と眼内炎及び網膜剥離との関連が認められている[副作用(6.1)を参照]。常に適切な無菌的注射操作により、本剤の投与を行うこと。眼内炎又は網膜剥離を示唆する症状があらわれた場合には、直ちに報告するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと[用法・用量(2.8)及び患者への情報提供(17)を参照]。

5.2 眼圧上昇

本剤の投与も含め、硝子体内投与後 60 分以内に急激な眼圧の上昇が認められている[副作用(6.1)を参照]。また血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤の反復的硝子体内投与後に、持続的な眼圧の上昇も報告されている。眼圧及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと[用法・用量(2.8)を参照]。

5.3 血栓塞栓症

本剤の投与も含め、VEGF 阻害剤の硝子体内投与後に、動脈血栓塞栓症（ATE）が発現するおそれがある。ATE とは、非致死的な脳卒中、非致死的な心筋梗塞、又は血管死（死因が不明なものも含む）と定義されている。滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験 1 年目における ATE の発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 1.8%（例数 1,824 例中 32 例）であるのに対しラニビズマブの投与を

受けた患者は 1.5% (例数 595 例中 9 例) であった。96 週間では、本剤投与を受けた患者において 3.3% (例数 1824 例中 60 例) に対しラニビズマブの投与を受けた患者は 3.2% (例数 595 例中 19 例) であった。DME を有する患者を対象とした臨床試験におけるベースラインから 52 週目までの発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 3.3% (578 例中 19 例)、対照群で 2.8% (287 例中 8 例)、また、ベースラインから 100 週目までの発現率は、本剤投与を受けた患者の併合集団において 6.4% (578 例中 37 例)、対照群で 4.2% (287 例中 12 例) であった。RVO 患者を対象とした臨床試験 6 ヶ月目における本剤投与を受けた患者の集団において、ATE の報告はなかった。

6 副作用

以下の潜在的に重篤な副作用については、それぞれのセクションに記述。

- ・ 過敏症 [禁忌参照 (4.3)]
- ・ 眼内炎及び網膜剥離 [警告及び使用上の注意(5.1)]
- ・ 眼圧上昇 [警告及び使用上の注意(5.2)]
- ・ 血栓塞栓症 [警告及び使用上の注意(5.3)]

6.1 臨床成績

臨床試験の実施条件は多種多様であるため、異なる薬剤の臨床試験で認められたそれぞれの副作用発生率を直接比較することは不可能であり、実施医療における発現率を反映していない可能性がある。

本剤投与を行った 8 つの第 III 相試験において、安全性解析対象集団計 2,980 例のうち、2,379 例が推奨用量である 2mg の投与を受けた。投与手技に関連した眼内炎、網膜剥離などを含む重篤な副作用は 0.1%未満であった。本剤投与を受けた患者に報告された主な副作用 (5%以上) は、結膜出血、眼痛、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物及び眼圧上昇であった。

新生血管を伴う (滲出型) 加齢黄斑変性 (AMD)

以下のデータは本剤投与を受けた滲出型 AMD 患者 1,824 例のデータを反映したものであり、うち 1,223 例が 2 つの二重遮蔽対照試験 (VIEW 1 及び VIEW 2) において、24 ヶ月 (うち初めの 1 年は対照薬) にわたって 2mg の投与を受けた[臨床試験(14.1)を参照]。

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

表 1：第Ⅲ相滲出型 AMD 試験における主な副作用（1%以上）

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

本剤の治療を受けた患者の 1%未満にまれに見られる重篤な副作用として、網膜剥離、網膜裂孔、及び眼内炎が報告されている。また、過敏症も 1%未満の患者に認められた。

網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫

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

表 2：RVO 試験における主な副作用（1%以上）

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

CRVO 患者を対象とした臨床試験において、本剤の投与を受けた被験者の 1%未満にまれにみられる副作用として、角膜浮腫、網膜裂孔、過敏症及び眼内炎が報告されている。

糖尿病黄斑浮腫（DME）及び糖尿病網膜症（DR）

以下のデータは、2つの二重遮蔽対照試験（VIVID 及び VISTA）において本剤 2mg 投与をベースラインから 52 週目及びベースラインから 100 週目まで受けた DME を有する患者 578 例のデータを反映したものである [臨床試験(14.4)を参照]。

表 3：DME 試験における主な副作用（1%以上）

副作用	ベースラインから 52 週目まで		ベースラインから 100 週目まで	
	EYLEA (N=578)	対照 (N=287)	EYLEA (N=578)	対照 (N=287)
結膜出血	28%	17%	31%	21%
眼痛	9%	6%	11%	9%
白内障	8%	9%	19%	17%
硝子体浮遊物	6%	3%	8%	6%
角膜上皮欠損	5%	3%	7%	5%
眼圧上昇	5%	3%	9%	5%
眼充血	5%	6%	5%	6%
硝子体剥離	3%	3%	8%	6%
眼の異物感	3%	3%	3%	3%
流涙増加	3%	2%	4%	2%
霧視	2%	2%	3%	4%
眼内炎症	2%	<1%	3%	1%
注射部位疼痛	2%	<1%	2%	<1%
眼瞼浮腫	<1%	1%	2%	1%

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

PANORAMA 試験の対象とした非増殖性糖尿病網膜症（NPDR）患者 269 例における 52 週目までの安全性データは、第Ⅲ相 VIVID 及び VISTA 試験の結果と一貫していた（上記の表 3 参照）。

6.2 免疫原性

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤に対し免疫反応が生じる可能性がある。本剤の免疫原性を血清試料により検討した。免疫原性のデータは、免疫測定において本剤に対し抗体陽性とみなされた患者の割合を反映している。免疫反応の検出は、使用する測定の感度及び特異度、サンプルの取り扱い、サンプル収集のタイミング、併用薬、及び基礎疾患に大きく影響を受けるため、本剤に対する抗体とその他製品に対する抗体の発現の比較は誤解を招くおそれがある。

滲出型 AMD、RVO 及び DME を有する患者を対象とした臨床試験において、本剤に対する投与前の免疫反応率は、全ての投与群で約 1%～3%であった。また本剤投与 24～100 週目においても同様の割合で抗体が検出された。免疫反応性の有無にかかわらず、患者間での安全性及び有効性に差異はなかった。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦

リスク要約

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

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

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

データ

動物のデータ

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

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

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

8.2 授乳婦

リスク要約

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

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

8.3 女性及び男性の生殖能力を有する者

避妊

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

不妊症

ヒトの受胎に対する本剤の影響に関するデータはない。アフリベルセプトをヒトに 2 mg 硝子体内投与した時の全身性吸収率の約 1500 倍の用量を雌雄のカニクイザルに静脈内投与した場合、生殖能力に有害な影響を及ぼした。無毒性量 (NOEL) は確認されなかった。これらの所見は投与中止後 20 週以内に回復した [非臨床毒性学 (13. 1) を参照]。

8.4 小児

小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者

臨床試験では、本剤投与群に無作為割付された患者の約 76% (2049/2701 例) が 65 歳以上、約 46% (1250/2701 例) が 75 歳以上であった。これらの試験において、年齢の上昇に伴う有効性及び安全性の差異は認められなかった。

11 組成・性状

アフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体 1 及び 2 の細胞外ドメインをヒト IgG1 の Fc ドメインに融合した組換えたん白質であり、硝子体内投与用に処方された等張性溶液である。アフリベルセプトはたん白質の分子量が 97kDa の二量体糖たん白質で、総分子量の 15% に相当する糖鎖付加分を含めると総分子量は 115kDa になる。またアフリベルセプトは遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) を用いて製造される。

本剤 (アフリベルセプト) 注射は、無菌性の無色から微黄色澄明の水溶液で、保存剤は使用されておらず、単回硝子体内投与用のガラス製プレフィルドシリンジ又はガラス製バイアルに充填されており、1 回の投与量である 0.05mL (50µL) (アフリベルセプトとして 2mg) が使用できる。(1 バイアル中の濃度は 40mg/mL。添加物としてリン酸ナトリウムが 10mM、

塩化ナトリウムが 40mM、ポリソルベート 20 が 0.03%、ショ糖が 5%含まれており、pH は 6.2 である)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eylea 40 mg/mL solution for injection in a vial.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 mL solution for injection contains 40 mg aflibercept*.

One vial contains an extractable volume of at least 0.1 mL, equivalent to at least 4 mg aflibercept. This provides a usable amount to deliver a single dose of 0.05 mL containing 2 mg aflibercept.

*Fusion protein consisting of portions of human VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) receptors 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1 and produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

The solution is a clear, colourless to pale yellow and iso-osmotic solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Eylea is indicated for adults for the treatment of

- neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) (see section 5.1),
- visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) (see section 5.1),
- visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) (see section 5.1),
- visual impairment due to myopic choroidal neovascularisation (myopic CNV) (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Eylea is for intravitreal injection only.

Eylea must only be administered by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections.

Posology

wet AMD

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent to 0.05 mL.

Eylea treatment is initiated with one injection per month for three consecutive doses. The treatment interval is then extended to two months.

Based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be maintained at two months or further extended using a treat-and-extend dosing regimen, where

injection intervals are increased in 2- or 4-weekly increments to maintain stable visual and/or anatomic outcomes.

If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly.

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

Treatment intervals greater than four months or shorter than 4 weeks between injections have not been studied (see section 5.1).

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

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept equivalent to 0.05 mL.

After the initial injection, treatment is given monthly. The interval between two doses should not be shorter than one month.

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

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

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

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

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

Diabetic macular oedema

The recommended dose for Eylea is 2 mg aflibercept equivalent to 0.05 mL.

Eylea treatment is initiated with one injection per month for five consecutive doses, followed by one injection every two months.

Based on the physician's judgement of visual and/or anatomic outcomes, the treatment interval may be maintained at 2 months or individualized, such as with a treat-and-extend dosing regimen, where the treatment intervals are usually increased by 2-week increments to maintain stable visual and/or anatomic outcomes. There are limited data for treatment intervals longer than 4 months. If visual and/or anatomic outcomes deteriorate, the treatment interval should be shortened accordingly. Treatment intervals shorter than 4 weeks have not been studied (see section 5.1).

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

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

Myopic choroidal neovascularisation

The recommended dose for Eylea is a single intravitreal injection of 2 mg aflibercept equivalent to 0.05 mL.

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

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

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

Special populations

Hepatic and/or renal impairment

No specific studies in patients with hepatic and/or renal impairment have been conducted with Eylea.

Available data do not suggest a need for a dose adjustment with Eylea in these patients (see section 5.2).

Elderly population

No special considerations are needed. There is limited experience in patients older than 75 years with DME.

Paediatric population

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

Method of administration

Intravitreal injections must be carried out according to medical standards and applicable guidelines by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections. In general, adequate anaesthesia and asepsis, including topical broad spectrum microbicide (e.g. povidone iodine applied to the periocular skin, eyelid and ocular surface), have to be ensured. Surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent) are recommended.

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

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

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

Each vial should only be used for the treatment of a single eye. Extraction of multiple doses from a single vial may increase the risk of contamination and subsequent infection.

The vial contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept (equivalent to 0.05 mL solution for injection). The extractable volume of the vial is the amount that can be withdrawn from the vial and is not to be used in total. For the Eylea vial, the extractable volume is at least 0.1 mL. **The excess volume must be expelled before injecting the recommended dose** (see section 6.6).

Injecting the entire volume of the vial could result in overdose. To expel the air bubbles along with excess medicinal product, slowly depress the plunger so that the flat plunger edge aligns with the line that marks 0.05 mL on the syringe (equivalent to 0.05 mL i.e. 2 mg aflibercept) (see sections 4.9 and 6.6).

After injection any unused product must be discarded.

For handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance aflibercept or to any of the excipients listed in section 6.1.
Active or suspected ocular or periocular infection.
Active severe intraocular inflammation.

4.4 Special warnings and precautions for use

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.

Intravitreal injection-related reactions

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

The vial contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept (equivalent to 0.05 mL). The excess volume must be discarded prior to administration (see sections 4.2 and 6.6).

Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of intravitreal injection, including those with Eylea (see section 4.8). Special precaution is needed in patients with poorly controlled glaucoma (do not inject Eylea while the intraocular pressure is ≥ 30 mmHg). In all cases, both the intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head must therefore be monitored and managed appropriately.

Immunogenicity

As this is a therapeutic protein, there is a potential for immunogenicity with Eylea (see section 4.8). Patients should be instructed to report any signs or symptoms of intraocular inflammation, e.g. pain, photophobia, or redness, which may be a clinical sign attributable to hypersensitivity.

Systemic effects

Systemic adverse events including non-ocular haemorrhages and arterial thromboembolic events have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition. There are limited data on safety in the treatment of patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV with a history of stroke or transient ischaemic attacks or myocardial infarction within the last 6 months. Caution should be exercised when treating such patients.

Other

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

- The safety and efficacy of Eylea therapy administered to both eyes concurrently have not been systematically studied (see section 5.1). If bilateral treatment is performed at the same time this could lead to an increased systemic exposure, which could increase the risk of systemic adverse events.
- Concomitant use of other anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)
- There is no data available on the concomitant use of Eylea with other anti-VEGF medicinal products (systemic or ocular).
- Risk factors associated with the development of a retinal pigment epithelial tear after anti-VEGF therapy for wet AMD, include a large and/or high pigment epithelial retinal detachment. When initiating Eylea therapy, caution should be used in patients with these risk factors for retinal pigment epithelial tears.
- Treatment should be withheld in patients with rhegmatogenous retinal detachment or stage 3 or 4 macular holes.
- In the event of a retinal break the dose should be withheld and treatment should not be resumed until the break is adequately repaired.
- The dose should be withheld and treatment should not be resumed earlier than the next scheduled treatment in the event of:
 - a decrease in best-corrected visual acuity (BCVA) of ≥ 30 letters compared with the last assessment of visual acuity;
 - a subretinal haemorrhage involving the centre of the fovea, or, if the size of the haemorrhage is $\geq 50\%$, of the total lesion area.
- The dose should be withheld within the previous or next 28 days in the event of a performed or planned intraocular surgery.
- Eylea should not be used in pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus (see section 4.6).
- Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.6).
- There is limited experience with treatment of patients with ischaemic CRVO and BRVO. In patients presenting with clinical signs of irreversible ischaemic visual function loss, the treatment is not recommended.

Populations with limited data

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

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

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

Information about excipients

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dosage unit, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Adjunctive use of verteporfin photodynamic therapy (PDT) and Eylea has not been studied, therefore, a safety profile is not established.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of aflibercept (see section 4.4).

Pregnancy

There are no data on the use of aflibercept in pregnant women.
Studies in animals have shown embryo-foetal toxicity (see section 5.3).

Although the systemic exposure after ocular administration is very low, Eylea should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

Eylea is not recommended during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from Eylea therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Results from animal studies with high systemic exposure indicate that aflibercept can impair male and female fertility (see section 5.3). Such effects are not expected after ocular administration with very low systemic exposure.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Injection with Eylea has a minor influence on the ability to drive and use machines due to possible temporary visual disturbances associated either with the injection or the eye examination. Patients should not drive or use machines until their visual function has recovered sufficiently.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

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

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

Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from the eight phase III studies in the indications wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV with a reasonable possibility of causality to the injection procedure or medicinal product.

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

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

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

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

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

** Culture positive and culture negative endophthalmitis

*** During the post-marketing period, reports of hypersensitivity included rash, pruritus, urticaria, and isolated cases of severe anaphylactic/anaphylactoid reactions.

Description of selected adverse reactions

In the wet AMD phase III studies, there was an increased incidence of conjunctival haemorrhage in patients receiving anti-thrombotic agents. This increased incidence was comparable between patients treated with ranibizumab and Eylea.

Arterial thromboembolic events (ATEs) are adverse events potentially related to systemic VEGF inhibition. There is a theoretical risk of arterial thromboembolic events, including stroke and myocardial infarction, following intravitreal use of VEGF inhibitors.

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

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with Eylea.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

In clinical trials, doses of up to 4 mg in monthly intervals have been used and isolated cases of overdoses with 8 mg occurred.

Overdosing with increased injection volume may increase intraocular pressure. Therefore, in case of overdose, intraocular pressure should be monitored and if deemed necessary by the treating physician, adequate treatment should be initiated (see section 6.6).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals / Antineovascularisation agents
ATC code: S01LA05

Aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptor 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1.

Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

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

Mechanism of action

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and placental growth factor (PlGF) are members of the VEGF family of angiogenic factors that can act as potent mitogenic, chemotactic, and vascular permeability factors for endothelial cells. VEGF acts via two receptor tyrosine kinases; VEGFR-1 and VEGFR-2, present on the surface of endothelial cells. PlGF binds only to VEGFR-1, which is also present on the surface of leucocytes. Excessive activation of these receptors by VEGF-A can result in pathological neovascularisation and excessive vascular permeability. PlGF can synergize with VEGF-A in these processes, and is also known to promote leucocyte infiltration and vascular inflammation.

Pharmacodynamic effects

wet AMD

Wet AMD is characterised by pathological choroidal neovascularisation (CNV). Leakage of blood and fluid from CNV may cause retinal thickening or oedema and/or sub-/intra-retinal haemorrhage, resulting in loss of visual acuity.

In patients treated with Eylea (one injection per month for three consecutive months, followed by one injection every 2 months), central retinal thickness [CRT] decreased soon after treatment initiation, and the mean CNV lesion size was reduced, consistent with the results seen with ranibizumab 0.5 mg every month.

In the VIEW1 study there were mean decreases in CRT on optical coherence tomography (OCT) (-130 and -129 microns at week 52 for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab 0.5 mg every month study groups, respectively). Also at the 52 week time point, in the VIEW2 study there were mean decreases in CRT on OCT (-149 and -139 microns for the Eylea 2 mg every two months and ranibizumab 0.5 mg every month study groups, respectively). The reduction of CNV size and reduction in CRT were generally maintained in the second year of the studies.

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

The ARIES study was designed to explore the non-inferiority of an Eylea 2 mg treat-and-extend dosing regimen initiated immediately after administration of 3 initial monthly injections and one additional injection after 2 months vs. a treat-and-extend dosing regimen initiated after one year of treatment. For patients requiring a more frequent than Q8 dosing at least once over the course of the study, CRT remained higher, but the mean decrease in CRT from baseline to week 104 was -160.4 microns, similar to the patients treated at Q8 or less frequent intervals.

Macular oedema secondary to CRVO and BRVO

In CRVO and BRVO, retinal ischaemia occurs and signals the release of VEGF which in turn destabilises the tight junctions and promotes endothelial cell proliferation. Up-regulation of VEGF is associated with the breakdown of the blood retina barrier, increased vascular permeability, retinal oedema, and neovascularisation complications.

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

Diabetic macular oedema

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

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

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

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

The VIOLET study compared three different dosing regimens of Eylea 2 mg for treatment of DME after at least one year of treatment at fixed intervals, where treatment was initiated with 5 consecutive monthly doses followed by dosing every 2 months. At week 52 and week 100 of the study, i.e. second and third year of treatment, the mean changes in CRT were clinically similar for treat-and-extend (2T&E), *pro re nata* (2PRN) and 2Q8, respectively, -2.1, 2.2 and -18.8 microns at week 52, and 2.3, -13.9 and -15.5 microns at week 100.

Myopic choroidal neovascularisation

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

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

Clinical efficacy and safety

wet AMD

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, active-controlled studies in patients with wet AMD (VIEW1 and VIEW2) with a total of 2,412 patients treated and evaluable for efficacy (1,817 with Eylea). Patient ages ranged from 49 to 99 years with a mean of 76 years. In these clinical studies, approximately 89% (1,616/1,817) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 63% (1,139/1,817) were 75 years of age or older. In each study, patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to 1 of 4 dosing regimens:

- 1) Eylea administered at 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administered at 2 mg every 4 weeks (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea administered at 0.5 mg every 4 weeks (Eylea 0.5Q4); and
- 4) ranibizumab administered at 0.5 mg every 4 weeks (ranibizumab 0.5Q4).

In the second year of the studies, patients continued to receive the initially randomised dosage but on a modified dosing schedule guided by assessment of visual and anatomic outcomes with a protocol-defined maximum dosing interval of 12 weeks.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients in the Per Protocol Set who maintained vision, i.e. losing fewer than 15 letters of visual acuity at week 52 from baseline.

In the VIEW1 study, at week 52, 95.1% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In the VIEW2 study, at week 52, 95.6% of patients in the Eylea 2Q8 group maintained vision compared to 94.4% patients in the ranibizumab 0.5Q4 group. In both studies Eylea was shown to be non-inferior and clinically equivalent to the ranibizumab 0.5Q4 group.

Detailed results from the combined analysis of both studies are shown in Table 2 and Figure 1 below.

Table 2: Efficacy outcomes at week 52 (primary analysis) and week 96; combined data from the VIEW1 and VIEW2 studies^{B)}

Efficacy Outcome	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg every 8 weeks following 3 initial monthly doses) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0.5 mg every 4 weeks) (N = 595)	
	Week 52	Week 96	Week 52	Week 96
Mean number of injections from baseline	7.6	11.2	12.3	16.5
Mean number of injections from Week 52 to 96		4.2		4.7
Proportion of patients with < 15 letters loss from baseline (PPS ^{A)})	95.33% ^{B)}	92.42%	94.42% ^{B)}	91.60%
Difference ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0.9% (-1.7, 3.5) ^{F)}	0.8% (-2.3, 3.8) ^{F)}		
Mean change in BCVA as measured by ETDRS ^{A)} letter score from baseline	8.40	7.62	8.74	7.89
Difference in LS ^{A)} mean change (ETDRS letters) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0.32 (-1.87, 1.23)	-0.25 (-1.98, 1.49)		
Proportion of patients with ≥ 15 letters gain from baseline	30.97%	33.44%	32.44%	31.60%
Difference ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1.5% (-6.8, 3.8)	1.8% (-3.5, 7.1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Least square means derived from ANCOVA
PPS: Per Protocol Set

B) Full Analysis Set (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for all analyses except proportion of patients with maintained visual acuity at week 52 which is PPS

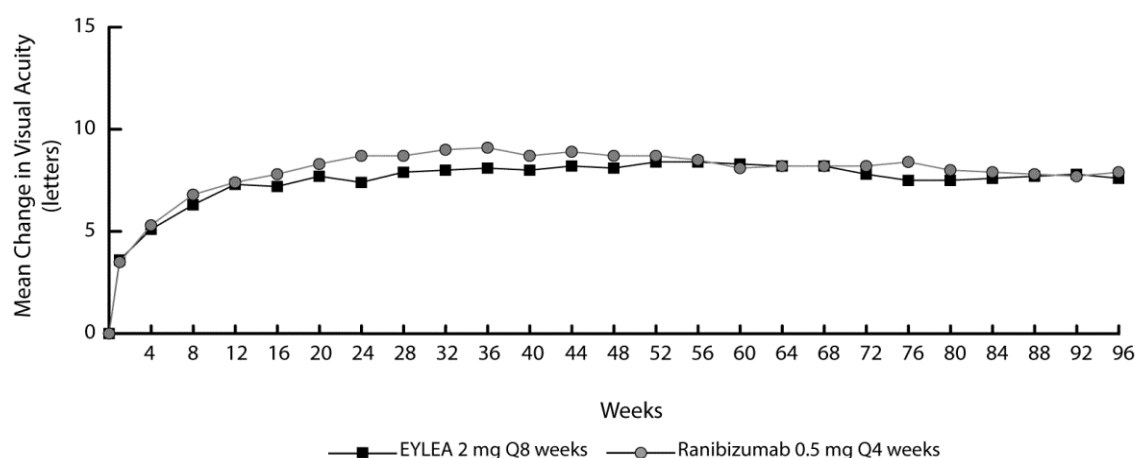
C) The difference is the value of the Eylea group minus the value of the ranibizumab group. A positive value favours Eylea.

D) Confidence interval (CI) calculated by normal approximation

E) After treatment initiation with three monthly doses

F) A confidence interval lying entirely above -10% indicates a non-inferiority of Eylea to ranibizumab

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



In combined data analysis of VIEW1 and VIEW2 Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) without clinically meaningful differences to ranibizumab. The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

In the second year of the studies, efficacy was generally maintained through the last assessment at week 96, and 2-4% of patients required all injections on a monthly basis, and a third of patients required at least one injection with a treatment interval of only one month.

Decreases in mean CNV area were evident in all dose groups in both studies.

Efficacy results in all evaluable subgroups (e.g. age, gender, race, baseline visual acuity, lesion type, lesion size) in each study and in the combined analysis were consistent with the results in the overall populations.

ALTAIR was a 96 week multicentre, randomised, open-label study in 247 Japanese patients with treatment naïve wet AMD, designed to assess the efficacy and safety of Eylea following two different adjustment intervals (2-weeks and 4-weeks) of a treat-and-extend dosing regimen.

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

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

At week 52, patients in the treat-and-extend arm with 2-week adjustments gained a mean of 9.0 letters from baseline as compared to 8.4 letters for those in the 4-week adjustment group [LS mean difference in letters (95% CI): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. The proportion of patients who did not lose ≥ 15 letters in the two treatment arms was similar (96.7% in the 2-week and 95.9% in the 4-week adjustment groups). The proportion of patients who gained ≥ 15 letters at week 52 was 32.5% in the 2-week adjustment group and 30.9% in the 4-week adjustment group. The proportion of patients who extended their treatment interval to 12 weeks or beyond was 42.3% in the 2-week adjustment group and 49.6% in the 4-week adjustment group. Furthermore, in the 4-week adjustment group 40.7% of patients were extended to 16 week intervals. At the last visit up to week 52, 56.8% and 57.8% of patients in the 2-week and 4-week adjustment groups, respectively had their next injection scheduled at an interval of 12 weeks or beyond.

In the second year of the study, efficacy was generally maintained up to and including the last assessment at week 96, with a mean gain from baseline of 7.6 letters for the 2-week adjustment group and 6.1 letters for the 4-week adjustment group. The proportion of patients who extended their treatment interval to 12 weeks or beyond was 56.9% in the 2-week adjustment group and 60.2% in the 4-week adjustment group. At the last visit prior to week 96, 64.9% and 61.2% of patients in the 2-week and 4-week adjustment groups, respectively had their next injection scheduled at an interval of 12 weeks or beyond. During the second year of treatment patients in both the 2-week and 4-week adjustment groups received an average of 3.6 and 3.7 injections, respectively. Over the 2 year treatment period patients received an average of 10.4 injections.

Ocular and systemic safety profiles were similar to the safety observed in the pivotal studies VIEW1 and VIEW2.

ARIES was a 104-week multicentre, randomised, open-label, active-controlled study in 269 patients with treatment naïve wet AMD, designed to assess the non-inferiority in terms of efficacy as well as the safety of a treat-and-extend dosing regimen initiated after 3 consecutive monthly doses followed by extension to a 2 monthly treatment interval vs. a treat-and-extend dosing regimen initiated after the first year of treatment.

The ARIES study also explored the percentage of patients that required more frequent treatment than every 8 weeks based on the investigator's decision. Out of the 269 patients 62 patients received more frequent dosing at least once during the course of the study. Such patients remained in the study and received treatment according to the investigator's best clinical judgement but not more frequently than every 4 weeks and their treatment intervals could be extended again afterwards. The average treatment interval after the decision to treat more frequently was 6.1 weeks. Week 104 BCVA was lower in patients requiring more intensive treatment at least once over the course of the study compared with patients who did not and the mean change in BCVA from baseline to end of the study was $+2.3 \pm 15.6$ letters. Among the patients treated more frequently, 85.5% maintained vision, i.e. lost less than 15 letters, and 19.4% gained 15 letters or more. The safety profile of patients treated more frequently than every 8 weeks was comparable to the safety data in VIEW 1 and VIEW 2.

Macular oedema secondary to CRVO

The safety and efficacy of Eylea were assessed in two randomised, multi-centre, double-masked, sham-controlled studies in patients with macular oedema secondary to CRVO (COPERNICUS and GALILEO) with a total of 358 patients treated and evaluable for efficacy (217 with Eylea). Patient ages ranged from 22 to 89 years with a mean of 64 years. In the CRVO studies, approximately 52% (112/217) of the patients randomised to treatment with Eylea were 65 years of age or older, and approximately 18% (38/217) were 75 years of age or older. In both studies, patients were randomly assigned in a 3:2 ratio to either 2 mg Eylea administered every 4 weeks (2Q4), or the control group receiving sham injections every 4 weeks for a total of 6 injections.

After 6 consecutive monthly injections, patients received treatment only if they met pre-specified retreatment criteria, except for patients in the control group in the GALILEO study who continued to receive sham (control to control) until week 52. From this timepoint all patients were treated if pre-specified criteria were met.

In both studies, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients who gained at least 15 letters in BCVA at week 24 compared to baseline. A secondary efficacy variable was change in visual acuity at week 24 compared to baseline.

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

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

Table 3: Efficacy outcomes at week 24, week 52 and week 76/100 (Full Analysis Set with LOCF^{C)}) in COPERNICUS and GALILEO studies

Efficacy Outcomes	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Weeks		52 Weeks		100 Weeks		24 Weeks		52 Weeks		76 Weeks	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Control (N= 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Control ^{E)} (N =73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N= 114)	Control ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Control (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Control ^{G)} (N = 68)
Proportion of patients with ≥15 letters gain from baseline	56%	12%	55%	30%	49.1%	23.3%	60%	22%	60%	32%	57.3%	29.4%
Weighted difference ^{A,B,E)} (95% CI) p-value	44.8% (33.0, 56.6) p < 0.0001		25.9% (11.8, 40.1) p = 0.0006		26.7% (13.1, 40.3) p=0.0003		38.3% (24.4, 52.1) p < 0.0001		27.9% (13.0, 42.7) p = 0.0004		28.0% (13.3, 42.6) p=0.0004	
Mean change in BCVA ^{C)} as measured by ETDRS ^{C)} letter score from baseline (SD)	17.3 (12.8)	-4.0 (18.0)	16.2 (17.4)	3.8 (17.1)	13.0 (17.7)	1.5 (17.7)	18.0 (12.2)	3.3 (14.1)	16.9 (14.8)	3.8 (18.1)	13.7 (17.8)	6.2 (17.7)
Difference in LS mean ^{A,C,D,E)} (95% CI) p-value	21.7 (17.4, 26.0) p < 0.0001		12.7 (7.7, 17.7) p < 0.0001		11.8 (6.7, 17.0) p < 0.0001		14.7 (10.8, 18.7) p < 0.0001		13.2 (8.2, 18.2) p < 0.0001		7.6 (2.1, 13.1) p=0.0070	

A) Difference is Eylea 2 mg Q4 weeks minus control

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

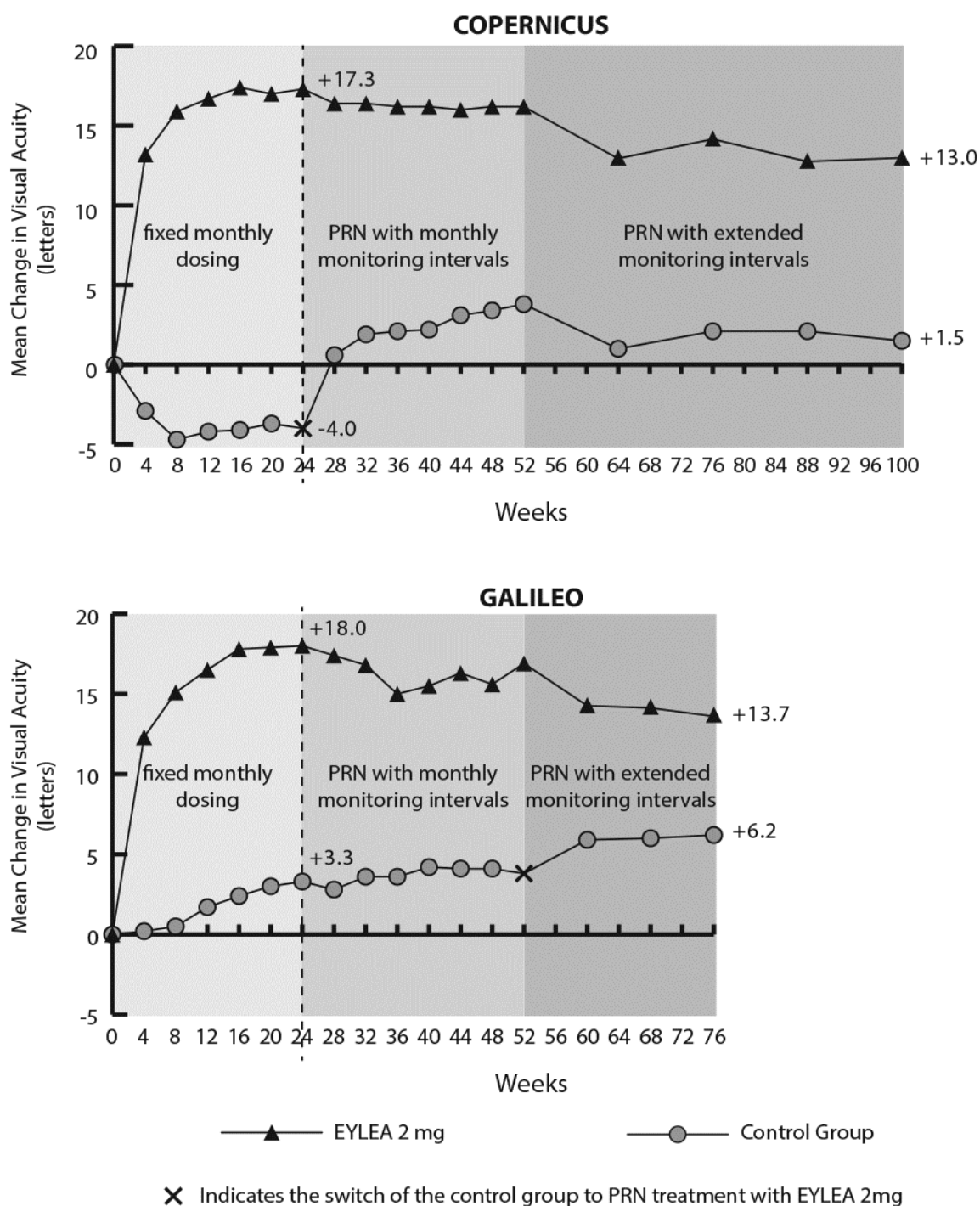
C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation

LS: Least square means derived from ANCOVA

- D) LS mean difference and confidence interval based on an ANCOVA model with factors treatment group, region (America vs. rest of the world for COPERNICUS and Europe vs. Asia/Pacific for GALILEO) and baseline BCVA category ($>20/200$ and $\leq 20/200$)
- E) In COPERNICUS study, control group patients could receive Eylea on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks during week 24 to week 52; patients had visits every 4 weeks.
- F) In COPERNICUS study, both control group and Eylea 2 mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis as frequently as every 4 weeks starting from week 52 to week 96; patients had mandatory quarterly visits but may have been seen as frequently as every 4 weeks if necessary.
- G) In GALILEO study, both control group and Eylea 2 mg patients received Eylea 2 mg on an as-needed basis every 8 weeks starting from week 52 to week 68; patients had mandatory visits every 8 weeks.

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



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

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

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

In combined data analysis of GALILEO and COPENICUS, Eylea demonstrated clinically meaningful changes from baseline in pre-specified secondary efficacy endpoint National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). The magnitude of these changes was similar to that seen in published studies, which corresponded to a 15-letter gain in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Macular oedema secondary to BRVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

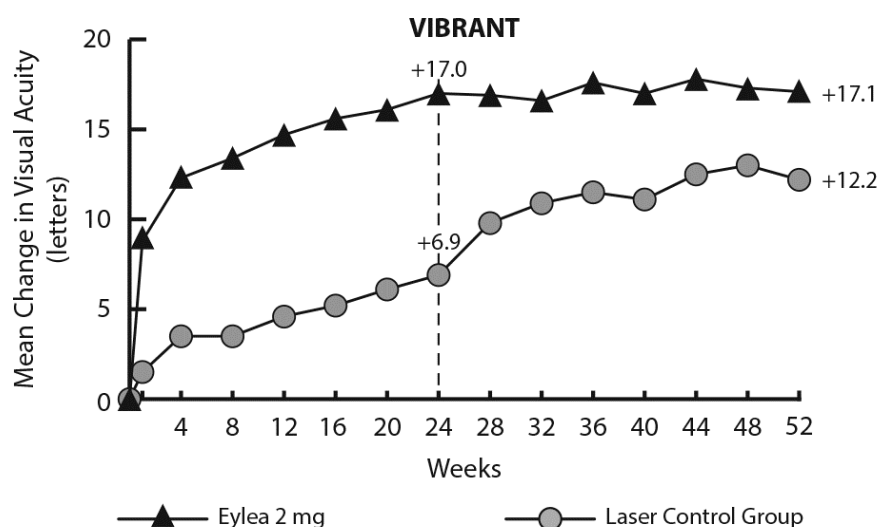
C) LS mean difference and 95% CI based on an ANCOVA model with treatment group, baseline BCVA category ($> 20/200$ and $\leq 20/200$) and region (North America vs. Japan) as fixed effects, and baseline BCVA as covariate.

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

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

F) Nominal p-value

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



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

Diabetic macular oedema

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

In both studies, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to 1 of 3 dosing regimens:

- 1) Eylea administered 2 mg every 8 weeks following 5 initial monthly injections (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administered 2 mg every 4 weeks (Eylea 2Q4); and
- 3) macular laser photocoagulation (active control).

Beginning at week 24, patients meeting a pre-specified threshold of vision loss were eligible to receive additional treatment: patients in the Eylea groups could receive laser and patients in the control group could receive Eylea.

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

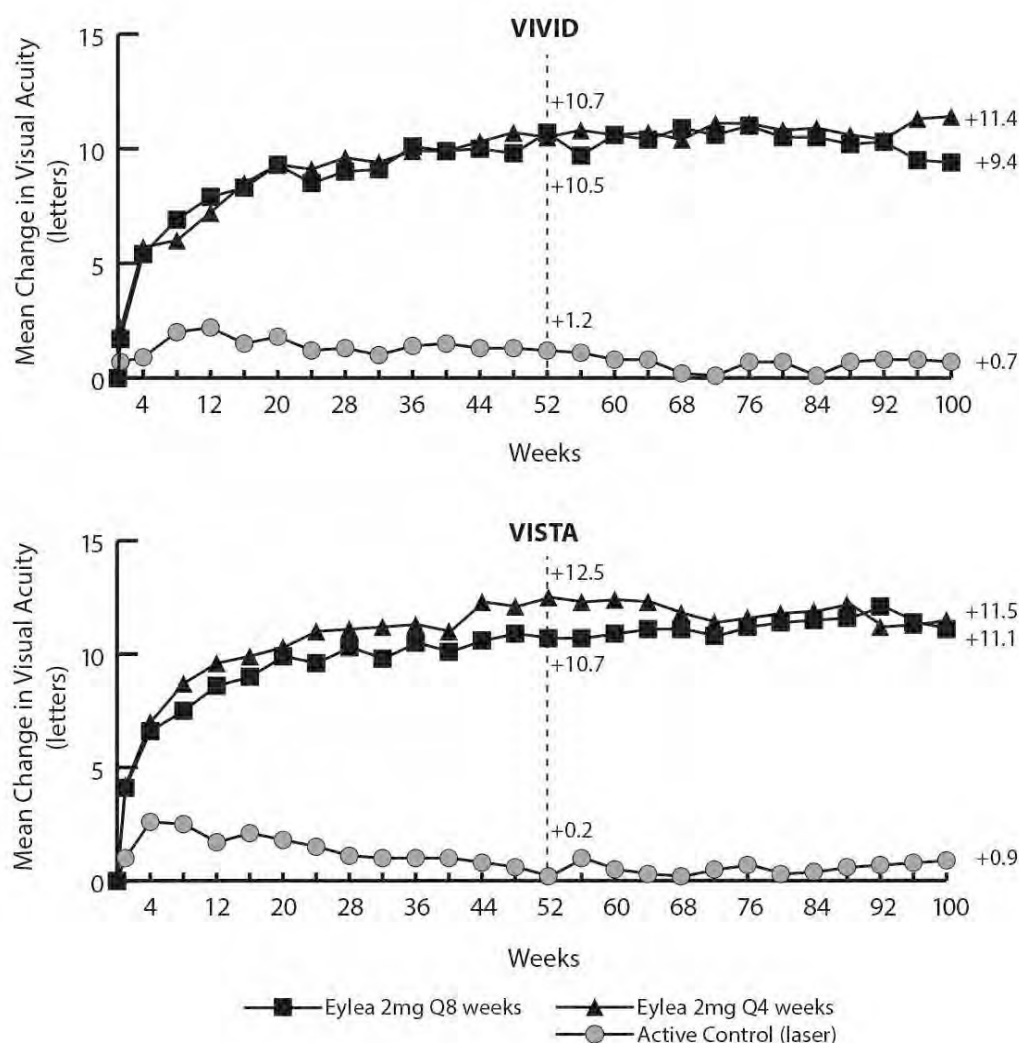
Detailed results from the analysis of the VIVID^{DME} and VISTA^{DME} studies are shown in Table 5 and Figure 4 below.

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

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

- ^A After treatment initiation with 5 monthly injections
- ^B LS mean and CI based on an ANCOVA model with baseline BCVA measurement as a covariate and a factor for treatment group. Additionally, region (Europe/Australia vs. Japan) had been included as factor for VIVID^{DME}, and history of MI and/or CVA as a factor for VISTA^{DME}.
- ^C Difference is Eylea group minus active control (laser) group
- ^D Difference with confidence interval (CI) and statistical test is calculated using Mantel-Haenszel weighting scheme adjusted by region (Europe/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} and medical history of MI or CVA for VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS: Least square means derived from ANCOVA
CI: Confidence interval

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



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

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

Patients with bilateral disease were eligible to receive anti-VEGF treatment in their fellow eye if assessed necessary by the physician. In the VISTA^{DME} study, 217 (70.7%) of Eylea patients received bilateral Eylea injections until week 100; in the VIVID^{DME} study, 97 (35.8%) of Eylea patients received a different anti-VEGF treatment in their fellow eye.

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

vision from baseline was observed in Protocol T. Safety outcomes demonstrated that overall incidences of ocular and non-ocular adverse events (including ATEs) were comparable across all treatment groups in each of the studies and between the studies.

VIOLET, a 100-week multicentre, randomised, open-label, active controlled study in patients with DME compared three different dosing regimens of Eylea 2 mg for treatment of DME after at least one year of treatment at fixed intervals, where treatment was initiated with 5 consecutive monthly doses followed by dosing every 2 months. The study evaluated non-inferiority of Eylea 2 mg dosed according to a treat-and-extend regimen (2T&E where injections intervals were kept at a minimum of 8 weeks and gradually extended based on clinical and anatomical outcomes) and Eylea 2 mg dosed as needed (2PRN where patients were observed every 4 weeks and injected when needed based on clinical and anatomical outcomes), compared to Eylea 2 mg dosed every 8 weeks (2Q8) for the second and third year of treatment.

The primary efficacy endpoint (change in BCVA from baseline to week 52) was 0.5 ± 6.7 letters in the 2T&E group and 1.7 ± 6.8 letters in the 2PRN group compared to 0.4 ± 6.7 letters in the 2Q8 group, achieving statistical non-inferiority ($p < 0.0001$ for both comparisons; NI margin 4 letters). The changes in BCVA from baseline to week 100 were consistent with the week 52 results: -0.1 ± 9.1 letters in the 2T&E group and 1.8 ± 9.0 letters in the 2PRN group compared to 0.1 ± 7.2 letters in the 2Q8 group. The mean number of injections over 100 weeks were 12.3, 10.0 and 11.5 for 2Q8fix, 2T&E and 2PRN, respectively.

Ocular and systemic safety profiles in all 3 treatment groups were similar to those observed in the pivotal studies VIVID and VISTA.

In the 2T&E group, the increments and decrements for the injection intervals were at the investigator's discretion; increments of 2 weeks were recommended in the study.

Myopic choroidal neovascularisation

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

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

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

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

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

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

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standard Deviation

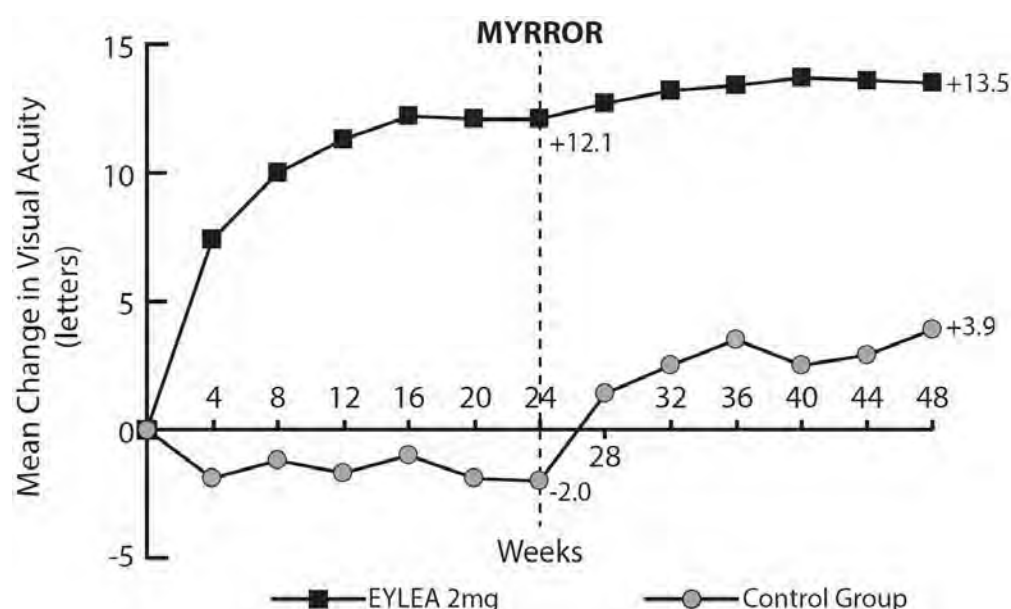
C) LS mean: Least square means derived from ANCOVA model

D) CI: Confidence Interval

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

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

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



Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Eylea in all subsets of the paediatric population in wet AMD, CRVO, BRVO, DME and myopic CNV populations (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

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

Absorption / Distribution

Aflibercept is slowly absorbed from the eye into the systemic circulation after intravitreal administration and is predominately observed in the systemic circulation as an inactive, stable complex with VEGF; however only “free aflibercept” is able to bind endogenous VEGF.

In a pharmacokinetic sub-study in 6 neovascular wet AMD patients with frequent sampling, maximum plasma concentrations of free aflibercept (systemic C_{max}) were low, with a mean of approximately 0.02 microgram/mL (range 0 to 0.054) within 1 to 3 days after a 2 mg intravitreal injection, and were undetectable two weeks following dosage in almost all patients. Aflibercept does not accumulate in the plasma when administered intravitreally every 4 weeks.

The mean maximum plasma concentration of free aflibercept is approximately 50 to 500 times below the aflibercept concentration required to inhibit the biologic activity of systemic VEGF by 50% in animal models, in which blood pressure changes were observed after circulating levels of free aflibercept attained approximately 10 microgram/mL and returned to baseline when levels fell below approximately 1 microgram/mL. It is estimated that after intravitreal administration of 2 mg to patients, the mean maximum plasma concentration of free aflibercept is more than 100-fold lower than the concentration of aflibercept required to half-maximally bind systemic VEGF (2.91 microgram/mL) in a study of healthy volunteers. Therefore, systemic pharmacodynamic effects such as blood pressure changes are unlikely.

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

Elimination

As Eylea is a protein-based therapeutic, no metabolism studies have been conducted.

Free aflibercept binds VEGF to form a stable, inert complex. As with other large proteins, both free and bound aflibercept are expected to be cleared by proteolytic catabolism.

Renal impairment

No special studies in patients with renal impairment have been conducted with Eylea.

Pharmacokinetic analysis of patients in the VIEW2 study, of which 40% had renal impairment (24% mild, 15% moderate, and 1% severe), revealed no differences with respect to plasma concentrations of active drug after intravitreal administration every 4 or 8 weeks.

Similar results were seen in patients with CRVO in the GALILEO study, in patients with DME in the VIVID^{DME} study, and in patients with myopic CNV in the MYRROR study.

5.3 Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies on repeated dose toxicity were observed only at systemic exposures considered substantially in excess of the maximum human exposure after intravitreal administration at the intended clinical dose indicating little relevance to clinical use.

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at systemic exposures in excess of the maximum human exposure. The systemic exposure based on C_{\max} and AUC for free aflibercept were approximately 200 and 700-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. At the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 0.5 mg/eye in monkeys the systemic exposure was 42- and 56-fold higher based on C_{\max} and AUC, respectively.

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

An effect of aflibercept on intrauterine development was shown in embryo-foetal development studies in pregnant rabbits with intravenous (3 to 60 mg/kg) as well as subcutaneous (0.1 to 1 mg/kg) administration. The maternal NOAEL was at the dose of 3 mg/kg or 1 mg/kg, respectively. A developmental NOAEL was not identified. At the 0.1 mg/kg dose, the systemic exposures based on C_{\max} and cumulative AUC for free aflibercept were approximately 17- and 10-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg.

Effects on male and female fertility were assessed as part of a 6-month study in monkeys with intravenous administration of aflibercept at doses ranging from 3 to 30 mg/kg. Absent or irregular menses associated with alterations in female reproductive hormone levels and changes in sperm morphology and motility were observed at all dose levels. Based on C_{\max} and AUC for free aflibercept observed at the 3 mg/kg intravenous dose, the systemic exposures were approximately 4,900-fold and 1,500-fold higher, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polysorbate 20 (E 432)
Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate (for pH adjustment)
Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate (for pH adjustment)
Sodium chloride
Sucrose
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

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
Do not freeze.
Store in the original package in order to protect from light.

The unopened vial may be stored outside the refrigerator below 25 °C for up to 24 hours. After opening the vial, proceed under aseptic conditions.

6.5 Nature and contents of container

Solution in a vial (type I glass) with a stopper (elastomeric rubber), and an 18 G filter needle. Each vial contains an extractable volume of at least 0.1 mL. Pack size of 1 vial + 1 filter needle.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The vial is for single use in one eye only.

The vial contains more than the recommended dose of 2 mg aflibercept (equivalent to 0.05 mL). The excess volume must be discarded prior to administration.

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

Filter needle:

BD Blunt Filter (Fill) Needle, not for skin injection.

Do not autoclave the BD Blunt Filter (Fill) Needle.

The filter needle is non-pyrogenic. Do not use it if individual packaging is damaged.

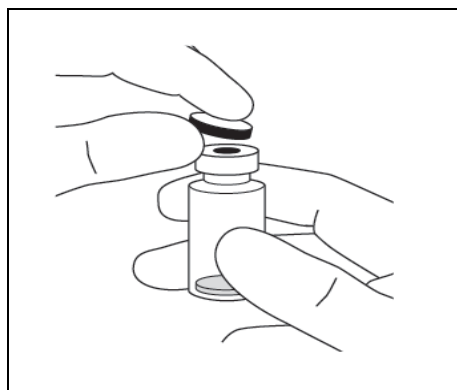
Discard the used BD Blunt Filter (Fill) Needle in approved sharps collector.

Caution: Re-use of the filter needle may lead to infection or other illness/injury.

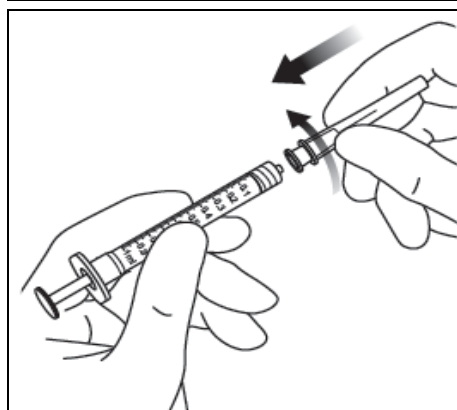
For the intravitreal injection, a 30 G x ½ inch injection needle should be used.

Instructions for use of vial:

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

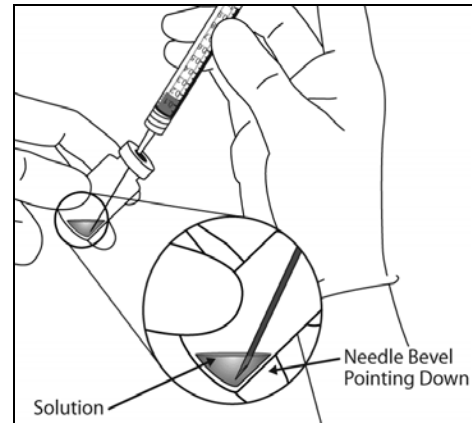
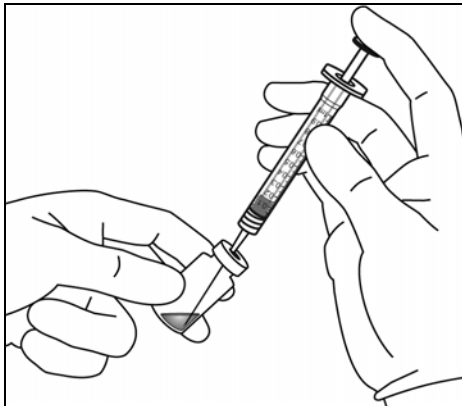


2. Attach the 18 G, 5-micron filter needle supplied in the carton to a 1-mL sterile, Luer-lock syringe.

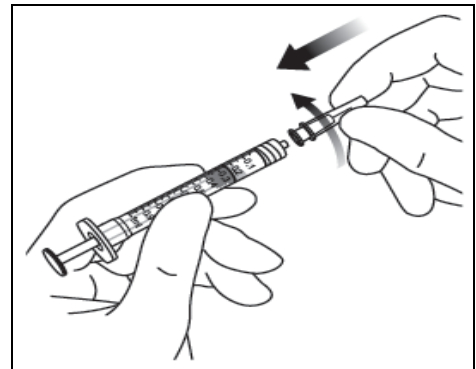


3. Push the filter needle into the centre of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.

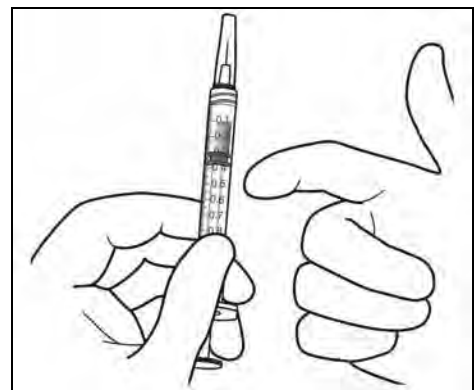
4. Using aseptic technique withdraw all of the Eylea vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid.



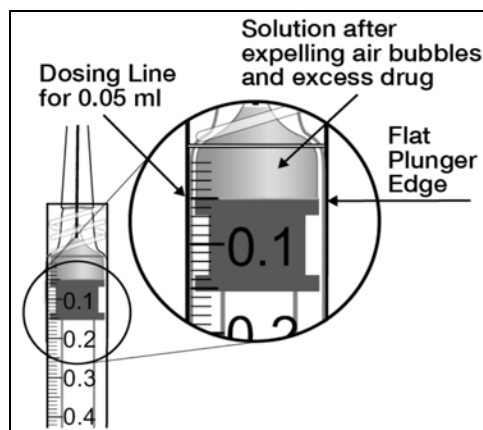
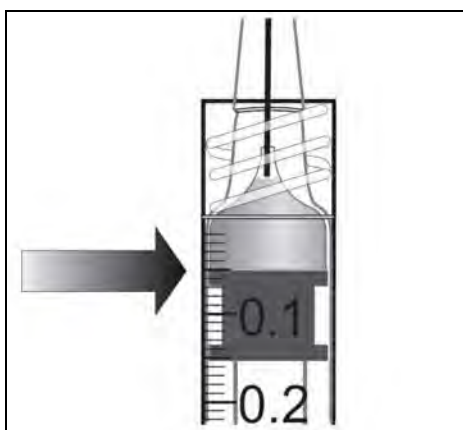
5. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.
6. Remove the filter needle and properly dispose of it.
Note: Filter needle is not to be used for intravitreal injection.
7. Using aseptic technique, firmly twist a 30 G x 1/2 inch injection needle onto the Luer-lock syringe tip.



8. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top.



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



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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/797/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 November 2012
Date of latest renewal: 13 July 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

製品概要

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

EYLEA 40mg/mL 注射液（バイアル）

欧州医薬品庁ウェブサイト 2023 年 1 月改訂版

本製品概要の翻訳部分を以下に示す。

- Section 1 - 4

1. 医薬品の名称

Eylea 40 mg/mL 注射液 バイアル入り

2. 組成（成分及び含量）

注射液1mL中、アフリベルセプト40mgを含有する*。

バイアル1本には0.1mL以上（アフリベルセプトとして4mg以上）の注射液が充填されている。
バイアル1本から1回の投与量である0.05mL（アフリベルセプトとして2mg）が使用できる。

*ヒトVEGF（血管内皮増殖因子）受容体1及び2の細胞外ドメイン領域をヒトIgG1のFc領域に結合した組換え融合たん白質であり、遺伝子組換え技術を用いてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）K1細胞内で産生される。

添加物の詳細については、6.1項参照。

3. 剤型

注射液（注射）

無色～微黄色澄明の等張溶液

4. 臨床的特徴

4.1 効能・効果

本剤は以下を有する成人の治療に用いられる：

- 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性（AMD）（5.1項参照）
- 網膜静脈閉塞症（RVO）[網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は網膜中心静脈閉塞症（CRVO）]に伴う黄斑浮腫による視力障害（5.1項参照）
- 糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害（5.1項参照）
- 病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）による視力障害（5.1項参照）

4.2 用法・用量及び投与方法

硝子体内投与に限る。

硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師のみが投与すること。

用法・用量

滲出型AMD

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として0.05mL）である。

月1回、連続3回の硝子体内注射から開始し、その後、投与間隔を2ヵ月まで延長することができる。

視力及び（又は）形態学的検査結果による担当医師の判断に基づいて、投与間隔は2ヵ月を維持するか、もしくは「treat and extend」投与レジメン（投与間隔の調整幅を2週間もしくは4週間とし、投与間隔を延長しながら安定した視力、及び（又は）安定した形態学的状態を維持するレジメン）を利用して投与間隔を延長することができる。

悪化した場合は、状況に応じて投与間隔を短縮する。

それぞれの投与の間にモニタリングは不要である。担当医師の判断により、モニタリングの頻度は投与頻度より多くなる可能性がある。

4ヵ月を超える又は4週間未満の投与間隔のものは、臨床試験での経験がない。(5.1項参照)

RVO [(BRVO) 又は (CRVO)] に伴う黄斑浮腫

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として0.05mL）である。
初回投与後は1ヵ月ごとに1回投与し、それぞれの投与間隔は1ヵ月より短くしないこと。

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

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

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

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

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

DME

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として0.05mL）である。

月1回、連続5回の硝子体内注射から開始し、その後、2ヵ月ごとに1回硝子体内注射する。

視力及び（又は）形態学的検査結果による担当医師の判断に応じて、安定した視力及び（又は）安定した形態学的状態を維持しながら2週間幅で投与間隔を延長する「*treat and extend*」投与レジメンを利用して、投与間隔を2ヵ月に維持又は個別に調整することができる。4ヵ月を超える投与間隔でのデータは限られており、悪化した場合は、状況に応じて投与間隔を短縮する。4週間未満の投与間隔のものは、臨床試験での経験がない。(5.1項参照)

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。

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

病的近視における脈絡膜新生血管（PMにおけるCNV）

本剤の推奨用量は、アフリベルセプトとして2mg（注射液として0.05mL）である。
視力及び（又は）形態学的検査結果から疾患が持続していると認められた場合は、追加投与を行うことができる。再発した場合は、新たに発症としたものとして治療を行うこと。

担当医師がモニタリングのスケジュールを決めること。

投与間隔は、1ヵ月より短縮されない。

特定集団

肝機能障害及び（又は）腎機能障害を有する患者

肝機能障害及び（又は）腎機能障害を有する患者を対象とした試験は行われていない。

現在あるデータからは、これらの患者に対する用量調節の必要性は示されていない（5.2項参照）。

高齢者集団

75歳を超えるDME患者での経験は限られているが、特別な配慮は必要としない。

小児集団

小児及び若年者に対する本剤の安全性及び有効性は確立されていない。滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVの適応症では、小児集団での本剤使用経験はない。

投与方法

硝子体内注射は、標準的な手技及び関連ガイドラインに従い、硝子体内投与に関する十分な経験・資格を有する医師が行うこと。通常、十分な麻酔下、及び広域抗菌外用剤（例、眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面に使用するポビドンヨード）の局所的投与などを含めた無菌下で行わなければならない。手術用手指消毒、滅菌手袋、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器（又はこれに相当するもの）の使用が推奨される。

角膜輪部の後方3.5～4.0mmから硝子体腔に向かって注射針をさしこむ。この時、水平経線方向を避け、眼球中心に向けて針をさすこと。注射液0.05mLを注入する。各投与時には、以前投与した部位とは別の強膜部位から注射すること。

硝子体内注射の直後に、患者の眼圧上昇の有無を観察すること。視神経乳頭血流の確認又は眼圧測定などが適切な観察方法として挙げられる。穿刺用に滅菌した医療器具を必要に応じて用意しておくこと。

硝子体内注射後、眼内炎（眼痛、充血、羞明、霧視など）を示唆する症状が認められた場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること。

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

バイアルには、本剤の推奨用量である2mg（注射液として0.05mL）を超える容量が充填されている。1バイアルに充填された採取容量はバイアルからシリンジで吸引可能な量であるが、それを全て使用しないこと。余剰薬液は、推奨用量を注射前に排出すること（6.6項参照）。

バイアルに充填された注射液を全て注入した場合、過量投与になる。気泡と余剰薬液を排出するため、プランジャーの先端が0.05mLの標線（1回の投与量である0.05mL、アフリベルセプト2mgに相当）に並ぶまでゆっくりとプランジャーを押す（4.9項及び6.6項参照）。

注射後、未使用の注射液は廃棄すること。

投与前の製品の取り扱いについては、6.6項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分（アフリベルセプト）又は6.1項に記載した添加物のいずれかに対し、過敏症のある患者

眼又は眼周囲に感染のある、又は感染が疑われる患者

眼内に重度の炎症のある患者

4.4 特別な警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを高めるという点から、投与した医薬品の名称及びパッチ番号を明確に記録すること。

硝子体内注射関連事象

本剤の投与を含め、硝子体内注射による眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障の発現が認められている（4.8項参照）。常に適切な無菌的操作により、本剤の注射を行うこと。また、感染症が認められた場合、早期治療が行えるよう、投与直後の週は患者の経過を観察すること。眼内炎を示唆する症状があらわれた場合には直ちに報告するよう患者に指導し、適切な管理を行うこと。

バイアルには、本剤の推奨用量である2mg（注射液として0.05mL）を超える容量が充填されている。余剰薬液は、推奨用量を注射前に廃棄すること（4.2項及び6.6項参照）。

本剤の投与を含め、硝子体内投与後60分以内に眼圧の上昇が認められている（4.8項参照）。コントロール不良の緑内障を有する患者に対し、特別な注意が必要である（眼圧が30mmHg以上の場合には本剤を投与しない）。したがって、すべての症例について、眼圧及び視神経乳頭血流を観察し、適切な管理を行うこと。

免疫原性

アフリベルセプトは治療用タンパク質であるため、本剤に対する免疫原性が生じる可能性がある（4.8項参照）。眼痛、羞明、又は充血などの眼内炎症の兆候又は症状があらわれた場合には、それが過敏症に起因する臨床的兆候である可能性があるため、患者に対し連絡するように指導すること。

全身的作用

VEGF阻害剤の硝子体内注射による、眼以外の出血や動脈血栓塞栓症を含む全身性の有害事象が報告されており、これらがVEGF阻害に関連する可能性が理論上のリスクとしてある。脳卒中、一過性脳虚血発作又は心筋梗塞の既往歴のあるCRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNV患者の治療における直近6ヵ月以内の安全性データは限られている。これらの患者に対する本剤での治療には注意が必要である。

その他

AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVにおける他の抗VEGF療法と同様に、本剤においても下記事項が該当する。

- 本剤を両眼同時に投与した場合の、安全性及び有効性評価に関する体系的な試験は行われていない（5.1項参照）。両眼同時治療を行った場合、全身曝露量が高くなり、全身性の有害事象のリスクが増すことがある。
- 他の抗VEGF [血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF）] との併用療法
本剤と他の抗VEGF薬（全身又は眼内）との併用療法に関するデータは得られていない。

- ・ 滲出型AMDに対する抗VEGF治療を行った場合、網膜色素上皮裂孔の発現に伴うリスク因子。広範囲にわたる網膜色素上皮剥離を含む。本剤による治療を開始する場合、これらの網膜色素上皮裂孔に関するリスク要因を有する患者には注意すること。
- ・ 裂孔原性網膜剥離、並びにステージ3又は4の黄斑円孔を有する患者には、治療を行わないこと。
- ・ 網膜裂孔を生じた場合は投与を中止し、裂孔が十分に治癒するまでは治療を再開しないこと。
- ・ 以下の場合には投与を中止し、少なくとも次の治療予定日までは治療を再開しないこと。
 - ・ 最高矯正視力（BCVA）で、前回の評価から30文字以上の視力低下
 - ・ 中心窩下を含む網膜下出血、又は出血範囲が総病変面積の50%以上
- ・ 眼内手術を行った場合又は行う予定がある場合には、手術日の前後28日以内に投与を行わないこと。
- ・ 妊婦に対しては、本剤の潜在的有益性が胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、使用しないこと。
- ・ 妊娠可能な女性は、本剤での治療中及び本剤の硝子体内最終投与から3か月間は、適切に避妊すること。（4.6項参照）
- ・ 虚血性CRVO及びBRVOでの経験は限られている。不可逆性の虚血性視機能喪失の臨床的兆候が認められた患者には、本剤の治療は推奨されない。

使用経験が限られている患者集団

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

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

PMにおけるCNVについては、非アジア人患者、PMにおけるCNVの治療歴を有する患者、及び病変が中心窩に及んでいない患者における本剤の使用経験はない。

添加物に関する情報

本剤の個々の製剤に含まれるナトリウム量は1mmol（23mg）未満であるため、実質的には「ナトリウムを含まない」製剤となる。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

相互作用に関する試験は行われていない。

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

4.6 生殖能力を有する者、妊婦及び授乳婦

妊娠可能な女性

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

妊婦

アフリベルセプトの妊婦への投与に関するデータはない。

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

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

授乳婦

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

授乳婦への本剤投与は推奨されない。授乳をする場合と治療を受ける場合の両方の有益性を考慮し、授乳を中止するか本剤による治療を控えるかのいずれかの選択をすること。

生殖能力を有する者

高用量での全身曝露に関する動物試験の結果から、アフリベルセプトが雌雄の生殖能力に障害をもたらす可能性のあることが示唆された（5.3項参照）。このような影響は、眼内投与後の全身曝露が非常に低い場合には見られないと考えられる。

4.7 運転及び機械の操作能力に対する影響

本剤投与により、注射又は眼検査のいずれかに関連した一時的な視覚障害があらわれることがあるため、運転及び機械の操作は若干影響を受ける。その場合、視覚機能が十分に回復するまで自動車の運転又は機械の操作は行わないこと。

4.8 有害作用

安全性プロファイルの概要

8つの第Ⅲ相臨床試験において、安全性解析対象集団計3,102例のうち、2,501例が本剤の推奨用量である2mgでの投与を受けた。

本剤を硝子体内投与した際の注射手技に関連する重篤な眼の副作用の発現は、投与回数1,900回に対して1件未満で、失明、眼内炎、網膜剥離、外傷性白内障、白内障、硝子体出血、硝子体剥離及び眼圧上昇が含まれていた（4.4項参照）。

主な副作用（本剤が投与された患者の5%以上で発現）は、結膜出血（25%）、網膜出血（11%）、視力低下（11%）、眼痛（10%）、白内障（8%）、眼圧上昇（8%）、硝子体剥離（7%）及び硝子体浮遊物（7%）であった。

副作用の一覧表

以下の安全性データには、滲出型AMD、CRVO、BRVO、DME及びPMにおけるCNVを適応症とした8つの第Ⅲ相臨床試験において発現し、注射手技又は治験薬と合理的に関連性があり得ると考えられる全ての副作用が記載されている。

器官別大分類及び以下の発現頻度別に、副作用を表にまとめた：

非常に高い（10%以上）、高い（1%以上10%未満）、低い（0.1%以上1%未満）、非常に低い（0.01%以上0.1%未満）

発現頻度別の各グループの副作用は、重症度の高い順に記載した。

表 1：第Ⅲ相臨床試験（滲出型 AMD、CRVO、RVO、DME 及び PM における CNV の第Ⅲ相臨床試験での統合解析）又は市販後調査で報告された副作用

器官別大分類	非常に高い	高い	低い	非常に低い
免疫系障害			過敏症***)	
眼障害	視力低下 結膜出血 網膜出血 眼痛	網膜色素上皮裂孔*)、 網膜色素上皮剥離、 網膜変性、 硝子体出血、 白内障、 皮質白内障、 核性白内障、 嚢下白内障、 角膜びらん 角膜擦過傷、 眼圧上昇、 霧視、 硝子体浮遊物、 硝子体剥離 注射部位疼痛、 眼の異物感、 流涙増加、 眼瞼浮腫、 注射部位出血、 点状角膜炎、 結膜充血 眼充血	眼内炎**）、 網膜剥離、 網膜裂孔、 虹彩炎、 ブドウ膜炎、 虹彩毛様体炎、 水晶体混濁、 角膜上皮欠損、 注射部位刺激感、 眼の異常感、 眼瞼刺激、 前房のフレア、 角膜浮腫	失明、 外傷性白内障、 硝子体炎、 前房蓄膿

*) 滲出型AMDに関連する症状。滲出型AMD試験にのみ発現

**）培養陽性及び培養陰性の眼内炎

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

副作用における特記事項

滲出型AMDでの第Ⅲ相試験では、抗血栓剤を投与した患者における結膜出血の発現率が増加した。ラニズマブ投与及び本剤投与を受けた患者で、同様の発現率が見られた。

動脈血栓塞栓症（ATE）は、全身性VEGF阻害に関連して生じる可能性のある有害事象である。したがって、VEGF阻害剤の硝子体内投与により脳卒中や心筋梗塞などの動脈血栓塞栓症が発現するリスクが理論上ある。

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

全ての治療用タンパク質と同様に、本剤においても免疫原性が生じる可能性がある。

副作用が疑われるものについての報告

本医薬品の市販後において、副作用が疑われるものについての報告は重要であり、この報告により本医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的モニタリングが可能となる。医療従事者は付録5に記載されているNational Reporting Systemを通して副作用が疑われるものは

全て報告することが求められている。

4.9 過量投与

臨床試験において、1ヵ月間隔で最大4mgを投与したが、8mgを過剰投与した特殊なケースがあった。

投与容量の増加による過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。したがって、過量投与した場合には眼圧を観察し、医師が必要と判断した場合には適切な治療を開始すること（6.6項参照）。

1.7 同種同効品一覧表

アフリベルセプト 2 mg製剤（濃度 40mg/mL、1 回の投与容量 0.05mL）は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）」及び「糖尿病黄斑浮腫（DME）」をはじめとする眼科領域の効能効果にて承認されている。

本剤〔アフリベルセプト 8 mg（濃度 114.3mg/mL、1 回の投与容量 0.07mL）〕は既承認のアフリベルセプト 2 mg製剤より濃度が高く、投与間隔の延長を期待して開発された。本剤の申請効能効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）」及び「糖尿病黄斑浮腫（DME）」である。

本剤と同じく抗 VEGF 薬であり、眼科領域疾患の適応を持ち、投与間隔の延長を期待して開発・承認されたファリシマブ及びブrolシズマブを同種同効品として選択する。

なお、アフリベルセプト 2 mg製剤は本剤の滲出型 AMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（PULSAR 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON 試験）にて、対照薬として使用された。

1.7 同種同効品一覧表

Bayer Yakuhin, Ltd.

Page 2 of 2

販売名	アイリーア®8mg 硝子体内注射液 114.3 mg/mL	アイリーア®硝子体内注射液 40 mg/mL	バビースモ®硝子体内注射液 120mg/mL	ベオビュ®硝子体内注射用キット 120 mg/mL
一般名	アフリベルセプト (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)	ブロルシズマブ (遺伝子組換え)
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社	中外製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う 加齢黄斑変性 糖尿病黄斑浮腫	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う 加齢黄斑変性 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生 血管 糖尿病黄斑浮腫 血管新生緑内障 未熟児網膜症	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う 加齢黄斑変性 糖尿病黄斑浮腫	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加 齢黄斑変性 糖尿病黄斑浮腫
添付文書 改訂日	—	2022 年 9 月	2022 年 5 月	2022 年 6 月
備考	—	対照薬	—	—

** 2022年9月改訂(第2版、効能変更、再審査結果)

* 2020年3月改訂(第1版、効能変更)

眼科用VEGF[※]阻害剤

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液

有効期間：24ヵ月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

日本標準商品分類番号

871319

承認番号

22400AMX01389000

販売開始

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

D6

※) 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又は0.01mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)* 2mg又は0.4mg
	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

** ○ 未熟児網膜症

5. 効能又は効果に関連する注意

** <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>

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

<網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫>

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

* <血管新生緑内障>

* 5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

** <未熟児網膜症>

** 5.4 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。[17.1.13 参照]

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、必要場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

** <未熟児網膜症>

** アフリベルセプト(遺伝子組換え)として1回、0.4mg(0.01mL)を硝子体内投与する。なお、必要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

** <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>

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

<網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫>

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

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

<病的近視における脈絡膜新生血管>

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

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

※〈血管新生緑内障〉

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

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

※〈未熟児網膜症〉

**7.8 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。[17.1.13 参照]

**7.9 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。[17.1.13 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

- ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。(手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。)
- ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。(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。)
- ・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、投与量が未熟児網膜症に対しては0.01mL、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。
- ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状(眼痛、充血、羞明、霧視等)があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

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

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

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

8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

※〈血管新生緑内障〉

*8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1 参照]

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

[11.1.2、15.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中(最終投与後3ヵ月以上)、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

**9.7 小児等

未熟児網膜症以外的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(0.7%)、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 (22.8%)	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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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
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。未熟児網膜症患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験[1試験(24週間)]では動脈血栓塞栓関連事象(非重篤の脳出血、脳症)の発現率は、本剤投与群全体で5.1%(79例中4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 本剤単独とベルテボ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、本剤とベルテボ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**

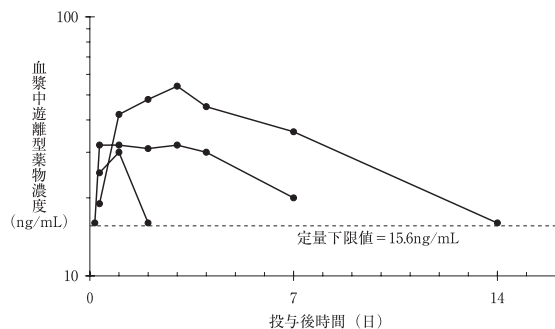
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜(鼻甲介呼吸上皮)に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量(無毒性量)における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で加齢黄斑変性患者に2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当し、未熟児網膜症患者に0.4mgを硝子体内単回投与したときのCmaxの2倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

****16.1.1 単回硝子体内投与**

(1) 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-tlast) (ng・day/mL)	6/3	119 ± 190 ^{*2} (0-474)
MRT(0-tlast) (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

(2) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、未熟児網膜症患者(75例)に本剤0.4mg/眼を両眼(71例)又は片眼(4例)に硝子体内投与したとき、投与約24時間後及び4週間後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ481 ± 885ng/mL[範囲：0-4570ng/mL(片眼投与時の範囲：0-246ng/mL)、N/N>LLOQ^{*1}=75/66]及び133 ± 205ng/mL[範囲：0-923ng/mL(片眼投与時の範囲：0-38.4ng/mL)、N/N>LLOQ^{*1}=68/54]であり、投与8週間後には定量下限未満若しくはその付近にまで低下した(範囲：0-16.1ng/mL、N/N>LLOQ^{*1}=3/1)。投与約24時間後における血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は、外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを硝子体内投与したときと比較して高値を示した²⁾。

※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

* 16.1.2 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³⁾。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³⁾。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⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

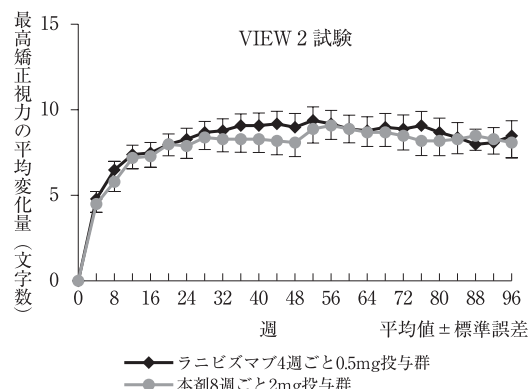
17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験)

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持^{*}されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は-1.1%[-4.8～2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された⁵⁾⁻⁷⁾。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

()内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (VIEW1試験)

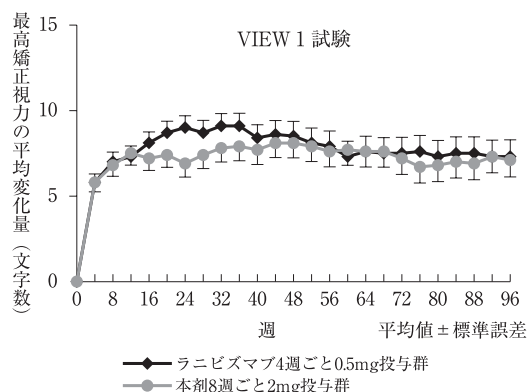
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びランビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持*されていた患者の割合 (PPS解析) は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ランビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった (下表参照)。ランビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は-0.7% [-4.5~3.1%] であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値 (10%) を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のランビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された^{5),8),9)}。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

() 内は該当例数/評価例数又は評価例数



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

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験 (GALILEO試験)

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

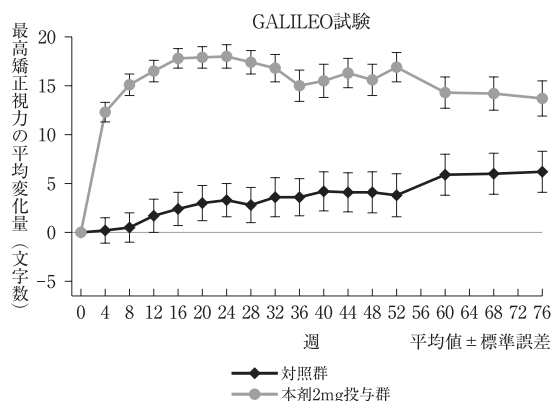
主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合 (FAS解析) は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3% (95%信頼区間：24.4~52.1%) であり、本剤群が有意に優れていることが示された [p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0% (95%信頼区間：3.93~80.04%) であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、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)¹⁰⁾。

		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

		対照群	本剤2mg 投与群
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%)	全集団	29.4 (20/68)	57.3 (59/103)
(FAS)	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	全集団	6.2±17.7 (68)	13.7±17.8 (103)
(LOCF、FAS)	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）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(%)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
(LOCF ^{※3} 、FAS)			

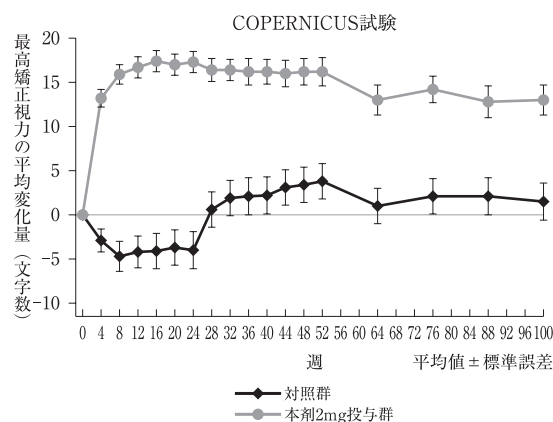
		対照群 ^{※1}	本剤2mg 投与群 ^{※2}
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
(LOCF、FAS)			
24週目までの投与回数±標準偏差	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
(FAS)			
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
(LOCF ^{※3} 、FAS)			
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
(LOCF、FAS)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

()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、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)¹²⁾。

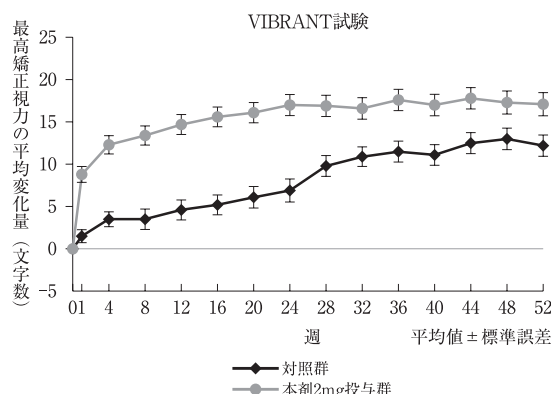
		対照群 ^{※1}	本剤2mg投与群 ^{※2}
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%) (LOCF、FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.9±12.91 (90)	17.0±11.88 (91)
	日本人集団	2.4±9.7 (9)	12.5±8.0 (11)
20週目までの投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	—	5.7±0.75
	日本人集団	—	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視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

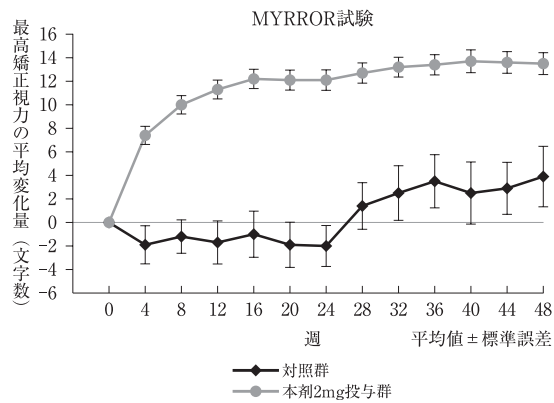
- ・最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- ・OCT(光干渉断層撮影)による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- ・新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- ・新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- ・治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

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)¹³⁾。

		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⁾。

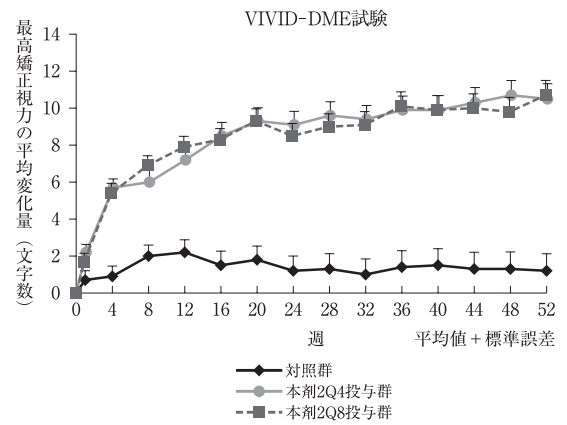
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4投与群 ^{※2}	本剤 2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	1.2 ± 10.6 (132)	10.5 ± 9.6 (136)	10.7 ± 9.3 (135)
	日本人 集団	1.1 ± 9.4 (25)	9.8 ± 6.1 (26)	9.5 ± 7.3 (25)
52週目に15文字以上の 視力改善がみられた被 験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	9.1 (12/132)	32.4 (44/136)	33.3 (45/135)
	日本人 集団	8.0 (2/25)	23.1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

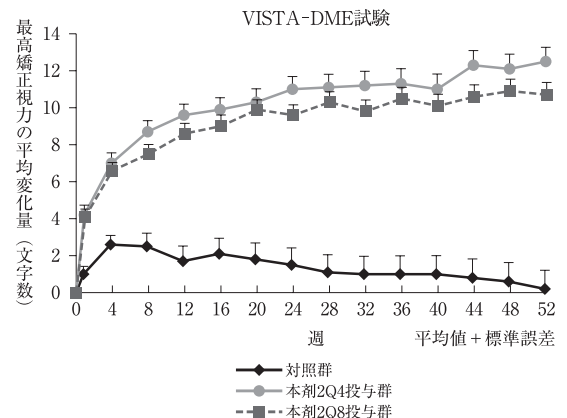
		対照群 ^{※1}	本剤 2Q4投与群 ^{※2}	本剤 2Q8投与群 ^{※3}
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量 ±標準偏差 (FAS、LOCF)	全集団	0.2 ± 12.53 (154)	12.5 ± 9.54 (154)	10.7 ± 8.21 (151)
52週目に15文字以上の 視力改善がみられた被 験者の割合(%) (FAS、LOCF)	全集団	7.8 (12/154)	41.6 (64/154)	31.1 (47/151)
52週目までの投与回数 ±標準偏差 (FAS)	全集団	—	11.9 ± 2.44	8.5 ± 1.20

()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)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、対照群に比べ本剤群が高かった(下表参照)。

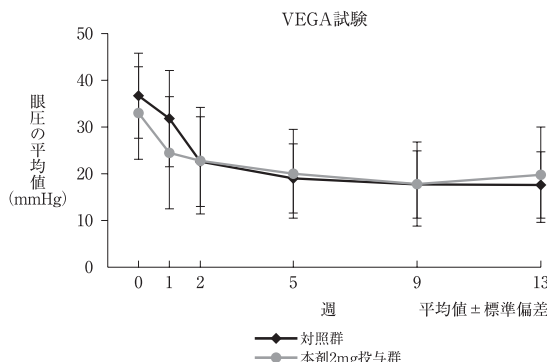
	対照群 ^{※1}	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg)(FAS、LOCF)	-4.9±10.8 (27)	-8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善 ^{※2} した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善 ^{※3} した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

()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)

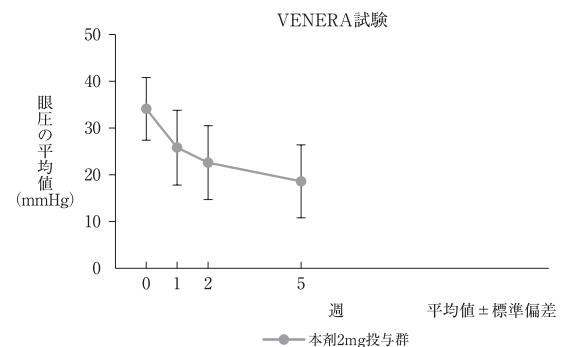
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、-8.3mmHg(95%信頼区間：-12.2～-4.4mmHg)であった¹⁷⁾。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

	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。

**〈未熟児網膜症〉

** 17.1.13 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(FIREFLEYE試験)

未熟児網膜症患者^{*}を対象に、本剤0.4mg投与群及び対照群の2群による無作為化非遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は各眼につき本剤0.4mgを両眼又は片眼に単回投与後、再投与基準を満たした場合は各眼につき2回まで再投与が可能とされた。対照群は網膜光凝固術を両眼又は片眼に実施後、再治療基準を満たした場合は追加の網膜光凝固術が可能とされた。また、試験治療後にレスキュー治療基準を満たした場合は、本剤投与群では網膜光凝固術、対照群では本剤によるレスキュー治療がそれぞれ可能とされた。

※：国際分類(2005年版)に基づく以下のいずれかの網膜所見を少なくとも片眼に有する未治療の患者

- ・病変の位置がZone I であり、かつ病期がStage1+、2+若しくは3+又はStage3であること
- ・病変の位置がZone II であり、かつ病期がStage2+若しくはStage3+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

〈本剤投与群の再投与基準〉

- ・治療を要する未熟児網膜症が存在し、かつ前回投与から28日以上経過している場合

〈対照群の再治療基準〉

- ・治療を要する未熟児網膜症が存在し、かつ眼底検査で網膜光凝固術が不十分と治験担当医師が判断した場合

〈本剤投与群のレスキュー治療基準〉

- ・前回の本剤投与から27日以内に前回の本剤投与前と比較して未熟児網膜症が悪化した場合、又は3回目の本剤投与から28日以降に治療を要する未熟児網膜症が存在している場合

〈対照群のレスキュー治療基準〉

- ・網膜光凝固術が十分であると治験担当医師が判断した上で、網膜光凝固術実施前と比較して未熟児網膜

症が悪化した場合、又は網膜光凝固術実施から28日以降に治療を要する未熟児網膜症が持続している場合
本剤群及び対照群にそれぞれ75例及び43例が無作為化され、本剤群における両眼投与例及び片眼投与例はそれぞれ71例及び4例であった。再投与を受けた患者は両眼投与例のみであり、10例が両眼に、6例が片眼に各眼につき1回の再投与を受けた。なお、各眼につき2回の再投与を受けた患者はいなかった。

日本の有効性主要解析について、本剤群における主要評価項目である24週目に活動性の未熟児網膜症がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合(奏効割合)(FAS解析)は82.7%(両側95%信頼区間: 72.2~90.4%)であり、両側95%信頼区間の下限値は類薬の臨床試験における網膜光凝固術群の成績に基づき事前に規定した閾値(66%)を超えていた(p=0.0021、両側正確二項検定)(下表参照)。なお対照群における奏効割合は84.2%(両側95%信頼区間: 68.7~94.0%)(32/38例)であった。

		本剤0.4mg 投与群
24週目に活動性の未熟児網膜症がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合(奏効割合*)[両側95%信頼区間](%) (FAS)	全集団	82.7[72.2, 90.4] (62/75)
	日本人 集団	90.0[55.5, 99.7] (9/10)

()内は該当例数/評価例数

※: 両眼投与例で両眼とも奏効以外の場合、レスキュー治療を要した場合及び死亡した場合は、無効例として扱った。

また、第Ⅲ相国際共同試験全体の有効性主要解析について、ベイズ統計モデルにより推定した主要評価項目における奏効確率(FAS解析)は、本剤群で85.5%、対照群で82.1%であった(下表参照)。対照群との群間差は3.4%(両側90%信用区間: -8.0%~16.2%)で、群間差が非劣性マージンとして設定された5%以上となる確率は88.4%であり、事前に規定した基準(95%以上)を下回ったことから、本剤群の対照群に対する非劣性は示されなかった^{18),19)}。

	本剤0.4mg 投与群	対照群
24週目に活動性の未熟児網膜症がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合(奏効確率*)[90%信用区間](%) (FAS)	85.5[78.0, 91.3] (75)	82.1[70.5, 90.8] (38)

()内は評価例数

※: 事後分布の中央値(1被験者で両眼に奏効が認められる確率を、1眼の奏効確率に無情報事前確率分布を用いたベイズ統計モデルに基づき推定)。レスキュー治療を要した眼は無効眼、死亡した場合は24週時の評価は欠測として扱い、死亡の時期及び死亡前の最終評価に応じて欠測の補完を行った。

本剤0.4mgを投与された79例(本剤群75例、対照群4例)中17例(21.5%)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4例(5.1%)、網膜出血3例(3.8%)、注射部位出血3例(3.8%)、眼圧上昇3例(3.8%)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)^{20),21)}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²²⁾されているVEGF-Bにも結合する。

18.2 VEGFファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒトVEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数(K_D)は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった(*in vitro*)²³⁾。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルus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²⁴⁾⁻²⁶⁾。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管(CNV)の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: アフリベルセプト(遺伝子組換え)

[Aflibercept(Genetical Recombination)]

分子式: C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

(タンパク質部分、2量体)

分子量: 約115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

※(血管新生緑内障、未熟児網膜症)

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル(専用フィルター付き採液針1本添付)

23. 主要文献

- 社内資料: 薬物動態(単回硝子体内投与、外国人)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1)
- ※2) 社内資料: 薬物動態(未熟児網膜症患者)(2022年9月26日承認、CTD2.7.2)
- 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、CTD2.7.2.4.5)
- 社内資料: 薬物動態(ウサギ単回硝子体内投与)(2012年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 社内資料: 第Ⅲ相試験(視力に関する評価、併合解析)(2012年9月28日承認、CTD2.7.3.3.2.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.12)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.19)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、1年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.11)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、2年目)(2012年9月28日承認、CTD2.7.6.18)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)(2013年11月22日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(2014年9月19日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)(2014年11月18日承認、CTD2.7.6.4)
- ※16) 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)
- ※17) 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)
- ※18) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(FIREFLYEYE試験)(2022年9月26日承認、CTD2.7.6.1)
- ※19) Stahl A, et al.: JAMA. 2022; 328: 348-359
- 20) Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
- 21) Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: re1
- 22) Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507

- 23) 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)
- 24) Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
- 25) Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
- 26) 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 06-7664-8624
受付時間9：00～17：00(土・日・祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田二丁目4番9号

26.2 発売元

参天製薬株式会社
大阪市北区大深町4-20

貯 法：2～8℃ 保存

有効期間：30箇月

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



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、本剤投与の可否を判断すること。

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眼器等を使用すること。）
- 8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。
- 8.3.3 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} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$)	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]

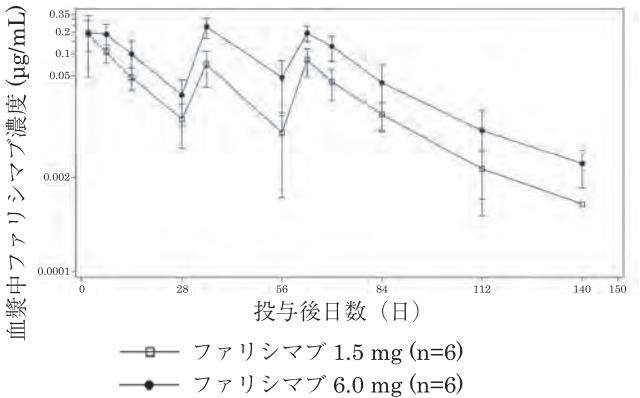
注1) 本剤の承認用量は6.0mgである。

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 _{0-28d} (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

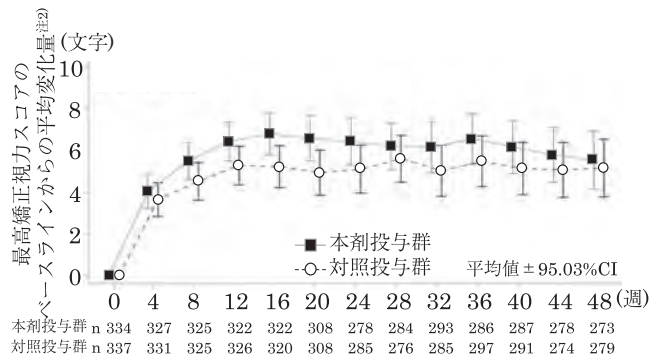
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は1.3%（5/373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%）、ぶどう膜炎2例（0.5%）、虹彩炎2例（0.5%）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。

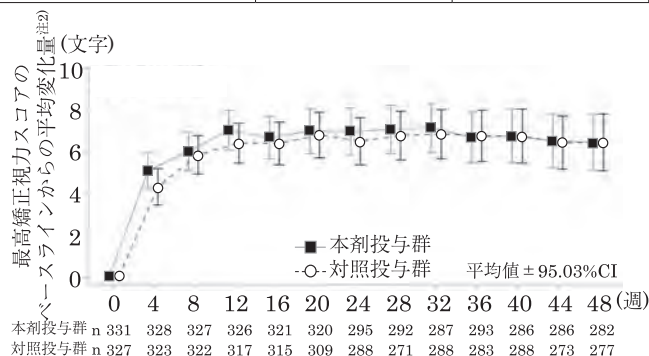
注2) mixed-effect models for repeated measures (MMRM) による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力（≤54文字、73-55文字、≥74文字）、低輝度条件下での視力低下（<33文字、≥33文字）、及び地域）

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、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は1.5%（5/331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%）、ぶど

う膜炎2例（0.6%）、硝子体炎2例（0.6%）、虹彩毛様体炎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Ⅱ相試験（YOSEMITE試験）

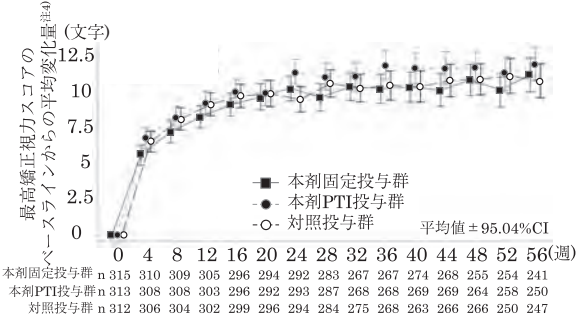
糖尿病黄斑浮腫患者940例（日本部分集団60例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI^{注3)}投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。

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週時点では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)	-



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。

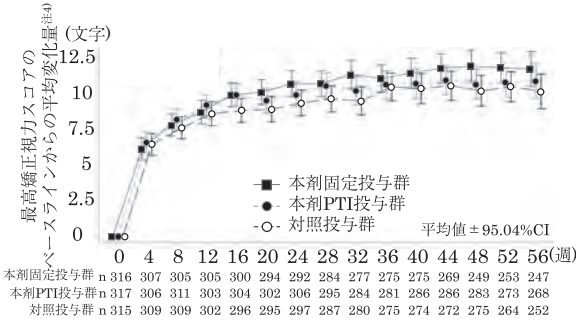
主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤の固定投与群及びPTI

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週時点では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)	-



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、カン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（ γ 1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（ γ 1- 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28日承認、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28日承認、CTD2.7.4.2.9）
- 3) 免疫原性（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.11）
- 4) ADAが安全性に及ぼす影響（2022年3月28日承認、CTD2.7.4.4.1.2）
- 5) 血漿中薬物動態（BP28936試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）
- 6) 血漿中薬物動態（JP39844試験）（2022年3月28日承認、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28日承認、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28日承認、CTD2.7.2.2.5.2.1）
- 9) 有効性の概括評価（2022年3月28日承認、CTD2.5.4.1-4）
- 10) 全有効性試験結果の比較検討（2022年3月28日承認、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28日承認、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28日承認、CTD表2.7.4.7-46）
- 14) 国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]）（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1.5）
- 15) 海外第Ⅲ相試験（GR40844試験[LUCERNE試験]）（2022年3月28日承認、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28日承認、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28日承認、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28日承認、CTD表2.7.4.7-50）
- 19) 国際共同第Ⅲ相試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]）（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1.8）

- 20) 海外第Ⅲ相試験（GR40398試験[RHINE試験]）（2022年3月28日承認、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28日承認、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28日承認、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28日承認、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

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

貯法：2～8℃で保存

眼科用VEGF^注 阻害剤

有効期間：24ヵ月

（ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片）
ブロルシズマブ（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 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、本剤投与の可否を判断すること。

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、抗真菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うこと。

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

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

※ 8.3.3 眼内炎、網膜剥離、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

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、プロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、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、母動物の乳汁中にプロルシズマブは検出されなかった¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

※※ 11.1.1 眼障害

※ 眼内炎（0.5%）、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（0.1%未満）及び心筋虚血（頻度不明）があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

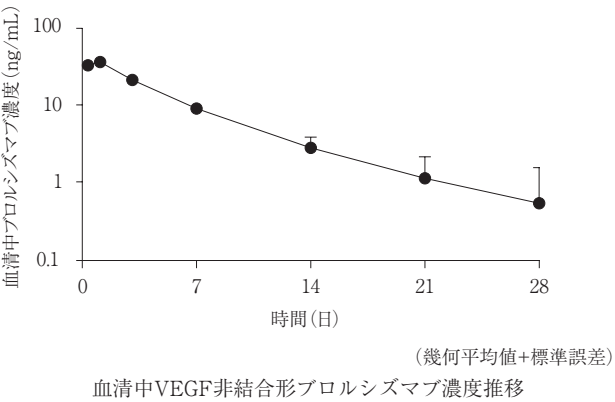
※※ 15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.0%（22/730例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤の52週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（12/368例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]

※※ 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プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。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プ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プロルシズマブ抗体陽性患者の割合は12%～18%であった。薬剤誘発性の抗プロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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



血清中VEGF非結合形プロルシズマブの薬物動態パラメータ

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

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

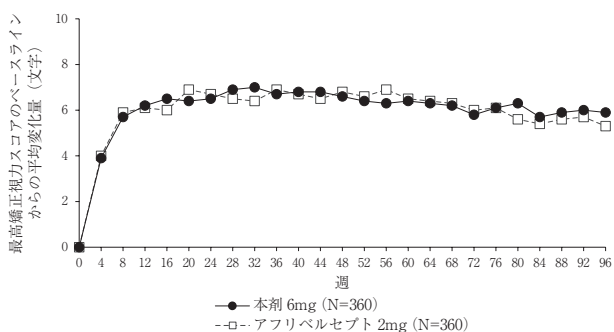
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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

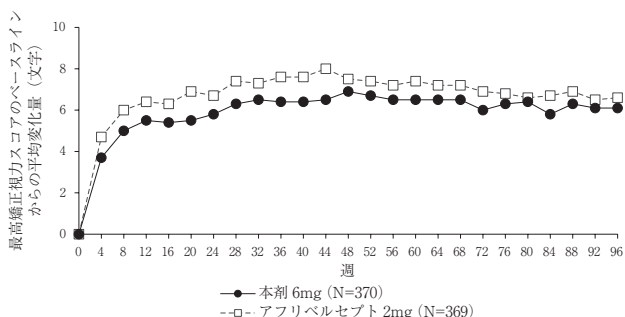
ベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^{注1)}に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（360例）は 6.6 ± 0.71 文字、アフリベルセプト投与群（360例）は 6.8 ± 0.71 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.1文字～1.8文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（ $p < 0.0001$ 、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]



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]



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

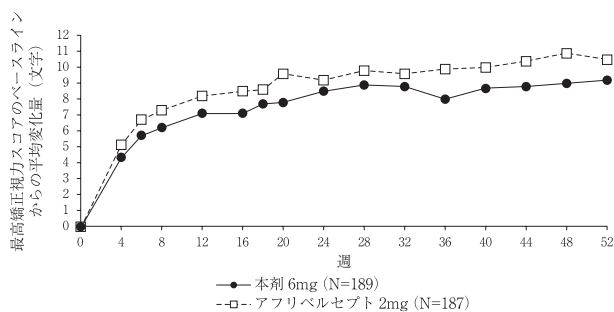
注1) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

〈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

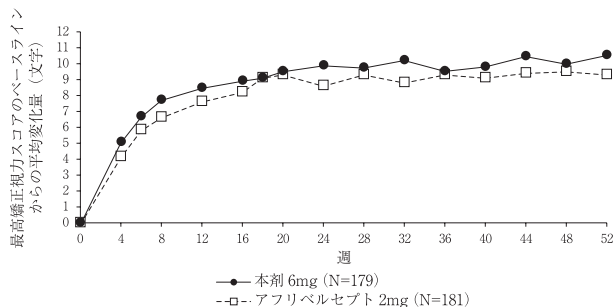
に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^{注2)}に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（189例）は 9.2 ± 0.57 文字、アフリベルセプト投与群（187例）は 10.5 ± 0.57 文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.9文字～0.3文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、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

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

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aのアイソフォーム（VEGF₁₁₀、VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅）に対して高い結合親和性を示し、VEGF-AとVEGF受容体（VEGFR1及びVEGFR2）の結合を阻害した^{10,11)}。プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-Aによって誘発された血管内皮細胞の増殖を抑制した¹²⁾ (*in vitro*)。

18.3 動物モデルにおける作用

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した^{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¹⁵⁾ (*in vivo*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

プロルシズマブ（遺伝子組換え）
Brolucizumab (Genetical Recombination)

本質

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

20. 取扱い上の注意

遮光のため外箱のまま保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

- 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）（2022年6月20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）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20220095]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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]

- 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]
- 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



26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

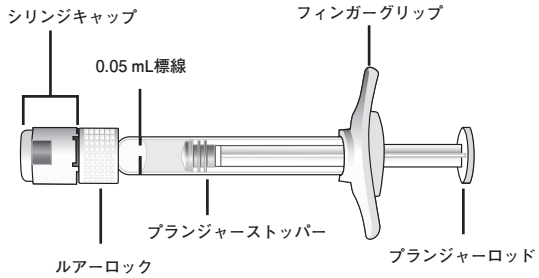
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

(05)

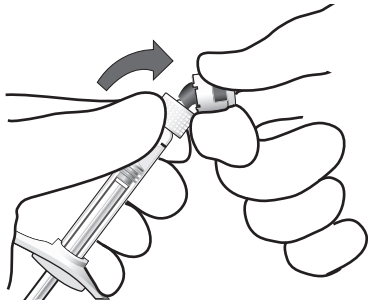
プレフィルドシリンジキットの使用法

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

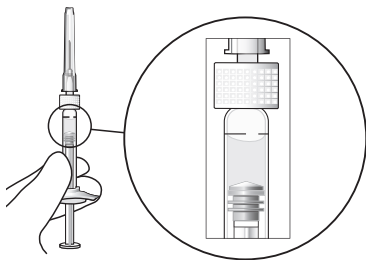
- ① プリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出す。



- ② シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

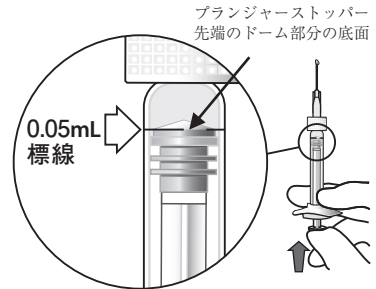


- ③ 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。



- 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まず。

- 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。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

眼科用 VEGF※）阻害剤

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

貯法： 凍結を避け、
2～8℃で保存

有効期間： 18 ヶ月

アイリーア®8mg 硝子体内注射液

114.3mg/mL

EYLEA 8mg solution for IVT inj. 114.3mg/mL

（案）

日本標準商品分類番号

871319

承認番号

販売開始

-

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

DX

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〕

に 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8 週以上あけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。
- 7.2 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いて 3 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、16 週より短い間隔での投与開始又は投与間隔の短縮を考慮すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
- 8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔11.1.1、11.2 参照〕
 - ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - ・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
 - ・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 0.07mL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。

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL
有効成分	1 回の投与量（0.07mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 8mg
	1 バイアル（0.263mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※ 30.1mg
添加剤	1 バイアル中 L-アルギニン塩酸塩：2.77mg L-ヒスチジン：0.149mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.350mg 精製白糖：13.2mg ポリソルベート 20：0.079mg

※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL
色・性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.5～6.1
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

○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、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。

6. 用法及び用量

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 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

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。

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4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 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。

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（3.4%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.5%）、網膜出血（0.5%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.3%）、網膜はく離（0.04%）、網膜裂孔（0.06%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）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（16.0%）	眼充血	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

	5%以上	1～5%未満	1%未満
			様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎
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、注射部位出血
眼 ^{注)} （その他）	眼痛	目の異物感、眼刺激、流涙増加	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、霧視、眼部不快感
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。
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. 1. 3 包装又は製品に破損や開封された跡がある場合、又は期限切れの場合には使用しないこと。
14. 1. 4 正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルで確認すること。
14. 2 薬剤投与時の注意
14. 2. 1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。
14. 2. 230 ゲージの眼科用針を使用すること。
14. 2. 31 バイアルは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 0. 4%（673 例中 3 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 4. 5%（491 例中 22 例）であった。[9. 1. 2、11. 1. 2 参照]
15. 1. 2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
15. 1. 3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

15. 2 非臨床試験に基づく情報

サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0. 5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で片眼に本剤 8mg を 3 回硝子体内反復投与したときの Cmax 及び AUC 推定値のそれぞれ 5. 2 倍及び 3. 3 倍、両眼に本剤 8mg を 3 回硝子体内反復投与したときの Cmax 及び AUC 推定値のそれぞれ 2. 3 倍及び 1. 4 倍に相当した。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

外国人滲出型加齢黄斑変性患者にアフリベルセプト 2mg 又は本剤 8mg を単回硝子体内投与したときの血漿中の遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

測定対象	投与量	Cmax (ng/mL)	tmax (day) ^{a)}	AUC (0-28day) (ng·day/mL)	t _{1/2} (day)
遊離型アフリベルセプト	2mg	29. 8 ± 25. 6	1. 92 (0, 4. 01)	187 ± 257 ^{b)}	8. 22, 11. 3 ^{c)}
	8mg	286 ± 269	1. 05 (0. 147, 4. 02)	1700 ± 782 ^{d)}	8. 44 ± 4. 95 ^{e)}
結合型アフリベルセプト	2mg	177 ± 131	14. 1 (1. 92, 21. 1)	2240 ± 612 ^{f)}	—
	8mg	456 ± 173	21. 0 (6. 96, 28. 1)	9810 ± 3330 ^{g)}	28. 5, 31. 5 ^{c)}

平均値±標準偏差、—：算出せず、評価例数：各 15 例
a) 中央値（範囲）、b) 8 例、c) 2 例（個別値）、d) 14 例、e) 13 例、f) 6 例、g) 8 例

日本人糖尿病黄斑浮腫患者に本剤 8mg を単回硝子体内投与したときの血漿中の遊離型及び結合型アフリベルセプトの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

測定対象	Cmax (ng/mL)	AUC (0-28day) (ng·day/mL)
遊離型アフリベルセプト	376 ± 140	2310 ± 477
結合型アフリベルセプト	425 ± 66. 9	9790 ± 1610

平均値±標準偏差、評価例数：各 6 例

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。

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（PULSAR 試験）

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、本剤 12 週群（本剤 8mg を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与し、その後は 12 週ごとに投与）、本剤 16 週群（本剤 8mg を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与し、その後は 16 週ごとに投与）及び対照群（アフリベルセプト 2mg を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与し、その後は 8 週ごとに投与）の 3 群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた（2 年目は投与間隔の延長も可能とされた）。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

主要評価項目である ETDRS 視力表による 48 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（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では-0. 97 文字（95%信頼区間：-2. 87～0. 92 文字）、本剤 16 週群では-1. 14 文字（95%信頼区間：-2. 97～0. 69 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

また、ETDRS 視力表による 60 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（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では-0. 86 文字（95%信頼区間：-2. 57～0. 84 文字）、本剤 16 週群では-0. 92 文字（95%信頼区間：-2. 51～0. 66 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）

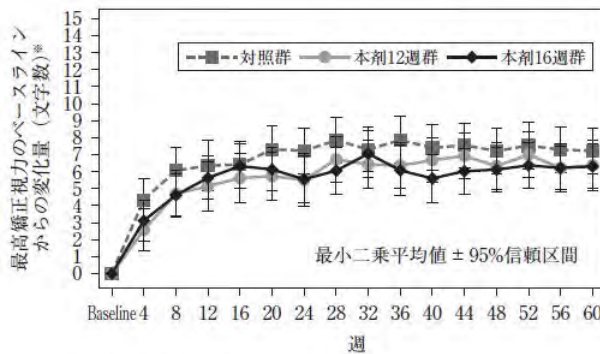
を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

なお、本剤 12 週群では、79.4%及び 77.8%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 76.6%及び 74.1%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高矯正視力文字数の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）（FAS）※	全集団	7.03± 0.74 (336)	6.06± 0.77 (335)	5.89± 0.72 (338)
	日本人 集団	4.30± 2.58 (33)	6.14± 2.63 (31)	7.49± 1.40 (33)
60 週目での最高矯正視力文字数の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）（FAS）※	全集団	7.23± 0.68 (336)	6.37± 0.74 (335)	6.31± 0.66 (338)
	日本人 集団	5.58± 2.09 (33)	5.86± 2.49 (31)	7.17± 1.18 (33)
48 週目までの投与回数（平均値±標準偏差）（SAF）	全集団	6.7± 0.8 (336)	5.9± 0.8 (335)	5.1± 0.8 (338)
	日本人 集団	6.9± 0.2 (33)	5.8± 1.1 (31)	4.9± 0.7 (33)
60 週目までの投与回数（平均値±標準偏差）（SAF）	全集団	8.5± 1.3 (336)	6.9± 1.1 (335)	6.0± 1.1 (337)
	日本人 集団	8.8± 0.7 (33)	6.7± 1.4 (31)	5.8± 0.9 (33)

() 内は評価例数

※：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔地域（日本、その他の地域）、ベースラインの最高矯正視力文字数（60 文字未満、60 文字以上）〕を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む、反復測定混合効果モデル（MMRM）による解析



※：MMRM による解析

安全性は 60 週目までのデータで評価した。本剤 8mg を投与された 673 例中 96 例（14.3%）に副作用（注射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、眼圧上昇 11 例（1.6%）、結膜出血 9 例（1.3%）、硝子体浮遊物 8 例（1.2%）であった。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.2 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON 試験）

糖尿病黄斑浮腫患者を対象に、本剤 12 週群（本剤 8mg を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与し、その後は 12 週ごとに投与）、本剤 16 週群（本剤 8mg を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与し、その後は 16 週ごとに投与）及び対照群（アフリベルセプト 2mg を 4 週ごとに 5 回硝子体内投与し、その後は 8 週ごとに投与）の 3 群による無作為化二重遮蔽第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群は疾患活動性評価※に基づき投与間隔を最短 8 週ごとに短縮することが可能とされた（2 年目は投与間隔の延長も可能とされた）。

※：疾患活動性は、視力や形態学的所見の変化に基づき評価された。

主要評価項目である ETDRS 視力表による 48 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（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では-0.57 文字（95%信頼区間：-2.26～1.13 文字）、本剤 16 週群では-1.44 文字（95%信頼区間：-3.27～0.39 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

また、ETDRS 視力表による 60 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（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤 12 週群では-0.88 文字（95%信頼区間：-2.67～0.91 文字）、本剤 16 週群では-1.76 文字（95%信頼区間：-3.71～0.19 文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の 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、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

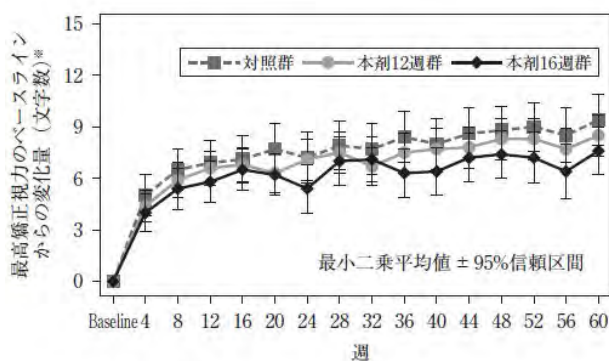
なお、本剤 12 週群では、91.0%及び 90.3%の患者が 12 週の投与間隔を、本剤 16 週群では 89.1%及び 85.5%の患者が 16 週の投与間隔を 48 週目及び 60 週目まで維持した。

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目での最高矯正視力文字数の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）（FAS）※	全集団	8.67± 0.73 (167)	8.10± 0.61 (328)	7.23± 0.71 (163)
	日本人 集団	7.37± 1.72 (20)	7.07± 1.07 (37)	7.54± 1.47 (17)
60 週目での最高矯正視力文字数の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）（FAS）※	全集団	9.40± 0.77 (167)	8.52± 0.63 (328)	7.64± 0.75 (163)
	日本人 集団	7.85± 1.88 (20)	8.66± 0.89 (37)	6.69± 1.71 (17)

		対照群	本剤 12 週群	本剤 16 週群
48 週目までの投与回数（平均値±標準偏差）（SAF）	全集団	7.7±0.98 (167)	5.7±0.96 (328)	4.9±0.61 (163)
	日本人集団	8.0±0.22 (20)	5.9±0.70 (37)	4.9±0.24 (17)
60 週目までの投与回数（平均値±標準偏差）（SAF）	全集団	9.5±1.42 (167)	6.6±1.26 (328)	5.9±0.82 (163)
	日本人集団	10.0±0.22 (20)	6.9±0.88 (37)	5.9±0.49 (17)

() 内は評価例数

※：ベースラインの最高矯正視力文字数を共変量、投与群、来院及び層別因子〔ベースライン時の網膜中心厚（400μm 未満、400μm 以上）、過去の糖尿病黄斑浮腫治療（あり、なし）及び地域（日本、その他の地域）〕を固定効果とし、ベースラインの最高矯正視力文字数と来院の交互作用項、投与群と来院の交互作用項を含む、MMRM による解析



※：MMRM による解析

安全性は 60 週目までのデータで評価した。本剤 8mg を投与された 491 例中 57 例（11.6%）に副作用（注射手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 15 例（3.1%）、硝子体浮遊物 8 例（1.6%）、眼痛 8 例（1.6%）、眼圧上昇 7 例（1.4%）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）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されている VEGF-B にも結合する。

18.2 VEGF ファミリーとの結合性

アフリベルセプトのヒト VEGF-A₁₆₅、VEGF-A₁₂₁、VEGF-B 及び PlGF-2 に対する結合の解離定数（K_d）は、それぞ

れ 0.5pM、0.36pM、1.9pM 及び 39pM であった（*in vitro*）。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサル（眼疾患動物モデル）において、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した。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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）

[Aflibercept (Genetical Recombination)]

分子式：C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂

（タンパク質部分、2 量体）

分子量：約 115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

1 バイアル（専用フィルター付き採液針 1 本添付）

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 06-7664-8624

受付時間 9：00～17：00（土・日・祝日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目 4 番 9 号

26.2 発売元

参天製薬株式会社

大阪市北区大深町 4-20

1.8.1 添付文書（案）の設定根拠の目次

用語の定義一覧	2
1.8.1.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.1.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	5
1.8.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	8

用語の定義一覧

用語	定義
本剤	アフリベルセプト 8mg (114.3mg/mL)
2q8 群	アフリベルセプト 2mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与する群 (PULSAR 試験) アフリベルセプト 2mg を最初の 5 回は 4 週ごと、その後は 8 週ごとに投与する群 (PHOTON 試験)
HDq12 群	アフリベルセプト 8mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 12 週ごとに投与する群 (PULSAR 試験、PHOTON 試験)
HDq16 群	アフリベルセプト 8mg を最初の 3 回は 4 週ごと、その後は 16 週ごとに投与する群 (PULSAR 試験、PHOTON 試験)
本剤群	HDq12 群と HDq16 群の併合群 (PULSAR 試験、PHOTON 試験)

1. 8. 1 添付文書（案）の設定根拠

1. 8. 1. 1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1. 8. 1. 1. 1 効能又は効果

4. 効能又は効果（案）	○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
--------------	-----------------------------------

1. 8. 1. 1. 2 設定根拠

本申請効能又は効果は、滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象とした第Ⅲ相試験〔試験20968（PULSAR 試験）〕及び糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験〔試験21091（PHOTON 試験）〕の成績に基づいて設定した。両試験ともに日本人患者を試験対象として含む国際共同治験として実施された。

PULSAR 試験

PULSAR 試験は、既承認薬であるアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与（2q8 群）と比較して、本剤を 12 週ごと（HDq12 群）又は 16 週ごと（HDq16 群）の投与間隔で投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、3 群、実薬対照試験であった。

無作為割付けされた 1,011 例のうち、1,009 例（99.8%）が最大の解析対象集団（FAS）に含まれ、その内訳は、2q8 群が 336 例、HDq12 群が 335 例、HDq16 群が 338 例であった。そのうち、日本人被験者は 97 例（2q8 群 33 例、HDq12 群 31 例、HDq16 群 33 例）であった。

有効性の主要評価項目である 48 週目の最高矯正視力（BCVA）文字数のベースラインからの変化量について、HDq12 群及び HDq16 群での 2q8 群との群間差〔両側 95%信頼区間（CI）〕は、HDq12 群で－0.97 文字（－2.87～0.92 文字）、HDq16 群で－1.14 文字（－2.97～0.69 文字）であった。両側 95%CI の下限が非劣性マージン－4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

有効性の主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量についても、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差における最小二乗平均の両側 95%CI の下限が事前に規定した非劣性マージンの－4 文字を上回り、60 週目での HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

HDq12 群では 79.4%及び 77.8%の患者が 12 週の投与間隔を、HDq16 群では 76.6%及び 74.1%の患者が 16 週の投与間隔を、48 週目及び 60 週目まで維持した（2.5.3.4、2.5.4.2.2）。

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプト 2 mgの既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上のシグナルは特定されなかった。本剤投与の忍容性は良好であった（2.5.5.1.3）。

日本人集団における有効性の主要評価項目の結果は、全体集団と比較して概して同様の結果であった。日本人集団における主な有効性の副次評価項目の結果は、全体集団との明らかな違いはみられなかった。その他の有効性の副次評価項目及び探索的評価項目でも、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった（2.5.4.2.3.6）。また、日本人集団と全体集団の安全性

プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2. 5. 5. 1. 5）。

PHOTON 試験

PHOTON 試験は、既承認薬であるアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与（2q8 群）と比較して、本剤を 12 週ごと（HDq12 群）又は 16 週ごと（HDq16 群）の投与間隔で投与したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、3 群、実薬対照試験であった。

無作為割付けされた 660 例のうち、658 例（99.7%）が FAS に含まれ、その内訳は、2q8 群が 167 例、HDq12 群が 328 例、HDq16 群が 163 例であった。そのうち、日本人被験者が 97 例（2q8 群 33 例、HDq12 群 31 例、HDq16 群 33 例）含まれた。

有効性の主要評価項目である 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量について、HDq12 群及び HDq16 群での 2q8 群との群間差（両側 95%CI）は、HDq12 群で -0.57 文字（-2.26 ～ 1.13 文字）、HDq16 群で -1.44 文字（-3.27 ～ 0.39 文字）であった。両側 95%CI の下限が -4 文字を上回り、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された。

有効性の主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量についても、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群との群間差における最小二乗平均の両側 95%CI の下限が事前に規定した -4 文字を上回り、60 週目での HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性（非劣性マージン 4 文字）が示された。

HDq12 群では 91.0% 及び 90.3% の患者が 12 週の投与間隔を、HDq16 群では 89.1% 及び 85.5% の患者が 16 週の投与間隔を、48 週目及び 60 週目まで維持した（2. 5. 3. 4、2. 5. 4. 3. 2）。

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプト 2 mg の既知の安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上のシグナルは特定されなかった。本剤投与の忍容性は良好であった（2. 5. 5. 2. 3）。

日本人集団における有効性の主要評価項目の結果は、全体集団と比較して概して同様の結果であった。日本人集団における主な有効性の副次評価項目の結果は、全体集団の結果と大きな違いはみられなかった。その他の有効性の副次評価項目及び探索的評価項目でも、日本人集団の結果は全体集団の結果と同様の傾向であった（2. 5. 4. 3. 3. 6）。また、日本人集団と全体集団の安全性プロファイルに明らかな差はなく、日本人被験者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2. 5. 5. 2. 5）。

以上、PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、本剤の nAMD 及び DME に対する有効性と安全性が示された。また、日本人集団においても全体集団と同様に有効性が示され、日本人に特有の安全性の懸念も認められなかった。このことから、本剤の効能効果（案）を『中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性』及び『糖尿病黄斑浮腫』と設定した。

1. 8. 1. 1. 3 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。	本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう、類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え、本

5. 効能又は効果に関連する注意（案）	設定根拠
	効能又は効果に関連する注意を設定した。

1. 8. 1. 2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1. 8. 1. 2. 1 用法及び用量

6. 用法及び用量（案）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 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。
--------------	---

1. 8. 1. 2. 2 設定根拠

本申請用法及び用量は、PULSAR 試験及び PHOTON 試験に基づき設定した。

本剤は、アフリベルセプト濃度を現在承認されている 40mg/mL（用量 2mg）から 114.3mg/mL（用量 8mg）へ増加することにより、より多くの有効成分の硝子体内（IVT）投与を可能とした新たな製剤である。本剤の IVT 投与では、アフリベルセプト 2mg と比べ薬理作用の持続時間の延長が期待できる。高濃度製剤を用いてより高用量のアフリベルセプトを IVT 投与したときのシミュレーション（ヒト硝子体内における遊離型アフリベルセプト濃度-時間プロファイルを 1-コンパートメントモデルにより推定）では、アフリベルセプト 8mg の IVT 投与により、2mg の IVT 投与と比較して投与間隔を約 20 日（2 半減期）延長できると予測された。このことから、本申請の根拠となる PULSAR 試験及び PHOTON 試験では、本剤を、4 週ごとに連続 3 回投与し、その後、12 週又は 16 週間隔で投与するレジメンを評価した。投与間隔を 12 週又は 16 週に延長することにより、アフリベルセプト 2mg と比較して投与回数が少なくなり、注射手技に関連する有害事象のリスクの軽減が期待できる。また、患者や介護者だけでなく、医師を含む医療従事者の負担軽減も期待できる（2. 5. 1. 3. 2）。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験の主要評価項目である 48 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量及び有効性の主な副次評価項目である 60 週目の BCVA 文字数のベースラインからの変化量において、HDq12 群及び HDq16 群の 2q8 群に対する非劣性が示された。

なお、PULSAR 試験において、HDq12 群では 79.4%及び 77.8%の患者が 12 週の投与間隔を、HDq16 群では 76.6%及び 74.1%の患者が 16 週の投与間隔を、48 週目及び 60 週目まで維持した。また、PHOTON 試験において、HDq12 群では 91.0%及び 90.3%の患者が 12 週の投与間隔を、HDq16 群では 89.1%及び 85.5%の患者が 16 週の投与間隔を、48 週目及び 60 週目まで維持した（2. 5. 3. 4、2. 5. 4. 2. 2、2. 5. 4. 3. 2）。

さらに、PULSAR 試験の 60 週時点で、HDq12 群では 43.1%の患者が次回投与間隔を 16 週に、HDq16 群では 38.5%の患者が次回投与間隔を 20 週に延長すると判断されていた。また、PHOTON 試験の 60 週時点で、HDq12 群では 42.6%の患者が次回投与間隔を 16 週に、HDq16 群では 34.2%

の患者が次回投与間隔を 20 週に延長すると判断されていた（PH-42588/Table 14.1.4/2、R-14238/Table 14.1.4.2a）。

PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、60 週目に BCVA 文字数がベースラインから 5 文字以上又は 10 文字以上視力改善した被験者のうち、導入期における連続投与回数が 3 回未満で視力改善が安定化した被験者の割合は、1 回投与後で 3%～8%程度、2 回投与後で 12%～23%程度であった。

臨床試験における本剤の用法は「最初の 3 回は 4 週ごとに投与する」であり、上記の結果は本用法に基づくものである。導入期に 1 回又は 2 回の投与で、ある一定の視力改善がみられた場合であっても、どの程度の被験者が維持期において 16 週ごとの投与間隔で視力を（例えば 60 週目まで）維持できるかは不明である。また、導入期において 3 回未満の投与である一定の視力改善がみられた場合でも、連続 3 回投与することで更なる視力改善が達成できる可能性もある。さらに、どの程度の視力改善又は症状改善であれば導入期の投与回数を減じることができるかについての適切な指標はない。

一方、臨床現場において患者の状態に応じて導入期における連続投与回数を 3 回未満とする余地を残すという観点から、本剤の導入期における用法を「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 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。」とした。

これらのことから、本剤の臨床推奨用量は 1 回 8 mg とし、用法は 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 回（導入期）投与した後、維持期において、通常 16 週ごとの投与を基準として、患者の症状により投与間隔を決定することが適切であると考えた。なお、維持期における最短の投与間隔について、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の維持期において 8 週未満の投与経験がないことから、投与間隔は 8 週以上あけることが適切であると考えた。

以上より、本剤の用法用量（案）を、「アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 8mg（0.07mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 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。」と設定した。

1.8.1.2.3 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
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。	PULSAR 試験及び PHOTON 試験において、両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え記載した。
7.2 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いて 3 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、16 週より短い間隔での投与開始又は投与間隔の短縮を考慮すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕	導入期における投与回数の決定は、視力や形態学的所見等の疾患活動性の評価に基づく必要があると考えられるため、その旨の注意喚起を行うために記載した。 また、PULSAR 試験及び PHOTON 試験の 60 週目において、それぞれ 74.1%及び 85.5%の被験者が 16 週の投与間隔

7. 用法及び用量に関連する注意（案）	設定根拠
	を維持したが、投与間隔は患者個々の状態により適宜調節（短縮又は延長）することが適切であると考えられたため、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合には維持期の投与を 16 週より短い間隔で開始すること、及び維持期の投与間隔を短縮することを考慮する旨の注意を記載した。

1. 8. 1. 3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 8. 1. 3. 1 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（案）	設定根拠
2. 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的な注意事項として設定した。
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。〕	本剤の投与により、眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがあるため設定した。
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。〕	本剤の投与により、炎症が悪化するおそれがあるため設定した。
2. 4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9. 5 参照〕	本薬は血管形成等に重要な役割を果たしている VEGF に対する阻害作用を有し、ヒト IgG1 の Fc ドメインを有する構造的特徴から、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性を有すること、及びヒト IgG の胎盤通過性は第 2 妊娠三半期の初期から増加し、第 3 妊娠三半期の後期に最大となることを考慮すると、本薬が出生前及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性を完全には否定できないため設定した。

1. 8. 1. 3. 2 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意（案）	設定根拠
8. 1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。	専門知識及び十分な知識・経験を有する眼科医のみが本剤を投与する必要があるため設定した。
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。	本剤を含めて、硝子体内注射に際して使用される薬剤に対する過敏症の発現を避けるため設定した。
8. 3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。 〔11. 1. 1、11. 2 参照〕 ・硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）	本剤の硝子体内注射における投与手技に関連する有害事象の発現を避けるため設定した。

8. 重要な基本的注意（案）	設定根拠
<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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 0.07mL であることを投与前に確認すること。 ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。 <p>8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。 [9.1.1、11.1.1 参照]</p> <p>8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。</p> <p>8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。</p>	<p>本剤投与により、眼圧が上昇することがあるため設定した。</p> <p>本剤投与後、一時的に霧視等があらわれる可能性があるため設定した。</p> <p>本剤は長期投与される薬剤であり、疾患の活動性や視力等を評価し、適宜、投与間隔の調節、あるいは投与継続の要否を判断する必要があるため設定した。</p>

1. 8. 1. 3. 3 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者 [8.4、11.1.1 参照]</p> <p>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]</p>	<p>本剤投与により、一過性に眼圧が上昇することがあるため設定した。</p> <p>本剤投与により全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が発現する可能性があり、脳卒中の危険因子がある患者に投与した場合に脳卒中があらわれる可能性は否定できないため設定した。</p>

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）	設定根拠
<p>9. 4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与中（最終投与後 4 ヶ月以上）、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 参照]</p> <p>9. 5 妊婦</p> <p>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]</p> <p>9. 6 授乳婦</p> <p>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。</p> <p>9. 7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>ウサギの胚・胎児毒性試験で胎児奇形等がみられていることから、妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いる必要があるため設定した。</p> <p>避妊期間については、本剤の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、薬理的に活性のある血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が定量下限値（15. 6ng/mL）未満になるのは、本剤投与後 10 週（中央値の 99% 信頼区間の上限）で、安全を期するため、さらに少なくとも 1 ヶ月の間隔をおき「最終投与後 4 ヶ月以上」とした。</p> <p>しかしながら、ウサギに 0. 1～1mg/kg を皮下投与した胚・胎児毒性試験では、最低用量（0. 1mg/kg）でも胎児奇形が認められ、安全域が明確になっていないため、毒性試験に基づく適切な避妊期間は明らかではないことを併記した。</p> <p>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こと、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こと、それらに加え、妊娠ウサギにおいて、羊水中に遊離型アフリベルセプトが検出され、本剤の胎盤通過性が認められたこと等から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌に設定した。</p> <p>ヒトでの乳汁移行は不明であり、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する必要があるため設定した。</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないため設定した。</p>

1. 8. 1. 3. 4 副作用

11. 副作用（案）				設定根拠
11.1 重大な副作用				PULSAR 試験及び PHOTON 試験（60 週目までのデータ）において、本剤群とアフリベルセプト 2mg 群とで副作用の発現状況に差は認められず（表 1.8-1）、本剤の安全性プロファイルは、アフリベルセプト 2mg の既知の安全性プロファイルと一致していた。そのため、本剤の副作用として記載する事象は既承認のアフリベルセプト 2mg（40mg/mL）製剤と同一とし、PULSAR 試験、PHOTON 試験及びアフリベルセプト 2mg で nAMD、RVO、mCNV、DME、NVG 及び ROP を対象に実施した第Ⅲ相試験 12 試験計 14 試験の併合解析により、副作用の発現頻度を更新した（表 1.8-2）。
11.1.1 眼障害				
眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.4%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.5%）、網膜出血（0.5%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.3%）、網膜はく離（0.04%）、網膜裂孔（0.06%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）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 （16.0%）	眼充血	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、点状角膜炎	
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、注射部位出血	
眼 ^{注)} （その他）	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加	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	

11. 副作用（案）				設定根拠
			症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感	
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]				

1. 8. 1. 3. 5 過量投与

13. 過量投与（案）	設定根拠
<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>本剤の臨床試験では過量投与の報告はないが、アフリベルセプト 2mg の臨床試験において、過量投与による一時的な眼圧上昇が報告されており、過量投与時には眼圧を測定し、異常が認められた場合は適切な処置を行う必要があるため設定した。</p>

1. 8. 1. 3. 6 適用上の注意

14. 適用上の注意（案）	設定根拠
<p>14. 1 薬剤投与前の注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14. 1. 3 包装又は製品に破損や開封された跡がある場合、又は期限切れの場合には使用しないこと。</p>	<p>投与前の一般的な注意事項として設定した。</p> <p>投与前の一般的な注意事項として設定した。</p> <p>投与前の一般的な注意事項として設定した。</p>

14. 適用上の注意（案）	設定根拠
<p>14. 1. 4 正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルで確認すること。</p> <p>14. 2 薬剤投与時の注意</p> <p>14. 2. 1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。</p> <p>14. 2. 230 ゲージの眼科用針を使用すること。</p> <p>14. 2. 31 バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。</p>	<p>アフリベルセプト硝子体内注射液には異なる濃度（40mg/mL）の製剤があるため注意喚起した。</p> <p>投与経路が限定されているため設定した。</p> <p>本剤の硝子体内注射時は30ゲージの眼科用針を使用する必要があるため設定した。</p> <p>微生物混入等を避けるため、1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすることを注意喚起した。</p>

1. 8. 1. 3. 7 その他の注意

15. その他の注意（案）	設定根拠
<p>15. 1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15. 1. 1 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 0. 4%（673 例中 3 例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤 8mg 投与群で 4. 5%（491 例中 22 例）であった。[9. 1. 2、11. 1. 2 参照]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>PULSAR 試験及び PHOTON 試験の本剤群における動脈血栓塞栓症の発現状況に基づいて設定した。</p> <p>PULSAR 試験及び PHOTON 試験での 48 週目における本剤群の抗アフリベルセプト抗体陽性の患者の割合は、3. 8%（20/533 例）、1. 2%（5/404 例）であった。本剤の安全性プロファイルに対する ADA 陽性反応の明確な影響はみられなかったが、これらの試験成績に基づいて設定した。</p> <p>臨床現場においてベルテポルフィンによる光線力学的療法との併用が想定されるが、併用療法に関する検討は行っていないため注意喚起した。</p>

15. その他の注意（案）	設定根拠
<p data-bbox="204 331 576 365">15. 2 非臨床試験に基づく情報</p> <p data-bbox="225 376 895 770">サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0. 5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で片眼に本剤 8mg を 3 回硝子体内反復投与したときの C_{max} 及び AUC 推定値のそれぞれ 5. 2 倍及び 3. 3 倍、両眼に本剤 8mg を 3 回硝子体内反復投与したときの C_{max} 及び AUC 推定値のそれぞれ 2. 3 倍及び 1. 4 倍に相当した。</p>	<p data-bbox="927 376 1382 703">サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与した後の病理組織学的検査で、2 及び 4mg/眼投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が認められた。 この所見は可逆性変化ではあったが、眼局所以外で認められていることから、非臨床試験で認められた所見として注意喚起した。</p>

表 1. 8-1：滲出型加齢黄斑変性患者を対象に実施された国際共同第Ⅲ相試験〔試験 20968（PULSAR 試験）〕、糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に実施された国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験〔試験 21091（PHOTON 試験）〕において報告された副作用（N=1667、60 週目までのデータ）

副作用名（MedDRA version 25.0）	nAMD（試験20968）		DME（試験21091）	
	2q8g群 N=336 (100%)	本剤群 N=673 (100%)	2q8群 N=167 (100%)	本剤群 N=491 (100%)
副作用の総発現例数 (%)	51 (15.2%)	96 (14.3%)	17 (10.2%)	57 (11.6%)
心臓障害	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (0.1%)	0	0
眼障害	28 (8.3%)	72 (10.7%)	12 (7.2%)	47 (9.6%)
加齢黄斑変性	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
一過性黒内障	0	1 (0.1%)	0	0
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.1%)	0	0
一過性失明	0	1 (0.1%)	0	0
白内障	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
核性白内障	0	1 (0.1%)	0	0
結膜出血	4 (1.2%)	9 (1.3%)	6 (3.6%)	15 (3.1%)
結膜刺激	0	1 (0.1%)	0	0
結膜溢血	0	1 (0.1%)	0	0
角膜びらん	0	2 (0.3%)	0	0
網膜上膜	0	1 (0.1%)	0	0
上強膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
眼刺激	0	4 (0.6%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
眼痛	3 (0.9%)	5 (0.7%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
眼そう痒症	0	1 (0.1%)	0	0
眼の異物感	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
緑内障	0	1 (0.1%)	0	0
虹彩毛様体炎	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
虹彩炎	0	0	0	1 (0.2%)
角膜症	0	0	0	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	0	1 (0.2%)
黄斑変性	1 (0.3%)	0	0	0
黄斑症	0	1 (0.1%)	0	0
変視症	1 (0.3%)	0	0	0
新生血管加齢黄斑変性	0	2 (0.3%)	0	0
眼部不快感	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
眼充血	1 (0.3%)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.3%)	5 (0.7%)	0	1 (0.2%)
オキュラーサーフェス疾患	0	1 (0.1%)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.1%)	0	0
光視症	1 (0.3%)	0	0	0
点状角膜炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1 (0.2%)
網膜動脈狭窄	0	0	1 (0.6%)	0
網膜出血	0	2 (0.3%)	0	0

	nAMD（試験20968）		DME（試験21091）	
副作用名（MedDRA version 25.0）	2q8g群 N=336 (100%)	本剤群 N=673 (100%)	2q8群 N=167 (100%)	本剤群 N=491 (100%)
網膜微小血管症	0	1 (0.1%)	0	0
網膜色素上皮裂孔	1 (0.3%)	5 (0.7%)	0	0
網膜血管障害	0	0	0	2 (0.4%)
裂孔原性網膜剥離	0	1 (0.1%)	0	0
網膜下線維症	0	1 (0.1%)	0	0
網膜下液	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.3%)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
霧視	2 (0.6%)	0	1 (0.6%)	2 (0.4%)
視力低下	0	4 (0.6%)	0	0
視力障害	0	0	0	2 (0.4%)
硝子体細胞	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体変性	1 (0.3%)	0	0	0
硝子体剥離	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
硝子体浮遊物	8 (2.4%)	8 (1.2%)	1 (0.6%)	8 (1.6%)
硝子体出血	1 (0.3%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)
硝子体混濁	0	1 (0.1%)	1 (0.6%)	0
硝子体炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)
眼球乾燥症	0	2 (0.3%)	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (0.2%)
悪心	0	0	0	1 (0.2%)
嘔吐	0	0	0	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.7%)	13 (1.9%)	0	3 (0.6%)
萎縮	0	1 (0.1%)	0	0
胸痛	0	1 (0.1%)	0	0
注射部位出血	0	2 (0.3%)	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	1 (0.2%)
注射部位疼痛	3 (0.9%)	4 (0.6%)	0	2 (0.4%)
疼痛	0	1 (0.1%)	0	0
異物感	6 (1.8%)	5 (0.7%)	0	0
免疫系障害	0	1 (0.1%)	0	0
ヨウ素アレルギー	0	1 (0.1%)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.6%)	1 (0.1%)	0	0
結膜炎	0	1 (0.1%)	0	0
眼内炎	2 (0.6%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9%)	5 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (0.6%)
角膜擦過傷	3 (0.9%)	2 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.4%)
眼内注射合併症	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
皮膚裂傷	0	1 (0.1%)	0	0
臨床検査	7 (2.1%)	12 (1.8%)	5 (3.0%)	7 (1.4%)
眼圧低下	0	0	1 (0.6%)	0
眼圧上昇	7 (2.1%)	11 (1.6%)	4 (2.4%)	7 (1.4%)

	nAMD（試験20968）		DME（試験21091）	
副作用名（MedDRA version 25.0）	2q8g群 N=336 (100%)	本剤群 N=673 (100%)	2q8群 N=167 (100%)	本剤群 N=491 (100%)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (0.3%)	0	0	0
視力検査異常	0	1 (0.1%)	0	0
神経系障害	2 (0.6%)	4 (0.6%)	0	3 (0.6%)
脳虚血	0	1 (0.1%)	0	0
脳血管発作	2 (0.6%)	0	0	0
頭部不快感	0	1 (0.1%)	0	0
頭痛	0	2 (0.3%)	0	2 (0.4%)
ラクナ梗塞	0	0	0	1 (0.2%)
三叉神経痛	0	1 (0.1%)	0	0
腎および尿路障害	0	1 (0.1%)	0	0
蛋白尿	0	1 (0.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.1%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3%)	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.3%)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.1%)	0	0
眼部液空気置換	0	1 (0.1%)	0	0
血管障害	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0
高血圧	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	0

表 1.8-2：本剤及びアフリベルセプト 2mg で実施した第Ⅲ相試験 14 試験で発現した副作用の一覧

（全集団と日本人集団との比較）（N=4957）

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
副作用の総発現例数(%)	1625 (32.8%)	127 (22.3%)
心臓障害	7 (0.1%)	3 (0.5%)
急性冠動脈症候群	1 (<0.1%)	
急性心筋梗塞	2 (<0.1%)	1 (0.2%)
高血圧性心疾患	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	2 (<0.1%)	
心筋虚血	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	3 (<0.1%)	1 (0.2%)
難聴	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
回転性めまい	2 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
眼障害	1390 (28.0%)	98 (17.2%)
眼の異常感	5 (0.1%)	1 (0.2%)
加齢黄斑変性	3 (<0.1%)	
一過性黒内障	1 (<0.1%)	
閉塞隅角緑内障	2 (<0.1%)	1 (0.2%)
前房内細胞	7 (0.1%)	
前房のフレア	6 (0.1%)	
前房の炎症	1 (<0.1%)	
眼瞼炎	5 (0.1%)	
眼瞼痙攣	1 (<0.1%)	
失明	1 (<0.1%)	
一過性失明	3 (<0.1%)	
片側失明	1 (<0.1%)	
白内障 ¹⁾	22 (0.4%)	1 (0.2%)
皮質白内障 ¹⁾	2 (<0.1%)	
核性白内障 ¹⁾	5 (0.1%)	
嚢下白内障 ¹⁾	7 (0.1%)	
眼球コレステロール沈着症	1 (<0.1%)	
色視症	1 (<0.1%)	
毛様充血	1 (<0.1%)	
結膜濾過胞	1 (<0.1%)	
結膜出血	791 (16.0%)	61 (10.7%)
結膜充血	28 (0.6%)	1 (0.2%)
結膜刺激	9 (0.2%)	
結膜浮腫	7 (0.1%)	
結膜溢血	1 (<0.1%)	
アレルギー性結膜炎	4 (<0.1%)	
コンタクトレンズ不耐性	1 (<0.1%)	
角膜欠損	1 (<0.1%)	
角膜障害	6 (0.1%)	
角膜上皮欠損	14 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜びらん	23 (0.5%)	2 (0.4%)
角膜刺激	1 (<0.1%)	
角膜病変	1 (<0.1%)	
角膜浮腫	16 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜混濁	1 (<0.1%)	
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1%)	
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1%)	
複視	1 (<0.1%)	
乾性加齢黄斑変性	2 (<0.1%)	
ドライアイ	12 (0.2%)	
異常3色覚	1 (<0.1%)	
眼瞼湿疹	1 (<0.1%)	
網膜上膜	4 (<0.1%)	
上強膜充血	1 (<0.1%)	
上強膜炎	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
眼脂	13 (0.3%)	
眼の炎症	3 (<0.1%)	1 (0.2%)
眼刺激	97 (2.0%)	1 (0.2%)
眼痛	267 (5.4%)	11 (1.9%)
眼そう痒症	18 (0.4%)	1 (0.2%)
眼部腫脹	10 (0.2%)	
眼瞼出血	1 (<0.1%)	
眼瞼刺激	2 (<0.1%)	
眼瞼縁痂皮	8 (0.2%)	
眼瞼浮腫	6 (0.1%)	
眼瞼痛	7 (0.1%)	
眼瞼知覚障害	1 (<0.1%)	
眼瞼そう痒症	1 (<0.1%)	
眼の異物感	85 (1.7%)	1 (0.2%)
緑内障	3 (<0.1%)	
虹彩毛様体炎	6 (0.1%)	
虹彩分離	1 (<0.1%)	
虹彩炎	2 (<0.1%)	
角膜後面沈着物	1 (<0.1%)	
角膜炎	5 (0.1%)	1 (0.2%)
角膜症	3 (<0.1%)	
涙器出血	1 (<0.1%)	
流涙増加	74 (1.5%)	1 (0.2%)
水晶体混濁 ¹⁾	3 (<0.1%)	
黄斑変性 ²⁾	13 (0.3%)	1 (0.2%)
黄斑線維症	4 (<0.1%)	
黄斑円孔	5 (0.1%)	1 (0.2%)
黄斑虚血	1 (<0.1%)	
黄斑浮腫	5 (0.1%)	
黄斑偽円孔	1 (<0.1%)	
黄斑部瘢痕	2 (<0.1%)	
黄斑症	2 (<0.1%)	
変視症	6 (0.1%)	
新生血管加齢黄斑変性	6 (0.1%)	
眼部不快感	38 (0.8%)	1 (0.2%)
眼充血	86 (1.7%)	2 (0.4%)
高眼圧症	25 (0.5%)	2 (0.4%)
オキュラーサーフェス疾患	1 (<0.1%)	
視神経萎縮	1 (<0.1%)	
視神経乳頭出血	1 (<0.1%)	
視神経乳頭血管障害	3 (<0.1%)	
眼窩周囲浮腫	2 (<0.1%)	
眼窩周囲痛	6 (0.1%)	
眼窩周囲腫脹	1 (<0.1%)	
羞明	17 (0.3%)	
光視症	4 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
後囊部混濁	3 (<0.1%)	
点状角膜炎	38 (0.8%)	16 (2.8%)
網膜動脈閉塞	3 (<0.1%)	
網膜動脈狭窄	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
網膜変性	4 (<0.1%)	2 (0.4%)
網膜色素脱失	2 (<0.1%)	
網膜剥離	2 (<0.1%)	
網膜滲出物	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
網膜出血	25 (0.5%)	4 (0.7%)
網膜微小血管症	1 (<0.1%)	
網膜浮腫	2 (<0.1%)	
網膜色素上皮裂孔	20 (0.4%)	1 (0.2%)
網膜色素上皮症	2 (<0.1%)	
網膜裂孔	3 (<0.1%)	
網膜血管障害	6 (0.1%)	
網膜分離症	3 (<0.1%)	1 (0.2%)
裂孔原性網膜剥離	1 (<0.1%)	
強膜出血	1 (<0.1%)	
漿液性網膜剥離	1 (<0.1%)	
網膜下線維症	4 (<0.1%)	
網膜下液	4 (<0.1%)	
突然視力消失	1 (<0.1%)	
眼瞼腫脹	20 (0.4%)	
涙管腫脹	1 (<0.1%)	
潰瘍性角膜炎	2 (<0.1%)	
ぶどう膜炎	2 (<0.1%)	
霧視	46 (0.9%)	1 (0.2%)
視力低下	26 (0.5%)	1 (0.2%)
視野欠損	2 (<0.1%)	
視力障害	20 (0.4%)	1 (0.2%)
硝子体細胞	10 (0.2%)	
硝子体網膜牽引症候群	1 (<0.1%)	
硝子体変性	2 (<0.1%)	
硝子体剥離	49 (1.0%)	1 (0.2%)
硝子体障害	1 (<0.1%)	
硝子体浮遊物	146 (2.9%)	4 (0.7%)
硝子体出血	16 (0.3%)	1 (0.2%)
硝子体ヘイズ	2 (<0.1%)	
硝子体混濁	12 (0.2%)	2 (0.4%)
硝子体炎	3 (<0.1%)	
眼球乾燥症	2 (<0.1%)	
胃腸障害	5 (0.1%)	
下痢	1 (<0.1%)	
口内乾燥	1 (<0.1%)	
悪心	3 (<0.1%)	
嘔吐	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
一般・全身障害および投与部位の状態	184 (3.7%)	5 (0.9%)
適用部位刺激感	1 (<0.1%)	
萎縮	1 (<0.1%)	
胸痛	1 (<0.1%)	
不快感	2 (<0.1%)	
顔面痛	1 (<0.1%)	
疲労	2 (<0.1%)	
歩行障害	1 (<0.1%)	
注射部位分泌物	1 (<0.1%)	
注射部位不快感	4 (<0.1%)	
注射部位乾燥	2 (<0.1%)	
注射部位紅斑	4 (<0.1%)	
注射部位血腫	2 (<0.1%)	
注射部位出血	47 (0.9%)	
注射部位炎症	2 (<0.1%)	
注射部位損傷	2 (<0.1%)	
注射部位刺激感	13 (0.3%)	
注射部位浮腫	2 (<0.1%)	
注射部位疼痛	98 (2.0%)	5 (0.9%)
注射部位そう痒感	1 (<0.1%)	
注射部位反応	1 (<0.1%)	
注射部位腫脹	2 (<0.1%)	
倦怠感	1 (<0.1%)	
疼痛	2 (<0.1%)	
異物感	11 (0.2%)	
免疫系障害	6 (0.1%)	
薬物過敏症	5 (0.1%)	
ヨウ素アレルギー	1 (<0.1%)	
感染症および寄生虫症	23 (0.5%)	1 (0.2%)
結膜炎	10 (0.2%)	1 (0.2%)
医療機器関連感染	1 (<0.1%)	
眼内炎	10 (0.2%)	
前房蓄膿	1 (<0.1%)	
上咽頭炎	2 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
傷害、中毒および処置合併症	64 (1.3%)	2 (0.4%)
外傷性白内障	1 (<0.1%)	
角膜擦過傷	38 (0.8%)	1 (0.2%)
眼挫傷	1 (<0.1%)	
眼内異物	1 (<0.1%)	
前房出血	2 (<0.1%)	1 (0.2%)
眼内注射合併症	3 (<0.1%)	
眼処置合併症	1 (<0.1%)	
過量投与 ³⁾	3 (<0.1%)	
眼窩周囲血腫	1 (<0.1%)	
持続性角膜上皮欠損	1 (<0.1%)	
処置後不快感	1 (<0.1%)	
処置後血腫	1 (<0.1%)	
処置後出血	1 (<0.1%)	
処置による疼痛	9 (0.2%)	
皮膚裂傷	1 (<0.1%)	
サンバーン	1 (<0.1%)	
臨床検査	187 (3.8%)	15 (2.6%)
血中クレアチニン増加	3 (<0.1%)	
血中カリウム増加	1 (<0.1%)	
血圧上昇	2 (<0.1%)	
収縮期血圧上昇	3 (<0.1%)	
好酸球数増加	1 (<0.1%)	
尿中ブドウ糖	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
眼圧低下	2 (<0.1%)	2 (0.4%)
眼圧上昇	170 (3.4%)	11 (1.9%)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1%)	
トロポニン I 増加	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
尿潜血陽性	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
尿中ケトン体陽性	1 (<0.1%)	
尿中蛋白／クレアチニン比増加	3 (<0.1%)	
視力検査異常	1 (<0.1%)	
代謝および栄養障害	1 (<0.1%)	
葉酸欠乏	1 (<0.1%)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (<0.1%)	
背部痛	1 (<0.1%)	
筋痙縮	1 (<0.1%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<0.1%)	
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
神経系障害	26 (0.5%)	2 (0.4%)
脳虚血	1 (<0.1%)	
脳血管発作 ⁴⁾	6 (0.1%)	
浮動性めまい	1 (<0.1%)	
味覚不全	2 (<0.1%)	
頭部不快感	1 (<0.1%)	
頭痛	10 (0.2%)	2 (0.4%)
不全片麻痺	1 (<0.1%)	
虚血性脳卒中 ⁴⁾	2 (<0.1%)	
ラクナ梗塞 ⁴⁾	2 (<0.1%)	
会話障害	2 (<0.1%)	
一過性脳虚血発作 ⁴⁾	1 (<0.1%)	
三叉神経痛	1 (<0.1%)	
精神障害	4 (<0.1%)	
注射恐怖 ⁵⁾	2 (<0.1%)	
不眠症	1 (<0.1%)	
涙ぐむ	1 (<0.1%)	
腎および尿路障害	7 (0.1%)	5 (0.9%)
糖尿病性腎症	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
蛋白尿	4 (<0.1%)	3 (0.5%)
腎不全	2 (<0.1%)	1 (0.2%)
腎機能障害	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (0.2%)	2 (0.4%)
アレルギー性咳嗽	1 (<0.1%)	
喘息	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
咳嗽	1 (<0.1%)	
鼻出血	2 (<0.1%)	1 (0.2%)
肺塞栓症	1 (<0.1%)	
鼻痛	1 (<0.1%)	
鼻漏	3 (<0.1%)	
喘鳴	1 (<0.1%)	
皮膚および皮下組織障害	11 (0.2%)	
薬疹	1 (<0.1%)	
紅斑	2 (<0.1%)	
苔癬様角化症	1 (<0.1%)	
色素沈着障害	1 (<0.1%)	
そう痒症	4 (<0.1%)	
アレルギー性そう痒症	1 (<0.1%)	
発疹	1 (<0.1%)	
皮膚病変	1 (<0.1%)	
外科および内科処置	9 (0.2%)	1 (0.2%)
眼内注射 ³⁾	8 (0.2%)	1 (0.2%)
眼部液空気置換	1 (<0.1%)	

副作用名 MedDRA version 25.0	全集団 N=4957 (100%)	うち日本人 N=570 (100%)
血管障害	18 (0.4%)	7 (1.2%)
高血圧	17 (0.3%)	6 (1.1%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (<0.1%)	1 (0.2%)

- 1) 「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「嚢下白内障」、「水晶体混濁」をグループ化し、うち「投与手技との因果関係が否定できない有害事象（治験薬との因果関係は問わない）」を「外傷性白内障」の事象名で、「投与手技との因果関係は否定できるが治験薬との因果関係は否定できない有害事象」を「白内障」の事象名でまとめて集計し、重大な副作用とその他の副作用にそれぞれ記載した。
内訳は以下のとおり；

集計された事象名 添付文書の事象名		白内障	外傷性 白内障	皮質白内障	核性白内障	嚢下白内障	水晶体 混濁	合計
外傷性白内障	全集団 (4,957 例)	15 (0.3%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	4 (<0.1%)	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	27 (0.5%)
	日本人 (570 例)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
白内障	全集団 (4,957 例)	7 (0.1%)	0	0	1 (<0.1%)	4 (<0.1%)	0	10 (0.2%)
	日本人 (570 例)	0	0	0	0	0	0	0

- 2) [黄斑変性]：本剤の適応症のうち、nAMD の原疾患（悪化も含む）とした。
3) [過量投与、眼内注射]：「使用上の注意」の別の項で記載した。
4) [脳血管発作、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し
[0.2% (11 例/4,957 例)]、重大な副作用に記載した。
5) [注射恐怖]：添付文書のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

1.9 一般的名称に係る文書

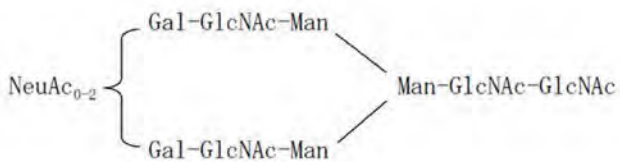
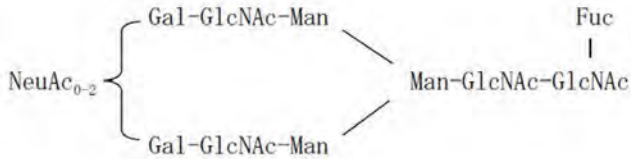
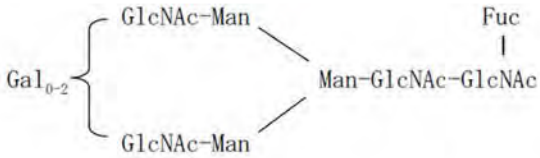
既承認 CTD*参照

*アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL

効能効果：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ [現行]

化学名・別名	<p>アフリベルセプトは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 1 の第 2 Ig ドメイン、105～205 番目はヒト血管内皮増殖因子受容体 2 の第 3 Ig ドメイン、また 220～432 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインからなる。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプトは、432 アミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される糖タンパク質（分子量：約 115,000）である。</p>
構造式	<p style="text-align: center;">アフリベルセプトのアミノ酸配列及びジスルフィド結合</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <p>SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT</p> <p>LKKFPLDTLI PDGKRIIWS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE</p> <p>ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT IIDVVLSPSH GIELSVGEKL</p> <p>VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG</p> <p>SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV</p> <p>RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR</p> <p>TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWWYVDGVEVH NAKTKPREEQ</p> <p>YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT</p> <p>ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS</p> <p>DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS</p> <p>RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK</p> </div> <p style="text-align: right; margin-top: -20px;">2</p> <p>N36, N68, N123, N196, N282 : 糖鎖結合 ; K432 : 部分的プロセシング C211-C211, C214-C214 : サブユニット間ジスルフィド結合</p>

構造式	<p style="text-align: center;">アフリベルセプトの主な糖鎖の推定構造</p> <p>N123, N196 :</p>  <p>N36, N68 :</p>  <p>N282 :</p> 
効能・効果	<p>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 未熟児網膜症</p>

用法・用量	<p>[中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性] アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヶ月ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上あけること。</p> <p>[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 ヶ月以上あけること。</p> <p>[糖尿病黄斑浮腫] アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヶ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 ヶ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上あけること。</p> <p>[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 ヶ月以上の間隔をあけること。</p> <p>[未熟児網膜症] アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。</p>										
劇薬等の指定	<p>原体：劇薬 製剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品</p>										
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：アフリベルセプト（遺伝子組換え） 製剤： バイアル製剤</p> <table border="1" data-bbox="437 1352 1350 1532"> <tr> <td>販売名</td><td>アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL</td></tr> <tr> <td rowspan="2">有効成分</td><td>1 回の投与量（0.05mL 又は 0.01mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg 又は 0.4 mg</td></tr> <tr> <td>1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg</td></tr> </table> <p>キット製剤</p> <table border="1" data-bbox="437 1599 1350 1778"> <tr> <td>販売名</td><td>アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL</td></tr> <tr> <td rowspan="2">有効成分</td><td>1 回の投与量（0.05mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg</td></tr> <tr> <td>1 シリンジ（0.165mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）6.6mg</td></tr> </table>	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 又は 0.01mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg 又は 0.4 mg	1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg	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
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 又は 0.01mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mg 又は 0.4 mg										
	1 バイアル（0.278mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg										
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										

毒性	急性					
	概略の致死用量 (mg/kg)			経口	皮下	腹腔
	ラット ♂			-	-	-
	♀			-	-	-
						>500
						>500
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニク イザル	13 週 (1 回/4 週)	硝子 体内	0.05, 0.25, 0.5 (mg/eye)	0.5	0.05 以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず 全身への影響なし
	カニク イザル	13 週 (1 回/ 4 週 ^a) ^a 高用量 4mg/eye は 1 回/6 週	硝子 体内	1, 2, 4 (mg/eye)	1	1 以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず 2mg/eye の 1 例で抗 VEGF Trap 抗体産生及び眼の重度の炎症 全身への影響なし
	カニク イザル	4 週 (3 回/週)	皮下	1.5, 5, 15 (mg/kg)	<1.5	1.5 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）及び副腎（束状帯細胞空胞形成減少）の組織学的変化 5 以上：大腿骨（成長板異常）及び卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少）の組織学的変化
	カニク イザル	13 週 (2 回/週)	皮下	1.5, 5, 15, 30 (mg/kg)	<1.5	1.5 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、大腿骨（成長板異常）及び卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莢膜細胞の減少）の組織学的変化 15 以上：体重減少、摂餌量減少、血圧上昇（雌）

毒性	亜急性（続き）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニク イザル	4 週 (1 回/週)	静脈 内	2, 10, 30 (mg/kg)	<2	2 以上：赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）及び大腿骨（成長板異常）の組織学的変化 10 以上：血清たん白質減少、BUN 増加、尿たん白増加、卵巣（顆粒膜細胞・莖膜細胞の減少）の組織学的変化
	カニク イザル	13 週 (1 回/週)	静脈 内	3, 10, 30 (mg/kg)	<3	3 以上：円背位、赤色鼻汁、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、骨（成長板異常）、卵巣（成熟卵胞の減少・黄体の消失）、諸臓器の血管（血管炎）の組織学的変化 10 以上：脊柱後弯症、体重及び体重増加量減少傾向、摂餌量減少、尿たん白・ミクロアルブミン増加、卵巣（顆粒膜細胞・莖膜細胞の減少）の組織学的変化
	慢性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	カニク イザル	8 ヶ月 (1 回/4 週)	硝子 体内	0.5, 2, 4 (mg/eye)	0.5	0.5 以上：眼の一過性の軽度炎症（前房細胞及び硝子体細胞の軽度増加等）←毒性と判断せず 2 以上：鼻甲介呼吸上皮のびらん／潰瘍
	カニク イザル	6 ヶ月 (15 週までは 1 回/週、その 後の 12 週は 1 回/2 週)	静脈 内	3, 10, 30 (mg/kg)	<3	3 以上：体重減少、円背位・姿勢異常、消瘦、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、フィブリノーゲン増加、C-反応性たん白増加、血液生化学パラメータ増加（コレステロール、 γ GTP、ALT、AST、ALP）、尿たん白・ミクロアルブミン増加、鼻腔・洞（鼻中隔／鼻甲介の萎縮・消失、炎症、上皮の変性・再生、出血等）、堆骨（骨軟骨性外骨腫等）、長骨（骨端軟骨層肥厚等）、腎臓（糸球体メサンギウム基質増加等）、副腎（束状帯細胞空胞形成減少）、卵巣（成熟卵胞・顆粒膜細胞・莖膜細胞の減少）、子宮（内膜・筋層の萎縮）等の組織学的変化

副作用

[中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性]

国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験（VIEW 1 試験及び VIEW 2 試験）の併合解析結果

[副作用*：5%以上を表示（2 年間）。臨床検査値異常：5%以上を表示（1 年目の主要評価まで）]

*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

副作用発現率	896/1824=49.1%		臨床検査値異常		
副作用の種類	例数	（発現率）	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
結膜出血	480 例	(26.3%)	血中ブドウ糖	411/1465 例	(28.1%)
眼痛	158 例	(8.7%)	尿タンパク/クレアチニン比	79/554 例	(14.3%)
			好中球数	146/1628 例	(9.0%)
			BUN	136/1671 例	(8.1%)
			総白血球数	102/1660 例	(6.1%)
			ALT	90/1646 例	(5.5%)
			平均赤血球容積	90/1635 例	(5.5%)
			血中クレアチニン	92/1674 例	(5.5%)
			ナトリウム	85/1674 例	(5.1%)

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（%）を示す。

基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
ヘモグロビン	70/796 例	(8.8%)
単球数	145/1661 例	(8.7%)
赤血球数	124/1660 例	(7.5%)
平均赤血球ヘモグロビン	113/1642 例	(6.9%)
ヘマトクリット	111/1658 例	(6.7%)
アミラーゼ	98/1553 例	(6.3%)
リンパ球数	102/1659 例	(6.1%)
血中ブドウ糖	93/1723 例	(5.4%)

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（%）を示す。

副作用

[網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫]

国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験
(COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験) の併合解析結果

[副作用* : 5%以上を表示 (76 または 100 週間) 。臨床検査値異常 : 5%以上を表示 (24 週の主要評価まで)]

* : 治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

副作用発現率			臨床検査値異常		
副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)
結膜出血	49 例	(15. 5%)	平均赤血球容積	28/171 例	(16. 4%)
眼痛	31 例	(9. 8%)	ヘマトクリット	15/194 例	(7. 7%)
眼圧上昇	18 例	(5. 7%)	ALT	10/194 例	(5. 2%)
			アミラーゼ*2	5/87 例	(5. 7%)
			クロール	10/201 例	(5. 0%)
			血中クレアチニン*2	12/85 例	(14. 1%)
			血中ブドウ糖*1	19/84 例	(22. 6%)
			血中ブドウ糖*2	17/81 例	(21. 0%)
			尿タンパク/クレアチニン比*1	6/71 例	(8. 5%)
			尿タンパク/クレアチニン比*2	5/65 例	(7. 7%)
*1 : COPERNICUS 試験 *2 : GALILEO 試験 表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。					
			基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類		
			好酸球	11/191 例	(5. 8%)
			平均赤血球ヘモグロビン濃度	25/158 例	(15. 8%)
			赤血球*1	8/93 例	(8. 6%)
			赤血球*2	13/75 例	(17. 3%)
			ヘマトクリット	16/190 例	(8. 4%)
			ヘモグロビン	14/180 例	(7. 8%)
			単球	15/181 例	(8. 3%)
			アミラーゼ (分画不明) *1	8/97 例	(8. 2%)
			クレアチニン*2	6/95 例	(6. 3%)
			血中ブドウ糖*1	6/107 例	(5. 6%)
*1 : COPERNICUS 試験 *2 : GALILEO 試験 表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数/ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。					

副作用

[病的近視における脈絡膜新生血管]

国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験（MYRROR 試験）の結果

[副作用*：5%以上を表示（48 週間）。臨床検査値異常：5%以上を表示（24 週の主要評価まで）]

*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

副作用発現率			25/116=21.6%			臨床検査値異常			
副作用の種類		例数	(発現率)			基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類		例数	(発現率)
結膜出血		10 例	(8.6%)			血中ブドウ糖		10/36 例	(27.8%)
点状角膜炎		7 例	(6.0%)			リンパ球/白血球比		5/89 例	(5.6%)
眼痛		6 例	(5.2%)			AST		6/83 例	(7.2%)
表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（％）を示す。									
						基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類		例数	(発現率)
						白血球		8/85 例	(9.4%)
						好中球		8/85 例	(9.4%)
						赤血球		6/75 例	(8.0%)
						ヘモグロビン		5/82 例	(6.1%)
表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（％）を示す。									

副作用

[糖尿病黄斑浮腫]

国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験（VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験）の併合解析結果及び国内で実施された単一群オープンラベル第Ⅲ相臨床試験（VIVID-Japan 試験）の結果

[副作用*¹：VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験、及び VIVID-Japan 試験での本剤投与例*²を併合解析し、5%以上を表示（52 週間）。臨床検査値異常：VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の本剤投与群の併合解析、並びに VIVID-Japan 試験単独集計により、5%以上を表示（52 週の主要評価まで）]

*¹：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

*²：本剤投与群及び対照（レーザー治療）群での本剤追加投与例

<副作用>

副作用発現率	276/730=37.8%	
--------	---------------	--

副作用の種類	例数	（発現率）
結膜出血	178 例	（24.4%）
眼痛	51 例	（ 7.0%）

<臨床検査異常>

VISTA-DME 試験及び VIVID-DME 試験の併合解析

臨床検査値異常

基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
血中ブドウ糖	85/393 例	（21.6%）
HbA1c	53/346 例	（15.3%）
クレアチニン	58/539 例	（10.8%）
尿酸	38/364 例	（10.4%）

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（%）を示す。

基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
ヘマトクリット	39/442 例	（ 8.8%）
ヘモグロビン	26/501 例	（ 5.2%）

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（%）を示す。

副作用	<u>VIVID-Japan 試験</u>		
	臨床検査値異常		
	基準値上限を上回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)
	血中ブドウ糖	6/44 例	(13.6%)
	HbA1c	6/58 例	(10.3%)
	クレアチニン	7/70 例	(10.0%)
	尿酸	5/63 例	(7.9%)
	表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。		
	基準値下限を下回った 臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)
	ヘマトクリット	5/52 例	(9.6%)

副作用

[網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫]

国内外で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相国際共同臨床試験（VIBRANT 試験）の結果

[副作用*：5%以上を表示（52 週間）。臨床検査値異常：5%以上を表示（24 週の主要評価まで）]

*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

副作用発現率	43/158=27.2%		臨床検査値異常		
副作用の種類	例数	（発現率）	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
結膜出血	26 例	（16.5%）	好酸球	6/91 例	（ 6.6%）
			平均赤血球ヘモグロビン量	5/91 例	（ 5.5%）
			平均赤血球容積	9/91 例	（ 9.9%）
			ヘマトクリット	12/91 例	（13.2%）
			ヘモグロビン	6/91 例	（ 6.6%）
			リンパ球	9/91 例	（ 9.9%）
			好中球	11/91 例	（12.1%）
			アルカリホスファターゼ	10/91 例	（11.0%）
			血中尿素窒素	5/91 例	（ 5.5%）
			カルシウム	5/91 例	（ 5.5%）
			コレステロール	46/91 例	（50.5%）
			クレアチンキナーゼ	8/91 例	（ 8.8%）
			クレアチニン	5/91 例	（ 5.5%）
			グルコース	42/91 例	（46.2%）
			トリグリセリド	40/91 例	（44.0%）
			尿酸	9/91 例	（ 9.9%）
表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（%）を示す。					
			基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	（発現率）
			好酸球数	28/91 例	（30.8%）
			平均赤血球ヘモグロビン量	8/91 例	（ 8.8%）
			赤血球数	10/91 例	（11.0%）
			ヘマトクリット	13/91 例	（14.3%）
			ヘモグロビン	13/91 例	（14.3%）
			白血球数	5/91 例	（ 5.5%）
			リンパ球	6/91 例	（ 6.6%）
			単球数	15/91 例	（16.5%）
			好中球	5/91 例	（ 5.5%）
			好中球数	6/91 例	（ 6.6%）
			血小板数	5/91 例	（ 5.5%）
			全好中球数	6/91 例	（ 6.6%）
			二酸化炭素	21/91 例	（23.1%）
			クレアチニン	15/91 例	（16.5%）
表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（%）を示す。					

副作用

[血管新生緑内障]

国内で実施された無作為化二重遮蔽第Ⅲ相臨床試験（VEGA 試験）及び非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相臨床試験（VENERA 試験）の結果

[副作用*、臨床検査値異常：5%以上を表示（VEGA 試験 13 週間、VENERA 試験 5 週間）]

*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象

[VEGA 試験]

副作用発現率		12/50=24.0%	臨床検査値異常	
副作用の種類	例数	(発現率)	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数 (発現率)
結膜出血	3 例	(6.0%)	グルコース	3/6 例 (50.0%)
注射部位疼痛	3 例	(6.0%)	HbA1c	3/6 例 (50.0%)
			LDH	2/23 例 (8.7%)
			尿酸	2/23 例 (8.7%)
			クレアチンキナーゼ	2/24 例 (8.3%)
			ALT	2/25 例 (8.0%)
			アルカリホスファターゼ	2/26 例 (7.7%)
			白血球数	2/26 例 (7.7%)
			クレアチニン	1/18 例 (5.6%)
			血中尿素窒素	1/20 例 (5.0%)

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数（%）を示す。

基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数	(発現率)
重炭酸塩	3/10 例	(30.0%)
ヘモグロビン	5/19 例	(26.3%)
ヘマトクリット	5/20 例	(25.0%)
赤血球数	3/21 例	(14.3%)
尿酸	2/26 例	(7.7%)
コレステロール	1/19 例	(5.3%)

表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数（%）を示す。

副作用	[VENERA 試験]		
	副作用発現率	3/16=18.8%	
	副作用の種類	例数	(発現率)
	眼痛	2 例	(12.5%)
	臨床検査値異常		
	基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類		
	好中球	1/14 例	(7.1%)
	好酸球	1/11 例	(9.1%)
	表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者数 (%) を示す。		
	基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類		
会社	平均赤血球ヘモグロビン	1/15 例	(6.7%)
	平均赤血球 HGB 濃度	1/16 例	(6.3%)
	リンパ球	1/14 例	(7.1%)
	表中の発現率は、臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者数 (%) を示す。		
	[未熟児網膜症]		
	国内外で実施された無作為化非遮蔽比較対照第Ⅲ相試験〔FIREFLEYE (試験 20090)〕の結果 (24 週間)		
	<副作用*>		
	副作用発現率	17/79=21.5%	
	副作用の種類	例数	(発現率)
	結膜出血	4 例	(5.1%)
バイエル薬品株式会社 製剤：製造販売	網膜出血	3 例	(3.8%)
	注射部位出血	3 例	(3.8%)
	眼圧上昇	3 例	(3.8%)
	*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象（臨床検査異常を含む）		

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ〔追加〕

化学名・別名																														
構造式																														
効能・効果	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	アフリベルセプト（遺伝子組換え）として8mg（0.07mL）を4週ごとに1回、通常、連続3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。																													
劇薬等の指定																														
市販名及び 有効成分・分量	原体：アフリベルセプト（遺伝子組換え） 製剤：バイアル製剤																													
	販売名	アイリーア 8 mg硝子体内注射液 114.3mg/mL																												
	有効成分	1回の投与量（0.07mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）8mg																												
		1 バイアル（0.263mL）中、 アフリベルセプト（遺伝子組換え）30.1mg																												
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] 国内外で実施された無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅲ相国際共同臨床試験（PULSAR 試験）の結果（48 週間） ＜副作用*＞ 副作用発現率 89/673=13.2% <table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>（発現率）</th></tr><tr><td>眼圧上昇</td><td>10 例</td><td>（ 1.5%）</td></tr><tr><td>結膜出血</td><td>8 例</td><td>（ 1.2%）</td></tr><tr><td>硝子体浮遊物</td><td>7 例</td><td>（ 1.0%）</td></tr><tr><td>眼痛</td><td>5 例</td><td>（ 0.7%）</td></tr><tr><td>高眼圧症</td><td>5 例</td><td>（ 0.7%）</td></tr><tr><td>網膜色素上皮裂孔</td><td>5 例</td><td>（ 0.7%）</td></tr><tr><td>視力低下</td><td>5 例</td><td>（ 0.7%）</td></tr><tr><td>異物感</td><td>5 例</td><td>（ 0.7%）</td></tr></table> *：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象（臨床検査異常を含む）			副作用の種類	例数	（発現率）	眼圧上昇	10 例	（ 1.5%）	結膜出血	8 例	（ 1.2%）	硝子体浮遊物	7 例	（ 1.0%）	眼痛	5 例	（ 0.7%）	高眼圧症	5 例	（ 0.7%）	網膜色素上皮裂孔	5 例	（ 0.7%）	視力低下	5 例	（ 0.7%）	異物感	5 例	（ 0.7%）
副作用の種類	例数	（発現率）																												
眼圧上昇	10 例	（ 1.5%）																												
結膜出血	8 例	（ 1.2%）																												
硝子体浮遊物	7 例	（ 1.0%）																												
眼痛	5 例	（ 0.7%）																												
高眼圧症	5 例	（ 0.7%）																												
網膜色素上皮裂孔	5 例	（ 0.7%）																												
視力低下	5 例	（ 0.7%）																												
異物感	5 例	（ 0.7%）																												

副作用	[糖尿病黄斑浮腫]		
	国内外で実施された無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅱ/Ⅲ相国際共同臨床試験 (PHOTON 試験)の結果 (48 週間)		
	＜副作用*＞		
	副作用発現率	55/491=11.2%	
	副作用の種類	例数	(発現率)
	結膜出血	15 例	(3.1%)
	硝子体浮遊物	8 例	(1.6%)
	眼圧上昇	7 例	(1.4%)
	眼痛	6 例	(1.2%)
	眼刺激	3 例	(0.6%)
	*：治験薬又は注射手技との関連性がある有害事象（臨床検査異常を含む）		
会社			

添付資料番号	0000提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.1.1.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Aflibercept drug substance	S.1.1.01#005899288_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.1.2.1	変更なし	General Information - Nomenclature / Aflibercept drug substance	S.1.1.01#005899288_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.1.1	変更なし	Manufacturer(s) / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.1.01_022972384_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.1	改訂	Manufacturing Process - Description / Aflibercept intermediate (■■■■■)	S.2.2.02_022971772_04	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.2.2	変更なし	Manufacturing Process - Description / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.2.02_022973341_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.1	変更なし	Raw Materials / Aflibercept intermediate (■■■■■)	S.2.3.01_022971773_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.2	変更なし	Raw Materials / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.3.01_022971461_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.3.3	変更なし	Manufacturing Process - Description / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.2.02_022973341_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.1	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Aflibercept intermediate (■■■■■)	S.2.4.01_022971783_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.2	変更なし	Discussion and Control of Critical Steps / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.4.01_022972964_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.3	改訂	Control of Intermediates / Aflibercept intermediate	S.2.4.03_015968808_06	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.4	変更なし	Control of Intermediates - Test Procedure / Aflibercept intermediate (Aflibercept solution 114.3 mg/mL)	S.2.4.07_022972496_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.5	変更なし	Control of Intermediates - Justification of Specification / Aflibercept intermediate	S.2.4.06_016075764_04	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.2.4.6	変更なし	Batch Analyses for Intermediates / Aflibercept intermediate (■■■■■)	S.2.4.05_022964890_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.2.5.1	変更なし	Process Validation - Summary / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.5.01_022972866_02	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.2.5.2	変更なし	Process Validation - Summary / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S.2.5.01_022972659_02	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.2.5.3	変更なし	Manufacturing Process Development - Additional Information / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S.2.6.11_022972661_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.2.6.1	変更なし	Manufacturing Process Development / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.2.6.01_022972998_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.2.6.2	新規追加	Manufacturing Process Development / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S.2.6.01_022978447_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.3.2.1	変更なし	Impurities / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.3.2.01_022972858_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料

添付資料番号	0000提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.3.2.2	変更なし	Structure Elucidation and other Characteristics / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 3.1.01_022972701_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.1.1	改訂	Specification / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.1.01_022973364_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.2.1	改訂	Test Procedure / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.2.01_022973538_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.1	変更なし	Validation of Test for ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.3.01_022973544_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.2	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■) (Validation report)	S. 4.3.83_022972460_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.3	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■) (Validation report)	S. 4.3.08_022972479_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.4	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■) (Validation report)	S. 4.3.81_022972473_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.5	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■) (Validation report)	S. 4.3.82_022972472_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.6	変更なし	Validation of Test for ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S. 4.3.07_022972467_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.7	変更なし	Validation of Test for ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.3.06_022972465_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.8	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S. 4.3.80_022972471_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.9	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (■■■■■)	S. 4.3.80_022972461_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.3.10	変更なし	Validation of ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL Validation of ■■■■■ (■■■■■)	S. 4.3.80_022972470_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.1	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL (Clinical lots)	S. 4.4.01_022973239_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.2	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.4.01_022971886_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.3	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.4.01_022972868_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.4.4	変更なし	Additional Batch-Related Information / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.4.11_022971460_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.1	改訂	Justification of Specification and ■■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.5.01_022973546_02	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.2	変更なし	Method Development of Test Methods - Other Methods / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4.3.98_022973035_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料

添付資料番号	0000提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.S.4.5.3	変更なし	Method Development for [REDACTED] / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.4.3.86_022973036_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.4	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection (Supportive Information)	P.5.4.01_022972541_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.4.5.5	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.5.4.01_022972538_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.5.1	改訂	Reference Standard / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.5.01_022978457_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.5.2	変更なし	Reference Standard - Additional Information / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.5.05_022972983_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.5.3	変更なし	Specification and Testing of Reference Standard / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.5.06_022973355_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.6.1	変更なし	Packaging Materials / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.6.01_022971458_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.7.1.1	改訂	Stability Summary and Conclusion / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.1.01_022972888_06	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.1.2	変更なし	Retest Period / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.1.02_022971564_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.2.01_022972718_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.1	改訂	Stability Data / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.3.01_022971867_03	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.2	変更なし	Stability Data - Photostability / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.3.05_022971884_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.S.7.3.3	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S.7.3.04_022971873_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.1.1	変更なし	Description and Composition of the Drug Product / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.1.01_022971855_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.1.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.1.01_022971456_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.1.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Components / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.1.01_022971456_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.1.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.2.01_022972350_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.2.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.2.01_022972350_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.2.2.3.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Drug Product / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.2.01_022972350_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.2.3.1	改訂	Pharmaceutical Development - Manufacturing Process / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P.2.3.01_022972857_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料

添付資料番号	0000提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.2.4.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection (Study Report)	P. 2. 4. 01_022971969_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.P.2.4.2	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 2. 4. 01_022972832_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.P.2.5.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Container Closure System / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 2. 4. 01_022972832_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.P.2.5.2	変更なし	Pharmaceutical Development - ■■■■ / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 2. 5. 01_022972825_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.2.6.1	変更なし	Pharmaceutical Development - Compatibility / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 2. 6. 01_022972535_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.P.3.1.1	変更なし	Manufacturing Sites / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 3. 1. 01_022972383_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.2.1	変更なし	Batch Formula / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 3. 2. 01_022972358_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.1	改訂	Manufacturing Process and Process Controls / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 3. 3. 01_022973470_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.3.2	改訂	Device Description / Needle 18G 1 1/2" with filter 5 μm for filling (■■■■) medical device	STED. 2. 1. 01_022972506_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.4.1	改訂	Control of Critical Steps / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 3. 4. 01_022972830_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.3.5.1	変更なし	Process Validation and/or Evaluation / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 3. 5. 01_022972860_01	20■■■■	■■■■社	海外	評価資料
3.2.P.4.1.1	変更なし	Excipients - Specification / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 1. 02_022971448_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.2.1	変更なし	Excipients - Test Procedure / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 2. 01_022971854_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.3.1	変更なし	Excipients - Validation of Analytical Procedures / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 3. 01_022971450_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.4.1	変更なし	Excipients - Justification of Specification / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 4. 01_022971452_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.5.1	変更なし	Excipients of Human or Animal Origin / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 5. 01_022971451_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.4.6.1	変更なし	Novel Excipients - Evaluation / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	P. 4. 6. 01_022973357_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.1.1	改訂	■■■■ Specification / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 1. 02_022973358_02	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.1	改訂	Test Procedure / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 2. 01_022973360_03	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.2.2	変更なし	Test Procedure / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	S. 4. 2. 01_022973538_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	0000提出時からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.P.5.3.1	変更なし	Validation of Test for [REDACTED] / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 3. 01_022972822_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.5.3.2	変更なし	Validation of Test Methods - Other Methods / Aflibercept solution 114.3 mg/mL for intravitreal injection ([REDACTED] validation report)	P. 5. 3. 08_022972480_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.1	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection (Supportive Information)	P. 5. 4. 01_022972541_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.5.4.2	変更なし	Batch Analyses / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 4. 01_022972538_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.5.5.1	変更なし	Impurities in the Drug Product / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 5. 01_022972861_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.5.6.1	改訂	Justification of Specification / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 5. 6. 01_022978493_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.7.1	変更なし	Packaging Materials / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 7. 01_022972464_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.2	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Stopper [REDACTED]	P. 7. 03_022971870_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.7.3	変更なし	Packaging - Specification and Test Procedure / Bottle [REDACTED]	P. 7. 03_022971860_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.1.1	改訂	Stability Summary and Conclusion / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 8. 1. 01_022972986_04	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.1.2	改訂	Shelf Life / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 8. 1. 02_022973362_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.2.1	変更なし	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 8. 2. 01_022972556_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.1	改訂	Stability Data / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 8. 3. 01_022976072_08	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.2	変更なし	Stability Data - Photostability / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection	P. 8. 3. 05_022972977_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.P.8.3.3	変更なし	Stability Data - Stress Tests / Aflibercept solution 114.3 mg/mL in vial for intravitreal injection (Stress Studies)	P. 8. 3. 04_022972867_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	[REDACTED]社	海外	評価資料
3.2.A.1.1	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Substance / Aflibercept solution 114.3 mg/mL ([REDACTED])	A. 1. 01_022971555_01	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料
3.2.A.1.2	変更なし	Facilities and Equipment - Drug Substance / Aflibercept intermediate ([REDACTED])	A. 1. 01_021668572_02	20[REDACTED]-[REDACTED]	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	0000提出時 からの変更	タイトル	略称	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料
3.2.A.2.1	変更なし	Virological Safety / Aflibercept solution 114.3 mg/mL	A. 2. 03_022973557_01	20■■■■	Bayer社	海外	評価資料

添付資料番号	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1.1	The Duration of Inhibition of Pathological Retinal Vascular Leak by Intravitreal Aflibercept is Dose-Dependent	R-13499	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■, US	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.1.1	Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-VEGF Trap Antibodies in Monkey Serum	R-14132	■■■■■	20■■■■	■■■■■ ■■■■, US	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.1	1st Amendment to Final Report (Amended Final Report*) A 9-Week or 6-Month Intravitreal Toxicology and Toxicokinetic Study with Three Different Aflibercept (VEGF-Trap) Formulations in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Recovery Phase	R-13513	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■, US	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.2	1st Amendment to Final Report (Amended Final Report*) A 3-month Intravitreal Toxicology and Toxicokinetic Study of VEGF-Trap, Administered to Cynomolgus Monkeys Followed by a 12-week Recovery Period	R-14270	■■■■■	20■■■■ - 20■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■, US	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.1	変更なし	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Free VEGF Trap in Human Plasma (Sodium Citrate)	R-14361	-	20██.██	-	-	参考資料	提出なし
5.3.1.4.2	変更なし	Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of Bound VEGF Trap in Human Plasma (Sodium Citrate)	R-14362	-	20██.██	-	-	参考資料	提出なし
5.3.1.4.3	変更なし	Screening, Confirmation and Titer Cut Point Determination for VEGF Trap anti-Drug Antibody (ADA) Bioanalytical Method (BMP-PCL5524) Using Baseline Serum Samples from the Age-Related Macular Degeneration (AMD) and Diabetic Macular Edema (DME) Study Populations	R-14391	-	20██.██	-	-	参考資料	提出なし
5.3.3.5.1	変更なし	Population Pharmacokinetic Analysis of Aflibercept in Healthy Volunteers, Oncology Patients, and Patients with Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema	R-14326	-	-	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.2	変更なし	Population Pharmacokinetic Model-Based Predictions of Aflibercept Concentration Following Intravitreal Injection for Treatment of Age-related Macular Degeneration and Diabetes Macular Edema	R-14327	-	-	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.3.5.3	変更なし	Population Exposure-Response Analysis of Efficacy in Patients with Age-Related Macular Degeneration and Diabetic Macular Edema treated with Aflibercept	R-14328	-	-	海外	-	参考資料	提出あり
5.3.5.1.1	変更なし	A randomized, single-masked, active-controlled phase 2 study of the safety, tolerability, and efficacy of repeated doses of high-dose aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration	R-14236	-	2019.11-2021.11	海外	-	参考資料	提出あり

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1.2	変更なし	Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of High Dose Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	PH-42589	-	2020.08 - 2022.07	国内及び海外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.1.3	改訂	A Randomized, Double-Masked, Active-Controlled Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of High-Dose Aflibercept in Patients with Diabetic Macular Edema	R-14239	-	2020.06 - 2022.05	国内及び海外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.1.4	改訂(0001)	Randomized, Double-Masked, Active-Controlled, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of High Dose Aflibercept in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration	PH-42588	-	2020.08 - 2020.12	国内及び海外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.1.5	改訂	A Randomized, Double-Masked, Active-Controlled Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of High-Dose Aflibercept in Patients with Diabetic Macular Edema	R-14238	-	2020.06 - 2020.12	国内及び海外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.1.6	変更なし	Additional Statistical Analysis Plan for local regulatory requirements in Japan	20968_JP-SAP	-	-	国内及び海外	-	評価資料	-
5.3.5.1.7	変更なし	Additional Statistical Analysis Plan for local regulatory requirements in Japan	21091_JP-SAP	-	-	国内及び海外	-	評価資料	-
5.3.5.1.8	変更なし	20968_JP_48wk	20968_JP_48wk	-	-	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.9	変更なし	20968_non-J_48wk	20968_non-J_48wk	-	-	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.10	変更なし	21091_JP_48wk	21091_JP_48wk	-	-	国内及び海外	-	評価資料	提出なし

添付資料番号	0001提出時 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5.3.5.1.11	変更なし	20968_JP_60wk	20968_JP_60wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.12	変更なし	20968_non-J_60wk	20968_non-J_60wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.13	変更なし	21091_JP_60wk	21091_JP_60wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.14	変更なし	J-CTD_SAP	J-CTD_SAP	-	-	国内及 び海外	-	評価資料/ 参考資料	-
5.3.5.1.15	変更なし	J-CTD_48wk	J-CTD_48wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料/ 参考資料	提出なし
5.3.5.1.16	変更なし	J-CTD_60wk	J-CTD_60wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.1.17	変更なし	21091_PK_JP_48wk	21091_PK_JP_48wk	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated analysis statistical report of safety to support the preparation of the summary of clinical safety	PH-42761	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出あり
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated analysis statistical report of safety to support the preparation of the summary of clinical safety - Japanese subgroup	PH-42729	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.5.3.3	変更なし	Integrated analysis statistical report of safety to support the preparation of the summary of clinical safety	PH-42736	-	-	国内及 び海外	-	評価資料	提出あり

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.3.4	変更なし	Integrated analysis statistical report of safety to support the preparation of the summary of clinical safety - Japanese subgroup	PH-42749	-	-	国内及び海外	-	評価資料	提出なし
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	PBRER/PSUR	-	20██/██ 20██/██	海外	-	参考資料	提出なし
5.4.1	変更なし	Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration	Schmidt-Erfurth UM et al., Acta Ophthalmol Scand 2007:85:486-494	Schmidt-Erfurth UM	-	海外	Acta Ophthalmol Scand 2007:85:486-494	参考資料	-
5.4.2	変更なし	New treatments for age-related macular degeneration	Mittra RA et al., Minn Med 2009:92:41-44	Mittra RA	-	海外	Minn Med 2009:92:41-44	参考資料	-
5.4.3	変更なし	Age-Related Macular Degeneration	Jager RD et al., N Engl J Med 2008:358:2606-2617	Jager RD	-	海外	N Engl J Med 2008:358:2606-2617	参考資料	-
5.4.4	変更なし	Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies	Hadziahmetovic M et al., Front Cell Dev Biol 2021:8:612812	Hadziahmetovic M	-	海外	Front Cell Dev Biol 2021:8:612812	参考資料	-
5.4.5	変更なし	Age-related macular degeneration revisited—piecing the puzzle: the LXIX Edward Jackson memorial lecture	Miller JW, Am J Ophthalmol 2013:155:1-35. e13	Miller JW	-	海外	Am J Ophthalmol 2013:155:1-35. e13	参考資料	-
5.4.6	変更なし	Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes	Bressler NM et al., Arch Ophthalmol 1987:105:209-213	Bressler NM	-	海外	Arch Ophthalmol 1987:105:209-213	参考資料	-
5.4.7	変更なし	Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives	Flores R et al., Ophthalmologica 2021:244:495-511	Flores R	-	海外	Ophthalmologica 2021:244:495-511	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.8	変更なし	Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada	Cruess A et al., Can J Ophthalmol 2007:42:836-843	Cruess A	-	海外	Can J Ophthalmol 2007:42:836-843	参考資料	-
5.4.9	変更なし	Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis	Wong WL et al., Lancet Glob Health 2014:2:e106-116	Wong WL	-	海外	Lancet Glob Health 2014:2:e106-116	参考資料	-
5.4.10	変更なし	Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals	Morizane Y et al., Jpn J Ophthalmol 2019:63:26-33	Morizane Y	-	海外	Jpn J Ophthalmol 2019:63:26-33	参考資料	-
5.4.11	変更なし	Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study	Oshima Y et al., Br J Ophthalmol 2001:85:1153-1157	Oshima Y	-	海外	Br J Ophthalmol 2001:85:1153-1157	参考資料	-
5.4.12	変更なし	眼科疾患分野 加齢黄斑変性(平成23年度)	難病情報センター、眼科疾患分野 加齢黄斑変性(平成23年度) < https://www.nanbyou.or.jp/entry/2434 >	難病情報センタ ー	-	国内	眼科疾患分野 加齢黄斑変性(平成23年度) < https://www.nanbyou.or.jp/entry/2434 >	参考資料	-
5.4.13	変更なし	久山町研究	安田美穂、あたらしい眼科 2016:33:1247-1251	安田美穂	-	国内	あたらしい眼科 2016:33:1247-1251	参考資料	-
5.4.14	変更なし	危険因子と前駆病変：食生活、喫煙	尾花明、眼科 2016:58:1531-1536	尾花明	-	国内	眼科2016:58:1531-1536	参考資料	-
5.4.15	変更なし	Polypoidal Choroidal Vasculopathy	Ciardella AP et al., Surv Ophthalmol 2004:49:25-37	Ciardella AP	-	海外	Surv Ophthalmol 2004:49:25-37	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.16	変更なし	Clinical Characteristics of Exudative Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients	Maruko I et al., Am J Ophthalmol 2007:144:15-22	Maruko I	-	海外	Am J Ophthalmol 2007:114:15-22	参考資料	-
5.4.17	変更なし	Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration	Cohen SY et al., Br J Ophthalmol 2007:91:1173-1176	Cohen SY	-	海外	Br J Ophthalmol 2007:91:1173-1176	参考資料	-
5.4.18	変更なし	National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants	Danaei G et al., Lancet 2011:378:31-40	Danaei G	-	海外	Lancet 2011:378:31-40	参考資料	-
5.4.19	変更なし	Diabetes	WHO, Diabetes < https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=In%202017%20there%20were%209,%2C%20vision%20changes%2C%20and%20fatigue >	WHO	-	海外	Diabetes < https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#:~:text=In%202017%20there%20were%209,%2C%20vision%20changes%2C%20and%20fatigue >	参考資料	-
5.4.20	変更なし	主な傷病の総患者数	厚生労働省、平成23年（2011）患者調査の概況< https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/04.pdf >	厚生労働省	-	国内	平成23年（2011）患者調査の概況< https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/04.pdf >	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.21	変更なし	主な傷病の総患者数	厚生労働省、平成26年（2014）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf>	厚生労働省	-	国内	平成26年（2014）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf>	参考資料	-
5.4.22	変更なし	主な傷病の総患者数	厚生労働省、平成29年（2017）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/05.pdf>	厚生労働省	-	国内	平成29年（2017）患者調査の概況<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/05.pdf>	参考資料	-
5.4.23	変更なし	Angiogenic Pathways in Diabetic Retinopathy	Aiello LP, N Engl J Med 2005;353:839-841	Aiello LP	-	海外	N Engl J Med 2005;353:839-841	参考資料	-
5.4.24	変更なし	Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders	Aiello LP et al., N Engl J Med 1994;331:1480-1487	Aiello LP	-	海外	N Engl J Med 1994;331:1480-1487	参考資料	-
5.4.25	変更なし	Diabetic Macular Edema	Albert DM, Principles and Practice of Ophthalmology 2nd ed, Philadelphia WB Saunders CO 2000:2995-3018	Albert DM	-	海外	Principles and Practice of Ophthalmology 2nd ed, Philadelphia WB Saunders CO 2000:2995-3018	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.26	変更なし	Vitreous and Serum Levels of Platelet-Derived Growth Factor and Their Correlation in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy	Praidou A et al., Current Eye Res 2009:34:152-161	Praidou A	-	海外	Current Eye Res 2009:34:152-161	参考資料	-
5.4.27	変更なし	Management of proliferative diabetic retinopathy	Gündüz K et al., Compr Ophthalmol Update 2007:8:245-256	Gündüz K	-	海外	Compr Ophthalmol Update 2007:8:245-256	参考資料	-
5.4.28	変更なし	Photocoagulation for Diabetic Macular Edema Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1	ETDRS Research Group, Arch Ophthalmol 1985:103:1796-1806	ETDRS Research Group	-	海外	Arch Ophthalmol 1985:103:1796-1806	参考資料	-
5.4.29	変更なし	Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Management of Diabetic Macular Edema: Time-Domain Versus Spectral-Domain	Schimmel AM et al., Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011:42 Suppl:S41-55	Schimmel AM	-	海外	Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2011:42 Suppl:S41-55	参考資料	-
5.4.30	変更なし	The Pathogenesis of Edema in Diabetic Maculopathy	Antcliff RJ et al., Semin Ophthalmol 1999:14:223-232	Antcliff RJ	-	海外	Semin Ophthalmol 1999:14:223-232	参考資料	-
5.4.31	変更なし	Pathomechanisms of Cystoid Macular Edema	Bringmann A et al., Ophthalmic Res 2004:36:241-249	Bringmann A	-	海外	Ophthalmic Res 2004:36:241-249	参考資料	-
5.4.32	変更なし	Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid	Pendergast SD, Curr Opin Ophthalmol 1998:9:71-75	Pendergast SD	-	海外	Curr Opin Ophthalmol 1998:9:71-75	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5.4.33	変更なし	Diabetic retinopathy	Cheung N et al., Lancet 2010:376:124-136	Cheung N	-	海外	Lancet 2010:376:124- 136	参考資料	-
5.4.34	変更なし	The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years	Klein R et al., Arch Ophthalmol 1984:102:527- 532	Klein R	-	海外	Arch Ophthalmol 1984:102:527- 532	参考資料	-
5.4.35	変更なし	Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population	Moss SE et al., Ophthalmology 1994:101:1061-1070	Moss SE	-	海外	Ophthalmology 1994:101:1061- 1070	参考資料	-
5.4.36	変更なし	The 14-year Incidence of Visual Loss in a Diabetic Population	Moss SE et al., Ophthalmology 1998:105:998-1003	Moss SE	-	海外	Ophthalmology 1998:105:998- 1003	参考資料	-
5.4.37	変更なし	Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective	Sivaprasad S et al., Surv Ophthalmol 2012:57:347-370	Sivaprasad S	-	海外	Surv Ophthalmol 2012:57:347- 370	参考資料	-
5.4.38	変更なし	New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel	Bandello F et al., Eye (Lond) 2012:26:485-493	Bandello F	-	海外	Eye (Lond) 2012:26:485- 493	参考資料	-
5.4.39	変更なし	Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema	Ciulla TA et al., Diabetes Care 2003: 26:2653-2664	Ciulla TA	-	海外	Diabetes Care 2003: 26:2653- 2664	参考資料	-
5.4.40	変更なし	Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy	Yau JWY et al., Diabetes Care 2012:35:556-564	Yau JWY	-	海外	Diabetes Care 2012:35:556- 564	参考資料	-
5.4.41	変更なし	糖尿病網膜症：舟形町スタディ	川崎良、日本の眼科 2008:79:23-27	川崎良	-	国内	日本の眼科 2008:79:23-27	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時 からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料	申請電子データ の提出有無
5.4.42	変更なし	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～	日本眼科医会、 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～ 2005	日本眼科医会	-	国内	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～ 2005	参考資料	-
5.4.43	変更なし	糖尿病黄斑浮腫の治療戦略	中野早紀子、第 114 回日本眼科学会総会 2010:135	中野早紀子	-	国内	第 114 回日本眼科学会 総会 2010:135	参考資料	-
5.4.44	変更なし	Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)	Schmidt-Erfurth U et al., Br J Ophthalmol 2014:98:1144-1167	Schmidt- Erfurth U	-	海外	Br J Ophthalmol 2014:98:1144- 1167	参考資料	-
5.4.45	変更なし	Vascular endothelial growth factor in eye disease	Penn JS et al., Prog Retin Eye Res 2008 :27:331-371	Penn JS	-	海外	Prog Retin Eye Res 2008 :27:331-371	参考資料	-
5.4.46	変更なし	Targeting the Pathophysiology of Diabetic Macular Edema	Romero-Aroca P, Diabetes Care 2010:33:2484-2485	Romero-Aroca P	-	海外	Diabetes Care 2010:33:2484- 2485	参考資料	-
5.4.47	変更なし	Vascular endothelial growth factor and its inhibitor in age-related macular degeneration	Wang X et al., Taiwan Journal of Ophthalmology 3 2013:128-133	Wang X	-	海外	Taiwan Journal of Ophthalmology 3 2013:128-133	参考資料	-
5.4.48	変更なし	Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins	Aiello LP et al., Proc Natl Acad Sci USA 1995:7:10457-10461	Aiello LP	-	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1995:7:10457- 10461	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.49	変更なし	VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development	Apte RS et al., Cell 2019:176:1248-1264	Apte RS	-	海外	Cell 2019:176:1248-1264	参考資料	-
5.4.50	変更なし	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL審議結果報告書（2012年9月7日）	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL審議結果報告書（2012年9月7日）		-	国内	アイリーア硝子体内注射液40mg/mL審議結果報告書（2012年9月7日）	参考資料	-
5.4.51	変更なし	Glycosylated Hemoglobin Predicts the Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy	Klein R et al., JAMA 1988:260:2864-2871	Klein R	-	海外	JAMA 1988:260:2864-2871	参考資料	-
5.4.52	変更なし	The Prevalence of and Factors Associated With Diabetic Retinopathy in the Australian Population	Tapp RJ et al., Diabetes Care 2003:26:1731-1737	Tapp RJ	-	海外	Diabetes Care 2003:26:1731-1737	参考資料	-
5.4.53	変更なし	Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study	Wong TY et al., Ophthalmology 2008:115:1869-1875	Wong TY	-	海外	Ophthalmology 2008:115:1869-1875	参考資料	-
5.4.54	変更なし	Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study	Wang FH et al., Ophthalmology 2009:116:461-467	Wang FH	-	海外	Ophthalmology 2009:116:461-467	参考資料	-
5.4.55	変更なし	久山町研究	安田美穂、あたらしい眼科 2011:28:25-29	安田美穂	-	国内	あたらしい眼科 2011:28:25-29	参考資料	-
5.4.56	変更なし	Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients	Yoshida Y et al., Diabetes Res Clin Pract 2001:51:195-203	Yoshida Y	-	海外	Diabetes Res Clin Pract 2001:51:195-203	参考資料	-

添付資料番号	0001提出時からの変更	タイトル	略称	著者名	試験実施期間	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.4.57	変更なし	Slightly elevated blood pressure as well as poor metabolic control are risk factors for the progression of retinopathy in early-onset Japanese Type 2 diabetes	Okudaira M et al., J Diabetes Complications 2000:14:281-287	Okudaira M	-	海外	J Diabetes Complications 2000:14:281-287	参考資料	-
5.4.58	変更なし	加齢黄斑変性の治療指針	高橋寛二ら、日眼会誌 2012:116:1150-1155	高橋寛二	-	国内	日眼会誌 2012:116:1150-1155	参考資料	-
5.4.59	変更なし	加齢黄斑変性の分類と診断基準	高橋寛二ら、日眼会誌 2008:112:1076-1084	高橋寛二	-	国内	日眼会誌 2008:112:1076-1084	参考資料	-
5.4.60	変更なし	糖尿病黄斑浮腫の診断と治療	緒方奈保子、日眼会誌 2017:121:565-575	緒方奈保子	-	国内	日眼会誌 2017:121:565-575	参考資料	-
5.4.61	変更なし	Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association	Solomon SD et al., J Diabetec Care 2017:40:412-418	Solomon SD	-	海外	Diabetec Care 2017:40:412-418	参考資料	-
5.4.62	変更なし	Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)	Schmidt-Erfurth U et al., Ophthalmologica 2017:237:185-222	Schmidt-Erfurth U	-	海外	Ophthalmologica 2017:237:185-222	参考資料	-
5.4.63	変更なし	Clinical preferences and trends of anti-vascular endothelial growth factor treatments for diabetic macular edema in Japan	Sugimoto M et al., J Diabetes Investig 2019:10:475-483	Sugimoto M	-	海外	J Diabetes Investig 2019:10:475-483	参考資料	-