目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表 2

各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	バビースモ硝子体内注射液120mg/mL	アイリーア8mg 硝子体内注射液114.3mg/mL	ベオビュ硝子体内注射用キット120 mg/mL	アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL アイリーア硝子体内注射用キット40 mg/mL	ルセンティス硝子体内注射液10 mg/mL ルセンティス硝子体内注射用キット10 mg/mL
一般名	ファリシマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	ブロルシズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
会社名	中外製薬株式会社	バイエル薬品株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
効能又は効果	○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 ○糖尿病黄斑浮腫 ○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 ○新生血管を伴う網膜色素線条	○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	○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（注射液のみ）	○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 ○病的近視における脈絡膜新生血管 ○糖尿病黄斑浮腫 ○未熟児網膜症（注射液のみ）
添付文書改訂日	–	2024年3月改訂	2023年12月改訂	2024年4月改訂	2023年1月改訂
備考					

＊2024年３月改訂（第２版）
2024年１月作成（第１版）

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
＊有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	販売開始
30600AMX00008000	2024年４月

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

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

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

D3

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイリーア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瞼器等を使用すること。）
・本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
・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。
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。

14.1.3 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。

14.2.2 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。

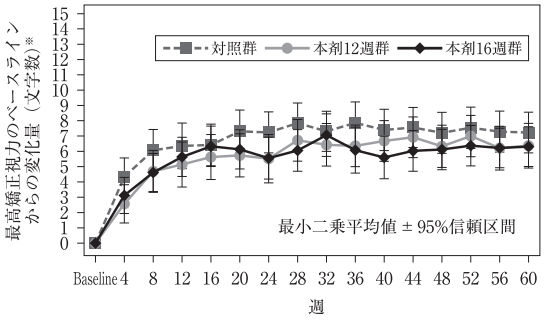
また、ETDRS視力表による60週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量(最小二乗平均値、FAS)は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では−0.86文字(95%信頼区間：−2.57～0.84文字)、本剤16週群では−0.92文字(95%信頼区間：−2.51～0.66文字)であり、本剤投与群と対照群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値(−4文字)を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

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。

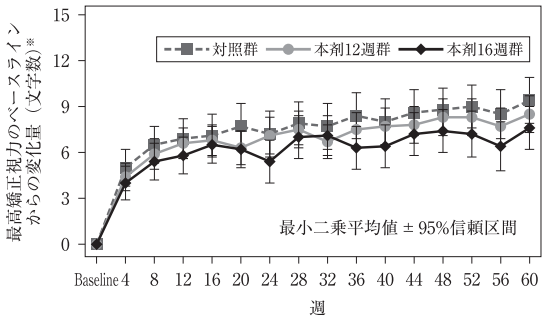
また、ETDRS視力表による60週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値、FAS）は、下表のとおりであった。対照群との群間差は、本剤12週群では－0.88文字（95%信頼区間：－2.67～0.91文字）、本剤16週群では－1.76文字（95%信頼区間：－3.71～0.19文字）であり、本剤投与群と対照群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（－4文字）を上回ったことから、本剤投与群の対照群に対する非劣性が示された。

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）
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-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数（K_D）は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった（*in vitro*）。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した。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：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$
(タンパク質部分、2量体)

分子量：約115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル(専用フィルター付き採液針1本添付)

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

＊＊2023年12月改訂（第6版）
＊2022年6月改訂（第5版、効能変更、用法変更）

貯法：2～8℃で保存

有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	30200AMX00429000
販売開始	2020年5月

眼科用VEGF[注] 阻害剤
（ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体一本鎖Fv断片）
ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

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～微褐黄色の澄明又はわずかに混濁した液
＊＊ pH	7.1～7.4
浸透圧	240～340mOsm/kg

4．効能又は効果

○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
＊○糖尿病黄斑浮腫

5．効能又は効果に関連する注意

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

6．用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

＊〈糖尿病黄斑浮腫〉

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を6週ごとに1回、通常、連続5回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

＊〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 導入期における投与回数については、治療反応性に応じて5回未満とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。［17.1.3、17.1.4参照］

8．重要な基本的注意

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

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者
［8.4参照］
9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者
［11.1.2、15.1.1参照］
＊**9.1.3 眼内炎症の既往歴のある患者**
［11.1.1参照］

9.4 生殖能を有する者

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・

®登録商標

胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（3又は6mg/眼を妊娠20日から分娩まで4週間に1回、片眼に硝子体内投与）において、ブロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった[1)]。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 眼障害

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

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

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

＊11.1.2 動脈血栓塞栓症

脳卒中（0.1%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で室温で保存できるが、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用すること。

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

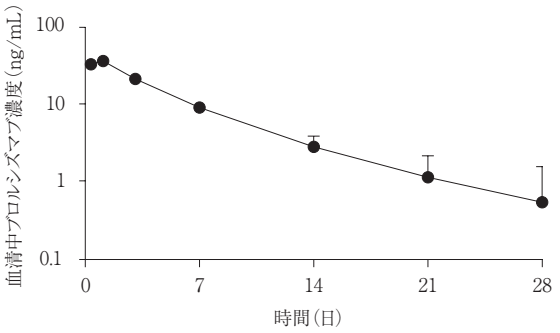
＊15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.0%（22/730例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤の52週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（12/368例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]

＊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ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は64%であった。本剤の52週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は12%～18%であった。薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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



（幾何平均値+標準誤差）

血清中VEGF非結合形ブロルシズマブ濃度推移

血清中VEGF非結合形ブロルシズマブの薬物動態パラメータ

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

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

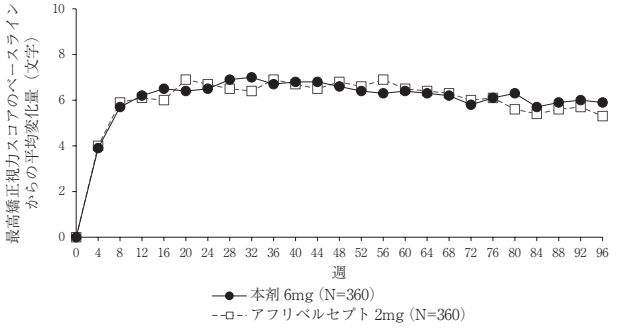
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）

滲出型加齢黄斑変性患者720例（日本人113例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤6mg又はアフリベルセプト2mgを導入期として4週毎に3回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリ

ベルセプト投与群は8週毎に96週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注1)]に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与48週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（360例）は6.6±0.71文字、アフリベルセプト投与群（360例）は6.8±0.71文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.1文字～1.8文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.0001、分散分析）。なお、本剤投与群では、56%の患者が48週目まで、45%の患者が96週目まで12週毎の投与を継続した。

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

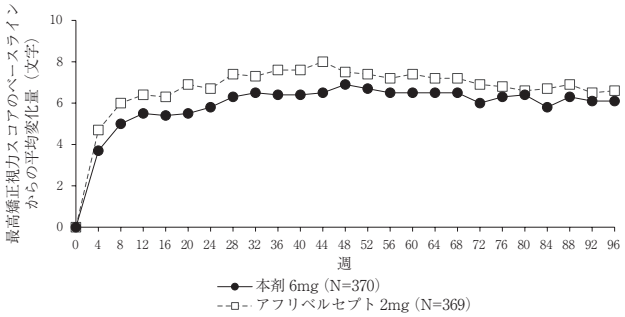


C001試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

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

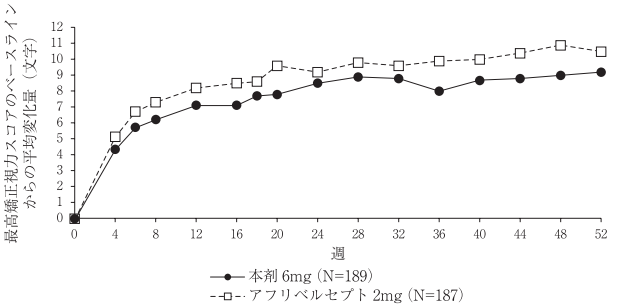
注1）疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

＊17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）

糖尿病黄斑浮腫患者376例（日本人41例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。導入期として本剤6mgを6週毎又はアフリベルセプト2mgを4週毎に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注2)]に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（189例）は9.2±0.57文字、アフリベルセプト投与群（187例）は10.5±0.57文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.9文字～0.3文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.001、分散分析）。なお、本剤投与群では、55%の患者が52週目まで12週毎の投与を継続した。

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血5.3%（10/189例）であった。また、眼内炎症（虹彩炎、ぶどう膜炎等）の日本人集団での発現頻度は5.3%（1/19例）、外国人集団での発現頻度は3.5%（6/170例）であった[8)]。［7.3参照］

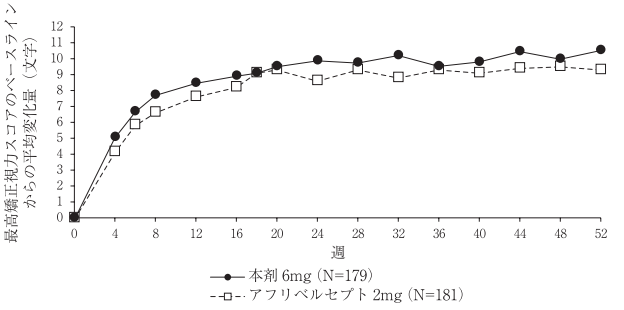


B2301試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

＊17.1.4 海外第Ⅲ相試験（B2302試験）

糖尿病黄斑浮腫患者360例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。導入期として本剤6mgを6週毎又はアフリベルセプト2mgを4週毎に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価[注2)]に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤投与群（179例）は10.6±0.66文字、アフリベルセプト投与群（181例）は9.4±0.66文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-0.6文字～3.1文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（p<0.001、分散分析）。なお、本剤投与群では、50%の患者が52週目まで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

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

18.2 VEGF-Aに対する阻害作用

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

18.3 動物モデルにおける作用

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、ラット酸素誘発網膜症モデル及びマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生モデルにおいて、病的血管新生の形成を阻害した[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

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

Brolucizumab（Genetical Recombination）

本質

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

20．取扱い上の注意

遮光のため外箱のまま保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

1キット

23．主要文献

1）社内資料：カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6-6.1） ［20200025］

2）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（E003試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-2.3.1） ［20200020］

3）社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析：薬物動態（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.-3.1） ［20200026］

4）社内資料：有効性に関する概括評価（2020年3月25日承認、CTD2.5-4.3.3） ［20200027］

5）社内資料：全有効性試験結果の比較検討（2020年3月25日承認、CTD2.7.3-3.2） ［20200028］

6）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20200011］

7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（C002試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20200012］

＊8）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）（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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

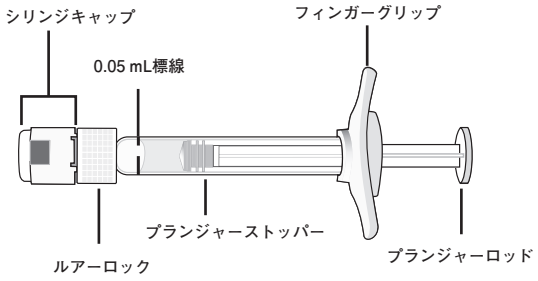
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（06）

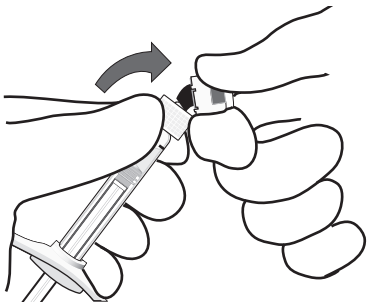
プレフィルドシリンジキットの使用方法

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

①ブリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出す。

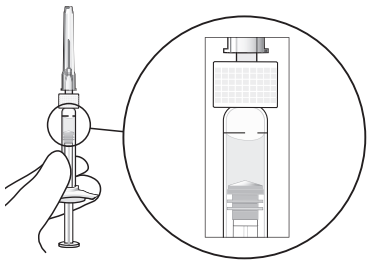


②シリンジキャップを折り取る。なお、回したりねじったりしないこと。

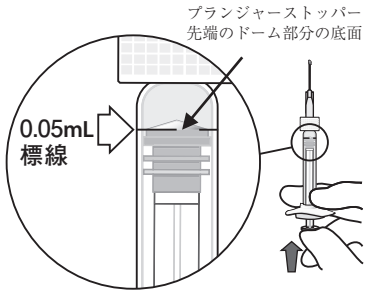


③30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着する。

④注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。
注意しながら注射針のキャップをまっすぐ引いてはずす。



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



⑥シリンジの先端にプランジャーストッパーが到達するまで、0.05mLをゆっくりと投与する。プランジャーストッパーがシリンジバレルの先端に到達していることで、**全量の投与を確認する**。
注：未使用の本剤又は使用後の廃棄物は規制に従って処分すること。

**2024年4月改訂(第4版)
*2024年2月改訂(第3版)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

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

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	販売開始
22400AMX01389000	2012年11月

アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL

EYLEA solution for IVT inj. 40mg/mL

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

D8

※)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。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、本剤投与の要否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

〈血管新生緑内障〉

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

〈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、本剤投与の要否を判断すること。[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、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

〈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、本剤投与の要否について慎重に判断すること。

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

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

〈血管新生緑内障〉

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

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

〈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瞼器等を使用すること。)
- 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
- 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

未熟児網膜症以外の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、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎

	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。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。

＊14.1.3 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。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

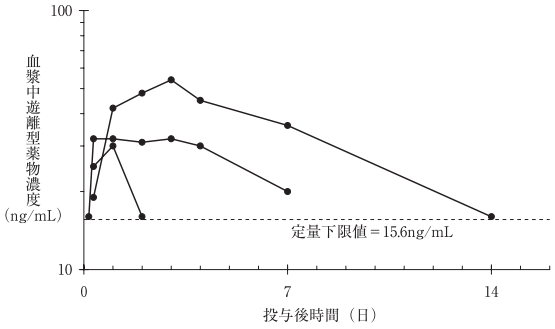
16. 薬物動態

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-t_{last})(ng・day/mL)	6/3	119±190※2(0-474)
MRT(0-t_{last})(day)	6/3	1.66±2.37※2(0-5.75)

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

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

(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)

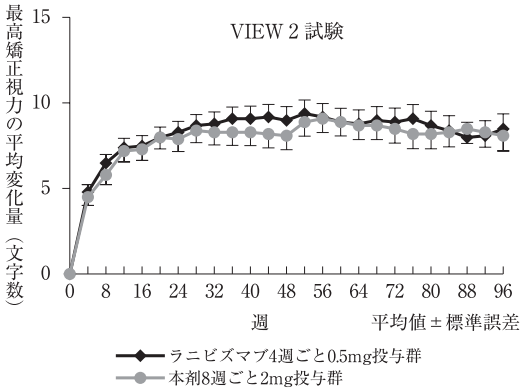
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与(ただし、最初の3回は4週ごとに投与)、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

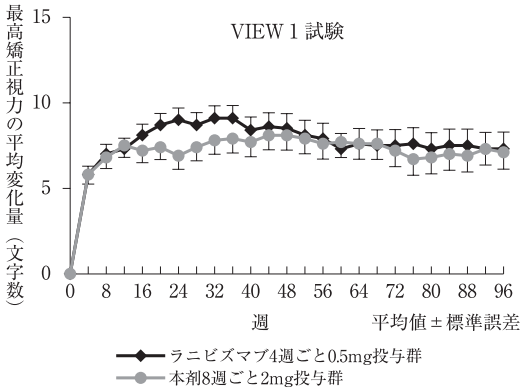
主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合(PPS解析)は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%[日本人100%]、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%[日本人96.0%]であった(下表参照)。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は－1.1%[－4.8～2.6%]であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値(10%)を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[5)-7)]。

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数





17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は－0.7%［－4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[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	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1（252/265）	95.1（271/285）	95.9（259/270）	94.4（254/269）
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.9±15.00（301）	10.9±13.77（304）	6.9±13.41（301）	8.1±15.25（304）
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.1±16.8（301）	9.3±15.9（304）	5.1±14.6（301）	7.3±17.1（304）
1年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.6±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差（2年目に入った患者）	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析（2年間）

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）

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

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

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

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

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

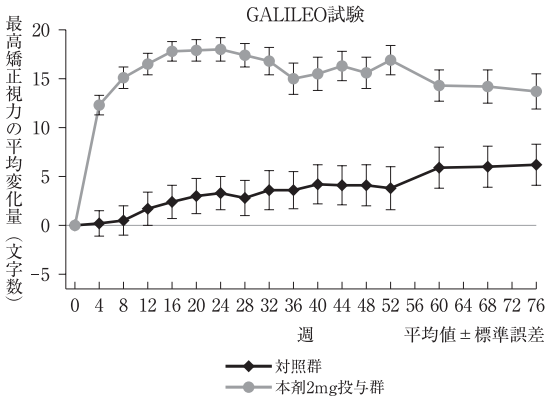
改善した場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された［p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定］。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：－1.57～77.36%）であった（下表参照）[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
76週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(%)(FAS)	全集団	29.4(20/68)	57.3(59/103)
	日本人集団	12.5(1/8)	53.8(7/13)
76週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(LOCF、FAS)	全集団	6.2±17.7(68)	13.7±17.8(103)
	日本人集団	4.1±14.6(8)	14.0±17.1(13)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数
※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)

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

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

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

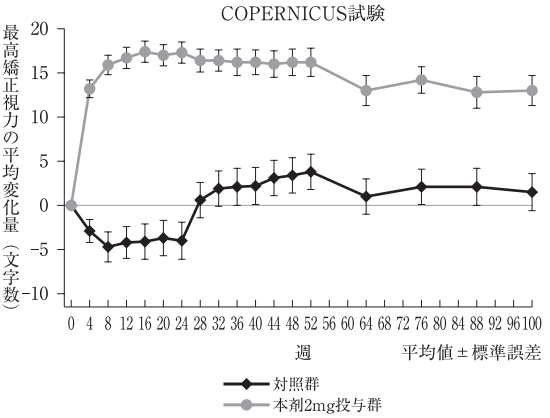
改善した場合

・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合(FAS解析)は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%(95%信頼区間：33.0～56.6%)であり、本剤群が有意に優れていることが示された(p<0.0001、CMH検定)。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%(95%信頼区間：11.8～40.1%)であった(下表参照)[11]。

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数
※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与
※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与
※3：24週目までに早期中止し、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した



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

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

＜レスキュー治療基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された［p=0.0003、CMH検定］。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%（95%信頼区間：−19.10～62.49%）であった。また24週目以降、対照群では大半の患者（全集団で67例、うち日本人集団7例）がレスキュー治療基準に従って本剤2mg投与を受けたが、52週目でも対照群41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%（95%信頼区間：−32.39～53.56%）であった（下表参照）[12]。

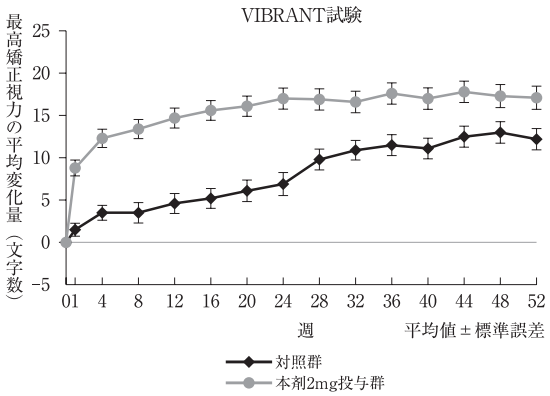
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	26.7（24/90）	52.7（48/91）
	日本人集団	11.1（1/9）	36.4（4/11）
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	6.9±12.91（90）	17.0±11.88（91）
	日本人集団	2.4±9.7（9）	12.5±8.0（11）
20週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	−	5.7±0.75
	日本人集団	−	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）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

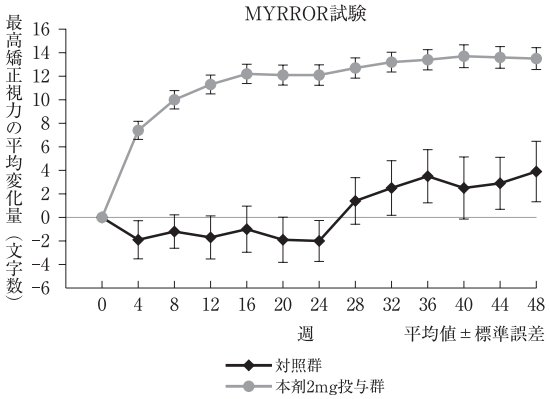
- 最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- 新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- 新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

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±標準偏差(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±標準偏差(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〉

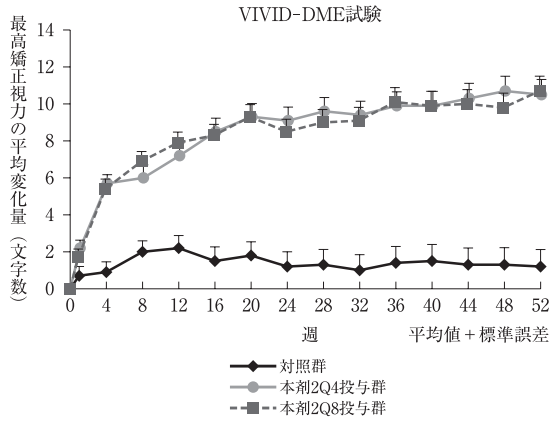
17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIVID-DME試験)

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



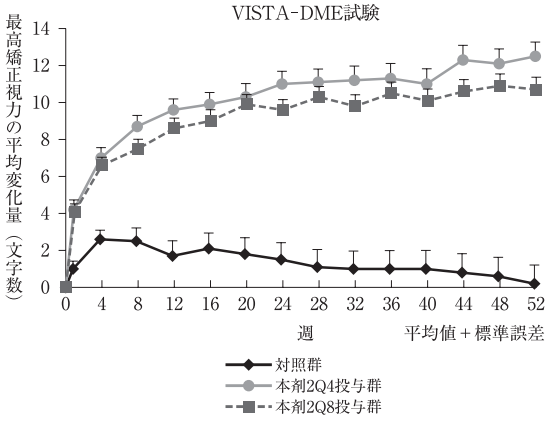
17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

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。

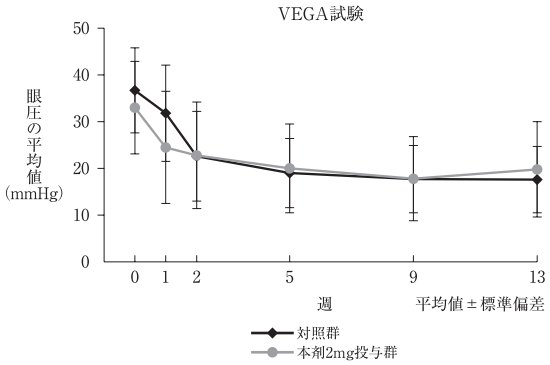
※1：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法
※2：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

＜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



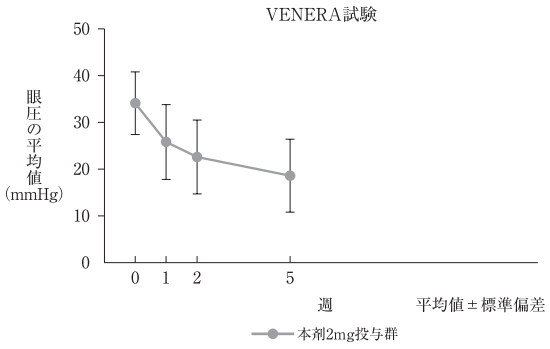
本剤2mgを投与された50例（本剤群27例、対照群23例）中12例（24.0%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血3例（6.0%）、注射部位疼痛3例（6.0%）であった。

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-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数（K_D）は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった（*in vitro*）[23)]。

18.3 動物モデルにおける作用

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した[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：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$
（タンパク質部分、2量体）

分子量：約115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

〈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

1) 社内資料: 薬物動態（単回硝子体内投与、外国人）（2012年9月28日承認、CTD2.7.6.1）
2) 社内資料: 薬物動態（未熟児網膜症患者）（2022年9月26日承認、CTD2.7.2）
3) 社内資料: 薬物動態（第Ⅲ相国際共同試験）（2012年9月28日承認、CTD2.7.2.2.4.5）

4) 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)
5) 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)
6) 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)
7) 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)
8) 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)
9) 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)
10) 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)
11) 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)
12) 社内資料: 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)
13) 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)
14) 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)
15) 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(FIREFLEYE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

**2024年4月改訂(第4版)
*2024年2月改訂(第3版)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

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

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	販売開始
22400AMX01390000	2020年6月

アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL

EYLEA kit for IVT inj. 40mg/mL

注)注意―医師等の処方箋により使用すること

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

**※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。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	アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

〈血管新生緑内障〉

5.3 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

〈糖尿病黄斑浮腫〉

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

〈血管新生緑内障〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

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

〈血管新生緑内障〉

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

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

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

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

8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

〈血管新生緑内障〉

8.7 定期的に眼圧等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1 参照]

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

[11.1.2、15.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中(最終投与後3ヵ月以上)、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.2 参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

未熟児網膜症※以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

※：バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

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、光視症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感

	5%以上	1～5%未満	1%未満
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。

＊14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

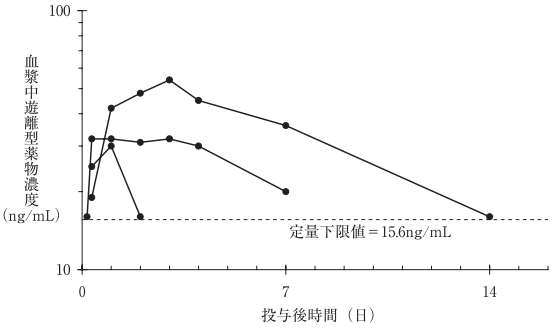
サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるCmax及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回硝子体内投与

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



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

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

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

16.1.2 反復硝子体内投与

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

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

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

16.2 吸収

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

16.3 分布

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

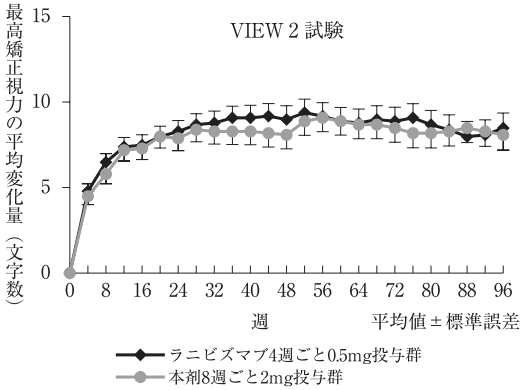
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に、1年目は本剤8週ごと2mg投与（ただし、最初の3回は4週ごとに投与）、4週ごと2mg投与、4週ごと0.5mg投与、及びラニビズマブ4週ごと0.5mg投与の4群による無作為化二重遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。その後2年目は、4週ごとに投与の必要性を評価し、投与間隔が最長でも12週間を超えないように1年目と同じ用量を再投与基準に従って硝子体内投与した。

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

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.2 海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

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

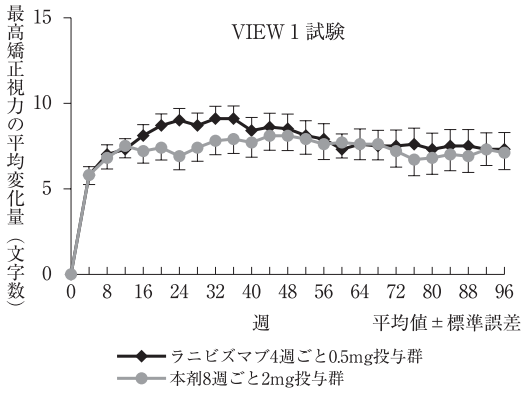
主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は－0.7%［－4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[4),7),8)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

		本剤8週ごと2mg投与群	本剤4週ごと2mg投与群	本剤4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
2年目の投与回数±標準偏差（2年目に入った患者）	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数



17.1.3 国内外で実施された第Ⅲ相試験2試験の安全性併合解析（2年間）

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.4 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）

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

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

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

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

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

改善した場合

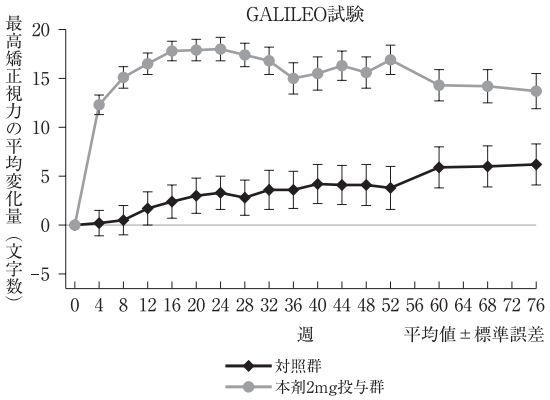
- 最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善、並びにOCTの中心サブフィールド（中心窩から直径1mmの範囲）に網膜浮腫が存在しない

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

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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※：24週目までに早期中止した患者は「非改善」とした



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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

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

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

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

改善した場合

・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

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

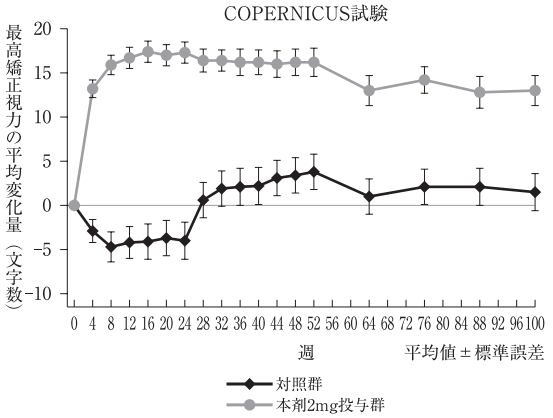
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF※3、FAS）	全集団	12.3（9/73）	56.1（64/114）
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	−4.0±17.96（73）	17.3±12.78（114）
24週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF※3、FAS）	全集団	30.1（22/73）	55.3（63/114）
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

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



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

17.1.6 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

＜レスキュー治療基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

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

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

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

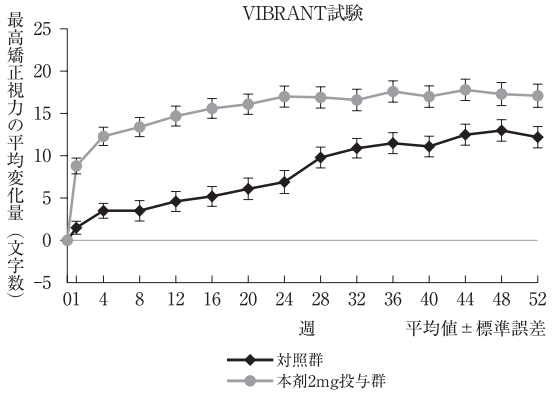
		対照群※1	本剤2mg投与群※2
20週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	−	5.7±0.75
	日本人集団	−	5.7±0.6
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	41.1（37/90）	57.1（52/91）
	日本人集団	33.3（3/9）	45.5（5/11）
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	12.2±11.94（90）	17.1±13.07（91）
	日本人集団	9.1±9.1（9）	14.9±6.6（11）
48週目までの投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	4.4±1.02※3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

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

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

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



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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

17.1.7 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）

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

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

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

＜再投与基準＞

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

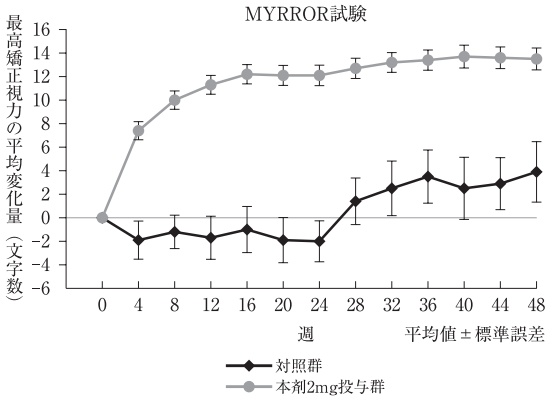
- 最高矯正視力スコアが前回の検査から5文字以上の低下
- OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚が前回の検査よりも50μm超増加
- 新規又は遷延性の網膜ののう胞性変化、網膜下液、色素上皮はく離
- 新規又は遷延性の脈絡膜新生血管又は出血
- 治験担当医師の印象及び/又は標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

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

		対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（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±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	3.9±14.3（31）	13.5±8.8（90）
	日本人集団	2.3±15.3（23）	12.6±8.8（67）
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（FAS）	全集団	29.0（9/31）	50.0（45/90）
	日本人集団	21.7（5/23）	47.8（32/67）
44週目までの平均投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	3.0±2.2（31）	4.2±3.1（90）
	日本人集団	3.3±2.5（23）	4.7±3.3（67）

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

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



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

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.8 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIVID-DME試験）

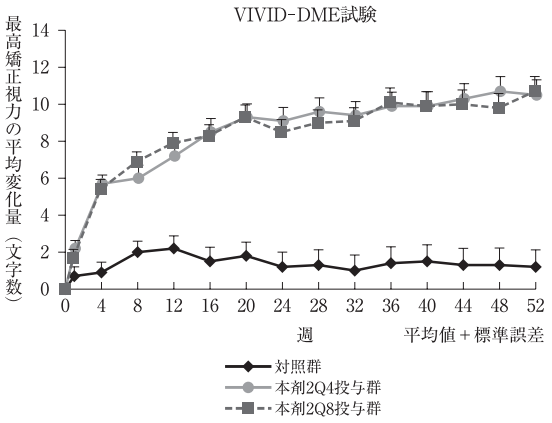
糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に本剤4週ごと2mg投与群、8週ごと2mg投与群（ただし、最初の5回は4週ごとに投与）及び対照群（黄斑レーザー光凝固術を実施）の3群による無作為化二重遮蔽比較対照第Ⅲ相試験を実施した。24週目以降は、本剤投与群は追加治療の基準に合致した場合、レーザー再治療基準に従いレーザー治療を行った。対照群は追加治療の基準に従い本剤2mg投与（4週ごとに5回投与し、その後は8週ごとに投与）を行った。

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

投与群では10.7文字の視力改善に対し、対照群は1.2文字の視力改善であった(下表参照)。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.3文字(97.5%信頼区間：6.5～12.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では9.1文字(97.5%信頼区間：6.3～11.8文字)であり、本剤投与群のレーザー治療に対する優越性が示された(本剤4週ごと2mg投与群：p<0.0001、本剤8週ごと2mg投与群：p<0.0001、共分散分析)。日本人集団においても、本剤4週ごと2mg投与群では9.8文字、本剤8週ごと2mg投与群では9.5文字の視力改善に対し、対照群は1.1文字の視力改善であった。対照群との群間差は、本剤4週ごと2mg投与群では9.0文字(97.5%信頼区間：3.9～14.0文字)、本剤8週ごと2mg投与群では8.4文字(97.5%信頼区間：3.0～13.8文字)であった[13]。

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

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



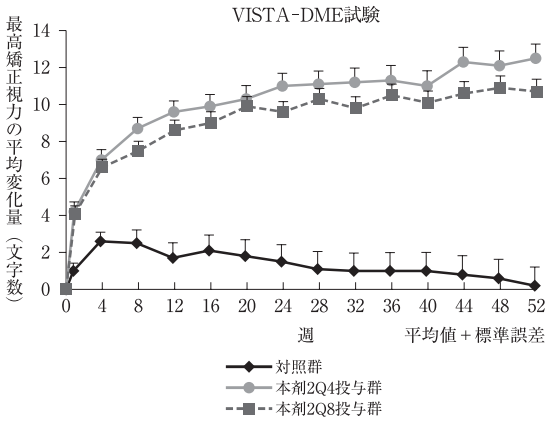
17.1.9 海外第Ⅲ相試験(VISTA-DME試験)

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

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

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

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



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

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

〈血管新生緑内障〉

17.1.11 国内第Ⅲ相試験(VEGA試験)

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

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

※2：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与

＜再投与基準＞

以下のすべてを満たした場合

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

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

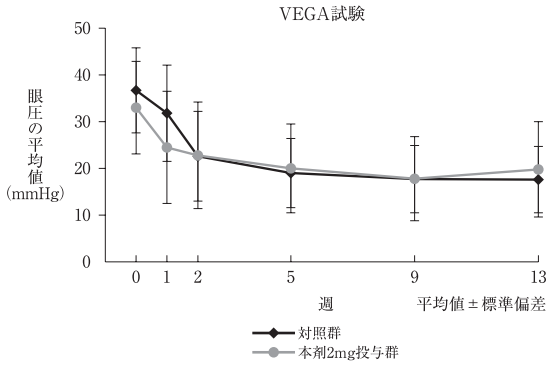
	対照群※1	本剤2mg投与群
1週目での眼圧の平均変化量±標準偏差(mmHg) (FAS、LOCF)	−4.9±10.8 (27)	−8.5±8.7 (27)
1週目に虹彩新生血管が改善※2した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	70.4 (19/27)
1週目に隅角新生血管が改善※3した被験者の割合(%) (FAS、LOCF)	11.5 (3/26)	59.3 (16/27)

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

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

※2：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※3：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

17.1.12 国内第Ⅲ相試験(VENERA試験)

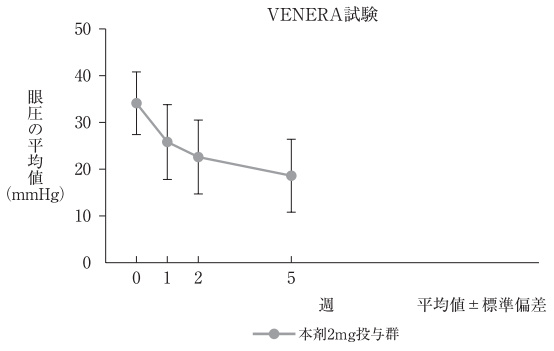
眼圧が25mmHg超の血管新生緑内障を有する日本人患者を対象に、本剤2mgの単群による非無作為化非遮蔽単群第Ⅲ相試験を実施した。本剤投与群に単回投与を行った。主要評価項目である1週目における眼圧のベースラインからの変化量(PPS解析)は、−8.3mmHg(95%信頼区間：−12.2～−4.4mmHg)であった[16]。また、1週目における虹彩及び隅角新生血管が改善した被験者の割合は、それぞれ81.3%及び50.0%であった。

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

( )内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：虹彩新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善

※2：隅角新生血管スコア表による5段階評価で1段階以上改善



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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 VEGFファミリーとの結合性

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

18.3 動物モデルにおける作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

分子量：約115,000

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

20. 取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21. 承認条件

〈血管新生緑内障〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

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

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

24.1 文献請求先

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

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

24.2 製品情報お問い合わせ先

バイエル薬品株式会社
電話0120-106-398

参天製薬株式会社　製品情報センター
TEL0120-921-839　06-7664-8624
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

2023年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
871319

貯法：2～8℃に保存すること

有効期間：36ヵ月

承認番号	22600AMX00565000
販売開始	2009年3月

眼科用VEGF[注)] 阻害剤
（ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片）
ラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

ルセンティス®硝子体内注射液10mg/mL

LUCENTIS® solution for intravitreal injection 10mg/mL

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）
注）VEGF：vascular endothelial growth factor（血管内皮増殖因子）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
2.3 眼内に重度の炎症のある患者［炎症が悪化する可能性がある。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL	
有効成分[注)]	1バイアル（0.23mL）中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3mg	
	1回の投与量である0.05mL又は0.02mL中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg又は0.2mg	
添加剤（1バイアル中）	トレハロース水和物	23.0mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.382mg
	L-ヒスチジン	0.074mg
	ポリソルベート20	0.023mg

注）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	265～335mOsm/kg

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症
○網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
○病的近視における脈絡膜新生血管
○糖尿病黄斑浮腫
○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症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。
〈未熟児網膜症〉
5.3 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。［17.1.11参照］

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症〉
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。
〈未熟児網膜症〉
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

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症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
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症〉
7.2 維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫〉
7.3 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
7.4 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。
7.5 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は糖尿病黄斑浮腫（DME）に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。
〈病的近視における脈絡膜新生血管〉
7.6 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
7.7 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。
〈未熟児網膜症〉
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。［17.1.11参照］
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。［17.1.11参照］

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。

®登録商標

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。[11.2参照]

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、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2参照]

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

8.3.2 本剤投与前に、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。）

8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。

8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が未熟児網膜症に対しては0.02mL、その他の効能に対しては0.05mLであることを投与前に確認すること。

8.3.5 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

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。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1参照]

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

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

8.6 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

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（脳梗塞、脳出血等）又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1参照]

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、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。

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。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある[1)]。授乳された乳児への影響、母乳産生及び分泌への影響は不明である。

9.7 小児等

未熟児網膜症以外の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（1.5%）

網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.2 脳卒中（0.1%）

[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
感染症		－	－	インフルエンザ	鼻咽頭炎、尿路感染
血液		－	－	－	貧血
精神神経系		－	－	頭痛、不安	－
眼障害[注1)]	炎症	－	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	－	－
	視力・視覚障害	－	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明	－
	眼瞼	－	－	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激	－
	結膜	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎	－
	注射部	－	－	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感	－
	網膜	－	－	網膜障害	網膜変性
	硝子体	－	硝子体浮遊物	硝子体障害	－
	角膜	－	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫	角膜沈着物
	その他	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼部不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、嚢下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後嚢部混濁	眼の異常感
呼吸器		－	－	咳嗽	－
消化器		－	－	悪心	－
過敏症[注2)]		－	－	蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑
筋骨格系		－	－	関節痛	－

注1）[8.3参照]
注2）[8.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。

13.2 処置

眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻すこと。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 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群[注)]における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群[注)]の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。[9.1.2、11.1.2参照]

注）シャム注射[※)]群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

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

15.1.2 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

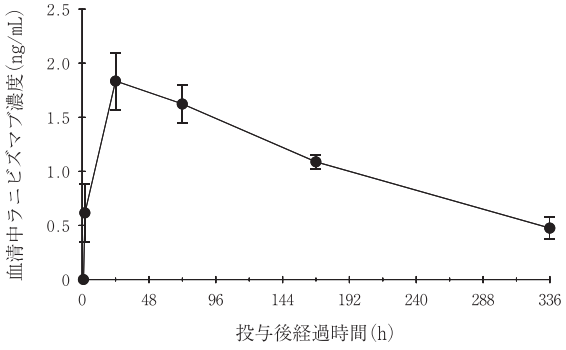
15.1.4 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

16.1.1 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す[2)]。



（平均値±標準誤差、n＝6）

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

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている[3)]。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

16.1.2 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した[4)]（外国人データ）。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

16.1.3 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった[5)]（外国人データ）。

〈未熟児網膜症〉

16.1.4 本剤0.2mgを未熟児網膜症患者（日本人を含む）の硝子体内に両眼投与したとき、投与約1日後の血清中薬物濃度は24.7±52.4ng/mLであり、本剤0.5mgを加齢黄斑変性症患者の硝子体内に片眼投与したときと比較して高値を示した[6)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

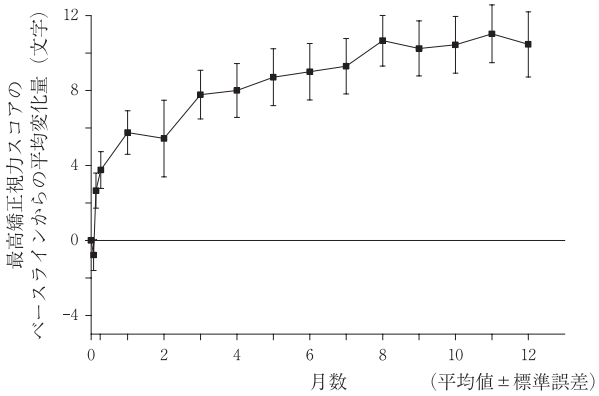
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

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



（平均値±標準誤差）

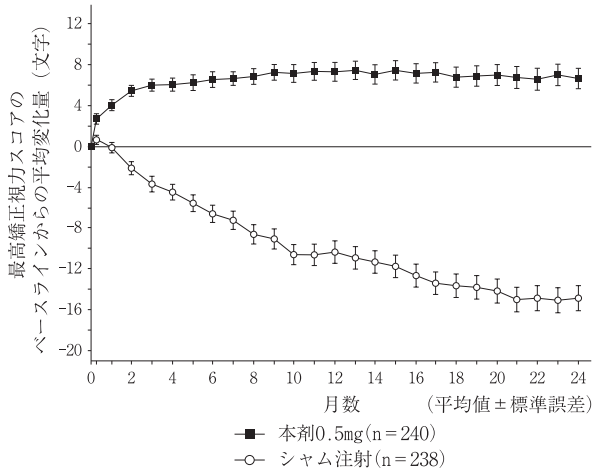
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移［last observation carried forward（LOCF）法で補填］

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で24.4%（10例/41例）であり、主な副作用は、眼圧上昇12.2%（5例/41例）及び眼痛7.3%（3例/41例）であった[2)]。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（FVF2598g試験）

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

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

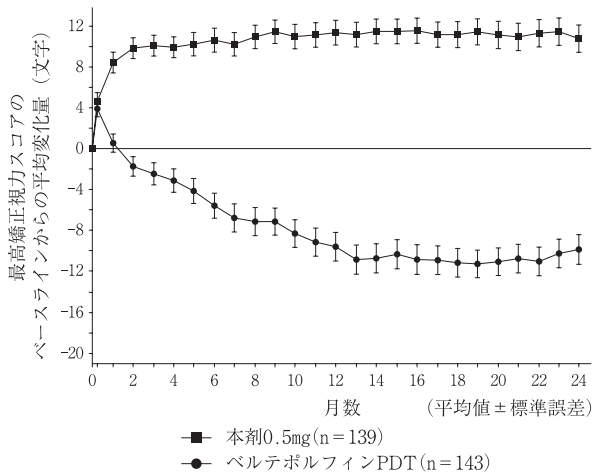


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で21.8%（52例/239例）であり、主な副作用は、硝子体炎6.3%（15例/239例）、眼圧上昇5.4%（13例/239例）、虹彩炎5.0%（12例/239例）及び硝子体浮遊物5.0%（12例/239例）であった[7~9]。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（FVF2587g試験）

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



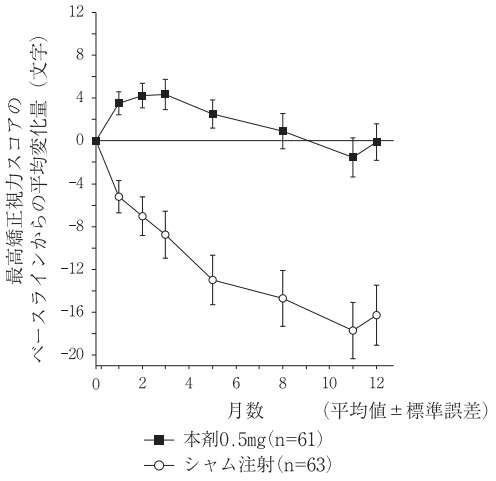
ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で13.6%（19例/140例）であり、主な副作用は、虹彩炎5.0%（7例/140例）及び眼圧上昇5.0%（7例/140例）であった[10~13]。

17.1.4 外国第Ⅲb相試験（FVF3192g試験）

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

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。



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

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で9.8%（6例/61例）であり、主な副作用は、眼圧上昇3.3%（2例/61例）であった[14,15]。

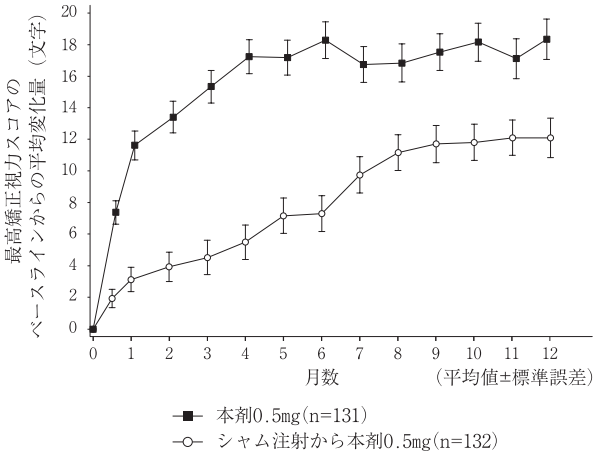
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.5 外国第Ⅲ相試験（FVF4165g試験）

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397例を対象に、シャム注射[注1)]を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから7.3±13.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.1～9.5文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では18.3±13.2文字（16.0～20.6文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p＜0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月

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

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。
注2）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



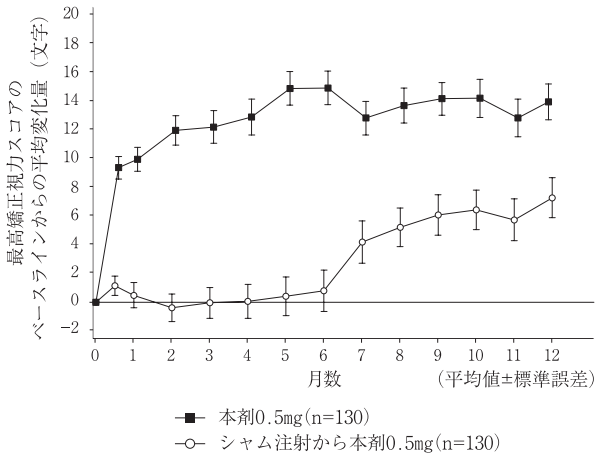
シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で37.7%（49例/130例）であり、主な副作用は、結膜出血24.6%（32例/130例）及び眼痛　13.8%（18例/130例）であった[16～18]。

17.1.6 外国第Ⅲ相試験（FVF4166g試験）

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392例を対象に、シャム注射[注1)]を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.9±2.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから0.8±16.2文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－2.0～3.6文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では14.9±13.2文字（12.6～17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で7.3±15.9文字（4.5～10.0文字）、本剤0.5mg群で13.9±14.2文字（11.5～16.4文字）の増加であった。

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。
注2）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上

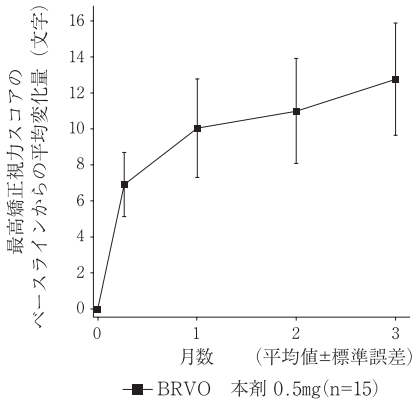


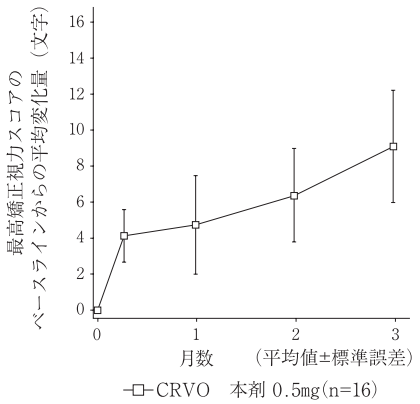
シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg投与群で33.3%（43例/129例）であり、主な副作用は、結膜出血 22.5%（29例/129例）、眼痛 14.7%（19例/129例）及び眼刺激 6.2%（8例/129例）であった[19～21]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（E2301試験）

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





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

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で32.3%（10例/31例）であり、副作用は、結膜出血 19.4%（6例/31例）、点状角膜炎 12.9%（4例/31例）及び眼圧上昇 6.5%（2例/31例）であった[22]。

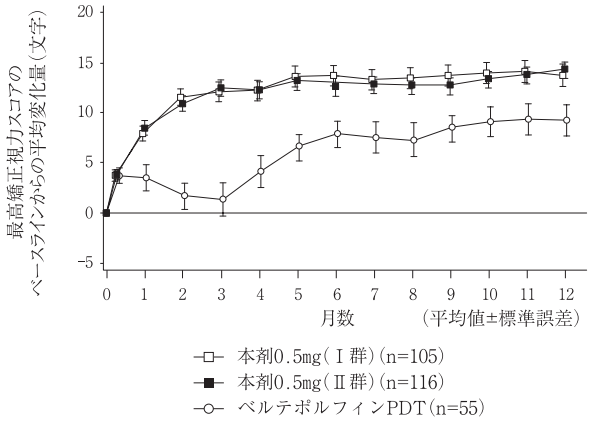
〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（F2301試験）

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276例）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準[注3)]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準[注4)]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準[注3)]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少1回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準[注4)]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少1回～最多9回）であった。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した（p<0.00001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

注3）視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。
〈視力安定化の基準〉
連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注4）「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。
〈疾患の活動性の基準〉
OCT（光干渉断層撮影法）又はFA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



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

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

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

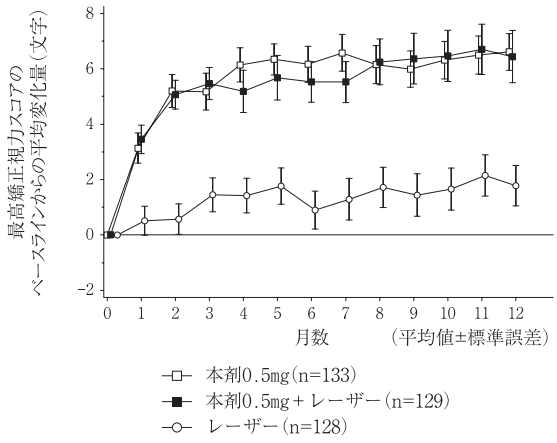
治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤I群で24.5%（26例/106例）、本剤Ⅱ群で20.3%（24例/118例）であり、主な副作用は、本剤I群で結膜出血 9.4%（10例/106例）、及び本剤Ⅱ群で結膜出血 8.5%（10例/118例）であった。

日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤I群で57.1%（12例/21例）、本剤Ⅱ群で30.0%（6例/20例）であった。主な副作用は、本剤I群で結膜出血 28.6%（6例/21例）及び点状角膜炎23.8%（5例/21例）、本剤Ⅱ群で結膜出血及び点状角膜炎であり、いずれも10.0%（2例/20例）であった[23]。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（D2303試験）

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



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

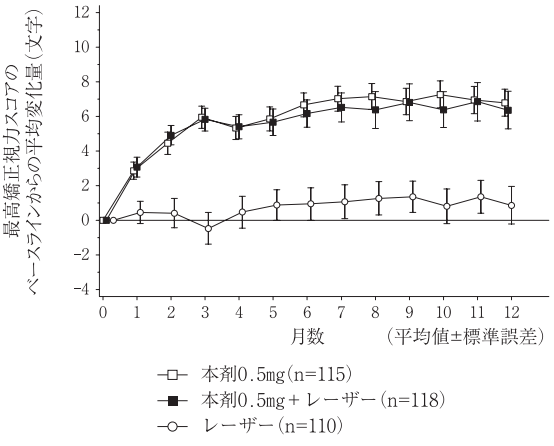
同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：151例（本剤0.5mg群：51例、併用群：50例、レーザー網膜光凝固療法群：50例）］の投与開始1～12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字（平均値

±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で17.3%（23例/133例）、併用群で18.9%（25例/132例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血 9.8%（13例/133例）、併用群で結膜出血 9.1%（12例/132例）であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で25.5%（13例/51例）、併用群で26.9%（14例/52例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血 17.6%（9例/51例）及び硝子体浮遊物5.9%（3例/51例）、併用群で結膜出血 13.5%（7例/52例）、硝子体浮遊物 11.5%（6例/52例）及び眼充血 5.8%（3例/52例）であった[24]。

17.1.10 外国第Ⅲ相試験（D2301試験）

DMEの外国人患者345例を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群（以下併用群）を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－0.8～2.4文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字（4.9～7.3文字）の増加、併用群では5.9±7.92文字（4.4～7.3文字）の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。



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

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で24.3%（28例/115例）、併用群で22.5%（27例/120例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で眼痛 10.4%（12例/115例）、結膜出血及び結膜充血 7.0%（8例/115例）、併用群で眼痛 8.3%（10例/120例）、結膜出血 7.5%（9例/120例）及び眼の異物感 5.8%（7例/120例）であった[25]。

〈未熟児網膜症〉

17.1.11 レーザー網膜光凝固療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験（H2301試験）

未熟児網膜症（ROP）患者[注5]（日本人を含む）を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化非遮蔽比較試験を実施した。

本剤0.2mg群をレーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.2mg硝子体内注射は開始時に両眼に1回行い、本剤投与後にROPの悪化が認められた場合に再投与した。再投与は、前回投与から28日目以降に実施し、各眼あたり最大2回までとした。また、本剤投与後に「効果不十分の基準[注6]」に該当した場合に、該当する眼にレーザー網膜光凝固療法を実施した。レーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に両眼に実施した。治療成功率（治療開始24週後に両眼ともに活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合。なお、患者が死亡、または治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない）は、本剤0.2mg群で80.0%（56例/70例）、レーザー網膜光凝固療法群で66.2%（45例/68例）であった。レーザー網膜光凝固療法群と比較して本剤0.2mg群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった（片側p値0.0254、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

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

注5）両眼ともに国際分類に基づく以下のいずれかの網膜所見を有する患者
- 病変の位置がZone Iであり、かつ病期がStage 1+、2+若しくは3+又はStage 3であること
- 病変の位置がZone Ⅱであり、かつ病期がStage 3+であること
- 病変の位置、病期によらずAggressive Posterior-Retinopathy of Prematurityを有する病型であること

注6）効果不十分は、投与前と比べてROP病変の活動性（stage、病変の範囲、plus diseaseの重症度及び範囲を考慮）が、以下のいずれかに該当する場合と定義した。
1）投与4日目で変化が無い又は悪化の場合
2）投与8日目で改善が軽微、変化が無い又は悪化の場合
3）投与8日目以降、前回の投与後27日までのいずれかの時点で悪化の場合

眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.2mg群で15.1%（11例/73例）であり、主な副作用は結膜出血8.2%（6例/73例）であった。日本人患者の眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.2mg群で22.2%（2例/9例）であり、副作用は結膜出血11.1%（1例/9例）及び角膜浮腫11.1%（1例/9例）であった[6]。［5.3、7.8、7.9参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 VEGFに対する阻害作用

ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFの2種のアイソフォーム（$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）及びプラスミン分解産物で生物活性を有する$VEGF_{110}$に結合親和性を示した[26]（*in vitro*）。また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC））の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した[26,27]（*in vitro*）。更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した[26]（*in vivo*）。ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった[28]（*in vitro*）。

18.3 カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ（遺伝子組換え）によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された[29]。更に、光線力学的療法（PDT）と2.0mgのラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与（初回0.5mg）の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール（1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療）による効果の違いは認められなかった[30]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ラニビズマブ（遺伝子組換え）

Ranibizumab（Genetical Recombination）

分子式

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

分子量

約48,000

本質

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

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

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）Juncal,V.R.et al.：Ophthalmology.2020;127（2）:278-280 [20220505]

2）社内資料：国内臨床試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.2.2） [20091037]

3）社内資料：母集団薬物動態解析（1）：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.7）[20090703]

4）社内資料：母集団薬物動態解析（2）：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20134007]

5）社内資料：母集団薬物動態解析（3）：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2014年2月21日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20140499]

6）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（H2301）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20190539]

7）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20091040]

8）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20091041]

9）Rosenfeld,P.J.et al.：N.Engl.J.Med.2006;355（14）:1419-1431 [20081141]

10）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.4） [20091038]

11）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.5） [20091039]

12）Brown,D.M.et al.：N.Engl.J.Med.2006;355（14）:1432-1444 [20081142]

13）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2009;116（1）:57-65 [20090067]

14）社内資料：外国第Ⅲb相比較試験（FVF3192g）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3） [20091042]

15）Regillo,C.D.et al.：Am.J.Ophthalmol.2008;145（2）:239-248 [20081423]

16）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20134008]

17）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology.2010;117（6）:1102-1112 [20103856]

18）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2011;118（8）:1594-1602 [20122293]

19）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4166g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.4） [20134009]

20）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2010;117（6）:1124-1133 [20103855]

21）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology.2011;118（10）:2041-2049 [20122292]

22）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（E2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20134010]

23）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（F2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20134011]

24）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（D2303）（2014年2月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3） [20140498]

25）Mitchell,P.et al.：Ophthalmology.2011;118（4）:615-625 [20114318]

26）Lowe,J.et al.：Exp.Eye Res.2007;85（4）:425-430 [20090066]

27）社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.5） [20090704]

28）社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.3） [20090705]

29）Krzystolik,M.G.et al.：Arch.Ophthalmol.2002;120（3）:338-346 [20083188]

30）Husain,D.et al.：Arch.Ophthalmol.2005;123（4）:509-516 [20083189]

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

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

（14）

硝子体内注射液の調製法

①添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。
・採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
・採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
・採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。
②バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1）

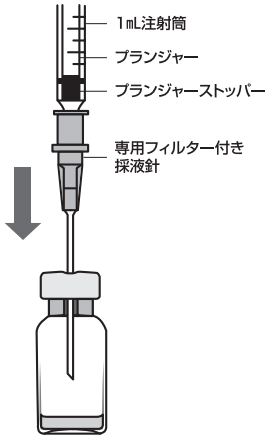


図1

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

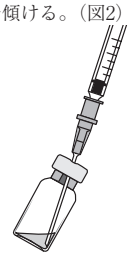


図2

④採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）

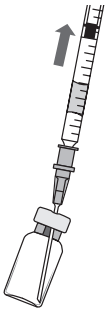


図3

⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図4）
⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

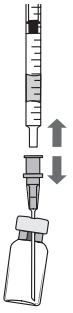


図4

⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）

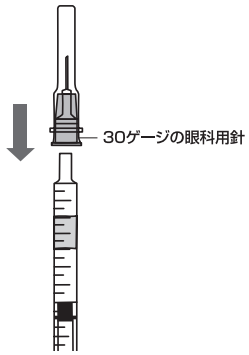


図5

⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）



図6

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

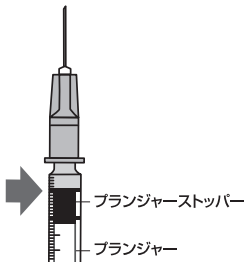


図7

2023年1月改訂（第1版）

貯法：2～8℃に保存すること

有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	22600AMX00564000
販売開始	2014年6月

眼科用VEGF[注] 阻害剤
（ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片）
ラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

ルセンティス®硝子体内注射用キット 10mg/mL

LUCENTIS® kit for intravitreal injection 10mg/mL

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）
注）VEGF：vascular endothelial growth factor（血管内皮増殖因子）

NOVARTIS

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者［眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。］
2.3 眼内に重度の炎症のある患者［炎症が悪化する可能性がある。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ルセンティス硝子体内注射用キット10mg/mL	
有効成分	1キット（0.165mL）中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）1.65mg	
	1回の投与量である0.05mL中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg	
添加剤（1キット中）	トレハロース水和物	16.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.274mg
	L-ヒスチジン	0.053mg
	ポリソルベート20	0.0165mg

3.2 製剤の性状

販売名	ルセンティス硝子体内注射用キット10mg/mL
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	274～344mOsm/kg

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

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

6．用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

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症〉
7.2 維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫〉
7.3 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
7.4 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。
7.5 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は糖尿病黄斑浮腫（DME）に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。
〈病的近視における脈絡膜新生血管〉
7.6 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
7.7 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。

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。［11.2参照］
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、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。［11.1.1、11.2参照］
8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
8.3.2 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
8.3.3 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー先端のドーム部分の底面を標線（0.05mLに相当）に合わせ、投与量を確認すること。
8.3.4 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

®登録商標

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。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1参照]

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。

8.6 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

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（脳梗塞、脳出血等）又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1参照]

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、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。

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。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある[1)]。授乳された乳児への影響、母乳産生及び分泌への影響は不明である。

9.7 小児等

未熟児網膜症[注)]以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

注）バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

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（1.5%）

網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.2 脳卒中（0.1%）

[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
感染症	－	－	インフルエンザ	鼻咽頭炎、尿路感染
血液	－	－	－	貧血
精神神経系	－	－	頭痛、不安	－
眼障害[注1)] 炎症	－	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	－	－
眼障害[注1)] 視力・視覚障害	－	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明	－
眼障害[注1)] 眼瞼	－	－	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激	－
眼障害[注1)] 結膜	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎	－
眼障害[注1)] 注射部	－	－	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感	－
眼障害[注1)] 網膜	－	－	網膜障害	網膜変性
眼障害[注1)] 硝子体	－	硝子体浮遊物	硝子体障害	－
眼障害[注1)] 角膜	－	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫	角膜沈着物
眼障害[注1)] その他	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼部不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、嚢下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後嚢部混濁	眼の異常感
呼吸器	－	－	咳嗽	－
消化器	－	－	悪心	－
過敏症[注2)]	－	－	蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑
筋骨格系	－	－	関節痛	－

注1）[8.3参照]
注2）[8.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。

13.2 処置

眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻すこと。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 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

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

14.1.4 ブリスター包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。

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

〈効能共通〉

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

と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。[9.1.2、11.1.2参照]

注）シャム注射※)群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群
※）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

15.1.2 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

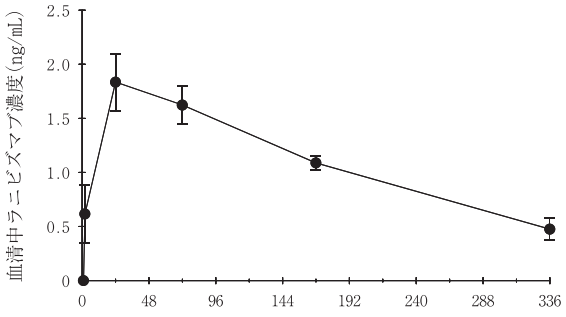
15.1.4 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

16.1.1 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す[2)]。



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

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている[3)]。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

16.1.2 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した[4)]（外国人データ）。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

16.1.3 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった[5)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

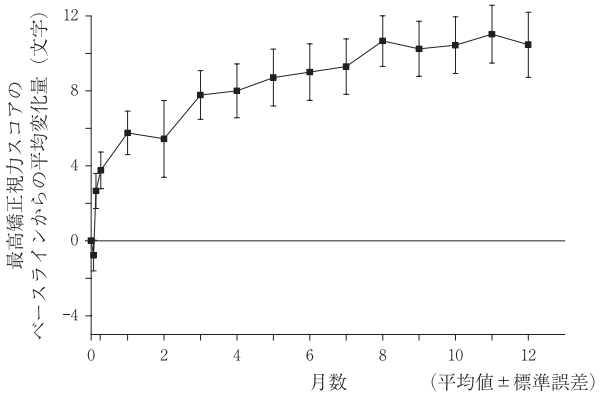
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

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



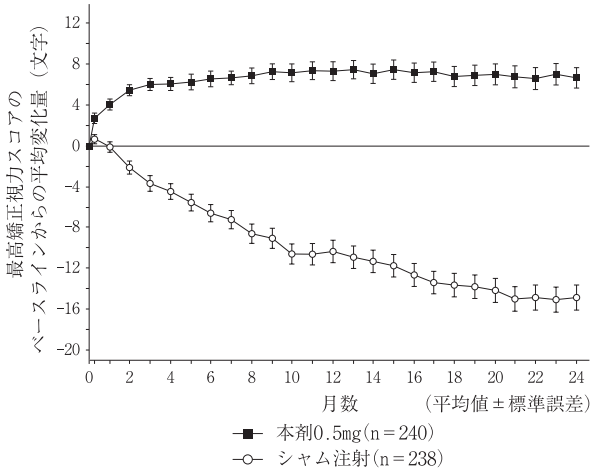
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移［last observation carried forward（LOCF）法で補填］

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で24.4%（10例/41例）であり、主な副作用は、眼圧上昇12.2%（5例/41例）及び眼痛7.3%（3例/41例）であった[2)]。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（FVF2598g試験）

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

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

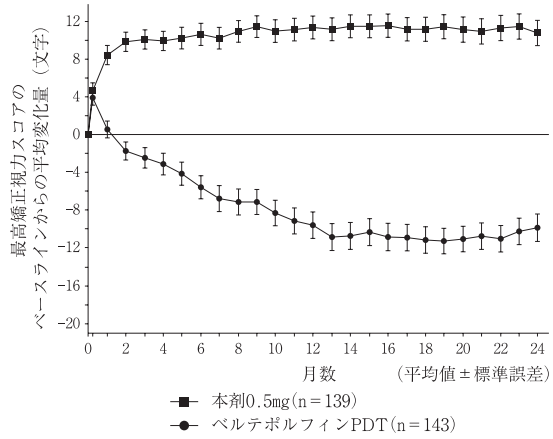


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で21.8%（52例/239例）であり、主な副作用は、硝子体炎6.3%（15例/239例）、眼圧上昇5.4%（13例/239例）、虹彩炎5.0%（12例/239例）及び硝子体浮遊物5.0%（12例/239例）であった[6~8)]。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（FVF2587g試験）

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



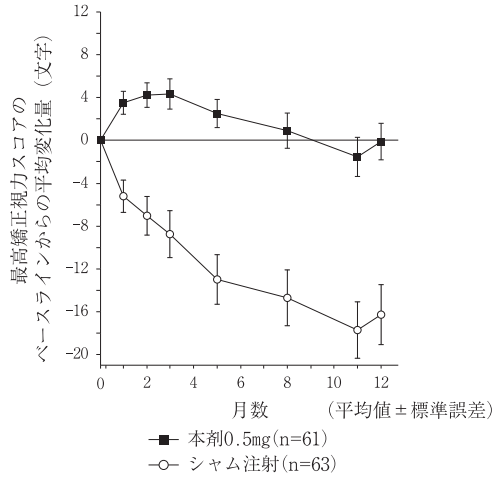
ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で13.6%（19例/140例）であり、主な副作用は、虹彩炎5.0%（7例/140例）及び眼圧上昇5.0%（7例/140例）であった[9～12]。

17.1.4 外国第Ⅲb相試験（FVF3192g試験）

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

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。



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

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で9.8%（6例/61例）であり、主な副作用は、眼圧上昇3.3%（2例/61例）であった[13,14]。

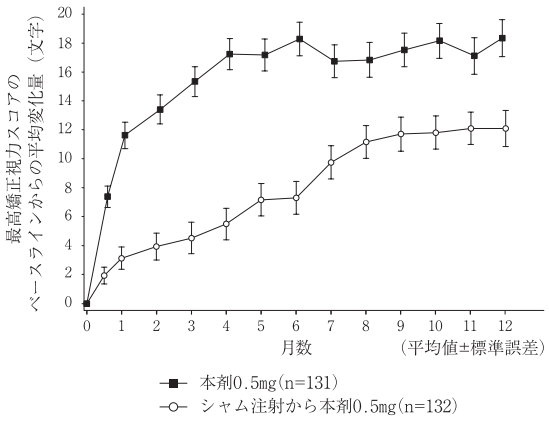
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.5 外国第Ⅲ相試験（FVF4165g試験）

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397例を対象に、シャム注射[注1)]を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから7.3±13.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.1～9.5文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では18.3±13.2文字（16.0～20.6文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p＜0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1±14.4文字（9.6～14.6文字）、本剤0.5mg群で18.3±14.6文字（15.8～20.9文字）の増加であった。

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

注2）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
- ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
- 中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



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

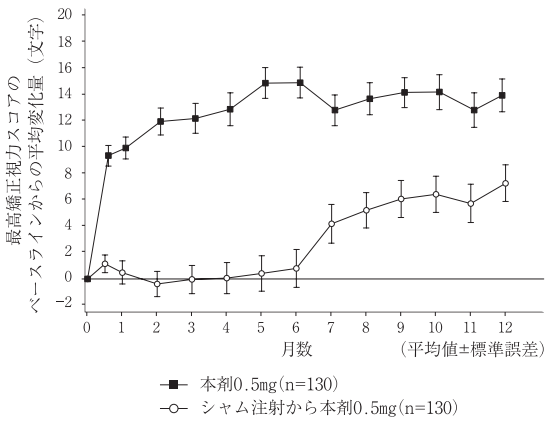
治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で37.7%（49例/130例）であり、主な副作用は、結膜出血24.6%（32例/130例）及び眼痛 13.8%（18例/130例）であった[15~17]。

17.1.6 外国第Ⅲ相試験（FVF4166g試験）

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392例を対象に、シャム注射[注1)]を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.9±2.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注2)]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから0.8±16.2文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－2.0～3.6文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では14.9±13.2文字（12.6～17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（p<0.0001、分散分析）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で7.3±15.9文字（4.5～10.0文字）、本剤0.5mg群で13.9±14.2文字（11.5～16.4文字）の増加であった。

注1）硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

注2）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上

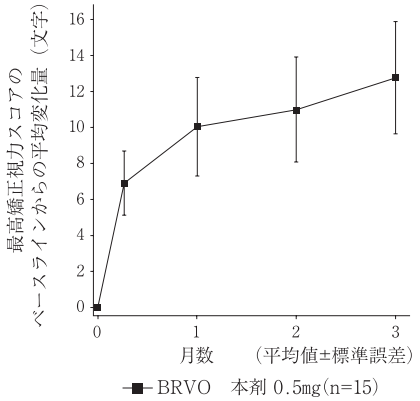


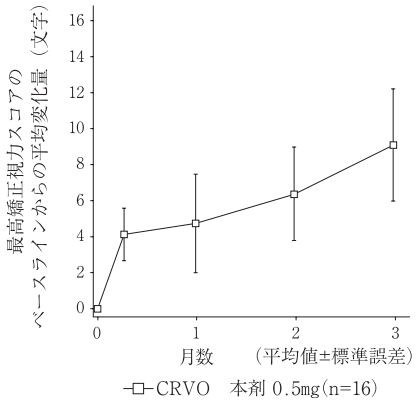
シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg投与群で33.3%（43例/129例）であり、主な副作用は、結膜出血 22.5%（29例/129例）、眼痛 14.7%（19例/129例）及び眼刺激 6.2%（8例/129例）であった[18~20]。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（E2301試験）

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





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

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で32.3%（10例/31例）であり、副作用は、結膜出血 19.4%（6例/31例）、点状角膜炎 12.9%（4例/31例）及び眼圧上昇 6.5%（2例/31例）であった[21)]。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

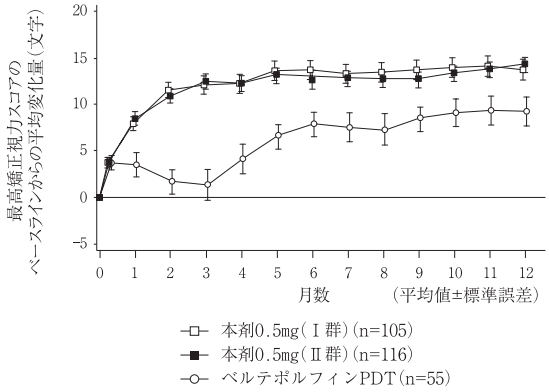
17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（F2301試験）

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276例）を対象に、ベルテポルフィンPDT（本適応は国内未承認）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準[注3)]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅰ群）、及び「疾患の活動性の基準[注4)]」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群（本剤Ⅱ群）をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は「視力安定化の基準[注3)]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少1回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾

患の活動性の基準[注4)]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少1回～最多9回）であった。投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.2±9.5文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では10.5±8.2文字、本剤Ⅱ群では10.6±7.3文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した（p<0.00001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で9.3±11.3文字、本剤Ⅰ群で13.8±11.4文字、本剤Ⅱ群で14.4±10.2文字の増加であった。

注3）視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。
〈視力安定化の基準〉
連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注4）「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。
〈疾患の活動性の基準〉
OCT（光干渉断層撮影法）又はFA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



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

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

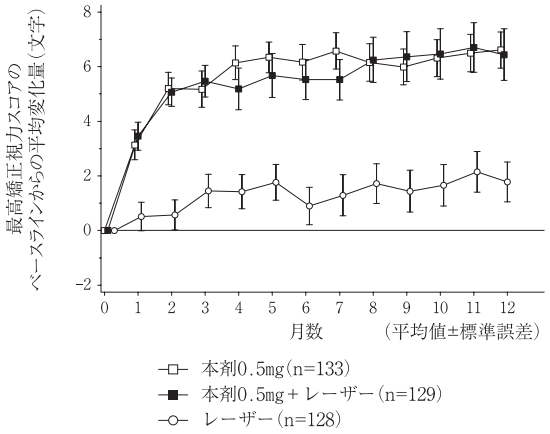
同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：50例（本剤Ⅰ群：21例、本剤Ⅱ群：20例、ベルテポルフィンPDT群：9例）］の投与開始1～3ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤I群で24.5%（26例/106例）、本剤Ⅱ群で20.3%（24例/118例）であり、主な副作用は、本剤I群で結膜出血 9.4%（10例/106例）、及び本剤Ⅱ群で結膜出血 8.5%（10例/118例）であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤I群で57.1%（12例/21例）、本剤Ⅱ群で30.0%（6例/20例）であった。主な副作用は、本剤I群で結膜出血28.6%（6例/21例）及び点状角膜炎23.8%（5例/21例）、本剤Ⅱ群で結膜出血及び点状角膜炎であり、いずれも10.0%（2例/20例）であった[22)]。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（D2303試験）

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



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

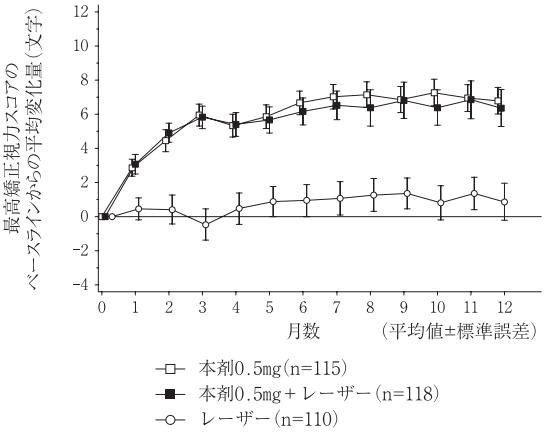
同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：151例（本剤0.5mg群：51例、併用群：50例、レーザー網膜光凝固療法群：50例）］の投与開始1～12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65文字の増加であった。

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で17.3%（23例/133例）、併用群で18.9%（25例/132例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血 9.8%（13例/133例）、併用群で結膜出血 9.1%（12例/132例）であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で25.5%（13例/51例）、併用群で26.9%（14例/52例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血 17.6%（9例/51例）及び硝子体浮遊物5.9%（3例/51例）、併用群で結膜出血 13.5%（7例/52例）、硝子体浮遊物 11.5%（6例/52例）及び眼充血 5.8%（3例/52例）であった[23)]。

17.1.10 外国第Ⅲ相試験（D2301試験）

DMEの外国人患者345例を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群（以下併用群）を、レーザー網膜光凝固療法

群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－0.8～2.4文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字（4.9～7.3文字）の増加、併用群では5.9±7.92文字（4.4～7.3文字）の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった（p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。



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

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で24.3%（28例/115例）、併用群で22.5%（27例/120例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で眼痛 10.4%（12例/115例）、結膜出血及び結膜充血 7.0%（8例/115例）、併用群で眼痛 8.3%（10例/120例）、結膜出血 7.5%（9例/120例）及び眼の異物感 5.8%（7例/120例）であった[24]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 VEGFに対する阻害作用

ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFの2種のアイソフォーム（$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）及びプラスミン分解産物で生物活性を有する$VEGF_{110}$に結合親和性を示した[25]（*in vitro*）。また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC））の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した[25,26]（*in vitro*）。更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した[25]（*in vivo*）。ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった[27]（*in vitro*）。

18.3 カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ（遺伝子組換え）によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された[28]。更に、光線力学的療法（PDT）と2.0mgのラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与（初回0.5mg）の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール（1週間毎に交互に治療及び2週間毎に同一日に治療）による効果の違いは認められなかった[29]（*in vivo*）。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ラニビズマブ（遺伝子組換え）

Ranibizumab（Genetical Recombination）

分子式

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

分子量

約48,000

本質

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

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1キット

23．主要文献

1）Juncal, V.R. et al.：Ophthalmology. 2020;127（2）:278-280 ［20220505］
2）社内資料：国内臨床試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.2.2） ［20091037］
3）社内資料：母集団薬物動態解析（1）：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.7）［20090703］
4）社内資料：母集団薬物動態解析（2）：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2-3.3.2） ［20134007］
5）社内資料：母集団薬物動態解析（3）：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2014年2月21日承認、CTD2.7.2-3.3.2） ［20140499］
6）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1） ［20091040］
7）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20091041］
8）Rosenfeld,P.J.et al.：N.Engl.J.Med.2006;355（14）:1419-1431 ［20081141］
9）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.4） ［20091038］
10）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.5） ［20091039］
11）Brown,D.M.et al.：N.Engl.J.Med.2006;355（14）:1432-1444 ［20081142］
12）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2009;116（1）:57-65 ［20090067］
13）社内資料：外国第Ⅲb相比較試験（FVF3192g）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3） ［20091042］
14）Regillo,C.D.et al.：Am.J.Ophthalmol.2008;145（2）:239-248 ［20081423］
15）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） ［20134008］
16）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology.2010;117（6）:1102-1112 ［20103856］
17）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2011;118（8）:1594-1602 ［20122293］
18）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4166g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.4） ［20134009］
19）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology.2010;117（6）:1124-1133 ［20103855］
20）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology.2011;118（10）:2041-2049 ［20122292］
21）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（E2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） ［20134010］

22）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（F2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2）［20134011］
23）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（D2303）（2014年2月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3）［20140498］
24）Mitchell,P.et al.：Ophthalmology.2011;118（4）:615-625［20114318］
25）Lowe,J.et al.：Exp.Eye Res.2007;85（4）:425-430［20090066］
26）社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.5）［20090704］
27）社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.3）［20090705］
28）Krzystolik,M.G.et al.：Arch.Ophthalmol.2002;120（3）:338-346［20083188］
29）Husain,D.et al.：Arch.Ophthalmol.2005;123（4）:509-516［20083189］

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

（08）

プレフィルドシリンジキットの使用方法

以下は無菌的操作により実施すること。

①シリンジ（図1）をブリスター包装から取り外す。

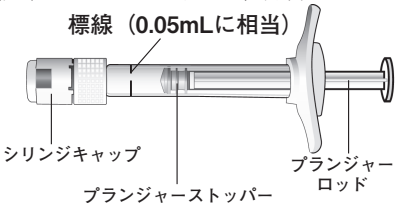


図1

②シリンジキャップを折る。なお、回したりねじったりしないこと。（図2）

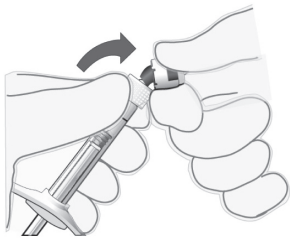


図2

③シリンジキャップを取り外す。（図3）

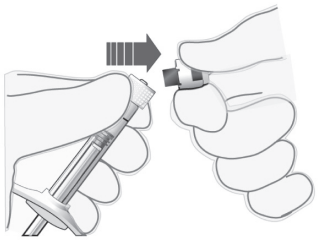


図3

④30ゲージの眼科用針をシリンジの先端（ルアーロック）にねじってしっかりと装着する。（図4）

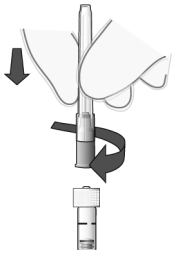


図4

⑤注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図5）

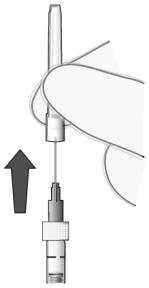


図5

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

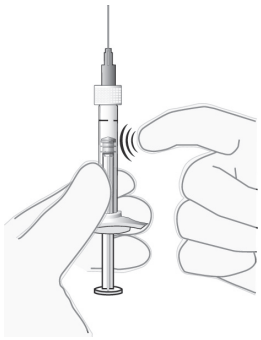


図6

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

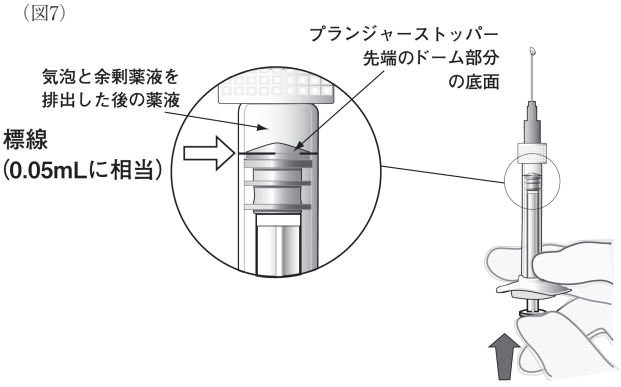


図7

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠 2
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由 2
1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由 4
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 10
添付文書（案） 14

最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）
1.8.1 効能・効果，用法・用量の設定の根拠
1.8.1.1 効能・効果及びその設定理由
1.8.1.1.1 効能・効果

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条

1.8.1.1.2 効能・効果の設定理由

本申請効能又は効果は，新生血管を伴う網膜色素線条（AS）患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JR44390試験［NIHONBASHI 試験］）の結果に基づいている。

- AS 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験における有効性の結果

JR44390試験は脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条患者に本剤6.0 mg を，8週時まで3回，4週間隔で硝子体内投与した。12週以降は，AS の疾患活動に伴う以下の基準のいずれかに合致した場合，及び複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合に投与を継続した。

- AS の疾患活動に伴う BCVA の5文字以上の低下（1～4文字の低下の場合，医師が必要と判断した場合には投与を実施する）
- 新たな／持続的な網膜下液又は網膜内滲出液（ただし，慢性 cystic macular edema［CME］及び cystoid macular degeneration ［CMD］により視力の改善もしくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を実施する必要はない）
- 新たな／持続的な黄斑出血

また，治療を実施した CNV 病変とは異なる場所から新たに CNV 病変が発生する等，初期投与と同様に複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合には投与を実施した。

非試験眼に網膜色素線条に起因する新生血管が発生し，治療を要すると判断された場合，12週以降からの非試験眼への本剤の投与を許容した。

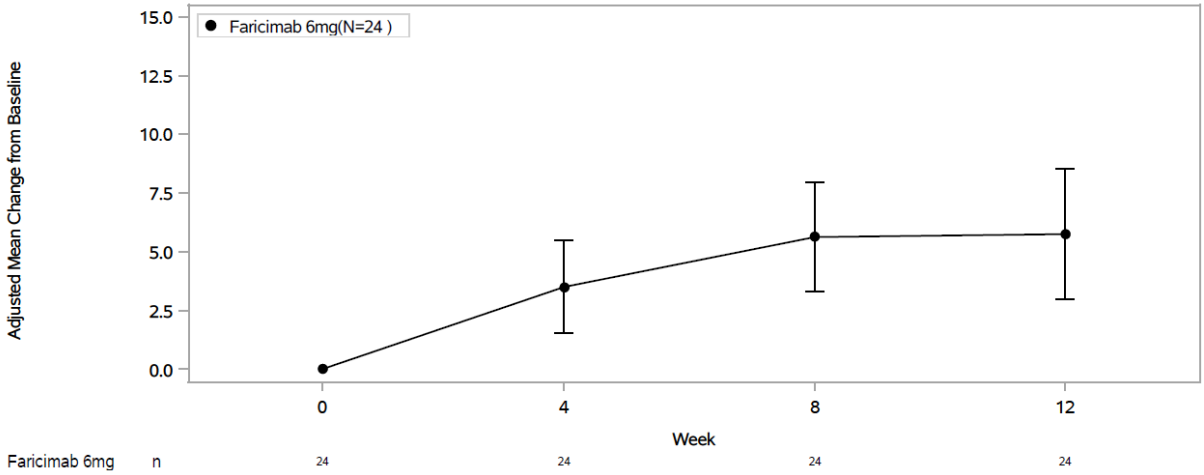
BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値（90%信頼区間）を図 1.8.1.1.2-1に示す。

ベースライン時から12週時における BCVA の変化量平均値は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が最低限の有効性を示す閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。

BCVA スコアのベースラインから48週時までの変化量平均値（90%信頼区間）を図 1.8.1.1.2-2に示す。ベースライン時から48週時における BCVA の変化量平均値は7.3文字（90%CI：4.5～10.0文字）であった。12週以降の継続期間においても本剤投与による BCVA スコアの維持効果が認められた。

図 1.8.1.1.2-1　BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)



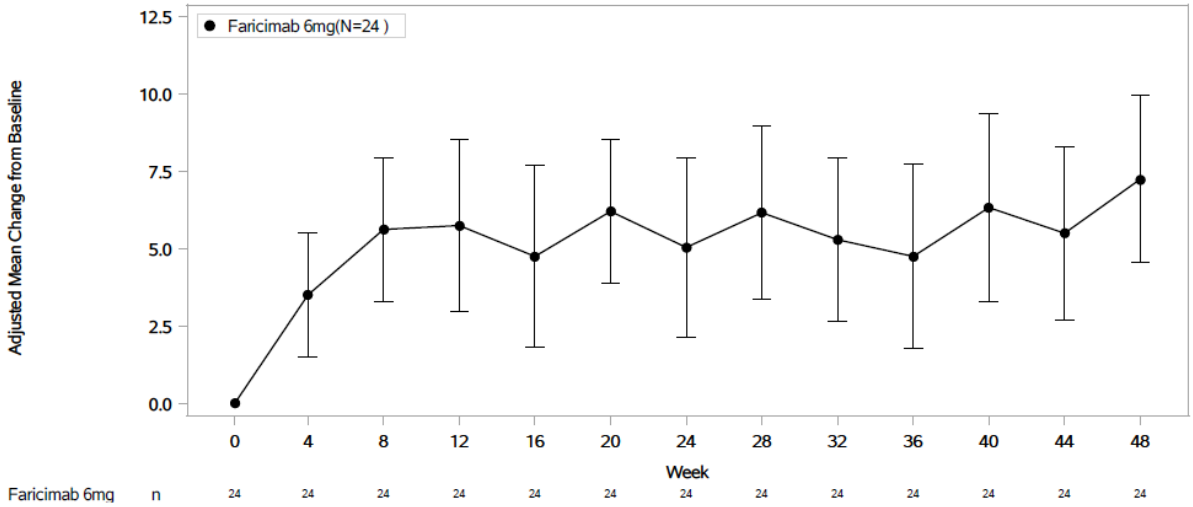
Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 12 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection. Invalid BCVA are excluded.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. The bars represent 90% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/g_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF.pdf
06JUN2024 17:16

Page 1 of 1

図 1.8.1.1.2-2　BCVA のベースライン時から48週時までの変化量の推移（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant



Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 48 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. The bars represent 90% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/work/work_all/program/g_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/work/work_all/output/g_ef_mmm_SBCVA_PREST_EF.pdf
13DEC2024 11:28

Page 1 of 1

- AS 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験における安全性の結果

JR44390のデータカットオフ日までの24例のデータより，試験眼に発現した重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現が認められなかったことから，忍容性は良好であった。また，48週のデータカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現は認められず，12週以降においても本剤の良好な忍容性が確認された。

AS を対象とした本試験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた（2.5.5）。

以上のことから，AS 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において，AS 患者に対する本剤の硝子体内投与の忍容性は良好であり，臨床的意義のある視力改善効果を示し，ベネフィットは，リスクを上回ると考えられるため，本申請効能・効果として「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」を設定した。

1.8.1.1.3 効能・効果に関連する注意

今回の承認事項一部変更承認申請における変更はない。

1.8.1.1.4 効能・効果に関連する注意の設定理由

今回の承認事項一部変更承認申請における変更はない。

1.8.1.2 用法・用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 用法・用量

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。

〈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6.0 mg（0.05 mL）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6.0 mg（0.05 mL）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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。

1.8.1.2.2 用法・用量の設定理由

本剤の脈絡膜新生血管を伴う AS 患者における用法及び用量は，脈絡膜新生血管を伴う AS 患者を対象とした国内第 III 相試験（JR44390試験）の結果に基づいている。

1) JR44390 試験における用量設定根拠

ファリシマブの用量6.0 mg/0.05 mL は DME 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験

（GR40349試験及び GR40398試験），nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）において，良好なリスクベネフィットバランスが示され，2022年3月28日に両適応に対して本邦での承認を取得している。また，BRVO 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（GR41984試験），CRVO を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（GR41986試験）において，良好なリスクベネフィットバランスが示され，2024年3月26日に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対して本邦での承認を取得している。

ファリシマブの用量6.0 mg/0.05 mL は投与可能な最高用量であり，nAMD 患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（BP28936試験）にて6.0 mg までの単回投与及び反復投与の忍容性が，nAMD 患者及び DME 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（JP39844試験）にて6.0 mg までの反復投与の忍容性がそれぞれ良好であったことが確認されている。nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）では，本剤1.5 mg 及び6.0 mg が検討された。本剤に関する眼及び眼以外の安全性所見は，眼及び眼以外の有害事象の発現傾向が既存の抗 VEGF 薬の発現傾向と同様であり，本剤1.5 mg 群と6.0 mg 群で臨床的に意義のある有害事象発現傾向の不均衡は認められなかった。また，房水の本剤濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg では約3～4倍高かった（初回申請である nAMD 及び DME での申請資料（以降，初回申請資料）の2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3）。

nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験及び CR39521試験）では，本剤1.5 mg と比較して長い標的抑制期間が期待される本剤6.0 mg での，長い投与間隔（BP29647試験：Q8W，CR39521試験：Q12W，Q16W）が検討された。その結果，BP29647試験においては本剤6.0 mg の Q8W で投与した患者群の，CR39521試験においては本剤6.0 mg を Q12W 又は Q16W で長期間隔投与した患者群のベースラインからの BCVA 及び中心領域網膜厚（CST）の変化量は，対照群であるラニビズマブ0.5 mg を Q4W で投与した群と比較して同程度であった（初回申請資料の2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3，2.7.3.2.1.8.3）。

本剤の用量比例的な房水中薬物動態と作用機序（眼内 VEGF 及び Ang-2の阻害）に基づくと，本剤6.0 mg の硝子体内投与は1.5 mg 投与と比較して，より長期にわたる有効濃度の維持が可能である。また，曝露量-薬力学解析の結果から，高曝露群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制することが示された（初回申請資料の2.7.2.3.7）。

AS 患者を対象とした本剤の用量反応性試験はこれまでには実施されていない。しかしながら，本剤の用量6.0 mg は nAMD，DME 及び RVO 患者において良好な忍容性が確認されていること，投与可能な最高用量であり低用量と比較してより長期間にわたる有効性が AS 患者においても期待されることから，本試験の用量として6.0 mg を設定した。

2) JR44390 試験における用法設定根拠

本疾患では，3回連続硝子体内注射する。その後は，再投与基準に合致した場合には治験薬の投与を実施する。

➢ 初期投与について

既存の文献においては，1回投与後pro re nata（PRN）投与[1)]，もしくは毎月連続3回投与後PRN投与を実施した報告がある。2019年のIrini Chatziralliらによる，2017年以前の論文130報を集約したComprehensive Reviewにおいては，「a reasonable approach is an induction scheme of 3 monthly injections, followed by a pro re nata protocol based on clinical evaluation, as well as on FA and OCT findings.」とされており，毎月連続3回投与後PRN投与が推奨されている[2)]。

また1回投与後 PRN 投与を行った文献において，安定までに要した抗 VEGF 薬の注射回数は1回3眼（20%），2回7眼（46.67%），3回3眼（20%），4回2眼（13.33%）であり，86.67%（15眼中13眼）の眼に3回以下の注射で安定したと報告されている[3)]。初期投与の意義は，BCVA の最大値を得ることにあると考えられ，nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験の結果からも初期投与にて BCVA の最大値を得て，その後維持期投与にてその視力が維持されてお

り，連続3回投与後に維持期に移行することも検討の余地があったことからも，毎月連続3回投与することが支持されている[4]。

AS の重要な合併症は CNV であることから，DME，RVO よりも nAMD に近い病態であると考えられる。CNV の病型については，AS の CNV の多くが Type2 CNV である[5]一方，nAMD では Type1 CNV が多い。Type2 CNV はしばしば網膜を巻き込んで線維性瘢痕を形成するため，中心窩下に認めると視力低下の大きなリスクとなる。傍中心窩に認めて視力良好な段階でも病変が拡大する場合があるので，早期治療が必要となる[6]。一方で，Type2 CNV は抗 VEGF 薬硝子体内投与の反応は良く CNV は縮小するとされていることから[7]，本剤でも良好な反応性が期待されると考えられた。

以上より，本試験では初期投与として，毎月連続3回投与と設定した。

➢ Week 12以降の投与について

初期投与後は，被験者毎の疾患の状況に基づき投与を実施するため，Week 12以降は，「Week 12以降の投与基準」に合致した場合に投与を実施する PRN 投与とした。本剤の有効性の最大化と共に，硝子体内注射の回数を患者ごとに最適化する事が目的である。

Week 12以降の投与基準

以下のいずれかに該当した場合に投与を実施した。

- AS の疾患活動に伴う BCVA の5文字以上の低下（1～4文字の低下の場合，医師が必要と判断した場合には投与を実施する）
- 新たな／持続的な網膜下液又は網膜内滲出液（ただし，慢性 CME 及び CMD により視力の改善もしくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を実施する必要はない）
- 新たな／持続的な黄斑出血

また，治療を実施した CNV 病変とは異なる場所から新たに CNV 病変が発生する等，初期投与と同様に複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合には投与を実施した。

AS 患者における維持期の投与間隔については，弾性線維性仮性黄色腫（PXE）患者の心血管リスクプロファイルを考慮し，また抗 VEGF 注射の繰り返しによって悪化する可能性のある網膜色素上皮（RPE）萎縮のリスクを最小限に抑えるため，毎月の注射による維持療法は必要ない，とされている[3]。また，AS 患者に抗 VEGF 薬を投与した多くの報告で維持期は PRN 投与となっている[3,8-9]。本剤の既承認適応を対象とした第 III 相試験における維持期の投与においては，固定投与，もしくは個別化投与間隔（PTI）投与（Treat and Extend［TAE］投与に類似）が行われていたものの，AS 患者における抗 VEGF 薬投与の報告に基づき，本試験の維持期の投与を PRN 投与とした。

投与基準の策定には，nAMD 及び mCNV を除く CNV 疾患（AS を含む）を対象としたラニビズマブの第Ⅲ相臨床試験（MINERVA 試験），並びに既存の抗 VEGF 薬の AS 患者を対象とした実臨床の報告を参考とした[1,3,8]。これらの報告における再投与基準として，視力，網膜下液・網膜内液，網膜色素上皮剥離，出血に関する基準が設けられており，本試験ではそれらを網羅する形で設定された。また，本試験では「治験担当医師の判断で投与が必要と考えられる場合」にも投与を可能としている。OCT や FA 等の検査で顕著な所見が認められなかった場合でも，例えば患者からの変視等の訴えに基づいて追加投与が必要と判断される場合や，再発による所見は落ち着いたものの初期投与と同様に複数回の連続投与が以降の予後に良いと判断される可能性があることを鑑み，治験担当医師の判断での投与を可能と設定した。

3) JR44390 試験に基づいた申請用法及び用量設定根拠

BCVA スコアのベースラインからの平均変化量は，ベースライン時以降，12週時まで一貫した改善が認められたことに加え，検証を目的とした主要評価時点である12週時点において90%CI の下限がより臨床的意義の高い閾値である0文字を超えていた（図 1.8.1.1.2-1）。更に，BCVA スコアのベースラインから48週時までの平均変化量についても一貫した改善が認められ，12週以降の継続期間においても本剤投与による BCVA スコアの維持効果が認められた（図 1.8.1.1.2-2）。

各患者において，4週時から12週時までの BCVA の最良値に達するまでの期間は4週時が7例，8週時が7例，12週時が10例であったことから，本剤の投与により BCVA スコアの最大値を得るために必要な投与回数は患者ごとに異なると考えられる（表 1.8.1.2.2-1）。また，12週以降は患者の AS の疾患活動性の評価基準である「Week 12以降の投与基準」を基に本剤を投与した結果，有効性の維持のためのベースラインから48週時までの投与回数は3～13回と，患者ごとに異なっていた（表 1.8.1.2.2-2）。被験者毎の疾患活動性に応じた投与にて，12 週以降の期間においても有効性が維持されたことを考慮すると，維持期として一律に投与間隔を定めることは適切ではなく，過剰投与を避けるためにも被験者毎の疾患の状況に基づき投与を実施することが望ましいと考えられた。

したがって，本剤の申請用量は6.0 mg，用法は本剤の投与開始初期には4週間に1回の投与を継続することが推奨されるが，連続投与の回数は，全ての患者に対して連続3回と規定するのではなく，患者ごとの治療反応性に基づき判断することが適切と考えた。

以上より，本剤の用法用量を，脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条においては「ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。」と設定した。また，用法及び用量に関連する注意に「4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて、本剤投与の要否を判断すること。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に本剤投与の要否を判断すること。」と設定した。

表 1.8.1.2.2-1 各患者における4週時から12週時までの BCVA の最良値に達するまでの期間（JR44390試験）

Summary of Visit for Achieving Best BCVA in Each Participant
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants

	Faricimab 6mg (N=24)
The best value was achieved at	
n	24
Week 4	7 (29.2%)
Week 8	7 (29.2%)
Week 12	10 (41.7%)

BCVA = Best-corrected Visual Acuity.
CRF Visit is used and Unscheduled is ignored.
If there are multiple visits with tied best values within the analysis period, the earliest one is used.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/202407_EfficacyPI_forCTD/prod/program/t_best_bcva.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/202407_EfficacyPI_forCTD/prod/output/t_best_bcva_EF.out
10JUL2024 9:15

表 1.8.1.2.2-2　48週時までのファリシマブの投与回数（JR44390試験）

Summary of Study Treatment Exposure in the Study Eye through Week 48
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

	Faricimab 6mg (N=24)
Treatment duration (weeks)	
n	24
Mean (SD)	36.32 (15.01)
Median	43.29
Min ; Max	8.1 ; 49.1
Number of study drug administrations	
n	24
Mean (SD)	6.5 (2.6)
Median	6.5
Min ; Max	3 ; 13
Study treatment interruption	
Number of study treatment interrupted	4
At least one interrupted treatment	2
Adverse Events	2 (8.3%)
Other	1 (4.2%)
Interruptions per patient	
n	2
1	1 (50.0%)
3	1 (50.0%)

Study drug and Study treatment corresponds to faricimab.
Treatment duration is the date of the last dose of study treatment minus the date of the first dose plus one day.
Percentages are based on N in the column headings. The number of study drug administered may include any active drug administered including medication errors. The number of injections does not take into account the use of prohibited therapies.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/t_ex_SOCULEX_SE.out
25DEC2024 13:42 Page 1 of 1

1.8.1.2.3　用法・用量に関連する注意

今回の承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に取り消し線及び下線で示す。

〈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］

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
7.4 4週ごとに1回投与で開始した後，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，投与間隔を短縮すること等を考慮すること。［17.1.5，17.1.6参照］

〈脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉
7.5 4週ごとに1回投与で開始した後，治療反応性に応じて，本剤投与の要否を判断すること。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に本剤投与の要否を判断すること。

1.8.1.2.4 用法・用量に関連する注意の設定理由

JR44390試験の結果より，脈絡膜新生血管を伴う AS 患者に対して BCVA スコアの最大値を得るために必要な本剤の投与回数は患者ごとに異なると考えられる。

JR44390試験の Week 12以降の投与方法は AS の疾患活動性を示唆する視力及び形態学的所見等の悪化を指標とした Week 12以降の投与基準に沿って追加投与を行う PRN 投与としたが，具体的な再投与基準を実地医療に適用することは，医師の裁量を制限すると考えられるため，疾患活動性が認められた場合に本剤を投与することが適切であると考えた。

なお，JR44390試験において本剤により両眼治療した症例が報告されていることから，7.1項を一部修正した。AS 患者に対しても，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，初回治療における両眼同日投与は避けることについて注意喚起を行う。

引用文献

1) Gliem M, Birtel J, Herrmann P, et al. Aflibercept for choroidal neovascularizations secondary to pseudoxanthoma elasticum: a prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020 Feb;258(2):311-318.
2) Irini Chatziralli, George Saitakis, Eleni Dimitriou, et al. ANGIOID STREAKS: A Comprehensive Review From Pathophysiology to Treatment. Retina. 2019 Jan;39(1):1-11.
3) T Lekha, Hari Narayan Prasad, Renuka Nikit Sarwate, et al. Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Associated with Angioid Streaks: Long-term Results. Middle East Afr J Ophthalmol. Jul-Sep 2017;24(3):136-142.
4) バビースモ硝子体内注射液120mg/mL 審査報告書 https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220406001/450045000_30400AMX00188_A100_1.pdf
5) 湯澤美都子 実践黄斑疾患，P134-143
6) 安川力 私の診療~匠の技~加齢黄斑変性2, Retina Medicine vol. 5 No.2 2016
7) 森隆三郎 私の診療~匠の技~加齢黄斑変性1, Retina Medicine vol. 5 No.2 2016
8) Timothy Y Y Lai, Giovanni Staurenghi, Paolo Lanzetta, et al. EFFICACY AND SAFETY OF RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO UNCOMMON CAUSE: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. Retina. 2018 Aug;38(8):1464-1477.
9) Giovanni Giacomelli, Lucia Finocchio, Ilaria Biagini, et al. Long-Term Follow-Up of Choroidal Neovascularization due to Angioid Streaks with pro re nata Intravitreal Anti-VEGF Treatment. Ophthalmologica. 2017;238(1-2):44-51.

1.8.2 使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。］	変更なし。
8. 重要な基本的注意 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。 8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼圧上昇、眼痛、眼の異物感、硝子体浮遊物が報告されているので注意すること。 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。） 8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。 8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。 8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。 8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。［11.1.1参照］ 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。［9.1.1参照］ 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害があらわれることがあるため、視機能が十	変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［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。	変更なし。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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）（1.2%）、網膜色素上皮裂孔（0.2%）、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（0.3%）
［9.1.2、15.1.1参照］
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>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、白内障、硝子体剥離、眼充血、霧視、視力低下</td><td>-</td></tr>
</table>
</td><td>本剤の臨床試験成績（JR44390試験含む）に基づき記載した。発現頻度変更なしのため、変更なし。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>変更なし。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>変更なし。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意</td><td>15.1.1 本剤の臨床試験成績（JR44390試験含</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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、糖尿病黄斑浮腫患者及び網膜静脈閉塞症に伴う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%、5.2%及び3.8%であった[1)-3)]。新生血管を伴う網膜色素線条を対象とした第Ⅲ相試験において動脈血栓塞栓事象は認められなかった[4)]。［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。網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（BALATON 試験及び COMINO 試験）において、本剤の72週時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10.9%（136/1244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7.6%（11/145例）、抗体陰性患者では1.5%（16/1099例）であった[5)-8)]。	む）に基づき記載した。 15.1.2 変更なし。

20xx 年 xx 月改訂（第 x 版、効能変更）

日本標準商品分類番号
871319

貯法：2～8℃保存
有効期間：
〈バイアル〉30 箇月
〈プレフィルドシリンジ〉24 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

	バイアル	プレフィルドシリンジ
承認番号	30400AMX00188	30700AMX00059
販売開始	2022 年 5 月	－

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
バビースモ® 硝子体内注射用キット 120mg/mL
VABYSMO® solution for Intravitreal Injection
VABYSMO® kit 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

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	バビースモ硝子体内注射用キット 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 シリンジ注1)（0.175mL）中 ファリシマブ（遺伝子組換え）注2) 21.0mg
	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	1 シリンジ（0.175mL）中 L-ヒスチジン 543μg 塩化ナトリウム 256μg 精製白糖 9.59mg L-メチオニン 182μg ポリソルベート 20 70μg 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	バビースモ硝子体内注射用キット 120mg/mL
剤形	注射剤（バイアル）	注射剤（シリンジ）
性状	無色～帯褐黄色の液	
pH	5.4～5.7	
浸透圧比	0.9～1.3（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
○ 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
○ 脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉
5.1 本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉
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。
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉
ファリシマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、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]

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

7.4 4週ごとに1回投与で開始した後、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、投与間隔を短縮すること等を考慮すること。[17.1.5、17.1.6参照]

〈脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉

7.5 4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて、本剤投与の要否を判断すること。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に本剤投与の要否を判断すること。[17.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼圧上昇、眼痛、眼の異物感、硝子体浮遊物が報告されているので注意すること。

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

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

8.3.3 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。

8.3.4 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

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 3 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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（0.3%）、硝子体炎（0.4%）、網膜血管炎（頻度不明）、網膜血管閉塞（頻度不明）等］、網膜色素上皮裂孔（0.2%）、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。[8.3.4 参照]

11.1.2 脳卒中（0.3%）

[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、白内障、硝子体剥離、眼充血、霧視、視力低下	－

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

〈製剤共通〉

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 薬液に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しないこと。

〈硝子体内注射用キット（プレフィルドシリンジ）〉

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

〈硝子体内注射液（バイアル）〉

14.2.2 30 ゲージ程度の眼科用針を使用すること。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。

14.2.3 1 バイアルは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

〈硝子体内注射用キット（プレフィルドシリンジ）〉

14.2.4 添付の専用フィルター付き30ゲージ眼科用針を使用すること。
14.2.5 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 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、糖尿病黄斑浮腫患者及び網膜静脈閉塞症に伴う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%、5.2%及び 3.8%であった[1)-3)]。脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条を対象とした第Ⅲ相試験において動脈血栓塞栓事象は認められなかった[4)]。［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。網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（BALATON 試験及び COMINO 試験）において、本剤の 72 週時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 10.9%（136/1244 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 7.6%（11/145 例）、抗体陰性患者では 1.5%（16/1099 例）であった[5)-8)]。

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[9)]。

本剤単回硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

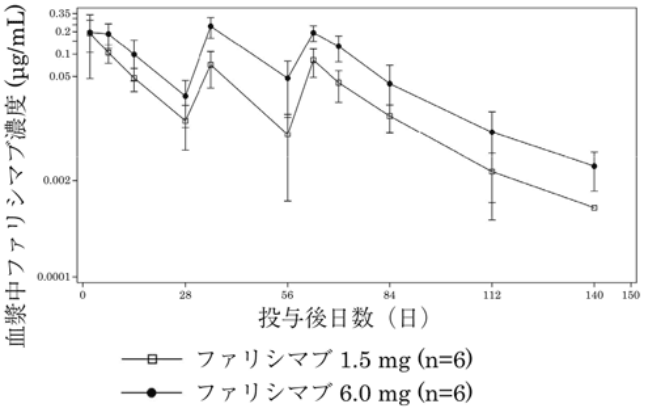
投与量	C_{max} （μg/mL）	AUC_{inf} （μg・day/mL）	$t_{1/2}$ （day）
0.5mg (n=3)	0.0162	0.366, 0.438	7.29, 15.4
	0.0215（81）［0.00746-0.0409］	0.401（12）［0.366-0.438］	11.3（51）［7.29-15.4］
1.5mg (n=3)	0.0600	0.746	6.02
	0.0539（37）［0.0316-0.0701］	0.788（16）［0.683-0.929］	7.89（52）［5.06-12.6］
3.0mg (n=3)	0.160	2.13	7.41
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

n：例数　上段：中央値。ただし、個別データが記載されている場合は、n=2 である。　下段：平均値（変動係数、%）［範囲］
注 1）本剤の承認用量は 6.0mg である。
注 2）投与後初回の測定時点について欠測であった。

16.1.2 反復投与

日本人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者（2 例）及び糖尿病黄斑浮腫患者（4 例）に本剤 1.5 及び 6.0mg[注1)] を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与したとき、血漿中ファリシマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、蓄積率の平均値は 1.06～1.65 であった[10)]。

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	Cmax （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[11)]。
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±2.49 μg/mL（PTI 投与群、15 例）であった[12]。

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）

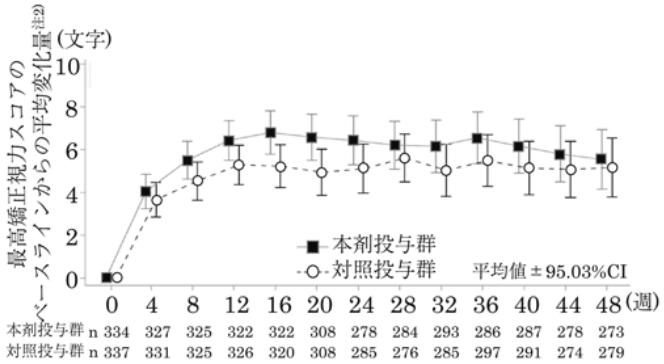
新生血管を伴う加齢黄斑変性患者 671 例（日本部分集団 52 例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤 6.0mg を導入期として 4 週ごとに 4 回投与し、その後維持期においては 20 週時・24 週時の疾患活動性評価[注 1)]に基づき本剤 6.0mg を 60 週まで 8 週、12 週もしくは 16 週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は 4 週ごとに 3 回投与し、その後 8 週ごとに投与した。

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、下表のとおりであった。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%以上の頻度で認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[13)-18)]。[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）

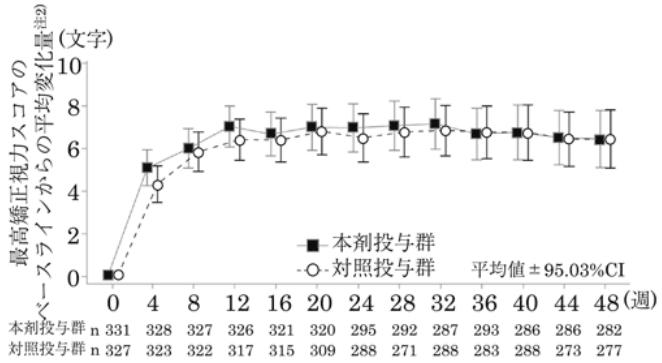
新生血管を伴う加齢黄斑変性患者 658 例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤 6.0mg を導入期として 4 週ごとに 4 回投与し、その後維持期においては 20 週時、24 週時の疾患活動性評価[注 1)]に基づき本剤 6.0mg を 60 週まで 8 週、12 週もしくは 16 週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は 4 週ごとに 3 回投与し、その後 8 週ごとに投与した。

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、下表のとおりであった。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%以上の頻度で認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[13)-17),19)]。[7.2 参照]

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE 試験）

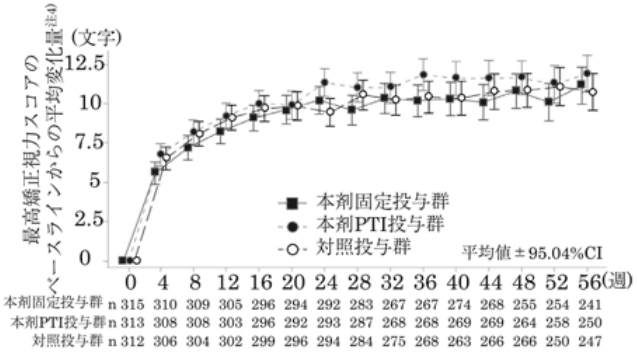
糖尿病黄斑浮腫患者 940 例（日本部分集団 60 例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤 6.0mg を 4 週ごとに 6 回投与後、8 週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤 6.0mg を 4 週ごとに 4 回投与後、PTI[注 3)]投与する PTI 投与群の 2 群であった。アフリベルセプト投与群は 4 週ごとに 5 回投与し、その後 8 週ごとに投与した。

主要評価項目である 48、52、56 週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表のとおりであった。本剤の固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の 97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4 文字）を上回ったこ

とから、本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された。
なお、本剤PTI投与群では、52週時点で52.8%の患者が16週ごと、21.0%の患者が12週ごと、15.4%の患者が8週ごと、10.8%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

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

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



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は1.3%（8/626例）であった。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、眼圧上昇6例（1.0%）、ぶどう膜炎4例（0.6%）であった[13),14),20)-23)]。［7.3参照］

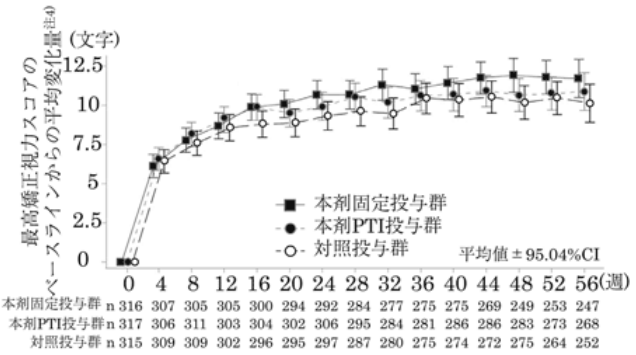
注3）視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短4週間隔、最長16週間隔で投与間隔を調整した。
注4）mixed-effect models for repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力（＜64文字、≥64文字）、抗VEGF薬の硝子体内投与歴、及び地域）

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）

糖尿病黄斑浮腫患者951例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI[注3)]投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。
主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表のとおりであった。本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された。
なお、本剤PTI投与群では、52週時点で51.0%の患者が16週ごと、20.1%の患者が12週ごと、15.6%の患者が8週ごと、13.3%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

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

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



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は0.2%（1/636例）であった。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、硝子体浮遊物5例（0.8%）、眼圧上昇4例（0.6%）であった[13),14),20)-22),24)]。［7.3参照］

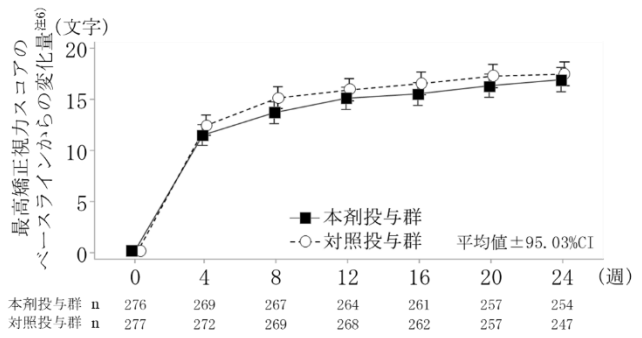
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（BALATON試験）

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫患者553例（日本部分集団34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、PTI[注5)]投与した。アフリベルセプト投与群は4週ごとに6回投与後、本剤6.0mgをPTI投与した。
主要評価項目である24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平均値（95%信頼区間）は、下表のとおりであった。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。

24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平均値（文字）（95%信頼区間）[注6)]

	本剤投与群 n=276	アフリベルセプト投与群 n=277
調整平均	16.9 (15.7, 18.1)	17.5 (16.3, 18.6)
アフリベルセプト投与群との群間差	-0.6 (-2.2, 1.1)	-

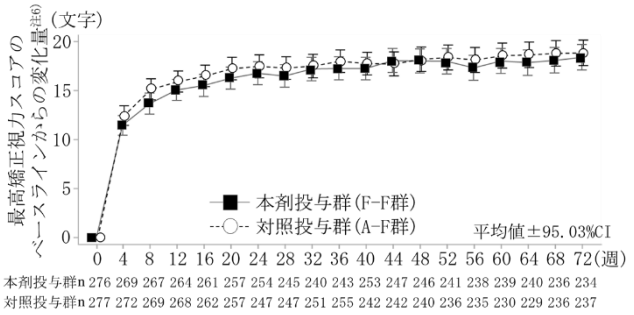


主要評価時点である 24 週までのデータにおいて、本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用は認められなかった（0/276 例）。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用はなく、0.5%未満の頻度で眼圧上昇 1 例（0.4%）が認められた[25)-27)]。［7.4 参照］

24 週時以降は、本剤投与群は本剤 PTI 投与へ移行し（F-F 群）、アフリベルセプト投与群は本剤 PTI 投与へ移行した（A-F 群）。72 週時までの最終解析結果において、64、68、72 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平均値（95%信頼区間）は、下表のとおりであった。

64、68、72 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 6)]

	本剤投与群 （F-F 群） n=276	アフリベルセプト投与群 （A-F 群） n=277
調整平均	18.1 （16.9，19.4）	18.8 （17.5，20.0）



24 週時から 72 週時までの最終解析結果において、眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は、F-F 群において 0.4%（1/270 例）、A-F 群には認められなかった（0/267 例）。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、F-F 群において眼圧上昇 5 例（1.9%）、A-F 群において眼圧上昇 4 例（1.5%）、硝子体浮遊物 3 例（1.1%）、霧視 2 例（0.7%）であった[25)-28)]。［7.4 参照］

注 5）視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短 4 週間隔、最長 16 週間隔で投与間隔を調整した。なお、疾患の悪化により投与間隔を短縮した被験者は、4 週間隔まで短縮された被験者を除き、投与間隔を再度延長しないこととした。4 週間隔まで短縮された被験者は、短縮前の最長の投与間隔よりも 4 週短い投与間隔を超えた投与間隔に延長しないこととした。

注 6）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、≥55 文字）、及び地域）

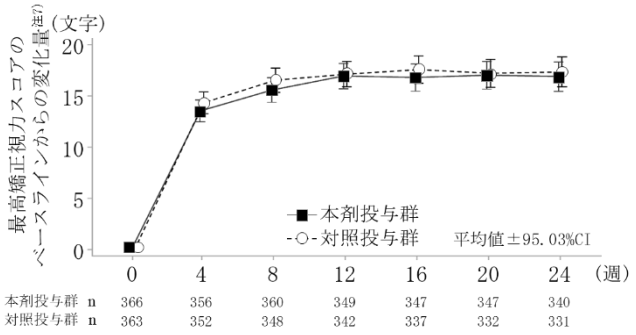
17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（COMINO 試験）

網膜中心静脈閉塞症又は半側網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者 729 例（日本部分集団 49 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、PTI[注 5)] 投与した。アフリベルセプト投与群は 4 週ごとに 6 回投与後、本剤 6.0mg を PTI 投与した。

主要評価項目である 24 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平均値（95%信頼区間）は、下表のとおりであった。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。

24 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平均値（文字）（95%信頼区間）[注 7)]

	本剤投与群 n=366	アフリベルセプト投与群 n=363
調整平均	16.9 （15.4，18.3）	17.3 （15.9，18.8）
アフリベルセプト投与群との群間差	-0.4 （-2.5，1.6）	-

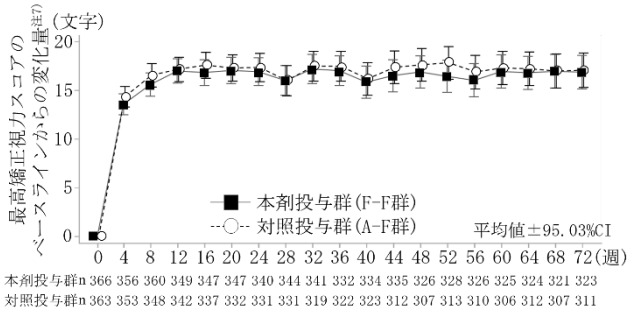


主要評価時点である 24 週までのデータにおいて、本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は 1.9%（7/365 例）であった。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、硝子体炎 3 例（0.8%）、白内障 2 例（0.5%）、ぶどう膜炎 2 例（0.5%）、硝子体浮遊物 2 例（0.5%）であった[25)-27)]。［7.4 参照］

24 週時以降は、本剤投与群は本剤 PTI 投与へ移行し（F-F 群）、アフリベルセプト投与群は本剤 PTI 投与へ移行した（A-F 群）。72 週時までの最終解析結果において、64、68、72 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平均値（95%信頼区間）は、下表のとおりであった。

64、68、72 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 7)]

	本剤投与群 （F-F 群） n=366	アフリベルセプト投与群 （A-F 群） n=363
調整平均	16.9 （15.2，18.6）	17.1 （15.4，18.8）



24 週時から 72 週時までの最終解析結果において、眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）の副作用の発現頻度は、F-

F 群において 2.8%（10/359 例）、A-F 群において 0.9%（3/342 例）であった。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、F-F 群において硝子体炎 4 例（1.1%）、虹彩毛様体炎 3 例（0.8%）、眼圧上昇 2 例（0.6%）、虹彩炎 2 例（0.6%）、A-F 群において虹彩毛様体炎 2 例（0.6%）、緑内障 2 例（0.6%）であった[25)-28)]。［7.4 参照］

注 7）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（≤34 文字、35-54 文字、≥55 文字）、及び地域）

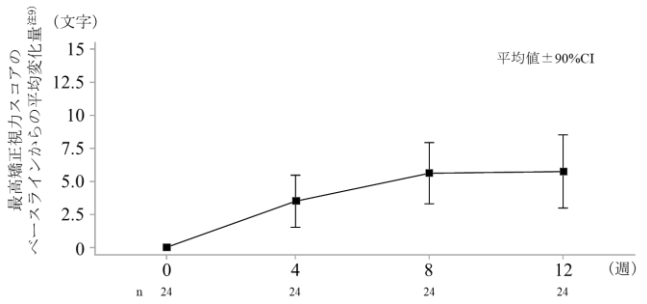
〈脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験（NIHONBASHI 試験）

脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条患者 24 例を対象に、非対照、非遮蔽の多施設共同試験を実施した。本剤 6.0mg を 4 週ごとに 3 回投与後、PRN[注 8)] 投与した。

主要評価項目である 12 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平均値（90%信頼区間）[注 9)] は、5.8 文字（3.0～8.5 文字）であった。最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の 90%信頼区間の下限が閾値（0 文字）を上回ったことから，本剤の有効性が示された。

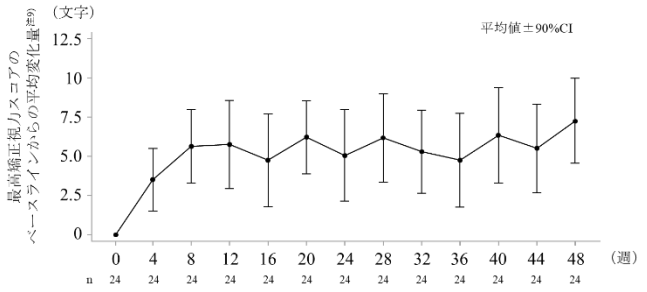
12 週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（90%信頼区間）[注 9)]



全患者が 12 週を迎えた日までのデータで評価したところ、本試験において、試験眼への本剤投与における副作用は認められなかった[29)-31)]。［7.5 参照］

12 週時以降は PRN 投与へ移行した。48 週時までの中間解析結果において、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平均値（90%信頼区間）[注 9)] は、7.3 文字（4.5～10.0 文字）であった。

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平均値（文字）（90%信頼区間）[注 9)]



48 週時の中間解析結果において、試験眼への本剤投与における副作用は認められなかった[29)-31)]。［7.5 参照］

注 8）疾患の活動によると判断される視力低下、新たな／持続的な網膜下液、網膜内滲出液又は新たな／持続的な黄斑出血、その他連続投与が必要と判断された場合に最短 4 週間隔で投与を実施した。

注 9）mixed-effect models for repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：時点、ベースラインの最高矯正視力（連続量））

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等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[32)]。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[33)]。

18.3 動物モデルにおける作用

ファリシマブは、カニクイザルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルを用いた *in vivo* 試験において、血管新生及び血管透過性の亢進を抑制した[34)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ファリシマブ（遺伝子組換え）

（Faricimab （Genetical Recombination））（JAN）

本質

ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン 2（Ang2）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の 240、241、259、316、335、360、372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の 250、251、269、326、345、365、382、384、423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Ser、Ala、Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは 453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖（γ1 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖（κ 鎖）1 本、463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖（γ1-κ 鎖）1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖（λ-γ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL〉

0.24mL×1 バイアル（専用フィルター付き採液針 1 本添付）

〈バビースモ硝子体内注射用キット 120mg/mL〉

0.175mL×1 キット（専用フィルター付き 30 ゲージ眼科用針 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）社内資料：VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
4）動脈血栓塞栓イベント（2025 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.4.2.1.10.6.1）
5）免疫原性（2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.7.2.3.11）
6）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）
7）社内資料：免疫原性（Week 72 update）（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
8）社内資料：抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
9）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）
10）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）
11）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）
12）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）
13）有効性の概括評価（2022 年 3 月 28 日承認、CTD2.5.4.1-4）
14）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）
15）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）
16）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
17）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）
18）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）
19）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）
20）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）
21）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）
22）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）
23）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）
24）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）
25）社内資料：有効性の概括評価（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
26）社内資料：全試験を通しての結果の比較と解析（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
27）社内資料：有害事象（GR41984 試験［BALATON 試験］、GR41986 試験［COMINO 試験］）
28）社内資料：24 週時以降 72 週時までに試験眼に発現した眼内炎症の概要（併合、GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析）
29）有効性の結果（2025 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.5.4.3）
30）比較的よく見られる眼の有害事象（2025 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.4.2.1.1，CTD2.7.4.2.3.2）
31）48 週時の有効性評価項目における結果の要約（2025 年 xx 月 xx 日承認、CTD2.7.3.2.4.4）
32）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）
33）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）
34）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
Roche ロシュ グループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ファリシマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン2（Ang2）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の240，241，259，316，335，360，372 及び441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の250，251，269，326，345，365，382，384，423 及び451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Ser，Ala，Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは，453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖（κ 鎖）1 本，463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖（γ1-κ 鎖）1 本及び213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖（λ-γ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。
（別名　ファリシマブ［遺伝子組換え］及びその製剤）</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>別紙のとおり。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ファリシマブ（遺伝子組換え）
製剤：バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
（1投与［0.05 mL］中ファリシマブ［遺伝子組換え］6.00 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>【急性】
<table>
<tr><th>概略の致死量</th><th>静脈内
（mg/kg）</th><th>硝子体内
（mg/眼）</th></tr>
<tr><td>ウサギ ♂・♀[a]</td><td>>10</td><td>>6</td></tr>
<tr><td>カニクイザル ♂・♀[b]</td><td>>10</td><td>>6</td></tr>
</table>
a：ウサギ2週間反復静脈内投与試験（非 GLP）の初回投与後の成績に基づき評価
b：カニクイザル2週間反復静脈内投与試験（非 GLP）の初回投与後の成績に基づき評価

【亜急性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>2週間（2週</td><td>静脈内</td><td>3,10 mg/kg</td><td>10 mg/kg</td><td>ファリシマブ投与に関連した所見な</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

		ごと計2回）	硝子体内	1.5, 3, 6 mg/眼	6 mg/眼	し。
	カニクイザル	2カ月（4週ごと計3回）	静脈内 硝子体内	5 mg/kg 1.5, 3, 6 mg/眼	5 mg/kg 1.5 mg/眼	異種蛋白質に対する抗薬物抗体の産生に起因した硝子体等の所見を除き，ファリシマブ投与に関連した全身性の毒性所見なし。

【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	6カ月（4週ごと計7回）	硝子体内	0.5, 1.5, 1.5/3[a] mg/眼	0.5 mg/眼	異種蛋白質に対する抗薬物抗体の産生に起因した硝子体等の所見を除き，ファリシマブ投与に関連した全身性の毒性所見なし。

a：初回投与のみ 1.5 mg/眼を右眼に硝子体内投与し，以降は 3 mg/眼を投与した。

副作用

副作用・臨床検査値異常発現率（国際共同第 III 相臨床試験：GR40306，GR40349，GR41984，GR41986，海外第 III 相臨床試験：GR40844，GR40398）
124/3216例 ＝3.9%

副作用・臨床検査値異常の種類	例数	
眼圧上昇	25	
硝子体浮遊物	13	
硝子体炎	12	
ぶどう膜炎	11	
虹彩毛様体炎	9	
虹彩炎	8	
網膜色素上皮裂孔	8	
高眼圧症	6	
白内障	6	等

会社	中外製薬株式会社　製剤：輸入

別紙
アミノ酸配列

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHWVFG
GGTKLTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS
WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS
NTKVDKKVEP KSC

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP
PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN AYTQKSLSLS
PGK

抗 Ang2-H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW
INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSP
NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK
TISKAKGQPR EPQVCTLPPS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN
AYTQKSLSLS PGK

抗 Ang2-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 VEGF-A-H 鎖 N303，抗 Ang2-H 鎖 N313：糖鎖結合；
抗 VEGF-A-H 鎖 K453，抗 Ang2-H 鎖 K463：部分的プロセシング
抗 VEGF-A-L 鎖 C214 – 抗 VEGF-A-H 鎖 C226，抗 Ang2-L 鎖 C213 – 抗 Ang2-H 鎖 C236，
抗 VEGF-A-H 鎖 C232 – 抗 Ang2-H 鎖 C242，抗 VEGF-A-H 鎖 C235 – 抗 Ang2-H 鎖 C245，
抗 VEGF-A-H 鎖 C360 – 抗 Ang2-H 鎖 C365：ジスルフィド結合

糖鎖構造



＜追加及び変更＞

下線：追加及び変更箇所

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 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条
用法・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。 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条〉 ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒　　性	
副作用	副作用・臨床検査値異常発現率（国際共同第 III 相臨床試験：GR40306，GR40349，GR41984，GR41986，海外第 III 相臨床試験：GR40844，GR40398，国内第 III 相臨床試験：JR44390）124/3240例 ＝3.8% 副作用・臨床検査値異常の種類　例数 眼圧上昇　25 硝子体浮遊物　13 硝子体炎　12 ぶどう膜炎　11 虹彩毛様体炎　9 虹彩炎　8 網膜色素上皮裂孔　8 高眼圧症　6 白内障　6　等
会社	

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験						
	該当資料なし					
4.2.1.2　副次的薬理試験						
	該当資料なし					
4.2.1.3　安全性薬理試験						
	該当資料なし					
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
	該当資料なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
該当資料なし						
4.2.2.2　吸収						
該当資料なし						
4.2.2.3　分布						
該当資料なし						
4.2.2.4　代謝						
該当資料なし						
4.2.2.5　排泄						
該当資料なし						
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料なし						
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験						
該当資料なし						
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験（トキシコキネティクスの評価を含む）						
該当資料なし						
4.2.3.4　がん原性試験						
4.2.3.4.1　長期がん原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.4.3　その他の試験						
該当資料なし						
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
該当資料なし						
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7　その他の毒性試験						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当資料なし						
4.2.3.7.7　その他の試験						
該当資料なし						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-1	Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Tun SBB, et al.	Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases.	EMBO Mol Med 2016;8:1265-88.	2.4 1)
4.3-2	Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P.	Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review.	Retina 2013;33:1300-14.	2.4 2)
4.3-3	Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, et al.	Angioid streaks: a comprehensive review from pathophysiology to treatment.	Retina 2019;39:1-11.	2.4 3)
4.3-4	Clarkson JG, Altman RD.	Angioid streaks.	Surv Ophthalmol 1982;26:235-46.	2.4 4)
4.3-5	Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al.	Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management.	Ther Clin Risk Manag 2009;5:81-9.	2.4 5)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
4.3-6	Ramakrishnan T, Chandra S, Sivaprasad S.	Long-term follow-up of management of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor.	Eye 2021;35:853-7.	2.4 6)
4.3-7	Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, Danzig CJ, Weng CY, Eichenbaum DA, et al.	Angiopoietins as potential targets in management of retinal disease.	Clin Ophthalmol 2021;15:3747-55.	2.4 7)
4.3-8	Joussen AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M.	Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data.	Eye 2021;35:1305-16.	2.4 8)
4.3-9	Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, Csaky KG, Lai TYY, Loewenstein A, et al.	The angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review.	Retina 2021;41:1-19.	2.4 9)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No	表題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
該当資料なし							
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
該当資料なし							
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2-1		新生血管を伴う網膜色素線条患者を対象としたファリシマブの第III相臨床試験（NIHONBASHI）	2023年3月15日～2024年2月6日	国内	JR44390	評価	あり
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1		Integrated Statistical Analysis Report - Faricimab - Angioid Streaks	－	国内	JR44390	評価	なし
5.3.5.3-2		Integrated Statistical Analysis Report 2 - Faricimab - Angioid Streaks	－	国内	JR44390	評価	あり
5.3.5.3-3		Integrated Statistical Analysis Report 3 - Faricimab - Angioid Streaks	－	国内	JR44390	評価	あり

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.5.3-4		Integrated Statistical Analysis Report 4 - Faricimab - Angioid Streaks	–	国内	JR44390	評価	あり
5.3.5.4　その他の試験報告書							
該当資料なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1-1		症例一覧表（JR44390試験）	2023年3月15日～2024年2月6日	国内	JR44390	評価	なし
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1		副作用一覧表（JR44390試験）	2023年3月15日～2024年2月6日	国内	JR44390	評価	なし
5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1		重篤な有害事象一覧表（JR44390試験）	2023年3月15日～2024年2月6日	国内	JR44390	評価	なし
5.3.7.4　臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1		臨床検査値異常一覧表（JR44390試験）	2023年3月15日～2024年2月6日	国内	JR44390	評価	なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No	著者	表題	実施期間	実施場所	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
該当資料なし							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-1	Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P.	Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review.	Retina 2013;33:1300-14.	2.5-1
5.4-2	Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, et al.	Angioid streaks: a comprehensive review from pathophysiology to treatment.	Retina 2019;39:1-11.	2.5-2, 2.7.3-2
5.4-3	吉村長久，田村寛.	網膜色素線条	今日の眼疾患治療指針　第3版．東京：医学書院；2017年．529-532ページ.	2.5-3
5.4-4	Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP, Holz FG, Leroy BP, Charbel Issa P.	An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum.	Front Genet 2013;4:14.	2.5-4
5.4-5	Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig MS, Götting C, Szliska C, Scholl HP, et al.	Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches.	Surv Ophthalmol 2009;54:272-85.	2.5-5
5.4-6	Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Yannuzzi LA, et al.	Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum.	Retina 2010;30:748-55.	2.5-6
5.4-7	Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al.	Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management.	Ther Clin Risk Manag 2009;5:81-9.	2.5-7
5.4-8	Martinez-Serrano MG, Rodriguez-Reyes A, Guerrero-Naranjo JL, Salcedo-Villanueva G, Fromow-Guerra J, García-Aguirre G, et al.	Long-term follow-up of patients with choroidal neovascularization due to angioid streaks.	Clin Ophthalmol 2016;11:23-30.	2.5-8
5.4-9	Wada S, Miyake M, Kido A, Kamei T, Hiragi S, Ikeda HO, et al.	Epidemiology of angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum (2011-2020): a nationwide population-based cohort study.	Ophthalmol Sci 2023;4:100370.	2.5-9

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-10	春山美穂.	加齢黄斑変性	実践黄斑疾患　第1版. 東京：日本医事新報社；2016年. 134-143ページ.	2.5-10
5.4-11	Goel S, Gupta I, Mishra S, Garg B, Saurabh K, Roy R.	Multimodal imaging of angioid streaks.	GMS Ophthalmol Cases 2020;10:Doc38.	2.5-12
5.4-12	Ellabban AA, Tsujikawa A, Matsumoto A, Ogino K, Hangai M, Ooto S, et al.	Macular choroidal thickness and volume in eyes with angioid streaks measured by swept source optical coherence tomography.	Am J Ophthalmol 2012;153:1133-43.e1.	2.5-14
5.4-13	Ramakrishnan T, Chandra S, Sivaprasad S.	Long-term follow-up of management of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor.	Eye (Lond) 2021;35:853-7.	2.5-15
5.4-14	Tsokolas G, Tossounis C, Tyradellis S, Motta L, Panos GD, Empeslidis T.	Angioid streaks remain a challenge in diagnosis, management, and treatment.	Vision (Basel) 2024;8:10.	2.5-16
5.4-15	Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, Holz FG, Melissa Liew SH, Desset-Brethes S, et al; MINERVA study group.	Efficacy and safety of ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularization due to uncommon cause: twelve-month results of the MINERVA study.	Retina 2018;38:1464-77.	2.5-17
5.4-16	Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA.	Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease.	Expert Opin Investig Drugs 2019;28:861-9.	2.5-18
5.4-17	Green WR, Enger C.	Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture.	Ophthalmology 1993;100:1519-35.	2.5-19
5.4-18	Puri MC, Rossant J, Alitalo K, Bernstein A, Partanen J.	The receptor tyrosine kinase TIE is required for integrity and survival of vascular endothelial cells.	EMBO J 1995;14:5884-91.	2.5-20
5.4-19	Asahara T, Chen D, Takahashi T, Fujikawa K, Kearney M, Magner M, et al.	Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization.	Circ Res 1998;83:233-40.	2.5-21
5.4-20	Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K.	Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system.	Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:165-77.	2.5-22

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No	著者	表題	掲載誌・その他	引用CTD No
5.4-21	Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH.	Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks.	Am J Ophthalmol 2010;150:692-700.e1.	2.7.3-1
5.4-22	Lekha T, Prasad HN, Sarwate RN, Patel M, Karthikeyan S.	Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Associated with Angioid Streaks: Long-term Results.	Middle East Afr J Ophthalmol 2017;24:136-42.	2.7.3-3

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
第3部	品質に関する文書	
第4部	非臨床試験報告書	
	4.2.1.1	効力を裏付ける試験
	4.2.1.2	副次的薬理試験
	4.2.1.3	安全性薬理試験
	4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
	4.2.2.2	吸収
	4.2.2.3	分布
	4.2.2.4	代謝
	4.2.2.5	排泄
	4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
	4.2.2.7	その他の薬物動態試験
	4.2.3.1	単回投与毒性試験
	4.2.3.2	反復投与毒性試験
	4.2.3.3.1	In Vitro試験
	4.2.3.3.2	In Vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
	4.2.3.4.1	長期がん原性試験
	4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験
	4.2.3.4.3	その他のがん原性試験
	4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
	4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
	4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
	4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
	4.2.3.6	局所刺激性試験
	4.2.3.7.1	抗原性試験
	4.2.3.7.2	免疫毒性試験
	4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
	4.2.3.7.4	依存性試験
	4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
	4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
	4.2.3.7.7	その他の試験
第5部	臨床試験報告書	
	5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
	5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
	5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
	5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
	5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
	5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
	5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
	5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

提出すべき資料がない項目リスト

セクション	項目	表題
	5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
	5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
	5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
	5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
	5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
	5.3.5.4	その他の試験報告書
	5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書
	5.3.7.5	臨床検査値変動図