

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

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

ブロルシズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

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

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL: 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
一般名	和名: ブロルシズマブ(遺伝子組換え) (JAN) 洋名: Brolucizumab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL 製造販売承認年月日: 2020年3月25日 薬価基準収載年月日: 2020年5月20日 販売開始年月日: 2020年5月25日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入): ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL: 0120-003-293 受付時間: 月～金 9:00～17:30(祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

®: 登録商標

本 IF は 2022 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	7
I-3 製品の製剤学的特性	2	(4) 容器の材質	7
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	IV-11 別途提供される資材類	7
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-12 その他	7
(1) 承認条件	2	V. 治療に関する項目	8
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V-1 効能又は効果	8
I-6 RMPの概要	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	8
II. 名称に関する項目	4	V-3 用法及び用量	8
II-1 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	8
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
(2) 洋名	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	4	V-5 臨床成績	11
II-2 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	12
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	13
(3) ステム (stem)	4	(4) 検証的試験	15
II-3 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	15
II-4 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	31
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	31
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	32
III. 有効成分に関する項目	5	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	32
III-1 物理化学的性質	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	32
(1) 外観・性状	5	(7) その他	32
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	33
(3) 吸湿性	5	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	33
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2 薬理作用	33
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	33
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	34
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	37
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII. 薬物動態に関する項目	38
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII-1 血中濃度の推移	38
IV. 製剤に関する項目	6	(1) 治療上有効な血中濃度	38
IV-1 剤形	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	38
(1) 剤形の区別	6	(3) 中毒域	39
(2) 製剤の外観及び性状	6	(4) 食事・併用薬の影響	39
(3) 識別コード	6	VII-2 薬物速度論的パラメータ	39
(4) 製剤の物性	6	(1) 解析方法	39
(5) その他	6	(2) 吸収速度定数	39
IV-2 製剤の組成	6	(3) 消失速度定数	39
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	(4) クリアランス	39
(2) 電解質等の濃度	6	(5) 分布容積	39
(3) 熱量	6	(6) その他	39
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	40
IV-4 力価	6	(1) 解析方法	40
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) パラメータ変動要因	40
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7	VII-4 吸収	40
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	7		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7		
IV-9 溶出性	7		
IV-10 容器・包装	7		

VII-5	分布	40	(6) 局所刺激性試験	50
	(1) 血液－脳関門通過性	40	(7) その他の特殊毒性	50
	(2) 血液－胎盤関門通過性	40		
	(3) 乳汁への移行性	40	X. 管理的事項に関する項目	51
	(4) 髄液への移行性	40	X-1 規制区分	51
	(5) その他の組織への移行性	40	X-2 有効期間	51
	(6) 血漿蛋白結合率	40	X-3 包装状態での貯法	51
VII-6	代謝	40	X-4 取扱い上の注意	51
	(1) 代謝部位及び代謝経路	40	X-5 患者向け資材	51
	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	40	X-6 同一成分・同効薬	51
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	40	X-7 国際誕生年月日	51
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	51
VII-7	排泄	41	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	51
VII-8	トランスポーターに関する情報	41	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	51
VII-9	透析等による除去率	41	X-11 再審査期間	51
VII-10	特定の背景を有する患者	41	X-12 投薬期間制限に関する情報	51
VII-11	その他	41	X-13 各種コード	52
			X-14 保険給付上の注意	52
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		42	XI. 文献	53
VIII-1	警告内容とその理由	42	XI-1 引用文献	53
VIII-2	禁忌内容とその理由	42	XI-2 その他の参考文献	54
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	42	XII. 参考資料	55
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	42	XII-1 主な外国での発売状況	55
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	42	XII-2 海外における臨床支援情報	57
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	43	XIII. 備考	61
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	43	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	61
	(2) 腎機能障害患者	43	(1) 粉砕	61
	(3) 肝機能障害患者	43	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	61
	(4) 生殖能を有する者	44	XIII-2 その他の関連資料	61
	(5) 妊婦	44		
	(6) 授乳婦	44		
	(7) 小児等	44		
	(8) 高齢者	44		
VIII-7	相互作用	44		
	(1) 併用禁忌とその理由	44		
	(2) 併用注意とその理由	44		
VIII-8	副作用	44		
	(1) 重大な副作用と初期症状	45		
	(2) その他の副作用	45		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	46		
VIII-10	過量投与	46		
VIII-11	適用上の注意	46		
VIII-12	その他の注意	47		
	(1) 臨床使用に基づく情報	47		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	47		
IX. 非臨床試験に関する項目		48		
IX-1	薬理試験	48		
	(1) 薬効薬理試験	48		
	(2) 安全性薬理試験	48		
	(3) その他の薬理試験	48		
IX-2	毒性試験	49		
	(1) 単回投与毒性試験	49		
	(2) 反復投与毒性試験	49		
	(3) 遺伝毒性試験	49		
	(4) がん原性試験	49		
	(5) 生殖発生毒性試験	50		

略語表

略語	省略していない表現 (英)	略語内容
AFL	Aflibercept	アフリバルセプト
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
DA	disease activity	疾患活動性
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症重症度
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	糖尿病網膜症の早期治療の研究
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HREC	Human retinal endothelial cells	ヒト網膜血管内皮細胞
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IRF	intraretinal fluid	網膜内滲出液
K _D	Binding affinity	結合親和性
k _{on} 、k _{off}	—	結合速度定数
LOCF	last observation carried forward	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
rhVEGF	Recombinant human vascular endothelial growth factor	組換えヒト血管内皮増殖因子
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SRF	subretinal fluid	網膜下液
t _{1/2}	—	半減期
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VFQ	Visual Function Questionnaire	視覚機能についてのアンケート

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ベオビュ®硝子体内注射用キット〔一般名：ブロールズマブ（遺伝子組換え）〕（以下、本剤）はスイス ESBATech 社が創製した組換え一本鎖抗体フラグメント（scFv）で、血管内皮増殖因子-A（VEGF-A）の受容体結合部位に結合することにより、血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGF 受容体 1 及び VEGF 受容体 2）への VEGF-A の結合を阻害する。

ブロールズマブは、既承認の VEGF 阻害薬と比べ、分子量が小さく 10~20 倍高いモル濃度での投与が可能で、半減期は同程度であることから、高濃度投与による作用時間の延長が期待される。また、硝子体と網膜との間に高い濃度勾配があることから作用する標的部位への薬物分布が増加し、解剖学的な疾患活動（網膜内滲出液、網膜下液等）を速やかにコントロールし、作用発現することが期待される。

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

加齢黄斑変性症（AMD）は、網膜黄斑部に網膜色素上皮の萎縮病巣が形成される萎縮型 AMD と脈絡膜新生血管（CNV）を伴う滲出型 AMD（nAMD）に大別される。nAMD では、VEGF の分泌過剰により CNV 形成が誘発され、網膜浮腫や出血により急速な視力低下を来す。近年、VEGF 阻害薬の導入によって失明や重度の視力喪失の割合は劇的に低下したが、nAMD の治療は長期にわたるため、既存の VEGF 阻害薬よりも長い投与間隔や観察頻度で、視力を改善し、また、その視力改善効果を確実に長期維持可能な薬剤の開発が求められていた。

本剤は、nAMD 患者を対象に、海外では 2010 年 10 月より臨床試験が開始され、海外第 I 相試験（C-10-083 試験）、海外第 II 相試験（C-12-006 試験）、国際共同第 III 相試験（C001 試験）及び海外第 III 相試験（C002 試験）において有効性及び安全性が確認された。また、国際共同第 II 相試験（E003 試験）及び国際共同第 III 相試験（C001 試験）において、血清中薬物濃度推移に日本人と白人との間に明らかな違いはなく、日本人と全集団で本剤の有効性及び安全性に大きな違いはみられないことが確認された。

これらの臨床試験成績に基づき、米国では 2019 年 10 月、欧州では 2020 年 2 月に承認され、本邦では 2020 年 3 月、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能・効果とする製造販売承認を取得した。

<糖尿病黄斑浮腫>

糖尿病黄斑浮腫（DME）は、糖尿病網膜症を基礎疾患として、網膜の毛細血管瘤や毛細血管の透過性亢進により血漿成分が網膜内に貯留し、黄斑部組織に浮腫が生じて視力障害を来す疾患である。DME に対する治療には、VEGF 阻害薬及びステロイド薬等による薬物治療、レーザー光凝固、並びに硝子体手術があるが、中心窩を含む DME に対しては VEGF 阻害薬を第一選択とすることが推奨されている（日本糖尿病眼学会 2020）。DME の治療も nAMD と同様、長期にわたり、頻回の来院及び硝子体内投与は患者、介護者、医療関係者にとって大きな負担で、治療アドヒアランスの低下とそれに伴う視力予後の悪化につながることから、既存薬より少ない投与頻度と観察頻度で有効性が期待できる本剤の DME 治療薬としての開発を計画した。

海外では 2018 年 7 月より国際共同第 III 相試験（B2301 試験）及び外国第 III 相試験（B2302 試験）が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認された。また、国際共同第 III 相試験（B2301 試験）では、日本人と日本人以外で一貫した本剤の有効性が示され、日本人と全集団で本剤の安全性に大きな違いはみられなかった。

以上の結果に基づき、欧州では 2022 年 3 月に、米国では 2022 年 5 月に承認され、本邦では 2022 年 6 月、「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果とする製造販売承認事項の一部変更承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的特性

- ①本剤は、VEGF-A の受容体結合部位に結合することにより、血管内皮細胞表面に発現する受容体（VEGF受容体1及びVEGF受容体2）へのVEGF-Aの結合を阻害すると考えられる。（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- ②中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対しては、4週ごとに、最初に3回、その後は、12週ごとに1回、硝子体内に投与する注射剤である。（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- ③nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤の視力改善効果はアフリベルセプトに対して非劣性であることが検証された。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ④糖尿病黄斑浮腫に対しては、6週ごとに1回、連続5回（導入期）硝子体内投与（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12週ごとに1回、硝子体内に投与する注射剤である。（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）
- ⑤DME患者を対象とした第Ⅲ相試験において、本剤の視力改善効果はアフリベルセプトに対して非劣性であることが検証された。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- ⑥重大な副作用として、眼障害（眼内炎、眼内炎症、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離、網膜裂孔、網膜血管炎、網膜血管閉塞）、動脈血栓塞栓症（脳卒中、心筋虚血）があらわれることがある。（「Ⅷ-8.副作用」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

- ①本剤は組換え一本鎖抗体フラグメントであり、既存のVEGF阻害薬と比べて分子量が小さく、既存薬より10～20倍高いモル濃度での投与が可能となっている。（「II-4. 分子式及び分子量」、「II-5. 化学名（命名法）又は本質」の項参照）
- ②薬液調製における煩雑な作業が簡略化でき、医療現場の負担を軽減することが可能なプレフィルドシリンジ製剤である。（「IV-1. (1) 剤形の区別」の項参照）

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資料：ベオビュを適正にご使用いただくために（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：ベオビュによる治療を受ける患者さまへ（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I-6.RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2021年10月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
眼内炎症 眼内炎 眼圧上昇 網膜色素上皮裂孔 網膜剥離及び網膜裂孔 網膜血管炎及び網膜血管閉塞 網膜動脈血栓事象	眼以外の動脈血栓塞栓事象	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（CRTH258A1401）
3. 有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ベオビュ®硝子体内注射用キット 120mg/mL
(2) 洋名	BEOVU® kit for intravitreal injection 120mg/mL
(3) 名称の由来	「Beautiful」（美しい）＋「Vision」（視力、視野、景色）から命名した。
II-2. 一般名	
(1) 和名（命名法）	ブロールシズマブ（遺伝子組換え）（JAN）
(2) 洋名（命名法）	Brolucizumab (Genetical Recombination)（JAN） brolucizumab (INN)
(3) ステム	ヒト化モノクローナル抗体：-zumab
II-3. 構造式又は示性式	<p>アミノ酸配列</p> <pre> MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQK PGKAPKLLIY LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF TISRDNKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWQGGLTV SS </pre>
II-4. 分子式及び分子量	<p>分子式：C₁₁₆₄H₁₇₆₈N₃₁₀O₃₇₂S₈ 分子量：約 26,300（理論分子量）</p>
II-5. 化学名（命名法）又は本質	<p>本質：ブロールシズマブは、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。ブロールシズマブは、252個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。</p>
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	<p>略号：BRO 記号番号（開発コード）：RTH258</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微褐黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 pH 6.4～7.2

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	-60℃未満	ポリエチレン テレフタレー ト共重合体製 ボトル	—	規格内
加速試験	5℃		6ヵ月	規格内
苛酷試験	25℃/60%RH		3ヵ月	純度が低下した (規格外)

測定項目：性状、pH、類縁物質、生物活性、含量など

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法
定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

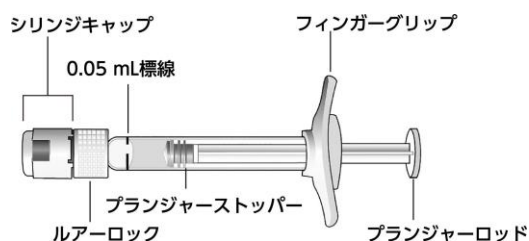
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、プレフィルドシリンジ製剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

外観：



性状：無色～微褐黄色の澄明又はわずかに混濁した液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

浸透圧：240～340 mOsm/kg
pH：7.0～7.4

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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rol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rol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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、電荷異性体等

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	シリンジ（ブリスター包装、紙箱包装）	24 ヶ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		6 ヶ月	純度が低下した（規格外）
光安定性試験	120 万 Lux・h, ≥200W・h/m ²	シリンジ	—	純度が低下した（規格外）

測定項目：性状、pH、類縁物質、生物活性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 キット

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

部品	原材料
ガラスシリンジ	ホウケイ酸ガラス
プランジャーstopper	ブロモブチルゴム（フッ素樹脂コーティング）
シリンジキャップ	ブロモブチルゴム
	ポリプロピレン
	ポリカーボネート

IV-11. 別途提供される資材類

特になし

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

(解説)

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (C002 試験) において、プロルシズマブの中心窩下脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う加齢黄斑変性に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能又は効果を「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」と設定した。C001 試験及び C002 試験ともに、すべての CNV 病変サブタイプを対象としいずれにおいても有効性が確認されたことから、CNV 病変サブタイプに制限は設けなかった。

<糖尿病黄斑浮腫>

糖尿病黄斑浮腫 (DME) に伴う視力障害を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (B2302 試験) において、プロルシズマブの有効性及び安全性が確認されたことから、効能又は効果を「糖尿病黄斑浮腫」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

<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>

本剤による治療が必要のない患者に対して本剤が安易に投与されないよう、類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

プロルシズマブ (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。

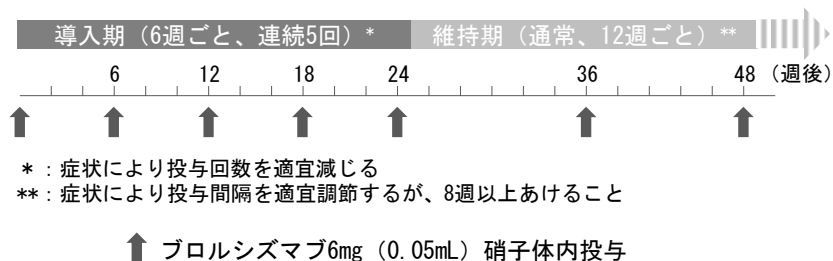


* : 4週ごと、連続3回 ** : 症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること

↑ プロルシズマブ6mg (0.05mL) 硝子体内投与

<糖尿病黄斑浮腫>

ブrol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。



(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

滲出型加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象に実施した第I相試験（C-10-083試験）で、1ヵ月目の中心サブフィールド厚（CSFT）のベースラインからの変化量の群間差（本剤群ーラニビズマブ 0.5mg 群）において本剤 6mg 群、4.5mg 群のラニビズマブ 0.5mg 群に対する非劣性が示され、本剤のいずれの用量でも安全性の懸念はみられなかったことから、以降の臨床試験では本剤 6mg を検討することとした。

第II相試験（C-12-006試験）では、本剤 6mg（4週ごとに3回投与後、8週ごとに3回投与、12週ごとに1回投与）のアフリベルセプト 2mg（4週ごとに3回投与後、8週ごとに5回投与）に対する非劣性が示された。本剤 6mg 群では8週ごと投与から12週ごと投与に変更後も、約半数の患者が追加治療を要することなく、改善した視力を維持した。これらの結果より、本剤 4週ごとの投与を3回導入投与した後、維持期は12週ごとの投与を基本とした上で、疾患活動性（DA）の発現状況に応じて8週ごと投与も可能な投与レジメンとした。

第III相試験（C001試験及びC002試験）では、本剤 6mg 群において、48週目までDAを発現せず12週ごと投与が可能であった患者の割合は約半数であり、8週ごと投与への切替えが必要となる患者の多くは、12週ごとの投与期間の初回DA評価でその必要性が判断され、治療開始早期にDAがみられない場合には、長期にわたり12週ごとの投与が可能であることが示された。DA発現状況は、アフリベルセプト 2mg 群と比べて本剤 6mg 群で少なく、患者の状況に応じて投与間隔を12週ごと又は8週ごとに調整する本剤 6mg 群のほうが、維持期において長い投与間隔で疾患をコントロール可能であることが示唆された。以上より、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する用法及び用量は、「ブrol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。」こととし、また、維持期に8週未満の間隔での投与経験がないため安全性を考慮し、「なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。」と設定した。

<糖尿病黄斑浮腫>

本剤のDMEに対する用法及び用量は、DME患者を対象とした第III相試験（B2301試験及びB2302試験）の結果に基づき設定した。

B2301試験及びB2302試験において、本剤 6mg を6週ごとに5回導入投与後、維持投与として12週ごと投与を基本としDAに応じて8週ごと投与も可能とする用法で投与した結果、主要評価項目である52週時のBCVAのベースラインからの変化量について、DME治療薬として国内外で広く使用されているアフリベルセプト 2mg（4週ごとに5回投与後、8週ごとに投与）に対する非劣性が検証された。またB2301試験で本剤 3mg 群と6mg 群の用量反応関係を検討した結果、6mg 群で視力の改善、12週ごと投与が継続可能な患者の割合、解剖学的所見のCSFT、網膜下液（SRF）や網膜内滲出液（IRF）の有無等の全般的な項目で、52週時までの期間を通じて、3mg 群と比べてより高い有効性が示され、用量反応関係が認められた。

投与間隔については、B2301試験及びB2302試験で本剤 6mg を6週ごとに5回導入投与した結果、導入期に速やかな視力の改善、解剖学的所見の改善（CSFT、SRFやIRFの有無）が認められ、かつ導入投与完了後の28週時にも改善は維持されたことから、6週ごとに5回の導入投与は適切であると考え

た。B2301 試験及び B2302 試験での本剤 6mg 群の被験者は、6 週ごとに 5 回導入投与した後、それぞれ 55.1%、50.3%の被験者が 52 週まで 12 週ごと投与を継続可能と推定された。維持投与として 12 週ごと投与を基本とし、DA に応じて 8 週ごと投与も可能とすることで、視力の改善、解剖学的所見の改善は 52 週まで維持された。

また、より柔軟な導入期の用法を設定できる可能性を検討するため、B2301 試験及び B2302 試験の 52 週時までのデータを用いて事後解析を実施した結果、BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間、BCVA 又は CSFT の効果が安定するまでの期間から、一部の患者では導入投与は連続 5 回よりも少ない回数でも有効性が認められた。

以上より、本剤の DME に対する用法及び用量は、「ブロールシズマブ（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。」と設定した。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈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]

（解説）

- 7.1 臨床試験において両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え記載した。
- 7.2 nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験において本剤投与後 96 週まで 12 週間間隔投与で維持できた被験者は約半数であったことを踏まえ、維持期においては、定期的に視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下、網膜色素上皮）を含む解剖学的所見の変化に基づき疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を 8 週とすること等を考慮する旨の注意を設定した。
- 7.3 DME 患者を対象とした B2301 試験及び B2302 試験において、本剤投与後 52 週までのデータを用いて事後解析を実施した結果、一部の患者では導入投与は連続 5 回よりも少ない回数でも有効性が認められたことを踏まえ、治療反応性に応じた投与回数を考慮する旨の用法及び用量に関連する注意を設定した。また、B2301 試験及び B2302 試験において、本剤投与後 52 週まで 12 週間隔投与で維持できた被験者は約半数であったことを踏まえ、維持期においては、定期的に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疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を 8 週とすること等を考慮する旨の注意を設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性＞

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料 区分
海外 第Ⅰ相試験	C-10-083	nAMD患者 194例 本剤 0.5mg:10 本剤 3mg:35 本剤 4.5mg:48 本剤 6mg:40 ラニビズマブ:61	多施設共同、 二重遮蔽、 ランダム化、 単回漸増投与、 並行群間比較/ラニ ビズマブ対照	安全性 有効性 薬物動態 免疫原性	本剤 0.5、3、4.5、6mg 又はラニビズマブ 0.5mg を単回投与	評価
海外 第Ⅱ相試験	C-12-006	nAMD患者 89例 本剤 6mg:44 AFL2mg:45	多施設共同、 二重遮蔽 ランダム化、 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性	本剤群：6 mg/4週ごと3 回+8週ごと3回+12週 ごと1回投与 AFL群：2 mg/4週ごと3 回+8週ごと5回投与 (56週間)	評価
海外 第Ⅱ相試験	C-13-001	nAMD 52例 各コホート 本剤:10 ラニビズマブ:3	多施設共同 単遮蔽 ランダム化 2ステージ4コホ ート/ラニビズマブ 対照	有効性 安全性	本剤群：Day0に、1.2 mg/10 μ L(コホート1)、 又は0.6mg/10 μ L(コホ ート3)を硝子体内注射、又 は1mg/8.3 μ L(コホ ート2)、又は0.5 mg/8.3 μ L (コホート4)を16分間か けて硝子体内注入、その 後、Day28に6mg/50 μ L (全コホート)を1回硝子 体内注射 ラニビズマブ群：Day0及 びDay28に0.5mg/50 μ Lを 各1回硝子体内注射(全コ ホート)	参考
国際共同 第Ⅱ相試験	E003	nAMD患者 50例 (日本人26例) 本剤 3mg：25(13) 本剤 6mg：25(13)	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較	薬物動態 安全性 免疫原性	本剤 3mg又は6mgを4 週ごと3回投与 (12週間)	評価
国際共同 第Ⅲ相試験	C001	nAMD患者 1,078例 (日本人154例) 本剤 3mg:358(41) 本剤 6mg:360(60) AFL2mg:360(53)	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	本剤 3 mg、6 mg 群：4 週ごと3回+12週ごと (DAを認めた場合は8 週ごと)投与 AFL群：2mgを4週ご と3回+8週ごと投与 (96週間)	評価
海外 第Ⅲ相試験	C002	nAMD患者 739例 本剤 6mg:370 AFL2mg:369	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	本剤群：6 mgを4週ご と3回+12週ごと(DA を認めた場合は8週ご と)投与 AFL群：2mgを4週ご と3回+8週ごと投与 (96週間)	評価
海外 第Ⅲ相試験	A2301E1 (C001の 継続試験)	C001試験(96週間) を完了したnAMD患者 150例 本剤 6mg:107 AFL2mg:43	多施設共同 二重遮蔽 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性 PK 免疫原性	本剤群：6mgを8週ごと 2回投与+12週ごと(DA を認めた場合は8週ご と)1回投与 AFL群：2mgを8週ご と3回投与 (24週間)	評価
海外 第Ⅲb相試験	A2309	nAMD患者 14例	多施設共同 非遮蔽	安全性 (心電図)	本剤 6mgを単回投与	参考

AFL：アフリベルセプト

<糖尿病黄斑浮腫>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与 (投与期間)	資料 区分
国際共同 第Ⅲ相試験	B2301	DME患者 566例 (日本人 61例) 本剤 3mg:190 (20) 本剤 6mg:189 (19) AFL2mg:187 (22)	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性 免疫原性	本剤 3 mg、6 mg 群：6週ごと 5回+12週ごと (DAを認めた場合は8週ごと) 硝子体内注射 AFL群：2mgを4週ごと 5回+8週ごと 硝子体内注射 (96週間)	評価
海外 第Ⅲ相試験	B2302	DME患者 360例 本剤 6mg:179 AFL2mg:181	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL対照	有効性 安全性 薬物動態 免疫原性	本剤群：6 mgを6週ごと 5回+12週ごと (DAを認めた場合は8週ごと、76週時に疾患安定性を認めた場合は以降の投与間隔を4週間延長) 硝子体内注射 AFL群：2mgを4週ごと 5回+8週ごと 硝子体内注射 (96週間)	評価

AFL：アフリベルセプト

(2) 臨床薬理試験

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

単回硝子体内投与試験 (C-10-083 試験、外国人のデータ)¹⁾

外国人 nAMD 患者 133 例を対象に、本剤 0.5mg、3mg、4.5mg、6mg 単回投与時の安全性と忍容性を検討した結果、本剤との関連ありと判断された有害事象は、4.5mg 群で 47 例中 1 例 (2.1%) に虹彩炎及び硝子体炎、6.0mg 群で 44 例中 1 例 (2.3%) に虹彩炎が認められた。0.5mg 群 (11 例) 及び 3.0mg 群 (31 例) での発現はなかった。本剤投与手技との関連ありと判断された有害事象の発現率は、0.5mg 群 0% (0/11 例)、3.0mg 群 16.1% (5/31 例)、4.5mg 群 12.8% (6/47 例)、6.0mg 群 15.9% (7/44 例) で、おもな事象 (いずれかの投与群で 2 例以上に発現) は、結膜出血 (3.0mg 群 3 例、4.5mg 群 2 例、6.0mg 群 6 例)、眼痛 (4.5 mg 群 2 例、6.0 mg 群 1 例) であった。本剤との関連ありと判断された重篤な有害事象はなく、本剤投与手技との関連ありと判断された重篤な有害事象は、6.0mg 群で 1 例に視力低下が認められた。そのほか、臨床検査、バイタルサイン (血圧、脈拍数)、及び眼科学的検査で新たな安全性上の懸念は認められなかった。以上の結果から、本剤の忍容性は良好であると考えられた。

注) 本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して承認されている用法及び用量は、「プロルシズマブ (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。」である。

(3) 用量反応探索試験

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

1) 海外第 I 相試験 (C-10-083 試験、外国人のデータ)¹⁾

1 ヶ月目の CSFT のベースラインからの変化量の群間差 (本剤群-ラニビズマブ 0.5mg 群) において、本剤 6mg 群、4.5mg 群のラニビズマブ 0.5mg 群に対する非劣性が示され、いずれの本剤の用量でも安全性の懸念はみられなかったことから、以降の臨床試験での本剤の用量は 6mg で検討することと決定された。

目的	nAMD 患者を対象に、本剤の単回硝子体内投与後の安全性、忍容性、有効性をラニビズマブと比較する。
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、単回漸増投与、並行群間比較試験
対象	nAMD 患者 194 例 本剤 0.5mg:10、本剤 3mg:35、本剤 4.5mg:48、本剤 6mg:40、ラニビズマブ:61
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢 50 歳以上 ● 被験眼が以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・未治療で活動性の脈絡膜新生血管 (CNV) を有する ・病変サブタイプ (predominantly classic 型、minimally classic 型、occult 型) の病変面積が 30mm² を下回る ・CNV 領域が全病変面積の 50% を上回る ・CNV が minimally classic 型又は occult 型の場合、未治療又は活動性である ・CSFT が 340µm を上回り、かつ網膜下液 (SRF) の確認、又は網膜嚢胞変化が認められる ・最高矯正視力 (BCVA) が可読文字数 73~34 文字
試験方法	本剤 0.5mg、3.0mg、4.5mg、6.0mg、又はラニビズマブ 0.5mg を単回硝子体内投与した。
主要評価項目	本剤 4.5mg 群、6.0mg 群、及びラニビズマブ群での、スペクトラルドメイン光干渉断層計による、1 ヶ月目の CSFT のベースラインからの変化量
副次評価項目	効果持続期間 (ランダム化から、治験実施計画書に基づき治験責任医師及び治験分担医師の判断により標準治療を開始するまでの期間)
結果	<p>[有効性]</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>1 ヶ月目の CSFT のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤群-ラニビズマブ 0.5mg 群) は、本剤 6mg 群で 19.40 (90%信頼区間 (CI) : -9.00, 47.80) µm、本剤 4.5mg 群では 22.86 (90%CI : -9.28, 54.99) µm であり、いずれの 90%CI の下限値も非劣性限界値の -40µm を上回り、本剤 6mg 群及び 4.5mg 群のラニビズマブ 0.5mg 群に対する非劣性が示された。 (次測値は last observation carried forward (LOCF) 法を用いて補完した)</p> <p><u>副次評価項目</u></p> <p>Kaplan-Meier 法に基づく効果持続期間 [中央値 (90% CI)] は、本剤 3.0mg 群で 75.0 (60.0, 75.0) 日、4.5mg 群で 67.5 (60.0, 75.0) 日、6.0mg 群で 75.0 (60.0, 120.0) 日、ラニビズマブ群で 45.0 (45.0, 60.0) 日であり、本剤 3mg 以上の用量群でラニビズマブ 0.5mg 群と比べて長かった。</p> <p>[安全性]</p> <p>治験薬との関連ありと判断された有害事象発現率は、本剤 4.5mg 群で 2.1% (1/47 例)、6mg 群で 2.3% (1/44 例) 及びラニビズマブ群で 3.3% (2/61 例) であり、本剤 0.5mg 群及び 3.0mg 群での発現はなかった。治験薬投与手技との関連ありと判断された有害事象発現率は、本剤 3.0mg 群で 16.1% (5/31 例)、4.5mg 群で 12.8% (6/47 例)、6mg 群で 15.9% (7/44 例)、ラニビズマブ群で 6.6% (4/61 例) であり、本剤 0.5mg 群での発現はなかった。</p> <p>主な副作用は、結膜出血 [本剤 3mg 群 3 例 (9.7%)、4.5mg 群 2 例 (4.3%)、6mg 群 6 例 (13.6%)、ラニビズマブ群 1 例 (1.6%)、眼痛 [本剤 4.5mg 群 2 例 (4.3%)、6mg 群 1 例 (2.3%)] で、重篤な副作用は本剤 6mg 群の 1 例に視力低下が認められた。</p>

注) 本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して承認されている用法及び用量は、「プロルシズマブ (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。」である。

2) 海外第Ⅱ相試験 (C-12-006 試験、外国人のデータ)^{3),4)}

12 週時の BCVA のベースラインからの変化量において、本剤 6mg (4 週ごとに 3 回投与後、8 週ごとに 3 回、12 週ごとに 1 回投与) のアフリベルセプト 2mg (4 週ごとに 3 回投与後、8 週ごとに 5 回投与) に対する非劣性が示された。本剤を 4 週ごとに 3 回導入投与した後、12 週ごとの投与を基本とした上で、DA 発現状況に応じて 8 週ごとの投与も可能な 12 週ごと/8 週ごとの投与レジメンの有効性及び安全性が示された。

目的	12 週時 (導入投与終了 4 週後) の本剤 6mg の有効性と安全性について、アフリベルセプト 2mg と比較する
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験
対象	nAMD 患者 89 例 本剤 6mg:44、アフリベルセプト 2mg:45
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢 50 歳以上 ● 被験眼が以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・未治療で活動性の CNV を有する ・蛍光眼底検査で漏出が確認でき、光干渉断層計で SRF、網膜内滲出液 (IRF) 又は網膜色素上皮下液が確認できる ・中心窩下又は傍中心窩下に病変を有する ・CNV 領域が全病変面積の 50% を上回る ・BCVA が ETDRS* 可読文字数 73~23 文字 <p>* : ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study</p>
試験方法	本剤 6mg 又はアフリベルセプト 2mg を、導入投与として 4 週ごとに 3 回投与した後、本剤群は 8 週ごとに 3 回、12 週ごとに 1 回投与 (遮蔽性維持のためにシヤム注射を 40 及び 48 週時に実施) し、アフリベルセプト群は 8 週ごとに 5 回、硝子体内投与 (遮蔽性維持のためにシヤム注射を 44 週時に実施) した。
主要評価項目	12 週時の BCVA のベースラインからの変化量
主要な副次評価項目	16 週時の BCVA のベースラインからの変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 各評価時点の BCVA のベースラインからの変化量 ● 各評価時点での CSFT 及び CSFT のベースラインからの変化量
結果 〔有効性〕	<p>主要評価項目</p> <p>12 週時の BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤群で 5.75 文字、アフリベルセプト群で 6.89 文字であった。群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) は -1.13 (80%CI : -4.19, 1.93) 文字であり、アフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が示された (非劣性限界値 : 80%CI の下限 -5 文字)。</p> <p>副次評価項目</p> <p>16 週時の BCVA のベースラインからの変化量の最小二乗平均は、本剤群で 6.04 文字、アフリベルセプト群で 6.62 文字であり、群間差 (80%CI) は -0.58 (-3.72, 2.56) 文字で、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性が示された。</p> <p>8 週ごとの投与期間 (16~40 週) において、各評価時点での BCVA のベースラインからの変化量は群間で差はみられなかったが、CSFT は、アフリベルセプト群と比べて本剤群で一貫して大きく減少し、最小二乗平均の群間差は -16.09µm (20 週) から -33.63µm (32 週) で推移した。 (BCVA の欠測値は LOCF 法を用いて補完した)</p>
〔安全性〕	<p>眼の副作用のうち、治験薬との関連ありと判断された事象の発現率は、本剤群で 9.1% (4/44 例)、アフリベルセプト群で 2.2% (1/45 例) であり、治験薬投与手技との関連ありと判断された事象は、本剤群で 25.0% (11/44 例)、アフリベルセプト群で 24.4% (11/45 例) であった。主な副作用は、本剤群で結膜出血 5 例 (11.4%)、硝子体出血 2 例 (4.5%) 等で、アフリベルセプト群で結膜出血 7 例 (15.6%)、眼の異物感、眼痛及び眼圧上昇各 2 例 (4.4%) であった。また、本剤群及びアフリベルセプト群における眼以外の副作用発現率は、2.3% (1/44 例) 及び 2.2% (1/45 例) であった。重篤な副作用 (死亡例を含む) は、本剤群で眼圧上昇 1 例及び心筋虚血 1 例 (死亡) であった。</p>

注) 本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して承認されている用法及び用量は、「プロルシズマブ (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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

①国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験) ^{4), 5), 6), 7)}

目的	48週時のBCVAのベースラインからの変化量に関して、本剤のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。													
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験													
対象	nAMD患者1,078例(うち、日本人154例) 本剤3mg:358(41)、本剤6mg:360(60)、アフリベルセプト2mg:360(53)													
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢50歳以上 ● 被験眼が以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療で活動性のCNVを有する ・ CNV領域が全病変面積の50%を上回る ・ 網膜内又は網膜下の滲出液が中心サブフィールドに及んでいる ・ BCVAがETDRS可読文字数78~23文字 													
試験方法	<p>本剤3mg、6mg又はアフリベルセプト2mgを、導入期として4週ごとに3回投与した後、維持期として本剤群は12週ごと(DA^{注1)}ありと判断された場合には、8週ごとに変更可能)、アフリベルセプト群は8週ごとに96週まで硝子体内投与した。</p> <p>注1) DA(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。</p>													
主要評価項目	48週時のBCVAのベースラインからの変化量													
最も重要な副次評価項目	36~48週目のBCVAのベースラインからの平均変化量													
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 48週及び96週まで12週ごとの投与継続可能な患者割合 ● 各評価時点のBCVAのベースラインからの変化量 ● 各評価時点のCSFTのベースラインからの変化量 ● 16週時にDAを発現し、8週ごとの投与へ切替えが必要な患者割合 ● 病変の形態学的評価 [CNV病変サイズ、CNV、IRF又はSRF、網膜色素上皮(RPE)下の滲出液のある患者割合等] ● 視覚機能についてのアンケート(VFQ-25)合計スコアのベースラインからの変化量 													
解析計画	<p>最大の解析対象集団(FAS)は、ランダム化された患者のうち、治験薬が1回以上投与された患者で、Intention-to-treat(ITT)の原則に従い、ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。</p> <p>主要評価項目及び副次評価項目はFASを解析対象集団とし、投与群、ベースラインのBCVA区分(55文字以下、56~70文字、71文字以上)、年齢区分(75歳未満、75歳以上)を固定効果とした分散分析(ANOVA)を行い、投与群間差(本剤群-アフリベルセプト群)の両側95%CIの下限値が非劣性限界値の-4文字より大きい場合に、アフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が示されるものとした。BCVAの欠測値はLOCF法を用いて補完した。ベースライン後の測定値がない患者では、ベースライン値を用いることとし、治験薬投与中止後も試験を継続した患者では、治験薬以外のVEGF阻害薬を使用した時点で被験眼での有効性評価打ち切りとして、打ち切り直前のデータを用いた。</p> <p>安全性評価はランダム化された患者のうち、治験薬が1回以上投与された患者である安全性解析対象集団を対象に実施した。万が一、2種類以上の治験薬が投与された場合には、44週目までに最も多く投与された治験薬群で評価した。</p>													
結果	有効性	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>48週時のBCVAのベースラインからの変化量(最小二乗平均±標準誤差)は、本剤3mg群で6.1±0.69文字、アフリベルセプト群で6.8±0.69文字で、群間差(本剤群-アフリベルセプト群) -0.6(95%CI: -2.5, 1.3)、本剤6mg群で6.6±0.71文字、アフリベルセプト群で6.8±0.71文字で、群間差(本剤群-アフリベルセプト群)は-0.2(95%CI: -2.1, 1.8)文字で、95%CIの下限値は-4文字を上回り、アフリベルセプトに対する本剤3mg及び6mgの非劣性が検証された(本剤3mg群 p=0.0003、本剤6mg群 p<0.0001、ANOVA)。</p> <p><u>48週時のBCVAのベースラインからの変化量の群間差(本剤群-アフリベルセプト群)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤3mg群 (n=358)</th> <th>本剤6mg群 (n=360)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均(標準誤差)</td> <td>-0.6文字(0.98)</td> <td>-0.2文字(1.00)</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>-2.5, 1.3</td> <td>-2.1, 1.8</td> </tr> <tr> <td>片側p値(ANOVA)</td> <td>0.0003</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>欠測値はLOCF法を用いて補完した</p>		本剤3mg群 (n=358)	本剤6mg群 (n=360)	最小二乗平均(標準誤差)	-0.6文字(0.98)	-0.2文字(1.00)	95%CI	-2.5, 1.3	-2.1, 1.8	片側p値(ANOVA)	0.0003	<0.0001
	本剤3mg群 (n=358)	本剤6mg群 (n=360)												
最小二乗平均(標準誤差)	-0.6文字(0.98)	-0.2文字(1.00)												
95%CI	-2.5, 1.3	-2.1, 1.8												
片側p値(ANOVA)	0.0003	<0.0001												

最も重要な副次評価項目

36～48 週目の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、本剤 3mg 群で 6.2 文字、本剤 6mg 群で 6.7 文字、アフリベルセプト群で 6.7 文字で、群間差は、本剤 3mg 群-アフリベルセプト群で-0.5 文字（95%CI：-2.4, 1.3）、本剤 6mg 群-アフリベルセプト群は 0.0（95%CI：-1.9, 1.9）文字で、95%CI の下限値は-4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する本剤 3mg 及び 6mg の非劣性が検証された（本剤 3mg p=0.0001、本剤 6mg 群 p<0.0001、ANOVA）。

36～48 週目の BCVA のベースラインからの変化量の群間差（本剤群-アフリベルセプト群）

	本剤 3mg 群 (n=358)	本剤 6mg 群 (n=360)
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.5 文字 (0.95)	0.0 文字 (0.96)
95%CI	-2.4, 1.3	-1.9, 1.9
片側 p 値 (ANOVA)	0.0001	<0.0001

欠測値は LOCF 法を用いて補完した

その他の副次評価項目

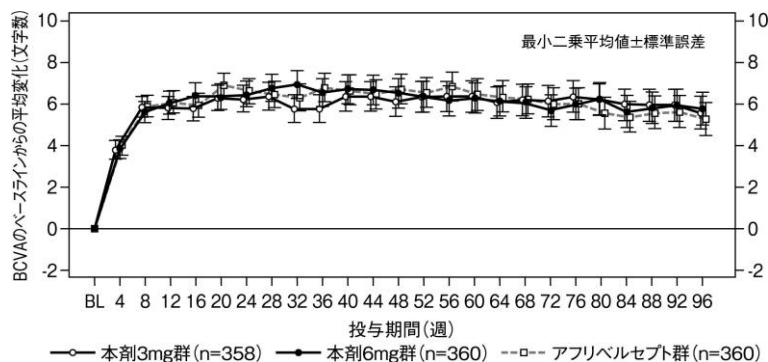
● 48 週及び 96 週まで 12 週ごとの投与継続可能な患者割合

本剤 3mg 群において、48 週時で 49.4%、96 週時で 39.7%、本剤 6mg 群において、48 週時で 55.6%、96 週時で 45.4%の患者が 12 週ごとの投与を維持するなかで視力改善が達成された。導入期直後に 12 週ごとの投与が適切とされた患者のうち、48 週目まで 12 週ごとの投与を維持した割合は、本剤 3mg 群で 80.9%、本剤 6mg 群で 85.4%、48 週時点で 12 週目の投与間隔を維持していた患者のうち、96 週目まで投与間隔を維持した割合は、本剤 3mg 群で 80.5%、本剤 6mg 群で 81.5%と推定された。

● 各評価時点の BCVA のベースラインからの変化量の推移

いずれの投与群においても、4 週時で大きく改善がみられ、12 週目まで徐々に改善し、48 週目まで一定に推移し、48～96 週目ではわずかな減少がみられた。BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合は、本剤 3mg 群において、48 週時で 25.2%、96 週時で 32.6%、本剤 6mg 群において、48 週時で 33.6%、96 週時で 34.2%であった。

96 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS)



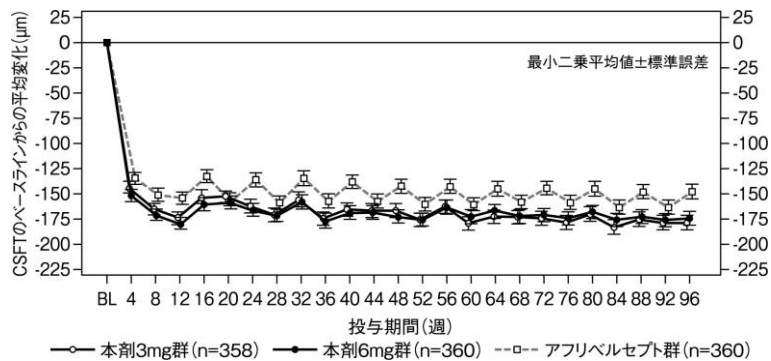
BCVA の改善及び悪化の割合

	週	本剤 3mg 群 (n=358)	本剤 6mg 群 (n=360)	アフリベルセプト群 (n=360)
BCVA15 文字以上増加又は 48 文字以上の患者割合	48	25.2%	33.6%	25.4%
	96	32.6%	34.2%	27.0%
BCVA15 文字以上減少した患者割合	48	5.9%	6.4%	5.5%
	96	8.6%	8.1%	7.4%

欠測値は LOCF 法を用いて補完した

- 各評価時点の CSFT のベースラインからの変化量
いずれの投与群においても、CSFT のベースラインからの変化量は、4 週時で大きく減少が認められ、その後 96 週目まで維持された。

96 週目までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS)



欠測値は LOCF 法を用いて補完した

- 16 週時に DA*を発現し、8 週ごとの投与へ切替えが必要な患者割合
本剤 6mg 群 24.0%で、アフリベルセプト群の 34.5%に比べて有意に低いことが示された (片側 $p = 0.0013$, Logistic 回帰)。また、本剤 3mg 群 28.1%で、アフリベルセプト群に比べて低かったが、有意差はみられなかった。

* : BCVA の 5 文字以上の低下 (ベースラインとの比較)、BCVA の 3 文字以上の低下及び CSFT の 75μm 以上の増加 (12 週との比較)、加齢黄斑変性 (AMD) の活動に起因した BCVA の 5 文字以上の低下 (12 週との比較)、網膜内嚢胞/RPE の発現もしくは悪化 (12 週との比較) で DA を評価した。

- 病変の形態学的評価
各評価時点 (12、48 及び 96 週時) における CNV 病変サイズは、いずれの投与群でもベースラインから減少し、CNV を有する患者割合は、アフリベルセプト群と比較して本剤群で少なかった。
また、以下の通り、48 週時でアフリベルセプト群と比較して本剤群で病変の改善傾向がみられた。

16 週時及び 48 週時における IRF、SRF 又は RPE 下の滲出液のある患者割合

	週	本剤 3mg 群 (n=358)	アフリベルセプト群 (n=360)	群間差 (95%CI) p 値
		本剤 6mg 群 (n=360)		
IRF 又は SRF を認めた 患者割合 (%)	16	41.8	52.0	-10.2 (-17.3, -2.8) $p=0.0030^a)$
		33.9	52.2	-18.2 (-25.3, -10.9) $p<0.0001^a)$
	48	34.1	44.7	-10.5 (-17.4, -3.3) $p=0.0020^a)$
		31.2	44.6	-13.5 (-20.7, -6.1) $p=0.0001^a)$
RPE 下の滲出 液のある 患者割合 (%)	16	19.8	26.3	-6.5 (-11.8, -1.1) $p=0.0271^b)$
		18.7	27.3	-8.6 (-14.4, -2.9) $p=0.0030^b)$
	48	16.9	20.9	-4.0 (-9.4, 1.4) $p=0.1538^b)$
		13.5	21.6	-8.1 (-13.6, -2.7) $p=0.0035^b)$

a) 優越性検定に対する片側 p 値 : Logistic 回帰

b) 優越性検定に対する両側 p 値 : Logistic 回帰

- VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量
VFQ-25 を用いた患者報告アウトカムについて、本剤群はベースラインに比べていずれの評価時点においても改善が示された。12 項目の下位尺度*改善スコアは、ベースラインからの変化量に群間で大きな違いはみられなかった。

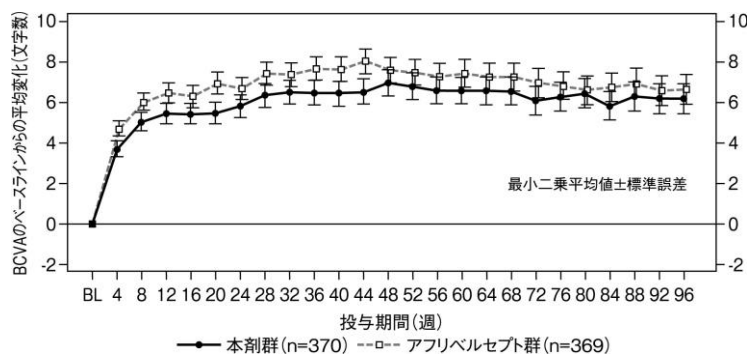
* : 一般的な視覚、眼痛、近方視の作業、遠方視の作業、社会的機能、精神的健康、役割の困難さ、依存状態、運転、色覚、周辺視力

安全性	<p>48 週 本剤 3mg 群、本剤 6mg 群及びアフリベルセプト群における眼の副作用発現率は、22.3% (80/358 例)、22.2% (80/360 例) 及び 17.8% (64/360 例) であった。発現率が最も高かった副作用は、[治験薬と関連あり] として、本剤群ではぶどう膜炎 (本剤 3mg 群：1.1%、6mg 群：1.7%、アフリベルセプト群：0%、以下同順)、アフリベルセプト群では、網膜色素上皮裂孔 (0.8%、1.4%、0.8%) であった。[治験薬投与手技と関連あり] として最も高かった副作用は、いずれの群も結膜出血 (7.5%、5.6%、4.4%) であった。本剤 3mg 群、本剤 6mg 群及びアフリベルセプト群における眼以外の副作用は 0.6% (2/358 例)、0.3% (1/360 例) 及び 1.1% (4/360 例) であった。重篤な副作用は、[治験薬と関連あり] として、ぶどう膜炎 (1 例、2 例、0 例)、網膜動脈血栓症 (0 例、1 例、0 例)、増殖性網膜症 (0 例、1 例、0 例)、硝子体炎 (0 例、1 例、0 例)、網膜動脈閉塞 (1 例、0 例、0 例)、黄斑円孔 (0 例、0 例、1 例)、眼内炎 (2 例、0 例、0 例) であった。[治験薬投与手技との関連あり] として、網膜剥離 (1 例、0 例、0 例)、黄斑円孔 (0 例、0 例、1 例)、眼内炎 (2 例、2 例、0 例) であった。</p> <p>96 週 本剤 3mg 群、本剤 6mg 群及びアフリベルセプト群における眼の副作用発現率は、27.1% (97/358 例)、26.9% (97/360 例) 及び 21.4% (77/360 例) であった。発現率が最も高かった副作用は、[治験薬と関連あり] として、本剤群ではぶどう膜炎 (1.4%、1.7%、0%)、アフリベルセプト群では、網膜色素上皮裂孔 (0.8%、1.4%、0.8%) 及び網膜出血 (0%、0.6%、0.8%) であった。[治験薬投与手技と関連あり] として最も高かった副作用は、いずれの群も結膜出血 (10.1%、7.2%、6.7%) であった。本剤 3mg 群、本剤 6mg 群及びアフリベルセプト群における眼以外の副作用は 1.7% (6/358 例)、0.8% (3/360 例) 及び 2.5% (9/360 例) であった。重篤な副作用は、[治験薬と関連あり] として、ぶどう膜炎 (1 例、2 例、0 例)、網膜動脈血栓症 (0 例、1 例、0 例)、増殖性網膜症 (0 例、1 例、0 例)、硝子体炎 (0 例、1 例、0 例)、網膜動脈閉塞 (1 例、0 例、0 例)、黄斑円孔 (0 例、0 例、1 例)、眼内炎 (2 例、0 例、0 例) であり、[治験薬投与手技との関連あり] として、網膜剥離 (1 例、0 例、1 例)、黄斑円孔 (0 例、0 例、1 例)、眼内炎 (2 例、3 例、0 例) であった。</p>
-----	---

注) 本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対して承認されている用法及び用量は、「プロルシズマブ (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。」である。

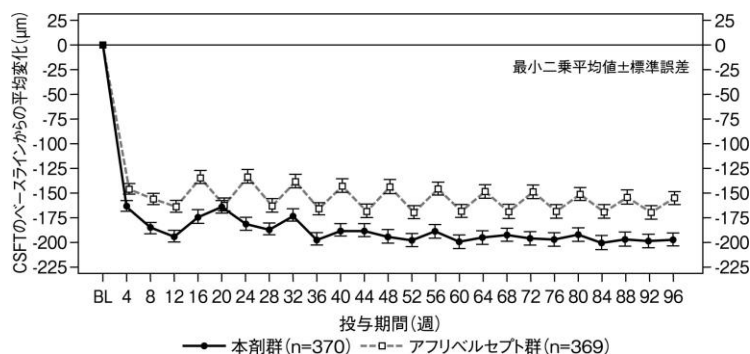
②海外第Ⅲ相試験 (C002 試験、外国人のデータ) ^{5), 6), 7), 8)}

目的	48 週時の BCVA のベースラインからの変化量に関して、本剤のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験
対象	nAMD 患者 739 例 本剤 6mg:370、アフリベルセプト 2mg:369
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢 50 歳以上 ● 被験眼が以下の条件を満たす <ul style="list-style-type: none"> ・ 未治療で活動性の CNV を有する ・ CNV 領域が全病変面積の 50% を上回る ・ 網膜内又は網膜下の滲出液が中心サブフィールドに及んでいる ・ BCVA が ETDRS 可読文字数 78~23 文字
試験方法	<p>本剤 6mg 又はアフリベルセプト 2mg を、導入期として 4 週ごとに 3 回投与した後、維持期として本剤群は 12 週ごと (DA ^{注1)} ありと判断された場合には、8 週ごとに変更可能)、アフリベルセプト群は 8 週ごとに 96 週まで硝子体内投与した。</p> <p>注 1) DA (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。</p>
主要評価項目	48 週時の BCVA のベースラインからの変化量
最も重要な副次評価項目	36~48 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 48 週及び 96 週まで 12 週ごとの投与継続可能な患者割合 ● 各評価時点の BCVA のベースラインからの変化量 ● 各評価時点の CSFT のベースラインからの変化量 ● 16 週時に DA を発現し、8 週ごとの投与へ切替えが必要な患者割合 ● 病変の形態学的評価 [CNV 病変サイズ、CNV、IRF 又は SRF、RPE 下の滲出液のある患者割合等] ● VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量

解析方法	<p>FAS は、ランダム化された患者のうち、治験薬が 1 回以上投与された患者で、ITT の原則に従い、ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。</p> <p>有効性の主要評価項目及び副次評価項目は FAS を解析対象集団とし、投与群、ベースラインの BCVA 区分 (55 文字以下、56~70 文字、71 文字以上)、年齢区分 (75 歳未満、75 歳以上) を固定効果とした ANOVA を行い、投与群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) の両側 95% CI の下限値が非劣性限界値の-4 文字より大きい場合に、アフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が示されるものとした。BCVA の欠測値は LOCF 法を用いて補完した。ベースライン後の測定値がない患者では、ベースライン値を用いることとし、治験薬投与中止後も試験を継続した患者では、治験薬以外の VEGF 阻害薬を使用した時点で被験眼での有効性評価打ち切りとして、打ち切り直前のデータを用いた。</p>																
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <p>48 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (最小二乗平均±標準誤差) は、本剤群は 6.9 ±0.61 文字、アフリベルセプト群は 7.6±0.61 文字で、ベースラインからの変化量の群間差は-0.7 (95%CI : -2.4, 1.0) 文字で、95%CI の下限値は非劣性限界値である-4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性が検証された (p<0.0001、ANOVA)。</p> <p>48 週時の BCVA のベースラインからの変化量の群間差 (本剤群-アフリベルセプト群)</p> <table border="1" data-bbox="416 638 1428 772"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=370)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均 (標準誤差)</td> <td>-0.7 文字 (0.86)</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>-2.4, 1.0</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値 (ANOVA)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>欠測値は LOCF 法を用いて補完した</p> <p>最も重要な副次評価項目</p> <p>36~48 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) の群間差は-1.2 (95%CI : -2.8, 0.5) 文字で、95%CI の下限値は-4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性が検証された (p=0.0003、ANOVA)。</p> <p>36~48 週目の BCVA のベースラインからの変化量の群間差 (本剤群-アフリベルセプト群)</p> <table border="1" data-bbox="416 996 1428 1131"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (n=370)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均 (標準誤差)</td> <td>-1.2 文字 (0.82)</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>-2.8, 0.5</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値 (ANOVA)</td> <td>0.0003</td> </tr> </tbody> </table> <p>欠測値は LOCF 法を用いて補完した</p> <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 48 週及び 96 週まで 12 週ごとの投与継続可能な患者割合 本剤群において、48 週時で 51.0%、96 週時で 38.6%の患者が 12 週ごとの投与を維持するなかで視力改善が達成された。導入期直後に 12 週ごとの投与が適切とされた患者のうち、48 週目まで 12 週ごとの投与を維持した割合は 81.7%、48 週時点で 12 週の投与間隔を維持していた患者のうち、96 週目まで投与間隔を維持した割合は 75.4%であった。 ● 各評価時点の BCVA のベースラインからの変化量の推移 いずれの投与群においても、BCVA のベースラインからの変化量は、4 週時で大きく増加し、12 週目までわずかな増加を示し、48 週目まで一定に推移、48~96 週目でわずかな減少がみられた。なお、本剤群において BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合は、48 週時で 29.3%、96 週時で 29.1%であった。 <p>96 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS)</p>  <p>欠測値は LOCF 法を用いて補完した</p>		本剤群 (n=370)	最小二乗平均 (標準誤差)	-0.7 文字 (0.86)	95%CI	-2.4, 1.0	片側 p 値 (ANOVA)	<0.0001		本剤群 (n=370)	最小二乗平均 (標準誤差)	-1.2 文字 (0.82)	95%CI	-2.8, 0.5	片側 p 値 (ANOVA)	0.0003
	本剤群 (n=370)																
最小二乗平均 (標準誤差)	-0.7 文字 (0.86)																
95%CI	-2.4, 1.0																
片側 p 値 (ANOVA)	<0.0001																
	本剤群 (n=370)																
最小二乗平均 (標準誤差)	-1.2 文字 (0.82)																
95%CI	-2.8, 0.5																
片側 p 値 (ANOVA)	0.0003																

- 各評価時点の CSFT のベースラインからの変化量
いずれの投与群においても、CSFT のベースラインからの変化量は、4 週時で大きく減少が認められ、96 週目まで維持された。

96 週目までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS)



欠測値は LOCF 法を用いて補完した

- 16 週時に DA*を発現し、8 週ごとの投与へ切替えが必要な患者割合
本剤群は 22.7%で、アフリバルセプト群の 32.2%と比べて低いことが示された (片側 p=0.0021、Logistic 回帰)。

* : BCVA の 5 文字以上の低下 (ベースラインとの比較)、BCVA の 3 文字以上の低下及び CSFT の 75µm 以上の増加 (12 週との比較)、AMD の活動に起因した BCVA の 5 文字以上の低下 (12 週との比較)、網膜内嚢胞/RPE の発現もしくは悪化 (12 週との比較) で DA を評価した。

- 病変の形態学的評価
各評価時点 (12、48 及び 96 週時) における CNV 病変サイズは、いずれの投与群でもベースラインから減少し、CNV を有する患者割合は、アフリバルセプト群と比較して本剤群で少なかった。
また、以下の通り、いずれの評価時点でアフリバルセプト群と比較して本剤群で病変の改善傾向がみられた。

16 週時及び 48 週時における IRF、SRF 又は RPE 下の滲出液のある患者割合

	週	本剤群 (n=370)	アフリバルセプト群 (n=369)	群間差 (95%CI) p 値
IRF 又は SRF を認めた患者割合 (%)	16	29.4	45.1	-15.7 (-22.9, -9.0) p<0.0001 ^{a)}
	48	25.8	43.9	-18.1 (-24.9, -11.8) p<0.0001 ^{a)}
RPE 下の滲出液のある患者割合 (%)	16	16.0	23.8	-7.8 (-13.0, -2.7) p=0.0041 ^{b)}
	48	12.9	22.0	-9.1 (-13.8, -3.9) p=0.0007 ^{b)}

a)優越性検定に対する片側 p 値 : Logistic 回帰

b)優越性検定に対する両側 p 値 : Logistic 回帰

- VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量
VFQ-25 を用いた患者報告アウトカムにおいて、本剤群はベースラインに比べていずれの評価時点においても改善が示された。12 項目の下位尺度*改善スコアは、ベースラインからの変化量に群間で大きな違いはみられなかった。

* : 一般的な視覚、眼痛、近方視の作業、遠方視の作業、社会的機能、精神的健康、役割の困難さ、依存状態、運転、色覚、周辺視力

安全性

48 週

本剤群及びアフリバルセプト群における眼の副作用発現率は、13.5% (50/370 例) 及び 16.0% (59/369 例) であった。発現率が最も高かった事象は、[治験薬と関連あり]として、本剤群では網膜色素上皮裂孔 (本剤群 : 0.8%、アフリバルセプト群 : 1.1%、以下同順)、硝子体浮遊物及び眼圧上昇 (各、0.8%、0.5%)、ぶどう膜炎 (0.8%、0%)、アフリバルセプト群では網膜色素上皮裂孔 (0.8%、1.1%) 及び視力低下 (0.5%、1.1%) であった。[治験薬投与手技との関連あり]としては、本剤群では眼痛 (2.2%、2.4%) 及び眼圧上昇 (2.2%、1.9%)、アフリバルセプト群では結膜出血 (1.4%、3.3%) であった。眼以外の副作用は本剤群のみにみられ、1.6% (6/370 例) であった。重篤な副作用は、[治験薬と関連あり]として、本剤群ではぶどう膜炎 3 例、網膜色素上皮裂孔 2 例、網膜動脈血栓症、視力低下、網膜動脈血栓症、前房の炎症、一過性脳虚血発作各 1 例であり、アフリバルセプト群で乾性加齢黄斑変性 1 例であった。[治験薬投与手技との関連あり]としては、本剤群で眼内炎、外傷性白内障及び過敏症各 1 例であった。

	<p>96 週</p> <p>本剤群及びアフリベルセプト群における眼の副作用発現率は、19.5% (72/370 例) 及び 23.0% (85/369 例) であった。本剤群における主な副作用は結膜出血 13 例 (3.5%)、眼痛 9 例 (2.4%)、硝子体浮遊物及び硝子体剥離各 7 例 (1.9%) 等で、アフリベルセプト群における主な副作用は結膜出血 18 例 (4.9%)、眼痛 12 例 (3.3%) 等であった。本剤群及びアフリベルセプト群における眼以外の副作用は 1.6% (6/370 例) 及び 0.5% (2/369 例) であった。重篤な副作用は、[治験薬と関連あり]として、ぶどう膜炎 (3 例、0 例)、網膜色素上皮裂孔 (2 例、0 例)、視力低下 (1 例、1 例)、網膜裂孔、網膜剥離、網膜動脈血栓症、網膜動脈塞栓症、及び前房の炎症 (各、1 例、0 例)、乾性加齢黄斑変性 (0 例、1 例)、一過性脳虚血発作 (1 例、0 例) 及び虚血性脳卒中 (0 例、1 例) であり、[治験薬投与手技との関連あり]として、網膜裂孔 (2 例、0 例)、眼内炎 (1 例、1 例)、及び外傷性白内障 (1 例、0 例) であった。</p>
--	---

③海外第Ⅲ相試験 (A2301E1 試験、外国人のデータ)⁹⁾

目的	国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験、コア試験) を完了した nAMD 患者を対象に、本剤 6 mg (市販用製剤) の有効性及び安全性データを収集し、C001 試験で使用した製剤と比較する。																																
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽試験 (C001 試験の継続投与試験)																																
対象	96 週のコア試験を完了した nAMD 患者 150 例 本剤 6mg:107、アフリベルセプト 2mg:43																																
試験方法	本剤 6 mg 又はアフリベルセプト 2mg をベースライン、8 週時、16 週時 (本剤で DA が認められた場合、DA が認められなかった場合は 20 週時に投与) に硝子体内投与した。																																
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 各評価時点での BCVA のベースラインからの変化量 ベースラインから BCVA が 15 文字以上低下した患者 24 週目までの 12 週ごとの投与継続状況 各評価時点での CSFT のベースラインからの変化量 																																
解析方法	継続試験で治験薬が 1 回以上投与された患者で、コア試験で割り付けられた治験薬に基づき解析した Extension safety set で、本剤群についてのみの有効性及び安全性を解析した。BCVA 及び CSFT のベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約し、BCVA 及び CSFT の欠測値は LOCF 法を用いて補完した。被験眼に治験薬以外の VEGF 阻害薬を使用した場合、使用時点で有効性評価打ち切りとし、打ち切り直前のデータを用いた。24 週まで 12 週ごとの投与を継続できる患者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。16、20 週で DA が認められなかった場合、継続試験 24 週でも 12 週ごとの投与が継続されたものとした。継続試験 24 週の投与ができなかった患者、及び有効性又は安全性の欠如により有効性評価に影響があると考えられた患者では、実際は 8 週間隔投与未実施であっても、8 週ごとの投与をしたものとして取り扱った。また、評価可能な DA の結果がない患者では、ベースラインで有効性評価を打ち切られたものとした。																																
結果	<p>有効性</p> <p>BCVA のベースラインからの変化量及びベースラインから BCVA が 15 文字以上低下した患者 BCVA のベースラインからの変化量の平均値 (標準誤差) は、全本剤群では -1.0 (0.7) 文字で、コア試験の 3mg 群では -2.0 (1.0) 文字、コア試験の 6mg 群では 0.3 (1.0) 文字で、コア試験の 6 mg 群では経時的な変化が認められなかったのに対し、コア試験の 3mg 群では 16 週で最も大きく減少し、ベースラインからの変化量は -3.9 文字であった。24 週の BCVA がベースラインより 15 文字以上減少した患者は本剤群 3 例 (2.8%) で、すべてコア試験の 3mg 群の患者であった。</p> <p>BCVA のベースラインからの変化量の推移 (Extension Safety set)</p> <table border="1"> <caption>BCVA のベースラインからの変化量の推移 (Extension Safety set)</caption> <thead> <tr> <th>投与期間 (週)</th> <th>コア3mg群 (N=62)</th> <th>コア6mg群 (N=45)</th> <th>全プロルシズマブ群 (N=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 (ベースライン)</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-0.5</td> <td>0.5</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-1.5</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-2.5</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-3.9</td> <td>0.5</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-3.5</td> <td>0.5</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-2.5</td> <td>0.5</td> <td>0.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>欠測値は LOCF 法を用いて補完した</p>	投与期間 (週)	コア3mg群 (N=62)	コア6mg群 (N=45)	全プロルシズマブ群 (N=107)	0 (ベースライン)	0.0	0.0	0.0	4	-0.5	0.5	0.0	8	-1.5	0.0	0.0	12	-2.5	0.0	0.0	16	-3.9	0.5	0.0	20	-3.5	0.5	0.0	24	-2.5	0.5	0.0
投与期間 (週)	コア3mg群 (N=62)	コア6mg群 (N=45)	全プロルシズマブ群 (N=107)																														
0 (ベースライン)	0.0	0.0	0.0																														
4	-0.5	0.5	0.0																														
8	-1.5	0.0	0.0																														
12	-2.5	0.0	0.0																														
16	-3.9	0.5	0.0																														
20	-3.5	0.5	0.0																														
24	-2.5	0.5	0.0																														

		<p><u>24 週目までの 12 週ごとの投与継続状況</u> 20 週目まで 12 週ごとの投与を継続可能な患者の割合は、コア試験の 3mg 群で 63.3%、コア試験の 6mg 群で 63.1%と推定され、群間差は認められなかった。</p> <p><u>各評価時点での CSFT のベースラインからの変化量</u> コア試験終了時点（96 週投与）に認められた CSFT の減少に加え、本試験中にさらにわずかな減少が認められた。24 週時の CSFT のベースラインからの平均変化量は-21.8μm であった。コア試験の 3mg 群及びコア試験の 6mg 群との間に大きな差は認められなかった。</p> <p>CSFT のベースラインからの変化量の推移 (Extension Safety set)</p> <table border="1"> <caption>CSFT のベースラインからの変化量の推移 (Extension Safety set)</caption> <thead> <tr> <th>投与期間(週)</th> <th>コア3mg群(N=62)</th> <th>コア6mg群(N=45)</th> <th>全プロルシズマブ群(N=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コア試験96週 ベースライン</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-18</td> <td>-22</td> <td>-15</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-15</td> <td>-20</td> <td>-10</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-18</td> <td>-28</td> <td>-12</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-10</td> <td>-15</td> <td>-8</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-12</td> <td>-18</td> <td>-10</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-20</td> <td>-25</td> <td>-15</td> </tr> </tbody> </table> <p>欠測値は LOCF 法を用いて補完した</p>	投与期間(週)	コア3mg群(N=62)	コア6mg群(N=45)	全プロルシズマブ群(N=107)	コア試験96週 ベースライン	0	0	0	4	-18	-22	-15	8	-15	-20	-10	12	-18	-28	-12	16	-10	-15	-8	20	-12	-18	-10	24	-20	-25	-15
投与期間(週)	コア3mg群(N=62)	コア6mg群(N=45)	全プロルシズマブ群(N=107)																															
コア試験96週 ベースライン	0	0	0																															
4	-18	-22	-15																															
8	-15	-20	-10																															
12	-18	-28	-12																															
16	-10	-15	-8																															
20	-12	-18	-10																															
24	-20	-25	-15																															
安全性		<p>本剤群の眼に発現した副作用発現率は 2.8% (3/107 例) であり、いずれも 2 例以上発現した副作用はなく、結膜出血、眼の炎症、眼刺激、網膜障害、霧視、硝子体炎、及び眼圧上昇各 1 例 (0.9%) であった。本剤群の眼以外に発現した副作用発現率は 0.9% (1/107 例) であった。</p>																																

＜糖尿病黄斑浮腫＞

①国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）¹⁰⁾

目的	52 週時の BCVA のベースラインからの変化量に関して、本剤のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験
対象	DME 患者 566 例（うち、日本人 61 例） 本剤 3mg : 190 (20)、本剤 6mg : 189 (19)、アフリベルセプト 2mg : 187 (22)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病 ・ 年齢 18 歳以上 ・ DME による視力障害を有し、被験眼が以下の両方に該当する BCVA が ETDRS 可読文字数 78~23 文字 DME が黄斑中心部に及んでおり、CSFT が 320µm 以上
試験方法	<p>対象患者を本剤 3 mg 群、6 mg 群、及びアフリベルセプト 2mg 群の 3 群に 1 : 1 : 1 の比でランダム化し、以下のとおり投与した。</p> <p>本剤 3 mg 群、6 mg 群：導入期として 6 週ごとに 5 回硝子体内投与した後、維持期として 12 週ごとに 96 週まで硝子体内投与した。ただし、予定された評価時点で DA^{注2)}ありと判断された場合には、8 週ごと投与に変更した。</p> <p>アフリベルセプト 2mg 群：導入期として 4 週ごとに 5 回投与した後、維持期として 8 週ごとに 96 週まで硝子体内投与した。</p> <p>注 2) DA (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。</p>
主要評価項目	52 週時の BCVA のベースラインからの変化量
最も重要な副次評価項目	40~52 週の BCVA のベースラインからの平均変化量
その他の重要な副次評価項目	12 週ごと投与の継続状況 (本剤群のみ) [12 週投与を継続可能な患者の割合 (52 週まで)、36 週までに 8 週投与への切替えが不要であった患者における 12 週投与を継続可能な患者の割合 (52 週まで)]
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ BCVA [BCVA のベースラインからの変化量の推移 (52 週まで)、4~52 週、20~52 週及び 28~52 週の BCVA のベースラインからの変化量、BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合 (52 週時)、ベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の初回達成までの期間 (52 週まで)、ベースラインから 15 文字以上減少した患者の割合 (52 週時)] ・ DA 発現状況 [32 週時 (DA 初回評価時) に DA ありと評価され 8 週ごと投与への切替えが必要な患者の割合] ・ 解剖学的所見 [CSFT のベースラインからの変化量の推移 (52 週まで)、CSFT のベースラインからの平均変化量 (40~52 週)、SRF 又は IRF を有する患者の割合 (52 週時、52 週までの推移)、血管漏出を有する患者の割合 (52 週時)] ・ ETDRS 糖尿病網膜症重症度 (DRSS) [ベースラインから 2 段階以上改善、3 段階以上改善、2 段階以上悪化、3 段階以上悪化の各患者の割合 (28 週時、52 週時)、DRSS スコア 61 以上の増殖糖尿病網膜症に進行した患者の割合 (52 週時)] ・ 視覚機能についてのアンケート (VFQ-25) [合計スコアのベースラインからの変化量 (28 週時、52 週時)]
解析方法	<p>データカットオフ日：2020 年 11 月 11 日</p> <p><u>主要評価項目及び最も重要な副次評価項目</u></p> <p>ランダム化された患者のうち治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者 (最大の解析対象集団 : FAS) を解析対象とし、ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。</p> <p>解析方法は、投与群、ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上) を固定効果とした分散分析 (ANOVA) を行い、群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) の両側 95%CI の下限値が非劣性マージンの-4 文字より大きい場合に、アフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が検証されるものとした。欠測値は LOCF 法を適用し、欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない患者ではベースライン値を用いた。</p> <p>非劣性検定は、事前に規定した階層的手順 (以下の 1~4 の順) に従い、先行する評価項目について非劣性が検証された場合に次の評価項目の非劣性を検証できることとした。各々の非劣性検定の有意水準は片側 0.025 とし、試験全体の第 1 種過誤率は片側 0.025 に保たれた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の非劣性 2. 40~52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の非劣性

		<p>3. 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤 3 mg 群の非劣性</p> <p>4. 40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤 3 mg 群の非劣性</p> <p>主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について、日本人/日本人以外を含む部分集団ごとに解析を行った。</p> <p><u>その他の副次評価項目</u></p> <p>FAS、及び FAS のうち初回 12 週ごと投与期間 (36 週まで) に 8 週ごと投与への切替えが不要だった本剤群の患者を対象に 52 週時に 12 週ごとで投与継続可能な患者の割合を、DA の評価に基づき 8 週ごと投与に移行するまでの期間を指標として、Kaplan Meier 法で推定した。</p> <p>その他は FAS を解析対象集団とし、各評価時点の BCVA 又は CSFT のベースラインからの変化量、並びに各評価期間の BCVA 又は CSFT のベースラインからの平均変化量は、主要評価項目と同じ ANOVA で解析した。SRF 又は IRF を有する患者割合等のカテゴリー変数は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。</p> <p>主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で 4 つの非劣性が検証された場合には、以下の副次評価項目についてアフリベルセプト群に対する本剤 6 mg 群の優越性検定を実施することとした。Bretz の逐次棄却検定手順により多重性を調整し、試験全体の第一種過誤率を片側 0.025 に設定した。</p> <p>5. 40～52 週の CSFT のベースラインからの平均変化量</p> <p>6. 52 週時の SRF 又は IRF を有する患者の割合</p> <p>7. 4 週時の CSFT のベースラインからの変化量</p> <p>8. 40～52 週の BCVA のベースラインからの平均変化量</p>																																																
結果	有効性	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) は、本剤 6mg 群で-1.3 [95%CI : -2.9, 0.3] 文字、本剤 3mg 群で-3.3 [95%CI : -5.1, -1.4] 文字で、95%CI の下限値は本剤 6mg で-4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する非劣性が検証された (本剤 6mg 群 p<0.001、ANOVA)。本剤 3mg では 95%CI の下限値は-4 文字を下回り、アフリベルセプトに対する非劣性は検証されなかった (本剤 3 mg 群 p = 0.227、ANOVA)。</p> <p>52 週時の BCVA のベースラインからの変化量及び群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) ^{a)} (FAS, LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="427 1120 1430 1355"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 3mg 群 (n=190)</th> <th>本剤 6mg 群 (n=189)</th> <th>アフリベルセプト群 (n=187)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均±標準誤差</td> <td>7.3±0.66 文字</td> <td>-</td> <td>10.6±0.67 文字</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>9.2±0.57 文字</td> <td>10.5±0.57 文字</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差±標準誤差</td> <td>-3.3±0.94 文字</td> <td>-1.3±0.81 文字</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>[-5.1, -1.4]</td> <td>[-2.9, 0.3]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値</td> <td>0.227</td> <td><0.001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した</p> <p>他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した</p> <p><u>最も重要な副次評価項目</u></p> <p>40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) は、本剤 6mg 群で-1.5 [95%CI : -3.0, -0.0] 文字、本剤 3mg 群で-3.5 [95%CI : -5.2, -1.7] 文字で、本剤 6mg では 95%CI の下限値は-4 文字を上回りアフリベルセプトに対する非劣性が検証された (p<0.001、ANOVA)。本剤 3mg では、主要評価項目でアフリベルセプトに対する非劣性が検証されなかったため、事前の規定に従い、仮説検定を実施しなかった。</p> <p>40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量及び群間差 (本剤群-アフリベルセプト群) ^{a)} (FAS, LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="427 1765 1430 2000"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 3mg 群 (n=190)</th> <th>本剤 6mg 群 (n=189)</th> <th>アフリベルセプト群 (n=187)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均±標準誤差</td> <td>7.0±0.63 文字</td> <td>-</td> <td>10.5±0.64 文字</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>9.0±0.53 文字</td> <td>10.5±0.53 文字</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差±標準誤差</td> <td>-3.5±0.90 文字</td> <td>-1.5±0.75 文字</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>[-5.2, -1.7]</td> <td>[-3.0, -0.0]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値</td> <td>-</td> <td><0.001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した</p> <p>他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した</p>		本剤 3mg 群 (n=190)	本剤 6mg 群 (n=189)	アフリベルセプト群 (n=187)	最小二乗平均±標準誤差	7.3±0.66 文字	-	10.6±0.67 文字		-	9.2±0.57 文字	10.5±0.57 文字	最小二乗平均の群間差±標準誤差	-3.3±0.94 文字	-1.3±0.81 文字	-	95%CI	[-5.1, -1.4]	[-2.9, 0.3]	-	片側 p 値	0.227	<0.001	-		本剤 3mg 群 (n=190)	本剤 6mg 群 (n=189)	アフリベルセプト群 (n=187)	最小二乗平均±標準誤差	7.0±0.63 文字	-	10.5±0.64 文字		-	9.0±0.53 文字	10.5±0.53 文字	最小二乗平均の群間差±標準誤差	-3.5±0.90 文字	-1.5±0.75 文字	-	95%CI	[-5.2, -1.7]	[-3.0, -0.0]	-	片側 p 値	-	<0.001	-
	本剤 3mg 群 (n=190)	本剤 6mg 群 (n=189)	アフリベルセプト群 (n=187)																																															
最小二乗平均±標準誤差	7.3±0.66 文字	-	10.6±0.67 文字																																															
	-	9.2±0.57 文字	10.5±0.57 文字																																															
最小二乗平均の群間差±標準誤差	-3.3±0.94 文字	-1.3±0.81 文字	-																																															
95%CI	[-5.1, -1.4]	[-2.9, 0.3]	-																																															
片側 p 値	0.227	<0.001	-																																															
	本剤 3mg 群 (n=190)	本剤 6mg 群 (n=189)	アフリベルセプト群 (n=187)																																															
最小二乗平均±標準誤差	7.0±0.63 文字	-	10.5±0.64 文字																																															
	-	9.0±0.53 文字	10.5±0.53 文字																																															
最小二乗平均の群間差±標準誤差	-3.5±0.90 文字	-1.5±0.75 文字	-																																															
95%CI	[-5.2, -1.7]	[-3.0, -0.0]	-																																															
片側 p 値	-	<0.001	-																																															

その他の重要な副次評価項目

- 12 週ごと投与の継続状況（本剤群のみ）
 - ・ FAS において、52 週まで 12 週ごと投与を継続可能な患者の割合*は、本剤 6mg 群で 55.1%、本剤 3mg 群で 47.4%と推定された。
 - ・ 初回 12 週ごと投与期間（36 週まで）に 8 週ごと投与への切替えが不要であった患者のうち、52 週まで 12 週ごと投与を継続可能な患者の割合*は、本剤 6mg 群で 87.6%、本剤 3mg 群で 87.0%と推定された。

*：DA の評価**に基づき 8 週ごと投与に移行するまでの期間を指標として、Kaplan Meier 法で推定した

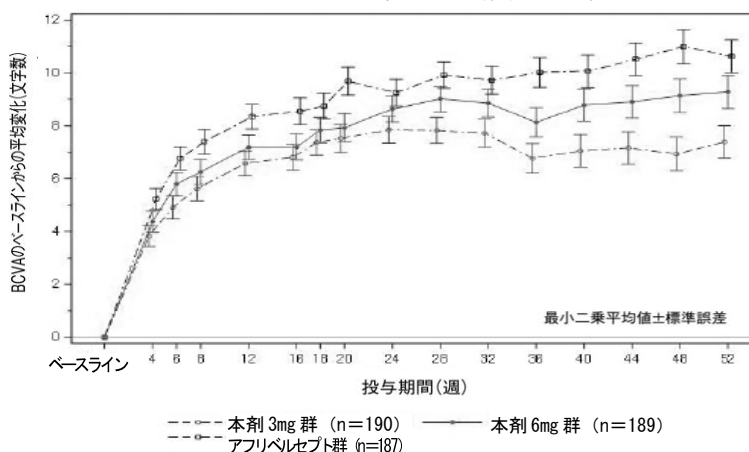
**：DA の評価は、28 週時の疾患の状態を参考とし、「投与間隔を 8 週ごとにする必要あり」又は「投与間隔を 8 週ごとにする必要なし」のいずれに該当するかを判断した

その他の副次評価項目

● BCVA

- ・ BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、52 週までのすべての評価時点でアフリベルセプト群に比べ本剤群で数値的に小さく、本剤 3mg 群に比べて本剤 6mg 群で数値的に大きかったものの、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- ・ BCVA のベースラインからの平均変化量は、4～52 週で本剤 6mg 群 7.8 文字、本剤 3mg 群 6.7 文字、20～52 週でそれぞれ 8.7 文字、7.3 文字、28～52 週で 8.8 文字、7.2 文字であった。いずれの評価期間もアフリベルセプト群に比べ本剤群で数値的に小さかったものの、臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- ・ 52 週時の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合は、本剤 6 mg 群で 36.0%、本剤 3 mg 群で 33.5%であった。
- ・ BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上を初回達成するまでの期間の中央値は、本剤 6mg 群で 31.1 週 [95%CI：23.7, 41.1]、本剤 3mg 群で 40.1 週 [95%CI：24.4, NA] であった。

52 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



最小二乗平均、標準誤差は、ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下、65 文字超）、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した
 他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した

52 週時における BCVA の改善及び悪化の割合 (FAS, LOCF)

	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセプト群
BCVA が 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合 a)	33.5%	36.0%	39.8%
BCVA15 文字以上減少した患者の割合 a)	1.6%	0.0%	0.5%

他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した

a) ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下、65 文字超）、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した

● DA 発現状況

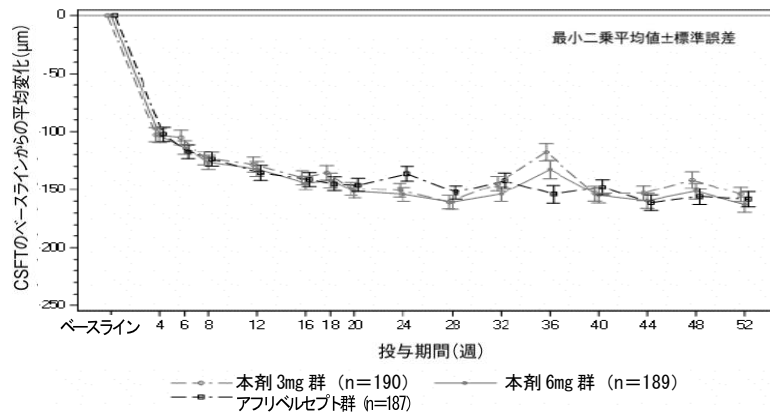
- 32 週時に DA ありと評価され 8 週ごと投与への切替えが必要な患者*の割合は、本剤 6mg 群 20.1% (32/159)、本剤 3mg 群 22.6% (35/155)、アフリベルセプト群 27.8% (45/162) であった。

*：DA の評価は、28 週時の疾患の状態を参考とし、「投与間隔を 8 週ごとにする必要あり」又は「投与間隔を 8 週ごとにする必要なし」のいずれに該当するかを判断した

● 解剖学的所見

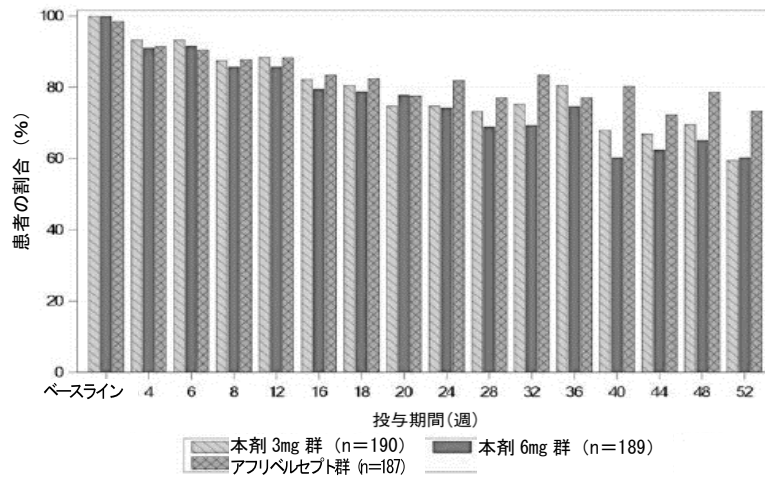
- ・ CSFT は、いずれの投与群も早期から改善し、その後 52 週目まで改善がみられた。
- ・ 40～52 週の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（本剤群-アフリベルセプト群）は、本剤 6mg 群で $-1.4\mu\text{m}$ [95%CI: $-17.9, 15.0$]、本剤 3mg 群で $4.9\mu\text{m}$ [95%CI: $-12.3, 22.1$] であった。
- ・ 被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する患者の割合は、いずれの投与群も経時的に低下し、40 週以降はアフリベルセプト群に比べて本剤群で低値であった。
- ・ 52 週時に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する患者の割合は、本剤 6mg 群で 60.3%、本剤 3mg 群で 59.5%、アフリベルセプト群で 73.3% であり、群間差（本剤群-アフリベルセプト群）の推定値は、本剤 6mg 群で -13.2% [95%CI: $-23.2, -3.8$]、本剤 3mg 群で -14.1% [95%CI: $-23.3, -4.6$] であった。
- ・ 52 週時に血管漏出を有する患者の割合は、本剤 6mg 群で 57.4%、本剤 3mg 群で 60.3%、アフリベルセプト群 75.3% であり、群間差（本剤群-アフリベルセプト群）の推定値は、本剤 6mg 群で -18.2% [95%CI: $-27.0, -8.1$]、本剤 3mg 群で -15.2% [95%CI: $-24.0, -5.6$] であった。

52 週目までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補充した

52 週目までの各評価時点における SRF 又は IRF を有する患者の割合 (FAS, LOCF)



他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補充した

● DRSS

- ・ DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合、及び 3 段階以上改善した患者の割合は、28 週時及び 52 週時のいずれも、アフリベルセプト群より本剤 6mg 群で高値であった。
- ・ DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した患者の割合は、28 週時で本剤 6mg 群 3.2%、本剤 3mg 群 3.2%、アフリベルセプト群 0.5%、52 週時でそれぞれ 2.7%、3.8%、0.5%、3 段階以上悪化した患者は 28 週時及び 52 週時のいずれも本剤 6mg 群の 1 例 (0.5%) のみであった。52 週までに DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した患者は、DRSS が 3 段階以上悪化した本剤 6mg 群の 1 例 (同一症例) のみであった。

	<ul style="list-style-type: none"> ● VFQ-25 ● VFQ-25 合計スコアは、28 週時及び 52 週時のいずれの評価時点においてもすべての投与群で改善が示され、ベースラインからの変化量（最小二乗平均）に群間で大きな違いはなかった。 <p>日本人における部分集団解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 日本人集団 61 例（本剤 6mg 群 19 例、本剤 3mg 群 20 例、アフリベルセプト群 22 例）における部分集団解析を行った結果、52 週時の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（本剤群-アフリベルセプト群）は、日本人では本剤 6mg 群で -0.9 文字 [95%CI: -5.0, 3.2]、本剤 3mg 群で -2.2 文字 [95%CI: -5.9, 1.5]、日本人以外では本剤 6mg 群で -1.3 文字 [95%CI: -3.1, 0.4]、本剤 3mg 群で -3.5 文字 [95%CI: -5.5, -1.4] であり、いずれも -4 文字を上回り、日本人と日本人以外における有効性の一貫性が確認された。
安全性	<p>52 週</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 治験薬と関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は、本剤 3mg 群、6mg 群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 5.3% (10/190 例)、3.2% (6/189 例) 及び 1.1% (2/187 例) であった。主な事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）は、網膜血管炎（本剤 3mg 群：1.6% [3 例]、6mg 群：0.5% [1 例]、アフリベルセプト群：0%、以下同順）、ぶどう膜炎（1.1% [2 例]、0.5% [1 例]、0%）、虹彩毛様体炎（1.1% [2 例]、0%、0%）、及び硝子体炎（1.1% [2 例]、0%、0%）であった。 ● 治験薬投与手技と関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は、本剤 3mg 群、6mg 群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 17.4% (33/190 例)、12.7% (24/189 例) 及び 17.1% (32/187 例) であった。主な事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）は、結膜出血（本剤 3mg 群 6.8% [13 例]、6mg 群 5.3% [10 例]、アフリベルセプト群：8.6% [16 例]、以下同順）、硝子体浮遊物（2.6% [5 例]、1.6% [3 例]、1.6% [3 例]）、硝子体剥離（1.6% [3 例]、1.6% [3 例]、0.5% [1 例]）、眼痛（1.6% [3 例]、1.1% [2 例]、0.5% [1 例]）、点状角膜炎（1.6% [3 例]、1.1% [2 例]、0%）、眼圧上昇（0.5% [1 例]、2.1% [4 例]、0%）、結膜充血（1.6% [3 例]、0%、0.5% [1 例]）、眼の異物感（1.6% [3 例]、0%、1.1% [2 例]）、虹彩毛様体炎（1.6% [3 例]、0%、0%）、霧視（1.6% [3 例]、0%、0%）、眼刺激（0.5% [1 例]、1.1% [2 例]、0.5% [1 例]）、角膜擦過傷（0.5% [1 例]、0%、1.6% [3 例]）、角膜びらん（0.5% [1 例]、0%、1.1% [2 例]）、白内障（0%、0%、1.1% [2 例]）であった。 ● 治験薬又は治験薬投与手技、あるいはその両方と関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は、本剤 3mg 群で網膜血管炎（3 例）、眼内炎（2 例）、ぶどう膜炎、緑内障、黄斑浮腫、視神経障害、網膜静脈血栓症及び硝子体炎（各 1 例）、アフリベルセプト群では白内障（2 例）及び眼内炎（1 例）であった。 ● 治験薬と関連ありと判断された眼以外の有害事象発現率は、本剤 3mg 群で狭心症及び心筋梗塞（1 例、同一患者）、血圧上昇（1 例）、本剤 6 mg 群で血圧上昇（1 例）、アフリベルセプト群でラクナ脳卒中（1 例）であった。このうち、治験薬と関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象は、本剤 3mg 群で狭心症及び心筋梗塞（1 例、同一患者）、アフリベルセプト群でラクナ脳卒中（1 例）であった。 ● 本剤群における眼内炎症（虹彩炎、ぶどう膜炎等）の発現率は、日本人集団で本剤 3 mg 群 5.0% (1/20 例) 及び本剤 6 mg 群 5.3% (1/19 例)、外国人集団で本剤 3 mg 群 4.7% (8/170 例) 及び本剤 6 mg 群 3.5% (6/170 例) であった。 ● 治験薬に関連する死亡は認められなかった。

注) 本剤の糖尿病黄斑浮腫に対して承認されている用法及び用量は、「プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6mg (0.05mL) を 6 週ごとに 1 回、連続 5 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。」である。

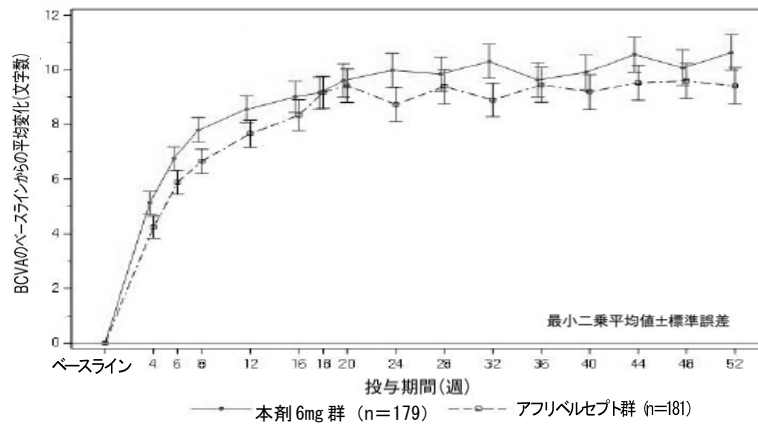
②海外第Ⅲ相試験（B2302 試験、外国人のデータ）¹¹⁾

目的	52 週時の BCVA のベースラインからの変化量に関して、本剤のアフリベルセプトに対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、二重遮蔽、ランダム化、並行群間比較試験
対象	DME 患者 360 例 本剤 6mg : 179、アフリベルセプト 2mg : 181
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病 ● 年齢 18 歳以上 ● DME による視力障害を有し、被験眼が以下の両方に該当する BCVA が ETDRS 可読文字数 78~23 文字 DME が黄斑中心部に及んでおり、CSFT が 320µm 以上
試験方法	対象患者を本剤 6 mg 群又はアフリベルセプト 2mg 群の 2 群に 1 : 1 の比でランダム化し、以下のとおり投与した。 本剤 6 mg 群：導入期として 6 週ごとに 5 回硝子体内投与した後、維持期として 12 週ごとに 96 週まで硝子体内投与した。ただし、予定された評価時点で DA ^{注2)} ありと判断された場合には 8 週ごと投与に変更した。また、72 週時に疾患安定性ありと判断された場合に

	<p>は、その後の投与間隔を4週間延長（12週ごと投与の場合は16週ごと、8週ごと投与の場合には12週ごと投与）することとした。 アフリベルセプト2mg群：導入期として4週ごとに5回投与した後、維持期として8週ごとに96週まで硝子体内投与した。</p> <p>注2）DA（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。</p>
主要評価項目	52週時のBCVAのベースラインからの変化量
最も重要な副次評価項目	40～52週のBCVAのベースラインからの平均変化量
その他の重要な副次評価項目	12週ごと投与の継続状況（本剤群のみ）〔12週投与を継続可能な患者の割合（52週まで）、36週までに8週投与への切替えが不要であった患者における12週投与を継続可能な患者の割合（52週まで）〕
その他の副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ BCVA〔BCVAのベースラインからの変化量の推移（52週まで）、4～52週、20～52週及び28～52週のBCVAのベースラインからの変化量、BCVAがベースラインから15文字以上増加又は84文字以上の患者の割合（52週時）、ベースラインから15文字以上増加又は84文字以上の初回達成までの期間（52週まで）、ベースラインから15文字以上減少した患者の割合（52週時）〕 ・ DA発現状況〔32週時（DA初回評価時）にDAありと評価され8週ごと投与への切替えが必要な患者の割合〕 ・ 解剖学的所見〔CSFTのベースラインからの変化量の推移（52週まで）、CSFTのベースラインからの平均変化量（40～52週）、SRF又はIRFを有する患者の割合（52週時、52週までの推移）、血管漏出を有する患者の割合（52週時）〕 ・ ETDRS糖尿病網膜症重症度（DRSS）〔ベースラインから2段階以上改善、3段階以上改善、2段階以上悪化、3段階以上悪化の各患者の割合（28週時、52週時）、DRSSスコア61以上の増殖糖尿病網膜症に進行した患者の割合（52週時）〕 ・ 視覚機能についてのアンケート（VFQ-25）〔合計スコアのベースラインからの変化量（28週時、52週時）〕
解析方法	<p>データカットオフ日：2020年6月29日</p> <p><u>主要評価項目及び最も重要な副次評価項目</u> ランダム化された患者のうち治験薬を1回以上投与されたすべての患者（最大の解析対象集団：FAS）を解析対象とし、ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。 解析方法は、投与群、ベースラインのBCVA区分（65文字以下、65文字超）、年齢区分（65歳未満、65歳以上）を固定効果とした分散分析（ANOVA）を行い、群間差（本剤群-アフリベルセプト群）の両側95%CIの下限值が非劣性マージンの-4文字より大きい場合に、アフリベルセプト群に対する本剤群の非劣性が検証されるものとした。欠測値はLOCF法を適用し、欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない患者ではベースライン値を用いた。 非劣性検定は、事前に規定した階層的手順（以下の1～2の順）に従い、先行する評価項目について非劣性が検証された場合に次の評価項目の非劣性を検証できることとした。各々の非劣性検定の有意水準は片側0.025とし、試験全体の第1種過誤率は片側0.025に保たれた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 52週時のBCVAのベースラインからの変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤6mg群の非劣性 2. 40～52週目のBCVAのベースラインからの平均変化量について、アフリベルセプト群に対する本剤6mg群の非劣性 <p><u>その他の副次評価項目</u> FAS、及びFASのうち初回12週ごと投与期間（36週まで）に8週ごと投与への切替えが不要だった本剤群の患者を対象に52週時に12週ごとで投与継続可能な患者の割合を、DAの評価に基づき8週ごと投与に移行するまでの期間を指標として、Kaplan Meier法で推定した。 その他はFASを解析対象集団とし、各評価時点のBCVA又はCSFTのベースラインからの変化量、並びに各評価期間のBCVA又はCSFTのベースラインからの平均変化量は、主要評価項目と同じANOVAで解析した。SRF又はIRFを有する患者割合等のカテゴリー変数は、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で2つの非劣性が検証された場合には、以下の副次評価項目についてアフリベルセプト群に対する本剤6mg群の優越性検定を実施することとした。以下の3～5の順に、先行する評価項目で優越性が検証された場合に、次の検定を実施することとした。各々の優越性検定の有意水準は片側0.025とし、試験全体の第一種過誤率は片側0.025に保たれた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 40～52週のCSFTのベースラインからの平均変化量 4. 40～52週のBCVAのベースラインからの平均変化量 5. 52週時のSRF又はIRFを有する患者の割合

結果	有効性	<p>主要評価項目</p> <p>52 週時の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（本剤群-アフリベルセプト群）は、本剤 6mg 群で 1.2 [95%CI : -0.6, 3.1] 文字で、95%CI の下限値は -4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する非劣性が検証された (p<0.001、ANOVA)。</p> <p>52 週時の BCVA のベースラインからの変化量及び群間差（本剤群-アフリベルセプト群）^{a)} (FAS, LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="427 342 1431 521"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 6mg 群 (n=179)</th> <th>アフリベルセプト群 (n=181)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均±標準誤差</td> <td>10.6±0.66 文字</td> <td>9.4±0.66 文字</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差±標準誤差</td> <td>1.2±0.94 文字</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>[-0.6, 3.1]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値</td> <td><0.001</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した 他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した</p> <p>最も重要な副次評価項目</p> <p>40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（本剤群-アフリベルセプト群）は、本剤 6mg 群で 0.9 文字 [95%CI : -0.9, 2.6] で、95%CI の下限値は -4 文字を上回り、アフリベルセプトに対する非劣性が検証された (p<0.001、ANOVA)。なお、主要評価項目及び最も重要な副次評価項目でアフリベルセプト群に対する非劣性がすべて検証され、その他の副次評価項目 (40～52 週目の CSFT のベースラインからの平均変化量) でアフリベルセプトに対する本剤 6mg の優越性が確認されたことから、事前の規定に従い、40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量のアフリベルセプトに対する本剤 6mg の優越性も検証したが、優越性は示されなかった (p=0.164)。</p> <p>40～52 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量及び群間差（本剤群-アフリベルセプト群）^{a)} (FAS, LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="427 963 1431 1171"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 6mg 群 (n=179)</th> <th>アフリベルセプト群 (n=181)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最小二乗平均±標準誤差</td> <td>10.3±0.62 文字</td> <td>9.4±0.62 文字</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均の群間差±標準誤差</td> <td>0.9±0.88 文字</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td>[-0.9, 2.6]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値 (非劣性)</td> <td><0.001</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>片側 p 値 (優越性)</td> <td>0.164</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した 他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した</p> <p>その他の重要な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12 週ごと投与の継続状況（本剤群のみ） <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS において、52 週まで 12 週ごと投与を継続可能な患者の割合*は、本剤 6mg 群で 50.3%と推定された。 ・ 初回 12 週ごと投与期間 (36 週まで) に 8 週ごと投与への切替えが不要であった患者のうち、52 週まで 12 週ごと投与を継続可能な患者の割合*は、本剤 6mg 群で 95.1%と推定された。 * : DA の評価**に基づき 8 週ごと投与に移行するまでの期間を指標として、Kaplan Meier 法で推定した ** : DA の評価は、28 週時の疾患の状態を参考とし、「投与間隔を 8 週ごとにする必要あり」又は「投与間隔を 8 週ごとにする必要なし」のいずれに該当するかを判断した <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BCVA <ul style="list-style-type: none"> ・ BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、52 週までのほとんどの評価時点でアフリベルセプト群に比べ本剤 6mg 群で数値的に大きかったものの、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。 ・ BCVA のベースラインからの平均変化量は、本剤 6mg 群で 4～52 週 9.1 文字、20～52 週 10.1 文字、28～52 週 10.1 文字であった。いずれの評価期間もアフリベルセプト群に比べ本剤群で数値的に大きかったものの、群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。 ・ 52 週時の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合は、本剤 6mg 群で 46.8%、アフリベルセプト群で 37.2%であった。 ・ BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上を初回達成するまでの期間の中央値は、本剤 6mg 群で 24.1 週 [95%CI : 18.1, 31.4]、アフリベルセプト群で 20.1 週 [95%CI : 18.1, 25.1] であった。 		本剤 6mg 群 (n=179)	アフリベルセプト群 (n=181)	最小二乗平均±標準誤差	10.6±0.66 文字	9.4±0.66 文字	最小二乗平均の群間差±標準誤差	1.2±0.94 文字	-	95%CI	[-0.6, 3.1]	-	片側 p 値	<0.001	-		本剤 6mg 群 (n=179)	アフリベルセプト群 (n=181)	最小二乗平均±標準誤差	10.3±0.62 文字	9.4±0.62 文字	最小二乗平均の群間差±標準誤差	0.9±0.88 文字	-	95%CI	[-0.9, 2.6]	-	片側 p 値 (非劣性)	<0.001	-	片側 p 値 (優越性)	0.164	-
	本剤 6mg 群 (n=179)	アフリベルセプト群 (n=181)																																	
最小二乗平均±標準誤差	10.6±0.66 文字	9.4±0.66 文字																																	
最小二乗平均の群間差±標準誤差	1.2±0.94 文字	-																																	
95%CI	[-0.6, 3.1]	-																																	
片側 p 値	<0.001	-																																	
	本剤 6mg 群 (n=179)	アフリベルセプト群 (n=181)																																	
最小二乗平均±標準誤差	10.3±0.62 文字	9.4±0.62 文字																																	
最小二乗平均の群間差±標準誤差	0.9±0.88 文字	-																																	
95%CI	[-0.9, 2.6]	-																																	
片側 p 値 (非劣性)	<0.001	-																																	
片側 p 値 (優越性)	0.164	-																																	

52 週目までの BCVA のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



最小二乗平均、標準誤差は、ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した
他の DME 治療への切替え後のデータは打ちりとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した

52 週時における BCVA の改善及び悪化の割合 (FAS, LOCF)

	本剤 6mg 群	アフリバルセプト群
BCVA が 15 文字以上増加又は 84 文字以上の患者の割合 a)	46.8%	37.2%
BCVA15 文字以上減少した患者の割合 a)	1.1%	1.8%

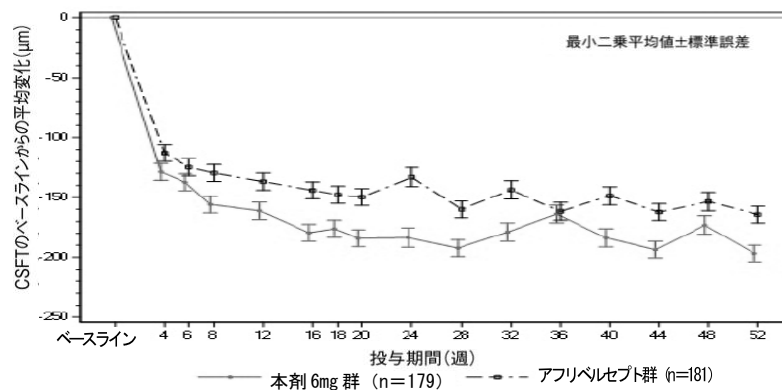
他の DME 治療への切替え後のデータは打ちりとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した

a) ベースラインの BCVA 区分 (65 文字以下、65 文字超)、年齢区分 (65 歳未満、65 歳以上)、投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した

● 解剖学的所見

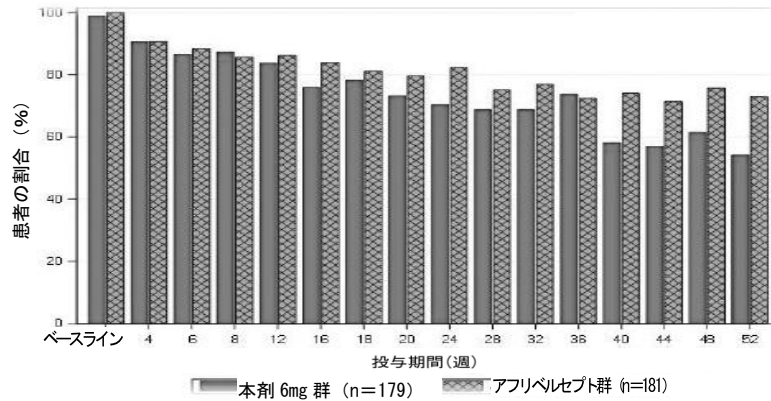
- ・ CSFT は、いずれの投与群も早期から改善し、その後 52 週目まで改善がみられた。
- ・ 40~52 週の CSFT のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤群-アフリバルセプト群) は $-29.4\mu\text{m}$ [95%CI : $-48.6, -10.2$] であり、アフリバルセプトに対する本剤 6mg の優越性が検証された ($p=0.001$ 、ANOVA)。
- ・ 52 週時に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する患者の割合は、本剤 6mg 群で 54.2%、アフリバルセプト群で 72.9%であり、群間差 (本剤群-アフリバルセプト群) の推定値は、 -18.4% [95%CI : $-28.5, -8.3$] であった。
- ・ 52 週時に血管漏出を有する患者の割合は、本剤 6mg 群で 54.7%、アフリバルセプト群 79.4%、群間差 (本剤群-アフリバルセプト群) 推定値は -25.4% [95%CI : $-34.4, -16.3$] であった。

52 週目までの CSFT のベースラインからの変化量の推移 (FAS, LOCF)



他の DME 治療への切替え後のデータは打ちりとみなし、他治療への切替え直前の実測値で完了した

52 週目までの各評価時点における SRF 又は IRF を有する患者の割合 (FAS, LOCF)



他の DME 治療への切替え後のデータは打ち切りとみなし、他治療への切替え直前の実測値で補完した

● DA 発現状況

32 週時に DA ありと評価され 8 週ごと投与への切替えが必要な患者*の割合は、本剤 6mg 群 24.2% (40/165 例)、アフリベルセプト群 39.8% (66/166 例) であった。

*: DA の評価は、28 週時の疾患の状態を参考とし、「投与間隔を 8 週ごとにする必要あり」又は「投与間隔を 8 週ごとにする必要なし」のいずれに該当するかを判断した

● DRSS

- DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合、及び 3 段階以上改善した患者の割合は、28 週時及び 52 週時のいずれも、本剤 6mg 群とアフリベルセプト群で同程度であった。
- DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した患者の割合は、28 週時で本剤 6mg 群 2.3%、アフリベルセプト群 0.6%、52 週時でそれぞれ 1.7%、1.1%、3 段階以上悪化した患者は 28 週時及び 52 週時のいずれも本剤 6mg 群の 1 例 (0.6%) のみであった。52 週までに DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した患者は、DRSS が 3 段階以上悪化した本剤 6mg 群の 1 例 (同一症例) のみであった。

● VFQ-25

- VFQ-25 合計スコアは、28 週時及び 52 週時のいずれの評価時点においてもすべての投与群で改善が示され、28 週時ではベースラインからの変化量 (最小二乗平均) に群間で大きな違いはなかったが、52 週時ではベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤 6mg 群 - アフリベルセプト群) は、2.5 (95%CI : 0.2, 4.8) であり、アフリベルセプト群に比べて本剤 6mg 群で高かった。

安全性

52 週

- 治験薬と関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は、本剤 6mg 群で 2.2% (4/179 例)、アフリベルセプト群で 1.7% (3/181 例) であった。内訳は、本剤 6mg 群では虹彩毛様体炎、眼痛、眼充血、眼圧上昇、ぶどう膜炎及び緑内障が 1 例 (同一患者)、虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎が 1 例 (同一患者)、硝子体浮遊物及び高眼圧症が 1 例 (同一患者)、硝子体出血が 1 例、アフリベルセプト群ではぶどう膜炎、硝子体浮遊物及び網膜動脈閉塞が各 1 例であった。
- 治験薬投与手技と関連ありと判断された被験眼の有害事象発現率は、本剤 6mg 群で 11.2% (20/179 例)、アフリベルセプト群で 7.7% (14/181 例) であった。主な事象 (いずれかの群で 2 例以上に発現) は、結膜出血 (本剤 6mg 群 3.9%、アフリベルセプト群 2.2%、以下同順)、眼痛 (2.2%、1.7%)、虹彩毛様体炎 (1.7%、0%)、角膜びらん (1.1%、0.6%)、眼圧上昇 (0.6%、1.1%)、霧視 (0%、1.1%) であった。
- 治験薬又は治験薬投与手技、あるいはその両方と関連ありと判断された被験眼の重篤な有害事象は、本剤 6mg 群でぶどう膜炎及び緑内障 1 例 (同一患者) であった。
- 治験薬と関連ありと判断された眼以外の有害事象は、本剤 6mg 群では認められず、アフリベルセプト群で一過性脳虚血発作 1 例であった。アフリベルセプト群で認められた 1 例は治験薬と関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象であった。
- 治験薬に関連する死亡は認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①特定使用成績調査（CRTH258A1401）：実施中
中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性患者を対象とし、使用実態下での本剤の安全性を検討する。

②特定使用成績調査（CRTH258B1401）：承認後より実施予定
糖尿病黄斑浮腫患者を対象とし、使用実態下での本剤の安全性を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

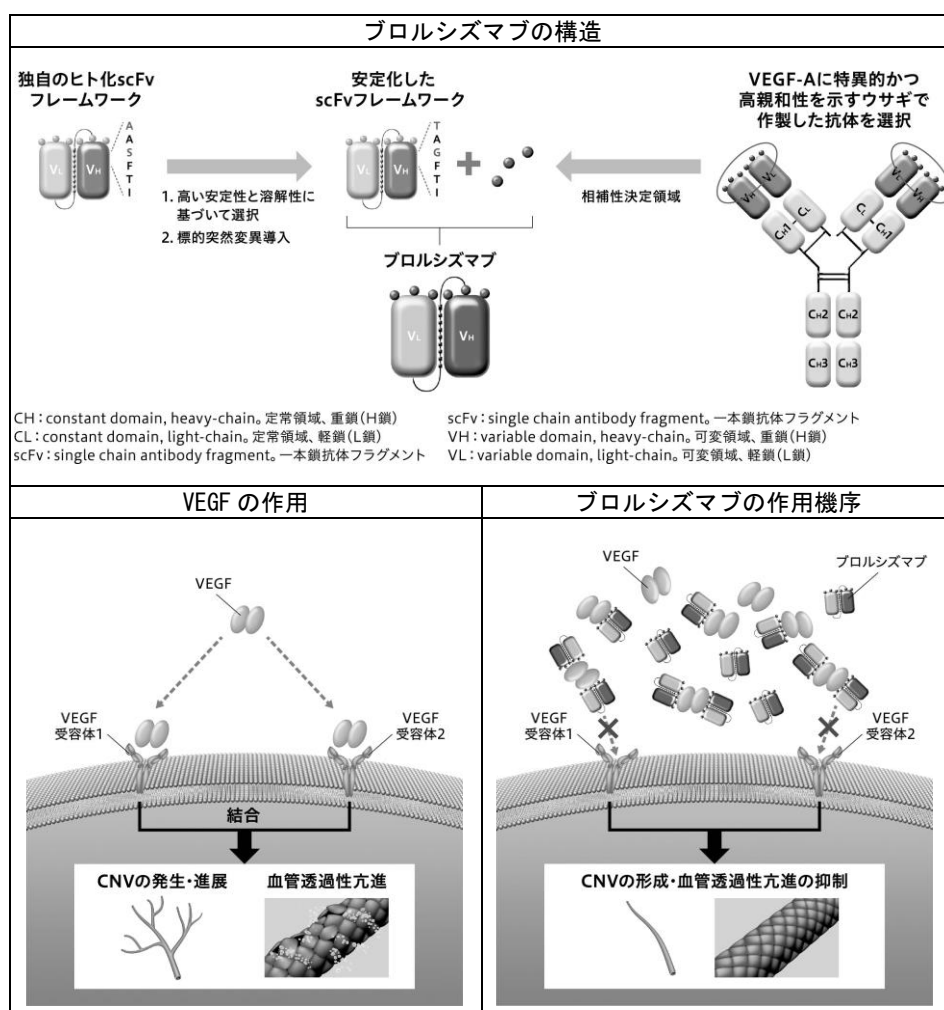
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ヒト化抗血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、分子量が約 26kDa のヒト化一本鎖抗体フラグメント（scFv）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（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫に対して治療効果を発揮する。VEGF-A 経路のシグナル亢進は眼の病的血管新生や血管透過性亢進を介して網膜浮腫の発症と関連している。プロルシズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF-A のアイソフォーム（VEGF₁₁₀、VEGF₁₂₁ 及び VEGF₁₆₅）に対して高い結合親和性を示し、VEGF-A と VEGF 受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）の結合を阻害することによって、血管内皮細胞の増殖を抑制し、さらに病的血管新生及び血管透過性の亢進を抑制すると考えられている。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) VEGF に対する結合親和性 (*in vitro*)¹²⁾

最も多く存在する VEGF アイソフォームである VEGF₁₆₅ で、ブロルシズマブは、非グリコシル化物及びグリコシル化物に対して、同等の親和性を示した。25°Cの条件下での親和性 (K_D 値) は、アフリベルセプトが 45pM、ブロルシズマブが 21pM、ラニビズマブが <250pM、ベバシズマブが 1660pM であった。37°Cの条件下では、ブロルシズマブ、アフリベルセプト及びベバシズマブの K_D 値は上昇し、温度が親和性に影響することが示された。25°C及び 37°Cのいずれの条件下においても、ブロルシズマブとアフリベルセプトの速度定数 (k_{on} 値) は同等で、ラニビズマブ及びベバシズマブのいずれよりも高値を示した。

VEGF₁₆₅ に対する VEGF 阻害薬の結合親和性

温度条件	VEGF 阻害薬	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	K _D (pM)
25°C	ブロルシズマブ	2.0×10 ⁶	4.2×10 ⁻⁵	21
	アフリベルセプト	1.3×10 ⁶	7.3×10 ⁻⁵	45
	ラニビズマブ	4.0×10 ⁴	<1.0×10 ⁻⁵	<250
	ベバシズマブ	3.7×10 ⁴	6.1×10 ⁻⁵	1660
37°C	ブロルシズマブ	2.5×10 ⁶	2.5×10 ⁻⁴	101
	アフリベルセプト	3.9×10 ⁶	1.5×10 ⁻³	457
	ラニビズマブ	5.8×10 ⁴	<1×10 ⁻⁵	<171
	ベバシズマブ	5.9×10 ⁴	1.9×10 ⁻⁴	3300

k_{on}, k_{off}: 結合速度定数、K_D: 結合親和性

[試験方法]

25°C及び 37°Cの条件下で、VEGF₁₆₅ に対する結合能について、表面プラズモン共鳴 (SPR) 法で分析した。

2) VEGF アイソフォームに対する結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

ブロルシズマブは、VEGF₁₆₅ に対して 2.84×10⁻¹¹M、VEGF₁₁₀ に対して 2.52×10⁻¹¹M 及び VEGF₁₂₁ に対して 3.41×10⁻¹¹M の K_D 値で結合し、3種類の VEGF-A のアイソフォームに対して、ほぼ同等の親和性を示した。一方でブロルシズマブは、VEGF-A 以外のサブタイプ (VEGF-B~D) 及び PlGF について結合親和性を示さなかった。

ヒト VEGF アイソフォームに対するブロルシズマブの結合親和性

VEGF アイソフォーム	k _{on} (1/Ms)	k _{off} (1/s)	K _D (M)
hVEGF ₁₆₅	1.68×10 ⁶	4.78×10 ⁻⁵	2.84×10 ⁻¹¹
hVEGF ₁₁₀	1.45×10 ⁶	3.66×10 ⁻⁵	2.52×10 ⁻¹¹
hVEGF ₁₂₁	1.66×10 ⁶	5.67×10 ⁻⁵	3.41×10 ⁻¹¹

k_{on}, k_{off}: 結合速度定数、K_D: 結合親和性

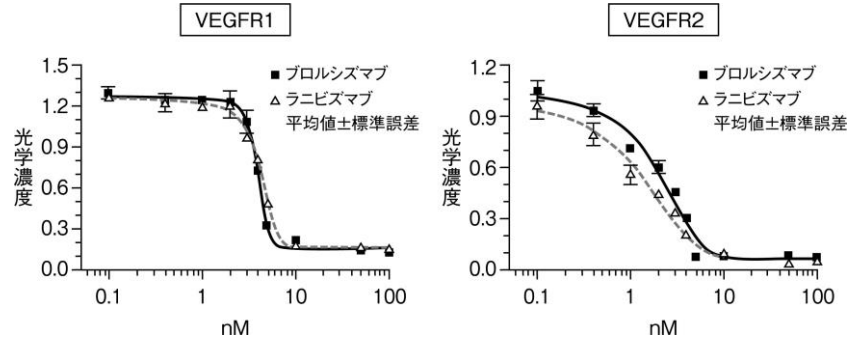
[試験方法]

3種類の VEGF-A のアイソフォーム (VEGF₁₆₅、VEGF₁₁₀ 及び VEGF₁₂₁) に対するブロルシズマブの結合親和性を SPR 法で分析した。

3) VEGFR1 及び VEGFR2 に対する VEGF 結合阻害作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

VEGFR に対するブロルシズマブ及びラニビズマブの IC₅₀ 値は、VEGFR1 で 4.03nM 及び 4.29nM、VEGFR2 で 0.86nM 及び 0.75nM であり、ブロルシズマブ及びラニビズマブにおける受容体に対する VEGF 阻害活性は同等であることが示された。

ヒト VEGF₁₆₅ 結合に対するブロルシズマブ及びラニビズマブの阻害作用



[試験方法]

0.1~100nM のブロルシズマブ又はラニビズマブをビオチン化組換えヒト血管内皮増殖因子 (rhVEGF) と 24 時間インキュベーションした後、混合液を VEGFR1 又は VEGFR2 固相プレートに分注し、stAv-HRP (Streptavidin-poly horseradish peroxidase) 染色によって受容体に結合した rhVEGF を測定した。

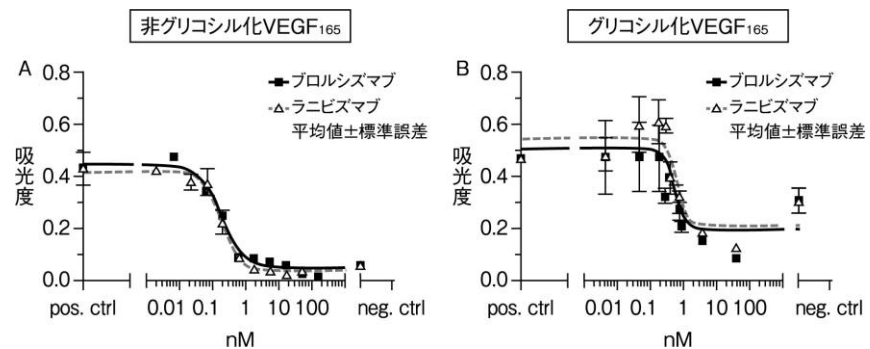
4) 血管内皮細胞増殖及び細胞遊走抑制作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

ブロルシズマブは、ラニビズマブと同様に、非グリコシル化 VEGF₁₆₅ とグリコシル化 VEGF₁₆₅ のいずれの VEGF で誘発されたヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖を濃度依存的に抑制した。

なお、HUVEC の増殖に対するブロルシズマブの IC₅₀ は 0.19nM (5.0ng/mL)、ラニビズマブの IC₅₀ は 0.20nM (9.6ng/mL) であった。

また、ヒト網膜血管内皮細胞 (HREC) において、細胞遊走に対するブロルシズマブの抑制作用を検討した結果、ラニビズマブと同等に抑制することが示された。

ヒト VEGF₁₆₅ 誘発の HUVEC の増殖に対するブロルシズマブ及びラニビズマブの抑制作用



[試験方法]

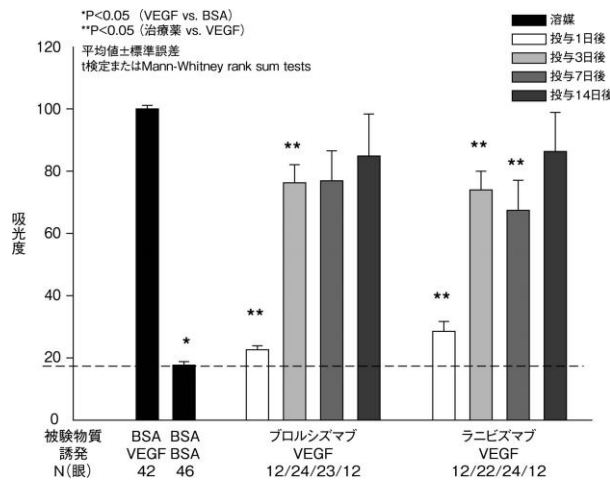
VEGFR1 及び VEGFR2 を発現し、VEGF-A を刺激することにより内皮細胞の増殖が誘発される HUVEC を用いて、VEGF に誘発された細胞増殖に対するブロルシズマブの抑制作用を検討した。

5) 網膜における血管透過性亢進抑制作用 (ラット) 16)

ブロルシズマブ投与により、網膜血管透過性の亢進が有意かつ用量依存的に抑制され (範囲 49.9~93.8%、全群 $p<0.05$ 、 t 検定または Mann-Whitney rank sum tests)、50%有効濃度 (ED_{50}) は $0.85\mu\text{g}$ (32.4pmol) であった。また、ラニビズマブ投与によって、血管透過性の亢進が有意に抑制され (88.7%、 $p<0.001$ 、 t 検定または Mann-Whitney rank sum tests)、 ED_{50} は $2.59\mu\text{g}$ (53.9pmol) で、ブロルシズマブとほぼ同等であった。

ブロルシズマブ硝子体内投与後 24 時間で VEGF を処置した場合、溶媒群と比較して、網膜血管透過性の亢進は 95.9% ($p=0.02$) と有意に抑制されたが、投与後 3~14 日における VEGF 処置の場合には、ブロルシズマブの作用は減弱し、投与後 14 日において作用は消失した。ラニビズマブでも同じ傾向が示された。

ラット VEGF 誘発網膜血管透過性亢進モデルにおけるブロルシズマブ硝子体内投与 1、3、7 及び 14 日後の血管透過性亢進抑制作用



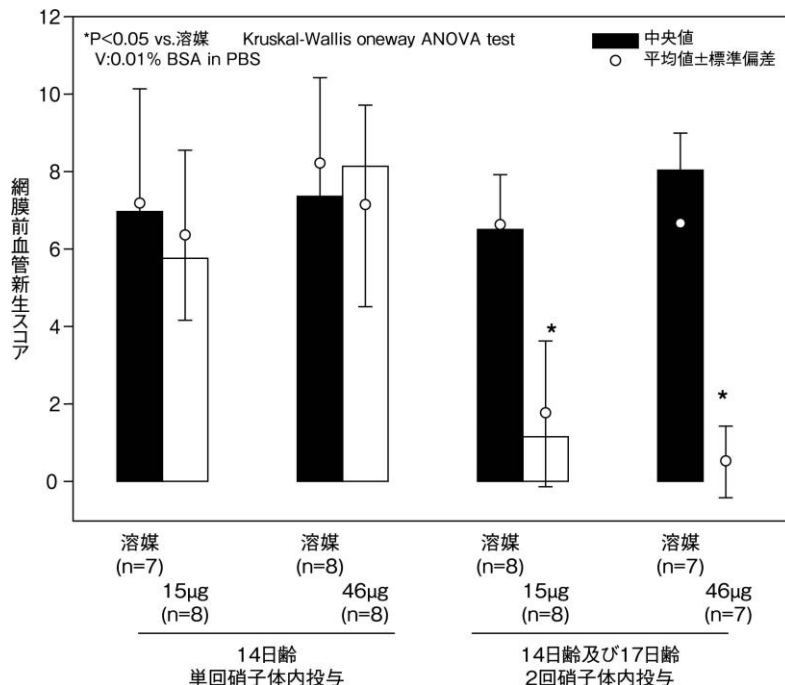
[試験方法]

Sprague Dawley 系雄ラットの両眼にブロルシズマブ ($0.35\sim 10.3\mu\text{g}$: rhVEGF₁₆₅ の 1~30 倍モル当量)、ラニビズマブ ($6.28\mu\text{g}$: rhVEGF₁₆₅ の 10 倍モル当量) 又は溶媒を硝子体内投与 ($10\mu\text{L}$) し、その 24 時間後に各ラットの両眼に rhVEGF₁₆₅ (500ng) を硝子体内投与した。さらに 24 時間後に血漿試料及び網膜を採取した。血漿及び網膜試料中における吸光度を分光光度計で測定し、ブロルシズマブの血管透過性亢進抑制作用の ED_{50} を求めた。さらに、ブロルシズマブ $3.45\mu\text{g}$ 及びラニビズマブ $6.28\mu\text{g}$ を硝子体内投与した 1、3、7 又は 14 日後に VEGF 処置を行い、血管透過性亢進抑制作用の持続時間を検討した。

6) 網膜における血管新生抑制作用 (ラット) 17)

ブロルシズマブ 15 μ g 又は 46 μ g の 2 回投与により、溶媒対照と比較して、網膜前血管新生作用を用量依存的に有意に抑制した (15 μ g 群 : 82.3%、46 μ g 群 : 100%、Kruskal-Wallis oneway ANOVA test)。一方、ブロルシズマブ単回硝子体内投与の場合は、明らかな作用が認められなかった。

ラット酸素誘発網膜症モデルにおけるブロルシズマブの網膜前血管新生抑制作用



[試験方法]

Sprague Dawley 系ラットを生後 0 日から 14 日齢まで 10~50%の高濃度酸素環境下で飼育し、その後 14~20 日齢まで室内大気環境へ移して網膜血管新生を形成させた。片眼にブロルシズマブ 15 μ g 又は 46 μ g、反対側の眼に溶媒各 5 μ L を、単回 (14 日齢) 又は 2 回 (14 日齢及び 17 日齢) 硝子体内投与した。また、同様にブロルシズマブ (5~300 μ g) を 18 日齢で単回硝子体内投与した。生後 20 日齢又は 21 日齢にラット新生児から網膜を採取し、アデノシンジホスファターゼ染色した血管内皮細胞のフラットマウント標本を作成し、コンピューターによるデジタル解析で網膜血管新生を定量した。

7) 眼内における血管新生抑制作用 (マウス) 18)

レーザー照射によってブルッフ膜を光凝固することで、網膜下又は脈絡膜に病的血管新生を誘発するマウスレーザー誘発脈絡膜血管新生 (CNV) モデルを用いて、ブロルシズマブの血管新生抑制作用を評価した。レーザー照射直後 (第 0 日) 及び照射 7 日後にブロルシズマブ (15 μ g、45 μ g 又は 130 μ g) を硝子体内投与した結果、用量依存的かつ有意な CNV 形成の減少 (15 μ g : 21.3%、45 μ g : 27.6%、130 μ g : 31.3%) が認められた (Oneway ANOVA test (Student-Newman-Keuls Method, P < 0.001))。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

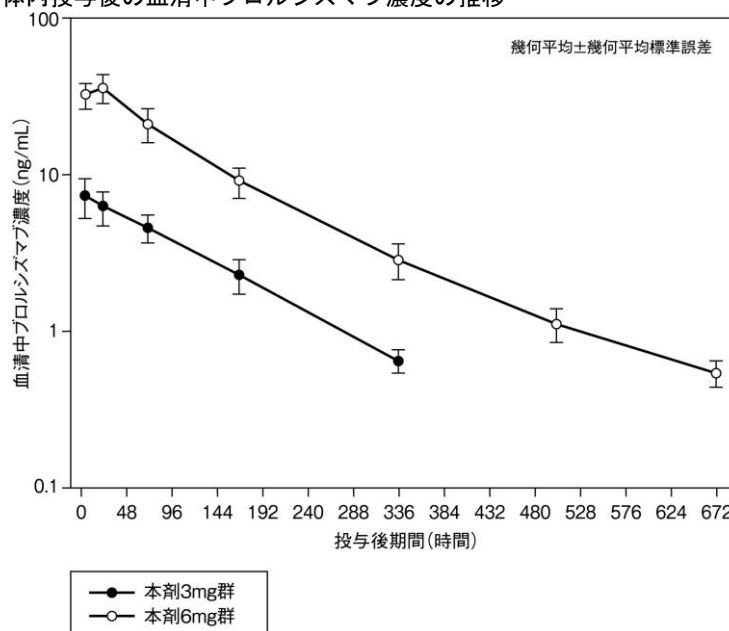
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 単回投与 [国際共同第II相試験 (E003 試験)、日本人及び外国人データ] ¹⁹⁾

本剤6mg又は3mgを日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性 (nAMD) 患者に対して単回硝子体内投与した後の28日までの血清中プロルシズマブ濃度を測定した結果、血清中 C_{max} の幾何平均値は本剤6mgで49.0ng/mL、本剤3mgで9.76ng/mLであり、投与後1日以内に認められた。T_{max}の中央値は本剤6mgで21.7 (最小値5.05、最大値73.0) 時間、本剤3mgで5.70 (最小値5.02、最大値74.9) 時間であった。なお、 C_{max} 及びAUCは投与量とともに増加し、6mgでは3mgに比べて C_{max} の中央値は7倍に増加し、AUC_{inf}の中央値は4倍に増加した。

単回硝子体内投与後の血清中プロルシズマブ濃度の推移



単回硝子体内投与後の血清中プロルシズマブの薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)、 n=25		AUC _{inf} (ng · h/mL)		$t_{1/2}$ (h)
	幾何平均値	中央値	幾何平均値	中央値	
3mg 群	9.76	8.33	1710 (n=17)	1330 (n=17)	108 (40.7) (n=18)
6mg 群	49.0	59.2	6000 (n=24)	5580 (n=24)	103 (52.5) (n=24)

C_{max} : 最高血清中薬物濃度

AUC : 血清中濃度・時間曲線下面積

AUC_{inf} : 薬物投与から無限時間までの血清中濃度・時間曲線下面積

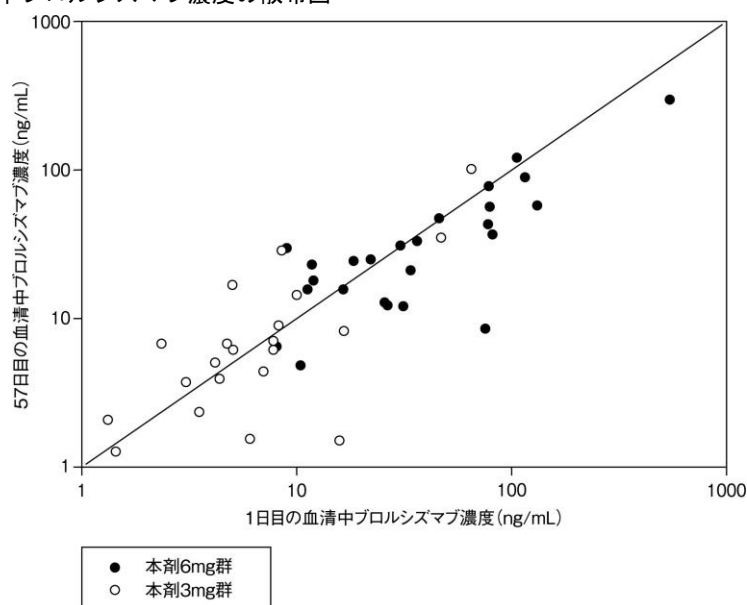
$t_{1/2}$: 半減期

2) 反復投与 [国際共同第II相試験 (E003試験)、日本人及び外国人データ]²⁰⁾

本剤 6mg 又は 3mg を日本人及び外国人 nAMD 患者に対して投与し、血清中プロルシズマブ濃度について、3 回目の投与から 24 時間後 (57 日目) と 1 回目の投与から 24 時間後 (1 日目) で比較したところ、57 日目/1 日目の幾何平均の比は 1 未満であった。

また、57 日目と 1 日目の濃度値との相関は、 $y=x$ の直線付近に分布していた。以上より、用量に依存せず、1 回目及び 3 回目の投与でプロルシズマブの全身曝露に累積性がないことが示唆された。

初回投与後 24 時間 (1 日目) 及び 3 回目投与後 24 時間 (57 日目) に測定した血清中プロルシズマブ濃度の散布図



(3) 中毒域

該当資料なし

<参考>

過量投与に関する症例は報告されていない。

「VIII-10. 過量投与」の項参照

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

<参考> 国際共同第II相試験 (E003 試験)、日本人及び外国人データ^{19,20)}

単回硝子体内投与後、血清中遊離プロルシズマブ濃度は一相性の消失を示し、消失半減期の調和平均は 4.4 日であった。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 吸収	該当資料なし
	<p><参考>動物データ 雌雄カニクイザルに、2mg/kg のブロールシズマブを静脈内投与後の全身曝露量及び薬物動態プロファイルを検討した結果、ブロールシズマブの初期相半減期は 0.483 ± 0.047 時間、終末相半減期は 5.64 ± 1.50 時間であった。</p>
VII-5. 分布	
(1) 血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液－胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	<p>該当資料なし</p> <p><参考>動物データ^{21,22)} 硝子体内投与後、ブロールシズマブは検討したすべての眼内組織及び血清中から並行して消失し、見かけの終末相半減期はウサギで 59～82 時間、カニクイザルで 50～78 時間であった。検討したすべての組織から並行してブロールシズマブが消失したことから、ブロールシズマブは硝子体から近接する眼内組織及び血清中に分布することが示唆された。ブロールシズマブは速やかに網膜へ分布した。ブロールシズマブの網膜濃度を硝子体濃度と比較したとき、カニクイザルで同程度、ウサギでは約 1/3 であった。硝子体内投与時のブロールシズマブの全身曝露量（血清中濃度の AUC）は、ウサギでは硝子体の 1/20000 未満、カニクイザルでは 1/7000 未満であった。</p>
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-6. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ブロールシズマブはモノクローナル抗体フラグメントであり、代謝経路は生体内でのペプチドやアミノ酸への分解であることが予想される²⁰⁾。したがって、代謝に関する試験は実施していない。</p>
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし

VII-7. 排泄

腎を介して排泄すると考えられる。

<参考>

ブロルシズマブの排泄に関する試験は実施していない。高分子タンパクである IgG に対し、極めて分子量が小さい一本鎖抗体フラグメント (scFv) は腎のろ過作用によって排泄される²⁰⁾。

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

<年齢 (高齢者・小児) >

nAMD は高齢者 (65 歳以上) での治療を目的としているため、nAMD において若年患者と高齢患者の比較は実施していない。DME 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 65 歳以上と 65 歳未満の部分集団で 52 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (最小二乗平均) の群間差 (本剤 6mg 群-アフリベルセプト群) は全集団と大きな違いはなかった。また、有害事象及び重篤な有害事象の発現率に 65 歳以上と 65 歳未満の部分集団間で一定の傾向はみられなかった。また、小児患者を対象とした試験は実施していない。

<腎機能障害患者>

血清中ブロルシズマブ濃度及びクレアチニンクリアランスデータが入手可能であった患者を対象に、本剤の全身クリアランスを評価した。軽度の腎障害を有する患者 [糸球体濾過量 (GFR) : 50~79mL/分] 及び正常な腎機能の患者 (GFR : 80mL/分以上) の平均全身クリアランスの差は 15%以内であった。中等度の腎障害を有する患者 (GFR : 30~49mL/分) は、正常な腎機能の患者よりも本剤の平均全身クリアランスが低かったが、患者数が少なく結論付けられなかった。重度の腎障害を有する患者 (GFR : 30mL/分未満) は評価しなかった。全身の安全性及び有効性データを考慮すると、腎障害を有する患者での全身曝露量は臨床的に意味のある違いを示さず、本剤の用量調整は必要ないと考えられた。

本剤の全身クリアランスに対する腎機能障害への影響

腎機能障害	クリアランス (mL/h)	
	平均値 (標準偏差)	中央値 (最小, 最大)
正常 GFR : 80mL/分以上 (n=25)	1910 (1360)	1620 (102, 4730)
軽度 GFR : 50~79mL/分 (n=13)	1690 (1300)	1230 (99.3, 4220)
中等度 GFR : 30~49mL/分 (n=3)	1320 (149)	1270 (1200, 1480)

<肝機能障害患者>

ブロルシズマブは、サイトカイン、増殖因子及び他の低分子蛋白 (分子量 69kDa 未満) と同様に、標的を介した体内動態及び腎排泄を介しての排泄と推定されるため、肝障害を有する患者を対象とした薬物動態評価試験は不要であると考えられた。

VII-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。〕</p> <p>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。〕</p> </div>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）</p> <p>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。</p> <p>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〕</p> <p>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〕</p> <p>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に注意すること。</p> <p>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。</p> </div>
	<p>（解説）</p> <p>8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみによって本剤は投与される必要がある旨を注意喚起した。</p> <p>8.2 過敏症の発現について、本剤だけでなく、本剤の硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）による過敏症の発現を避けるため、記載した。</p> <p>8.3.1 硝子体内投与に際しての一般的注意事項について記載した。</p> <p>8.3.2 術前の処置について記載した。</p>

- 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報告されているため、当該症状発現の可能性について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう注意喚起した。
- 8.4 本剤の投与により、眼圧上昇が発現することが報告されていることから、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認し、異常が認められた場合には眼圧上昇の管理等、適切な処置を行うよう注意喚起した。
- 8.5 本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）及び DME 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、本剤の硝子体内注射後に霧視等の視覚障害が認められていることから、視覚障害が続いている間は機械類の操作や自動車等の運転に従事させないよう注意喚起した。
- 8.6 本剤が長期投与される薬剤であるとの観点から、定期的に視力等に基づいて本剤の有効性を総合的に評価し、本剤による治療自体の継続の可否を判断することが重要と考え、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与しないことを注意喚起した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解説)

- 9.1.1 本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）では、緑内障又は高眼圧症の合併・既往のある患者で重症化又は重篤化する傾向は認められなかったが、これらの患者数は限られていた。また、両試験では眼圧 25 mmHg を上回る等のコントロール不良の緑内障患者は除外されていた。さらに、類薬と比較し本剤で眼圧上昇のリスクが低いことは示唆されなかったことを踏まえ、類薬と同様に緑内障、高眼圧症の患者に対する注意喚起を記載した。
- 9.1.2 本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001 試験及び C002 試験）では過去 3 ヶ月以内に、DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301 試験及び B2302 試験）では過去 6 ヶ月以内に脳卒中を発症した患者は除外されていた。脳卒中の危険因子がある患者に投与した場合に、脳卒中があらわれる可能性を完全に否定できないため、類薬と同様に脳卒中の危険因子のある患者に対する注意喚起を記載した。
- 9.1.3 眼内炎症の既往がある患者に本剤を投与した場合、眼内炎症の発現リスクが高くなる可能性を示すリアルワールドデータのレトロスペクティブ解析結果がある。nAMD 患者及び DME 患者を対象とした臨床試験では、いずれの本剤群においても、一度眼内炎症を発現したものの眼内炎症が回復した後に再投与による治療が可能であった患者が確認されている。眼内炎症の既往歴のある患者では、本剤投与により眼内炎症を再発するおそれがあり、本剤を慎重に投与する必要があることから、注意喚起を設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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。

(解説)

本剤は、その抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できないため、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導することを注意喚起した。

なお、ヒトにおいて、本剤を硝子体内投与した後の血清中ブロルシズマブの消失半減期は平均 4.4 日であった。(「VII-2. (3) 消失速度定数」の項参照) 本剤投与時の全身曝露量はわずかであるが、本剤投与中止後の避妊期間は、消失半減期 (4.4 日) を 5 倍した期間を基に、月単位で少なくとも 1 ヶ月程度必要である。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験 (3 又は 6 mg/眼を妊娠 20 日から分娩まで 4 週間に 1 回、片眼に硝子体内投与) において、ブロルシズマブの胎児への移行は確認されず、妊娠及び分娩、胚胎児発生、出生児の出生、成長、出生後発達に影響は認められなかった²³⁾。

(解説)

本剤は VEGF 阻害作用を有することから、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。したがって、胎児に対する安全性が確立されていないことを十分考慮した上で、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意喚起した。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の結果を記載した。

(6) 授乳婦

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²³⁾。

(解説)

ヒト母乳中への本剤の移行は不明であり、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起した。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験の結果を記載した。

(7) 小児等

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。

(解説)

記載どおり。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

11.1.1 眼内炎、眼内炎症 (ぶどう膜炎等)、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離、網膜裂孔、網膜血管炎、網膜動脈閉塞、網膜血管閉塞は、適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがある。nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験) 及びDME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B2301 試験及び B2302 試験) の本剤群において、治験薬と関連ありとされたこれらの事象が複数例に認められたことから、これらの事象を含む「眼障害」を重大な副作用として注意喚起した。なお、発現頻度は、上記第Ⅲ相試験 4 試験の本剤 6mg 群を併合して算出した。また、眼内炎症の発現頻度は、nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験) の本剤 6mg 群で女性 5.3%、男性 3.2%、DME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B2301 試験及び B2302 試験) の本剤 6mg 群で女性 4.3%、男性 1.7%であった。

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

nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験) の本剤群において、治験薬と関連ありとされた動脈血栓塞栓症事象が複数例に発現し、このうち脳血管発作による死亡例が認められた。

nAMD患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (C-12-006 試験) の本剤群において、治験薬と関連ありとされた心筋虚血による死亡例が認められた。

DME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B2301 試験) の本剤 3mg 群において、治験薬と関連ありとされた心筋梗塞が認められた。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

(解説)

本剤の nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (C001 試験及び C002 試験)、及び DME 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (B2301 試験及び B2302 試験) において報告された副作用に基づき記載した。

副作用の種類別発現状況一覧

- 1) 国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験)、外国第Ⅲ相試験 (C002 試験) 及び C001 試験・C002 試験・外国第Ⅱ相試験 (C-12-006 試験)・国際共同第Ⅱ相試験 (E003 試験) の併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [導入期 (12 週投与)]
別紙参照
- 2) 国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験)、外国第Ⅲ相試験 (C002 試験) 及び C001 試験・C002 試験の併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [長期投与 (96 週)]
別紙参照
- 3) 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験)、外国第Ⅲ相試験 (B2302 試験) 及び B2301 試験・B2302 試験の併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [主要解析 (52 週)]
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

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。

(解説)

本剤を過量投与した症例は報告されていないが、硝子体内注射に共通する注意喚起として記載した。過量投与が発現した場合には、視力、視神経乳頭の血流及び眼圧等を確認し、眼圧上昇に対しては前房穿刺、緑内障治療薬を投与するなど適切な処置を行う。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態室温で保存できるが、室温で保存した時間が 24 時間を超えないように使用すること。
- 14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。
- 14.1.3 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。

(解説)

- 14.1 投与前の一般的な適用上の注意事項として記載した。
- 14.2.1 本剤を硝子体内以外 (例: 結膜下) に誤投与した症例は報告されていないが、硝子体内以外に投与される危険を避けるため設定した。
- 14.2.2 投与時には 30 ゲージの眼科用針を使用することを明記した。
- 14.2.3 本品の 1 シリンジから複数回の投与を行わないよう周知徹底するために設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

（解説）

15.1.1 本剤のnAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）、及びDME患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）における動脈血栓塞栓事象の発現状況に基づいて記載した。

15.1.2 本剤のnAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）、及びDME患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）における抗ブロルシズマブ抗体の発現状況に基づいて記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

ICH S7A ガイドラインでは、被験物質の薬理学的特性が十分に明らかにされており全身曝露量が極めて低い局所投与薬では、安全性薬理試験の実施は求められていない。また、ICH S6(R1)ガイドラインでは、有害な薬理作用が適切な動物種を用いた毒性試験や臨床試験でモニターできる場合には、独立した安全性薬理試験の実施は必ずしも求められていない。血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬には広汎な臨床使用経験があること、ブロルシズマブ硝子体内投与時の全身曝露量は極めて低いこと、また毒性試験で全身毒性所見が認められなかったことから、独立した安全性薬理試験は実施しなかった。なお、最高用量6mg/眼の反復硝子体内投与毒性試験で実施した心電図測定で異常は認められなかった。ブロルシズマブの全身曝露量は極めて低くクリアランスも速いことから、全身における VEGF に対する阻害の影響は短時間であり毒性学的意義は限定的であると考えられた。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

ブロルシズマブの最高用量である 6 mg/眼をカニクイザルに 3~4 週間隔で反復硝子体内投与した結果、血清中にフリーのブロルシズマブが検出されたことから、全身の VEGF-A に対する作用の可能性が示された。しかし、全身毒性所見は認められず、ブロルシズマブの全身曝露量は極めて低くクリアランスも速いことから、全身における VEGF 阻害の影響は一時的で毒性学的意義は限定的であると考えられた。ヒト予定臨床用量での C_{max} が 49 ng/mL 及び AUC が 5320 ng・h/mL (E003 試験) であるのに対し、カニクイザルにおける無毒性量の C_{max} が 577ng/mL 及び AUC が 30300ng・h/mL であることから C_{max} で 12 倍及び AUC で 6 倍の安全域があると考えられた。このため、免疫原性試験以外の副次的薬理試験は実施しなかった。

—*ex vivo* の免疫原性試験²⁴⁾—

バイオ医薬品では、T 細胞依存性抗原反応を刺激する T 細胞エピトープによって、生体中に親和性が高く、長期間継続する抗体反応が生じる可能性がある。このような場合、軽微な副作用の発現から薬効の喪失まで、患者に対してさまざまな影響がみられることがある。

このため、*ex vivo* の T 細胞増殖分析を実施し、ブロルシズマブに T 細胞依存性抗原反応を刺激する T 細胞エピトープが存在している可能性を検討した。本分析では、CD8 陽性細胞が少ない主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス II アロタイプが優勢な集団の健常人における末梢血単核細胞 (PBMC) を使用し、ブロルシズマブのアミノ酸配列と重複する複数のペプチドとともに 37°C で 7 日間培養した。ペプチドに免疫原性がある場合には CD4 陽性細胞が増殖する。細胞増殖は、新たに合成される DNA への ³[H]-チミジンあるいはブロモデオキシウリジンの取り込みによって評価した。

125 種類のペプチドを用いた最初の試験では、50 例中 3 例のドナーにおいて免疫原性を示すペプチドと微弱な増殖反応が認められた。引き続き実施した 83 種類のペプチドを用いた確認試験では、いずれのドナーにおいても反応を示すペプチドは認められなかった。

以上の結果、ヒトにおいてブロルシズマブが免疫原性を示す可能性は低いことが示唆された。しかし、本分析の予測性が十分であるかは明らかではないため、免疫原性に関しては臨床試験の結果から判断する必要があると考えられる。

<参考>

「VIII-12. (1) 臨床使用に基づく情報の項」参照

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁵⁾

動物種	例数	投与経路	投与量	概略の致死量 (mg/眼)
ウサギ	雌 3 匹 雄 2 匹	硝子体内	6 mg/眼	>6 mg/眼
カニクイザル	雌 1~2 匹 雄 0~1 匹	硝子体内	0、0.5、1、2 及び 3 mg/眼	>6 mg/眼

(2) 反復投与毒性試験²⁶⁾

動物種	例数	投与経路 投与期間	投与量	無毒性量	主な所見
カニクイザル	6 匹 (雌雄各 3 匹)	硝子体内 3 週ごとに 3 回	0、0.5、 1、3 及び 6 mg/眼	6 mg/眼	・死亡なし ・一般状態観察、体重測定、 眼科学的検査、臨床検査及 び病理検査：毒性所見なし
	6 匹 (雌雄各 3 匹)	硝子体内、 4 週ごとに 6 回	0、1、3 及び 6 mg/眼	6 mg/眼	・死亡なし ・一般状態観察、体重測定、 眼科学的検査、心電図検 査、臨床検査及び病理検 査：毒性所見なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

<参考>

DNA や他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくいことから、ブロールシズマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

VEGF 阻害薬の硝子体内投与は、がん原性リスクがない治療法として確立されており、非臨床試験においてもブロールシズマブのがん原性を疑わせる所見は認められていないことから、ブロールシズマブのがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 拡充型出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験²³⁾

<カニクイザル：プロルシズマブ 0、3 及び 6mg/眼投与、硝子体内、4 週ごとに 1 回、妊娠 20 日から分娩まで>

母動物及び出生児に対する影響は認められなかった。本試験条件下における母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 6 mg/眼であった。

<参考>

カニクイザルを用いた 4 週間隔 6 回反復硝子体内投与毒性試験において、雄性生殖器の病理組織学的検査（精巣、精巣上体及び精嚢）にプロルシズマブ投与の影響は認められなかったことから、雄性受胎能に対するリスクは極めて低いと考えられ、雄性授胎能試験は実施しなかった。

一方、卵巣及び黄体の発達には血管新生が関わっていることから、VEGF の阻害が雌性受胎能に影響を与えることが既知である。

しかし、カニクイザルを用いた 4 週間隔 6 回反復硝子体内投与毒性試験において、雌性生殖器の病理組織学的検査（卵巣、卵管、子宮、子宮頸部及び膣）、卵巣重量の測定及び性ホルモンに關与する内分泌系組織（視床下部及び下垂体）の病理組織学的検査に、プロルシズマブ投与による影響は認められず、硝子体内投与時の全身曝露量は極めて低いことから、プロルシズマブの用法・用量に従った臨床使用におけるリスクは極めて低いと考えられた。

VEGF は発生段階の胚胎児組織に発現することから、VEGF 阻害が胚胎児発生に影響を与えることは既知であり、プロルシズマブと同様に VEGF 阻害作用を示すアフリベルセプトではウサギを用いた静脈内投与の胚胎児毒性試験で胚胎児毒性が認められている。一方、ラニビズマブではカニクイザルを用いた硝子体内投与の胚胎児毒性試験で母体毒性、胎盤に対する影響及び胚胎児毒性のいずれも認められていない。ラニビズマブの硝子体内投与後の全身曝露量が低く、胎盤・胎児への到達量が少なかったことによるものと考えられ、プロルシズマブも同様に全身曝露量が低く、胎盤成長因子に影響を及ぼさないことから、胚胎児毒性のリスクは低いと考えられる。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

「IX-1. (3) その他の薬理試験」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	<p>製剤：ベオビュ®硝子体内注射用キット 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）</p> <p>有効成分：プロルシズマブ（遺伝子組換え） 劇薬</p>
X-2. 有効期間	24 ヶ月
X-3. 包装状態での貯法	2～8℃で保存
X-4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>20. 取扱い上の注意 遮光のため外箱のまま保存すること。</p> </div> <p>光安定性試験で品質に変化が認められたことから、本剤は遮光して保存することが必要である。 「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。</p>
X-5. 患者向け資材	<p>患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り 患者向け資材：「ベオビュによる治療を受ける患者さまへ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材） （「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）</p>
X-6. 同一成分・同効薬	<p>同一成分：なし 同効薬：ラニビズマブ、アフリベルセプト、ファリシマブ</p>
X-7. 国際誕生年月日	2019年10月7日（米国）
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	<p>製造販売承認年月日：2020年3月25日 承認番号：30200AMX00429000 薬価基準記載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年5月25日</p>
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	<p>2022年6月20日 効能又は効果：糖尿病黄斑浮腫 用法又は用量：プロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6mg（0.05mL）を6週ごとに1回、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。</p>
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
X-11. 再審査期間	<p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 8年：2020年3月25日～2028年3月24日</p> <p>糖尿病黄斑浮腫 残余期間：2022年6月20日～2028年3月24日</p>
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理コード
ベオビュ®硝子体 内注射用キット 120mg/mL	1319406G1024	1319406G1024	1990720010101	629907201

X-14. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（C-10-083 試験）（2020年3月25日承認, CTD2.7.6-4.1.4） | 【20200009】 |
| 2) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（C-12-006 試験）（2020年3月25日承認, CTD2.7.6-4.1.3） | 【20200010】 |
| 3) Dugel, P.U. et al. : Ophthalmology 124(9),1296-1304,2017 (PMID:28551167) | 【20190562】 |
| 4) 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】 |
| 5) Dugel, P.U. et al. : Ophthalmology 127(1),72-84,2020 (PMID:30986442) | 【20190561】 |
| 6) 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】 |
| 7) 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】 |
| 8) 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】 |
| 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（A2301E1 試験）（2020年3月25日承認, CTD2.7.6-4.2.1） | 【20200013】 |
| 10) 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】 |
| 11) 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】 |
| 12) 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】 |
| 13) 社内資料：VEGF アイソフォームに対する結合親和性（2020年3月25日承認, CTD2.4, 2.6.2） | 【20200015】 |
| 14) 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】 |
| 15) 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】 |
| 16) 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】 |
| 17) 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】 |
| 18) 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】 |
| 19) 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】 |
| 20) 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】 |
| 21) 社内資料：ウサギにおける眼内分布（2020年3月25日承認, CTD2.6.4.4.2） | 【20200059】 |
| 22) 社内資料：カニクイザルにおける眼内分布（2020年3月25日承認, CTD2.6.4.4.1） | 【20200060】 |
| 23) 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】 |
| 24) 社内資料：免疫原性評価試験（2020年3月25日承認, CTD2.6.2） | 【20200024】 |
| 25) 社内資料：単回投与毒性試験 | 【20200022】 |
| 26) 社内資料：反復投与毒性試験 | 【20200023】 |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2022年4月現在、本剤は米国、欧州など世界70以上の国・地域で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

国名	米国
販売会社	Novartis Pharmaceuticals Corporation
販売名	BEOVU® (brolucizumab-dbl) injection, for intravitreal use
剤形・規格	injection: Pre-filled Syringe (BEOVU 6mg/0.05mL single-dose pre-filled syringe) Vial Kit with Injection Components (BEOVU 6mg/0.05 mL single-dose vial)
承認年月及び効能又は効果	2019年10月：新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性 2022年5月：糖尿病黄斑浮腫
用法及び用量	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性 6mg（0.05mL）を1ヵ月（約25～31日）ごとに1回、連続3回硝子体内投与し、その後は、6mg（0.05mL）を8～12週ごとに1回硝子体内投与する。 糖尿病黄斑浮腫 6mg（0.05mL）を6週（約39～45日）ごとに1回、連続5回硝子体内投与し、その後は、6mg（0.05mL）を8～12週ごとに1回硝子体内投与する。

(2022年5月改訂)

国名	EU
販売会社	Novartis Europharm Limited
販売名	Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe Beovu 120 mg/ml solution for injection
剤形・規格	Solution for injection: Beovu 120 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe Beovu 120 mg/ml solution for injection

承認年月 及び 効能又は効果	2020年2月：新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性 2022年3月：糖尿病黄斑浮腫
用法及び用量	<p><u>新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性</u> 最初の3回は、ベオビュ6mg（0.05mL）を4週（1ヵ月）ごとに硝子体内投与する。その後は、医師の視力及び／又は解剖学的パラメータに基づいた疾患活動性評価により投与間隔を決定できる。疾患活動性評価は、治療開始から16週（4ヵ月）後に行うことが推奨される。疾患活動性がない場合、12週（3ヵ月）ごとの投与、疾患活動性がある場合、8週（2ヵ月）ごとの投与を検討する。視力及び解剖学的パラメータがベオビュの投与継続によるベネフィットを示唆しない場合、投与を中止する。</p> <p><u>糖尿病黄斑浮腫</u> 最初の5回は、ベオビュ6 mg（0.05 mL）を6週（1ヵ月）ごとに硝子体内投与する。その後は、医師の視力及び／又は解剖学的パラメータに基づいた疾患活動性評価により投与間隔を決定できる。疾患活動性がない場合、12週（3ヵ月）ごとの投与、疾患活動性がある場合、8週（2ヵ月）ごとの投与を検討する。医師は疾患活動性に基づいて、さらなる投与間隔を決定できる。視力及び解剖学的パラメータがベオビュの投与継続によるベネフィットを示唆しない場合、投与を中止する。</p>

(2022年6月改訂)

ⅩⅡ-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（3 又は 6 mg/眼を妊娠 20 日から分娩まで 4 週間に 1 回、片眼に硝子体内投与）において、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²³⁾。

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²³⁾。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年5月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of BEOVU administration in pregnant women. In an animal reproduction study, intravitreal administration of brolocizumab to pregnant monkeys once every 4 weeks in one eye from organogenesis to birth caused fetal loss and a structural abnormality (bilateral absent metatarsal) in offspring at 10-fold the maximum recommended human dose (MRHD) on a mg/kg basis [see <i>Data</i>].</p> <p>Based on the anti-VEGF mechanism of action for brolocizumab [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], treatment with BEOVU may pose a risk to human embryo-fetal development. BEOVU should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.</p> <p>All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, and other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In an enhanced pre- and postnatal development (ePPND) study in pregnant cynomolgus monkeys, brolocizumab was administered to all animals by intravitreal (IVT) injection to one eye at doses of 3 or 6 mg once every 4 weeks until delivery. Given the inter-</p>

	<p>complete developmental and reproductive toxicity profile, or estimate a safe clinical dose. Increased incidence of mid- and late-pregnancy fetal loss was observed for the 6 mg/eye group (10-fold the MRHD, on a mg/kg basis). Fetal loss was not observed for the 3 mg/eye group. Fetal malformation (bilateral absent metatarsal) was observed at 6 mg/eye. VEGF inhibition has been shown to cause malformations, embryo-fetal resorption, and decreased fetal weight. VEGF also been shown to affect follicular development, corpus luteum function, and fertility.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of brolocizumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production/excretion. Because many drugs are transferred in human milk and because of the potential for absorption and adverse reactions in the breastfed child, breastfeeding is not recommended during treatment and for at least one month after the last dose when stopping treatment with BEOVU.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Females of reproductive potential should use highly effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) during treatment with BEOVU and for at least one month after the last dose when stopping treatment with BEOVU.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p>No studies on the effects of brolocizumab on fertility have been conducted. Based on its anti-VEGF mechanism of action, treatment with BEOVU may pose a risk to reproductive capacity.</p>
--	---

出典	記載内容
EU の添付文書 (2022年6月改訂)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential</u></p> <p>Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with brolocizumab and for at least one month after the last dose when stopping treatment with brolocizumab.</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are no or limited amount of data from the use of brolocizumab in pregnant women. A study in pregnant cynomolgus monkeys did not indicate any harmful effects with respect to reproductive toxicity. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Although the systemic exposure after ocular administration is very low due to its mechanism of action, there is a potential risk to</p>

	<p>embryofoetal development. Therefore, brolocizumab should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether brolocizumab is excreted in human milk. In a reproductive toxicity study, brolocizumab was not detected in the maternal milk or infant serum of cynomolgus monkeys (see section 5.3). A risk to the breast-fed newborn/infant cannot be excluded. Brolocizumab is not recommended during breast-feeding and breast-feeding should not be started for at least one month after the last dose when stopping treatment with brolocizumab. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from brolocizumab therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>No reproductive or fertility studies have been conducted. VEGF inhibition has been shown to affect follicular development, corpus luteum function and fertility. Based on the mechanism of action of VEGF inhibitors, there is a potential risk for female reproduction.</p>
--	---

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年4月現在)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

<p>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。</p>
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年5月改訂)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and efficacy of BEOVU in pediatric patients has not been established.</p>
EUの添付文書 (2022年6月改訂)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Special populations</u></p> <p><u>Paediatric population</u></p>

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

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

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

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

XIII-2. その他の関連資料

1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療従事者向け資料

- ・「ベオビュを適正にご使用いただくために」

URL : <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/rmp/>

②患者向け資料

- ・「ベオビュによる治療を受ける患者さまへ」

URL : <https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/rmp/>

2) 製品同梱の使用説明書

最新の資料については、弊社ホームページの医療関係者向けサイト (<https://www.drs-net.novartis.co.jp/>) を確認すること。

ベオビュ® 硝子体内注射用キット120mg/mLの投与準備の手順

保管方法



本剤は、注射前に未開封の状態室温で保存できますが、室温で保存した時間が24時間を超えないよう使用してください。



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でください。



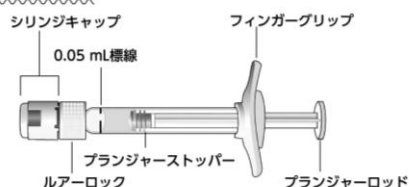
プリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しないでください。



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

投与準備

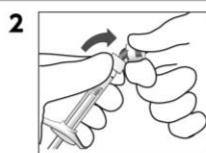
本剤は硝子体内のみ投与してください。
30ゲージの眼科用針を使用してください。
1シリンジは1回（片眼）のみの使用としてください。
注：投与量は0.05 mLに設定してください。



投与準備の手順

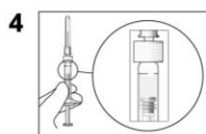
これらの手順は無菌的操作により実施してください。投与の準備（ステップ5）直後に注射してください。

- 1 プリスター包装のふたを剥がし、無菌的操作でシリンジを取り出します。



シリンジキャップを折り取ります。なお、回したりねじったりしないでください。

- 3 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着します。

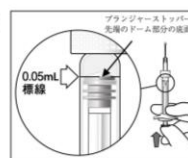


注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認します。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させます。注意しながら注射針のキャップをまっすぐ引いてはずします。

すべての気泡を除去できない場合

薬液中に気泡が含まれないことが重要です。ストッパーに付着している小さな気泡は通常、注入中にストッパーから分離しないため、投与量には影響しません。

- 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します。これで注射用のシリンジの準備は完了です。



- 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をゆっくりと投与します。プランジャーストッパーがシリンジパレルの先端に到達していることで、**全量の投与を確認してください。**
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してください。

別紙

- 1) 国際共同第Ⅲ相試験（C001 試験）、外国第Ⅲ相試験（C002 試験）及び
C001 試験・C002 試験・外国第Ⅱ相試験（C-12-006 試験）・国際共同第Ⅱ相試験（E003 試験）の
併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [導入期（12 週投与）]

眼に発現した副作用

	C001 試験、n (%)			C002 試験、n (%)		併合、n (%)		
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群
安全性評価例数	358	360	360	370	369	383	799	774
副作用発現例数(%)	50(14.0)	53(14.7)	35(9.7)	28(7.6)	31(8.4)	61(15.9)	93(11.6)	66(8.5)
結膜出血	12(3.4)	14(3.9)	7(1.9)	3(0.8)	9(2.4)	20(5.2)	25(3.1)	16(2.1)
硝子体浮遊物	6(1.7)	8(2.2)	3(0.8)	5(1.4)	1(0.3)	7(1.8)	16(2.0)	4(0.5)
眼痛	6(1.7)	6(1.7)	5(1.4)	1(0.3)	5(1.4)	8(2.1)	8(1.0)	10(1.3)

眼以外に発現した副作用

	C001 試験、n (%)			C002 試験、n (%)		併合、n (%)		
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群
安全性評価例数	358	360	360	370	369	383	799	774
副作用発現例数(%)	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.5)	0	1(0.3)	4(0.5)	0
心室性期外収縮	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.3)	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	0
頭痛	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0
発疹	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.1)	0
高血圧	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0

併合解析は、C001 試験、C002 試験、C-12-006 試験及び E003 試験の 12 週までのデータを併合した。

注) 副作用は、有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬又は投与手技との因果関係があると判定されたものを記載した。また、副作用名は、MedDRA/J version 20.1 に基づき基本語で記載した。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (C001 試験)、外国第Ⅲ相試験 (C002 試験) 及び
 C001 試験・C002 試験の併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [長期投与 (96 週)]

眼に発現した副作用

	C001 試験、n(%)			C002 試験、n(%)		併合、n(%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセ プト 2mg 群
安全性評価例数	358	360	360	370	369	730	729
副作用発現例数 (%)	97 (27.1)	97 (26.9)	77 (21.4)	72 (19.5)	84 (22.8)	169 (23.2)	161 (22.1)
眼障害	84 (23.5)	88 (24.4)	65 (18.1)	64 (17.3)	72 (19.5)	152 (20.8)	137 (18.8)
結膜出血	36 (10.1)	26 (7.2)	24 (6.7)	13 (3.5)	18 (4.9)	39 (5.3)	42 (5.8)
眼痛	18 (5.0)	15 (4.2)	14 (3.9)	9 (2.4)	12 (3.3)	24 (3.3)	26 (3.6)
硝子体浮遊物	9 (2.5)	14 (3.9)	8 (2.2)	7 (1.9)	4 (1.1)	21 (2.9)	12 (1.6)
霧視	9 (2.5)	5 (1.4)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	7 (1.0)	4 (0.5)
眼刺激	7 (2.0)	8 (2.2)	6 (1.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	11 (1.5)	7 (1.0)
硝子体剥離	6 (1.7)	5 (1.4)	3 (0.8)	7 (1.9)	3 (0.8)	12 (1.6)	6 (0.8)
流涙増加	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
眼部不快感	5 (1.4)	5 (1.4)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.7)	3 (0.4)
ぶどう膜炎	5 (1.4)	6 (1.7)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)	9 (1.2)	1 (0.1)
眼の異物感	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	3 (0.4)	6 (0.8)
眼充血	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.3)
点状角膜炎	3 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.1)	2 (0.3)	8 (1.1)
網膜色素上皮裂孔	3 (0.8)	5 (1.4)	3 (0.8)	3 (0.8)	4 (1.1)	8 (1.1)	7 (1.0)
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.6)	1 (0.1)	7 (1.0)
視力低下	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	7 (1.9)	2 (0.3)	7 (1.0)
結膜充血	3 (0.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
眼乾燥	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)
緑内障	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虹彩炎	3 (0.8)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.5)	1 (0.1)
網膜裂孔	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	6 (0.8)	4 (0.5)
硝子体混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)	4 (1.1)	4 (0.5)	5 (0.7)
眼瞼浮腫	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高眼圧症	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
視力障害	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.5)
硝子体細胞	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
硝子体炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
角膜びらん	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.5)
網膜出血	0 (0.0)	3 (0.8)	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.4)	4 (0.5)
前房の炎症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.4)	0 (0.0)
水晶体混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.4)	2 (0.3)
眼精疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
角膜障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾性加齢黄斑変性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
上強膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
角膜後面沈着物	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光視症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.1)
網膜血管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜下液	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体癒着	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)
眼そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)
黄斑円孔	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
開放隅角緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
前房内細胞	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
前房のフレア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
網膜動脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)

	C001 試験、n(%)			C002 試験、n(%)		併合、n(%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセ プト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセ プト 2mg 群
潰瘍性角膜炎	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
囊下白内障	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
結膜びらん	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
角膜上皮欠損	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
眼出血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
眼部腫脹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
角膜炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
黄斑線維症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
黄斑部瘢痕	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
黄斑症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
新生血管加齢黄斑変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
後囊部混濁	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
網膜色素脱失	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)
網膜線維症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
網膜血管新生	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)
網膜下線維症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
眼の異常感	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
黒内障	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
一過性黒内障	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
失明	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
角膜浮腫	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼瞼刺激	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
羞明	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
網膜動脈塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
網膜変性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
網膜血管周囲鞘形成	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
網膜症	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
増殖性網膜症	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
強膜炎	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
一過性視力低下	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
硝子体変性	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
顔面痛	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
感染症および寄生虫症	6(1.7)	6(1.7)	1(0.3)	3(0.8)	3(0.8)	9(1.2)	4(0.5)
眼内炎	4(1.1)	4(1.1)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	5(0.7)	1(0.1)
結膜炎	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.5)	1(0.1)	3(0.4)
脈絡網膜炎	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
ウイルス病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6(1.7)	5(1.4)	8(2.2)	2(0.5)	1(0.3)	7(1.0)	9(1.2)
角膜擦過傷	4(1.1)	3(0.8)	8(2.2)	0(0.0)	1(0.3)	3(0.4)	9(1.2)
前房出血	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置による疼痛	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外傷性白内障	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
眼部化学的損傷	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
結膜裂傷	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
裂傷	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
臨床検査	9(2.5)	5(1.4)	11(3.1)	12(3.2)	12(3.3)	17(2.3)	23(3.2)
眼圧上昇	9(2.5)	5(1.4)	10(2.8)	12(3.2)	12(3.3)	17(2.3)	22(3.0)
眼圧低下	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
神経系障害	7(2.0)	5(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.7)	0(0.0)
視野欠損	7(2.0)	5(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(0.7)	0(0.0)
錯感覚	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)

眼以外に発現した副作用

	C001 試験、n (%)			C002 試験、n (%)		併合、n (%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群
安全性評価例数	358	360	360	370	369	730	729
副作用発現例数(%)	6(1.7)	3(0.8)	9(2.5)	6(1.6)	2(0.5)	9(1.2)	11(1.5)
心臓障害	2(0.6)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)
冠動脈疾患	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室性期外収縮	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不安定狭心症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心室血栓症	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
心筋梗塞	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)
虚血性大腸炎	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)
免疫系障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
アナフィラキシー反応	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
臨床検査	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
血中尿素増加	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中尿素窒素／クレア チニン比増加	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心拍数不整	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
神経系障害	2(0.6)	0(0.0)	3(0.8)	3(0.8)	1(0.3)	3(0.4)	4(0.5)
脳梗塞	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳血管発作	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)	2(0.5)	0(0.0)	2(0.3)	2(0.3)
虚血性脳卒中	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)
浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
一過性脳虚血発作	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
錯乱状態	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)
不安	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
皮膚および皮下組織 障害	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
発疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
蕁麻疹	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.1)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
高血圧	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)

併合解析は、C001 試験及び C002 試験の 96 週までのデータを併合した。

注 1) 副作用は、有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬又は投与手技との因果関係があると判定されたものを記載した。また、副作用名は、MedDRA/J version 20.1 に基づき基本語で記載した。

注 2) 同一の被験者が、同一の SOC (器官別大分類) の中で複数の PT (基本語) を発現した場合、SOC の合計では 1 例として集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 例として集計した。

3) 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験)、外国第Ⅲ相試験 (B2302 試験) 及び
B2301 試験・B2302 試験の併合データにおける副作用^{注)}の種類別発現状況一覧 [主要解析 (52 週)]

眼に発現した副作用 (治験薬と関連あり)

	B2301 試験、n(%)			B2302 試験、n(%)		併合、n(%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト 2mg 群
安全性評価例数	190	189	187	179	181	368	368
副作用発現例数 (%)	10 (5.3)	6 (3.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	10 (2.7)	5 (1.4)
眼障害	9 (4.7)	6 (3.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.7)	10 (2.7)	5 (1.4)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
虹彩炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
網膜血管炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)
硝子体剥離	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)
白内障	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
緑内障	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
黄斑線維症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視神経障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜滲出物	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管周囲鞘形成	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈血栓症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霧視	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体網膜牽引症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高眼圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
硝子体出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

- 注 1) 副作用は、有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬又は投与手技との因果関係が「関連あり」と判定されたものを記載した。また、副作用名は、B2301 試験及び併合解析では MedDRA Version 23.1、B2302 試験では MedDRA Version 23.0 に基づき基本語で記載した。
- 2) 同一の被験者が、同一の SOC (器官別大分類) の中で複数の PT (基本語) を発現した場合、SOC の合計では 1 例として集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 例として集計した。

眼に発現した副作用（治験薬投与手技と関連あり）

	B2301 試験、n(%)			B2302 試験、n(%)		併合、n(%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群	本剤 6mg 群	アフリバルセブ ト2mg 群
安全性評価例数	190	189	187	179	181	368	368
副作用発現例数(%)	33 (17.4)	24 (12.7)	32 (17.1)	20 (11.2)	14 (7.7)	44 (12.0)	46 (12.5)
眼障害	30 (15.8)	20 (10.6)	29 (15.5)	19 (10.6)	13 (7.2)	39 (10.6)	42 (11.4)
結膜出血	13 (6.8)	10 (5.3)	16 (8.6)	7 (3.9)	4 (2.2)	17 (4.6)	20 (5.4)
硝子体剥離	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)
硝子体浮遊物	5 (2.6)	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (1.1)	4 (1.1)
眼刺激	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
眼痛	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	6 (1.6)	4 (1.1)
点状角膜炎	3 (1.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
角膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
眼部不快感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体出血	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
結膜充血	3 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
角膜びらん	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (0.5)	3 (0.8)
ドライアイ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
眼の異物感	3 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
虹彩毛様体炎	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
黄斑浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)
視神経障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼窩周囲痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜血管炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
霧視	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
視力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼脂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
網膜裂孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
囊下白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
医療機器関連眼合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼内炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
前房蓄膿	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (2.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
角膜擦過傷	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
後囊破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
前房出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	2 (1.1)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (1.4)	2 (0.5)
眼圧上昇	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (1.4)	2 (0.5)
眼圧低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

- 注 1) 副作用は、有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬又は投与手技との因果関係が「関連あり」と判定されたものを記載した。また、副作用名は、B2301 試験及び併合解析では MedDRA Version 23.1、B2302 試験では MedDRA Version 23.0 に基づき基本語で記載した。
- 2) 同一の被験者が、同一の SOC (器官別大分類) の中で複数の PT (基本語) を発現した場合、SOC の合計では 1 例として集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 例として集計した。

眼以外に発現した副作用

	B2301 試験、n(%)			B2302 試験、n(%)		併合、n(%)	
	本剤 3mg 群	本剤 6mg 群	アフリベル セプト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセプ ト 2mg 群	本剤 6mg 群	アフリベルセプ ト 2mg 群
安全性評価例数	190	189	187	179	181	368	368
副作用発現例数(%)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
ラクナ脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

- 注 1) 副作用は、有害事象のうち、治験責任医師または治験分担医師により治験薬又は投与手技との因果関係が「関連あり」と判定されたものを記載した。また、副作用名は、B2301 試験及び併合解析では MedDRA Version 23.1、B2302 試験では MedDRA Version 23.0 に基づき基本語で記載した。
- 2) 同一の被験者が、同一の SOC (器官別大分類) の中で複数の PT (基本語) を発現した場合、SOC の合計では 1 例として集計した。また、同一の被験者が、同一の PT を複数回発現した場合、該当する PT で 1 例として集計した。

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

BEO00005ZG0001
'22.06