2025年11月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
871319

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※）阻害剤
アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］硝子体内注射液

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」
アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」

AFLIBERCEPT BS solution 40mg/mL for IVT injection「NIT」
AFLIBERCEPT BS Kit 40mg/mL for IVT injection「NIT」

※）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	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注） （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	【注射液】 1回の投与量（0.05mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※［アフリベルセプト後続2］2mgを含有 1バイアル（0.278mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※［アフリベルセプト後続2］11.12mgを含有 【注射用キット】 1回の投与量（0.05mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※［アフリベルセプト後続2］2mgを含有 1シリンジ（0.183mL）中 アフリベルセプト（遺伝子組換え）※［アフリベルセプト後続2］7.32mgを含有 ※チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
一般名	和名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］（JAN） 洋名：Aflibercept（Genetical Recombination）［Aflibercept Biosimilar 2］（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年 9月19日 薬価基準収載年月日：2025年11月12日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：富士製薬工業株式会社 販売元：日東メディック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日東メディック株式会社　おくすり相談窓口 電話：03-3523-0345　FAX：03-6264-4086 医療関係者向けホームページ https://www.nittomedic.co.jp/info/

本IFは2025年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
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してください。

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（https://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、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

IF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。IF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付けだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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

略語表

略語	略語内容
ADA	抗薬物抗体（Anti-drug antibody）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（Analysis of covariance）
AUC	薬物血中濃度時間曲線下面積（Area under the curve）
BS	バイオ後続品（Biosimilar）
CI	信頼区間（Confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CNV	脈絡膜新生血管（Choroidal neovascularization）
CST	中心領域網膜厚（Central subfield thickness）
CYP	薬物代謝酵素（Cytochrome P450）
ERG	網膜電図（Electroretinogram）
ETDRS	糖尿病網膜症早期治療研究（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study）
FAS	最大の解析対象集団（Full analysis set）
γ-GT	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（γ-glutamyltransferase）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
Ig	免疫グロブリン（Immunoglobulin）
INN	国際一般名（International nonproprietary name）
IVT	硝子体内投与（Intravitreal injection）
JAN	日本医薬品一般的名称（Japanese accepted names for pharmaceuticals）
K_D	解離定数（Dissociation constant）
LLOQ	定量下限値（Lower limits of quantification）
LOCF	最終評価スコア外挿法（Last observation carried forward）
LS	最小二乗（Least square）
MedDRA	国際医薬用語集（Medical dictionary for regulatory activities）
MMRM	反復測定混合モデル（Mixed-effects models for repeated measures）
MRT	平均滞留時間（Mean residence time）
nAb	中和抗体（Neutralizing antibody）
OCT	光干渉断層計（Optical coherence tomography）
PlGF	胎盤成長因子（Placental growth factor）
PPS	治験実施計画書に適合した患者集団（Per protocol set）
PRN	必要に応じ、随時（Pro re nata）
PT	基本語（Preferred term）
RH	相対湿度（Relative humidity）
RMP	医薬品リスク管理計画（Risk management plan）
SD-OCT	スペクトラルドメイン光干渉断層計（Spectral domain-OCT）
SOC	器官別大分類（System organ class）
VEGF	血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor）
VEGFR	VEGF受容体（Vascular endothelial growth factor receptor）

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］を含有するアフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL及びアフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mLであり、アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL及び同硝子体内注射用キット40mg/mL（以下、先行バイオ医薬品）のバイオシミラー（BS：バイオ後続品）である。

アフリベルセプトは、可溶性のデコイ受容体としてヒト血管内皮増殖因子ファミリー〔VEGF-A、VEGF-B、胎盤増殖因子（PlGF）等〕と高い親和性で結合し、その作用を阻害する。これにより、眼血管疾患の病理の中心である血管新生、血管透過性、及び炎症を抑制すると考えられている。なお、先行バイオ医薬品は、投与経路として眼球内の病的部位付近で薬剤の治療濃度を最も高め、その一方で安全性の観点から全身曝露を最小限にするため、硝子体内投与が選択されている。

先行バイオ医薬品は承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」での有効性と安全性が評価されており、本剤の開発においては、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号）」注）に基づき、品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験を実施した。

先行バイオ医薬品の適応症のうち代表的な疾患である中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性を対象とした第Ⅲ相国際共同試験－ALVOEYE試験－において、本剤単剤の先行バイオ医薬品との同等性に加え、安全性、薬物動態等について評価した。その結果、本剤と先行バイオ医薬品の同等性/同質性が示されたことから、2024年9月に承認申請し、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管」を効能又は効果としてアフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」及びアフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」の販売名で2025年9月に製造販売承認を取得した。

注）「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（令和2年2月4日付薬生薬審発0204第1号）」において、「同等性/同質性」とは、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断されることを意味する。

2. 製品の治療学的特性

（1）アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］40mg/mLを含有するアフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液及び注射用キットのバイオシミラーである。

（2）アフリベルセプト（遺伝子組換え）は、VEGFファミリーであるVEGF-A、VEGF-B、及び胎盤増殖因子（PlGF）に結合することにより、その作用を阻害する。

（3）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た第Ⅲ相国際共同試験－ALVOEYE試験－において、投与8週における最高矯正視力のベースラインからの変化量について先行バイオ医薬品に対する同等性が検証された（両群間の差の両側95%信頼区間：－0.86～2.40文字）（日本人を含む海外データ）主要評価項目 検証的解析結果。

（4）重大な副作用として、眼障害［眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.6%）、硝子体はく離（1.0%）、外傷性白内障（0.6%）、網膜出血（0.5%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.04%）、網膜裂孔（0.06%）、網膜色素上皮はく離（0.02%）］、脳卒中（0.2%）があらわれることがある。

主な副作用として、結膜出血（16.2%）、眼痛（5%以上）などがあらわれることがある。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］40mg/mLを含有するアフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液及びアフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射用キットのバイオシミラーである。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ.6. RMPの概要」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材	無	
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	

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

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的なリスク】	【重要な不足情報】
・眼内炎症反応 ・眼圧上昇 ・網膜裂孔及び網膜はく離 ・外傷性白内障	・動脈血栓塞栓事象 ・胚・胎児毒性	・なし
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

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性等の検討（及び実行）並びに定期的な評価（承認日から1年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動 ・なし
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

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供と注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・なし

※各項目の最新の内容は、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

1.　販売名

(1) 和名

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」
アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」

(2) 洋名

AFLIBERCEPT BS solution 40mg/mL for IVT injection「NIT」
AFLIBERCEPT BS Kit 40mg/mL for IVT injection「NIT」

(3) 名称の由来

バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて（薬食審査発0214第1号、平成25年2月14日）に準拠

2.　一般名

(1) 和名（命名法）

アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Aflibercept（Genetical Recombination）［Aflibercept Biosimilar 2］（JAN）
aflibercept（INN）

(3) ステム

-bercept

3.　構造式又は示性式

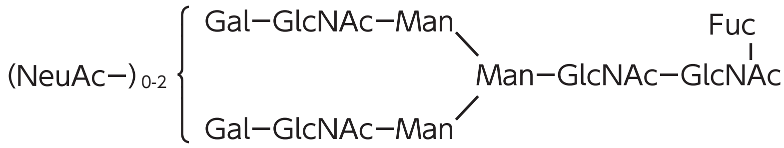
アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］の
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
[ SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI  50
  PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT 100
  IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL 150
  VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV 200
  RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 250
  VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 300
  GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 350
  TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS 400
  RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK                    432 ]2
```

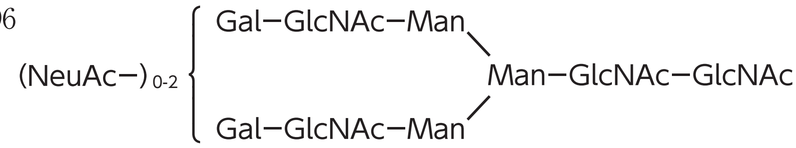
N36, N68, N123, N196, N282：糖鎖結合；K432：部分的プロセシング
C211-C211, C214-C214：サブユニット間ジスルフィド結合

アフリベルセプト(遺伝子組換え)［アフリベルセプト後続2］の主な糖鎖構造

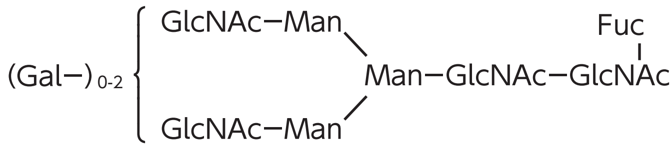
N36, N68



N123, N196



N282



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$(タンパク質部分、2量体)
分子量：約115,000

5. 化学名(命名法)又は本質

本質記載
(日本名)アフリベルセプト［アフリベルセプト後続2］(以下、アフリベルセプト後続2)は、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～102番目は血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1の第2免疫グロブリン(Ig)様C2ドメイン、103～205番目はVEGFR2の第3Ig様C2ドメイン、また206～432番目はIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプト後続2は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト後続2は、432個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量：約115,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開 発 コ ー ド：FSK2001、FSK2002/AVT06
CAS登録番号：862111-32-8

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状
無色～微黄色の澄明な溶液

(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：5.9～6.5

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	−70±10℃	60ヵ月	エチレン酢酸ビニルを内層とする多構造バッグ	規格内
加速試験	5±3℃	6ヵ月		規格内
苛酷試験	25±2℃ 60±5%RH	3ヵ月		規格内（純度低下）

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、エンドトキシン、微生物限度、含量

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

1．剤形

(1) 剤形の区別

販売名	アフリベルセプトBS 硝子体内注射液40mg/mL「NIT」	アフリベルセプトBS 硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」
剤形の区別	注射剤：硝子体内注射液 （単回使用ガラス製バイアル）	注射剤：硝子体内注射液 （単回使用プレフィルドシリンジ）
デバイス	専用フィルター付き採液針（1本）が同梱されている。	ブロモブチルゴム製ガスケットで密封された無菌の単回投与用0.5mLプレフィルドシリンジ製剤でフィンガーグリップとプランジャーロッドが装着されている。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アフリベルセプトBS 硝子体内注射液40mg/mL「NIT」	アフリベルセプトBS 硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」
外　観		
性　状	無色～微黄色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アフリベルセプトBS 硝子体内注射液40mg/mL「NIT」	アフリベルセプトBS 硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」
pH	5.9～6.5	
浸透圧	約0.9（生理食塩液に対する比）	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」

有効成分	1回の投与量(0.05mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※[アフリベルセプト後続2] 2mg
	1バイアル(0.278mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※[アフリベルセプト後続2] 11.12mg
添加剤	1バイアル中(0.278mL)中 L-ヒスチジン　0.098mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　0.159mg トレハロース水和物　22.6mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール　0.083mg

※チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」

有効成分	1回の投与量(0.05mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※[アフリベルセプト後続2] 2mg
	1シリンジ(0.183mL)中 アフリベルセプト(遺伝子組換え)※[アフリベルセプト後続2] 7.32mg
添加剤	1シリンジ(0.183mL)中 L-ヒスチジン　0.065mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　0.105mg トレハロース水和物　14.9mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール　0.055mg

※チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」[1)]＞

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験	5±3℃ 湿度成り行き	24ヵ月	ブロモブチルゴム栓 及び ガラス製バイアル	規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	6ヵ月		品質の変化を認めたが、3ヵ月まで規格内であった。
苛酷試験 (温度)	40±2℃ 75±5%RH	3ヵ月		規格外(純度及び生物活性の低下、不純物質及び電荷不均一性の増加)
苛酷試験 (光)	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	120万lx・h 及び 200W・h/m^2	ブロモブチルゴム栓 及び ガラス製バイアル (紙箱包装)	規格内
温度 サイクル 試験	－0.5℃⇔25℃	3サイクル (各温度条件2日間ずつ保管して1サイクル)	ブロモブチルゴム栓 及び ガラス製バイアル	規格内

※測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法等

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」[1)]＞

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験	5±3℃ 湿度成り行き	24ヵ月	ブロモブチルゴム製 ガスケット 及び ガラス製シリンジ	規格内
加速試験	25±2℃ 60±5%RH	6ヵ月		品質の変化を認めたが、3ヵ月まで規格内であった。
苛酷試験 (温度)	40±2℃ 75±5%RH	3ヵ月		規格外(純度及び生物活性の低下、不純物質及び電荷不均一性の増加)
苛酷試験 (光)	白色蛍光ランプ 及び 近紫外蛍光ランプ	120万lx・h 及び 200W・h/m^2	ブロモブチルゴム製 ガスケット 及び ガラス製シリンジ (紙箱包装)	規格内
温度 サイクル 試験	0℃⇔25℃	3サイクル (各温度条件24時間ずつ保管して1サイクル)	ブロモブチルゴム製 ガスケット 及び ガラス製シリンジ	規格内

※測定項目：性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法等

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項及び「ⅩⅢ. 備考」の項参照
溶解後の安定性：該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

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

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」＞

1バイアル（専用フィルター付き採液針1本添付）

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」＞

1キット

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」＞

バイアル：ガラス
ゴム栓：ブロモブチルゴム
バイアルキャップ：プラスチック、アルミニウム

＜アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」＞

シリンジ、ルアーロック：ガラス
ガスケット、トップキャップ：ブロモブチルゴム

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

1.　効能又は効果

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

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

〈効能共通〉

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

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

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

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

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

(2)　用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

試験区分 試験番号 （資料区分）	試験デザイン	対象	用法・用量
第Ⅲ相国際共同試験 AVT06-GL-C01	多施設共同、 無作為化、 二重遮蔽、 並行群間比較 試験	滲出型加齢黄斑変性413例 （うち日本人28例） 本剤206例 （うち日本人15例） 先行バイオ医薬品207例 （うち日本人13例）	導入期（8週間）： 1回2mg（0.05mL）を 4週間に1回、連続3回 維持期（40週間）： 1回2mg（0.05mL）を 8週間ごとに1回 合計8回

本剤：アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」
先行バイオ医薬品：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射用キット40mg/mL

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(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〕
第Ⅲ相国際共同試験－ALVOEYE試験－[2)]
同等性試験（日本人を含む海外データ）（検証試験）

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（日本人28例を含む）を対象に、アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」（以下、本剤）の有効性及び安全性について、アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射用キット40mg/mL（以下、先行バイオ医薬品）を対照として、同等性を評価した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重遮蔽、並行群間比較試験（第Ⅲ相試験）
対　　象	試験対象眼に、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（50歳以上） ※未治療、活動性の中心窩に及ぶ傍中心窩病変［フルオレセイン蛍光眼底造影で漏出、及び/又はSD-OCTで網膜内液又は網膜下液を確認］
主な選択基準	**試験対象眼** **〈スクリーニング時〉** ・病変［血液漏出部位、瘢痕（中心窩中央部は除く）及び新生血管を含む］の総面積が9.0 Disc Areas以下 ・活動性脈絡膜新生血管が総病変面積の50%以上 ・SD-OCTにより中心領域網膜厚に活動性脈絡膜新生血管に起因する網膜内液及び/又は網膜下液が認められる ・SD-OCTにより測定した中心網膜厚300μm以上 **〈スクリーニング時及び投与開始日〉** ・無作為化前、ETDRS視力表により評価した最高矯正視力20/40～20/200（73～34文字）など

主な除外基準	**試験対象眼** ・中心窩に瘢痕、線維化又は萎縮を認める。 ・黄斑部に網膜色素上皮裂孔を認める。 ・スクリーニング及び無作為化来院時にコントロール不良の高眼圧症（緑内障治療薬の投与にもかかわらず眼圧が25mmHg以上と定義）が認められる。 ・中心視野又は試験薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある滲出型加齢黄斑変性以外の黄斑異常を併発している。など **〈スクリーニング時及び投与開始日に確認する事項〉** ・僚眼で、ETDRS視力表により評価した最高矯正視力が20/200以下（34文字以下）など
投与方法	本剤又は先行バイオ医薬品をアフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg/0.05mLを4週間ごとに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、8週間ごとに1回、48週目まで（合計8回投与）硝子体内投与した。
解析計画	**〈有効性解析対象集団〉** 試験薬を1回以上投与された全患者を最大解析対象集団（FAS）とした。 **〈安全性解析対象集団〉** 試験薬を1回以上投与された全患者を安全性解析対象集団とした。 **〈有効性評価項目〉** **主要評価項目** ・投与8週における最高矯正視力のベースラインからの変化量 投与8週におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量について、ベースラインの最高矯正視力を共変量、出生地域、虹彩色、治療、来院及び治療と来院の交互作用を固定効果とする反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。投与8週における両群間の最小二乗（LS）平均値の差の両側95%信頼区間（CI）を集計し、CIが同等性許容域である±3.5文字に含まれている場合、有効性が同等と判断した。 **副次評価項目** ・投与8週を除く、投与開始日以降の各来院時における最高矯正視力のベースラインからの変化量 ・各来院時における最高矯正視力がベースラインから改善した患者割合 ・各来院時における最高矯正視力がベースラインから悪化した患者割合 ・各来院時における中心領域網膜厚（CST）のベースラインからの変化量 ・各来院時における網膜下液が認められなかった患者割合 ・各来院時における網膜内液が認められなかった患者割合 ・投与8週、24週及び52週における脈絡膜新生血管（CNV）面積のベースラインからの変化量 最高矯正視力のベースラインからの変化量、CSTのベースラインからの変化量及びCNV面積のベースラインからの変化量はANCOVAモデルを用いて解析した。最高矯正視力のベースラインからの改善及び悪化、網膜下液及び網膜内液の有無はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 **〈安全性評価項目〉** 有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）version 27.0を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。 **免疫原性の解析** ADA及びnAbの有無を投与群及び来院ごとに集計した。

有効性

＜本剤＞

1．主要評価項目（日本人を含む海外データ）

ⅰ）投与8週におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量（主要評価項目） $\boxed{\text{検証的解析結果}}$

投与8週における最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で5.11±0.677文字、先行バイオ医薬品群で4.34±0.687文字であった。投与群の平均値の差（最小二乗平均値±標準誤差）は0.77±0.829、95%信頼区間は−0.86〜2.40文字であり、事前に規定されたETDRS視力表による最高矯正視力の同等性許容域の範囲である±3.5文字に含まれたため、本剤群の先行バイオ医薬品群に対する同等性が検証された[2)]。

投与8週におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力の
ベースラインからの変化量（FAS）〔MMRM〕

	本剤群 （n＝205）	先行バイオ医薬品群 （n＝205）
解析症例※1	203	201
ベースライン値※2（文字）	55.8±11.72	54.2±12.38
ベースラインからの変化量※3（文字）	5.11±0.677	4.34±0.687
［95%信頼区間］	［3.78, 6.45］	［2.99, 5.69］
群間差※3（文字）	0.77±0.829	
［95%信頼区間］	［−0.86, 2.40］	

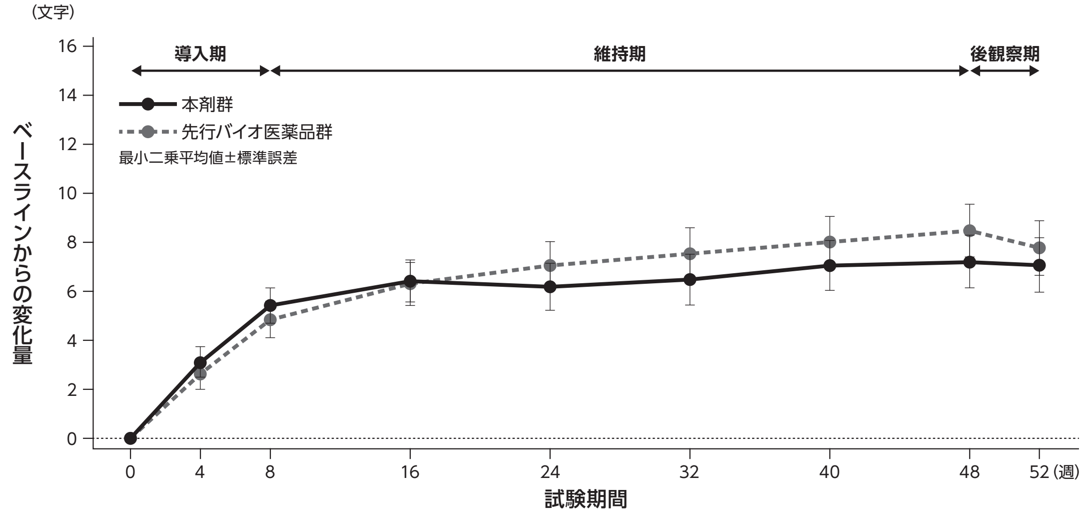
※1：両群をより高感度で解析するため、中間事象発現の影響を受けた被験者をFASから除外した。
※2：平均値±標準偏差
※3：最小二乗平均値±標準誤差

2．副次評価項目（日本人を含む海外データ）

ⅰ）投与8週を除く、投与開始日以降の各来院時における最高矯正視力のベースラインからの変化量（副次評価項目）

各来院時におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移は下図のとおりであった[2)]。

最高矯正視力のベースラインからの変化量の推移（FAS）〔ANCOVA〕



本剤群	205	205	204	201	197	197	195	191	191
先行バイオ医薬品群	205	204	202	194	194	195	186	187	189

最高矯正視力のベースラインからの変化量(FAS)〔ANCOVA〕

試験期間	項目	本剤群 (n＝205)	先行バイオ医薬品群 (n＝205)
投与4週	n	205	204
	最高矯正視力の変化量(文字)	3.15±0.611	2.67±0.619
	群間の推定差	0.48±0.709	
	[95%信頼区間]	[−0.92, 1.87]	
投与8週	n	204	202
	最高矯正視力の変化量(文字)	5.45±0.724	4.88±0.738
	群間の推定差	0.57±0.842	
	[95%信頼区間]	[−1.09, 2.22]	
投与16週	n	201	194
	最高矯正視力の変化量(文字)	6.44±0.859	6.33±0.879
	群間の推定差	0.12±1.005	
	[95%信頼区間]	[−1.86, 2.09]	
投与24週	n	197	194
	最高矯正視力の変化量(文字)	6.22±0.961	7.08±0.979
	群間の推定差	−0.86±1.116	
	[95%信頼区間]	[−3.05, 1.34]	
投与32週	n	197	195
	最高矯正視力の変化量(文字)	6.51±1.029	7.57±1.046
	群間の推定差	−1.06±1.193	
	[95%信頼区間]	[−3.41, 1.28]	
投与40週	n	195	186
	最高矯正視力の変化量(文字)	7.08±1.015	8.04±1.040
	群間の推定差	−0.96±1.181	
	[95%信頼区間]	[−3.28, 1.36]	
投与48週	n	191	187
	最高矯正視力の変化量(文字)	7.23±1.065	8.50±1.072
	群間の推定差	−1.27±1.237	
	[95%信頼区間]	[−3.70, 1.16]	
投与52週	n	191	189
	最高矯正視力の変化量(文字)	7.11±1.106	7.79±1.118
	群間の推定差	−0.67±1.289	
	[95%信頼区間]	[−3.21, 1.86]	

最小二乗平均値±標準誤差

ⅱ）各来院時における最高矯正視力がベースラインから改善した患者割合（副次評価項目）

各来院時におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力がベースラインからそれぞれ5文字、10文字、15文字以上改善した患者割合の推移は以下のとおりであった[2)]。

最高矯正視力が改善した患者割合（FAS）〔ロジスティック回帰モデル〕

試験期間	変化量	項目	本剤群 （n＝205）	先行バイオ医薬品群 （n＝205）
投与4週	≧5	n（%）	56（27.3）	44（21.6）
		群間差［95%信頼区間］	0.02［－0.01, 0.06］	
	≧10	n（%）	27（13.2）	22（10.8）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≧15	n（%）	17（8.3）	18（8.8）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与8週	≧5	n（%）	49（24.0）	43（21.3）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.03, 0.05］	
	≧10	n（%）	31（15.2）	38（18.8）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.04, 0.01］	
	≧15	n（%）	36（17.6）	27（13.4）
		群間差［95%信頼区間］	0.03［－0.01, 0.07］	
投与16週	≧5	n（%）	49（24.4）	39（20.1）
		群間差［95%信頼区間］	0.02［－0.03, 0.06］	
	≧10	n（%）	24（11.9）	29（14.9）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.04, 0.02］	
	≧15	n（%）	44（21.9）	49（25.3）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.05, 0.03］	
投与24週	≧5	n（%）	44（22.3）	38（19.6）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.03, 0.05］	
	≧10	n（%）	31（15.7）	38（19.6）
		群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.06, 0.01］	
	≧15	n（%）	45（22.8）	47（24.2）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.04, 0.04］	
投与32週	≧5	n（%）	47（23.9）	41（21.0）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.03, 0.05］	
	≧10	n（%）	32（16.2）	33（16.9）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.04, 0.03］	
	≧15	n（%）	47（23.9）	56（28.7）
		群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.06, 0.02］	
投与40週	≧5	n（%）	46（23.6）	39（21.0）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.03, 0.05］	
	≧10	n（%）	29（14.9）	36（19.4）
		群間差［95%信頼区間］	－0.03［－0.06, 0.01］	
	≧15	n（%）	51（26.2）	53（28.5）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.04, 0.04］	
投与48週	≧5	n（%）	41（21.5）	38（20.3）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.04, 0.04］	
	≧10	n（%）	29（15.2）	36（19.3）
		群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.06, 0.01］	
	≧15	n（%）	55（28.8）	61（32.6）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.05, 0.03］	
投与52週	≧5	n（%）	29（15.2）	36（19.0）
		群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.05, 0.01］	
	≧10	n（%）	39（20.4）	37（19.6）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.04, 0.04］	
	≧15	n（%）	58（30.4）	63（33.3）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.04, 0.04］	

—：Not calculable

iii）各来院時における最高矯正視力がベースラインから悪化した患者割合（副次評価項目）

各来院時におけるETDRS視力表により評価した最高矯正視力がベースラインからそれぞれ5文字、10文字、15文字以上悪化した患者割合の推移は以下のとおりであった[2)]。

最高矯正視力が悪化した患者割合（FAS）〔ロジスティック回帰モデル〕

試験期間	変化量	項目	本剤群（n＝205）	先行バイオ医薬品群（n＝205）
投与4週	≦－5	n（%）	8（3.9）	11（5.4）
		群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.03, 0.01］	
	≦－10	n（%）	4（2.0）	3（1.5）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.02, 0.03］	
	≦－15	n（%）	3（1.5）	3（1.5）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与8週	≦－5	n（%）	12（5.9）	10（5.0）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.02, 0.03］	
	≦－10	n（%）	2（1.0）	5（2.5）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	1（0.5）	4（2.0）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与16週	≦－5	n（%）	7（3.5）	7（3.6）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.02, 0.02］	
	≦－10	n（%）	4（2.0）	3（1.5）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	2（1.0）	5（2.6）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与24週	≦－5	n（%）	7（3.6）	7（3.6）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－10	n（%）	5（2.5）	6（3.1）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	7（3.6）	4（2.1）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与32週	≦－5	n（%）	10（5.1）	13（6.7）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－10	n（%）	7（3.6）	5（2.6）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	8（4.1）	6（3.1）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.02, 0.03］	
投与40週	≦－5	n（%）	14（7.2）	10（5.4）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－10	n（%）	4（2.1）	5（2.7）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	8（4.1）	4（2.2）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与48週	≦－5	n（%）	15（7.9）	9（4.8）
		群間差［95%信頼区間］	0.02［－0.01, 0.06］	
	≦－10	n（%）	6（3.1）	6（3.2）
		群間差［95%信頼区間］	—	
	≦－15	n（%）	9（4.7）	7（3.7）
		群間差［95%信頼区間］	—	
投与52週	≦－5	n（%）	15（7.9）	9（4.8）
		群間差［95%信頼区間］	0.02［－0.01, 0.06］	
	≦－10	n（%）	7（3.7）	4（2.1）
		群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.02, 0.04］	
	≦－15	n（%）	8（4.2）	9（4.8）
		群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.03, 0.02］	

—：Not calculable

ⅳ）各来院時における中心領域網膜厚（CST）のベースラインからの変化量（副次評価項目）

各来院時におけるSD-OCTにより評価した中心領域網膜厚（CST）のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移は、以下のとおりであった[2)]。

中心領域網膜厚のベースラインからの変化量（FAS）〔ANCOVA〕

試験期間	項目	本剤群（n＝205）	先行バイオ医薬品群（n＝205）
投与4週	n	200	200
	CSTの変化量（μm）	−162.3±8.79	−158.9±8.89
	群間の推定差	−3.3±10.21	
	［95%信頼区間］	［−23.4, 16.7］	
投与8週	n	197	196
	CSTの変化量（μm）	−178.7±9.03	−179.7±9.16
	群間の推定差	1.0±10.51	
	［95%信頼区間］	［−19.6, 21.7］	
投与16週	n	194	188
	CSTの変化量（μm）	−168.3±9.80	−169.1±10.06
	群間の推定差	0.8±11.42	
	［95%信頼区間］	［−21.7, 23.3］	
投与24週	n	191	188
	CSTの変化量（μm）	−175.1±10.02	−174.0±10.15
	群間の推定差	−1.1±11.61	
	［95%信頼区間］	［−24.0, 21.7］	
投与32週	n	190	188
	CSTの変化量（μm）	−185.8±10.01	−181.7±10.13
	群間の推定差	−4.1±11.60	
	［95%信頼区間］	［−26.9, 18.7］	
投与40週	n	191	180
	CSTの変化量（μm）	−191.6±10.44	−183.7±10.72
	群間の推定差	−7.9±12.15	
	［95%信頼区間］	［−31.8, 16.0］	
投与48週	n	184	181
	CSTの変化量（μm）	−200.0±10.56	−184.8±10.54
	群間の推定差	−15.2±12.24	
	［95%信頼区間］	［−39.3, 8.9］	
投与52週	n	183	181
	CSTの変化量（μm）	−215.3±10.07	−200.5±10.10
	群間の推定差	−14.8±11.70	
	［95%信頼区間］	［−37.8, 8.2］	

最小二乗平均値±標準誤差

v）各来院時における網膜下液が認められなかった患者割合（副次評価項目）

各来院時における網膜下液が認められなかった患者割合は以下のとおりであった[2]。

網膜下液が認められなかった患者割合（FAS）〔ロジスティック回帰モデル〕

試験期間	項目	本剤群 （n＝205）	先行バイオ医薬品群 （n＝205）
投与4週	n（%）	74（38.7）	69（36.1）
	群間差［95%信頼区間］	0.01［－0.03, 0.06］	
投与8週	n（%）	99（52.4）	108（57.1）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.07, 0.03］	
投与16週	n（%）	77（41.6）	87（47.8）
	群間差［95%信頼区間］	－0.03［－0.08, 0.02］	
投与24週	n（%）	86（47.0）	95（52.5）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.07, 0.03］	
投与32週	n（%）	86（47.5）	96（52.5）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.07, 0.03］	
投与40週	n（%）	86（47.3）	91（52.6）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.07, 0.03］	
投与48週	n（%）	83（47.4）	93（53.8）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.08, 0.03］	
投与52週	n（%）	106（61.3）	121（68.4）
	群間差［95%信頼区間］	－0.03［－0.08, 0.02］	

vi）各来院時における網膜内液が認められなかった患者割合（副次評価項目）

各来院時における網膜内液が認められなかった患者割合は以下のとおりであった[2]。

網膜内液が認められなかった患者割合（FAS）〔ロジスティック回帰モデル〕

試験期間	項目	本剤群 （n＝205）	先行バイオ医薬品群 （n＝205）
投与4週	n（%）	56（35.4）	47（31.5）
	群間差［95%信頼区間］	0.02［－0.04, 0.07］	
投与8週	n（%）	64（41.0）	62（42.2）
	群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.07, 0.04］	
投与16週	n（%）	49（32.0）	50（35.7）
	群間差［95%信頼区間］	－0.03［－0.08, 0.03］	
投与24週	n（%）	56（36.8）	55（39.6）
	群間差［95%信頼区間］	－0.02［－0.08, 0.03］	
投与32週	n（%）	54（36.0）	52（37.1）
	群間差［95%信頼区間］	－0.01［－0.07, 0.04］	
投与40週	n（%）	53（35.3）	47（34.8）
	群間差［95%信頼区間］	0.00［－0.06, 0.05］	
投与48週	n（%）	45（31.0）	47（35.1）
	群間差［95%信頼区間］	－0.03［－0.08, 0.02］	
投与52週	n（%）	74（51.7）	61（44.2）
	群間差［95%信頼区間］	0.03［－0.03, 0.08］	

vii）投与8週、24週及び52週における脈絡膜新生血管（CNV）面積のベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与8週、24週及び52週におけるフルオレセイン蛍光眼底造影及びカラー眼底撮影により評価した脈絡膜新生血管（CNV）面積のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差（最小二乗平均値±標準誤差）は、以下のとおりであった[2)]。

脈絡膜新生血管面積のベースラインからの変化量（FAS）〔ANCOVA〕

試験期間	項目		本剤群（n＝205）	先行バイオ医薬品群（n＝205）
投与8週	フルオレセイン蛍光眼底造影	n	185	173
		CNV面積の変化量（mm^2）	－0.19±0.184	0.01±0.188
		群間の推定差	－0.21±0.217	
		95%信頼区間	［－0.63, 0.22］	
	カラー眼底撮影	n	185	173
		CNV面積の変化量（mm^2）	－0.19±0.186	0.04±0.190
		群間の推定差	－0.23±0.220	
		95%信頼区間	［－0.67, 0.20］	
投与24週	フルオレセイン蛍光眼底造影	n	175	173
		CNV面積の変化量（mm^2）	－0.18±0.265	－0.22±0.265
		群間の推定差	0.04±0.304	
		95%信頼区間	［－0.56, 0.64］	
	カラー眼底撮影	n	174	172
		CNV面積の変化量（mm^2）	－0.17±0.267	－0.18±0.266
		群間の推定差	0.01±0.307	
		95%信頼区間	［－0.59, 0.62］	
投与52週	フルオレセイン蛍光眼底造影	n	155	142
		CNV面積の変化量（mm^2）	－2.75±0.470	－2.96±0.485
		群間の推定差	0.22±0.552	
		95%信頼区間	［－0.87, 1.30］	
	カラー眼底撮影	n	155	142
		CNV面積の変化量（mm^2）	－2.74±0.473	－2.92±0.487
		群間の推定差	0.18±0.555	
		95%信頼区間	［－0.91, 1.28］	

最小二乗平均値±標準誤差

安全性

1．安全性評価項目（日本人を含む海外データ）

投与開始から投与52週までに認められた副作用は、本剤群205例中10例（4.9%）14件、先行バイオ医薬品群205例中7例（3.4%）11件であった。副作用は、本剤群で網膜色素上皮裂孔及び結膜出血がそれぞれ2例（1.0%）2件、結膜充血1例（0.5%）3件、眼刺激1例（0.5%）2件、網膜出血、霧視、硝子体浮遊物、眼圧上昇及び眼内炎がそれぞれ1例（0.5%）1件、先行バイオ医薬品群で網膜色素上皮裂孔2例（1.0%）2件、虹彩毛様体炎、眼圧上昇及びALT上昇がそれぞれ1例（0.5%）2件、高眼圧症、開放隅角緑内障及びγ-GT上昇がそれぞれ1例（0.5%）1件であった。本剤群及び先行バイオ医薬品群において重篤な副作用はなかった。副作用による投与中止例は、本剤群で網膜出血1例、先行バイオ医薬品群では認めなかった。本剤群における死亡例は1例[※1]、先行バイオ医薬品群では2例[※2]で、いずれも治験薬との因果関係が否定された[2)]。

※1：交通事故による頭蓋内出血及び髄膜炎
※2：転倒による肋骨骨折、結腸癌

2．免疫原性（日本人を含む海外データ）

ADA陽性の割合は、本剤群66.8%（137/205例）、先行バイオ医薬品群80.5%（165/205例）、nAb陽性の割合[※3]は、本剤群79.6%（109/137例）、先行バイオ医薬品群87.3%（144/165例）であった[2)]。

※3：nAbはADA陽性検体でのみ測定した。

＜アイリーア硝子体内注射液40mg/mL＞

〔中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〕

ⅰ）日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群では95.6%［日本人100%］、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%［日本人96.0%］であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は－1.1%［－4.8～2.6%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[3)-5)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

（　）内は該当例数/評価例数又は評価例数

ⅱ）海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は－0.7%［－4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[3),6),7)]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

		先行バイオ医薬品8週ごと2mg投与群	先行バイオ医薬品4週ごと2mg投与群	先行バイオ医薬品4週ごと0.5mg投与群	ラニビズマブ0.5mg投与群
52週目（1年）に視力が維持されていた患者の割合（%）（PPS）	全集団	95.1 （252/265）	95.1 （271/285）	95.9 （259/270）	94.4 （254/269）
52週目（1年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.9±15.00 （301）	10.9±13.77 （304）	6.9±13.41 （301）	8.1±15.25 （304）
96週目（2年）での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（FAS、LOCF）	全集団	7.1±16.8 （301）	9.3±15.9 （304）	5.1±14.6 （301）	7.3±17.1 （304）
1年目の投与回数±標準偏差（FAS）	全集団	7.5±1	12.5±1	12.1±2	12.1±2
2年目の投与回数±標準偏差（2年目に入った患者）	全集団	4.2±1.73	4.0±1.77	4.5±2.18	4.5±2.17

（　）内は該当例数/評価例数又は評価例数

〔網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〕

ｉ）日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）

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

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

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法[8)]

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

〈再投与基準〉

悪化した場合

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

改善した場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、先行バイオ医薬品群が有意に優れていることが示された［p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定］。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：－1.57～77.36%）であった（次表参照）[9),10)]。

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

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

ⅱ）海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）

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

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

〈再投与基準〉

悪化した場合

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

・OCTによる中心網膜厚が、既測定値の最低値よりも50μmを超える増加

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

改善した場合

・最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、先行バイオ医薬品群が有意に優れていることが示された（p＜0.0001、CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）[11), 12)]。

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

（　）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：20週目まで4週ごとにSham注射し、その後はPRN投与

※2：20週目まで4週ごとに計6回投与し、その後はPRN投与

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

iii）日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

〈レスキュー治療基準〉

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

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

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

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群26.7%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、先行バイオ医薬品群が有意に優れていることが示された［p＝0.0003、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定］。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%（95%信頼区間：－19.1～62.5%）であった。52週目でも対照群41.1%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、先行バイオ医薬品2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%（95%信頼区間：－32.4～53.6%）であった（下表参照）[13)]。

		対照群※1	先行バイオ医薬品2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	26.7 （24/90）	52.7 （48/91）
	日本人集団	11.1 （1/9）	36.4 （4/11）
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	6.9±12.9 （90）	17.0±11.9 （91）
	日本人集団	2.4±9.7 （9）	12.5±8.0 （11）
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）（LOCF、FAS）	全集団	41.1 （37/90）	57.1 （52/91）
	日本人集団	33.3 （3/9）	45.5 （5/11）
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差（LOCF、FAS）	全集団	12.2±11.9 （90）	17.1±13.1 （91）
	日本人集団	9.1±9.1 （9）	14.9±6.6 （11）

（ ）内は該当例数/評価例数又は評価例数

※1：黄斑レーザー光凝固術を実施

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

〔病的近視における脈絡膜新生血管〕

ｉ）日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）

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

※1：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って先行バイオ医薬品2mgを投与又はSham注射を行った

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法[14)]

〈再投与基準〉

以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS解析）は、先行バイオ医薬品2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字（95%信頼区間：10.8～17.4文字）であり、先行バイオ医薬品2mg投与のSham注射に対する優越性が示された（$p<0.0001$、共分散分析）。日本人集団においても、先行バイオ医薬品2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字（95%信頼区間：10.8～18.8文字）であった。また48週目でも、先行バイオ医薬品2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、先行バイオ医薬品2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった（下表参照）[15)]。

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

		対照群※	先行バイオ医薬品 2mg投与群
44週目までの 平均投与回数±標準偏差 （FAS）	全集団	3.0±2.2 （31）	4.2±3.1 （90）
	日本人集団	3.3±2.5 （23）	4.7±3.3 （67）

（　）内は該当例数/評価例数又は評価例数
※：20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に先行バイオ医薬品を単回投与後は44週目までPRN投与

安全性：先行バイオ医薬品2mgを投与された116例（先行バイオ医薬品群91例、対照群25例）中25例（21.6%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）であった[16)]。

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

該当資料なし

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

該当しない

（7）その他

該当しない

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

眼科用VEGF阻害剤　　　　　：ラニビズマブ、ブロルシズマブ
眼科用VEGF/Ang-2阻害剤：ファリシマブ
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

＜先行バイオ医薬品＞

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) VEGFファミリーに対する結合活性

＜本剤＞

*In vitro*試験において、本剤はVEGF-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-A_{189}、VEGF-A_{110}、VEGF-B_{186}、PlGF-1、PlGF-2及びガレクチン-1に対して結合し、本剤の結合活性は、欧州で承認されたアフリベルセプト製剤及び米国で承認されたアフリベルセプト製剤と同程度であった[20)]。

2) VEGFファミリーとの結合性

＜先行バイオ医薬品＞

アフリベルセプト（遺伝子組換え）のヒトVEGF-A_{165}、VEGF-A_{121}、VEGF-B及びPlGF-2に対する結合の解離定数（K_D）は、それぞれ0.5pM、0.36pM、1.9pM及び39pMであった（*in vitro*）[21)]。

3) 動物モデルにおける作用

＜先行バイオ医薬品＞

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプト（遺伝子組換え）は、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した[22)-24)]。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプト（遺伝子組換え）の硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管（CNV）の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した[24)]。

(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

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) 単回硝子体内投与

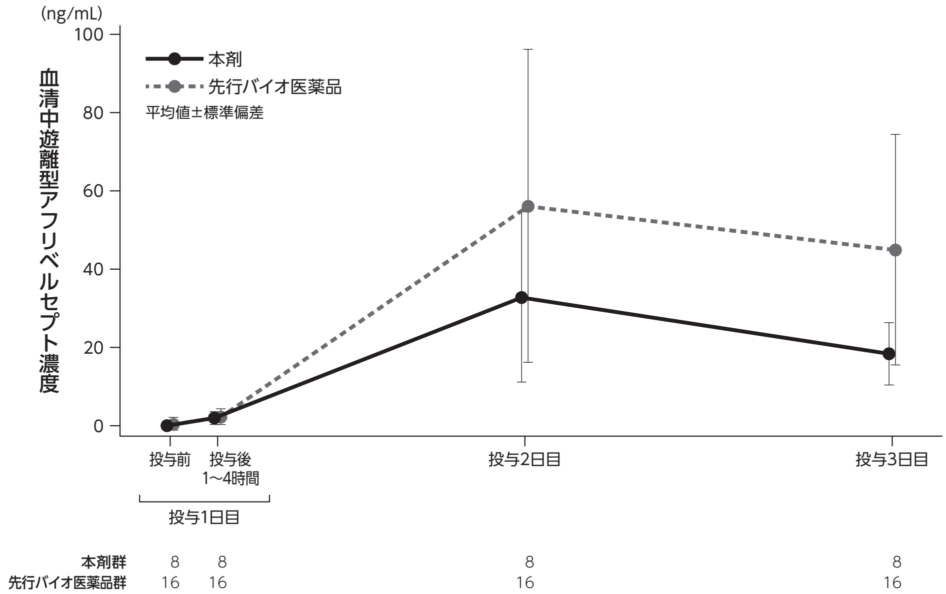
＜本剤＞（外国人データ）

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に本剤又は先行バイオ医薬品※をそれぞれアフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg/0.05mLを単回硝子体内投与した。

薬物動態解析対象24例（本剤：8例、先行バイオ医薬品：16例）において、単回投与後の遊離型アフリベルセプトの平均血清中濃度は投与2日後まで増加し、投与3日後では減少した[2)]。

※：先行バイオ医薬品：欧州で承認されたアフリベルセプト製剤

血清中遊離型アフリベルセプト濃度の推移



＜先行バイオ医薬品＞（外国人データ）

外国人滲出型加齢黄斑変性患者（6例）にアフリベルセプト（遺伝子組換え）2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1～3日目に最高血漿中濃度（C_{max}）に達し、C_{max}の平均値は約20ng/mL（0～54ng/mL）であった。血漿中遊離型アフリベルセプトは、6例中3例では全ての測定時点で定量下限未満であり、投与2週間後にはほとんどの患者で検出されなかった[25),26)]。

薬物動態パラメータ

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

※1：被験者数/血漿中遊離型薬物濃度が定量下限値（15.6ng/mL）[27)]を上回った被験者数

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

2）反復硝子体内投与

＜本剤＞（初回投与、投与4週時、投与8週時：計3回）[2)]（外国人データ）

滲出型加齢黄斑変性患者を対象に本剤又は先行バイオ医薬品※1をそれぞれアフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg/0.05mLを4週ごとに硝子体内投与した。

薬物動態解析対象24例（本剤：8例、先行バイオ医薬品：16例）において、本剤及び先行バイオ医薬品の初回投与後及び3回目（投与8週時）の遊離型アフリベルセプトの最高血清中濃度（C_{max}）及び最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は以下のとおりであった[2)]。

反復投与における最高血清中濃度（C_{max}）及び最高血清中濃度到達時間（T_{max}）

最高血清中濃度（C_{max}）	本剤		先行バイオ医薬品※1	
	N/N＞LLOQ※2	平均値±標準偏差［範囲］（ng/mL）	N/N＞LLOQ※2	平均値±標準偏差［範囲］（ng/mL）
初回投与後	8/8	33.09±21.145※3［2.4-61.2］	16/14	59.51±38.131※3［1.0-142.0］
3回目投与後	8/7	21.60±22.496※3［1.0-54.2］	16/16	56.36±45.749※3［5.4-146.0］

最高血清中濃度到達時間（T_{max}）	本剤		先行バイオ医薬品※1	
	N/N＞LLOQ※2	平均値±標準偏差［範囲］（hr）	N/N＞LLOQ※2	平均値±標準偏差［範囲］（hr）
初回投与後	8/8	29.70±10.376［23.3-46.7］	16/14	27.94±15.254［1.5-48.4］
3回目投与後	8/7	20.75±14.619［2.1-48.7］	16/16	25.49±11.426［1.5-48.7］

※1：先行バイオ医薬品：欧州で承認されたアフリベルセプト製剤
※2：被験者数/血清中遊離型薬物濃度が定量下限値（2ng/mL）を上回った被験者数
※3：血清中遊離型薬物濃度が定量下限未満の被験者を1ng/mLとして算出した平均±標準偏差

＜先行バイオ医薬品＞（日本人及び外国人データ）

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者にアフリベルセプト（遺伝子組換え）2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL（範囲：0-19.6ng/mL、N/N＞LLOQ※1＝26/3）及び5.20±9.32ng/mL（範囲：0-35.0ng/mL、N/N＞LLOQ※1＝143/36）であった。4週ごとに硝子体内投与したとき、血漿中での蓄積は認められなかった[28)]。また、アフリベルセプト（遺伝子組換え）2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N＞LLOQ※1＝164/2）であった[29)]。

日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者にアフリベルセプト（遺伝子組換え）2mgを硝子体内投与したとき、先行バイオ医薬品は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した[30)-32)]。

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

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

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

(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

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

4. 吸収
＜先行バイオ医薬品＞
アフリベルセプトは硝子体内投与された後、全身循環血中に移行する。また、全身循環血中では、不活性で安定なVEGF複合体としてほとんどが存在する。なお、内因性VEGFと結合するのは、遊離型アフリベルセプトのみである[33)]。

5. 分布
＜先行バイオ医薬品＞
有色ウサギにアフリベルセプト1mg（0.5mg/眼）を硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは主に硝子体に存在し、その濃度は網膜及び脈絡膜と比べて顕著に高かった。硝子体における最高濃度は491μg/mL、網膜及び脈絡膜中における最高濃度は、それぞれ20.8μg/g及び36.2μg/gであった。遊離型アフリベルセプトの眼内各組織における消失半減期は同様で115～132時間であった。血漿中の遊離型アフリベルセプト濃度は、眼内濃度と比べて低く、硝子体中濃度のおよそ1000分の1であった[34)]。

(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
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(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
該当資料なし

(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

7. 排泄
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

【解説】

2.1 一般的な「注意事項等情報」の記載に準じて、本剤の成分に過敏性反応を示す可能性のある患者を禁忌とした。

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者に本剤の硝子体内投与を行った場合、眼内炎等の重篤な副作用が発現する可能性があることから禁忌とした。

2.3 眼内に重度の炎症のある患者では、本剤の硝子体内投与を行った場合、炎症が悪化する可能性があることから禁忌とした。

2.4 本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

先行バイオ医薬品を用いたウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kgを器官形成期に静脈内投与）において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kgを妊娠1日～器官形成期に皮下投与）において、胎児奇形（外表、内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている。さらに、妊娠ウサギにおいて、羊水中に遊離型アフリベルセプトが検出され、先行バイオ医薬品の胎盤通過性が認められた。

先行バイオ医薬品は、血管形成等に重要な役割を果たしているVEGFに対する阻害作用を有し、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインを有する構造的特徴から、妊娠ウサギにおいて、免疫グロブリンと類似した胎盤通過性が確認されている。また、ヒトIgGの胎盤通過性は第2妊娠三半期の初期から増加し、第3妊娠三半期の後期に最大となる。以上を考慮すると、本剤が胎児発生又は新生児の発育に影響を及ぼす可能性は完全には否定できない。

以上より、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌とした。なお、妊娠可能な女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう患者を指導すること〔「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照〕。

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」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。
8.3 本剤の硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。［11.1.1、11.2参照］
- 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
- 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
- 【注射液】添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
- 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。
- 患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。［9.1.1、11.1.1参照］
8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
8.6 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

【解説】
8.1 本剤は、硝子体内に直接投与することで治療効果が得られるため、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・経験を有する眼科医のみが本剤による治療を行う必要がある。
8.2 本剤だけでなく、硝子体内注射に際して使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）に対する過敏症の発現を避けるため、過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行う必要がある。
8.3 先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品による作用ではなく、投与手技に起因する有害事象が報告されている。その中でも、“結膜出血”、“眼痛”及び“硝子体浮遊物”が比較的多く認められている。投与手技に起因する眼局所の有害事象を予防するために、注意事項を列記した〔「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照〕。
- 術前術後の感染予防処置として、硝子体内注射に際しての一般的な注意事項を記載した。
- バイアル製剤に関し、硝子体内注射用の眼科用針に関する注意事項を記載した。バイアル製剤の箱に同梱されている専用フィルター付き採液針（18ゲージ、5ミクロン）はバイアルから注射液を採取するためのものである。硝子体内注射には絶対に使用しないこと。硝子体内注射には、30ゲージの眼科用針を使用すること。
- 投与液量に関する注意事項を記載した。本剤は気泡の除去などの薬液調製のため、1バイアル又は1シリンジあたりに含まれている液量が定められた投与量（2mg/0.05mL又は0.4mg/0.01mL）より多く充填されている。「XIII. 備考」を確認の上、定められた液量（0.05mL又は0.01mL）が適切に投与されるように、投与前に投与液量を確認すること。
- 患者への指導事項を記載した。先行バイオ医薬品の硝子体内投与により眼内炎等の重篤な副作用が報告されていることから、早期に発見し適切な治療を行えるように、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には、直ちに連絡するように患者を指導すること。

8.4 一過性の眼圧上昇により視神経乳頭の血流障害や視神経障害をきたし、視野障害に至る可能性もあるため、本剤投与後は、視神経乳頭の血流及び眼圧上昇の有無を確認し、眼圧上昇が認められた場合は、必要に応じて前房穿刺、眼圧降下剤の投与等の適切な処置を行うことが重要である〔「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項9.1.1及び「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項11.1.1参照〕。

8.5 本剤投与後にこのような症状があらわれた場合には、症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事しないように患者を指導すること。
8.6 本剤の投与においては、視力等による定期的な有効性の評価を行う必要がある。定期的な有効性の評価に基づき、本剤の投与継続の要否を判断し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

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、11.1.1参照]
9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者
[11.1.2、15.1.1参照]

【解説】
9.1.1 緑内障又は高眼圧症の患者では、本剤の投与により一過性に眼圧上昇が助長される可能性があることから、緑内障や高眼圧症の程度、治療上の有益性及び眼圧上昇の危険性を評価し、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある〔「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.4及び「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項11.1.1参照〕。
9.1.2 本剤はVEGF阻害作用を有するため、その投与によりVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象が発現する可能性がある。そのため、本剤を脳卒中の危険因子を有する患者に投与した場合に、脳卒中が発現する可能性は完全には否定できない。従って、"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"に対しては、本剤を慎重に投与する必要がある〔「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項11.1.2及び「Ⅷ. 12. その他の注意」の項(1)参照〕。

(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(最終投与後3ヵ月以上)、適切な避妊法を用いるよう指導すること。なお、ウサギの胚・胎児毒性試験で、胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は259ng/mLであり、安全域は明確になっていないため、本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない。[9.5、16.1.3参照]

【解説】
アフリベルセプト(遺伝子組換え)を用いたウサギの胚・胎児毒性試験(3〜60mg/kgを器官形成期に静脈内投与)において、母動物の体重減少、流産、着床後胚死亡及び胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。また、別のウサギ胚・胎児毒性試験(0.1〜1mg/kgを妊娠1日〜器官形成期に皮下投与)において、胎児奇形(外表、内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている〔「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項9.5参照〕。

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

【解説】

本剤の臨床試験においては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、妊婦に対する使用経験はない。

(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。

【解説】

本剤のヒトでの乳汁移行は不明であるため、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。

(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】

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

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

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(0.2%)、眼圧上昇(3.6%)、硝子体はく離(1.0%)、外傷性白内障(0.6%)、網膜出血(0.5%)、網膜色素上皮裂孔(0.4%)、硝子体出血(0.4%)、網膜はく離(0.04%)、網膜裂孔(0.06%)、網膜色素上皮はく離(0.02%)があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1参照]

11.1.2 脳卒中(0.2%)

[9.1.2、15.1.1参照]

(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
眼注)(前眼部)	結膜出血(16.2%)	眼充血	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血、点状角膜炎
眼注)(後眼部)		硝子体浮遊物	硝子体細胞、硝子体混濁、黄斑線維症、黄斑浮腫、黄斑円孔、黄斑部瘢痕、網膜変性、網膜浮腫、網膜下線維症、網膜色素脱失、網膜色素上皮症、網膜分離症、硝子体炎
眼注)(注射部位)		注射部位疼痛	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫、注射部位出血
眼注)(その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下、霧視、眼部不快感
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注)[8.3参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与
13.1 症状
臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。
13.2 処置
眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【解説】
13.1 先行バイオ医薬品の成人を対象とした臨床試験において、被験者1例に先行バイオ医薬品20mgを含有する500μLの液量(予定投与量は2mgを含有する50μLの液量)で単回硝子体内投与したところ、投与後1日継続する一過性の眼圧上昇が認められた。
13.2 投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので、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が必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。
14.1.3 包装又は製品に破損や開封された跡がある場合、又は期限切れの場合には使用しないこと。
14.1.4 **【注射液】** 正しい濃度の製剤であることをバイアルのラベルで確認すること。
【注射用キット】 正しい濃度の製剤であることをシリンジのラベルで確認すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。
14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。
14.2.3 **【注射液】** 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。
【注射用キット】 1シリンジは1回(片眼)のみの使用とすること。

【解説】
14.1 本剤の投与前の一般的な注意事項として記載した。
14.1.1 本剤の貯法は、「凍結を避け、2~8℃で保存」とされている。注射前に室温に戻し、24時間以内に使用すること。外箱が未開封で室温に放置した時間が24時間以内であれば、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。
14.1.2 注射液に微粒子、混濁又は変色が認められたり、容器に破損等が認められたり、異常が認められる場合には使用しないこと。
14.1.3 投与前の一般的な注意事項として設定した。
14.2 本剤の投与時の注意事項として記載した。
14.2.1 本剤の投与経路は硝子体内投与のみに限定されている。
14.2.2 本剤の硝子体内注射時は、30ゲージの眼科用針を使用する必要がある。なお、バイアル製剤の箱に同梱されている針は、専用フィルター付き採液針(18ゲージ、5ミクロン)でバイアルから注射液を採取するためのものである。硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
14.2.3 微生物混入等を避けるため、1バイアル又は1シリンジは、1回(片眼)のみの使用とすること(「Ⅻ. 備考」の項参照)。

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に関連する有害事象（心筋梗塞、脳卒中、血管死等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験の併合解析（2年間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（1824例中60例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［2試験（76週間と100週間）の併合解析］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（317例中2例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（52週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.6%（158例中1例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験［1試験（48週間）］における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で0.9%（116例中1例）であった。［9.1.2、11.1.2参照］
> **15.1.2** 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。
> **15.1.3** 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

【解説】

15.1.1 本剤はVEGF阻害作用を有するため、本剤投与によりVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓関連事象が発現する可能性がある。

15.1.3 本剤とベルテポルフィンによる光線力学的療法との併用療法に係る検討は行われていないため、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性は確立されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

> **15.2 非臨床試験に基づく情報**
> **［アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」］**
> サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で加齢黄斑変性患者に2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。
> **［アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」］**
> サルに4週間間隔で8ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2及び4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で2mgを硝子体内反復投与したときの定常状態におけるC_{max}及びAUCのそれぞれ42倍及び56倍に相当した。

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照

(2) 安全性薬理試験

バイオ後続品の開発に関して適用される規制ガイドラインに従い、安全性薬理試験は実施していない。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

12週間反復硝子体内投与毒性試験（カニクイザル）[35]

カニクイザル50匹を1～5群に割り付け（5匹/性/群）、生理食塩液〔1群：0.1mL/眼〕、本剤〔2群：2mg/0.05mL/眼、3群：4mg/0.1mL/眼〕、先行バイオ医薬品〔4群：2mg/0.05mL/眼、5群：4mg/0.1mL/眼〕を両眼に反復硝子体内注射した。なお、投与間隔は4週間毎12週間で計4回とした。

いずれの群においても全身及び眼に対する毒性変化は認められず、本剤及び先行バイオ医薬品の全身毒性、眼局所毒性、免疫原性及びトキシコキネティクスは同様であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

基剤の眼局所刺激性試験（ウサギ）[36]

Dutch-beltedウサギ40匹を4群（10匹/群）に割り付け、さらに各群を本剤の基剤を投与するサブグループA（5例）と先行バイオ医薬品の基剤を投与するサブグループB（5例）に割り付けた。サブグループにおいては、右眼に本剤の基剤又は先行バイオ医薬品の基剤を、左眼には対照として生理食塩液のみをそれぞれ単回投与（いずれも0.05mL/眼）した。

本剤の基剤及び先行バイオ医薬品の基剤投与に試験期間中における動物の死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、眼圧、網膜電図（ERG）及び眼組織（視神経、眼瞼、結膜、他）の肉眼的病理変化及び病理組織学的変化は認められず、両基剤の局所忍容性は同様であった。

(7) その他の特殊毒性

1) 細胞毒性試験(*in vitro*)[37)]

ポロキサマー188を含む本剤基剤の細胞毒性を評価するため、ヒト初代培養網膜色素上皮細胞を用いて、先行バイオ医薬品とその基剤、及び、本剤とその基剤の細胞毒性を比較するセルベースアッセイを実施した。
本剤基剤は、至適用量の被験液添加条件下において、先行バイオ医薬品基剤と同様の細胞増殖に対する影響を有することが示された。

2) 抽出物及び溶出物

抽出物及び溶出物において安全上の問題は特定されなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」
　　　　　アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」
　　　　　生物由来製品、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）
有効成分：アフリベルセプト（遺伝子組換え）※、劇薬
※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

2. 有効期間

24箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無
くすりのしおり：無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL
　　　　　　アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL
　　　　　　アイリーア®8mg硝子体内注射液114.3mg/mL
　　　　　　アイリーア®8mg硝子体内注射用キット114.3mg/mL
同　効　薬：バビースモ®硝子体内注射液120mg/mL
　　　　　　バビースモ®硝子体内注射用キット120mg/mL
　　　　　　ベオビュ®硝子体内注射用キット120mg/mL
　　　　　　ルセンティス®硝子体内注射液10mg/mL
　　　　　　ルセンティス®硝子体内注射用キット10mg/mL

7. 国際誕生年月日

2011年11月18日（米国）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」	2025年9月19日	30700AMX00223	2025年11月12日	
アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」	2025年9月19日	30700AMX00224	2025年11月12日	

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

該当しない

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

11. 再審査期間
該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）」の一部を改正した「平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）」の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」	1319410A1028	1319410A1028	199380601	629938001
アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」	1319410G1020	1319410G1020	199381301	629938101

14. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：製剤の安定性試験(m2.3.P)承認時評価資料
2) 社内資料：第Ⅲ相国際共同試験成績(AVT06-GL-C01)
3) 第Ⅲ相試験(視力に関する評価、併合解析)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.3.3.2.1)
4) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、1年目)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.12)
5) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIEW2試験、2年目)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.19)
6) 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、1年目)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.11)
7) 海外第Ⅲ相試験(VIEW1試験、2年目)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.18)
8) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、審査報告書)
9) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(GALILEO試験)(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、申請資料概要2.7.6.2)
10) 臨床的有効性(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、申請資料概要2.7.3)
11) 海外第Ⅲ相試験(COPERNICUS試験)(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、申請資料概要2.7.6.1)
12) 臨床的有効性(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、申請資料概要2.7.3)
13) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(VIBRANT試験)(アイリーア硝子体内注射液：2015年6月26日承認、審査報告書)
14) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(アイリーア硝子体内注射液：2014年9月19日承認、審査報告書)
15) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(アイリーア硝子体内注射液：2014年9月19日承認、申請資料概要2.7.6.1)
16) 日本人を含む第Ⅲ相国際共同試験(MYRROR試験)(アイリーア硝子体内注射液：2014年9月19日承認、申請資料概要1.8.2)
17) Luttun A, et al.：Biochem Biophys Res Commun. 2002；295：428-434
18) Cao Y：Sci Signal. 2009；2：re1
19) Zhong X, et al.：Mol Vis. 2011；17：492-507
20) 社内資料：薬理作用に関連する試験—VEGFファミリーに対する結合活性—
21) *In vitro*における作用(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.1)
22) Cursiefen C, et al.：Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004；45：2666-2673
23) Cao J, et al.：Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010；51：6009-6017
24) Nork TM, et al.：Arch Ophthalmol. 2011；129：1042-1052
25) 薬物動態(単回硝子体内投与、外国人)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.1)
26) 薬物動態(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.5.3.1)
27) 臨床に関する資料(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、審査報告書)
28) 薬物動態(第Ⅲ相国際共同試験)(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.4.5)
29) 薬物動態の結果(アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.12.2.3)
30) 臨床薬理試験(GALILEO試験)(アイリーア硝子体内注射液：2013年11月22日承認、申請資料概要2.7.2)

31) 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫（VIBRANT試験）（アイリーア硝子体内注射液：2015年6月26日承認、審査報告書）
32) 臨床薬理試験（MYRROR試験）（アイリーア硝子体内注射液：2014年9月19日承認、申請資料概要2.7.2）
33) 臨床的安全性の概要（アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.7.4）
34) 薬物動態（ウサギ単回硝子体内投与）（アイリーア硝子体内注射液：2012年9月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
35) 社内資料：毒性試験（m2.6.6）承認時評価資料
36) 社内資料：眼局所刺激性試験（m2.6.6）承認時評価資料
37) 社内資料：細胞毒性試験（m2.6.6）承認時評価資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

ⅩⅢ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

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

本項の情報に関する注意： 本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり，加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」の使用方法

投与前の注意点

- 目視による確認を行い、粒状物、濁り、変色が認められる場合は使用しないでください。
- 1バイアルは1回（片眼）のみの使用としてください。

医療機関でご用意いただくもの（準備）

箱に入っているもの

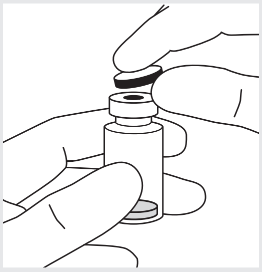
・アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「NIT」
・専用フィルター付き採液針

準備するもの

・30ゲージ眼科用針
・1mLシリンジ

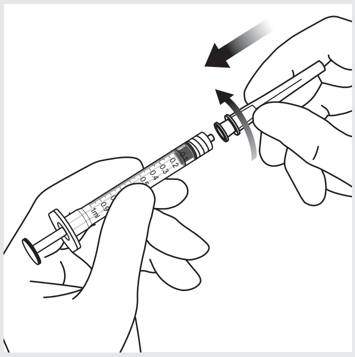
1 キャップをとる

保護用プラスチックキャップをバイアルから外しゴム栓の外側を消毒してください。



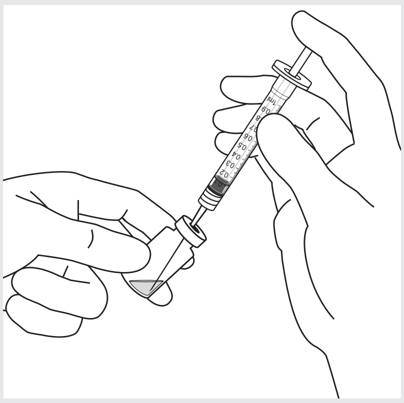
2 シリンジにフィルター針を取り付ける

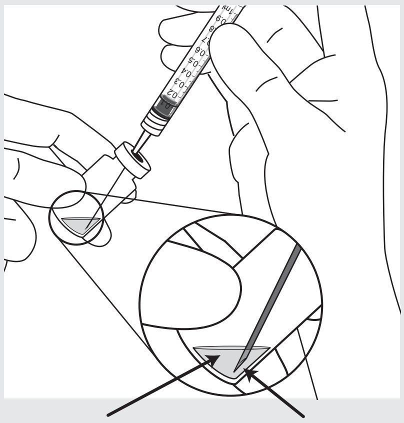
箱に同梱された専用フィルター付き採液針（以下、採液針）と滅菌された1mLシリンジを包装から取り出します。
採液針をひねりながらシリンジに取り付けてください。



3 バイアルから注射液を吸引する

採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底につくまで差し込み、無菌的操作によりバイアル中の注射液すべてを吸引してください。
バイアルは正立させ、吸引しやすいよう若干傾けてください。
なお、採液針の針先の断面を常に注射液につけた状態にして、シリンジ内に空気が入らないように注意してください。





4 シリンジを採液針から外す

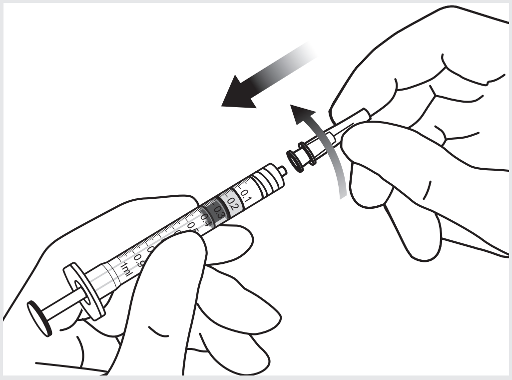
採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引き、シリンジを採液針から取りはずしてください。
採液針をバイアルから取りはずし、適切な方法で廃棄してください。

注意

採液針は硝子体内注射には絶対に使用しないこと。

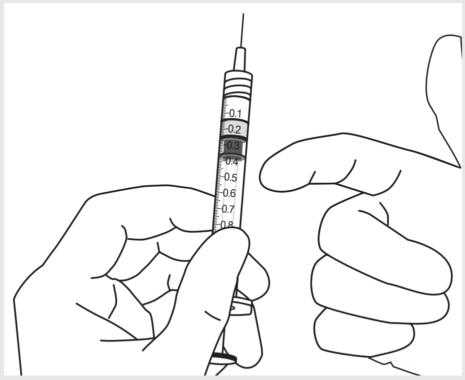
5 シリンジに注射針を取り付ける

30ゲージの眼科用針を包装から取り出し、無菌的操作によりシリンジ先端にひねりながらしっかりと取り付けてください。
※眼科用針を装着したシリンジにて液漏れ等の不具合が認められた場合は使用しないでください。



6 気泡を取り除く

注射針を上に向けて持ち、シリンジ内に気泡がないか確認します。気泡がある場合は、気泡が上部に上がってくるまでシリンジを指で軽くたたいてください。

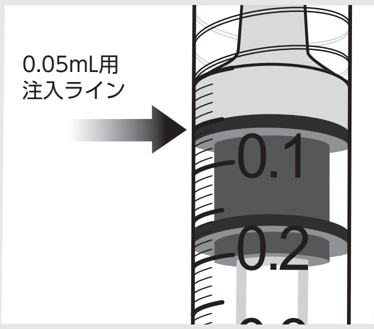


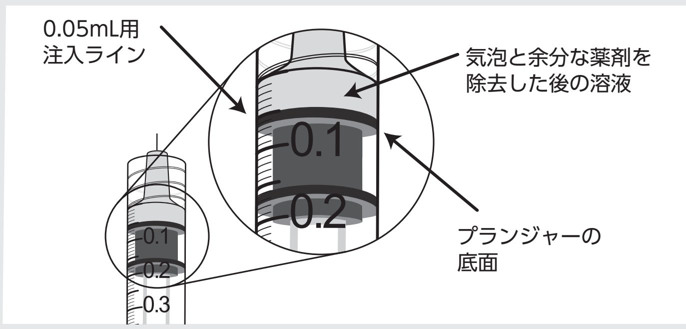
※本剤を投与する準備ができたら針ガードを外す。

7 気泡を排出し、投与量を設定する

すべての気泡を排除し、余分な薬剤を排出するため、プランジャーの底面がシリンジ上の0.05mLを示す線に一致するまでプランジャーロッドをゆっくり押してください。

全量投与禁止
1バイアルは1回（片眼）のみの使用とすること。





アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」の使用方法

投与前の注意点

- 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻してください。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用してください。
- ブリスター包装内は滅菌されているため、組立の準備が整うまで取り出さないでください。
- 以下の場合には使用しないでください。
  - ・シリンジから薬液が漏れている場合
  - ・性状その他薬液に異常が認められる場合
  - ・シリンジに破損等の異常が認められる場合
  - ・キャップが外れている場合
- 本剤の投与量である0.05mL（2mg）より多くの薬液が充填されています。投与前に、プランジャーを標線（0.05mLに相当）に合わせる必要があります。
- 1シリンジは1回（片眼）のみの使用としてください。

医療機関でご用意いただくもの（準備）

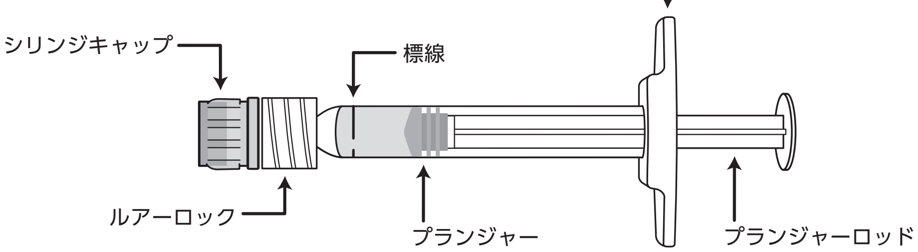
箱に入っているもの

・アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」

準備するもの

・30ゲージ眼科用針

プレフィルドシリンジの説明

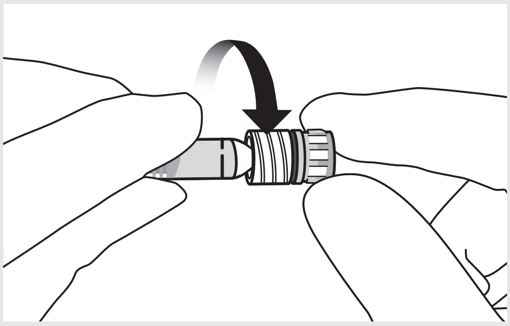


1 シリンジキャップをひねって外す

片方の手でシリンジを持ち、もう片方の手の親指と人差し指でシリンジキャップを握ります。

注意

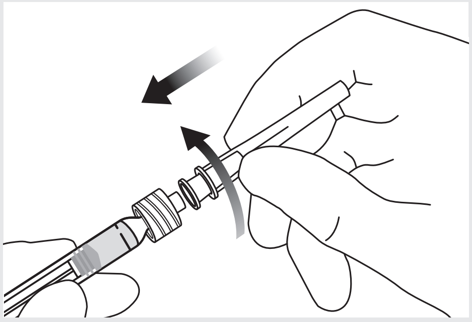
シリンジキャップは折らずにねじって切り取ること。



2 注射針を取り付ける

無菌的操作により30ゲージの眼科用針をルアーロックの先端にねじ込みしっかりと装着してください。

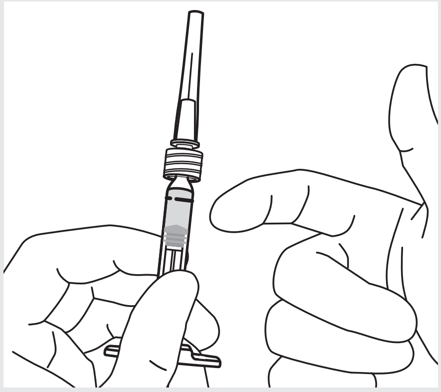
製品の無菌性を損なわないために、プランジャーロッドを引き戻さないこと。



※本剤を投与する準備ができたら針ガードを外す。

3 気泡を取り除く

注射針を上に向けて持ち、シリンジ内に気泡がないか確認します。気泡がある場合は、気泡が上部に上がってくるまでシリンジを指で軽くたたいてください。

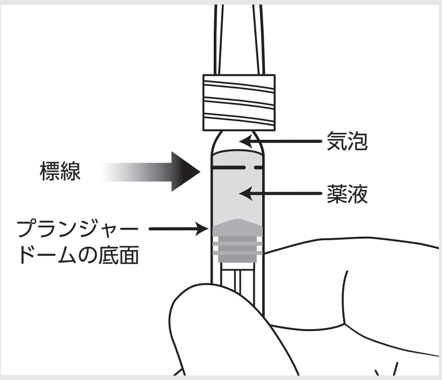


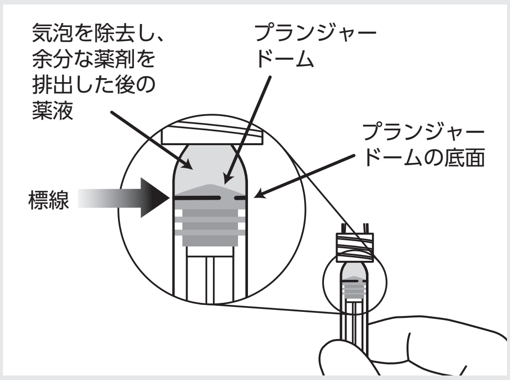
4 空気を排出し、投与量を設定する

すべての気泡を除去し、余分な薬剤を排出するため、プランジャーロッドをゆっくりと押し、プランジャードームの底面をシリンジの**標線**（**0.05mL**に相当：黒線）に合わせます。

全量投与禁止
1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること

プランジャーを正確に標線に合わせることは非常に重要です。プランジャーの配置が正確でないと、規定よりも多い又は少ない量が投与される可能性があります。





投与時の注意点

・硝子体内に注入する際には、プランジャーロッドを慎重に押し、一定（通常）の圧力で注入します。
　プランジャーがシリンジの底に達した後は、追加の圧力を加えないでください。
・シリンジ内に残留した溶液は投与しないでください。