＊2026年1月改訂（第2版）
2025年9月作成

日本標準商品分類番号	
871319	

承認番号	30700AMX00224
＊販売開始	2026年1月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24箇月

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硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」

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

生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品注）
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アフリベルセプト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。

3.2 製剤の性状

販売名	アフリベルセプトBS硝子体内注射用キット40mg/mL「NIT」
色・性状	無色～微黄色澄明の液
pH	5.9～6.5
浸透圧比	約0.9 （生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

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

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。

6．用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉
アフリベルセプト（遺伝子組換え）［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。

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。

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。
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4、11.1.1 参照]

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

[11.1.2、15.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（3.6%）、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]

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]

13. 過量投与

13.1 症状

臨床試験において、一過性の眼圧上昇が報告されている。投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがある。

13.2 処置

眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 本剤は、注射前に室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。未開封で室温に放置した時間が24時間を超えない限り、再度冷蔵保存することができるが、必要最小限に留めること。

14.1.2 目視による確認を行い、注射液に微粒子、混濁又は変色が認められる場合、容器に破損が認められる場合等、異常が認められる場合には使用しないこと。

14.1.3 包装又は製品に破損や開封された跡がある場合、又は期限切れの場合には使用しないこと。

14.1.4 正しい濃度の製剤であることを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 1シリンジは1回（片眼）のみの使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 本剤投与により、抗アフリベルセプト抗体が発現することがある。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 反復硝子体内投与

第III相国際共同試験において、一部の外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤又は先行バイオ医薬品※1をアフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mgを4週ごとに硝子体内投与したときの薬物動態を検討した。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、初回投与（Day 1）後の遊離型アフリベルセプトの最高血清中濃度（C_{max}）（平均±標準偏差）は33.09±21.145ng/mL（範囲：2.4-61.2ng/mL、N/N>LLOQ※2=8/8）、3回目投与（Week8）後は21.60±22.496ng/mL（範囲：1.0-54.2ng/mL、N/N>LLOQ※2=8/7）であった。血清中遊離型アフリベルセプト濃度に関するPKプロファイルは両投与群で類似した傾向であった[1)]。薬物動態パラメータ（C_{max}）の要約を以下に示す。

	本剤		先行バイオ医薬品※1	
	N/N>LLOQ※2	平均±標準偏差（範囲）	N/N>LLOQ※2	平均±標準偏差（範囲）
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)

※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

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

16.1.2 単回硝子体内投与

外国人滲出型加齢黄斑変性患者（6例）に本剤2mgを硝子体内投与したとき、遊離型アフリベルセプトは投与後1～3日目に最高血漿中濃度（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[2),3)]。投与後の被験者ごとの薬物動態パラメータの要約を以下に示す。

パラメータ	N/N>LLOQ※1	平均±標準偏差（範囲）
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）[4)]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

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

16.1.3 反復硝子体内投与

日本人を含む第III相国際共同試験において、日本人及び外国人滲出型加齢黄斑変性患者に本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、初回投与1週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度はそれぞれ2.21±6.24ng/mL（範囲：0-19.6ng/mL、N/N>LLOQ※1=26/3）及び5.20±9.32ng/mL（範囲：0-35.0ng/mL、N/N>LLOQ※1=143/36）であった。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[5)]。また、本剤2mgを4週ごとに硝子体内投与したとき、3回目投与4週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大27.8ng/mL（N/N>LLOQ※1=164/2）であった[6)]。[9.4 参照]

日本人を含む第III相国際共同試験において、網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者、病的近視における脈絡膜新生血管患者に本剤2mgを硝子体内投与したとき、本剤は血漿中において滲出型加齢黄斑変性患者と同様な薬物動態を示した[7)-9)]。

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

16.2 吸収

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

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[10)]。

16.3 分布

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

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[11)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 中心窩下脈絡叢新生血管を伴う加齢黄斑変性

(1) 第III相国際共同試験（AVT06-GL-C01）

日本人を含む滲出型加齢黄斑変性患者を対象としてランダム化、二重遮蔽、実薬対照並行群間比較試験を実施した。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を8週ごと（ただし、最初の3回は4週ごと）に投与48週目（Week 48）まで硝子体内投与した。

主要評価項目であるWeek 8におけるEarly Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）文字スコアにより評価した最高矯正視力（BCVA）のベースラインからの変化量（FAS解析）の最小二乗平均値、変化量の群間差及びその95%信頼区間を下表に示す。95%信頼区間は事前に規定した同等性許容域の範囲（-3.5～3.5文字）内であり、臨床的同等性が確認されたと判断した[12)]。

※：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

Week 8における最高矯正視力（BCVA）のベースラインからの変化量		
	本剤	先行バイオ医薬品
被験者数	205例	205例
最小二乗平均値	5.11文字	4.34文字
95%信頼区間	(3.78, 6.45)	(2.99, 5.69)
最小二乗平均値の差※	0.77文字	
95%信頼区間	(-0.86, 2.40)	

※：本剤-先行バイオ医薬品

投与開始からWeek 52まで本剤を投与された205例中10例（4.9%）14件に副作用が認められた。主な副作用は、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件であった[12]。

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

17.1.2 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

(1) 日本人を含む第III相国際共同試験（VIEW2試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.6%［日本人100%］、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%［日本人96.0%］であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.0%信頼区間は−1.1%［−4.8～2.6%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[13-15]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

(2) 海外第III相試験（VIEW1試験）

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

主要評価項目であるETDRS視力表により1年目に視力が維持※されていた患者の割合（PPS解析）は、本剤8週ごと2mg投与群では95.1%、ラニビズマブ4週ごと0.5mg投与群では94.4%であった（下表参照）。ラニビズマブ0.5mg投与群と本剤8週ごと2mg投与群の群間差とその95.1%信頼区間は−0.7%［−4.5～3.1%］であり、信頼区間の上限値が非劣性の限界値（10%）を下回ったことから、本剤8週ごと2mg投与群のラニビズマブ0.5mg投与群に対する非劣性が示された[13,16,17]。

※：ベースラインと比較し最高矯正視力の低下が15文字未満

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

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

17.1.3 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(1) 日本人を含む第III相国際共同試験（GALILEO試験）

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

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

※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法[18]

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

＜再投与基準＞

悪化した場合

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

改善した場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群22.1%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は38.3%（95%信頼区間：24.4～52.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された［p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定］。日本人集団においても、対照群12.5%に対し、本剤2mg投与群で61.5%、群間差は49.0%（95%信頼区間：3.93～80.04%）であった。また52週目でも、対照群32.4%に対し、本剤2mg投与群で60.2%、群間差は27.9%（95%信頼区間：13.0～42.7%）であり、日本人集団においても、対照群25.0%に対し、本剤2mg投与群で69.2%、群間差は44.2%（95%信頼区間：-1.57～77.36%）であった（下表参照）[19),20)]。

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

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

(2) 海外第III相試験（COPERNICUS試験）

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

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

<再投与基準>
悪化した場合

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

改善した場合

- 最高矯正視力スコアが前回来院時から5文字以上改善

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群12.3%に対し、本剤2mg投与群で56.1%、群間差は44.8%（95%信頼区間：33.0～56.6%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された（p<0.0001、CMH検定）。また52週目でも、対照群30.1%に対し、本剤2mg投与群で55.3%、群間差は25.9%（95%信頼区間：11.8～40.1%）であった（下表参照）[21),22)]。

		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(LOCF※3、FAS)	全集団	12.3 (9/73)	56.1 (64/114)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(LOCF、FAS)	全集団	-4.0±17.96 (73)	17.3±12.78 (114)
24週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	5.3±1.33	5.8±0.66
52週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(LOCF※3、FAS)	全集団	30.1 (22/73)	55.3 (63/114)
52週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差(LOCF、FAS)	全集団	3.8±17.14 (73)	16.2±17.35 (114)
52週目までの投与回数±標準偏差(FAS)	全集団	10.6±3.85	12.2±2.07
100週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(LOCF※3、FAS)	全集団	23.3 (17/73)	49.1 (56/114)
100週目での最高矯正視力スコアの平均変化量(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、かつ本剤2mg投与又はSham注射の回数が5回未満の患者は「非改善」とした。それ以外の場合は、LOCF法によって補完した

(3) 日本人を含む第III相国際共同試験（VIBRANT試験）

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

<レスキュー治療基準>
以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

- OCT（光干渉断層撮影）による中心網膜厚がそれまでの既測定値の最低値よりも50μmを超えて増加する
- OCTにより新規又は遷延性の網膜内のう胞様変化又は網膜下液が検出される、若しくはOCTで中心サブフィールドに遷延性のびまん性浮腫が認められる

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

主要評価項目であるETDRS視力表により24週目に最高矯正視力で15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（FAS解析）は、対照群26.7%に対し、本剤2mg投与群で52.7%、群間差は26.6%（95%信頼区間：13.0～40.1%）であり、本剤群が有意に優れていることが示された［p=0.0003、CMH検定］。日本人集団においても、対照群11.1%に対し、本剤2mg投与群で36.4%、群間差は25.3%（95%信頼区間：-19.1～62.5%）であった。52週目でも対照群41.1%に対し、本剤2mg投与群で57.1%、群間差は16.2%（95%信頼区間：2.0～30.5%）であり、日本人集団においても、対照群33.3%に対し、本剤2mg投与群で45.5%、群間差は12.1%（95%信頼区間：-32.4～53.6%）であった（下表参照）[23]。

		対照群※1	本剤2mg投与群※2
24週目に15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(LOCF、FAS)	全集団	26.7 (24/90)	52.7 (48/91)
	日本人集団	11.1 (1/9)	36.4 (4/11)
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準偏差 (LOCF、FAS)	全集団	6.9±12.9 (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

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

17.1.4 病的近視における脈絡膜新生血管

(1) 日本人を含む第III相国際共同試験（MYRROR試験）

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

※1：4週ごとに評価を行い、再投与基準に従って本剤2mgを投与又はSham注射を行った
※2：硝子体内注射と同じ処置を行うが、注射の代わりに針のない注射シリンジを局所麻酔下で眼球に押し付ける方法[24]

＜再投与基準＞
以下の基準のうち1項目以上を満たした場合

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

主要評価項目であるETDRS視力表による24週目における最高矯正視力のベースラインからの変化量（FAS解析）は、本剤2mg投与群12.1文字の視力改善に対し、対照群は2.0文字の減少、群間差は14.1文字（95%信頼区間：10.8～17.4文字）であり、本剤2mg投与のSham注射に対する優越性が示された（p<0.0001、共分散分析）。日本人集団においても、本剤2mg投与群10.9文字の視力改善に対し、対照群は3.7文字の減少、群間差は14.8文字（95%信頼区間：10.8～18.8文字）であった。また48週目でも、本剤2mg投与群では13.5文字の視力改善に対し、対照群は3.9文字の改善であり、日本人集団においても、本剤2mg投与群では12.6文字の視力改善に対し、対照群は2.3文字の改善であった（下表参照）[25]。

		対照群※	本剤2mg投与群
24週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF、FAS)	全集団	-2.0±9.7 (31)	12.1±8.3 (90)
	日本人集団	-3.7±10.1 (23)	10.9±8.0 (67)
24週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(FAS)	全集団	9.7 (3/31)	38.9 (35/90)
	日本人集団	8.7 (2/23)	35.8 (24/67)
20週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	0 (31)	2.9±1.6 (90)
	日本人集団	0 (23)	3.2±1.7 (67)
48週目での最高矯正視力スコアの平均変化量±標準誤差 (LOCF、FAS)	全集団	3.9±14.3 (31)	13.5±8.8 (90)
	日本人集団	2.3±15.3 (23)	12.6±8.8 (67)
48週目での15文字以上の視力改善がみられた患者の割合（%）(FAS)	全集団	29.0 (9/31)	50.0 (45/90)
	日本人集団	21.7 (5/23)	47.8 (32/67)
44週目までの平均投与回数±標準偏差 (FAS)	全集団	3.0±2.2 (31)	4.2±3.1 (90)
	日本人集団	3.3±2.5 (23)	4.7±3.3 (67)

( ) 内は該当例数/評価例数又は評価例数
※：20週目まで4週ごとにSham注射し、24週目に本剤を単回投与後は44週目までPRN投与

本剤2mgを投与された116例（本剤群91例、対照群25例）中25例（21.6%）に副作用（投与手技に起因する有害事象を含む）が認められた。主な副作用は、結膜出血10例（8.6%）、点状角膜炎7例（6.0%）、眼痛6例（5.2%）であった[26]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

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）[27, 28]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[29]されているVEGF-Bにも結合する。

18.2 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$VEGF\text{-}A_{165}$、$VEGF\text{-}A_{121}$、$VEGF\text{-}A_{189}$、$VEGF\text{-}A_{110}$、$VEGF\text{-}B_{186}$、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[30]。

18.3 VEGFファミリーとの結合性

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

アフリベルセプトのヒト$VEGF\text{-}A_{165}$、$VEGF\text{-}A_{121}$、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*）[31]。

18.4 動物モデルにおける作用

〈アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL〉

マウス、ラット及びサルの眼疾患動物モデルにおいて、アフリベルセプトは、眼内の病的な血管新生及び血管漏出の発生を抑制した[32)-34)]。サルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルでは、アフリベルセプトの硝子体内投与により、レーザー傷害後の脈絡膜新生血管（CNV）の形成が抑制され、また既に形成されたCNV病変の血管漏出が改善した[34)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）［アフリベルセプト後続2］
Aflibercept（Genetical Recombination）［Aflibercept Biosimilar 2］

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

分子量：約115,000

本　質：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、CHO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。

20．取扱い上の注意

遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

0.183mL［1キット］

23．主要文献

1) 社内資料：第III相国際共同試験成績（AVT06-GL-C01）
2) 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）
3) 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）
4) 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）
5) 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）
6) 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）
7) 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）
8) 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）
9) 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）
10) 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）
11) 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）
12) 社内資料：第III相国際共同試験成績（AVT06-GL-C01）
13) 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）
14) 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）
15) 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）
16) 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）
17) 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）
18) 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）
19) 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）
20) 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）
21) 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）
22) 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）
23) 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）
24) 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）
25) 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）
26) 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）
27) Luttun A, et al.: Biochem Biophys Res Commun. 2002; 295: 428-434
28) Cao Y: Sci Signal. 2009; 2: re1
29) Zhong X, et al.: Mol Vis. 2011; 17: 492-507
30) 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－
31) *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）
32) Cursiefen C, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45: 2666-2673
33) Cao J, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 6009-6017
34) Nork TM, et al.: Arch Ophthalmol. 2011; 129: 1042-1052

24．文献請求先及び問い合わせ先

日東メディック株式会社　おくすり相談窓口
〒104-0031　東京都中央区京橋1-10-7
電話：03-3523-0345
FAX：03-6264-4086

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

26.2 販売元

日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内1－14－1