

2022年9月改訂

(効能追加に伴う改訂)

----- 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。-----

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

眼科用VEGF<sup>※</sup>阻害剤

**アイリーア<sup>®</sup>** 硝子体内注射液 40mg/mL  
硝子体内注射用キット 40mg/mL

EYLEA<sup>®</sup> solution for IVT inj. 40mg/mL EYLEA<sup>®</sup> IVT inj. KIT 40mg/mL  
[アフリベルセプト(遺伝子組換え)硝子体内注射液]

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品(注意—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]

発 売 元

参天製薬株式会社

製 造 販 売 元

バイエル薬品株式会社

## はじめに

アイリーア® [一般名：アフリベルセプト（遺伝子組換え）] は、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）との優れた結合親和性を有する薬剤の創出を目的に、ヒト免疫グロブリン（Ig）G1のFcドメインにヒトVEGF受容体（VEGFR）の細胞外ドメインを結合した遺伝子組換え融合糖蛋白質で、Regeneron Pharmaceuticals Inc.（Regeneron社）で創製されました。アイリーア®硝子体内注射液40mg/mLは、硝子体内投与用に特別に精製したアフリベルセプトの等張性注射剤であり、Regeneron社及びBayer Pharma AG（Bayer Pharma社）によって共同開発された新規の眼科用VEGF阻害剤です。

第1に、中心窩下脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）を伴う滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）患者を対象に、海外第Ⅲ相試験（VIEW1試験）<sup>1)</sup> 及び日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（VIEW2試験）<sup>2)</sup> が実施され、導入期は1ヵ月ごとに1回、連続3回硝子体内投与し、その後の維持期は2ヵ月ごとに1回のプロアクティブ投与\*によって、視力改善・維持効果が認められました。

VIEW1試験、VIEW2試験及び海外での第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2012年9月に承認を取得しました。なお、世界各国でも同時期に製造販売承認申請が行われており、2011年11月に米国で販売承認を取得後、これまでに110以上の国・地域で承認を取得しています（2022年6月現在）。

第2に、網膜静脈閉塞症（retinal vein occlusion：RVO）の一つの病型である網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion：CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、海外第Ⅲ相試験（COPERNICUS試験）<sup>3)</sup> 及び日本を含む第Ⅲ相国際共同試験（GALILEO試験）<sup>4)</sup> が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続6回硝子体内投与し、その後は再投与基準に従った投与によって、視力改善・維持効果が認められました。

COPERNICUS試験、GALILEO試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2013年11月に承認を取得しました。なお、本効能又は効果については、米国では2012年9月、欧州では2013年8月に承認され、これまでに110以上の国・地域で承認を取得しています（2022年6月現在）。

第3に、病的近視における脈絡膜新生血管（myopic CNV：mCNV）を有する患者を対象に、日本を含むアジア地域で第Ⅲ相国際共同試験（MYRROR試験）<sup>5)</sup> が実施され、初回投与後は再投与基準に従った投与によって、視力改善・維持効果が認められました。

MYRROR試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「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承認事項一部変更承認申請を行い、2014年9月に日本が世界で最初の承認を取得しました。なお、本効能又は効果については、欧州では2015年10月に承認され、これまでに100以上の国・地域で承認を取得しています（2022年6月現在）。

第4に、糖尿病黄斑浮腫 (diabetic macular edema : DME) を有する患者を対象に、海外第Ⅲ相試験 (VISTA-DME試験)<sup>6)</sup>、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIVID-DME試験)<sup>7)</sup>及び国内第Ⅲ相試験 (VIVID-Japan試験)<sup>8)</sup>が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与し、その後は2ヵ月ごとに1回の投与によって、視力改善・維持効果が認められました。

VISTA-DME試験、VIVID-DME試験及びVIVID-Japan試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「糖尿病黄斑浮腫」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2014年11月に承認を取得しました。なお、本効能又は効果については、米国では2014年7月<sup>9)</sup>、欧州では2014年8月に承認され、これまでに110以上の国・地域で承認を取得しています (2022年6月現在)。

第2のCRVOに伴う黄斑浮腫に加えて、RV0のもう一つの病型である網膜静脈分枝閉塞症(branch retinal vein occlusion : BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験 (VIBRANT試験)<sup>10)</sup> が実施され、1ヵ月ごとに1回、連続6回硝子体内投与し、その後は24週目の投与以降、2ヵ月ごとに1回の投与によって、視力改善・維持効果が認められました。

VIBRANT試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社は既に承認を取得している「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせ「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2015年6月に承認を取得しました。なお、本効能又は効果については、米国では2014年10月<sup>11)</sup>、欧州では2015年2月<sup>12)</sup> に承認され、これまでに100以上の国・地域で承認を取得しています (2022年6月現在)。

第5に、血管新生緑内障 (neovascular glaucoma : NVG) を有する患者を対象に、国内第Ⅲ相試験 (VEGA試験<sup>13)</sup> 及びVENERA試験<sup>14)</sup> ) が実施され、初回投与及びその後の再投与基準に従った投与 (VEGA試験) または単回投与 (VENERA試験) によって、眼圧下降効果と虹彩・隅角新生血管の改善が認められました。

VEGA試験、VENERA試験の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「血管新生緑内障」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2020年3月に日本において世界で最初の承認を取得しました。なお、本効能又は効果については、疾患の希少性、医療上の必要性及び開発可能性に基づき、2019年6月に希少疾病用医薬品に指定されました。

第6に、未熟児網膜症 (retinopathy of prematurity : ROP) 患者を対象に、日本を含む第Ⅲ相国際共同試験 (FIREFLEYE 試験)<sup>15)</sup>が実施され、初回投与及びその後の再投与基準に従った投与によって\*、ROP に対する奏功 (活動性のROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない状態) が認められました。また、長期経過の評価を目的とした FIREFLEYE 試験の継続試験である、日本を含む第Ⅲb相国際共同試験 (FIREFLEYE NEXT 試験)<sup>16)</sup>を継続中ですが、1歳時<sup>†</sup>の中間解析で一部の副次評価項目等について評価を実施しました。

FIREFLEYE 試験、FIREFLEYE NEXT 試験 (中間解析、1歳時) の結果に基づき、バイエル薬品株式会社が「未熟児網膜症」を効能又は効果として承認事項一部変更承認申請を行い、2022年9月に承認を取得しました<sup>‡</sup>。

本解説書では、アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液 40mg/mL 又はアイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射用キット

40mg/mL（以下、本剤と記載）のご使用に際しての注意事項などを添付文書の項目ごとに解説いたしました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。本剤のご使用に際しましては、最新の添付文書も併せてご確認くださいませようお願いいたします。

※ プロアクティブ投与とは、事前に計画された適切な間隔で継続的に投与する方法です。投与間隔は症状に応じて適宜調整が可能ですが、病態の悪化を避けるために、事前に定められた日には必ず投与を行います。

※ 承認された用法及び用量は電子添文をご参照ください。

† 組入れられた患者の50%以上で1歳時データが得られた時点でデータカットオフを行いました。

‡ 未熟児網膜症は「アイリーア®硝子体内注射液40mg/mL」の効能又は効果として承認されています。「アイリーア®硝子体内注射用キット40mg/mL」の効能又は効果としては承認されていません。

- 1) VIEW1 試験：米国及びカナダの2ヵ国、154施設、1,217例
- 2) VIEW2 試験：インド、アジア太平洋地域（日本含む）、欧州連合、ラテンアメリカ、イスラエルの26ヵ国、186施設、1,240例
- 3) COPERNICUS 試験：米国、カナダ、インド、イスラエル、コロンビアの5ヵ国、55施設、189例
- 4) GALILEO 試験：アジア太平洋地域（日本を含む）、欧州連合の10ヵ国、63施設、177例
- 5) MYRROR 試験：日本、韓国、台湾、香港、シンガポールの5ヵ国・地域、20施設、122例
- 6) VISTA-DME 試験：米国、54施設、466例
- 7) VIVID-DME 試験：日本、オーストラリア、欧州連合の11ヵ国、73施設、406例
- 8) VIVID-Japan 試験：日本、17施設、73例
- 9) 米国では、糖尿病黄斑浮腫と同じ用法及び用量で、効能又は効果「糖尿病黄斑浮腫を有する患者における糖尿病網膜症」が2015年3月に追加されました。
- 10) VIBRANT 試験：米国、カナダ、日本の3ヵ国、62施設、183例
- 11) 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」とあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認されました。
- 12) 承認時、既承認効能又は効果「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」とあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」として承認されました。
- 13) VEGA 試験：日本、19施設、54例
- 14) VENERA 試験：日本、7施設、16例
- 15) FIREFLEYE 試験：アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の27ヵ国、64施設、118例
- 16) FIREFLEYE NEXT 試験：アジア太平洋地域（日本含む）、欧州、ラテンアメリカ、中東の24ヵ国、55施設、89例

# 目 次

はじめに

目 次

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） .....	1
4. 効能又は効果 .....	2
5. 効能又は効果に関連する注意.....	2
6. 用法及び用量 .....	4
7. 用法及び用量に関連する注意.....	6
8. 重要な基本的注意.....	10
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	14
9.1 合併症・既往歴等のある患者.....	14
9.4 生殖能を有する者 .....	15
9.5 妊婦 .....	16
9.6 授乳婦.....	16
9.7 小児等.....	16
9.8 高齢者.....	17
11. 副作用 .....	18
11.1 重大な副作用.....	18
11.2 その他の副作用 .....	19
13. 過量投与 .....	20
14. 適用上の注意 .....	21
15. その他の注意.....	23
15.1 臨床使用に基づく情報 .....	23
15.2 非臨床試験に基づく情報 .....	25
■ 第Ⅲ相試験における副作用情報 .....	27

※ 本解説書において下線部は、添付文書の改訂（2022年9月：効能追加に伴う改訂）における追加改訂及び解説の箇所を示します。

注) 本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

## 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

#### 【解説】

一般的な「使用上の注意」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ました。

### 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕

#### 【解説】

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ました。

### 2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化するおそれがある。〕

#### 【解説】

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ました。

### 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

#### 【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く、有効性及び安全性は確立されていません。

本剤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ます。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ます。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、本剤の胎盤通過性が認められました。

本剤は、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ます。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ります。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ません。

以上より、“妊婦又は妊娠している可能性のある女性”を禁忌としました。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ご指導ください。

「9.5 妊婦」の項 (p. 16) をご参照ください。

## 4. 効能又は効果

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

※ アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

### 【解説】

本剤の治療開始においては、疾患・病態による視力、視野等の予後を考慮して本剤投与の要否を判断し、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与しないでください。

**〈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。

### 【解説】

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 CRVO 患者では、既に視機能の回復が見込めないことが多く、本剤による視力改善効果の期待が極めて低いと考えられるため、このような患者においては本剤の投与を避けるようお願いします。

## 〈血管新生緑内障〉

**5.3** 前緑内障期の患者における有効性及び安全性は確立していない。

### 【解説】

前緑内障期は前眼部に新生血管を認めますが、眼圧上昇をきたしていないため、本剤の NVG を対象とした臨床試験では投与対象から除外されています。前緑内障期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ません。

## 〈未熟児網膜症〉 [アイリーア®硝子体内注射液のみ承認取得]

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

### 【解説】

自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例の ROP 患者は FIREFLY 試験の対象外であり、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されておらず、投与意義も明確ではありません。このことから、本剤投与の要否について、患者の状態、病変の位置、病期、病型による重症度等に基づき、医師の裁量により本剤投与の要否を判断するようお願いいたします。

## 6. 用法及び用量

### 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

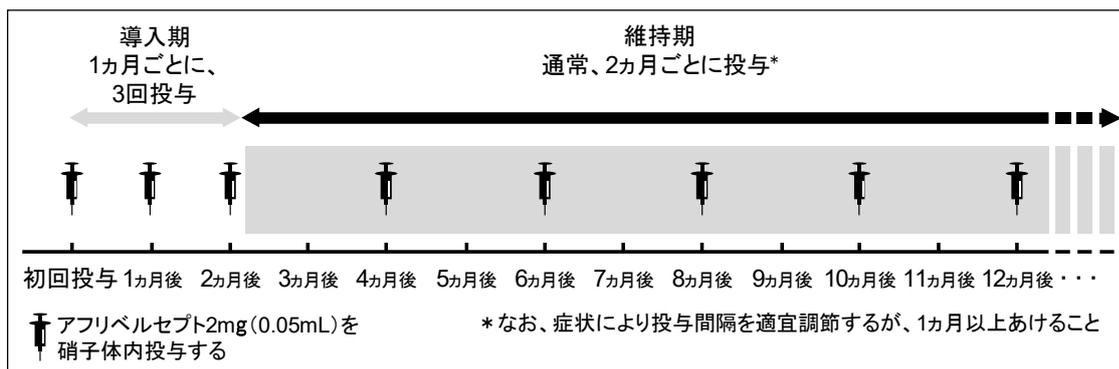
#### 【解説】

滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、本剤の効能又は効果及び用法及び用量を設定しました。

導入期においては本剤を1ヵ月ごとに1回、連続3回硝子体内投与し、その後の維持期においては、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内に投与してください。

なお、患者の症状や疾患の活動性に応じて投与間隔を適宜調節できますが、本剤の臨床試験では1ヵ月未満の短い間隔での用法による評価は行っていないことから、本剤の投与を継続する場合は、次の投与まで1ヵ月以上の間隔をあけて硝子体内に投与してください。

下記に、本剤の用法及び用量の模式図を示します。本剤の投与の際には、参考にしてください。



### 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管〉

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

#### 【解説】

滲出型 AMD 患者を対象とした臨床試験の成績も考慮の上、CRVO 又は BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者及びmCNV 患者を対象とした各臨床試験の成績に基づき、本剤のRVOに伴う黄斑浮腫及びmCNV に対する効能又は効果及び用法及び用量を設定しました。

本剤の臨床試験では1ヵ月未満の短い間隔での用法による評価は行っていないことから、本剤の投与を継続する場合は、次の投与まで1ヵ月以上の間隔をあけて硝子体内に投与してください。

### 〈糖尿病黄斑浮腫〉

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

#### 【解説】

DMEを有する患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、本剤のDMEに対する効能又は効果及び用法及び用量を設定しました。

本剤を1ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与し、その後は、通常、2ヵ月ごとに1回、硝子体内に投与してください。

なお、患者の症状や疾患の活動性に応じて投与間隔を適宜調節できますが、本剤の臨床試験では1ヵ月未満の短い間隔での用法による評価は行っていないことから、本剤の投与を継続する場合は、次の投与まで1ヵ月以上の間隔をあけて硝子体内に投与してください。

### 〈血管新生緑内障〉

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

#### 【解説】

NVGを有する患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、本剤のNVGに対する効能又は効果及び用法及び用量を設定しました。

なお、患者の症状や疾患の活動性によって再投与できますが、本剤の臨床試験では1ヵ月未満の短い間隔での用法による評価は行っていないことから、本剤の投与を継続する場合は、次の投与まで1ヵ月以上の間隔をあけて硝子体内に投与してください。

### 〈未熟児網膜症〉【アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液のみ承認取得】

アフリベルセプト（遺伝子組換え）として1回、0.4mg（0.01mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

#### 【解説】

ROPを有する患者を対象とした臨床試験の成績に基づき、本剤のROPに対する効能又は効果及び用法及び用量を設定しました。

なお、ROPは活動期を過ぎると自然に鎮静化することから、長期継続的な投与は想定されていません。しかしながら、本剤投与後にROPの疾患活動性が再燃した場合には、本剤の再投与を検討する必要があると考えられます。本剤を再投与する場合は、1ヵ月以上の間隔をあけて硝子体内に投与してください。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

#### 【解説】

DME を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験では、両眼に本剤を投与された患者が存在し、これらの患者の有効性及び安全性が評価されましたが、初回治療における両眼同日投与の実施例はありませんでした。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してください。なお、初回治療の際は、両眼の同日投与は避け、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ってください。

### 〈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。

#### 【解説】

RVO に伴う黄斑浮腫に対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載しました。

7.2 CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験では、視力の推移、黄斑浮腫の再発又は改善の程度は、個々の患者で異なる傾向がみられました。また、BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験においても同様に、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は、患者ごとに異なる可能性が示唆されました。したがって、疾患の活動性、黄斑浮腫のコントロール状況を考慮した上で、視力等に基づき、患者ごとに本剤投与の可否を判断することは重要です。視力等の測定は1ヵ月に1回を目安に行い、本剤投与の要否は、1回の来院時における視力又は黄斑浮腫等の結果のみで判断するのではなく、測定結果及び患者の状態を継続的に観察し、結果の推移及び安全性を評価した上で、慎重に判断してください。

7.3 CRVO 又は BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした臨床試験では、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は患者ごとに異なる可能性が示されていることから、本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は個々の患者で異なることが考えられます。そのため、本剤の投与開始後、定期的な有効性の評価により視力が安定し一定に維持されたと判断されるまでは、1ヵ月に1回投与するようお願いします。

## 〈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。

### 【解説】

mCNV に対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載しました。

7.4 mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、本剤の初回投与のみで視力及び網膜の形態学的な改善が認められた患者が存在した一方で、複数回の投与が必要な患者も存在しました。治療開始後における病変の再燃又は新たな活動性病変の発症の有無を治療開始前に予測することは困難であると考えられることから、治療開始後には定期的に視力等の測定を行い、その結果及び患者の状態を考慮して本剤投与の要否を判断してください。

7.5 mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、初回投与後は再投与基準<sup>注)</sup>に従い疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合に追加投与を行うことにより、良好な視力改善が得られました。したがって、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、本剤を投与するようお願いします。

注) 参考として、mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相試験の MYRROR 試験では、以下の基準のうち 1 項目以上を満たす場合に再投与が行われました。

- 最高矯正視力文字数が前回の検査から 5 文字以上低下
- 中心網膜厚（CRT）が前回の検査よりも 50  $\mu\text{m}$  超増加
- 新規または遷延性の網膜の嚢胞性変化、網膜下液、色素上皮剥離
- 新規または遷延性の脈絡膜新生血管または出血
- 治験担当医師の印象および/または標準医療の診断から、投与が必要と考えられる場合

## 〈血管新生緑内障〉

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

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

### 【解説】

NVG に対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載しました。

7.6 緑内障治療の原則は、原因治療を実施することであり、NVG では遠因である網膜虚血に対して汎網膜光凝固術（PRP）が標準治療として実施されています。また、NVG は失明のリスクが高いため、日常診療では PRP と並行して既存の眼圧下降薬による治療が行われています。

本剤は前眼部新生血管による眼圧上昇に対する対症療法のための薬剤です。NVG に対する標準的な治療法との併用を十分に考慮し、本剤併用の有益性と危険性を慎重に評価した上で治療を行ってください。

7.7 NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験（VEGA 試験）では、初回投与後、再投与基準を満たした場合、5 週目及び 9 週目に再投与を認めていました。本剤の初回投与のみで眼圧の改善が認められた患者が存在した一方で、複数回の投与が必要な患者も存在しました。また、単回投与の第Ⅲ相試験（VENERA 試験）では、眼圧をコントロールできた患者の割合は 1 週目、2 週目、5 週目となるにつれて上昇しました。

また、VEGA 試験では、初回投与後は再投与基準<sup>注)</sup>に従い疾患の活動性を示唆する所見が認められた場合に追加投与を行うことにより、良好な疾患所見の改善（眼圧下降及び前眼部新生血管の退縮など）が得られる患者が存在していました。治療開始後には定期的に眼圧等の測定を行い、疾患の活動性を示唆する所見（前眼部新生血管による眼圧上昇等）が認められた場合には、本剤を投与することが望ましいと考えられます。

注) 参考として、NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験の VEGA 試験では、以下の基準のすべてを満たす場合に再投与が行われました。

□眼圧が 21mmHg 超

□NVI（虹彩新生血管）の退縮が不十分（NVI スコアのグレードが 0 以外）

□アイリーア<sup>®</sup>の硝子体内投与が必要であると治験担当医師が判断した場合

## 〈未熟児網膜症〉 [アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液のみ承認取得]

**7.8** 本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。 [17.1.13 参照]。

**7.9** 本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮すること。 [17.1.13 参照]

### 【解説】

ROP に対する用法及び用量、投与期間等の具体的な投与に関する注意を承認内容（用法及び用量）と区別して記載した。

7.8 ROP は活動期を過ぎると自然に鎮静化するため、本剤の長期継続的な投与は想定されない。しかしながら、本剤投与後に疾患の活動性が再燃する可能性があるため、本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。なお ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（FIREFLEYE 試験）では再投与基準を満たした場合に各眼につき 2 回まで本剤の再投与が可能であり、本剤投与群 75 例 146 眼に対し本剤が計 172 回投与された<sup>注1)</sup>。

7.9 ROP は疾患進行が早く、また失明に至る可能性もあることから、本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は他の治療への切替えを検討すること。なお、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験の FIREFLEYE 試験では本剤投与群 75 例 146 眼のうち、5 例 7 眼が本剤投与後に網膜光凝固術による治療に切替えた<sup>注2)</sup>。

注 1) 参考として、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験の FIREFLEYE 試験では、以下の基準の両方を満たす場合に再投与が行われた。

- 治療を要する ROP が存在
- 前回の本剤の硝子体内投与から 28 日以上経過

注 2) 参考として、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験の FIREFLEYE 試験では、以下の基準のいずれかを満たす場合に網膜光凝固術によるレスキュー治療が行われた。

- 前回の本剤の硝子体内投与から 27 日以内に、前回の投与前に実施された検査時と比較して ROP 所見が悪化
- 本剤の硝子体内投与が計 3 回実施され、最後の硝子体内投与から 28 日以上経過した時点で治療を要する ROP が存在

## 8. 重要な基本的注意

### 〈効能共通〉

**【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 共通】**

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

#### 【解説】

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ります。

**【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 共通】**

**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。

#### 【解説】

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ります。

#### [アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL]

**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。（未熟児網膜症以外の患者に対しては広域抗菌点眼剤は本剤投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。）
- ・添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
- ・過量投与を防ぐため、投与量が未熟児網膜症に対しては 0.01mL、その他の効能に対しては 0.05mL であることを投与前に確認すること。
- ・患者に対し、眼内炎を示唆する症状（眼痛、充血、羞明、霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること。

#### [アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL]

**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。（広域抗菌点眼剤は本剤投与 3 日前から投与後 3 日まで投与すること。）
- ・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。

#### 【解説】

本剤の臨床試験において、本剤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ます。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ます。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、注意事項を列記しました。

「11. 副作用」の項（p. 18～19）をご参照ください。

- ・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ました。
- ・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ました。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す。硝子体内注射には絶対に使用しないでください。硝子体内注射には、30 ゲージの眼科用針を使用してください。

- ・投与量に関する注意事項を記載しました。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ます。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、投与前に投与量を確認してください。

アイリーア®硝子体内注射液 40 mg/mL（バイアル製剤）およびアイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL（シリンジ製剤）の使用方法について、「アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL の使用方法」および「アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL の使用方法を準備しておりますので、ご参照ください。

- ・患者への指導事項を記載しました。本剤の硝子体内投与により重篤な眼内炎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ご指導ください。なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、投与手技に起因する重篤な眼内炎が7例（0.2%）に認められました。
- ・アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL では、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験において投与前後 3 日間の広域抗菌点眼剤の投与を必須としていなかったため、広域抗菌点眼剤の投与期間の記載をROP 以外の効能・効果と区別しました。また、ROP に対しては投与量が 0.01mL のため記載を整備しました。

#### **【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 共通】**

**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]**

#### **【解説】**

本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、眼圧上昇が 141 例（4.3%）に認められました。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す。

#### **【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 共通】**

**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。**

#### **【解説】**

本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、霧視が 41 例（1.2%）に認められました。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ご指導ください。

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

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

#### 【解説】

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ります。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ようお願いします。

### 〈血管新生緑内障〉

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

#### 【解説】

本剤は患者の症状や疾患の活動性によって再投与できますが、眼圧等による定期的な有効性の評価に基づき、本剤の再投与の要否を判断し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないようお願いします。

## 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]

#### 【解説】

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ります。

なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、眼圧上昇が 141 例（4.3%）に認められました。

「8. 重要な基本的注意」の項 8.4（p. 10）及び「11.1 重大な副作用」の「11.1.1 眼障害」（p. 18）をご参照ください。

#### 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】

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ります。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ません。従って、“脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の危険因子を有する患者”に対しては、本剤を慎重に投与する必要があります。

なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、脳血管発作が 4 例（0.1%）、虚血性脳卒中が 2 例（0.1%未満）、ラクナ梗塞が 1 例（0.1%未満）及び一過性脳虚血発作が 1 例（0.1%未満）に認められました。この 8 例の背景を確認したところ、脳卒中の危険因子である高血圧、心房細動等が既往歴として報告されていましたが、脳卒中又は一過性脳虚血発作が既往歴として報告された症例はありませんでした。これらの脳卒中は、滲出型 AMD 患者及び DME を有する患者において認められ、CRVO 又は BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV 患者、NVG 患者及び ROP 患者では認められませんでした。なお、CRVO 又は BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV 患者及び DME を有する患者を対象とした臨床試験では、“初回投与日の前 6 ヶ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する患者”は試験対象から除外されています（「11. 副作用」の項 11.1.2 脳卒中（p. 18）をご参照ください）。「15. その他の注意」の項 15.1.1（p. 23～24）に各適応症を対象とした第Ⅲ相試験における動脈血栓塞栓関連事象の発現率をまとめていますのでご参照ください。

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

### 【解説】

本剤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ます。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ます。また、滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験〔VIEW2 試験（日本人を含む国際共同試験）〕を含め、本剤の血漿中濃度が測定されている成人の臨床試験のデータから、薬理的に活性のある血漿中遊離型アフリベルセプト濃度が定量下限値（15.6ng/mL）未満になるのは、血漿中濃度を測定された全例において本剤投与後 8 週でした。妊娠可能な女性には、安全を期するため、さらに少なくとも 1 ヶ月の間隔において、本剤投与中及び最終投与後 3 ヶ月以上は、適切な避妊法を用いるよう患者をご指導ください。

なお、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）では、最低用量（0.1mg/kg）でも胎児奇形が認められ、安全域が明確になっていないため、毒性試験に基づく適切な避妊期間は明らかではありません。このウサギ胚・胎児毒性試験の最低用量における最高血漿中濃度は 259ng/mL で、ヒトに 2mg を硝子体内投与したときの最高血漿中濃度の 19.3ng/mL に比べて、約 10 倍高値でした。

添付文書の「16. 薬物動態」の項に、VIEW2 試験において、血漿中遊離型アフリベルセプト濃度を測定された全例が定量下限値（LLOQ：lower limits of quantification）の 15.6ng/mL 未満となったのは投与 8 週間後であった旨を記載していますので、ご参照ください。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.2 反復硝子体内投与（抜粋）

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  $2.21 \pm 6.24$  ng/mL（範囲：0-19.6ng/mL、 $N/N > LLOQ^{*1} = 26/3$ ）及び  $5.20 \pm 9.32$  ng/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。また、本剤 2mg を 4 週ごとに硝子体内投与したとき、3 回目投与 4 週後の血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最大 27.8ng/mL（ $N/N > LLOQ^{*1} = 164/2$ ）、13 回又は 14 回投与した後、全例が定量下限値（15.6ng/mL）未満となったのは投与 8 週間後であった。[9.4 参照]

※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

## 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ありません。

前項「9.4 生殖能を有する者」をご参照ください。

## 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ご検討ください。

## 9.7 小児等

### 【アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液 40mg/mL】

未熟児網膜症以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 【アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射用キット 40mg/mL】

未熟児網膜症<sup>※</sup>以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

※：バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能。

### 【解説】

ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施したことから、「未熟児網膜症以外の小児等」としました。

## 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

### 【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、注意して投与する必要があります。

## 11. 副作用

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

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 眼障害

眼内炎（0.2%）、眼圧上昇（4.3%）、硝子体はく離（1.2%）、外傷性白内障（0.7%）、網膜出血（0.7%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、硝子体出血（0.4%）、網膜はく離（0.06%）、網膜裂孔（0.09%）、網膜色素上皮はく離（0.03%）があらわれることがある。[8.3、8.4、9.1.1参照]

#### 【解説】

本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）の結果から、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用とされた事象（投与手技に起因する有害事象を含む）のうち、重篤な障害につながる可能性が考えられる眼障害と、その発現頻度を記載しました。

「第Ⅲ相試験における副作用情報」（p. 27～30）をご参照ください。

#### 11.1.2 脳卒中（0.2%）

[9.1.2、15.1.1参照]

#### 【解説】

本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）において、脳血管発作が4例（0.1%）、虚血性脳卒中が2例（0.1%未満）、ラクナ梗塞が1例（0.1%未満）及び一過性脳虚血発作が1例（0.1%未満）に認められました。これらの事象を併せて集計し、脳卒中（0.2%）として記載しました。これらの脳卒中は、滲出型AMD患者及びDMEを有する患者において認められ、CRVO又はBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV患者、NVG患者及びROP患者では認められませんでした。

なお、CRVO又はBRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV患者及びDMEを有する患者を対象とした各臨床試験では、“初回投与日の前6ヵ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する患者”は試験対象から除外されています。

なお、日本人の被験者において、これらの脳卒中関連の重篤な事象は認められていません。

「第Ⅲ相試験における副作用情報」（p. 27～30）及び「15.1 臨床使用に基づく情報」の項 15.1.1（p. 23～24）をご参照ください。

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
眼 <sup>注)</sup> (前眼部)	結膜出血 (22.8%)	眼充血、点状角膜炎	白内障、角膜擦過傷、角膜浮腫、角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜障害、角膜炎、前房内細胞、前房のフレア、結膜充血、結膜刺激、結膜浮腫、結膜炎、アレルギー性結膜炎、後のう部混濁、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、虹彩炎、前房出血
眼 <sup>注)</sup> (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、黄斑部癒痕、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 <sup>注)</sup> (注射部位)		注射部位疼痛、注射部位出血	注射部位刺激感、注射部位紅斑、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位炎症、注射部位浮腫、注射部位腫脹、注射部位血腫
眼 <sup>注)</sup> (その他)	眼痛	眼の異物感、眼刺激、流涙増加、霧視、眼部不快感	眼脂、眼乾燥、眼そう痒症、眼の異常感、眼瞼浮腫、眼瞼縁痂皮、眼瞼痛、眼瞼炎、眼窩周囲血腫、眼部腫脹、高眼圧症、羞明、視力障害、変視症、光視症、処置による疼痛、視力低下
皮膚			そう痒症、紅斑
循環器			高血圧、収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害、頭痛
消化器			悪心
泌尿器			タンパク尿、尿中タンパク/クレアチニン比増加
その他			不快感、鼻出血、薬物過敏症、針恐怖

注) [8.3 参照]

### 【解説】

本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）の結果から、治験責任医師あるいは治験分担医師により副作用とされた事象（投与手技に起因する有害事象を含む）のうち、主な事象を記載しました。本剤投与後にこのような事象があらわれた場合には、症状に応じて本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うことが必要です。

「第Ⅲ相試験における副作用情報」（p. 27～30）をご参照ください。

## 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。

#### 【解説】

本剤の成人を対象とした臨床試験において、被験者 1 例に本剤 20 mg を含有する 500  $\mu$ L の液量（予定投与量は 2mg を含有する 50  $\mu$ L 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ました。

また、本剤の未熟児網膜症を対象とした臨床試験において、被験者 1 例に本剤 4.0mg（予定投与量は 0.4mg）が誤って過量投与され、過量投与に関連して一過性の眼圧上昇と角膜浮腫が認められましたが、自然に消失しました。

### 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】

投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがありますので、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す。

## 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。

#### 【解説】

本剤の投与前の一般的な注意事項として記載しています。

14.1.1 本剤の貯法は、「凍結を避け、2～8℃で保存」とされています。注射前に室温に戻し、24 時間以内に使用してください。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ますが、必要最小限に留めてください。

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でください。

### 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。

#### 【解説】

本剤の投与時の注意事項として記載しています。

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ため記載しました。

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ります。なお、本剤（アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL）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す。硝子体内注射には絶対に使用しないでください。

### **14.2.3**

#### **【アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL】**

1 バイアルは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

#### **【アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL】**

1 シリンジは 1 回（片眼）のみの使用とすること。

#### **【解説】**

1 バイアル又は1 シリンジは、1 回（片眼）のみの使用としてください。

アイリーア®硝子体内注射液 40 mg/mL（バイアル製剤）およびアイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL（シリンジ製剤）の使用方法について、「アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL の使用方法」および「アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL の使用方法を準備しておりますので、ご参照ください。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1

##### [アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL]

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%（1,824 例中 60 例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（317 例中 2 例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（52 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（158 例中 1 例）であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（48 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9%（116 例中 1 例）であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [3 試験（1 年間）の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 2.9%（730 例中 21 例）であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（13 週間と 5 週間）] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.5%（66 例中 1 例）であった。未熟児網膜症患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験（24 週間）] では動脈血栓塞栓関連事象（非重篤の脳出血、脳症）の発現率は、本剤投与群全体で 5.1%（79 例中 4 例）であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

##### [アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL]

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%（1,824 例中 60 例）であった。網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6%（317 例中 2 例）であった。網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験

(52 週間) ] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.6% (158 例中 1 例) であった。病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [1 試験 (48 週間) ] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 0.9% (116 例中 1 例) であった。糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 [3 試験 (1 年間) の併合解析] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 2.9% (730 例中 21 例) であった。血管新生緑内障患者を対象に国内で実施された第Ⅲ相試験 [2 試験 (13 週間と 5 週間) ] における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、本剤投与群全体で 1.5% (66 例中 1 例) であった。[9.1.2、11.1.2 参照]

#### 【解説】

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ります。各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 11 試験において認められた Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) の定義により定められた心筋梗塞、脳卒中、血管死等の動脈血栓塞栓関連事象の発現率は、以下の通りでした。

滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験の併合解析 (2 年間)] では、本剤投与群で 3.3% (60 例/1,824 例) <sup>注1)</sup>、CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験 (76 週間と 100 週間) の併合解析] では、本剤投与群で 0.6% (2 例/317 例) <sup>注1)</sup>、BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [1 試験 (52 週間)] では、本剤投与群で 0.6% (1 例/158 例) <sup>注1)</sup>、mCNV 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [1 試験 (48 週間)] では、本剤投与群で 0.9% (1 例/116 例) <sup>注1)</sup>、DME を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験 [3 試験 (1 年間) の併合解析] では、本剤投与群で 2.9% (21 例/730 例) <sup>注1)</sup>、NVG 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2 試験 (13 週間と 5 週間)] では、本剤投与群全体で 1.5% (1 例/66 例) <sup>注1)</sup> でした。

なお、CRVO 又は BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者、mCNV 患者及び DME を有する患者を対象とした臨床試験では、“初回投与日の前 6 ヶ月以内に脳血管障害又は心筋梗塞の既往を有する患者”は試験対象から除外されています。

また、ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験 [1 試験 (24 週間)] では動脈血栓塞栓関連事象 (非重篤の脳出血、脳症) の発現率は、本剤投与群全体で 5.1% (79 例中 4 例) <sup>注2)</sup> であったことから、アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液 40mg/mL に追記しました。

注1) Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) の定義により定められた動脈血栓塞栓関連事象として、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、血管死 (原因不明の死亡を含む) がある。各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 11 試験において認められた有害事象のうち、社内外の心臓病専門医からなる APTC 判定委員会において、動脈血栓塞栓関連事象と判定され、上記の 3 分類のいずれかに該当すると判断された有害事象である。

注2) ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、APTC 判定委員会による評価は行っておらず、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「虚血性中枢神経系血管障害」及び「虚血性心疾患」により非重篤な脳出血及び脳症の症例が特定されたことから、「動脈血栓塞栓症 (非重篤の脳出血、脳症)」とした。

### 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。

#### 【解説】

本剤の第Ⅲ相試験 2 試験〔VIEW1 試験、VIEW2 試験の 1 年目の主要評価〕の解析結果に基づいて設定しました。試験治療下での抗アフリベルセプト抗体測定における陽性反応は、VIEW1 試験と VIEW2 試験においてそれぞれの投与群全体で 1～3%の被験者で認められました。抗体陽性例と抗体陰性例の比較において、投与開始 1 年後における視力の維持及び有害事象の発現に大きな差は認められませんでした。

臨床試験においては、抗アフリベルセプト抗体陽性例の割合は低く、抗アフリベルセプト抗体による薬物動態、有効性及び安全性に明らかな影響は認められませんでした。したがって、現時点では抗体産生は臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられます。

### 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】

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ません。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

### 【アイリーア®硝子体内注射液 40mg/mL】

サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において、2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが、休薬により回復する可逆性変化であった。0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず、当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は、臨床で加齢黄斑変性患者に 2mg を硝子体内反復投与したときの定常状態における Cmax 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当し、未熟児網膜症患者に 0.4mg を硝子体内単回投与したときの Cmax の 2 倍に相当した。

### 【アイリーア®硝子体内注射用キット 40mg/mL】

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

臨床で 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。

【解説】

サルに 4 週間間隔で 8 ヶ月間硝子体内反復投与した後に、病理組織学的検査を実施したところ、アフリベルセプト 2mg 及び 4mg/眼投与群で鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍が認められました。この所見は休薬により回復する可逆性変化でした。なお、本剤の第Ⅲ相試験（各適応症を対象とした第Ⅲ相試験 12 試験の合算）では、鼻粘膜のびらんや潰瘍は認められませんでした。同様の事象が臨床において発現する可能性は否定できないため、注意喚起しました。

アイリーア<sup>®</sup>硝子体内注射液 40mg/mL では、未熟児網膜症に対する曝露マージンを追記しました。

## ■ 第Ⅲ相試験における副作用情報

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表：国内外で実施された第Ⅲ相試験（12試験<sup>※</sup>）において報告された副作用

	全集団	うち日本人
安全性評価対象例数	3,290 例	399 例
副作用発現例数	1,389 例	103 例
副作用発現率	42.2%	25.8%

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
<b>[心臓障害]</b>	5 ( 0.2%)	3 ( 0.8%)
急性冠動脈症候群	1 ( <0.1%)	
急性心筋梗塞	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
高血圧性心疾患	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
心筋梗塞	1 ( <0.1%)	
心筋虚血	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
<b>[耳および迷路障害]</b>	3 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
回転性めまい	2 ( <0.1%)	
難聴	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
<b>[眼障害]</b>	1,220 ( 37.1%)	82 ( 20.6%)
結膜出血	750 ( 22.8%)	53 ( 13.3%)
眼痛	250 ( 7.6%)	10 ( 2.5%)
硝子体浮遊物	119 ( 3.6%)	4 ( 1.0%)
眼刺激	87 ( 2.6%)	1 ( 0.3%)
眼充血	85 ( 2.6%)	2 ( 0.5%)
眼の異物感	83 ( 2.5%)	1 ( 0.3%)
流涙増加	72 ( 2.2%)	1 ( 0.3%)
霧視	41 ( 1.2%)	
硝子体剥離	40 ( 1.2%)	
点状角膜炎	36 ( 1.1%)	15 ( 3.8%)
眼部不快感	32 ( 1.0%)	
結膜充血	28 ( 0.9%)	1 ( 0.3%)
網膜出血	22 ( 0.7%)	3 ( 0.8%)
視力低下	22 ( 0.7%)	
角膜びらん	21 ( 0.6%)	2 ( 0.5%)
白内障 <sup>1)</sup>	19 ( 0.6%)	1 ( 0.3%)
眼瞼腫脹	19 ( 0.6%)	
高眼圧症	18 ( 0.5%)	1 ( 0.3%)
視力障害	18 ( 0.5%)	1 ( 0.3%)
眼そう痒症	17 ( 0.5%)	1 ( 0.3%)
羞明	17 ( 0.5%)	
角膜浮腫	16 ( 0.5%)	1 ( 0.3%)

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
角膜上皮欠損	14 ( 0.4%)	1 ( 0.3%)
眼脂	13 ( 0.4%)	
網膜色素上皮裂孔	13 ( 0.4%)	1 ( 0.3%)
黄斑変性 <sup>2)</sup>	12 ( 0.4%)	1 ( 0.3%)
硝子体出血	12 ( 0.4%)	
ドライアイ	11 ( 0.3%)	
眼部腫脹	10 ( 0.3%)	
硝子体混濁	10 ( 0.3%)	1 ( 0.3%)
硝子体細胞	9 ( 0.3%)	
結膜刺激	8 ( 0.2%)	
眼瞼縁痂皮	8 ( 0.2%)	
前房内細胞	7 ( 0.2%)	
囊下白内障 <sup>1)</sup>	7 ( 0.2%)	
結膜浮腫	7 ( 0.2%)	
黄斑線維症	7 ( 0.2%)	
前房のフレア	6 ( 0.2%)	
角膜障害	6 ( 0.2%)	
眼瞼浮腫	6 ( 0.2%)	
眼瞼痛	6 ( 0.2%)	
眼窩周囲痛	6 ( 0.2%)	
眼の異常感	5 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
眼瞼炎	5 ( 0.2%)	
角膜炎	5 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
黄斑円孔	5 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
黄斑浮腫	5 ( 0.2%)	
変視症	5 ( 0.2%)	
核性白内障 <sup>1)</sup>	4 ( 0.1%)	
アレルギー性結膜炎	4 ( 0.1%)	
虹彩毛様体炎	4 ( 0.1%)	
網膜血管障害	4 ( 0.1%)	
新生血管加齢黄斑変性	3 ( <0.1%)	
視神経乳頭血管障害	3 ( <0.1%)	

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
光視症	3 (<0.1%)	
後囊部混濁	3 (<0.1%)	
網膜変性	3 (<0.1%)	2 ( 0.5%)
網膜裂孔	3 (<0.1%)	
網膜分離症	3 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
網膜下線維症	3 (<0.1%)	
一過性失明	2 (<0.1%)	
皮質白内障 <sup>1)</sup>	2 (<0.1%)	
乾性加齢黄斑変性	2 (<0.1%)	
眼の炎症	2 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
眼瞼刺激	2 (<0.1%)	
緑内障	2 (<0.1%)	
角膜症	2 (<0.1%)	
水晶体混濁 <sup>1)</sup>	2 (<0.1%)	
黄斑部瘢痕	2 (<0.1%)	
網膜動脈閉塞	2 (<0.1%)	
網膜色素脱失	2 (<0.1%)	
網膜剥離	2 (<0.1%)	
網膜浮腫	2 (<0.1%)	
網膜色素上皮症	2 (<0.1%)	
網膜下液	2 (<0.1%)	
ぶどう膜炎	2 (<0.1%)	
硝子体ヘイズ	2 (<0.1%)	
閉塞隅角緑内障	1 (<0.1%)	
前房の炎症	1 (<0.1%)	
眼瞼痙攣	1 (<0.1%)	
失明	1 (<0.1%)	
片側失明	1 (<0.1%)	
眼球コレステロール沈着症	1 (<0.1%)	
網脈絡膜萎縮	1 (<0.1%)	
色視症	1 (<0.1%)	
毛様充血	1 (<0.1%)	
結膜濾過胞	1 (<0.1%)	
コンタクトレンズ不耐性	1 (<0.1%)	
角膜欠損	1 (<0.1%)	
角膜刺激	1 (<0.1%)	
角膜病変	1 (<0.1%)	
角膜混濁	1 (<0.1%)	
網膜色素上皮剥離	1 (<0.1%)	
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1%)	

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
複視	1 (<0.1%)	
異常3色覚	1 (<0.1%)	
眼瞼湿疹	1 (<0.1%)	
上強膜充血	1 (<0.1%)	
眼瞼出血	1 (<0.1%)	
眼瞼知覚障害	1 (<0.1%)	
眼瞼そう痒症	1 (<0.1%)	
虹彩分離	1 (<0.1%)	
虹彩炎	1 (<0.1%)	
角膜後面沈着物	1 (<0.1%)	
涙器出血	1 (<0.1%)	
黄斑虚血	1 (<0.1%)	
黄斑偽円孔	1 (<0.1%)	
黄斑症	1 (<0.1%)	
視神経萎縮	1 (<0.1%)	
視神経乳頭出血	1 (<0.1%)	
眼窩周囲浮腫	1 (<0.1%)	
眼窩周囲腫脹	1 (<0.1%)	
網膜滲出物	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
強膜出血	1 (<0.1%)	
漿液性網膜剥離	1 (<0.1%)	
突然視力消失	1 (<0.1%)	
涙管腫脹	1 (<0.1%)	
潰瘍性角膜炎	1 (<0.1%)	
硝子体網膜牽引症候群	1 (<0.1%)	
硝子体変性	1 (<0.1%)	
硝子体障害	1 (<0.1%)	
硝子体炎	1 (<0.1%)	
<b>[胃腸障害]</b>	<b>4 ( 0.1%)</b>	
悪心	2 (<0.1%)	
下痢	1 (<0.1%)	
口内乾燥	1 (<0.1%)	
<b>[一般・全身障害および投与部位の状態]</b>	<b>157 ( 4.8%)</b>	<b>4 ( 1.0%)</b>
注射部位疼痛	87 ( 2.6%)	4 ( 1.0%)
注射部位出血	45 ( 1.4%)	
注射部位刺激感	12 ( 0.4%)	
注射部位不快感	4 ( 0.1%)	
注射部位紅斑	4 ( 0.1%)	
不快感	2 (<0.1%)	
疲労	2 (<0.1%)	

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
注射部位乾燥	2 (<0.1%)	
注射部位血腫	2 (<0.1%)	
注射部位炎症	2 (<0.1%)	
注射部位損傷	2 (<0.1%)	
注射部位浮腫	2 (<0.1%)	
注射部位腫脹	2 (<0.1%)	
適用部位刺激感	1 (<0.1%)	
顔面痛	1 (<0.1%)	
歩行障害	1 (<0.1%)	
注射部位分泌物	1 (<0.1%)	
注射部位そう痒感	1 (<0.1%)	
注射部位反応	1 (<0.1%)	
倦怠感	1 (<0.1%)	
疼痛	1 (<0.1%)	
<b>[免疫系障害]</b>	<b>5 ( 0.2%)</b>	
薬物過敏症	5 ( 0.2%)	
<b>[感染症および寄生虫症]</b>	<b>18 ( 0.5%)</b>	<b>1 ( 0.3%)</b>
結膜炎	8 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
眼内炎	7 ( 0.2%)	
上咽頭炎	2 (<0.1%)	
医療機器関連感染	1 (<0.1%)	
前房蓄膿	1 (<0.1%)	
<b>[傷害、中毒および処置合併症]</b>	<b>51 ( 1.6%)</b>	<b>2 ( 0.5%)</b>
角膜擦過傷	29 ( 0.9%)	1 ( 0.3%)
処置による疼痛	9 ( 0.3%)	
過量投与 <sup>3)</sup>	3 (<0.1%)	
前房出血	2 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
外傷性白内障 <sup>1)</sup>	1 (<0.1%)	
眼処置合併症	1 (<0.1%)	
眼内異物	1 (<0.1%)	
眼挫傷	1 (<0.1%)	
持続性角膜上皮欠損	1 (<0.1%)	
眼窩周囲血腫	1 (<0.1%)	
処置後不快感	1 (<0.1%)	
処置後血腫	1 (<0.1%)	
処置後出血	1 (<0.1%)	
サンバーン	1 (<0.1%)	
<b>[臨床検査]</b>	<b>156 ( 4.7%)</b>	<b>9 ( 2.3%)</b>
眼圧上昇	141 ( 4.3%)	6 ( 1.5%)

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
収縮期血圧上昇	3 (<0.1%)	
血中クレアチニン増加	3 (<0.1%)	
血圧上昇	2 (<0.1%)	
尿中蛋白/クレアチニン比増加	2 (<0.1%)	
血中カリウム増加	1 (<0.1%)	
好酸球数増加	1 (<0.1%)	
尿中ブドウ糖	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
眼圧低下	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
尿中蛋白陽性	1 (<0.1%)	
トロポニンI増加	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
尿潜血陽性	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
尿中ケトン体陽性	1 (<0.1%)	
<b>[代謝および栄養障害]</b>	<b>1 (&lt;0.1%)</b>	
葉酸欠乏	1 (<0.1%)	
<b>[筋骨格系および結合組織障害]</b>	<b>2 (&lt;0.1%)</b>	
背部痛	1 (<0.1%)	
筋痙縮	1 (<0.1%)	
<b>[良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)]</b>	<b>1 (&lt;0.1%)</b>	
眼瞼乳頭腫	1 (<0.1%)	
<b>[神経系障害]</b>	<b>19 ( 0.6%)</b>	<b>2 ( 0.5%)</b>
頭痛	6 ( 0.2%)	2 ( 0.5%)
脳血管発作 <sup>4)</sup>	4 ( 0.1%)	
味覚不全	2 (<0.1%)	
虚血性脳卒中 <sup>4)</sup>	2 (<0.1%)	
会話障害	2 (<0.1%)	
視野欠損	2 (<0.1%)	
浮動性めまい	1 (<0.1%)	
不全片麻痺	1 (<0.1%)	
ラクナ梗塞 <sup>4)</sup>	1 (<0.1%)	
一過性脳虚血発作 <sup>4)</sup>	1 (<0.1%)	
<b>[精神障害]</b>	<b>4 ( 0.1%)</b>	
注射恐怖 <sup>5)</sup>	2 (<0.1%)	
不眠症	1 (<0.1%)	
涙ぐむ	1 (<0.1%)	
<b>[腎および尿路障害]</b>	<b>6 ( 0.2%)</b>	<b>4 ( 1.0%)</b>
蛋白尿	3 (<0.1%)	2 ( 0.5%)
腎不全	2 (<0.1%)	1 ( 0.3%)
糖尿病性腎症	1 (<0.1%)	1 ( 0.3%)

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
腎機能障害	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
[呼吸器、胸部および縦隔障害]	8 ( 0.2%)	2 ( 0.5%)
鼻漏	3 ( <0.1%)	
鼻出血	2 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
アレルギー性咳嗽	1 ( <0.1%)	
喘息	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)
咳嗽	1 ( <0.1%)	
鼻痛	1 ( <0.1%)	
喘鳴	1 ( <0.1%)	
[皮膚および皮下組織障害]	10 ( 0.3%)	
そう痒症	4 ( 0.1%)	

副作用名	発現例数(発現率)	
	全集団 N=3,290 (100%)	うち日本人 N=399 (100%)
紅斑	2 ( <0.1%)	
薬疹	1 ( <0.1%)	
苔癬様角化症	1 ( <0.1%)	
アレルギー性そう痒症	1 ( <0.1%)	
発疹	1 ( <0.1%)	
皮膚病変	1 ( <0.1%)	
[外科および内科処置]	8 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
眼内注射 <sup>3)</sup>	8 ( 0.2%)	1 ( 0.3%)
[血管障害]	15 ( 0.5%)	5 ( 1.3%)
高血圧	14 ( 0.4%)	4 ( 1.0%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 ( <0.1%)	1 ( 0.3%)

(MedDRA ver. 23.1)

- ※ 滲出型加齢黄斑変性 (AMD) 患者を対象とした試験: VIEW1、VIEW2  
 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験: GALILEO、COPERNICUS  
 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした試験: VIBRANT  
 病的近視における脈絡膜新生血管 (mCNV) 患者を対象とした試験: MYRROR  
 糖尿病黄斑浮腫 (DME) を有する患者を対象とした試験: VISTA-DME、VIVID-DME、VIVID-Japan  
 血管新生緑内障 (NVG) 患者を対象とした試験: VEGA、VENERA  
 未熟児網膜症 (ROP) 患者を対象とした試験: FIREFLEYE

- 1) 「白内障」、「皮質白内障」、「核性白内障」、「嚢下白内障」、「水晶体混濁」をグループ化し、うち「投与手技との因果関係が否定できない有害事象 (治験薬との因果関係は問わない)」を「外傷性白内障」の事象名で、「投与手技との因果関係は否定できるが治験薬との因果関係は否定できない有害事象」を「白内障」の事象名でまとめて集計し、「11.1 重大な副作用」と「11.2 その他の副作用」にそれぞれ記載した。内訳は以下のとおり；

集計された事象名		電子添文の事象名						
		白内障	外傷性白内障	皮質白内障	核性白内障	嚢下白内障	水晶体混濁	合計
外傷性白内障	全集団 (3,290例)	13 (0.4%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)	3 (<0.1%)	3 (<0.1%)	2 (<0.1%)	23 (0.7%)
	日本人集団 (399例)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
白内障	全集団 (3,290例)	6 (0.2%)	0	0	1 (<0.1%)	4 (0.1%)	0	9 (0.3%)
	日本人集団 (399例)	0	0	0	0	0	0	0

- 2) [黄斑変性]: 本剤の適応症のうち、AMD の原疾患 (悪化も含む) とした。  
 3) [過量投与、眼内注射]: 過量投与と適用上の注意の項にそれぞれ記載した。  
 4) [脳血管発作、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作]をまとめて「脳卒中」の事象名で集計し [0.2% (8例 / 3,290例)]、重大な副作用に記載した。  
 5) [注射恐怖]: AMD、CRVO に伴う黄斑浮腫及び mCNV の CTD の副作用一覧表では「針恐怖」と分類されていた。電子添文のその他の副作用では、「針恐怖」と記載。

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

アイリニア硝子体内注射液  
添付文書



(01)14987084200904

アイリニア硝子体内注射用キット  
添付文書



(01)14987084200911

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)



製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

**バイエル薬品株式会社**

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)



発売元

**参天製薬株式会社**

大阪市北区大深町4-20

文献請求先及び問い合わせ先

製品情報センター