

電子添文改訂のお知らせ

2022年6月

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

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区虎ノ門 1-23-1

ベオビュ® 硝子体内注射用キット 120mg/mL

Beovu® kit for intravitreal injection 120mg/mL

このたび、標記製品の効能又は効果、並びに用法及び用量の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

◇ 4. 効能又は効果、6. 用法及び用量（全文）

改訂後(2022年6月改訂)	改訂前
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 ○糖尿病黄斑浮腫 	<p>4. 効能又は効果</p> <p style="text-align: center;">中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</p> <p>←追記</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉</u></p> <p>ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。</p> <p><u>〈糖尿病黄斑浮腫〉</u></p> <p>ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を6週ごとに1回、通常、連続5回（導入期）硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p>←追記</p> <p>ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。</p> <p>←追記</p>

[下線部（ ）改訂]

◇ 改訂理由 及び 解説（効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂）

糖尿病黄斑浮腫の効能追加に伴い改訂いたしました。

◇その他の改訂内容（改訂部分抜粋）

改訂後(2022年6月改訂)	改訂前
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 （略）</p> <p>2.2 （略）</p> <p>2.3 <u>活動性の眼内炎症のある患者</u> [炎症が悪化する可能性がある。]</p>	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 （略）</p> <p>2.2 （略）</p> <p>2.3 <u>眼内に重度の炎症のある患者</u> [炎症が悪化する可能性がある。]</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>7.1 （略）</p> <p><u>〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉</u></p> <p>7.2 （略）</p> <p><u>〈糖尿病黄斑浮腫〉</u></p> <p>7.3 <u>導入期における投与回数については、治療反応性に応じて5回未満とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮すること。[17.1.3、17.1.4参照]</u></p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>←追記</p> <p>7.1 （略）</p> <p>←追記</p> <p>7.2 （略）</p> <p>←追記</p>
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.3.3 <u>眼内炎、網膜剥離、眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。[11.1.1参照]</u></p>	<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.3.3 <u>眼内炎、網膜剥離、網膜血管炎及び網膜血管閉塞等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。[11.1.1参照]</u></p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1.3 <u>眼内炎症の既往歴のある患者</u> [11.1.1参照]</p>	<p>←追記</p>

[下線部（ ）改訂、（）削除]

改訂後(2022年6月改訂)					改訂前				
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. 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 重大な副作用				
11.1.1 眼障害 眼内炎 (0.5%)、眼内炎症 (ぶどう膜炎等) (2.8%)、網膜色素上皮裂孔 (0.7%)、網膜剥離 (0.2%)、網膜裂孔 (0.6%)、網膜血管炎 (0.1%)、網膜動脈閉塞 (0.4%)、網膜血管閉塞 (0.4%) があらわれることがある。 本剤投与により眼内炎症があらわれた患者に対して再投与した場合に、眼内炎症が再発した症例が報告されている。 網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現には本剤への免疫応答が関与していることが報告されており、網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者では、再発するおそれがあるため、本剤を再投与しないこと。これらの事象は眼内炎症(ぶどう膜炎、虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎等)に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合は、患者の状態を十分に観察すること。 [8.3.3、9.1.3、15.1.2参照]					11.1.1 眼障害 眼内炎 (0.7%)、眼内炎症 (ぶどう膜炎等) (3.2%)、網膜色素上皮裂孔 (1.1%)、網膜剥離 (0.3%)、網膜裂孔 (0.8%)、網膜動脈閉塞 (0.4%)、網膜血管炎 (頻度不明) 及び網膜血管閉塞 (頻度不明) があらわれることがある。 ←追記 [8.3.3、15.1.2参照]				
11.1.2 動脈血栓塞栓症 脳卒中 (0.1%未満) 及び心筋虚血 (頻度不明) があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]					11.1.2 動脈血栓塞栓症 脳卒中 (0.1%) 及び心筋虚血 (頻度不明) があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]				
11.2 その他の副作用					11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
眼障害	結膜出血	眼痛、硝子体浮遊物、眼圧上昇、硝子体剥離	霧視、白内障、眼の異常感、虹彩炎、角膜擦過傷、前房の炎症、失明、結膜充血、流涙増加、網膜出血、視力低下、前房のフレア、硝子体炎、虹彩毛様体炎、点状角膜炎、硝子体出血、角膜浮腫、結膜炎	網膜色素上皮剥離	眼障害	結膜出血	眼痛、硝子体浮遊物、眼圧上昇、硝子体剥離、霧視	白内障、眼の異常感、虹彩炎、角膜擦過傷、前房の炎症、失明、結膜充血、流涙増加、網膜出血、視力低下、前房のフレア、硝子体炎、虹彩毛様体炎、点状角膜炎、硝子体出血、角膜浮腫、結膜炎	網膜色素上皮剥離
免疫系障害	—	—	過敏症 (蕁麻疹、発疹、そう痒症、紅斑)	—	免疫系障害	—	—	過敏症 (蕁麻疹、発疹、そう痒症、紅斑)	—

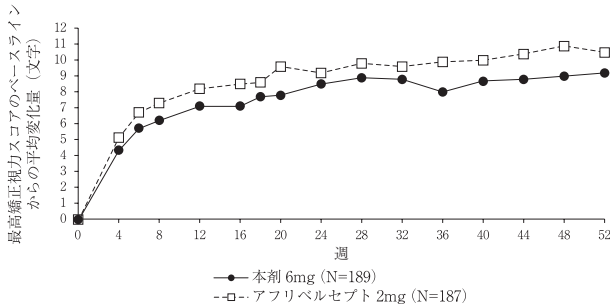
[下線部 () 改訂、() 削除]

改訂後(2022年6月改訂)	改訂前
<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.0%（22/730例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤の52週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で3.3%（12/368例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]</p> <p>15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（B2301試験及びB2302試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は64%であった。本剤の52週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は12%～18%であった。薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（脳卒中、心筋虚血等）が発現する可能性がある。滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤の96週間投与後における動脈血栓塞栓事象の発現率は、本剤投与群全体で1.2%（9/730例）であった。[9.1.2、11.1.2参照]</p> <p>15.1.2 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）において、本剤投与前における抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は35%～52%であった。本剤の88週間投与後における薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者の割合は23%～25%であった。本剤の安全性における抗ブロルシズマブ抗体発現の臨床的意義は明らかではないものの、薬剤誘発性の抗ブロルシズマブ抗体陽性患者では陰性患者に比べて眼内炎症の発現頻度が高かった。[11.1.1参照]</p>
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001試験） （略）</p>	<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>←追記</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（C001試験） （略）</p>

[下線部（ ）改訂、（ ）削除]

改訂後(2022年6月改訂)	改訂前
<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C002試験) (略) 〈糖尿病黄斑浮腫〉</p> <p>17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301試験)</p> <p>糖尿病黄斑浮腫患者376例(日本人41例を含む)を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。導入期として本剤6mgを6週毎又はアフリベルセプト2mgを4週毎に5回投与し、その後の維持期において、本剤投与群は12週毎、アフリベルセプト投与群は8週毎に52週間投与したが、本剤投与群は疾患活動性評価^{注2)}に基づき投与間隔を8週毎に変更することが可能とされた。主要評価項目である投与52週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤投与群(189例)は9.2±0.57文字、アフリベルセプト投与群(187例)は10.5±0.57文字であった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間は-2.9文字~0.3文字であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値(-4文字)を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された(p<0.001、分散分析)。なお、本剤投与群では、55%の患者が52週目まで12週毎の投与を継続した。</p> <p>本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用は、結膜出血5.3%(10/189例)であった。また、眼内炎症(虹彩炎、ぶどう膜炎等)の日本人集団での発現頻度は5.3%(1/19例)、外国人集団での発現頻度は3.5%(6/170例)であった⁸⁾。[7.3参照]</p>	<p>17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (C002試験) (略) ←追記</p>

[下線部 () 改訂、() 削除]

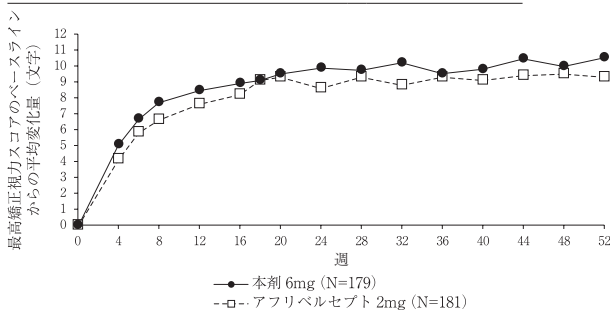


B2301試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (B2302試験)

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

本剤投与群において5%以上の頻度でみられた眼局所の副作用はなかった⁹⁾。[7.3参照]



B2302試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移

注2) 疾患活動性は、視力や中心サブフィールド厚、網膜の滲出液（網膜内/網膜下）を含む解剖学的所見の変化に基づき評価された。

改訂後(2022年6月改訂)	改訂前
<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、分子量が約26kDaのヒト化一本鎖抗体フラグメントで、眼の病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-Aを阻害することで、滲出型加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対して治療効果を発揮する。</p>	<p>18. 薬効薬理 18.1 作用機序 ブロルシズマブ（遺伝子組換え）は、分子量が約26kDaのヒト化一本鎖抗体フラグメントで、眼の病的血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-Aを阻害することで、滲出型加齢黄斑変性に対して治療効果を発揮する。</p>
<p>23. 主要文献 1) ~7) (略) 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20220094] 9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（B2302試験）（2022年6月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20220095] 10) ~15) (略)</p>	<p>23. 主要文献 1) ~7) (略) ←追記 8) ~13) (略)</p>

[下線部 () 改訂、() 削除]

◇改訂理由 及び 解説 (効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂)

「2. 禁忌」の項

糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302試験）における眼内炎症の発現頻度は、対照群に比べ本剤群で高い傾向が認められたこと、またB2301試験及びB2302試験では活動性の眼内炎症のある患者を除外していたことから、重症度にかかわらず活動性の眼内炎症のある患者に対して本剤の投与を制限する必要があるため、2.3項を「眼内に重度の炎症のある患者」から「活動性の眼内炎症のある患者」に変更しました。

「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

B2301試験及びB2302試験において、本剤投与後52週までのデータを用いて事後解析した結果、一部の患者で、導入投与が連続5回より少ない回数でも有効性が認められたことから、導入期は治療反応性に応じた投与回数を考慮するよう7.3項に注意喚起しました。またB2301試験及びB2302試験において、本剤投与後52週まで12週間隔投与で維持できた被験者は約半数であったことから、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週とすること等を考慮するよう注意喚起しました。

「8. 重要な基本的注意」の項

眼内炎症は重大な副作用であり、かつ網膜血管炎及び網膜血管閉塞を併発するおそれもあることから、8.3.3項に眼内炎症を記載しました。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

眼内炎症の既往歴のある患者では、本剤投与により眼内炎症を再発するおそれがあるため、9.1.3項に「眼内炎症の既往歴のある患者」を記載しました。

「11. 副作用」の項

糖尿病黄斑浮腫の効能追加に伴い、新たに追加した副作用はありません。

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の発現頻度は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（C001試験）及び海外第Ⅲ相試験（C002試験）の本剤6mg群と糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301試験）及び海外第Ⅲ相試験（B2302試験）の本剤6mg群を併合して算出した頻度に変更しました。

11.1.1項について、本剤投与により眼内炎症があらわれた患者では、再投与した場合に眼内炎症が再発するリスクが高い傾向にあることから、注意喚起を記載しました。また、本剤投与により網膜血管炎又は網膜血管閉塞があらわれた患者で、これらの事象の再発を防ぐため、本剤を再投与しないことを注意喚起しました。さらに、網膜血管炎及び網膜血管閉塞は眼内炎症に併発することがあるため、眼内炎症があらわれた場合は患者の状態を十分に観察するよう注意喚起しました。

「15. その他の注意」の項

B2301試験及びB2302試験における、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象の発現状況を15.1.1項に、抗ブロルシズマブ抗体の発現状況を15.1.2項に記載しました。

滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（C001試験及びC002試験）における、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象の発現率に誤記がありましたので、訂正いたしました。

「17. 臨床成績」の項

糖尿病黄斑浮腫の承認時の評価試験であるB2301試験及びB2302試験の有効性及び安全性の結果を、17.1.3項及び17.1.4項に記載しました。

「18. 薬効薬理」の項

糖尿病黄斑浮腫の効能追加に伴い、18.1項を記載整備しました。

「23. 主要文献」の項

糖尿病黄斑浮腫の効能追加に伴い、社内資料を追記しました。

改訂電子添文も併せてご参照下さい。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

また、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認いただけます。



今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報 (DSU) No.310 (2022年8月) に掲載される予定です。

【資料請求先】

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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp