

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 に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

バイエル薬品株式会社

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に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	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	有効成分	アフリベルセプト(遺伝子組換え)
製造販売業者	バイエル薬品株式会社	薬効分類	871319
提出年月		令和2年7月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
眼内炎症反応	4	動脈血栓塞栓事象	9	CRVO 治療における汎網膜光凝固術(PRP)との併用	11
眼圧上昇	5	胚・胎児毒性	10	DME 患者における汎網膜光凝固術(PRP)との併用	11
網膜裂孔及び網膜剥離	7				
外傷性白内障	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
AMD の使用実態下における有効性	13頁	PM における CNV の使用実態下における有効性	13頁		
CRVO の使用実態下における有効性	13頁	DME の使用実態下における有効性	13頁		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	14
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査(NVG)-血管新生緑内障-	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	17
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材(PM における CNV)の作成と提供	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

2020年7月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 大阪市北区梅田二丁目4番9号

氏名： バイエル薬品株式会社

代表取締役社長 ハイケ・プリンツ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2012年9月28日	薬効分類	871319
再審査期間	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性：2012年9月28日～2020年9月27日（8年間） 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：2013年11月22日～2020年9月27日（残余期間） 病的近視における脈絡膜新生血管：2014年9月19日～2020年9月27日（残余期間） 糖尿病黄斑浮腫：2014年11月18日～2020年9月27日（残余期間） 血管新生緑内障：2020年3月25日～2030年3月24日（10年間）	承認番号	22400AMX01389000 22400AMX01390000
国際誕生日	2011年11月18日		
販売名	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		
有効成分	アフリベルセプト(遺伝子組換え)		

<p>含量及び剤型</p>	<p>アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL :</p> <p>1回の投与量(0.05mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*2 mg</p> <p>1バイアル(0.278mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*11.12 mg</p> <p>アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL :</p> <p>1回の投与量(0.05mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*2 mg</p> <p>1シリンジ(0.165mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*6.6 mg</p> <p>※：チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性(以下、AMD)、 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫(以下、RVO)、 病的近視における脈絡膜新生血管(以下、PMにおけるCNV)、 糖尿病黄斑浮腫(以下、DME)、 血管新生緑内障(以下、NVG)</p>
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	

変更の履歴

前回提出日：

2020年6月22日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査の「実施状況」及び「報告書の作成予定日」の更新
2. 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」について、追加の医薬品安全性監視活動の記載の更新追加の医薬品安全性監視活動」、「1.2 有効性に関する検討事項」「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の記載内容の更新
3. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」追加のリスク最小化活動の名称に対象となる適応症を追記

変更理由：

1. 報告書の作成及び提出状況に従い、記載内容を更新したため
2. AMD 及び DME の特定使用成績調査の終了に伴い、記載内容を更新したため
3. 資材対象となる適応症を明確にするため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
眼内炎症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外で実施された第Ⅲ相試験（AMD；VIEW1 試験及び VIEW2 試験、CRVO；COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験、BRVO；VIBRANT 試験、PM における CNV；MYRROR 試験、DME；VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験及び VIVID-Japan 試験、並びに NVG；VEGA 試験及び VENERA 試験、以下 11 試験と記載）において、本剤の硝子体内投与に伴い重篤な眼内炎の発現が認められている（7 例／3,211 例、0.2%）。さらに、眼内炎以外の眼内炎症反応も認められており、発現頻度が 0.1%以上の主な事象は、硝子体細胞（9 例／3,211 例、0.3%）、前房内細胞（7 例／3,211 例、0.2%）、前房のフレア（6 例／3,211 例、0.2%）及び虹彩毛様体炎（4 例／3,211 例、0.1%）であった。また、国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない眼内炎症反応の発現例が集積されている。</p> <p>本剤の硝子体内投与において、投与手技に起因する眼内炎症反応が発現する可能性が考えられる。</p> <p>眼内炎のような重篤な眼内炎症反応は、発現した場合、適切な診断及び処置が行われないと、永久的な視力の喪失につながるおそれがあり、眼障害の中でも特に注意が必要な事象であると考えられる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、効能・効果の NVG において以下の監視活動を実施する。 一般使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験では、眼内炎の発現頻度は低いことから、通常の医薬品安全性監視活動により、眼内炎症反応全般に対し、網羅的な情報収集に努めることとする。また、本剤の使用実態下での発現状況を定期的に把握するとともに、必要に応じて当該事象発現の背景要因を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「適用上の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における眼内炎等の眼内炎症反応の発現に関する情報及び発現予防に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する適切な診断と処置を啓発し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>眼圧上昇</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内外で実施された第Ⅲ相試験 11 試験において本剤の硝子体内投与に伴い眼圧上昇の発現が認められている（138 例／3,211 例、4.3%）。また、国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない眼圧上昇の発現例が集積されている。</p> <p>本剤の硝子体内投与による硝子体内容量の増加に伴い一過性に眼圧が上昇する可能性が考えられる。なお、第Ⅲ相試験では、持続的な眼圧上昇は認められなかった。</p> <p>本剤の AMD 患者、CRVO 患者、BRVO 患者及び PM における CNV 患者を対象とした臨床試験においては、コントロール不良（治療を行っても眼圧が 25mmHg 以上の場合）の緑内障を有する患者または濾過手術の既往を有する患者は、投与対象から除外されている。また、DME 患者を対象とした臨床試験においても、治験対象眼の眼圧が 25mmHg 以上の患者及び治験対象眼に緑内障治療のための濾過手術の既往を有する患者又は今後必要となることが予測できる患者は、投与対象から除外されている。なお、NVG 患者を対象とした臨床試験においては、眼圧が 25mmHg 超の患者を対象としている。しかし、本剤投与後に眼圧上昇は認められたが、これらのうち持続的な眼圧上昇は認められていない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、効能・効果の NVG において以下の監視活動を実施する。 一般使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における眼圧上昇の発現状況をより詳細に把握するための安全性監視活動として選択した。また、本剤の使用実態下での発現状況を定期的に把握するとともに、必要に応じて当該事象発現の背景要因を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における眼圧上昇の発現に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、安全性の確保を図るため。</p>
--	---

網膜裂孔及び網膜剥離

重要な特定されたリスクとした理由：

国内外で実施された第Ⅲ相試験 11 試験において、網膜裂孔及び網膜剥離の発現が認められている（網膜裂孔：3 例／3,211 例、0.09%、網膜剥離：2 例／3,211 例、0.06%）。また、国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない網膜裂孔及び網膜剥離の発現例が集積されている。

硝子体のけん引により網膜の一部が破れて網膜裂孔を引き起こし、その裂孔部分から網膜と網膜色素上皮の間に眼内の液体が流入することにより、網膜が剥がれ、視力障害を伴う網膜剥離に至る。本剤の硝子体内投与の際に、注射手技による硝子体のけん引力の増加や投与後の硝子体の収縮が契機となり、網膜裂孔及び網膜剥離を来す可能性が考えられる。

網膜裂孔及び網膜剥離は、治療に関わらず永久的な視力の喪失につながるおそれがあり、眼障害として特に注意が必要な事象であると考えられる。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、効能・効果の NVG において以下の監視活動を実施する。

一般使用成績調査の実施

【選択理由】

製造販売後における網膜裂孔及び網膜剥離の発現状況をより詳細に把握するための安全性監視活動として選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

【選択理由】

臨床試験における網膜裂孔及び網膜剥離の発現に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する適切な診断と処置を啓発し、安全性の確保を図るため。

外傷性白内障

重要な特定されたリスクとした理由：

国内外で実施された第Ⅲ相試験 11 試験において、硝子体内投与手技に起因すると判断された白内障（水晶体混濁も含む）の発現が認められている（23 例／3,211 例、0.7%）。また、国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない外傷性白内障の発現例が集積されている。

	<p>外傷性白内障は、硝子体内投与手技により発現するおそれがあり、視力障害を引き起こし、その処置として白内障手術が必要となる可能性が考えられる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、効能・効果の NVG において以下の監視活動を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査の実施 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における外傷性白内障の発現状況をより詳細に把握するための安全性監視活動として選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における外傷性白内障の発現に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、当該事象に対する適切な診断と処置を啓発し、安全性の確保を図るため。</p>

重要な潜在的リスク

動脈血栓塞栓事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は血管内皮増殖因子（VEGF）阻害作用を有しているが、VEGF 阻害薬の全身投与（硝子体内投与より高用量）は、VEGF 阻害に起因する一酸化窒素やプロスタサイクリンの低下、及びエリスロポエチン産生増加による動脈血栓塞栓事象の発現リスクを高める可能性があることが報告されている。

硝子体内投与される本剤の全身循環血中量は非常にわずかであるが、国内外で実施された第Ⅲ相試験 11 試験において、心筋梗塞、脳卒中、血管死等の動脈血栓塞栓事象が有害事象として認められていることから（AMD；60 例／1,824 例、3.3% CRVO；2 例／317 例、0.6%、BRVO；1 例／158 例、0.6%、PM における CNV；1 例／116 例、0.9%、DME；21 例／730 例、2.9%、NVG；1 例／66 例、1.5%）、重要な潜在的リスクであると考えられる。なお、第Ⅲ相試験（PM における CNV；MYRROR 試験）における動脈血栓塞栓事象の発現頻度は、本剤投与群と対照薬群又は Sham 群（硝子体内投与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）で同程度であった。

また、国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない動脈血栓塞栓事象の発現例が集積されている。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、効能・効果の NVG において以下の監視活動を実施する。

一般使用成績調査の実施

【選択理由】

本剤による全身性の動脈血栓塞栓事象が発現する可能性は低いと考えられるが、通常の医薬品安全性監視活動により、網羅的な情報収集に努めることとする。また、製造販売後調査により情報収集に努め、製造販売後における動脈血栓塞栓事象の発現状況について詳細に把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

臨床試験における心筋梗塞、脳卒中、血管死等の動脈血栓塞栓事象の発現に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、本剤投与による動脈血栓塞栓事象の発現リスクの可能性について注意を促し、安全性の確保を図るため。

胚・胎児毒性

重要な潜在的リスクとした理由：

国外の臨床試験及び製造販売後臨床試験において、妊娠症例が報告されている。ただし、国内の臨床試験及び製造販売後において、妊婦への投与は報告されていない。これらの限定的な妊娠の報告からは、本剤の IVT 投与と胚・胎児毒性作用との関連性は示唆されていない。しかしながら、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、本剤の胎盤通過性が認められた。

硝子体内投与により本剤は循環血中へ移行し、全身毒性が発現する可能性は否定できないため、重要な潜在的リスクであると考えられる。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

「使用上の注意」において、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を禁忌としているため、製造販売後に妊婦への投与が行われていないことを確認するとともに、もしも妊婦への投与症例が認められた場合には当該患者の妊娠転帰を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。

【選択理由】

非臨床試験結果より得られた胚・胎児毒性に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することにより、本剤の適正使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。

重要な不足情報	
CRVO 治療における汎網膜光凝固術（PRP）との併用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>虚血型 CRVO の治療において、海外では虹彩新生血管あるいは隅角新生血管が発症した時点で PRP を施行することが推奨されている¹⁾のに対し、国内においては虚血型 CRVO と診断された段階で予防的に PRP を施行することが推奨されている²⁾³⁾⁴⁾。したがって、PRP と本剤が併用される可能性が考えられる。</p> <p>国内外で実施された第Ⅲ相試験（CRVO；COPERNICUS 試験及び GALILEO 試験）においては、治療対象眼に PRP 施行歴のある患者は除外されている。試験期間中の PRP 施行は、眼内新生血管へ進行した場合又は臨床的判断及び各地域のガイドラインに従い治療担当医師の判断で実施可能と規定されたが、本剤投与群での PRP 施行例は、GALILEO 試験における 2 例であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後には CRVO 治療において本剤と PRP が併用される症例が存在すると想定されることから、製造販売後における PRP 併用症例での副作用の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には、添付文書等での注意喚起について検討する。</p>
DME 患者における汎網膜光凝固術（PRP）との併用	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>PRP は、増殖網膜症に対して、新生血管の予防、退縮や活動性の低下を目的として施行される。欧米では、ETDRS (early treatment of diabetic retinopathy study) 分類で網膜内細小血管異常などが認められる重症非増殖網膜症以上に進行した病態に対して、病態の進行を抑制する目的で実施することが推奨されている⁵⁾。国内においては、蛍光眼底造影を行い、広範囲に渡り無灌流領域が認められた場合には、PRP が実施される⁶⁾。DME は軽症の非増殖網膜症から増殖網膜症までの糖尿病網膜症の全ての病期において合併する可能性がある⁷⁾ため、DME に対する抗 VEGF 薬治療が継続的に行われる場合に、原疾患の糖尿病網膜症の進行予防のために PRP が実施される可能性が考えられる。</p> <p>国内外で実施された第Ⅲ相試験（DME；VISTA-DME 試験、VIVID-DME 試験及び VIVID-Japan 試験）においては、治療対象眼に PRP 施行歴のある患者及び治療対象眼に活動性の増殖糖尿病網膜症を有する患者は除外されている。試験期間中の本剤投与群にお</p>

	ける治験対象眼への PRP 施行例は、VISTA-DME 試験における 2 例、VIVID 試験における 3 例であった。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後には DME の治療対象となる患者において、本剤と PRP が併用される症例が存在すると想定されることから、製造販売後における PRP 併用症例での副作用の発現状況を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には、添付文書等での注意喚起について検討する。</p>

- 1) The Central Vein Occlusion Study Group. A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion. 1995; 102:1434-44
- 2) 日下陽子ら、眼紀 1999; 50:353-7
- 3) 辻川明孝、眼科 2011;53:1091-7
- 4) 瓶井資弘、あたらしい眼科（臨増）、2012; 29:176-183
- 5) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1991;98(5 Suppl):766-85
- 6) 厚生省、平成 6 年度糖尿病調査研究報告書 1995;346-349
- 7) Bandello F et al. Diabetic Macular Edema. Dev Ophthalmology. 2010;47:73-110
- 8) 谷原秀信ら、緑内障診療ガイドライン、第 4 版、日本緑内障学会、2018:5-53

1.2 有効性に関する検討事項

AMD の使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（AMD）患者に対して、本剤は長期に使用されることが想定される薬剤であり、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することは重要であると考えられる。</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称：<u>該当なし</u></p> <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<u>該当なし</u></p>
CRVO の使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して、本剤は長期に使用されることが想定される薬剤であり、使用実態下において長期投与時の有効性を検討することは重要であると考えられる。</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称：<u>該当なし</u></p> <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<u>該当なし</u></p>
PM における CNV の使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 病的近視における脈絡膜新生血管（PM における CNV）を有する患者に対して、使用実態下における有効性を検討することは重要であると考えられる。</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称：<u>該当なし</u></p> <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<u>該当なし</u></p>
DME の使用実態下における有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 糖尿病黄斑浮腫（DME）を有する患者に対して、本剤は長期に使用されることが想定される薬剤であり、使用実態下における有効性を検討することは重要であると考えられる。</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称：<u>該当なし</u></p> <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<u>該当なし</u></p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
<p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>自発報告、文献・学会情報、臨床試験、及び製造販売後調査より報告される有害事象及び外国措置報告等 of 収集・確認・評価・分析結果に基づき安全対策 of 検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。</p>	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査 (NVG) -血管新生緑内障-	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>眼内炎症反応、眼圧上昇、網膜裂孔及び網膜剥離、外傷性白内障、動脈血栓塞栓事象</p> <p>【主目的】</p> <p>血管新生緑内障 (NVG) を有する患者を対象として、使用実態下において、安全性に関する情報を収集・評価する。</p> <p>【副次目的】</p> <p>有効性に関する評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤使用後の眼圧上昇値 ・ 視力 of 推移 ・ 新生血管 of 伸長度 <p>【実施計画】</p> <p>調査実施予定期間：7 年間</p> <p>登録予定期間：6 年間</p> <p>調査対象：本剤 of 使用経験のない血管新生緑内障を有する患者</p> <p>調査予定症例数：480 例</p> <p>調査方法：中央登録方式</p> <p>観察期間は最大 6 ヶ月間 (2 分冊：1 ヶ月、6 ヶ月)</p> <p>【症例数 of 設定根拠】</p> <p>既承認効能 of 特定使用成績調査で観察された安全性検討事項に関する有害事象のうち、発現 of 確認されなかった外傷性白内障を除く、発現割合 of 最も低い事象 (眼内炎症反応：14 例 [0.27%]<第 10 回安全性定期報告書作成時>) に着目し、NVG 患者における安全性検討事項に関する有害事象 of 発現割合を 0.27% と仮定した場合、480 例中 1 例以上で発現が認められる確率は 73% であり、5 例以上で発現が認められる確率は 1% である。このことから、480 例において、5 例より多くの症例で発現が認められた場合には、NVG での発現割合が既承認効能と比較して高い可能性があると判断することが可能である。また、眼内炎症反応より発現割合 of 高いその他の</p>	

事象についても、同様の仮定により、既承認効能と比較して発現割合の違いについて検討することが可能である。

【観察期間の設定根拠】

1 ヶ月：本剤使用後早期に発生する有害事象を収集することを目的として、1 ヶ月に設定した。

6 ヶ月：本剤による NVG に対する抗 VEGF 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り、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が想定される。そのことから、本剤による NVG に対しての治療は1回又は多くても数回の投与による短期間の使用に限定されるものと考えており、臨床試験での安全性に関する結果も考慮すると、6 ヶ月間観察すれば、十分に本剤の NVG に対する評価が可能であると考ええる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・100 例のデータ収集・固定が終わった段階で中間解析を実施し、報告書を作成する。また、480 例（調査対象症例数）のデータ収集・固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。（予定）
- ・安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書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	
医療関係者向け資材（PMにおけるCNV）の作成と提供	
	<p>【資材の内容】 PMにおけるCNVの臨床試験の概要を示す資材</p> <p>【目的】 現時点でPMにおけるCNVに関する統一された診断基準等はなく、疾患活動性の所見についても統一された基準はない。しかしながら、本剤の不必要な投与は可能な限り避けることが重要であるため、適正使用推進の観点より、PMにおけるCNVの診断方法や本剤投与の必要性を判断するための疾患活動性の評価方法及び視力の測定時期等の参考として、臨床試験で用いられた対象の選択基準、投与方法及び疾患活動性に基づく再投与基準について周知するために、情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】 PMにおけるCNVの適応追加承認後にMRが資材の提供及び説明を行なう。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の各報告時期において、使用実態下における対象疾患の診断方法を確認する。また、専門眼科医からの助言を得る機会や主要な眼科学会と連携を図る機会を通じて、今後新たにPMにおけるCNVの標準的な診断基準が確立され、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、リスク管理計画を改訂するとともに、本剤を使用する際に必要となる情報について、関連資材の改訂、実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例及び外国措置報告等の収集・確認・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査 (DME)	該当せず	2015年5月	2015年5月17日終了	2015年7月15日報告済み
特定使用成績調査 (AMD)	2,000例/4,000例	安全性定期報告時 2000例の6ヵ月間の情報集積時 (2015年予定) 調査終了時 (全症例固定後)	<u>2018年12月31日終了</u>	安全性定期報告時 2015年8月28日報告済み 調査終了時 (全症例固定後) 作成済み (2020年7月提出)
製造販売後臨床試験 (PCV)	310例	安全性定期報告時 主要評価来院 (52週目) 終了時 試験終了時	2017年7月7日終了	安全性定期報告時 主要評価来院 (52週目) 終了時 試験終了時 作成済み (2020年2月21日提出)
製造販売後臨床試験 (wAMD)	240例	安全性定期報告時 主要評価来院 (52週目) 終了時 試験終了時	2017年11月8日終了	安全性定期報告時 主要評価来院 (52週目) 終了時 試験終了時 作成済み (2020年2月21日提出)

特定使用成績調査 (CRVO)	300 例	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後）	2018 年 5 月 31 日終了	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後） 作成済み（2019 年 6 月 27 日提出）
特定使用成績調査 (PM における CNV)	300 例	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後）	2018 年 3 月 31 日終了	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後） 作成済み（2019 年 6 月 27 日提出）
特定使用成績調査 (DME)	600 例	安全性定期報告時 600 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後）	<u>2019 年 4 月 26 日終了</u>	安全性定期報告時 600 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時（全症例固定後） <u>作成済み（2020 年 7 月提出）</u>
一般使用成績調査 (NVG)	480 例	安全性定期報告時 100 例の情報集積時（予定） 調査終了時（全症例固定後）	<u>実施中</u>	安全性定期報告時 100 例の情報集積時（予定） 調査終了時（全症例固定後）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／ 目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (AMD)	2,000 例/4,000 例	安全性定期報告時 2000 例の 6 ヶ 月間の情報集積 時 (2015 年予 定) 調査終了時 (全 症例固定後)	<u>2018 年 12 月 31 日終了</u>	安全性定期報告 時 2015 年 8 月 28 日報告済み 調査終了時 (全 症例固定後) <u>作成済み (2020 年 7 月提出)</u>
特定使用成績調査 (AMD_QOL)	705 例	安全性定期報告時 705 例の 6 ヶ月 時の情報集積時 (2016 年予 定) 調査終了時 (全 症例固定後)	2016 年 7 月 20 日終了	安全性定期報告 時 705 例の 6 ヶ月 時の情報集積時 (調査終了時の 報告として 2017 年 12 月 12 日提出) 調査終了時 (全 症例固定後) 作成済み (2017 年 12 月 12 日提 出)
製造販売後臨床試験 (PCV)	310 例	安全性定期報告時 主要評価来院 (52 週目) 終 了時 試験終了時	2017 年 7 月 7 日終了	安全性定期報告 時 主要評価来院 (52 週目) 終 了時 試験終了時 作成済み (2020 年 2 月 21 日提 出)
製造販売後臨床試験 (wAMD)	240 例	安全性定期報告時 主要評価来院 (52 週目) 終 了時	2017 年 11 月 8 日終了	安全性定期報告 時 主要評価来院 (52 週目) 終 了時

		試験終了時		試験終了時 作成済み (2020年2月21日提出)
特定使用成績調査 (CRVO)	300 例	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後)	2018 年 5 月 31 日終了	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後) 作成済み (2019年6月27日提出)
特定使用成績調査 (PM における CNV)	300 例	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後)	2018 年 3 月 31 日終了	安全性定期報告時 300 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後) 作成済み (2019年6月27日提出)
特定使用成績調査 (DME)	600 例	安全性定期報告時 600 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後)	<u>2019 年 4 月 26 日終了</u>	安全性定期報告時 600 例の 6 ヶ月間の情報集積時 調査終了時 (全症例固定後) <u>作成済み (2020年7月提出)</u>

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドの作成及びその改訂による注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
医療関係者向け資材（PMにおけるCNV）の作成と提供	安全性定期報告書提出時 再審査申請時	実施中