

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
に係る医薬品リスク管理計画書

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、
アイリーア8mg硝子体内注射液114.3mg/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 アイリーア8mg硝子体内注射液 114.3mg/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
提出年月日		令和6年1月18日	

1. 1. 安全性検討事項

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
眼内炎症反応	動脈血栓塞栓事象	ROP患者における長期の安全性
眼圧上昇	胚・胎児毒性	
網膜裂孔及び網膜剥離	ROP患者での神経発達遅延	
外傷性白内障		

1. 2. 有効性に関する検討事項

ROP患者における長期の有効性	
---------------------------------	--

↓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
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
一般使用成績調査 (NVG) -血管新生緑内障-
アフリベルセプトの第Ⅲ相試験 (FIREFLEYE、試験20090) においてROPの治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験 (FIREFLEYE NEXT、試験20275)
特定使用成績調査 (ROP) -未熟児網膜症-
市販直後調査 (AMD及びDME ; アイリーア 114.3mg/mL)
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅲ相試験 (PULSAR、試験20968)
糖尿病黄斑浮腫患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PHOTON、試験21091)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
アフリベルセプトの第Ⅲ相試験 (FIREFLEYE、試験20090) においてROPの治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供 (AMD及びDME ; アイリーア114.3mg/mL)

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：バイエル薬品株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2012年9月28日 ③2024年1月18日	薬効分類	871319
再審査期間	①② 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） ① 未熟児網膜症：2022年9月26日～2026年9月25日（4年間） ③ 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： <u>2024年1月18日～2028年1月17日（4年間）</u>	承認番号	①22400AMX01389000 ②22400AMX01390000 <u>③30600AMX00008000</u>
国際誕生日	2011年11月18日		
販売名	①アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL ②アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL <u>③アイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL</u>		
有効成分	アフリベルセプト(遺伝子組換え)		

含量及び剤型	①アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL : 1 回の投与量(0.05mL 又は 0.01mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*2 mg 又は 0.4mg 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 ②アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL : 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 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 ③アイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL : 1 回の投与量(0.07mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*8 mg 1 バイアル(0.263mL)中、アフリベルセプト(遺伝子組換え)*30.1 mg ※: チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。<u>マスターセルバンクの保存用培地成分としてウシ胎児血清を使用している。</u>
用法及び用量	①② 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 ヶ月ごとに 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 ヶ月ごとに 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 ヶ月以上あけること。 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)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 ヶ月以上あけること。 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 ヶ月ごとに 1 回、連続 5 回硝子体内投与する。その後は、通常、2 ヶ月ごとに 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 ヶ月以上あけること。 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 ヶ月以上の間隔をあけること。 ① 未熟児網膜症 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 ヶ月以上の間隔をあけること。 ③ <u>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性</u> <u>糖尿病黄斑浮腫</u> <u>アフリベルセプト(遺伝子組換え)として 8mg (0.07mL)を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 3 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、16 週ごとに 1 回、硝子体</u>

	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。
効能又は効果	①②③ 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（以下、AMD）、 糖尿病黄斑浮腫（以下、DME） ①② 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）、 血管新生緑内障（以下、NVG） ① 未熟児網膜症（以下、ROP）
承認条件	①② ＜血管新生緑内障＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ① ＜未熟児網膜症＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ③ ＜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＞ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	効能又は効果に関わる承認年月日 アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL ・2012 年 9 月 28 日：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 ・2013 年 11 月 22 日：網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 ・2014 年 9 月 19 日：病的近視における脈絡膜新生血管 ・2014 年 11 月 18 日：糖尿病黄斑浮腫 ・2015 年 6 月 26 日：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫※ ・2020 年 3 月 25 日：血管新生緑内障 ※：既承認効能又は効果である「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と「網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫」をあわせ、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」として承認された。 アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL ・2022 年 9 月 26 日：未熟児網膜症 <u>アイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL</u> ・2024 年 1 月 18 日：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 再審査結果通知日 ・2022 年 9 月 7 日：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 ・2022 年 9 月 7 日：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

	・ 2022 年 9 月 7 日：病的近視における脈絡膜新生血管 ・ 2022 年 9 月 7 日：糖尿病黄斑浮腫
--	--

変更の履歴
前回提出日：2023 年 6 月 20 日
変更内容の概要： 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「4. リスク最小化計画の概要」「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」にアイリーア 8mg 硝子体内注射液 114.3mg/mL（以下、アイリーア 114.3mg/mL）に関する情報を追記
変更理由： AMD 及び DME 患者におけるアフリベルセプト 8mg の臨床試験成績を追記し、進行中の AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（PULSAR、試験 20968）及び DME 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON、試験 21091）を承認取得後は追加の医薬品安全性監視活動として継続実施するため。AMD 及び DME 患者を対象にアイリーア 114.3mg/mL における市販直後調査を実施するため。

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL 及びアイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL (以下、アイリーア 40mg/mL)、アフリベルセプト 2mg について、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。</u> <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 0.4mg について、ROP 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 (FIREFLEYE、試験 20090) 及び継続試験 (FIREFLEYE NEXT、試験 20275) において 50%の被験者が 1 歳に達した時点の中間データにおいて、本剤の硝子体内投与に伴い眼内炎症反応の発現は認められなかった。</u> <u>アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、AMD 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験 (PULSAR、試験 20968) の 60 週目までのデータにおいて、本剤の硝子体内投与に伴い眼内炎症反応が認められた (本剤群 ; 5 例/673 例、0.7%及び対照群アフリベルセプト 2mg ; 4 例/336 例、1.2%)。眼内炎の発現は本剤群では認められず、対照群で 2 例/336 例 (0.6%) に認められた。DME 患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験 (PHOTON、試験 21091) の 60 週目までのデータにおいて、本剤の硝子体内投与に伴い眼内炎症反応が認められた (本剤群 ; 5 例/491 例、1.0%及び対照群アフリベルセプト 2mg ; 1 例/167 例、0.6%)。両群において眼内炎の発現は認められなかった。</u> 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。 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。
	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、以下の活動を実施する。 <u>NVG 患者を対象とした一般使用成績調査</u>

	<u>ROP 患者を対象とした特定使用成績調査</u> <u>AMD 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PULSAR、試験 20968）</u> <u>DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PHOTON、試験 21091）</u> 【選択理由】 臨床試験では、眼内炎の発現頻度は低いことから、通常及び追加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。
	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、<u>電子添文</u>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。 【選択理由】 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。
眼圧上昇	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 2mg について、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。</u> <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 0.4mg について、ROP を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、本剤の硝子体内投与に伴い眼圧上昇が認められた（3 例／79 例、3.8%）。また、継続試験の中間データにおいては、眼圧上昇は認められていない。</u> <u>アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、AMD 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、本剤の硝子体内投与に伴い眼圧上昇が認められた（本剤群；26 例／673 例、3.9%及び対照群アフリベルセプト 2mg；10 例／336 例、3.0%）。DME 患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ／Ⅲ相試験において、本剤の硝子体内投与に伴い眼圧上昇が認められた（本剤群；12 例／491 例、2.4%及び対照群アフリベルセプト 2mg；7 例／167 例、4.2%）。</u> 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。 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。
	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、以下の活動を実施する。 <u>NVG 患者を対象とした一般使用成績調査</u> <u>ROP 患者を対象とした特定使用成績調査</u> <u>AMD 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PULSAR、試験 20968）</u> <u>DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PHOTON、試験 21091）</u> 【選択理由】 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。 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、<u>電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」</u>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。
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： <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 2mg について、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。</u> <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 0.4mg について、ROP を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験及び継続試験（中間データ）において、網膜剥離が報告された（6 例／79 例、7.6%及び 2 例／64 例、3.1%）。</u> <u>アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、AMD 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、網膜裂孔（本剤群；2 例／673 例、0.3%及び対照群 アフリベルセプト 2mg；0 例／336 例、0%）及び網膜剥離（本剤群；4 例／673 例、</u>

	0.6%及び対照群アフリベルセプト 2mg ; 1 例／336 例、0.3%) が認められた。DME 患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験において、網膜剥離が認められた（本剤群 ; 1 例／491 例、0.2%及び対照群アフリベルセプト 2mg ; 0 例／167 例、0%）。網膜裂孔の発現は認められなかった。 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、以下の活動を実施する。 <u>NVG 患者を対象とした一般使用成績調査</u> <u>ROP 患者を対象とした特定使用成績調査</u> <u>AMD 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PULSAR、試験 20968）</u> <u>DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PHOTON、試験 21091）</u> 【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、<u>電子添文</u>の「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。 【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： <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 2mg について、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。</u>

	<u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 0.4mg について、ROP を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験及び継続試験（中間データ）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は認められなかった。</u> <u>アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、AMD 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、硝子体内投与手技に起因すると判断された白内障が認められた（本剤群；2 例／673 例、0.3%及び対照群アフリベルセプト 2mg；1 例／336 例、0.3%）。DME 患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験において、硝子体内投与手技に起因すると判断された白内障は認められなかった。</u> 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。 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、以下の活動を実施する。 <u>NVG 患者を対象とした一般使用成績調査</u> <u>ROP 患者を対象とした特定使用成績調査</u> <u>AMD 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PULSAR、試験 20968）</u> <u>DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PHOTON、試験 21091）</u> 【選択理由】 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。 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、<u>電子添文</u>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。 【選択理由】 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。
--	--

重要な潜在的リスク	
動脈血拴塞栓事象	
	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拴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、アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 2mg について、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、血管死等の動脈血拴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）における動脈血拴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拴塞栓事象の発現例が集積されている。 アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 0.4mg について、ROP を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、非重篤の脳出血又は脳症といった動脈血拴塞栓事象が認められた（4 例／79 例、5.1%）。継続試験の中間データにおいては、硬膜下血腫が報告された（1 例／64 例、1.6%）。 アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、AMD 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験において、動脈血拴塞栓事象が認められた（本剤群；3 例／673 例、0.4%及び対照群アフリベルセプト 2mg；8 例／336 例、2.4%）。DME 患者を対象に国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験において、動脈血拴塞栓事象が認められた（本剤群；22 例／491 例、4.5%及び対照群アフリベルセプト 2mg；6 例／167 例、3.6%）。 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、以下の活動を実施する。 <u>NVG 患者を対象とした一般使用成績調査</u> <u>ROP 患者を対象とした特定使用成績調査</u> <u>AMD 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PULSAR、試験 20968）</u> <u>DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（PHOTON、試験 21091）</u> 【選択理由】 本剤による全身性の動脈血拴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、<u>電子添文</u>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	
	重要な潜在的风险とした理由： <u>アイリーア 40mg/mL、アフリベルセプト 2mg について、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。アイリーア 114.3mg/mL、アフリベルセプト 8mg について、国内外の臨床試験において妊婦への投与は報告されていない。</u>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、重要な潜在的风险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、<u>電子添文</u>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。
ROP 患者での神経発達遅延	
	重要な潜在的リスクとした理由： VEGF は発生の過程及び成体において神経細胞の分化、発生、生存、移動及び軸索伸長などに関与することが基礎研究において報告されている¹⁾。本剤と同じく VEGF 阻害作用を有するベバシズマブの臨床研究では、ROP 患者に硝子体内投与した場合、ベバシズマブ投与群は他群（レーザー群との比較²⁾、レーザー療法又は凍結療法群との比較³⁾）と比較して、認知機能障害若しくは神経発達障害のリスクが増加することが報告されている。一方、ベバシズマブの BEAT-ROP 試験及びラニビズマブの RAINBOW 試験のそれぞれのフォローアップ試験^{4) 5)}においては、ベバシズマブ治療又はラニビズマブ治療とレーザー療法のいずれにおいても神経発達に関する影響は報告されなかった。本剤を用いた研究ではないが、VEGF 阻害作用による神経発達障害に対するリスクを完全に否定できないことから重要な潜在的リスクに設定した。
	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、以下を実施する。 ROP 患者を対象とした製造販売後臨床試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275） 【選択理由】 ROP 患者を対象に実施された第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）の継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）において、ROP の治療を受けた患者の 5 歳までのデータを収集し、本剤投与に伴う長期的な視機能及び発達全般への影響を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 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、<u>電子添文</u>等の注意喚起について検討する。

重要な不足情報	
ROP 患者における長期の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ROP 患者における本剤の長期の安全性は確立していないことから、重要な不足情報に設定した。 ROP 患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）では 6 カ月の安全性を確認しており、早産児に対する本剤投与に伴う長期的な視機能及び発達全般への影響に関する情報が不足している。
	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、以下を実施する。 ROP 患者を対象とした製造販売後臨床試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275） 【選択理由】 ROP 患者を対象に実施された第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）の継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）において、ROP の治療を受けた患者の 5 歳までのデータを収集し、本剤投与に伴う長期的な視機能及び発達全般への影響を確認するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、本剤の長期安全性に関する情報の収集状況に応じて、<u>電子添文</u>等での注意喚起の可否を検討する。

- 1) Carmeliet P et al., Cell. Mol. Life Sci. 2013; 70:1763-1778
- 2) Morin J et al., Pediatrics 2016; 137:e20153218
- 3) Kaushal M et al., J Perinatol 2021; 41:1225-1235
- 4) Kennedy KA et al., J AAPOS 2018; 22:61-65
- 5) Marlow N et al., Lancet Child Adolesc Health 2021; 5:698-707

1.2 有効性に関する検討事項

ROP 患者における長期の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： ROP 患者を対象とした第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）の継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施し、長期の有効性を確認するため。 有効性に関する調査・試験の名称：アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）試験において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：製造販売後臨床試験として ROP 患者を対象に長期の有効性及び安全性を検討する目的として実施する。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の「アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）試験において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）」の項を参照。

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	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 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の収集・確認・評価・分析結果に基づく安全対策 of 検討を行い、必要に応じて安全確保措置を講じる。	
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-	
	【安全性検討事項】 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 【主目的】 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。 【副次目的】 有効性に関する評価 ・ 本剤使用後の眼圧上昇値 ・ 視力の推移 ・ 新生血管 of 伸長度 【実施計画】 調査実施予定期間：7 年間 登録予定期間：6 年間 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 調査予定症例数：480 例 調査方法：中央登録方式 観察期間は最大 6 ヶ月間（2 分冊：1 ヶ月、6 ヶ月） 【症例数 of 設定根拠】 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。
アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）	
	アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）を ROP の製造販売承認日より製造販売後臨床試験として継続する。 【主目的】 試験 20090 で ROP 治療について評価した被験者を対象とする長期安全性成績及び視機能の評価。 【副次目的】 試験 20090 で ROP 治療について評価した被験者を対象とする視機能及び発達全般の検討。 【実施計画】 実施予定期間：2020 年 2 月～2025 年 5 月 登録期間：2020 年 3 月～2021 年 4 月 登録症例数：100 例（うち日本人 13 例） 【実施計画の根拠】 ROP 患者を対象とした第Ⅲ相、多施設共同、2 群試験である試験 20090 にて、アフリベルセプト及び網膜光凝固術の有効性並びにアフリベルセプトの安全性、忍容性及び全身曝露量を検討した。試験 20090 のすべての治験治療例に対する追跡調査試験である試験 20275 により、5 歳時までの眼に対する影響、臨床的及び神経発達上の治療成績を検討する。視機能及び発達全般についての詳細な評価が実施可能で、その結果が安定する 5 歳時まで被験者の追跡調査を行う。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
特定使用成績調査（ROP）-未熟児網膜症-	
	【安全性検討事項】 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 【主目的】 使用実態下での日本人 ROP 患者における本剤の安全性に関する情報を収集・評価する。 【副次目的】 使用実態下での日本人 ROP 患者における本剤の有効性に関する情報を収集・評価する。 【実施計画】 調査実施予定期間：3 年 6 ヶ月間 登録予定期間：3 年間 調査対象：本剤の使用経験のない未熟児網膜症の患者 調査予定症例数：75 例 調査方法：中央登録方式 観察期間は最大 6 ヶ月間（2 分冊：1 ヶ月、6 ヶ月） 【症例数の設定根拠】 使用実態下における本調査の実施可能性を考慮して 75 例に設定した。なお、75 例では発現割合 4.0%の事象を 95%の確率で少なくとも 1 件観察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：第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）と同様に 6 ヶ月間の観察を実施することにより ROP 患者における安全性に関する評価が可能であると考え設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・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。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

	終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。
市販直後調査（AMD 及び DME ; アイリーア 114.3mg/mL）	
	調査実施期間：販売開始日から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
滲出型加齢黄斑変性患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅲ相試験（PULSAR、試験 20968）	
	nAMD 患者を対象として、アフリベルセプト 8mg を 12 週又は 16 週ごとに投与したときの有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して評価する。 本剤の製造販売承認取得までは治験とし、以降は製造販売後臨床試験として実施する。 【主目的】 nAMD 患者を対象に、アフリベルセプト 8mg による 12 週又は 16 週ごとの投与が、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して、最高矯正視力（BCVA）文字数の変化量において非劣性であるかを検討する。 【副次目的】 その他の視力及び形態学的評価項目に関する効果を検討する。 視覚に関連した生活の質に関する有効性を検討する。 アフリベルセプトの安全性（評価項目：48 週目、60 週目、96 週目、及び本治験の継続期間に継続参加した被験者については 156 週目までのアフリベルセプト投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象）を評価する。 アフリベルセプトの薬物動態及び免疫原性を評価する。 【実施計画】 実施予定期間：2020 年 4 月～2024 年 8 月 登録期間：2020 年 8 月～2021 年 7 月 登録症例数：1,011 例（うち日本人 98 例） 【実施計画の根拠】 実施予定期間：アフリベルセプト 8mg の 2 年を超える治療期間における長期的な安全性を検討するため、試験期間を約 1 年間（60 週間）延長した。なお、この 3 年目の治療期間中、これまでアフリベルセプト 2mg 群に割付けられていた被験者を含め、試験継続に同意した被験者全員に対して、アフリベルセプト 8mg の投与が行われる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 試験終了時 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

糖尿病黄斑浮腫患者を対象に高用量アフリベルセプトの有効性及び安全性を検討する無作為化二重遮蔽実薬対照第Ⅱ/Ⅲ相試験（PHOTON、試験 21091）

DME 患者を対象として、アフリベルセプト 8mg を 12 週又は 16 週ごとに投与したときの有効性及び安全性をアフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して評価する。本剤の製造販売承認取得までは治験とし、以降は製造販売後臨床試験として実施する。

【主目的】

DME 患者を対象に、アフリベルセプト 8mg による 12 週又は 16 週ごとの投与が、アフリベルセプト 2mg の 8 週ごとの投与と比較して、最高矯正視力（BCVA）文字数において非劣性であるかを検討する。

【副次目的】

形態学的及び他の視力効果評価項目に及ぼす影響を検討する。

アフリベルセプトの安全性（評価項目：48 週目、60 週目、96 週目、及び本治験の継続期間に継続参加した被験者については 156 週目までのアフリベルセプト投与下で発現した有害事象及び重篤な有害事象）を評価する。

アフリベルセプトの薬物動態及び免疫原性を評価する。

【実施計画】

実施予定期間：2020 年 3 月～2024 年 9 月

登録期間：2020 年 6 月～2021 年 6 月

登録症例数：660 例（うち日本人 74 例）

【実施計画の根拠】

実施予定期間：アフリベルセプト 8mg の 2 年を超える治療期間における長期的な安全性を検討するため、試験期間を約 1 年間（60 週間）延長した。なお、この 3 年目の治療期間中、これまでアフリベルセプト 2mg 群に割付けられていた被験者を含め、試験継続に同意した被験者全員に対して、アフリベルセプト 8mg の投与が行われる。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動の「アフリベルセプトの第Ⅲ相試験（FIREFLEYE、試験 20090）において ROP の治療を受けた患者を対象に長期経過の評価を目的とした継続試験（FIREFLEYE NEXT、試験 20275）」の項を参照。

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： <u>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</u>	
追加のリスク最小化活動	
<u>市販直後調査による情報提供（AMD 及び DME；アイリーア 114.3mg/mL）</u>	
	<u>調査実施期間：販売開始日から 6 ヶ月間</u> <u>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内</u>

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
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）	実施中	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）
市販直後調査（ROP）	該当せず	製造販売承認日から 6 ヶ月後	終了	作成済み（2023 年 5 月提出）
製造販売後臨床試験（ROP；FIREFLY NEXT、試験 20275）	100 例（うち日本人 13 例）	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 試験終了時
特定使用成績調査（ROP）	75 例	安全性定期報告時 調査終了時（全症例固定後）	実施中	安全性定期報告時 調査終了時（全症例固定後）
市販直後調査（AMD 及び DME；アイリーア 114.3mg/mL）	該当せず	販売開始日から 6 ヶ月後	販売開始日より実施予定	調査終了から 2 ヶ月以内
製造販売後臨床試験（AMD；PULSAR、試験 20968）	本剤の製造販売承認取得時において試験を継続している症例	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 試験終了時
製造販売後臨床試験（DME；PHOTON、試験 21091）	本剤の製造販売承認取得時において試験を継続している症例	安全性定期報告時 試験終了時	実施中	安全性定期報告時 試験終了時

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
製造販売後臨床試験 (ROP ; FIREFLEYE NEXT、試験 20275)	100 例（うち日本人 13 例）	安全性定期報告 時 試験終了時	実施中	安全性定期報告 時 試験終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
<u>電子添文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</u>		
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
市販直後調査による情報提供 (ROP)	製造販売承認日から 6 ヶ月後	終了
<u>市販直後調査による情報提供 (AMD 及び DME ; アイリーア 114.3mg/mL)</u>	<u>販売開始日から 6 ヶ月後</u>	<u>販売開始日より実施予定</u>