

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40 mg/mL「GRP」
に係る医薬品リスク管理計画書

グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

(別紙様式2)

アフリベルセプトBS硝子体内注射液40 mg/m「GRP」に係る
医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

販売名	アフリベルセプトBS硝子体内注射液40 mg/mL「GRP」	有効成分	アフリベルセプト（遺伝子組換え） [アフリベルセプト後続1]
製造販売業者	グローバルレギュラトリーパー トナース合同会社	薬効分類	871319
提出年月日		2024年4月30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	該当なし
眼圧上昇	胚・胎児毒性	
網膜裂孔及び網膜剥離		
外傷性白内障		

1.2.有効性に関する検討事項

該当なし

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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
通常の医薬品安全性監視活動	通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	該当なし
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	
該当なし	

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：グローバルレギュラトリーパートナーズ合同会社

品目の概要			
承認年月日	2024年6月24日	薬効分類	871319
再審査期間	なし	承認番号	30600AMX00140000
国際誕生日	2024年2月23日		
販売名	アフリベルセプトBS硝子体内注射液40 mg/mL「GRP」		
有効成分	アフリベルセプト（遺伝子組換え）[アフリベルセプト後続1]		
含量及び剤型	アフリベルセプトBS硝子体内注射液40mg/mL「GRP」： 1回の投与量（0.05 mL）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1]2 mg 1バイアル（0.278 mL）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1]11.12 mg		
用法及び用量	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1]として 1 回あたり 2 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。 糖尿病黄斑浮腫 アフリベルセプト（遺伝子組換え）[アフリベルセプト後続1]として 2 mg（0.05 mL）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。		

効能又は効果	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
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。
備考	承認日から4年を目途に、評価結果を踏まえてRMPの策定に係る承認条件解除の可否について機構に相談する。

変更の履歴	
該当なし	

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： 眼内炎症反応は、本剤の硝子体腔内への投与手技に起因する可能性がある。 眼内炎のような重篤な眼内炎症反応は、硝子体内製剤に関連した視力を脅かす可能性のある状態である。ただちに適切な治療が行われないと、重度の視力喪失又は失明につながるおそれがある。 また、眼内炎症反応は、先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）*の試験期間中及び製造販売後に認められ、重要な特定されたリスクとされていることから、本剤についても同様とした。 *アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書
	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] 臨床試験では、眼内炎の発現頻度は低いことから、製造販売後の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関する網羅的な情報収集を行うため。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、必要に応じて過去の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、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。 [選択理由] 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： 本剤の第Ⅲ相比較試験（SB15-3001試験）で、眼圧上昇及び緑内障を含む眼圧上昇に関連する事象が試験眼で計2件が発現した。眼圧上昇に関連した2件の事象は、移行期

	間に本剤／本剤投与群の2例（0.4%）で報告され、本剤／本剤投与群における緑内障の事象は軽度であり、本剤との因果関係が否定できないと判断された。 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした本剤の臨床試験*では、コントロール不良の高眼圧症を有する患者（抗緑内障薬による治療を行っても眼圧が25 mmHg以上の場合）又は無作為化前90日以内に眼内手術の既往を有する患者を除外した。 眼圧の急激な上昇は、硝子体内注射による閉鎖空間の容量の急激な増加に直接起因するものであり、VEGF阻害薬硝子体内療法後の持続的な眼圧上昇の機序はあまり解明されていない。眼圧上昇は大部分が一過性で、短期的であり、軽度～中等度で、アフリベルセプト硝子体内投与に関連しており、眼圧降下薬の併用の有無にかかわらず自然に回復する¹⁾。しかし、まれではあるが、手術を要する重度の眼圧上昇や慢性的な眼圧上昇も報告されている²⁾。 また、先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）³⁾において眼圧上昇が重要な特定されたリスクとされていることから、本剤についても同様とした。 * 本剤の効能又は効果は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、糖尿病黄斑浮腫である。 1) i. Levin AM, Chaya CJ, Kahook MY, Wirosko BM. Intraocular Pressure Elevation Following Intravitreal Anti-VEGF Injections: Short- and Long-term Considerations. J Glaucoma. 2021; 30(12): 1019-26 2) Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E, Rodallec T, Adam R, Laplace O, et al. Late and sustained intraocular pressure elevation related to intravitreal anti-VEGF injections: Cases requiring filtering surgery. Journal Français d'Ophtalmologie. 2018; 41(8): e329-e40. 3) アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書 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] 通常の医薬品安全性監視活動により、安全性監視活動として製造販売後における眼圧上昇の発現状況をより深く理解するため。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、必要に応じて過去の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、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。 [選択理由] 臨床試験における眼圧上昇の発現増加に関する情報及び添付文書に記載されている注意を医療関係者及び患者に対し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： 本剤の第Ⅲ相比較試験（SB15-3001試験）で、試験眼において2例（0.4%）に2件の網膜裂孔が報告された。いずれの事象も移行期で報告され、1件は本剤／本剤投与群で、もう1件は先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）／本剤投与群で認められた。1件は軽度、もう1件は中等度であった。いずれの事象も、本剤又は

	硝子体内注射手技との因果関係はなしと判断された。 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。 また、網膜裂孔及び網膜剥離は、国内外における先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）*の臨床試験及び国内製造販売後に認められ、重要な特定されたリスクとされていることから、本剤についても同様とした。 *アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書
	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] 通常の医薬品安全性監視活動により、網膜裂孔及び網膜剥離に関する包括的な情報を評価するため。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、必要に応じて過去の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、添付文書の「重要な副作用」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： 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、白内障手術が必要となる可能性が考えられる。 また、外傷性白内障は、先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）*の重要な特定されたリスクとされていることから本剤についても同様とした。 *アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書

	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] 製造販売後における外傷性白内障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）阻害作用を有しており、硝子体内注射されるが、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¹⁾。 第 III 相比較試験（SB15-3001 試験）において、本剤群での発現状況は心脳血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、血管死）の有無にかかわらず、動脈血栓塞栓性イベントの可能性のある有害事象を含む、6 被験者（2.7%）で 7 件の有害事象が発生した。 また、動脈血栓塞栓事象は、先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）*の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤についても同様とした。 *アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書 1) Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer. 2007;96:1788–1795.

	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] 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： ウサギを用いた先行バイオ医薬品の胚・胎児毒性試験（3～60 mg/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（0.1～1 mg/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¹⁾。 海外臨床試験及び製造販売後臨床試験においてアフリベルセプトの妊娠症例が報告されている²⁾。 また、胚・胎児毒性は、先行バイオ医薬品（アイリーア硝子体内注射液40 mg/mL）¹⁾の重要な潜在的リスクとされていることから、本剤についても同様とした。 1) アイリーア硝子体内注射液40 mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書 2) European Medicines Agency. Eylea: EPAR-Risk-management-plan. Accessed on: Aug 08, 2023.
	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、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] アフリベルセプトの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	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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： 安全性に関する自発報告、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。（国際誕生日から1年ごと）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

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
該当なし

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

通常の実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（国際誕生日から1年ごと）
追加の実薬品安全性監視活動
該当なし

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

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
該当なし