

**ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL に係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティス ファーマ株式会社

ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mLに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL	有効成分	プロルシズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	871319
提出年月日		令和5年12月19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	眼以外の動脈血栓塞栓事象	なし
眼内炎		
眼圧上昇		
網膜色素上皮裂孔		
網膜剥離及び網膜裂孔		
網膜血管炎及び網膜血管閉塞		
網膜動脈塞栓事象		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
特定使用成績調査 (CRTH258A1401)
特定使用成績調査 (CRTH258B1401)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
医療従事者向け資材 (ベオビュを適正にご使用いただくために) の作成・配布
患者向け資材 (ベオビュによる治療を受ける患者さまへ) の作成・配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年3月25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：8年（2020年3月25日～2028年3月24日） 糖尿病黄斑浮腫：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の再審査期間の残余期間	承認番号	30200AMX00429000
国際誕生日	2019年10月7日		
販売名	ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL		
有効成分	ブロールシズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1キット（0.165 mL）中の含有量：ブロールシズマブ（遺伝子組換え） 19.8 mg 剤型：注射液		
用法及び用量	<p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性：</p> <p>ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として6 mg（0.05 mL）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>糖尿病黄斑浮腫：</p> <p>ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として6 mg（0.05 mL）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>		
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		

	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	令和4年6月20日に、糖尿病黄斑浮腫の効能・効果を追加する承認事項一部変更承認取得。

変更の履歴	
前回提出日：	2023年6月15日
変更内容の概要：	「4. リスク最小化計画の概要」追加のリスク最小化活動の医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）に電子添文の改訂箇所を反映，市販直後調査中及び適応追加の表示削除
変更理由：	電子添文改訂及び市販直後調査（適応症：糖尿病黄斑浮腫）終了のため

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	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした臨床試験で、眼内炎症（ぶどう膜炎等）はコントロール群のアフリベルセプトと比べ本剤に多く観察され、発現した眼の有害事象の中で両群間の発現頻度の違いが最も顕著であった。特に RTH258-C001 試験（C001 試験）ではその違いがより顕著であった。</p> <p>C001 試験及び RTH258-C002 試験（C002 試験）の併合解析（長期投与）では、眼内炎症の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 4.4%（32/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.8%（6/729 例）であった。ほとんどの眼内炎症は、治療開始後 6 ヶ月間に報告された。また、ほとんどの眼内炎症は軽度から中等度であり、ほとんどの被験者が後遺症を伴うことなく回復した。2 年目以降の新たな眼内炎症の発現は、治療群間で違いはなかった。</p> <p>C001 試験では、眼内炎症^{※1}は日本人被験者に多く発現していた〔日本人被験者：11.7%（7/60 例）、日本人以外の被験者：4.7%（14/300 例）〕。しかし、日本人で発現した眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどの被験者は、本薬の休薬、又は併用療法により回復し、本薬の投与継続が可能であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした RTH258B2301 試験（B2301 試験）及び RTH258B2302 試験（B2302 試験）の併合解析（52 週）での眼内炎症^{※2}の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 2.7%（10/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 1.1%（4/368 例）であった。</p> <p>一般に、眼内炎症は重症化すると失明に至る可能性があり、以上の結果を踏まえて製造販売後の情報収集にて本リスクの特徴をより明らかにする必要があると考えたため、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>※1：「眼内炎症」は、以下に示す検索語（MedDRA/J ver. 20.1 基本語）に基づき集計した。 前房内細胞、前房のフィブリン、前房のフレア、前房の炎症、房水のフィブリン、脈絡網膜炎、脈絡膜炎、コーガン症候群、毛様体膜、毛様体炎、眼内感染、眼の炎症、前房蓄膿、特発性眼窩炎症、感染性ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜後面沈着物、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、眼類天疱瘡、眼血管炎、皮膚粘膜眼症候群、眼呼吸器症候群、新生児眼炎、視神経炎、網膜血管炎、網膜炎、中毒性前眼部症候群、尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、ぶどう膜炎、ぶどう膜炎－緑内障－前房出血症候群、ウイルス性角膜ぶどう膜炎、ウイルス性ぶどう膜炎、硝子体膿瘍、硝子体ヘイズ、硝子体炎、フォークト・小柳・原田症候群</p> <p>※2：「眼内炎症」は、以下に示す検索語（MedDRA/J ver. 23.1 基本語）に基づき集計した。</p>

	<p>前房内細胞，前房のフィブリン，前房のフレア，前房の炎症，房水のフィブリン，脈絡網膜炎，脈絡膜炎，コーガン症候群，毛様体膜，毛様体炎，眼の炎症，前房蓄膿，特発性眼窩炎症，虹彩毛様体炎，虹彩炎，角膜後面沈着物，角膜ぶどう膜炎，壊死性網膜炎，非感染性脈絡網膜炎，非感染性網膜炎，眼類天疱瘡，眼血管炎，皮膚粘膜眼症候群，眼呼吸器症候群，視神経炎，乳頭炎，網膜血管炎，網膜炎，中毒性前眼部症候群，尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群，ぶどう膜炎，ぶどう膜炎－緑内障－前房出血症候群，硝子体ヘイズ，硝子体炎</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，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における眼内炎症の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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，電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布 2. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の眼内炎症に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し，適正使用に関する理解を促すため。また，眼内炎症に対する適切な処置の実施を促すため，臨床試験における眼内炎症の発現状況及び処置状況に関する情報を医療従事者に対して提供する。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し，速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより，本剤の適正使用につなげるため。</p>
<p>眼内炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に，硝子体内注射の合併症として感染性の眼内炎（Endophthalmitis）が報告されている。</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした本剤の臨床試験（承認用法用量外の3 mg 投与群も含む）において，本剤群で重篤な眼内炎が複数例認められており，治験薬と関連ありとされた事象も複数例で認められた。</p>

	<p>C001 試験及び C002 試験の併合解析（長期投与）では、眼内炎の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.7%（5/730 例），コントロール群（アフリベルセプト）で 0.1%（1/729 例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）での眼内炎の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.3%（1/368 例），コントロール群（アフリベルセプト）で 0.5%（2/368 例）であった。</p> <p>以上、眼内炎は重症化すると視力障害につながるおそれがあることより、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>なお、「眼内炎」は、以下に示す検索語（MedDRA/J ver. 23.1 基本語）に基づき集計した。</p> <p>カンジダ性眼内炎，眼内炎，真菌性眼内炎，全眼球炎，非感染性眼内炎，偽眼内炎</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における眼内炎の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布 2. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の眼内炎に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、眼内炎に対する適切な処置の実施を促すため、臨床試験における眼内炎の発現状況及び処置状況に関する情報を医療従事者に対して提供する。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。</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>一般に、硝子体内注射後に、硝子体内容量の増加に伴い眼圧が一過性に上昇する場合があります。</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした C001 試験及び C002 試験の併合解析（長期投与）では、眼圧上昇の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 3.8%（28/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 4.5%（33/729 例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）では、眼圧上昇の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 1.9%（7/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.8%（3/368 例）であった。</p> <p>以上、臨床試験成績の結果、眼圧が上昇すると視神経が障害されるおそれがあることより、重要な特定されたリスクに設定した。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における眼圧上昇の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の眼圧上昇に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。</p>
<p>網膜色素上皮裂孔</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、網膜色素上皮裂孔は、加齢黄斑変性症の進行により生じることが知られている。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした本剤の臨床試験（承認用法用量外の 3 mg 投与群も含む）において、本剤群で治験薬と関連ありとされた重篤な網膜色素上皮裂孔が複数例認められた。</p>

	<p>C001試験及びC002試験の併合解析（長期投与）では、網膜色素上皮裂孔の発現頻度は、本剤6mg群で2.7%（20/730例）、コントロール群（アフリベルセプト）で1.1%（8/729例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象としたB2301試験及びB2302試験では、網膜色素上皮裂孔の発現はなかった。</p> <p>以上、網膜色素上皮裂孔は適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがあることより、重要な特定されたリスクに設定した。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における網膜色素上皮裂孔の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の網膜色素上皮裂孔に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。</p>
網膜剥離及び網膜裂孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔は、加齢や疾患の進行が主な原因となって引き起こされ、本剤投与によって発現の抑制効果が期待できる。一方で、硝子体内注射の合併症として、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔が起きる懸念がある。</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした本剤の臨床試験（承認用法用量外の3mg投与群も含む）において、本剤群で治験薬と関連ありとされた重篤な網膜剥離又は網膜裂孔が発現している。</p>

	<p>C001 試験及び C002 試験の併合解析（長期投与）では、網膜剥離及び網膜裂孔の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 1.6%（12/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 1.0%（7/729 例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）では、網膜剥離及び網膜裂孔の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.3%（1/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.5%（2/368 例）であった。</p> <p>以上、網膜剥離及び網膜裂孔は適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがあることより、重要な特定されたリスクに設定した。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における網膜剥離及び網膜裂孔の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の網膜剥離及び網膜裂孔に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。</p>
<p>網膜血管炎及び網膜血管閉塞</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外での製造販売後において、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の報告が集積された。これらの多くは眼内炎症の存在下で認められている。</p> <p>海外で実施された本剤の副作用の発現機序に関する BASICHR0049 試験で、本剤投与後に網膜血管及び/又は網膜血管閉塞を発現した中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性患者の血液検体を分析した結果、及び本剤投与中にみられた免疫原性と眼内炎症との</p>

	<p>関連性について蓄積されたデータより、本剤に対する免疫応答と網膜血管炎及び網膜血管閉塞との関連性が示された。</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした C001 試験及び C002 試験の併合解析（長期投与）では、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.8%（6/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.1%（1/729 例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）では、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.5%（2/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.3%（1/368 例）であった。</p> <p>網膜血管炎及び網膜血管閉塞は、失明を含む重度の視力低下に繋がるおそれがあるため、重要な特定されたリスクに設定した。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布 2. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の網膜血管炎及び網膜血管閉塞に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解及び注意喚起を促すため。</p> <p>副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。</p>
	<p>網膜動脈塞栓事象</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>がん患者に VEGF（血管内皮増殖因子）阻害剤を全身投与すると、動脈血栓塞栓関連事象（ATE）のリスクが増大することが知られている（Touyz et al 2018）。</p>

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした本剤の臨床試験（承認用法用量外の 3 mg 投与群も含む）において、本剤群で重篤かつ治験薬と関連ありとされた網膜動脈塞栓事象が複数例認められていた。

C001試験及びC002試験の併合解析（長期投与）では、網膜動脈塞栓事象の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.8%（6/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.1%（1/729 例）であった。

糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）では、網膜動脈塞栓事象の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 0.5%（2/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 0.3%（1/368 例）であった。

網膜動脈が閉塞した場合は重度の視力障害に繋がるおそれがあることより、以上の結果を踏まえて網膜動脈塞栓事象を重要な特定されたリスクに設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401）
 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401）

【選択理由】

製造販売後における網膜動脈塞栓事象の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布
 2. 患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布

【選択理由】

臨床試験及び製造販売後の網膜動脈塞栓事象に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。また、網膜動脈塞栓事象に対する適切な処置の実施を促すため、臨床試験における網膜動脈塞栓事象の発現状況及び処置状況に関する情報を医療従事者に対して提供する。

副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し、速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより、本剤の適正使用につなげるため。

重要な潜在的リスク

眼以外の動脈血栓塞栓事象

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>がん患者に VEGF 阻害剤を全身投与すると、動脈血栓塞栓関連事象（ATE）のリスクが増大することが知られている（Touyz et al 2018）。一方、AMD 患者に VEGF 阻害薬を硝子体内に投与した場合、ATE の発現頻度の一貫した上昇は報告されていない。</p> <p>中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象とした本剤の臨床試験（承認用法用量外の 3 mg 投与群も含む）において、本剤群で治験薬と関連ありとされた眼以外の動脈血栓塞栓事象が複数例認められており、このうち脳血管発作及び心筋虚血による死亡例が認められている。C001 試験及び C002 試験の併合解析（長期投与）では、眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 3.0%（22/730 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 4.1%（30/729 例）であった。</p> <p>糖尿病黄斑浮腫を対象とした B2301 試験及び B2302 試験の併合解析（52 週）では、眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現頻度は、本剤 6 mg 群で 3.3%（12/368 例）、コントロール群（アフリベルセプト）で 2.4%（9/368 例）であった。</p> <p>以上、重度の眼以外の動脈血栓塞栓事象は、生命予後に影響を与えることもあるため、重要な潜在的リスクに設定した。</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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（CRTH258A1401） 2. 特定使用成績調査（CRTH258B1401） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現割合等の発現状況等をより詳細に把握するため。</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、電子添文及び患者向医薬品ガイドを用いて注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後の眼以外の動脈血栓塞栓事象に関する情報を医療従事者及び患者に対して提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
なし	

引用文献

Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J (2018) Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies–focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens;12(6):409-425.

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： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験等により報告される有害事象症例等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（CRTH258A1401）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>眼内炎症，眼内炎，眼圧上昇，網膜色素上皮裂孔，網膜剥離及び網膜裂孔，網膜動脈塞栓事象，眼以外 of 動脈血栓塞栓事象，網膜血管炎及び網膜血管閉塞</p> <p>【目的】</p> <p>本剤が投与された中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う滲出性加齢黄斑変性（nAMD）患者を対象として，製造販売後 of 使用実態下における本剤投与後 52 週まで of 本剤 of 全身及び眼 of 安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">● 実施期間：2020 年 8 月より開始。登録期間 1 年 6 ヶ月（予定）● 目標症例数：300 例● 観察期間：本剤初回投与後 1 年間（52 週） <p>【実施計画 of 根拠】</p> <p>目標症例数</p> <p>臨床試験で日本人 of 本剤投与群に多く認められた重要な特定されたリスクである眼内炎症 of 発現割合に基づいて設定した。</p> <p>臨床試験（C001 試験，96 週）における日本人での被験眼 of 眼内炎症 of 有害事象 of 発現割合は本剤 6 mg 群で 11.7%（7/60 例）であり，またすべて of 眼内炎症は投与後 52 週以内に発現していた。この結果に基づき，11.7%を閾値として，母発現割合を閾値 of 1.5 倍（17.6%）と仮定し，本調査で得られる被験眼 of 眼内炎症 of 発現割合が臨床試験 of 結果を上回るか検討する。このとき，連続修正を行った正規近似法で有意水準片側 2.5%，検出力 80%と設定した場合，264 例が必要となる。</p> <p>以上から，除外症例等を考慮して目標症例数を 300 例と設定した。</p> <ul style="list-style-type: none">● 観察期間 <p>臨床試験で日本人 of 本剤投与群に多く認められた重要な特定されたリスクである眼内炎症 of 発現時期及び転帰時期に基づいて設定した。</p> <p>臨床試験（C001 試験，96 週） of 日本人における被験眼 of 眼内炎症 of 有害事象は，ほとんどの症例で 52 週以内に発現，回復していた。</p>

	<p>以上から、52 週の観察期間で眼内炎症の発現を確認し、転帰までの経過を追跡することが可能であると判断した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。 また、2022 年及び 2023 年に眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞の発現率等を集計解析し、中間報告書を作成する。本剤の市販後に眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞が報告されているが、実臨床下での発現率の情報は限られており、医療機関から求められている。そこで、本調査における本剤投与 3 ヶ月後及び 12 ヶ月後のデータが入力される 2022 年及び 2023 年に各事象の発現率等を集計解析し、本剤を納品している医療機関へ情報提供する。</p> <p>【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】 安全性定期報告ごとに、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否を検討する。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。
<p>特定使用成績調査（CRTH258B1401）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 眼内炎症、眼内炎、眼圧上昇、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜動脈塞栓事象、眼以外の動脈血栓塞栓事象、網膜血管炎及び網膜血管閉塞</p> <p>【目的】 本剤が投与された糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象として、製造販売後の使用実態下における本剤投与後 52 週までの本剤の全身及び眼の安全性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：2022 年 7 月より開始。登録期間 1 年（予定） ● 目標症例数：200 例 ● 観察期間：本剤初回投与後 1 年間（52 週） <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 目標症例数 nAMD を対象とした臨床試験（C001 試験、96 週）において日本人で多く認められた重要な特定されたリスクである眼内炎症は、市販後においても報告されている。また、

DME 患者を対象とした臨床試験（B2301 試験，52 週）においても日本人で発現が認められており，市販後の安全性を検討するうえでは重要な事象である。そのため，本事象に基づいて設定した。

臨床試験（B2301 試験，52 週）における本剤 6 mg 群の日本人 19 例で被験眼に発現した眼内炎症の有害事象は，ぶどう膜炎 1 名であった。この結果に基づき，仮に母発現割合が臨床試験の結果の 2 倍以上存在した場合であっても，安全性解析対象症例が 174 例あれば，連続修正を行った正規近似法で有意水準片側 2.5%，検出力 80%で臨床試験の結果（発現割合 5.3%）と比較可能となる。

以上から，除外症例等を考慮して目標症例数を 200 例と設定した。

- 観察期間

臨床試験（B2301 及び B2302 試験の 52 週時成績）の本剤投与群に認められた被験眼の眼内炎症の有害事象は，過半数の症例で投与後 28 週までに認められ，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった。また，眼内炎症の有害事象は，過半数の被験者で 52 週までに回復あるいは軽快していた。その他安全性検討事項についても，臨床試験での発現状況から長期投与によって発現割合が高まる傾向は認められていないため，1 年間の観察期間を設定することで安全性の検討が可能と考えた。

臨床試験（B2302 試験の 100 週時成績）で，52 週時以降に眼内炎症等の発現割合が高まる傾向が見られなかったことから，観察期間を 1 年間とすることが適切と考えた。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告及び実施計画書の規定に従い，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】

節目となる時期に，以下の内容を含めた，医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化計画の策定要否を検討する。
- 現状の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の内容の変更の要否を検討する。

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：眼内炎症，眼内炎，網膜血管炎及び網膜血管閉塞，網膜動脈塞栓事象</p> <p>【目的】 医療従事者に対し当該リスクに関する情報を提供し，適正使用に関する理解を促し，安全性の確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 医薬情報担当者が医療従事者に提供し，説明する。</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】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には，資材の改訂，追加の資材作成，提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：眼内炎症，眼内炎，眼圧上昇，網膜色素上皮裂孔，網膜剥離及び網膜裂孔，網膜血管炎及び網膜血管閉塞，網膜動脈塞栓事象</p> <p>【目的】 副作用の早期発見につながる自覚症状に注意し，速やかに医師へ連絡することについて患者の理解を促すことにより，本剤の適正使用につなげるため。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者から投与対象の患者に説明し，提供する。医療従事者には，医薬情報担当者が提供，説明し，資材の活用を依頼する。</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】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には，資材の改訂，追加の資材作成，提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</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，外国措置報告，臨床試験等より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
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（適応症：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済 （2021年1月提出）
特定使用成績調査（CRTH258A1401）	300例	安全性定期報告時	2020年8月より開始	安全性定期報告時
市販直後調査（適応症：糖尿病黄斑浮腫）	該当せず	承認から6ヵ月後	終了	作成済 （2023年1月提出）
特定使用成績調査（CRTH258B1401）	200例	安全性定期報告時	2022年7月より開始	安全性定期報告時

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		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
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（適応症：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性）	<ul style="list-style-type: none"> 実施期間：販売開始6ヵ月間 評価及び報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に実施の予定 	終了

医療従事者向け資材（ベオビュを適正にご使用いただくために）の作成・配布	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告書提出時 ● 電子添文改訂時 	実施中
患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布	<ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告書提出時 ● 電子添文改訂時 	実施中
市販直後調査による情報提供（適応症：糖尿病黄斑浮腫）	<ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：承認から6ヵ月間 ● 評価及び報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内に実施の予定 	終了