

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

眼科用VEGF/Ang-2阻害剤
抗VEGF/抗Ang-2ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
ファリシマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

バビースモ[®] 硝子体内注射液 120mg/mL

VABYSMO[®] solution for Intravitreal Injection

剤形	注射液（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 バイアル ^注 （0.24mL）中 ファリシマブ（遺伝子組換え）28.8mg 注）本剤は、過量充填している 1 回投与量（0.05mL）中 ファリシマブ（遺伝子組換え）6.00mg
一般名	和名：ファリシマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Faricimab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年3月28日 薬価基準収載年月日：2022年5月25日 販売開始年月日：2022年5月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2024 年 3 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	3	3. 用法及び用量	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 ...	4	5. 臨床成績.....	16
6. RMP の概要	4		
		VI. 薬効薬理に関する項目	
II. 名称に関する項目		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群... 48	
1. 販売名	5	2. 薬理作用.....	48
2. 一般名	5		
3. 構造式又は示性式.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量.....	6	1. 血中濃度の推移.....	52
5. 化学名（命名法）又は本質	6	2. 薬物速度論的パラメータ	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	7	3. 母集団（ポピュレーション）解析	54
		4. 吸収	55
III. 有効成分に関する項目		5. 分布	57
1. 物理化学的性質	8	6. 代謝.....	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ...	8	7. 排泄	58
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8	8. トランスポーターに関する情報.....	58
		9. 透析等による除去率.....	58
IV. 製剤に関する項目		10. 特定の背景を有する患者.....	58
1. 剤形	9	11. その他	58
2. 製剤の組成.....	9		
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 力価	9	1. 警告内容とその理由.....	59
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10	2. 禁忌内容とその理由.....	59
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 59	
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 59	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ...	10	5. 重要な基本的注意とその理由	59
9. 溶出性.....	10	6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 60	
10. 容器・包装	10	7. 相互作用.....	62
11. 別途提供される資材類	11	8. 副作用	62
12. その他	11	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	67
		10. 過量投与	67
		11. 適用上の注意	67
		12. その他の注意	68

IX. 非臨床試験に関する項目	X I. 文献
1. 薬理試験 69	1. 引用文献..... 75
2. 毒性試験 69	2. その他の参考文献 76
X. 管理的事項に関する項目	X II. 参考資料
1. 規制区分 73	1. 主な外国での発売状況..... 77
2. 有効期間 73	2. 海外における臨床支援情報..... 78
3. 包装状態での貯法..... 73	
4. 取扱い上の注意 73	X III. 備考
5. 患者向け資材 73	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 80
6. 同一成分・同効薬..... 73	2. その他の関連資料 80
7. 国際誕生年月日 73	
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日... 73	
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容 73	
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容..... 74	
11. 再審査期間 74	
12. 投薬期間制限に関する情報..... 74	
13. 各種コード 74	
14. 保険給付上の注意 74	

略 語 表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AH	aqueous humor	房水
Ang-1, 2	angiopoietin-1, 2	アンジオポエチン-1, 2
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
AUC _{0-28d}	area under the concentration-time curve from Time 0 to 28 days	投与後0日から28日までの薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the concentration-time curve from Time 0 to infinity	投与後0時間から無限時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum observed serum/plasma concentration	最高血清/血漿中薬物濃度
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
DLE	dose-limiting events	用量制限有害事象
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	糖尿病網膜症の重症度スコア
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
Fab	fragment antigen binding	抗原結合フラグメント
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性Fc受容体
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HRVO	hemiretinal vein occlusion	半側網膜静脈閉塞症
HUVEC	human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICGA	indocyanine green angiography	インドシアニングリーン蛍光眼底造影
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
ITC	isothermal microcalorimetry	等温マイクロカロリメトリー
ITT	intent-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内
IVT	intravitreal	硝子体内

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
k	plasma elimination rate constant	血漿からの消失速度定数
k _{AH}	AH elimination rate constant	房水からの消失速度定数
K _D	dissociation constant	解離定数
k _{VH}	VH elimination rate constant	硝子体からの消失速度定数
LLD	low luminance deficit	低輝度条件下での視力低下
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PT	previously treated patients	既治療患者
PTI	personalized treatment interval	—
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
Q8W	every 8 weeks	8週間隔
Q12W	every 12 weeks	12週間隔
Q16W	every 16 weeks	16週間隔
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層撮影
SS-OCT	swept-source optical coherence tomography	波長掃引型光干渉断層撮影
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	—
T _{max}	time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TN	treatment-naïve patients	未治療患者
V _c	distribution volume of the plasma compartment	血漿コンパートメントの分布容積
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子A
VH	vitreous humor	硝子体
V _{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態における分布容積
wAMD	wet age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

バビースモ硝子体内注射液（以下、本剤）〔一般名：ファリシマブ（遺伝子組換え）〕は、E. ホフマン・ラ・ロシュ社（以下、ロシュ社）により創製された、血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A：VEGF-A）及びアンジオポエチン（angiopoietin）-2（Ang-2）に選択的に結合する眼科領域初のヒト化二重特異性免疫グロブリン G（IgG）1 抗体である。

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration：nAMD、別名：滲出型加齢黄斑変性：wet age-related macular degeneration：wAMD）は、黄斑部に発生する脈絡膜からの異常血管が伸長することにより、網膜外層に滲出液、血液等が漏出し、網膜浮腫や網膜下の滲出液貯留が生じて視力障害又は失明に至る疾患である。また、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema：DME）は糖尿病網膜症の合併症であり、網膜における血管透過性亢進に伴い血漿成分が漏出し、黄斑部に浮腫が起こることで、視力障害又は失明に至る疾患である。両疾患ともに、炎症、血管の透過性亢進に伴う滲出性変化や黄斑浮腫、周皮細胞（ペリサイト）の脱落などによる血管の不安定化が生じており、これらの病態には VEGF-A 経路に加え、Ang-2/tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2（Tie-2）経路の関与が考えられている¹⁾。

これらの病態にかかわる VEGF-A と Ang-2 を同時に阻害する本剤は、nAMD 及び DME の治療における有効性が期待され、海外ではロシュ社、日本では中外製薬株式会社によって臨床開発が行われた。その結果、nAMD に対しては、アフリベルセプト投与群を対照とした 2 つの第Ⅲ相二重遮蔽ランダム化試験（GR40306 試験〔TENAYA 試験〕²⁾及び GR40844 試験〔LUCERNE 試験〕³⁾ ⁴⁾において、本剤投与群の有効性及び安全性が検討された。また、DME に対しては、アフリベルセプト投与群を対照とした 2 つの第Ⅲ相二重遮蔽ランダム化試験（GR40349 試験〔YOSEMITE 試験〕⁵⁾及び GR40398 試験〔RHINE 試験〕⁶⁾ ⁷⁾において、本剤 PTI（personalized treatment interval）投与群での最長 16 週間隔投与の有効性及び安全性が検討された。これらの結果を基に、2022 年 3 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」の効能又は効果で承認された。なお、米国では 2022 年 1 月に「新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」の適応で承認された。

網膜静脈閉塞症（retinal vein occlusion：RVO）は、網膜静脈が血栓で閉塞することにより生じる疾患^{*1}である。網膜静脈の閉塞によって網膜毛細血管圧が上昇し黄斑部に浮腫が起きた場合、視力障害を来す。また、網膜静脈分枝閉塞症（branch retinal vein occlusion：BRVO）では網膜に、網膜中心静脈閉塞症（central retinal vein occlusion：CRVO）や CRVO の特殊例である半側網膜静脈閉塞症（hemi-retinal vein occlusion：HRVO）では虹彩や隅角に、新生血管が生じることがある。RVO に伴う黄斑浮腫患者でも眼内において Ang-2 及び VEGF-A 濃度の上昇が報告されている^{8,9)}。

BRVO に伴う黄斑浮腫患者（GR41984 試験〔BALATON 試験〕¹⁰⁾）及び CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者（GR41986 試験〔COMINO 試験〕¹¹⁾）を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽ランダム化試験において、本剤の有効性及び安全性が検討された。これらの結果を基に、2024 年 3 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能又は効果が追加承認された。なお、米国では 2023 年 10 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の適応で追加承認された。

*1 The Royal College of Ophthalmologists. RVO Guidelines 2022, 2022.

<https://www.rcophth.ac.uk/resources-listing/retinal-vein-occlusion-rvo-guidelines/> [2024 年 3 月 26 日閲覧]

2. 製品の治療学的特性

1. 血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（Ang-2）に対するヒト化二重特異性モノクローナル IgG1 抗体であり、眼科領域初のバイスペシフィック抗体である。（「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照）
2. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）、糖尿病黄斑浮腫（DME）及び網膜

静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫における病的血管新生や血管透過性亢進を引き起こす VEGF-A に加え、血管不安定化シグナルとして働く Ang-2 を同時に阻害し、血管を安定化させることで効果を発揮すると考えられる。

（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）

3. nAMD^{注1}、DME^{注2}は、通常、16週ごとに1回の硝子体内投与が可能である。RVO^{注3}は4週以上あけて硝子体内投与する。

注1：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する国内承認用法及び用量

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4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。

注2：糖尿病黄斑浮腫に対する国内承認用法及び用量

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16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、4週以上あけること。

注3：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する国内承認用法及び用量

ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり 6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、4週以上あけること。

（「V-3. 用法及び用量」参照）

- 4-1. nAMD 患者において、40/44/48週時の平均最高矯正視力（best corrected visual acuity：BCVA）スコアのベースラインからの変化量平均値〔主要評価項目（検証的な解析項目）〕について、本剤最長16週間隔固定投与群のアフリベルセプト8週間隔投与群に対する非劣性が検証された（国際共同第Ⅲ相試験：TENAYA試験）。

本剤最長16週間隔固定投与^{※1}群 5.8文字 vs アフリベルセプト8週間隔投与群 5.1文字〔両投与群の差（95%信頼区間）：0.7（-1.1, 2.5）文字〕であった（非劣性マージン：-4文字）。

※1 対象患者は、本剤最長16週間隔固定投与群又はアフリベルセプト8週間隔投与群のいずれかに1：1の割合でランダム化された。本剤は、4週ごとに1回、連続4回硝子体内投与後、投与20及び24週時の疾患活動性評価に基づき、8週、12週又は16週のいずれかの間隔で固定投与した。アフリベルセプトは4週ごとに連続3回硝子体内投与後、8週間隔で固定投与した。

（「V-5（4）1）①国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40306試験〔TENAYA試験〕：日本人及び外国人データ）」参照）

- 4-2. DME 患者において、48/52/56週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値〔主要評価項目（検証的な解析項目）〕について、本剤最長16週間隔の Personalized Treatment Interval（以下、PTI）投与群のアフリベルセプト8週間隔投与群に対する非劣性が検証された（国際共同第Ⅲ相試験：YOSEMITE試験）。

本剤 PTI 投与^{※2}群 11.6文字 vs アフリベルセプト8週間隔投与群 10.9文字〔両投与群の差（97.5%信頼区間）：0.7（-1.1, 2.5）文字〕であった（非劣性マージン：-4文字）。

※2 対象患者は、本剤8週間隔投与群、本剤PTI投与群又はアフリベルセプト8週間隔投与群のいずれかに1：1：1の割合でランダム化された。本剤PTI投与群は、本剤を4週ごとに1回、連続4回硝子体内投与後、個々の患者における中心領域網膜厚（CST）の相対的変化量及びBCVAスコアの絶対的変化量に基づき、最短4週間隔、最長16週間隔で、4週又は8週単位で薬剤投与来院時に投与間隔を調整した。アフリベルセプトは、4週ごとに連続5回硝子体内投与後、8週間隔で固定投与した。

(「V-5 (4) 1) ③国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]: 日本人及び外国人データ)」参照)

※特性 4-2 の臨床成績には、承認用法及び用量と異なる用法及び用量を使用した症例が含まれる。

4-3. BRVO に伴う黄斑浮腫患者 (国際共同第Ⅲ相試験: BALATON 試験) 及び CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者 (国際共同第Ⅲ相試験: COMINO 試験) において、24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値 [主要評価項目 (検証的な解析項目)] について、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検証された。本剤投与群 vs アフリベルセプト投与群^{※3} [両投与群の差 (95%信頼区間)] は、BRVO に伴う黄斑浮腫患者で 16.9 文字 vs 17.5 文字 [-0.6 (-2.2, 1.1)]、CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者で 16.9 文字 vs 17.3 文字 [-0.4 (-2.5, 1.6)] であった (非劣性マージン: -4 文字)。

※3 対象患者は、本剤投与群又はアフリベルセプト投与群のいずれかに 1:1 の割合でランダム化された。本剤及びアフリベルセプトは 4 週ごとに連続 6 回硝子体内投与後、24 週日以降は両投与群ともに本剤を PTI 投与した。

(「V-5 (4) 1) ⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41984 試験 [BALATON 試験]: 日本人及び外国人データ) 及び⑥国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41986 試験 [COMINO 試験]: 日本人及び外国人データ)」参照)

5. 重大な副作用として、眼障害 [眼内炎症 (ぶどう膜炎、硝子体炎等) (1.2%)、網膜色素上皮裂孔 (0.2%)、眼内炎 (頻度不明)、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔 (頻度不明)] 及び脳卒中 (0.3%) があらわれることがある。

主な副作用は、眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感、結膜出血、白内障、硝子体剥離、眼充血、霧視、視力低下であった。

詳細については、電子化された添付文書の副作用の項及び各臨床試験成績の項の安全性の結果を参照すること。

(「Ⅷ-8. 副作用」参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料: ・バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 適正使用ガイド 患者向け資料: ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ加齢黄斑変性 治療の手帳 ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ糖尿病黄斑浮腫 治療の手帳 ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ網膜静脈閉塞症 治療の手帳 (「XIII-2. その他の関連資料」参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

ただし、下記参照のこと。

【8. 重要な基本的注意（抜粋）】

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
感染性眼内炎	動脈血栓塞栓事象	該当なし
眼内炎症		
裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔		
網膜色素上皮裂孔（nAMD）		
眼圧上昇		
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

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ nAMD 患者及び DME 患者を対象とした一般使用成績調査 ・ PCV 患者を対象としたファリシマブの有効性及び安全性を評価する多施設共同非遮蔽単群試験（MR43808 試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・ 患者向け資材（患者手帳）の作成と配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

バビースモ[®]硝子体内注射液 120mg/mL

(2) 洋名

VABYSMO[®] solution for Intravitreal Injection 120mg/mL

(3) 名称の由来

VEGF-A、Angiopoietin-2、Bispecific、Molecule に由来する。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ファリシマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Faricimab (Genetical Recombination) (JAN)

faricimab (r-INN)

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab

3. 構造式又は示性式

453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖 ($\gamma 1$ - κ 鎖) 1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖 (λ - γ 鎖) 1 本で構成される糖タンパク質

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS	LSASVGDRVT	ITCSASQDIS	NYLNWYQQKP	GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS	RFSGSGSGTD	FTLTISLQP	EDFATYYCQQ	YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV	SVAPGQTARI	TCGGNIGSK	SVHWYQQKPG	QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER	FSGSNGNTA	TLTISRVEAG	DEADYYCQVW	DSSSDHWVFG
GGTKLTVLSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	DYFPEPVTVS
WNSGALTSQV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	YICNVNHKPS
NTKVDKKVEP	KSC			

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGYDFT	HYGMNWRQA	PGKLEWVGW
INTYTGPEPTY	AADFRRRFTF	SLDTSKSTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF	DVWGQGTTLVT	VSSASTKGPS	VFPLAPSSKS	TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV	TVSWNSGALT	SGVHTFPAVL	QSSGLYSLSS	VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH	KPSNTKVDKK	VEPKSCDKTH	TCPPCPAPEA	AGGPSVFLFP
PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV	HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK	TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC	RDELTKNQVS	LWCLVKGFYP	SDIAVEWESN	GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF	FLYSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN	AYTQKSLSL
PGK				

抗 Ang2-H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	GYMHWRQA	PGGLEWMGW
INPNSGGTNY	AQKFQGRVTM	TRDTSISTAY	MELSRLRSD	TAVYYCARSP
NPYYYDSSGY	YYPGAFDIWG	QGTMTVSSA	SVAAPSVFIF	PPSDEQLKSG
TASVCLLNN	FYPREAKVQW	KVDNALQSGN	SQESVTEQDS	KDSTYSLSST
LTLISKADYEK	HKVYACEVTH	QGLSSPVTKS	FNRGECDKTH	TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP	PKPKDTLMAS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE	QYNSTYRVVS	VLTVLAQDWL	NGKEYKCKVS	NKALGAPIEK
TISKAKGQPR	EPQVCTLPPS	RDELTKNQVS	LSCAVKGFYP	SDIAVEWESN
GQPENNYKTT	PPVLDSDGSF	FLVSKLTVDK	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN
AYTQKSLSL	PGK			

抗 Ang2-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；抗 VEGF-A-H 鎖 N303、抗 Ang2-H 鎖 N313：糖鎖結合；抗 VEGF-A-H 鎖 K453、抗 Ang2-H 鎖 K463：部分的プロセシング
 抗 VEGF-A-L 鎖 C214 - 抗 VEGF-A-H 鎖 C226、抗 Ang2-L 鎖 C213 - 抗 Ang2-H 鎖 C236、
 抗 VEGF-A-H 鎖 C232 - 抗 Ang2-H 鎖 C242、抗 VEGF-A-H 鎖 C235 - 抗 Ang2-H 鎖 C245、
 抗 VEGF-A-H 鎖 C360-抗 Ang2-H 鎖 C365：ジスルフィド結合

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₅₀₆H₉₉₆₂N₁₇₂₄O₂₀₄₁S₄₅

分子量：約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) 抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン 2 (Ang2) 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の 240、241、259、316、335、360、372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の 250、251、269、326、

345、365、382、384、423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Ser、Ala、Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは 453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖 (γ 1 鎖) 1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖 (κ 鎖) 1 本、463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖 (γ 1- κ 鎖) 1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖 (λ - γ 鎖) 1 本で構成される糖タンパク質 (分子量約 149,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別 名 : VA2、RG7716

記号番号 : RO6867461

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～帯褐黄色の液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：5.4～5.7

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	-40℃	36 箇月	エチレン酢酸ビニル製容器	規格内
	-70℃	12 箇月	エチレン酢酸ビニル製容器	規格内
加速試験	5℃	6 箇月	エチレン酢酸ビニル製容器	不純物の増加が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験	40℃/75%RH	12 週	ポリプロピレン製容器	不純物の増加及び力価の低下が認められた。その他の項目においては変化なし。

試験項目：性状、pH、純度試験、定量、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法

定量法：タンパク質含量（紫外可視吸光度測定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤（バイアル）
- (2) 製剤の外観及び性状
無色～帯褐黄色の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.4～5.7
浸透圧比：0.9～1.3（生理食塩水に対する比）
- (5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体の有無：なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL
有効成分	1 バイアル ^{注1)} (0.24mL) 中 ファリシマブ（遺伝子組換え） ^{注2)} 28.8mg
	1 回投与量 (0.05mL) 中 ファリシマブ（遺伝子組換え） ^{注2)} 6.00mg
添加剤	1 バイアル (0.24mL) 中 L-ヒスチジン 744μg 塩化ナトリウム 351μg 精製白糖 13.2mg L-メチオニン 251μg ポリソルベート 20 96μg 注射用水 適量

注1) 本剤は、過量充填している。

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
分解物等

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5℃	30 箇月	ガラスバイアル	規格内
加速試験	25℃/60%RH	6 箇月	ガラスバイアル	6 箇月目で不純物の増加が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験	40℃/75%RH	8 週	ガラスバイアル	2 週目で不純物の増加及び 8 週目で力価の低下が認められた。その他の項目においては変化なし。
苛酷試験（光）	総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外照射エネルギー 200W・h/m ² 以上		紙函包装無しのガラスバイアル（ラベル無し）	不純物の増加と力価の低下が認められた。その他の項目においては変化なし。

試験項目：性状、pH、純度試験、定量、力価等

調製時の安定性

本製剤を孔径 5µm のフィルター付きステンレス製採液針を用いてポリカーボネート製ならびにポリプロピレン製のシリンジ中に採液し、無菌のポリエチレン製の栓で打栓をした。遮光して 2～8℃で 24 時間保存し、更に散光下 30℃で 24 時間保存した後に、注射用ステンレス製針を用いて模擬投与試験を行った。

その結果、本製剤は試験した条件下で保存後も物理的及び化学的に安定であることが確認された。ただし、本製剤には抗菌性保存剤は含まれておらず、微生物学的観点から採液後は速やかに使用すること。

7. 調製法及び溶解後の安定性

「XⅢ－2. その他の関連資料」参照

【14. 適用上の注意（抜粋）】

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が 24 時間を超えないように使用すること。

14.1.2 振とうしないこと。

14.1.3 バイアル中に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しないこと。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

0.24 mL×1 バイアル（専用フィルター付き採液針 1 本添付）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

<バイアル>

キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

ゴム栓：ゴム

瓶：ガラス

<採液針>

採液針：ステンレス鋼

キャップ：ポリプロピレン

成形シート：ポリアミド、ポリエチレン

台紙：紙

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

〈解説〉

〈効能共通〉

5.1 本剤の治療開始においては、視力等の予後を考慮して本剤投与の可否を判断し、本剤による治療が必要ないと判断した場合は安易に投与しないこと。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者では、既に視機能の回復が見込めないことが多く、本剤による視力改善効果の期待が極めて低いと考えられるため、ベネフィット/リスクの観点から、本効能又は効果に関連する注意として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、4 週以上あけること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

本剤の nAMD 患者に対する用法及び用量は、nAMD 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（GR40306 試験 [TENAYA 試験] 及び GR40844 試験 [LUCERNE 試験]）に基づいて設定した。

第Ⅲ相臨床試験で用いられた本剤の用量 6.0mg/0.05mL は、眼球の容積を考慮すると、0.05mL を超える量を硝子体内に投与した際に一過性の眼圧上昇のリスクが高まる可能性があることから、容量としては既存の抗 VEGF 薬であるラニビズマブ、アフリベルセプト及びブロールシズマブと同じ容量である 0.05mL が望ましいこと、本剤の最大濃度が 120mg/mL であ

ること、及び投与方法が硝子体内注射であることを考慮して 6.0mg/0.05mL を本剤の最高用量とした。第Ⅰ相臨床試験 (BP28936 試験、JP39844 試験) では 6.0mg 硝子体内投与 (IVT 投与) 時の忍容性が確認された。また、第Ⅱ相臨床試験 (BP29647 試験) では、6.0mg を 4 週間隔 (Q4W) IVT 投与での有効性及び安全性が確認され、本剤の最短の投与間隔として Q4W は検討の余地があると考えられた。しかしながら、1 年間の Q4W 投与を行ったデータはなく Q4W での投与経験は限られていることから、GR40306 試験及び GR40844 試験に基づき、本剤の最短の投与間隔として Q8W を設定した。

さらに、BP29647 試験での房水中ファリシマブ濃度は、1.5mg Q4W に比べて 6.0mg Q4W 又は 8 週間隔 (Q8W) で 3~4 倍高かった [32 週時点における房水中濃度の平均値 (標準偏差: SD) は、それぞれ 6.81 (8.70) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=8)、24.3 (33.8) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=5)、29.2 (26.0) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=7)]。本剤の用量比例的な房水中薬物動態と曝露量・薬力学解析の結果から 6.0mg を選択した。

第Ⅱ相臨床試験 (BP29647 試験及び CR39521 試験) では、本剤 6.0mg を Q4W で連続 4 回投与後 (導入期)、長い投与間隔 [BP29647 試験: Q8W、CR39521 試験: 12 週間隔 (Q12W) 又は 16 週間隔 (Q16W)] で投与した結果、対照群であるラニビズマブ 0.5mg を Q4W で投与した群と比較して有効性に明らかな差異が認められず、また、より多い投与頻度である BP29647 試験の本剤 6.0mg を Q4W で投与した群と安全性に明らかな差異が認められなかった。これらの結果を踏まえ、第Ⅲ相臨床試験では導入期は本剤 6.0mg を Q4W で連続 4 回投与した後、維持期は個々の症状に応じて最も適切な投与間隔で投与できるよう Q8W、Q12W もしくは Q16W と設定した。

2 つの第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目である 40、44、48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群 (最長 Q16W) のアフリベルセプト投与群 (Q8W) に対する非劣性 (非劣性マージン: 95%CI の下限が -4 文字) が検証された [GR40306 試験: 両投与群の差 0.7 文字 (95%CI: -1.1, 2.5 文字)、GR40844 試験: 両投与群の差 0.0 文字 (95%CI: -1.7, 1.8 文字)]。48 週時点における本剤の投与間隔ごとの患者割合は、GR40306 試験及び GR40844 試験でそれぞれ Q16W が 45.7%及び 44.9%、Q12W が 34.0%及び 32.9%、Q8W が 20.3%及び 22.2%であった。

これらのことから、本剤の臨床推奨用量は 6.0mg、用法は GR40306 試験及び GR40844 試験の本剤投与群と同様に、4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回 (導入期) 投与後、維持期として 16 週ごとの投与を基本とするが、患者の症状に応じて投与間隔を決定することが適切であると考えた。

なお、導入期においては、GR40306 試験及び GR40844 試験において一部の患者集団では 16 週時と 12 週時で BCVA スコアのベースラインからの変化量が同程度であり、硝子体内投与に伴う患者の身体的・精神的負担を軽減する観点から、一部の患者では連続 4 回ではなく連続 3 回投与後に維持期に移行することも検討の余地があると考えた。しかしながら、12 週時より前の時点では、いずれの試験及び投与間隔群においても BCVA スコアの改善途中であることから、連続 2 回投与後に維持期に移行することは推奨されない。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

本剤の DME 患者に対する用法及び用量は、DME 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験] 及び GR40398 試験 [RHINE 試験]) に基づいて設定した。

第Ⅲ相臨床試験の用法及び用量の設定根拠は、DME 患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験 (BP30099 試験) で検討され、本剤 1.5mg 及び 6.0mg を Q4W で最大 6 回 IVT 投与した結果、BCVA スコア等が用量依存的に改善し、両投与群で安全性に明らかな差異が認められなかった。また、房水中ファリシマブ濃度は 1.5mg と比較して 6.0mg では 3~4 倍高かった [20 週時点における房水中濃度の平均値 (SD) は、それぞれ 4.88 (3.28) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=14)、17.5 (32.6) $\mu\text{g}/\text{mL}$ (n=24)]。これらのことから、第Ⅲ相臨床試験では投与頻度の軽減が期待される 6.0mg を選択した。さらに、本剤最終投与の 20 週時点以降 36 週時まで 16 週間の観察期間における疾患再活性化評価により、投与間隔を Q12W 又は Q16W とする可能性が示唆された。

第Ⅲ相臨床試験では、本剤 6.0mg を Q4W で連続 6 回 IVT 投与後、Q8W で継続する固定投与群 (Q8W 群) と、Q4W で連続 4 回 IVT 投与後に、中心領域網膜厚値 (CST) 及び BCVA ス

コアの変化に基づき個々の患者で投与間隔を4週間単位で徐々に延長、もしくは4週間/8週間単位で短縮することで調整し、Q4W、Q8W、Q12W又はQ16Wのいずれかで投与するPTI投与群を設定した。その結果、主要評価項目である48、52、56週時の平均BCVAスコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群(Q8W)に対する非劣性(非劣性マージン:97.5%CIの下限が-4文字)が検証された[GR40349試験:本剤固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ-0.2文字(97.5%CI:-2.0, 1.6文字)及び0.7文字(97.5%CI:-1.1, 2.5文字)、GR40398試験:本剤固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ1.5文字(97.5%CI:-0.1, 3.2文字)及び0.5文字(97.5%CI:-1.1, 2.1文字)]。52週時点におけるPTI投与群の本剤の投与間隔ごとの患者割合は、GR40349試験及びGR40398試験でそれぞれQ16Wが52.8%及び51.0%、Q12Wが21.0%及び20.1%、Q8Wが15.4%及び15.6%、Q4Wが10.8%及び13.3%であった。

以上の結果から、DME患者に対する本剤の推奨用法及び用量はPTI投与群と同様に、6.0mgを4週ごとに1回、通常、連続4回IVT投与後、投与間隔を徐々に延長し、通常、16週ごとに1回IVT投与とし、患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節するが、最短の投与間隔は4週とすることが適切と考えられた。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

本剤のRVOに伴う黄斑浮腫患者に対する用法及び用量は、BRVO患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(GR41984試験[BALATON試験])及びCRVO又はHRVO患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(GR41986試験[COMINO試験])に基づいて設定した。

臨床試験における用量は、DME患者とRVOに伴う黄斑浮腫の患者では、黄斑浮腫及び視力低下の病態生理が類似していることから、DME患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(BP30099試験)に基づき、GR41984試験及びGR41986試験における本剤の用量を6.0mgに設定した。

臨床試験における用法は、GR41984試験及びGR41986試験では、本剤6.0mgをQ4Wで6回IVT投与とした。また、両試験の24週時から68週時までは、患者ごとに調整されたPTIレジメン(Q4W、Q8W、Q12W又はQ16W)に従って投与した。PTIレジメンは、個々の患者の視力を回復させると同時に、IVT投与の回数を患者ごとに調整し、治療の負担を抑えることを目的とした。

主要評価項目を24週時のBCVAスコアのベースラインからの変化量平均値として検討した結果、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検証された。また、投与開始初期にBCVAスコアがベースラインから10文字以上改善した本剤投与群の患者において、連続3回の評価で前後の来院時のBCVAの変化が30%以内であった来院を視力が維持されたと判断したところ、それぞれ8週時点で43.0%及び41.3%、12週時点で17.0%及び22.2%、16週時点で11.7%及び11.9%が視力維持を示しており、本剤の必要な投与回数は、個々の患者ごとに異なっていた。したがって、本剤の申請用量は6.0mg、用法は本剤の投与開始初期には4週間に1回の投与を継続することが推奨されるが、連続投与の回数是一律連続6回と規定するのではなく、患者ごとに判断することが適切と考えられた。

以上の結果から、RVOに伴う黄斑浮腫患者に対する本剤の推奨用法及び用量は、6.0mg(0.05mL)をIVT投与し、投与間隔は、4週以上あけることが適切とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

7.2 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づき連続3回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 週又は 12 週とすること等を考慮すること。
[17.1.1、17.1.2 参照]

〈糖尿病黄斑浮腫〉

- 7.3 投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、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 4 週、8 週又は 12 週とすること等を考慮すること。[17.1.3、17.1.4 参照]

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

- 7.4 4 週ごとに 1 回投与で開始した後、治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、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、投与間隔を短縮すること等を考慮すること。[17.1.5、17.1.6 参照]

〈解説〉

〈効能共通〉

- 7.1 nAMD に対する第Ⅲ相臨床試験 (GR40306 試験 [TENAYA 試験] 及び GR40844 試験 [LUCERNE 試験]) 及び DME に対する第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験] 及び GR40398 試験 [RHINE 試験]) において、両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、類薬と同様に注意喚起すべく設定した。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

- 7.2 導入期の用法について、nAMD に対する第Ⅲ相臨床試験 (GR40306 試験及び GR40844 試験) は Q4W で連続 4 回投与することが規定されていたことから、用法及び用量においても Q4W で連続 4 回とすることが推奨されるものの、当該試験における BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移、BCVA スコアが最良値に達するまでの期間及び硝子体内注射による患者の身体的・精神的な負担を踏まえ、患者の疾患状態により、より少ない連続投与回数 (3 回) とすることを考慮することとした。

また、維持期においては、GR40306 試験及び GR40844 試験でそれぞれ、45.7%及び 44.9% の患者が 48 週時点まで Q16W を維持したが、投与間隔は患者の疾患状態により適宜調節することが適切であると考えられたため、投与間隔を Q8W 又は Q12W とすることも考慮することとした。なお、患者の症状により Q16W を超える長期の投与間隔で有効性を維持できる可能性があることから、投与間隔の上限は設けていない。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

- 7.3 DME に対する第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験及び GR40398 試験) において、本剤 PTI 投与群で投与間隔の調節を開始する CST の閾値 (325 μ m 未満) を達成した時点は、4 週時点がそれぞれ 40.6% (127/313 例) 及び 42.0% (134/319 例)、8 週時点がそれぞれ 13.4% (42/313 例) 及び 16.6% (53/319 例)、12 週時点がそれぞれ 14.4% (45/313 例) 及び 7.8% (25/319 例) であり、多くの患者で 12 週時点までに CST の値が 325 μ m 未満に達成していた。さらに、本剤 PTI 投与群における CST の閾値を達成した時点別の BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移は、4 週時以降は比較的緩やかな改善が認められており、16 週時より前にプラトーとなっている集団も存在した。これらの試験成績から、本剤 PTI 投与群と同様に用法及び用量においては Q4W で連続 4 回とすることが推奨されるものの、患者によっては初期治療が 4 回よりも少ない連続投与回数でも投与間隔を延長できる可能性があると考えられたため、投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮することとした。

また、DME に対する第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験及び GR40398 試験) において、本剤 PTI 投与群で形態学的な変化が認められている場合には投与間隔を維持し、その後、疾患の活動性が安定した場合は投与間隔を延長、疾患の活動性が認められた場合は投与間隔を短縮した結果、それぞれの試験で 52.8%及び 51.0%の患者が 52 週時点で Q16W を達成した。したがって、投与間隔は患者の疾患状態により適宜調節することが適切であると考えられたため、投与間隔を Q4W、Q8W もしくは Q12W とすることも考慮することとした。なお、患者の症状により Q16W を超える長期の投与間隔で有効性を維持できる可能性があることから、投与間隔の上限は設けていない。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

7.4 BRVO に伴う黄斑浮腫患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験）、及び CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41986 試験）において、本剤投与後の視力の安定が認められる時期は、患者ごとに異なる可能性が示されたことから、本剤の必要な投与回数は個々の患者で異なると考えられた。また、患者の形態学的変化が改善した後、患者の形態学的変化及び視力等を指標とした疾患活動性に応じて投与間隔を調整した（投与間隔が延長された以降に投与間隔の短縮基準に合致し投与間隔が短縮された被験者は、Q4W まで短縮された被験者を除き、再度の投与間隔の延長はできないとされた。投与間隔が延長された以降に Q4W まで短縮された被験者は、短縮前の最長の投与間隔よりも 4 週間短い投与間隔を超えた投与間隔に延長することはできないとされた）。68 週時点の投与間隔が Q4W、Q8W、Q12W 及び Q16W であった被験者の割合は、GR41984 試験でそれぞれ 23.8%、15.7%、10.6%及び 50.0%、GR41986 試験でそれぞれ 33.5%、18.8%、9.8%及び 38.0%であり、被験者によって投与間隔は異なった。したがって、疾患活動性に応じて投与間隔を適時調整することが適切であると考えられたため、注意喚起を行うべきと考え設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg) (すべて IVT 投与)・観察期間	投与例数	資料区分
I 海外 BP28936	多施設共同 非ランダム化非遮蔽 用量漸増 単回及び反復投与 並行群間比較試験	nAMD 患者	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	パート A：本剤 0.5、1.5、 3.0、6.0mg を単回投与（12 週時に最終来院） パート B：本剤 3.0、6.0mg を 8 週時まで Q4W で投与（20 週時に最終来院）	計 24 例 パート A： 12 例（各コ ホート 3 例） パート B： 12 例（各コ ホート 6 例）	評価
I 国内 JP39844	多施設共同 非ランダム化非遮蔽 用量漸増 反復投与 非対照試験	nAMD 患者 及び DME 患者	安全性 忍容性 薬物動態	1.5mg 群：本剤 1.5mg を Q4W で 8 週時まで投与 6.0mg 群：本剤 6.0mg を Q4W で 8 週時まで投与 全投与群で 20 週時に最終来院	計 12 例 1.5mg 群： 6 例（nAMD 患者 2 例） 6.0mg 群： 6 例（nAMD 患者 2 例）	評価
II 海外 BP29647	多施設共同 反復投与及び複数 用法 ランダム化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較試験	nAMD 患者	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	A 群：ラニビズマブ 0.5mg B 群：本剤 1.5mg C 群：本剤 6.0mg A～C 群は Q4W で 32 週時 まで投与 D 群：本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで、以降は Q8W で 28 週時まで投与 E 群：ラニビズマブ 0.5mg を Q4W で 8 週時まで、以降は 本剤 6.0mg を Q4W で 32 週 時まで投与 全投与群で 36 週時に最終来院	計 273 例 ^{注1)} A 群：68 例 B 群：46 例 C 群：39 例 D 群：46 例 E 群：64 例	評価
II 海外 CR39521	多施設共同 ランダム化 実薬対照 患者及びアウトカ ム評価者遮蔽 並行群間比較試験	nAMD 患者	有効性 安全性 薬物動態	A 群：本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで、以降は Q12W で 48 週時まで投与 B 群：本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで、以降は 24 週時 の疾患活動性評価により	計 76 例 ^{注2)} A 群：29 例 B 群：31 例 C 群：16 例	評価

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg) (すべて IVT 投与)・観察期間	投与例数	資料 区分
				Q12W～Q16W で 48 週時まで投与 C 群：ラニズマブ 0.5mg を Q4W で 48 週時まで投与 全投与群で 52 週時に最終来院		
III 国際共同 GR40306 (TENAY A)	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較試験	nAMD 患者 (日本人を 含む)	有効性 安全性 作用持続性 薬物動態	A 群：本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで投与後、20、24 週時の疾患活動性評価により Q8W～Q16W で 60 週時まで、以降は PTI で 108 週時まで投与 B 群：アフリベルセプト 2.0mg を Q4W で 8 週時まで、以降は Q8W で 108 週時まで投与 全投与群で 112 週時に最終来院	グローバル登録症例 671 例 (うち日本部分集団 52 例)、日本延長コホート 81 例 ^{注 3)} A 群：334 例 B 群：337 例 ^{注 4)} A 群：373 例 B 群：377 例 ^{注 5)}	評価
III 海外 GR40844 (LUCER NE)		nAMD 患者			計 658 例 A 群：331 例 B 群：327 例	評価

注 1) 1 施設 (10 例) は、GCP 違反によりすべての解析から除外した。

注 2) 1 施設 (A 群の 5 例) は、GCP 違反によりすべての解析から除外した。

注 3) グローバル登録症例のうち日本人患者は 53 例で、そのうち国内から登録された 52 例をグローバル登録日本部分集団とした。日本延長コホートは日本における安全性評価のために追加登録された 81 例であった。

注 4) 有効性解析対象集団：グローバル登録症例の 48 週時までの成績 (2020 年 10 月 26 日データカットオフ)

注 5) 安全性解析対象集団：グローバル登録症例 (2021 年 1 月 19 日データカットオフ) 及び日本延長コホート (2021 年 5 月 26 日データカットオフ) の 52 週時までの成績

〈糖尿病黄斑浮腫〉

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg) (すべて IVT 投与)・観察期間	投与例数	資料 区分
I 国内 JP39844	多施設共同 非ランダム化非遮蔽 用量漸増 反復投与 非対照試験	nAMD 患者 及び DME 患者	安全性 忍容性 薬物動態	1.5mg 群：本剤 1.5mg を Q4W で 8 週時まで投与 6.0mg 群：本剤 6.0mg を Q4W で 8 週時まで投与 全投与群で 20 週時に最終来院	計 12 例 1.5mg 群： 6 例 (DME 患者 4 例) 6.0mg 群： 6 例 (DME 患者 4 例)	評価
II 海外 BP30099	多施設共同 複数用法 ランダム化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較試験	DME 患者	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	A 群：ラニズマブ 0.3mg B 群：本剤 1.5mg C 群：本剤 6.0mg 全投与群で Q4W で 20 週時まで投与し、24 週時から 4 週ごとに経過観察を行い、36 週時に最終来院	未治療患者／抗 VEGF 薬既治療患者 計 168 例 ^{注 1)} ／ 61 例 A 群：59 例／ 31 例 B 群：54 例／ 1 例 C 群：55 例／ 29 例	評価
III	多施設共同	DME	有効性	A 群：本剤 6.0mg を Q4W で	計 940 例	評価

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg) (すべて IVT 投与)・観察期間	投与例数	資料区分
国際共同 GR40349 (YOSEMITE)	ランダム化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較試験	患者 (日本人を含む)	安全性 薬物動態	20 週時まで、以降は Q8W で 96 週時まで投与 B 群：本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで、以降は PTI で 96 週時まで投与 C 群：アフリベルセプト 2.0mg を Q4W で 16 週時まで、以降 は Q8W で 96 週時まで投与 全投与群で 100 週時に最終来院	(日本人 60 例) 注 2) A 群：315 例 B 群：313 例 C 群：312 例	
III 海外 GR40398 (RHINE)		DME 患者			計 951 例 A 群：317 例 B 群：319 例 C 群：315 例	評価

注 1) 1 施設 (C 群の 2 例) は、GCP 違反によりすべての解析から除外した。また、抗 VEGF 薬既治療患者 1 例が誤って B 群にランダム化されたが、有効性解析対象から除外した。

注 2) 日本人患者は 64 例で、そのうち国内から登録された 60 例を日本部分集団とした。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

相地域 試験番号	試験デザイン	被験者	試験目的	投与量・投与方法 (mg) (すべて IVT 投与)・観察期間	投与例数	資料区分
III 国際共同 GR41984 (BALATON)	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較試験	BRVO に伴う 黄斑浮腫患者 (日本人を含む)	有効性 安全性 薬物動態	A 群：本剤 6mg を 20 週時まで Q4W で IVT 投与 (パート 1)。24 週時から 68 週時まで は本剤 6mg を PTI で IVT 投 与 (72 週時に最終来院、パート 2)。 B 群：アフリベルセプト 2mg を 20 週時まで Q4W で IVT 投与 (パート 1)。24 週時 から 68 週時までには本剤 6mg を PTI で IVT 投与 (72 週時に 最終来院、パート 2)。	計 553 例 (日本人 34 例) A 群：276 例 B 群：277 例 ^{注 1)}	評価
III 国際共同 GR41986 (COMINO)		CRVO 又は HRVO に伴う 黄斑浮腫患者 (日本人を含む)			計 729 例 (日本人 49 例) A 群：366 例 ^{注 2)} B 群：363 例 ^{注 2)}	評価

注 1) 3 例は治験薬を投与されなかったため、ITT 集団には含まれたが、安全性解析対象集団から除外した。

注 2) 3 例 (A 群 1 例、B 群 2 例) は治験薬を投与されなかったため、ITT 集団には含まれたが、安全性解析対象集団から除外した。

※本剤の承認された用法及び用量は、〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉が「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」、〈糖尿病黄斑浮腫〉が「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。」、〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉が「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 6.0mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、4 週以上あけること。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性

①国内第 I 相臨床試験 (JP39844 試験：日本人データ)¹²⁾

目的：

主要目的；日本人 nAMD 患者及び DME 患者を対象とし、本剤を IVT 注射で反復投与した時の安全性及び忍容性を検討する。

副次的目的；本剤を IVT 注射で反復投与した時の血漿中薬物動態を検討する。

試験デザイン：多施設共同、非遮蔽、非対照用量漸増試験

対 象：日本人 nAMD 患者及び DME 患者 12 例 [各ステップ 6 例 (nAMD：2 例、DME：4 例)]

方 法：ステップ 1 で本剤 1.5mg を Q4W で計 3 回 (Day 1、29、57)、ステップ 2 で本剤 6.0mg を Q4W で計 3 回、試験眼 (片眼) に IVT 注射した。Day 29 来院時までを用量制限有害事象 (DLE) 評価期間とし、ステップ 1 全例の DLE を確認後、ステップ 2 の被験者の登録及び薬剤投与を開始した。両ステップにおいて Q4W で計 3 回の投与期間後、8 週間を観察期間とした。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

薬物動態；「VII-1 (2) 2) 日本人患者を対象とした反復硝子体内投与 (JP39844 試験：日本人データ)」参照

薬 力 学；BCVA スコアの Day 1 から Day 85 時点の平均変化量 (SD) は、1.5mg 投与群で 5.2 (5.1) 文字の増加、6.0mg 投与群で 5.3 (8.5) 文字の増加が認められた。CST の Day 1 から Day 85 時点の平均変化量 (SD) は、1.5mg 投与群で 39.5 (99.1) μm の減少、6.0mg 投与群で 91.0 (82.0) μm の減少が認められた。

安 全 性；有害事象は 4 例 4 件 {1.5mg 投与群の 1 例 1 件 (上咽頭炎)、6.0mg 投与群の 3 例 3 件 [結膜出血 (非試験眼)、上咽頭炎、インフルエンザ]} に認められ、いずれも本剤との因果関係はなしと判定された。試験眼に有害事象は認められず、DLE は発現しなかった。バイタルサインや安静時 12 誘導心電図では、ベースライン時と比較して大きな変化は認められなかった。抗薬物抗体 (ADA) 陽性患者はみられなかった。

②海外第 I 相臨床試験 (BP28936 試験：外国人データ)¹³⁾

目 的：

主 要 目 的；nAMD 患者における本剤の単回及び反復 IVT 投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的；本剤の単回及び反復 IVT 投与時の全身薬物動態を検討する。

実 施 国：米国及び英国

試験デザイン：多施設共同、非ランダム化、非遮蔽、単回及び反復用量漸増、並行群間比較試験

対 象：50 歳以上で、過去にいずれかの抗 VEGF 単剤療法を受けたことのある nAMD 患者 24 例 [パート A：12 例 (各群 3 例)、パート B：12 例 (各群 6 例)]

方 法：パート A は、本剤 0.5、1.5、3.0、6.0mg を単回 IVT 投与し、最長 12 週間まで安全性フォローアップ期間とした (4 週時から 12 週時までの間は標準治療への切替えを許容した)。パート B は本剤 3.0mg 及び 6.0mg を Q4W で 3 回投与し、最終投与後最長 12 週間まで安全性フォローアップ期間とした (最終投与 4 週時から 12 週時までの間は標準治療へ切替えを許容した)。

評価項目：安全性、薬物動態、薬力学

試験結果：

薬物動態；「VII-1 (2) 1) nAMD 患者に対する単回硝子体内投与 (BP28936 試験：外国人データ)」参照

薬 力 学；本試験の薬力学的評価項目は、機能評価 (BCVA スコア及びコントラスト感度テスト)、解剖学的評価項目 (SD-OCT、FFA、ICGA) 及び血漿/房水バイオマーカーであった。全体として、BCVA スコアはベースラインから増加し、CST の減少も観察された。しかし、一定の用量反応性は認められなかった。

安 全 性；副作用発現頻度は、パート A において 3.0mg 投与群で 33.3% (1/3 例、虹彩毛様体炎)、パート B において 6.0mg 投与群で 16.7% (1/6 例、眼圧上昇) であった (いずれも試験眼)。眼以外の副作用は認められなかった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡は認められず、DLE は発現しなかった。抗薬

物抗体（ADA）陽性患者はみられなかった。

※本剤の承認された用法及び用量は、〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉が「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」、〈糖尿病黄斑浮腫〉が「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。」である。

2) 薬力学的試験

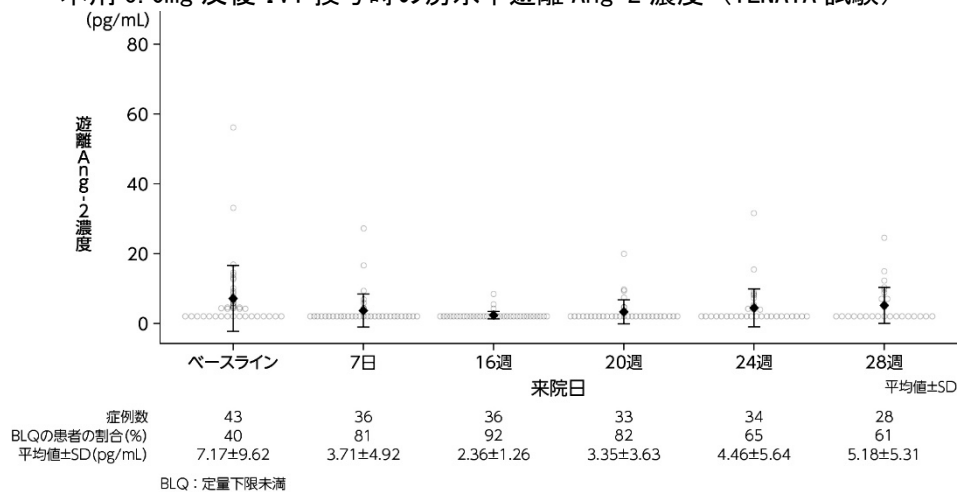
①nAMD 患者における曝露量と房水中並びに血漿中の遊離 Ang-2 及び VEGF 濃度との関係（GR40306 試験 [TENAYA 試験]：日本人及び外国人データ）¹⁴⁾

試験の概要、結果の有効性及び安全性は、「V-5（4）1）①国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40306 試験 [TENAYA 試験]：日本人及び外国人データ）」参照

試験結果：

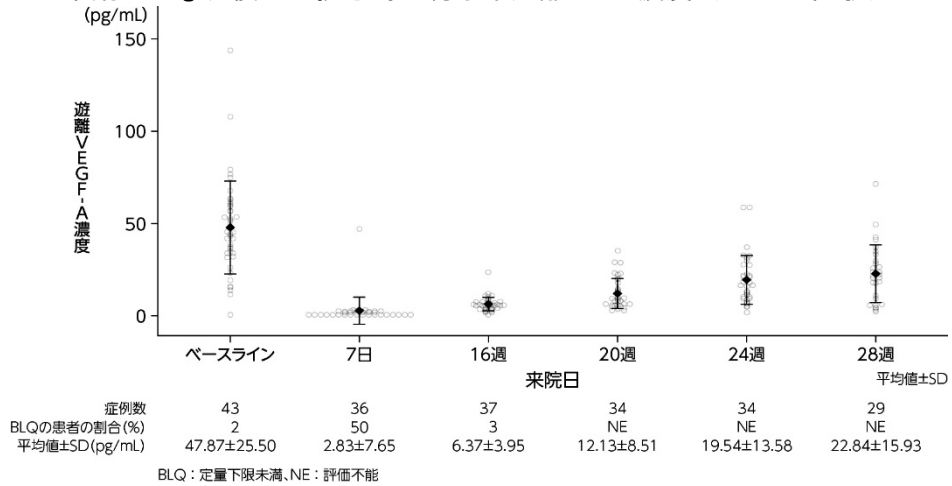
薬力学；本剤 6.0mg 反復 IVT 投与群のうち、追加で同意を取得した 47 例の房水サンプルにおいて、房水中遊離 Ang-2 濃度の平均値（SD）は、ベースラインの 7.17（9.62）pg/mL から本剤初回投与 7 日後には 3.71（4.92）pg/mL に低下し、抑制作用は少なくとも 20 週時まで持続した。ベースラインでは 40%が定量下限未満（BLQ）で、投与後は最大 92%（16 週時）が BLQ であった。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時の房水中遊離 Ang-2 濃度（TENAYA 試験）



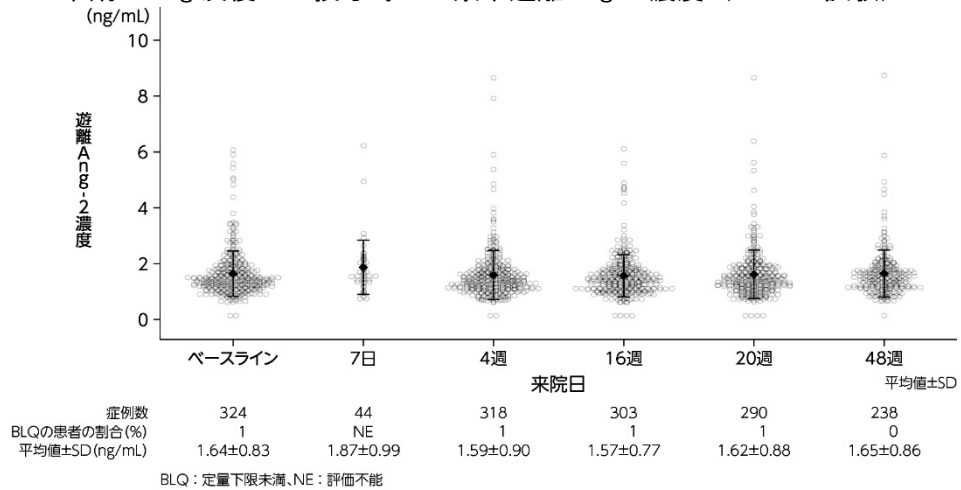
房水中遊離 VEGF 濃度の平均値（SD）は、ベースラインの 47.87（25.50）pg/mL から本剤初回投与 7 日後には 2.83（7.65）pg/mL に低下し、抑制作用は少なくとも 20 週時まで持続した。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時の房水中遊離 VEGF 濃度 (TENAYA 試験)

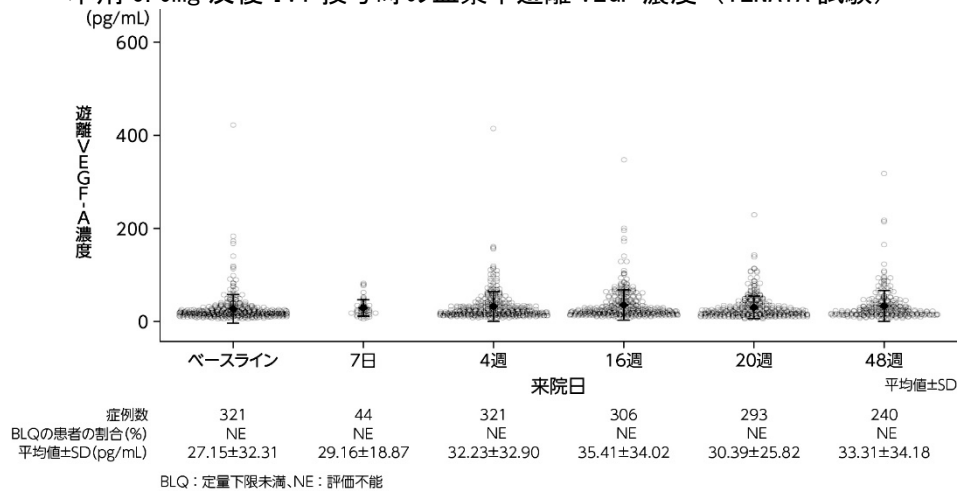


一方、本剤投与群において、血漿中遊離 Ang-2 濃度及び血漿中遊離 VEGF 濃度の平均値 (SD) は、以下のとおりに推移した。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時の血漿中遊離 Ang-2 濃度 (TENAYA 試験)



本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時の血漿中遊離 VEGF 濃度 (TENAYA 試験)



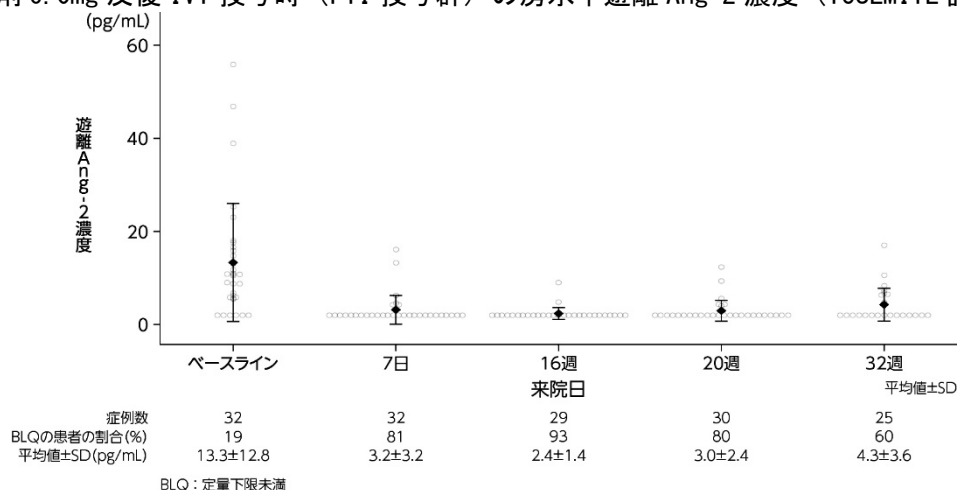
②DME 患者における曝露量と房水中並びに血漿中の遊離 Ang-2 及び VEGF 濃度との関係 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]: 日本人及び外国人データ)¹⁵⁾

試験の概要、結果の有効性及び安全性は、「V-5(4)1)③国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]: 日本人及び外国人データ)」参照

試験結果:

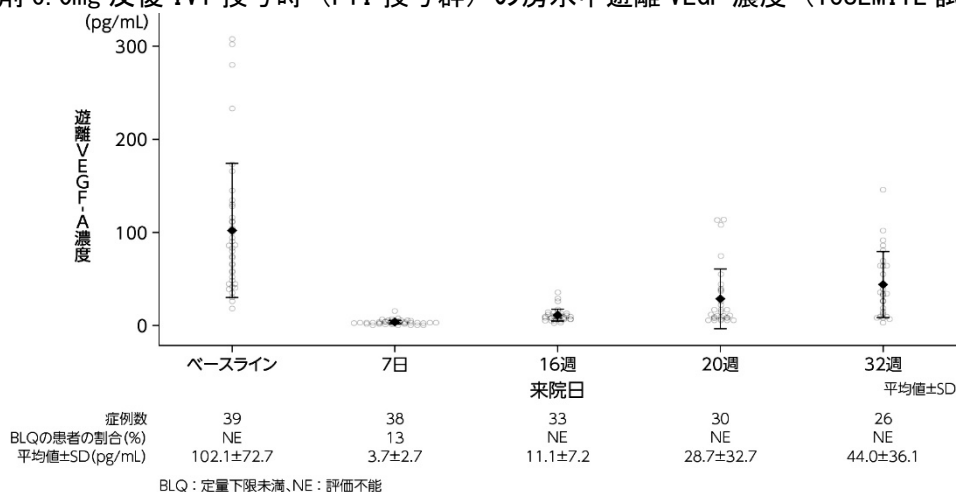
薬力学; 本剤 6.0mg 反復 IVT 投与群のうち、追加で同意を取得した 85 例の房水サンプルにおいて、本剤 PTI 投与群の房水中遊離 Ang-2 濃度の平均値 (SD) は、ベースラインの 13.3 (12.8) pg/mL から本剤初回投与 7 日後には 3.2 (3.2) pg/mL に低下し、抑制は試験期間を通じて持続した。ベースラインにおいて PTI 投与群の 19% が BLQ で、投与後は最大で 93% (16 週時) が BLQ であった。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時 (PTI 投与群) の房水中遊離 Ang-2 濃度 (YOSEMITE 試験)



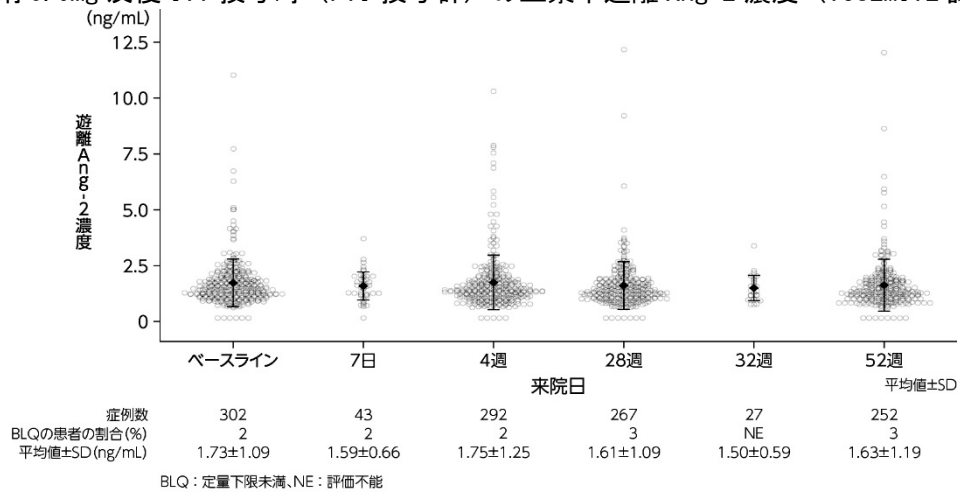
本剤 PTI 投与群における房水中遊離 VEGF 濃度の平均値 (SD) は、ベースラインの 102.1 (72.7) pg/mL から本剤初回投与 7 日後には 3.7 (2.7) pg/mL に推移した。32 週時には 44.0 (36.1) pg/mL であった。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時 (PTI 投与群) の房水中遊離 VEGF 濃度 (YOSEMITE 試験)

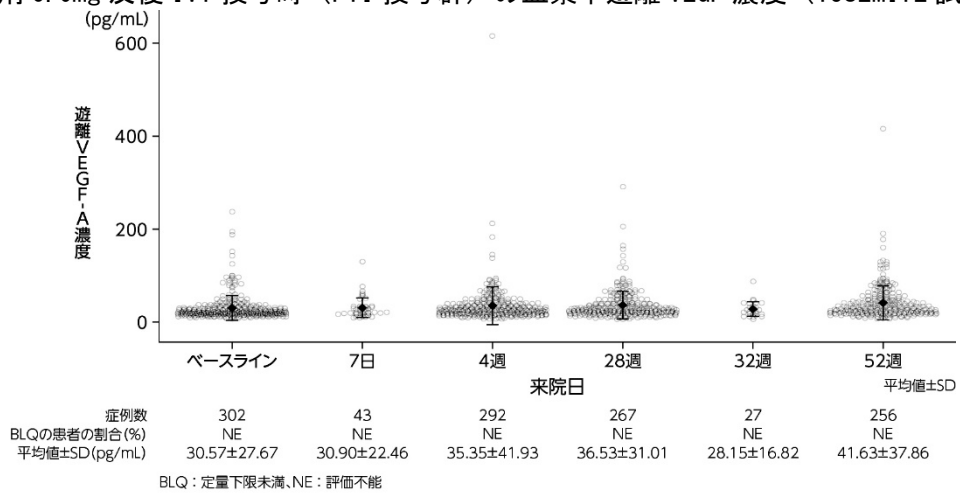


一方、血漿中遊離 Ang-2 濃度及び血漿中遊離 VEGF 濃度の平均値 (SD) は、以下のとおりに推移した。

本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時 (PTI 投与群) の血漿中遊離 Ang-2 濃度 (YOSEMITE 試験)



本剤 6.0mg 反復 IVT 投与時 (PTI 投与群) の血漿中遊離 VEGF 濃度 (YOSEMITE 試験)



(3) 用量反応探索試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

①海外第Ⅱ相臨床試験 (BP29647 試験: 外国人データ) ¹⁶⁾

目的: nAMD 患者に対する本剤の有効性をラニビズマブと比較する。

実施国: 米国

試験デザイン: 多施設共同、反復投与及び複数用法、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較試験

対象: 50歳以上で、未治療の nAMD 患者 273 例^{注1)}

投与方法: A~E 群の 5 群に 3:2:2:2:3 の比でランダム化し^{注2)}、A 群にはラニビズマブ 0.5mg、B 群には本剤 1.5mg、C 群には本剤 6.0mg を Q4W で 32 週時まで IVT 投与、D 群には本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで IVT 投与後、投与間隔を Q8W にして 28 週時まで IVT 投与、E 群にはラニビズマブ 0.5mg を Q4W で 8 週時まで IVT 投与後、本剤 6.0mg を Q4W で 32 週時まで IVT 投与した。全投与群とも 36 週時に最終検査を実施した。

評価項目:

主要評価項目;

- ・A 群~D 群の未治療患者 (集団①^{注3)}) での BCVA スコアの 36 週時におけるベースラインからの平均変化量 [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表により文字スコアを測定]

- ・ A 群及び E 群の抗 VEGF 薬で効果不十分な患者（集団②^{注4)}）での BCVA スコアの 36 週時におけるベースライン（12 週時）からの平均変化量（ETDRS 視力表により文字スコアを測定）

副次的評価項目；BCVA スコアが 36 週時にベースラインから 15 文字以上改善した患者の割合、スペクトラルドメイン光干渉断層撮影（SD-OCT）による解剖学的アウトカム指標、フルオレセイン蛍光眼底造影（FFA）による解剖学的アウトカム指標 等

薬物動態学的評価項目；追加で同意が得られた患者における房水中ファリシマブ濃度 等
安全性；有害事象、各検査により得られた関連する安全性所見 等

試験結果：

患者背景；A～E 群の合計 263 例の被験者背景は、年齢中央値が 75.5～80.5 歳、ベースライン時の試験眼の BCVA スコアの中央値は 56.5～59.5 文字、A～D 群の CST の中央値は 418.00～466.00 μm であった。集団②の 12 週時の BCVA スコアの中央値は A 群 60.0 文字、E 群 59.0 文字、CST の中央値はそれぞれ 266.00 及び 282.00 μm であった。

主要評価項目；未治療集団（集団①^{注3)}）での BCVA スコアの 36 週時におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、A 群で 7.6 文字、B 群で 9.2 文字、C 群で 6.0 文字、D 群で 6.1 文字であり、A 群と B～D 群の差は-1.6～1.6 文字であった（MMRM 法）。

抗 VEGF 薬で効果不十分な集団（集団②^{注4)}）での BCVA スコアの 36 週時におけるベースライン（12 週時）からの平均変化量（最小二乗平均値）は、A 群で 1.7 文字、E 群で 0.04 文字であり、A 群と E 群の差は-1.7 文字であった（MMRM 法）。

36 週時点の BCVA スコア変化量の調整平均値（主要評価項目、BP29647 試験）

	A 群 (集団①:n=68) (集団②:n=37)	B 群 (n=46)	C 群 (n=39)	D 群 (n=46)	E 群 (n=64) (集団②:n=38)
集団① ^{注3)}	n=64	n=40	n=37	n=44	—
変化量	7.6(5.4, 9.8)	9.2(6.5, 11.8)	6.0(3.2, 8.8)	6.1(3.6, 8.6)	—
A 群との差	—	1.6(-1.6, 4.7)	-1.6(-4.9, 1.7)	-1.5(-4.6, 1.6)	—
集団② ^{注4)}	n=35	—	—	—	n=37
変化量	1.7(-0.7, 4.1)	—	—	—	0.04(-2.3, 2.4)
A 群との差	—	—	—	—	-1.7(-3.8, 0.4)

最上段の n：ITT 集団、その他の n：36 週時点の症例数

変化量（文字）は、調整平均値（最小二乗平均値）（80%信頼区間）、ラニビズマブ群との差（文字）は、差（80%信頼区間）で示す。

調整平均値及び 80%信頼区間は、経時測定データに対する混合効果モデル（MMRM）により算出した。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ランダム化層別因子 [ベースラインの BCVA スコア (≥ 69 文字、 ≤ 68 文字)、RAP 又は PCV の有無]、ベースラインの BCVA スコア（連続量）（集団①：ベースライン時、集団②：12 週時）を含めた。また、患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。

薬物動態学的評価項目；追加で同意が得られた患者 40 例の房水サンプルより、本剤初回投与 16 週後における房水中ファリシマブ濃度の平均値（標準偏差：SD）は、B 群 6.33 (6.23) $\mu\text{g/mL}$ (n=8)、C 群 24.5 (21.4) $\mu\text{g/mL}$ (n=4)、D 群 24.4 (15.6) $\mu\text{g/mL}$ (n=6) であった。

安全性；安全性解析対象集団（薬剤の投与を 1 回以上受けた患者）は、A 群で 67 例、B 群で 46 例、C 群で 39 例、D 群で 46 例、E 群で 64 例であり、試験眼における副作用発現頻度は、A 群 4.5% (3/67 例：前房のフレア 3 件、前房内細胞 2 件)、B 群 8.7% (4/46 例：眼痛、網膜出血、視力障害、硝子体浮遊物が各 1 例)、C 群 7.7% (3/39 例：網膜色素上皮裂孔、眼刺激、硝子体浮遊物が各 1 例)、D 群 6.5% (3/46 例：網膜色素上皮裂孔 2 例、眼痛 1 例)、E 群では認められなかつ

た。このうち、B 群の網膜出血（1 例）は、重篤な副作用と判定され、薬剤投与が中止された。

眼以外の副作用は認められなかった。

死亡に至った有害事象として、E 群に心肺停止 1 例が認められた（薬剤投与と関連なし）。

本試験より nAMD 患者において、本剤 6.0mg Q4W、IVT 投与での有効性及び安全性が確認された。また、本剤 6.0mg Q4W を 4 回投与（導入期）後の維持期における Q8W 投与は、ラニビズマブ 0.5mg Q4W と有効性に明らかな差異を認められず、さらに本剤 6.0mg Q4W 投与と安全性に明らかな差異を認められなかった。さらに、房水中ファリシマブ濃度から、第Ⅲ相試験での本剤の維持期の投与量として、より長い標的抑制期間を発揮することが期待される 6.0mg Q8W 投与が妥当と考えられた。

注 1) 全体集団は、ランダム化した症例 273 例から、GCP 違反があった 1 施設 10 例を除外した 263 例で、有効性の解析対象集団は集団① (ITT) 199 例、集団② (ITT) 75 例であった。安全性解析対象集団は、薬剤が投与されなかった 1 例を除外した 262 例とした。

注 2) ランダム化層別因子として、ベースラインの BCVA スコア (≥69 文字、≤68 文字)、RAP 又は PCV の有無を設定した。

注 3) 集団① (未治療集団) は、A 群、B 群、C 群及び D 群にランダム化された全患者とした。

注 4) 集団② (抗 VEGF 薬で効果不十分な集団) は、12 週時に BCVA スコアが 68 文字以下であった A 群及び E 群の患者の部分集団とし、ベースラインを 12 週時とした。

※本剤の承認された用法及び用量（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性）は「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」である。

②海外第Ⅱ相臨床試験（CR39521 試験：外国人データ）¹⁷⁾

目的：nAMD 患者に本剤を Q12W 及び Q16W で反復 IVT 投与したときの視力に対する有効性を評価する。

実施国：米国

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、実薬対照、患者及びアウトカム評価者遮蔽、3 群並行群間比較試験

対象：50 歳以上で、未治療の nAMD 患者 76 例^{注 1)}

投与方法：被験者を 2：2：1 の比で本剤 Q12W 投与群、Q16W 投与群又はラニビズマブ投与群の 3 群にランダム化した^{注 2)}。本剤 Q12W 投与群及び Q16W 投与群は、本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで IVT 投与（4 回）し、続いて 48 週時まで本剤 6.0mg をそれぞれ Q12W 及び Q16W で IVT 投与し、ラニビズマブ投与群は、ラニビズマブ 0.5mg を Q4W で 48 週時まで IVT 投与して、52 週時に最終評価を行った。本剤 Q16W 投与群では、24 週時に疾患活動性を評価し、疾患活動性ありと判定された患者は、残りの治験期間を 6.0mg Q12W で投与した。

評価項目：

主要評価項目；BCVA スコアの 40 週時におけるベースラインからの平均変化量 (ETDRS 視力表により文字スコアを測定)

副次的評価項目；BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移、SD-OCT による解剖学的アウトカム指標、FFA による解剖学的アウトカム指標 等

安全性；眼の有害事象、眼以外の有害事象 等

試験結果：

患者背景；本剤 Q12W 投与群 24 例、本剤 Q16W 投与群 31 例、ラニビズマブ投与群 16 例の患者背景はそれぞれ、年齢中央値は 81.5 歳、78.0 歳、77.5 歳、ベースライン時の試験眼の BCVA スコアの中央値は 58.0 文字、63.0 文字、57.0 文字、

CST の中央値は 412.0 μ m、354.0 μ m、429.0 μ m であった。

主要評価項目；BCVA スコアの 40 週時におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、本剤 Q12W 投与群、Q16W 投与群及びラニビズマブ投与群でそれぞれ 9.3 文字、12.5 文字及び 11.4 文字であった（MMRM 法）。

40 週時点の BCVA スコア変化量の調整平均値（主要評価項目、ITT 集団、CR39521 試験）

	本剤 Q12W 投与群 (n=24)	本剤 Q16W 投与群 (n=31)	ラニビズマブ投与群 (n=16)
40 週時点	n=21	n=28	n=15
変化量	9.3(6.4, 12.3)	12.5(9.9, 15.1)	11.4(7.8, 15.0)
ラニビズマブ投与群との差	-2.1(-6.8, 2.6)	1.1(-3.4, 5.5)	—

最上段の n：ITT 集団、その他の n：40 週時点の症例数

変化量（文字）は、調整平均値（最小二乗平均値）（80%信頼区間）、ラニビズマブ投与群との差（文字）は、差（80%信頼区間）で示す。

調整平均値と 80%信頼区間は、MMRM により算出した。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用とベースラインの BCVA スコア（連続量）を含めた。また、患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。

安全性；安全性解析対象集団（薬剤の投与を 1 回以上受けた患者）は、本剤 Q12W 投与群で 24 例、本剤 Q16W 投与群で 31 例、ラニビズマブ投与群で 16 例であり、試験眼における副作用は、本剤 Q16W 投与群に発現した虹彩炎 1/31 例（3.2%）のみで、本剤 Q12W 投与群及びラニビズマブ投与群には認められなかった。重篤な副作用及び薬剤の投与中止に至った副作用は認められなかった。眼以外の副作用は認められなかった。死亡に至った有害事象として、本剤 Q12W 投与群で虚血性脳卒中が 1 例、本剤 Q16W 投与群で敗血症及び遠隔転移を伴う新生物が各 1 例に認められた（薬剤投与と関連なし）。

本試験より nAMD 患者において、本剤 6.0mg を Q4W で 4 回投与後（導入期）、維持期における Q12W 又は Q16W 投与は、対照群であるラニビズマブ 0.5mg Q4W 投与と有効性及び安全性に明らかな差異を認められなかった。また、より多い投与頻度である BP29647 試験の本剤 6.0mg を Q4W で投与した群、及び本剤 6.0mg を Q4W で 4 回投与後（導入期）、維持期において Q8W で投与した群と同様の有効性及び安全性を示した。以上から、第Ⅲ相臨床試験では導入期は本剤 6.0mg Q4W で 4 回投与、維持期は個々の症状に応じて最も適切な投与間隔で投与できるよう Q8W、Q12W もしくは Q16W と設定した。

注 1) 有効性の解析対象集団は、ランダム化した症例 76 例から、GCP 違反があった 1 施設 5 例（全て本剤 Q12W 投与群）を除外した 71 例（ITT）で、安全性解析対象集団は 71 例とした。

注 2) ランダム化層別因子として、ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 55 文字、 ≤ 54 文字）を設定した。

※本剤の承認された用法及び用量（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性）は「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」である。

〈糖尿病黄斑浮腫に対する臨床試験〉

③海外第Ⅱ相臨床試験（BP30099 試験：外国人データ）¹⁸⁾

目的：未治療の中心窩を含む DME 患者に対する本剤の有効性をラニビズマブと比較する。

実施国：米国

試験デザイン：多施設共同、反復投与及び複数用法、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽、3 群並行群間比較試験

対 象：18歳以上の DME 患者 229 例（未治療 168 例、抗 VEGF 薬既治療 61 例）^{注1)}

投与方法：未治療の DME 患者を A～C 群に 1：1：1 で、抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者を A 又は C 群に 1：1 でそれぞれランダム化^{注2)}、A 群にラニビズマブ 0.3mg、B 群に本剤 1.5mg、C 群に本剤 6.0mg をそれぞれ Q4W で 20 週時まで IVT 投与した。24～36 週時まではすべての患者に対して 4 週間隔で経過観察（観察期間）を実施し、この期間に事前に設定した基準^{注3)}に達した患者は、ラニビズマブ 0.3mg を単回 IVT 投与して試験を終了した。観察期間中及びラニビズマブ投与 7 日後に電話による安全性追跡調査を行った。

評価項目：

主要評価項目；未治療患者での BCVA スコアの 24 週時におけるベースラインからの平均変化量（ETDRS 視力表により文字スコアを測定）

副次的評価項目；BCVA スコアが 24 週時にベースラインから 15 文字以上改善した患者の割合、SD-OCT による解剖学的アウトカム指標、FFA による解剖学的アウトカム指標 等

薬物動態学的評価項目；追加で同意が得られた患者における房水中ファリシマブ濃度 等
安全性；有害事象、各検査から得られた関連する安全性所見 等

試験結果：

患者背景；未治療集団である A 群 59 例、B 群 54 例、C 群 53 例の患者背景はそれぞれ、年齢中央値は 62.0 歳、61.0 歳、59.0 歳、ベースライン時の試験眼の BCVA スコアの中央値は 64.00 文字、63.50 文字、63.00 文字、CST の中央値は 476.00 μ m、489.00 μ m、466.00 μ m であった。

主要評価項目；未治療集団での BCVA スコアの 24 週時におけるベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値）は、A 群で 10.3 文字、B 群で 11.7 文字、C 群で 13.9 文字であった。B 群及び C 群の A 群との差は、それぞれ 1.41 文字（80%CI：-0.59, 3.41 文字）及び 3.57 文字（80%CI：1.53, 5.61 文字）であった（MMRM 法）。

24 週時点の BCVA スコア変化量の調整平均値（主要評価項目、未治療集団（ITT）、BP30099 試験）

	A 群 ラニビズマブ 0.3mg (n=59)	B 群 本剤 1.5mg (n=54)	C 群 本剤 6.0mg (n=53)
未治療集団	n=49	n=49	n=44
変化量	10.3(8.8, 11.9)	11.7(10.1, 13.3)	13.9(12.2, 15.6)
A 群との差	—	1.41(-0.59, 3.41)	3.57(1.53, 5.61)

最上段の n：ITT 集団、その他の n：24 週時点の症例数

変化量（文字）は、調整平均値（最小二乗平均値）（80%信頼区間）、A 群との差（文字）は、差（80%信頼区間）で示す。

調整平均値と 80%信頼区間は、MMRM により算出した。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ランダム化層別因子 [ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 64 文字、 ≤ 63 文字）、黄斑部レーザー治療歴の有無、抗 VEGF 薬 IVT 治療歴の有無]、ベースラインの BCVA スコア（連続量）を含めた。患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。

薬物動態学的評価項目；追加で同意が得られた患者 46 例の房水サンプルより、本剤初回投与 12 週間後における房水中ファリシマブ濃度の平均値（標準偏差：SD）は、1.5mg 投与群で 5.26 (3.15) μ g/mL (n=14)、6.0mg 投与群で 16.5 (16.7) μ g/mL (n=27) であった。

安全性；安全性解析対象集団（薬剤の投与を 1 回以上受けた患者）は、A 群で 89 例、B 群で 55 例、C 群で 80 例であり、24 週時までの試験眼における副作用発現頻度は、A 群 1.1% (1/89 例：硝子体剥離) 及び C 群 2.5% (2/80 例：水晶体障害、硝子体浮遊物及び白内障が各 1 件) で、B 群では認められなかった。重篤な副作用及び薬剤の投与中止に至った副作用は認められなかった。

24 週時までの眼以外の副作用は、C 群で 2 例（血沈亢進、血中クレアチンホス

ホキナーゼ異常が各 1 例) に認められた。眼以外の重篤な副作用及び薬剤の投与中止に至った副作用は認められなかった。

24 週時までに死亡に至った有害事象として、A 群に 2 例 (心停止、慢性腎臓病が各 1 例)、B 群に 1 例 (壊疽)、C 群に 2 例 (冠動脈疾患、死亡が各 1 例) 認められた (いずれも薬剤投与と関連なし)。

本試験より DME 患者において、本剤 1.5mg Q4W 及び 6.0mg Q4W、IVT 投与により機能的評価及び解剖学的評価の用量依存的な改善が示された。また、房水中ファリシマブ濃度から、第Ⅲ相試験での本剤の維持期の投与量として 6.0mg 投与が妥当と考えられた。さらに、20 週時の最終投与から 16 週間の観察期間の疾患活動性評価より、第Ⅲ相試験では本剤 6.0mg Q4W で 6 回 IVT 投与したのちに Q8W で投与する本剤固定投与群と、Q4W で 4 回 IVT 投与したのちに PTI (Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W) で投与する本剤 PTI 投与群を設定した。

- 注 1) 全体集団は、ランダム化した症例 229 例から、GCP 違反があった 1 施設 2 例を除外した 227 例であった。有効性の解析対象集団は、未治療集団 (ITT) 166 例、既治療集団 (ITT) 61 例であった。なお、既治療集団の 1 例は、誤って B 群にランダム化された。安全性解析対象集団は 224 例であった。
- 注 2) ランダム化層別因子として、ベースラインの BCVA スコア (≥ 64 文字、 ≤ 63 文字)、黄斑部レーザー治療歴の有無、抗 VEGF 薬 IVT 治療歴の有無を設定した。
- 注 3) 24 週時は 20 週時と、それ以降は 24 週時と比較して、CST が $50\mu\text{m}$ 以上増加し、かつ DME により BCVA スコアが 5 文字以上減少した場合と定義した。

※本剤の承認された用法及び用量 (糖尿病黄斑浮腫) は「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。」である。

※ラニビズマブの承認された用法及び用量 (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、糖尿病黄斑浮腫) は「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (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。」である (2022 年 3 月現在)。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

①国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40306 試験 [TENAYA 試験]: 日本人及び外国人データ) ^{2,4)}

目的: nAMD 患者を対象に、本剤を最長 Q16W で IVT 投与したときの有効性について、アフリベルセプトを対照薬として検証するとともに、安全性等々を評価する。

試験デザイン: 多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽並行群間比較試験 (検証試験)

実施国: 米国、カナダ、イギリス、ポーランド、スペイン、イスラエル、ハンガリー、ロシア、イタリア、トルコ、ドイツ、オランダ、メキシコ、スイス、日本 (15 カ国)

対象: 50 歳以上で未治療の nAMD 患者 グローバル登録症例 671 例 (うち日本部分集団 52 例) 及び日本延長コホート 81 例^{注 1)}

[グローバル登録症例; 本剤投与群: 334 (26) 例、アフリベルセプト投与群: 337 (26) 例、() はうち日本部分集団]

主な適格基準: ・FFA 又は OCT により CNV 活動性に関連する中心窩下成分が確認された、中心窩下 CNV 又は傍中心窩/中心窩外 CNV を認める患者

・以下のすべての特徴を示す CNV 病変のある患者 (predominantly classic、minimally classic、又は occult):

- －FFA による病変全体の大きさが乳頭面積の 9 倍以下
- －FFA による CNV 病巣の面積が病変全体の大きさの 50%以上
- －FFA による活動性 CNV、及び OCT で確認された CNV からの滲出

- ・投与開始日に ETDRS 視力検査（開始距離 4m）において、BCVA スコアが 78～24 文字の患者
- ・中間透光体が十分にクリアで瞳孔は十分に散大し、確定診断のための良質な網膜画像の撮影が可能な患者

投与方法：本剤投与群とアフリベルセプト投与群に 1：1 の比でランダム化^{注2)}し、本剤投与群は本剤 6.0mg を Q4W で 4 回（12 週時まで）IVT 投与後、20 週時及び 24 週時の疾患活動性評価^{注3)}に基づき投与間隔を Q8W、Q12W 又は Q16W のいずれかで 60 週時まで継続し、その後 108 週時まで PTI レジメン^{注4)}で継続した。アフリベルセプト投与群は、アフリベルセプト 2.0mg を Q4W で 3 回（8 週時まで）IVT 投与後、108 週時まで Q8W で継続した。両群間の遮蔽の維持のためにシャム注射を使用した。

評価項目：

主要評価項目（検証的な解析項目）；40、44、48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の平均値（以降、40/44/48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値）（ETDRS 視力表により文字スコアを測定）

副次的評価項目；BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移、CST の 40/44/48 週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに平均変化量の推移、本剤投与群における 48 週時の投与間隔ごとの患者割合 等

薬物動態；房水中ファリシマブ濃度 等

薬力学（探索的）；房水中並びに血漿中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度の経時的関係 等

安全性；試験眼及び眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度、免疫原性 等

解析方法：有効性の主な解析対象集団（ITT）はグローバル登録症例 671 例とし、本解析では 48 週時までのデータを解析した。安全性解析対象集団は日本延長コホートも含む 750 例とし、52 週時までのデータを解析した。

主要評価項目について、両投与群の調整済み平均値の差の両側 95.03%CI の下限が -4 文字（非劣性マージン）を上回った場合に、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検証されると定義した。連続変数の解析には MMRM を用いた。95%CI はいずれも 95.03%CI を丸めて示した。

なお、グローバル登録症例の日本部分集団 52 例について主要評価項目に関するサブグループ解析を実施した。

注 1) グローバル登録症例のうち日本人患者は 53 例で、そのうち国内から登録された 52 例をグローバル登録日本部分集団とした。日本延長コホートは日本における安全性評価のために追加登録された 81 例であった。

注 2) 層別因子は、ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 74 文字、73～55 文字、 ≤ 54 文字）、ベースラインの低輝度条件下での視力低下（LLD）（ < 33 文字、 ≥ 33 文字）、地域（米国・カナダ、アジア、その他の地域）とした。

注 3) 次の①～⑤のいずれかを満たした場合、「疾患活動性あり」とした。①CST が直近 2 回の来院時（20 週時の評価では 12 週時と 16 週時、24 週時の評価では 16 週時と 20 週時）の平均値と比べて $50\mu\text{m}$ を超えて増加した場合、②CST が直近 2 回のいずれかの来院時に記録された最小 CST と比べて $75\mu\text{m}$ 以上増加した場合、③BCVA スコアが直近 2 回の来院時の平均値と比べて 5 文字以上減少し、この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した場合、④BCVA スコアが直近 2 回の来院時に記録された最高 BCVA スコアと比べて 10 文字以上減少し、この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した場合、⑤新たな黄斑出血が認められ、この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した場合

注 4) PTI レジメンでは、薬剤投与来院時の CST、BCVA スコア及び臨床評価に基づいて投与間隔を調整（Q8W、Q12W 又は Q16W）した。

試験結果（データカットオフ日：有効性解析；グローバル登録症例 2020 年 10 月 26 日、安全性解析；グローバル登録症例 2021 年 1 月 19 日、日本延長コホート 2021 年 5 月 26 日）：

患者背景；年齢の平均値（SD）は本剤投与群で 75.9（8.6）歳、アフリベルセプト投与群で 76.7（8.8）歳であった。全患者の 59.9%が女性で、主に白人（90.2%）、米国及びカナダ地域（54.5%）であった。アジア人の割合は本剤投与群で 26 例

(7.8%)、アフリベルセプト投与群で 28 例 (8.3%) であり、うち国内から登録された症例は各群 26 例であった。試験眼のベースラインにおける BCVA スコアの平均値 (SD) は、本剤投与群で 61.3 (12.5) 文字及びアフリベルセプト投与群で 61.5 (12.9) 文字、低輝度条件下での視力低下 (LLD) は、それぞれ 25.3 (12.9) 文字及び 26.1 (13.2) 文字、CST の平均値 (SD) は、それぞれ 360.5 (124.1) μm 及び 356.1 (107.0) μm であった。

主要評価項目；40/44/48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 5.8 文字、アフリベルセプト投与群で 5.1 文字であり、両投与群間の差は 0.7 文字 (95%CI : -1.1, 2.5 文字) であった。95%CI の下限が事前に定義した非劣性マージン (-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検証された (検証的な解析結果、MMRM 法)。

日本部分集団 52 例の 40/44/48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 6.5 文字及びアフリベルセプト投与群で 7.2 文字であり、両投与群間の差は -0.7 文字 (95%CI : -7.0, 5.6 文字) (MMRM 法) と、全体集団と日本部分集団で明らかな差異が認められなかった。

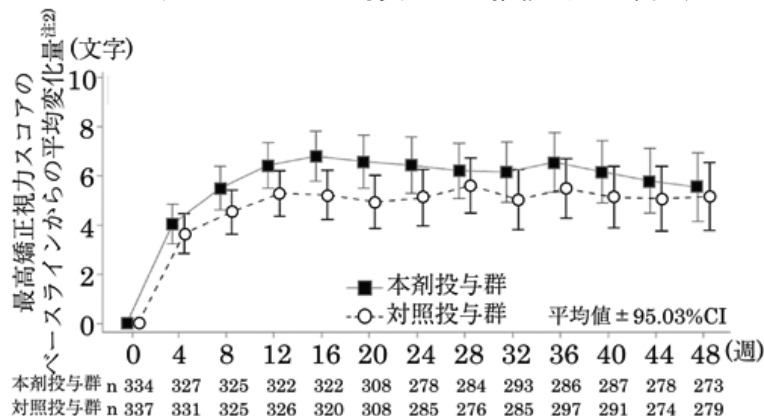
40/44/48 週時点における有効性評価の結果一覧 (ITT 集団及び日本部分集団、TENAYA 試験)

	本剤投与群 N=334 (N=292)	アフリベルセプト 投与群 N=337 (N=300)
主要評価項目		
BCVA スコアのベースラインからの平均変化量		
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差 (95%CI) ^{a)}	0.7 (-1.1, 2.5)	
(うち日本部分集団)	n=26 (n=23)	n=26 (n=25)
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	6.5 (2.0, 11.0)	7.2 (2.8, 11.6)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差 (95%CI) ^{a)}	-0.7 (-7.0, 5.6)	

N : ITT 集団、n : 日本部分集団の症例数、(N) (n) : 40/44/48 週時点の症例数

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (≥ 74 文字、73~55 文字、 ≤ 54 文字)、ベースラインの LLD (< 33 文字、 ≥ 33 文字)、ITT 集団では地域 (米国とカナダ、アジア、その他の地域) を含んだ。患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。2 つの投与群の比較は、40 週時、44 週時及び 48 週時の複合対比によって行った。

BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ITT 集団、TENAYA 試験)



副次的評価項目；本剤投与群で 48 週に到達した患者の 48 週時点における投与間隔ごとの患者割合は、Q16W が 45.7%、Q12W が 34.0%、Q8W が 20.3% であった。

薬物動態；「VII-4 (1) nAMD 患者に対する反復 IVT 投与時の房水中薬物動態 (GR40306 試験 [TENAYA 試験]：日本人及び外国人データ)」参照

薬力学 (探索的) ; 「V-5 (2) 2) 薬力学的試験」 参照

安全性 ; 安全性は、日本延長コホートの追加症例を含む 52 週時までのデータを評価した。

安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は 750 例で、本剤投与群 373 例及びアフリベルセプト投与群 377 例であった。

52 週時までの試験眼における副作用発現頻度は、本剤投与群 2.7% (10/373 例) 及びアフリベルセプト投与群 2.7% (10/377 例) で、主な副作用は、本剤投与群で網膜色素上皮裂孔 1.3% (5/373 例)、ぶどう膜炎及び虹彩炎が各 0.5% (2/373 例)、アフリベルセプト投与群で眼圧上昇が 0.8% (3/377 例) 及び高眼圧症が 0.5% (2/377 例) であった。試験眼における重篤な副作用は、本剤投与群 3 例及びアフリベルセプト投与群 1 例で、内訳は本剤投与群で網膜色素上皮裂孔 2 例及びぶどう膜炎 1 例、アフリベルセプト投与群で嚢下白内障 1 例であった。投与中止に至った副作用は、本剤投与群のぶどう膜炎 1 例であった。眼以外の副作用発現頻度は、本剤投与群 0.3% (1/373 例、虚血性小腸炎)、アフリベルセプト投与群 0.5% (2/377 例 : 高血圧、脳血管発作が各 1 例) であった。重篤な副作用は、本剤投与群で虚血性小腸炎 1 例、アフリベルセプト投与群で脳血管発作 1 例であった。投与中止に至った副作用は両群ともに認められなかった。

死亡は、本剤投与群に 5 例 (うっ血性心不全、脳血管発作、多臓器機能不全症候群、肺炎、細菌性肺炎が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群に 1 例 (急性腎障害) であり、いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

日本部分集団の安全性解析対象集団は 133 例で、本剤投与群 66 例及びアフリベルセプト投与群 67 例であった。副作用発現頻度は、試験眼では本剤投与群 3.0% (2/66 例、ぶどう膜炎及び虹彩炎が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群 3.0% (2/67 例 : 眼圧上昇及び嚢下白内障が各 1 例) であり、重篤な副作用はアフリベルセプト投与群の嚢下白内障 1 例であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。眼以外の副作用発現頻度は、本剤投与群 1.5% (1/66 例、虚血性小腸炎) 及びアフリベルセプト投与群 1.5% (1/67 例 : 高血圧) であった。重篤な副作用は、本剤投与群の虚血性小腸炎 1 例であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

免疫原性 ; 本剤投与群 (グローバル登録症例) において、322 例中 10 例 (3.1%) の患者がベースラインから ADA 陽性と判定された。本剤投与後、48 週時において本剤を投与した 328 例中 29 例 (8.8%) が Treatment induced ADA (本剤投与後に陽性に転じた) 又は Treatment boosted ADA (本剤投与後に抗体価が上昇した) と判定され、328 例中 28 例 (8.5%) が Treatment induced ADA、及び 1 例 (0.3%) が Treatment boosted ADA であった。

安全性解析対象集団での本剤投与群の 52 週時における ADA 陽性例は 44 例、ADA 陰性例は 324 例であった。

ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった。

②海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40844 試験 [LUCERNE 試験] : 外国人データ)^{3,4)}

実施国及び対象を除く試験概要は、「V-5 (4) 1) ①国際共同第Ⅲ相試験 (GR40306 試験 [TENAYA 試験] : 日本人及び外国人データ)」参照

実施国 : アルゼンチン、ポーランド、オーストラリア、ハンガリー、フランス、スペイン、ロシア、オーストリア、イタリア、トルコ、ポルトガル、ブラジル、ブルガリア、デンマーク、ドイツ、米国、韓国、台湾、香港、シンガポール (20 カ国)

対象 : 50 歳以上で未治療の nAMD 患者 658 例 (本剤投与群 : 331 例、アフリベルセプト投与群 : 327 例)

試験結果 (データカットオフ日 : 有効性解析 ; 2020 年 10 月 5 日、安全性解析 ; 2020 年 12 月 28 日) :

患者背景 ; ITT 集団における本剤投与群とアフリベルセプト投与群は、概して均衡がとれ

ていた。年齢の平均値 (SD) は本剤投与群で 74.8 (8.4) 歳、アフリベルセプト投与群で 76.1 (8.6) 歳であった。全患者の 59.4% が女性で、主に白人 (83.3%)、その他の地域 (米国及びカナダ地域、及びアジア地域以外の地域: 49.1%) であった。アジア人の割合は、本剤投与群で 38 例 (11.5%)、アフリベルセプト投与群で 34 例 (10.4%) であった。試験眼のベースラインにおける BCVA スコアの平均値 (SD) は、本剤投与群で 58.7 (14.0) 文字及びアフリベルセプト投与群で 58.9 (13.3) 文字、LLD は、それぞれ 25.0 (12.6) 文字及び 25.8 (13.5) 文字、CST の平均値 (SD) は、それぞれ 353.1 (120.1) μm 及び 359.0 (131.1) μm であった。

主要評価項目；40/44/48 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 6.6 文字、アフリベルセプト投与群で 6.6 文字であり、両投与群間の差は 0.0 文字 (95%CI: -1.7, 1.8 文字) であった。95%CI の下限が事前に定義した非劣性マージン (-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検証された (検証的な解析結果、MMRM 法)。

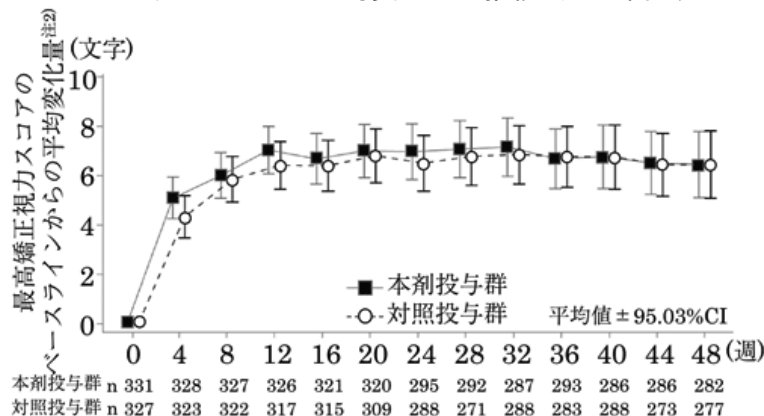
40/44/48 週時点における有効性評価の結果一覧 (ITT 集団、LUCERNE 試験)

	本剤投与群 N=331 (N=302)	アフリベルセプト 投与群 N=327 (N=291)
主要評価項目		
BCVA スコアのベースラインからの平均変化量		
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差 (95%CI) ^{a)}	0.0 (-1.7, 1.8)	

N: ITT 集団の症例数、(N): 40/44/48 週時点の症例数

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (≥ 74 文字、73~55 文字、 ≤ 54 文字)、ベースラインの LLD (< 33 文字、 ≥ 33 文字)、ITT 集団では地域 (米国とカナダ、アジア、その他の地域) を含んだ。患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。2 つの投与群の比較は、40 週時、44 週時及び 48 週時の複合対比によって行った。

BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ITT 集団、LUCERNE 試験)



副次的評価項目；本剤投与群で 48 週に到達した患者の 48 週時点における投与間隔ごとの患者割合は、Q16W が 44.9%、Q12W が 32.9%、Q8W が 22.2% であった。

安全性；安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は 657 例で、本剤投与群 331 例及びアフリベルセプト投与群 326 例であった。

52 週時までの試験眼における副作用発現頻度は、本剤投与群 3.0% (10/331 例) 及びアフリベルセプト投与群 2.8% (9/326 例) で、主な副作用は、本剤投与群で網膜色素上皮裂孔 0.9% (3/331 例)、ぶどう膜炎、硝子体炎及び虹彩毛様体炎が各 0.6% (2/331 例) であった。アフリベルセプト投与群における網膜色素

上皮裂孔、ぶどう膜炎、硝子体炎及び虹彩毛様体炎はいずれも 1 例 (0.3%) であった。試験眼における重篤な副作用は、本剤投与群 5 例及びアフリベルセプト投与群 2 例で、内訳は本剤投与群で網膜色素上皮裂孔及び硝子体炎が各 2 例、ぶどう膜炎 1 例、アフリベルセプト投与群でぶどう膜炎及び非感染性眼内炎が各 1 例であった。試験眼における投与中止に至った副作用は、本剤投与群 5 例及びアフリベルセプト投与群 2 例で、内訳は本剤投与群でぶどう膜炎 2 例、網膜色素上皮裂孔、硝子体炎及び虹彩毛様体炎が各 1 例、アフリベルセプト投与群でぶどう膜炎及び非感染性眼内炎が各 1 例であった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤投与群 0.6% (2/331 例：心不全、血栓性脳梗塞が各 1 例) に認められ、いずれも重篤な副作用と判定され、投与中止に至った。

死亡は、本剤投与群に 4 例 (転倒、脳浮腫、不明確な障害、膵癌が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群に 7 例 (心不全 2 例、転倒、心肺不全、死亡、多形性神経膠芽細胞腫、肝転移が各 1 例) であり、いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

免疫原性：本剤投与群において、318 例中 2 例 (0.6%) の患者がベースラインから ADA 陽性と判定された。本剤投与後、48 週時において 329 例中 39 例 (11.9%) が Treatment induced ADA (本剤投与後に陽性に転じた) と判定された。安全性解析対象集団での本剤投与群の 52 週時における ADA 陽性例は 40 例、ADA 陰性例は 289 例であった。

ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった。

〈糖尿病黄斑浮腫に対する臨床試験〉

③国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]：日本人及び外国人データ)^{5,7)}

目的：DME 患者を対象に、本剤を Q8W 又は最長 Q16W の PTI レジメン^{注1)}で IVT 投与したときの有効性について、アフリベルセプトを対照薬として検証するとともに、安全性等を評価する。

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽、3 群並行群間比較試験 (検証試験)

実施国：米国、ポーランド、ハンガリー、イスラエル、スペイン、ブルガリア、スロバキア、メキシコ、イタリア、ペルー、ロシア、オーストリア、フランス、ドイツ、トルコ、日本 (16 カ国)

対象：18 歳以上の DME 患者 940 例 (うち日本部分集団 60 例)^{注2)}

[本剤固定投与群：315 (21) 例、本剤 PTI 投与群：313 (19) 例、アフリベルセプト投与群：312 (20) 例、() はうち日本部分集団]

主な適格基準：・糖尿病 (1 型又は 2 型) と確定診断された 18 歳以上の患者

- ・現在、糖尿病の治療にインスリン又は他の注射剤を常用している、及び/又は現在、糖尿病の治療に経口高血糖治療薬を常用している患者
- ・投与開始日前 2 ヶ月以内にヘモグロビン A1c (HbA1c) が 10% 以下であった患者
- ・試験への組み入れに際して、以下の試験眼の選択基準を満たしている患者
－スクリーニング時の Spectralis SD-OCT で 325 μ m 以上、又は Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で 315 μ m 以上の中心窩を含む黄斑の肥厚
－投与開始日に ETDRS 視力検査 (開始距離 4m) において、BCVA スコアが 73~25 文字 (Snellen 式では 20/40~20/320 に相当)
－中間透光体が十分にクリアで瞳孔は十分に散大し、良質な CFP (糖尿病網膜症の重症度判定及び網膜の評価が可能な ETDRS 改変 7 方向又は広角 4 方向) の撮影及び他の画像検査が可能

投与方法：抗 VEGF 薬の IVT 投与の未治療患者 (TN) 又は既治療患者 (PT) (最終投与が薬剤の初回投与 3 ヶ月以上前、目標例数は登録の 10~25%) を登録の対象とし、本剤固定投与群、PTI 投与群又はアフリベルセプト投与群に 1 : 1 : 1 の比でラン

ダム化した^{注3)}。本剤固定投与群は、本剤 6.0mg を Q4W で 20 週時まで IVT 投与後、続けて Q8W で 96 週時まで IVT 投与し、100 週時に最終来院した。本剤 PTI 投与群は、本剤 6.0mg を Q4W で 12 週時まで IVT 投与後、続けて最長 Q16W の PTI レジメン^{注1)}で 96 週時まで投与し、100 週時に最終来院した。アフリベルセプト投与群は、アフリベルセプト 2.0mg を Q4W で 16 週時まで IVT 投与後、続けて Q8W で 96 週時まで IVT 投与し、100 週時に最終来院した。各群間の遮蔽の維持のためにシャム注射を使用した。

評価項目：

主要評価項目（検証的な解析項目）；48、52、56 週時の平均 BCVA スコアのベースライン値からの平均変化量の平均値（以降、48/52/56 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値）（ETDRS 視力表により文字スコアを測定）

重要な副次的評価項目；ETDRS diabetic retinopathy severity scale（DRSS）が 52 週時にベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合

副次的評価項目；BCVA スコアのベースラインからの変化量の推移、CST の 48/52/56 週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに変化量の推移、本剤 PTI 投与群における 52 週時の投与間隔ごとの患者割合 等

薬物動態；房水中ファリシマブ濃度 等

薬力学（探索的）；房水中並びに血漿中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度の経時的関係 等

安全性；試験眼及び眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度、免疫原性 等

解析方法：有効性の主な解析対象集団は ITT 集団（940 例）及び未治療集団（725 例）、安全性解析対象集団は 937 例とし、本解析では 56 週時までのデータを用いた。主要評価項目においては、本剤投与 2 群の以下の 4 つの仮説に関して第 1 種の過誤確率を制限するため、Graph-Based Testing Procedure^{注4)}を用いて全体の有意水準を $\alpha = 0.05$ として個別に各群を検定した：①ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する非劣性、②未治療集団におけるアフリベルセプトに対する非劣性（GR40349 試験において本邦のみ設定）、③未治療集団におけるアフリベルセプトに対する優越性、④ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する優越性。主要評価項目のアフリベルセプト投与群に対する本剤固定投与群及び PTI 投与群の非劣性検定は、調整済み平均値の差の両側 97.52%CI の下限が -4 文字（非劣性マージン）を上回った場合に非劣性が検証されたとした。連続変数の解析には MMRM を用いた。また、主要評価項目及び重要な副次的評価項目で示した 97.5%CI は 97.52%CI の丸めであり、副次的評価項目で示した 95%CI は 95.04%CI を丸めて示した。

主要評価項目について、日本部分集団 60 例に対するサブグループ解析を実施した。

注 1) 本剤 PTI 投与群の患者は、Q4W で 12 週時まで本剤 6.0mg 投与を 4 回受けた後、初回の基準 CST^{a)}を満たした場合に投与間隔が 4 週間延長された（Q4W→Q8W）。以後は、個々の患者における基準 CST^{a)}及び基準 BCVA スコア^{b)}と比較した CST の相対的変化量及び BCVA スコアの絶対的変化量に基づき、最短 Q4W から最長 Q16W で、4 週又は 8 週単位で投与間隔の調整を受けた。

投与間隔	基準 CST と基準 BCVA スコアからの変化
投与間隔を4週間延長	・ CSTの増減が10%以内、かつ、BCVAスコアが10文字以上の減少がない
投与間隔を維持 右のいずれかの基準 を満たす場合	・ CSTが10%を超える減少がある ・ CSTの増減が10%以内、かつ、BCVAスコアが10文字以上の減少がある ・ CSTが10%を超えて20%以下の増加で、BCVAスコアが5文字以上の減少がない
投与間隔を4週間短縮 右のいずれかの基準 を満たす場合	・ CSTが10%を超えて20%以下の増加、かつ、BCVAスコアが5文字以上10文字未満の減少がある ・ CSTが20%を超える増加で、BCVAスコアが10文字以上の減少がない
投与間隔を8週間短縮	・ CSTが10%を超える増加で、BCVAスコアが10文字以上の減少がある

a) 基準 CST：初回の基準 CST は、Spectralis SD-OCT で 325 μ m 未満、Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で 315 μ m 未満の CST を達成したときの CST とした。以後は 2 回の連続した薬

剤投与来院時に、CST が前回の基準 CST から 10%を超えて減少し、かつ得られた値の差が 30 μ m 以内の場合に、後者の来院時の CST を新たな基準 CST とした。

b) 基準 BCVA スコア：投与開始から前回来院時までに測定した BCVA スコアのうち、最も良いスコア 3 つの平均値。

注 2) 日本人患者は 64 例で、そのうち国内から登録された 60 例を日本部分集団とした。

注 3) 層別因子は、ベースラインの BCVA スコア (≥ 64 文字、 < 64 文字)、抗 VEGF 薬 IVT 治療歴 (あり、なし)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) とした。

注 4) Graph-Based Testing Procedure は、1 つの治療群を $\alpha/2$ で検定しすべての検定で帰無仮説が棄却された場合、もう 1 つの治療群では最初の仮説検定に対して $\alpha/2$ が伝播し、有意水準 $\alpha = 0.05$ で検定を実施した。非劣性の検定では半分の有意水準で片側検定とした。

試験結果 (データカットオフ日：2020 年 10 月 20 日)：

患者背景；ITT 集団における各投与群は、概して均衡がとれていた。年齢の平均値 (SD) は、本剤固定投与群で 61.6 (9.5) 歳、PTI 投与群で 62.8 (10.0) 歳、アフリベルセプト投与群で 62.2 (9.6) 歳であった。全患者の 59.8%が男性で、主に白人 (78.1%)、米国及びカナダ地域 (53.5%) であった。アジア人の割合は、本剤固定投与群で 31 例 (9.8%)、PTI 投与群で 26 例 (8.3%)、アフリベルセプト投与群で 27 例 (8.7%) であり、うち国内から登録された症例はそれぞれ 21 例、19 例及び 20 例であった。試験眼のベースラインにおける BCVA スコアの平均値 (SD) は、本剤固定投与群で 62.0 (9.9) 文字、PTI 投与群で 61.9 (10.2) 文字、アフリベルセプト投与群で 62.2 (9.5) 文字、CST の平均値 (SD) は、それぞれ 492.3 (135.8) μ m、485.8 (130.8) μ m 及び 484.5 (131.1) μ m であった。試験眼の 77.1%が過去に抗 VEGF 治療を受けていなかった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値 (SD) は、本剤固定投与群で 20.5 (20.5) ヶ月、PTI 投与群で 17.6 (17.2) ヶ月、アフリベルセプト投与群で 16.6 (12.6) ヶ月であった。

主要評価項目；ITT 集団での 48/52/56 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤固定投与群で 10.7 文字、PTI 投与群で 11.6 文字及びアフリベルセプト投与群で 10.9 文字であり、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ -0.2 文字 (97.5%CI：-2.0, 1.6 文字) 及び 0.7 文字 (97.5%CI：-1.1, 2.5 文字) であった。97.5%CI の下限が事前に定義した非劣性マージン (-4 文字) を上回ったことから、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が検証された (検証的な解析結果、MMRM 法)。

また、未治療集団における本剤固定投与群及び PTI 投与群とアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ -0.7 文字 (97.5%CI：-2.8, 1.4 文字) 及び 0.0 文字 (97.5%CI：-2.1, 2.2 文字) であり、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が検証されたが ^{a)}、優越性は検証されなかった ^{b)} (検証的な解析結果、MMRM 法)。

日本部分集団 60 例での 48/52/56 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤固定投与群で 11.1 文字、PTI 投与群で 8.1 文字及びアフリベルセプト投与群で 6.9 文字であり、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ 4.2 文字 (95%CI：-0.8, 9.2 文字) 及び 1.2 文字 (95%CI：-3.9, 6.3 文字) であった (MMRM 法)。いずれも全体集団と日本部分集団で明らかな差異が認められなかった。

a：未治療集団に対する非劣性仮説は、国内用に設定された。

b：有意水準 2.5%

48/52/56 週時点における有効性評価の結果一覧
(ITT 集団、未治療集団及び日本部分集団、YOSEMITE 試験)

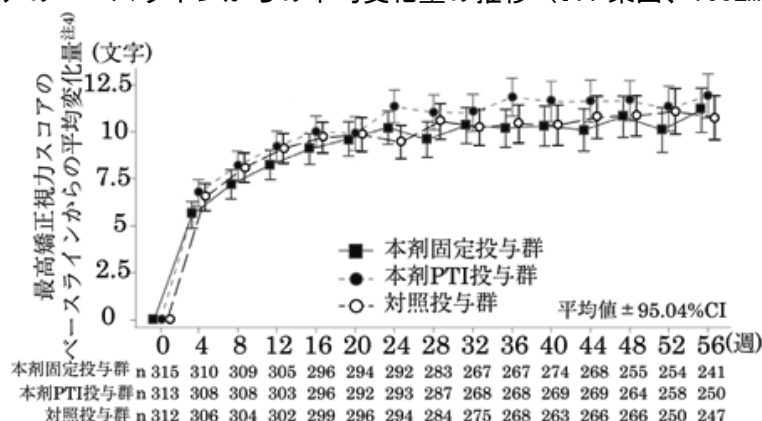
	本剤固定投与群 ITT : N=315 (N=271)	本剤 PTI 投与群 ITT : N=313 (N=276)	アフリベルセプト 投与群 ITT : N=312 (N=276)
主要評価項目			
BCVA スコアのベースラインからの平均変化量 (ITT 集団)			
平均値 (97.5%CI), (文字) ^{a)}	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)
投与群間差 (97.5%CI) ^{a)}	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)	—
(うち未治療集団)	n=238 (n=200)	n=245 (n=215)	n=242 (n=212)
平均値 (97.5%CI), (文字) ^{a)}	10.6 (9.1, 12.1)	11.4 (9.9, 12.8)	11.3 (9.8, 12.8)
投与群間差 (97.5%CI) ^{a)}	-0.7 (-2.8, 1.4)	0.0 (-2.1, 2.2)	—
(うち日本部分集団)	n=21 (n=20)	n=19 (n=19)	n=20 (n=19)
平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	11.1 (7.6, 14.6)	8.1 (4.4, 11.7)	6.9 (3.3, 10.5)
投与群間差 (95%CI) ^{a)}	4.2 (-0.8, 9.2)	1.2 (-3.9, 6.3)	—

N : ITT 集団、n : 未治療集団及び日本部分集団の症例数、(N) (n) : 48/52/56 週時の症例数

投与群間差は、本剤固定投与群又は PTI 投与群とアフリベルセプト投与群との差

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (<64 文字、≥64 文字)、ITT 集団及び未治療集団では地域 (米国とカナダ、アジア、その他の地域)、ITT 集団及び日本部分集団では抗 VEGF 薬 IVT 治療歴 (あり、なし) を含んだ。患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。群間の比較は、48 週時、52 週時及び 56 週時の複合対比によって行った。

BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ITT 集団、YOSEMITE 試験)



副次的評価項目；本剤 PTI 投与群で 52 週に到達した患者の 52 週時点における投与間隔ごとの患者割合は、Q16W が 52.8%、Q12W が 21.0%、Q8W が 15.4%、Q4W が 10.8%であった。

薬物動態；「VII-4 (2) DME 患者に対する反復 IVT 投与時の房水中薬物動態 (GR40349 試験：日本人及び外国人データ)」参照

薬力学；「V-5 (2) 2) 薬力学的試験」参照

安全性；安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は 937 例で、本剤固定投与群 313 例、PTI 投与群 313 例及びアフリベルセプト投与群 311 例であった。試験眼における副作用発現頻度は、本剤固定投与群 3.5% (11/313 例)、PTI 投与群 2.6% (8/313 例) 及びアフリベルセプト投与群 1.6% (5/311 例) で、主な副作用 (2 例以上) は、本剤固定投与群で眼圧上昇 1.6% (5/313 例)、硝子体浮遊物 0.6% (2/313 例)、PTI 投与群でぶどう膜炎 1.0% (3/313 例)、虹彩炎 0.6% (2/313 例) であり、アフリベルセプト投与群では 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。試験眼における重篤な副作用は、本剤 PTI 投与群

4例で、内訳はぶどう膜炎3件、脈絡網膜炎及び角膜ぶどう膜炎が各1件であり、本剤固定投与群及びアフリベルセプト投与群では認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤固定投与群で1例（眼圧上昇、硝子体炎が同一症例に各1件）、PTI投与群でぶどう膜炎2例であり、アフリベルセプト投与群では認められなかった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤固定投与群1.0%（3/313例：高血圧、虚血性脳卒中及び幻視が各1例）、PTI投与群0.3%（1/313例：突発性難聴）、アフリベルセプト投与群0%（0/311例）であった。重篤な副作用は、本剤固定投与群の2例（高血圧、虚血性脳卒中が各1例）及びPTI投与群の突発性難聴1例であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡は、本剤固定投与群8例（死亡、急性心筋梗塞、膀胱癌、糖尿病合併症、塞栓症、全身健康状態悪化、左房拡張、敗血症が各1例）、PTI投与群9例（死亡3例、心不全2例、心筋梗塞、COVID-19、白血病、誤嚥性肺炎が各1例）及びアフリベルセプト投与群4例（急性心筋梗塞、心筋梗塞、結腸腺癌、自殺既遂が各1例）であり、いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

日本部分集団の安全性解析対象集団は60例で、本剤固定投与群21例、PTI投与群19例及びアフリベルセプト投与群20例であった。試験眼における副作用発現頻度は、本剤固定投与群14.3%（3/21例：眼圧上昇、ぶどう膜炎、黄斑線維症が各1例、各4.8%）、PTI投与群5.3%（1/19例：ぶどう膜炎、角膜後面沈着物が同一症例に各1件、各5.3%）及びアフリベルセプト投与群0%（0/20例）であった。重篤な副作用は本剤PTI投与群でぶどう膜炎1例が認められ、薬剤の投与中止に至った。その他に重篤な副作用及び薬剤の投与中止に至った副作用は認められなかった。

眼以外の副作用は本剤PTI投与群に5.3%（1/19例：突発性難聴）で、重篤な副作用と判定された。本剤固定投与群及びアフリベルセプト投与群に重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用及び死亡は認められなかった。

免疫原性；ベースライン時において、本剤両投与群603例中6例（1.0%）がADA陽性と判定された。本剤投与後には、全体で619例中62例（10.0%）がTreatment induced ADA又はTreatment boosted ADAと判定され、61例（固定投与群：31例、PTI投与群：30例）がTreatment induced ADA、及びPTI投与群の1例（0.3%）がTreatment boosted ADAであった。

ADAによる薬物動態への明らかな影響はみられなかった。

※本剤の承認された用法及び用量（糖尿病黄斑浮腫）は「ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16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、4週以上あけること。」である。

④海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験 [RHINE試験]：外国人データ）^{6,7)}

実施国及び対象を除く試験概要は、「V-5（4）1）③国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験 [YOSEMITE試験]：日本人及び外国人データ）」参照

実施国：アルゼンチン、ポーランド、チェコ、イギリス、ブラジル、スペイン、ハンガリー、オーストラリア、ロシア、ポルトガル、イタリア、トルコ、ドイツ、フランス、デンマーク、スイス、米国、カナダ、韓国、台湾、タイ、香港、シンガポール、中国（24カ国）

対象：18歳以上のDME患者951例（本剤固定投与群：317例、本剤PTI投与群：319例、アフリベルセプト投与群：315例）

試験結果（データカットオフ日：2020年10月19日）：

患者背景；ITT集団における各投与群は、概して均衡がとれていた。年齢の平均値（SD）

は、本剤固定投与群で 62.5 (10.1) 歳、PTI 投与群で 61.6 (10.1) 歳、アフリベルセプト投与群で 62.3 (10.1) 歳であった。全患者の 60.9%が男性で、主に白人 (79.1%)、その他の地域 (米国及びカナダ地域、及びアジア地域以外の地域、56.5%) であった。アジア人の割合は、本剤固定投与群で 34 例 (10.7%)、PTI 投与群で 36 例 (11.3%)、アフリベルセプト投与群で 32 例 (10.2%) であった。試験眼のベースラインにおける BCVA スコアの平均値 (SD) は、本剤固定投与群で 61.9 (10.1) 文字、PTI 投与群で 62.5 (9.3) 文字、アフリベルセプト投与群で 62.1 (9.4) 文字、CST の平均値 (SD) は、それぞれ 466.2 (119.4) μm 、471.3 (127.0) μm 及び 477.3 (129.4) μm であった。試験眼の 79.6%が過去に抗 VEGF 治療を受けていなかった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値 (SD) は、本剤固定投与群で 20.7 (20.8) ヶ月、PTI 投与群で 15.5 (19.5) ヶ月、アフリベルセプト投与群で 19.9 (17.4) ヶ月であった。

主要評価項目 ; ITT 集団での 48/52/56 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤固定投与群で 11.8 文字、PTI 投与群で 10.8 文字及びアフリベルセプト投与群で 10.3 文字であり、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ 1.5 文字 (97.5%CI : -0.1, 3.2 文字) 及び 0.5 文字 (97.5%CI : -1.1, 2.1 文字) であった。97.5%CI の下限が事前に定義した非劣性マージン (-4 文字) を上回ったことから、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が検証された (検証的な解析結果、MMRM 法)。

また、未治療集団の本剤固定投与群及び PTI 投与群とアフリベルセプト投与群との差は、それぞれ 1.1 文字 (97.5%CI : -0.7, 3.0 文字) 及び 0.6 文字 (97.5%CI : -1.2, 2.4 文字) であり、本剤固定投与群及び PTI 投与群のアフリベルセプト投与群に対する優越性は検証されなかった^{a)} (検証的な解析結果、MMRM 法)。

a : 有意水準 2.5%

48/52/56 週時点における有効性評価の結果一覧 (ITT 集団及び未治療集団、RHINE 試験)

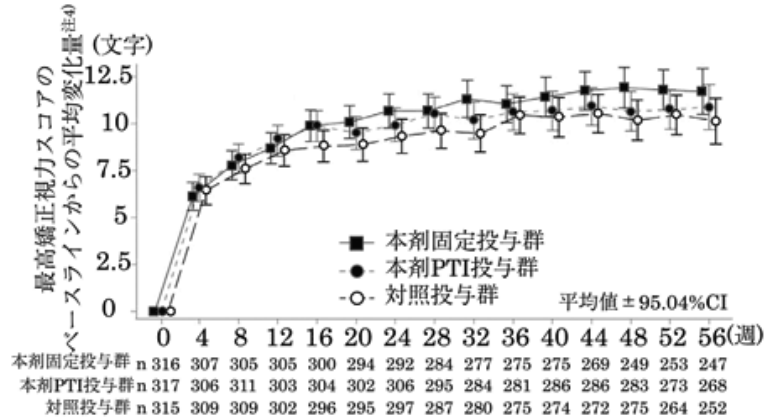
	本剤固定投与群 ITT : N=317 (N=268)	本剤 PTI 投与群 ITT : N=319 (N=293)	アフリベルセプト 投与群 ITT : N=315 (N=279)
主要評価項目			
BCVA スコアのベースラインからの平均変化量 (ITT 集団)			
平均値 (97.5%CI), (文字) ^{a)}	11.8(10.6, 13.0)	10.8(9.6, 11.9)	10.3(9.1, 11.4)
投与群間差 (97.5%CI) ^{a)}	1.5(-0.1, 3.2)	0.5(-1.1, 2.1)	
(うち未治療集団)	n=254 (n=208)	n=255 (n=231)	n=248 (n=213)
平均値 (97.5%CI), (文字) ^{a)}	11.7(10.4, 13.0)	11.2(9.9, 12.4)	10.5(9.2, 11.9)
投与群間差 (97.5%CI) ^{a)}	1.1(-0.7, 3.0)	0.6(-1.2, 2.4)	-

N : ITT 集団、n : 未治療集団の症例数、(N) (n) : 48/52/56 週時の症例数

投与群間差は、本剤固定投与群又は PTI 投与群とアフリベルセプト投与群との差

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (<64 文字、 \geq 64 文字)、地域 (米国とカナダ、アジア、その他の地域)、ITT 集団では抗 VEGF 薬 IVT 治療歴 (あり、なし) を含んだ。患者内相関を説明するための誤差構造として無構造共分散構造を用いた。群間の比較は、48 週時、52 週時及び 56 週時の複合対比によって行った。

BCVA スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ITT 集団、RHINE 試験)



副次的評価項目；本剤 PTI 投与群で 52 週に到達した患者の 52 週時点における投与間隔ごとの患者割合は、Q16W が 51.0%、Q12W が 20.1%、Q8W が 15.6%、Q4W が 13.3%であった。

安全性；安全性解析対象集団（薬剤を 1 回以上投与した患者）は 950 例で、本剤固定投与群 317 例、PTI 投与群 319 例及びアフリベルセプト投与群 314 例であった。試験眼における副作用発現頻度は、本剤固定投与群 2.5% (8/317 例)、PTI 投与群 2.5% (8/319 例) 及びアフリベルセプト投与群 4.5% (14/314 例) で、主な副作用 (2 例以上) は、本剤固定投与群で硝子体浮遊物 1.3% (4/317 例)、眼圧上昇 0.6% (2/317 例)、PTI 投与群で眼圧上昇及び高眼圧症が各 0.6% (2/319 例)、アフリベルセプト投与群で硝子体浮遊物及び眼圧上昇が各 1.0% (3/314 例) であった。試験眼における重篤な副作用は、本剤 PTI 投与群の高眼圧症 1 例であり、投与中止に至った。本剤固定投与群及びアフリベルセプト投与群には重篤な副作用及び薬剤の投与中止に至った副作用は認められなかった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤固定投与群 0.3% (1/317 例：頭痛)、PTI 投与群 0.6% (2/319 例：鼻漏、ラクナ脳卒中が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群 0.6% (2/314 例：脳血管発作、急性心筋梗塞が各 1 例) であり、そのうち本剤 PTI 投与群のラクナ脳卒中 1 例及びアフリベルセプト投与群の 2 例 (脳血管発作、急性心筋梗塞が各 1 例) は重篤な副作用と判定された。投与中止に至った副作用は、アフリベルセプト投与群の脳血管発作 1 例であった。

死亡は、本剤固定投与群 5 例 (心停止 2 例、心筋梗塞、膀胱癌、脳出血が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群 5 例 (急性心筋梗塞、冠動脈疾患、糖尿病性壊疽、低血圧、1 型糖尿病が各 1 例) であり、本剤 PTI 投与群には認められなかった。いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

免疫原性；ベースライン時において、本剤投与群 604 例中 4 例 (0.6%) が ADA 陽性と判定された。本剤投与後には、624 例中 43 例 (6.9%) で Treatment induced ADA と判定された (固定投与群：20 例、PTI 投与群：23 例)。ADA による薬物動態への明らかな影響はみられなかった。

※本剤の承認された用法及び用量 (糖尿病黄斑浮腫) は「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。」である。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験 [BALATON 試験]：日本人及び外国人データ）¹⁰⁾

目的：BRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象に、24 週時までは Q4W で IVT 投与したときの本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価し（パート 1）、24 週以降は Q4W～Q16W の PTI レジメン^{注1)}で IVT 投与し、72 週時までの本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する（パート 2）。

試験デザイン：多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽並行群間比較試験（検証試験）

実施国：米国、中国、ポーランド、アルゼンチン、韓国、オーストラリア、英国、スペイン、イスラエル、ハンガリー、台湾、チェコ共和国、ブラジル、ロシア連邦、ポルトガル、イタリア、フランス、ドイツ、香港、オーストリア、シンガポール、日本（22 カ国）

対象：18 歳以上の BRVO に伴う黄斑浮腫患者 グローバル登録症例 553 例（うち日本部分集団 34 例）

[本剤投与群：276（13）例、アフリベルセプト投与群：277（21）例、（ ）はうち日本部分集団]

主な適格基準：
・スクリーニング来院前 4 ヶ月以内に診断され、SD-OCT 又は SS-OCT 画像に基づき中央読影機関により確認された中心窩を侵している BRVO に伴う黄斑浮腫

・投与開始日に ETDRS 視力検査（開始距離 4m）において、BCVA スコアが 73～19 文字（Snellen 式では 20/40～20/400 に相当）

・スクリーニング時の CST が Spectralis SD-OCT で 325µm 以上、又は Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で 315µm 以上（SS-OCT は中央読影機関による確認後許容される）

・確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能な、十分にクリアな中間透光体及び十分な瞳孔散大

投与方法：本試験は 2 つのパートで構成された。

・パート 1：対象患者を 1：1 の比でランダム化^{注2)}し、本剤 6.0mg 又はアフリベルセプト 2.0mg のいずれかを Q4W で 6 回（20 週時まで）IVT 投与し、24 週時まで観察。

・パート 2：パート 1 の両投与群に対して、さらに 24 週以降 68 週時まで本剤 6.0mg を PTI レジメン^{注1)}により IVT 投与し、72 週時に最終来院。

なお、本剤投与間隔の遮蔽化の維持を目的に、本剤を投与しない来院時にはシヤム注射を使用した。

評価項目：

主要評価項目（検証的な解析項目）；24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値（ETDRS 視力表により文字スコアを測定）

副次的評価項目；BCVA スコアのベースラインから 24 週時又は 72 週時までの平均変化量及び 64/68/72 週時における変化量平均値、68 週時における Q8W、Q12W 及び Q16W 投与の患者割合 等

薬物動態；房水中ファリシマブ濃度 等

薬力学（探索的）；房水中並びに血漿中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF 濃度 等

安全性；試験眼及び眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度、免疫原性 等

解析方法：有効性の主な解析対象集団（ITT）はグローバル登録症例 553 例であり、安全性解析対象集団は 550 例であった。24 週時までの結果（パート 1）及び 72 週時までの結果（パート 1 及びパート 2）を解析した。主要評価項目について、アフリベルセプトに対する本剤の非劣性検定（片側有意水準 0.02485）及び優越性検定（両側有意水準 0.0497）を実施した。

注 1) PTI レジメンは、本剤 6.0mg の投与間隔を、薬剤投与来院時の CST 及び BCVA スコアに基づき最短 4 週間隔から最長 16 週間隔の範囲で、4 週単位で調整した。投与間隔が延長された以降に投与間隔の短縮基準に合致し投与間隔が短縮された被験者は、Q4W まで短縮された被験者を除き、再度の投与間隔の延長はできない。投与間隔が延長された以降に Q4W まで短縮された被験者については、短縮

前の最長の投与間隔よりも 4 週間短い投与間隔を超えた投与間隔に延長することはできない。基準 CST は、20 週時以降、基準値を達成した来院時の CST とし、以降は 2 回の連続した薬剤投与来院時において、CST が前回の基準 CST から 10%を超えて減少し、かつ得られた値の差が 30 μ m 以内の場合に、後者の来院時の CST を新たな基準 CST とした。また、基準 BCVA スコアは、投与開始から前回来院時まで測定した BCVA スコアのうち、最も良いスコア 3 つの平均値とした。

投与間隔	基準 CST と基準 BCVA スコアからの変化
投与間隔を4週間延長	<ul style="list-style-type: none"> • CSTの増減が10%以内、かつ、BCVAスコアが10文字以上の減少がない
投与間隔を維持 右のいずれかの基準を満たす場合	<ul style="list-style-type: none"> • CSTが10%を超える減少がある • CST が 10%以内の減少、かつ、BCVA スコアが 10 文字以上の減少がある • CST が 10%を超えて 20%以下の増加で、BCVA スコアが 5 文字以上の減少がない
投与間隔を4週間短縮 右のいずれかの基準を満たす場合	<ul style="list-style-type: none"> • CSTが10%以内の増加、かつ、BCVAスコアが10文字以上の減少がある • CSTが10%を超えて20%以下の増加、かつ、BCVAスコアが5文字以上10文字未満の減少がある • CSTが20%を超える増加で、BCVAスコアが10文字以上の減少がない
投与間隔を 4 週間隔まで短縮	<ul style="list-style-type: none"> • CSTが10%を超える増加で、BCVAスコアが10文字以上の減少がある

注 2) 層別因子は、ベースラインの BCVA スコア (≥ 55 文字、 ≤ 54 文字)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) とした。

試験結果 (データカットオフ日: 24 週時 2022 年 7 月 6 日、72 週時 2023 年 8 月 30 日):

主要評価項目; ITT 集団での 24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 16.9 文字及びアフリベルセプト投与群で 17.5 文字であり、両投与群間の差は、 -0.6 文字 (95%CI: $-2.2, 1.1$ 文字) であった。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検証された (検証的な解析結果、MMRM 法)。

日本部分集団での 24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 11.7 文字及びアフリベルセプト投与群で 13.9 文字であり、両投与群間の差は、 -2.1 文字 (95%CI: $-7.9, 3.6$ 文字) であった (MMRM 法)。

24 週時点における有効性評価の結果一覧 (ITT 集団及び日本部分集団、BALATON 試験)

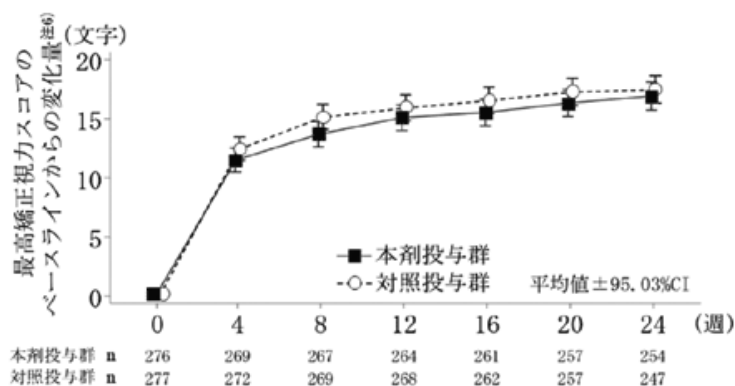
	本剤投与群 N=276(N=254)	アフリベルセプト 投与群 N=277(N=247)
主要評価項目		
BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値 (ITT 集団)		
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	16.9(15.7, 18.1)	17.5(16.3, 18.6)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差 (95%CI) ^{a)}	$-0.6(-2.2, 1.1)$	
(うち日本部分集団)	n=13(n=13)	n=21(n=20)
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	11.7(7.3, 16.2)	13.9(10.3, 17.5)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差 (95%CI) ^{a)}	$-2.1(-7.9, 3.6)$	

N: ITT 集団, n: 日本部分集団の症例数, (N) (n): 24 週時点の症例数

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (≥ 55 文字、 ≤ 54 文字)、ITT 集団では地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) を含んだ。

副次的評価項目; BCVA スコアのベースラインから 24 週時までの平均変化量の推移は以下のとおりであった。

BCVA スコアのベースラインから 24 週時までの平均変化量 (ITT 集団、BALATON 試験)



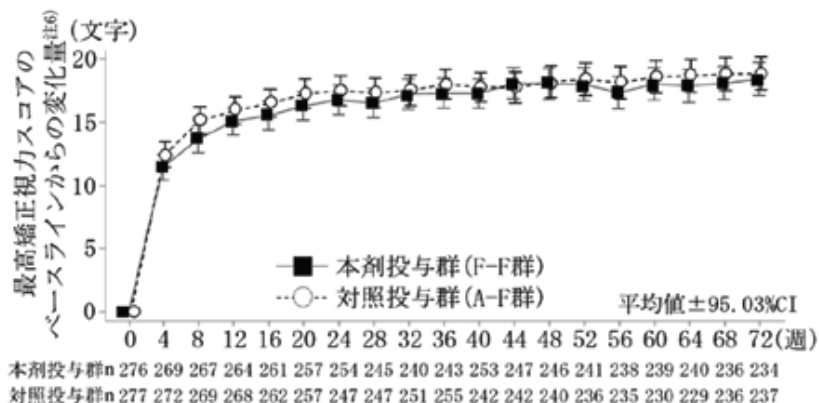
24 週時以降 (パート 2)、本剤投与群は本剤 PTI 投与へ移行 (F-F 群) し、アフリベルセプト投与群は本剤 PTI 投与へ移行 (A-F 群) した。72 週時までの最終解析結果において、64、68、72 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) でそれぞれ 18.1 文字及び 18.8 文字であった。68 週時における本剤投与間隔ごとの患者割合は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) において Q16W が 52.4%、Q12W が 11.7%、Q8W が 13.3%、Q4W が 22.6%、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) において Q16W が 47.5%、Q12W が 9.4%、Q8W が 18.0%、Q4W が 25.0%であった。

64、68、72 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値 (ITT 集団、BALATON 試験)

	本剤 PTI 投与群 (F-F 群) N=276	アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) N=277
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	18.1 (16.9, 19.4)	18.8 (17.5, 20.0)

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア (連続量)、ベースラインの BCVA スコア (≥55 文字、≤54 文字)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) を含んだ。

BCVA スコアのベースラインから 72 週時までの平均変化量 (ITT 集団、BALATON 試験)



安全性 ; 二重盲検期間 (パート 1) 及び両投与群から本剤 PTI レジメンへの移行期間 (パート 2) におけるデータを評価した。

パート 1 (24 週時来院前まで)

安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は 550 例 (本剤投与群

276 例及びアフリベルセプト投与群 274 例、うち日本部分集団はそれぞれ 13 例及び 20 例)であった。

試験眼における副作用発現頻度は、本剤投与群 0.4% (1/276 例) 及びアフリベルセプト投与群 0.7% (2/274 例) で、内訳は、本剤投与群で眼圧上昇 0.4% (1/276 例)、アフリベルセプト投与群で流涙増加及び強膜炎が各 0.4% (1/274 例) であった。試験眼における重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤投与群 0.7% (2/276 例：脳梗塞 2 例) 及びアフリベルセプト投与群 0.7% (2/274 例：急性心筋梗塞、冠動脈硬化症及び冠動脈疾患が各 1 件) であった。重篤な副作用は、本剤投与群で 0.7% (2/276 例：脳梗塞 2 例)、アフリベルセプト投与群で 0.7% (2/274 例：急性心筋梗塞、冠動脈硬化症及び冠動脈疾患が各 1 件) であった。投与中止に至った副作用は、本剤投与群で 0.4% (1/276 例：脳梗塞) であり、アフリベルセプト投与群では認められなかった。

死亡は、本剤投与群で 1 例 (脳血管発作) であり、アフリベルセプト投与群では認められなかった。本剤投与群の 1 例は、薬剤投与と関連なしと判定された。日本部分集団において、試験眼における副作用、眼以外の副作用は、本剤投与群で 0% (0/13 例) 及びアフリベルセプト投与群で 0% (0/20 例) であった。

パート 2 (24 週時から 72 週時まで)

24 週時以降は、本剤投与群は本剤 PTI 投与へ移行し (F-F 群)、アフリベルセプト投与群は本剤 PTI 投与へ移行した (A-F 群)。

安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は 537 例 [本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 270 例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 267 例] であった。

試験眼における副作用発現頻度は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 2.6% (7/270 例) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 3.0% (8/267 例) で、主な副作用 (発現頻度 0.5%以上) は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) で眼圧上昇 1.9% (5/270 例)、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で眼圧上昇 1.5% (4/267 例)、硝子体浮遊物 1.1% (3/267 例)、霧視 0.7% (2/267 例) であった。試験眼における重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) では認められず、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で 0.4% (1/267 例：網膜上膜) であった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 0.7% (2/270 例：右脚ブロック、洞性徐脈、上気道感染及び白血球数減少が各 1 件) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 1.5% (4/267 例：大動脈弁閉鎖不全症、左房拡大、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、脳梗塞、脳血栓症、消化管感染、凝血異常、高ホモシステイン血症、腱障害、肺気腫、肺臓炎、肺腫瘍及び動脈硬化症が各 1 件) であった。重篤な副作用は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) では認められず、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で 0.7% (2/267 例：脳梗塞及び脳血栓症が各 1 例) であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) で 1 例 (心筋梗塞) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で 2 例 (死亡及び冠動脈疾患が各 1 例) であった。いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

免疫原性；ベースライン時において、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) とアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) を合わせた 540 例中 7 例 (1.3%) が ADA 陽性と判定された。その後、72 週時までに 538 例中 53 例 (9.9%) が Treatment induced ADA (本剤投与後に陽性に転じた) 又は Treatment boosted ADA (本剤投与後に抗体価がベースラインの 4 倍以上上昇した) と判定され、51 例 (9.5%) が Treatment induced ADA、2 例 (0.4%) が Treatment

boosted ADA であった。

⑥国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41986 試験 [COMINO 試験]：日本人及び外国人データ）¹¹⁾

COMINO 試験は、CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とし、BALATON 試験と同一の試験デザイン、同一の試験方法、同一の評価項目で実施された。

目的、対象、投与方法のうちランダム化の層別因子及び解析方法の解析対象集団を除く試験概要は、「V-5 (4) 1) ⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験 [BALATON 試験]：日本人及び外国人データ）」参照

目的：CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者を対象に、24 週時までは Q4W で IVT 投与したときの本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価し（パート 1）、24 週以降は Q4W～Q16W の PTI レジメン^{注1)}で IVT 投与し、72 週時までの本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価する（パート 2）。

対象：18 歳以上の CRVO 又は HRVO に伴う黄斑浮腫患者 グローバル登録症例 729 例（うち日本部分集団 49 例）
[本剤投与群：366 (23) 例、アフリベルセプト投与群：363 (26) 例、() はうち日本部分集団]

投与方法：ランダム化の層別因子^{注2)}以外の「投与方法」は「V-5 (4) 1) ⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験 [BALATON 試験]）」参照

評価項目：

解析方法：有効性の主な解析対象集団（ITT）はグローバル登録症例 729 例であり、安全性解析対象集団は 726 例であった。

注1) PTI レジメンについては、「V-5 (4) 1) ⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験 [BALATON 試験]）」参照

注2) 層別因子は、ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 55 文字、35～54 文字、 ≤ 34 文字）、地域（米国・カナダ、アジア、その他の地域）とした。

試験結果（データカットオフ日：24 週時 2022 年 8 月 9 日、72 週時 2023 年 8 月 29 日）：

主要評価項目；ITT 集団での 24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 16.9 文字及びアフリベルセプト投与群で 17.3 文字であり、両投与群間の差は、-0.4 文字（95%CI：-2.5, 1.6 文字）であった。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検証された（検証的な解析結果、MMRM 法）。

日本部分集団での 24 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤投与群で 15.6 文字及びアフリベルセプト投与群で 16.7 文字であり、両投与群間の差は、-1.1 文字（95%CI：-8.0, 5.7 文字）であった（MMRM 法）。

24 週時点における有効性評価の結果一覧（ITT 集団及び日本部分集団、COMINO 試験）

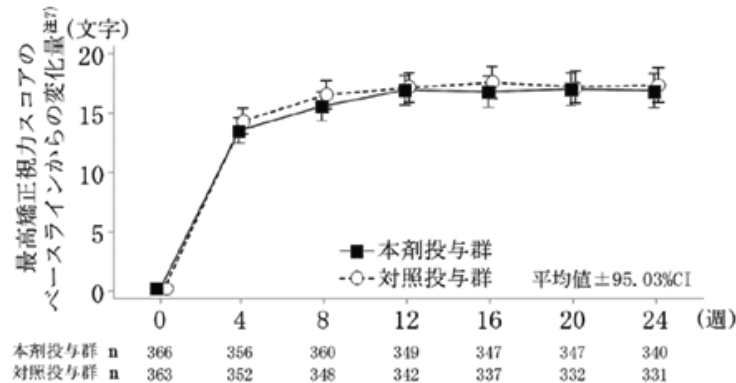
	本剤投与群 N=366(N=340)	アフリベルセプト 投与群 N=363(N=331)
主要評価項目		
BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値 (ITT 集団)		
変化量平均値(95%CI), (文字) ^{a)}	16.9(15.4, 18.3)	17.3(15.9, 18.8)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差(95%CI) ^{a)}	-0.4(-2.5, 1.6)	
(うち日本部分集団)	n=23(n=23)	n=26(n=26)
変化量平均値(95%CI), (文字) ^{a)}	15.6(10.6, 20.5)	16.7(12.0, 21.3)
本剤投与群とアフリベルセプト投与群の差(95%CI) ^{a)}	-1.1(-8.0, 5.7)	

N：ITT 集団、n：日本部分集団の症例数、(N) (n)：24 週時点の症例数

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア（連続量）、ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 55 文字、35～54 文字、 ≤ 34 文字）、ITT 集団では地域（米国・カナダ、アジア、その他の地域）を含んだ。

副次的評価項目；BCVA スコアのベースラインから 24 週時までの平均変化量の推移は以下のとおりであった。

BCVA スコアのベースラインから 24 週時までの平均変化量（ITT 集団、COMINO 試験）



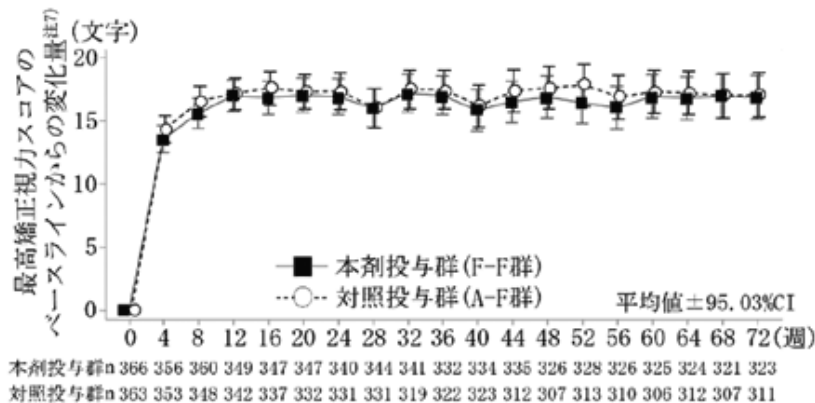
24 週時以降（パート 2）、本剤投与群は本剤 PTI 投与へ移行（F-F 群）し、アフリベルセプト投与群は本剤 PTI 投与へ移行（A-F 群）した。72 週時までの最終解析結果において、64、68、72 週時の BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値は、本剤 PTI 投与群（F-F 群）及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群（A-F 群）でそれぞれ 16.9 文字及び 17.1 文字であった。68 週時における本剤投与間隔ごとの患者割合は、本剤 PTI 投与群（F-F 群）において Q16W が 37.0%、Q12W が 8.5%、Q8W が 20.0%、Q4W が 34.5%、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群（A-F 群）において Q16W が 39.0%、Q12W が 11.1%、Q8W が 17.5%、Q4W が 32.4%であった。

64、68、72 週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量平均値（ITT 集団、COMINO 試験）

	本剤 PTI 投与群 (F-F 群) N=366	アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) N=363
変化量平均値 (95%CI), (文字) ^{a)}	16.9 (15.2, 18.6)	17.1 (15.4, 18.8)

a) MMRM 解析を用いた。モデルには投与群、時点、投与群×時点の交互作用、ベースラインの BCVA スコア（連続量）、ベースラインの BCVA スコア（ ≥ 55 文字、35~54 文字、 ≤ 34 文字）、地域（米国・カナダ、アジア、その他の地域）を含んだ。

BCVA スコアのベースラインから 72 週時までの平均変化量の推移（ITT 集団、COMINO 試験）



安全性；二重盲検期間（パート 1）及び両投与群から本剤 PTI レジメンへの移行期間

(パート 2) におけるデータを評価した。

パート 1 (24 週時来院前まで)

安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は、726 例 (本剤投与群 365 例及びアフリベルセプト投与群 361 例、うち日本部分集団はそれぞれ 23 例及び 26 例) であった。

試験眼における副作用発現頻度は、本剤投与群 3.8% (14/365 例) 及びアフリベルセプト投与群 2.2% (8/361 例) で、主な副作用 (発現頻度 0.5%以上) は、本剤投与群で硝子体炎 0.8% (3/365 例)、白内障、ぶどう膜炎及び硝子体浮遊物が各 0.5% (2/365 例)、アフリベルセプト投与群で眼圧上昇 1.1% (4/361 例) であった。試験眼における重篤な副作用は、本剤投与群で 0.8% (3/365 例：ぶどう膜炎 2 件、嚢胞様黄斑浮腫、網膜動脈閉塞及び網膜虚血が各 1 件) 及びアフリベルセプト投与群で 0.6% (2/361 例：眼圧上昇及び網膜裂孔が各 1 例) であった。投与中止に至った副作用は、本剤投与群で 0.5% (2/365 例：ぶどう膜炎) であり、アフリベルセプト投与群では認められなかった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤投与群 0.5% (2/365 例：冠動脈疾患及び脳血管発作が各 1 例) 及びアフリベルセプト投与群 0.8% (3/361 例：冠動脈疾患、急性心筋梗塞、心筋梗塞及び心筋虚血が各 1 件) であった。重篤な副作用は、本剤投与群で 0.5% (2/365 例：冠動脈疾患及び脳血管発作が各 1 例)、アフリベルセプト投与群で 0.6% (2/361 例：急性心筋梗塞及び心筋梗塞が各 1 例) であった。投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡は、本剤投与群で 1 例 (肺炎) 及びアフリベルセプト群で 2 例 (心筋梗塞) であった。いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

日本部分集団の試験眼における副作用発現頻度は、本剤投与群 4.3% (1/23 例：白内障) 及びアフリベルセプト投与群 0% (0/26 例) であった。眼以外の副作用は、本剤投与群 0% (0/23 例) 及びアフリベルセプト投与群 0% (0/26 例) であった。

パート 2 (24 週時から 72 週時まで)

安全性解析対象集団 (薬剤を 1 回以上投与した患者) は、701 例 [本剤 PTI 投与群 (F-F 群)] 359 例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 342 例] であった。

試験眼における副作用発現頻度は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 3.9% (14/359 例) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 3.2% (11/342 例) で、主な副作用 (発現頻度 0.5%以上) は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) で硝子体炎 1.1% (4/359 例)、虹彩毛様体炎 0.8% (3/359 例)、眼圧上昇及び虹彩炎が各 0.6% (2/359 例)、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で虹彩毛様体炎及び緑内障が各 0.6% (2/342 例) であった。

試験眼における重篤な副作用は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) で 1.1% (4/359 例：ぶどう膜炎、網膜上膜、虹彩毛様体炎及び硝子体炎が各 1 例) であり、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) には認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) で 0.8% (3/359 例：硝子体炎 2 例及びぶどう膜炎 1 例) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) で 0.3% (1/342 例：嚢胞様黄斑浮腫) であった。

眼以外の副作用発現頻度は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) には認められず、アフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 0.3% (1/342 例：脳血管発作) であった。この脳血管発作は、重篤な副作用と判定され、投与中止に至った。

死亡は、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) 4 例 (死亡 2 例、大動脈解離及び COVID-19 が各 1 例) 及びアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) 1 例 (心不全) であった。いずれも薬剤投与と関連なしと判定された。

免疫原性：ベースライン時において、本剤 PTI 投与群 (F-F 群) とアフリベルセプトから切り替えた本剤 PTI 投与群 (A-F 群) を合わせた 704 例中 9 例 (1.3%) が

ADA 陽性と判定された。その後、72 週時までには 706 例中 83 例 (11.8%) が Treatment induced ADA (本剤投与後に陽性に転じた) 又は Treatment boosted ADA (本剤投与後に抗体価がベースラインの 4 倍以上上昇した) と判定され、82 例 (11.6%) が Treatment induced ADA、1 例 (0.1%) が Treatment boosted ADA であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

nAMD 患者及び DME 患者を対象とした一般使用成績調査

眼内炎症の発現リスクが臨床試験結果より過度に高まることはないか検討するため、使用実態下における眼内炎症の発現割合を算出することを主な目的とする。

製造販売後臨床試験

PCV 患者を対象とした多施設共同非遮蔽単群試験により、ファリシマブの有効性及び安全性を評価する (MR43808 試験)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

眼科用 VEGF 阻害剤

アフリベルセプト（遺伝子組換え）、ブrolシズマブ（遺伝子組換え）、ラニビズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

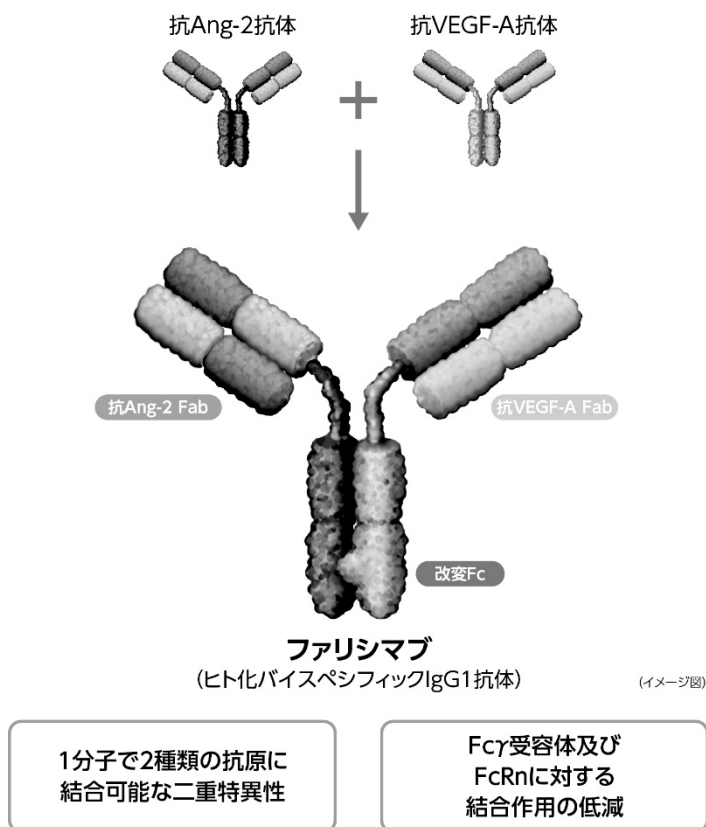
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ファリシマブの構造

ファリシマブは CrossMAb 技術^{a)}を用いて創製された眼科領域初のヒト化バイスペシフィック IgG1 抗体で、血管内皮増殖因子 A (VEGF-A) と結合する抗 VEGF-A Fab とアンジオポエチン-2 (Ang-2) と結合する抗 Ang-2 Fab が同一分子内に存在する^{9,19)}。

また、ファリシマブの Fc 領域は、特定アミノ酸の点変異導入により、エフェクター細胞上に発現している Fc γ 受容体及び胎児性 Fc 受容体 (FcRn) への結合が起こらないよう改変されている^{9,20)}。



a : CrossMAb技術：異なる2つの抗体を組み合わせて2つの抗原を結合する抗体を作製する場合に、重鎖と軽鎖の間の分子ブロックを交換することにより、目的の抗体を高回収率で得る方法²¹⁾。

Fc γ 受容体と FcRn に対する結合作用の低減の意義

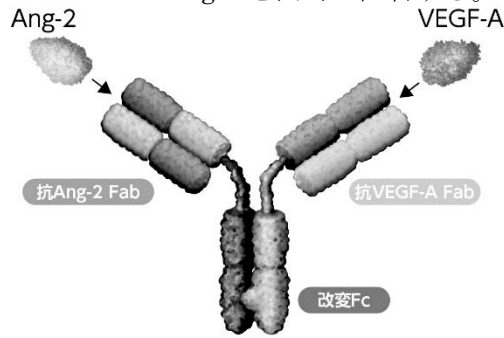
抗体は、エフェクター細胞上に発現する Fc γ 受容体に結合することにより、抗体依存性細胞傷害や抗体依存性細胞食などのエフェクター細胞を介した機能を発揮する²²⁾。また、抗体は、血管内皮細胞などの細胞に取り込まれても、FcRn に結合して血液中に汲み出されることにより、一般的な他のタンパク質に比べて長い血中半減期を示す（抗体のリサイクリング）²³⁾。

ファリシマブは、エフェクター細胞を介した炎症誘発の抑制及び血中半減期の短縮と全身曝露量の低下を目指し、Fc 領域の特定アミノ酸に点変異を導入することにより Fc γ 受容体及び FcRn への結合を生じないよう改変されている^{9,20)}。

ファリシマブの作用機序

監修：北海道大学 大学院医学研究院 眼科学教室 教授 石田 晋 先生

ファリシマブは、1分子で VEGF-A と Ang-2 を同時に阻害する。

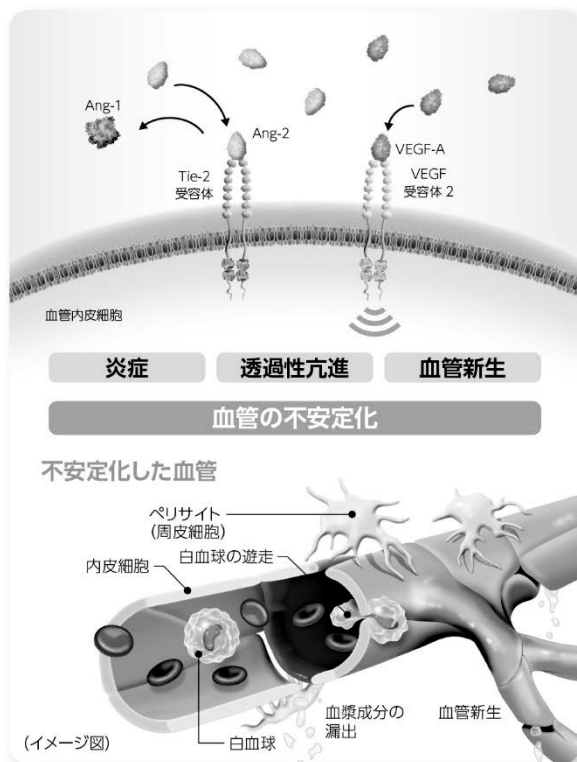


ファリシマブ
(ヒト化バイスペシフィックIgG1抗体)

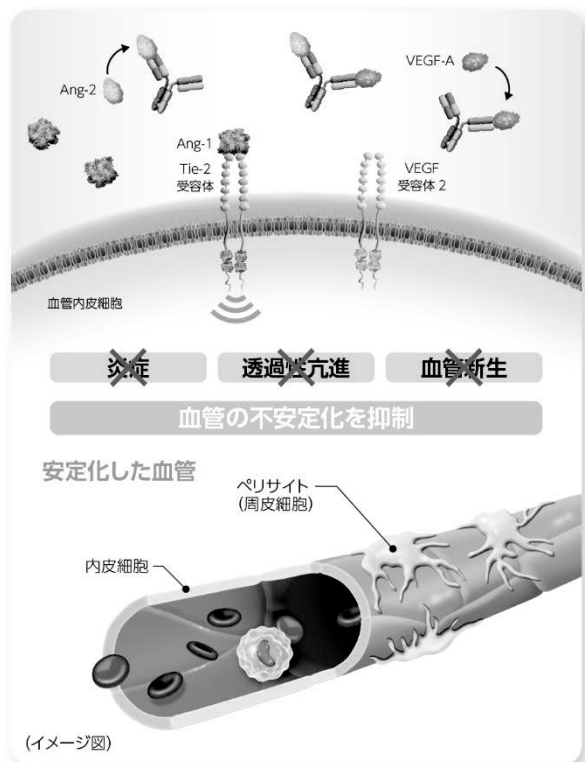
(イメージ図)

その結果、ペリサイト（周皮細胞）の脱落、炎症、血管透過性亢進、血管新生を抑制し、nAMD/DME/RVO の病態における不安定化した血管を安定化させることで、効果を発揮すると考えられる。

VEGF-A、Ang-2 の作用



ファリシマブの作用



VEGF-A の増加とともに Ang-2 も増加して病態形成に寄与することが知られている^{8,24)}。

- Ang-2 が増加して Tie-2 受容体と結合することで、Ang-1/Tie-2 による血管の安定化シグナルは阻害され²⁵⁾、ペリサイトの脱落、炎症及び VEGF-A の感受性亢進²⁶⁻²⁸⁾が生じ、血管の不安定化をもたらす。
 - VEGF-A は、Ang-2 とともに血管透過性亢進及び血管新生を促進する^{27,28)}。VEGF-A と Ang-2 は互いに協調して作用し、血管不安定化の病態が進展すると考えられる^{28,29)}。
- nAMD：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、DME：糖尿病黄斑浮腫、RVO：網膜静脈閉塞症、VEGF-A：血管内皮増殖因子 A、Ang：アンジオポエチン

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*での試験

①ファリシマブの標的に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁹⁾

ファリシマブは、*in vitro*において、VEGF-A 及び Ang-2 に対して特異的に結合し、結合親和性 (解離定数 [K_D] 値) はそれぞれ 3、3 及び 22nmol/L であった。一方で、ファリシマブは、アンジオポエチン 1 (Ang-1) に結合しなかった。

以上から、ファリシマブは VEGF-A と Ang-2 へ特異的に結合することが確認された。

VEGF-A 及び Ang-2 に対するファリシマブの結合親和性 (*in vitro*)

標的分子	測定方法	ファリシマブの結合親和性 (K_D 値)
VEGF-121	ITC	3nmol/L
VEGF-165	ITC	3nmol/L
Ang-2-RBD-Fc-二量体	ITC	22nmol/L
Ang-1 (全長)	SPR	結合せず

方法：等温マイクロカロリメトリー (ITC) 測定により、VEGF-121、VEGF-165 及び Ang-2 (RBD-Fc-二量体) に対するファリシマブの結合親和性 (K_D) を測定した。また、表面プラズモン共鳴 (SPR) により Ang-1 (全長) との結合親和性 (K_D) を測定した。

K_D ：解離定数、RBD：受容体結合ドメイン

②Fc 領域の結合相互作用 (*in vitro*)²⁰⁾

ファリシマブは、*in vitro*において各種 $Fc\gamma$ 受容体及び FcRn と結合しないことが示された。一方、本測定系における対照抗体 (CrossMAb 技術で作製した天然型 IgG1 領域を持つ抗 VEGF-A/Ang-2 二重特異性抗体) は、各種 $Fc\gamma$ 受容体と結合することが確認されている。

Fc 受容体に対するファリシマブの結合相互作用 (*in vitro*)

Fc 受容体	測定方法	ファリシマブの結合
$Fc\gamma$ RI	SPR	結合せず
$Fc\gamma$ RII	SPR	結合せず
$Fc\gamma$ RIIIa V158	SPR	結合せず
FcRn	SPR	結合せず

方法：表面プラズモン共鳴 (SPR) 測定により、ファリシマブと各種 $Fc\gamma$ 受容体及び FcRn との結合性を検討した。

$Fc\gamma$ R： $Fc\gamma$ 受容体、FcRn：胎児性 Fc 受容体

③細胞アッセイによる標的に対する中和活性 (*in vitro*)³⁰⁾

標的である VEGF-A 及び Ang-2 に対するファリシマブの中和活性を評価するため、2 種類の細胞アッセイを実施した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた組換えヒト VEGF-165 による増殖に対して、ファリシマブは濃度依存的に HUVEC 増殖を抑制し、その 50% 阻害濃度 (IC_{50}) は $116 \pm 12 \text{ ng/mL}$ であった。また、ヒト Tie-2 受容体を安定的に発現させた細胞を用いた Ang-2 による Tie-2 受容体のリン酸化に対して、ファリシマブは濃度依存的に Tie-2 受容体リン酸化を抑制し、その IC_{50} は $10.8 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ であった。

これらのことから、ファリシマブが標的である VEGF-A と Ang-2 の活性を中和することが確認された。

2) *in vivo*での試験

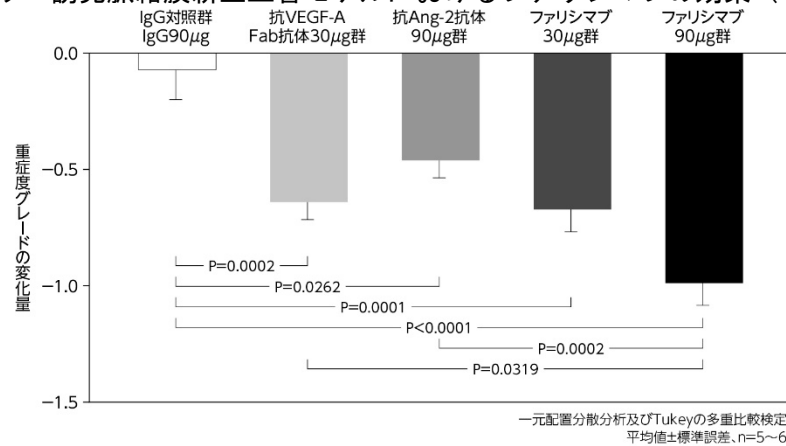
レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルにおけるファリシマブの効果 (サル)³¹⁾

血管新生及び血管透過性亢進の重症度グレードのベースラインからの変化量は、ファリシマブ 30 μg 群、90 μg 群、抗 VEGF-A Fab 抗体 (ラニビズマブ) 30 μg 群及び抗 Ang-2 抗体 90 μg 群でそれぞれ -0.68、-0.99、-0.64 及び -0.46 であり、ファリシマブ投与により血管新生及び血管透過性亢進が抑制された。

なお、ファリシマブ 90 μg は、抗 VEGF-A Fab 抗体 30 μg の VEGF-A に対する結合部位のモル

数に相当する用量である。

レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルにおけるファリシマブの効果（サル）



方法：カニクイザルの両眼にレーザーを照射して脈絡膜新生血管（CNV）モデルを作製し、レーザー照射後14日目にフルオレセイン蛍光眼底造影によりベースラインの活動性CNV病変（血管新生及び血管透過性の亢進）の重症度を測定した。15日目にIgG対照抗体90µg/眼、抗VEGF-A Fab抗体（ラニビズマブ）30µg/眼、抗Ang-2抗体90µg/眼、ファリシマブ30及び90µg/眼を単回硝子体内投与し、28日目に遮蔽下で評価した。重症度は、蛍光強度によりグレード分類（1：過蛍光なし、2：漏出を伴わない過蛍光あり、3：漏出を伴う過蛍光あり、4：レーザースポットの辺縁以上に広がる漏出を伴う明るい過蛍光あり）に従い、各眼9スポットを評価した。

Fab：抗原結合フラグメント、IgG：免疫グロブリンG

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

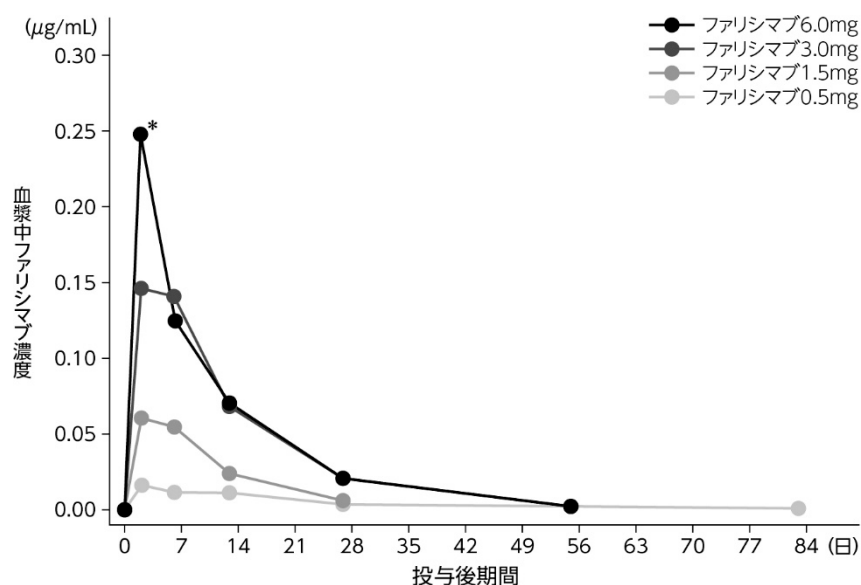
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) nAMD 患者に対する単回硝子体内投与 (BP28936 試験：外国人データ)³²⁾

外国人 nAMD 患者を対象として、ファリシマブ 0.5、1.5、3.0 及び 6.0mg を単回 IVT 投与したとき、血漿中ファリシマブ濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

nAMD 患者における単回硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度推移 (BP28936 試験)



中央値 (6.0mg群は2例の平均値、ただし*は1例のデータ)

単回硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ (外国人データ)

投与量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
0.5mg (n=3)	0.0162	0.366, 0.438	7.29, 15.4
	0.0215 (81)	0.401 (12)	11.3 (51)
	[0.00746–0.0409]	[0.366–0.438]	[7.29–15.4]
1.5mg (n=3)	0.0600	0.746	6.02
	0.0539 (37)	0.788 (16)	7.89 (52)
	[0.0316–0.0701]	[0.683–0.929]	[5.06–12.6]
3.0mg (n=3)	0.160	2.13	7.41
	0.135 (40)	2.20 (21)	8.46 (35)
	[0.0725–0.171]	[1.78–2.71]	[6.16–11.8]
6.0mg (n=2)	0.126 ^{注1)} , 0.248	1.82, 2.70	6.76, 7.71
	0.187 (46)	2.26 (28)	7.24 (9.3)
	[0.126–0.248]	[1.82–2.70]	[6.76–7.71]

n：例数 上段：中央値。ただし、個別データが記載されている場合は n=2 である。

下段：平均値 (変動係数、%) [範囲]

注1) 投与後初回の測定時点について欠測であったため、Day 7 のデータを表示した。

AUC_{inf}：投与後 0 時間から無限時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中薬物濃度、t_{1/2}：消失半減期

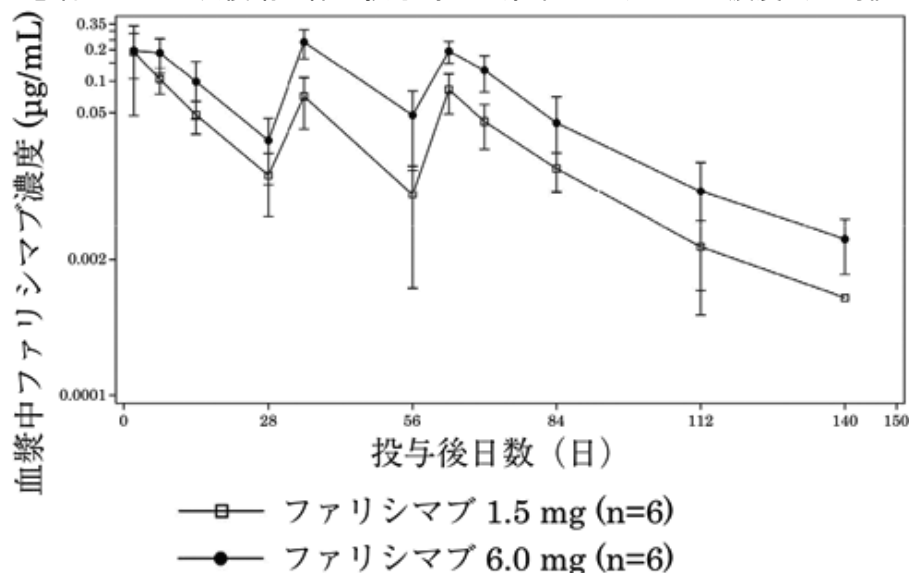
※本剤の承認された用法及び用量 (中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性) は、「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回 (導入期) 硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期におい

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。」である。

2) 日本人患者を対象とした反復硝子体内投与 (JP39844 試験: 日本人データ) ³³⁾

日本人の nAMD 患者 (2 例) 及び DME 患者 (4 例) にファリシマブ 1.5 及び 6.0mg をそれぞれ Q4W で 3 回 IVT 投与したとき、血漿中ファリシマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、蓄積率の平均値は 1.06~1.65 であった。

nAMD 及び DME 患者における反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度 (平均値±標準偏差)



反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-28d} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
初回投与後				
1.5mg	n=6 0.196(0.138)	n=6 1.94(0.823)	n=5 2.23(0.883)	n=5 6.40(2.48)
6.0mg	n=6 0.225(0.0745)	n=6 3.10(1.07)	n=4 3.53(0.944)	n=4 8.03(3.75)
3回目投与後				
1.5mg	n=6 0.0830(0.0341)	n=6 1.03(0.341)	n=3 1.37(0.253)	n=3 9.92(2.42)
6.0mg	n=6 0.195(0.0462)	n=6 3.15(0.936)	n=4 4.68(1.17)	n=4 9.96(3.25)

n : 例数 平均値 (標準偏差)

AUC_{0-28d} : 投与後 0 日から 28 日までの薬物濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf} : 投与後 0 時間から無限時間までの薬物濃度-時間曲線下面積、C_{max} : 最高血漿中薬物濃度、t_{1/2} : 消失半減期

※本剤の承認された用法及び用量は、〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉では「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」、〈糖尿病黄斑浮腫〉では「ファリシマブ (遺伝子組換え) として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

該当資料なし

ファリシマブは IgG モノクローナル抗体であるため、シトクロム P450、その他の代謝酵素、トランスポーターを介した薬物相互作用が発現する可能性は低い。そのため、薬物相互作用試験は実施されていない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」参照

(2) 吸収速度定数

「VII-2 (3) 消失速度定数」参照

(3) 消失速度定数³⁴⁾

母集団解析において推定された定常状態における血漿からの消失速度定数 ($k=CL/V_c$) の平均値（標準偏差）は、nAMD (n=660) 及び DME (n=1221) で、それぞれ 1.35 (0.485) /day 及び 1.46 (0.402) /day であった。また、硝子体からの消失速度定数 (k_{VH}) は、それぞれ 0.094 (0.029) 及び 0.104 (0.032) /day、房水からの消失速度定数 (k_{AH}) は、それぞれ 15.5 (3.04) /day 及び 15.8 (2.93) /day であった。

(4) クリアランス³⁴⁾

母集団解析において推定された定常状態における血漿中クリアランス (CL) の平均値（標準偏差）は、nAMD (n=660) 及び DME (n=1221) で、それぞれ 2 (0.446) L/day 及び 2.35 (0.514) L/day であった。

(5) 分布容積³⁴⁾

母集団解析において推定された定常状態における血漿コンパートメントの分布容積 (V_c) の平均値（標準偏差）は、nAMD (n=660) 及び DME (n=1221) で、それぞれ 1.97 (2) L 及び 1.99 (2.87) L であった。

なお、コンパートメントモデルで使用した硝子体コンパートメントの容積は、文献³⁸⁾値より 0.0045L として固定した。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法³⁴⁾

ファリシマブの第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験のデータを用いて検討した母集団薬物動態モデル^{a)}は、硝子体 (VH) コンパートメント（投与コンパートメント）、房水 (AH) コンパートメント及び血漿コンパートメントから成る線形 3-コンパートメントモデルとして構築した。コンパートメントモデルのパラメータ化は、CL 及び分布容積に基づいて行い、VH コンパートメントの容積は文献³⁵⁾値より 0.0045L として固定した。

(2) パラメータ変動要因

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫〉³⁴⁾

ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える共変量として、年齢、製剤（第Ⅰ／Ⅱ相臨床試験用製剤 vs 第Ⅲ相臨床試験用製剤）及び ADA の有無が同定され、血漿中薬物動態に影響を与える共変量として性別、体重及び製剤が同定された。各指標の影響は以下のとおりであった。

- ①年齢及び ADA に関する変動は、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。
 - ・年齢の増加とともに k_{VH} は減少し、硝子体におけるファリシマブの滞留時間が延長する。
65 歳を基準とした 44 歳及び 89 歳の k_{VH} は、それぞれ 23.1%増加及び 15.4%減少する。同様に、硝子体における曝露量 (AUC) は、それぞれ 18.8%減少及び 18.1%増加する。
 - ・ADA 陽性患者は、陰性患者に比べて k_{VH} が増加する。
ADA 陰性患者を基準とした ADA 陽性患者の k_{VH} は、30.4%増加し、硝子体における曝露量 (AUC) は 23.3%減少する。
- ②抗体製剤の一般的特徴として、分布容積及び CL は体重と正の相関を示し、CL は女性患者においてわずかに低い傾向が示されている。
 - ・血漿中濃度の CL 及び AUC は、男性を基準として女性では、それぞれ 13.7%減少及び 15.9%増加し、体重 80kg を基準として 51kg で 29.4%減少及び 41.6%増加、129kg で 44.7%増加及び 30.9%減少する。
- ③製剤の影響の程度は小さくなく、試験間差の影響と区別することは困難であった。
 - ・製剤間の比較では、第Ⅲ相臨床試験の製剤を基準として、第Ⅰ／Ⅱ相試験の製剤は、房水からの消失速度定数 (k_{AH}) が 28.1%減少し、房水における曝露量 (AUC) が 39.1%増加する。また、血漿中曝露量 (AUC) が 22.6%増加する。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉³⁶⁾

ファリシマブの nAMD 及び DME の申請時に、nAMD 患者又は DME 患者を対象として、国内及び海外で実施された臨床試験から得られた薬物濃度データを用いてファリシマブの popPK (母集団薬物動態) モデルを構築し、その結果、ファリシマブの眼内薬物動態に影響を与える共変量として年齢、製剤、ADA の有無が、血漿中薬物動態に影響を与える共変量として性別、体重、製剤が同定された。RVO 患者を対象とした GR40349 試験及び GR40398 試験で得られたデータに対して、2 段階の解析を実施した。

まず、初回 popPK モデル^{a)}に対して、GR41984 試験と GR41986 試験から得られた RVO 患者のデータを用いた外部バリデーションを実施したところ、RVO 患者の房水及び血漿中ファリシマブ濃度が、初回 popPK モデルによる予測濃度の範囲内に概ね収まることが示されたため、初回 popPK モデルは RVO 患者の房水及び血漿中ファリシマブ濃度を十分に表現できていると考えられた。

次に、GR41984 試験及び GR41986 試験のデータを併合し、モデルパラメータの再推定を行い、薬物動態に影響を及ぼす共変量について探索を行った。その結果、初回申請時と比較して、薬物動態に影響を及ぼす可能性のある新たな共変量、除外された共変量は存在しなかった。また、ファリシマブの薬物動態に対する疾患 (nAMD、DME、RVO) の影響はみられなかった。

- a) nAMD 患者又は DME 患者を対象として、国内及び海外で実施された臨床試験 (BP28936 試験、JP39844 試験、BP29647 試験、CR39521 試験、BP30099 試験、GR40306 試験、GR40844 試験、GR40349 試験、GR40398 試験) から得られた薬物濃度データを用いたファリシマブの母集団薬物動態モデル (「Ⅶ-3 (1) 解析方法」参照)

4. 吸収

ファリシマブは IVT 注射により投与されるため、本剤 6.0mg 投与直後に硝子体内濃度が最大となる。母集団薬物動態解析における nAMD 及び DME 患者集団の硝子体中ファリシマブの C_{max} の平均値は 1330~1410 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定された。また、本剤を IVT 投与した際の房水中及び血漿中薬物濃度の推移は、投与後 2~3 日で C_{max} に到達し、その平均値は nAMD 患者集団で 0.22~0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、DME 患者集団で 0.22~0.26 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁷⁾。

(1) nAMD 患者に対する反復 IVT 投与時の房水中薬物動態 (GR40306 試験 [TENAYA 試験]: 日本人及び外国人データ)³⁸⁾

日本人を含む nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で、房水サンプル採取の同意が得られた 47 例について、本剤 6.0mg を 4 週ごとに 4 回反復 IVT 投与 (12 週時まで) した以降の房水中ファリシマブ濃度の平均値 (SD) の推移は、4 週後 (初回投与後 16 週時) で 23.0 (16.9) µg/mL (31 例)、8 週後 (初回投与後 20 週時) で 2.04 (2.30) µg/mL (33 例)、12 週後 (初回投与後 24 週時) で 1.14 (4.49) µg/mL (29 例)、16 週後 (初回投与後 28 週時) で 0.0464 (0.0497) µg/mL (18 例) であった。なお、初回投与後 7 日時点の房水中ファリシマブ濃度は 92.5 (37.0) µg/mL であった (34 例)。

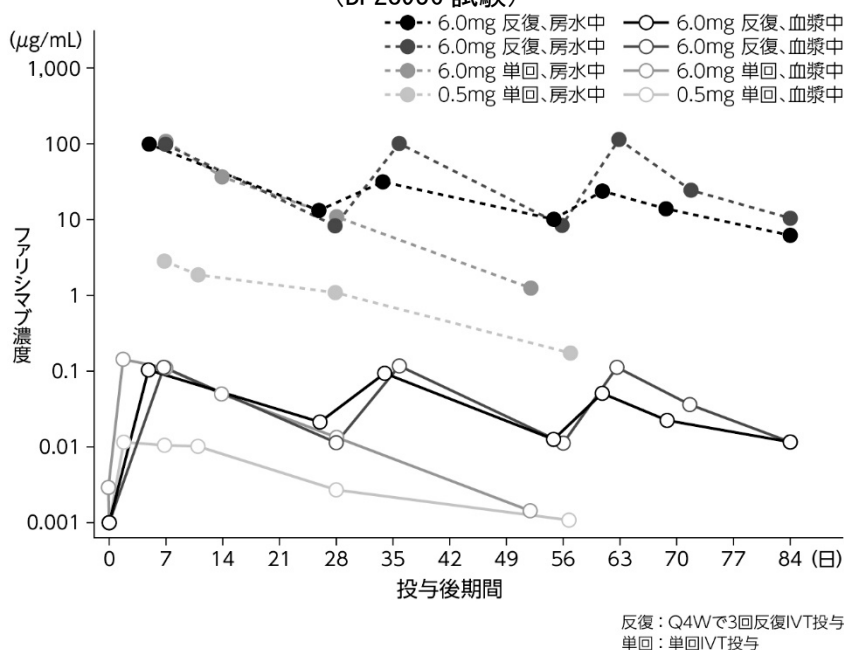
(2) DME 患者に対する反復 IVT 投与時の房水中薬物動態 (GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]: 日本人及び外国人データ)³⁹⁾

日本人を含む DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で、房水サンプル採取の同意が得られた 80 例について、本剤 6.0mg を 4 週ごとに 4 回反復 IVT 投与 (12 週時まで) した以降の房水中ファリシマブ濃度の平均値 (SD) の推移は、4 週後 (初回投与後 16 週時) で 12.2 (10.4) µg/mL (固定投与群: 26 例) 及び 15.7 (12.4) µg/mL (PTI 投与群: 29 例) であり、8 週後 (初回投与後 20 週時) で 2.12 (2.49) µg/mL (PTI 投与群: 15 例) であった。なお、初回投与後 7 日時点の房水中ファリシマブ濃度は、74.0 (43.3) µg/mL (固定投与群: 26 例) 及び 122 (71.4) µg/mL (PTI 投与群: 37 例) であった。

(3) 房水中濃度と血漿中濃度の比較 (BP28936 試験: 外国人データ)⁴⁰⁾

本剤を単回又は反復 (Q4W で 3 回) IVT 投与し、同意取得かつ解析可能であった nAMD 患者 4 例 (0.5mg 単回: 1 例、6.0mg 単回: 1 例、6.0mg 反復: 2 例) の房水中ファリシマブ濃度と血漿中ファリシマブ濃度を示す。本剤 6.0mg 投与の 3 例における房水中ファリシマブ濃度は、いずれも 0.5mg 投与患者より高い濃度を示した。

本剤単回又は反復 IVT 投与時の房水中及び血漿中ファリシマブ濃度推移及び消失半減期 (BP28936 試験)



ファリシマブ投与量/投与方法	血漿中濃度の t _{1/2} (day)	房水中濃度の t _{1/2} (day)
0.5mg/単回 IVT 投与	15.4	13.4
6.0mg/単回 IVT 投与	7.71	7.61
6.0mg/Q4W で 3 回反復 IVT 投与	6.61	6.08

6.0mg/Q4W で 3 回反復 IVT 投与	9.29	8.38
--------------------------	------	------

房水サンプルを評価した患者のみ表示

$t_{1/2}$: 消失半減期

※本剤の承認された用法及び用量（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性）は、「ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg（0.05mL）を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。」である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：サル>⁴¹⁾

生殖発生毒性試験において、妊娠カニクイザルへ反復静脈内（IV）投与したとき、胎児血清中にファリシマブは認められなかったが、母動物と同様に胎児血清中には ADA が検出された。ファリシマブは、FcRn（サルやヒトの抗体の胎盤通過性に関与）へ結合しないように改変されており、胎盤通過性は通常の抗体より低いものと考えられたが、ADA 産生の影響があることから、サルへの IV 投与では、ファリシマブの胎盤通過性は評価できなかった。（「IX－2（5）生殖発生毒性試験」参照）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：サル、*in vitro*>⁴¹⁾

カニクイザルにファリシマブを単回 IVT 投与後、ファリシマブは房水（AUC_{inf} 比で硝子体液の約 30%）及び全身循環（AUC_{inf} 比で硝子体液の 1.3%）に移行した。片眼に投与した際には、非投与眼にはファリシマブは検出されなかった。

カニクイザルにファリシマブを単回 IV 投与したときの定常状態における分布容積（V_{ss}）は 0.025L/kg（2 例の平均値）であり、サルの血漿容積（約 0.045L/kg）⁴²⁾より小さかったことから、全身投与後のファリシマブはほとんど血清中に存在し、組織移行性は低いことが示唆された。ファリシマブの分布パターンは内因性 IgG とほぼ同様と考えられる。

ファリシマブの *in vitro* 組織交差反応性試験において、ファリシマブによる特異的染色が、正常ヒト組織の血管内皮、細網細胞、造血細胞、単核白血球、細胞外物質及び血管平滑筋細胞で観察され、報告されている VEGF-A 及び Ang-2 の発現部位と一致していることから、ファリシマブはこれら VEGF-A 及び Ang-2 発現組織に限局して分布することが考えられた。（「IX－2（7）①組織交差反応性試験（ヒト正常組織）」参照）

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

IgG 抗体は、主にリソソーム内で蛋白質と同様に異化作用を受け、その後体内から除去又は再利用される。ファリシマブは、IgG 抗体の再利用に関与する FcRn へ結合しないよう改変されていることから、FcRn への結合能を有する内因性 IgG や他の IgG モノクローナル抗体薬と比較して、リソソームでの分解を受けやすいことが推察される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

ファリシマブはモノクローナル抗体であるため、シトクロム P450 やその他の代謝酵素を介した薬物相互作用が発現する可能性は低い。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ファリシマブの硝子体から房水中への排泄は遅く、母集団薬物動態解析による硝子体からの消失半減期の推定平均値 (SD) は、nAMD 及び DME でそれぞれ 8.06 (2.4) 日及び 7.26 (2.2) 日であった。海外第 I 相試験 (BP28936 試験) において、本剤 6.0mg を投与した nAMD 患者の房水からの消失半減期も約 6~8 日であった (「VII-4 (3) 房水中濃度と血漿中濃度の比較 (BP28936 試験: 外国人データ)」参照)^{34, 37)}。

ファリシマブの血漿からの消失は flip-flop の薬物動態がみられ、見かけ上血漿からの消失半減期と房水からの消失半減期は同程度であった。また、母集団薬物動態解析によるクリアランスの平均値は約 2.0~2.4L/day であり、血漿からの消失半減期の推定平均値は約 0.6~0.7 日であった³⁷⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

ファリシマブはモノクローナル抗体であるため、トランスポーターを介した薬物相互作用が発現する可能性は低い。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕

2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化するおそれがある。〕

〈解説〉

2.1 過敏症の発現を避けるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者への投与を禁忌とした。本剤の投与にあたっては、本剤に含まれる成分に対する過敏症の既往歴の有無を確認すること。また、本剤の成分については「Ⅳ－2. 製剤の組成」を参照すること。

2.2 硝子体内注射は侵襲性が高い投与方法であり、眼又は眼周囲に感染症のある患者、あるいは感染症が疑われる患者への本剤投与は、感染症の誘発及び悪化を来たす可能性があり、これを避けるため禁忌とした。

2.3 眼内に重度の炎症のある患者では、本剤投与による硝子体内注射の侵襲によって炎症が悪化する可能性が考えられ、このリスクを避けるため本剤の投与を禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ－4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼圧上昇、眼痛、眼の異物感、硝子体浮遊物が報告されているので注意すること。

8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）

8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。

8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。

8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。

8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔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]

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるため、本剤投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理すること。[9.1.1 参照]

- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に視覚障害があらわれることがあるため、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- 8.6 定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しないこと。

〈解説〉

- 8.1 本剤は硝子体内に直接投与することで治療効果が得られるため、網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみによって本剤は投与される必要がある旨を注意喚起すべく設定した。
- 8.2 本剤だけでなく、本剤の硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）による過敏症の発現を避けるべく設定した。
- 8.3 本剤の臨床試験において、投与手技に起因する有害事象が報告されている。投与手技に起因する眼局所の有害事象を避けるべく設定した。（「Ⅷ－8. 副作用」参照）
- 8.3.1 感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項について記載した。
- 8.3.2 術前の処置について記載した。
- 8.3.3 専用フィルター付き採液針が太いため、硝子体内注射には眼科用針を用いることについて注意喚起すべく設定した。（「Ⅷ－11. 適用上の注意」参照）
- 8.3.4 本剤は気泡の除去等の薬液調製のため、1 バイアルあたりに含まれている液量が定められた投与量より多く充填されている。「適用上の注意」の項を確認の上、定められた液量（0.05mL）が適切に投与されるよう、投与液量の確認について注意喚起すべく設定した。
- 8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が報告されているため、当該症状発現の可能性について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう注意喚起すべく設定した。（「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状」参照）
- 8.4 本剤の投与により、眼圧上昇が発現するおそれがあることから、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認し、異常が認められた場合には眼圧上昇の管理等、適切な処置を行うよう注意喚起すべく設定した。（「Ⅷ－6. 特定の背景を有する患者に関する注意」参照）
- 8.5 本剤の硝子体内注射後に視覚障害が続いている間は機械類の操作や自動車等の運転に従事させないよう注意喚起すべく設定した。
- 8.6 本剤が長期投与される薬剤であるとの観点から、定期的に視力等に基づいて本剤の有効性を総合的に評価し、本剤による治療自体の継続の可否を判断することが重要であり、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与しないことを注意喚起すべく設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者
[8.4 参照]
- 9.1.2 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者
[11.1.2、15.1.1 参照]

〈解説〉

- 9.1.1 緑内障又は高眼圧症の患者では、本剤の投与により一過性に眼圧上昇が助長される可能性があることから、緑内障や高眼圧症の程度、治療上の有益性及び眼圧上昇の危険性を評価し、本剤投与の適否を慎重に判断する必要があるため設定した。（「Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由」参照）
- 9.1.2 本剤は VEGF 阻害作用を有するため、脳卒中の危険因子を有する患者に投与した場合に、脳卒中が発現する可能性は完全には否定できないため、注意喚起すべく設定した。（「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状」「Ⅷ－12（1）臨床使用に基づく情報」参照）

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

<解説>

本剤は、その VEGF 阻害作用及び Ang-2 阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できないため、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することを注意喚起すべく設定した。なお、ヒトにおいて、本剤を硝子体内注射した後の血漿中ファリシマブの半減期の推定値は約6~8日であった。(「VII-7. 排泄」参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その VEGF 阻害作用及び Ang-2 阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験(1又は3mg/kgを器官形成期に週1回、計5回、静脈内投与)において、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への毒性は認められなかった。[9.4 参照]

<解説>

本剤は Fc 領域の改変によりヒト抗体の胎盤通過性に関与する FcRn へ結合せず、胎盤通過性は通常の抗体より低いものと考えられるが、妊娠カニクイザルへの反復静脈内投与後、胎児血清中に ADA が検出されている。(「VII-5 (2) 血液-胎盤関門通過性」参照)

本剤は VEGF 阻害作用及び Ang-2 阻害作用を有することから、潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。したがって、胎児に対する安全性が確立されていないことを十分考慮した上で、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意喚起すべく設定した。カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果を記載した。(IX-2 (5) 生殖発生毒性試験」参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

<解説>

ヒト母乳中への本剤の移行は不明であり、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起すべく設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）（1.2%）、網膜色素上皮裂孔（0.2%）、眼内炎（頻度不明）、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔（頻度不明）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。[8.3.5 参照]

11.1.2 脳卒中（0.3%）

[9.1.2、15.1.1 参照]

<解説>

11.1.1 本剤の第Ⅲ相試験（TENAYA 試験、LUCERNE 試験、YOSEMITE 試験、RHINE 試験、BALATON 試験、COMINO 試験）の本剤投与群において、眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）、網膜色素上皮裂孔、眼内炎、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔が認められた。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から、これらの事象を含む「眼障害」を重大な副作用として注意喚起した。

<眼内炎症※>

眼内炎症は重篤化すると失明するおそれがある。

> 主な症状*1

羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など

> 検査所見*1,*2

- 活動期の前眼部所見では、前房細胞、前房内フレアの上昇など、後眼部所見では、硝子体混濁、網膜滲出斑、視神経乳頭浮腫など
- 晩期（合併症）では、虹彩後癒着、併発白内障、続発緑内障、網膜硝子体病変など

> 対処法

- 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。
- 羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など*1の眼内炎症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。

*1 猿田享男 監ほか：1336 専門家による私の治療[2017-18年度版] §17 眼科疾患 ぶどう膜炎、1279-1280, 2017, 日本医事新報社

*2 日本眼炎症学会：ぶどう膜炎診療ガイドライン, 2019年

https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/uveitis_guideline.pdf
[2022年3月1日閲覧]

※【参考：感染性眼内炎と眼内炎症の違い】

「感染性眼内炎」は、細菌又は真菌による眼内の感染症と定義し、以下に示す MedDRA 検索語に基づき集計した。

検索語：眼内炎、カンジダ性眼内炎、真菌性眼内炎、偽眼内炎

また、「眼内炎症」は以下に示す MedDRA 検索語に基づき集計した。

検索語：前房の炎症、脈絡網膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎、角膜後面沈着物、角膜ぶどう膜炎、処置後炎症、ぶどう膜炎、硝子体炎、非感染性眼内炎、前房のフレア、眼の炎症、眼血管炎、網膜血管炎、毛様体炎、脈絡膜炎、非感染性脈絡網膜炎、前房内細胞、前房のフィブリン、前房蓄膿、網膜炎、中毒性前眼部症候群、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、閉塞性網膜血管炎

RVO の「眼内炎症」の集計では、以下に示す MedDRA 検索語を追加し集計した。

検索語：出血性閉塞性網膜血管炎、硝子体細胞

〈網膜色素上皮裂孔〉

一般に、nAMD 患者では、抗 VEGF 薬の投与によって急激に脈絡膜新生血管が退縮することにより、既に張られた状態にあった組織に大きな収縮力がかかり、網膜色素上皮に裂孔を生じさせることがある。網膜色素上皮裂孔は失明するおそれがある。

- 主な症状^{*1}
視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など
- 検査所見^{*1}
 - 眼底出血、色素沈着、黄斑浮腫などを生じる。視力障害を認めることがある。
- 対処法
 - 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。
 - 視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など^{*1}の網膜色素上皮裂孔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。
 - 本剤投与後に視力低下、視野欠損、変視症などの自覚症状がみられた場合には眼底検査を施行すること^{*1}。

^{*1} 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害 平成 21 年 5 月（令和元年 9 月改定）

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf [2022 年 3 月 1 日閲覧]

〈感染性眼内炎※〉

※「感染性眼内炎」の集計については、〈眼内炎症〉内【参考：感染性眼内炎と眼内炎症の違い】を参照

硝子体内注射時に適切な無菌処置を行わないと、細菌による眼内感染を引き起こし、感染性眼内炎に至る可能性がある。また、感染性眼内炎により失明するおそれがある。

- 主な症状^{*1}
眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊又は見え方の変化など
- 検査所見^{*2,*3}
 - 毛様充血、前房炎症（線維素析出）、前房蓄膿など
 - 眼内液からの細菌の証明
- 対処法
 - 眼内炎は投与手技に起因する有害事象として報告されている。硝子体内注射の投与手技については十分注意し、実施すること。
 - 眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊又は見え方の変化など^{*1}の感染性眼内炎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。
 - 広域抗菌スペクトルを持つ抗菌薬の局所および全身投与を速やかに開始する^{*2}。

^{*1} 日本眼科学会：黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン, 2016 年

https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/macular_disease.pdf

[2022年3月1日閲覧]

*2 日本眼炎症学会：ぶどう膜炎診療ガイドライン, 2019年

https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/uveitis_guideline.pdf

[2022年3月1日閲覧]

*3 猿田享男 監ほか：1252 専門家による私の治療[2021-22年度版] § 17 眼科疾患 感染性眼内炎, 1196, 2021, 日本医事新報社

〈裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔〉

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、網膜裂孔を引き起こす可能性がある。また、裂孔部分から網膜と網膜色素上皮の間に硝子体液が流入することにより、網膜剥離に至る可能性がある。裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔は失明するおそれがある。

- 主な症状*1,*2
飛蚊症、視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など
- 検査所見*1,*2
 - ・ 眼底検査で裂孔と網膜剥離を検出する。視力障害を認めることがある。
- 対処法
 - ・ 飛蚊症、視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など*1,*2 の裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔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。
 - ・ 本剤投与後に飛蚊症、視力低下、視野欠損、変視症などの自覚症状がみられた場合には眼底検査を施行すること*1,*2

*1 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害 平成 21 年 5 月（令和元年 9 月改定）

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o01_r01.pdf [2022年3月1日閲覧]

*2 医療情報科学研究所編. 病気が見える vol.12 眼科. 第 1 版. メディックメディア社; 2019, p133.

11.1.2 第Ⅲ相試験（TENAYA 試験、LUCERNE 試験、YOSEMITE 試験、RHINE 試験、BALATON 試験、COMINO 試験）の本剤投与群において、脳血管発作、脳梗塞、虚血性脳卒中、血栓性脳梗塞、ラクナ脳卒中が認められた。これらの事象が発現すると死亡に至るおそれがあることから、これらの事象を含む「脳卒中」を重大な副作用として注意喚起した。（「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者」「Ⅷ－12（1）臨床使用に基づく情報」参照）

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%未満	頻度不明
眼障害	眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感、結膜出血、白内障、硝子体剥離、眼充血、霧視、視力低下	—

〈解説〉

本剤の第Ⅲ相試験（TENAYA 試験、LUCERNE 試験、YOSEMITE 試験、RHINE 試験、BALATON 試験、COMINO 試験）の本剤投与群から報告された副作用に基づき記載した。発現頻度は、当該試験データの併合解析にて算出した。

<参考情報>

副作用発現状況一覧

国内外の第Ⅲ相臨床試験（nAMD：TENAYA 試験及び LUCERNE 試験、DME：YOSEMITE 試験及び RHINE 試験、RVO：BALATON 試験及び COMINO 試験）のいずれかで1例以上認められた副作用（本剤との因果関係が否定できない事象）の発現状況は以下の通りであった（申請時データ）。

副作用名	全集団 [うち日本人]	nAMD [うち日本人]	DME [うち日本人]	RVO [うち日本人]
安全性評価対象例数	3216 例 [188 例]	704 例 [66 例]	1262 例 [40 例]	1250 例 [82 例]
副作用発現例数	124 例 [11 例]	23 例 [3 例]	40 例 [5 例]	61 例 [3 例]
副作用発現率	3.9% [5.9%]	3.3% [4.5%]	3.2% [12.5%]	4.9% [3.7%]
眼障害	88 (2.7) [8 (4.3)]	19 (2.7) [2 (3.0)]	25 (2.0) [3 (7.5)]	44 (3.5) [3 (3.7)]
硝子体浮遊物	13 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.6)	5 (0.4)
硝子体炎	12 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.2)	7 (0.6)
ぶどう膜炎	11 (0.3) [3 (1.6)]	4 (0.6) [1 (1.5)]	4 (0.3) [2 (5.0)]	3 (0.2)
虹彩毛様体炎	9 (0.3)	2 (0.3)	0	7 (0.6)
虹彩炎	8 (0.2) [1 (0.5)]	2 (0.3) [1 (1.5)]	2 (0.2)	4 (0.3)
網膜色素上皮裂孔	8 (0.2)	8 (1.1)	0	0
高眼圧症	6 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	2 (0.2)
白内障	6 (0.2) [1 (0.5)]	0	2 (0.2)	4 (0.3) [1 (1.2)]
硝子体剥離	3 (<0.1)	0	0	3 (0.2)
網膜上膜	3 (<0.1)	0	0	3 (0.2)
緑内障	3 (<0.1)	0	0	3 (0.2)
眼痛	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結膜出血	2 (<0.1)	0	0	2 (0.2)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (<0.1)	0	0	2 (0.2)
霧視	2 (<0.1)	0	0	2 (0.2)
一過性視力低下	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	0	1 (<0.1) [1 (1.2)]
黄斑虚血	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
黄斑線維症	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]	0
黄斑部癒痕	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
角膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
角膜後面沈着物	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]	0
角膜浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
眼充血	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
眼部不快感	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
眼窩周囲痛	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
急性黄斑神経網膜症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
光視症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
視野欠損	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
視力障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
上強膜炎	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
星状硝子体症	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0
糖尿病性網膜浮腫	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
囊下白内障	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)

副作用名	全集団 [うち日本人]	nAMD [うち日本人]	DME [うち日本人]	RVO [うち日本人]
非感染性眼内炎	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	0	1 (<0.1) [1 (1.2)]
網膜虚血	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
網膜静脈閉塞	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
網膜動脈閉塞	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
網膜浮腫	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
臨床検査	26 (0.8) [1 (0.5)]	1 (0.1)	10 (0.8) [1 (2.5)]	15 (1.2)
眼圧上昇	25 (0.8) [1 (0.5)]	1 (0.1)	10 (0.8) [1 (2.5)]	14 (1.1)
白血球数減少	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
神経系障害	10 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.5)
脳梗塞	3 (<0.1)	0	0	3 (0.2)
脳血管発作	2 (<0.1)	0	0	2 (0.2)
ラクナ脳卒中	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
血栓性脳梗塞	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0
頭痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
脳血栓症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	4 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
角膜ぶどう膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
消化管感染	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
上気道感染	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
脈絡網膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
心臓障害	4 (0.1)	1 (0.1)	0	3 (0.2)
右脚ブロック	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
冠動脈疾患	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
左房拡大	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
心不全	1 (<0.1)	1 (0.1)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
洞性徐脈	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血管障害	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
動脈硬化症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<0.1)	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺気腫	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
肺腫瘍	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
肺臓炎	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
鼻漏	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
胃腸障害	1 (<0.1) [1 (0.5)]	1 (0.1) [1 (1.5)]	0	0
虚血性小腸炎	1 (<0.1) [1 (0.5)]	1 (0.1) [1 (1.5)]	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
腱障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
凝血異常	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]	0
突発性難聴	1 (<0.1) [1 (0.5)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0

副作用名	全集団 [うち日本人]	nAMD [うち日本人]	DME [うち日本人]	RVO [うち日本人]
角膜擦過傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
精神障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
幻視	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0
代謝および栄養障害	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
高ホモシステイン血症	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
脳新生物	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)

割合 (%) は安全性評価対象例数に基づいて算出した。

副作用名は医師の報告事象名に基づき、MedDRA version 24.1 (nAMD)、MedDRA version 24.0 (DME)、MedDRA version 26.0 (RVO) でコーディングした。

nAMD は 52 週時、DME は 56 週時、RVO は 72 週時のデータを記載した。

同一の患者に同一の副作用が複数回発生した場合、1 回のみをカウントした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<解説>

硝子体内注射に共通する注意喚起として記載した。過量投与が発現した場合には、視力、視神経乳頭の血流及び眼圧等を確認し、眼圧上昇に対しては前房穿刺、緑内障治療薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が 24 時間を超えないように使用すること。

14.1.2 振とうしないこと。

14.1.3 バイアル中に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30 ゲージ程度の眼科用針を使用すること。

14.2.3 1 バイアルは 1 回 (片眼) のみの使用とすること。

<解説>

14.1 投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.1 「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

14.2.1 投与経路が限定されているため、設定した。

14.2.2 30 ゲージ程度の眼科用針を使用するよう注意喚起した。

14.2.3 バイアルは 1 回 (片眼) のみの使用とするよう注意喚起した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 動脈血栓塞栓事象

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が発現する可能性がある。新生血管を伴う加齢黄斑変性患者、糖尿病黄斑浮腫患者及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（各 2 試験の統合解析）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 2.6%、5.2%及び 3.8%であった⁴³⁻⁴⁵。[9.1.2、11.1.2 参照]

15.1.2 抗ファリシマブ抗体

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（TENAYA 試験及び LUCERNE 試験）において、本剤の 52 週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は 11.0%（77/697 例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では 10.7%（9/84 例）、抗体陰性患者では 1.3%（8/613 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（YOSEMITE 試験及び RHINE 試験）において、本剤の 56 週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は 8.4%（105/1243 例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では 10.6%（12/113 例）、抗体陰性患者では 0.5%（6/1130 例）であった。網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（BALATON 試験及び COMINO 試験）において、本剤の 72 週時までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は 10.9%（136/1244 例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では 7.6%（11/145 例）、抗体陰性患者では 1.5%（16/1099 例）であった⁴⁶⁻⁴⁹。

<解説>

15.1.1 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。（「Ⅷ－6（1）合併症・既往歴等のある患者」
「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状」参照）

15.1.2 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。

臨床試験において、本剤投与により抗ファリシマブ抗体の発現が認められている。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁰⁾

安全性薬理試験は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、一般状態観察、神経学的検査、心電図検査（心拍数及び補正 QT 間隔を含む）、呼吸数及び体温測定を評価した。いずれの項目に対しても、ファリシマブに関連する有害作用は認められなかった。

項目	動物種	評価項目	投与期間 (用法)	投与経路/投与量	所見
中枢神経系 心血管系 呼吸系	カニクイザル (各群雌雄各 3~5例)	一般状態観察、神経学的検査、心電図検査（心拍数、補正 QT 間隔を含む）、呼吸数 ^{a)} 及び体温測定 ^{a)}	2ヵ月間 (Q4W、計3回)	硝子体内： 0、1.5、3、6mg/眼 静脈内：0、5mg/kg	影響 なし
	カニクイザル (各群雌雄各 3~8例)		6ヵ月間 (Q4W、計7回)	硝子体内： 0、0.5、1.5、 1.5/3mg ^{b)} /眼	

a：2ヵ月間反復投与毒性試験のみで実施された。

b：初回投与のみ1.5mg/眼を投与し、以後は3mg/眼が投与された。

Q4W：4週ごと

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験一覧

動物種 動物数/群	投与経路	投与量	概略の致死量	初回投与後7日 までの所見
Dutch-Beltedウサギ 雌雄各2例	硝子体内 静脈内	1.5、3、6mg/眼 (50µL) 3、10mg/kg	硝子体内： >6mg/眼 静脈内： >10mg/kg	死亡例なし 投与操作に関連した一過性の眼所見が認められた。
カニクイザル 雌雄各2例	硝子体内 静脈内	1.5、3、6mg/眼 (50µL) 0、3、10mg/kg		
カニクイザル 雌雄各3~5例	硝子体内 静脈内	0、1.5、3、6mg/眼 (50µL) 0、5mg/kg		
カニクイザル 雌雄各3~8例	硝子体内	0、0.5、1.5、 1.5/3mg/眼 (50µL)		

反復投与毒性試験における初回投与後7日目までの所見により判定した。

硝子体内投与では、左眼に溶媒、右眼にファリシマブを注入した。

ファリシマブの急性毒性試験は実施せず、反復投与毒性試験⁵¹⁾の初回投与後7日目までの結果を用いて評価した。ウサギ又はカニクイザルを用いた2週間、2ヵ月間及び6ヵ月間の反復投与試験において、ファリシマブを最大6mg/眼/回まで硝子体内投与、又は最大10mg/kgまで静

脈内投与したいずれの場合においても、初回投与後に死亡例は認められず、すべての硝子体内投与群で投与操作に関連した一過性の眼の所見が、溶媒対照群及びファリシマブ投与群に共通して認められたが、毒性学的意義は低いと考えられた。

以上から、ウサギ又はカニクイザルに対するファリシマブ 6mg/眼/回までの硝子体内及び10mg/kg までの静脈内の単回投与後における忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験⁵¹⁾

反復投与毒性試験一覧

動物種 動物数/群	投与期間	投与 経路	投与量 (1回あたり) 硝子体内：mg/眼 (投与容量) 静脈内：mg/kg	無毒性量
Dutch-Belted ウサギ 雌雄各2例	2週間 (Q2W、計2回)	硝子体内	1.5、3、6mg/眼 ^{a)} (50μL)	算出されな かった。
		静脈内	3、10mg/kg	
カニクイザル 雌雄各2例	2週間 (Q2W、計2回)	硝子体内	1.5、3、6mg/眼 (50μL)	6mg/眼
		静脈内	0、3、10mg/kg	10mg/kg
カニクイザル 雌雄各3～5例	2カ月間 (Q4W、計3回) 4週間の回復期間	硝子体内	0、1.5、3、6mg/眼 ^{b)} (50μL)	1.5mg/眼
		静脈内	0、5mg/kg	算出されな かった。
カニクイザル 雌雄各3～8例	6カ月間 (Q4W、計7回) 13週間の回復期間	硝子体内	0、0.5、1.5、1.5/3mg/眼 ^{c)} (50μL)	0.5mg/眼

硝子体内投与では、左眼に溶媒、右眼にファリシマブを注入した。

a：1.5mg/眼投与群の2例を除き、1回のみ硝子体内投与した(6mg/眼投与群は2回目の硝子体内投与前に早期剖検した)。

b：3mg/眼投与群の6例中1例及び6mg/眼投与群の10例中4例は、臨床的な眼炎症が認められたため、3回目の投与を実施しなかった。

c：1.5/3mgは、初回投与のみ1.5mg/眼/回を右眼に硝子体内投与し、以降は3mg/眼/回を投与した。1.5mg/眼投与群の10例中2例及び1.5/3mg/眼投与群の16例中1例では、重度の眼炎症が認められたことから、1.5mg/眼投与群の2例はそれぞれ2回目、5回目投与後に投与を中断し、1.5/3mg/眼投与群の1例では6回目投与を実施しなかった。1.5/3mg/眼投与群の別の1例については、眼炎症が認められなかったが、重度の眼炎症が認められた同群個体との取り違えにより6回目の投与を実施しなかった。

Q2W：2週ごと、Q4W：4週ごと

①ウサギ2週間(2週ごと、計2回)投与試験(予備試験)

硝子体内投与群では、すべての投与群で初回投与9日目からファリシマブ投与眼の大半に結膜充血、混濁、眼球突出、角膜浮腫及び眼圧の上昇などの重度の眼炎症が認められ、病理組織学的検査では角膜輪部/前部ぶどう膜及び視神経に亜急性炎症が認められた。1.5及び6mg/眼/回投与群で上部網膜の壊死及び瘢痕形成を伴う変性又は髄翼の変性が認められた。静脈内投与群では、3及び10mg/kgで肝臓の凝固壊死及び心筋の変性/壊死が認められ、血液学的検査/血液生化学的検査で好酸球数増加及び血清トランスアミナーゼ(AST、ALT)の上昇が認められた。

硝子体内及び静脈内投与のいずれも初回投与後にファリシマブに対するADA産生が認められており、硝子体内投与群の重度の眼炎症及び静脈内投与群の複数臓器の壊死は、ADA産生を伴う免疫反応に関連するものと考えられた。いずれの投与経路においても忍容性は低いと判断されたことから、無毒性量は算出されなかった。

②カニクイザル2週間(2週ごと、計2回)投与試験(予備試験)

硝子体内及び静脈内の両投与経路における忍容性は良好であり、ファリシマブに関連する局所性又は全身性の影響は認められなかった。硝子体内投与群では投与操作に関連した一過性の眼所見が溶媒対照群及びファリシマブ投与群に共通して認められたが、毒性学的な意義は

低いと考えられた。ファリシマブを投与した 20 例中 11 例で、用量及び投与経路を問わず、投与後の少なくとも 1 時点で ADA 陽性が確認された。

③カニクイザル 2 ヶ月間（4 週ごと、計 3 回）投与試験（4 週間回復性試験）

硝子体内投与眼では重度の眼炎症が生じ、眼科学的検査で異常所見が認められ、病理組織学的検査でも眼組織への細胞浸潤を伴った。4 週間の回復期間終了時点で、6mg/kg 硝子体内投与群の雄 1 例及び 5mg/kg 静脈内投与群の雄 1 例で、心臓の大動脈起始部にファリシマブに関連したごく軽微な混合細胞性炎症が認められた。免疫組織化学的検査により、ファリシマブ投与眼組織における所見及び心臓組織所見は免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化に関連すると考えられた。ファリシマブ硝子体内又は静脈内投与した 22/32 例で、投与期間中に少なくとも 1 時点以上の ADA 陽性が認められ、全身曝露量が低下した。1.5mg/眼/回（硝子体内投与）では雌 1 例に病理組織学的検査で視神経乳頭に血管周囲形質細胞／混合細胞浸潤が認められたが、浸潤がごく軽微であったことから毒性学的な意義は低く、無毒性量は硝子体内投与で 1.5mg/眼/回と判断された。

④カニクイザル 6 ヶ月間（4 週ごと、計 7 回）投与試験（13 週間回復性試験）

1.5 又は 1.5/3mg/眼/回で眼炎症が認められた。眼炎症が認められた一部の動物では、網膜神経線維層及び血管壁の肥厚を伴い、病理組織学的検査で網膜内層、視神経乳頭、硝子体内へのごく軽微から軽微な混合細胞浸潤が認められた。これらの所見は、13 週間の休薬後の病理組織学的検査では部分的に回復した。眼炎症を認めた個体の多くで試験期間中に ADA が認められ、全身曝露の低下が生じた。免疫組織化学的検査の結果より、網膜内層、視神経乳頭、硝子体内への細胞浸潤はファリシマブに対する免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。本試験における無毒性量はファリシマブ投与による変化が認められなかった 0.5mg/眼/回と判断された。

(3) 遺伝毒性試験⁵²⁾

遺伝毒性試験は実施していない。一般に、遺伝子組換えヒト化二重特異性 IgG1 抗体は、DNA や他の染色体成分に対して直接相互作用するとは想定されない。

(4) がん原性試験⁵³⁾

がん原性試験は実施していない。ファリシマブの潜在的な発がん性リスクに関する懸念は低いと考えられる。

カニクイザルを用いた最長 6 ヶ月の反復投与毒性試験では、標的分子に関連した眼局所及び全身性所見、血液学的検査による免疫系への抑制作用、病理組織学的検査による造血系、免疫系又は内分泌系の臓器及び組織の毒性所見は認められず、過形成や前がん病変も認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁴⁾

①受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能に及ぼす影響について、性成熟したカニクイザルに最大 1.5/3mg/回の用量でファリシマブを 4 週ごと計 7 回、6 ヶ月間硝子体内投与した結果、雌雄の生殖器官に対する影響は認められなかった。なお、精子検査及び月経周期の観察は実施していない。

②カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験

器官形成期に限定してファリシマブを週 1 回、計 5 回、母動物に静脈内投与（母動物の免疫原性の影響を考慮）した結果、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への影響は認められず、無毒性量は最高用量の 3mg/kg と判断された。

試験項目	動物種 動物数/群	投与 経路	投与期間	投与量	無毒性量
胚・胎児発生	妊娠カニクイザル各18例	静脈内	器官形成期 ^{a)} 週1回、計5回	0、1、3mg/kg/週	3mg/kg/週

a : 妊娠 20 日目から妊娠 48 日目に静脈内投与し、100 日目に帝王切開した。

③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

カニクイザルを用いた最長 6 ヶ月間の反復硝子体内投与毒性試験において、ファリシマブ投与により ADA が産生され、投与期間を通じて十分な血中曝露が維持できないと考えられたため、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験⁵⁵⁾

局所刺激性試験は実施していない。ウサギ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、ファリシマブ硝子体内投与群において投与操作に関連した一過性の眼の所見が溶媒対照群とファリシマブ投与群に共通して認められたが、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、投与期間中に生じた重度の眼内炎に関して、ファリシマブに対する免疫介在性（免疫複合体）反応及びその後の補体活性化によるものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

その他の毒性試験一覧

試験項目	試験系 (投与経路)	投与量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	結果
組織交差反応性試験	ヒト組織 (<i>in vitro</i>)	1, 20	VEGF-A及びAng-2の既報の発現部位と概ね一致した。
サイトカイン放出に関する <i>in vitro</i> 試験	ヒト全血 (<i>in vitro</i>)	0.1、1、10、 100	サイトカイン放出を示唆する所見は認められなかった。
補体活性化に関する <i>in vitro</i> 試験	ヒト全血 (<i>in vitro</i>)	0.1、1、10、 100	補体系カスケード反応（C3a及びC5a誘導）への影響は認められなかった。

Ang-2 : アンジオポエチン 2、VEGF-A : 血管内皮増殖因子 A

① 組織交差反応性試験（ヒト正常組織）⁵⁶⁾

ファリシマブによる特異的染色が、正常ヒト組織の血管内皮、細網細胞、造血細胞、単核球、骨髄・腎臓・肺・リンパ節・唾液腺・皮膚・子宮内膜の細胞外物質、結腸の間質細胞、胎盤栄養芽層及び血管平滑筋細胞で観察された。これらは、VEGF-A 及び Ang-2 の既報の発現部位と概ね一致しており、未知の交差反応性は認められなかった。

② サイトカイン放出に関する *in vitro* 試験（健康成人の全血）⁵⁷⁾

ファリシマブにより誘導されたサイトカインのパターンとその絶対量、陽性検体の頻度は、低リスク対照薬セツキシマブのプロファイルと比較して同等かやや増加した。一方、高リスク対照薬アレムツズマブと比較すると、絶対量は 1/5～1/300 [腫瘍壊死因子 (TNF) α : 1/5～1/30] であり、サイトカイン放出を示唆する所見は認められなかった。

③ 補体活性化に関する *in vitro* 試験（健康成人の全血）⁵⁸⁾

ファリシマブの C3a 及び C5a 放出レベルは溶媒又はリン酸緩衝液と同等であり、ファリシマブが直接的に補体経路を活性化する可能性は低いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：バビースモ[®]硝子体内注射液 120mg/mL 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：ファリシマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：30 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

<解説>

「IV－6. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：

- ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 加齢黄斑変性 治療の手帳
 - ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 糖尿病黄斑浮腫 治療の手帳
 - ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 網膜静脈閉塞症 治療の手帳
- 「I－4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII－2. その他の関連資料」参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2022年1月28日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
バビースモ [®] 硝子体内注射液 120mg/mL	2022年3月28日	30400AMX00188	2022年5月25日	2022年5月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2024年3月26日

効能又は効果：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

用法及び用量：ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、4週以上あけること。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 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、糖尿病黄斑浮腫：
2022年3月28日～2030年3月27日（8年間）
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：
2024年3月26日～2030年3月27日（残余期間）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
バビースモ [®] 硝子体内 注射液 120mg/mL	1319408A1020	1319408A1020	199189501	629918901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Saharinen P, et al. *Nat Rev Drug Discov.*2017;16(9):635-61. [PMID: 28529319]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40306 試験 [TENAYA 試験]）
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844 試験 [LUCERNE 試験]）
- 4) Heier JS, et al. *Lancet.* 2022;399(10326):729-40. [PMID: 35085502]
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349 試験 [YOSEMITE 試験]）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398 試験 [RHINE 試験]）
- 7) Wykoff CC, et al. *Lancet.* 2022;399(10326):741-55. [PMID: 35085503]
- 8) Aiello LP, et al. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7. [PMID: 7526212]
- 9) Regula JT, et al. *EMBO Mol Med.* 2016;8(11):1265-88. [PMID: 27742718]
- 10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41984 試験 [BALATON 試験]）
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR41986 試験 [COMINO 試験]）
- 12) 国内第Ⅰ相臨床試験（JP39844 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1.2）
- 13) 海外第Ⅰ相臨床試験（BP28936 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.6.1.1）
- 14) 薬力学（GR40306 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.4.3.3）
- 15) 社内資料：薬力学（GR40349 試験）
- 16) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（BP29647 試験）
- 17) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（CR39521 試験）
- 18) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験（BP30099 試験）
- 19) ファリシマブの標的に対する結合親和性（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
- 20) Fc 領域の結合相互作用（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
- 21) Schaefer W, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(27):11187-92. [PMID: 21690412]
- 22) Gül N and Egmond M. *Cancer Res.* 2015;75(23):5008-13. [PMID: 26573795]
- 23) Roopenian DC and Akilesh S. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(9):715-25. [PMID: 17703228]
- 24) Regula JT, et al. *EMBO Mol Med.* 2016;8(11):1265-88. with correction in Regula JT, et al. *EMBO Mol Med.* 2019;11(5):e10666. [PMID: 31040127]
- 25) 一瀬白帝 編. 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために. 中外医学社, 2005, p36-7.
- 26) Hammes HP, et al. *Diabetes.* 2004;53(4):1104-10. [PMID: 15047628]
- 27) Benest AV, et al. *PLoS One.* 2013;8(8):e70459. [PMID: 23940579]
- 28) Oshima Y, et al. *J Cell Physiol.* 2004;199(3):412-7. [PMID: 15095288]
- 29) Peters S, et al. *Cytokine.* 2007;40(2):144-50. [PMID: 17959386]
- 30) 細胞アッセイによる標的に対する中和活性（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
- 31) レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルにおけるファリシマブの効果（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
- 32) 血漿中薬物動態（BP28936 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）
- 33) 血漿中薬物動態（JP39844 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3.2.1）
- 34) ファリシマブの母集団薬物動態解析（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.4）
- 35) Hutton-Smith LA, et al. *Mol Pharm.* 2016;13(9):2941-50. [PMID: 26726925]
- 36) 社内資料：ファリシマブの母集団薬物動態解析（網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫承認時）
- 37) ファリシマブの薬物動態（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.1）
- 38) 房水中薬物動態（GR40306 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.4.3.1）
- 39) 房水中薬物動態（GR40349 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.5.2.1）
- 40) 房水サンプルを評価した患者における薬物動態（BP28936 試験）（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.2.3.1.2）
- 41) カニクイザルにおける分布（2022年3月28日承認、CTD2.6.4.4）
- 42) Davies B and Morris T. *Pharm Res.* 1993;10(7):1093-5. [PMID: 8378254]
- 43) VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析（2022年3月28日承認、CTD2.7.4.2.6.4.7）
- 44) GR40306 試験及び GR40844 試験の 52 週時までの有害事象（2022年3月28日承認、

CTD2.7.4.2.9)

- 45) 社内資料：VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析（GRGR41984 試験 [BALATON 試験]、GR41986 試験 [COMINO 試験]）
- 46) 免疫原性（2022年3月28日承認、CTD2.7.2.3.11）
- 47) ADA が安全性に及ぼす影響（2022年3月28日承認、CTD2.7.4.4.1.2）
- 48) 社内資料：免疫原性（Week 72 update）（GR41984 試験 [BALATON 試験]、GR41986 試験 [COMINO 試験]）
- 49) 社内資料：ADA が安全性に及ぼす影響（GR41984 試験 [BALATON 試験]、GR41986 試験 [COMINO 試験]）
- 50) 安全性薬理試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.2.4、2.6.3.4）
- 51) 反復投与毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.2、2.6.6.3）
- 52) 遺伝毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.4）
- 53) がん原性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.5）
- 54) 生殖発生毒性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.6、2.6.7.13）
- 55) 局所刺激性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.7）
- 56) ヒト正常組織を用いた交差反応性試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8.1）
- 57) サイトカイン放出に関する in vitro 試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8.2）
- 58) 補体活性化に関する in vitro 試験（2022年3月28日承認、CTD2.6.6.8.3）

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における用法及び用量は外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における用法及び用量は以下のとおりである。

<本邦における用法及び用量>

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性>

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 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。

<糖尿病黄斑浮腫>

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 6.0mg (0.05mL) を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16 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、4 週以上あけること。

<網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫>

ファリシマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 6.0mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、4 週以上あけること。

主要国における承認取得状況

国名	米国 (2023 年 10 月)
承認年月	2022 年 1 月
効能又は効果	1.1 Neovascular (wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD) 1.2 Diabetic Macular Edema (DME) 1.3 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)
用法及び用量	2.1 General Dosing Information For intravitreal injection. VABYSMO must be administered by a qualified physician. Each vial should only be used for the treatment of a single eye. 2.2 Neovascular (wet) Age-Related Macular Degeneration (nAMD) The recommended dose for VABYSMO is 6mg (0.05mL of 120mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 ± 7 days, monthly) for the first 4 doses, followed by optical coherence tomography and visual acuity evaluations 8 and 12 weeks later to inform whether to give a 6mg dose via intravitreal injection on one of the following three regimens: 1) Weeks 28 and 44; 2) Weeks 24, 36 and 48; or 3) Weeks 20, 28, 36 and 44. Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly. 2.3 Diabetic Macular Edema (DME) VABYSMO is recommended to be dosed by following one of these two dose regimens: 1) 6mg (0.05mL of 120mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 days ± 7 days, monthly) for at least 4 doses. If after at least 4 doses, resolution of edema based on the central subfield thickness (CST) of the macula as measured by optical coherence tomography is achieved, then the interval of dosing may be modified by extensions of up to 4 week interval increments or reductions of up to 8 week interval increments based on CST and visual acuity evaluations; or 2) 6mg dose of VABYSMO can be administered every 4 weeks for the first 6 doses, followed by 6mg dose via intravitreal injection at intervals of every 8 weeks (2 months). Although additional efficacy was not demonstrated in most patients when VABYSMO

was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks, some patients may need every 4 week (monthly) dosing after the first 4 doses. Patients should be assessed regularly.

2.4 Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO)

The recommended dose for VABYSMO is 6 mg (0.05 mL of 120 mg/mL solution) administered by intravitreal injection every 4 weeks (approximately every 28 ± 7 days, monthly) for 6 months.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の使用上の注意の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その VEGF 阻害作用及び Ang-2阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験（1又は3mg/kg を器官形成期に週1回、計5回、静脈内投与）において、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への毒性は認められなかった。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

<FDA（米国添付文書：2023年10月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of VABYSMO administration in pregnant women. Administration of VABYSMO to pregnant monkeys throughout the period of organogenesis resulted in an increased incidence of abortions at intravenous (IV) doses 158 times the human exposure (based on C_{max}) of the maximum recommended human dose [see *Animal Data*]. Based on the mechanism of action of VEGF and Ang-2 inhibitors, there is a potential risk to female reproductive capacity, and to embryo-fetal development. VABYSMO should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the patient outweighs the potential risk to the fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, and other adverse outcomes. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.

Data

Animal Data

An embryo fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received 5 weekly IV injections of VABYSMO starting on day 20 of gestation at 1 or 3mg/kg. A non-dose dependent increase in pregnancy loss (abortions) was observed at both doses evaluated. Serum exposure (C_{max}) in pregnant monkeys at the low dose of 1mg/kg was 158 times the human exposure at the maximum recommended intravitreal dose of 6 mg once every 4 weeks. A no observed adverse effect level (NOAEL) was not identified in this study.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of faricimab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Many drugs are transferred in human milk with the potential for absorption and adverse reactions in the breastfed child.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VABYSMO and any potential adverse effects on the breastfed child from VABYSMO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females of reproductive potential are advised to use effective contraception prior to the initial dose, during treatment and for at least 3 months following the last dose of VABYSMO.

Infertility

No studies on the effects of faricimab on human fertility have been conducted and it is not known whether faricimab can affect reproduction capacity. Based on the mechanism of action, treatment with VABYSMO may pose a risk to reproductive capacity.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の使用上の注意の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書（2023年10月）	8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of VABYSMO in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない


2. その他の関連資料

<使用方法>


バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL の使用方法

バビースモ[®] 硝子体内注射液 120_{mg/mL} の使用方法

製品箱に入っているもの




バビースモ[®]
硝子体内注射液
120mg/mL
(バイアル)




専用フィルター付き
採液針
(18ゲージ)

投与前に外箱のまま室温に直し、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用してください。

医療施設にてご用意いただくもの



1mLの
シリンジ^{*1}

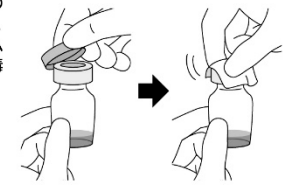


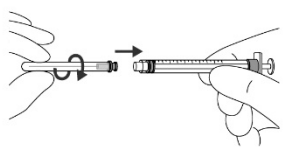
眼科用針^{*2}
(30ゲージ程度)

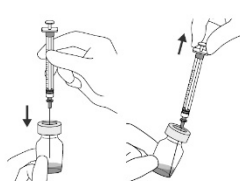
※1 臨床試験では主にルアーロックタイプのシリンジを使用
※2 臨床試験では30ゲージの針を使用


無菌性を確保して調製してください。

- 1** プラスチック製のキャップを取り、バイアルのゴム栓の部分を消毒してください。

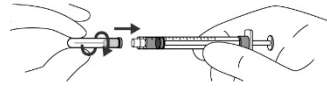

- 2** 箱に同梱された専用フィルター付き採液針(以下、採液針)を滅菌された1mLのシリンジに取り付けてください。


- 3** 採液針をゴム栓の中心部に刺し、針先がバイアルの底に着くまで差し込み、完全に吸引しやすくするためバイアルをわずかに傾けて立てて保持し、無菌的操作によりバイアル中の注射液をすべて吸引してください。なお、採液針の針先断面を常に注射液につけた状態にしてシリンジ内に空気が入らないように注意してください。

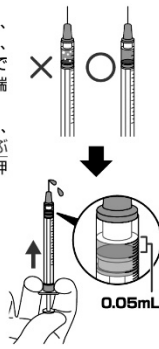

- 4** バイアルが空になったときに、採液針も完全に空になるように、プランジャーを十分に引いてください。
- 5** バイアルから薬液の入ったシリンジを(採液針を取り付けたまま)取り外します。採液針をシリンジから取り外し、適切な方法で廃棄してください。



注意 専用フィルター付き採液針は廃棄し、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
- 6** 無菌的操作により眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着し、投与の準備ができたなら、注射針とシリンジの装着が緩まないように注意しながら注射針のキャップを外してください。



注射針装着後のシリンジはすみやかに使用してください。
- 7** 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認し、気泡が認められた場合には、指でシリンジを軽くたたき、気泡を上端まで移動させてください。気泡と余剰薬液を排出させるため、シリンジの0.05mLの標線に並ぶまで、ゆっくりとプランジャーを押しってください。



注意 ① 全量投与しないこと。
② 1バイアルは1回(片眼)のみの使用とすること。

1回投与量0.05mL中ファリシマブ(遺伝子組換え)6mgが有効成分として含まれています。

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資材〉

- ・バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 適正使用ガイド
- ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 加齢黄斑変性 治療の手帳
- ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 糖尿病黄斑浮腫 治療の手帳
- ・バビースモによる治療を行われる患者さんへ 網膜静脈閉塞症 治療の手帳

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/vab/inj/>

