

バビースモ[®] 硝子体内注射液 120mg/mL 適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 871319

眼科用VEGF^{注1)}/Ang-2^{注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
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注3)}

薬価基準収載



バビースモ[®] 硝子体内注射液 120mg/mL
VABYSMO[®] solution for Intravitreal Injection

ファリシマブ (遺伝子組換え) 硝子体内注射液

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

注2) Ang-2: Angiopoietin-2

注3) 注意-医師等の処方箋により使用すること

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

効能又は
効果追加

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。]

はじめに

● 適正使用のお願い

本適正使用ガイドは、バビースモ硝子体内注射液120mg/mL(以下、本剤)を適正に使用していただくために、注意を要する副作用とその対策を中心に、投与対象患者の選択等について解説したものです。最新の電子化された添付文書、医薬品リスク管理計画書(RMP)及び本適正使用ガイドを熟読いただき、本剤のご使用にお役立てください。

本剤の重要な特定されたリスクとして眼内炎症が挙げられます。第Ⅲ相臨床試験における眼内炎症の発現頻度については、P19～24をご参照ください。

本剤は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd. (以降、Roche社)で創製された、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-2(angiopoietin-2, Ang-2)に選択的に結合する新規抗VEGF/抗Ang-2ヒト化二重特異性モノクローナル抗体で、硝子体内注射により投与します。本剤は、眼疾患における病的新生血管の形成や血管漏出に寄与するVEGF-A及びAng-2を同時に阻害することで、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)に伴う黄斑浮腫に対して治療効果を発揮すると考えられています。

本剤は、海外ではRoche社、日本では中外製薬株式会社により開発が進められています。nAMD患者及びDME患者を対象に、国際共同第Ⅲ相臨床試験(nAMD: GR40306試験^{1,2)}、DME: GR40349試験^{3,4)})及び海外第Ⅲ相臨床試験(nAMD: GR40844試験^{2,5)}、DME: GR40398試験^{4,6)})が各疾患ごとに実施され、バビースモの有効性及び安全性が審査されました。

日本では、nAMD患者及びDME患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験と2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験に参加した日本人部分集団の結果から、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ました。

RVOについては、網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽ランダム化試験(GR41984試験⁷⁾)及び網膜中心静脈閉塞症(CRVO)及び半側網膜静脈閉塞症(HRVO)に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相二重遮蔽ランダム化試験(GR41986試験⁸⁾)が実施され、本剤の有効性及び安全性が審査されました。日本では、GR41984試験及びGR41986試験の日本人部分集団の結果から、2024年3月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能又は効果及び用法及び用量について、製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

本適正使用ガイドでは、本剤の適正使用に関する注意事項や、副作用についてご紹介しています。最新の電子化された添付文書、RMPとともに本適正使用ガイドを熟読の上、本剤をご使用いただきますようお願いいたします。

本剤の重要な特定されたリスクとして眼内炎症が挙げられます。第Ⅲ相臨床試験における眼内炎症の発現頻度については、P19～24をご参照ください。

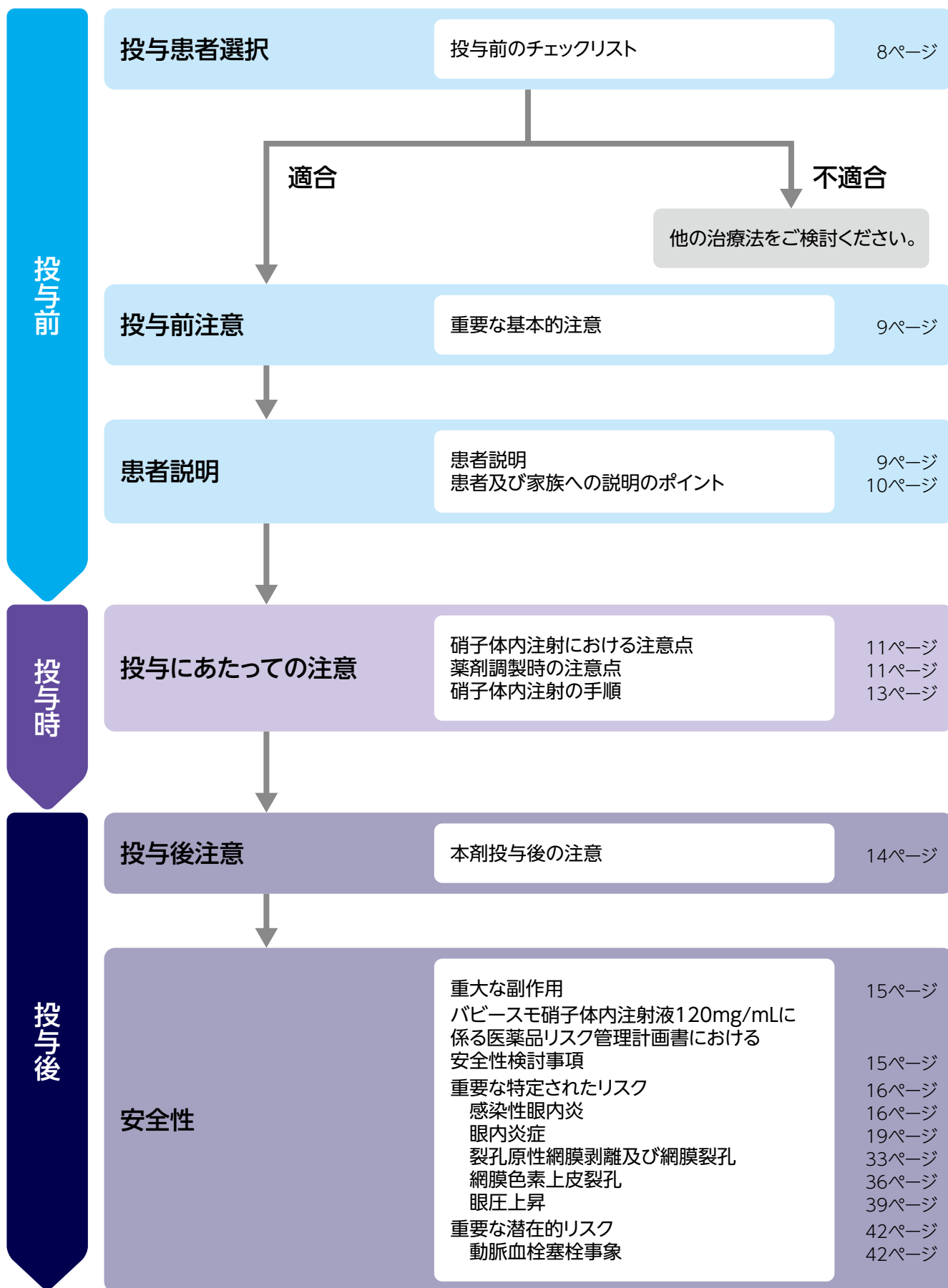
Contents

はじめに	1
適正使用のお願い	1
略語一覧	3
治療スケジュールと注意事項	4
効能又は効果／用法及び用量	5
効能又は効果	5
用法及び用量	6
投与患者選択	8
投与前のチェックリスト	8
投与前注意	9
重要な基本的注意	9
患者説明	9
患者及び家族への説明のポイント	10
投与にあたっての注意	11
硝子体内注射における注意点	11
薬剤調製時の注意点	11
硝子体内注射の手順	13
投与後注意	14
本剤投与後の注意	14
安全性	15
重大な副作用	15
パブースモ硝子体内注射液120mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項	15
重要な特定されたリスク	16
感染性眼内炎	16
眼内炎症	19
裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔	33
網膜色素上皮裂孔	36
眼圧上昇	39
重要な潜在的リスク	42
動脈血栓塞栓事象	42
臨床試験の成績	48
国際共同第Ⅲ相試験 (GR40306試験：TENAYA試験) (日本人を含む海外データ)／ 海外第Ⅲ相試験 (GR40844試験：LUCERNE試験) (海外データ) (検証試験)	48
国際共同第Ⅲ相試験 (GR40349試験：YOSEMITE試験) (日本人を含む海外データ)／ 海外第Ⅲ相試験 (GR40398試験：RHINE試験) (海外データ) (検証試験)	54
国際共同第Ⅲ相試験 (GR41984試験：BALATON試験) (日本人を含む海外データ) (検証試験)	61
国際共同第Ⅲ相試験 (GR41986試験：COMINO試験) (日本人を含む海外データ) (検証試験)	68
参考文献	80
副作用発現状況一覧	81

● 略語一覧

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ang-1	angiopoietin-1	アンジオポエチン-1
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CPK-MB	creatine phosphokinase-MB	クレアチンホスホキナーゼMB分画
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
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HRVO	hemiretinal vein occlusion	半側網膜静脈閉塞症
ITT	intent-to-treat	—
IVT	intravitreal	硝子体内
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 model for repeated measurement	経時測定データに対する混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
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
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン光干渉断層撮影
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	—
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子A

● 治療スケジュールと注意事項



効能又は効果／用法及び用量

●効能又は効果

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

効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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、本剤投与の要否を判断すること。

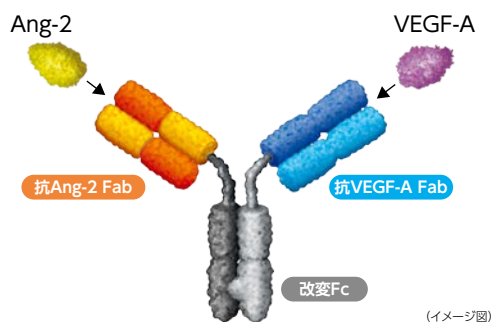
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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。

参考 バビースモの作用機序

アンジオポエチン-2(Ang-2)は、血管安定化に作用するAng-1/Tie-2シグナルを阻害して、ペリサイトの脱落と血管の不安定化をもたらします⁹⁾。一方、VEGF-Aの増加¹⁰⁾は、血管透過性¹¹⁾及び血管新生¹²⁾を促進します。VEGF-AとAng-2は互いに協調して作用し、血管不安定化が進展すると考えられます¹³⁾(下左図)。

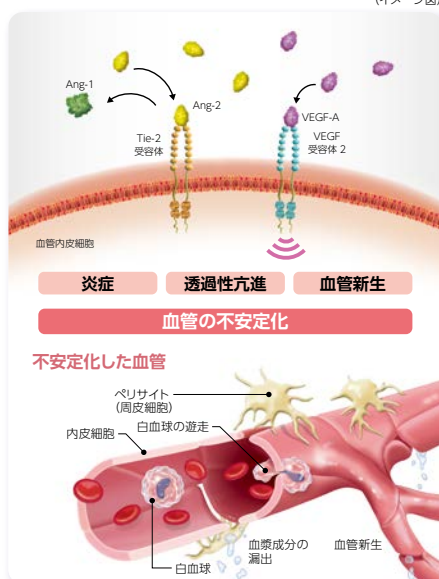
バビースモは、1分子でVEGF-AとAng-2を同時に阻害することにより¹⁴⁾、血管新生及び血管透過性を抑制し¹⁵⁾、血管の不安定化を是正すると考えられます(上図、下右図)。



バビースモ
(ヒト化バイスペシフィックIgG1抗体)

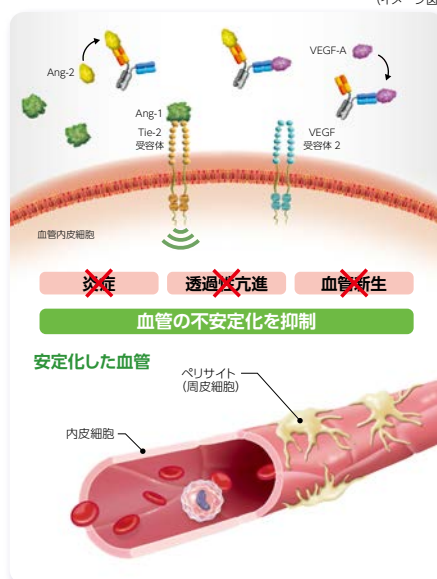
VEGF-A、Ang-2の作用

(イメージ図)



バビースモの作用

(イメージ図)



バビースモ総合製品情報概要より引用

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

● 用法及び用量

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。

用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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〉

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。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

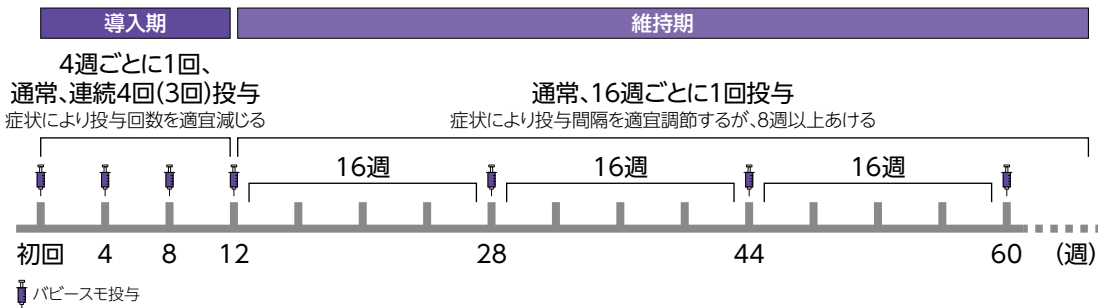
投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を4週、8週又は12週とすること等を考慮すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

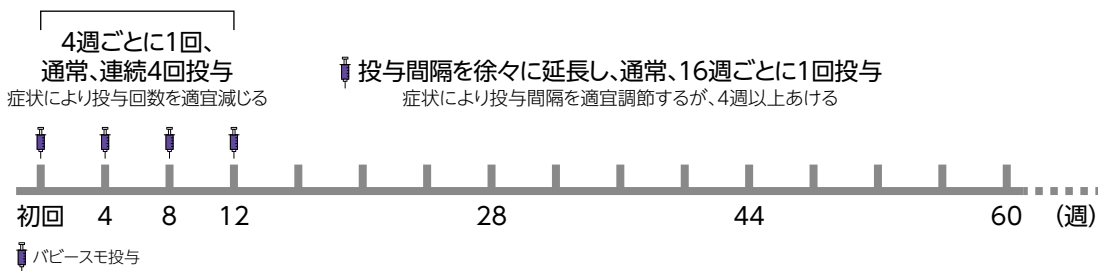
4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を短縮すること等を考慮すること。

投与スケジュール(レジメン)及び投与中の注意

〈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〉 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。



〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉 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。



参考 投与アルゴリズム

参考として、本剤の臨床試験で使用された投与アルゴリズムを記載しています。詳細は、下記の各臨床試験ページをご参照ください。実際に投与計画を立てる際は、電子化された添付文書の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意をご確認ください。

→〈nAMD〉疾患活動性評価について (P49)

〈DME〉PTI(Personalized Treatment Interval)投与について (P56)

〈RVO〉PTI投与について (P63)

投与患者選択

● 投与前のチェックリスト

本剤の投与に際し、患者さんの安全性確保と適正使用の推進のために、下記のチェックリストを参考に、患者さんの状態を事前に確認してください。

オレンジ：本剤の投与は行わないでください

青：本剤投与前に必ずご確認ください

<適応症>

診断名	<input type="checkbox"/> 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 <input type="checkbox"/> 糖尿病黄斑浮腫 <input type="checkbox"/> 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	<input type="checkbox"/> その他⇒	承認された効能又は効果ではありません。他の治療方法をご検討ください。
-----	--	-------------------------------	------------------------------------

<禁忌>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
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	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがあり、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。
眼内に重度の炎症のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	炎症が悪化するおそれがあり、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

<合併症・既往歴等>

合併症	緑内障、高眼圧症の患者	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	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ので、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してください。
既往歴	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	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	脳卒中があらわれることがあります。
その他	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	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有⇒	投与は避けることが望ましいです。

<投与にあたり注意が必要な患者への投与>

妊娠する可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	本剤投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ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してください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	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してください。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	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してください。
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい⇒	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

投与前注意

●重要な基本的注意

- 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してください。
- 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ってください。

参考 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン¹⁶⁾ 抜粋(硝子体内注射前の注意点)

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインでは、硝子体内注射前の注意点として、以下があげられています。

硝子体内注射前の注意点

- 1)硝子体内注射薬の薬剤添付文書では、投与3日前から広域抗菌点眼薬を点眼することとされている。患者への抗菌薬の術前点眼の必要性については施設または施術者が個別に判断すべきである。
- 2)硝子体内注射に使用する薬剤(消毒液、局所麻酔薬、広域抗菌点眼薬および散瞳薬など)への過敏症、緑内障・高眼圧、脳梗塞の既往、妊婦または妊娠の可能性などについて事前に十分な問診を行う。小児に対する安全性は確立されていない。
- 3)注射当日は、直前のチェックとして、眼症状の変化(見え方の変化、眼または眼周囲に感染あるいは感染の疑いがないか)、全身状態の問診などを行う。

患者説明

本剤の治療を開始される患者さんやそのご家族に対して、本剤投与前に治療法や本剤の有効性、起こり得る副作用とその対策等、治療上のリスクとベネフィットについて十分に説明してください。また、患者さんに以下の項目をお伝えください。

- 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してください。
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与前及び最終投与後少なくとも3ヵ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してください。
- 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してください。

◎**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以下の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してください。**

- ✓**感染性眼内炎**：眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊または見え方の変化など¹⁶⁾
 - ✓**眼内炎症**：羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など¹⁷⁾
 - ✓**裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔**：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^{18,19)}
 - ✓**網膜色素上皮裂孔**：視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など¹⁸⁾
 - ✓**眼圧上昇**：眼痛、嘔気・嘔吐を伴った頭痛、視力低下、羞明、虹視症、霧視など²⁰⁾
- P15 パブリスモ硝子体内注射液120mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項参照

◎**早期治療ができるように、注射後1週間程度は上記のような症状に注意するように指導を行ってください¹⁶⁾。**

●患者及び家族への説明のポイント

患者さんへの説明にあたっては、患者さんの理解を助けるために患者さん用冊子をご利用ください。

この薬剤について

- 本剤は「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」及び「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対する治療薬です。
- 本剤は、眼疾患における病的新生血管の形成や血管漏出に寄与するVEGF-A及びAng-2を同時に阻害することによって、有効性を示すと考えられます。

有効性

- 本剤は、「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」及び「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対して、最高矯正視力(BCVA)を改善させることが認められています。

重大な副作用と発現時の対応

- 本剤の投与により、次のような重大な副作用が発現する場合があります。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います。
 - ・眼障害[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]
 - ・脳卒中

治療中の検査

- 症状が見られなくても薬の影響が生じている場合があるため、定期的な検査を受けてください。

参考 バビースモ硝子体内注射液患者向け資料

はじめに

用法及び用量

投与時注意

投与前注意

患者説明

投与にあたっての注意

投与後注意

安全性

臨床試験の成績

参考文献

副作用発現状況一覧

投与にあたっての注意

●硝子体内注射における注意点

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してください。

- 本剤は硝子体内にのみ投与してください。
- 1バイアルは1回(片眼)のみ使用してください。
- 硝子体内注射は、無菌条件下で行ってください(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してください)。
- 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してください。
- 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でください。
- 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してください。
- 本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがあります。
- 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ってください。
- 抜針直後、患者の眼前において指数弁の有無をチェックしてください。光覚弁がない場合、視神経乳頭血流を確認して完全な血流途絶がみられれば、直ちに眼圧上昇の管理(前房穿刺など)を適切に行ってください¹⁶⁾。

参考 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン¹⁶⁾ 抜粋(硝子体内注射の全般的注意事項)

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインでは、硝子体内注射の全般的注意事項として、以下があげられています。

硝子体内注射の全般的注意事項

- 1) 物品準備から投与に至るまで無菌操作を遵守する。
- 2) 硝子体内注射に関する十分な経験のある眼科医が投与を行う。
- 3) 各薬剤の添付文書を参考にする。
- 4) 各施設の投与プロトコールに基づいて投与を行う。

●薬剤調製時の注意点

薬剤調製時は、以下の点に注意してください。

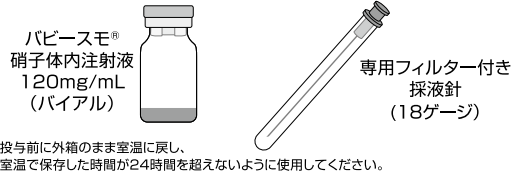
- 本剤は投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用してください。
- 振とうしないでください。
- バイアル中に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しないでください。

参考 バビースモ硝子体内注射液120mg/mLの使用法

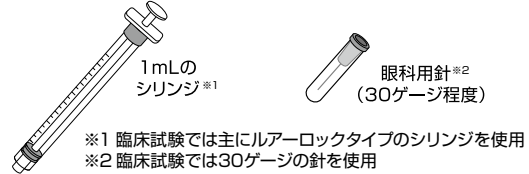
本剤の個包装に封入された下記の取扱説明書をご参照ください。

バビースモ[®] 硝子体内注射液120_{mg/mL} の使用法

製品箱に入っているもの



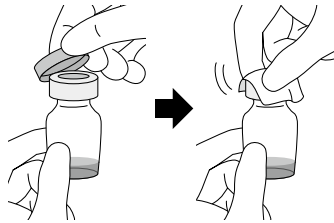
医療施設にてご用意いただくもの



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。



5

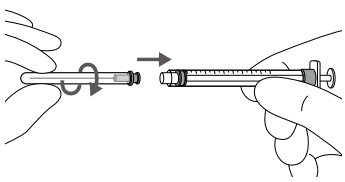
バイアルから薬液の入ったシリンジを(採液針を取り付けたまま)取り外します。採液針をシリンジから取り外し、適切な方法で廃棄してください。



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。

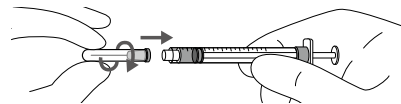
2

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。



6

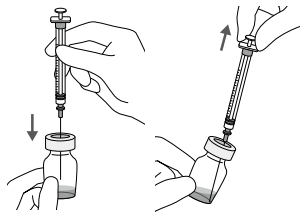
無菌的操作により眼科用針をシリンジの先端にしっかりと装着し、投与の準備ができれば、注射針とシリンジの装着が緩まないように注意しながら注射針のキャップを外してください。



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。

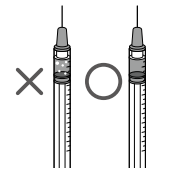
3

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。



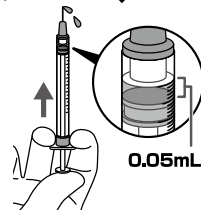
7

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。
②1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。



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。

はじめに
投与前注意
患者説明
投与にあたっての注意
投与後注意
安全性
臨床試験の成績
参考文献
副作用発現状況

●硝子体内注射の手順

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインをご参照ください。

参考 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン¹⁶⁾ 抜粋(硝子体内注射手順)

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインでは、以下のように硝子体内注射手順が説明されています。

硝子体内注射手順

硝子体内注射のための必要物品を表に示す。手順は以下のとおりである。

硝子体内注射における必要物品

1. ヨウ素系消毒液(原液)	6. 滅菌開瞼器
2. ヨウ素系消毒用洗浄液(生理食塩水による希釈液)*	7. 30ゲージ注射針
3. 散瞳薬	8. 滅菌カリパー
4. 局所麻酔薬	9. 滅菌鑷子
5. 滅菌パッド	10. 滅菌綿棒

* : ヨウ素系消毒用洗浄液は0.25~0.5%に希釈調製されたものが望ましい²¹⁾

- 1) 治療前点眼：散瞳薬、局所麻酔薬を投与する。
- 2) 術者、介助者はマスクを着用する。
- 3) 術者は手指の消毒を行い、滅菌手袋を着用する。
- 4) 術前の最終チェックとして、投与眼(左右)と投与する薬剤の確認を行う。
- 5) 眼周囲皮膚、眼瞼縁、睫毛にヨウ素系消毒液を塗布する。塗布する順序は、眼瞼縁、睫毛、眼周囲皮膚の順とし、眼瞼縁および睫毛は鼻側から耳側に塗布する。余分な液体は滅菌ガーゼで拭い取り、眼周囲の皮膚を乾燥させる。
- 6) 結膜嚢内に希釈したヨウ素系消毒用洗浄液を投与し、しばらく放置する。
- 7) 滅菌開瞼器で開瞼する。開瞼にあたっては、睫毛が術野から十分に除去されるような方策を考慮する。
- 8) 注射用シリンジを準備し、過量投与を防ぐため投与量の確認を行う。
- 9) 硝子体内注射には30ゲージ注射針を用いる。滅菌鑷子で結膜組織を把持固定後、角膜輪部から3.5~4.0mm後方において注射針の刺入を行う。なお、注射針の刺入にあたっては、注射針が睫毛に接触しないよう注意し、水晶体、水平筋附着部位近傍を避け、硝子体腔中心部に向けて注射針を刺入する。2回目以降の投与では、同一部位に繰り返し注射しないように、注射部位をずらして注射を行う。
- 10) 薬液を硝子体内に緩徐に注入する。
- 11) 注意深く注射針の抜針を行ったあと、薬液および液化硝子体の逆流を防ぐため、数秒間注射部位の結膜を鑷子で把持するか、滅菌綿棒にて圧迫する。
- 12) 滅菌ガーゼで眼帯を行う。

● 本剤投与後の注意

本剤投与後は、以下の点に注意してください。

- 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ので、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してください。
- 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ようにします。

参考 黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドライン¹⁶⁾ 抜粋(硝子体内注射後の注意)

黄斑疾患に対する硝子体内注射ガイドラインでは、以下のように硝子体内注射後の注意が説明されています。

硝子体内注射後の注意

- 1) 抜針直後、患者の眼前において指数弁の有無をチェックする。光覚弁がない場合、視神経乳頭血流を確認して完全な血流途絶がみられれば、直ちに眼圧上昇の管理(前房穿刺など)を適切に行う。
- 2) 硝子体内注射薬の薬剤添付文書では、投与2~3日後まで広域抗菌点眼薬を点眼することとされている。患者への術後点眼の必要性については施設または施術者が個別に判断すべきである。
- 3) 一過性霧視などが現れることがあるため、症状があれば、回復するまで機械類の操作や自動車などの運転に従事しないように指導する。
- 4) 眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊または見え方の変化など、眼内炎や感染の徴候が現れたら直ちに連絡するように患者指導を行う。また、万一感染症が発症しても早期治療ができるように、注射後1週間程度は上記のような症状に注意するように指導を行う。
- 5) 注射後は、各施設で決められた規定の観察日に眼内炎のチェックを行う。

安全性

本剤投与開始前に、以下の副作用やリスクについて患者さんにご説明ください。

● 重大な副作用

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ります。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ます。

脳卒中

脳卒中（0.3%）があらわれることがあります。

● バビースモ硝子体内注射液120mg/mLに係る医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項

安全性検討事項	主な症状	参照
重要な特定されたリスク		
感染性眼内炎	眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊または見え方の変化など ¹⁶⁾	P16
眼内炎症	羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など ¹⁷⁾	P19
裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔	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 ^{18,19)}	P33
網膜色素上皮裂孔	視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など ¹⁸⁾	P36
眼圧上昇	眼痛、嘔気・嘔吐を伴った頭痛、視力低下、羞明、虹視症、霧視など ²⁰⁾	P39
重要な潜在的リスク		
動脈血栓塞栓事象	心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック ²²⁾ 脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛 ²²⁾	P42
重要な不足情報		
該当なし	—	—

● 重要な特定されたリスク

感染性眼内炎

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ります。また、感染性眼内炎により失明するおそれがあります。

◆ 主な症状¹⁶⁾

眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊または見え方の変化など

◆ 検査所見^{23,24)}

- ・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

◆ 発現頻度（試験眼）

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験）で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例（日本人66例を含む）において、感染性眼内炎の有害事象は認められませんでした。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
感染性眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験）で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例（日本人66例を含む）において、感染性眼内炎の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.3%（2/704例）に認められました。また、感染性眼内炎の重篤な有害事象は0.4%（3/704例）に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
感染性眼内炎	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)
眼内炎	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40349試験:YOSEMITE試験、GR40398試験:RHINE試験)で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例(日本人40例を含む)において、感染性眼内炎の有害事象の発現頻度は以下の通りで、感染性眼内炎の本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、感染性眼内炎の重篤な有害事象は0.3%(4/1262例)に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	バビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	バビースモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
感染性眼内炎	0	2(0.6%)	0	2(0.6%)	0	1(0.3%)	2(0.3%)	2(0.3%)	4(0.3%)	1(0.2%)
眼内炎	0	2(0.6%)	0	2(0.6%)	0	1(0.3%)	2(0.3%)	2(0.3%)	4(0.3%)	1(0.2%)

MedDRA version 23.1 データカットオフ日: 2020年10月20日(YOSEMITE試験)、2020年10月19日(RHINE試験)

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40349試験:YOSEMITE試験、GR40398試験:RHINE試験)で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例(日本人40例を含む)において、感染性眼内炎の有害事象の発現頻度は以下の通りでした。また、感染性眼内炎の重篤な有害事象は0.5%(6/1262例)に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	バビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	バビースモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
感染性眼内炎	0	3(1.0%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	4(0.6%)	6(0.5%)	1(0.2%)
眼内炎	0	3(1.0%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	4(0.6%)	6(0.5%)	1(0.2%)

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

パート1 (24週時来院前まで) のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、感染性眼内炎の有害事象は認められませんでした。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パブリスモ Q4W (n=276)	アフリベルセプト Q4W (n=274)	パブリスモ Q4W (n=365)	アフリベルセプト Q4W (n=361)	パブリスモ Q4W (n=641)	アフリベルセプト Q4W (n=635)
感染性眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n(%)

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

パート2 (24週時から72週時まで) のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例 (両群で日本人81例を含む) において、感染性眼内炎の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、感染性眼内炎の重篤な有害事象はアフリベルセプトから切り替えた本剤群では0.2% (1/609例) に認められました。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パブリスモPTI (n=270)	アフリベルセプト から切り替えた パブリスモPTI (n=267)	パブリスモPTI (n=359)	アフリベルセプト から切り替えた パブリスモPTI (n=342)	パブリスモPTI (n=629)	アフリベルセプト から切り替えた パブリスモPTI (n=609)
感染性眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時までに発症した有害事象を含む。

n(%)

・パート1で本剤群であった患者 [本剤群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 24週時の投与 (本剤またはシヤム) または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目 (24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者 [アフリベルセプト群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆ 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ます。硝子体内注射の投与手技については十分注意し、実施してください。
- ・眼痛、眼の不快感、充血の悪化、羞明、飛蚊または見え方の変化など¹⁶⁾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してください。
- ・広域抗菌スペクトルを持つ抗菌薬の局所及び全身投与を速やかに開始します²³⁾。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

眼内炎症*

※「眼内炎症」の集計については、【参考：感染性眼内炎と眼内炎症の違い】(P32)を参照ください。

眼内炎症は重篤化すると失明するおそれがあります。

◆主な症状¹⁷⁾

羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など

◆検査所見^{17,23)}

- ・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

◆発現頻度(試験眼)

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では2.4%(17/704例)に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.4%(10/704例)に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は0.9%(6/704例)に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.6%(4/704例)に認められました。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められませんでした。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}			
	パブースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パブースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パブースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)		
有害事象	8(2.1%)	3(0.8%)	9(2.7%)	8(2.5%)	17(2.4%)	11(1.6%)		
試験薬と関連ありとされた有害事象	5(1.3%)	2(0.5%)	5(1.5%)	6(1.8%)	10(1.4%)	8(1.1%)		
重篤(死亡以外)	有害事象	2(0.5%)	0	4(1.2%)	2(0.6%)	6(0.9%)	2(0.3%)	
	試験薬と関連あり	1(0.3%)	0	3(0.9%)	2(0.6%)	4(0.6%)	2(0.3%)	
重症度	軽度	有害事象	6(1.6%)	1(0.3%)	3(0.9%)	5(1.5%)	9(1.3%)	6(0.9%)
		試験薬と関連あり	4(1.1%)	0	2(0.6%)	3(0.9%)	6(0.9%)	3(0.4%)
	中等度	有害事象	1(0.3%)	2(0.5%)	6(1.8%)	3(0.9%)	7(1.0%)	5(0.7%)
		試験薬と関連あり	1(0.3%)	2(0.5%)	3(0.9%)	3(0.9%)	4(0.6%)	5(0.7%)
重度	有害事象	2(0.5%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	4(0.6%)	1(0.1%)	
	試験薬と関連あり	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	1(0.1%)	
投与中止に至った有害事象	1(0.3%)	0	4(1.2%)	2(0.6%)	5(0.7%)	2(0.3%)		
すべての個々の有害事象								
ぶどう膜炎	2(0.5%)	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	4(0.6%)	2(0.3%)		
虹彩炎	3(0.8%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	4(0.6%)	2(0.3%)		
硝子体炎	1(0.3%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	3(0.4%)	1(0.1%)		
虹彩毛様体炎	0	0	3(0.9%)	1(0.3%)	3(0.4%)	1(0.1%)		
ウイルス性ぶどう膜炎	1(0.3%)	0	2(0.6%)	0	3(0.4%)	0		
処置後炎症	0	0	0	3(0.9%)	0	3(0.4%)		
角膜後面沈着物	1(0.3%)	1(0.3%)	0	0	1(0.1%)	1(0.1%)		
非感染性眼内炎	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)		
脈絡網膜炎	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)	0		

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)

投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り

・パブースモQ8W-Q16W：軽度1例、中等度2例、重度2例

・アフリバルセプトQ8W：中等度1例、重度1例

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験）で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例（日本人66例を含む）において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では3.7%（26/704例）に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.6%（11/704例）に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は0.9%（6/704例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.6%（4/704例）に認められました。

		TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}		
		バビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリベルセプト Q8W (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリベルセプト Q8W (n=326)	バビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリベルセプト Q8W (n=703)	
有害事象		15(4.0%)	5(1.3%)	11(3.3%)	10(3.1%)	26(3.7%)	15(2.1%)	
治験薬と関連ありとされた有害事象		6(1.6%)	1(0.3%)	5(1.5%)	6(1.8%)	11(1.6%)	7(1.0%)	
重篤 (死亡以外)	有害事象	2(0.5%)	0	4(1.2%)	3(0.9%)	6(0.9%)	3(0.4%)	
	治験薬と関連あり	1(0.3%)	0	3(0.9%)	2(0.6%)	4(0.6%)	2(0.3%)	
重症度	軽度	有害事象	11(2.9%)	3(0.8%)	4(1.2%)	6(1.8%)	15(2.1%)	9(1.3%)
		治験薬と関連あり	5(1.3%)	0	2(0.6%)	3(0.9%)	7(1.0%)	3(0.4%)
	中等度	有害事象	3(0.8%)	2(0.5%)	7(2.1%)	3(0.9%)	10(1.4%)	5(0.7%)
		治験薬と関連あり	1(0.3%)	1(0.3%)	3(0.9%)	3(0.9%)	4(0.6%)	4(0.6%)
重度	有害事象	2(0.5%)	0	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	2(0.3%)	
	治験薬と関連あり	1(0.3%)	0	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.3%)	1(0.1%)	
投与中止に至った有害事象		1(0.3%)	0	5(1.5%)	2(0.6%)	6(0.9%)	2(0.3%)	
すべての個々の有害事象								
虹彩炎		7(1.9%)	2(0.5%)	3(0.9%)	1(0.3%)	10(1.4%)	3(0.4%)	
ぶどう膜炎		2(0.5%)	1(0.3%)	3(0.9%)	2(0.6%)	5(0.7%)	3(0.4%)	
硝子体炎		4(1.1%)	0	1(0.3%)	1(0.3%)	5(0.7%)	1(0.1%)	
処置後炎症		0	1(0.3%)	0	4(1.2%)	0	5(0.7%)	
ウイルス性ぶどう膜炎		1(0.3%)	0	3(0.9%)	0	4(0.6%)	0	
虹彩毛様体炎		0	0	2(0.6%)	1(0.3%)	2(0.3%)	1(0.1%)	
角膜後面沈着物		2(0.5%)	0	0	0	2(0.3%)	0	
前房のフレア		0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	
非感染性眼内炎		0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)	
閉塞性網膜血管炎 ^{b)}		1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)	0	
脈絡網膜炎		0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)	0	

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り

・バビースモQ8W-Q16W：軽度1例、中等度2例、重度3例

・アフリベルセプトQ8W：中等度1例、重度1例

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

b) 中央読影機関（リーディングセンター）が有害事象発現時の画像検査を確認した結果、閉塞性網膜血管炎の所見は認められなかったと判断されました。

なお、リーディングセンターの結果は独立した機関の見解としてご案内させていただく参考情報です。

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験）で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例（日本人40例を含む）において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では1.4%（18/1262例）に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.7%（9/1262例）に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は0.4%（5/1262例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.3%（4/1262例）に認められました。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められませんでした。

		YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{c)}				
		パビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	パビースモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	パビースモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)	
		Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)		
有害事象		6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	9 (1.4%)	9 (1.4%)	18 (1.4%)	4 (0.6%)	
治験薬と関連ありとされた有害事象		2 (0.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)	6 (0.9%)	9 (0.7%)	2 (0.3%)	
重篤 (死亡以外)	有害事象	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	4 (0.6%)	5 (0.4%)	0	
	治験薬と関連あり	0	4 (1.3%)	0	0	0	0	0	4 (0.6%)	4 (0.3%)	0	
重症度	軽度	有害事象	2 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	5 (0.8%)	5 (0.8%)	10 (0.8%)	3 (0.5%)
		治験薬と関連あり	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
	中等度	有害事象	3 (1.0%)	5 (1.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	6 (0.9%)	9 (0.7%)	1 (0.2%)
		治験薬と関連あり	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	4 (0.6%)	5 (0.4%)	0
	重度	有害事象	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0
		治験薬と関連あり	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0
投与中止に至った有害事象		1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0	
すべての個々の有害事象												
虹彩炎		0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	2 (0.3%)	
ぶどう膜炎		2 (0.6%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)	0	
硝子体炎		2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)	2 (0.3%)	
虹彩毛様体炎		2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	0	
ウイルス性角膜ぶどう膜炎		1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0	
角膜ぶどう膜炎		0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	
角膜後面沈着物		0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	
前房の炎症		0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	
脈絡網膜炎		0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0	

MedDRA version 23.1 データカットオフ日：2020年10月20日（YOSEMITE試験）、2020年10月19日（RHINE試験）

n(%)

投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り

・パビースモQ8W：重度1例

・パビースモPTI：重度2例

c) YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験）で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例（日本人40例を含む）において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では1.7%（21/1262例）に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.7%（9/1262例）に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は0.4%（5/1262例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.3%（4/1262例）に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{c)}					
	バビースモ		アフリヘルセプト	バビースモ		アフリヘルセプト	バビースモ			アフリヘルセプト		
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)	セプト Q8W (n=311)	Q8W (n=317)	PTI (n=319)	セプト Q8W (n=314)	Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	セプト Q8W (n=625)		
有害事象	7(2.2%)	7(2.2%)	5(1.6%)	3(0.9%)	4(1.3%)	2(0.6%)	10(1.6%)	11(1.7%)	21(1.7%)	7(1.1%)		
治験薬と関連ありとされた有害事象	3(1.0%)	5(1.6%)	2(0.6%)	1(0.3%)	0	0	4(0.6%)	5(0.8%)	9(0.7%)	2(0.3%)		
重篤 (死亡以外)	有害事象	1(0.3%)	4(1.3%)	0	0	0	1(0.3%)	4(0.6%)	5(0.4%)	1(0.2%)		
	治験薬と関連あり	0	4(1.3%)	0	0	0	0	4(0.6%)	4(0.3%)	0		
重症度	軽度	有害事象	3(1.0%)	3(1.0%)	5(1.6%)	3(0.9%)	3(0.9%)	0	6(1.0%)	6(0.9%)	12(1.0%)	5(0.8%)
		治験薬と関連あり	0	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.2%)	2(0.3%)
	中等度	有害事象	4(1.3%)	5(1.6%)	0	0	2(0.6%)	2(0.6%)	4(0.6%)	7(1.1%)	11(0.9%)	2(0.3%)
		治験薬と関連あり	2(0.6%)	4(1.3%)	0	0	0	0	2(0.3%)	4(0.6%)	6(0.5%)	0
	重度	有害事象	1(0.3%)	3(1.0%)	0	0	0	0	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.3%)	0
		治験薬と関連あり	1(0.3%)	3(1.0%)	0	0	0	0	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.3%)	0
投与中止に至った有害事象	2(0.6%)	3(1.0%)	0	0	0	0	2(0.3%)	3(0.5%)	5(0.4%)	0		
すべての個々の有害事象												
ぶどう膜炎	3(1.0%)	3(1.0%)	0	0	1(0.3%)	0	3(0.5%)	4(0.6%)	7(0.6%)	0		
虹彩炎	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.2%)	4(0.6%)	5(0.4%)	2(0.3%)		
虹彩毛様体炎	1(0.3%)	1(0.3%)	0	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	2(0.3%)	3(0.5%)	5(0.4%)	1(0.2%)		
処置後炎症	0	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.2%)	2(0.3%)		
硝子体炎	1(0.3%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	2(0.3%)		
ウイルス性角膜ぶどう膜炎	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0		
角膜ぶどう膜炎	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0		
角膜後面沈着物	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0		
脈絡網膜炎	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0		

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り

- ・バビースモQ8W：中等度1例、重度1例
- ・バビースモPTI：重度3例

c)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

RVO

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では1.4% (9/641例) に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.1% (7/641例) に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は0.3% (2/641例) に認められ、これらの有害事象は、すべて本剤との因果関係が否定されませんでした。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められませんでした。

		BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{d)}		
		バビースモ Q4W (n=276)	アフリバルセプト Q4W (n=274)	バビースモ Q4W (n=365)	アフリバルセプト Q4W (n=361)	バビースモ Q4W (n=641)	アフリバルセプト Q4W (n=635)	
有害事象		1 (0.4%)	0	8 (2.2%)	4 (1.1%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)	
治験薬と関連ありとされた有害事象		0	0	7 (1.9%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	2 (0.3%)	
重篤 (死亡以外)	有害事象	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	
	治験薬と関連あり	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0	
重症度	軽度	有害事象	1 (0.4%)	0	6 (1.6%)	3 (0.8%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)
		治験薬と関連あり	0	0	5 (1.4%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)
	中等度	有害事象	0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
		治験薬と関連あり	0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0
	重度	有害事象	0	0	0	0	0	0
		治験薬と関連あり	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	0	2 (0.5%)	0	2 (0.3%)	0	
すべての個々の有害事象								
虹彩炎		0	0	2 (0.5%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	
ぶどう膜炎		0	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	
硝子体炎		0	0	3 (0.8%)	0	3 (0.5%)	0	
硝子体細胞		1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	
虹彩毛様体炎		0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	
非感染性眼内炎		0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n(%)

投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り

・バビースモQ4W: 中等度2例

d) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

パート2 (24週時から72週時まで) のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験 : BALATON試験、GR41986試験 : COMINO試験) で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例 (両群で日本人81例を含む) において、眼内炎症の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤群では1.9% (12/629例) に認められ、アフリベルセプトから切り替えた本剤群では1.3% (8/609例) に認められました。本剤との因果関係が否定できない有害事象は本剤群では1.7% (11/629例) に認められ、アフリベルセプトから切り替えた本剤群では0.5% (3/609例) に認められました。また、眼内炎症の重篤な有害事象は本剤群では0.5% (3/629例) に認められ、アフリベルセプトから切り替えた本剤群では認められませんでした。これらの重篤な有害事象は、すべて本剤との因果関係が否定されませんでした。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は、いずれの投与群においても認められませんでした。

		BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{d)}		
		パブセスモPTI (n=270)	アフリベルセプトから切り替えたパブセスモPTI (n=267)	パブセスモPTI (n=359)	アフリベルセプトから切り替えたパブセスモPTI (n=342)	パブセスモPTI (n=629)	アフリベルセプトから切り替えたパブセスモPTI (n=609)	
有害事象		2 (0.7%)	3 (1.1%)	10 (2.8%)	5 (1.5%)	12 (1.9%)	8 (1.3%)	
治験薬と関連ありとされた有害事象		1 (0.4%)	0	10 (2.8%)	3 (0.9%)	11 (1.7%)	3 (0.5%)	
重篤 (死亡以外)	有害事象	0	0	3 (0.8%)	0	3 (0.5%)	0	
	治験薬と関連あり	0	0	3 (0.8%)	0	3 (0.5%)	0	
重症度	軽度	有害事象	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (1.4%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	6 (1.0%)
		治験薬と関連あり	1 (0.4%)	0	4 (1.1%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)
	中等度	有害事象	0	0	6 (1.7%)	2 (0.6%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)
		治験薬と関連あり	0	0	6 (1.7%)	0	6 (1.0%)	0
	重度	有害事象	0	0	0	0	0	0
		治験薬と関連あり	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	0	3 (0.8%)	0	3 (0.5%)	0	
すべての個々の有害事象								
虹彩毛様体炎		1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	
虹彩炎		0	2 (0.7%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	
硝子体炎		1 (0.4%)	0	4 (1.1%)	0	5 (0.8%)	0	
ぶどう膜炎		0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	
角膜後面沈着物		0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	
非感染性眼内炎		0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0	

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時までには発症した有害事象を含む。 n(%)

- ・パート1で本剤群であった患者 [本剤群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 24週時の投与 (本剤またはシヤム) または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目 (24週時の目標来院日)
- ・パート1でアフリベルセプト群であった患者 [アフリベルセプト群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後投与中止に至った有害事象の重症度の内訳は以下の通り
- ・パブセスモPTI: 中等度3例
- d) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆再発

nAMD

申請時データ

52週時までのTENAYA試験(日本延長コホートを含む)及びLUCERNE試験の統合解析における眼内炎症の発現頻度は、本剤群で2.4%(17/704例)、アフリベルセプト群で1.6%(11/703例)でした。このうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例は本剤群で2例、アフリベルセプト群で2例でした。第Ⅲ相臨床試験の本剤群で眼内炎症を認めた症例のうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例を除いた集団における眼内炎症の再発割合(同日発現は除く)は26.7%(4/15例)でした。

2年時データ

112週時までのTENAYA試験(日本延長コホートを含む)及びLUCERNE試験の統合解析における眼内炎症の発現頻度は、本剤群で3.7%(26/704例)、アフリベルセプト群で2.1%(15/703例)でした。このうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例は本剤群で2例、アフリベルセプト群で2例でした。第Ⅲ相臨床試験の本剤群で眼内炎症を認めた症例のうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例を除いた集団における眼内炎症の再発割合(同日発現は除く)は37.5%(9/24例)でした。

DME

申請時データ

56週時までのYOSEMITE試験及びRHINE試験の統合解析における眼内炎症の発現頻度は、本剤群で1.4%(18/1262例)、アフリベルセプト群で0.6%(4/625例)でした。このうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例は本剤群で2例、アフリベルセプト群では認められませんでした。第Ⅲ相臨床試験の本剤群で眼内炎症を認めた症例のうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例を除いた集団における眼内炎症の再発割合(同日発現は除く)は25.0%(4/16例)でした。

2年時データ

100週時までのYOSEMITE試験及びRHINE試験の統合解析における眼内炎症の発現頻度は、本剤群で1.7%(21/1262例)、アフリベルセプト群で1.1%(7/625例)でした。このうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例は本剤群で3例、アフリベルセプト群では認められませんでした。第Ⅲ相臨床試験の本剤群で眼内炎症を認めた症例のうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例を除いた集団における眼内炎症の再発割合(同日発現は除く)は33.3%(6/18例)でした。

RVO

全期間のデータ(72週時までのデータ)^{a)}

72週時までのBALATON試験及びCOMINO試験の統合解析における眼内炎症の発現頻度は、本剤を投与した全患者で2.2%(27/1250例)でした。このうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例は5例でした。第Ⅲ相臨床試験の本剤を投与した全患者で眼内炎症を認めた症例のうち、初回の眼内炎症発現時に投与を中止した症例を除いた集団における眼内炎症の再発割合(同日発現は除く)は18.2%(4/22例)でした。

a) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合した、試験期間中に本剤を少なくとも1回投与した被験者のデータ(アフリベルセプト投与期間中のデータを除く)

6. 用法及び用量(抜粋) (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。

◆ 転帰

nAMD

DME

申請時データ

		nAMD統合 ^{a)} n=704	DME統合 ^{b)} n=1262	両疾患統合 ^{c)} n=1966
眼内炎症発現例数 (/n)		17 (2.4%)	18 (1.4%)	35 (1.8%)
転帰 (発現例数)	死亡	0	0	0
	未回復	1 (5.9%)	2 (11.1%)	3 (8.6%)
	軽快	3 (17.6%)	6 (33.3%)	9 (25.7%)
	回復	15 (88.2%)	12 (66.7%)	27 (77.1%)
	回復(後遺症あり)	0	1 (5.6%)	1 (2.9%)
	不明	0	0	0

a) TENAYA試験とLUCERNE試験での本剤投与群の結果を統合したデータ

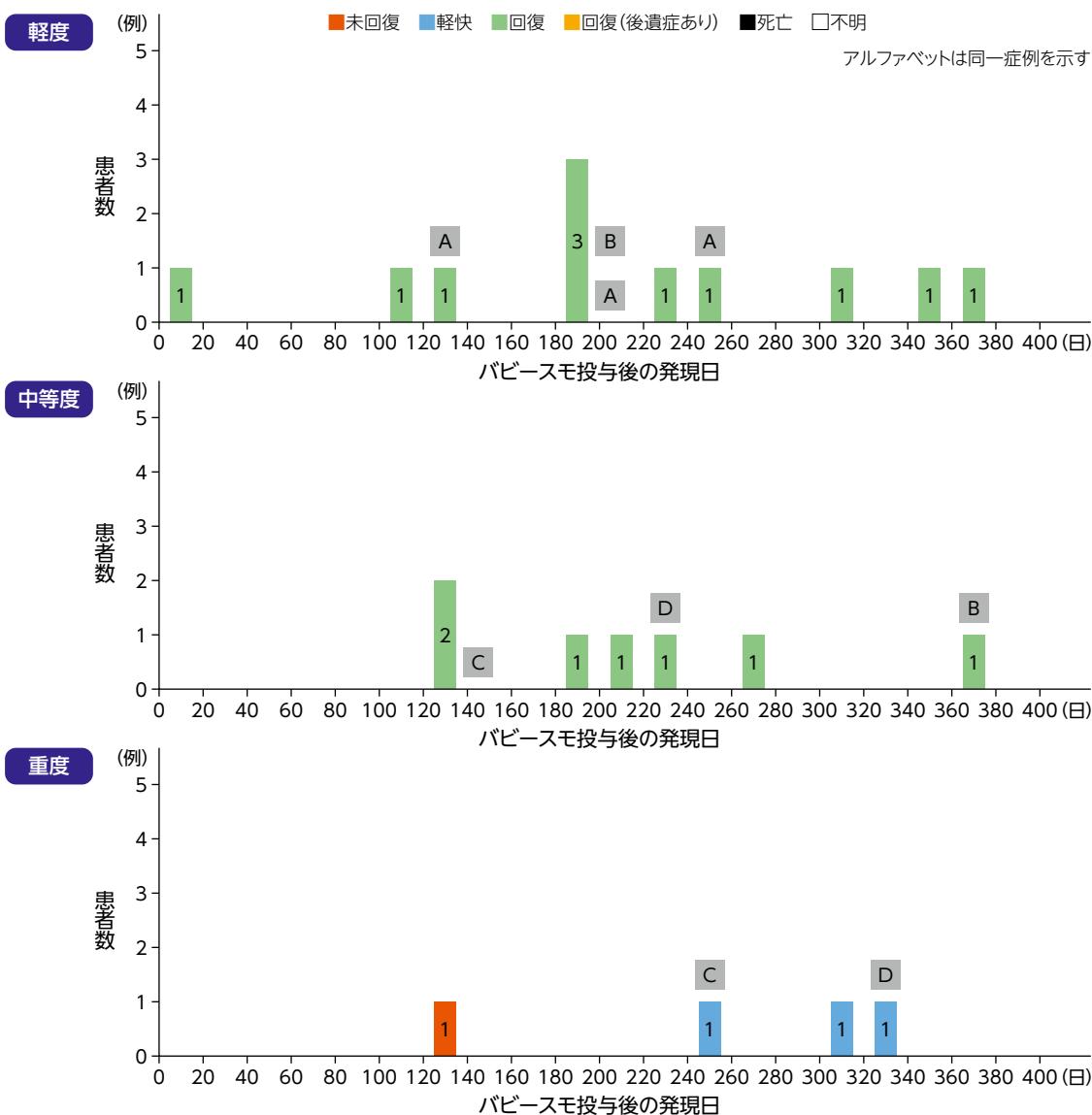
b) YOSEMITE試験とRHINE試験での本剤投与群の結果を統合したデータ

c) 本剤の第Ⅲ相試験における本剤投与群の結果を統合したデータ

n(%)

nAMD

第Ⅲ相臨床試験 (TENAYA試験、LUCERNE試験)における眼内炎症の有害事象の発現時期 (バビースモQ8W-Q16W群)



眼内炎症の有害事象が複数回認められた症例におけるバビースモ投与後の発現日(有害事象名、重症度、転帰)は下記の通りであった。

A: 135日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、191日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、247日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)

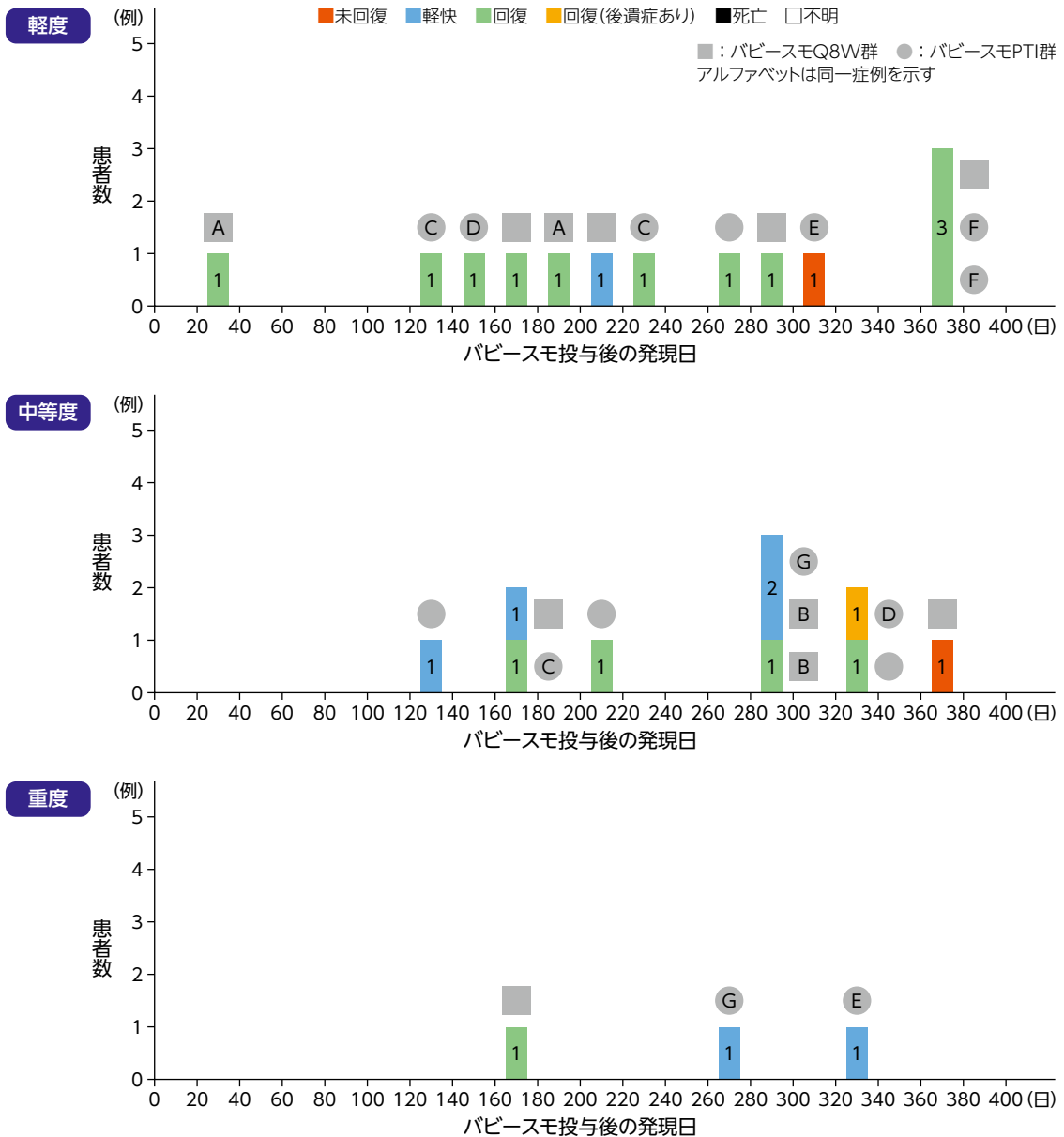
B: 184日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、364日(ぶどう膜炎、中等度、回復)

C: 130日(ウイルス性ぶどう膜炎、中等度、回復)、251日(脈絡網膜炎、重度、軽快)

D: 225日(ぶどう膜炎、中等度、回復)、330日(ぶどう膜炎、重度、軽快)

DME

第Ⅲ相臨床試験(YOSEMITE試験、RHINE試験)における眼内炎症の有害事象の発現時期
(バビースモQ8W群及びバビースモPTI群)



眼内炎症の有害事象が複数回認められた症例におけるバビースモ投与後の発現日(有害事象名、重症度、転帰)は下記の通りであった。

- A(Q8W群): 38日(虹彩炎、軽度、回復)、182日(虹彩炎、軽度、回復)
- B(Q8W群): 281日(硝子体炎、中等度、軽快)、281日(虹彩毛様体炎、中等度、回復)
- C(PTI群): 120日(虹彩炎、軽度、回復)、171日(虹彩毛様体炎、中等度、回復)、234日(虹彩炎、軽度、回復)
- D(PTI群): 141日(虹彩炎、軽度、回復)、334日(ぶどう膜炎、中等度、回復したが後遺症あり)
- E(PTI群): 309日(角膜後面沈着物、軽度、未回復)、331日(ぶどう膜炎、重度、軽快)
- F(PTI群): 374日(硝子体炎、軽度、回復)、374日(前房の炎症、軽度、回復)
- G(PTI群): 277日(ぶどう膜炎、重度、軽快)、283日(脈絡網膜炎、中等度、軽快)

nAMD

DME

2年時データ

		nAMD統合 ^{a)} n=704	DME統合 ^{b)} n=1262	両疾患統合 ^{c)} n=1966
眼内炎症発現例数 (/n)		26 (3.7%)	21 (1.7%)	47 (2.4%)
転帰 （発現例数）	死亡	0	0	0
	未回復	2 (7.7%)	1 (4.8%)	3 (6.4%)
	軽快	1 (3.8%)	6 (28.6%)	7 (14.9%)
	回復	24 (92.3%)	15 (71.4%)	39 (83.0%)
	回復 (後遺症あり)	1 (3.8%)	2 (9.5%)	3 (6.4%)
	不明	0	0	0

a) TENAYA試験とLUCERNE試験での本剤投与群の結果を統合したデータ

b) YOSEMITE試験とRHINE試験での本剤投与群の結果を統合したデータ

c) 本剤の第Ⅲ相試験における本剤投与群の結果を統合したデータ

n(%)

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

はじめに

用法及び用量

投与時注意

投与前注意

患者説明

投与にあたり注意

投与後注意

安全性

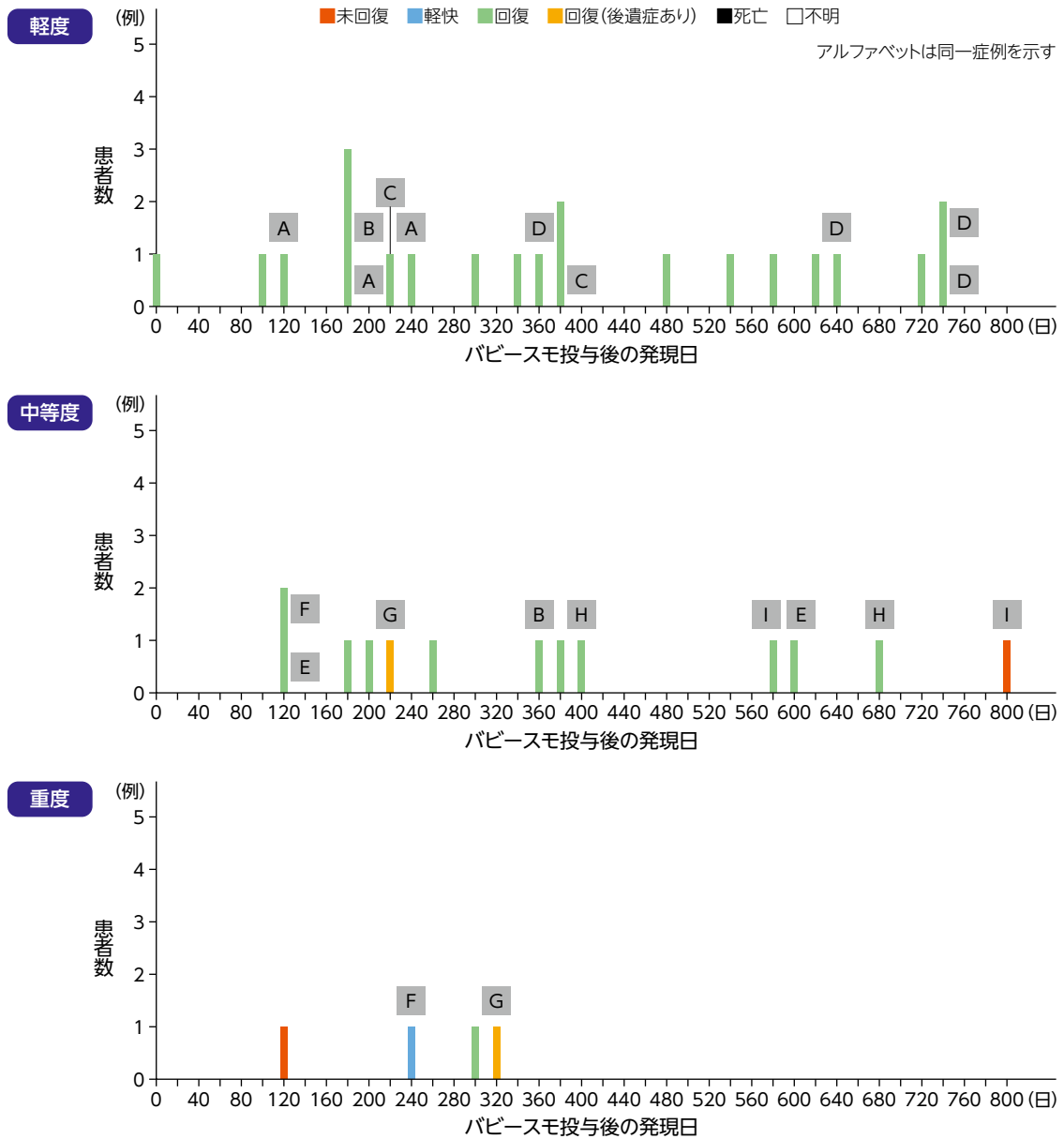
臨床試験の成績

参考文献

副作用発現状況

nAMD

第Ⅲ相臨床試験(TENAYA試験、LUCERNE試験)における眼内炎症の有害事象の発現時期
(バビースモQ8W-Q16W群)

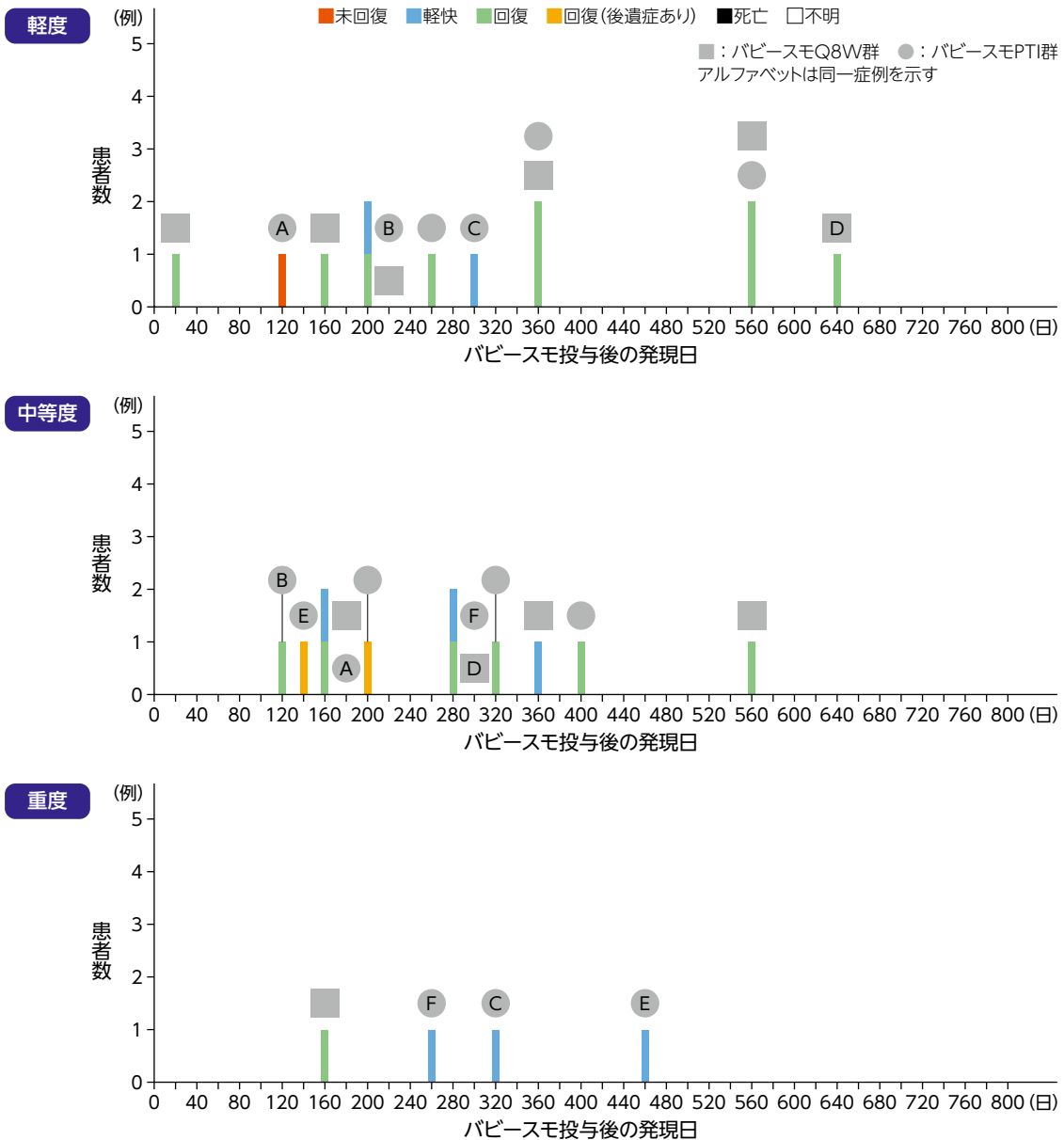


眼内炎症の有害事象が複数回認められた症例におけるバビースモ投与後の発現日(有害事象名、重症度、転帰)は下記の通りであった。

- A: 135日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、191日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、247日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)
- B: 184日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)、364日(ぶどう膜炎、中等度、回復)
- C: 227日(虹彩炎、軽度、回復)、393日(虹彩炎、軽度、回復)
- D: 377日(ぶどう膜炎、軽度、回復)、659日(虹彩炎、軽度、回復)、757日(虹彩炎、軽度、回復)、757日(閉塞性網膜血管炎、軽度、回復)
- E: 139日(虹彩炎、中等度、回復)、607日(虹彩炎、中等度、回復)
- F: 130日(ウイルス性ぶどう膜炎、中等度、回復)、251日(脈絡網膜炎、重度、軽快)
- G: 225日[ぶどう膜炎、中等度、回復(後遺症あり)]、330日[ぶどう膜炎、重度、回復(後遺症あり)]
- H: 403日(ウイルス性ぶどう膜炎、中等度、回復)、699日(ウイルス性ぶどう膜炎、中等度、回復)
- I: 590日(硝子体炎、中等度、回復)、808日(硝子体炎、中等度、未回復)

DME

第Ⅲ相臨床試験(YOSEMITE試験、RHINE試験)における眼内炎症の有害事象の発現時期 (バビースモQ8W群及びバビースモPTI群)



眼内炎症の有害事象が複数回認められた症例におけるバビースモ投与後の発現日(有害事象名、重症度、転帰)は下記の通りであった。

- A (PTI群): 120日(虹彩炎、軽度、未回復)、171日(虹彩毛様体炎、中等度、回復)
- B (PTI群): 127日(ぶどう膜炎、中等度、回復)、204日(虹彩毛様体炎、軽度、軽快)
- C (PTI群): 309日(角膜後面沈着物、軽度、軽快)、331日(ぶどう膜炎、重度、軽快)
- D (Q8W群): 281日(ぶどう膜炎、中等度、回復)、645日(ぶどう膜炎、軽度、回復)
- E (PTI群): 141日[ぶどう膜炎、中等度、回復(後遺症あり)]、471日(ぶどう膜炎、重度、軽快)
- F (PTI群): 277日(ぶどう膜炎、重度、軽快)、283日(脈絡網膜炎、中等度、軽快)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

RVO

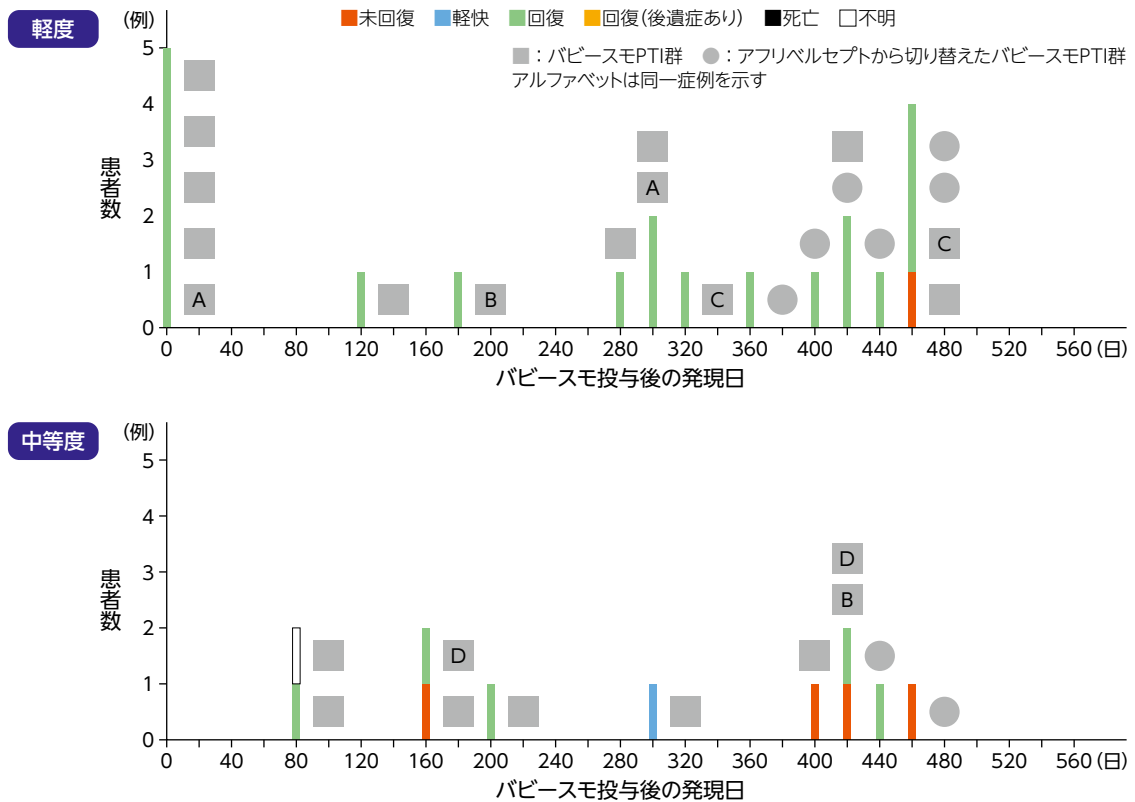
全期間のデータ(72週時までのデータ)

		RVO統合 ^{d)} n=1250
眼内炎症発現例数(/n)		27 (2.2%)
転帰 (発現例数)	死亡	0
	未回復	5 (18.5%)
	軽快	1 (3.7%)
	回復	24 (88.9%)
	回復(後遺症あり)	0
	不明	1 (3.7%)

n(%)

d) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合した、試験期間中に本剤を少なくとも1回投与した被験者のデータ(アフリバルセプト投与期間中のデータを除く)

第Ⅲ相臨床試験(BALATON試験、COMINO試験)における眼内炎症の有害事象の発現時期 (バビースモを投与した全患者集団)



眼内炎症の有害事象が複数回認められた症例におけるバビースモ投与後の発現日(有害事象名、重症度、転帰)は下記の通りであった。

- A(バビースモPPTI群): 7日(虹彩炎、軽度、回復)、314日(虹彩毛様体炎、軽度、回復)
- B(バビースモPPTI群): 190日(角膜後面沈着物、軽度、回復)、428日(虹彩毛様体炎、中等度、未回復)
- C(バビースモPPTI群): 337日(虹彩炎、軽度、回復)、477日(硝子体炎、軽度、回復)
- D(バビースモPPTI群): 179日(虹彩毛様体炎、中等度、回復)、423日(虹彩炎、中等度、回復)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

◆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ってください。
- ・羞明、充血、視力低下、飛蚊症、歪視、変視、霧視など¹⁷⁾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してください。

参考 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）における本剤群の試験眼に認められた眼内炎症の有害事象に対する治療

	重症度	ステロイド*			抗菌薬*			抗ウイルス薬		抗真菌薬	
		局所	全身	不明	局所	全身	不明	全身	不明	全身	不明
nAMD (17例)	軽度 (11件)	5**	0	5	5**	0	2	0	0	0	0
	中等度 (7件)	6**	3	1	4**	1	1	2	1	0	0
	重度 (4件)	4	2	2	0	1	0	2	0	0	0
DME (18例)	軽度 (13件)	2	0	6	0	0	0	1	0	0	0
	中等度 (10件)	8**	0	2	3**	0	0	0	1	0	0
	重度 (3件)	2	0	1	1	2	3	1	0	2	1

	重症度	非ステロイド性 抗炎症薬			炭酸脱水酵素阻害薬			α ₂ 受容体 作動薬*	α ₁ 受容体 作動薬	β遮断薬	コリン受容体 拮抗薬		その他*
		局所	全身	不明	局所	全身	不明	局所	局所	局所	局所	不明	
nAMD (17例)	軽度 (11件)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1
	中等度 (7件)	3	0	1	0	0	1	0	0	0	4	0	1
	重度 (4件)	1	1	1	1	1	0	3**	0	2**	3	0	1
DME (18例)	軽度 (13件)	1	0	0	2**	0	0	1	2**	2**	2**	0	1
	中等度 (10件)	0	0	1	2**	1	0	3**	1**	2**	3**	1	0
	重度 (3件)	1	0	0	0	0	0	0	1**	0	1**	2	2

データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験)、
2020年10月20日(YOSEMITE試験)、2020年10月19日(RHINE試験) n
*：国内未承認薬を含む(2022年4月現在) **：配合剤を含む
同一症例に同一の治療薬が複数回使用された場合は1回としてカウントした。

参考 感染性眼内炎と眼内炎症の違い

「感染性眼内炎」は、細菌また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ました。

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ました。

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ました。

検索語：出血性閉塞性網膜血管炎、硝子体細胞

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ります。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ります。裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔は失明するおそれがあります。

◆主な症状^{18,19)}

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^{18,19)}

・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

◆発現頻度(試験眼)

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、これらの裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔はすべて重篤な有害事象でした。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	バビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	バビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
裂孔原性網膜剥離及び 網膜裂孔	2(0.5%)	1(0.3%)	0	0	2(0.3%)	1(0.1%)
裂孔原性網膜剥離	2(0.5%)	0	0	0	2(0.3%)	0
網膜裂孔	0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)
a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りでした。また、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の重篤な有害事象は0.3%(2/704例)に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	バビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	バビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
裂孔原性網膜剥離及び 網膜裂孔	2(0.5%)	2(0.5%)	1(0.3%)	2(0.6%)	3(0.4%)	4(0.6%)
裂孔原性網膜剥離	2(0.5%)	0	0	1(0.3%)	2(0.3%)	1(0.1%)
網膜裂孔	0	2(0.5%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.1%)	3(0.4%)

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。
a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

n(%)

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験）で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例（日本人40例を含む）において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、これらの裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔はすべて重篤な有害事象でした。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バブースモ		アフリベル セプト Q8W (n=311)	バブースモ		アフリベル セプト Q8W (n=314)	バブースモ			アフリベル セプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
裂孔原性網膜剥離及び 網膜裂孔	1(0.3%)	1(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	2(0.3%)	3(0.2%)	0
裂孔原性網膜剥離	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
網膜裂孔	0	1(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0	2(0.3%)	2(0.2%)	0

MedDRA version 23.1 データカットオフ日：2020年10月20日(YOSEMITE試験)、2020年10月19日(RHINE試験)

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験）で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例（日本人40例を含む）において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りでした。また、これらの裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔はすべて重篤な有害事象でした。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バブースモ		アフリベル セプト Q8W (n=311)	バブースモ		アフリベル セプト Q8W (n=314)	バブースモ			アフリベル セプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
裂孔原性網膜剥離及び 網膜裂孔	1(0.3%)	1(0.3%)	0	0	2(0.6%)	0	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.3%)	0
裂孔原性網膜剥離	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
網膜裂孔	0	1(0.3%)	0	0	2(0.6%)	0	0	3(0.5%)	3(0.2%)	0

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

RVO

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の重篤な有害事象は0.2% (1/641例) に認められました。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	バビースモ Q4W (n=276)	アフリベルセプト Q4W (n=274)	バビースモ Q4W (n=365)	アフリベルセプト Q4W (n=361)	バビースモ Q4W (n=641)	アフリベルセプト Q4W (n=635)
裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔	0	0	3 (0.8%)	4 (1.1%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
裂孔原性網膜剥離	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
網膜裂孔	0	0	2 (0.5%)	4 (1.1%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n (%)

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

パート2 (24週時から72週時までのデータ)

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例 (両群で日本人81例を含む) において、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められませんでした。また、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔の重篤な有害事象は本剤群の0.5% (3/629例) に認められました。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	バビースモPTI (n=270)	アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI (n=267)	バビースモPTI (n=359)	アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI (n=342)	バビースモPTI (n=629)	アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI (n=609)
裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔	3 (1.1%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
網膜裂孔	2 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
網膜剥離	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時までに発症した有害事象を含む。

n (%)

・パート1で本剤群であった患者 [本剤群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 24週時の投与 (本剤またはシヤム) または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目 (24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者 [アフリベルセプト群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆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^{18,19)}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してください。
- ・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してください^{18,19)}。

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ります。網膜色素上皮裂孔は失明するおそれがあります。

◆主な症状¹⁸⁾

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¹⁸⁾

・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

◆発現頻度(試験眼)

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験) で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、網膜色素上皮裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.1%(8/704例)に認められました。網膜色素上皮裂孔の重篤な有害事象及び本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.6%(4/704例)に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パブリスモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリベルセプト Q8W (n=377)	パブリスモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリベルセプト Q8W (n=326)	パブリスモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリベルセプト Q8W (n=703)
網膜色素上皮裂孔	9(2.4%)	6(1.6%)	10(3.0%)	3(0.9%)	19(2.7%)	9(1.3%)

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)
a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験) で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、網膜色素上皮裂孔の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.1%(8/704例)に認められました。また、網膜色素上皮裂孔の重篤な有害事象及び本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.6%(4/704例)に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パブリスモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリベルセプト Q8W (n=377)	パブリスモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリベルセプト Q8W (n=326)	パブリスモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリベルセプト Q8W (n=703)
網膜色素上皮裂孔	9(2.4%)	7(1.9%)	10(3.0%)	3(0.9%)	19(2.7%)	10(1.4%)

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。 n(%)
a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験:YOSEMITE試験、GR40398試験:RHINE試験) で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群 1262例(日本人40例を含む)において、網膜色素上皮裂孔の有害事象は認められませんでした。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バビースモ		アフリベル セプト Q8W (n=311)	バビースモ		アフリベル セプト Q8W (n=314)	バビースモ			アフリベル セプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
網膜色素上皮裂孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 23.1 データカットオフ日: 2020年10月20日(YOSEMITE試験)、2020年10月19日(RHINE試験)

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験:YOSEMITE試験、GR40398試験:RHINE試験) で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群 1262例(日本人40例を含む)において、網膜色素上皮裂孔の有害事象は認められませんでした。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バビースモ		アフリベル セプト Q8W (n=311)	バビースモ		アフリベル セプト Q8W (n=314)	バビースモ			アフリベル セプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
網膜色素上皮裂孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

RVO

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、網膜色素上皮裂孔の有害事象は認められませんでした。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パブースモ Q4W (n=276)	アフリベルセプト Q4W (n=274)	パブースモ Q4W (n=365)	アフリベルセプト Q4W (n=361)	パブースモ Q4W (n=641)	アフリベルセプト Q4W (n=635)
網膜色素上皮裂孔	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n(%)

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

パート2 (24週時から72週時までのデータ)

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例 (両群で日本人81例を含む) において、網膜色素上皮裂孔の有害事象は認められませんでした。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パブースモPTI (n=270)	アフリベルセプト から切り替えた パブースモPTI (n=267)	パブースモPTI (n=359)	アフリベルセプト から切り替えた パブースモPTI (n=342)	パブースモPTI (n=629)	アフリベルセプト から切り替えた パブースモPTI (n=609)
網膜色素上皮裂孔	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時までに発症した有害事象を含む。

n(%)

・パート1で本剤群であった患者 [本剤群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 24週時の投与 (本剤またはシヤム) または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目 (24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者 [アフリベルセプト群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆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ってください。
- ・視力低下・霧視、色覚障害、視野欠損、暗点、光視症、変視症など¹⁸⁾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してください。
- ・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してください¹⁸⁾。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

眼圧上昇

一般に、硝子体内注射後に硝子体内の体積が増加するために眼圧上昇が引き起こされる可能性があります。

◆主な症状²⁰⁾

眼痛、嘔気・嘔吐を伴った頭痛、視力低下、羞明、虹視症、霧視など

◆検査所見²⁵⁾

・正常値20mmHgを超える眼圧上昇

◆発現頻度(試験眼)

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.3%(2/704例)に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は0.1%(1/704例)に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められませんでした。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パピースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パピースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パピースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
眼圧上昇	11 (2.9%)	11 (2.9%)	10 (3.0%)	9 (2.8%)	21 (3.0%)	20 (2.8%)
眼圧上昇	9 (2.4%)	10 (2.7%)	8 (2.4%)	8 (2.5%)	17 (2.4%)	18 (2.6%)
高眼圧症	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)	5 (0.7%)

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.1%(8/704例)に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は0.1%(1/704例)に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パピースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パピースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パピースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
眼圧上昇	24 (6.4%)	16 (4.2%)	14 (4.2%)	13 (4.0%)	38 (5.4%)	29 (4.1%)
眼圧上昇	18 (4.8%)	14 (3.7%)	11 (3.3%)	12 (3.7%)	29 (4.1%)	26 (3.7%)
高眼圧症	7 (1.9%)	3 (0.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	11 (1.6%)	6 (0.9%)

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験) で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群 1262例 (日本人40例を含む) において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.0% (13/1262例) に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は0.2% (3/1262例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は<0.1% (1/1262例) に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	パピースモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	パピースモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	パピースモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
眼圧上昇	10 (3.2%)	9 (2.9%)	5 (1.6%)	13 (4.1%)	12 (3.8%)	9 (2.9%)	23 (3.7%)	21 (3.3%)	44 (3.5%)	14 (2.2%)
眼圧上昇	10 (3.2%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	13 (4.1%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	23 (3.7%)	14 (2.2%)	37 (2.9%)	13 (2.1%)
高眼圧症	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	8 (0.6%)	1 (0.2%)
眼圧変動	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

MedDRA version 23.1 データカットオフ日：2020年10月20日 (YOSEMITE試験)、2020年10月19日 (RHINE試験)

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験) で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群 1262例 (日本人40例を含む) において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は1.2% (15/1262例) に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は0.2% (2/1262例) に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	パピースモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	パピースモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	パピースモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
眼圧上昇	16 (5.1%)	14 (4.5%)	6 (1.9%)	20 (6.3%)	15 (4.7%)	12 (3.8%)	36 (5.7%)	29 (4.6%)	65 (5.2%)	18 (2.9%)
眼圧上昇	14 (4.5%)	9 (2.9%)	6 (1.9%)	18 (5.7%)	12 (3.8%)	10 (3.2%)	32 (5.1%)	21 (3.3%)	53 (4.2%)	16 (2.6%)
高眼圧症	2 (0.6%)	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	12 (1.0%)	2 (0.3%)
眼圧変動	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

RVO

パート1 (24週時来院前まで) のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.5% (3/641例) に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は認められませんでした。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	バビースモ Q4W (n=276)	アフリベルセプト Q4W (n=274)	バビースモ Q4W (n=365)	アフリベルセプト Q4W (n=361)	バビースモ Q4W (n=641)	アフリベルセプト Q4W (n=635)
眼圧上昇	1 (0.4%)	8 (2.9%)	14 (3.8%)	15 (4.2%)	15 (2.3%)	23 (3.6%)
眼圧上昇	1 (0.4%)	7 (2.6%)	8 (2.2%)	13 (3.6%)	9 (1.4%)	20 (3.1%)
高眼圧症	0	1 (0.4%)	7 (1.9%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n(%)

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

パート2 (24週時から72週時まで) のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例 (両群で日本人81例を含む) において、眼圧上昇の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は本剤群で1.3% (8/629例)、アフリベルセプトから切り替えた本剤群で0.8% (5/609例) に認められました。また、眼圧上昇の重篤な有害事象は認められませんでした。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	バビースモPTI (n=270)	アフリベルセプト から切り替えた バビースモPTI (n=267)	バビースモPTI (n=359)	アフリベルセプト から切り替えた バビースモPTI (n=342)	バビースモPTI (n=629)	アフリベルセプト から切り替えた バビースモPTI (n=609)
眼圧上昇	15 (5.6%)	8 (3.0%)	20 (5.6%)	21 (6.1%)	35 (5.6%)	29 (4.8%)
眼圧上昇	13 (4.8%)	8 (3.0%)	17 (4.7%)	15 (4.4%)	30 (4.8%)	23 (3.8%)
高眼圧症	2 (0.7%)	0	3 (0.8%)	6 (1.8%)	5 (0.8%)	6 (1.0%)

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時まで発症した有害事象を含む。

n(%)

・パート1で本剤群であった患者 [本剤群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 24週時の投与 (本剤またはシャム) または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目 (24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者 [アフリベルセプト群から24週時以降 (パート2) 本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆対処法

- ・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してください。

● 重要な潜在的リスク

動脈血栓塞栓事象

抗VEGF薬の全身投与(硝子体内投与より高用量)により、VEGF阻害に起因する一酸化窒素やプロスタサイクリンの低下、及びエリスロポエチン産生増加によって、動脈血栓塞栓事象の発現リスクが高まる可能性があります。また、動脈血栓塞栓事象は、他の抗VEGF薬の硝子体内注射時における重要な潜在的リスクです。

◆ 主な症状²²⁾

- ・ 心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
- ・ 脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

◆ 検査所見^{22,26)}

- ・ 心筋梗塞：12誘導心電図(ST上昇等)、胸部レントゲン写真(心陰影の拡大、肺うっ血等)、血液検査(トロポニン、CPK-MB上昇等)、心エコー(壁運動異常)
- ・ 脳梗塞：頭部CT、脳MRIによる新規虚血性病変の出現
ただし、CTでは発症間も無い場合には所見が得られない場合がある

◆ 発現頻度

nAMD

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験)で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例(日本人66例を含む)において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.1%(1/704例)に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は2.1%(15/704例)に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	バビースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリベルセプト Q8W (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリベルセプト Q8W (n=326)	バビースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリベルセプト Q8W (n=703)
動脈血栓塞栓事象	8(2.1%)	6(1.6%)	10(3.0%)	14(4.3%)	18(2.6%)	20(2.8%)
脳血管発作	3(0.8%)	1(0.3%)	2(0.6%)	4(1.2%)	5(0.7%)	5(0.7%)
冠動脈疾患	1(0.3%)	0	2(0.6%)	2(0.6%)	3(0.4%)	2(0.3%)
一過性脳虚血発作	2(0.5%)	0	1(0.3%)	1(0.3%)	3(0.4%)	1(0.1%)
狭心症	1(0.3%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	3(0.4%)	1(0.1%)
急性心筋梗塞	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	0	2(0.3%)	1(0.1%)
冠動脈硬化症	0	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	2(0.3%)
虚血性脳卒中	0	0	0	2(0.6%)	0	2(0.3%)
心筋梗塞	1(0.3%)	0	0	1(0.3%)	1(0.1%)	1(0.1%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)
頸動脈狭窄	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)
血栓性脳梗塞	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)	0
心筋虚血	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)	0
脳梗塞	0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
肺動脈血栓症	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.1%)
不安定狭心症	0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.1%)

MedDRA version 24.0 データカットオフ日：2021年1月19日(TENAYA試験)、2021年5月26日(TENAYA試験の日本延長コホート)、2020年12月28日(LUCERNE試験) n(%)

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40306試験：TENAYA試験、GR40844試験：LUCERNE試験）で本剤を投与されたQ8W-Q16W群704例（日本人66例を含む）において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.4%（3/704例）に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は2.7%（19/704例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.3%（2/704例）に認められました。

	TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD統合 ^{a)}	
	パピースモ Q8W-Q16W (n=373)	アフリバルセプト Q8W (n=377)	パピースモ Q8W-Q16W (n=331)	アフリバルセプト Q8W (n=326)	パピースモ Q8W-Q16W (n=704)	アフリバルセプト Q8W (n=703)
動脈血栓塞栓事象	14 (3.8%)	14 (3.7%)	17 (5.1%)	25 (7.7%)	31 (4.4%)	39 (5.5%)
冠動脈疾患	2 (0.5%)	2 (0.5%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)	6 (0.9%)
脳血管発作	3 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	5 (0.7%)	7 (1.0%)
一過性脳虚血発作	2 (0.5%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (0.6%)	5 (0.7%)
狭心症	1 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.4%)
冠動脈硬化症	0	2 (0.5%)	0	2 (0.6%)	0	4 (0.6%)
心筋梗塞	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
脳血管障害	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	3 (0.4%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)
虚血性脳卒中	0	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)
頸動脈狭窄	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
脳梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
トロポニン増加	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
冠動脈閉塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
虚血性脳梗塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
頸動脈硬化症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
血管性脳症	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
椎骨動脈の動脈硬化症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)	0
脳動脈硬化症	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)
不安定狭心症	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)
末梢動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
慢性冠症候群	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.1%)

MedDRA version 24.1 112週目までに発症した有害事象を含む。

a) TENAYA試験とLUCERNE試験の結果を統合したデータ

n(%)

DME

申請時データ

第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験：YOSEMITE試験、GR40398試験：RHINE試験）で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群1262例（日本人40例を含む）において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.2%（2/1262例）に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は4.0%（50/1262例）に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.2%（2/1262例）に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	バビースモ		アフリヘルセプト Q8W (n=311)	バビースモ		アフリヘルセプト Q8W (n=314)	バビースモ			アフリヘルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
動脈血栓塞栓事象	21 (6.7%)	15 (4.8%)	17 (5.5%)	12 (3.8%)	17 (5.3%)	10 (3.2%)	33 (5.2%)	32 (5.1%)	65 (5.2%)	27 (4.3%)
冠動脈疾患	3 (1.0%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	9 (1.4%)	13 (1.0%)	4 (0.6%)
心筋梗塞	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.6%)	6 (1.0%)
急性心筋梗塞	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	6 (1.0%)
狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)	3 (0.5%)
脳血管発作	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	7 (0.6%)	2 (0.3%)
心筋虚血	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	2 (0.3%)
一過性脳虚血発作	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)
頸動脈硬化症	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	0
虚血性脳卒中	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)	1 (0.2%)
冠動脈硬化症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
虚血性心筋症	0	0	0	0	3 (0.9%)	0	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0
脳梗塞	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	0
冠動脈狭窄	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
頸動脈閉塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
不安定狭心症	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
末梢動脈閉塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
冠動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
頸動脈狭窄	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
低酸素性虚血性脳症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
脳血管障害	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
末梢動脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

MedDRA version 23.1 データカットオフ日：2020年10月20日（YOSEMITE試験）、2020年10月19日（RHINE試験）

n(%)

b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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。

安全性
臨床試験の成績
副作用発現状況
参考文献
投与後経過
投与前注意
投与時注意
投与前注意
投与後経過
安全性

2年時データ

第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験:YOSEMITE試験、GR40398試験:RHINE試験) で本剤を投与されたQ8W群及びPTI群 1262例 (日本人40例を含む) において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.3% (4/1262例) に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は5.9% (74/1262例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.2% (3/1262例) に認められました。

	YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合 ^{b)}			
	パブリスモ		アフリベルセプト Q8W (n=311)	パブリスモ		アフリベルセプト Q8W (n=314)	パブリスモ			アフリベルセプト Q8W (n=625)
	Q8W (n=313)	PTI (n=313)		Q8W (n=317)	PTI (n=319)		Q8W (n=630)	PTI (n=632)	全体 (n=1262)	
動脈血栓塞栓事象	34(10.9%)	24(7.7%)	27(8.7%)	22(6.9%)	22(6.9%)	25(8.0%)	56(8.9%)	46(7.3%)	102(8.1%)	52(8.3%)
心筋梗塞	2(0.6%)	5(1.6%)	5(1.6%)	5(1.6%)	4(1.3%)	4(1.3%)	7(1.1%)	9(1.4%)	16(1.3%)	9(1.4%)
冠動脈疾患	5(1.6%)	7(2.2%)	5(1.6%)	1(0.3%)	4(1.3%)	2(0.6%)	6(1.0%)	11(1.7%)	17(1.3%)	7(1.1%)
急性心筋梗塞	5(1.6%)	3(1.0%)	4(1.3%)	1(0.3%)	2(0.6%)	3(1.0%)	6(1.0%)	5(0.8%)	11(0.9%)	7(1.1%)
脳血管発作	2(0.6%)	4(1.3%)	5(1.6%)	1(0.3%)	2(0.6%)	4(1.3%)	3(0.5%)	6(0.9%)	9(0.7%)	9(1.4%)
虚血性脳卒中	4(1.3%)	2(0.6%)	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)	3(1.0%)	5(0.8%)	3(0.5%)	8(0.6%)	5(0.8%)
狭心症	1(0.3%)	2(0.6%)	2(0.6%)	1(0.3%)	4(1.3%)	3(1.0%)	2(0.3%)	6(0.9%)	8(0.6%)	5(0.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	2(0.6%)	2(0.6%)	0	2(0.6%)	0	3(1.0%)	4(0.6%)	2(0.3%)	6(0.5%)	3(0.5%)
一過性脳虚血発作	0	1(0.3%)	1(0.3%)	4(1.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	4(0.6%)	2(0.3%)	6(0.5%)	2(0.3%)
心筋虚血	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)	2(0.6%)	0	2(0.6%)	4(0.6%)	1(0.2%)	5(0.4%)	3(0.5%)
トロポニン増加	2(0.6%)	0	2(0.6%)	1(0.3%)	0	1(0.3%)	3(0.5%)	0	3(0.2%)	3(0.5%)
頸動脈硬化症	1(0.3%)	1(0.3%)	0	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.3%)	2(0.3%)	3(0.5%)	5(0.4%)	1(0.2%)
脳梗塞	4(1.3%)	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	0	5(0.8%)	1(0.2%)	6(0.5%)	0
頸動脈狭窄	2(0.6%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.3%)	0	0	3(0.5%)	1(0.2%)	4(0.3%)	1(0.2%)
冠動脈硬化症	0	1(0.3%)	0	0	2(0.6%)	1(0.3%)	0	3(0.5%)	3(0.2%)	1(0.2%)
虚血性心筋症	0	1(0.3%)	0	0	3(0.9%)	0	0	4(0.6%)	4(0.3%)	0
頸動脈閉塞	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.2%)	1(0.2%)
不安定狭心症	0	0	0	1(0.3%)	2(0.6%)	0	1(0.2%)	2(0.3%)	3(0.2%)	0
ラクナ梗塞	1(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
冠動脈狭窄	1(0.3%)	0	1(0.3%)	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
脳血管障害	1(0.3%)	1(0.3%)	0	0	0	0	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.2%)	0
脳動脈硬化症	1(0.3%)	0	0	1(0.3%)	0	0	2(0.3%)	0	2(0.2%)	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
冠動脈バイパス	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
冠動脈閉塞	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
血管性脳症	0	0	0	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
心内膜下虚血	0	0	0	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
低酸素性虚血性脳症	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	1(0.3%)	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
脳血管狭窄	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
微小脳梗塞	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)
末梢動脈血栓症	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
末梢動脈閉塞	0	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	0	1(0.2%)
腕頭動脈硬化症	0	1(0.3%)	0	0	0	0	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0

MedDRA version 24.0 100週目までに発症した有害事象を含む。
b)YOSEMITE試験とRHINE試験の結果を統合したデータ

n(%)

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験: BALATON試験、GR41986試験: COMINO試験) で本剤を投与されたQ4W群641例 (日本人36例を含む) において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象は0.6% (4/641例) に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は1.6% (10/641例) に認められ、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は0.6% (4/641例) に認められました。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パピースモ Q4W (n=276)	アフリバルセプト Q4W (n=274)	パピースモ Q4W (n=365)	アフリバルセプト Q4W (n=361)	パピースモ Q4W (n=641)	アフリバルセプト Q4W (n=635)
動脈血栓塞栓事象	7(2.5%)	9(3.3%)	8(2.2%)	7(1.9%)	15(2.3%)	16(2.5%)
冠動脈疾患	0	2(0.7%)	1(0.3%)	2(0.6%)	1(0.2%)	4(0.6%)
脳血管発作	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.5%)	1(0.3%)	3(0.5%)	2(0.3%)
急性心筋梗塞	0	2(0.7%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.2%)	3(0.5%)
心筋梗塞	1(0.4%)	0	0	3(0.8%)	1(0.2%)	3(0.5%)
脳梗塞	3(1.1%)	1(0.4%)	0	0	3(0.5%)	1(0.2%)
頸動脈狭窄	0	3(1.1%)	0	0	0	3(0.5%)
頸動脈硬化症	3(1.1%)	0	0	0	3(0.5%)	0
ラクナ梗塞	0	1(0.4%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
狭心症	0	1(0.4%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
心筋虚血	0	0	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.2%)	1(0.2%)
一過性黒内障	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	0
冠動脈狭窄	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
冠動脈硬化症	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)

MedDRA version 25.0 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

n(%)

c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

パート2(24週時から72週時まで)のデータ

第Ⅲ相臨床試験(GR41984試験：BALATON試験、GR41986試験：COMINO試験)で本剤群629例及びアフリベルセプトから切り替えた本剤群609例(両群で日本人81例を含む)において、動脈血栓塞栓事象の有害事象の発現頻度は以下の通りで、本剤との因果関係が否定できない有害事象はアフリベルセプトから切り替えた本剤群では0.5%(3/609例)に認められました。また、動脈血栓塞栓事象の重篤な有害事象は本剤群では1.6%(10/629例)に認められ、アフリベルセプトから切り替えた本剤群では2.1%(13/609例)に認められました。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象はアフリベルセプトから切り替えた本剤群では0.5%(3/609例)に認められました。

	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{c)}	
	パピースモPTI (n=270)	アフリベルセプト から切り替えた パピースモPTI (n=267)	パピースモPTI (n=359)	アフリベルセプト から切り替えた パピースモPTI (n=342)	パピースモPTI (n=629)	アフリベルセプト から切り替えた パピースモPTI (n=609)
動脈血栓塞栓事象	8(3.0%)	10(3.7%)	8(2.2%)	7(2.0%)	16(2.5%)	17(2.8%)
心筋梗塞	3(1.1%)	1(0.4%)	3(0.8%)	0	6(1.0%)	1(0.2%)
虚血性脳卒中	0	2(0.7%)	1(0.3%)	1(0.3%)	1(0.2%)	3(0.5%)
冠動脈疾患	1(0.4%)	1(0.4%)	1(0.3%)	0	2(0.3%)	1(0.2%)
急性心筋梗塞	0	1(0.4%)	0	2(0.6%)	0	3(0.5%)
脳血管発作	0	2(0.7%)	0	1(0.3%)	0	3(0.5%)
脳梗塞	1(0.4%)	1(0.4%)	0	1(0.3%)	1(0.2%)	2(0.3%)
ラクナ梗塞	0	0	2(0.6%)	0	2(0.3%)	0
冠動脈硬化症	2(0.7%)	0	0	0	2(0.3%)	0
頸動脈硬化症	0	1(0.4%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)	1(0.2%)
心筋虚血	0	1(0.4%)	0	1(0.3%)	0	2(0.3%)
不安定狭心症	2(0.7%)	0	0	0	2(0.3%)	0
ストレス心筋症	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)	0
トロポニン増加	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)	0
冠動脈狭窄	0	0	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
狭心症	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)	0
頸動脈狭窄	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)	0
血管ステント狭窄	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)
脳血栓症	0	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)
腕頭動脈硬化症	1(0.4%)	0	0	0	1(0.2%)	0

MedDRA version 26.0 各群で以下に記載した時点以降72週時まで発症した有害事象を含む。 n(%)
 ・パート1で本剤群であった患者[本剤群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 24週時の投与(本剤またはシヤム)または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目(24週時の目標来院日)
 ・パート1でアフリベルセプト群であった患者[アフリベルセプト群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後
 c) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

◆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ってください。
- ・血栓部位関連の専門医の指導の下で抗血栓療法を行ってください²²⁾。

臨床試験の成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等についてはD1頁をご参照ください。

承認時評価資料において、nAMDを対象としたGR40306試験(TENAYA試験)及びGR40844試験(LUCERNE試験)の併合解析に基づく安全性の結果を示しました。

nAMD

●国際共同第Ⅲ相試験(GR40306試験: TENAYA試験)(日本人を含む海外データ) / 海外第Ⅲ相試験(GR40844試験: LUCERNE試験)(海外データ)(検証試験) 1,2,5,27,28)

1)承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験[TENAYA試験])

2)Heier JS, et al. Lancet. 2022; 399(10326): 729-40.

利益相反: 本研究はF. ホフマン・ラ・ロシュ社の支援によって行われた。著者にはF. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員、F. ホフマン・ラ・ロシュ社よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。

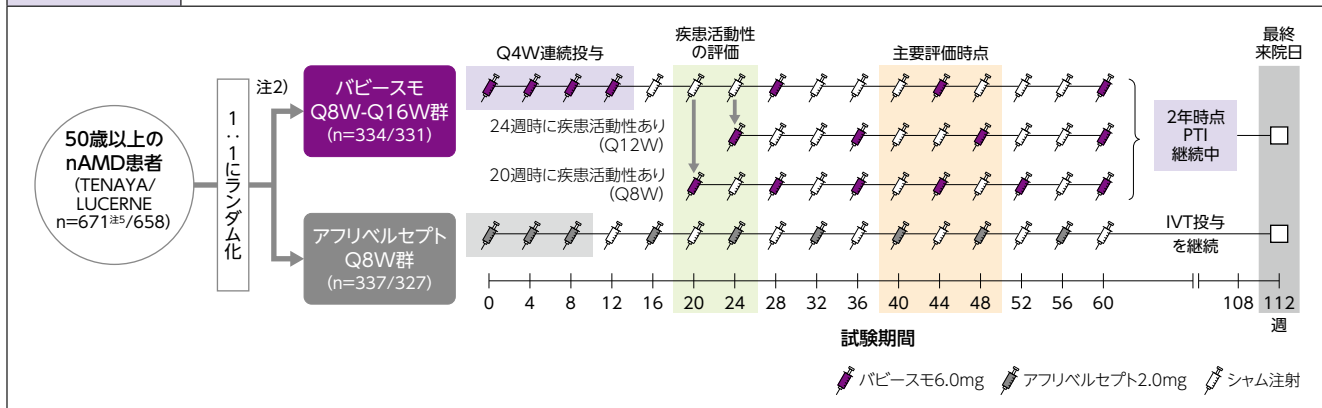
5)承認時評価資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(GR40844試験[LUCERNE試験])

27)社内資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験(GR40306試験[TENAYA試験])2年目データ

28)社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験(GR40844試験[LUCERNE試験])2年目データ

試験概要

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)
目的	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性(nAMD)患者を対象に、バビースモを最長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、投与持続性及び薬物動態を評価する。
対象	50歳以上のnAMD患者 国際共同第Ⅲ相試験: グローバル登録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)} 海外第Ⅲ相試験: 658例
診断及び主要な組入基準	50歳以上で、以下の試験眼に関する選択基準を満たす患者 ●未治療のnAMD患者 ●FAまたは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または傍中心窩/中心窩外CNVを認める患者(CNVの活動性の定義は、網膜下液、網膜下過反射性物質、もしくは漏出が確認できること) ●以下のすべての特徴を示すCNV病変のある患者(predominantly classic, minimally classic, またはoccult): -FAによる病変全体の大きさが乳頭面積の9倍以下 -FAによるCNV病巣の面積が病変全体の大きさの50%以上 -FAによる活動性CNV -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
方法	・スクリーニング後、バビースモ最長16週間隔投与(Q8W-Q16W)群とアフリベルセプトQ8W群に1:1でランダム化した ^{注2)} 。 ・バビースモQ8W-Q16W群は、バビースモ6.0mgをQ4Wで4回(12週時まで)IVT投与後、20週及び24週時の疾患活動性評価 ^{注3)} に基づき投与間隔をQ8W、Q12WまたはQ16Wのいずれかでの固定投与を60週時まで継続し、その後は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Q8W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。



はじめての
投与開始前
投与前注視
患者説明
注視
注視
投与後注視
安全性
臨床試験の成績
参考文献
副作用発現状況

<p>評価項目</p>	<p><有効性> [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変化量平均値(ETDRS 視力表で測定)</p> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移 ・バビースモQ8W-Q16W群における48週時の投与間隔ごとの患者割合 ・BCVAスコアが40/44/48週時(平均値)にベースラインから15文字以上改善した患者の割合 ・BCVAスコアが40/44/48週時(平均値)にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合 ・中心領域網膜厚の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 ・網膜内液が認められなかった患者の割合 ・網膜下液が認められなかった患者の割合 <p>[探索的評価項目] NEI VFQ-25スコアのベースラインからの平均変化量及び経時的変化[参考情報] など</p> <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時におけるADAの有無と比較した試験中のADAの有無 ・ADAの有無と有効性、安全性又は薬物動態の評価項目との関係 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼及び眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 など
<p>解析計画</p>	<p><解析対象集団></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の主な解析対象集団(ITT)は、TENAYA試験はグローバル登録症例671例^{注1)}及びLUCERNE試験658例とした。安全性解析対象集団は、TENAYA試験は日本延長コホートを含む750例及びLUCERNE試験657例とした。 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の主要評価項目は、両投与群の調整済み平均値の差の両側95.03%CI^{注6)}の下限が-4文字(非劣性マージン)を上回った場合に、バビースモのアプリベルセプトに対する非劣性が検証されると定義した。 ・非劣性マージンの設定根拠は、nAMDを対象としたラニビズマブの第Ⅲ相試験であるMARINA試験及びANCHOR試験、並びにアプリベルセプトの第Ⅲ相試験であるVIEW1、VIEW2試験の、それぞれ1年目のBCVAスコア変化量のデータに基づき、治療間の5文字の減少が重要との臨床的観点から、非劣性マージンを4文字と設定した。 ・連続変数の解析にはMMRM、割合に対してはCMH解析を用いた。各投与群の推定値及びCI、並びに群間差の推定値及びCIを算出した。 ・MMRMのモデルには、応答変数として4週時～48週時のBCVAスコアのベースラインからの変化量を、固定効果として、カテゴリ共変量である投与群、時点、投与群×時点の交互作用、割付層別因子^{注2)}、ベースライン値を含めた。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。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。 ・CMH解析では、割付層別因子により層別解析を行った。割付層別因子のうち、地域に関してアジアとその他を併合した(アジアにおける登録患者数が少なかったため)。欠測値の補完は行わなかった。 ・主要評価項目及び副次評価項目で示した95%CIは、いずれも95.03%CIを丸めて示した。 ・TENAYA試験の主要評価項目に関して、日本部分集団(グローバル登録と日本延長コホートの統合解析)について記述統計的に示す計画としたが、本解析ではグローバル登録52例について事前に規定したサブグループ解析を実施した。 ・有効性解析は48週時まで、安全性解析は52週時までのデータを対象とし、安全性解析の2年時データは112週時までのデータを対象とした。 <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ファリシマブに対する免疫応答を評価し、ADAの潜在的効果を評価することを目的として、ベースライン時におけるADAの有無と比較した試験中のADAの有無、及びADAの有無と有効性、安全性又は薬物動態の評価項目との関係が検討された。

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：層別因子として、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)、及び地域(米国・カナダ、アジア、その他の地域)を設定した。

注3：下記参照。

注4：PTILレジメンでは、治験薬投与来院時の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またはQ16W)した。

注5：安全性評価対象に追加登録された日本延長コホート81例を除く。

注6：独立データモニタリング委員会による安全性に関する中間解析が3回実施された。全体としての第一種の過誤確率を5%以内に抑えることを目的として、中間解析1回あたり有意水準を0.0001小さくすることとしたため、信頼係数は95.03%とした。

BCVA：最高矯正視力、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CNV：脈絡膜新生血管、CST：中心領域網膜厚、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、FA：フルオレセイン蛍光眼底造影、ITT：intent-to-treat、IVT：硝子体内、LLD：低輝度条件下での視力低下、MMRM：経時測定データに対する混合効果モデル、nAMD：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25、OCT：光干渉断層撮影、PTI：personalized treatment interval、Q4W：4週間隔、Q8W：8週間隔、Q12W：12週間隔、Q16W：16週間隔

参考 疾患活動性評価について

下記の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 μ 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 μ 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

安全性

申請時データ

52週までの有害事象/副作用の発現頻度

TENAYA試験及びLUCERNE試験合計

安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した患者)は、バビースモQ8W-Q16W群704例及びアフリベルセプトQ8W群703例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ8W-Q16W群2.8%(20/704例)及びアフリベルセプトQ8W群2.7%(19/703例)に認められ、主な副作用(2例以上)は、バビースモQ8W-Q16W群で網膜色素上皮裂孔1.1%(8/704例)、ぶどう膜炎0.6%(4/704例)、硝子体炎0.4%(3/704例)、虹彩毛様体炎0.3%(2/704例)、虹彩炎0.3%(2/704例)、アフリベルセプトQ8W群で眼圧上昇が0.6%(4/703例)、網膜色素上皮裂孔、ぶどう膜炎及び高眼圧症が各0.3%(2/703例)であった。

重篤な副作用は、バビースモQ8W-Q16W群8例(1.1%)で、内訳は網膜色素上皮裂孔4例(0.6%)、ぶどう膜炎及び硝子体炎各2例(0.3%)、アフリベルセプトQ8W群では3例(0.4%)で、内訳はぶどう膜炎、嚢下白内障及び非感染性眼内炎各1例(0.1%)が認められた。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W-Q16W群6例(0.9%)で、内訳はぶどう膜炎3例(0.4%)、網膜色素上皮裂孔、硝子体炎及び虹彩毛様体炎が各1例(0.1%)、アフリベルセプトQ8W群では2例(0.3%)で、内訳はぶどう膜炎及び非感染性眼内炎各1例(0.1%)が認められた。

参考 視力を脅かす有害事象について

視力を脅かす有害事象と定義した有害事象は、下記のように、試験眼に認められた。

1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ9例(1.3%)及び11例(1.6%)であった。

高度の眼内炎症を伴う有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ1例(0.1%)及び2例(0.3%)であった。

永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ2例(0.3%)及び2例(0.3%)であった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモQ8W-Q16W群0.4%(3/704例、血栓性脳梗塞、心不全、虚血性小腸炎)、アフリベルセプトQ8W群0.3%(2/703例、脳血管発作、高血圧が各1例)に認められた。

重篤な副作用は、バビースモQ8W-Q16W群3例(0.4%)で、内訳は血栓性脳梗塞、心不全、虚血性小腸炎各1例(0.1%)、アフリベルセプトQ8W群では脳血管発作1例(0.1%)が認められた。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W-Q16W群2例(0.3%)で、内訳は心不全、血栓性脳梗塞が各1例(0.1%)であった。アフリベルセプトQ8W群には認められなかった。

死亡

バビースモQ8W-Q16W群に1.3%(9例)で、内訳は転倒、脳浮腫、うっ血性心不全、脳血管発作、不明確な障害、多臓器機能不全症候群、膀胱癌、肺炎、細菌性肺炎が各1例、アフリベルセプトQ8W群に1.1%(8例)で、内訳は心不全2例、転倒、急性腎障害、心肺不全、死亡、多形性神経膠芽細胞腫、肝転移が各1例認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (TENAYA試験及びLUCERNE試験)

項目名/ MedDRA基本語	TENAYA試験及びLUCERNE試験合計 (n=1407)	
	パブリスモQ8W-Q16W群 (n=704)	アフリベルセプトQ8W群 (n=703)
試験眼に発現したすべての副作用	20 (2.8%)	19 (2.7%)
すべての副作用の発現件数	24件	20件
網膜色素上皮裂孔	8 (1.1%)	2 (0.3%)
ぶどう膜炎	4 (0.6%)	2 (0.3%)
硝子体炎	3 (0.4%)	1 (0.1%)
虹彩毛様体炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
虹彩炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
眼圧上昇	1 (0.1%)	4 (0.6%)
高眼圧症	1 (0.1%)	2 (0.3%)
硝子体浮遊物	1 (0.1%)	1 (0.1%)
星状硝子体症	1 (0.1%)	0
嚢下白内障	0	1 (0.1%)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)
角膜後面沈着物	0	1 (0.1%)
非感染性眼内炎	0	1 (0.1%)
処置後炎症	0	1 (0.1%)
眼以外に発現したすべての副作用	3 (0.4%)	2 (0.3%)
すべての副作用の発現件数	3件	2件
神経系障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)	0
脳血管発作	0	1 (0.1%)
心臓障害	1 (0.1%)	0
心不全	1 (0.1%)	0
胃腸障害	1 (0.1%)	0
虚血性小腸炎	1 (0.1%)	0
血管障害	0	1 (0.1%)
高血圧	0	1 (0.1%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA/J version 24.0

治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。

基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合にはすべて集計した。

377日目(52週時点の範囲の最終日)までに発症した有害事象を含む。

安全性

2年時データ

112週までの有害事象/副作用の発現頻度

TENAYA試験及びLUCERNE試験合計

安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した患者)は、バビースモQ8W-Q16W群704例及びアフリベルセプトQ8W群703例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ8W-Q16W群4.3%(30/704例)及びアフリベルセプトQ8W群3.3%(23/703例)に認められ、主な副作用(2例以上)は、バビースモQ8W-Q16W群で網膜色素上皮裂孔1.1%(8/704例)、眼圧上昇0.9%(6/704例)、ぶどう膜炎0.7%(5/704例)、硝子体炎、虹彩炎が各0.4%(3/704例)、高眼圧症、硝子体浮遊物、虹彩毛様体炎、眼内炎が各0.3%(2/704例)、アフリベルセプトQ8W群で眼圧上昇0.6%(4/703例)、網膜色素上皮裂孔、ぶどう膜炎、高眼圧症、硝子体浮遊物及び白内障が各0.3%(2/703例)であった。

重篤な副作用は、バビースモQ8W-Q16W群10例(1.4%)で、内訳は網膜色素上皮裂孔4例(0.6%)、ぶどう膜炎3例(0.4%)、眼内炎2例(0.3%)、硝子体炎1例(0.1%)、アフリベルセプトQ8W群では4例(0.6%)で、内訳は加齢黄斑変性、ぶどう膜炎、嚙下白内障及び非感染性眼内炎各1例(0.1%)が認められた。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W-Q16W群7例(1.0%)で、内訳はぶどう膜炎3例(0.4%)、網膜色素上皮裂孔、硝子体炎、虹彩毛様体炎及び眼内炎が各1例(0.1%)、アフリベルセプトQ8W群では4例(0.6%)で、内訳はぶどう膜炎、新生血管加齢黄斑変性、加齢黄斑変性及び非感染性眼内炎各1例(0.1%)が認められた。

参考 視力を脅かす有害事象について

視力を脅かす有害事象と定義した有害事象は、下記のように、試験眼に認められた。

1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ20例(2.8%)及び23例(3.3%)であった。

高度の眼内炎症を伴う有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ3例(0.4%)及び2例(0.3%)であった。

永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は、バビースモQ8W-Q16W群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ4例(0.6%)及び5例(0.7%)であった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモQ8W-Q16W群0.7%(5/704例、6件、虚血性小腸炎、血栓性脳梗塞、心不全、脳梗塞、一過性脳虚血発作、直腸出血が各1件)、アフリベルセプトQ8W群0.6%(4/703例、狭心症、脳血管発作、高血圧、労作性呼吸困難が各1例)に認められた。

重篤な副作用は、バビースモQ8W-Q16W群4例(0.6%)で、内訳は虚血性小腸炎、血栓性脳梗塞、心不全、脳梗塞各1例(0.1%)、アフリベルセプトQ8W群2例(0.3%)で、内訳は狭心症、脳血管発作各1例(0.1%)が認められた。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W-Q16W群2例(0.3%)で、内訳は心不全、血栓性脳梗塞が各1例(0.1%)であった。アフリベルセプトQ8W群には認められなかった。

死亡

バビースモQ8W-Q16W群に3.3%(23例)で、内訳は死亡、うっ血性心不全が各2例、COVID-19肺炎、心不全、肺炎、脳浮腫、慢性心不全、脳血管発作、転倒、頭部損傷、不明確な障害、肺新生物、肺の悪性新生物、多臓器機能不全症候群、心筋梗塞、膵癌、形質細胞性骨髄腫、細菌性肺炎、肺水腫、呼吸不全、硬膜下出血が各1例認められた。アフリベルセプトQ8W群に3.0%(21例)で、内訳は死亡3例、COVID-19肺炎、心不全、肺炎が各2例、急性腎障害、胆管癌、心肺不全、遠隔転移を伴う結腸癌、結腸癌第4期、再発胃癌、多形性神経膠芽細胞腫、虚血性脳梗塞、肺穿孔、肝転移、肺塞栓症、敗血症が各1例認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (TENAYA試験及びLUCERNE試験)

項目名/ MedDRA基本語	TENAYA試験及びLUCERNE試験合計 (n=1407)	
	バビースモQ8W-Q16W群 (n=704)	アフリベルセプトQ8W群 (n=703)
試験眼に発現したすべての副作用	30 (4.3%)	23 (3.3%)
眼圧上昇	6 (0.9%)	4 (0.6%)
網膜色素上皮裂孔	8 (1.1%)	2 (0.3%)
ぶどう膜炎	5 (0.7%)	2 (0.3%)
高眼圧症	2 (0.3%)	2 (0.3%)
硝子体炎	3 (0.4%)	1 (0.1%)
硝子体浮遊物	2 (0.3%)	2 (0.3%)
虹彩炎	3 (0.4%)	1 (0.1%)
虹彩毛様体炎	2 (0.3%)	1 (0.1%)
眼内炎	2 (0.3%)	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.1%)	1 (0.1%)
白内障	0	2 (0.3%)
加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.1%)
処置後炎症	0	1 (0.1%)
星状硝子体症	1 (0.1%)	0
嚢下白内障	0	1 (0.1%)
非感染性眼内炎	0	1 (0.1%)
閉塞性網膜血管炎	1 (0.1%)	0
眼以外に発現したすべての副作用	5 (0.7%)	4 (0.6%)
神経系障害	3 (0.4%)	1 (0.1%)
一過性脳虚血発作	1 (0.1%)	0
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)	0
脳血管発作	0	1 (0.1%)
脳梗塞	1 (0.1%)	0
心臓障害	1 (0.1%)	1 (0.1%)
心不全	1 (0.1%)	0
狭心症	0	1 (0.1%)
胃腸障害	2 (0.3%)	0
虚血性小腸炎	1 (0.1%)	0
直腸出血	1 (0.1%)	0
血管障害	0	1 (0.1%)
高血圧	0	1 (0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.1%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.1%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA/J version 24.1
 治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。
 基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

本剤は、国内及び海外で実施された第I～III相試験成績に基づき承認されました。一部国内の承認用法及び用量と異なる成績が含まれていますが、承認時評価資料であるため掲載しています。

承認時評価資料において、DMEを対象としたGR40349試験(YOSEMITE試験)及びGR40398試験(RHINE試験)の併合解析に基づく安全性の結果を示しました。

DME

● 国際共同第III相試験 (GR40349試験 : YOSEMITE試験) (日本人を含む海外データ) / 海外第III相試験 (GR40398試験 : RHINE試験) (海外データ) (検証試験) 3,4,6,29,30

3) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (GR40349試験 [YOSEMITE試験])

4) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022; 399(10326): 741-55.

利益相反：本研究はF. ホフマン・ラ・ロシュ社の支援によって行われた。著者にはF. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員、中外製薬またはF. ホフマン・ラ・ロシュ社より研究援助またはコンサルタント料を受領している者が含まれる。

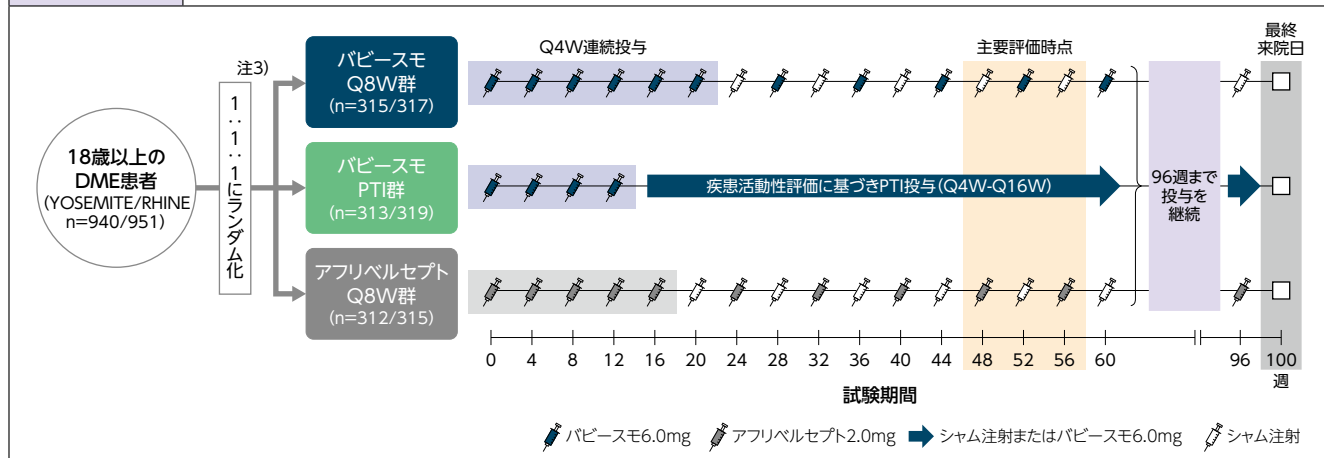
6) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験 (GR40398試験 [RHINE試験])

29) 社内資料：国際共同第III相臨床試験 (GR40349試験 [YOSEMITE試験]) 2年目データ

30) 社内資料：海外第III相臨床試験 (GR40398試験 [RHINE試験]) 2年目データ

試験概要

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)
目的	糖尿病黄斑浮腫 (DME) 患者を対象に、バビースモをQ8Wまたは最長Q16WのPTIL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、投与持続性及び薬物動態を評価する。
対象	18歳以上のDME患者 国際共同第III相試験：940例 (うち日本部分集団60例) ^{注2)} 海外第III相試験：951例
診断及び主要な組入基準	18歳以上で、以下の選択基準を満たす患者 ● 抗VEGF薬IVT投与未治療患者または治療歴がある患者 ● 糖尿病 (1型又は2型)と確定診断された患者 ● 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／または現在、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ヵ月以内に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325μm以上、またはCirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315μm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
方法	・ 抗VEGF薬IVT投与未治療患者または治療歴がある患者 (最終投与が薬剤初回投与3ヵ月以上前、全体の患者数の10～25%を組み入れる)を登録の対象とし、バビースモQ8W群、バビースモPTI群またはアフリベルセプトQ8W群に1：1：1でランダム化した ^{注3)} 。 ・ バビースモQ8W群は、バビースモ6.0mgをQ4Wで20週時までIVT投与後、96週時までQ8WでIVT投与し、100週時に最終来院した。 ・ バビースモPTI群は、バビースモ6.0mgをQ4Wで12週時までIVT投与後、96週時まで最長Q16WのPTILレジメン ^{注1)} で投与し、100週時に最終来院した。 ・ アフリベルセプトQ8W群は、アフリベルセプト2.0mgをQ4Wで16週時までIVT投与後、96週時までQ8W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。



はるかに
投与後経過
安全性
臨床試験の成績
副作用発現状況

<p>評価項目</p>	<p><有効性> [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からの変化量平均値(ETDRS 視力表で測定) (ITT集団及び未治療集団) [重要な副次評価項目] ETDRS 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 ・バビースモPTI群における52週時の投与間隔ごとの患者割合 ・BCVAスコアが48/52/56週時(平均値)にベースラインから15文字以上改善した患者の割合 ・BCVAスコアが48/52/56週時(平均値)にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合 ・中心領域網膜厚の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平均変化量の推移 ・48/52/56週時(平均値)にCST<325μm (DMEが認められなかった)^{注4)}の患者の割合並びに経時的変化 ・網膜内液が52週時に認められなかった患者の割合 ・網膜下液が52週時に認められなかった患者の割合 ・NEI VFQ-25スコアのベースラインからの平均変化量及び経時的変化[参考情報] など</p> <p><免疫原性> ・ベースライン時におけるADAの有無と比較した試験中のADAの有無 ・ADAの有無と有効性、安全性又は薬物動態の評価項目との関係</p> <p><安全性> ・眼及び眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 など</p>
<p>解析計画</p>	<p><解析対象集団> ・有効性の主な解析対象集団 (ITT) はYOSEMITE試験940例^{注2)}及びRHINE試験951例、うち未治療の患者集団 (未治療集団)はそれぞれ725例及び757例とした。安全性解析対象集団は、YOSEMITE試験937例及びRHINE試験950例とした。</p> <p><有効性> ・主要評価項目においては、バビースモ投与2群に関する以下の順序を持つ4つの仮説に対して、全体の第一種の過誤確率を5%以内に制御するために、Graph-Based Testing Procedure^{注5)}に基づき各仮説検定における有意水準を調整した。①ITT集団におけるアフリバルセプトに対する非劣性、②未治療集団におけるアフリバルセプトに対する非劣性 (YOSEMITE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バルセプトに対する優越性、④ITT集団におけるアフリバルセプトに対する優越性^{注6)}。 ・主要評価項目におけるアフリバルセプトQ8W群に対するバビースモQ8W群及びバビースモPTI群の非劣性検定は、非劣性マージンを4文字とした。 ・非劣性マージンの設定根拠は、DMEを対象としたアフリバルセプトの第Ⅲ相試験であるVISTA試験及びVIVID試験の52週時のBCVAスコア変化量のデータに基づき、治療間の5文字の減少が重要との臨床的観点から、非劣性マージンを4文字と設定した。 ・連続変数の解析にはMMRM、割合に対してはCMH解析を用いた。各投与群の推定値及びCI、並びに群間差の推定値及びCIを算出した。 ・MMRMのモデルには、応答変数として4週時～56週時のBCVAスコアのベースラインからの変化量を、固定効果として、カテゴリ共変量である投与群、時点、投与群×時点の交互作用、割付層別因子^{注3)}、ベースライン値を含めた。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。バビースモQ8W群及びバビースモPTI群とアフリバルセプトQ8W群との比較は、48週時、52週時及び56週時の複合対比によって行った。 ・CMH解析では、割付層別因子のうち、地域に関してアジアとその他を併合した(アジアにおける登録患者数が少なかったため)。欠測値の補完は行わなかった。 ・主要評価項目及び重要な副次評価項目で示した97.5%CIは97.52%CIの丸めであり、副次評価項目で示した95%CIは95.04%CIの丸めとした。 ・主要評価項目及び重要な副次評価項目については事前に規定した日本部分集団 (YOSEMITE試験のみ)に対して、重要な副次評価項目については事前に規定した未治療集団 (YOSEMITE試験、RHINE試験)に対するサブグループ解析を実施した。 ・解析は56週時までのデータを対象とし、2年時データは100週時までのデータを対象とした。</p> <p><免疫原性> ・ファリシマブに対する免疫応答を評価し、ADAの潜在的効果を評価することを目的として、ベースライン時におけるADAの有無と比較した試験中のADAの有無、及びADAの有無と有効性、安全性又は薬物動態の評価項目との関係が検討された。</p>

注1：次頁参照。

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：層別因子として、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)、及び地域(米国・カナダ、アジア、その他の地域)を設定した。

注4：DMEの消失を、CSTがSpectralis SD-OCTで325 μ m未満、Cirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315 μ m未満と定義した。

注5：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。

注6：独立データモニタリング委員会による安全性に関する中間解析が4回実施された。全体としての第一種の過誤確率を5%以内に抑えることを目的として、中間解析1回あたり有意水準を0.0001小さくすることとしたため、信頼係数は95.04%または97.52%とした。

BCVA：最高矯正視力、CFP：カラー眼底写真、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CST：中心領域網膜厚、DME：糖尿病黄斑浮腫、DRSS：diabetic retinopathy severity scale、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、HbA1c：ヘモグロビンA1c、ITT：intent-to-treat、IVT：硝子体内、MMRM：経時測定データに対する混合効果モデル、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25、OCT：光干渉断層計、PTI：personalized treatment interval、Q4W：4週間隔、Q8W：8週間隔、Q12W：12週間隔、Q16W：16週間隔、SD-OCT：スペクトラルドメイン光干渉断層計、VEGF：血管内皮増殖因子

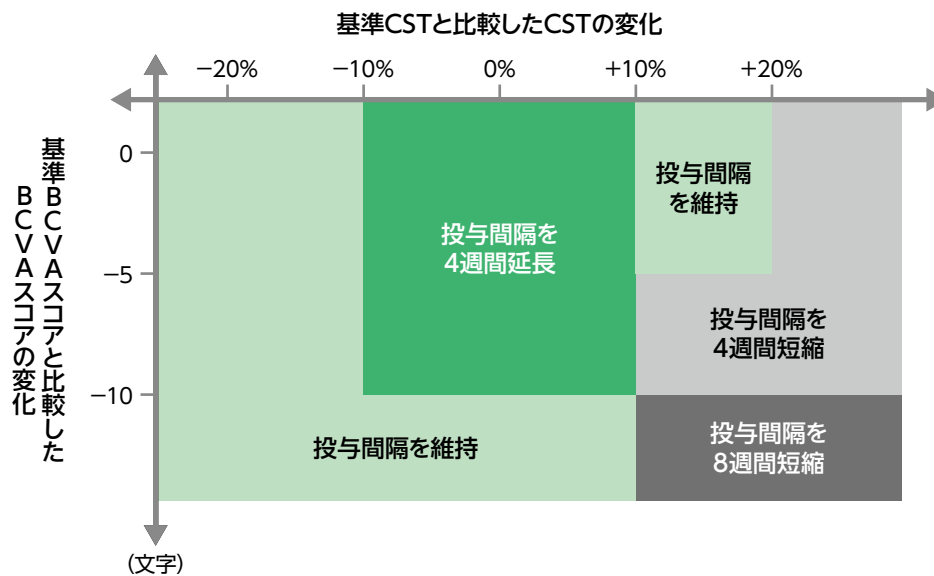
参考 PTI(Personalized Treatment Interval: 個別化治療間隔)投与について

参考として、本剤の臨床試験で使用された投与アルゴリズムを記載する。実際に投与計画を立てる際は、電子化された添付文書の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意を確認すること。

本試験のバブースモPTI群において、以下の基準に従い、PTI投与を実施した。

PTI群の患者は、Q4Wで12週時までバブースモ6.0mg投与を受けたのち、基準CST^a及び基準BCVAスコア^bと比較したCSTの相対的变化及びBCVAスコアの絶対的变化に基づいて、最短Q4W、最長Q16Wまで4週間または8週間単位で、治験薬投与来院時に投与間隔を延長、短縮又は維持した。

IxRS(双方向音声認識又はWEB応答システム)によるPTIの投与間隔のアルゴリズム



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、12週以降、Spectralis SD-OCTで325µm未満、Cirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315µm未満のCSTを達成したときのCST値とした。以後は2回の連続した治験薬投与の来院時に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30µm以内の場合に調整した。2回目の受診時の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

IxRS：interactive voice or web-based response system

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

安全性

申請時データ

56週までの有害事象/副作用の発現頻度

YOSEMITE試験及びRHINE試験合計

安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した患者)は、バビースモQ8W群630例、PTI群632例及びアフリベルセプトQ8W群625例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ8W群3.0%(19/630例)、PTI群2.5%(16/632例)及びアフリベルセプトQ8W群3.0%(19/625例)で、主な副作用(2例以上)は、バビースモQ8W群で眼圧上昇1.1%(7/630例)、硝子体浮遊物1.0%(6/630例)、硝子体炎0.3%(2/630例)、PTI群で眼圧上昇、ぶどう膜炎及び高眼圧症が各0.5%(3/632例)、白内障0.3%(2/632例)、虹彩炎0.3%(2/632例)であり、アフリベルセプトQ8W群で眼圧上昇及び硝子体浮遊物各0.6%(4/625例)、結膜出血0.3%(2/625例)であった。

重篤な副作用は、バビースモPTI群0.8%(5/632例、6件)で、内訳はぶどう膜炎3件(0.5%)、脈絡網膜炎、角膜ぶどう膜炎及び高眼圧症が各1件(0.2%)であり、バビースモQ8W群及びアフリベルセプトQ8W群には認められなかった。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W群で1例(0.2%)2件で、内訳は眼圧上昇、硝子体炎が各1件(0.2%)、PTI群で3例(0.5%)で、内訳はぶどう膜炎2例(0.3%)、高眼圧症1例(0.2%)であり、アフリベルセプトQ8W群では認められなかった。

参考 視力を脅かす有害事象について

視力を脅かす有害事象と定義した有害事象は、下記のように、試験眼に認められた。

1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別)は、糖尿病性網膜浮腫(医師記載事象名:糖尿病性網膜浮腫の悪化)[0.5%(3例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]及び白内障[0.3%(2例)、0.0%(0例)及び0.2%(1例)]であった。

高度の眼内炎症を伴う有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別)は、ぶどう膜炎[0.0%(0例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]であった。

永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象の内、いずれかの群の2例以上で発現した有害事象(バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別)は、網膜裂孔[0.0%(0例)、0.3%(2例)及び0.0%(0例)]であった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモQ8W群0.6%(4/630例)、PTI群0.5%(3/632例)で認められた。アフリベルセプトQ8W群では0.3%(2/625例)で認められた。

重篤な副作用は、バビースモQ8W群0.3%(2/630例)で、内訳は虚血性脳卒中、高血圧が各1例(0.2%)であった。バビースモPTI群では0.3%(2/632例)で、内訳はラクナ脳卒中、突発性難聴各1例(0.2%)であった。アフリベルセプトQ8W群では0.3%(2/625例)で、内訳は脳血管発作、急性心筋梗塞各1例(0.2%)であった。

投与中止に至った副作用は、アフリベルセプトQ8W群で脳血管発作1例(0.2%)に認められた。バビースモQ8W群、バビースモPTI群では認められなかった。

死亡

バビースモQ8W群2.1%(13例)で、内訳は膀胱癌、心停止が各2例、死亡、急性心筋梗塞、心筋梗塞、糖尿病合併症、塞栓症、全身健康状態悪化、左房拡張、敗血症、脳出血が各1例、PTI群1.4%(9例)で、内訳は死亡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、アフリベルセプトQ8W群1.4%(9例)で、内訳は急性心筋梗塞2例、心筋梗塞、結腸腺癌、自殺既遂、冠動脈疾患、糖尿病性壊疽、低血圧、1型糖尿病各1例が認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈糖尿病黄斑浮腫〉

フリシマブ(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。

副作用一覧(安全性解析対象集団)(YOSEMITE試験及びRHINE試験)

項目名/ MedDRA基本語	YOSEMITE試験及びRHINE試験合計 (n=1887)			
	バビースモ			アフリベルセプト Q8W群 (n=625)
	Q8W群 (n=630)	PTI群 (n=632)	全体 (n=1262)	
試験眼に発現したすべての副作用	19(3.0%)	16(2.5%)	35(2.8%)	19(3.0%)
すべての副作用の発現件数	23件	22件	45件	21件
眼圧上昇	7(1.1%)	3(0.5%)	10(0.8%)	4(0.6%)
硝子体浮遊物	6(1.0%)	1(0.2%)	7(0.6%)	4(0.6%)
ぶどう膜炎	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.3%)	0
高眼圧症	0	3(0.5%)	3(0.2%)	0
硝子体炎	2(0.3%)	0	2(0.2%)	1(0.2%)
白内障	0	2(0.3%)	2(0.2%)	1(0.2%)
虹彩炎	0	2(0.3%)	2(0.2%)	1(0.2%)
糖尿病性網膜浮腫	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
眼痛	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
角膜擦過傷	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
黄斑線維症	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
角膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	1(0.2%)
脈絡網膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜後面沈着物	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
眼部不快感	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜浮腫	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
結膜出血	0	0	0	2(0.3%)
霧視	0	0	0	1(0.2%)
視力障害	0	0	0	1(0.2%)
硝子体剥離	0	0	0	1(0.2%)
眼以外に発現したすべての副作用	4(0.6%)	3(0.5%)	7(0.6%)	2(0.3%)
すべての副作用の発現件数	4件	3件	7件	2件
神経系障害	2(0.3%)	1(0.2%)	3(0.2%)	1(0.2%)
虚血性脳卒中	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
頭痛	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
ラクナ脳卒中	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
脳血管発作	0	0	0	1(0.2%)
血管障害	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
高血圧	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
精神障害	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
幻視	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
耳および迷路障害	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
突発性難聴	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
鼻漏	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
心臓障害	0	0	0	1(0.2%)
急性心筋梗塞	0	0	0	1(0.2%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA/J version 23.1

治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。

基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合にはすべて集計した。

405日目(56週時点の範囲の最終日)までに発症した有害事象を含む。

安全性

2年時データ

100週までの有害事象/副作用の発現頻度

YOSEMITE試験及びRHINE試験合計

安全性解析対象集団（治験薬を1回以上投与した患者）は、バビースモQ8W群630例、PTI群632例及びアフリベルセプトQ8W群625例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ8W群3.2% (20/630例)、PTI群3.3% (21/632例) 及びアフリベルセプトQ8W群3.4% (21/625例) に認められ、主な副作用（2例以上）は、バビースモQ8W群で眼圧上昇1.1% (7/630例)、硝子体浮遊物1.0% (6/630例)、硝子体炎0.3% (2/630例)、PTI群で眼圧上昇0.9% (6/632例)、ぶどう膜炎及び白内障が各0.5% (3/632例)、高眼圧症0.3% (2/632例) であり、アフリベルセプトQ8W群で眼圧上昇及び硝子体浮遊物各0.8% (5/625例)、白内障0.3% (2/625例) であった。

重篤な副作用は、バビースモPTI群1.1% (7/632例、9件) で、内訳はぶどう膜炎3件 (0.5%)、開放隅角緑内障、角膜ぶどう膜炎、糖尿病性眼病変、白内障及び脈絡網膜炎が各1件 (0.2%) であり、バビースモQ8W群及びアフリベルセプトQ8W群には認められなかった。

投与中止に至った副作用は、バビースモQ8W群で2例 (0.3%) 3件で、内訳は眼圧上昇、硝子体炎、虹彩炎が各1件 (0.2%)、PTI群で5例 (0.8%) で、内訳はぶどう膜炎3例 (0.5%)、開放隅角緑内障及び糖尿病性眼病変各1例 (0.2%) であり、アフリベルセプトQ8W群では認められなかった。

参考 視力を脅かす有害事象について

視力を脅かす有害事象と定義した有害事象は、下記のように、試験眼に認められた。

1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象（バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別）は、2.9% (18例)、3.6% (23例)、及び2.6% (16例) であった。

高度の眼内炎症を伴う有害事象（バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別）は、0.5% (3例)、0.8% (5例) 及び0.2% (1例) であった。

永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象（バビースモQ8W群、バビースモPTI群及びアフリベルセプトQ8W群別）は、1.0% (6例)、1.3% (8例)、0.6% (4例) であった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモQ8W群0.6% (4/630例)、PTI群0.8% (5/632例) で認められた。アフリベルセプトQ8W群では1.1% (7/625例) で認められた。

重篤な副作用は、バビースモQ8W群0.3% (2/630例) で、内訳は虚血性脳卒中、高血圧が各1例 (0.2%) であった。バビースモPTI群では0.5% (3/632例) で、内訳はラクナ脳卒中、心筋梗塞、突発性難聴各1例 (0.2%) であった。アフリベルセプトQ8W群では0.8% (5/625例) で、内訳は脳血管発作3例 (0.5%)、急性心筋梗塞、心不全各1例 (0.2%) であった。

投与中止に至った副作用は、アフリベルセプトQ8W群で脳血管発作1例 (0.2%) に認められた。本試験において、バビースモQ8W群、バビースモPTI群では認められなかった。

死亡

バビースモQ8W群4.4% (28例) で、内訳は死亡、COVID-19が各3例、心筋梗塞、心停止、膀胱癌が各2例、急性心筋梗塞、COVID-19肺炎、脳出血、慢性腎臓病、肺炎、急性呼吸不全、うっ血性心不全、うっ血性心筋症、コロナウイルス感染、糖尿病合併症、塞栓症、全身健康状態悪化、出血性卒中、左室不全、腎不全、敗血症が各1例、PTI群4.7% (30例) で、内訳は死亡6例、COVID-19 4例、心不全3例、心筋梗塞、COVID-19肺炎が各2例、急性心筋梗塞、脳出血、遠隔転移を伴う膵癌、肺炎、貧血、心肺不全、呼吸困難、頭蓋内出血、閉塞性ヘルニア、虚血性脳卒中、白血病、誤嚥性肺炎、肺線維症が各1例、アフリベルセプトQ8W群3.7% (23例) で、内訳は心筋梗塞4例、急性心筋梗塞2例、死亡、COVID-19、COVID-19肺炎、心停止、慢性腎臓病、遠隔転移を伴う膵癌、結腸腺癌、心肺停止、循環虚脱、自殺既遂、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、低血圧、腸管虚血、呼吸不全、COVID-19の疑い、1型糖尿病各1例が認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

6. 用法及び用量（抜粋）

〈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。

副作用一覧(安全性解析対象集団)(YOSEMITE試験及びRHINE試験)

項目名/ MedDRA基本語	YOSEMITE試験及びRHINE試験合計 (n=1887)			
	パピースモ			アフリベルセプト
	Q8W群 (n=630)	PTI群 (n=632)	全体 (n=1262)	Q8W群 (n=625)
試験眼に発現したすべての副作用	20(3.2%)	21(3.3%)	41(3.2%)	21(3.4%)
眼圧上昇	7(1.1%)	6(0.9%)	13(1.0%)	5(0.8%)
硝子体浮遊物	6(1.0%)	1(0.2%)	7(0.6%)	5(0.8%)
白内障	0	3(0.5%)	3(0.2%)	2(0.3%)
ぶどう膜炎	1(0.2%)	3(0.5%)	4(0.3%)	0
硝子体炎	2(0.3%)	0	2(0.2%)	1(0.2%)
虹彩炎	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.2%)	1(0.2%)
角膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	1(0.2%)
眼痛	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
結膜出血	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
高眼圧症	0	2(0.3%)	2(0.2%)	0
シェーグレン症候群	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
黄斑浮腫	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
開放隅角緑内障	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜後面沈着物	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
角膜擦過傷	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
眼部不快感	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
視力障害	0	0	0	1(0.2%)
視力低下	0	0	0	1(0.2%)
硝子体剥離	0	0	0	1(0.2%)
糖尿病性眼病変	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
糖尿病性網膜浮腫	0	0	0	1(0.2%)
嚢下白内障	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
脈絡網膜炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
他眼に発現したすべての副作用	0	0	0	1(0.2%)
眼圧上昇	0	0	0	1(0.2%)
眼以外に発現したすべての副作用	4(0.6%)	5(0.8%)	9(0.7%)	7(1.1%)
神経系障害	2(0.3%)	1(0.2%)	3(0.2%)	3(0.5%)
脳血管発作	0	0	0	3(0.5%)
ラクナ脳卒中	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
虚血性脳卒中	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
頭痛	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
血管障害	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
高血圧	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	1(0.2%)
精神障害	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
幻視	1(0.2%)	0	1(<0.1%)	0
耳および迷路障害	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	1(0.2%)
回転性めまい	0	0	0	1(0.2%)
突発性難聴	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
心臓障害	0	2(0.3%)	2(0.2%)	2(0.3%)
急性心筋梗塞	0	0	0	1(0.2%)
狭心症	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
心筋梗塞	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
心不全	0	0	0	1(0.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	1(0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.2%)	1(<0.1%)	0
血管浮腫	0	0	0	1(0.2%)
胃腸障害	0	0	0	1(0.2%)
下痢	0	0	0	1(0.2%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA version 24.0
 治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。
 基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。

はじめに
 目的及び概要
 投与開始前
 投与前注意
 患者説明
 投与中
 投与後注意
 安全性
 臨床試験の成績
 参考文献
 副作用発現状況

承認時評価資料において、BRVOに伴う黄斑浮腫を対象としたGR41984試験 (BALATON試験) 及びCRVOまたはHRVOに伴う黄斑浮腫を対象としたGR41986試験 (COMINO試験) の併合解析に基づく安全性の結果を示しました。

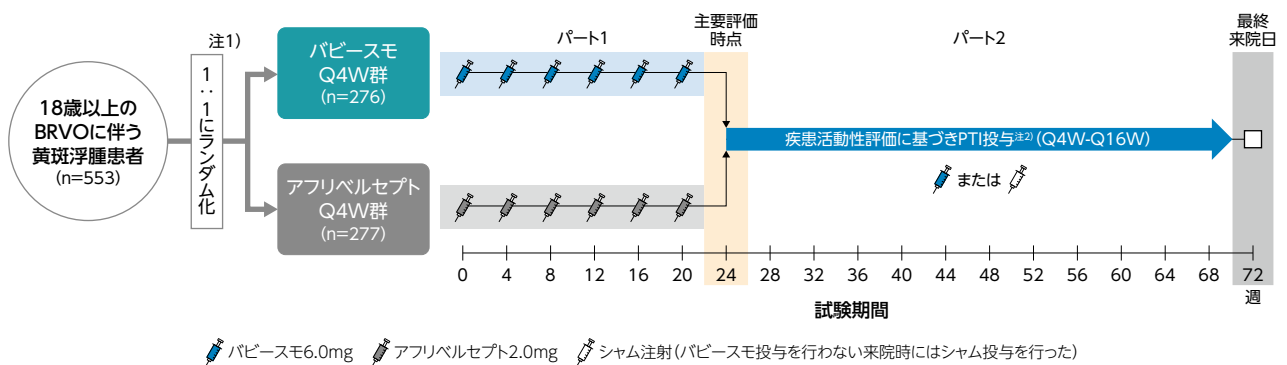
RVO

● 国際共同第Ⅲ相試験 (GR41984試験 : BALATON試験)
(日本人を含む海外データ) (検証試験)⁷⁾

7) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験 [BALATON試験])

試験概要

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)
目的	網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象に、バビースモをQ4Wで6回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、安全性などを評価 (試験期間 : 24週間、パート1) し、24週以降には、両投与群にバビースモをQ4W~Q16WのPTIレジメンでIVT投与し評価する (パート2)。
対象	18歳以上のBRVOに伴う黄斑浮腫患者553例 (うち日本部分集団34例)
診断及び主要な組入基準	18歳以上で、以下の選択基準を満たす患者 ● スクリーニング来院前4ヵ月以内に診断され、SD-OCTまたは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が侵されているBRVOに伴う黄斑浮腫患者 ● 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) の患者 ● スクリーニング時のCSTがSpectralis SD-OCTで325μm以上、またはCirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315μm以上 (SS-OCTでは、中央読影機関による確認後に許容した) 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
方法	<ul style="list-style-type: none"> 本試験は2つのパートで構成され、パート1は投与開始から24週時、パート2は24週時~72週時までとした。 パート1は、患者集団をバビースモQ4W (バビースモ6.0mg) 群またはアフリベルセプトQ4W (アフリベルセプト2.0mg) 群に1 : 1でランダム化^{注1)}し、それぞれQ4Wで6回 (20週時まで) IVT投与を継続し、24週時まで観察を実施した。 パート2は、両投与群の患者にバビースモ6.0mgを24週時以降68週時まで、PTIレジメン^{注2)}によるIVT投与を継続し、72週時に最終来院した。 両群間の遮蔽の維持のためにシャム注射を使用した。



<p>評価項目</p>	<p><有効性> [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視力表で測定)</p> <p>[副次評価項目]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BCVAスコアのベースラインから24週時または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 ・BCVAスコアが24週時または64/68/72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 ・BCVAスコアが24週時または64/68/72週時にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合 ・中心領域網膜厚のベースラインから24週時または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 ・CST<325µm(黄斑浮腫が認められなかった)の患者のベースラインから24週時または64/68/72週時までの割合 ・網膜内液が認められなかった患者の24週時または72週時までの割合及び網膜下液が認められなかった患者の24週時または72週時までの割合 ・NEI VFQ-25スコアのベースラインから24週時または72週時までの平均変化量[参考情報] など <p>[探索的評価項目] 黄斑漏出が認められなかった患者の割合 など</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼の有害事象の発現頻度及び重症度 ・眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 など <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースライン時のADAの有無及び試験中のADAの発現頻度 <p><薬物動態、免疫原性及びバイオマーカー(探索的項目)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADAステータスと有効性、安全性又は薬物動態評価項目との関係 など
<p>解析計画</p>	<p><解析対象集団></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性の主な解析対象集団(ITT)は553例、安全性解析対象集団は550例とした。 <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。両投与群の調整済み平均値の差の両側95.03%CI^{注3)}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。非劣性が検証された場合に優越性検定を実施した。 ・非劣性マージンの設定根拠は、BRVO及びCRVOを対象としたアフリベルセプト2.0mgの第Ⅲ相試験であるVIBRANT試験(BRVO)及びCOPERNICUS試験・GALILEO試験(CRVO)の24週時のBCVAスコア変化量のデータに基づき、治療間の5文字の減少が重要との臨床的観点から、非劣性マージンを4文字と設定した。 ・連続変数の解析にはMMRM、二値変数の解析にはCMH解析を用いた。各投与群の推定値及びCI、並びに群間差の推定値及びCIを算出した。 ・MMRMのモデルには、応答変数として4週時~24週時のBCVAスコアのベースラインからの変化量を固定効果として、カテゴリ共変数である投与群、時点、投与群×時点の交互作用、割付層別因子^{注1)}、ベースライン値を含めた。欠測データはMissing at random(すなわち、あるデータが欠測する確率が他の観測変数に依存するが、欠測データには依存していない)を仮定した。 ・CMH解析では、割付層別因子^{注1)}により層別解析を行った。 ・主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目で示した95%CIは、いずれも95.03%CIを丸めて示した。 ・主要評価項目に関して、事前に規定された日本部分集団(日本の治験実施施設で登録された患者集団)について記述統計的に示す計画とした。 <p><免疫原性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・パビースモに対する免疫反応を評価するため、ベースライン時のADAの有無及び試験中のADAの発現頻度を評価した。 <p><薬物動態、免疫原性及びバイオマーカー(探索的項目)></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADAの潜在的な影響を評価するため、ADAステータスと有効性、安全性又は薬物動態評価項目との関係を評価した。

注1：層別因子として、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)を設定した。
 注2：PTILレジメンでは、治験薬投与来院時のCST及びBCVAスコアに基づき投与間隔を4週間単位で最長Q4Wから最長Q16Wで調整した(「PTI投与について」参照)。
 注3：独立データモニタリング委員会による安全性に関する中間解析が3回実施された。中間解析1回あたり有意水準を0.0001小さくすることとしたため、信頼係数は95.03%とした。
 BCVA：最高矯正視力、BRVO：網膜静脈分枝閉塞症、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CRVO：網膜中心静脈閉塞症、CST：中心領域網膜厚、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、ILM-BM：内境界膜-ブルッフ膜の距離、ITT：intent-to-treat、IVT：硝子体内、MMRM：経時測定データに対する混合効果モデル、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25、OCT：光干渉断層計、PTI：personalized treatment interval、Q4W：4週間隔、Q16W：16週間隔、SD-OCT：スペクトラルドメイン光干渉断層計、SS-OCT：波長掃引型光干渉断層計

PTI(Personalized Treatment Interval : 個別化治療間隔) 投与について

パート2である24週時以降には、バビースモ6.0mgをPTI投与した。下記の基準に基づき、投与間隔の調整を受けた。

各来院時のCST及びBCVAスコアを基準値と比較して、下記のアルゴリズムに従い調整

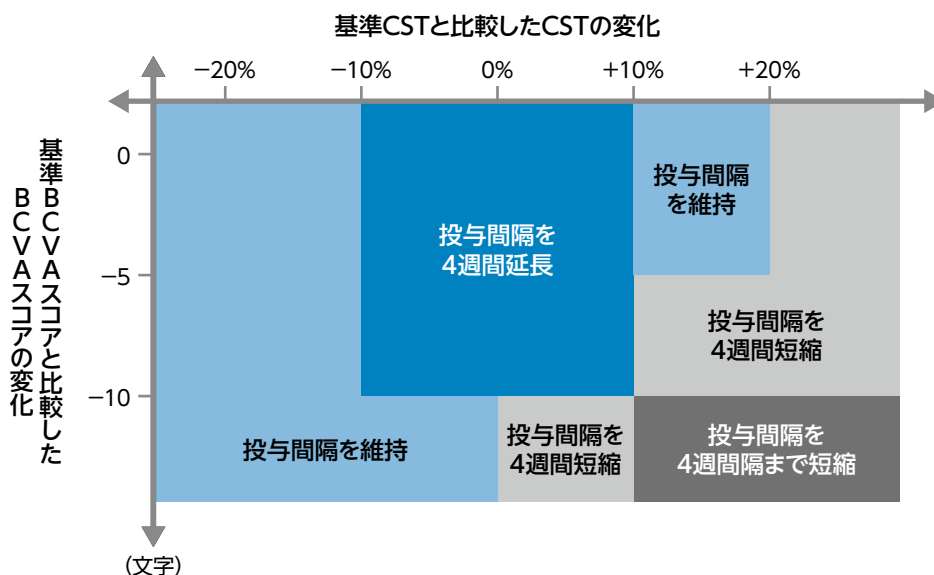
最短4週間隔、最長16週間隔の範囲において、4週単位で投与間隔を調整する^{注1)}

- ・基準CST^{注2)}: 20週時以降、基準値を達成した来院時のCST
- ・基準BCVAスコア: 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

注1) 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。

注2) 基準CSTは次の場合に変更した: 2回の連続した治験薬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。

IxRS (双方向音声認識又はWEB応答システム) によるPTIの投与間隔のアルゴリズム



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	・ 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	・ 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

IxRS : interactive voice or web-based response system

安全性

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

安全性解析対象集団 (治験薬を1回以上投与した患者)は550例で、バビースモQ4W群276例及びアフリベルセプトQ4W群274例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ4W群0.4% (1/276例) で、内訳は眼圧上昇1例であり、アフリベルセプトQ4W群0.7% (2/274例) で、内訳は流涙増加及び強膜炎が各1例であった。本試験において、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

バビースモQ4W群0.7% (2/276例) で、内訳は脳梗塞2例 (0.7%) であり、アフリベルセプトQ4W群0.7% (2/274例、3件) で、内訳は急性心筋梗塞、冠動脈硬化症、冠動脈疾患が各1件 (0.4%) であった。また、これらの副作用はすべて重篤な副作用であり、本試験においては他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は、バビースモQ4W群0.4% (1/276例) で、内訳は脳梗塞1例 (0.4%) であった。

死亡

バビースモQ4W群1例 (脳血管発作1例) であり、アフリベルセプトQ4W群には認められなかった。治験薬投与と関連なしと判定された。

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (BALATON試験)

項目名/ MedDRA基本語	BALATON試験 (n=550)	
	バビースモQ4W群 (n=276)	アフリベルセプトQ4W群 (n=274)
試験眼に発現したすべての副作用	1 (0.4%)	2 (0.7%)
すべての副作用の発現件数	1件	2件
眼圧上昇	1 (0.4%)	0
流涙増加	0	1 (0.4%)
強膜炎	0	1 (0.4%)
眼以外に発現したすべての副作用	2 (0.7%)	2 (0.7%)
すべての副作用の発現件数	2件	3件
心臓障害	0	2 (0.7%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.4%)
冠動脈硬化症	0	1 (0.4%)
冠動脈疾患	0	1 (0.4%)
神経系障害	2 (0.7%)	0
脳梗塞	2 (0.7%)	0

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA version 25.0
 治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。
 基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。
 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

パート2(24週時から72週時まで)のデータ

安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した患者)は537例で、バビースモPTI群270例及びアフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群267例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモPTI群で2.6%(7/270例、13件)で、内訳は眼圧上昇5件(1.9%)、虹彩毛様体炎、網膜上膜、眼窩周囲痛が各1件(0.4%)であった。アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で3.0%(8/267例、14件)で、内訳は眼圧上昇4件(1.5%)、硝子体浮遊物3件(1.1%)、霧視2件(0.7%)、網膜上膜、硝子体剥離、網膜浮腫、視野欠損が各1件(0.4%)であった。

本試験において、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アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.4%(1/267例)で、内訳は網膜上膜1例(0.4%)であった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモPTI群で0.7%(2/270例、4件)で、内訳は右脚ブロック、洞性徐脈、上気道感染、白血球数減少が各1件(0.4%)であった。アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で1.5%(4/267例、14件)で、内訳は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、動脈硬化症が各1件(0.4%)であった。

重篤な副作用はアフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.7%(2/267例)で、内訳は脳梗塞、脳血栓症が各1例(0.4%)であった。

本試験において、投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡

バビースモPTI群0.4%(1/270例)で、内訳は心筋梗塞1例、アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.7%(2/267例)で、内訳は死亡、冠動脈疾患が各1例で認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

臨床試験の成績

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (BALATON試験)

項目名/ MedDRA基本語	BALATON試験 (n=537)	
	バビースモPTI群 (n=270)	アフリベルセプトから切り替えた バビースモPTI群(n=267)
試験眼に発現したすべての副作用	7(2.6%)	8(3.0%)
すべての副作用の発現件数	13件	14件
眼圧上昇	5(1.9%)	4(1.5%)
虹彩毛様体炎	1(0.4%)	0
網膜上膜	1(0.4%)	1(0.4%)
眼窩周囲痛	1(0.4%)	0
硝子体浮遊物	0	3(1.1%)
霧視	0	2(0.7%)
硝子体剥離	0	1(0.4%)
網膜浮腫	0	1(0.4%)
視野欠損	0	1(0.4%)
眼以外に発現したすべての副作用	2(0.7%)	4(1.5%)
すべての副作用の発現件数	4件	14件
心臓障害	1(0.4%)	1(0.4%)
右脚ブロック	1(0.4%)	0
洞性徐脈	1(0.4%)	0
大動脈弁閉鎖不全症	0	1(0.4%)
左房拡大	0	1(0.4%)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1(0.4%)
三尖弁閉鎖不全症	0	1(0.4%)
神経系障害	0	2(0.7%)
脳梗塞	0	1(0.4%)
脳血栓症	0	1(0.4%)
感染症および寄生虫症	1(0.4%)	1(0.4%)
消化管感染	0	1(0.4%)
上気道感染	1(0.4%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1(0.4%)
凝血異常	0	1(0.4%)
臨床検査	1(0.4%)	0
白血球数減少	1(0.4%)	0
代謝および栄養障害	0	1(0.4%)
高ホモシステイン血症	0	1(0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.4%)
腱障害	0	1(0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.4%)
肺気腫	0	1(0.4%)
肺臓炎	0	1(0.4%)
肺腫瘍	0	1(0.4%)
血管障害	0	1(0.4%)
動脈硬化症	0	1(0.4%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA version 26.0

治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。

基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。

各群で以下に記載した時点以降72週時までに発症した有害事象を含む。

・パート1で本剤群であった患者[本剤群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 24週時の投与(本剤またはシヤム)または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目(24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者[アフリベルセプト群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

承認時評価資料において、BRVOに伴う黄斑浮腫を対象としたGR41984試験 (BALATON試験) 及びCRVOまたはHRVOに伴う黄斑浮腫を対象としたGR41986試験 (COMINO試験) の併合解析に基づく安全性の結果を示しました。

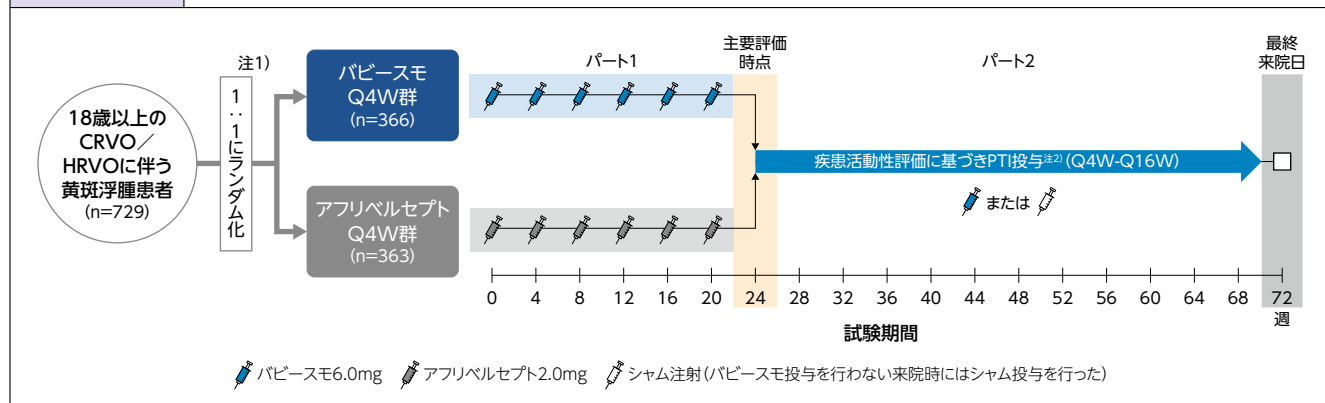
RVO

● 国際共同第Ⅲ相試験 (GR41986試験 : COMINO試験)
(日本人を含む海外データ) (検証試験)⁸⁾

8) 承認時評価資料 : 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41986試験 [COMINO試験])

試験概要

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)
目的	網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) または半側網膜静脈閉塞症 (HRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象に、バビースモをQ4Wで6回IVT投与したときの有効性について、アフリバルセプトを対照薬として検証するとともに、安全性などを評価 (試験期間 : 24週間、パート1) し、24週以降には、両投与群にバビースモをQ4W~Q16WのPTIレジメンでIVT投与し評価する (パート2)。
対象	18歳以上のCRVOまたはHRVOに伴う黄斑浮腫患者729例 (うち日本部分集団49例)
診断及び主要な組入基準	18歳以上で、以下の選択基準を満たす患者 ●スクリーニング来院前4か月以内に診断され、SD-OCTまたは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が侵されているCRVOまたはHRVOに伴う黄斑浮腫患者 ●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) の患者 ●スクリーニング時のCSTがSpectralis SD-OCTで325μm以上、またはCirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315μm以上 (SS-OCTでは、中央読影機関による確認後に許容した) 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
方法	・本試験は2つのパートで構成され、パート1は投与開始から24週時、パート2は24週時~72週時までとした。 ・パート1は、患者集団をバビースモQ4W (バビースモ6.0mg) 群またはアフリバルセプトQ4W (アフリバルセプト2.0mg) 群に1:1でランダム化 ^{注1)} し、それぞれQ4Wで6回 (20週時まで) IVT投与を継続し、24週時まで観察を実施した。 ・パート2は、両投与群の患者にバビースモ6.0mgを24週時以降68週時まで、PTIレジメン ^{注2)} によるIVT投与を継続し、72週時に最終来院した。 ・両群間の遮蔽の維持のためにシャム注射を使用した。



<p>評価項目</p>	<p><有効性> [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視力表で測定) [副次評価項目] ・ BCVAスコアのベースラインから24週時または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 ・ BCVAスコアが24週時または64/68/72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 ・ BCVAスコアが24週時または64/68/72週時にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合 ・ 中心領域網膜厚のベースラインから24週時または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 ・ CST<325μm (黄斑浮腫が認められなかった) の患者のベースラインから24週時または64/68/72週時までの割合 ・ 網膜内液が認められなかった患者の24週時または72週時までの割合及び網膜下液が認められなかった患者の24週時または72週時までの割合 ・ NEI VFQ-25スコアのベースラインから24週時または72週時までの平均変化量 [参考情報] など [探索的評価項目] 黄斑漏出が認められなかった患者の割合 など <安全性> ・ 眼の有害事象の発現頻度及び重症度 ・ 眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 など <免疫原性> ・ ベースライン時のADAの有無及び試験中のADAの発現頻度 <薬物動態、免疫原性及びバイオマーカー (探索的項目)> ・ ADAステータスと有効性、安全性又は薬物動態評価項目との関係 など</p>
<p>解析計画</p>	<p><解析対象集団> ・ 有効性の主な解析対象集団 (ITT) は729例、安全性解析対象集団は726例とした。 <有効性> ・ 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。両投与群の調整済み平均値の差の両側95.03%CI^{注3)} 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。非劣性が検証された場合に優越性検定を実施した。 ・ 非劣性マージンの設定根拠は、BRVO及びCRVOを対象としたアフリベルセプト2.0mgの第Ⅲ相試験であるVIBRANT試験 (BRVO) 及びCOPERNICUS試験・GALILEO試験 (CRVO) の24週時のBCVAスコア変化量のデータに基づき、治療間の5文字の減少が重要との臨床的観点から、非劣性マージンを4文字と設定した。 ・ 連続変数の解析にはMMRM、二値変数の解析にはCMH解析を用いた。各投与群の推定値及びCI、並びに群間差の推定値及びCIを算出した。 ・ MMRMのモデルには、応答変数として4週時~24週時のBCVAスコアのベースラインからの変化量を固定効果として、カテゴリ共変量である投与群、時点、投与群×時点の交互作用、割付層別因子^{注1)}、ベースライン値を含めた。欠測データはMissing at random (すなわち、あるデータが欠測する確率が他の観測変数に依存するが、欠測データには依存していない) を仮定した。 ・ CMH解析では、割付層別因子^{注1)}により層別解析を行った。 ・ 主要評価項目、副次評価項目及び探索的評価項目で示した95%CIは、いずれも95.03%CIを丸めて示した。 ・ 主要評価項目に関して、事前に規定された日本部分集団 (日本の治験実施施設で登録された患者集団) について記述統計的に示す計画とした。 <免疫原性> ・ バビースモに対する免疫反応を評価するため、ベースライン時のADAの有無及び試験中のADAの発現頻度を評価した。 <薬物動態、免疫原性及びバイオマーカー (探索的項目)> ・ ADAの潜在的な影響を評価するため、ADAステータスと有効性、安全性又は薬物動態評価項目との関係を評価した。</p>

注1：層別因子として、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) を設定した。

注2：PTILレジメンでは、治療薬投与来院時のCST及びBCVAスコアに基づき投与間隔を4週間単位で最長Q4Wから最長Q16Wで調整した (BALATON試験の試験概要の「PTI投与について」を参照)。

注3：独立データモニタリング委員会による安全性に関する中間解析が3回実施された。中間解析1回あたり有意水準を0.0001小さくすることとしたため、信頼係数は95.03%とした。
 BCVA：最高矯正視力、BRVO：網膜静脈分枝閉塞症、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CRVO：網膜中心静脈閉塞症、CST：中心領域網膜厚、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、HRVO：半側網膜静脈閉塞症、ILM-BM：内境界膜-ブルッフ膜の距離、ITT：intent-to-treat、IVT：硝子体内、MMRM：経時測定データに対する混合効果モデル、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25、OCT：光干渉断層計、PTI：personalized treatment interval、Q4W：4週間隔、Q16W：16週間隔、SD-OCT：スペクトラルドメイン光干渉断層計、SS-OCT：波長掃引型光干渉断層計

安全性

パート1 (24週時来院前まで)のデータ

安全性解析対象集団 (治験薬を1回以上投与した患者)は726例で、バビースモQ4W群365例及びアフリベルセプトQ4W群361例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモQ4W群3.8% (14/365例) 及びアフリベルセプトQ4W群2.2% (8/361例) で、主な副作用 (2例以上) は、バビースモQ4W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Q4W群で眼圧上昇1.1% (4/361例) であった。

重篤な副作用は、バビースモQ4W群0.8% (3/365例、5件) 及びアフリベルセプトQ4W群0.6% (2/361例) で、内訳はバビースモQ4W群でぶどう膜炎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、アフリベルセプトQ4W群で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、バビースモQ4W群2例 (ぶどう膜炎2例) であり、アフリベルセプトQ4W群には認められなかった。

眼以外の副作用発現頻度

バビースモQ4W群0.5% (2/365例) で、内訳は冠動脈疾患1例、脳血管発作1例であった。アフリベルセプトQ4W群0.8% (3/361例、4件) で、内訳は冠動脈疾患、急性心筋梗塞、心筋梗塞、心筋虚血が各1件 (0.3%) であった。

重篤な副作用はバビースモQ4W群0.5% (2/365例) で、内訳は冠動脈疾患、脳血管発作が各1例 (0.3%) であった。アフリベルセプトQ4W群0.6% (2/361例) で、内訳は急性心筋梗塞、心筋梗塞が各1例 (0.3%) であった。

本試験において、投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡

バビースモQ4W群1例 (肺炎) 及びアフリベルセプトQ4W群2例 (心筋梗塞2例) で認められ、いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (COMINO試験)

項目名/ MedDRA基本語	COMINO試験 (n=726)	
	パピースモQ4W群 (n=365)	アフリベルセプトQ4W群 (n=361)
試験眼に発現したすべての副作用	14 (3.8%)	8 (2.2%)
すべての副作用の発現件数	22件	10件
硝子体炎	3 (0.8%)	0
白内障	2 (0.5%)	1 (0.3%)
ぶどう膜炎	2 (0.5%)	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	2 (0.5%)	0
眼圧上昇	1 (0.3%)	4 (1.1%)
虹彩炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
虹彩毛様体炎	1 (0.3%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	1 (0.3%)	0
高眼圧症	1 (0.3%)	0
硝子体剥離	1 (0.3%)	0
急性黄斑神経網膜症	1 (0.3%)	0
上強膜炎	1 (0.3%)	0
眼痛	1 (0.3%)	0
眼充血	1 (0.3%)	0
網膜動脈閉塞	1 (0.3%)	0
網膜虚血	1 (0.3%)	0
視力障害	1 (0.3%)	0
網膜裂孔	0	1 (0.3%)
網膜静脈閉塞	0	1 (0.3%)
眼以外に発現したすべての副作用	2 (0.5%)	3 (0.8%)
すべての副作用の発現件数	3件	4件
心臓障害	1 (0.3%)	3 (0.8%)
冠動脈疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	0	1 (0.3%)
心筋虚血	0	1 (0.3%)
神経系障害	1 (0.3%)	0
脳血管発作	1 (0.3%)	0

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA version 25.0
 治療薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。
 基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。
 24週時来院前までに発症した有害事象を含む。

パート2(24週時から72週時まで)のデータ

安全性解析対象集団(治験薬を1回以上投与した患者)は701例で、バビースモPTI群359例及びアフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群342例であった。

試験眼における副作用発現頻度

バビースモPTI群で3.9%(14/359例、18件)で、内訳は硝子体炎4件(1.1%)、虹彩毛様体炎3件(0.8%)、眼圧上昇、虹彩炎が各2件(0.6%)、緑内障、網膜上膜、結膜出血、白内障、非感染性眼内炎、高眼圧症、ぶどう膜炎が各1件(0.3%)であった。アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で3.2%(11/342例、14件)で、内訳は虹彩毛様体炎、緑内障が各2件(0.6%)、眼圧上昇、虹彩炎、結膜出血、白内障、硝子体剥離、嚢下白内障、嚢胞様黄斑浮腫、黄斑部瘢痕、光視症、一過性視力低下が各1件(0.3%)であった。

重篤な副作用はバビースモPTI群で1.1%(4/359例)で、内訳は網膜上膜、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、硝子体炎が各1例(0.3%)であった。

投与中止に至った副作用はバビースモPTI群で0.8%(3/359例)で、内訳は硝子体炎2例(0.6%)、ぶどう膜炎1例(0.3%)、アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.3%(1/342例)で、内訳は嚢胞様黄斑浮腫1例(0.3%)であった。

眼以外の副作用発現頻度

アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.3%(1/342例)で、内訳は脳血管発作1例(0.3%)であった。また、これらの副作用はすべて重篤な副作用かつ投与中止に至った副作用であり、本試験においては他に重篤な副作用または投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡

バビースモPTI群1.1%(4/359例)で、内訳は死亡2例、大動脈解離、COVID-19が各1例、アフリベルセプトから切り替えたバビースモPTI群で0.3%(1/342例)で、内訳は心不全1例が認められた。いずれも治験薬投与と関連なしと判定された。

副作用一覧 (安全性解析対象集団) (COMINO試験)

項目名/ MedDRA基本語	COMINO試験 (n=701)	
	バビースモPTI群 (n=359)	アフリベルセプトから切り替えた バビースモPTI群 (n=342)
試験眼に発現したすべての副作用	14 (3.9%)	11 (3.2%)
すべての副作用の発現件数	18件	14件
硝子体炎	4(1.1%)	0
虹彩毛様体炎	3(0.8%)	2(0.6%)
眼圧上昇	2(0.6%)	1(0.3%)
虹彩炎	2(0.6%)	1(0.3%)
緑内障	1(0.3%)	2(0.6%)
網膜上膜	1(0.3%)	0
結膜出血	1(0.3%)	1(0.3%)
白内障	1(0.3%)	1(0.3%)
非感染性眼内炎	1(0.3%)	0
高眼圧症	1(0.3%)	0
ぶどう膜炎	1(0.3%)	0
硝子体剥離	0	1(0.3%)
嚢下白内障	0	1(0.3%)
嚢胞様黄斑浮腫	0	1(0.3%)
黄斑部瘢痕	0	1(0.3%)
光視症	0	1(0.3%)
一過性視力低下	0	1(0.3%)
眼以外に発現したすべての副作用	0	1 (0.3%)
すべての副作用の発現件数	0	1件
神経系障害	0	1(0.3%)
脳血管発作	0	1(0.3%)

特に記載のない数値はn(%)で示した。 MedDRA version 26.0

治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合(%)は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。

基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の副作用が複数回発現した場合、1回のみカウントした。

各群で以下に記載した時点以降72週までに発症した有害事象を含む。

・パート1で本剤群であった患者[本剤群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 24週時の投与(本剤またはシヤム)または投与中断、もしくは24週時の投与または投与中断がない場合は168日目(24週時の目標来院日)

・パート1でアフリベルセプト群であった患者[アフリベルセプト群から24週時以降(パート2)本剤PTI投与へ]: 本剤の初回投与時または初回投与後

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

参考

薬物動態に対する影響

ADA (抗薬物抗体) による影響 (サブグループ解析) ①

nAMD

DME

申請時データ

ADAの解析については、本剤に対する免疫応答を評価し、ADAの潜在的効果を評価することを目的として、TENAYA試験、LUCERNE試験、YOSEMITE試験、RHINE試験の解析計画に事前規定されている。

本剤投与後のADAの有無別の房水中の本薬濃度の結果は、nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験 (TENAYA試験、LUCERNE試験) では表1、DME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (YOSEMITE試験、RHINE試験) では表2の通りであった。

表1 本剤を反復硝子体内投与したときのADAの有無別の房水中本薬濃度 (TENAYA試験、LUCERNE試験)

評価時点 ^{a)}		1週時	16週時	20週時	24週時		28週時		
		投与1週後	投与4週後	投与8週後	投与4週後	投与12週後	投与4週後	投与8週後	投与16週後
TENAYA 試験	ADA 陽性	103±31.0	10.6±7.60	1.10±1.09	3.94 ^{b)}	0.147±0.123	—	0.107 ^{b)}	0.024±0.028
		7(0)	4(0)	7(1)	1(0)	5(0)	—	1(0)	3(1)
	ADA 陰性	89.8±38.5	24.8±17.1	2.29±2.49	8.87±9.50	1.34±4.92	1.68 ^{b)}	1.06±0.99	0.05±0.05
		27(0)	27(0)	26(2)	5(0)	24(4)	1(0)	4(0)	15(4)
LUCERNE 試験	ADA 陽性	133, 221 ^{b)}	2.68, 4.63 ^{b)}	0.028, 0.041 ^{b)}	—	0.004 ^{b)}	—	—	0.004 ^{b)}
		2(0)	2(0)	2(0)	—	1(1)	—	—	1(1)
	ADA 陰性	95.1±47.4	20.4±21.9	2.00±4.36	12.5±7.98	1.37±3.23	17.2±15.2	1.63±1.44	0.39±0.82
		25(0)	27(0)	23(1)	9(0)	14(2)	3(0)	7(0)	11(6)

単位: μg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数 (定量下限未満の例数)、—: データなし、定量下限未満のデータは定量下限値 (0.00781 μg/mL) / 2の値で補完された。

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

表2 本剤を反復硝子体内投与したときのADAの有無別の房水中本薬濃度 (YOSEMITE試験、RHINE試験)

評価時点 ^{a)}			1週時	16週時	20週時		32週時		
			投与1週後	投与4週後	投与4週後	投与8週後	投与4週後	投与8週後	投与12週後
YOSEMITE 試験	本剤 Q8W群	ADA 陽性	63.7 ^{b)}	1.35, 16.8 ^{b)}	15.1 ^{b)}	—	1.78, 16.7 ^{b)}	—	—
			1(0)	2(0)	1(0)	—	2(0)	—	—
		ADA 陰性	74.5±44.2	12.4±10.6	18.9±16.4	—	7.96±7.95	2.75 ^{b)}	—
	本剤 PTI群	ADA 陽性	70.6, 14 ^{b)}	7.13 ^{b)}	13.0 ^{b)}	—	1.01 ^{b)}	—	—
			2(0)	1(0)	1(0)	—	1(0)	—	—
		ADA 陰性	122.5±75.9	16.0±12.5	16.0±13.5	2.12±2.49	18.1±20.1	153±2.65	0.13±0.24
RHINE 試験	本剤 Q8W群	ADA 陽性	153.0 ^{b)}	5.29 ^{b)}	27.4 ^{b)}	—	—	—	—
			1(0)	1(0)	1(0)	—	—	—	—
		ADA 陰性	98.3±71.3	15.4±12.9	12.4±12.5	0.10, 2.60 ^{b)}	9.42±8.33	—	—
	本剤 PTI群	ADA 陽性	126.0 ^{b)}	—	—	0.61 ^{b)}	—	—	0.02 ^{b)}
			1(0)	—	—	1(0)	—	—	1(0)
		ADA 陰性	66.5±44.2	11.5±10.9	16.3±15.9	0.43±0.59	11.2±12.9	1.93±3.15	0.03±0.06
	17(1)	15(0)	5(0)	10(0)	7(0)	3(0)	6(3)		

単位: μg/mL、上段: 平均値±標準偏差、下段: 評価例数 (定量下限未満の例数)、—: データなし、定量下限未満のデータは定量下限値 (0.00781 μg/mL) / 2の値で補完された。

a) 上段: 試験期間、下段: 直前の本剤投与後からの時点、b) 個別値

参考

有効性に対する影響

ADA (抗薬物抗体) による影響 (サブグループ解析) ②

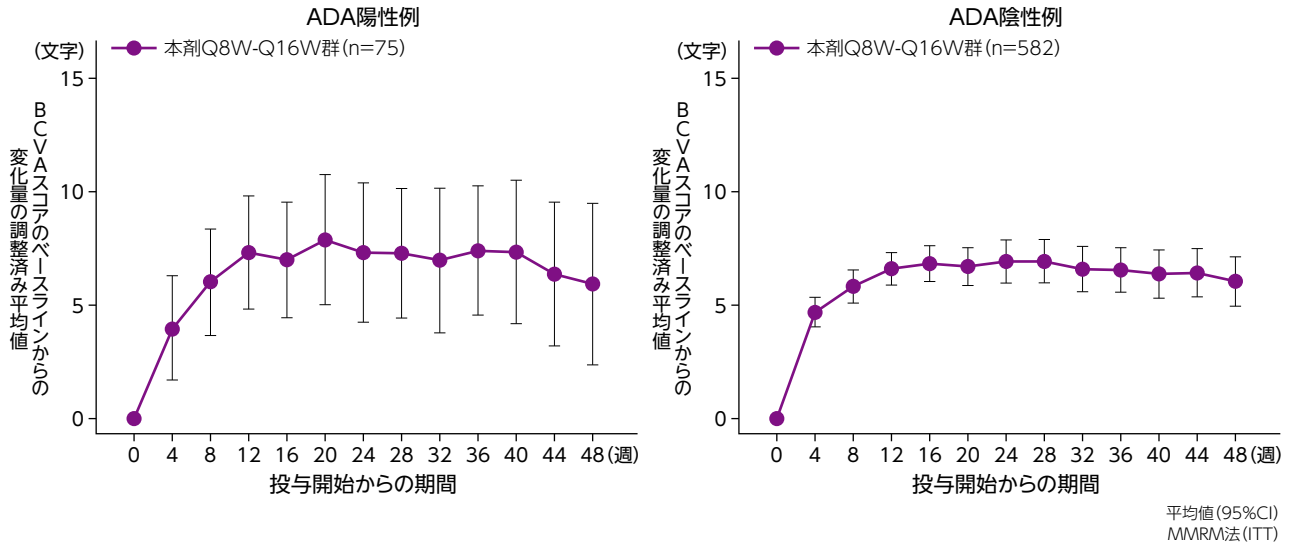
nAMD

DME

申請時データ

nAMD患者を対象とした第Ⅲ相試験 (TENAYA試験及びLUCERNE試験併合) 並びにDME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (YOSEMITE試験及びRHINE試験併合) におけるBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図1及び図2の通りであった。

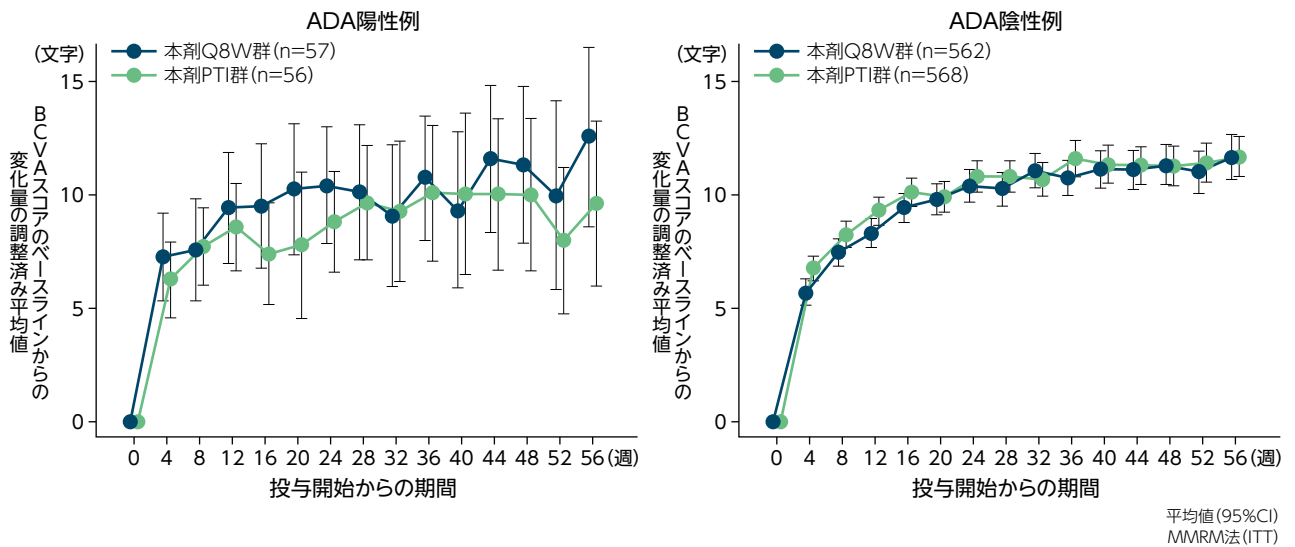
図1 本剤群におけるADAの有無別のBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移 (TENAYA試験及びLUCERNE試験併合)



【評価方法】BCVAスコアは、ETDRS視力表を用い、4メートルの距離から測定した。

【MMRMのモデル】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)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域) を含む。

図2 本剤群におけるADAの有無別のBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移 (YOSEMITE試験及びRHINE試験併合)



【評価方法】BCVAスコアは、ETDRS視力表を用い、4メートルの距離から測定した。

【MMRMのモデル】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)、地域 (米国・カナダ、アジア、その他の地域)、抗VEGF薬IVT治療歴 (あり、なし) を含む。

参考 有効性に対する影響
ADA(抗薬物抗体)による影響(サブグループ解析)③

RVO

パート1(24週時まで)のデータ

ADAの解析については、本剤に対する免疫応答を評価し、ADAの潜在的効果を評価することを目的として、BALATON試験及びCOMINO試験の解析計画に事前規定されている。

BALATON試験及びCOMINO試験のベースライン時から24週時のBCVAスコアの平均変化量は、表3の通りであった。また、本剤群において治療後にADA陽性になった患者はBALATON試験では18/259例(6.9%)で、COMINO試験では30/338例(8.9%)であった。

表3 ベースライン時から24週時のBCVAスコアの平均変化量(BALATON試験及びCOMINO試験)

	BALATON試験	COMINO試験
	バビースモ Q4W	バビースモ Q4W
試験眼におけるBCVAスコアの平均変化量(文字)		
ADA陰性	n=223	n=289
BCVAスコアの平均変化量(SD) 95%CI	16.7(10.4) 15.3, 18.0	17.3(14.4) 15.6, 19.0
ADA陽性	n=21	n=33
BCVAスコアの平均変化量(SD) 95%CI	20.3(12.7) 14.5, 26.1	17.8(16.6) 11.9, 23.7

単位：文字、ADA：抗薬物抗体、BCVA：最高矯正視力、CI：信頼区間、SD：標準偏差
観察されたBCVAスコアの評価は、同時に発症したイベントの有無にかかわらず用いられた。
無効なBCVAスコアは解析から除外した。95%CIは95.03%CIを四捨五入した値を示す。
ベースラインはランダム化時またはランダム化前における入手可能な最後の測定値と定義した。ベースラインからの変化量は、来院時の値からベースライン時の値を引いた値として算出した。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

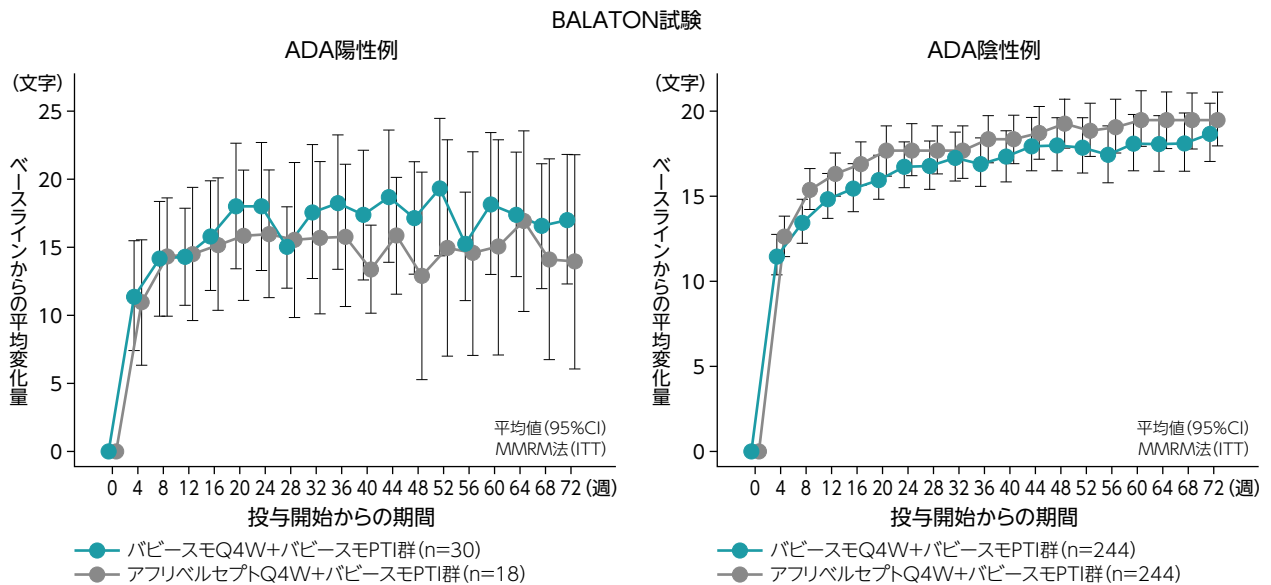
参考 有効性に対する影響
ADA(抗薬物抗体)による影響(サブグループ解析)④

RVO

全期間のデータ(72週までのデータ)

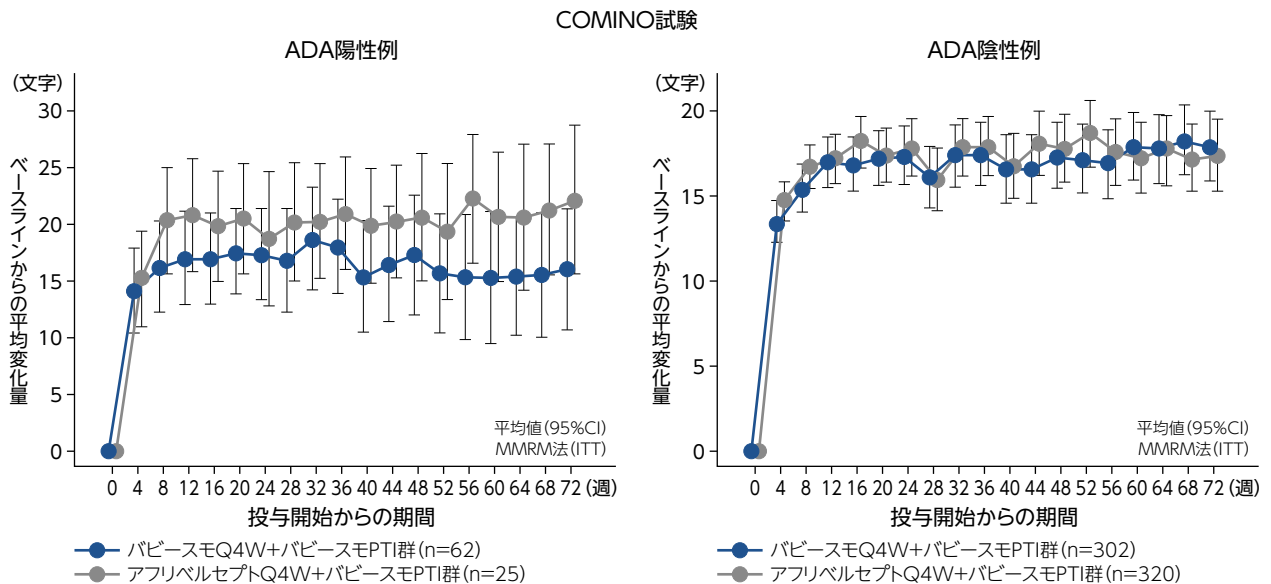
BALATON試験及びCOMINO試験におけるBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移はそれぞれ図3の通りであった。

図3 ADAの有無別のBCVAスコアのベースラインからの変化量の推移 (BALATON試験及びCOMINO試験)



【評価方法】BCVAスコアは、ETDRS視力表を用い、4メートルの距離から測定した。

【MMRMのモデル】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)を含む。



【評価方法】BCVAスコアは、ETDRS視力表を用い、4メートルの距離から測定した。

【MMRMのモデル】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)を含む。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

参考

安全性に対する影響

ADA (抗薬物抗体) による影響 (サブグループ解析)^⑤

nAMD

DME

申請時データ

安全性について、nAMD患者又はDME患者を対象とした第Ⅲ相試験 (TENAYA試験及びLUCERNE試験併合、YOSEMITE試験及びRHINE試験併合) における本剤群のADAの有無別の眼内炎症及び過敏症の発現状況は表4及び表5の通りであった。

表4 本剤群におけるADAの有無別の眼内炎症及び過敏症の発現状況 (TENAYA試験及びLUCERNE試験併合並びにYOSEMITE試験及びRHINE試験併合、安全性解析対象集団)

ADA発現状況	nAMD (TENAYA試験及びLUCERNE試験 ^{a)})		DME (YOSEMITE試験及びRHINE試験 ^{b)})	
	ADA陽性 ^{c)}	ADA陰性 ^{d)}	ADA陽性 ^{c)}	ADA陰性 ^{d)}
評価例数	84	613	113	1130
眼内炎症 (試験眼)				
すべての有害事象	9 (10.7)	8 (1.3)	12 (10.6)	6 (0.5)
重篤な有害事象	3 (3.6)	3 (0.5)	5 (4.4)	0
重度の有害事象	2 (2.4)	2 (0.3)	3 (2.7)	0
過敏症 (眼以外)				
すべての有害事象	9 (10.7)	49 (8.0)	10 (8.8)	104 (9.2)
重篤な有害事象	0	1 (0.2)	1 (0.9)	15 (1.3)
重度の有害事象	0	1 (0.2)	2 (1.8)	10 (0.9)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 52週時までのデータ (TENAYA試験の日本延長コホートを含む)

b) 56週時までのデータ

c) 投与前を含め測定した検体のうち少なくとも1時点でADA反応が認められた被験者

d) 投与前を含め測定した検体のいずれもADA反応が認められなかった被験者

2年時データ

表5 本剤群におけるADAの有無別の眼内炎症及び過敏症の発現状況 (TENAYA試験及びLUCERNE試験併合並びにYOSEMITE試験及びRHINE試験併合、安全性解析対象集団)

ADA発現状況	nAMD (TENAYA試験及びLUCERNE試験 ^{a)})		DME (YOSEMITE試験及びRHINE試験 ^{b)})	
	ADA陽性 ^{c)}	ADA陰性 ^{d)}	ADA陽性 ^{c)}	ADA陰性 ^{d)}
評価例数	104	596	128	1124
眼内炎症 (試験眼)				
すべての有害事象	15 (14.4)	11 (1.8)	16 (12.5)	5 (0.4)
重篤な有害事象	5 (4.8)	1 (0.2)	5 (3.9)	0
重度の有害事象	4 (3.8)	0	4 (3.1)	0
過敏症 (眼以外)				
すべての有害事象	18 (17.3)	76 (12.8)	12 (9.4)	149 (13.3)
重篤な有害事象	2 (1.9)	6 (1.0)	1 (0.8)	26 (2.3)
重度の有害事象	2 (1.9)	5 (0.8)	2 (1.6)	22 (2.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 112週時までのデータ (TENAYA試験の日本延長コホートを含む)

b) 100週時までのデータ

c) 投与前を含め測定した検体のうち少なくとも1時点でADA反応が認められた被験者

d) 投与前を含め測定した検体のいずれもADA反応が認められなかった被験者

参考 安全性に対する影響
ADA(抗薬物抗体)による影響(サブグループ解析)⑥

RVO

全期間のデータ(72週時までのデータ)

安全性について、RVO患者を対象とした第Ⅲ相試験(BALATON試験、COMINO試験)における本剤投与例のADAの有無別の眼内炎症及び過敏症の発現状況は表6の通りであった。

表6 ADA有無別、有害事象の概要(BALATON試験及びCOMINO試験併合、安全性解析)

ADA発現状況	BALATON試験		COMINO試験		RVO統合 ^{a)}	
	ADA陽性	ADA陰性	ADA陽性	ADA陰性	ADA陽性	ADA陰性
評価例数	56	482	89	617	145	1099
眼内炎症(試験眼)						
すべての有害事象	1(1.8)	4(0.8)	10(11.2)	12(1.9)	11(7.6)	16(1.5)
重篤な有害事象	0	0	4(4.5)	1(0.2)	4(2.8)	1(<0.1)
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0
視力を脅かす有害事象	0	0	0	1(0.2)	0	1(<0.1)
過敏症(眼以外)						
すべての有害事象	2(3.6)	22(4.6)	3(3.4)	33(5.3)	5(3.4)	55(5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	1(0.2)	0	1(<0.1)
高度の有害事象	0	0	0	0	0	0

発現例数(発現割合(%))

a) BALATON試験とCOMINO試験の結果を統合したデータ

- 1)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40306試験[TENAYA試験])
- 2)Heier JS, et al. Lancet. 2022; 399(10326): 729-40.
利益相反：本研究はF. ホフマン・ラ・ロシュ社の支援によって行われた。著者にはF. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員、F. ホフマン・ラ・ロシュ社よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。
- 3)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験[YOSEMITE試験])
- 4)Wykoff CC, et al. Lancet. 2022; 399(10326): 741-55.
利益相反：本研究はF. ホフマン・ラ・ロシュ社の支援によって行われた。著者にはF. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員、中外製薬またはF. ホフマン・ラ・ロシュ社より研究援助またはコンサルタント料を受領している者が含まれる。
- 5)承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40844試験[LUCERNE試験])
- 6)承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40398試験[RHINE試験])
- 7)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41984試験[BALATON試験])
- 8)承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR41986試験[COMINO試験])
- 9)Hammes HP, et al. Diabetes. 2004; 53(4): 1104-10.
- 10)Aiello LP, et al. N Engl J Med. 1994; 331(22): 1480-7.
- 11)Benest AV, et al. PLoS One. 2013; 8(8): e70459.
- 12)Oshima Y, et al. J Cell Physiol. 2004; 199(3): 412-7.
- 13)Peters S, et al. Cytokine. 2007; 40(2): 144-50.
- 14)承認時評価資料：ファリシマブの標的に対する結合親和性
- 15)承認時評価資料：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
- 16)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4月15日閲覧]
- 17)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
- 18)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4月15日閲覧]
- 19)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.
- 20)日本緑内障学会：緑内障診療ガイドライン(第5版), 2022年
<https://www.nichigan.or.jp/Portals/0/resources/member/guideline/glaucoma5th.pdf>[2023年5月12日閲覧]
- 21)Shimada H et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013; 251: 1885-1890.
- 22)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)平成19年6月(令和3年4月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f21-r03.pdf>[2022年4月15日閲覧]
- 23)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4月15日閲覧]
- 24)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
- 25)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 緑内障 平成21年5月(令和元年9月改定)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1o05.pdf>[2022年4月15日閲覧]
- 26)日本循環器学会：急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版), 2022年
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf[2023年4月7日閲覧]
- 27)社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40306試験[TENAYA試験]) 2年目データ
- 28)社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40844試験[LUCERNE試験]) 2年目データ
- 29)社内資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験 (GR40349試験[YOSEMITE試験]) 2年目データ
- 30)社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40398試験[RHINE試験]) 2年目データ

副作用発現状況一覧

nAMD

DME

RVO

申請時データ

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す。

	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%]

副作用名	全集団	nAMD	DME	RVO
	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]
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
黄斑部瘢痕	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)

副作用名	全集団	nAMD	DME	RVO
	発現例数 (%) [うち日本人]	発現例数 (%) [うち日本人]	発現例数 (%) [うち日本人]	発現例数 (%) [うち日本人]
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
嚢下白内障	1 (<0.1)	0	0	1 (<0.1)
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)

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

副作用発現状況一覧

副作用名	全集団	nAMD	DME	RVO
	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]
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
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、DMEはMedDRA version 24.0、nAMDはMedDRA version 24.1、RVOはMedDRA version 26.0でコーディングした。

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。

6. 用法及び用量(抜粋)

〈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。

2年時データ

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)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す。

	全集団 [うち日本人]	nAMD [うち日本人]	DME [うち日本人]
安全性評価対象例数	1966例 [106例]	704例 [66例]	1262例 [40例]
副作用発現例数	82例 [12例]	34例 [8例]	48例 [4例]
副作用発現率	4.2% [11.3%]	4.8% [12.1%]	3.8% [10.0%]

副作用名	全集団	nAMD	DME
	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]	発現例数(%) [うち日本人]
眼障害	50(2.5) [5(4.7)]	23(3.3) [3(4.5)]	27(2.1) [2(5.0)]
ぶどう膜炎	9(0.5) [3(2.8)]	5(0.7) [1(1.5)]	4(0.3) [2(5.0)]
硝子体浮遊物	9(0.5)	2(0.3)	7(0.6)
網膜色素上皮裂孔	8(0.4)	8(1.1)	0
硝子体炎	5(0.3) [1(0.9)]	3(0.4) [1(1.5)]	2(0.2)
虹彩炎	5(0.3) [2(1.9)]	3(0.4) [2(3.0)]	2(0.2)
高眼圧症	4(0.2)	2(0.3)	2(0.2)
白内障	3(0.2)	0	3(0.2)
虹彩毛様体炎	2(0.1)	2(0.3)	0
黄斑浮腫	1(<0.1)	0	1(<0.1)
開放隅角緑内障	1(<0.1)	0	1(<0.1)
角膜炎	1(<0.1)	0	1(<0.1)
角膜後面沈着物	1(<0.1) [1(0.9)]	0	1(<0.1) [1(2.5)]
眼痛	1(<0.1)	0	1(<0.1)
眼部不快感	1(<0.1)	0	1(<0.1)
結膜出血	1(<0.1)	0	1(<0.1)
新生血管加齢黄斑変性	1(<0.1)	1(0.1)	0
星状硝子体症	1(<0.1)	1(0.1)	0
糖尿病性眼病変	1(<0.1)	0	1(<0.1)
嚢下白内障	1(<0.1)	0	1(<0.1)
閉塞性網膜血管炎	1(<0.1) [1(0.9)]	1(0.1) [1(1.5)]	0
臨床検査	19(1.0) [6(5.7)]	6(0.9) [4(6.1)]	13(1.0) [2(5.0)]
眼圧上昇	19(1.0) [6(5.7)]	6(0.9) [4(6.1)]	13(1.0) [2(5.0)]

副作用発現状況一覧

副作用名	全集団	nAMD	DME
	発現例数 (%) [うち日本人]	発現例数 (%) [うち日本人]	発現例数 (%) [うち日本人]
神経系障害	6 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.2)
ラクナ脳卒中	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血栓性脳梗塞	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
頭痛	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脳梗塞	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
感染症および寄生虫症	4 (0.2) [1 (0.9)]	2 (0.3) [1 (1.5)]	2 (0.2)
眼内炎	2 (0.1) [1 (0.9)]	2 (0.3) [1 (1.5)]	0
角膜ぶどう膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
脈絡網膜炎	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心臓障害	3 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
狭心症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
心不全	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
胃腸障害	2 (0.1) [1 (0.9)]	2 (0.3) [1 (1.5)]	0
虚血性小腸炎	1 (<0.1) [1 (0.9)]	1 (0.1) [1 (1.5)]	0
直腸出血	1 (<0.1)	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
シェーグレン症候群	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
高血圧	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
耳および迷路障害	1 (<0.1) [1 (0.9)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]
突発性難聴	1 (<0.1) [1 (0.9)]	0	1 (<0.1) [1 (2.5)]
傷害、中毒および処置合併症	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
角膜擦過傷	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
精神障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
幻視	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<0.1)	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、DMEはMedDRA version 24.0、nAMDはMedDRA version 24.1でコーディングした。

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。

6. 用法及び用量 (抜粋)

〈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。

禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご留意ください。

日本標準商品分類番号	871319
貯法:2~8℃保存	有効期間:30箇月

眼科用VEGF^{※1)}/Ang-2^{※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
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{※3)} 薬価基準収載



バビースモ[®] 硝子体内注射液 120mg/mL
YABYSMO[®] solution for Intravitreal Injection

ファリシマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液
注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
注2) Ang-2: Angiopoietin-2
注3) 注意-医師等の処方箋により使用すること
©F.ホフマン・ラ・ロシュ(スイス)登録商標

名称(販売名)	バビースモ [®] 硝子体内注射液120mg/mL
承認番号	30400AMX00188
承認年月	2022年3月
薬価収載	2022年5月
販売開始	2022年5月
国際誕生	2022年1月
薬効分類名	眼科用VEGF ^{※1)} /Ang-2 ^{※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

- 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成	
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 ^{※1)} (0.24mL)中 ファリシマブ(遺伝子組換え) ^{※2)} 28.8mg 1回投与量(0.05mL)中 ファリシマブ(遺伝子組換え) ^{※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 132mg、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。

3.2 製剤の性状

販売名	バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
剤形	注射液(バイアル)
性状	無色～帯褐色の液
pH	5.4～5.7
浸透圧比	0.9～1.3(生理食塩水に対する比)

***4. 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

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、本剤投与の要否を判断すること。
(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。

***6. 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。

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及び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]

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眼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ので、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。

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]
*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か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。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胎児毒性を有する可能性が否定できない。カンクイザルを用いた胎・胎児発生に関する試験(1又は3mg/kgを器管形成期に週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胎・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。
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。

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。

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]	
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	-

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。

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。

15. その他の注意

- 15.1 臨床使用に基づく情報
*15.1.1 動脈血塞栓検査事象
本剤投与により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血塞栓検査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)における動脈血塞栓検査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。[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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

0.24mL×1バイアル(専用フィルター付き採液針1本添付)

詳細につきましては電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂には十分ご留意ください。

*2024年3月改訂
(第3版、効能変更、用法変更)

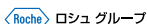
製造販売元



中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/



監修：バビースモ適正使用検討委員会

東京女子医科大学 眼科 教授・基幹分野長
三重大学大学院 医学系研究科 眼科学 教授
鹿児島大学医学部 眼科学 教授
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 糖尿病・内分泌内科学 教授
信州大学医学部 眼科学 教授

飯田 知弘 先生
近藤 峰生 先生
坂本 泰二 先生
西尾 善彦 先生
村田 敏規 先生
五十音順

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705

【販売情報提供活動に関する問い合わせ先】
<https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/>

ロシュグループ