目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠 2
1.8.1.1 効能又は効果及びその設定理由 2
1.8.1.2 用法及び用量及びその設定理由 4
1.8.2 使用上の注意の設定の根拠 9
添付文書（案） 13

最新の添付文書を参照すること。

1.8　添付文書（案）
1.8.1　効能又は効果，用法及び用量の設定の根拠
1.8.1.1　効能又は効果及びその設定理由
1.8.1.1.1　効能又は効果
中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫

1.8.1.1.2　効能又は効果の設定根拠
ファリシマブ（遺伝子組換え）（以下，ファリシマブ）は分子量約146 kDa のヒト化二重特異性免疫グロブリン G1（IgG1）抗体であり，眼の病的血管新生や漏出に重要な役割を果たす血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）及びアンジオポエチン2（Ang-2）に高い親和性で結合する。VEGF-A や Ang-2/Tie-2経路のシグナル亢進は眼内の病的血管新生や網膜内皮細胞・血管の透過性を亢進させること，及び Ang-2は VEGF-A と同様に，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD），増殖糖尿病網膜症（PDR）の硝子体で増加することが知られている。したがって，VEGF-A と Ang-2の作用を同時に阻害することで，抗 VEGF 薬単独療法と比較して，更なる漏出の減少や眼内病的血管の安定化を向上させることにより，nAMD 患者及び糖尿病黄斑浮腫（DME）患者の網膜機能の改善や持続性の向上が期待できる。

本申請効能又は効果は，nAMD 患者を対象とした2つの第 III 相臨床試験（GR40306試験［TENAYA 試験］及び GR40844試験［LUCERNE 試験］）と DME 患者を対象とした2つの第 III 相臨床試験（GR40349試験［YOSEMITE 試験］及び GR40398試験［RHINE 試験］）の結果に基づいている。本邦からは GR40306試験及び GR40349試験に参画した（2.5）。

- nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性の結果

GR40306試験及び GR40844試験では，未治療の nAMD 患者に本剤6.0 mg を12週時まで4週毎（Q4W）で投与し，その後20週時及び24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週時まで8週毎（Q8W）～16週毎（Q16W）で投与した投与群（本剤投与群）とアフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で投与し，その後 Q8W で投与した群（アフリベルセプト投与群）の2群を設定した。

本剤投与群では，アフリベルセプト投与群と比べて，有効性の評価項目である最高矯正視力（BCVA）において非劣性を示した（表 1.8.1.1.2-1，表 1.8.1.1.2-2）。

本剤投与群では，GR40306試験及び GR40844試験でそれぞれ45.7%及び44.9%の患者が Q16W，34.0%及び32.9%の患者が12週毎（Q12W），20.3%及び22.2%の患者が Q8W の投与を48週時まで継続した。本剤投与群の投与患者の多くが Q16W での投与レジメンでありながら，アフリベルセプト投与群と同様の有効性を示したことから，本剤の持続性が示された（2.5.4.1.3）。

表 1.8.1.1.2-1　GR40306試験の主要評価結果

	本剤投与群 n=334	アフリベルセプト投与群 n=337
40，44，48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）	5.8文字 （4.6，7.1）	5.1文字 （3.9，6.4）
アフリベルセプト投与群との群間差	0.7文字 （−1.1，2.5）	-

表 1.8.1.1.2-2　GR40844試験の主要評価結果

	本剤投与群 n=331	アフリベルセプト投与群 n= 327
40，44，48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）	6.6文字 （5.3，7.8）	6.6文字 （5.3，7.8）
アフリベルセプト投与群との群間差	0.0文字 （−1.7，1.8）	-

- DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験における有効性の結果

GR40349試験及びGR40398試験では，抗 VEGF 薬未治療及び既治療の DME 患者に本剤6.0 mgを20週時まで Q4W，その後96週時まで Q8W 投与した本剤固定投与群，本剤6.0 mg を12週時まで Q4W，その後96週時まで本剤6.0 mg を personalized treatment interval（PTI）投与した本剤 PTI 投与群，アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W，その後96週時まで Q8W 投与したアフリベルセプト投与群の3群を設定した。

本剤固定投与群及び本剤 PTI 投与群は，アフリベルセプト投与群と比べて，有効性の評価項目である BCVA において非劣性を示した（表 1.8.1.1.2-3，表 1.8.1.1.2-4）。本剤 PTI 投与群における，52週時点での投与間隔は，GR40349試験及び GR40398試験でそれぞれ52.8%及び51.0%の患者が Q16W，21.0%及び20.1%の患者が Q12W，15.4%及び15.6%の患者が Q8W，10.8%及び13.3%の患者が Q4W であった（2.5.4.2.3）。

表 1.8.1.1.2-3　GR40349試験の主要評価結果

		固定投与群	PTI 投与群	アフリベルセプト投与群
全集団	48，52，56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）	10.7文字 （9.4，12.0） n=315	11.6文字 （10.3，12.9） n=313	10.9文字 （9.6，12.2） n=312
	アフリベルセプト投与群との群間差	−0.2文字 （−2.0，1.6）	0.7文字 （−1.1，2.5）	-
未治療集団	48，52，56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）	10.6文字 (9.1, 12.1) n=238	11.4文字 (9.9, 12.8) n=245	11.3文字 (9.8, 12.8) n=242
	アフリベルセプト投与群との群間差	−0.7文字 （−2.8，1.4）	0.0文字 （−2.1，2.2）	-

表 1.8.1.1.2-4　GR40398試験の主要評価結果

	固定投与群	PTI 投与群	アフリベルセプト投与群

全集団	48，52，56 週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）	11.8 文字（10.6，13.0）n=317	10.8 文字（9.6，11.9）n=319	10.3 文字（9.1，11.4）n=315
	アフリベルセプト投与群との群間差	1.5 文字（−0.1, 3.2）	0.5 文字（−1.1, 2.1）	-
未治療集団	48，52，56 週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）	11.7 文字（10.4, 13.0）n=254	11.2 文字（9.9, 12.4）n=255	10.5 文字（9.2, 11.9）n=248
	アフリベルセプト投与群との群間差	1.1 文字（−0.7, 3.0）	0.6 文字（−1.2, 2.4）	-

- nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験における安全性の結果

  概して本剤の忍容性は良好であった。安全性プロファイルは既承認の抗 VEGF 薬の硝子体内投与療法で知られている安全性プロファイルと同様で，発現した有害事象は管理可能であり，新たな安全性シグナルは特定されなかった（2.5.5.5）。

- nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験及び DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験における日本部分集団の有効性及び安全性の結果

  nAMD 患者を対象とした GR40306試験における日本部分集団における有効性の主要評価項目の結果は，GR40306試験全体の結果と，DME 患者を対象とした GR40349試験における日本部分集団における有効性の主要評価項目の結果は，GR40349試験全体の結果と一貫していた。

  更に，nAMD 患者を対象とした GR40306試験における日本部分集団における安全性の評価項目の結果は，GR40306試験全体の結果と同様であり，DME 患者を対象とした GR40349試験における日本部分集団における安全性の評価項目の結果は，GR40349試験全体の結果と同様であった。（2.5.4.1.6，2.5.4.2.6，2.5.5.1.9，2.5.5.2.9）

以上のことから，nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の硝子体内投与のベネフィットは，リスクを上回ると考えられ，本申請効能又は効果を「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」とした。

1.8.1.1.3 効能又は効果に関連する注意

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。

1.8.1.1.4 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないよう，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え，本効能又は効果に関連する注意を設定した。

1.8.1.2 用法及び用量及びその設定理由

1.8.1.2.1 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 6.0 mg（0.05 mL）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 6.0 mg（0.05 mL）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。

1.8.1.2.2 用法及び用量の設定根拠

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

本剤の nAMD 患者における用法及び用量は，nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）に基づいている。

1) GR40306 試験及び GR40844 試験における用量設定根拠

ファリシマブの用量6.0 mg/0.05 mL は投与可能な最高用量であり，第 I 相臨床試験（BP28936試験）にて6.0 mg までの単回投与及び反復投与の忍容性が，国内第 I 相臨床試験（JP39844試験）にて6.0 mg までの反復投与の忍容性がそれぞれ良好であったことが確認されている。nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）では，本剤1.5 mg 及び6.0 mg が検討された。本剤に関する眼及び眼以外の安全性所見は，眼及び眼以外の有害事象の発現傾向が既存の抗 VEGF 薬の発現傾向と同様であり，本剤1.5 mg 群と6.0 mg 群で臨床的に意義のある有害事象発現傾向の不均衡は認められなかった。また，房水のファリシマブ濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg では約3～4倍高かった（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3）。

nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験及び CR39521試験）では，本剤1.5 mg と比較して長い標的抑制期間が期待される本剤6.0 mg での，長い投与間隔（BP29647試験：Q8W，CR39521試験：Q12W，Q16W）が検討された。その結果，BP29647試験においては本剤6.0 mg の Q8W で投与した患者群の，CR39521試験においては本剤6.0 mg を Q12W 又は Q16W で長期間隔投与した患者群のベースラインからの BCVA 及び中心領域網膜厚（CST）の変化量は，対照群であるラニビズマブ0.5 mg を Q4W で投与した群と比較して同程度であった（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3，2.7.3.2.1.8.3）。

ファリシマブの用量比例的な房水中薬物動態と作用機序（眼内 VEGF 及び Ang-2の阻害）に基づくと，本剤6.0 mg の硝子体内投与は1.5 mg 投与と比較して，より長期にわたる有効濃度の維持が可能である。また，曝露量-薬力学解析の結果から，高曝露群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制することが示された（2.7.2.3.7）。

以上より，GR40306試験及び GR40844試験では，BP29647試験及び CR39521試験の有効性結果に基づき，より長い標的抑制期間を発揮することが期待され，特段の安全性上の懸念がない6.0 mg が選択された。

2) GR40306 試験及び GR40844 試験における用法設定根拠

CR39521試験では本剤6.0 mg を導入期4回連続毎月投与後 Q12W 及び Q16W で投与した際，より多い投与頻度で投与された BP29647試験の本剤6.0 mg を Q4W で毎月投与した群及び本剤6.0 mg を導入期4回連続毎月投与後 Q8W で投与した群と同様の有効性と安全性が示された。

この結果に基づき，GR40306試験及び GR40844試験では，導入期を BP29647試験及び CR39521試験と同様の4回連続毎月投与とし，維持期は個々の症状に応じて最も適切な投与間隔で投与できるよう Q8W，Q12W もしくは Q16W と設定された（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3，

2.7.3.2.1.8.3）。

3) GR40306 試験及び GR40844 試験に基づいた申請用法及び用量設定根拠

GR40306試験及び GR40844試験の主要評価項目である40，44，48週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量において，最長 Q16W で本剤を投与した患者群の Q8W でアフリベルセプトを投与した患者群に対する非劣性が示された（2.7.3.3.3.1.1）。

最長 Q16W で本剤を投与した患者群では GR40306試験及び GR40844試験でそれぞれ45.7%及び44.9%の患者が Q16W，34.0%及び32.9%の患者が Q12W，20.3%及び22.2%の患者が Q8W の投与を48週時まで継続することができた（2.7.3.2.1.5.3，2.7.3.2.1.6.3）。

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

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

4) nAMD 患者における本剤の最短の投与間隔

BP29647試験では本剤6.0 mg を Q4W で32週時まで連続9回投与する群が設けられた。BP29647試験で観察されたファリシマブに関する眼及び全身性の安全性所見は，既存の抗 VEGF 薬の硝子体内投与を受けた nAMD 患者で報告された安全性プロファイルと一致しており，本剤の最短の投与間隔として Q4W は検討の余地があると考えられた（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3）。

しかしながら，1年間の Q4W 投与を行ったデータはなく Q4W での投与経験は限られてることから，GR40306試験及び GR40844試験に基づき，本剤の最短の投与間隔として Q8W を設定した。

- 糖尿病黄斑浮腫

本剤の DME 患者における用法及び用量は，DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験（GR40349試験及び GR40398試験）に基づいている。

1) GR40349 試験及び GR40398 試験における用量設定根拠

DME 患者を対象とした第 II 臨床試験（BP30099試験）では，本剤1.5 mg 及び6.0 mg が検討された。その結果 DME 患者に対し，機能的評価である平均 BCVA スコアの改善だけでなく，解剖学的所見である CST や糖尿病網膜症の重症度スコアにおいても，用量依存的な改善が示された。また，房水のファリシマブ濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg では約3～4倍高かった（2.7.2.3.2，2.7.3.2.2.9.3）。

更に，1.5 mg 群と6.0 mg 群共に安全性・忍容性が認められ，既存の抗 VEGF 薬で認められている以外の新たな安全性のシグナルは確認されなかったことから，GR40306試験及び GR40844試験では，曝露量 - 薬力学解析の結果から投与頻度の軽減が期待される6.0 mg が選択された（2.7.3.2.2.9.3）。

2) GR40349 試験及び GR40398 試験における用法設定根拠

GR40349試験及び GR40398試験の本剤固定投与群では，本剤6.0 mg を Q4W で6回硝子体内投与後，Q8W で投与を継続した。Q4W で6回硝子体内投与の設定根拠は，BP30099試験において Q4W で6回硝子体内投与を実施した際に，24週時まで継続的な BCVA 改善が認められたことに

基づいている（2.7.3.2.2.9.3）。

更に，BP30099試験における16週間の観察期間（20週時の最終投与から16週間の観察期間終了まで）における疾患再活性化評価の結果は，一部の DME 患者は，より頻回な投与を必要とするものの，ほとんどの患者は，Q12W 又は Q16W の低頻度での投与を可能にすることを示唆していた（2.7.3.2.2.9.3）。

これらの結果から，GR40349試験及び GR40398試験では，本剤6.0 mg を Q4W で6回硝子体内投与したのちに Q8W で投与する本剤固定投与群と，Q4W で4回硝子体内投与したのちに PTI（Q4W，Q8W，Q12W 又は Q16W）で投与する本剤 PTI 投与群が設定された。

3)　GR40349 試験及び GR40398 試験に基づいた申請用法及び用量設定根拠

GR40349試験及び GR40398試験では，主要評価項目である48，52，56週時の平均 BCVA スコアのベースラインからの変化量において，本剤固定投与群及び本剤 PTI 投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された（2.7.3.3.3.2.1）。

本剤 PTI 投与群では，GR40349試験及び GR40398試験でそれぞれ，52週時点において52.8%及び51.0%の患者が Q16W，21.0%及び20.1%の患者が Q12W，15.4%及び15.6%の患者が Q8W，10.8%及び13.3%の患者が Q4W の投与間隔であった（2.7.3.2.2.7.3，2.7.3.2.2.8.3）。

これらのことから，本剤の申請用量は6.0 mg，用法は GR40306試験及び GR40844試験の PTI 投与群と同様に通常，4週毎に1回，連続4回投与後，投与間隔を徐々に延長し，16週毎に1回投与とするが，患者の症状に応じて投与間隔を適宜調節し，最短の投与間隔は4週とすることが適切と考えた。

以上より，本剤の用法用量を，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性においては「ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回，通常，連続4回（導入期）硝子体内投与するが，症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては，通常，16週ごとに1回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，4週以上あけること。」

糖尿病黄斑浮腫においては「ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回，通常，連続4回硝子体内投与するが，症状により投与回数を適宜減じる。その後は，投与間隔を徐々に延長し，通常，16週ごとに1回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，4週以上あけること。」と設定した。

1.8.1.2.3　　用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

7.2 導入期における投与回数については，疾患活動性の評価に基づき連続3回とすることも考慮すること。また，維持期においては，定期的に疾患活動性を評価し，疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は，投与間隔を8週又は12週とすること等を考慮すること。［17.1.1，17.1.2参照］

〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 投与開始後，投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は，定期的に疾患活動性を評価し，疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は，投与間隔を4週，8週又は12週とすること等を考慮すること。［17.1.3，17.1.4参照］

1.8.1.2.4 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 nAMD に対する第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）及び DME に対する第 III 相臨床試験（GR40349試験及び GR40398試験）において，両眼に本剤を同時投与した際の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え記載した。

7.2 nAMD に対する第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）において，GR40306試験及び GR40844試験でそれぞれ，45.7%及び44.9%の患者が48週時点まで Q16W を維持したが，投与間隔は患者の疾患状態により適宜調節することが適切であると考えられたため，類薬と同様に注意喚起を行うべきと考え記載した。導入期においては，一部の患者では連続4回ではなく連続3回投与後に維持期に移行することも検討の余地があると考えられる。一方，12週時より前の時点では，いずれの試験及び投与間隔群においても BCVA の改善途中であることから，連続2回投与後に維持期に移行することは推奨されない。また維持期においては，Q4W での投与経験は限られてることから，本剤の最短の投与間隔として Q8W を設定した。

7.3 GR40349試験及び GR40398試験において，形態学的な変化が認められている場合には投与間隔を維持し，その後，疾患の活動性が安定した場合は投与間隔を調整し，それぞれの試験で52.8%及び51.0%の患者が52週時点で Q16W を維持した。したがって，疾患の活動性が安定した場合は投与間隔を適宜調節することが適切であると考えられたため，注意喚起を行うべきと考え記載した。

1.8.2　使用上の注意の設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。］	2.1 過敏症の発現を避けるため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者への投与を禁忌とした。 2.2 硝子体内注射は侵襲性が高い投与法であり、眼又は眼周囲に感染症のある患者、あるいは感染症が疑われる患者への本剤投与は、感染症の誘発及び悪化を来たす可能性があり、これを避けるため禁忌とした。 2.3 眼内に重度の炎症のある患者では、本剤投与による硝子体内注射の侵襲によって炎症が悪化する可能性が考えられ、このリスクを避けるため本剤の投与を禁忌とした。
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、硝子体浮遊物の有害事象が報告されているので注意すること。 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。） 8.3.2 本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与すること。 8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しないこと。 8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。 8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。［11.1.1参照］ 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、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	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によって本剤は投与される必要がある旨を注意喚起する。 8.2 過敏症の発現について、本剤だけでなく、本剤の硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の発現を避けるため、記載した。 8.3.1 感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項について記載した。 8.3.2 術前の処置について記載した。 8.3.3 専用フィルター付き採液針が太いため、硝子体内注射には眼科用針を用いることについて注意喚起する。 8.3.4 本剤は気泡の除去等の薬液調製のため、1バイアルあたりに含まれている液量が定められた投与量より多く充填されている。「適用上の注意」の項を確認の上、定められた液量（0.05mL）が適切に投与されるよう、投与液量の確認について注意喚起する。 8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が報告されているため、当該症状発現の可能性について医師が患者に説明し、患者からの報告により有害事象の早期発見及び治療が行われるよう注意喚起する。 8.4 本剤の投与により、眼圧上昇が発現するおそれがあることから、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認し、異常が認められた場合には眼圧上昇の管理等、適切な処置を行うよう注意喚起が必要と判断した。 8.5 本剤の硝子体内注射後に視覚障害が続いている間は機械類の操作や自動車等の運転

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	に従事させないよう注意喚起した。 8.6 本剤が長期投与される薬剤であるとの観点から、定期的に視力等に基づいて本剤の有効性を総合的に評価し、本剤による治療自体の継続の可否を判断することが重要と考え、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与しないことを注意喚起する。
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 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その VEGF 阻害作用及び Ang-2阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた胚･胎児発生に関する試験（1又は3mg/kg を器官形成期に週1回、計5回、静脈内投与）において、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への毒性は認められなかった。［9.4参照］ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。 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。	9.1.1 緑内障又は高眼圧症の患者では、本剤の投与により一過性に眼圧上昇が助長される可能性があることから、緑内障や高眼圧症の程度、治療上の有益性及び眼圧上昇の危険性を評価し、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある。 9.1.2 本剤は VEGF 阻害作用を有するため、本剤を脳卒中の危険因子を有する患者に投与した場合に、脳卒中が発現する可能性は完全には否定できないため、注意喚起する必要がある。 9.4 本剤は、その VEGF 阻害作用及び Ang-2 阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できないため、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導することを注意喚起した。なお、ヒトにおいて、本剤を硝子体内注射した後の血清中ファリシマブの半減期の推定値は約6-8日であった。 9.5 本剤は VEGF 阻害作用及び Ang-2阻害作用を有することから、潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。したがって、胎児に対する安全性が確立されていないことを十分考慮した上で、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意喚起した。カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果を記載した。 9.6 ヒト母乳中への本剤の移行は不明であり、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起した。 9.7 記載どおり。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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）(0.9%)、網膜色素上皮裂孔（0.4%)、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。[8.3.5参照]
11.1.2 脳卒中
虚血性脳卒中（0.05%）、血栓性脳梗塞(0.05%)、ラクナ脳卒中（0.05%）があらわれることがある。[9.1.2、15.1.1参照]
11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>眼障害</td><td>眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感</td><td>結膜出血</td></tr></table></td><td>11.1.1 本剤の第 III 相試験（GR40306試験、GR40844試験、GR40349試験、GR40398試験）の本剤群において、眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等)、網膜色素上皮裂孔、眼内炎、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔が認められた。適切な対応が遅れると重度の視力障害に繋がるおそれがあることから、これらの事象を含む「眼障害」を重大な副作用として注意喚起した。
11.1.2 本剤の第 III 相試験（GR40306試験、GR40844試験、GR40349試験、GR40398試験）の本剤群において、虚血性脳卒中、血栓性脳梗塞、ラクナ脳卒中が認められた。これらの事象が発現すると死亡のおそれがあることから、これらの事象を含む「脳卒中」を重大な副作用として注意喚起した。
11.2 本剤の第 III 相試験（GR40306試験、GR40844試験、GR40349試験、GR40398試験）の本剤群から報告された副作用に基づき記載した。発現頻度は、当該試験データの併合解析にて算出した。</td></tr>
<tr><td>13. 過量投与
13.1 症状
本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。
13.2 処置
過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</td><td>本剤を過量投与した症例は報告されていないが、硝子体内注射に共通する注意喚起として記載した。過量投与が発現した場合には、視力、視神経乳頭の血流及び眼圧等を確認し、眼圧上昇に対しては前房穿刺、緑内障治療薬を投与するなど適切な処置を行う。</td></tr>
<tr><td>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。</td><td>14.1 投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.2.1 投与経路が限定されているため、設定した。
14.2.2 本剤の硝子体内注射時は、30ゲージ程度の眼科用針を使用する必要がある。
14.2.3 1バイアルは1 回（片眼）のみの使用とするよう注意喚起した。</td></tr>
<tr><td>15. その他の注意</td><td>15.1 本剤の臨床試験成績に基づき記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 動脈血栓塞栓事象 本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象が発現する可能性がある。新生血管を伴う加齢黄斑変性患者及び糖尿病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関連事象の発現率は本剤投与群全体で2.6%及び5.2%であった[1, 2]。［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[3, 4]。	

20XX年X月作成（第1版）

貯　　法：2～8℃保存

有効期間：30箇月

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

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
ファリシマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注3)]

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

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	
販売開始	

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

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[注1)]（0.24mL）中 ファリシマブ(遺伝子組換え)[注2)]28.8mg
	1回投与量（0.05mL）中 ファリシマブ(遺伝子組換え)[注2)]6.00mg
添加剤	1バイアル（0.24mL）中 L-ヒスチジン 744μg 塩化ナトリウム 351μg 精製白糖 13.2mg L-メチオニン 251μg ポリソルベート20 96μg 注射用水 適量

注1）本剤は、過量充填している。

注2）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

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	注射剤(バイアル)
性状	無色～帯褐黄色の液
pH	5.3～5.8
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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

7.2 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づき連続 3 回とすることも考慮すること。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を 8 週又は 12 週とすること等を考慮すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

〈糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を4週、8週又は12週とすること等を考慮すること。［17.1.3、17.1.4参照］

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、硝子体浮遊物の有害事象が報告されているので注意すること。

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

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

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

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

8.3.5 眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。[11.1.1 参照]

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるので、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

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与中止後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

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）(1.0%)、網膜色素上皮裂孔（0.4%)、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。[8.3.5参照]

11.1.2 脳卒中

虚血性脳卒中（0.05%)、血栓性脳梗塞（0.05%)、ラクナ脳卒中（0.05%）があらわれることがある。[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、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感	結膜出血

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある。

13.2 処置

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

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 動脈血栓塞栓事象

本剤投与により、全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象が発現する可能性がある。新生血管を伴う加齢黄斑変性患者及び糖尿病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関連事象の発現率は本剤投与群全体で 2.6%及び 5.2%であった[1,2]。［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[3,4]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者に本剤 0.5、1.5、3.0 及び 6.0mg[注1)]を単回硝子体内投与したとき、血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[5]。

本剤単回硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

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

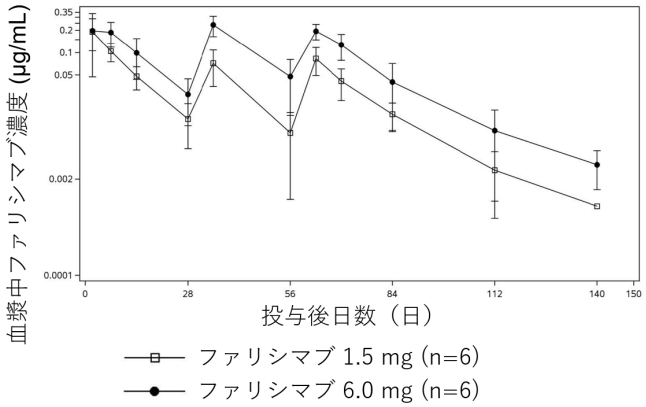
n：例数　上段：中央値。ただし、個別データが記載されている場合は、n=2 である　下段：平均値（変動係数、%）［範囲］

注 1）本剤の承認用量は 6.0mg である。
注 2）投与後初回の測定時点について欠測であった。

16.1.2 反復投与

日本人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者（2 例）及び糖尿病黄斑浮腫患者（4 例）に本剤 1.5 及び 6.0mg[注1)]を 4 週ごとに 3 回硝子体内投与したとき、血漿中ファリシマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、蓄積率の平均値は 1.06～1.65 であった[6]。

本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブ濃度（平均値±標準偏差）



本剤反復硝子体内投与時の血漿中ファリシマブの薬物動態パラメータ

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

n：例数　平均値（標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 房水中濃度

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者 334 例（日本部分集団 26 例を含む）に、本剤 6.0mg を 4 週ごとに 4 回反復硝子体内投与したときの房水中ファリシマブ濃度

（平均値±標準偏差）[注3)]は、4回目投与4週後において、23.0±16.9μg/mL（31 例）、8 週後において2.04±2.30μg/mL(33例)、12週後において1.14±4.49μg/mL（29 例）、16 週後において 0.0464±0.0497μg/mL（18 例）であった[7)]。
糖尿病黄斑浮腫患者 628 例（日本部分集団 40 例を含む）に、本剤 6.0mg を 4 週ごとに 4 回反復硝子体内投与したときの房水中ファリシマブ濃度（平均値±標準偏差）[注3)]は、4回目投与4週後において、12.2±10.4μg/mL（固定投与群、26 例）及び 15.7±12.4μg/mL［personalized treatment interval（PTI）投与群、29 例］であり、4回目投与8週後において2.12±2.49μg/mL（PTI 投与群、15 例）であった[8)]。

注 3） 房水サンプルは追加で同意を取得した患者から採取した。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

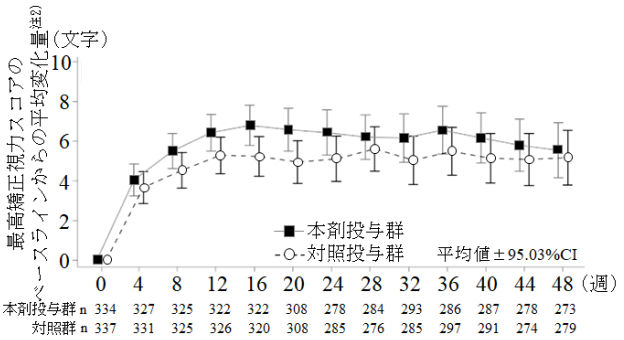
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者671例（日本部分集団52例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを導入期として4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時・24週時の疾患活動性評価[注1)]に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与した。
主要評価項目である40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された。
なお、本剤投与群では、45.7%の患者が16週ごと、34.0%の患者が12週ごと、20.3%の患者が8週ごとの投与を48週目まで継続した。

40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（95%信頼区間）[注2)]

	本剤投与群 n=334	アフリベルセプト 投与群 n=337
調整平均	5.8 (4.6, 7.1)	5.1 (3.9, 6.4)
アフリベルセプト 投与群との群間差	0.7 (-1.1, 2.5)	-



安全性は、日本延長コホートの追加症例を含む52週までのデータで評価した。本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.1%（8/373例）であった。本剤投与群において0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔5例（1.3%）であった[9-12)]。［7.2参照］

注1） 疾患活動性は、視力及び中心領域網膜厚の変化、黄斑出血の有無に基づき評価された。
注2） mixed model repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力(≤54文字、73-55文字、≥74文字)、低輝度条件下での視力低下(<33文字、≥33文字)、及び地域）

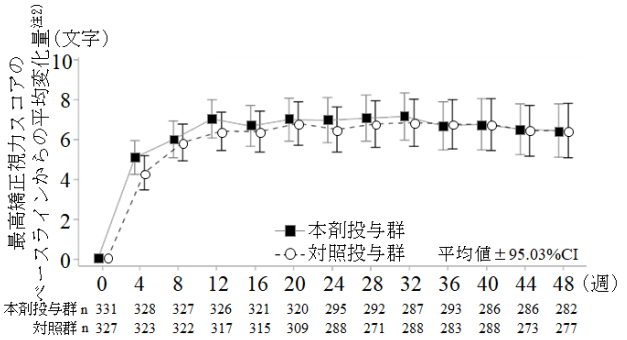
17.1.2 海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）

新生血管を伴う加齢黄斑変性患者658例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は導入期として本剤6.0mgを4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時、24週時の疾患活動性評価[注1)]に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与した。アフリベルセプト投与群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与した。
主要評価項目である40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（95%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤投与群とアフリベルセプト投与群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された。
なお、本剤投与群では、44.9%の患者が16週ごと、32.9%の患者が12週ごと、22.2%の患者が8週ごとの投与を48

週目まで継続した。

40、44、48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（95%信頼区間）[注2)]

	本剤投与群 n=331	アフリベルセプト 投与群 n=327
調整平均	6.6 (5.3, 7.8)	6.6 (5.3, 7.8)
アフリベルセプト 投与群との群間差	0.0 (-1.7, 1.8)	-



安全性は、52週までのデータで評価した。本剤投与群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.7%（9/331例）であった。本剤投与群において0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔3例（0.9%）、眼圧上昇2例（0.6%）であった[9-11,13)]。[7.2参照]

〈糖尿病黄斑浮腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験）

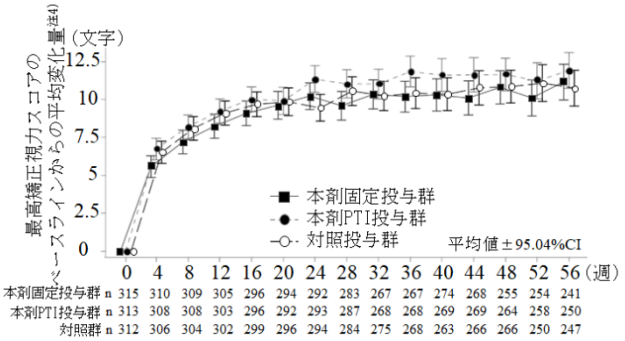
糖尿病黄斑浮腫患者940例（日本部分集団60例を含む）を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI[注3)]投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示された。

なお、本剤PTI投与群では、52週時点で52.8%の患者が16週ごと、21.0%の患者が12週ごと、15.4%の患者が8週ごと、10.8%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（97.5%信頼区間）[注4)]

	固定投与群 n=315	PTI 投与群 n=313	アフリベルセプト投与群 n=312
調整平均	10.7 (9.4, 12.0)	11.6 (10.3, 12.9)	10.9 (9.6, 12.2)
アフリベルセプト投与群との群間差	-0.2 (-2.0, 1.6)	0.7 (-1.1, 2.5)	-



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は2.1%（13/626例）であった。0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、眼圧上昇7例（1.1%）であった[9,10,14,15)]。[7.3参照]

注3） 視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短4週間隔、最長16週間隔で投与間隔を調整した。

注4） mixed model repeated measures（MMRM）による解析（モデルの因子：投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースラインの最高矯正視力（連続量）、ベースラインの最高矯正視力（<64文字、≥64文字）、抗VEGF薬の硝子体内投与歴、及び地域）

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）

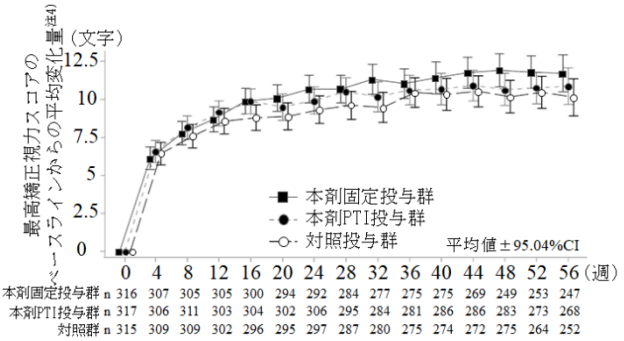
糖尿病黄斑浮腫患者951例を対象に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤投与群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定投与群、もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI投与するPTI投与群の2群であった。アフリベルセプト投与群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与した。

主要評価項目である48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（97.5%信頼区間）は、下表の通りであった。本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群との群間差の97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値（-4文字）を上回ったことから、本剤の固定投与群及びPTI投与群のアフリベルセプト投与群に対する非劣性が示され

た。
なお、本剤PTI投与群では、52週時点で51.0%の患者が16週ごと、20.1%の患者が12週ごと、15.6%の患者が8週ごと、13.3%の患者が4週ごとの投与間隔であった。

48、52、56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値（文字）（97.5%信頼区間）[注4)]

	固定投与群 n=317	PTI 投与群 n=319	アフリベルセプト投与群 n=315
調整平均	11.8 (10.6, 13.0)	10.8 (9.6, 11.9)	10.3 (9.1, 11.4)
アフリベルセプト投与群との群間差	1.5 (-0.1, 3.2)	0.5 (-1.1, 2.1)	-



本剤統合群における眼内炎症（ぶどう膜炎等）の発現頻度は0.8%（5/636例）であった。0.5%以上の頻度でみとめられた試験眼の副作用は、眼圧上昇6例（0.9%）、硝子体浮遊物5例（0.8%）であった[9,10,14,16]。[7.3参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ファリシマブは、VEGF-A 及び Ang-2 に対するヒト化二重特異性モノクローナル IgG1 抗体であり、眼疾患における血管新生や血管漏出に重要な役割を果たす VEGF-A 及び Ang-2 を同時に阻害することで、新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫に対して治療効果を発揮すると考えられている。

18.2 標的抗原に対する結合作用及び細胞アッセイによる中和活性

ファリシマブは、*in vitro* において、VEGF-A 及び Ang-2 に対して特異的に結合し、解離定数がそれぞれ 3 及び 22nmol/L の高親和性を示した[17]。また、細胞アッセイにおいて、組換えヒト VEGF-165 によるヒト臍帯静脈内皮細胞増殖及び Ang-2 による Tie-2 受容体リン酸化を、それぞれ濃度依存的に抑制したことから、VEGF-A 及び Ang-2 を中和することが確認された[18]。

18.3 動物モデルにおける作用

ファリシマブは、カニクイザルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルを用いた *in vivo* 試験において、血管新生及び血管透過性の亢進を抑制した[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ファリシマブ（遺伝子組換え）
（Faricimab (Genetical Recombination)）（JAN）

本質：ファリシマブは、遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン2（Ang2）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部並びに抗Ang2-L鎖のCLドメインとH鎖のCH1ドメインが交換されたヒトIgG1の定常部からなる。抗VEGF-A-H鎖の240、241、259、316、335、360、372及び441番目のアミノ酸残基はそれぞれAla、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Trp 及びAlaに置換されている。抗Ang2-H鎖の250、251、269、326、345、365、382、384、423及び451番目のアミノ酸残基はそれぞれAla、Ala、Ala、Ala、Gly、Cys、Ser、Ala、Val及びAlaに置換されている。ファリシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは453個のアミノ酸残基からなる抗VEGF-A-H鎖（γ1鎖）1本、214個のアミノ酸残基からなる抗VEGF-A-L鎖（κ鎖）1本、463個のアミノ酸残基からなる抗Ang2-H鎖（γ1-κ鎖）1本及び213個のアミノ酸残基からなる抗Ang2-L鎖（λ-γ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。

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

22. 包装

0.24 mL×1 バイアル（専用フィルター付き採液針 1 本添付）

23. 主要文献

1）VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析（2022年X月承認、CTD2.7.4.2.6.4.7）
2） GR40306試験及びGR40844試験の52週時までの有害事象（2022年X月承認、CTD2.7.4.2.9）
3）免疫原性（2022年X月承認、CTD2.7.2.3.11）
4） ADAが安全性に及ぼす影響（2022年X月承認、CTD2.7.4.4.1.2）
5）血漿中薬物動態（BP28936試験）（2022年X月承認、CTD2.7.2.2.3.1.1）
6）血漿中薬物動態（JP39844試験）（2022年X月承認、CTD2.7.2.2.3.2.1）
7）房水中薬物動態（GR40306試験［TENAYA試験］）（2022

年X月承認、CTD2.7.2.2.4.3.1）
8）房水中薬物動態（GR40349試験［YOSEMITE試験］）（2022年X月承認、CTD2.7.2.2.5.2.1）
9）有効性の概括評価（2022年X月承認、CTD2.5.4）
10）全有効性試験結果の比較検討（2022年X月承認、CTD2.7.3.3）
11）nAMDを対象とした第Ⅲ相臨床試験の有害事象（2022年X月承認、CTD2.7.4.2.9）
12）国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験［TENAYA試験］）（2022年X月承認、CTD2.7.6.1.5）
13）海外第Ⅲ相試験（GR40844試験［LUCERNE試験］）（2022年X月承認、CTD2.7.6.1.6）
14）DMEを対象とした第Ⅲ相臨床試験の有害事象（2022年X月承認、CTD2.7.4.2.6.2.2）
15）国際共同第Ⅲ相試験（GR40349試験［YOSEMITE試験］）（2022年X月承認、CTD2.7.6.1.8）
16）海外第Ⅲ相試験（GR40398試験［RHINE試験］）（2022年X月承認、CTD2.7.6.1.9）
17）ファリシマブの標的に対する結合親和性（2022年X月承認、CTD2.6.2.2.1.1）
18）細胞アッセイによる標的に対する中和活性（2022年X月承認、CTD2.6.2.2.1.3）
19）レーザー誘発脈絡膜新生血管モデルにおけるファリシマブの効果（2022年X月承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax　：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

製造販売元
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2
1.9.1 JAN 2
1.9.2 INN 2

別添1 令和2年7月3日付け薬生薬審発0703第2号 3
別添2 WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018 Recommended INN: List 80 7

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

令和2年7月3日付け薬生薬審発0703第2号により以下のように通知された。

JAN（日本名）：ファリシマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Faricimab (Genetical Recombination)

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 32, No. 3, 2018 Recommended INN: List 80の455頁に以下のように掲載された。

r-INN：faricimab

薬生薬審発 0703 第２号
令 和 ２ 年 ７ 月 ３ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成18年3月31日薬食発第0331001号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添１のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 30 年７月３日薬生薬審発 0703 第４号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添中、登録番号 29-4-B14 の記載内容について、別添２のとおり訂正するので御留意願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　301-5-B3

JAN（日本名）：ファリシマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Faricimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF

TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD

SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHWVFG

GGTKLTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS

WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS

NTKVDKKVEP KSC

抗 VEGF-A-H 鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW

INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP

YYYGTSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC

LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG

TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP

PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE

QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT

PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN AYTQKSLSLS

PGK

抗 Ang2-H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW

INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSP

NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG

TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST

LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEA

AGGPSVFLFP PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV

HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK

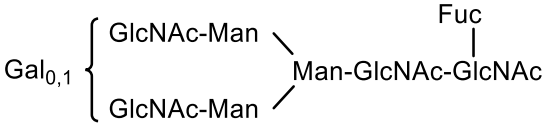
TISKAKGQPR EPQVCTLPPS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN

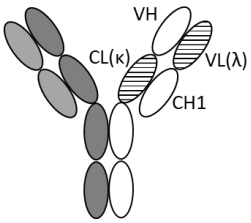
AYTQKSLSLS PGK

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

主な糖鎖の推定構造



模式図



$C_{6506}H_{9962}N_{1724}O_{2041}S_{45}$（タンパク質部分，4本鎖）
抗 VEGF-A-H 鎖　$C_{2230}H_{3393}N_{581}O_{677}S_{16}$
抗 Ang2-H 鎖　$C_{2262}H_{3468}N_{606}O_{707}S_{19}$
抗 VEGF-A-L 鎖　$C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_{5}$
抗 Ang2-L 鎖　$C_{979}H_{1518}N_{264}O_{319}S_{5}$

ファリシマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン 2（Ang2）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる．抗 VEGF-A-H 鎖の 240，241，259，316，335，360，372 及び 441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Trp 及び Ala に置換されている．抗 Ang2-H 鎖の 250，251，269，326，345，365，382，384，423 及び 451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Ser，Ala，Val 及び Ala に置換されている．ファリシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ファリシマブは，453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖（κ 鎖）1 本，463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖（γ1-κ 鎖）1 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖（λ-γ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約 149,000）である．

Faricimab is a recombinant bispecific humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) antibody and human anti-human angiopoietin 2 (Ang2), framework regions and human IgG1 constant regions in which the anti-Ang2, CL domain in L-chain and CH1 domain in H-chain are exchanged each other. In the anti-VEGF-A-H-chain, the amino acid residues at position 240, 241, 259, 316, 335, 360, 372 and 441 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Trp and Ala, respectively. In the anti-Ang2-H-chain, the amino acid residues at position 250, 251, 269, 326, 345, 365, 382, 384, 423 and 451 are substituted by Ala, Ala, Ala, Ala, Gly, Cys, Ser, Ala, Val and Ala, respectively. Faricimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Faricimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-VEGF-A-H-chain (γ1-chain) consisting of 453 amino acid residues, an anti-VEGF-A-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-Ang2-H-chain (γ1-κ-chain) consisting of 463 amino acid residues and an anti-Ang2-L-chain (λ-γ-chain) consisting of 213 amino acid residues each.

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGYSIT SDYAWNWIRQ PPGKGLEWIG  50
YISYSGSTSY NPSLRSRVTI SRDTSKNQFF LKLSSVTAAD TAVYYCARRQ 100
VGLGFAYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST 300
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD 400
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK   448
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS 50
ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ HYSTPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSNTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	145-201	262-322	368-426
	22"-96"	145"-201"	262"-322"	368"-426"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (h 5-CL 126)	221-214'	221"-214'"		
Inter-H-H (h 11, h 14)	227-227"	230-230"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
298, 298"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

faricimabum #

faricimab — immunoglobulin G1-kappa/lambda with domain crossover, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)] and anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoietin 2, Ang2)], humanized and *Homo sapiens* monoclonal antibody, bispecific; gamma1 heavy chain anti-VEGFA (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-30*02 (75.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (220) (124-221), hinge 1-15 (222-236), CH2 [L1.3>A (240), L1.2>A (241), I15.2>A (259), H93>A (316), P114>G (335)](237-346), CH3D12 (362), L14 (364) [S10>C (360), T22>W (372), H115>A (441)](347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain, anti-VEGFA (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (87.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; gamma1-kappa heavy chain anti-ANGPT2 (1"-463") [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2*02 (100%)-(IGHD)-IGHJ3*02 (100%)) [8.8.22] (1"-129") -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (175), V101 (213) [R1.4>A (130), T1.3>S (131)] (130"-236") -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m1 (hinge 6-15 (237-246), (CH2[L1.3>A (250), L1.2>A (251), I15.2>A (269), H93>A (326), P114>G (345)] (247-356), CH3 D12 (372), L14 (374) [Y5>C (365),T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423), H115>A (451)] (357-461), CHS (462-463)) (237"-463")], (236"-213'")-disulfide with lambda-gamma light chain anti-ANGPT2 (1'"-213'") [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'"-108'") -2-mer linker biseryl (109'"-110'") -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17(CH1 K120 (207) (111-208)-hinge 1-5 (209-213)) (111'"-213'")]; dimer (232-242":235-245":360-365")-trisdisulfide

faricimab — immunoglobuline G1-kappa/lambda avec domaines échangés, anti-[*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)] et anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoiétine 2, Ang2)], anticorps monoclonal humanisé et *Homo sapiens*, bispécifique;

	chaîne lourde gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-30*02 (75.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (220) (124-221), charnière 1-15 (222-236), CH2 [L1.3>A (240), L1.2>A (241), I15.2>A (259), H93>A (316), P114>G (335)](237-346), CH3D12 (362), L14 (364) [S10>C (360), T22>W (372), H115>A (441)](347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa, anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (87.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; chaîne lourde gamma1-kappa anti-ANGPT2 (1''-463'') [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2*02 (100%) -(IGHD)-IGHJ3*02 (100%)) [8.8.22] (1''-129'') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (175), V101 (213) [R1.4>A (130), T1.3>S (131)] (130''-236'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m1 (charnière 6-15 (237-246), (CH2 [L1.3>A (250), L1.2>A (251), I15.2>A (269), H93>A (326), P114>G (345)] (247-356), CH3 D12 (372), L14 (374) [Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423), H115>A (451)] (357-461), CHS (462-463)) (237''-463'')], (236''-213''')-disulfure avec la chaîne légère lambda-gamma anti-ANGPT2 (1'''-213''') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'''-108''') -2-mer linker biséryl (109'''-110''') -*Homo sapiens* IGHG1*01,G1m17 (CH1 K120 (207) (111-208)-charnière 1-5 (209-213)) (111'''-213''')]; dimère (232-242":235-245":360-365")-trisdisulfure
faricimab	inmunoglobulina G1-kappa/lambda con dominios intercambiados,anti-[*Homo sapiens* VEGFA (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)] y anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoyetina 2, Ang2)], anticuerpo monoclonal humanizado y *Homo sapiens*, biespecífico; cadena pesada gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-30*02 (75.8%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (93.3%)) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m17,1 (CH1 K120 (220) (124-221), bisagra 1-15 (222-236), CH2 [L1.3>A (240), L1.2>A (241), I15.2>A (259), H93>A (316), P114>G (335)](237-346), CH3D12 (362), L14 (364) [S10>C (360), T22>W (372), H115>A (441)](347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa,anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (87.4%) -IGKJ1*01 (100%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; cadena pesada gamma1-kappa anti-ANGPT2 (1''-463'') [*Homo sapiens* VH (IGHV1-2*02 (100%) -(IGHD)-IGHJ3*02 (100%)) [8.8.22] (1''-129'') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (175), V101 (213) [R1.4>A (130), T1.3>S (131)] (130''-236'') -*Homo sapiens* IGHG1*01, G1m1 (bisagra 6-15 (237-246), (CH2 [L1.3>A (250), L1.2>A (251), I15.2>A (269), H93>A (326), P114>G (345)] (247-356), CH3 D12 (372), L14 (374) [Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423), H115>A (451)] (357-461), CHS (462-463)) (237''-463'')], (236''-213''')-disulfuro con la cadena ligera lambda-gamma anti-ANGPT2 (1'''-213''') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ2*01 (100%)) [6.3.11] (1'''-108''') -2-mer ligando biseril (109'''-110''') -*Homo sapiens* IGHG1*01,G1m17 (CH1 K120 (207) (111-208)-bisagra 1-5 (209-213)) (111'''-213''')]; dímero (232-242":235-245":360-365")-trisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada anti-VEGFA

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW  50
INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP 100
YYYGTSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP 250
PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN AYTQKSLSLS 450
PGK                                                     453
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera anti-VEGFA

```
DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF  50
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada anti-ANGPT2

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW  50
INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSP 100
NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG 150
TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST 200
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEA 250
AGGPSVFLFP PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV 300
HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK 350
TISKAKGQPR EPQVCTLPPS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN 400
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN 450
AYTQKSLSLS PGK                                         463
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera anti-ANGPT2

```
SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD  50
SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHWVFG 100
GGTKLTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS 150
WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS 200
NTKVDKKVEP KSC                                         213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 267-327 373-431
22"-96" 156"-216" 277"-337" 383"-441"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
22"'-87"' 137"'-193"'
Inter-H-L (h5-CL 126) 226-214' 236"-213"
Inter-H-H (h 11, h 14, AA >C) 232-242" 235-245" 360-365"
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4 :
303, 313"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

fidanacogenum elaparvovecum #

fidanacogene elaparvovec	a non-replicating adeno-associated virus serotype 2 (AAV2) expressing the Padua variant (R338L) of human coagulation factor IX (F9, Factor IX, FIX), under the control of the liver-specific apolipoprotein E (Apo E) enhancer/alpha1-antitrypsin (hAAT) promoter (ApoE/hAAT), and all AAV genes encoding viral products deleted
fidanacogène élaparvovec	virus adéno-associé de sérotype 2 (AAV2) non-répliquant, exprimant le variant Padua (R338L) du facteur de coagulation IX humain (F9, Facteur IX, FIX), sous le contrôle de l'activateur de l'apolipoprotéine E (ApoE) spécifique du foie/promoteur de l'alpha1-antitrypsine (ApoE/hAAT) et tous les gènes de l'AAV codant pour des produits viraux ont été supprimés
fidanacogén elaparvovec	un virus adenoasociado de serotipo 2 (AAV2) no replicativo, que expresa la variante Padua (R338L) del factor de coagulación IX (F9, también conocido como Factor IX (FIX)), bajo el control del enhancer de la apolipoproteína E (Apo E) específica del hígado/promotor de la alfa1-antitripsina (hAAT) (ApoE/hAAT), y con todos los genes del AAV que codifican para productos del virus delecionados

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>ファリシマブは，遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）抗体及びヒト抗ヒトアンジオポエチン2（Ang2）抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部並びに抗 Ang2-L 鎖の CL ドメインと H 鎖の CH1 ドメインが交換されたヒト IgG1 の定常部からなる。抗 VEGF-A-H 鎖の240，241，259，316，335，360，372 及び441 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Trp 及び Ala に置換されている。抗 Ang2-H 鎖の250，251，269，326，345，365，382，384，423 及び451 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ala，Ala，Ala，Ala，Gly，Cys，Ser，Ala，Val 及び Ala に置換されている。ファリシマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ファリシマブは，453 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 VEGF-A-L 鎖（κ 鎖）1 本，463 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-H 鎖（γ1-κ 鎖）1 本及び213 個のアミノ酸残基からなる抗 Ang2-L 鎖（λ-γ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量約149,000）である。
（別名　ファリシマブ［遺伝子組換え］及びその製剤）</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>別紙のとおり。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>〈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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ファリシマブ（遺伝子組換え）
製剤：バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
（1投与［0.05 mL］中ファリシマブ［遺伝子組換え］6.00 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>【急性】
<table>
<tr><th>概略の致死量</th><th>静脈内
（mg/kg）</th><th>硝子体内
（mg/眼）</th></tr>
<tr><td>ウサギ ♂・♀[a]</td><td>>10</td><td>>6</td></tr>
<tr><td>カニクイザル ♂・♀[b]</td><td>>10</td><td>>6</td></tr>
</table>
a：ウサギ2週間反復静脈内投与試験（非 GLP）の初回投与後の成績に基づき評価
b：カニクイザル2週間反復静脈内投与試験（非 GLP）の初回投与後の成績に基づき評価

【亜急性】
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>2週間（2週ごと計2回）</td><td>静脈内

硝子体内</td><td>3,10 mg/kg

1.5, 3, 6 mg/眼</td><td>10 mg/kg

6 mg/眼</td><td>ファリシマブ投与に関連した所見なし。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	カニクイザル	2カ月（4週ごと計3回）	静脈内 硝子体内	5 mg/kg 1.5, 3, 6 mg/眼	5 mg/kg 1.5 mg/眼	異種蛋白質に対する抗薬物抗体の産生に起因した硝子体等の所見を除き，ファリシマブ投与に関連した全身性の毒性所見なし。

【慢性】

動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
カニクイザル	6カ月（4週ごと計7回）	硝子体内	0.5, 1.5, 1.5/3[a] mg/眼	0.5 mg/眼	異種蛋白質に対する抗薬物抗体の産生に起因した硝子体等の所見を除き，ファリシマブ投与に関連した全身性の毒性所見なし。

a：初回投与のみ 1.5 mg/眼を右眼に硝子体内投与し，以降は 3 mg/眼を投与した。

副作用

副作用・臨床検査値異常発現率（国際共同第Ⅲ相臨床試験：GR40306，GR40349，海外第 III 相臨床試験：GR40844，GR40398）63/1966例 ＝3.20%

副作用・臨床検査値異常の種類	例数	
眼圧上昇	11	
硝子体浮遊物	8	
網膜色素上皮裂孔	8	
ぶどう膜炎	8	
硝子体炎	5	等

会社　中外製薬株式会社　製剤：輸入

別紙
アミノ酸配列

抗 VEGF-A-L 鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

抗 Ang2-L 鎖

SYVLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLVVYDD
SDRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHWVFG
GGTKLTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS
WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS
NTKVDKKVEP KSC

抗 VEGF-A-H 鎖

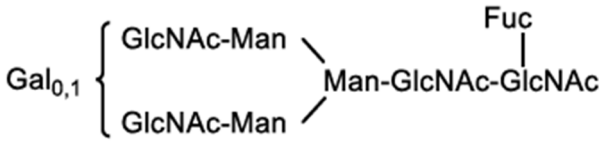
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYGMNWVRQA PGKGLEWVGW
INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP
YYYGTSHWYF DVWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEA AGGPSVFLFP
PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN AYTQKSLSLS
PGK

抗 Ang2-H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW
INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSP
NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECDKTH TCPPCPAPEA
AGGPSVFLFP PKPKDTLMAS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV
HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLAQDWL NGKEYKCKVS NKALGAPIEK
TISKAKGQPR EPQVCTLPPS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN
GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN
AYTQKSLSLS PGK

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

糖鎖構造



別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	ファリシマブ（遺伝子組換え）
販売名：	バビースモ硝子体内注射液120mg/mL
申請者：	中外製薬株式会社
効能・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
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）CHO-[redacted] 株
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式2参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式2参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式2参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞（CHO 細胞） CHO-[redacted] 株
使用した生物由来原料等の分類	☐ヒト血液由来成分、 ☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐製剤有効成分、☒宿主細胞、☐培地添加物、 ☐その他の製造原料又は材料（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	MCB 及び WCB の宿主細胞である CHO-[redacted] 株は，MCB 及び WCB について試験を実施し問題がないことを確認している（別表1参照）。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	該当なし
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添1参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添2参照

別表1　セル・バンクの特性解析試験及び純度試験の結果

試験項目	判定基準	MCB [redacted]	WCB [redacted]	[redacted] の細胞
特性解析試験				
アイソザイム分析	CHO 細胞	適合	適合	—
[redacted]	[redacted]	—	—	適合
純度試験（微生物）				
細菌及び真菌	増殖を認めず	適合	適合	—
バイオバーデン	[redacted]	—	—	適合
マイコプラズマ否定試験（培養法，DNA 染色法）	検出せず	適合	適合	適合
純度試験（ウイルス）				
外来性ウイルス試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—	適合
外来性ウイルス試験（*in vivo*）	検出せず	適合	—	適合
[redacted]抗体産生試験	検出せず	適合	—	—
ハムスター抗体産生試験	検出せず	適合	—	—
[redacted]試験（*in vitro*）	検出せず	適合	—	適合
純度試験（レトロウイルス）				
電子顕微鏡観察	検出せず[*2]	適合	—	適合[*3]
感染性試験（[redacted]）	検出せず	適合	—	適合

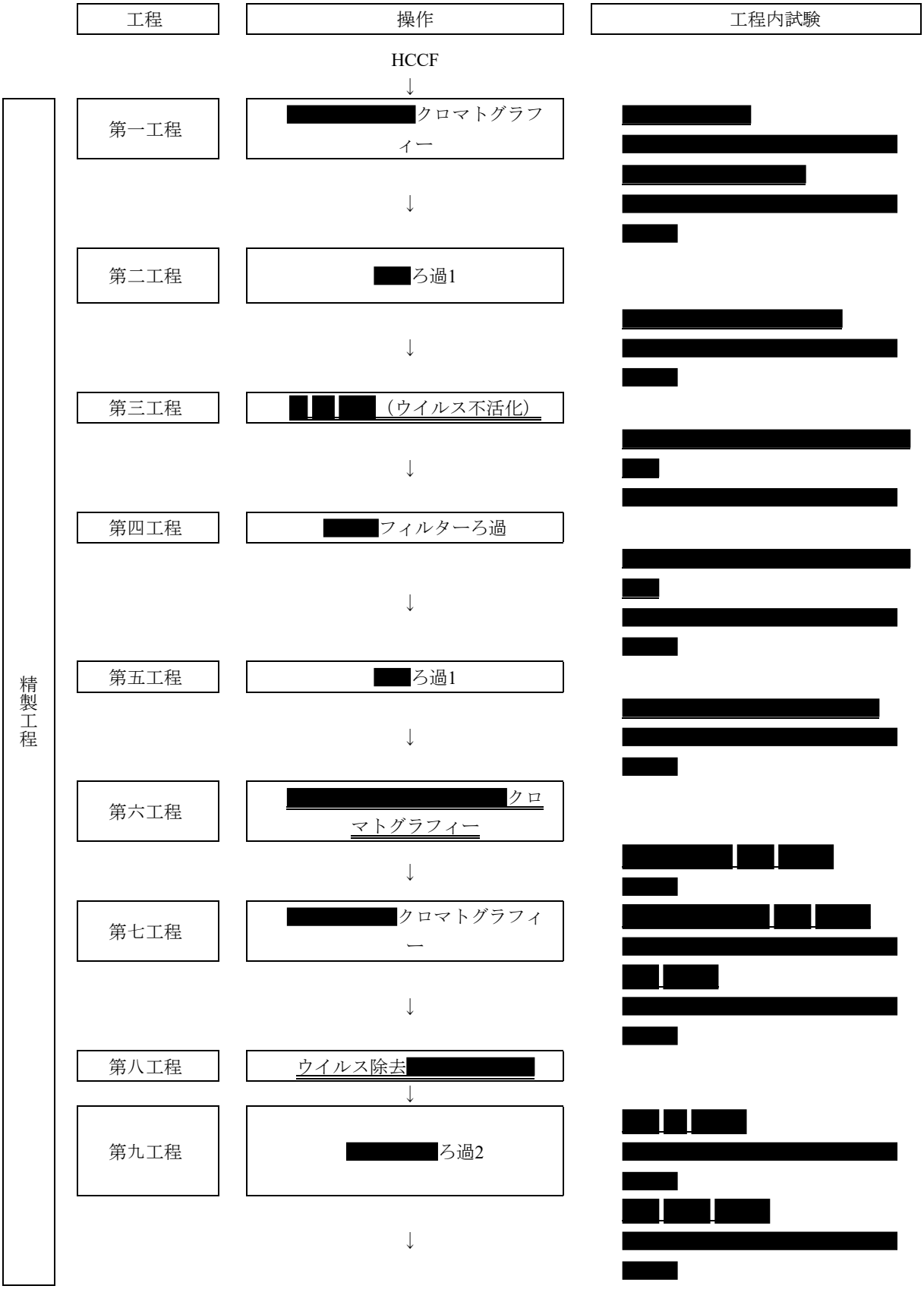
*2：A 型及び C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス様粒子を認めない
*3：試験には最低限の生細胞率を必要とするため，[redacted]の細胞で評価
—：該当なし

別添1

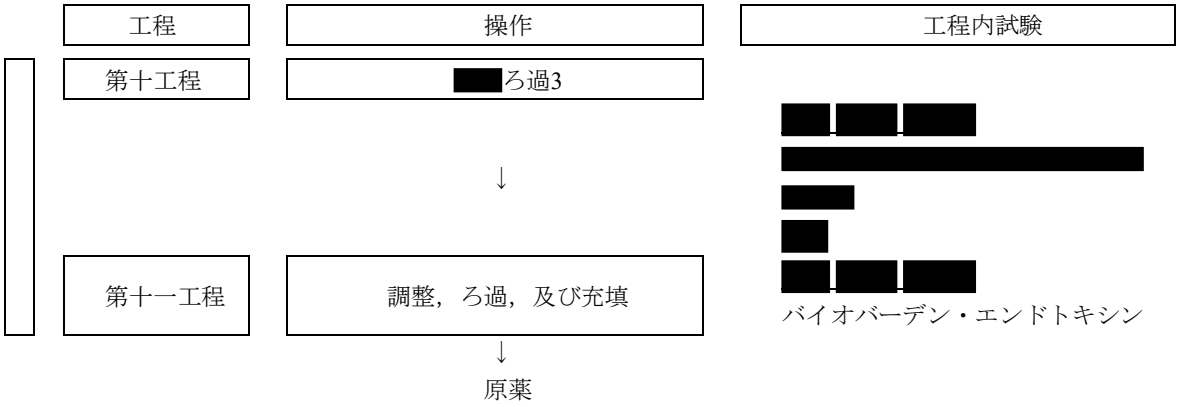
製造工程のフローチャート（培養・ハーベスト工程）



製造工程のフローチャート（精製工程）



製造工程のフローチャート（精製工程）（続）



二重下線：ウイルス不活化及び除去に寄与する工程

別添2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

1)　ウイルスクリアランス試験による工程評価

ファリシマブ原薬の精製工程におけるウイルスの不活化及び除去について，以下の4つの工程につき，スケールダウンモデルにてウイルスクリアランス試験を実施した。

[redacted]（ウイルス不活化）
[redacted]クロマトグラフィー
[redacted]クロマトグラフィー
[redacted]ウイルス除去[redacted]

その結果，原薬の精製工程のうち，[redacted]（ウイルス不活化）工程，[redacted]クロマトグラフィー工程及びウイルス除去[redacted]工程により，3つのモデルウイルス（X-MuLV，MMV 及び SV40）は効果的に不活化され，除去されることが確認された。3つの精製工程を合わせて算出した各モデルウイルスに対する精製工程全体の総クリアランス指数は X-MuLV では≥ 10[redacted]，MMV では≥ 10[redacted]，また SV40では≥ 10[redacted]であった（表 1）。

2)　レトロウイルス様粒子（RVLP）に対するリスク評価

原薬の実生産スケール製造におけるハーベスト前細胞培養液（PHCCF）に確認された RVLP 最大値を用い，本製剤の一回投与量あたりに RVLP が混入するリスクについて，精製工程における総ウイルスクリアランス指数により評価した。

一回のファリシマブ最大投与量は6 mg であり，実生産スケール製造ロットにおける[redacted] RVLPs/mL をワーストケースとして，レトロウイルスのモデルウイルスである X-MuLV の精製工程での総クリアランス指数を用いて一回投与量あたりの RVLP 数を算出した。その結果，[redacted]回の投与につき1粒子以下の割合で RVLP が混入するリスクがあることが示された。以上のことから，原薬の精製工程は RVLP の除去能を十分に有していることが確認された。

表 1　原薬精製工程における総ウイルスクリアランス指数

Process Step	Clearance (LRV)[a] X-MuLV	MMV	SV40	[redacted]
Virus Inactivation [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]Chromatography[c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Overall LRV	[redacted] (≥ 14.02)	[redacted] (≥ 8.30)	[redacted] (≥ 7.00)	—

[redacted]

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ファリシマブ，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.S.1　一般情報			
3.2.S.1.1	名称	海外	評価
3.2.S.1.2	構造	海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性	海外	評価
3.2.S.2　製造			
3.2.S.2.1	製造業者	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	海外	評価
3.2.S.3　特性			
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ファリシマブ，ロシュ）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.S.4　原薬の管理			
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質			
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系			
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.S.7　安定性			
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（バビースモ硝子体内注射液120mg/mL，バイアル）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方			
3.2.P.1	製剤及び処方	海外	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯			
3.2.P.2	製剤開発の経緯	海外	評価
3.2.P.3 製造			
3.2.P.3.1	製造者	国内 海外	評価
3.2.P.3.2	製造処方	海外	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	国内 海外	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	評価
3.2.P.4 添加剤の管理			
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	海外	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	国内 海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（バビースモ硝子体内注射液120mg/mL，バイアル）

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所 （国内／海外）	評価／ 参考の別
3.2.P.5　製剤の管理			
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	海外	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	海外	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質			
3.2.P.6	標準品又は標準物質	海外	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系			
3.2.P.7	容器及び施栓系	国内 海外	評価
3.2.P.8　安定性			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	海外	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考の別
3.2.A.1	製造施設及び設備	国内 海外	評価
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	海外	評価
3.2.A.3	添加剤	国内	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	－	RO6867461: Affinity and cross reactivity of the CrossMab VEGF/Ang-2 IgG1 P329G LALA +AAA to its Ligands and Fc effector molecules	20[redacted]年[redacted]月(試験終了日)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	－	RO6867461: Effect of Anti-VEGF-A/ANG-2 (RG7716) Antibody in a Laser Induced In Vivo Model of Choroidal Neovascularization	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	－	RO6867461, Lucentis®, RO5485202, and RO5489789: Efficacy and Pharmacokinetics of RO6867461, Lucentis®, RO5485202 and RO5489789 Following Intravitreal Administration to Cynomolgus Monkeys with Experimental Laser-Induced Choroidal Neovascularization	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	－	Activity of RO6867461 in a VEGF-A induced endothelial cell proliferation assay	20[redacted]年[redacted]月(試験終了日)	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	－	Activity of RO6867461 in a Tie-2 phosphorylation assay	20[redacted]年[redacted]月(試験終了日)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.3 安全性薬理試験						

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	－	RO6867461 ELISA: Validation for the determination of RO6867461 in cynomolgus monkey serum by ELISA	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	－	RO6867461 ELISA: Qualification report for the determination of RO6867461 in cynomolgus monkey vitreous humor by ELISA	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	－	Anti-RO6867461 ELISA: Immunoassay validation report of a bioanalytical method for the detection of anti-RO6867461 antibodies in cynomolgus monkey serum by ELISA (includes Addendum 1)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	―	RO6867488 and RO6867461. Pilot ocular pharmacokinetic study following a single intravitreal administration in pigmented rabbits	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	―	RO6867488, RO6867461, and RO6892065: Pharmacokinetic assessment after intravenous administration to New Zealand white rabbits	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	―	RO6867461, RO6867488 and RO6892065: Pharmacokinetic assessment following intravitreal and intravenous administration to cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	―	RO6867461: Sample collection for the determination of the pharmacokinetic distribution of RO6867461 following intravitreal administration to cynomolgus monkeys	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.2-5 （4.2.3.2-3と同じ）	－	2-Month toxicity and toxicokinetic study with RO6867461 following intravitreous and intravenous administration in cynomolgus monkeys with a 4-week recovery phase	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6 （4.2.3.2-4と同じ）	－	RO6867461: 26-Week partial ascending-dose toxicity and toxicokinetic study following once monthly intravitreous injections in cynomolgus monkeys with a 13-week recovery	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7 （4.2.3.5.2-1と同じ）	－	RO6867461: Intravenous administration embryo-fetal development study in the cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.2.3　分布						
該当資料なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.4　代謝						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.5　排泄						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	―	RO6867461: 2-Week Tolerance Study of RO6867461 Following Intravitreous and Intravenous Administration in Dutch-Belted Rabbits	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-2	―	RO6867461: 2-Week Tolerance Study of RO6867461 Following Intravitreous and Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-3	―	2-Month Toxicity and Toxicokinetic Study with RO6867461 Following Intravitreous and Intravenous Administration in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Phase	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	―	RO6867461: 26-Week Partial Ascending-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study Following Once Monthly Intravitreous Injections in Cynomolgus Monkeys with a 13-Week Recovery	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.4　がん原性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	―	RO6867461: Intravenous administration embryo-fetal development study in the Cynomolgus monkey	20[redacted]年[redacted]月-20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考の別
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4　依存性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
該当資料なし	—	—	—	—	—	—

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	―	A Tissue Cross-Reactivity Study of RO6867461 in a Limited Panel of Normal Human Tissues	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	―	A Tissue Cross-Reactivity Study of RO6867461 in Normal Human Tissues	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7-3	―	Evaluation of RO6867461 for the risk of cytokine release and immune cell depletion in an in vitro 24h-format Human Whole Blood Cell Assay (Amended)	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-4	―	In vitro evaluation of RO6867461 in a Human Complement Activation Assay for the pre-clinical Risk Assessment of Anaphylatoxins and Complement split fragment generation.	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	参考

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-1	Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Tun SBB, et al.	Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases.	EMBO Mol Med 2016;8:1265-88.	2.4 1) 2.6.1 21) 2.6.2 1)
4.3-2	Regula JT, von Leithner PL, Foxton R, Barathi VA, Cheung CMG, Tun SBB, et al.	Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases.	EMBO Mol Med 2019;11:e10666 Corrigendum.	2.4 2) 2.6.1 22) 2.6.2 2)
4.3-3	Davies B, Morris T.	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Pharm Res 1993;10:1093-5.	2.4 3) 2.6.4 2)
4.3-4	Pentsuk N, van der Laan JW.	An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.	2.4 4) 2.6.4 3) 2.6.6 34)
4.3-5	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.4 5) 2.6.4 4)
4.3-6	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	2.4 6) 2.6.4 5)
4.3-7	van Meer PJ, Kooijman M, Brinks V, Gispen-de Wied CC, Silva-Lima B, Moors EH, et al.	Immunogenicity of mAbs in non-human primates during nonclinical safety assessment.	MAbs 2013;5:810-6.	2.4 7) 2.6.6 25)
4.3-8	Vézina M.	Comparative Ocular Anatomy in Commonly Used Laboratory Animals. In: Weir AB, Collins M editors. Assessing Ocular Toxicology in Laboratory Animals.	New York: Humana Press, 2013:1-21.	2.4 8) 2.6.6 26)
4.3-9	Holekamp NM.	Review of neovascular age-related macular degeneration treatment options.	Am J Manag Care 2019;25:S172-81.	2.6.1 1)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-10	Ciulla TA, Amador AG, Zinman B.	Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies.	Diabetes Care 2003;26:2653-64.	2.6.1 2)
4.3-11	Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al.	Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model.	Am J Pathol 1994;145:574-84.	2.6.1 3)
4.3-12	Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME.	Vascular endothelial growth factor in eye disease.	Prog Retin Eye Res 2008;27:331-71.	2.6.1 4)
4.3-13	Shima DT, Adamis AP, Ferrara N, Yeo KT, Yeo TK, Allende R, et al.	Hypoxic induction of endothelial cell growth factors in retinal cells: identification and characterization of vascular endothelial growth factor (VEGF) as the mitogen.	Mol Med 1995;1:182-93.	2.6.1 5)
4.3-14	Apte RS, Chen DS, Ferrara N.	VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development.	Cell 2019;176:1248-64.	2.6.1 6)
4.3-15	Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al.	Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).	Br J Ophthalmol 2014;98:1144-67.	2.6.1 7)
4.3-16	Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al.	Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).	Ophthalmologica 2017;237:185-222.	2.6.1 8)
4.3-17	Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J.	Vascular-specific growth factors and blood vessel formation.	Nature 2000;407:242-8.	2.6.1 9)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-18	Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K.	Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system.	Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:165-77.	2.6.1 10)
4.3-19	Saharinen P, Eklund L, Alitalo K.	Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway.	Nat Rev Drug Discov 2017;16:635-61.	2.6.1 11)
4.3-20	Campochiaro PA.	Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases.	Prog Retin Eye Res 2015;49:67-81.	2.6.1 12)
4.3-21	Oh H, Takagi H, Suzuma K, Otani A, Matsumura M, Honda Y.	Hypoxia and vascular endothelial growth factor selectively up-regulate angiopoietin-2 in bovine microvascular endothelial cells.	J Biol Chem 1999;274:15732-9.	2.6.1 13)
4.3-22	Peters S, Cree IA, Alexander R, Turowski P, Ockrim Z, Patel J, et al.	Angiopoietin modulation of vascular endothelial growth factor: effects on retinal endothelial cell permeability.	Cytokine 2007;40:144-50.	2.6.1 14)
4.3-23	Rangasamy S, Srinivasan R, Maestas J, McGuire PG, Das A.	A potential role for angiopoietin 2 in the regulation of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy.	Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:3784-91.	2.6.1 15)
4.3-24	Park SW, Yun JH, Kim JH, Kim KW, Cho CH, Kim JH.	Angiopoietin 2 induces pericyte apoptosis via α3β1 integrin signaling in diabetic retinopathy.	Diabetes 2014;63:3057-68.	2.6.1 16)
4.3-25	Rennel ES, Regula JT, Harper SJ, Thomas M, Klein C, Bates DO.	A human neutralizing antibody specific to Ang-2 inhibits ocular angiogenesis.	Microcirculation 2011;18:598-607.	2.6.1 17)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-26	Kinnunen K, Puustjärvi T, Teräsvirta M, Nurmenniemi P, Heikura T, Laidinen S, et al.	Differences in retinal neovascular tissue and vitreous humour in patients with type 1 and type 2 diabetes.	Br J Ophthalmol 2009;93:1109-15.	2.6.1 18)
4.3-27	Tuuminen R, Loukovaara S.	Increased intravitreal angiopoietin-2 levels in patients with retinal vein occlusion.	Acta Ophthalmol 2014;92:e164-5.	2.6.1 19)
4.3-28	Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, et al.	Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation.	Sci Rep. 2017;7:45081.	2.6.1 20)
4.3-29	—	Lucentis (Ranibizumab) Injection (BLA Application No.: 125156) Pharmacology Review	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/125156s0000_Lucentis_PharmR.pdf	2.6.4 1) 2.6.6 1)
4.3-30	Gadkar K, Pastuskovas CV, Le Couter JE, Elliott M, Zhang J, Lee CV, et al.	Design and Pharmacokinetic Characterization of Novel Antibody Formats for Ocular Therapeutics.	Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:5390-400.	2.6.4 6)
4.3-31	Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V, et al.	Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits.	Retina 2007;27:1260-6.	2.6.4 7)
4.3-32	de Zafra CLZ, Sasseville VG, Matsumoto S, Freichel C, Milton M, MacLachlan TK, et al.	Inflammation and immunogenicity limit the utility of the rabbit as a nonclinical species for ocular biologic therapeutics.	Regul Toxicol Pharmacol 2017;86:221-30.	2.6.6 2)
4.3-33	Schrieber L, Penny R.	Factors influencing immune complex localisation.	Rheumatol Int 1984;4:95-109.	2.6.6 3)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-34	Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL, Beyer JC.	Immunogenicity/hypersensitivity of biologics.	Toxicol Pathol 2014;42:293-300.	2.6.6 4)
4.3-35	[redacted]	Faricimab_Humanized anti-VEGF-A and anti-Ang-2 Bispecific Antibody. Carcinogenicity Assessment Document.	Roche Report No. 1104409, 20[redacted].	2.6.6 5)
4.3-36	Della-Morte D, Riondino S, Ferroni P, Palmirotta R, Pastore D, Lauro D, et al.	Impact of VEGF gene polymorphisms in elderly cancer patients: clinical outcome and toxicity.	Pharmacogenomics 2015;16:61-78.	2.6.6 6)
4.3-37	—	アバスチン®点滴静注用100 mg/4 mL, 400 mg/16 mL, 添付文書, 2020年9月改訂（第3版）, 中外製薬株式会社	https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291413A1022_1_23	2.6.6 7)
4.3-38	Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Kawabata I.	Ovarian function following targeted anti-angiogenic therapy with bevacizumab.	Mol Clin Oncol 2017;6:807-10.	2.6.6 8)
4.3-39	Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al.	Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele.	Nature 1996;380:435-9.	2.6.6 9)
4.3-40	Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, et al.	Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene.	Nature 1996;380:439-42.	2.6.6 10)
4.3-41	Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, et al.	Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1.	Dev Cell 2002;3:411-23.	2.6.6 11)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-42	Klauber N, Rohan RM, Flynn E, D'Amato RJ.	Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470.	Nat Med 1997;3:443-6.	2.6.6 12)
4.3-43	Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer GF.	The cynomolgus monkey as a model for developmental toxicity studies: variability of pregnancy losses, statistical power estimates, and group size considerations.	Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol 2010;89:175-87.	2.6.6 13)
4.3-44	Chyou S, Ekland EH, Carpenter AC, Tzeng T-J, Tian S, Michaud M, et al.	Fibroblast-type reticular stromal cells regulate the lymph node vasculature.	J Immunol 2008;181:3887-96.	2.6.6 14)
4.3-45	Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebwohl M.	Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis.	J Invest Dermatol 2001;116:713-20.	2.6.6 15)
4.3-46	Tseng JJ, Hsu SL, Ho ESC, Hsieh YT, Wen MC, Chou MM.	Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta.	Am J Obstet Gynecol 2006;194:564-71.	2.6.6 16)
4.3-47	Phelps ED, Updike DL, Bullen EC, Grammas P, Howard EW.	Transcriptional and posttranscriptional regulation of angiopoietin-2 expression mediated by IGF and PDGF in vascular smooth muscle cells.	Am J Physiol Cell Physiol 2006;290:C352-61.	2.6.6 17)
4.3-48	Turley H, Scott PAE, Watts VM, Bicknell R, Harris AL, Gatter KC.	Expression of VEGF in routinely fixed material using a new monoclonal antibody VG1.	J Pathol 1998;186:313-8.	2.6.6 18)
4.3-49	Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM.	Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology.	Cells 2019;8:471.	2.6.6 19)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-50	Meyer PA.	The observation of immune complex formation and deposition in the eyes of living rabbits.	Clin Exp Immunol 1987;69:166-78.	2.6.6 20)
4.3-51	—	Lucentis (ranibizumab injection) U.S. Package Insert, Genentech, Inc. March 2018.	https://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf	2.6.6 21)
4.3-52	Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, et al.	Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose).	Eye (Lond) 2015;29:1538-44.	2.6.6 22)
4.3-53	Bantseev V, Erickson R, Leipold D, Amaya C, Miller PE, Booler H, et al.	Nonclinical Safety Assessment of Anti-Factor D: Key Strategies and Challenges for the Nonclinical Development of Intravitreal Biologics.	J Ocul Pharmacol Ther 2018;34:204-13.	2.6.6 23)
4.3-54	Yaspan BL, Williams DF, Holz FG, Regillo CD, Li Z, Dressen A, et al.	Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration.	Sci Transl Med 2017;9:eaaf1443.	2.6.6 24)
4.3-55	Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA, Jr.	Targeted agents for cancer treatment during pregnancy.	Cancer Treat Rev 2015;41:301-9.	2.6.6 27)
4.3-56	Seval Y, Sati L, Celik-Ozenci C, Taskin O, Demir R.	The distribution of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and their receptors Tie-1 and Tie-2 in the very early human placenta.	Placenta 2008;29:809-15.	2.6.6 28)
4.3-57	Benest AV, Kruse K, Savant S, Thomas M, Laib AM, Loos EK, et al.	Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage.	PLoS One 2013;8:e70459.	2.6.6 29)

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
4.3-58	Dellinger M, Hunter R, Bernas M, Gale N, Yancopoulos G, Erickson R, et al.	Defective remodeling and maturation of the lymphatic vasculature in Angiopoietin-2 deficient mice.	Dev Biol 2008;319:309-20.	2.6.6 30)
4.3-59	Shimoda H, Bernas MJ, Witte MH, Gale NW, Yancopoulos GD, Kato S.	Abnormal recruitment of periendothelial cells to lymphatic capillaries in digestive organs of angiopoietin-2-deficient mice.	Cell Tissue Res 2007;328:329-37.	2.6.6 31)
4.3-60	Feng Y, vom Hagen F, Pfister F, Djokic S, Hoffmann S, Back W, et al.	Impaired pericyte recruitment and abnormal retinal angiogenesis as a result of angiopoietin-2 overexpression.	Thromb Haemost 2007;97:99-108.	2.6.6 32)
4.3-61	Hammes HP, Lin J, Wagner P, Feng Y, vom Hagen F, Krzizok T, et al.	Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy.	Diabetes 2004;53:1104-10.	2.6.6 33)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表 題
5.2	全臨床試験一覧表

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当資料 なし	－		－	－	－	－	－
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当資料 なし	－		－	－	－	－	－
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書							
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	-	Validation of a bioanalytical method for the determination of RO6867461 in human plasma (K3EDTA) by quantitative ELISA	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1061938)	評価	無
5.3.1.4-2	-	Qualification Report for the Determination of RO6867461 in Human Aqueous Humor by Quantitative ELISA	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1062732)	評価	無
5.3.1.4-3	-	Immunoassay Validation Report for the Determination of RO6867461 in Human Aqueous Humor by Quantitative ELISA	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1106459)	評価	無
5.3.1.4-4	-	Validation of a Bioanalytical Methode for the Detection of Anti- RO6867461 Antibodies in Human Plasma (EDTA) by ELISA	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1061515)	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1.4-5 （5.3.1.4-4と同じ）	-	Addendum IV to the Report Entitled “Validation of a Bioanalytical Method for the Detection of Anti-RO6867461 Antibodies in Human Plasma (EDTA) by ELISA, ICON Job Number 180809”	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1061515a4)	評価	無
5.3.1.4-6	-	Validation of an Elecsys® Research Assay for the quantification of total ANG-2 in human K3 EDTA plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1102330)	評価	無
5.3.1.4-7	-	Validation of a sample pre-treatment method (96-well format) for the quantification of free ANG-2 in human K3 EDTA plasma	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1105351)	評価	無
5.3.1.4-8	-	Validation Report of an SIMOA Immunoassay for the Quantitative Determination of free Angiopoietin-2 in human Aqueous Humor	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1105680)	評価	無
5.3.1.4-9	-	Amendment 1 to Validation Report "Determination of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in human CTAD plasma"	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1065323a1)	評価	無
5.3.1.4-10 (5.3.1.4-9と同じ)	-	Amendment 3 to Validation Report "Determination of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in human CTAD plasma"	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1065323a3)	評価	無
5.3.1.4-11	-	Validation of Single Molecule Array (Simoa) Immunoassay Method for the Quantification of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A Concentration in Human CTAD Plasma Samples	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1105710)	評価	無
5.3.1.4-12		Validation of Single Molecule Array (Simoa) Immunoassay Method For the Determination of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A Concentration in Human Aqueous Humor Samples	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1085875)	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.1.4-13	-	Update Validation of Single Molecule Array (Simoa) Immunoassay Method for the Quantification of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A Concentration in Human CTAD Plasma Samples	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1105710)	評価	無
5.3.1.4-14		Update Validation of Single Molecule Array (Simoa) Immunoassay Method For the Determination of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A Concentration in Human Aqueous Humor Samples	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1085875)	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当資料 なし	－				－		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当資料 なし	－				－		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当資料 なし	－				－		
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料 なし	－				－		
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	－	Final Clinical Study Report – Protocol BP28936 – A Multiple Center, Non-Randomized, Open-Label, Single and Multiple Ascending-Dose, Parallel Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RO6867461 Following Intravitreal Administration in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration.	2013年12月2日- 2015年2月26日	海外	（BP28936試験）	評価	無
5.3.3.2-2	－	RO6867461の日本人滲出型加齢黄斑変性患者及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第I相臨床試験	2017年8月10日- 2018年6月27日	国内	（JP39844試験）	評価	有
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	－	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses of Faricimab in neovascular age-related macular degeneration and in diabetic macular edema patients	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1092579)	評価	有
5.3.3.5-2	－	Population PK, Exposure-Safety and Exposure-Efficacy Analyses of Faricimab (RO6867461) in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration or Diabetic Macular Edema	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料 (1105763)	評価	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK PD試験報告書							
該当資料 なし	－				－		
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK PD試験報告書							
該当資料 なし	－	－	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5-nAMD　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1-nAMD　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-nAMD-1	－	Final Clinical Study Report Study BP29647 (Avenue): A Multiple-Center, Multiple-Dose and Regimen, Randomized, Active Comparator Controlled, Double Masked, Parallel Group, 36-Week Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO6867461 Administered Intravitreally in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration.	2015年8月11日- 2017年9月26日	海外	（BP29647試験）	評価	有
5.3.5.1-nAMD-2	－	Final Clinical Study Report, Study CR39521 (Stairway): Simultaneous Blockade of Angiopoietin-2 and VEGF-A with the Bispecific Antibody RO6867461 (RG7716) for Extended Durability in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration.	2017年1月27日- 2018年3月29日	海外	（CR39521試験）	評価	有
5.3.5.1-nAMD-3	－	Primary CSR Study GR40306 (Tenaya): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD).	2019年2月19日- 2020年10月26日	国内及び海外	（GR40306試験）	評価	有
5.3.5.1-nAMD-4	－	Primary CSR Study GR40844 (Lucerne): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD).	2019年3月11日- 2020年10月5日	海外	（GR40844試験）	評価	有
5.3.5.1-nAMD-5	－	Update CSR Study GR40306 (Tenaya): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD).	2019年2月19日- 2021年5月26日	国内	（GR40306試験）	評価	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.2-nAMD　非対照試験報告書							
該当資料なし	－				－		
5.3.5.3-nAMD　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-nAMD-1	－	統合統計解析報告書	－	－	－	評価	無
5.3.5.3-nAMD-2	－	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report	20[redacted]年[redacted]月－ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 （VA2-IPK01-R-1.0）	評価	無
5.3.5.3-nAMD-3	－	統合統計解析報告書2	－	－	－	評価	無
5.3.5.4-nAMD　その他の試験報告書							
該当資料なし	－				－		
5.3.5-DME　有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1-DME　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-DME-1	－	Final CSR Study BP30099 (Boulevard): A Multiple-Center, Multiple-Dose, Randomized, Active Comparator–Controlled, Double-Masked, Parallel Group, 36-Week Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of RO6867461 Administered Intravitreally in Patients with Diabetic Macular Edema	2016年4月1日- 2017年12月14日	海外	（BP30099試験）	評価	有
5.3.5.1-DME-2	－	Primary CSR Study GR40349 (Yosemite): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema.	2018年9月5日- 2020年10月20日	国内及び海外	（GR40349試験）	評価	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.5.1-DME-3	－	Primary CSR Study GR40398 (Rhine): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema.	2018年10月9日- 2020年10月19日	海外	（GR40398試験）	評価	有
5.3.5.1-DME-4	－	Final CSR Study GR40349 (Yosemite): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab (RO6867461) in Patients with Diabetic Macular Edema.	2019年9月5日- 2021年9月3日	国内及び海外	（GR40349試験）	評価	無
5.3.5.1-DME-5	－	Update CSR Study GR40398 (Rhine): A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Active Comparator-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Faricimab in Patients with Diabetic Macular Edema.	2019年10月9日- 2021年8月27日	海外	（GR40398試験）	評価	無
5.3.5.2-DME　非対照試験報告書							
該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.5.3-DME　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-DME-1 (5.3.5.3-nAMD-1と同じ)	－	統合統計解析報告書	－	－	－	評価	無
5.3.5.3-DME-2 (5.3.5.3-nAMD-2と同じ)	－	Integrated Pharmacokinetic Analysis Report	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料 （VA2-IPK01-R-1.0）	評価	無
5.3.5.3-DME-3 (5.3.5.3-nAMD-3と同じ)	－	統合統計解析報告書2	－	－	－	評価	無
5.3.5.4-DME　その他の試験報告書							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当資料なし	－	－	－	－	－	－	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1　症例一覧表							
5.3.7.1	－	主要な試験の症例一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7.2　副作用一覧表							
5.3.7.2-1	－	副作用一覧表（BP28936試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.2-2	－	副作用一覧表（JP39844試験）	－	国内	－	評価	無
5.3.7.2-3	－	副作用一覧表（BP29647試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.2-4	－	副作用一覧表（CR39521試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.2-5	－	副作用一覧表（GR40306試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.2-6	－	副作用一覧表（GR40844試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.2-7	－	副作用一覧表（BP30099試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.2-8	－	副作用一覧表（GR40349試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.2-9	－	副作用一覧表（GR40398試験）	－	海外	－	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	－	重篤な有害事象一覧表（BP28936試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.3-2	－	重篤な有害事象一覧表（JP39844試験）	－	国内	－	評価	無
5.3.7.3-3	－	重篤な有害事象一覧表（BP29647試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.3-4	－	重篤な有害事象一覧表（CR39521試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.3-5	－	重篤な有害事象一覧表（GR40306試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.3-6	－	重篤な有害事象一覧表（GR40844試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.3-7	－	重篤な有害事象一覧表（BP30099試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.3-8	－	重篤な有害事象一覧表（GR40349試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.3-9	－	重篤な有害事象一覧表（GR40398試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.4 臨床検査値異常一覧表							
5.3.7.4-1	－	臨床検査値異常一覧表（BP28936試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.4-2	－	臨床検査値異常一覧表（JP39844試験）	－	国内	－	評価	無
5.3.7.4-3	－	臨床検査値異常一覧表（BP29647試験）	－	海外	－	評価	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別	申請電子 データ有無
5.3.7.4-4	－	臨床検査値異常一覧表（CR39521試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.4-5	－	臨床検査値異常一覧表（GR40306試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.4-6	－	臨床検査値異常一覧表（GR40844試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.4-7	－	臨床検査値異常一覧表（BP30099試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.4-8	－	臨床検査値異常一覧表（GR40349試験）	－	国内及び海外	－	評価	無
5.3.7.4-9	－	臨床検査値異常一覧表（GR40398試験）	－	海外	－	評価	無
5.3.7.5　臨床検査値変動図							
5.3.7.5	－	臨床検査値の変動を示した図表	－	－	－	－	－

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用CTD No.
5.4-1	森隆三郎，湯澤美都子.	加齢黄斑変性．湯澤美都子編．実践黄斑疾患　第1版.	東京：日本医事新報社；2016年．79-106ページ.	2.5-1)
5.4-2	Rastoin O, Pagès G, Dufies M.	Experimental models in neovascular age related macular degeneration.	Int J Mol Sci 2020;21:4627.	2.5-2)
5.4-3	辻川明孝，吉村長久，大音壮太郎.	加齢黄斑変性のサブタイプ　I滲出型加齢黄斑変性，II萎縮型加齢黄斑変性．吉村長久編．加齢黄斑変性　第2版.	東京：株式会社医学書院；2016年．108-138ページ.	2.5-4)
5.4-4	Ferris FL 3rd, Fine SL, Hyman L.	Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy.	Arch Ophthalmol 1984;102:1640-2.	2.5-5)
5.4-5	Gheorghe A, Mahdi L, Musat O.	Age-related macular degeneration.	Rom J Ophthalmol 2015;59:74-7.	2.5-6)
5.4-6	Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al.	Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis.	Lancet Glob Health 2014;2:e106-16.	2.5-7)
5.4-7	Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study.	Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis.	Lancet Glob Health 2017;5:e1221-34.	2.5-8)
5.4-8	Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al.	Global data on visual impairment in the year 2002.	Bull World Health Organ 2004;82:844-51.	2.5-9)
5.4-9	Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group.	Prevalence of age-related macular degeneration in the United States.	Arch Ophthalmol 2004;122:564-72.	2.5-10)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-10	Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al; Beckman Initiative for Macular Research Classification Committee.	Clinical classification of age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2013;120:844-51.	2.5-11)
5.4-11	Owen CG, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher AE, Rudnicka AR.	The estimated prevalence and incidence of late stage age related macular degeneration in the UK.	Br J Ophthalmol 2012;96:752-6.	2.5-12)
5.4-12	Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al.	The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis.	Ophthalmology 2010;117:921-7.	2.5-13)
5.4-13	Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP.	Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis.	Br J Ophthalmol 2020;104:1077-84.	2.5-14)
5.4-14	Klein R, Chou CF, Klein BE, Zhang X, Meuer SM, Saaddine JB.	Prevalence of age-related macular degeneration in the US population.	Arch Ophthalmol 2011;129:75-80.	2.5-15)
5.4-15	Yasuda M, Kiyohara Y, Hata Y, Arakawa S, Yonemoto K, Doi Y, et al.	Nine-year incidence and risk factors for age-related macular degeneration in a defined Japanese population the Hisayama study.	Ophthalmology 2009;116:2135-40.	2.5-16)
5.4-16	難病情報センター.	眼科疾患分野 加齢黄斑変性(平成23年度).	[Accessed December 14, 2020] Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/2434.	2.5-17)
5.4-17	Oshima Y, Ishibashi T, Murata T, Tahara Y, Kiyohara Y, Kubota T.	Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study.	Br J Ophthalmol 2001;85:1153-7.	2.5-18)
5.4-18	安田美穂.	久山町研究.	あたらしい眼科 2016;33:1247-51.	2.5-19)
5.4-19	若生里奈，安川力，加藤亜紀，大森豊緑，石田晋，石橋達朗，他.	日本における視覚障害の原因と現状.	日眼会誌 2014;118:495-501.	2.5-20)
5.4-20	髙橋寛二，小椋祐一郎，石橋達朗，白神史雄，湯澤美都子；厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性治療指針作成ワーキンググループ.	加齢黄斑変性の治療指針.	日眼会誌 2012;116:1150-5.	2.5-21)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-21	高橋寛二，石橋達朗，小椋祐一郎，湯澤美都子；厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ.	加齢黄斑変性の分類と診断基準.	日眼会誌 2008;112:1076-84.	2.5-22)
5.4-22	Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group.	Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2007;114:246-52.	2.5-23)
5.4-23	Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al.	Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.	Am J Ophthalmol 2007;144:850-7.	2.5-24)
5.4-24	Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al; HARBOR Study Group.	Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2014;121:2181-92.	2.5-25)
5.4-25	Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group.	Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.	Ophthalmology 2012;119:1388-98.	2.5-26)
5.4-26	Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups.	Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2012;119:2537-48.	2.5-27)
5.4-27	Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al; HAWK and HARRIER Study Investigators.	HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2020;127:72-84.	2.5-28)
5.4-28	Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, et al; European Society of Retina Specialists.	Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).	Br J Ophthalmol 2014;98:1144-67.	2.5-29)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用CTD No.
5.4-29	Cheung LK, Eaton A.	Age-related macular degeneration.	Pharmacotherapy 2013;33:838-55.	2.5-31)
5.4-30	Wang AL, Lukas TJ, Yuan M, Du N, Tso MO, Neufeld AH.	Autophagy and exosomes in the aged retinal pigment epithelium: possible relevance to drusen formation and age-related macular degeneration.	PLoS One 2009;4(1):e4160.	2.5-32)
5.4-31	Krohne TU, Holz FG, Kopitz J.	Apical-to-basolateral transcytosis of photoreceptor outer segments induced by lipid peroxidation products in human retinal pigment epithelial cells.	Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:553-60.	2.5-33)
5.4-32	Mullins RF, Russell SR, Anderson DH, Hageman GS.	Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense deposit disease.	FASEB J 2000;14:835-46.	2.5-34)
5.4-33	Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH.	Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration.	Exp Eye Res 2001;73:887-96.	2.5-35)
5.4-34	Bhutto I, Lutty G.	Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex.	Mol Aspects Med 2012;33:295-317.	2.5-36)
5.4-35	Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME.	Vascular endothelial growth factor in eye disease.	Prog Retin Eye Res 2008;27:331-71.	2.5-37)
5.4-36	Barben M, Samardzija M, Grimm C.	The Role of Hypoxia, Hypoxia-Inducible Factor (HIF), and VEGF in Retinal Angiomatous Proliferation.	Adv Exp Med Biol 2018;1074:177-83.	2.5-38)
5.4-37	Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, Salminen A, Kaarniranta K.	Inflammation and its role in age-related macular degeneration.	Cell Mol Life Sci 2016;73:1765-86.	2.5-39)
5.4-38	Ferrington DA, Sinha D, Kaarniranta K.	Defects in retinal pigment epithelial cell proteolysis and the pathology associated with age-related macular degeneration.	Prog Retin Eye Res 2016;51:69-89.	2.5-40)
5.4-39	Tong JP, Chan WM, Liu DT, Lai TY, Choy KW, Pang CP, et al.	Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization.	Am J Ophthalmol 2006;141:456-62.	2.5-41)
5.4-40	Pauleikhoff D, Harper CA, Marshall J, Bird AC.	Aging changes in Bruch's membrane. A histochemical and morphologic study.	Ophthalmology 1990;97:171-8.	2.5-42)
5.4-41	Hussain RM, Neiweem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA.	Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease.	Expert Opin Investig Drugs 2019;28:861-9.	2.5-43)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-42	Green WR, Enger C.	Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture.	Ophthalmology 1993;100:1519-35.	2.5-44)
5.4-43	Kaarniranta K, Tokarz P, Koskela A, Paterno J, Blasiak J.	Autophagy regulates death of retinal pigment epithelium cells in age-related macular degeneration.	Cell Biol Toxicol 2017;33:113-28.	2.5-45)
5.4-44	Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al.	The progression of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration.	Ophthalmology 2018;125:369-90.	2.5-46)
5.4-45	服部隆幸.	糖尿病黄斑浮腫．湯澤美都子編．実践黄斑疾患　第1版.	東京：日本医事新報社；2016年．238-52ページ.	2.5-47)
5.4-46	Ciulla TA, Amador AG, Zinman B.	Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies.	Diabetes Care 2003;26:2653-64.	2.5-48)
5.4-47	Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, Yu-Wai-Man P, Martin KR.	Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential.	J Diabetes Res 2019;2019:5140521.	2.5-49)
5.4-48	Johnson MW.	Etiology and treatment of macular edema.	Am J Ophthalmol 2009;147:11-21.e1.	2.5-50)
5.4-49	Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group.	Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.	Diabetes Care 2012;35:556-64.	2.5-51)
5.4-50	Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ.	The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV The long-term incidence of macular edema.	Ophthalmology 1995;102:7-16.	2.5-52)
5.4-51	Klein BE.	Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy.	Ophthalmic Epidemiol 2007;14:179-83.	2.5-53)
5.4-52	Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE.	The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes.	Ophthalmology 2009;116:497-503.	2.5-54)
5.4-53	Antonetti DA, Klein R, Gardner TW.	Diabetic retinopathy.	N Engl J Med 2012;366:1227-39.	2.5-55)
5.4-54	Bressler NM, Varma R, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al.	Underuse of the health care system by persons with diabetes mellitus and diabetic macular edema in the United States.	JAMA Ophthalmol 2014;132:168-73.	2.5-57)
5.4-55	Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al.	Guidelines on diabetic eye care: The international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings.	Ophthalmology 2018;125:1608-22.	2.5-58)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-56	Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, Sakamoto T, Murata T, Hirakata A, et al.	Management of diabetic macular edema in Japan: a review and expert opinion.	Jpn J Ophthalmol 2018;62:1-23.	2.5-59)
5.4-57	Fenwick EK, Pesudovs K, Rees G, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, et al.	The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective.	Br J Ophthalmol 2011;95:774-82.	2.5-60)
5.4-58	Wittenborn JS, Zhang X, Feagan CW, Crouse WL, Shrestha S, Kemper AR, et al; Vision Cost-Effectiveness Study Group.	The economic burden of vision loss and eye disorders among the United States population younger than 40 years.	Ophthalmology 2013;120:1728-35.	2.5-61)
5.4-59	Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S.	Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform.	Diabetes Care 1994;17:909-17.	2.5-62)
5.4-60	Miyazaki M, Kubo M, Kiyohara Y, Okubo K, Nakamura H, Fujisawa K, et al; Hisayama study.	Comparison of diagnostic methods for diabetes mellitus based on prevalence of retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study.	Diabetologia 2004;47:1411-5.	2.5-63)
5.4-61	Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H.	Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study.	Diabetes Obes Metab 2008;10:514-5.	2.5-64)
5.4-62	川崎良.	疫学　こんなに多い糖尿病網膜症（DR）!. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療　第1版.	東京：株式会社メジカルビュー社；2016年. 2-6ページ.	2.5-65)
5.4-63	Ogura Y, Shiraga F, Terasaki H, Ohji M, Ishida S, Sakamoto T, et al.	Clinical practice pattern in management of diabetic macular edema in Japan: survey results of Japanese retinal specialists.	Jpn J Ophthalmol 2017;61:43-50.	2.5-66)
5.4-64	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group.	Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1.	Arch Ophthalmol 1985;103:1796-806.	2.5-67)
5.4-65	高村佳弘.	光凝固とは?　そして注意すべきこととは?. 石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療　第1版.	東京：株式会社メジカルビュー社；2016年. 111-7ページ.	2.5-68)
5.4-66	Ohkoshi K, Yamaguchi T.	Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients.	Am J Ophthalmol 2010;149:133-9.	2.5-69)
5.4-67	Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al; RIDE and RISE Research Group.	Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE.	Ophthalmology 2013;120:2013-22.	2.5-70)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-68	Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al.	Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.	Ophthalmology 2014;121:2247-54.	2.5-71)
5.4-69	小椋祐一郎，坂本泰二，吉村長久，石橋達朗.	糖尿病黄斑浮腫を対象としたWP-0508（マキュエイド®硝子体内注用）の第II/III相試験.	あたらしい眼科 2014;31:1876-84.	2.5-72)
5.4-70	Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.	Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema.	Ophthalmology 2010;117:1064-77.e35.	2.5-73)
5.4-71	Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV.	Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction.	Ophthalmology 1992;99:753-9.	2.5-74)
5.4-72	Tachi N, Ogino N.	Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy.	Am J Ophthalmol 1996;122:258-60.	2.5-75)
5.4-73	Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG, van Hemert J, Radwan A, Cavallerano JD, et al.	Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associated with nonperfusion on ultrawide field angiography.	Ophthalmology 2015;122:2465-72.	2.5-77)
5.4-74	Relhan N, Flynn HW Jr.	The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema.	Curr Opin Ophthalmol 2017;28:205-12.	2.5-78)
5.4-75	Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.	Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema.	Arch Ophthalmol 2007;125:469-80.	2.5-79)
5.4-76	Bressler SB, Liu D, Glassman AR, Blodi BA, Castellarin AA, Jampol LM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.	Change in diabetic retinopathy through 2 years: Secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab.	JAMA Ophthalmol 2017;135:558-68.	2.5-80)
5.4-77	Krick TW, Bressler NM.	Recent clinically relevant highlights from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.	Curr Opin Ophthalmol 2018;29:199-205.	2.5-81)
5.4-78	Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al.	Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema.	Am J Ophthalmol 2006;142:961-9.	2.5-82)
5.4-79	Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW Jr, Bhavsar AR.	The evolving treatment of diabetic retinopathy.	Clin Ophthalmol 2020;14:653-78.	2.5-83)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-80	Hussain RM, Ciulla TA.	Treatment strategies for refractory diabetic macular edema: switching anti-VEGF treatments, adopting corticosteroid-based treatments, and combination therapy.	Expert Opin Biol Ther 2016;16:365-74.	2.5-84)
5.4-81	Miyamoto K, Ogura Y.	Pathogenetic potential of leukocytes in diabetic retinopathy.	Semin Ophthalmol 1999;14:233-9.	2.5-85)
5.4-82	Stitt AW, Curtis TM, Chen M, Medina RJ, McKay GJ, Jenkins A, et al.	The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy.	Prog Retin Eye Res 2016;51:156-86.	2.5-86)
5.4-83	吉田茂生.	糖尿病網膜症（DR）の分子細胞メカニズム　VEGFと炎症細胞，やさしく解説．石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療　第1版.	東京：株式会社メジカルビュー社；2016年．36-41ページ.	2.5-87)
5.4-84	Simó R, Sundstrom JM, Antonetti DA.	Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy.	Diabetes Care 2014;37:893-9.	2.5-88)
5.4-85	Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al.	Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators ir vitreoretinal diseases.	PLoS One 2009;4:e8158.	2.5-89)
5.4-86	Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al.	Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.	N Engl J Med 1994;331:1480-7.	2.5-90)
5.4-87	Kimoto K, Kubota T.	Anti-VEGF agents for ocular angiogenesis and vascular permeability.	J Ophthalmol 2012;2012:852183.	2.5-91)
5.4-88	Cheung N, Mitchell P, Wong TY.	Diabetic retinopathy.	Lancet 2010;376:124-36.	2.5-92)
5.4-89	Stitt AW, Lois N, Medina RJ, Adamson P, Curtis TM.	Advances in our understanding of diabetic retinopathy.	Clin Sci (Lond) 2013;125:1-17.	2.5-93)
5.4-90	Abcouwer SF.	Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy.	J Clin Cell Immunol 2013;Suppl 1:1–12.	2.5-94)
5.4-91	小沢洋子.	糖尿病網膜症（DR）の理解に必要な網膜の解剖・生理．石田晋編. 知っているようで知らない新しい糖尿病網膜症診療　第1版.	東京：株式会社メジカルビュー社；2016年．12-8ページ.	2.5-95)
5.4-92	石田晋.	総説59　糖尿病網膜症の分子病態と薬物治療.	日眼会誌 2014;118:607-18.	2.5-96)
5.4-93	Crane IJ, Liversidge J.	Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier.	Semin Immunopathol 2008;30:165-77.	2.5-97)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-94	Das A, McGuire PG, Rangasamy S.	Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets.	Ophthalmology 2015;122:1375-94.	2.5-98)
5.4-95	Hussain RM, Ciulla TA.	Emerging vascular endothelial growth factor antagonists to treat neovascular age-related macular degeneration.	Expert Opin Emerg Drugs 2017;22:235-46.	2.5-99)
5.4-96	Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF.	Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients: A real-world analysis of 49 485 eyes.	Ophthalmol Retina 2020;4:19-30.	2.5-100)
5.4-97	Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF.	Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States.	Ophthalmol Retina 2018;2:1179-87.	2.5-101)
5.4-98	Holekamp NM, Campbell J, Almony A, Ingraham H, Marks S, Chandwani H, et al.	Vision outcomes following anti-vascular endothelial growth factor treatment of diabetic macular edema in clinical practice.	Am J Ophthalmol 2018;191:83-91.	2.5-102)
5.4-99	大久保裕子，森隆三郎.	ラニビズマブによる加齢黄斑変性の治療.	あたらしい眼科 2015;32:1097-104.	2.5-103)
5.4-100	Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, et al; LUMIERE Study Group.	Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study.	Retina 2013;33:474-81.	2.5-104)
5.4-101	Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG.	Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany.	Acta Ophthalmol 2013;91:540-6.	2.5-105)
5.4-102	Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al.	Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration.	Br J Ophthalmol 2015;99:220-6.	2.5-106)
5.4-103	Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, et al; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group.	Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: The comparison of age-related macular degeneration treatments trials.	Ophthalmology 2016;123:1751-61.	2.5-107)
5.4-104	Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, Burton B, Hykin P, Sivaprasad S.	Caregiver burden in patients receiving ranibizumab therapy for neovascular age related macular degeneration.	PLoS One 2015;10(6):e0129361.	2.5-108)
5.4-105	Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, Hogue S, Williams Liu Z, Seibert R.	Disease burden in the treatment of age-related macular degeneration: Findings from a time-and-motion study	Am J Ophthalmol 2015;160:725-31.e1.	2.5-109)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用CTD No.
5.4-106	Varano M, Eter N, Winyard S, Wittrup-Jensen KU, Navarro R, Heraghty J.	Current barriers to treatment for wet age-related macular degeneration (wAMD): findings from the wAMD patient and caregiver survey.	Clin Ophthalmol 2015;9:2243-50.	2.5-110)
5.4-107	Vukicevic M, Heraghty J, Cummins R, Gopinath B, Mitchell P.	Caregiver perceptions about the impact of caring for patients with wet age-related macular degeneration.	Eye (Lond) 2016;30:413-21.	2.5-111)
5.4-108	Vennedey V, Danner M, Evers SM, Fauser S, Stock S, Dirksen CD, et al.	Using qualitative research to facilitate the interpretation of quantitative results from a discrete choice experiment: insights from a survey in elderly ophthalmologic patients.	Patient Prefer Adherence 2016;10:993-1002.	2.5-112)
5.4-109	Puri MC, Rossant J, Alitalo K, Bernstein A, Partanen J.	The receptor tyrosine kinase TIE is required for integrity and survival of vascular endothelial cells.	EMBO J 1995;14:5884-91.	2.5-113)
5.4-110	Asahara T, Chen D, Takahashi T, Fujikawa K, Kearney M, Magner M, et al.	Tie2 receptor ligands, angiopoietin-1 and angiopoietin-2, modulate VEGF-induced postnatal neovascularization.	Circ Res 1998;83:233-40.	2.5-114)
5.4-111	Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K.	Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system.	Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:165-77.	2.5-115)
5.4-112	Nambu H, Nambu R, Oshima Y, Hackett SF, Okoye G, Wiegand S, et al.	Angiopoietin 1 inhibits ocular neovascularization and breakdown of the blood-retinal barrier.	Gene Ther 2004;11:865-73.	2.5-116)
5.4-113	Nambu H, Umeda N, Kachi S, Oshima Y, Akiyama H, Nambu R, et al.	Angiopoietin 1 prevents retinal detachment in an aggressive model of proliferative retinopathy, but has no effect on established neovascularization.	J Cell Physiol 2005;204:227-35.	2.5-117)
5.4-114	Lee J, Park DY, Park DY, Park I, Chang W, Nakaoka Y, et al.	Angiopoietin-1 suppresses choroidal neovascularization and vascular leakage.	Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:2191-9.	2.5-118)
5.4-115	Hammes HP, Feng Y, Pfister F, Brownlee M.	Diabetic retinopathy: targeting vasoregression.	Diabetes 2011;60:9-16.	2.5-119)
5.4-116	Fiedler U, Krissl T, Koidl S, Weiss C, Koblizek T, Deutsch U, et al.	Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats.	J Biol Chem 2003;278:1721-7.	2.5-120)
5.4-117	Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J.	Vascular-specific growth factors and blood vessel formation.	Nature 2000;407:242-8.	2.5-121)

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表　題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
5.4-118	Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R, Barathi VA, Cheung CM, Bo Tun SB, et al.	Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases.	EMBO Mol Med 2016;8:1265-88.	2.5-122)
5.4-119	Ng DS, Yip YW, Bakthavatsalam M, Chen LJ, Ng TK, Lai TY, et al.	Elevated angiopoietin 2 in aqueous of patients with neovascular age related macular degeneration correlates with disease severity at presentation.	Sci Rep 2017;7:45081.	2.5-123)
5.4-120	Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al.	Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy.	Am J Ophthalmol 2005;139:476-81.	2.5-124)
5.4-121	Dirks NL, Meibohm B.	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.	2.7.2-1)
5.4-122	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH.	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.	2.7.2-2)
5.4-123	Beal SL.	Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit.	J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001;28:481-504.	2.7.2-3)
5.4-124	Hutton-Smith LA, Gaffney EA, Byrne HM, Maini PK, Schwab D, Mazer NA.	A mechanistic model of the intravitreal pharmacokinetics of large molecules and the pharmacodynamic suppression of ocular vascular endothelial growth factor levels by ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration.	Mol Pharm 2016;13:2941-50.	2.7.2-4)
5.4-125	Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al.	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	AAPS J 2014;16:658-73.	2.7.2-5)
5.4-126	Mehrotra DV, Railkar R.	Minimum risk weights for comparing treatments in stratified binomial trials.	Stat Med 2000;19:811-25.	2.7.3-1)
5.4-127	Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M.	A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures.	Stat Med 2009;28:586-604.	2.7.3-2)
5.4-128	Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K.	Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests.	Biom J 2011;53:894-913.	2.7.3-3)

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）	品質に関する文書			
	3.2.P			製剤
		3.2.P.4		添加剤の管理
			3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)
			3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション
			3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性
	3.2.R			各極の要求資料
	3.3			参考文献
第4部（モジュール4）	非臨床試験報告書			
	4.2.1			薬理試験
		4.2.1.2		副次的薬理試験
		4.2.1.3		安全性薬理試験
		4.2.1.4		薬力学的薬物相互作用試験
	4.2.2			薬物動態試験
		4.2.2.3		分布
		4.2.2.4		代謝
		4.2.2.5		排泄
		4.2.2.6		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
		4.2.2.7		その他の薬物動態試験
	4.2.3			毒性試験
		4.2.3.1		単回投与毒性試験
		4.2.3.3		遺伝毒性試験
		4.2.3.4		がん原性試験
		4.2.3.6		局所刺激性試験
		4.2.3.7		その他の毒性試験
			4.2.3.7.1	抗原性試験
			4.2.3.7.2	免疫毒性試験
			4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
			4.2.3.7.4	依存性試験
			4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
			4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
第5部（モジュール5）	臨床試験報告書			
	5.3			臨床試験報告書
		5.3.1		生物薬剤学試験報告書
			5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
			5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
			5.3.1.3	*In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書
		5.3.2		ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
			5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
			5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
			5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
		5.3.3		臨床薬物動態（PK）試験報告書
			5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
			5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
			5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
		5.3.4		臨床薬力学（PD）試験報告書
			5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
			5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK　PD試験報告書
		5.3.5		有効性及び安全性試験報告書
			5.3.5.2	非対照試験報告書
			5.3.5.4	その他の試験報告書
		5.3.6		市販後の使用経験に関する報告書