

審査報告書

令和6年2月5日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
[一般名] ファリシマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年4月27日
[剤形・含量] 1バイアル（0.24 mL）中にファリシマブ（遺伝子組換え）28.8 mg を含有する水性注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性

糖尿病黄斑浮腫

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

（下線部追加）

[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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和5年11月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
[一般名] ファリシマブ(遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年4月27日
[剤形・含量] 1バイアル(0.24 mL)中にファリシマブ(遺伝子組換え) 28.8 mgを含有する水性注射液

[申請時の効能・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
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(下線部追加)

[申請時の用法・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6.0 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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略3

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、スイスの F. Hoffmann-La Roche 社で創製された、VEGF-A 及び Ang-2 に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であるファリシマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする硝子体内注射剤である。本邦において、本剤は 2022 年 3 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」を効能・効果として承認されている。

網膜静脈閉塞症（RVO）は血栓形成により網膜静脈系が閉塞することで、網膜出血、網膜浮腫、網膜虚血等を呈する疾患であり、閉塞部位により網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）と網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に大別される。BRVO 及び CRVO はそれぞれ網膜内の静脈分枝の閉塞及び視神経内の網膜中心静脈の閉塞により、いずれも閉塞部位の上流（末梢側）の静脈圧が上昇し、静脈又は毛細血管から血漿及び血球成分が血管外に漏出した結果、網膜出血、網膜浮腫、網膜虚血等が生じる疾患である。CRVO の病型の一つとされる半側網膜静脈閉塞症（HRVO）は 2 本に分岐した網膜中心静脈の片方閉塞により、CRVO と同様の所見が網膜の上下いずれかの象限に限局して認められる。いずれの疾患も網膜浮腫が黄斑にまで及ぶ黄斑浮腫を生じると視力低下が認められ、高度な網膜虚血を伴う場合は、新生血管の伸長により視力予後がさらに悪化する可能性がある（Eye (Lond) 2022; 36: 909-12）。RVO に伴う黄斑浮腫の進展には VEGF-A 及び Ang-2 が関与することが示唆されており（Retina 2021; 41: 1-19）、本剤は VEGF-A 及び Ang-2 の生物活性を阻害することで、RVO に伴う黄斑浮腫を改善することが期待され開発が行われた。

本邦では、20 年 月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内外の臨床試験成績により RVO に伴う黄斑浮腫に対する有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認事項一部変更申請を行った。

海外では、RVO に伴う黄斑浮腫の適応症について、本剤は米国で 2023 年 10 月に承認され、2023 年 10 月現在、欧州では審査中である（20 年 月に承認申請）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、RVO 患者では眼内 VEGF-A 濃度及び眼内 Ang-2 濃度が高値であることが報告されており（Am J Ophthalmol 2011; 152: 298-303、EMBO Mol Med 2016; 8: 1265-88）、RVO を含む網膜血管疾患では血管新生、血管漏出等に VEGF-A 及び Ang-2 が関与していると考えられているため（Retina 2021; 41: 1-19）、本薬の抗 VEGF-A 活性及び抗 Ang-2 活性に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト生体試料中の本薬濃度は ELISA を用いて測定され、房水中及び血漿中の本薬濃度の定量下限はそれぞれ 0.00781 µg/mL 及び 0.0008 µg/mL であった。また、房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は ELISA を用いて測定され、遊離 Ang-2 濃度の定量下限は 4.04 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度の定量下限は 1.46 pg/mL であった。血漿中の ADA は ELISA を用いて測定され、定量下限は 1.04 ng/mL であった。

なお、本剤の臨床試験では、市販予定製剤が使用された。また、特に断りのない限り、本剤の用量はファリシマブ（遺伝子組換え）としての用量を示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 BRVO 患者を対象とした国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-3：GR41984 試験）

BRVO 患者¹⁾を対象に、本剤 6 mg を 20 週時まで Q4W、以降は 24 週時から Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W で反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、それぞれ表 1 及び表 2 のとおりであった（試験計画等については 7.1 参照）。

表 1 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の本薬濃度（GR41984 試験）

1 週時	4 週時	24 週時		56 週時		
		4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}
43.2 ± 24.8 36.7 (2.24, 88.6) 19 (0)	6.08 ± 5.36 5.45 (0.11, 18.4) 20 (0)	6.29 ± 7.36 3.90 (0.0039, 26.6) 18 (1)	0.0039 ^{b)} 1 (1)	2.77 ± 2.45 3.68 (0.0039, 4.64) 3 (1)	0.0039, 0.011 ^{b)} 2 (1)	0.018 ± 0.040 0.0039 (0.0039, 0.138) 11 (8)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（範囲）、下段：評価例数（BLQ の例数）、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値（0.0039 µg/mL）で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 個別値

表 2 本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中の本薬濃度（GR41984 試験）

1 週時	4 週時	24 週時		
		4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}
0.165 ± 0.075 0.170 (0.0214, 0.355) 48 (0)	0.0215 ± 0.0160 0.0174 (0.0004, 0.090) 264 (5)	0.0228 ± 0.0180 0.0178 (0.0004, 0.098) 237 (5)	0.0022 ± 0.0022 0.0014 (0.0004, 0.0065) 9 (3)	0.0004 ^{b)} 1 (1)

72 週時				
4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}	16 週超 ^{a)}
0.0173 ± 0.0112 0.0158 (0.0004, 0.0521) 91 (2)	0.0022 ± 0.0030 0.0007 (0.0004, 0.0114) 26 (13)	0.0004 ^{b)} 12 (12)	0.0005 ± 0.0002 0.0004 (0.0004, 0.0023) 90 (85)	0.0004 ^{b)} 4 (4)

単位：µg/mL、上段：平均値±標準偏差、中段：中央値（範囲）、下段：評価例数（BLQ の例数）、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値（0.0004 µg/mL）で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 個別値又は全例 BLQ

また、本剤群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 3 のとおりであった。

1) 房水中本薬濃度は房水試料の採取に係る同意が得られた被験者でのみ測定された。

表3 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度 (GR41984 試験)

測定対象	ベース ライン	1 週時	4 週時	24 週時		56 週時		
				4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}
遊離 Ang-2	15.7 ± 11.3	4.81 ± 3.63	3.20 ± 4.48	15.8 ± 50.4	4.44 ^{b)}	2.02 ^{c)}	2.02 ^{c)}	6.33 ± 4.35
	12.6 (2.02, 47.3) 20 (2)	4.17 (2.02, 14.1) 17 (8)	2.02 (2.02, 21.9) 20 (18)	2.02 (2.02, 191) 14 (12)	1 (0)	5 (5)	2 (2)	6.11 (2.02, 14.2) 11 (4)
遊離 VEGF-A	125 ± 93.0	2.13 ± 1.21	16.7 ± 18.4	16.0 ± 33.2	36.7 ^{b)}	36.8 ± 59.6	57.9, 102 ^{b)}	110 ± 94.1
	94.2 (43.3, 399) 21 (0)	2.23 (0.73, 5.41) 16 (4)	5.93 (1.92, 66.0) 20 (0)	4.72 (0.73, 136) 16 (1)	1 (0)	10.7 (4.29, 143) 5 (0)	2 (0)	86.6 (35.4, 358) 11 (0)

単位: pg/mL、上段: 平均値±標準偏差、中段: 中央値 (範囲)、下段: 評価例数 (BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (遊離 Ang-2 濃度: 2.02 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度: 0.73 pg/mL) で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 個別値、c) 全例 BLQ

なお、パート 1 及びパート 2 で本剤が投与された被験者のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 1.1% (3/274 例) であり、72 週時までに Treatment-emergent ADA 陽性²⁾と判定された被験者は 10.6% (29/274 例) であった。また、パート 1 で AFL が投与され、パート 2 で本剤が投与された被験者のうち、本剤投与前において ADA 陽性と判定された被験者は 1.5% (4/266 例) であり、72 週時までに Treatment-emergent ADA 陽性と判定された被験者は 6.1% (16/262 例) であった。

6.2.2 CRVO 患者を対象とした国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4 : GR41986 試験)

CRVO 患者¹⁾を対象に、本剤 6 mg を 20 週時まで Q4W、以降は 24 週時から Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W で反復硝子体内投与したときの房水中及び血漿中の本薬濃度は、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりであった (試験計画等については 7.2 参照)。

表4 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の本薬濃度 (GR41986 試験)

1 週時	4 週時	24 週時		
		4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}
57.6 ± 44.3 58.8 (0.598, 163) 30 (0)	9.21 ± 10.1 4.86 (0.0352, 38.3) 30 (0)	8.68 ± 10.1 6.75 (0.0665, 49.7) 29 (0)	9.99 ^{b)} 1 (0)	0.0039 ^{b)} 1 (1)

56 週時			
4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}
7.22 ± 9.78 4.29 (0.0039, 28.5) 7 (1)	0.0641 ± 0.113 0.0092 (0.0039, 0.234) 4 (2)	0.122, 0.274 ^{b)} 2 (0)	0.0093 ± 0.0114 0.0039 (0.0039, 0.0400) 13 (10)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、中段: 中央値 (範囲)、下段: 評価例数 (BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (0.0039 µg/mL) で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 個別値

- 2) ADA の発現状況を次の 4 つに分類し、Treatment-induced ADA 又は Treatment-boosted ADA を Treatment-emergent ADA として集計された。なお、ADA の中和活性は評価されていない。
- ADA negative: ベースライン時に ADA 陰性であり、本剤投与後のすべての検体が陰性を示した場合
 - Treatment-unaffected ADA: ベースライン時から ADA 陽性であったが、本剤投与後に採取されたいずれの検体もベースライン時と比較して ADA 抗体価が 4 倍以上とならなかった場合
 - Treatment-induced ADA: ベースライン時に ADA 陰性であったが、本剤投与後に ADA 反応が確認された場合
 - Treatment-boosted ADA: ベースライン時から ADA 陽性であったが、本剤投与後に採取された 1 つ以上の検体中の ADA 抗体価がベースライン抗体価の 4 倍以上となった場合

表5 本剤を反復硝子体内投与したときの血漿中の本薬濃度 (GR41986 試験)

1 週時	4 週時	24 週時			
		4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}
0.166 ± 0.0889 0.153 (0.0057, 0.414) 61 (0)	0.0222 ± 0.0176 0.0194 (0.0004, 0.166) 345 (4)	0.0269 ± 0.0216 0.024 (0.0004, 0.137) 304 (20)	0.0067 ± 0.0094 0.0013 (0.0004, 0.0230) 11 (3)	0.0004 ^{b)} 4(4)	0.0004 ^{b)} 1 (1)

72 週時				
4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}	16 週超 ^{a)}
0.0177 ± 0.0167 0.0138 (0.0004, 0.105) 126 (15)	0.0028 ± 0.0042 0.0011 (0.0004, 0.0195) 47 (19)	0.0013 ± 0.0022 0.0004 (0.0004, 0.0094) 18 (13)	0.0005 ± 0.0004 0.0004 (0.0004, 0.0042) 77 (72)	0.0006 ± 0.0008 0.0004 (0.0004, 0.0031) 12 (11)

単位: µg/mL、上段: 平均値±標準偏差、中段: 中央値 (範囲)、下段: 評価例数 (BLQ の例数)、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (0.0004 µg/mL) で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 個別値又は全例 BLQ

また、本剤群における房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度は、表 6 のとおりであった。

表 6 本剤を反復硝子体内投与したときの房水中の遊離 Ang-2 濃度及び遊離 VEGF-A 濃度 (GR41986 試験)

測定対象	ベースライン	1 週時	4 週時	24 週時			56 週時			
				4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	4 週 ^{a)}	8 週 ^{a)}	12 週 ^{a)}	16 週 ^{a)}
遊離 Ang-2	39.3 ± 37.6 28.4 (2.02, 119) 29 (4)	2.70 ± 2.03 2.02 (2.02, 10.5) 27 (24)	3.72 ± 3.46 2.02 (2.02, 15.7) 27 (19)	2.62 ± 1.29 2.02 (2.02, 6.15) 15 (12)	2.02 ^{b)} 1 (1)	23.2 ^{c)} 1 (0)	2.02 ^{b)} 1 (1)	6.71 ± 8.13 2.02 (2.02, 16.1) 3 (2)	—	5.68 ± 5.40 2.02 (2.02 14.0) 5 (3)
遊離 VEGF-A	239 ± 463 103 (12.1, 2540) 30 (0)	2.27 ± 1.85 1.86 (0.73, 6.85) 31 (11)	72.4 ± 212 5.90 (2.33, 1050) 30 (0)	36.9 ± 97.2 5.77 (0.73, 440) 28 (2)	6.68 ^{c)} 1 (0)	77.3 ^{c)} 1 (0)	18.2 ± 14.9 13.5 (6.23, 46.2) 6 (0)	190 ± 155 179 (53.3, 351) 4 (0)	67.3, 201 ^{c)} 2 (0)	163 ± 213 88.9 (37.8, 828) 13 (0)

単位: pg/mL、上段: 平均値±標準偏差、中段: 中央値 (範囲)、下段: 評価例数 (BLQ の例数)、—: データなし、BLQ のデータは定量下限値の 1/2 の値 (遊離 Ang-2 濃度: 2.02 pg/mL、遊離 VEGF-A 濃度: 0.73 pg/mL) で補完された

a) 直近の投与からの経過週数、b) 全例 BLQ、c) 個別値

なお、パート 1 及びパート 2 で本剤が投与された被験者のうち、ベースラインにおいて ADA 陽性と判定された被験者は 1.1% (4/361 例) であり、72 週時までに Treatment-emergent ADA 陽性²⁾と判定された被験者は 16.5% (60/364 例) であった。また、パート 1 で AFL が投与され、パート 2 で本剤が投与された被験者のうち、本剤投与前において ADA 陽性と判定された被験者は 1.5% (5/342 例) であり、72 週時までに Treatment-emergent ADA 陽性と判定された被験者は 6.2% (21/341 例) であった。

6.2.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

既存の母集団薬物動態モデル (令和 4 年 2 月 1 日付け「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」審査報告書) の構築に用いた各臨床試験並びに GR41984 試験及び GR41986 試験から得られた房水中本薬濃度データ (365 例、計 1841 測定点) 及び血漿中本薬濃度データ (2973 例、計 13387 測定点) を用いて、母集団解析が実施された。本薬の薬物動態は、硝子体、房水及び血漿コンパートメントからなる 3-コンパートメントモデルで記述された。本薬の薬物動態パラメータに対する共変量として、既存のモデルと同様、硝子体からの消失速度定数 (k_{VH}) に対する年齢及び ADA の影響、房水からの消失速度定数 (k_{AH}) に対する製剤の影響、血漿コンパートメントにおける分布容積 (V_c) に対する体重の影響、並びにクリアランス (CL) に対する体重、性別及び製剤の影響を組み込んだ上で、さらなる共変量 (RVO の種類) の探索が行われた結果、RVO の種類は共変量として特定されなかった。なお、当該解析において、本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子として疾患 (nAMD、DME 又は RVO) は特定されなかった。

最終モデルを用いて、RVO 患者に本剤 6 mg を Q4W で反復硝子体内投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータを推定した結果は表 7 のとおりであった。

表7 母集団薬物動態モデルに基づく本薬の薬物動態パラメータの推定値

	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{ss} (µg·day/mL)	C _{trough,ss} (µg/mL)
硝子体内	717	1430 [1340, 1710]	0 [0, 0]	13900 [7490, 24800]	98.1 [9.35-383]
房水中	717	143 [98.6, 206]	0.308 [0.203, 0.392]	1420 [903, 1780]	9.81 [1.45, 25.8]
血漿中	717	0.24[0.141, 0.404]	1.73 [1.21, 4.39]	2.72 [1.8, 4.11]	0.0202 [0.00377, 0.0602]

中央値 [95%予測区間]、C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC_{ss}：定常状態の濃度-時間曲線下面積、C_{trough,ss}：定常状態ト
ラフ濃度

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤を RVO 患者に硝子体内投与したときの薬物動態について、本剤を nAMD 患者及び DME 患者に硝子体内投与したときと比較して明らかに異なる傾向は認められておらず、本剤の薬物動態に関して新たな問題点は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 8 に示す国際共同試験 2 試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。

表 8 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	割付例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	GR41984 試験 5.3.5.1-1 5.3.5.1-3	III	BRVO 患者	553	<パート 1> 本剤 6 mg 又は AFL 2 mg を 20 週時まで Q4W で硝子体内投与	有効性 安全性 薬物動態 薬力学
		GR41986 試験 5.3.5.1-2 5.3.5.1-4		CRVO 患者 ^{a)}	729	<パート 2> 本剤 6 mg を 24 週時から 68 週時まで Q4W～Q16W の範囲で硝子体内投与	

a) HRVO 患者を含む。

7.1 BRVO 患者を対象とした国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1、5.3.5.1-3 : GR41984 試験<2021 年 3 月～2023 年 6 月)

BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者³⁾ (目標症例数 570 例⁴⁾、各群 285 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態/薬力学を検討するため、AFL を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む 22 の国又は地域⁵⁾ で実施された (薬物動態/薬力学の試験成績については 6.2.1 参照)。すべての登録被験者が 24 週時又は中止時の評価を完了した時点で主要解析が実施され、すべての登録被験者が 72 週時又は中止時の評価を完了した時点で最終解析が実施された。

本試験はパート 1 及びパート 2 から構成された。

3) 主に次の条件を満たす 18 歳以上の BRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者が対象とされた。

①試験眼において、スクリーニング来院前 4 カ月以内に BRVO に伴う黄斑浮腫と診断され、SD-OCT (又は SS-OCT) 画像に基づき中央読影機関により確認された中心窩を含む黄斑浮腫を有する。

②試験眼における Day 1 に開始距離 4 m で評価する ETDRS 視力表を用いて測定された BCVA が 19～73 文字である。

③試験眼におけるスクリーニング時の CST が Spectralis SD-OCT で 325 µm 以上、又は Cirrus SD-OCT 若しくは Topcon SD-OCT で 315 µm 以上である。

4) 非劣性の検証仮説の下で、主要評価項目である 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、群間差を 0 文字、標準偏差を 13 文字、脱落率を 10% と仮定して、非劣性マージンを -4 文字、第一種の過誤確率を片側 2.5%、検出力を 90% 以上として、2 標本 t 検定を用いる場合の目標症例数は各群 285 例と設定された。

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

用法・用量について、被験者を本剤群と AFL 群に 1 : 1 の比で無作為に割り付けた⁶⁾後、パート 1 では二重遮蔽下⁷⁾で、本剤群では本剤 6 mg を 20 週時まで Q4W で計 6 回試験眼に硝子体内投与し、AFL 群では AFL 2 mg を 20 週時まで Q4W で計 6 回試験眼に硝子体内投与するとされた。パート 2 では二重遮蔽下⁷⁾で、いずれの群でも CST が閾値 (Spectralis SD-OCT で 325 μ m 未満、又は Cirrus SD-OCT 若しくは Topcon SD-OCT で 315 μ m 未満) を達成するまで本剤 6 mg を Q4W で試験眼に硝子体投与し、CST が閾値を達成した後は、治験薬投与来院時の CST 及び BCVA の結果により表 9 に示す投与間隔の調節方法に従い Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W で適宜調節しながら試験眼に硝子体内投与するとされた。

なお、投与間隔が延長された以降に投与間隔の短縮基準に合致し投与間隔が短縮された被験者は、Q4W まで短縮された被験者を除き、再度の投与間隔の延長はできないとされた。また、投与間隔が延長された以降に Q4W まで短縮された被験者については、短縮前の最長の投与間隔よりも 4 週間短い投与間隔を超えた投与間隔に延長することはできないとされた。

表 9 投与間隔の調節方法 (GR41984 試験及び GR41986 試験)

		Reference CST ^{b)} に対する CST の変化率				
		10%超の減少	10%以下の減少	10%以下の増加	10%超 20%以下の増加	20%超の増加
Reference BCVA ^{a)} に対する BCVA の変化量	増加又は 5 文字未満の減少	維持	4 週間延長		維持	4 週間短縮
	5 文字以上 10 文字未満の減少				4 週間短縮	
	10 文字以上の減少		4 週間短縮		Q4W に短縮	

a) 過去の治験薬投与来院日に得られた BCVA の 3 つの最高値の平均値

b) 20 週時以降に CST の閾値を最初に達成したときの CST とされた。ただし、2 回連続した治験薬投与来院日の CST が過去の reference CST から 10%を超えて減少し、かつその減少幅が 30 μ m 以内の場合、2 回目の来院で得られた CST が新たな reference CST とされた。

無作為化された 553 例 (本剤群 276 例、AFL 群 277 例、以下同順) のうち 3 例⁸⁾ (0 例、3 例) を除く 550 例 (276 例、274 例) に治験薬が投与された。無作為化された 553 例が ITT 集団とされ有効性の主たる解析対象集団とされた。治験薬が投与された 550 例が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、24 週時までの試験治療中止例は 12 例 (9 例、3 例) であり、中止理由は追跡不能 7 例 (5 例、2 例)、同意撤回 3 例 (2 例、1 例)、有害事象 1 例 (1 例、0 例)、死亡 1 例 (1 例、0 例) であった。72 週時までの試験治療中止例は 60 例 (32 例、28 例) であり、主な中止理由は同意撤回 25 例 (14 例、11 例)、追跡不能 16 例 (10 例、6 例) であった。

主要評価項目とされた ETDRS 視力表を用いて測定された 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量⁹⁾の結果は表 10 のとおりであり、その調整済み平均値の群間差 [95.03%CI]¹⁰⁾は -0.6 [-2.2, 1.1] 文字であり、95.03%CI の下限値は非劣性マージンである -4 文字を上回ったことから、本剤群の AFL 群に対する非劣性が検証された。72 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。

- 6) ベースラインの BCVA (GR41984 試験 : 55 文字以上 / 54 文字以下、GR41986 試験 : 55 文字以上 / 35 文字以上 54 文字以下 / 34 文字以下) 及び地域 (米国及びカナダ / アジア / その他の地域) を因子とする層別割付が実施された。
- 7) 遮蔽性を維持するために、治験担当医師等を遮蔽担当者而非遮蔽担当者に分けた上で、投与前の検査、視力検査を含む有効性の評価及び有害事象の因果関係評価は遮蔽下で、治験薬の注射及び投与後の安全性評価は非遮蔽下で実施されるとともに、治験薬を注射しない来院時には偽注射 (注射針を装着していないシリンジの先を麻酔した眼球に押し付ける。) が実施された。
- 8) 治験実施計画書逸脱 2 例、双方向ウェブ応答システムへの BCVA の誤登録 1 例
- 9) 主要評価項目の主要解析における 24 週時までの中間事象の取扱いについては次のとおりとされた。
 - ・ 有害事象又は有効性欠如による試験治療の早期中止、及び併用禁止療法の試験眼への使用を中間事象とし、これらの中間事象の取扱いには治療方針ストラテジーを適用し、発現以降のデータも解析に用いる計画とされた。
- 10) 試験期間中に非盲検下で独立データモニタリング委員会による安全性評価を 3 回実施することを考慮し、有意水準を片側 0.02485 とされた。

表 10 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (GR41984 試験、ITT 集団、MMRM)

投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	24 週時の BCVA の ベースラインからの変化量 ^{b),c)}	群間差 [95.03%CI] ^{c),d)}
本剤群	57.5 ± 13.0 (276)	16.9 [15.7, 18.1]	-0.6 [-2.2, 1.1]
AFL 群	57.6 ± 12.2 (277)	17.5 [16.3, 18.6]	

- a) 平均値±標準偏差 (評価例数)、b) 調整済み平均値 [95.03%CI]
 c) 投与群、時点、時点と投与群の交互作用、共変量としてベースラインの BCVA (連続量)、層別割付因子 (ベースラインの BCVA (55 文字以上/54 文字以下)、地域 (米国及びカナダ/アジア/その他の地域)) を含む MMRM (被験者内共分散構造: 無構造) による解析
 d) 本剤群-AFL 群、有意水準として片側 0.02485 が用いられた。

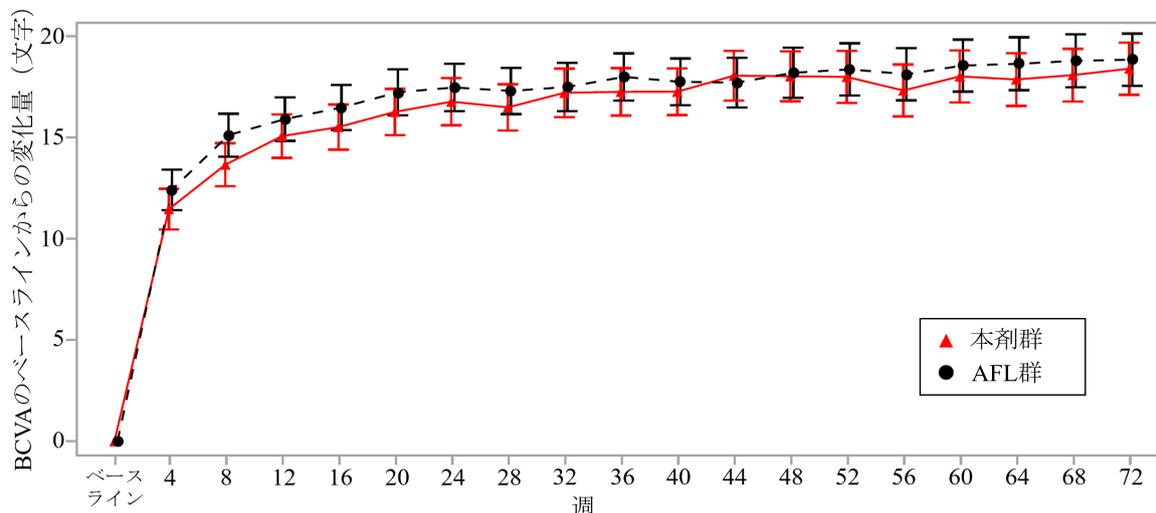


図 1 72 週時までのベースラインからの BCVA の変化量の推移 (GR41984 試験、主要解析と同様の解析手法に基づく調整済み平均値±95.03%CI、ITT 集団、MMRM)

パート 1 における有害事象¹¹⁾は、試験眼では本剤群 16.3% (45/276 例)、AFL 群 20.4% (56/274 例) に認められ、眼以外では本剤群 32.6% (90/276 例)、AFL 群 35.4% (97/274 例) に認められた。死亡は本剤群 1 例 (脳血管発作) に認められたが、治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR41984 試験 パート 1、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況		内訳
本剤群	試験眼	1.1% (3/276 例)	網膜虚血 2 例、網膜静脈閉塞 1 例
	眼以外	2.9% (8/276 例)	脳梗塞 3 例 (2 例)、2 型糖尿病、硬膜下血腫、急性胆嚢炎 [1 例]、心筋梗塞、子宮頸管ポリープ・子宮ポリープ各 1 例
AFL 群	試験眼	0.7% (2/274 例)	硝子体出血、網膜静脈閉塞各 1 例
	眼以外	5.8% (16/274 例)	転倒、狭心症、胃腸炎、膵癌、血圧上昇、肩関節形成・腰椎骨折、急性心筋梗塞・心房細動、急性心筋梗塞・冠動脈疾患 (1 例・1 例)、多発性硬化症、頸動脈狭窄、COVID-19・急性呼吸不全・COVID-19 肺炎・慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、冠動脈疾患、脳血管発作、尿生殖器脱、冠動脈硬化症 (1 例) 各 1 例

発現状況：発現割合 (発現例数/評価例数)、内訳：発現例数 (うち治験薬との因果関係ありとされた例数) [日本人被験者]

パート 1 における治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、試験眼では本剤群 0.4% (1/276 例)、AFL 群 0.7% (2/274 例) に認められ、各事象は、眼圧上昇 (本剤群 1 例、AFL 群 0 例、以下同順)、流涙増加 (0 例、1 例)、強膜炎 (0 例、1 例) であった。眼以外では本剤群 0.7% (2/276 例)、AFL 群 0.7% (2/274 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、脳梗塞 (2 例、0 例) であった。

11) パート 1 における有害事象は、24 週時来院前までのデータに基づき集計された。

全期間（パート1及びパート2）における本剤投与例での有害事象¹²⁾は、試験眼では33.3%（181/543例）に認められ、眼以外では54.1%（294/543例）に認められた。死亡は4例（脳血管発作、心筋梗塞、冠動脈疾患、死亡各1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表12のとおりであった。

表12 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況（GR41984試験、全期間^{a)}、安全性解析対象集団）

発現状況		内訳
試験眼	1.8% (10/543例)	網膜虚血4例、黄斑虚血、黄斑浮腫、白内障、網膜血管新生、網膜静脈閉塞、裂孔原性網膜剥離・牽引性網膜剥離各1例
眼以外	9.6% (52/543例)	脳梗塞（2例）、股関節部骨折、硬膜下血腫各2例、2型糖尿病、COVID-19、うっ血性心不全、胃出血、医療機器機能不良、遠隔転移を伴う前立腺癌、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、機能的胃腸障害、急性心筋梗塞、急性腎障害・虚血性脳卒中、急性胆嚢炎〔1例〕、急性肺水腫・慢性閉塞性肺疾患・腸敗血症、急性膵炎、虚血性脳卒中、胸骨骨折、血管ステント狭窄、血尿、高血圧性脳症・椎間板突出・疼痛・変形性脊椎症・椎骨動脈形成不全、再発乳癌、子宮頸管ポリープ・子宮ポリープ、消化管感染・腎腫瘍、心筋梗塞、心不全・肺塞栓症、心房細動、腎盂腎炎〔1例〕、多発性硬化症、帯状疱疹、大腿骨骨折、大腸炎・心筋梗塞、第3度熱傷、頭位性回転性めまい、頭蓋内動脈瘤、乳癌、脳血管発作、脳血管発作・心筋梗塞、脳血腫、脳血栓症（1例）、脳梗塞・胃腸炎（1例・0例）、敗血症、皮膚潰瘍、不安定狭心症、不安定狭心症・脳梗塞・コントロール不良の糖尿病・椎間板突出・坐骨神経痛、粉碎骨折・尺骨骨折、変形性関節症、慢性腎臓病、隣生生物各1例

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）、内訳：発現例数（うち治験薬との因果関係ありとされた例数）〔日本人被験者〕

a) 本剤群及びAFL群（AFL投与期間のデータを除く。）のデータ

全期間（パート1及びパート2）における本剤投与例での治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、試験眼では2.8%（15/543例）に認められ、眼以外では1.7%（9/543例）に認められ、2例以上に認められた事象は、眼圧上昇（9例）、硝子体浮遊物（3例）、脳梗塞（3例）、網膜上膜（2例）、霧視（2例）であった。

7.2 CRVO患者を対象とした国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-4：GR41986試験＜2021年3月～2023年7月）

CRVO（HRVOを含む。）に伴う黄斑浮腫患者¹³⁾（目標症例数750例¹⁴⁾、本剤群375例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態／薬力学を検討するため、AFLを対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が日本を含む22の国又は地域⁵⁾で実施された（薬物動態／薬力学の試験成績については6.2.2参照）。すべての登録被験者が52週時又は中止時の評価を完了した時点で追加解析が実施され、すべての登録被験者が72週時又は中止時の評価を完了した時点で最終解析が実施された。

本試験の構成及び用法・用量はGR41984試験と同一とされた（7.1参照）。

無作為化された729例（本剤群366例、AFL群363例、以下同順）のうち3例¹⁵⁾（1例、2例）を除く726例（365例、361例）に治験薬が投与された。無作為化された729例がITT集団とされ有効性の主たる解析対象集団とされた。治験薬が投与された726例が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、24週時までの試験治療中止例は26例（11例、15例）であり、主な中止理由は同意撤回9例（3例、6例）、有害事象4例（2例、2例）、追跡不能4例（0例、4例）、死亡3例（1例、

12) 全期間における本剤投与例での有害事象は、本剤投与例（本剤を少なくとも1回投与した被験者）における72週時（又は中止時来院）までのデータ（AFL投与期間のデータを除く。）に基づき集計された。

13) 主に次の条件を満たす18歳以上のCRVO（HRVOを含む。）に伴う黄斑浮腫患者が対象とされた。

①試験眼において、スクリーニング来院前4カ月以内にCRVO（HRVOを含む。）に伴う黄斑浮腫と診断され、SD-OCT（又はSS-OCT）画像に基づき中央読影機関により確認された中心窩を含む黄斑浮腫を有する。

②試験眼におけるDay1に開始距離4mで評価するETDRS視力表を用いた測定によるBCVAが19～73文字である。

③試験眼におけるスクリーニング時のCSTがSpectralis SD-OCTで325µm以上、又はCirrus SD-OCT若しくはTopcon SD-OCTで315µm以上である。

14) 非劣性の検証仮説の下で、主要評価項目である24週時のBCVAのベースラインからの変化量について、群間差を0文字、標準偏差を15文字、脱落率を10%と仮定して、非劣性マージンを-4文字、第一種の過誤確率を片側2.5%、検出力を90%以上として、2標本t検定を用いる場合の目標症例数は各群375例と設定した。

15) その他（Day1におけるBCVAスコアが85文字）、医師判断、治験実施計画書逸脱各1例

2例)、医師判断3例(2例、1例)であった。72週時までの試験治療中止例は78例(36例、42例)であり、主な中止理由は同意撤回26例(11例、15例)、有害事象18例(8例、10例)、追跡不能13例(3例、10例)であった。

主要評価項目とされた ETDRS 視力表を用いて測定された 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量⁹⁾の結果は表 13 のとおりであり、その調整済み平均値の群間差 [95.03%CI]¹⁰⁾は-0.4 [-2.5, 1.6] 文字であり、95.03%CI の下限値は非劣性マージンである-4 文字を上回ったことから、本剤群の AFL 群に対する非劣性が検証された。72 週時までの BCVA のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 13 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (GR41986 試験、ITT 集団、MMRM)

投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	24 週時の BCVA の ベースラインからの変化量 ^{b),c)}	群間差 [95.03%CI] ^{c),d)}
本剤群	50.3 ± 16.3 (366)	16.9 [15.4, 18.3]	-0.4 [-2.5, 1.6]
AFL 群	50.7 ± 16.3 (363)	17.3 [15.9, 18.8]	

- a) 平均値±標準偏差 (評価例数)、b) 調整済み平均値 [95.03%CI]
c) 投与群、時点、時点と投与群の交互作用、ベースラインの BCVA (連続量)、共変量として層別割付因子 (ベースラインの BCVA (55 文字以上/35 文字以上 54 文字以下/34 文字以下)、地域 (米国及びカナダ/アジア/その他の地域)) を含む MMRM (被験者内共分散構造: 無構造) による解析。
d) 本剤群-AFL 群、有意水準として片側 0.02485 が用いられた。

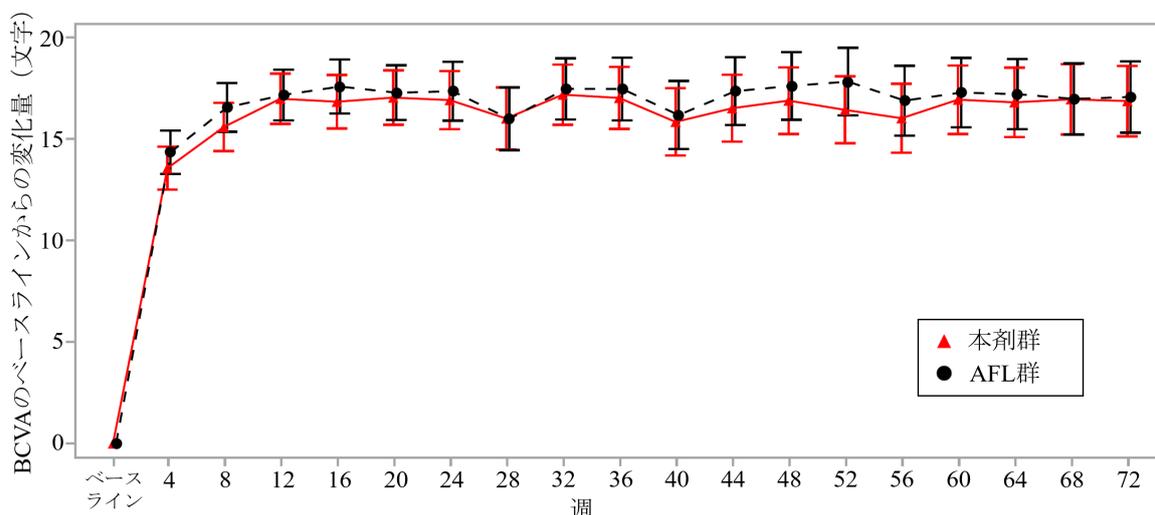


図 2 72 週時までのベースラインからの BCVA の変化量の推移 (GR41986 試験、主要解析と同様の解析手法に基づく調整済み平均値±95.03%CI、ITT 集団、MMRM)

パート 1 における有害事象¹¹⁾は、試験眼では本剤群 23.0% (84/365 例)、AFL 群 27.7% (100/361 例) に認められ、眼以外では本剤群 33.2% (121/365 例)、AFL 群 37.1% (134/361 例) に認められた。死亡は本剤群 1 例 (肺炎)、AFL 群 2 例 (心筋梗塞) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。

表 14 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR41986 試験 パート1、安全性解析対象集団)

投与群	発現状況		内訳
本剤群	試験眼	2.5% (9/365 例)	ぶどう膜炎・囊胞様黄斑浮腫 (1 例・1 例)、硝子体出血・黄斑虚血、ぶどう膜炎 (1 例)、網膜動脈閉塞、網膜静脈閉塞、裂孔原性網膜剝離、眼外傷、網膜虚血・網膜動脈閉塞・囊胞様黄斑浮腫 (1 例・1 例・0 例)、視力低下各 1 例
	眼以外	5.6% (21/365 例)	COVID-19 3 例 [1 例]、単径ヘルニア 2 例、末梢性感覚運動ニューロパチー・冠動脈疾患 (0 例・1 例)、急性骨髄炎・敗血症、脳血管発作・肺炎、脳血管発作 (1 例)、急性心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病 [1 例]、転倒、肺塞栓症、2 型糖尿病、胃癌、高血圧クリーゼ、椎間板突出、腰部脊柱管狭窄症、一過性脳虚血発作、子宮出血各 1 例
AFL 群	試験眼	3.3% (12/361 例)	囊胞様黄斑浮腫 2 例、網膜虚血 2 例、網膜静脈閉塞、網膜動脈塞栓症、非感染性眼内炎、網膜裂孔 (1 例)、網膜動脈閉塞、眼圧上昇 (1 例)、眼内炎、黄斑浮腫各 1 例
	眼以外	6.1% (22/361 例)	急性腎障害・徐脈・うっ血性心不全・ビクウィック症候群・肺高血圧症・呼吸不全、腎盂腎炎・肺塞栓症、心筋梗塞・尿路結石 (1 例・0 例)、膝手術・骨壊死、胆管結石・膀胱腺癌 (病期不明)・血便排泄・起立性低血圧、慢性閉塞性肺疾患・呼吸困難、慢性腎臓病・シャント閉塞 [1 例]、十二指腸球部変形・十二指腸炎・胆嚢障害・びらん性胃炎・脂肪肝・閉塞性膵炎・消化性潰瘍、脳血管発作、急性心筋梗塞 (1 例)、肺炎、急性胆嚢炎、胃腸炎、意識変容状態、心不全、胸痛、糖尿病性足病変、糖尿病性ケトアシドーシス、骨髄炎、口腔内扁平上皮癌、甲状腺腫瘍、尿道狭窄各 1 例

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）、内訳：発現例数（うち治験薬との因果関係ありとされた例数） [日本人被験者]

パート1における治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、試験眼では本剤群 3.8% (14/365 例)、AFL 群 2.2% (8/361 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、硝子体炎 (本剤群 3 例、AFL 群 0 例、以下同順)、白内障 (2 例、1 例)、ぶどう膜炎 (2 例、1 例)、硝子体浮遊物 (2 例、0 例)、眼圧上昇 (1 例、4 例) であった。眼以外では本剤群 0.5% (2/365 例)、AFL 群 0.8% (3/361 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象はなかった。

全期間 (パート1 及びパート2) における本剤投与例での有害事象¹²⁾は、試験眼では 41.7% (295/707 例) に認められ、眼以外では 58.1% (411/707 例) に認められた。死亡は 6 例 (死亡 2 例、大動脈解離、COVID-19、肺炎、心不全各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は、表 15 のとおりであった。

表 15 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (GR41986 試験、全期間^{a)}、安全性解析対象集団)

発現状況		内訳
試験眼	6.5% (46/707 例)	網膜静脈閉塞 10 例、囊胞様黄斑浮腫 6 例、黄斑浮腫、網膜動脈閉塞各 3 例、ぶどう膜炎 (2 例)、網膜血管新生、黄斑円孔各 2 例、黄斑虚血・硝子体出血、黄斑虚血・網膜動脈塞栓症、眼外傷、眼内炎、後囊部混濁、視力低下、硝子体炎 (1 例)、硝子体出血、虹彩血管新生、虹彩毛様体炎 (1 例)、囊胞様黄斑浮腫・網膜上膜・ぶどう膜炎 (1 例・1 例・1 例)、囊胞様黄斑浮腫・網膜動脈閉塞・網膜虚血 (0 例・1 例・1 例)、白内障、網膜虚血、網膜剝離、網膜裂孔、緑内障、裂孔原性網膜剝離各 1 例
眼以外	12.7% (90/707 例)	脳血管発作 3 例 (2 例)、COVID-19 3 例 [1 例]、虚血性脳卒中、心筋梗塞、心房細動、大腿骨骨折 [1 例]、転倒、肺炎、単径ヘルニア各 2 例、2 型糖尿病、COVID-19 肺炎・運動性低下・多発性筋炎、RS ウイルス感染、うっ血性心不全・クロストリジウム・ディフィシル感染・肺水腫、うっ血性心不全・心筋梗塞・肺塞栓症、ウイルス性肺炎・肋骨骨折、胃癌、胃腸の炎症・肺炎、胃潰瘍・高血圧、医療機器関連感染、一過性脳虚血発作、下肢骨折、壊死性筋膜炎、冠動脈狭窄、冠動脈疾患、冠動脈疾患・末梢性感覚運動ニューロパチー (1 例・0 例)、気管支炎・肺炎、急性呼吸不全・股関節骨折、急性骨髄炎・敗血症、急性心筋梗塞・インフルエンザ・腎症・肺炎・尿路性敗血症、急性心筋梗塞・間質性膀胱炎・大腸菌性尿路感染・尿路カンジダ症、急性心筋梗塞・心房細動・肺水腫・敗血症、急性膵炎、胸痛、胸痛・感覚鈍麻・ウイルス性肺炎・ストレス心筋症、欠乏性貧血・出血性腸憩室・出血・シャント狭窄 [1 例]、血液量増加症・低カリウム血症・関節滲出液・閉塞性睡眠時無呼吸症候群・末梢動脈瘤・ステントグラフトエンドリーク、甲状腺の良性新生物、甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、高血圧、高血圧クリーゼ、腰部脊柱管狭窄症、骨折・交通事故、子宮出血、歯感染、失神、失神寸前の状態、出血性十二指腸潰瘍、心不全、腎感染・腎結石症、腎不全、前立腺癌、大腸ポリープ・熱傷 1 例、大動脈狭窄・心房細動・下気道感染、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈瘤・慢性閉塞性肺疾患・インフルエンザ・肺塞栓症、胆石症、胆嚢炎、椎間板突出、糖尿病性腎症、二次性高血圧、乳癌、尿路感染、背部痛、肺塞栓症、貧血・腸間膜リンパ節炎、不整脈、蜂巣炎、蜂巣炎・敗血症・失神、末期腎疾患・腎移植、慢性腎臓病 [1 例]、慢性閉塞性肺疾患、無力症・脱水、無力症・糖尿病性足病変、無力症・肺炎、膀胱癌、膀胱瘤、睪炎、靱帯手術各 1 例、

発現状況：発現割合（発現例数/評価例数）、内訳：発現例数（うち治験薬との因果関係ありとされた例数） [日本人被験者]

a) 本剤群及び AFL 群 (AFL 投与期間のデータを除く。) のデータ

全期間 (パート1 及びパート2) における本剤投与例での治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、試験眼では 5.1% (36/707 例) に、眼以外では 0.4% (3/707 例) にそれぞれ認められ、2 例以上に認

められた事象は、硝子体炎（7例）、虹彩毛様体炎（6例）、眼圧上昇（5例）、白内障（4例）、虹彩炎（4例）、緑内障（3例）、ぶどう膜炎（3例）、結膜出血（2例）、嚢胞様黄斑浮腫（2例）、高眼圧症（2例）、硝子体剥離（2例）、硝子体浮遊物（2例）、脳血管発作（2例）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、RVOに伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第III相試験（GR41984試験及びGR41986試験）計画について、以下のように説明した。

GR41984試験（BRVO患者対象）及びGR41986試験（CRVO患者対象）の試験計画を立案するに当たり、本剤は眼局所での効果を期待して硝子体内投与する抗体製剤であること、RVOに伴う黄斑浮腫の発症機序、診断基準及び治療体系は国内外で大きな違いはないと考えられたこと（実践黄斑疾患 第1版。日本医事新報社; 2016. p215-24 及び p225-37、Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 3205-9、Ophthalmologica 2011; 226: 4-28）、日本人nAMD患者及びDME患者を対象とした国内第I相試験（JP39844試験）と外国人nAMD患者を対象とした海外第I相試験（BP28936試験）で本薬の血漿中薬物動態に明確な国内外差は認められなかったこと（「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」申請資料概要（nAMD及びDME））等を踏まえ、いずれの試験も日本を含む国際共同試験として実施することとした。

GR41984試験及びGR41986試験では、RVOに伴う黄斑浮腫における国内外での標準的治療薬であるAFLに対する本剤の非劣性を検証する計画とし、主要評価指標をBCVAのベースラインからの変化量とした上で、RVOに伴う黄斑浮腫患者を対象としたAFLの第III相試験¹⁶⁾と同様に主要評価時期を24週時と設定した。また、非劣性の検定に当たり、次の点を踏まえ非劣性マージンは-4文字とした。

- RVOに伴う黄斑浮腫患者を対象としたAFLの第III相試験（Am J Ophthalmol 2013; 155: 429-37、Ophthalmology 2013; 97: 278-84、Ophthalmology 2015; 122: 538-44）における24週時のBCVAのベースラインからの変化量に関する対照群（レーザー治療又は偽注射）との群間差の95%CIの下限値のうちの最小値は7.1文字であったことから、-4文字の非劣性マージンは、AFLの治療効果の推定最小値の約50%を保持している。
- 治療間の5文字（ETDRS視力表の1ライン）の変動は臨床的に重要とみなされている。

その上で申請者は、GR41984試験及びGR41986試験の結果を踏まえ、RVOに伴う黄斑浮腫に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

GR41984試験及びGR41986試験のいずれにおいても、主要評価項目に対する主解析においてAFL群に対する本剤群の非劣性が示された（表10及び表13）。また、主な副次評価項目の結果は表16のとおりであり、いずれの評価項目においても24週時の評価においてAFL群に対して本剤群で劣る傾向は認められず、主要評価項目の結果を支持するものであった。さらに、24週時まで改善したBCVA及びCSTは72週時点まで概ね維持された（図1、図2及び表16）。

16) COPERNICUS試験（Ophthalmology 2012; 119: 1024-32）、GALILEO試験（Br J Ophthalmol 2013; 97: 278-84）、VIBRANT試験（Ophthalmology 2015; 122: 538-44）

表 16 主な副次評価項目 (GR41984 試験及び GR41986 試験、ITT 集団)

	BRVO (GR41984 試験)		CRVO (GR41986 試験)	
	本剤群	AFL 群	本剤群	AFL 群
評価例数	276	277	366	363
24 週時				
ベースラインから BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合 (%) [95.03%CI] ^{a)}	56.1 [50.4, 61.9]	60.4 [54.7, 66.0]	56.6 [51.7, 61.5]	58.1 [53.3, 62.9]
ベースラインから BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合 (%) [95.03%CI] ^{a)}	99.6 [98.9, 100.0]	98.6 [97.2, 99.9]	96.2 [94.3, 98.1]	96.7 [94.9, 98.5]
CST のベースラインからの変化量 (µm) ^{b)}	-311.4 [-316.4, -306.4]	-304.4 [-309.3, -299.4]	-461.6 [-471.4, -451.9]	-448.8 [-458.6, -439.0]
72 週時 ^{c)}				
BCVA のベースラインからの変化量 (文字) ^{b)}	18.4 [17.1, 19.7]	18.8 [17.5, 20.1]	16.9 [15.1, 18.6]	17.1 [15.3, 18.8]
ベースラインから BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合 (%) [95.03%CI] ^{a)}	62.3 [56.7, 67.8]	66.9 [61.5, 72.3]	58.7 [53.9, 63.6]	60.0 [55.2, 64.9]
ベースラインから BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合 (%) [95.03%CI] ^{a)}	98.9 [97.7, 100.0]	98.2 [96.7, 99.8]	93.2 [90.6, 95.7]	95.0 [92.8, 97.2]
24 週時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合 (%) [95.03%CI] ^{a), d)}	88.4 [84.7, 92.1]	87.0 [83.0, 90.9]	86.6 [83.1, 90.0]	84.0 [80.3, 87.8]
BCVA の 24 週時からの変化量 (文字) ^{b), d)}	1.5 [0.5, 2.5]	1.3 [0.3, 2.3]	-0.2 [-1.3, 1.0]	-0.3 [-1.5, 0.8]
CST のベースラインからの変化量 (µm) ^{b)}	-310.5 [-315.7, -305.4]	-307.2 [-312.3, -302.0]	-463.5 [-472.8, -454.3]	-458.6 [-467.9, -449.2]
CST の 24 週時からの変化量 (µm) ^{b), d)}	3.6 [-0.4, 7.5]	0.7 [-3.4, 4.7]	-5.2 [-13.9, 3.5]	-7.9 [-16.7, 0.9]

中間事象の取扱いは主要評価項目の主解析と同様 ¹⁰⁾

- a) ベースラインの BCVA (GR41984 試験では 55 文字以上/54 文字以下、GR41986 試験では 55 文字以上/35 文字以上 54 文字以下/34 文字以下)、地域 (米国及びカナダ/アジア/その他の地域) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法。欠測値は LOCF 法により補完。
- b) 調整済み平均値 [95.03%CI]。投与群、来院、来院と投与群の交互作用、共変量としてベースライン値 (変数が BCVA の場合は BCVA (連続量)、変数が CST の場合は CST (連続量))、層別割付因子 (ベースラインの BCVA (GR41984 試験では 55 文字以上/54 文字以下、GR41986 試験では 55 文字以上/35 文字以上 54 文字以下/34 文字以下)、地域 (米国及びカナダ/アジア/その他の地域) を含む MMRM (被験者内共分散構造: 無構造) による解析。
- c) 24 週時以降は本剤群と AFL 群のいずれにも本剤が投与された。
- d) 24 週時のデータ (変数が BCVA の場合は BCVA、変数が CST の場合は CST) が評価可能な被験者が解析対象とされた。

日本人集団における有効性について、GR41984 試験及び GR41986 試験における全体集団と日本人集団の患者背景は概ね一致しており、また両試験における全体集団及び日本人集団別の主要評価項目の結果は表 17 のとおりであり、日本人集団の結果は全体集団と概ね一致していた。

表 17 全体集団及び日本人集団別の 24 週時の BCVA のベースラインからの変化量 (文字) (GR41984 試験及び GR41986 試験、ITT 集団)

	投与群	ベースラインの BCVA ^{a)}	24 週時の BCVA のベースラインからの変化量 ^{b), c)}	群間差 [95.03%CI] ^{c), d)}
GR41984 試験				
全体集団	本剤群	57.5 ± 13.0 (276)	16.9 [15.7, 18.1]	-0.6 [-2.2, 1.1]
	AFL 群	57.6 ± 12.2 (277)	17.5 [16.3, 18.6]	
日本人集団	本剤群	61.8 ± 10.6 (13)	11.7 [7.3, 16.2]	-2.1 [-7.9, 3.6]
	AFL 群	61.4 ± 8.8 (21)	13.9 [10.3, 17.5]	
GR41986 試験				
全体集団	本剤群	50.3 ± 16.3 (366)	16.9 [15.4, 18.3]	-0.4 [-2.5, 1.6]
	AFL 群	50.7 ± 16.3 (363)	17.3 [15.9, 18.8]	
日本人集団	本剤群	53.3 ± 15.9 (23)	15.6 [10.6, 20.5]	-1.1 [-8.0, 5.7]
	AFL 群	52.7 ± 16.2 (26)	16.7 [12.0, 21.3]	

中間事象の取扱いは主要評価項目の主解析と同様 ¹⁰⁾

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)、b) 調整済み平均値 [95.03%CI]

c) 主解析と同様の解析モデルが用いられた (表 10 及び表 13)、d) 本剤群-AFL 群

GR41984 試験及び GR41986 試験における背景因子¹⁷⁾別の主要評価項目の部分集団解析を実施した結果、GR41986 試験における HRVO の患者集団（本剤群 60 例、AFL 群 59 例）の群間差 [95.03%CI] は -3.8 [-7.3, 0.4] 文字であり、CRVO の患者集団（本剤群 279 例、AFL 群 270 例）の群間差 [95.03%CI] (0.2 [-2.1, 2.6] 文字) と比較すると低い傾向が認められたが、HRVO の症例数が少ないことに基づく偶発的なものと考えられ、また HRVO の患者集団の本剤群でもベースラインから 18.5 文字（平均値）の臨床的意義のある改善傾向が認められた。CRVO の病型以外の背景因子においては、AFL 群に対して本剤群で明らかに劣る傾向は認められなかった。

以上から、GR41984 試験及び GR41986 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、本剤の RVO に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

GR41984 試験及び GR41986 試験の試験計画（対照薬、主要評価項目及び非劣性マージン）について、日本を含む国際共同試験として実施したことを含めて、特段の問題はない。

その上で、GR41984 試験及び GR41986 試験に関する次の結果等を踏まえると、RVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 両試験のいずれにおいても、主要評価項目について本剤群の AFL 群に対する非劣性が検証されるとともに、副次評価項目の結果からも主要評価項目の結果が支持されている。
- 両試験のいずれにおいても、24 週時から 68 週時まで本剤投与を継続したときに、24 週時までで得られた BCVA 及び CST の改善効果はともに 72 週時まで概ね維持されていた。
- GR41986 試験において、HRVO 患者の部分集団では、本剤群の有効性は AFL 群を下回る傾向が認められたものの、HRVO 患者の部分集団における本剤群の BCVA のベースラインからの平均変化量は 18.5 文字であり、全体集団における本剤群の結果（16.9 文字）と概ね遜色ない結果が得られているため、HRVO 患者に対しても本剤の有効性は期待できる。
- 両試験における主要評価項目において、全体集団と日本人集団の結果は概ね同様であったことから、RVO に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者に対しても本剤の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1 項～7.R.2.4 項の検討結果から、RVO 患者に対する本剤投与に当たっては、既承認効能である nAMD 患者及び DME 患者に対する投与時と同様に、特に眼内炎、眼内炎症、網膜剥離及び網膜裂孔、眼圧上昇、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の有効性（7.R.1 参照）を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える。

17) 次の背景因子別に主解析と同様の解析モデルを用いて解析された。ただし、層別因子による部分集団解析の場合は当該因子は解析モデルの共変量から除外された。

性別（男性/女性）、年齢（65 歳未満/65 歳以上）、ベースラインの BCVA（GR41984 試験：54 文字以下/55 文字以上、GR41986 試験：55 文字以上/35～54 文字/34 文字以下、24 文字以上/23 文字以下）、地域（米国及びカナダ/アジア/その他の地域）、人種（白人/アジア人/その他）、ベースラインの CST（GR41984 試験：500 μm 未満/500 μm 以上、GR41986 試験：700 μm 未満/700 μm 以上）、病型（GR41986 試験：CRVO/HRVO）、ベースラインの網膜灌流状態（虚血型/非虚血型/分類不能）、罹病期間（1 カ月未満/1 カ月以上）、RVO と診断されてからの罹病期間（1 カ月以内/1 カ月超、3 カ月以内/3 カ月超）、水晶体の状態（有水晶体眼/眼内レンズ挿入眼）

7.R.2.1 RVO 患者における安全性プロファイルについて

申請者は、RVO 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR41984 試験及び GR41986 試験）における有害事象の発現状況等を踏まえ、RVO 患者に対する本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

眼における有害事象について、GR41984 試験（BRVO 患者対象）及び GR41986 試験（CRVO 患者対象）の試験眼における有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、いずれの試験においても、パート 1¹¹⁾の評価において本剤群と AFL 群の有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、また本剤投与例の全期間¹²⁾における有害事象の発現状況から、本剤の長期投与に伴い特定の有害事象の発現割合又は重症度が増加する傾向は認められなかった。RVO 患者併合（GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与例の全期間の併合解析、以下同様）で認められた治験薬との因果関係なしとされている有害事象のうち 1%以上に認められた事象は眼圧上昇 1.1%（14/1250 例）であった。また、RVO 患者併合で認められた重篤な有害事象のうち 0.5%以上に認められた事象は、網膜静脈閉塞 0.9%（11/1250 例）、嚢胞様黄斑浮腫 0.6%（8/1250 例）であり、いずれも治験薬の因果関係なしとされている。RVO 患者併合における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40306 試験及び GR40844 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40349 試験及び GR40398 試験）における本剤群併合の発現状況と比較した結果、RVO 患者では眼圧上昇の総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数が高かったものの（表 18）、重篤な事象は認められず、眼圧上昇は既知のリスクであり管理可能であることから、RVO 患者特有の注意喚起は不要と考える。また、RVO 患者では黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞の発現割合が高い傾向であったが、これらは原疾患の症状又は悪化に関連すると考えられ、いずれも治験薬との因果関係なしとされていることから、RVO 患者特有の注意喚起は不要と考える。

表 18 試験眼における有害事象の発現状況 (GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団)

	RVO						RVO 併合 ^{b)}	nAMD 併合 ^{c)}	DME 併合 ^{d)}
	BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)					
	パート 1		全期間	パート 1		全期間			
	本剤群	AFL 群	本剤 投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤 投与例 ^{a)}			
評価例数	276	274	543	365	361	707	1250	704	1262
総曝露期間 (人・年)	127.84	126.72	588.24	169.32	166.83	780.46	1368.71	1425.61	2296.07
すべての有害事象	45 (16.3) 46.15	56 (20.4) 63.92	181 (33.3) 57.29	84 (23.0) 76.78	100 (27.7) 85.72	295 (41.7) 76.11	476 (38.1) 68.02	378 (53.7) 67.76	624 (49.4) 56.88
重篤な有害事象	3 (1.1) 2.35	2 (0.7) 1.58	10 (1.8) 1.87	9 (2.5) 7.68	12 (3.3) 7.19	46 (6.5) 6.79	56 (4.5) 4.68	33 (4.7) 2.74	60 (4.8) 3.35
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.2) 0.17	3 (0.8) 1.77	2 (0.6) 1.20	11 (1.6) 1.41	12 (1.0) 0.88	17 (2.4) 1.19	17 (1.3) 0.83
視力を脅かす有害事象 ^{e)}	1 (0.4) 0.78	2 (0.7) 1.58	3 (0.6) 0.51	8 (2.2) 4.72	12 (3.3) 7.19	37 (5.2) 5.00	40 (3.2) 3.07	27 (3.8) 2.10	58 (4.6) 3.05
治験薬との因果関係ありとされている有害事象	1 (0.4) 0.78	2 (0.7) 1.58	15 (2.8) 4.93	14 (3.8) 12.99	8 (2.2) 5.99	36 (5.1) 7.18	51 (4.1) 6.21	30 (4.3) 2.88	41 (3.2) 2.35
治験薬との因果関係ありとされている重篤な有害事象	0	0	0	3 (0.8) 2.95	2 (0.6) 1.20	6 (0.8) 1.15	6 (0.5) 0.66	10 (1.4) 0.70	7 (0.6) 0.39
主な有害事象 (RVO 併合で 3%以上認められた事象)									
眼圧上昇	1 (0.4) 0.78	7 (2.6) 5.52	21 (3.9) 7.31	8 (2.2) 5.91	13 (3.6) 13.19	36 (5.1) 11.66	57 (4.6) 9.79	29 (4.1) 3.30	53 (4.2) 2.02
結膜出血	8 (2.9) 7.04	10 (3.6) 8.68	27 (5.0) 7.14	10 (2.7) 6.50	14 (3.9) 8.39	27 (3.8) 5.77	54 (4.3) 6.36	64 (9.1) 5.12	96 (7.6) 4.04
白内障	3 (1.1) 2.35	1 (0.4) 0.79	21 (3.9) 3.74	2 (0.5) 1.18	7 (1.9) 4.20	32 (4.5) 5.25	53 (4.2) 4.60	60 (8.5) 4.21	187 (14.8) 6.68
硝子体剥離	4 (1.4) 3.13	2 (0.7) 1.58	20 (3.7) 3.91	11 (3.0) 6.50	9 (2.5) 5.39	31 (4.4) 5.51	51 (4.1) 4.82	35 (5.0) 2.46	59 (4.7) 2.28
黄斑浮腫	1 (0.4) 0.78	2 (0.7) 1.58	15 (2.8) 3.74	2 (0.5) 1.18	2 (0.6) 1.20	25 (3.5) 4.36	40 (3.2) 4.09	0	4 (0.3) 0.17
網膜静脈閉塞	1 (0.4) 0.78	3 (1.1) 3.16	18 (3.3) 4.93	1 (0.3) 0.59	5 (1.4) 3.00	21 (3.0) 3.33	39 (3.1) 4.02	0	5 (0.4) 0.26

上段：発現例数 (発現割合 (%))、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

- a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果 (AFL 投与期間中のデータを除く。)
 b) GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与例の併合解析結果
 c) GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の併合解析結果
 d) GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤群の併合解析結果
 e) 次の基準のいずれかに該当する有害事象
 ・直近の視力と比べて 1 時間超持続する 30 文字以上の視力低下に至った有害事象
 ・永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象
 ・高度の眼内炎症 (眼内炎、4+の前房内細胞/フレア、又は 4+の硝子体炎) を伴う有害事象

眼以外における有害事象について、GR41984 試験及び GR41986 試験の眼以外における有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、いずれの試験においても、パート 1 の評価において本剤群の高血圧の発現割合が AFL 群と比較して高い傾向にあったが、高血圧以外は本剤群と AFL 群で大きな差異は認められず、また本剤投与例の全期間における有害事象の発現状況から、本剤の長期投与に伴い特定の有害事象の発現割合又は重症度が増加する傾向は認められなかった。本剤群で認められた高血圧はいずれも治験薬との因果関係なしとされていること、1 例を除いて非重篤の事象であり大部分の転帰は回復又は軽快であったことから、本剤投与時の高血圧の発現は臨床上的懸念事項とはならないと考える。RVO 患者併合における死亡例は 10 例であり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。また、RVO 患者併合で認められた治験薬との因果関係ありとされている重篤な有害事象のうち 2 例以上に認められた事象は、脳梗塞 (3 例)、脳血管発作 (2 例) であった。さらに、RVO 患者併合における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GR40306 試験及び GR40844 試験) 及び DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (GR40349 試験及び GR40398 試験) における発現状況と比較した結果、疾患間で臨床的意義のある差は認められなかった (表 19)。

表 19 眼以外における有害事象の発現状況 (GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団)

	RVO						RVO 併合 ^{b)}	nAMD 併合 ^{c)}	DME 併合 ^{d)}
	BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)					
	パート1		全期間	パート1		全期間			
	本剤群	AFL 群	本剤 投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤 投与例 ^{a)}			
評価例数	276	274	543	365	361	707	1250	704	1262
総曝露期間 (人・年)	127.84	126.72	588.24	169.32	166.83	780.46	1368.71	1425.61	2296.07
すべての有害事象	90 (32.6) 108.73	97 (35.4) 144.41	294 (54.1) 137.70	121 (33.2) 139.38	134 (37.1) 164.84	411 (58.1) 143.38	705 (56.4) 140.94	519 (73.7) 141.69	929 (73.6) 172.42
死亡	1 (0.4) 0.78	0	4 (0.7) 0.68	1 (0.3) 0.59	2 (0.6) 1.20	6 (0.8) 0.77	10 (0.8) 0.73	23 (3.3) 1.68	58 (4.6) 2.70
死亡以外の重篤な有害事象	8 (2.9) 7.04	16 (5.8) 17.36	52 (9.6) 12.24	22 (6.0) 14.76	22 (6.1) 25.78	90 (12.7) 18.19	142 (11.4) 15.64	133 (18.9) 14.94	310 (24.6) 25.13
投与中止に至った有害事象	1 (0.4) 0.78	1 (0.4) 0.79	4 (0.7) 0.68	0	1 (0.3) 0.60	6 (0.8) 0.90	10 (0.8) 0.80	11 (1.6) 0.77	16 (1.3) 0.70
治験薬との因果関係ありとされている有害事象	2 (0.7) 1.56	2 (0.7) 2.37	9 (1.7) 3.57	2 (0.5) 1.77	3 (0.8) 2.40	3 (0.4) 0.51	12 (1.0) 1.83	5 (0.7) 0.42	9 (0.7) 0.39
治験薬との因果関係ありとされている重篤な有害事象	2 (0.7) 1.56	2 (0.7) 2.37	4 (0.7) 0.68	2 (0.5) 1.77	2 (0.6) 1.20	3 (0.4) 0.51	7 (0.6) 0.58	4 (0.6) 0.28	5 (0.4) 0.22
主な有害事象 (RVO 併合で 3%以上認められた事象)									
COVID-19	10 (3.6) 7.82	16 (5.8) 12.63	68 (12.5) 14.28	16 (4.4) 9.45	12 (3.3) 7.19	106 (15.0) 15.25	174 (13.9) 14.83	34 (4.8) 2.38	77 (6.1) 3.40
高血圧	17 (6.2) 14.08	7 (2.6) 5.52	40 (7.4) 8.50	13 (3.6) 7.68	10 (2.8) 5.99	34 (4.8) 6.41	74 (5.9) 7.31	43 (6.1) 3.16	65 (5.2) 5.05
上咽頭炎	6 (2.2) 4.69	6 (2.2) 4.73	22 (4.1) 5.44	5 (1.4) 2.95	7 (1.9) 4.20	30 (4.2) 5.25	52 (4.2) 5.33	55 (7.8) 4.63	103 (8.2) 5.40

上段：発現例数（発現割合（%））、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果 (AFL 投与期間中のデータを除く。)

b) GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与例の併合解析結果

c) GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の併合解析結果、d) GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤群の併合解析結果

日本人における安全性について、GR41984 試験及び GR41986 試験の日本人集団別及び外国人集団別の試験眼及び眼以外における有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。GR41984 試験の日本人集団の眼以外における有害事象の発現割合が高い傾向にあったものの、個々の事象のうち複数例で認められた事象はなく、個々の事象の特性からも特定の傾向は認められなかった。その他の有害事象については、GR41984 試験及び GR41986 試験のいずれにおいても集団間の発現状況に大きな差は認められなかった。

表 20 日本人及び外国人集団別の有害事象の発現状況 (GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団)

		BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)		
		パート1		全期間	パート1		全期間
		本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}
評価例数	日本人集団	13	20	33	23	26	49
	外国人集団	263	254	510	342	335	658
試験眼							
すべての有害事象	日本人集団	1 (7.7)	3 (15.0)	9 (27.3)	1 (4.3)	7 (26.9)	11 (22.4)
	外国人集団	44 (16.7)	53 (20.9)	172 (33.7)	83 (24.3)	93 (27.8)	284 (43.2)
重篤な有害事象	日本人集団	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	3 (1.1)	2 (0.8)	10 (2.0)	9 (2.6)	12 (3.6)	46 (7.0)
治験薬との因果関係ありとされている有害事象	日本人集団	0	0	0	1 (4.3)	0	3 (6.1)
	外国人集団	1 (0.4)	2 (0.8)	15 (2.9)	13 (3.8)	8 (2.4)	33 (5.0)
眼以外							
すべての有害事象	日本人集団	8 (61.5)	7 (35.0)	24 (72.7)	7 (30.4)	8 (30.8)	31 (63.3)
	外国人集団	82 (31.2)	90 (35.4)	270 (52.9)	114 (33.3)	126 (37.6)	380 (57.8)
死亡	日本人集団	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	1 (0.4)	0	4 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	6 (0.9)
死亡以外の重篤な有害事象	日本人集団	1 (7.7)	0	2 (6.1)	2 (8.7)	1 (3.8)	4 (8.2)
	外国人集団	7 (2.7)	16 (6.3)	50 (9.8)	20 (5.8)	21 (6.3)	86 (13.1)
治験薬との因果関係ありとされている有害事象	日本人集団	0	0	0	0	0	0
	外国人集団	2 (0.8)	2 (0.8)	9 (1.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.5)

発現例数（発現割合（%））

a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果 (AFL 投与期間中のデータを除く。)

以上から、RVO 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR41984 試験及び GR41986 試験）において、眼及び眼以外における有害事象の発現状況については本剤群と AFL 群で大きな差異は認められず、nAMD 患者及び DME 患者に対する投与時に特定されているリスク以外の RVO 患者特有のリスクは認められなかった。また、日本人集団の症例数が少ないことに留意する必要があるものの、日本人集団と外国人集団の安全性プロファイルは概ね一致していた。

機構は、以下のように考える。

眼における有害事象の発現状況について、GR41986 試験（CRVO 患者対象）において治験薬との因果関係ありとされている有害事象の発現割合が AFL 群と比較して本剤群で高い傾向にあったものの、個々の事象は nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤投与時のリスクとして既知の事象であり、RVO 患者特有のリスクの存在を示唆するものではない。また、GR41984 試験（BRVO 患者対象）及び GR41986 試験（CRVO 患者対象）では、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした臨床試験と比較して、眼圧上昇、黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞の発現割合等が高い傾向にあったが、GR41984 試験及び GR41986 試験におけるこれらの事象の発現状況について、両試験における本剤群と AFL 群との発現割合の差異、重篤性、原疾患の影響等を考慮すると、現時点で RVO 患者特有の新たな注意喚起を行う必要性は低い。眼以外における有害事象の発現状況については、AFL 群と比較して本剤群で大きな差異は認められていない。日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、日本人 RVO 患者特有の安全性上の明らかな懸念は示唆されていない。

以上から、RVO 患者に対する本剤の安全性プロファイルは AFL と概ね同様であり、RVO 患者特有の新たな安全性上のリスクも示唆されなかった。以下の 7.R.2.2 項～7.R.2.4 項において、nAMD 患者及び DME 患者に対する本剤の使用実績から既知の有害事象等の発現状況の詳細、及びこれらの有害事象に対するさらなる注意喚起の必要性等について引き続き検討する。

7.R.2.2 眼内炎症について

機構は、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40306 試験及び GR40844 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40349 試験及び GR40398 試験）において、AFL 群と比較して本剤群で眼内炎症の発現割合が高い傾向にあったこと（令和4年2月1日付け「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」審査報告書）を踏まえ、RVO 患者における本剤投与時の眼内炎症の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

RVO 患者を対象とした国際共同第III相試験である GR41984 試験及び GR41986 試験において、試験眼における眼内炎症に関連する有害事象¹⁸⁾の発現状況は表 21 のとおりであり、いずれの試験においても、眼内炎症の発現割合は低かった。本剤投与例で認められた重篤な眼内炎症はいずれも治験薬との因果関係ありとされ、また重篤な眼内炎症の大部分は治験薬の投与中止に至っているものの、重症度はいずれも重度ではなく、転帰は回復又は軽快が 3 例、未回復 1 例、転帰不明 1 例であった。なお、いずれの試験においても、網膜血管炎又は網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は認められなかった。

18) MedDRA PT 「前房の炎症」、「脈絡網膜炎」、「虹彩毛様体炎」、「虹彩炎」、「角膜後面沈着物」、「角膜ぶどう膜炎」、「処置後炎症」、「ぶどう膜炎」、「硝子体炎」、「非感染性眼内炎」、「前房のフレア」、「眼の炎症」、「眼血管炎」、「網膜血管炎」、「毛様体炎」、「脈絡膜炎」、「非感染性脈絡網膜炎」、「前房内細胞」、「前房のフィブリン」、「前房蓄膿」、「網膜炎」、「中毒性前眼部症候群」、「ウイルス性角膜ぶどう膜炎」、「ウイルス性ぶどう膜炎」、「硝子体内膿瘍」、「硝子体ヘイズ」、「閉塞性網膜血管炎」、「出血性閉塞性網膜血管炎」、「硝子体細胞」

表 21 試験眼における眼内炎症の発現状況（GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団）

		BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)			
		パート1		全期間	パート1		全期間	
		本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}	
評価例数		276	274	543	365	361	707	
すべての有害事象		1 (0.4)	0	5 (0.9)	8 (2.2)	4 (1.1)	22 (3.1)	
治験薬との因果関係ありとされている有害事象		0	0	1 (0.2)	7 (1.9)	2 (0.6)	18 (2.5)	
重篤	有害事象	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.7)	
	治験薬との因果関係あり	0	0	0	2 (0.5)	0	5 (0.7)	
重症度	軽度	有害事象	1 (0.4)	0	5 (0.9)	6 (1.6)	3 (0.8)	13 (1.8)
		治験薬との因果関係あり	0	0	1 (0.2)	5 (1.4)	2 (0.6)	11 (1.6)
	中等度	有害事象	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	10 (1.4)
		治験薬との因果関係あり	0	0	0	2 (0.5)	0	8 (1.1)
	重度	有害事象	0	0	0	0	0	0
		治験薬との因果関係あり	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象		0	0	0	2 (0.5)	0	4 (0.6)	
主な有害事象（GR41984 試験又は GR41986 試験のいずれかの試験の本剤投与例で 2 例以上に認められた事象）								
虹彩毛様体炎		0	0	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (1.1)	
硝子体炎		0	0	1 (0.2)	3 (0.8)	0	7 (1.0)	
虹彩炎		0	0	2 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.6)	6 (0.8)	
ぶどう膜炎		0	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.4)	

発現例数（発現割合（%））

a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果（AFL 投与期間中のデータを除く。）

RVO 患者併合並びに本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GR40306 試験及び GR40844 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GR40349 試験及び GR40398 試験）における本剤群併合において、試験眼における眼内炎症の発現割合〔総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数〕は、すべての事象でそれぞれ 2.2% (27/1250 例) [2.26] 並びに 3.7% (26/704 例) [2.67] 及び 1.7% (21/1262 例) [1.18]、重篤な事象で 0.4% (5/1250 例) [0.37] 並びに 0.9% (6/704 例) [0.49] 及び 0.4% (5/1262 例) [0.30] であり、nAMD 患者及び DME 患者と比較して RVO 患者で眼内炎症の発現リスクが高い傾向は認められなかった。

RVO 患者併合における ADA の有無別の眼内炎症の発現割合について、ADA 陽性¹⁹⁾患者及び ADA 陰性患者で、すべての事象はそれぞれ 8.1% (11/135 例) 及び 1.4% (16/1106 例)、重篤な事象はそれぞれ 3.0% (4/135 例) 及び <0.1% (1/1106 例) であり、ADA 陰性患者に比較して ADA 陽性患者で高い傾向が認められた。一方、ADA 陽性患者で認められた重篤な眼内炎症（4 例）の重症度はいずれも重度ではなく視力を脅かす有害事象にも該当せず、転帰不明である 1 例を除く 3 例の転帰は回復又は軽快であったことから、ADA の発現が安全性上問題となる可能性は低いと考える。

以上から、GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤群の眼内炎症の発現割合は低く、一部の被験者で治験薬との因果関係ありとされている重篤な眼内炎症が発現したものの、多くは回復又は軽快していることから、RVO 患者において AFL 投与時と比較して本剤投与時に眼内炎症の発現リスクが高まる可能性は低く、nAMD 患者及び DME 患者に対する投与時と比較して発現リスクが高まる可能性も低いと考える。

機構は、以下のように考える。

GR41986 試験（CRVO 患者対象）において、眼内炎症の発現割合は AFL 群と比較して本剤群で若干高い傾向にあり、また治験薬との因果関係ありとされている重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った

19) Treatment-unaffected ADA、Treatment-induced ADA 又は Treatment-boosted ADA（脚注 2）が ADA 陽性と定義された。

有害事象は本剤投与時でのみ認められていることから、RVO 患者に対する本剤投与時においても十分な注意が必要である。しかしながら、重篤な眼内炎症の発現割合は低く、かつ本剤の nAMD 患者又は DME 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の発現割合と比較しても明らかに高い傾向も認められていない。したがって、RVO 患者に対する使用時においても、nAMD 及び DME を効能・効果とする現行の本剤の添付文書と同様の眼内炎症に関する注意喚起等を行うことにより製造販売後におけるリスク管理は可能と判断する。

7.R.2.3 眼内炎症以外の眼障害について

機構は、本剤の RMP において重要な特定されたリスクとされている事項のうち、眼内炎症を除く、感染性眼内炎、裂孔原生網膜裂孔及び網膜剥離、網膜色素上皮裂孔並びに眼圧上昇について、RVO 患者における本剤投与時の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

RVO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GR41984 試験及び GR41986 試験）の試験眼における眼内炎²⁰⁾、網膜裂孔及び網膜剥離²¹⁾、眼圧上昇²²⁾に関連する有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。なお、網膜色素上皮裂孔はいずれの試験でも認められなかった。パート 1 の眼内炎、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇に関連する有害事象の発現割合について、本剤群と AFL 群で概ね同様であった。パート 1 の眼内炎、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇に関連する重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係ありとされている事象は、AFL 群 2 例（網膜裂孔、眼圧上昇各 1 例）であり、本剤群では認められなかった。また、本剤投与例の全期間における有害事象の発現状況から、眼圧上昇に関連する有害事象の発現割合がパート 1 と比較して高い傾向が認められたが、総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数は、GR41984 試験で本剤群 0.78、AFL 群 6.31、本剤投与例 6.12、GR41984 試験で本剤群 10.63、AFL 群 14.39、本剤投与例 10.76 であり、また本剤投与例では重篤な事象は認められていないことから、本剤の長期投与に伴い眼圧上昇のリスクが増加することを示唆するものではなかった。

表 22 試験眼における眼内炎、眼内炎症、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇に関連する有害事象の発現状況
(GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団)

	BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)		
	パート 1		全期間	パート 1		全期間
	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}
評価例数	276	274	543	365	361	707
眼内炎事象	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
重篤な事象	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
網膜裂孔及び網膜剥離事象	0	0	3 (0.6)	3 (0.8)	4 (1.1)	6 (0.8)
重篤な事象	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.4)
眼圧上昇事象	1 (0.4)	8 (2.9)	23 (4.2)	14 (3.8)	15 (4.2)	49 (6.9)
重篤な事象	0	0	0	0	1 (0.3)	0

発現例数（発現割合 (%)）

a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果（AFL 投与期間中のデータを除く。）

以上から、RVO 患者に対する本剤投与時の眼内炎、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇に関連する有害事象の発現状況について、AFL 投与時と比較して大きな差異は認められず、本剤の長期投与に伴いこれら事象の発現割合又は重症度が増加する傾向は認められなかったことから、AFL 投与時と比較して本剤投与時にこれら事象の発現リスクが高まる可能性は低いと考える。

20) MedDRA PT 「眼内炎」、「カンジダ性眼内炎」、「真菌性眼内炎」、「偽眼内炎」

21) MedDRA PT 「裂孔原性網膜剥離」、「網膜剥離」、「網膜裂孔」

22) MedDRA PT 「眼圧上昇」、「眼圧変動」、「眼圧検査異常」、「高眼圧症」

機構は、以下のように考える。

GR41984 試験及び GR41986 試験における眼内炎、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇に関連する有害事象の発現状況を踏まえると、本剤投与時のこれら事象の発現リスクが AFL を上回することは示唆されていない。nAMD 及び DME を効能・効果とする現行の本剤の添付文書では、眼内炎、網膜裂孔及び網膜剥離、眼圧上昇について AFL と同様の注意喚起を行っており、RVO 患者に対する使用時においても同様の注意喚起等を行うことにより製造販売後におけるリスク管理が可能である。

7.R.2.4 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について

機構は、本剤の RMP において重要な潜在的リスクとされている動脈血栓塞栓事象を含め、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、RVO 患者における本剤投与時の発現リスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象としては、高血圧、出血、動脈血栓塞栓事象及び静脈血栓塞栓事象が想定され、RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第III相試験（GR41984 試験及び GR41986 試験）における高血圧²³⁾、出血²⁴⁾、動脈血栓塞栓症²⁵⁾及び静脈血栓塞栓症²⁶⁾に関連する有害事象の発現状況は表 23 のとおりであり、出血、動脈血栓塞栓及び静脈血栓塞栓に関連する有害事象については、パート 1 の群間に大きな差異は認められなかった。高血圧に関連する有害事象については、いずれの試験においてもパート 1 の評価において AFL 群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められ、この理由は高血圧が本剤群で多く認められたためと考えられるが、本剤投与時の高血圧の発現は臨床上の懸念事項とはならないと考える（7.R.2.1 参照）。本剤の VEGF 阻害作用に関連する全身性有害事象による死亡例は、パート 1 で本剤群 1 例（脳血管発作）、AFL 群 2 例（心筋梗塞）、本剤投与例の全期間で 3 例（脳血管発作、心筋梗塞、冠動脈疾患各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係なしとされている。VEGF 阻害作用に関連する死亡以外の重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係ありとされている事象は、パート 1 で本剤群 4 例（脳梗塞 2 例、冠動脈疾患、脳血管発作各 1 例）、AFL 群 4 例（急性心筋梗塞・冠動脈疾患、冠動脈硬化症、心筋梗塞、急性心筋梗塞各 1 例）であり、本剤投与例の全期間で 7 例（脳梗塞 3 例、脳血管発作 2 例、脳血栓症、冠動脈疾患各 1 例）であった。また、本剤投与例の全期間における有害事象の発現状況から、本剤の長期投与に伴い VEGF 阻害作用に関連する全身性有害事象の発現割合又は重症度が増加する傾向は認められなかった。さらに、RVO 患者併合における有害事象の発現状況について、本剤の nAMD 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40306 試験及び GR40844 試験）及び DME 患者を対象とした国際共同第III相試験（GR40349 試験及び GR40398 試験）における発現状況と比較した結果、疾患間で臨床的意義のある差は認められなかった（表 23）。

23) MedDRA SMQ 「高血圧」に含まれる事象

24) MedDRA SMQ 「出血」、「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態」及び「出血性中枢神経系血管障害」に含まれる事象

25) MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」及び「虚血性中枢神経系血管障害」に含まれる事象。なお、APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象は、APTC の定義に基づき、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中又は血管死に分類された事象が集計された。

26) MedDRA SMQ 「静脈の塞栓および血栓」に含まれる事象

表 23 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況（GR41984 試験及び GR41986 試験、安全性解析対象集団）

	RVO						RVO 併合 ^{b)}	nAMD 併合 ^{c)}	DME 併合 ^{d)}
	BRVO (GR41984 試験)			CRVO (GR41986 試験)					
	パート 1		全期間	パート 1		全期間			
	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}	本剤群	AFL 群	本剤投与例 ^{a)}			
評価例数	276	274	543	365	361	707	1250	704	1262
総曝露期間 (人・年)	127.84	126.72	588.24	169.32	166.83	780.46	1368.71	1425.61	2296.07
高血圧事象	17 (6.2) 14.08	11 (4.0) 8.68	44 (8.1) 8.16	16 (4.4) 10.04	10 (2.8) 5.99	44 (6.2) 6.53	88 (7.0) 7.23	51 (7.2) 3.79	120 (9.5) 5.92
重篤な事象	0	1 (0.4) 0.79	1 (0.2) 0.17	1 (0.3) 0.59	0	4 (0.6) 0.51	5 (0.4) 0.37	2 (0.3) 0.21	6 (0.5) 0.26
出血事象	3 (1.1) 2.35	3 (1.1) 2.37	14 (2.6) 2.55	6 (1.6) 3.54	3 (0.8) 5.39	18 (2.5) 2.69	32 (2.6) 2.63	43 (6.1) 3.58	50 (4.0) 2.57
重篤な事象	1 (0.4) 0.78	0	6 (1.1) 1.19	1 (0.3) 0.59	1 (0.3) 0.60	3 (0.4) 0.51	9 (0.7) 0.80	8 (1.1) 0.63	15 (1.2) 0.70
動脈血栓塞栓事象	7 (2.5) 7.04	9 (3.3) 10.26	24 (4.4) 5.78	8 (2.2) 6.50	7 (1.9) 6.59	23 (3.3) 3.59	47 (3.8) 4.53	31 (4.4) 2.53	102 (8.1) 6.18
重篤な事象	5 (1.8) 3.91	7 (2.6) 6.31	16 (2.9) 3.23	5 (1.4) 3.54	5 (1.4) 3.00	16 (2.3) 2.18	32 (2.6) 2.63	19 (2.7) 1.47	74 (5.9) 3.75
APTC 基準で定義された動脈血栓塞栓事象	3 (1.1) 2.35	4 (1.5) 3.16	14 (2.6) 2.55	2 (0.5) 1.18	4 (1.1) 2.40	11 (1.6) 1.54	25 (2.0) 1.97	22 (3.1) 1.61	64 (4.9) 2.70
静脈血栓塞栓事象	0	0	3 (0.6) 0.51	1 (0.3) 0.59	1 (0.3) 0.60	4 (0.6) 0.51	7 (0.6) 0.51	8 (1.1) 0.63	8 (0.6) 0.35
重篤な事象	0	0	1 (0.2) 0.17	1 (0.3) 0.59	1 (0.3) 0.60	3 (0.4) 0.38	4 (0.3) 0.29	2 (0.3) 0.14	2 (0.2) 0.09

上段：発現例数（発現割合 (%)）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 試験期間中に本剤を少なくとも 1 回投与した被験者の結果（AFL 投与期間中のデータを除く。）

b) GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与例の併合解析結果

c) GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群の併合解析結果、d) GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤群の併合解析結果

以上から、RVO 患者に対する本剤投与時の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現状況について、AFL 投与時と比較して大きな差異は認められなかったことから、AFL 投与時と比較して本剤投与時に当該事象の発現リスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象のうち動脈血栓塞栓症に関連する有害事象については、本剤群で因果関係ありとされている有害事象が複数例で報告されているため、RVO 患者に対する本剤投与時においても十分な注意が必要であるものの、重篤な事象の発現割合は低く、かつ本剤投与時の発現リスクが AFL 投与時を上回することは示唆されていない。nAMD 及び DME を効能・効果とする現行の本剤の添付文書では、上記事象のうち動脈血栓塞栓事象について AFL と同様の注意喚起が行われており、RVO 患者に対する使用時においても同様の注意喚起を行うことにより製造販売後におけるリスク管理が可能である。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

RVO に伴う黄斑浮腫に対する治療としては、VEGF 阻害薬の硝子体内注射、レーザー光凝固、ステロイドのテノン嚢下注射、硝子体手術等があり、これらのうち VEGF 阻害薬の硝子体内注射が第一選択とされている（実践黄斑疾患 第 1 版。日本医事新報社; 2016. p215-224 及び p225-237、Eye (Lond) 2022; 36: 909-12）。本邦では、RVO に伴う黄斑浮腫に対する VEGF 阻害薬としてラニビズマブ及び AFL が承認されている。VEGF 阻害薬の硝子体内注射により RVO に伴う黄斑浮腫の予後は著しく改善したものの、一部の患者では十分な視力改善が得られておらず、また視力の改善効果を維持するために頻回な硝子体内注射が必要な患者も存在するため、より高い有効性及び効果の持続性が期待できる治療選択肢が必要

とされている (Br J Ophthalmol 2017; 101: 353-9、Clin Ophthalmol 2018; 12: 621-9、BMJ Open Ophthalmol 2019; 4: e000249)。

本剤は VEGF-A に加えて、RVO に伴う黄斑浮腫の発現に関与することが示唆されている Ang-2 の生物活性を同時に阻害する薬剤であり、RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第III相試験 (GR41984 試験及び GR41986 試験) において AFL に対する本剤の非劣性が検証され (7.R.1 参照)、かつ安全性は許容可能であった (7.R.2 参照)。また、24 週時以降、投与間隔を最大 16 週間に延長して投与した場合でも視力は維持されており (7.R.1 参照)、長期投与に伴う安全性の懸念も認められなかった (7.R.2 参照)。

以上から、本剤は既承認の VEGF 阻害薬である AFL と同程度の有効性を有し、本剤特有の安全性上の懸念も認められていないことから、RVO に伴う黄斑浮腫患者における新たな治療選択肢となり得ると考える。申請効能・効果については、AFL と同様に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と設定した。

機構は、以下のように考える。

GR41984 試験及び GR41986 試験において、Q4W で連続 6 回投与したときの本剤の有効性は AFL と同程度であり、かつ安全性プロファイルも本剤と AFL で大きな差異は認められなかったことに加え、投与間隔を Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W で適宜調節しながら投与することで視力が維持されるとともに、安全上の懸念も示唆されなかったことから、本剤は RVO に伴う黄斑浮腫に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると判断する。また、効能・効果を既承認の VEGF 阻害薬と同様に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と設定することに問題はない。

7.R.4 用法・用量について

機構は、RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第III相試験 (GR41984 試験及び GR41986 試験) における本剤群の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえ、RVO に伴う黄斑浮腫に対する申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、GR41984 試験 (BRVO 患者対象) 及び GR41986 試験 (CRVO 患者対象) における本剤群の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤群の用量について、DME 患者を対象とした本剤の第II相試験 (BP30099 試験) において、本剤 6 mg 投与時に本剤 1.5 mg 投与時を上回る BCVA 及び CST の改善効果が認められたこと (「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」申請資料概要 (nAMD 及び DME))、DME と RVO に伴う黄斑浮腫は基礎疾患の病因は異なるものの、いずれも血液網膜関門の破綻により生じる液体貯留による黄斑部の肥厚と網膜血管の病的な透過性亢進を特徴とする点で類似していることを考慮し、DME 患者を対象とした本剤の国際共同第III相試験 (GR40349 試験及び GR40398 試験) と同様に、GR41984 試験及び GR41986 試験でも 6 mg のみを設定した。

GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤群の用法について、次の点を踏まえ、Q4W で連続 6 回投与した後、BCVA や CST の結果に応じて投与間隔を最長 Q16W まで徐々に延長しながら、必要に応じて投与間隔を最短 Q4W まで短縮して投与することを可能とした。

- RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象としたラニビズマブ及び AFL の第III相試験²⁷⁾において、Q4W で連続 6 回投与することで視覚的及び解剖学的所見が改善したことから、RVO に伴う黄斑浮腫患者にお

27) BRAVO 試験 (Ophthalmology 2010; 117: 1102-12)、CRUISE 試験 (Ophthalmology 2010; 117: 1124-33)、COPERNICUS 試験 (Ophthalmology 2012; 119: 1024-32)、GALILEO 試験 (Br J Ophthalmol 2013; 97: 278-84)

いて早期の集中治療が重要であることが示唆されている。また、DME 患者を対象とした本剤の第II相試験（BP30099 試験）において、本剤 6 mg の効果はラニズマブを上回る可能性が示唆されていた（「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」申請資料概要（nAMD 及び DME））。これらを踏まえ、本剤の有効性を最大限示すことができるよう、ラニズマブ及び AFL の第III相試験と同様に、本剤でも投与開始後 Q4W で連続 6 回投与することとした。なお、対照群とした AFL についても、AFL の第III相試験の用法・用量に準じて投与開始後 Q4W で連続 6 回投与することとした。

- RVO に伴う黄斑浮腫患者に対する VEGF 阻害薬の投与方法として、一般的に PRN 投与方法（定期診察による疾患活動性評価に基づき追加投与の要否を医師が判断する）又は TAE 投与方法（疾患活動性に応じて診察及び投与間隔の短縮又は延長を医師が判断する）が実施されているが、最適な投与方法が確立されているわけではない。疾患状態の悪化が認められた後に投与を行う PRN 投与方法は固定投与方法（疾患状態にかかわらず投与間隔を一定とする）と比較して投与回数を減らすことができ、本邦の網膜診療を専門とする眼科医に対するアンケート結果からも、BRVO に伴う黄斑浮腫患者に対する VEGF 阻害薬の投与方法として PRN 投与方法が最も多く選択されているが（Jpn J Ophthalmol 2019; 63: 365-73）、疾患状態を特定し必要に応じて治療を行うために頻繁な来院を伴うモニタリングが必要とされている（Ophthalmol Retina 2022; 6: 796-806）。患者の疾患活動性に応じて来院及び投与間隔を調節する TAE 投与方法は、視力改善を維持しつつ、来院回数や投与回数を減らすことができることが報告されている（Acta Ophthalmol 2022; 100: e1199-208）。以上を踏まえ、治療負担を最小限に抑えながらも視力改善を最大化する観点から、Q4W で連続 6 回投与した後の投与方法として、TAE 投与方法に準じて、疾患活動性に応じて投与間隔を調節する投与方法を選択した。なお、DME 患者を対象とした本剤の第II相試験（BP30099 試験）において、一部の患者は Q16W で投与継続できることが示唆されたこと（「バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL」申請資料概要（nAMD 及び DME））を踏まえ、最長の投与間隔は Q16W と設定した。

その上で申請者は、上記の用法・用量で実施した GR41984 試験及び GR41986 試験における結果等を踏まえ、本剤の RVO に伴う黄斑浮腫に対する申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

GR41984 試験及び GR41986 試験のいずれの試験でも AFL に対する本剤 6 mg の非劣性が検証され（7.R.1 参照）、かつ安全性は許容可能であったことから（7.R.2 参照）、本剤の申請用量は 6 mg とした。

投与開始初期の用法について、両試験のいずれにおいても、本剤及び AFL を Q4W で連続 6 回投与したときに、本剤群の AFL 群に対する非劣性が検証されたことから（7.R.1 参照）、本剤の投与開始初期には Q4W で投与を継続することが推奨される。一方、投与開始初期（12 週時までに）に BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者について、視力が維持された時点（BCVA のベースラインからの 10 文字以上の改善が 4 週ごとの評価で連続 3 回にわたって認められ、かつ連続 3 回のうちの 1 回目及び 3 回目の BCVA の変化量が 2 回目の BCVA の変化量の $\pm 30\%$ 以内であった場合を視力が維持されたと定義し、連続 3 回のうちの 2 回目の時点視力が維持された時点と定義した。）は表 24 のとおりであり、本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとに異なると考えられた。したがって、初期の Q4W での連続投与回数は一律 6 回と規定せずに患者ごとに判断することが適切と考えた。

表 24 12 週時までに BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者における各時点での視力が維持された被験者の割合 (GR41984 試験及び GR41986 試験、ITT 集団)

試験名	評価例数	10 文字改善例 ^{a)}	8 週時	12 週時	16 週時	20 週時	該当せず ^{b)}
GR41984 試験	276	223	96 (43.0)	38 (17.0)	26 (11.7)	12 (5.4)	51 (22.9)
GR41986 試験	366	116	121 (41.3)	65 (22.2)	35 (11.9)	8 (2.7)	64 (21.8)

最初に視力維持の定義に該当した評価時点 (連続 3 回のうちの 2 回目の時点) における例数 (割合% (該当例数/10 文字改善例数))

- a) 4 週時、8 週時又は 12 週時のいずれかの時点で BCVA がベースラインから 10 文字以上改善した被験者数
- b) 視力維持の定義に該当しなかった例数 (割合% (非該当例数/10 文字改善例数))

投与開始初期の Q4W での連続投与により視力の改善が認められた以降の本剤の投与について、GR41984 試験及び GR41986 試験における次の結果等を踏まえ、用法・用量において最短の投与間隔(Q4W)のみを規定した上で、添付文書において投与開始後は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し、その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を短縮すること等を考慮する旨を注意喚起することとした。

- GR41984 試験及び GR41986 試験における 68 週時までの各被験者の投与間隔の推移は図 3 のとおりであり、パート 1 での投与薬剤による 24 週時以降の本剤の投与間隔の傾向に差異は認められなかった。また、68 週時まで治験薬投与を継続した被験者における 68 週時の投与間隔が Q4W、Q8W、Q12W 又は Q16W であった被験者の割合は、GR41984 試験でそれぞれ 23.8% (117/492 例)、15.7% (77/492 例)、10.6% (52/492 例) 及び 50.0% (246/492 例)、GR41986 試験でそれぞれ 33.5% (216/645 例)、18.8% (121/645 例)、9.8% (63/645 例) 及び 38.0% (245/645 例) であり、被験者によって投与間隔は異なり、いずれの試験でも Q16W が最も多く Q4W の被験者も一定の割合で認められた²⁸⁾。

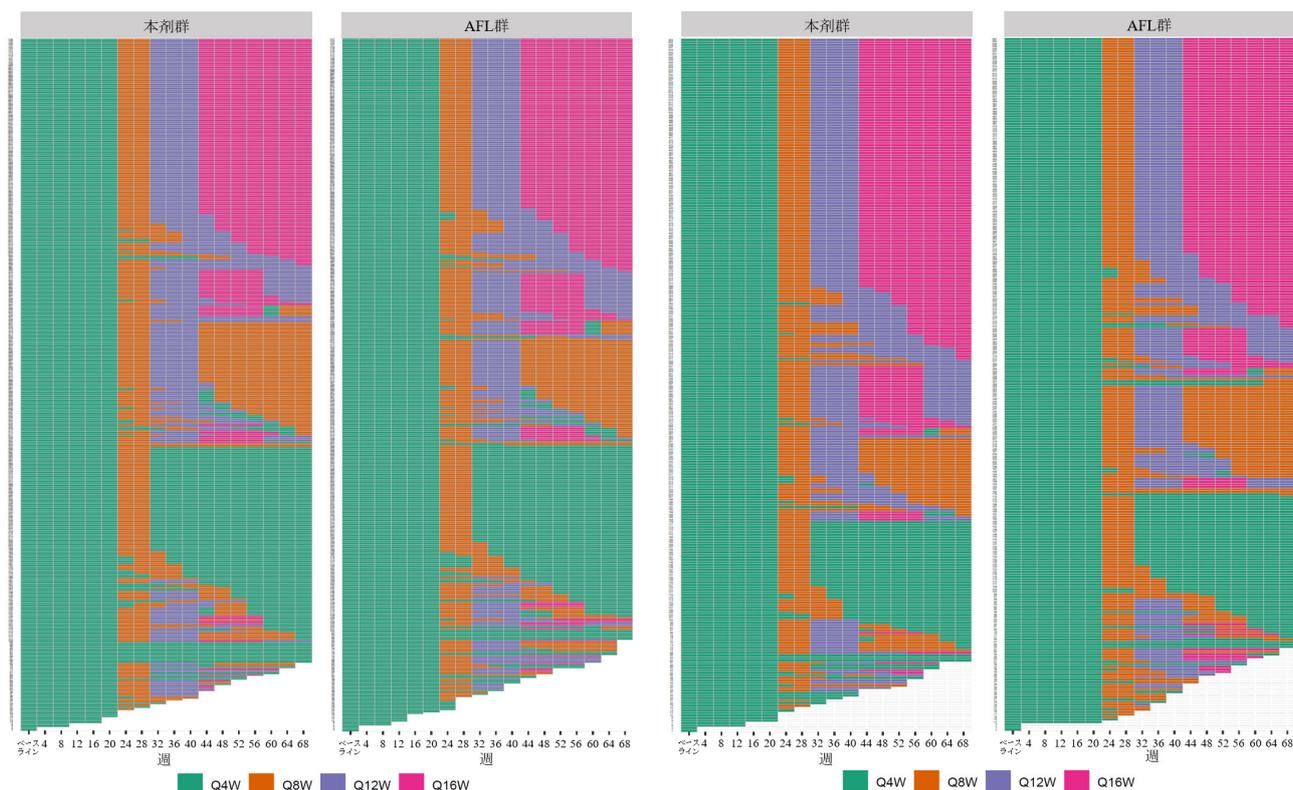


図 3 68 週時までの各被験者の投与間隔の推移 (左図 : GR41984 試験、右図 : GR41986 試験、ITT 集団)

28) 投与間隔が延長された以降に投与間隔の短縮基準に合致し投与間隔が短縮された被験者は、Q4W まで短縮された被験者を除き、再度の投与間隔の延長はできないとされた。また、投与間隔が延長された以降に Q4W まで短縮された被験者については、短縮前の最長の投与間隔よりも 4 週間短い投与間隔を超えた投与間隔に延長することはできないとされた。

- GR41984 試験及び GR41986 試験において、24 週時まで改善した BCVA 及び CST は 72 週時点まで概ね維持された (7.R.1 参照)。また、パート 2 において投与間隔を延長したものの、その後、投与間隔の短縮基準に合致し Q4W で投与された被験者について、Q4W に変更する直前の BCVA から Q4W に変更後の最終時点の BCVA の平均変化量 [95%CI] (評価例数) は、GR41984 試験で 5.49 [3.86, 7.12] 文字 (131 例)、GR41986 試験で 8.72 [7.25, 10.19] 文字 (265 例) であり、疾患活動性評価に基づき投与間隔を Q4W に短縮することで臨床的意義のある視力の改善が認められた。
- GR41984 試験及び GR41986 試験において、24 週時以降の本剤の長期投与に伴い特定の有害事象の発現割合又は重症度が増加する傾向は認められなかった (7.R.2 参照)。また、パート 2 において Q4W で本剤投与を継続した被験者、及びパート 2 において一回以上 Q4W で本剤が投与された被験者の試験眼における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、パート 2 において Q4W で本剤が投与された被験者では、パート 2 において Q4W で本剤投与がなされなかった被験者と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。パート 2 において Q4W で本剤が投与された被験者は投与間隔の延長基準に合致しなかった、又は延長基準に合致したものの、その後短縮基準に合致した被験者であり、原疾患の病態悪化に伴う有害事象や頻回な注射により投与手技に伴う有害事象が多く報告されたことが原因と考えられた。したがって、投与開始初期以降も本剤を Q4W で投与した場合の安全性上の懸念は示唆されていないと考える。

表 25 パート 2 の投与間隔別の試験眼における有害事象の発現状況 (GR41984 試験及び GR41986 試験、全期間^{a)}、安全性解析対象集団)

	パート 2 で Q4W 投与を継続した被験者		パート 2 で一度でも Q4W 投与を受けた被験者	
	該当	非該当	該当	非該当
評価例数	19	1231	458	792
すべての有害事象	13 (68.4)	463 (37.6)	217 (47.4)	259 (32.7)
重篤な有害事象	3 (15.8)	53 (4.3)	36 (7.9)	20 (2.5)
治験薬との因果関係ありとされている有害事象	2 (10.5)	49 (4.0)	23 (5.0)	28 (3.5)
治験薬との因果関係ありとされている重篤な有害事象	0	6 (0.5)	2 (0.4)	4 (0.5)
投与中止に至った有害事象	0	12 (1.0)	4 (0.9)	8 (1.0)
主な有害事象 ^{b)}				
結膜出血	1 (5.3)	53 (4.3)	27 (5.9)	27 (2.2)
白内障	3 (15.8)	50 (4.1)	26 (5.7)	27 (2.2)
眼圧上昇	0	57 (4.6)	24 (5.2)	33 (2.7)
網膜静脈閉塞	0	39 (3.2)	24 (5.2)	15 (1.2)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (10.5)	33 (2.7)	21 (4.6)	14 (1.1)
網膜上膜	3 (15.8)	26 (2.1)	19 (4.1)	10 (0.8)
硝子体剥離	2 (10.5)	49 (4.0)	19 (4.1)	32 (2.6)
硝子体浮遊物	2 (10.5)	28 (2.3)	13 (2.8)	17 (1.4)
黄斑虚血	2 (10.5)	3 (0.2)	4 (0.9)	1 (0.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 本剤群及び AFL 群 (AFL 投与期間のデータを除く。) のデータ

b) パート 2 で Q4W を継続した被験者で 2 例以上、又はパート 2 で一度でも Q4W を行った被験者で 5% に認められた事象

機構は、以下のように考える。

GR41984 試験及び GR41986 試験において、RVO に伴う黄斑浮腫患者に対する本剤 6 mg の有効性が示されるとともに (7.R.1 参照)、安全性も許容可能であったことから (7.R.2 参照)、RVO に伴う黄斑浮腫に対する本剤の用量として 6 mg を設定することに問題はない。

投与開始初期の本剤の用法について、GR41984 試験及び GR41986 試験において、Q4W で一律に連続 6 回投与した条件で本剤の有効性が示されているものの、次の点を踏まえると、投与開始初期の Q4W で

の連続投与回数は患者ごとに医師が適切に判断することを許容し、用法・用量では初期の Q4W での連続投与回数を一律に規定しないことは妥当である。

- 本剤投与開始後に 4 週時から BCVA の改善傾向が認められていること（図 1 及び図 2）。
- 本剤投与により改善された視力が安定して維持されるために必要な投与回数は患者ごとに異なり、連続投与回数が 6 回未満であっても十分な視力改善が得られる患者が存在すると考えられること（表 24）。
- 硝子体内注射は患者の身体的・精神的な負担が大きいこと。

また、GR41984 試験及び GR41986 試験において、Q4W で連続 6 回投与した以降は、BCVA や CST の結果に応じて投与間隔を徐々に延長しながら、必要に応じて投与間隔を最短 Q4W まで短縮して投与することで、改善した視力が概ね維持されたこと、疾患活動性に応じて Q4W まで投与間隔を短縮することで臨床的意義のある視力の改善効果が認められるとともに安全性上の懸念も示唆されなかったことを踏まえると、Q4W で投与開始後は個々の患者の治療反応性に応じて投与間隔を延長することを考慮し、その後は、疾患活動性を定期的に評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を短縮すること等を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが妥当である。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、次の点を踏まえると、製造販売後に明らかにすべき RVO 患者特有の懸念事項は見出されていないため、RVO 患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動は実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により得られた情報に基づき必要に応じて適切にリスク最小化策を速やかに検討・実施し、医療現場に情報提供することが適切と考える旨を説明した。

- RVO に伴う黄斑浮腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験（GR41984 試験及び GR41986 試験）において、本剤の安全性プロファイルは AFL と同様であり、RVO 患者特有の安全性上のリスクも示唆されなかった（7.R.2 参照）。
- 国内の製造販売後の最新の安全性データ（収集期間：～20██年██月██日、納入本数：約██バイアル、推定使用患者数：約██例（nAMD 患者約██例、DME 患者約██例））において、重篤な副作用は 65 例に 89 件認められ、主な事象は網膜色素上皮裂孔 12 例 12 件、前房の炎症 9 例 9 件、ぶどう膜炎 8 例 8 件、虹彩毛様体炎 6 例 6 件、眼内炎 5 例 5 件、網膜出血 5 例 5 件、硝子体炎 5 例 5 件であり、新たな安全性上の懸念は認められていない。
- 本剤の眼内炎症の発現リスクが臨床試験結果より過度に高まることがないか検討するため、使用実態下における眼内炎症の発現割合を算出することを主な目的とした、nAMD 患者及び DME 患者を対象とした一般使用成績調査を実施しており、2023 年 10 月末時点で回収できた調査票（100 例）に基づき有害事象を集計した結果、検討例数は限定的であること及び回収症例は主に中止症例であることに留意する必要があるものの、眼内炎症の発現リスクを含め新たな安全性上の懸念は認められていない。

機構は、GR41984 試験及び GR41986 試験において、本剤の安全性プロファイルは AFL と概ね同様であり、RVO 患者特有の新たな安全性上のリスクも示唆されなかったことに加え、国内の製造販売後の nAMD 患者及び DME 患者における安全性情報、並びに実施中の nAMD 患者及び DME 患者を対象とした一般使用成績調査において現時点では新たな安全性上の懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、

現時点では、RVO患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断するが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量、製造販売後の検討事項については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年2月5日

申請品目

[販売名] バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
[一般名] ファリシマブ (遺伝子組換え)
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年4月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に関する検討を踏まえ、RVOに伴う黄斑浮腫に対する本剤の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する検討を踏まえ、RVO患者に対する本剤投与に当たっては、既承認効能であるnAMD患者及びDME患者に対する投与時と同様に、特に眼内炎、眼内炎症、網膜剥離及び網膜裂孔、眼圧上昇、並びに動脈血栓塞栓事象について注意する必要があるものの、本剤を使用する眼科医に対して各事象に対する適切な注意喚起が行われることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤はRVOに伴う黄斑浮腫に対する新たな治療選択肢の一つになり得ると判断し、効能・効果を承認申請どおり設定することに問題はないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用量について」に関する検討を踏まえ、RVOに伴う黄斑浮腫に対する本剤の用法・用量について、以下のように判断した。

- 本剤の用量を6 mgと設定することに問題はない。
- 投与開始初期のQ4Wでの連続投与回数は患者ごとに医師が適切に判断することを許容し、初期のQ4Wでの連続投与回数を用法・用量で一律に規定しないことは妥当である。
- Q4Wで投与開始後は個々の患者の治療反応性に応じて投与間隔を延長することを考慮し、その後は、疾患活動性を定期的に評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を短縮すること等を考慮する旨を添付文書において注意喚起することが妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持されたことから、RVOに伴う黄斑浮腫に対する本剤の用法・用量を承認申請どおり設定するとともに、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項において以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法及び用量に関連する注意] (一部抜粋)

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する検討を踏まえ、現時点においてRVO患者を対象とした製造販売後調査等を含む追加の医薬品安全性監視活動を実施する必要性は低いと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたことから、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表26に示す安全性検討事項を設定すること、表27に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表26 医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項^{a)}

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 感染性眼内炎 • 眼内炎症 • 裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔 • 網膜色素上皮裂孔(nAMD) • 眼圧上昇 	<ul style="list-style-type: none"> • 動脈血栓塞栓事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a) 本申請に当たり、追加された検討事項はない。

表27 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布 • 患者向け資材(患者手帳)の作成と配布

a) 本申請内容に関連した内容のみを記載

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	表 1 (24 週時、4 週)	6.29 ± 7.36、3.90 (0.0039, 26.6)、18 (1)	6.57 ± 7.26、4.32 (0.0039, 26.6)、19 (1)
4	表 1 (56 週時、4 週)	2.77 ± 2.45、3.68 (0.0039, 4.64)、3 (1)	2.48 ± 2.09、2.63 (0.0039, 4.64)、4 (1)
4	表 2 (72 週時、4 週)	0.0173 ± 0.0112、91 (2)	0.0175 ± 0.0111、95 (2)
4	表 2 (72 週時、8 週)	0.0022 ± 0.0030、26 (13)	0.0021 ± 0.0029、28 (14)
4	表 2 (72 週時、16 週)	0.0005 ± 0.0002、90 (85)	0.0005 ± 0.0003、91 (85)
4	表 2 (72 週時、16 週超)	4 (4)	5 (5)
5	表 3 (遊離 Ang-2、24 週時、4 週)	15.8 ± 50.4、14 (12)	14.9 ± 48.7、15 (13)
5	表 3 (遊離 Ang-2、56 週時、4 週)	5 (5)	6 (6)
5	表 3 (遊離 VEGF-A、24 週時、4 週)	16.0 ± 33.2、4.72 (0.73, 136)、16 (1)	15.6 ± 33.2、4.84 (0.73, 136)、17 (1)
5	表 3 (遊離 VEGF-A、56 週時、4 週)	36.8 ± 59.6、10.7 (4.29, 143)、5 (0)	39.8 ± 53.8、14.3 (4.29, 143)、6 (0)
5	4	10.6% (29/274 例)	11.7% (32/274 例)
5	6	6.1% (16/264 例)	8.0% (21/264 例)
5	表 4 (1 週時)	57.6 ± 44.3、58.8 (0.598, 163)、30 (0)	57.0 ± 43.7、58.7 (0.598, 163)、31 (0)
5	表 4 (4 週時)	9.21 ± 10.1、4.86 (0.0352, 38.3)、30 (0)	8.95 ± 10.0、3.88 (0.0352, 38.3)、31 (0)
6	表 5 (24 週時、4 週)	0.0269 ± 0.0216、0.024 (0.0004, 0.137)、304 (20)	0.0268 ± 0.0216、0.0239 (0.0004, 0.137)、305 (20)
6	表 5 (72 週時、4 週)	0.0177 ± 0.0167、0.0138 (0.0004, 0.105)、126 (15)	0.0178 ± 0.0167、0.0140 (0.0004, 0.105)、125 (15)
6	表 6 (遊離 Ang-2、1 週時)	2.70 ± 2.03、2.02 (2.02, 10.5)、27 (24)	3.23 ± 3.47、2.02 (2.02, 17.7)、28 (24)
6	表 6 (遊離 Ang-2、4 週時)	3.72 ± 3.46、27 (19)	3.66 ± 3.41、28 (20)
6	表 6 (遊離 VEGF-A、1 週時)	2.27 ± 1.85、1.86 (0.73, 6.85)、31 (11)	2.27 ± 1.82、1.89 (0.73, 6.85)、32 (11)
6	表 6 (遊離 VEGF-A、4 週時)	72.4 ± 212、5.90 (2.33, 1050)、30 (0)	70.9 ± 209、6.30 (2.33, 1050)、31 (0)
6	6	1.1% (4/361 例)	1.1% (4/362 例)
6	9	6.2% (21/341 例)	6.7% (23/342 例)
20	11	8.1% (11/135 例)	7.6% (11/145 例)
20	11	1.4% (16/1106 例)	1.5% (16/1099 例)
20	11-12	3.0% (4/135 例)	2.8% (4/145 例)
20	12	<0.1% (1/1106)	<0.1% (1/1099)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果、並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間 (令和 12 年 3 月 27 日まで) と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
糖尿病黄斑浮腫
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(下線部追加)

[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。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

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

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体（抗ファリシマブ抗体をいう。）
AFL	aflibercept (genetical recombination)	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
APTC	anti-platelet trialists' collaboration	—
Ang	angiopoietin	アンジオポエチン
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CI	confidence interval	信頼区間
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
HRVO	hemiretinal vein occlusion	半側網膜静脈閉塞症
ITT	intention-to-treat	—
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
PRN	pro re nata	—
PT	preferred term	基本語
QxW	once every x weeks	x 週間隔
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SD-OCT	spectral-domain optical coherence tomography	スペクトラルドメイン-光干渉断層撮影
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SS-OCT	swept-source optical coherence tomography	スウェプトソース-光干渉断層撮影
TAE	treat and extend	—
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL
本薬	—	ファリシマブ（遺伝子組換え）
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ（遺伝子組換え）