目次

2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.4 毒性試験 4
2.4.5 総括及び結論 4
2.4.6 参考文献一覧 4

表一覧

表 2.4.1-1 ファリシマブの既承認効能・効果及び用法・用量 3

略語一覧

略語	英名	和名
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
AS	angioid streaks	網膜色素線条
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
Tie-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2	tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domains-2
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A	血管内皮増殖因子 A

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以下，ファリシマブ）は，血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）とアンジオポエチン-2（Ang-2）に対するヒト化二重特異性免疫グロブリン G1抗体である[1)]。ファリシマブは，眼疾患における病的な血管新生や血管透過性亢進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治療効果を発揮すると考えられており，国内では，「バビースモ硝子体内注射液120mg/mL」として，2022年3月に効能又は効果「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」及び「糖尿病黄斑浮腫」で製造販売承認を取得した（以下，初回申請）。また，2024年3月には，効能又は効果「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」で適応を取得している（表 2.4.1-1に効能・効果及び用法・用量を示す）。

表 2.4.1-1 ファリシマブの既承認効能・効果及び用法・用量

効能・効果	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。
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫	ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本申請）は，「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」の効能・効果及び用法・用量を追加するものである。

非臨床におけるファリシマブの薬効薬理，薬物動態，安全性については，主にカニクイザルを用いて実施した試験成績により明らかにされており，初回申請時に資料を提出済みである。

(1) 薬効薬理試験

網膜色素線条（AS）は，網膜層と脈絡膜層の間に位置するブルッフ膜が肥厚，石灰化により開裂することにより，乳頭辺縁から網膜周辺部に及ぶ不規則な線条が認められる疾患である[2),3)]。AS 患者では病変が進むと多くが脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization, CNV）の伸長を認め，眼底出血や，血漿成分の漏出に伴う網膜内液や網膜下液の貯留が発生する[3),4)]。CNV 病変は AS 患者の視機能に対する最も有害な合併症であり，CNV が中心窩に及んだ場合の視力予後は不良である[5),6)]。

網膜における CNV の伸長には血管新生及び血管透過性亢進を誘導する成長因子である VEGF-A の他，Ang-2の関与が示唆されている[7),8)]。Ang-2は内皮細胞表面上の tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology domain-2（Tie-2）の脱リン酸化を起こし，それにより血管 integrity が低下し，血管透過性が亢進する[7)]。VEGF-A と Ang-2は協働して作用すると考えられ，これらは，ファリシマブの効能・効果として既に承認されている中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD），糖尿病黄斑浮腫（DME）及び網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫にも共通する病態である[9)]。

ファリシマブは，VEGF-A 及び Ang-2に選択的に結合する抗体であり，VEGF-A 経路及び Ang-2/Tie-2相互作用の両方を阻害することにより，異常な血管伸長や血管透過性の亢進に伴う血漿成分の漏出が抑制され，AS 患者の予後を改善する可能性がある。病的な血管新生及び血管透過性亢進に対するファリシマブの非臨床における有効性は，カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いて検討しており，初回申請資料2.4，2.6.2及び2.6.3により既に評価されている。

以上のことから，本申請に際し新たな非臨床薬効薬理試験は実施していない。

(2) 薬物動態試験

本申請の用法・用量は「ファリシマブ（遺伝子組換え）として1回あたり6.0mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，4週以上あけること。」である。表 2.4.1-1に示すように，1回あたりの用量は既承認用量と同一であり，4週間の投与間隔は既承認用法の最低投与間隔として含まれているため，本申請の用法・用量は初回申請資料2.4，2.6.4及び2.6.5により評価されている。

以上のことから，本申請に際し新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

(3) その他の非臨床試験

副次的薬理試験，安全性薬理試験，薬力学的薬物相互作用試験及び毒性試験について，本申請に際し新たな試験は実施していない。

2.4.2 薬理試験

該当なし。

2.4.3 薬物動態試験

該当なし。

2.4.4 毒性試験

該当なし。

2.4.5 総括及び結論

網膜における CNV の伸長，眼底出血，及び血管透過性亢進や血管の不安定化に伴う血漿成分の漏出には VEGF-A と Ang-2の関与が示唆されている。CNV 病変を含む血管新生や血漿成分の漏出は，nAMD, DME, RVO 及び AS のいずれにも共通する病態であり，AS 患者の視機能に対する最も有害な合併症である。病的な血管新生及び血管透過性亢進に対するファリシマブの非臨床における有効性は，カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルを用いた検討により明らかにされている（初回申請資料2.4，2.6.2及び2.6.3）。これらのことから，ファリシマブは脈絡膜新生血管を伴う AS に対しても有効性を示すことが示唆される。

2.4.6 参考文献一覧

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) Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. Retina 2013;33:1300-14.

3) Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, et al. Angioid streaks: a comprehensive review from pathophysiology to treatment. Retina 2019;39:1-11.

4) Clarkson JG, Altman RD. Angioid streaks. Surv Ophthalmol 1982;26:235-46.
5) Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, Kalantzis G, Karagiannis D, Georgopoulos G, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. Ther Clin Risk Manag 2009;5:81-9.
6) Ramakrishnan T, Chandra S, Sivaprasad S. Long-term follow-up of management of choroidal neovascularisation secondary to angioid streaks with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. Eye 2021;35:853-7.
7) Khanani AM, Russell MW, Aziz AA, Danzig CJ, Weng CY, Eichenbaum DA, et al. Angiopoietins as potential targets in management of retinal disease. Clin Ophthalmol 2021;15:3747-55.
8) Joussen AM, Ricci F, Paris LP, Korn C, Quezada-Ruiz C, Zarbin M. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. Eye 2021;35:1305-16.
9) Heier JS, Singh RP, Wykoff CC, Csaky KG, Lai TYY, Loewenstein A, et al. The angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. Retina 2021;41:1-19.