

## 審議結果報告書

令和7年5月1日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ①バビースモ硝子体内注射液120mg/mL、②同硝子体内注射  
用キット120mg/mL  
[一般名] ファリシマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] 中外製薬株式会社  
[申請年月日] ①令和6年9月6日、②令和7年3月17日

### [審議結果]

令和7年4月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は10年とされた。

### [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。

## 審査報告書

令和7年4月11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] ①バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL、②同硝子体内注射用キット 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] ①令和6年9月6日、②令和7年3月17日<sup>1)</sup>  
[剤形・含量] ①1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  
②1シリンジ（0.175 mL）中にファリシマブ（遺伝子組換え）21.0 mg を含有する水性注射液  
[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] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5薬）第564号、令和5年3月27日付け薬生薬審発0327第15号）  
[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、本品目の脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条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、以下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  
脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条

（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>

1) 令和6年9月6日に新効能、新用量及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されていたが、バビースモ硝子体内注射用キット120 mg/mLが令和7年3月に承認されたことから、申請区分を新効能及び新用量に係る医薬品として再申請された。

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、脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条>

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7年2月25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] ①バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL、②同硝子体内注射用キット 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6年9月6日  
[剤形・含量] ①1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  
②1シリンジ（0.175 mL）中にファリシマブ（遺伝子組換え）21.0 mg を含有する水性注射剤

## [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  
新生血管を伴う網膜色素線条

(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、新生血管を伴う網膜色素線条〉

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 .....	4
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 .....	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	16

[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

本薬は、血管新生や血液成分の漏出等に関与している血管内皮増殖因子（VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（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。本邦において、本薬の硝子体内注射液である本剤は 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」、2024 年 3 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」の効能・効果で承認されている。

網膜色素線条（AS）はブルッフ膜の弾力線維が変性して断裂することで、視神経乳頭から放射状に認められる色素沈着を伴った白色の線条を特徴としており（今日の眼疾患治療指針 第3版. 医学書院; 2017. p529-32）、無症状であることが多いものの、ブルッフ膜が断裂した部位から生じた脈絡膜新生血管（CNV）が黄斑部に及んだ場合、視力低下等を引き起こす（Retina 2013; 33: 1300-14）。CNV の伸長には VEGF-A 及び Ang-2 が関与することが示唆されていることから（Eye 2021; 35: 1305-16）、本剤は CNV を伴う AS を改善することが期待される。

本剤の CNV を伴う AS に係る開発について、本邦では 20■年 ■月から臨床試験が開始され、今般、申請者は、国内の臨床試験成績により CNV を伴う AS に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外では、CNV を伴う AS に係る効能又は効果について承認されている国又は地域はない。

なお、本薬は、「新生血管を伴う網膜色素線条」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（R5 薬）第 564 号、令和 5 年 3 月 27 日付け薬生薬審発 0327 第 15 号）されている。

## 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るが、バビースモ硝子体内注射用キット 120 mg/mL は、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、「品質に関する資料」が提出されている。ただし、本申請に先行して剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請において審査されていることから、本報告書では剤形追加に係る審査の概要の記載は省略する。

## 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、「非臨床薬理試験に関する資料」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。

## 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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤は硝子体内に対する局所投与製剤であること、既承認の効能・効果において、本剤の薬物動態及び薬力学に疾患間で特段の差異は認められなかったこと等から、「生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

## 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 1 に示す国内試験の成績が提出された。

表 1 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JR44390 試験 5.3.5.2-1	III	CNV を伴う AS 患者	24	本剤 6 mg を 8 週時まで Q4W で硝子体内投与 12 週時以降は投与基準に合致した場合に本剤 6 mg を硝子体内投与	有効性 安全性

### 7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：JR44390 試験<20■年■月～継続中（2024年12月データカットオフ）>）

CNV を伴う AS 患者<sup>2)</sup>（目標症例数 23 例<sup>3)</sup>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非遮蔽非対照試験が日本で実施された。すべての登録被験者が 12 週時又は中止時の評価を完了した時点で主要解析が、すべての登録被験者が 48 週時又は中止時の評価を完了した時点で中間解析が実施された。

用法・用量は、本剤 6 mg を Q4W で計 3 回試験眼に硝子体内投与するとされ、12 週時以降は投与基準<sup>4)</sup>に合致した場合に本剤 6 mg を硝子体内投与するとされた。

登録された 24 例全例に治験薬が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。なお、48 週時までに試験治療中止例は認められなかった。

主要評価項目とされた ETDRS 視力表を用いて測定された 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量<sup>5)</sup>の結果は表 2 のとおりであり、90%CI の下限値は事前に設定された閾値である 0 文字を上回った。48 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。

2) 主に次の条件を満たす 18 歳以上の CNV を伴う AS 患者が対象とされた。

- 試験眼において、FA 又は OCT を用いた評価で同定された CNV 活動に関連する中心窩下成分を有する
- 試験眼において、FA で確認された活動性 CNV 又は OCT で確認された CNV からの滲出のいずれか又は両方を有する
- 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 24～78 文字である

3) 主要評価項目である 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、本剤投与による改善の期待値を 5 文字、脱落例は 1 例と仮定し、閾値を 0 文字、標準偏差を 9 文字、有意水準を片側 5%、検出力を 80%とした場合の目標症例数は 23 例と設定された。

4) AS における CNV の活動によると治験担当医師が判断した以下のいずれかに合致した場合、又は複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合。

- 前回の試験来院からの 5 文字以上の BCVA の低下
- 新たな又は持続的な網膜下液又は網膜内滲出液
- 新たな又は持続的な黄斑出血

5) 主要評価項目の中間事象の取扱いについては、次のとおりとされた。

- 試験眼での併用禁止薬の使用及び治験薬の投与中止を中間事象とし、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、実施又は中止以降の観察データも解析に用いる計画とされた。

表2 12週時のBCVAのベースラインからの変化量（文字）（JR44390試験、有効性解析対象集団、MMRM）

ベースラインのBCVA <sup>a)</sup>	12週時のBCVA <sup>a)</sup>	12週時のBCVAのベースラインからの変化量 <sup>b), c)</sup>
55.5±16.5 (24)	61.2±16.7 (24)	5.8 [3.0, 8.5]

a) 平均値±標準偏差（評価例数）、b) 最小二乗平均値 [90%CI]

c) 応答変数として4～12週時のベースラインからの変化量、固定効果として時点及びベースラインのBCVAを含むMMRMにより算出。共分散構造は無構造とされた。

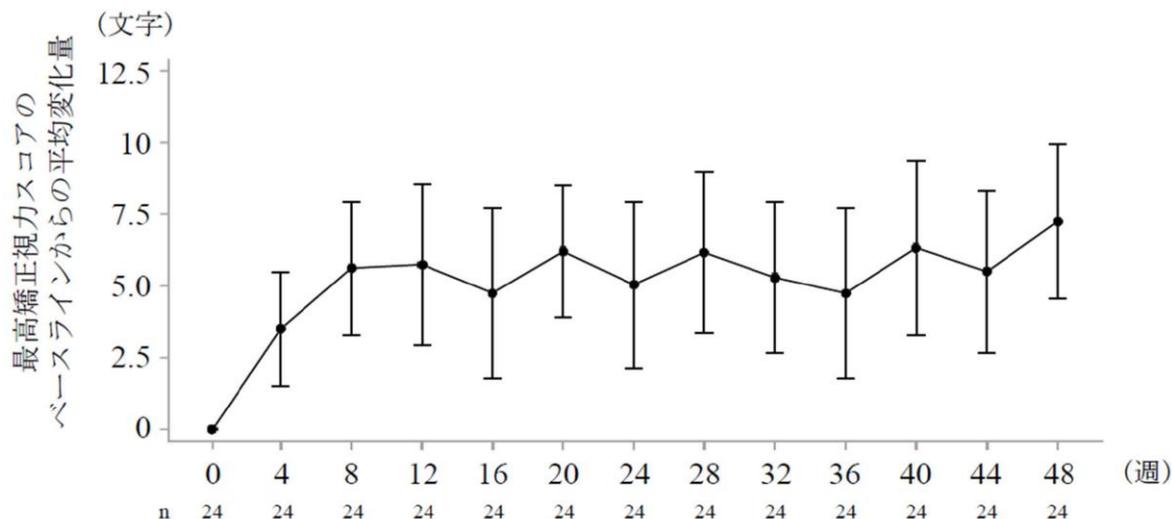


図1 48週時までのベースラインからのBCVAの変化量（文字）の推移（JR44390試験、主要解析と同様の解析手法に基づく調整済み平均値±90%CI、有効性解析対象集団、MMRM）

48週時における有害事象は、試験眼では41.7%（10/24例）、眼以外では66.7%（16/24例）に認められた。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、試験眼では認められず、眼以外では8.3%（2/24例：急性胆嚢炎及び憩室炎各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判断された。48週時における治験薬との因果関係ありとされた有害事象は、試験眼及び眼以外のいずれにも認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の有効性の評価方針について

#### 7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験のデザインについて

申請者は、CNVを伴うAS患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（JR44390試験）を非遮蔽非対照試験として計画、実施した理由について、以下のように説明した。

以下の①及び②の観点に加え、非遮蔽非対照試験であっても本剤の有効性の評価は可能と考えた（7.R.1.2参照）ことから、本邦における非遮蔽非対照試験としてJR44390試験を計画することとした。

#### ① 国際共同試験の実施可能性：

以下の点から、海外においてCNVを伴うAS患者に対する本剤の開発は計画されていないことから<sup>6)</sup>、国際共同試験を実施することは困難と判断した。

- 欧州、主要なアジア各国・地域（韓国、中国、香港、シンガポール、タイ、台湾）、オーストラリア及びニュージーランドでは、CNVに伴う視力障害に係る効能・効果でVEGF阻害薬であるラニズマブが承認され、CNVを伴うASにも使用可能であること。

6) 海外ではF. Hoffmann-La Roche社が本剤の開発権を有する。

- 米国では CNV を伴う AS に係る効能・効果で VEGF 阻害薬は承認されていないものの、保険償還が認められていること。

## ② 比較試験の実施可能性：

AS において黄斑部に CNV が生じた場合、無治療では視力予後が不良であり、不可逆な視機能障害を防ぐためには早期に治療を開始することが重要とされていることから (Retina 2019; 39: 1-11)、早期からの治療介入を行わないことは不適切である。CNV を伴う AS 患者に対する VEGF 阻害薬の硝子体内注射により、視力及び中心網膜厚が改善又は安定化することが示されているものの (Retina 2013; 33: 1300-14)、本邦において CNV を伴う AS に係る効能・効果で VEGF 阻害薬は承認されていない。また、網膜光凝固術や PDT 等の既存の他の治療法では、視力維持効果が乏しく、CNV の再発率が高い等、治療後の成績が不良であることが報告されている (Retina 2019; 39: 1-11)。以上から、シャム処置 (注射針を取り付けていないシリンジを結膜表面に押し当てる処置) を含む適切な対照群を設定した比較試験を実施することは困難と判断した。

機構は、以下のように考える。

これまでに比較試験等による CNV を伴う AS 患者に対する本剤の有効性及び安全性の検討は実施されていないことを踏まえると、本来であれば、適切な対照群を設定した比較試験を実施し、本剤の CNV を伴う AS に対する有効性及び安全性に係る頑健な成績を得ることが望ましい。しかしながら、上記①及び②の申請者の説明は理解可能であり、7.R.1.2 項における議論等も踏まえ、JR44390 試験を非遮蔽非対照試験として計画、実施したことは許容可能である。

### 7.R.1.2 国内第Ⅲ相試験における有効性評価計画の妥当性について

申請者は、JR44390 試験における有効性評価計画の妥当性について、以下のように説明した。

JR44390 試験における主要評価項目は、黄斑疾患に係る有効性評価指標として確立していること、及びラニズマブの臨床試験<sup>7)</sup>において非遮蔽であることにより BCVA の変化量が過大評価されている傾向は認められていないことを踏まえ、非遮蔽非対照試験であっても有効性の評価が可能であると判断したこと等から、BCVA のベースラインからの変化量を設定することとした。主要評価項目の評価時期は、以下の VEGF 阻害薬の成績から、本剤投与による視力改善効果が確認できる時期と推定される投与後 12 週時とした。

- MINERVA 試験では、ラニズマブ投与後 3 カ月時点で BCVA のベースラインからの変化量はプラトーに達し、以降 BCVA の改善が維持された (Retina 2018; 38: 1464-77)。
- CNV を伴う AS 患者にアフリベルセプトを投与した前向き研究では、投与後 12 週時点で BCVA の改善が認められた (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020; 258: 311-8)。

JR44390 試験における有効性の評価方法は、以下の点を踏まえ、主要評価項目である ETDRS 視力表を用いて測定された 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量の 90%CI の下限値が事前に設定した閾値である 0 文字を上回った場合に本剤の有効性が示されたと判断する計画とした。

7) nAMD 及び病的近視以外の原因に伴う CNV を有する患者 (AS 患者を含む) を対象とした無作為化二重遮蔽シャム処置対照比較試験 (MINERVA 試験) (Retina 2018; 38: 1464-77)、並びに nAMD、網膜静脈分枝閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症患者を対象とした国内非遮蔽非対照試験 (I201 試験及び E2301 試験)。

- nAMD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相（GR40306 試験）において、BCVA のベースラインからの変化量について、アフリバルセプト群に対する本剤群の非劣性が検証されたことから、JR44390 試験の対象である CNV を伴う AS 患者に対しても有効性を示すことが期待される。一方、MINERVA 試験におけるシヤム処置群のうち、CNV を伴う AS 患者の部分集団における視力の自然経過を踏まえると、無治療下で視力の改善は期待できないことから、臨床的に意義のある最小の改善と考えられる文字数である 0 文字を有効性の閾値として設定した。
- 試験計画時の検討において、本剤投与下の BCVA のベースラインからの改善の期待値を 5 文字<sup>8)</sup> と仮定し、閾値を 0 文字、有意水準を両側 5%、検出力を 80%とした場合、算出された被験者数は 28 例となり、AS は希少疾患で日本人患者数が限られていることを踏まえると、必要症例数を集めることは困難と考えられた。したがって、ICH E9 ガイドラインを参考に、有効性判定には 90%CI の下限値を用いることとした。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受入れ可能である。

ただし、AS 患者において長期の視力予後も重要であるため、投与後 48 週時点の有効性についても評価する必要がある。本剤の有効性については、引き続き 7.R.2 項で検討する。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、JR44390 試験の結果を踏まえ、CNV を伴う AS に対する本剤の有効性について、以下のよう

に説明した。  
 主要評価項目の主解析である、本剤投与後 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、90%CI の下限値が事前に設定された有効性の閾値である 0 文字を上回り、主要評価項目では事前に規定された試験の成功基準を満たした（表 2）。なお、95%CI の下限値は 2.4 文字であった。また、投与開始 12 週時までに改善した BCVA の結果は 48 週時点まで維持された（図 1）。

副次評価項目について、主な副次評価項目の結果は表 3 のとおりであった。

8) 未治療の nAMD 患者を対象とした本剤の第Ⅲ相試験（GR40306 試験及び GR40844 試験）における本剤群（2 試験併合）の投与後 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量の平均値（6.7 文字）、及び VEGF 阻害薬による既治療患者も対象とする本試験では、GR40306 試験及び GR40844 試験と比較して、BCVA の改善の程度は低くなることが想定されることを考慮し、5 文字と設定された。

表3 主な副次評価項目の成績 (JR44390 試験、有効性解析対象集団)

評価例数	ベースライン <sup>a)</sup>	12 週時	48 週時
評価例数	24	24	24
視力に関する評価項目			
ベースラインから BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合	—	12.5 (3/24) [2.7, 32.4]	20.8 (5/24) [7.1, 42.2]
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	—	100 (24/24) [85.8, 100]	100 (24/24) [85.8, 100]
OCT を用いた解剖学的評価項目			
CST <sup>b)</sup> (μm)	334.6±111.6	228.2±48.8 -106.4 [-126.9, -85.9]	230.8±56.3 -103.8 [-126.5, -81.1]
網膜内液 <sup>c)</sup> が認められなかった患者の割合	29.2 (7/24) [12.6, 51.1]	70.8 (17/24) [48.9, 87.4]	66.7 (16/24) [44.7, 84.4]
網膜下液 <sup>d)</sup> が認められなかった患者の割合	58.3 (14/24) [36.6, 77.9]	95.8 (23/24) [78.9, 99.9]	87.5 (21/24) [67.6, 97.3]
網膜内液 <sup>c)</sup> 及び網膜下液 <sup>d)</sup> が認められなかった患者の割合	8.3 (2/24) [1.0, 27.0]	66.7 (16/24) [44.7, 84.4]	58.3 (14/24) [36.6, 77.9]

欠測値は補完されなかった。

割合 上段：% (該当症例/評価例数)、下段：95%CI。CIは Clopper-Pearson 法。

連続量 上段：12 週時又は 48 週時の値 (平均値±標準偏差)、下段：ベースラインからの変化量の調整済み平均値 [95%CI]。来院及びベースライン値を共変量とする MMRM (被験者内共分散構造：無構造) による解析。

—：該当なし。

a) 平均値±標準偏差。

b) CST は、中心窩を中心とする直径 1 mm の領域の、内境界膜とブルッフ膜間の厚みと定義した。

c) 網膜内液は、中心窩を中心とする直径 1 mm の領域に認められる網膜内滲出液及び網膜内嚢胞と定義した。

d) 網膜下液は、中心窩を中心とする直径 1 mm の領域に認められる網膜下滲出液と定義した。

主要評価項目である本剤投与後 12 週時の BCVA のベースラインからの変化量について、背景因子別の結果は表 4 のとおりであった。75 歳以上の患者集団において、3 例中 2 例で BCVA のベースラインからの悪化 (投与後 12 週時で -1 文字、-5 文字) が認められた。CNV を伴う nAMD 患者では、VEGF 阻害薬による治療を継続しても長期間の罹患に伴い視力が低下する傾向にあること (Ophthalmology 2013; 120: 2292-9)、及び CNV を伴う AS 患者において、VEGF 阻害薬による治療歴を有する患者では、未治療患者と比較して視力の改善が乏しいことが報告されている (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2020; 258: 311-8)。BCVA のベースラインからの悪化が認められた 2 例におけるベースライン時の AS の罹患期間及び VEGF 阻害薬の投与回数は、それぞれ 156 カ月及び 61 回、並びにそれぞれ 51 カ月及び 13 回であり、BCVA の改善が得られにくい患者であったと考えられた。なお、これら 2 例の 48 週時点の BCVA のベースラインからの変化量は -1 文字、0 文字であった。その他、一部の項目においては対象例数が少なく評価が困難であったものの、本剤の有効性に明確に影響を及ぼす因子は認められなかった。

表4 背景因子別の12週時におけるBCVAのベースラインからの変化量(文字)(JR44390試験、有効性解析対象集団)

背景因子		ベースライン <sup>a)</sup>	12週時 <sup>b)</sup>
全体集団		55.5±16.5 (24)	61.2±16.7 (24) 5.8 [2.4, 9.1]
ベースラインのBCVA <sup>c)</sup>	55~73文字	67.7±5.9 (12)	70.3±8.9 (12) 2.6 [-1.6, 6.8]
	54文字以下	40.4±11.0 (11)	49.7±16.8 (11) 9.4 [3.8, 14.9]
CNVサブタイプ <sup>d)</sup>	Predominantly Classic Type	54.1±17.0 (15)	59.6±18.5 (15) 5.5 [0.9, 10.2]
	Occult Type	58.3±17.4 (8)	63.9±14.8 (8) 5.6 [-0.7, 12.0]
CNV領域の総面積 <sup>e)</sup>	1~3 mm <sup>2</sup>	64.7±6.7 (3)	73.0±5.3 (3) 8.3 [5.3, 11.3]
	3 mm <sup>2</sup> 超	54.1±17.2 (21)	59.5±17.2 (21) 5.4 [1.6, 9.2]
年齢	75歳未満	55.5±15.5 (21)	62.3±15.8 (21) 6.8 [3.2, 10.4]
	75歳以上	55.0±26.9 (3)	53.3±24.6 (3) -1.7 [-6.3, 3.0]
性	女性	52.9±18.9 (14)	58.0±20.0 (14) 5.1 [1.1, 9.2]
	男性	59.1±12.5 (10)	65.7±9.8 (10) 6.6 [0.5, 12.7]
VEGF阻害薬 <sup>f)</sup> による 前治療	あり	52.4±17.8 (17)	57.0±17.6 (17) 4.6 [0.7, 8.6]
	なし	63.0±10.1 (7)	71.4±8.7 (7) 8.4 [1.2, 15.7]
PXEの有無 <sup>g)</sup>	あり	60.4±13.9 (9)	64.1±17.5 (9) 3.7 [-2.2, 9.5]
	なし	52.4±16.5 (5)	57.6±17.6 (5) 5.2 [-0.5, 10.9]

解析方法及び中間事象の取扱い：主要評価項目の主解析と同様。

a) 平均値±標準偏差(評価例数)。

b) 上段：平均値±標準偏差(評価例数)、下段：ベースラインからの変化量の調整済み平均値[95%CI]。

c) 74文字以上であった1例については、背景因子別の解析は実施されなかった。

d) CNVサブタイプはFAで判定し、網膜色素上皮上にCNVが認められるものをClassic Type、網膜色素上皮下にCNVが認められるものをOccult Typeと定義した。また、Classic Typeのうち、病変が50%を超えるものをPredominantly Classic Typeと定義された。なお、Classic Typeのうち、病変が50%以下であった1例については、背景因子別の解析は実施されなかった。

e) CNV領域は、造影早期において過蛍光を示すCNV及び萎縮部位、並びに低蛍光を示す出血部位を含む領域と定義された。

f) ベバシズマブ、ラニビズマブ、アフリバルセプト又はプロルシズマブ。

g) PXEの診断結果が報告されていない9例、及びPXEの可能性ありとされた1例については、背景因子別の解析は実施されなかった。

機構は、以下のように考える。

JR44390試験に関する次の結果等を踏まえると、日本人のCNVを伴うAS患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

- 主要評価項目であるBCVAのベースラインからの変化量について、主要評価時点である12週時における90%CIの下限は事前に設定された閾値である0文字を上回り、主要評価項目では事前に規定された試験の成功基準を満たすとともに、当該改善効果は48週時まで維持されていた(図1)。また、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであった(表3)。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、CNVを伴うAS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。

JR44390試験における試験眼での有害事象の発現状況は表5のとおりであった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。また、

RVO、nAMD 及び DME 患者を対象とした臨床試験成績と比較し、AS 患者で明らかに発現割合が増加した有害事象は認められなかった。

表 5 試験眼における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	JR44390 試験	RVO 併合 <sup>a)</sup>	nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	48 週時	全投与期間	全投与期間	全投与期間
評価例数	24	1250	704	1262
総曝露期間（人・年）	22.21	1368.71	1425.61	2296.07
すべての有害事象	10 (41.7) 72.05	476 (38.1) 68.02	378 (53.7) 67.76	624 (49.4) 56.88
重篤な有害事象	0 0	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	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 <sup>d)</sup>	0 0	40 (3.2) 3.07	27 (3.8) 2.10	58 (4.6) 3.05
治験薬と因果関係ありと判断された有害事象	0 0	51 (4.1) 6.21	30 (4.3) 2.88	41 (3.2) 2.35
治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象	0 0	6 (0.5) 0.66	10 (1.4) 0.70	7 (0.6) 0.39
すべての有害事象（JR44390 試験で認められた事象）				
結膜出血	2 (8.3) 9.01	54 (4.3) 6.36	64 (9.1) 5.12	96 (7.6) 4.70
ドライアイ	2 (8.3) 9.01	30 (2.4) 3.51	29 (4.1) 2.10	56 (4.4) 2.66
眼圧上昇	1 (4.2) 13.51	57 (4.6) 9.79	29 (4.1) 3.30	53 (4.2) 3.48
結膜炎	1 (4.2) 4.50	12 (1.0) 1.17	5 (0.7) 0.42	23 (1.8) 1.09
視力低下	1 (4.2) 4.50	10 (0.8) 0.88	4 (0.6) 0.42	9 (0.7) 0.48
虹彩炎	1 (4.2) 13.51	8 (0.6) 0.80	10 (1.4) 0.91	5 (0.4) 0.22
流涙増加	1 (4.2) 4.50	8 (0.6) 0.73	6 (0.9) 0.98	15 (1.2) 0.87
アレルギー性結膜炎	1 (4.2) 4.50	4 (0.3) 0.66	7 (1.0) 0.49	6 (0.5) 0.26
眼瞼腫脹	1 (4.2) 4.50	2 (0.2) 0.15	2 (0.3) 0.14	4 (0.3) 0.26
眼瞼痙攣	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.15	— —	2 (0.2) 0.13

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。

—：有害事象の集計帳票に事象名がなく「0」の明示がないもの。

a) GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与期間（本剤群の全投与期間及びアフリベルセプト群の主要評価時点以降の期間）で発現した有害事象の併合解析結果。

b) GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群で発現した有害事象の併合解析結果。

c) GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤群で発現した有害事象の併合解析結果。

d) 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。
- ・失明を回避するために内科的又は外科的介入が必要になった有害事象。
- ・高度の眼内炎症（眼内炎、4+の前房内細胞、4+の前房のフレア、又は 4+の硝子体炎）を伴う有害事象。

また、JR44390 試験における眼以外の有害事象の発現状況は表 6 のとおりであった。重篤な有害事象として、急性胆嚢炎 4.2% (1/24 例)、憩室炎 4.2% (1/24 例) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った有害事象は認められず、RVO、nAMD 及び DME 患者を対象とした臨床試験成績と比較し、AS 患者で明らかに発現割合が増加した有害事象は認められなかった。

表6 眼以外における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	JR44390 試験	RVO 併合 <sup>a)</sup>	nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	48 週時	全投与期間	全投与期間	全投与期間
評価例数	24	1250	704	1262
総曝露期間（人・年）	22.21	1368.71	1425.61	2296.07
すべての有害事象	16 (66.7) 216.15	705 (56.4) 140.94	519 (73.7) 141.69	929 (73.6) 172.42
死亡	0 0	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	2 (8.3) 9.01	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	0 0	10 (0.8) 0.80	11 (1.6) 0.77	16 (1.3) 0.70
治験薬と因果関係ありと判断された有害事象	0 0	12 (1.0) 1.83	5 (0.7) 0.42	9 (0.7) 0.39
治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象	0 0	7 (0.6) 0.58	4 (0.6) 0.28	5 (0.4) 0.22
すべての有害事象（JR44390 試験で認められた事象）				
上咽頭炎	4 (16.7) 31.52	52 (4.2) 5.33	55 (7.8) 4.63	103 (8.2) 5.40
COVID-19	3 (12.5) 13.51	174 (13.9) 14.83	34 (4.8) 2.38	77 (6.1) 3.40
関節痛	3 (12.5) 13.51	25 (2.0) 2.05	40 (5.7) 3.30	39 (3.1) 1.79
帯状疱疹	2 (8.3) 13.51	12 (0.1) 0.88	12 (1.7) 0.84	16 (1.3) 0.7
挫傷	2 (8.3) 9.01	8 (0.6) 0.66	14 (2.0) 1.12	13 (1.0) 0.61
手皮膚炎	2 (8.3) 4.50	— —	2 (0.3) 0.14	1 (<0.1) 0.09
高血圧	1 (4.2) 4.50	74 (5.9) 7.31	43 (6.1) 3.16	103 (8.2) 5.05
上気道感染	1 (4.2) 4.50	35 (2.8) 4.53	24 (3.4) 2.10	34 (2.7) 1.87
インフルエンザ	1 (4.2) 4.50	31 (2.5) 2.48	14 (2.0) 0.98	34 (2.7) 1.65
気管支炎	1 (4.2) 9.01	18 (1.4) 1.68	24 (3.4) 1.75	41 (3.2) 1.83
変形性関節症	1 (4.2) 4.50	16 (1.3) 1.61	21 (3.0) 1.54	22 (1.7) 1.05
発熱	1 (4.2) 4.50	12 (1.0) 1.17	11 (1.6) 0.84	19 (1.5) 1.00
悪心	1 (4.2) 4.50	8 (0.6) 0.80	6 (0.9) 0.42	35 (2.8) 1.74
血圧上昇	1 (4.2) 4.50	8 (0.6) 0.88	5 (0.7) 0.35	9 (0.7) 0.39
胆石症	1 (4.2) 4.50	8 (0.6) 0.73	3 (0.4) 0.21	10 (0.8) 0.44
口腔咽頭痛	1 (4.2) 4.50	5 (0.4) 0.44	4 (0.6) 0.35	11 (0.9) 0.57
末梢性ニューロパチー	1 (4.2) 4.50	4 (0.3) 0.29	2 (0.3) 0.14	8 (0.6) 0.35
関節リウマチ	1 (4.2) 4.50	3 (0.2) 0.22	2 (0.3) 0.21	2 (0.2) 0.13
靭帯捻挫	1 (4.2) 4.50	2 (0.2) 0.22	5 (0.7) 0.35	6 (0.5) 0.30
感覚鈍麻	1 (4.2) 4.50	2 (0.2) 0.15	1 (0.1) 0.07	8 (0.6) 0.35
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.2) 4.50	2 (0.2) 0.15	1 (0.1) 0.07	1 (<0.1) 0.04
足関節部骨折	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.07	3 (0.4) 0.21	5 (0.4) 0.22
皮膚嚢腫	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.07	2 (0.3) 0.14	4 (0.3) 0.17
急性胆嚢炎	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.15	0 0	2 (0.2) 0.09
急性 COVID-19 後症候群	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.07	— —	— —

	JR44390 試験	RVO 併合 <sup>a)</sup>	nAMD 併合 <sup>b)</sup>	DME 併合 <sup>c)</sup>
	48 週時	全投与期間	全投与期間	全投与期間
評価例数	24	1250	704	1262
総曝露期間 (人・年)	22.21	1368.71	1425.61	2296.07
股部白癬	1 (4.2) 4.50	1 (<0.1) 0.07	— —	— —
緊張性膀胱	1 (4.2) 4.50	— <sup>d)</sup> 0.07	1 (0.1) 0.07	0 0
憩室炎	1 (4.2) 4.50	— —	4 (0.6) 0.35	1 (<0.1) 0.04
不安障害	1 (4.2) 4.50	— —	1 (0.1) 0.07	1 (<0.1) 0.04
口腔咽頭不快感	1 (4.2) 4.50	— —	1 (0.1) 0.14	— —
卵巣嚢胞	1 (4.2) 4.50	— —	— —	2 (0.2) 0.09
後頭神経痛	1 (4.2) 4.50	— —	— —	— —
紅色肥厚症	1 (4.2) 4.50	— —	— —	— —

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。

—：有害事象の集計帳票に事象名がなく「0」の明示がないもの。

a) GR41984 試験及び GR41986 試験における本剤投与期間（本剤群の全投与期間及びアフリベルセプト群の主要評価時点以降の期間）で発現した有害事象の併合解析結果。

b) GR40306 試験及び GR40844 試験における本剤群で発現した有害事象の併合解析結果。

c) GR40349 試験及び GR40398 試験における本剤群で発現した有害事象の併合解析結果。

d) 本剤投与期間における初発の有害事象の集計のため数値がないもの。なお、下段は続発も含む発現件数を示す。

JR44390 試験において、本剤の RMP において重要な特定されたリスクのうち、感染性眼内炎<sup>9)</sup>、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔<sup>10)</sup>、並びに網膜色素上皮裂孔<sup>11)</sup>の発現は認められなかった一方、眼内炎症<sup>12)</sup> 4.2% (1/24 例：虹彩炎) 及び眼圧上昇<sup>13)</sup> 4.2% (1/24 例：眼圧上昇) が認められたが、いずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。また、重要な潜在的リスクとされている動脈血栓塞栓事象<sup>14)</sup> を含めた VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象<sup>15)</sup> について、挫傷が 8.3% (2/24 例)、血圧上昇が 4.2% (1/24 例)、高血圧が 4.2% (1/24 例) に認められたものの、いずれも軽度又は中等度、かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

PXE は弾性線維の変性及び石灰化が全身性に進行する疾患であり（日皮会誌 2017; 127: 2447-54）、PXE 患者は半数以上が AS を合併すること（Retina 2019; 39: 1-11）、及び虚血性心疾患、虚血性脳梗塞等の発現リスクが高いことが報告されている（Retina 2019; 39: 1-11、日皮会誌 2017; 127: 2447-54）。PXE の診断の有無別での有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。

JR44390 試験において、PXE 合併被験者における本剤の安全性に新たな懸念は認められず、CNV を伴う PXE 患者に対する VEGF 阻害薬の硝子体内投与後に虚血性心疾患、虚血性脳梗塞等の発現リスク増加は示されていない（Retina 2016; 36: 483-91、Am J Ophthalmol 2011; 152: 695-703）。

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

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

11) MedDRA PT 「網膜色素上皮裂孔」

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

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

14) 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」、「虚血性中枢神経系血管障害」

15) MedDRA SMQ 「高血圧」、「出血」、「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態」、「出血性中枢神経系血管障害」、「動脈の塞栓および血栓」、「心筋梗塞」、「その他の虚血性心疾患」、「虚血性中枢神経系血管障害」、「静脈の塞栓および血栓」

表7 PXE の診断の有無別の有害事象の発現状況 (JR44390 試験、安全性解析対象集団)

	全体	PXE の診断	
		有	無 <sup>a)</sup>
評価例数	24	9	15
試験眼で認められた有害事象	10 (41.7)	4 (44.4)	6 (40.0)
眼以外で認められた有害事象	16 (66.7)	7 (77.8)	9 (60.0)
死亡	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	2 (8.3)	1 (11.1)	1 (6.7)
投与中止に至った有害事象	0	0	0
視力を脅かす有害事象	0	0	0
治験薬と因果関係ありと判断された眼の有害事象	0	0	0
治験薬と因果関係ありと判断された眼の重篤な有害事象	0	0	0
治験薬と因果関係ありと判断された眼以外の有害事象	0	0	0
治験薬と因果関係ありと判断された眼以外の重篤な有害事象	0	0	0
PXE 合併被験者の試験眼で認められたすべての有害事象			
結膜出血	2 (8.3)	1 (11.1)	1 (6.7)
ドライアイ	2 (8.3)	1 (11.1)	1 (6.7)
眼瞼痙攣	1 (4.2)	1 (11.1)	—
アレルギー性結膜炎	1 (4.2)	1 (11.1)	—
PXE 合併被験者の眼以外で認められたすべての有害事象			
上咽頭炎	4 (16.7)	2 (22.2)	2 (13.3)
COVID-19	3 (12.5)	1 (11.1)	2 (13.3)
関節痛	3 (12.5)	2 (22.2)	1 (6.7)
手皮膚炎	2 (8.3)	2 (22.2)	—
挫傷	2 (8.3)	1 (11.1)	1 (6.7)
股部白癬	1 (4.2)	1 (11.1)	—
上気道感染	1 (4.2)	1 (11.1)	—
足関節部骨折	1 (4.2)	1 (11.1)	—
皮膚嚢腫	1 (4.2)	1 (11.1)	—
感覚鈍麻	1 (4.2)	1 (11.1)	—
悪心	1 (4.2)	1 (11.1)	—
発熱	1 (4.2)	1 (11.1)	—
急性胆嚢炎	1 (4.2)	1 (11.1)	—
胆石症	1 (4.2)	1 (11.1)	—
血圧上昇	1 (4.2)	1 (11.1)	—
緊張性膀胱	1 (4.2)	1 (11.1)	—
卵巣嚢胞	1 (4.2)	1 (11.1)	—
高血圧	1 (4.2)	1 (11.1)	—

発現例数 (発現割合 (%))

— : 有害事象の集計帳票に事象名がなく「0」の明示がないもの。

a) 内訳は PXE の可能性ありとされた 1 例、PXE が否定された 5 例、PXE の診断結果が報告されていない 9 例であった。

以上より、CNV を伴う AS 患者において、既承認の効能・効果と同様の注意喚起を行うことで本剤の安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

JR44390 試験に組み入れられた症例数には限りがあるため、結果の解釈には留意が必要であるものの、CNV を伴う AS 患者における本剤投与による安全性上の明確な新たな懸念は認められておらず、本剤の有効性 (7.R.2 参照) を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、既承認の効能・効果である nAMD、DME 及び RVO 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喚起を行うことが適切である。

また、AS の主な原因疾患である PXE 患者において、JR44390 試験では、動脈血栓塞栓事象を含めた VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象について、既承認の効能・効果である nAMD、DME 及び RVO 患者と比較して、発現割合が増加する傾向は示されていないものの、動脈血栓塞栓事象のリスクについては、引き続き添付文書等を用いて医療従事者に適切に情報提供されることが重要である。

#### 7.R.4 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。

ASにおけるCNVに対する治療として、レーザー光凝固、PDT、経瞳孔的温熱療法及び黄斑移動手術が施行されているものの、再発率の高さ等、治療後の成績が不良で視力維持が困難であることが多い(今日の眼疾患治療指針 第3版. 医学書院; 2017. p529-32)。VEGF阻害薬の投与により視力及び中心網膜厚が改善又は安定化することが示されているが(Retina 2013; 33: 1300-14)、本邦においてCNVを伴うAS患者に対してVEGF阻害薬は承認されていない。

本剤はVEGF-A経路及びAng-2経路の両経路を阻害することで、眼内病的血管構造の安定化及び血管新生の阻害の両方に寄与すると考えられ、CNVを伴うAS患者を対象としたJR44390試験において、本剤の有効性が示され(7.R.2参照)、かつ安全性は許容可能であった(7.R.3参照)。

以上より、本剤はCNVを伴うASにおける新たな治療選択肢となり得ると考え、効能・効果を「新生血管を伴う網膜色素線条」と設定することは適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

JR44390試験において、本剤の有効性は示され(7.R.2参照)、既承認の効能・効果と同様の安全対策の下であれば、安全性も許容可能と考えることから(7.R.3参照)、本剤はCNVを伴うASにおける新たな治療選択肢として位置付けることは可能である。また、効能・効果は、JR44390試験がCNVを伴うAS患者を対象に実施されていることを踏まえ、「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」と設定することが適切である。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、JR44390試験における本剤の用法・用量の設定根拠及び当該試験の結果等を踏まえた申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

JR44390試験における用量について、既承認の効能・効果に対する開発において、高用量の方が低用量よりも眼内VEGF及びAng-2を長時間抑制したこと、及び本剤6mgが患者に対する良好な忍容性が確認された最高用量であったことを踏まえ、本剤6mgのみとした。

JR44390試験における用法について、以下の点を踏まえ、初期治療としてQ4Wで連続3回投与、維持期の治療としてPRN投与を設定した。

- CNVを伴うAS患者に対するVEGF阻害薬による初期治療について、視力の改善又は安定化を得るためにQ4W連続3回の投与が推奨されていること(Retina 2019; 39: 1-11)。
- CNVを伴うAS患者における初回治療後の維持期の投与間隔について、ASの主な原因疾患であるPXE患者における虚血性心疾患、虚血性脳梗塞等の血栓塞栓事象の発現リスク及びVEGF阻害薬の反復投与によるRPE萎縮のリスクを最小限に抑えるため、PRN投与が一般的に実施されていること(Retina 2018; 38: 1464-77、Middle East Afr J Ophthalmol 2017; 24: 136-42等)。

その上で、JR44390試験における以下の結果等を踏まえ、CNVを伴うASに対する本剤の用量は6mgとし、用法は最短の投与間隔(Q4W)のみを規定した上で、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追加投与を考慮する旨を注意喚起することが適切と考えた。

- BCVA のベースラインからの変化量は、ベースライン時以降、12 週時まで一貫した改善が認められ、主解析時点である 12 週時で 90%CI の下限値が事前に設定した閾値である 0 文字を上回っており、48 週時まで有効性が維持されたこと（図 1）。
- BCVA スコアのベースラインからの平均変化量は投与 4 週及び 8 週時点でも数値的に改善していた（図 1）。また、4 週時から 12 週時までの BCVA の最大値に達するまでの期間は 4 週時が 7 例、8 週時が 7 例、12 週時が 10 例であり、本剤の投与により BCVA の最大値を得るために必要な投与回数は患者ごとに異なっていた。以上から、本剤の初期治療における連続投与の回数は、一律に連続 3 回と規定するのではなく、患者ごとの治療反応性に基づき判断することが適切と考えたこと。
- 48 週時点までの本剤の投与回数（中央値 [最小値、最大値]）は 6.5 [3, 13] 回であり、本剤の有効性の維持のための投与回数は患者ごとに異なっていたことから、維持期として一律に投与間隔を定めることは適切ではなく、過剰投与を避けるためにも、患者ごとの疾患の状況に基づき医師が投与の必要性を判断することが望ましいと考えたこと。

機構は、以下のように考える。

JR44390 試験において、CNV を伴う AS 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.2 参照）、安全性も許容可能であったことから（7.R.3 参照）、CNV を伴う AS 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。

初期治療の本剤の用法について、JR44390 試験において、Q4W で一律に連続 3 回実施した条件で本剤の有効性が示されているものの、申請者の説明に加え、以下の点を考慮すると、初期治療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可能とし、用法・用量では初期治療の連続投与回数を一律に規定しないことは妥当である。

- AS 患者において、VEGF 阻害薬の反復投与は RPE 萎縮を発現するリスクがあること。
- AS の主な原因疾患となる PXE 患者において、JR44390 試験では特段安全性上の問題は認められなかったものの、VEGF 阻害薬の反復投与により虚血性心疾患、虚血性脳梗塞等の血栓塞栓事象を発現するリスクがあること。
- 硝子体内注射は患者の身体的・精神的負担が大きいこと。

また、JR44390 試験において、初期治療として Q4W で連続 3 回実施した以降は、PRN 投与を行うことで、改善した視力が概ね維持されるとともに（7.R.2 参照）、安全性上の懸念も示唆されなかったことから（7.R.3 参照）、初回投与後は、疾患活動性を医師が定期的に評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は追加投与を考慮する旨を添付文書において注意喚起するという申請者の対応に問題はない。

#### 7.R.6 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 CNV を伴う AS 患者特有の懸念事項は見出されていないため、CNV を伴う AS 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。

- CNV を伴う AS 患者を対象とした JR44390 試験における安全性プロファイルは本剤の既承認の効能・効果における安全性プロファイルと同様であり、CNV を伴う AS 患者特有の安全性上の懸念は示されなかったこと（7.R.3 参照）。
- PXE 患者において、虚血性心疾患、虚血性脳梗塞等の発現リスクが高いことが報告されているもの（Retina 2019; 39: 1-11、日皮会誌 2017; 127: 2447-54）、JR44390 試験において、本剤の PXE 患者に対する安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- 国内外の製造販売後の最新の安全性データ（収集期間：20■年■月■日～20■年■月■日、推定累積使用患者数：■■■■例）において、有害事象の発現状況を元に分析を行った結果、本剤の安全性プロファイルに重大な影響を及ぼす新しい知見はなかったこと。

機構は、以下のように考える。

JR44390 試験において、本剤の CNV を伴う AS 患者における安全性プロファイルと本剤の既承認の効能・効果における安全性プロファイルに明らかな差異は認められておらず、PXE 合併被験者に対する安全性上の懸念も認められなかったことを踏まえると、現時点では、CNV を伴う AS 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。

## 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 CNV を伴う AS 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、CNV を伴う AS 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、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに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。

専門協議での議論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7年4月11日

### 申請品目

[販売名] ①バビースモ硝子体内注射液 120 mg/mL、②同硝子体内注射用キット 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] ①令和6年9月6日、②令和7年3月17日<sup>16)</sup>

[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 本剤の有効性の評価方針について」及び「7.R.2 有効性について」に関する検討を踏まえ、CNVを伴うAS患者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.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、既承認の効能・効果であるnAMD、DME及びRVO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の注意喚起に加え、ASの主な原因疾患であるPXE患者において、JR44390試験では既承認の効能・効果を有する患者と比較して発現割合が増加する傾向は示されていないものの、引き続き添付文書等を用いた医療従事者への適切な情報提供を前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断した。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 現時点でPXE合併被験者に対する安全性上の懸念は認められておらず、現時点では、CNVを伴うAS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の機構の判断、及び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

<sup>16)</sup> 令和6年9月6日に新効能、新用量及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されていたが、バビースモ硝子体内注射用キット120 mg/mLが令和7年3月に承認されたことから、申請区分を新効能及び新用量に係る医薬品として再申請された。

切なリスク最小化活動を速やかに検討・実施し、医療現場に情報提供するとの申請者の対応案は支持するものの、JR44390 試験に組み入れられた被験者数が限られること等を踏まえると、特に PXE 患者における動脈血栓塞栓リスクについては、製造販売後も注視する必要がある。

### 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.4 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 CNV を伴う AS における新たな治療選択肢として位置付けることは可能と判断し、効能・効果を「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」と設定することが適切であると判断した。

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ことから、効能・効果を「脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条」に変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

### 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.5 用法・用量について」に関する検討を踏まえ、用法・用量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。

### 1.5 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.6 製造販売後の検討事項について」の項に関する検討を踏まえ、現時点において CNV を伴う AS 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から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 8 に示す安全性検討事項を設定すること、表 9 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 8 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項<sup>a)</sup>

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"> <li>・ 感染性眼内炎</li> <li>・ 眼内炎症</li> <li>・ 裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔</li> <li>・ 網膜色素上皮裂孔 (nAMD)</li> <li>・ 眼圧上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動脈血栓塞栓事象</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 該当なし</li> </ul>		

a) 本申請に当たり、追加された検討事項はない。

表9 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要<sup>a)</sup>

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

a) 本申請内容に関連した内容のみを記載した。

## 2. 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

### 2.1 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。

### 2.2 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 5.3.5.2-1）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。

## 3. 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年と判断する。

### [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  
 網脈静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫  
脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条

(下線部追記)

### [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、脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条>

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
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
AS	angioid streaks	網膜色素線条
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
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
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FA	fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
ICH E9 ガイドライン	—	「臨床試験のための統計的原則」について（平成10年11月30日付け医薬審第1047号）
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
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
PRN	pro re nata	必要に応じて
PT	preferred term	基本語
PXE	pseudoxanthoma elasticum	弾性線維性仮性黄色腫
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
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
SMQ	standard MedDRA Queries	標準検索式
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）
アフリベルセプト	—	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
ブルルシズマブ	—	ブルルシズマブ（遺伝子組換え）
ベバシズマブ	—	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
ラニビズマブ	—	ラニビズマブ（遺伝子組換え）