faricimab (genetical recombination) (JAN)

ファリシマブ (遺伝子組換え)

眼科用VEGF/Ang-2阻害剤・抗VEGF/抗Ang-2ヒト化二重特異性モノクローナル抗体

131

**【基本電子添文】 バビースモ硝子体内注射液・注射用キット
2025年3月改訂****【製品】** 規制等：[生物][劇][処方] 《バビースモ硝子体内注射液120mg/mL 2022.03.28承認》

バビースモ Vabysmo 硝子体内注射液120mg/mL 硝子体内注射用キット120mg/mL (中外)

【組成】 [注射液]：1バイアル※ (0.24mL) 中28.8mg。

pH：5.4～5.7 浸透圧比：0.9～1.3

[注射用(キット)]：1シリンジ※ (0.175mL) 中21.0mg。

pH：5.4～5.7 浸透圧比：0.9～1.3

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。※：過量充填している

VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor。Ang-2：Angiopoietin-2

【効能・効果】 ①中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
②糖尿病黄斑浮腫 ③網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫**効能関連注意** ①効能共通：本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤の要否を判断する ②網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい**【用法・用量】** ファリシマブ (遺伝子組換え) として ①中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性：6.0mg (0.05mL) を4週ごとに1回、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、16週ごとに1回、硝子体内投与。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 ②糖尿病黄斑浮腫：6.0mg (0.05mL) を4週ごとに1回、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、16週ごとに1回、硝子体内投与。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 ③網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：1回あたり6.0mg (0.05mL) を硝子体内投与。投与間隔は、4週以上あける**用法関連注意** ①効能共通：臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で投与する。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行う ②中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性：導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づき連続3回とすることも考慮する。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を8週又は12週とすること等を考慮する (臨床成績①a⑥参照) ③糖尿病黄斑浮腫：投与開始後、投与回数にかかわらず治療反

応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮する。その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を4週、8週又は12週とすること等を考慮する (臨床成績②a⑥参照) ④網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：4週ごとに1回投与で開始した後、治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮する。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 (臨床成績③a⑥参照)

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者 [眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある] ③眼内に重度の炎症のある患者 [炎症が悪化するおそれがある]**【重要な基本的注意】** ①網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが投与する ②硝子体内注射に際し使用される薬剤 (消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等) への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行う ③硝子体内注射の際には、次の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼圧上昇、眼痛、眼の異物感、硝子体浮遊物が報告されているので注意する ④硝子体内注射は、無菌条件下で行う (手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用する) ⑤本剤投与前に、適切な麻酔と眼周囲の皮膚、眼瞼及び眼表面を消毒するための広域局所抗菌薬を投与する ⑥過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認する ⑦眼内炎、眼内炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔等が発現することがあるので、これらの事象を示唆する症状が認められた場合は、直ちに連絡するよう患者に指導する (重大な副作用a参照) ⑧硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがあるため、投与後、眼圧及び視神経乳頭血流を適切に観察及び管理する (特定背景関連注意①a参照) ⑨硝子体内注射後、一時的に視覚障害が現れることがあるため、視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意する ⑩定期的に有効性を評価し、視力予後の改善が期待できない場合には漫然と投与を継続しない **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ②緑内障、高眼圧症の患者 (重要な基本的注意④参照) ③脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者 (重大な副作用⑥、その他の注意①参照) ④生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する (特定背景関連注意③参照) ⑤妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。本剤は、そのVEGF阻害作用及びAng-2阻害作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験 (1又は3mg/kgを器官形成期に週1回、計5回、静注) において、母動物及び催奇形性を含む胚・胎児への毒性は認められなかった (特定背景関連注意②参照) ⑥授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討す

る。ヒト母乳中への移行は不明である ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③眼障害：眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）（1.2%）、網膜色素上皮裂孔（0.2%）、眼内炎（頻度不明）、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔（頻度不明）が現れることがある。本剤により眼内炎症が現れた患者に対して再投与した場合に、眼内炎症が再発した症例が報告されている（重要な基本的注意③④参照） ⑥脳卒中（0.3%）：（特定背景関連注意①⑥、その他の注意①参照）

②その他の副作用

	1%未満	頻度不明
眼障害	眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感、結膜出血、白内障、硝子体剥離、眼充血、霧視、視力低下	

【過量投与】 ①症状：過量投与により、眼圧が上昇するおそれがある ②処置：過量投与が起こった際には眼圧を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行う 【適用上の注意】

①薬剤調製時の注意 ③製剤共通 ⑦投与前に外箱のまま室温に戻し、室温で保存した時間が24時間を超えないように使用する ④振とうしない ⑤薬液に変色や濁り、粒子が認められた場合は使用しない ⑥〔キット〕 ⑦プリスター包装内は滅菌されているため、使用直前まで開封しない ④プリスター包装又はプレフィルドシリンジが破損、又は期限切れの場合には使用しない ②薬剤投与時の注意 ③製剤共通：硝子体内にのみ投与する ⑥〔注射液〕 ⑦30ゲージ程度の眼科用針を使用する。添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には絶対に使用しない ④1バイアルは1回（片眼）のみの使用とする ③〔キット〕 ⑦添付の専用フィルター付き30ゲージ眼科用針を使用する ④1シリンジは1回（片眼）のみの使用とする 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①動脈血栓塞栓事象：本剤により、全身のVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓事象が発現する可能性がある。新生血管を伴う加齢黄斑変性患者、糖尿病黄斑浮腫患者及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（各2試験の統合解析）における動脈血栓塞栓事象の発現率は本剤投与群全体で2.6%、5.2%及び3.8%であった（特定背景関連注意①⑥、重大な副作用⑥参照） ②抗ファリシマブ抗体：新生血管を伴う加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験（TENAYA試験及びLUCERNE試験）において、本剤の52週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は11.0%（77/697例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では10.7%（9/84例）、抗体陰性患者では1.3%（8/613例）であった。糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験及びRHINE試験）において、本剤の56週間投与後までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は8.4%（105/1,243例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では10.6%（12/113例）、抗体陰性患者では0.5%（6/1,130例）であった。網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅲ相

試験（BALATON試験及びCOMINO試験）において、本剤の72週時までの薬剤誘発性の抗ファリシマブ抗体陽性患者の割合は10.9%（136/1,244例）であり、眼内炎症の発現割合は、抗ファリシマブ抗体陽性（投与前の陽性例を含む）患者では7.6%（11/145例）、抗体陰性患者では1.5%（16/1,099例）であった 【取扱い上の注意】 外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】 2～8℃保存。有効期間：〔注射液〕30ヵ月、〔キット〕24ヵ月 【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

【薬物動態】 ①血中濃度（*：承認用量は6.0mg） ②単回投与：外国人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者に0.5、1.5、3.0及び6.0mg*を単回硝子体内投与時、血漿中薬物動態パラメータは次のとおり

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

上段：中央値。ただし、個別データが記載されている場合は、2例。下段：平均値（変動係数、%）〔範囲〕。*：投与後初回の測定時点について欠測

③反復投与：日本人の新生血管を伴う加齢黄斑変性患者（2例）及び糖尿病黄斑浮腫患者（4例）に1.5及び6.0mg*を4週ごとに3回反復硝子体内投与時、血漿中濃度推移は添付文書参照、薬物動態パラメータは次のとおり。また、蓄積率の平均値は1.06～1.65

投与量	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-28d} (μg·day/mL)	AUC _{inf} (μg·day/mL)	t _{1/2} (day)
初回投与後 1.5mg	0.196 (0.138)	1.94 (0.823)	2.23 (0.883) ※1	6.40 (2.48) ※1
	6.0mg	0.225 (0.0745)	3.10 (1.07)	3.53 (0.944) ※2
3回目投与後 1.5mg	0.0830 (0.0341)	1.03 (0.341)	1.37 (0.253) ※3	9.92 (2.42) ※3
	6.0mg	0.195 (0.0462)	3.15 (0.936)	4.68 (1.17) ※2

平均値（標準偏差）。6例。※1：5例。※2：4例。※3：3例

④吸収：房水中濃度（#：房水サンプルは追加で同意を取得した患者から採取） ⑤新生血管を伴う加齢黄斑変性患者334例（日本部分集団26例を含む）に、6.0mgを4週ごとに4回反復硝子体内投与時の房水中濃度#（μg/mL）は、4回目投与4週後23.0 ± 16.9（31例）、8週後2.04 ± 2.30（33例）、12週後1.14 ± 4.49（29例）、16週後0.0464 ± 0.0497（18例） ⑥糖尿病黄斑浮腫患者628例（日本部分集団40例を含む）に、6.0mgを4週ごとに4

回反復硝子体内投与時の房水中濃度[#] ($\mu\text{g/mL}$) は、4回目投与4週後 12.2 ± 10.4 (固定投与群, 26例) 及び 15.7 ± 12.4

[personalized treatment interval (PTI) 投与群, 29例] で、4回目投与8週後 2.12 ± 2.49 (PTI投与群, 15例) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ①中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 [^{#1}: 疾患活動性は、視力及び中心領域網膜厚の変化、黄斑出血の有無に基づき評価。^{#2}: mixed-effect models for repeated measures (MMRM) による解析 [モデルの因子: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースラインの最高矯正視力 (連続量), ベースラインの最高矯正視力 (≤ 54 文字, $73-55$ 文字, ≥ 74 文字), 低輝度条件下での視力低下 (< 33 文字, ≥ 33 文字), 及び地域]] ②国際共同第III相試験 (TENAYA試験): 新生血管を伴う加齢黄斑変性患者671例 (日本部分集団52例を含む) に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを導入期として4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時・24週時の疾患活動性評価^{*1}に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与。アフリベルセプト群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与 ③主要評価項目である40, 44, 48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) ^{*2}について、調整平均 (95%信頼区間) は本剤群 (334例) 5.8 (4.6, 7.1), アフリベルセプト群 (337例) 5.1 (3.9, 6.4), アフリベルセプト群との群間差 (95%信頼区間) は0.7 (-1.1, 2.5)。本剤群とアフリベルセプト群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから、本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。なお、本剤群では、45.7%の患者が16週ごと、34.0%の患者が12週ごと、20.3%の患者が8週ごとの投与を48週目まで継続。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に、0週 (334, 337), 4週 (327, 331), 8週 (325, 325), 12週 (322, 326), 16週 (322, 320), 20週 (308, 308), 24週 (278, 285), 28週 (284, 276), 32週 (293, 285), 36週 (286, 297), 40週 (287, 291), 44週 (278, 274), 48週 (273, 279) ④安全性は、日本延長コホートの追加症例を含む52週までのデータで評価。本剤群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は1.3% (5/373例)。本剤群において0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔5例 (1.3%), ぶどう膜炎2例 (0.5%), 虹彩炎2例 (0.5%) (用法関連注意②参照) ⑤海外第III相試験 (LUCERNE試験): 新生血管を伴う加齢黄斑変性患者658例に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを導入期として4週ごとに4回投与し、その後維持期においては20週時、24週時の疾患活動性評価^{*1}に基づき本剤6.0mgを60週まで8週、12週もしくは16週ごとに投与。アフリベルセプト群は4週ごとに3回投与し、その後8週ごとに投与 ⑥主要評価項目である40, 44, 48週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) ^{*2}について、調整平均 (95%信頼区間) は本剤群 (331例) 6.6 (5.3, 7.8), アフリベルセプト群 (327例) 6.6 (5.3, 7.8), アフリベルセプト群との群間差 (95%信頼区間) は0.0 (-1.7, 1.8)。本剤群とアフリベルセプト群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから、本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。なお、本剤群では、44.9%の患者が16週ごと、32.9%の患者が12週ごと、

22.2%の患者が8週ごとの投与を48週目まで継続。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に、0週 (331, 327), 4週 (328, 323), 8週 (327, 322), 12週 (326, 317), 16週 (321, 315), 20週 (320, 309), 24週 (295, 288), 28週 (292, 271), 32週 (287, 288), 36週 (293, 283), 40週 (286, 288), 44週 (286, 273), 48週 (282, 277) ⑦安全性は、52週までのデータで評価。本剤群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は1.5% (5/331例)。本剤群において0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、網膜色素上皮裂孔3例 (0.9%), ぶどう膜炎2例 (0.6%), 硝子体炎2例 (0.6%), 虹彩毛様体炎2例 (0.6%) (用法関連注意②参照) ⑧糖尿病黄斑浮腫 [^{#1}: 視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短4週間隔, 最長16週間隔で投与間隔を調整。^{#2}: MMRMによる解析 [モデルの因子: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースラインの最高矯正視力 (連続量), ベースラインの最高矯正視力 (< 64 文字, ≥ 64 文字), 抗VEGF薬の硝子体内投与歴, 及び地域]] ⑨国際共同第III相試験 (YOSEMITE試験): 糖尿病黄斑浮腫患者940例 (日本部分集団60例を含む) に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定群, もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI^{#1}投与するPTI群の2群。アフリベルセプト群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与 ⑩主要評価項目である48, 52, 56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) ^{#2}について、調整平均 (97.5%信頼区間) は本剤固定群 (315例) 10.7 (9.4, 12.0), 本剤PTI群 (313例) 11.6 (10.3, 12.9), アフリベルセプト群 (312例) 10.9 (9.6, 12.2), アフリベルセプト群との群間差 (97.5%信頼区間) は本剤固定群-0.2 (-2.0, 1.6), 本剤PTI群0.7 (-1.1, 2.5)。本剤の固定群及びPTI群のアフリベルセプト群との群間差の97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから、本剤の固定群及びPTI群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。なお、本剤PTI群では、52週時点で52.8%の患者が16週ごと、21.0%の患者が12週ごと、15.4%の患者が8週ごと、10.8%の患者が4週ごとの投与間隔。患者数は期間別 (本剤固定群, 本剤PTI群, 対照群の順) に、0週 (315, 313, 312), 4週 (310, 308, 306), 8週 (309, 308, 304), 12週 (305, 303, 302), 16週 (296, 296, 299), 20週 (294, 292, 296), 24週 (292, 293, 294), 28週 (283, 287, 284), 32週 (267, 268, 275), 36週 (267, 268, 268), 40週 (274, 269, 263), 44週 (268, 269, 266), 48週 (255, 264, 266), 52週 (254, 258, 250), 56週 (241, 250, 247) ⑪本剤統合群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は1.3% (8/626例)。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は、眼圧上昇6例 (1.0%), ぶどう膜炎4例 (0.6%) (用法関連注意③参照) ⑫海外第III相試験 (RHINE試験): 糖尿病黄斑浮腫患者951例に、アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後、8週ごとに投与する固定群, もしくは本剤6.0mgを4週ごとに4回投与後、PTI^{#1}投与するPTI群の2群。アフリベルセプト群は4週ごとに5回投与し、その後8週ごとに投与 ⑬主要評価項目である48, 52, 56週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) ^{#2}について、調整平均 (97.5%信頼区間)

は本剤固定群 (317例) 11.8 (10.6, 13.0), 本剤PTI群 (319例) 10.8 (9.6, 11.9), アフリベルセプト群 (315例) 10.3 (9.1, 11.4), アフリベルセプト群との群間差 (97.5%信頼区間) は本剤固定群1.5 (-0.1, 3.2), 本剤PTI群0.5 (-1.1, 2.1)。本剤の固定群及びPTI群のアフリベルセプト群との群間差の97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから, 本剤の固定群及びPTI群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。なお, 本剤PTI群では, 52週時点で51.0%の患者が16週ごと, 20.1%の患者が12週ごと, 15.6%の患者が8週ごと, 13.3%の患者が4週ごとの投与間隔。患者数は期間別 (本剤固定群, 本剤PTI群, 対照群の順) に, 0週 (316, 317, 315), 4週 (307, 306, 309), 8週 (305, 311, 309), 12週 (305, 303, 302), 16週 (300, 304, 296), 20週 (294, 302, 295), 24週 (292, 306, 297), 28週 (284, 295, 287), 32週 (277, 284, 280), 36週 (275, 281, 275), 40週 (275, 286, 274), 44週 (269, 286, 272), 48週 (249, 283, 275), 52週 (253, 273, 264), 56週 (247, 268, 252) ④本剤統合群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は0.2% (1/636例)。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は, 硝子体浮遊物5例 (0.8%), 眼圧上昇4例 (0.6%) (用法関連注意③参照) ⑤網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (*: 視力及び中心領域網膜厚の変化に基づき最短4週間隔, 最長16週間隔で投与間隔を調整。なお, 疾患の悪化により投与間隔を短縮した被験者は, 4週間隔まで短縮された被験者を除き, 投与間隔を再度延長しないこととした。4週間隔まで短縮された被験者は, 短縮前の最長の投与間隔よりも4週短い投与間隔を超えた投与間隔に延長しないこととした) ⑥国際共同第Ⅲ相試験 (BALATON試験) (#: MMRMによる解析 [モデルの因子: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースラインの最高矯正視力 (連続量), ベースラインの最高矯正視力 (≤ 54 文字, ≥ 55 文字), 及び地域]): 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫患者553例 (日本部分集団34例を含む) を対象に, アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後, PTI*投与。アフリベルセプト群は4週ごとに6回投与後, 本剤6.0mgをPTI投与 ⑦主要評価項目である24週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) #について, 調整平均 (95%信頼区間) は本剤群 (276例) 16.9 (15.7, 18.1), アフリベルセプト群 (277例) 17.5 (16.3, 18.6), アフリベルセプト群との群間差 (95%信頼区間) は-0.6 (-2.2, 1.1)。本剤群とアフリベルセプト群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから, 本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に, 0週 (276, 277), 4週 (269, 272), 8週 (267, 269), 12週 (264, 268), 16週 (261, 262), 20週 (257, 257), 24週 (254, 247) ④主要評価時点である24週までのデータにおいて, 本剤群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用は認められなかった (0/276例)。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用はなく, 0.5%未満の頻度で眼圧上昇1例 (0.4%) が認められた (用法関連注意④参照) ⑤24週時以降は, 本剤群は本剤PTI投与へ移行し (F-F群), アフリベルセプト群は本剤PTI投与へ移行 (A-F群)。72週時までの最終解析結果において, 64, 68, 72週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) #について, 調整平均 (95%信頼

区間) はF-F群 (276例) 18.1 (16.9, 19.4), A-F群 (277例) 18.8 (17.5, 20.0)。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に, 0週 (276, 277), 4週 (269, 272), 8週 (267, 269), 12週 (264, 268), 16週 (261, 262), 20週 (257, 257), 24週 (254, 247), 28週 (245, 247), 32週 (240, 251), 36週 (243, 255), 40週 (253, 242), 44週 (247, 242), 48週 (246, 240), 52週 (241, 236), 56週 (238, 235), 60週 (239, 230), 64週 (240, 229), 68週 (236, 236), 72週 (234, 237) ⑥24週時から72週時までの最終解析結果において, 眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は, F-F群において0.4% (1/270例), A-F群には認められなかった (0/267例)。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は, F-F群において眼圧上昇5例 (1.9%), A-F群において眼圧上昇4例 (1.5%), 硝子体浮遊物3例 (1.1%), 霧視2例 (0.7%) (用法関連注意④参照) ⑥国際共同第Ⅲ相試験 (COMINO試験) (#: MMRMによる解析 [モデルの因子: 投与群, 時点, 投与群と時点の交互作用, ベースラインの最高矯正視力 (連続量), ベースラインの最高矯正視力 (≤ 34 文字, $35-54$ 文字, ≥ 55 文字), 及び地域]): 網膜中心静脈閉塞症又は半側網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者729例 (日本部分集団49例を含む) を対象に, アフリベルセプトを対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施。本剤群は本剤6.0mgを4週ごとに6回投与後, PTI*投与。アフリベルセプト群は4週ごとに6回投与後, 本剤6.0mgをPTI投与 ⑦主要評価項目である24週時の最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) #について, 調整平均 (95%信頼区間) は本剤群 (366例) 16.9 (15.4, 18.3), アフリベルセプト群 (363例) 17.3 (15.9, 18.8), アフリベルセプト群との群間差 (95%信頼区間) は-0.4 (-2.5, 1.6)。本剤群とアフリベルセプト群の群間差の95%信頼区間の下限が非劣性限界値 (-4文字) を上回ったことから, 本剤群のアフリベルセプト群に対する非劣性が示された。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に, 0週 (366, 363), 4週 (356, 352), 8週 (360, 348), 12週 (349, 342), 16週 (347, 337), 20週 (347, 332), 24週 (340, 331) ④主要評価時点である24週までのデータにおいて, 本剤群における眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は1.9% (7/365例)。0.5%以上の頻度で認められた試験眼の副作用は, 硝子体炎3例 (0.8%), 白内障2例 (0.5%), ぶどう膜炎2例 (0.5%), 硝子体浮遊物2例 (0.5%) (用法関連注意④参照) ⑤24週時以降は, 本剤群は本剤PTI投与へ移行し (F-F群), アフリベルセプト群は本剤PTI投与へ移行 (A-F群)。72週時までの最終解析結果において, 64, 68, 72週時の平均最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量平均値 (文字) #について, 調整平均 (95%信頼区間) は, F-F群 (366例) 16.9 (15.2, 18.6), A-F群 (363例) 17.1 (15.4, 18.8)。患者数は期間別 (本剤群, 対照群の順) に, 0週 (366, 363), 4週 (356, 353), 8週 (360, 348), 12週 (349, 342), 16週 (347, 337), 20週 (347, 332), 24週 (340, 331), 28週 (344, 331), 32週 (341, 319), 36週 (332, 322), 40週 (334, 323), 44週 (335, 312), 48週 (326, 307), 52週 (328, 313), 56週 (326, 310), 60週 (325, 306), 64週 (324, 312), 68週 (321, 307), 72週 (323, 311) ⑥24週時から72週時までの最終解析結果において, 眼内炎症 (ぶどう膜炎, 硝子体炎等) の副作用の発現頻度は, F-F群において2.8% (10/359例), A-F群において0.9% (3/342例)。0.5%以

上の頻度で認められた試験眼の副作用は、F-F群において硝子体炎4例（1.1%）、虹彩毛様体炎3例（0.8%）、眼圧上昇2例（0.6%）、虹彩炎2例（0.6%）、A-F群において虹彩毛様体炎2例（0.6%）、緑内障2例（0.6%）（用法関連注意④参照）

【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は、VEGF-A及びAng-2に対するヒト化二重特異性モノクローナルIgG1抗体で、眼疾患における血管新生や血管漏出に重要な役割を果たすVEGF-A及びAng-2を同時に阻害することで、新生血管を伴う加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫及び網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫に対して治療効果を発揮すると考えられている ②標的抗原に対する結合作用及び細胞アッセイによる中和活性：*in vitro*において、VEGF-A及びAng-2に対して特異的に結合し、解離定数がそれぞれ3及び22nmol/Lの高親和性を示した。また、細胞アッセイにおいて、組換えヒトVEGF-165によるヒト臍帯静脈内皮細胞増殖及びAng-2によるTie-2受容体リン酸化を、それぞれ濃度依存的に抑制したことから、VEGF-A及びAng-2を中和することを確認 ③動物モデルにおける作用：カニクイザルのレーザー誘発脈絡膜新生血管モデルを用いた*in vivo*試験において、血管新生及び血管透過性の亢進を抑制

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

【備考】 再審査期間中（2030年3月27日まで）