

眼科用VEGF/Ang-2阻害剤 「バビースモ[®]説明会」

中外製薬株式会社

2022年6月24日

Agenda

01

バビースモ[®]硝子体内注射液 120 mg/mL製品概要

中外製薬 バビースモ ライフサイクルリーダー
岸田 雅司

02

バビースモ[®]の臨床的位置付け

東京女子医科大学 眼科 教授・基幹分野長
飯田 知弘 先生

03

質疑応答

バビースモ[®]硝子体内注射液 120 mg/mL

製品概要

日本標準商品分類番号 871319

眼科用VEGF^{注1)}/Ang-2^{注2)}阻害剤
抗VEGF/抗Ang-2ヒト化二重特異性モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注3)}

薬価基準収載



バビースモ[®] 硝子体内注射液 120mg/mL

VABYSMO[®] solution for Intravitreal Injection

ファリシマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

注1) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

注2) Ang-2: Angiopoietin-2

注3) 注意-医師等の処方箋により使用すること

® F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

新発売

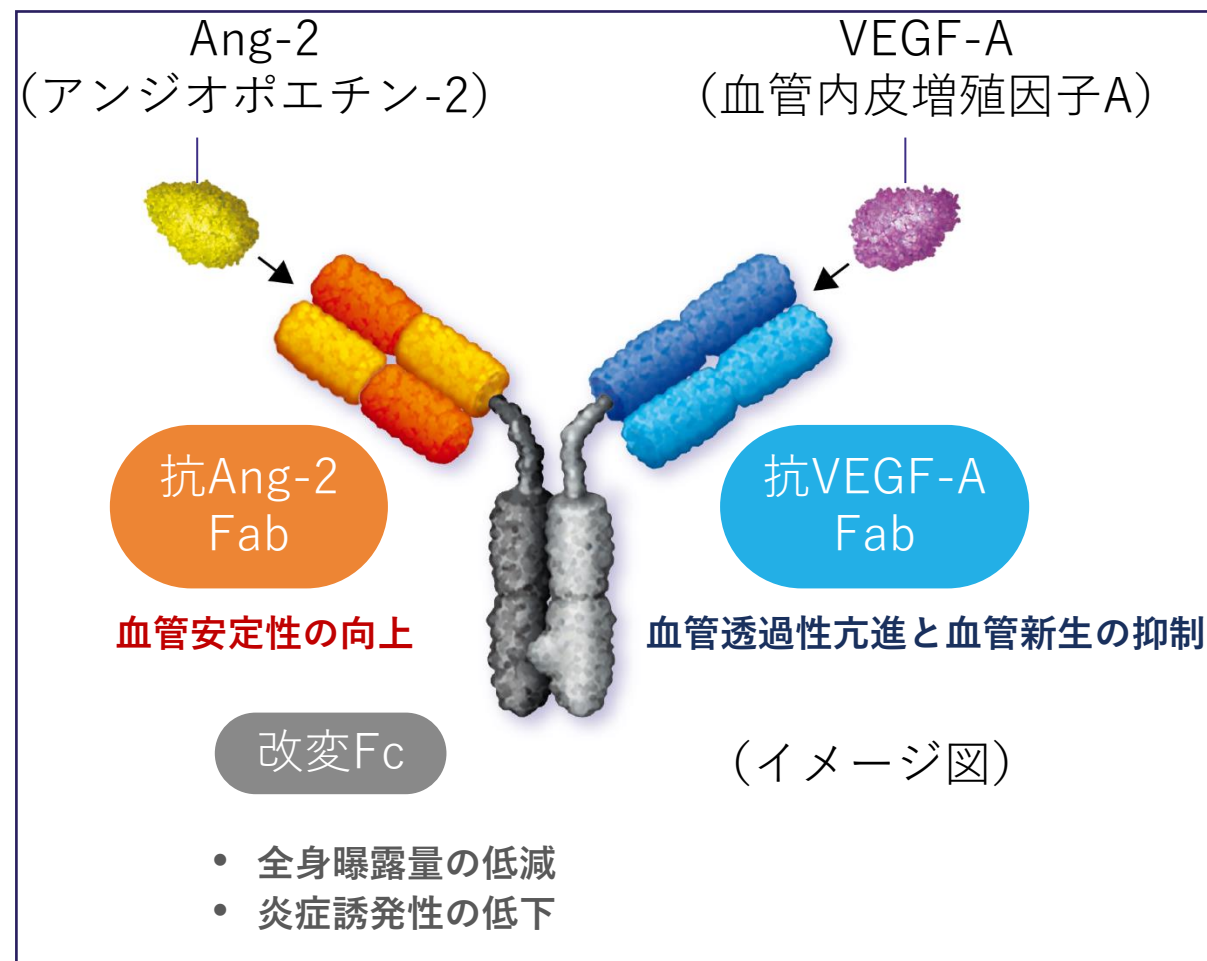
中外製薬株式会社

バビースモ ライフサイクルリーダー

岸田 雅司

バビースモの特徴

VEGF-A及びAng-2と特異的に結合する、眼科領域初のバイスペシフィック抗体

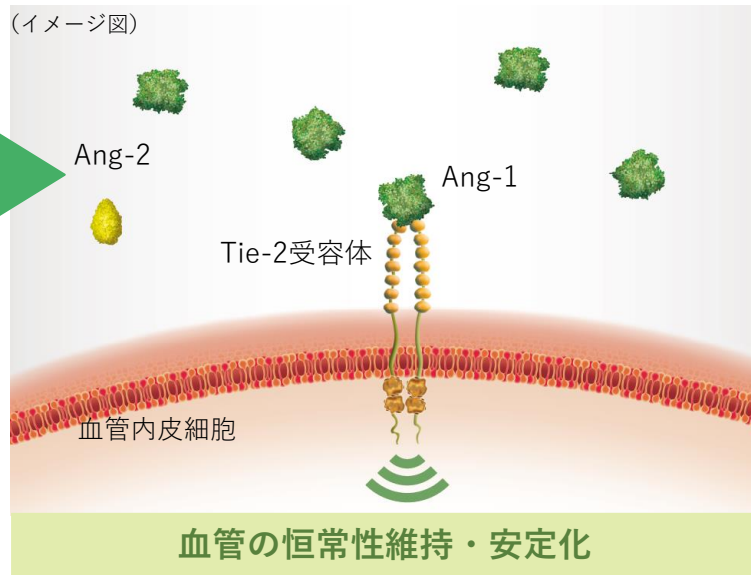


血管の安定化と不安定化のメカニズム

VEGF-Aは炎症と血管新生、Ang-1は血管安定化、Ang-2は血管不安定化に作用すると考えられる

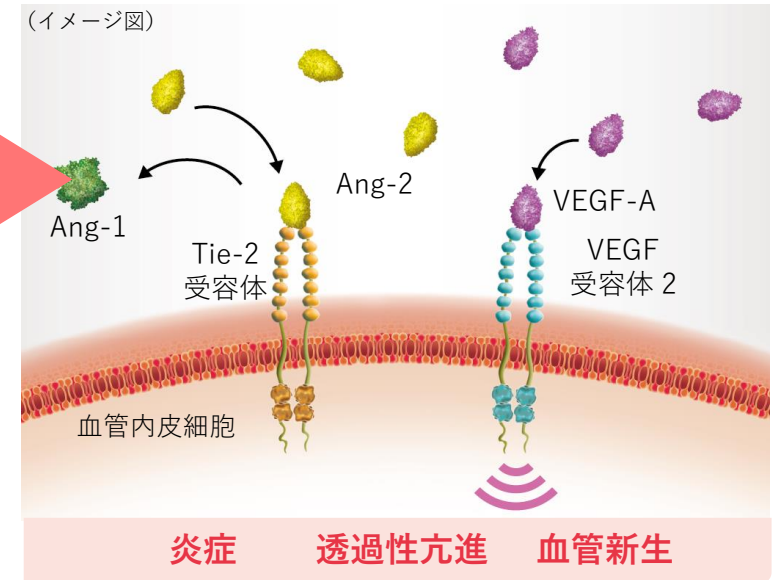
血管安定化因子
Ang-1の作用

正常な
血管内皮細胞

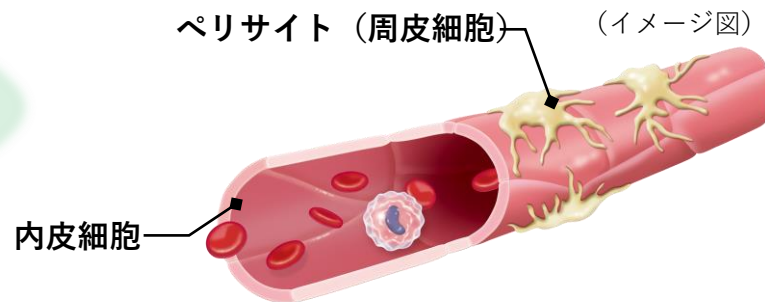


血管不安定化因子
Ang-2とVEGF-A
の協調作用

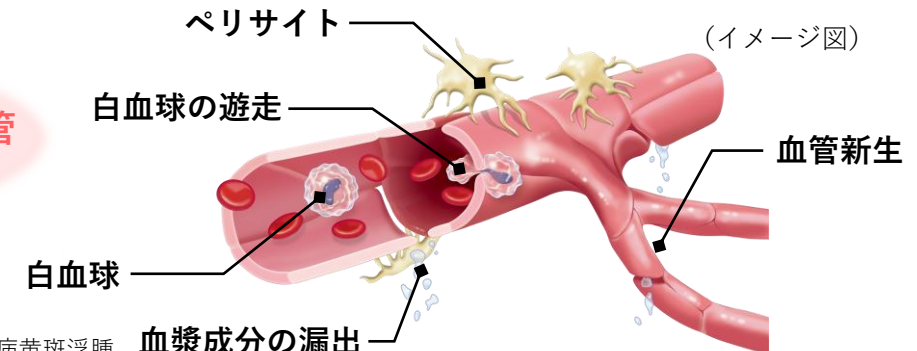
nAMD
DME



安定した血管



不安定化した血管



Ang-1: アンジオポエチン-1、Ang-2: アンジオポエチン-2、VEGF: 血管内皮増殖因子、nAMD: 新生血管を伴う加齢黄斑変性、DME: 糖尿病黄斑浮腫

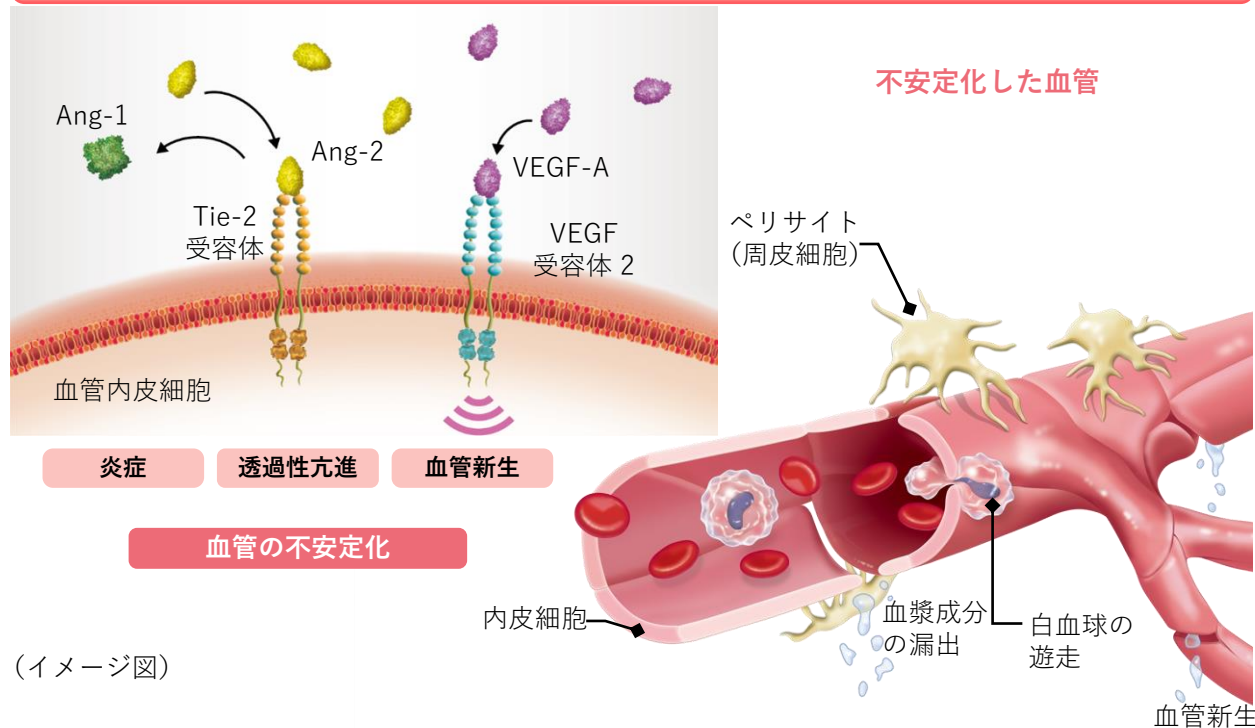
- 1) 一瀬白帝 編. 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために. 中外医学社, 2005, P36-37. 2) Lee J, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2191-9. 3) Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2016;8(11):1265-88. with correction in Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2019;11(5):e10666. 利益相反: 著者にはRoche株式会社 (実験当時)、Roche Diagnostics GmbH、F. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員が含まれる。4) Hammes HP, et al. Diabetes. 2004;53(4):1104-10. 5) Aiello LP, et al. N Engl J Med. 1994; 331(22):1480-7. 6) Benest AV, et al. PLoS One. 2013;8(8):e70459. 7) Oshima Y, et al. J Cell Physiol. 2004;199(3):412-7. 8) Peters S, et al. Cytokine. 2007;40(2):144-50. 9) Oh H, et al. J Biol Chem. 1999;274:15732-9. 10) Rangasamy S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3784-91.

バビースモの作用機序

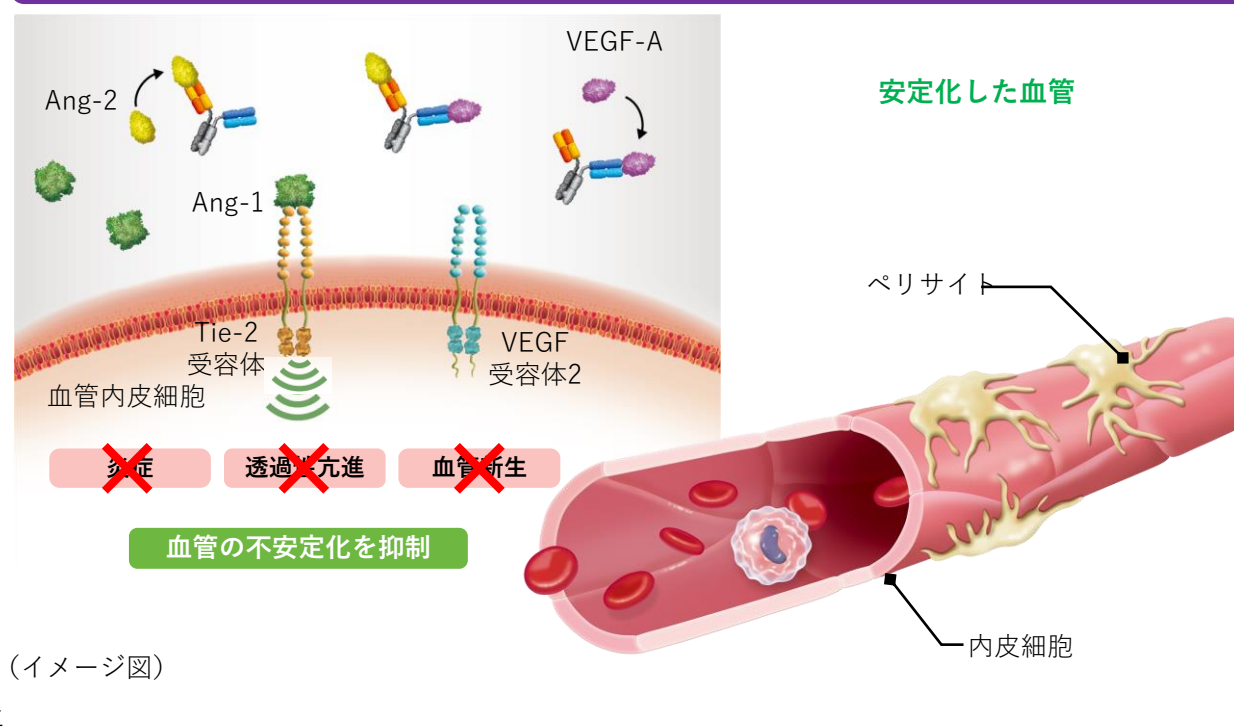
バビースモは1分子でVEGF-AとAng-2を同時に阻害することで、以下の2つの働きが期待される

- Ang-2阻害効果：主にペリサイトの脱落による血管の不安定化、血管透過性亢進及びVEGF-Aの感受性亢進の抑制
- VEGF-A阻害効果：主に血管透過性亢進、血管新生及び炎症の抑制

VEGF-A、Ang-2の協調作用



バビースモの作用

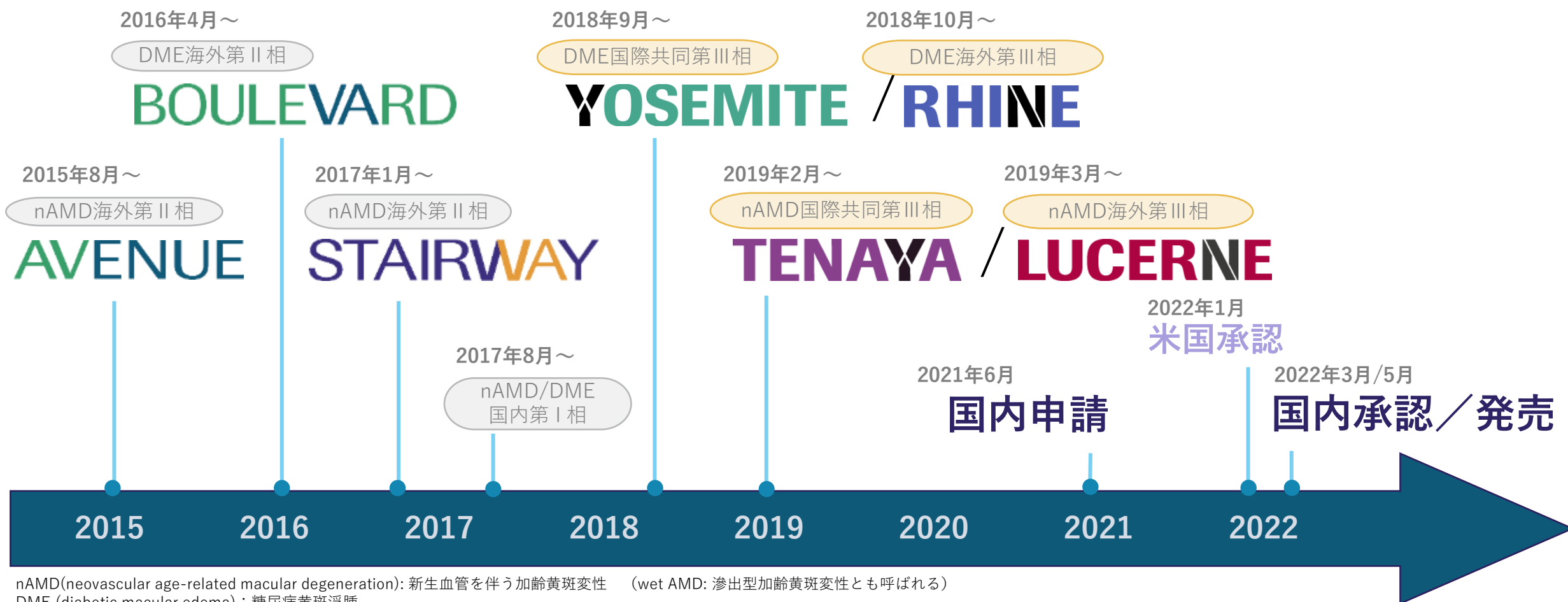


VEGF-A：血管内皮増殖因子-A, Ang-2：アンジオポエチン-2、Ang-1：アンジオポエチン-1

- 1) 一瀬白帝 編. 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために. 中外医学社, 2005, P36-37. 2) Lee J, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2191-9. 3) Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2016;8(11):1265-88. with correction in Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2019;11(5):e10666. 利益相反：著者にはRoche株式会社（実験当時）、Roche Diagnostics GmbH、F. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員が含まれる。4) Hammes HP, et al. Diabetes. 2004;53(4):1104-10. 5) Aiello LP, et al. N Engl J Med. 1994; 331(22):1480-7. 6) Benest AV, et al. PLoS One. 2013;8(8):e70459. 7) Oshima Y, et al. J Cell Physiol. 2004;199(3):412-7. 8) Peters S, et al. Cytokine. 2007;40(2):144-50. 9) Oh H, et al. J Biol Chem. 1999;274:15732-9. 10) Rangasamy S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:3784-91.

バビースモ開発の経緯

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性および糖尿病黄斑浮腫の2つの適応症に対して開発、2022年3月に国内において同時に承認（米国承認に次いで世界で2ヵ国目）



バビースモ硝子体内注射液の特性

- 1 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性および糖尿病黄斑浮腫における病的血管新生や血管透過性亢進を引き起こすVEGF-Aに加え、血管不安定化シグナルとして働くAng-2を同時に阻害し、血管を安定化させることで効果を発揮すると考えられる。
- 2 通常、16週ごとに1回の硝子体内投与が可能*。

*：中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する国内承認用法及び用量

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。

*：糖尿病黄斑浮腫に対する国内承認用法及び用量

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。

効能又は効果

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

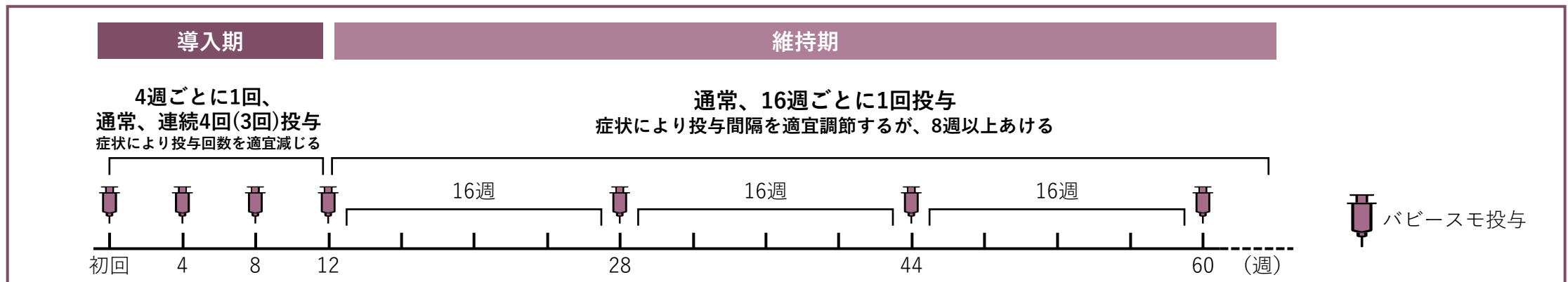
効能又は効果に関連する注意

本剤による治療を開始するに際し、視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

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）

用法及び用量

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。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

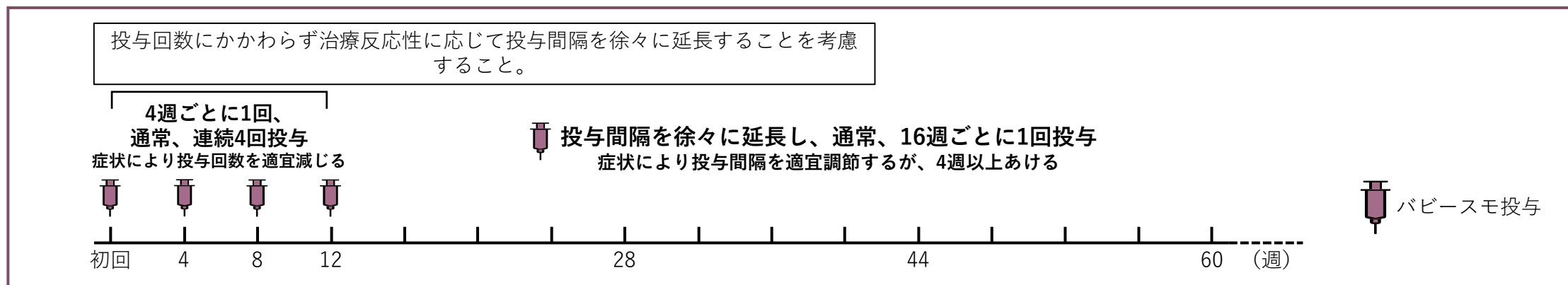
7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

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

用法及び用量（糖尿病黄斑浮腫）

用法及び用量

ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、4週以上あけること。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

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

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

副作用

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重大な副作用

眼障害

眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）（1.0%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、眼内炎（頻度不明）、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与により眼内炎症があらわ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。〔8.3.5参照〕

脳卒中

虚血性脳卒中（0.05%）、血栓性脳梗塞（0.05%）、ラクナ脳卒中（0.05%）があらわれることがある。〔9.1.2、15.1.1参照〕

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

バビースモ硝子体内注射液120mg/mL 医薬品リスク管理計画書（RMP）

安全性検討事項

重要な特定されたリスク

- 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のみ）
- 眼圧上昇

重要な潜在的リスク

- 動脈血栓塞栓事象

重要な不足情報

該当なし

医薬品安全性監視計画

通常の活動

- 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）

追加の活動

- 市販直後調査
- 一般使用成績調査
- 製造販売後臨床試験（nAMD、DME、PCV）

リスク最小化計画

通常の活動

- 添付文書の作成
- 患者向医薬品ガイド

追加の活動

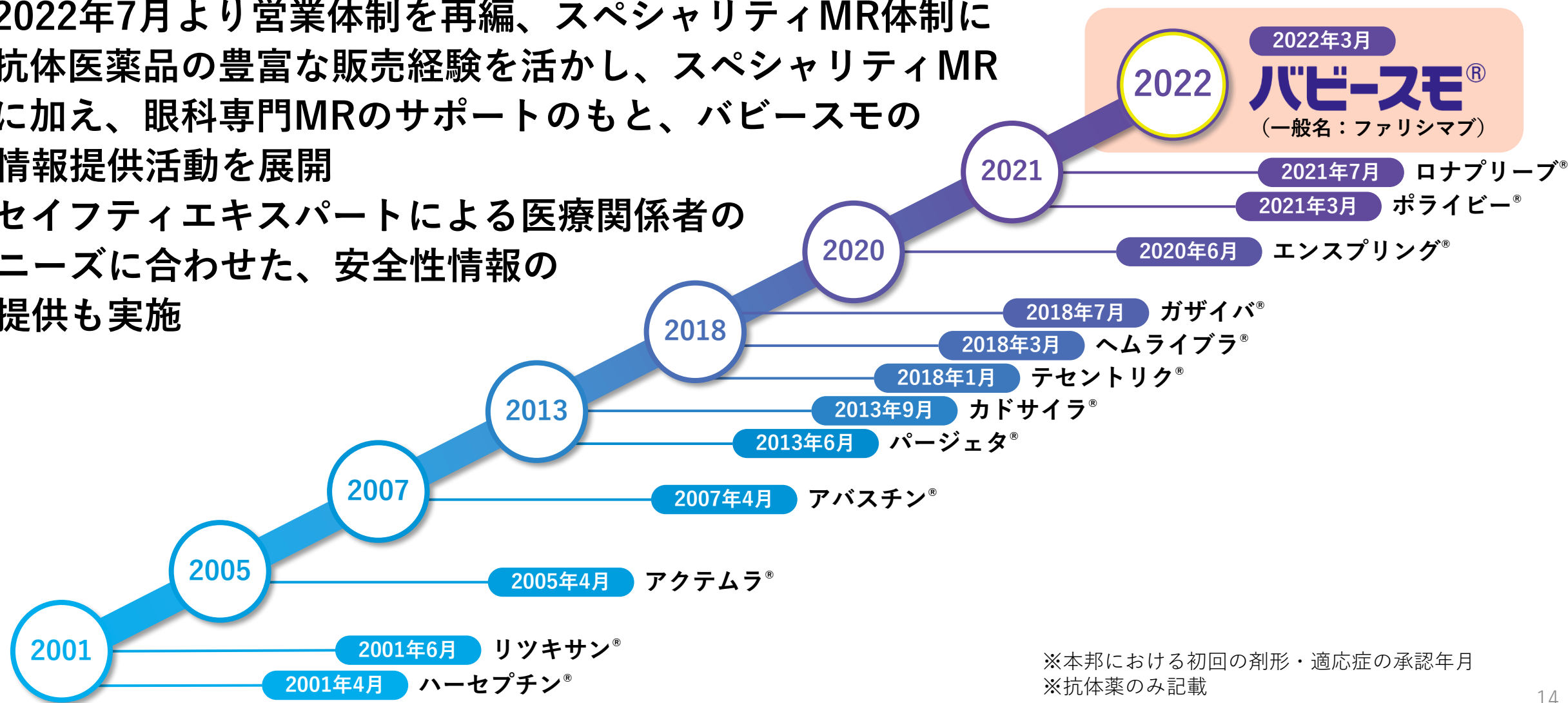
- 市販直後調査による情報提供
- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布
- 患者向け資材（患者手帳）の作成と配布

本資料の作成においては、以下のとおり略字を使用している。

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、ポリープ状脈絡膜血管症：PCV

高度な価値提供の実現に向けた社内体制

- 2022年7月より営業体制を再編、スペシャリティMR体制に
- 抗体医薬品の豊富な販売経験を活かし、スペシャリティMRに加え、眼科専門MRのサポートのもと、バビースモの情報提供活動を展開
- セイフティエキスパートによる医療関係者のニーズに合わせた、安全性情報の提供も実施



※本邦における初回の剤形・適応症の承認年月
※抗体薬のみ記載

患者さん向けの情報提供サイト

「見えるをいつまでも.jp」公開中
今後、アイフレイルも含めて様々な患者さん・ご家族向けの情報を掲載予定



「見えるをいつまでも.jp」 <https://mieruwoitsumademo.jp>

眼の健康寿命をのばそう アイフレイル

アイフレイルの定義

加齢に伴って眼の脆弱性が増加すること、様々な外的・内的要因が加わることによって視機能が低下した状態、また、そのリスクが高い状態

出典

- 1) 日本眼科学会 「アイフレイル」対策活動
<https://www.nichigan.or.jp/member/journal/strategy/detail.html?itemid=393&dispmid=979> (2022年5月アクセス)
- 2) 日本眼科啓発会議 アイフレイル啓発 公式サイト <https://www.eye-frail.jp/> (2022年5月アクセス)

バビースモ まとめ

1. VEGF-A及びAng-2と特異的に結合する、眼科領域初のバイスペシフィック抗体
2. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 及び 糖尿病黄斑浮腫の
2つの適応症に対して同時に承認・発売（米国承認に次いで世界で2ヵ国目）
3. 導入期は4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与。維持期では通常、16週ごとに1回の硝子体内投与が可能
4. 抗体医薬品の豊富な販売経験を活かし、より良い治療の実現に向け、
眼科においても高度な価値提供を目指す

バビースモ[®]の臨床的位置付け

飯田 知弘

東京女子医科大学 眼科
教授・基幹分野長



日本眼科学会 利益相反開示

筆頭演者：飯田知弘

【F】 ニデック、トプコン
【P】 トプコン

加齢に伴い視力低下を引き起こす病気

かれいおうはんへんせい

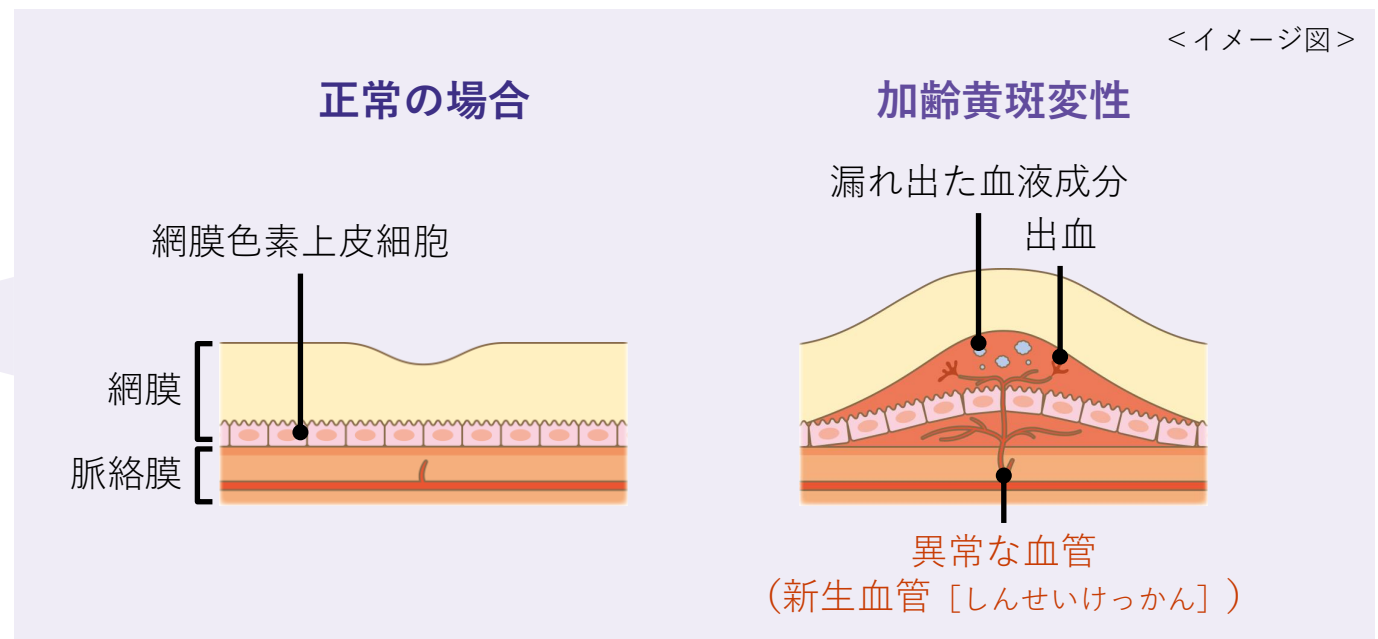
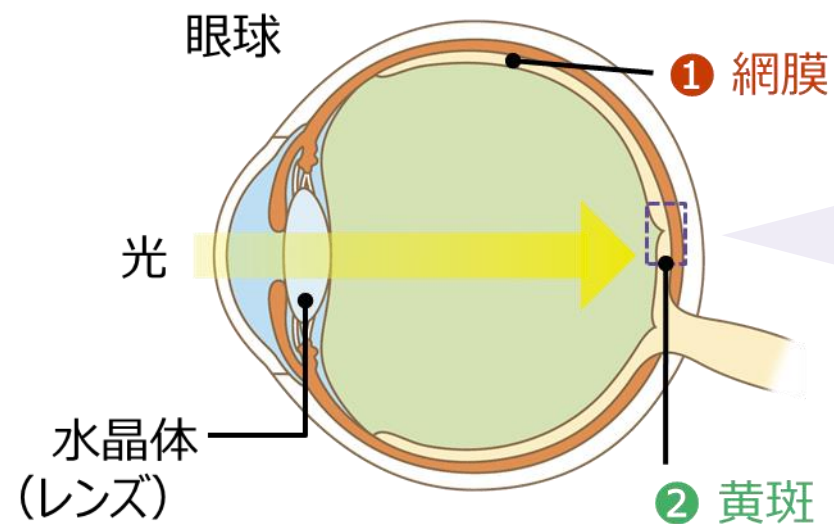
加齢黄斑変性 (AMD*)

* Age-related Macular Degeneration

加齢黄斑変性（AMD*）とは

- 加齢に伴い、視力にかかわる大切な部分である「黄斑」に障害が生じて視力低下を引き起こす病気。

眼の断面図



- 眼の奥には「網膜」という薄い膜があり、ここで視覚の情報を認識する（①）。網膜の中心部にある「黄斑」は、ものの形や色、大きさなどを見分ける特に重要な部分（②）。
- 加齢黄斑変性では、黄斑に老廃物が溜まり、異常な血管の伸展により組織や血管がダメージを受け、病気が進行すると視力低下や失明に至ることもある。

* Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

AMD*の種類

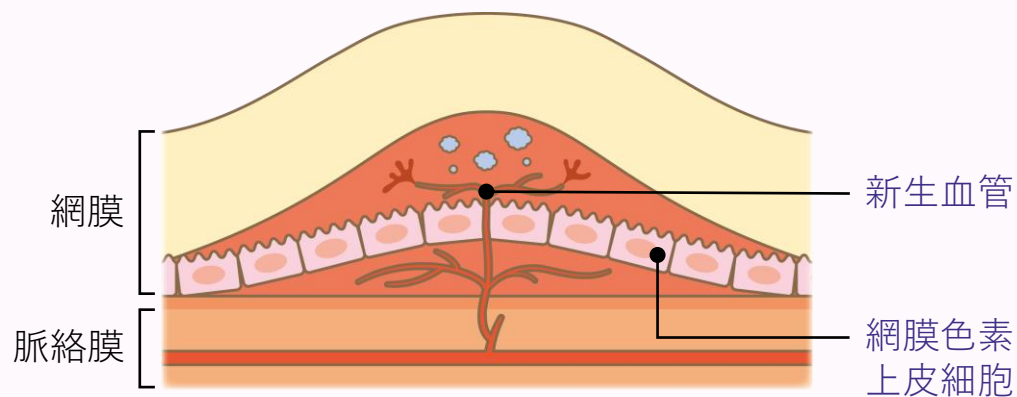
- 滲出型（しんしゅつがた）と萎縮型（いしゅくがた）の2種類があり、日本では滲出型が多くみられる。

滲出型

- 新生血管が発生して、血液や血液成分などが漏れ出てくるタイプ。
- 新生血管から漏れ出た血液や血液成分の影響で黄斑が機能しなくなり、視力が低下。

<イメージ図>

滲出型加齢黄斑変性

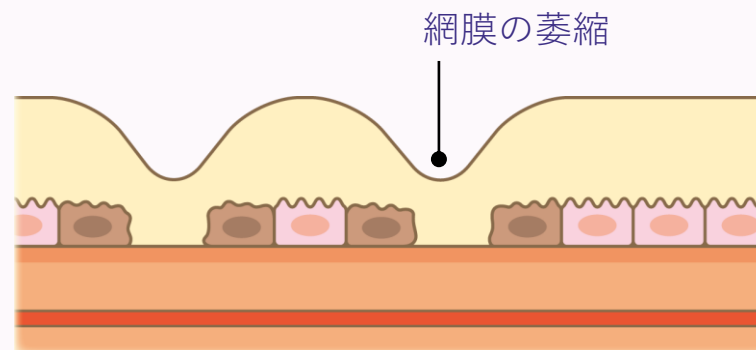


萎縮型

- 新生血管の発生はみられず、細胞の萎縮により黄斑が機能しなくなり、視力が低下するタイプ。
- 進行はゆっくりであり、現時点では治療法はない。

<イメージ図>

萎縮型加齢黄斑変性

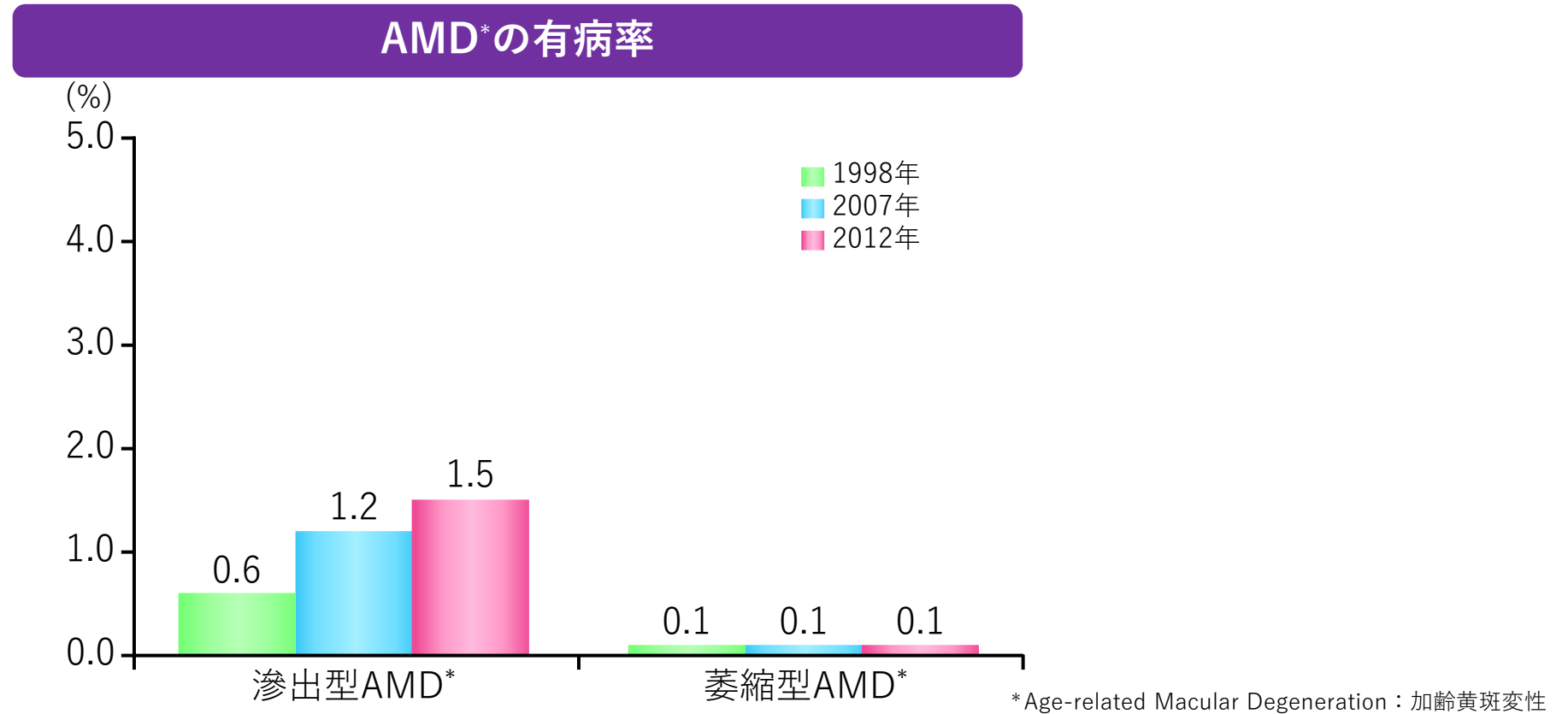


*Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

監修：杏林大学医学部眼科学 教授 岡田 アナベル あやめ 先生

日本におけるAMD*の有病率

- 滲出型AMD*の有病率は2012年で1.5%で、50歳以上の総人口に換算すると、推定患者数は約90万人と推定される。



対象と方法：1998年に眼科検査を受けた福岡県糟屋郡久山町（人口約7,500人）の50歳以上の地域住民を対象に、追跡調査を行った。眼底検査により加齢黄斑症の診断を行い、nAMDまたは地図状萎縮がみられたものを後期の加齢黄斑症とし、ドルーゼン所見または網膜色素上皮（RPE）異常がみられたが後期加齢黄斑症ではないものを初期加齢黄斑症とした。

1) 橋本佐和子ほか. あたらしい眼科. 2019;36:135-9. 2) Miyazaki M, et al. Br J Ophthalmol. 2003;87:469-72. 3) Yasuda M, et al. Ophthalmology. 2009;116:2135-40.
4) e-Stat, 人口推計 / 長期時系列データ（平成12年～27年） <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm>（2022年3月23日参照）

AMD*の症状

- 網膜の中心である黄斑に障害を生じるため、見ようとするところが見えにくくなることが特徴であり、変視症、視力低下、中心暗点、色覚異常の症状がみられる。¹⁾

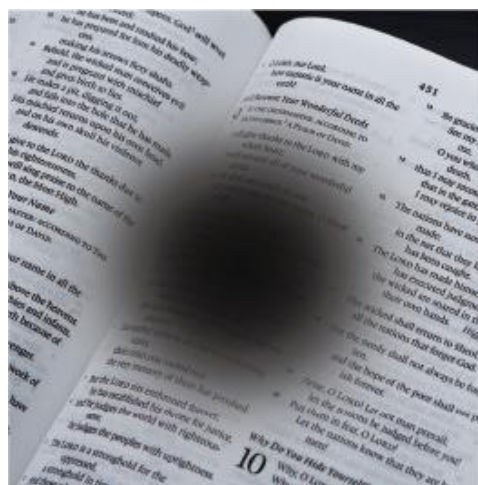
変視症

ものがゆがんで見える



中心暗点、視力低下

中心部が見えなくなり、視力低下をきたす



色覚異常

色がわからなくなってくる



*Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

1) 日本眼科学会編. 一般のみなさまへ: 目の病気: 加齢黄斑変性. <https://www.nichigan.or.jp/public/disease/name.html?pdid=52> (2021年9月15日参照)

滲出型AMD*の検査・診断

- 網膜の状態は、問診、視力検査、眼底検査、光干渉断層計などで調べる。

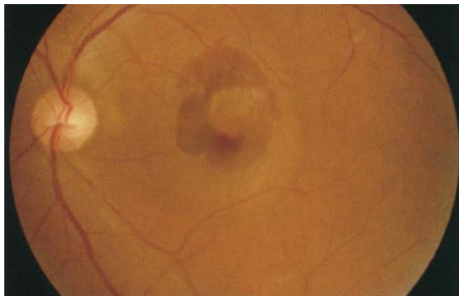
眼底検査

- カラー眼底カメラ撮影：黄斑とその周辺部を撮影
- フルオレセイン蛍光眼底造影：造影剤を腕の血管から注射して、新生血管の状態や血液・血液成分が漏れ出した状態を検査。

光干渉断層計検査

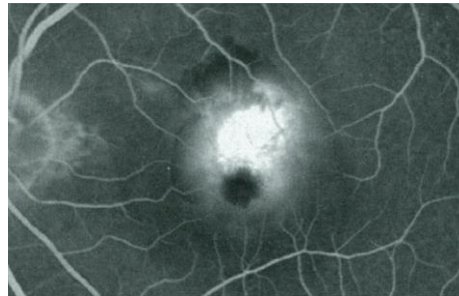
- 光干渉断層計（OCT**）撮影：網膜の断面を撮影して黄斑の状態を確認
- 光干渉断層血管(OCT** Angiography)撮影：造影剤なしで、非侵襲的に網膜や脈絡膜の血管の状態を確認できます。

AMD*のカラー眼底写真

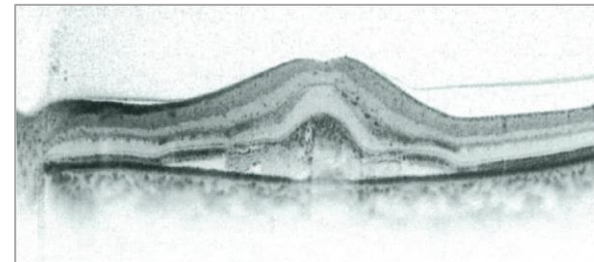


山本亜希子：あたらしい眼科 35（臨増）：16-20, 2018.

AMD*のフルオレセイン蛍光眼底造影写真

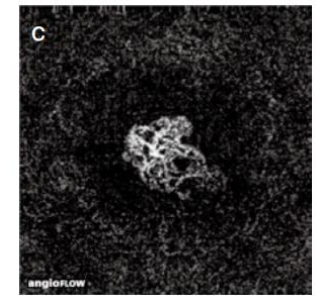


AMD*のOCT**による網膜断面写真



山本亜希子：あたらしい眼科 35（臨増）：16-20, 2018.

脈絡膜新生血管のOCT**-A 写真



丸子一郎：あたらしい眼科 34（6）：761-770, 2017.

*Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

**Optical Coherence Tomography：光干渉断層計

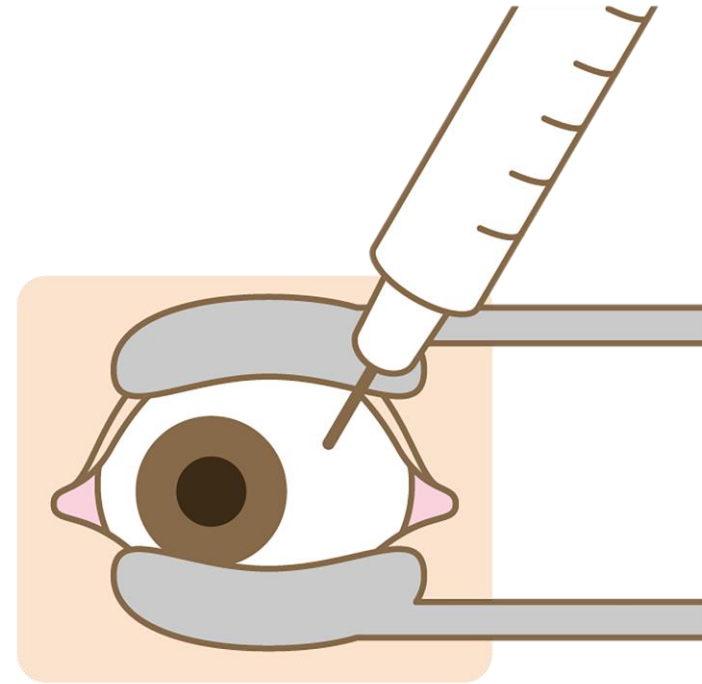
監修：杏林大学医学部眼科学 教授 岡田 アナベル あやめ 先生

滲出型AMD*の治療

- 滲出型AMD*の治療には、眼への薬剤注射、光線力学的療法、レーザー光凝固術がある。

抗VEGF薬硝子体内注射（抗VEGF療法）：

- 眼の中に薬剤を注射して、新生血管の成長や、血液成分の漏れや炎症からくるむくみ（浮腫）を抑える治療法。
- 一度発生した新生血管が通常なくなることはないので、視力を維持するために病態に合わせて治療を継続する必要がある。

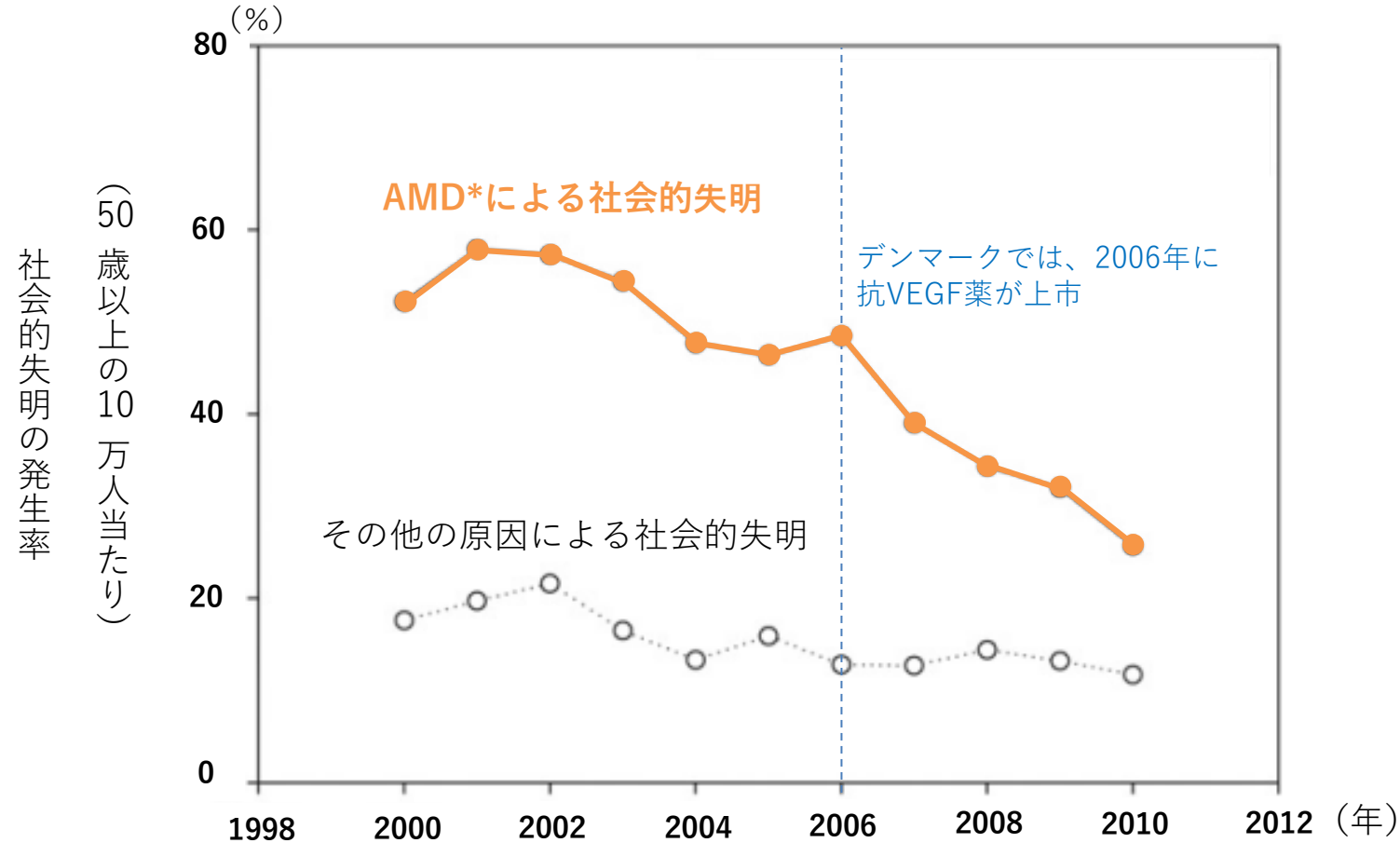


*Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性
監修：杏林大学医学部眼科学 教授 岡田 アナベル あやめ 先生

AMD*の社会的失明**の変化

(海外データ：デンマーク観察研究)

抗VEGF薬の上市により、AMD*による社会的失明が低下



対象：デンマークにおいて2000～2010年の間にデンマーク失明協会に登録された50歳以上の社会的失明者11,848例（8,827例がAMDと診断）。
方法：観察登録研究。対象者について、年度別、失明の原因疾患がAMDであるか否か別に分け、社会的失明の発生率を検討。

* Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

** 本研究における社会的失明の定義：両眼における最高矯正視力が0.1以下などの理由によりデンマーク失明協会に登録された失明者

ETDRS*チャートによる視力の評価

AMD**の未治療と治療後改善の例

- AMD**は未治療では視力低下して失明に至ることもある疾患だが、抗VEGF療法の登場により視力の維持が期待できるようになった。



小数視力	ETDRS (文字)
0.010	
0.013	
0.016	
0.020	
0.025	5
0.032	10
0.040	15
0.050	20
0.063	25
0.079	30
0.10	35
0.13	40
0.16	45
0.20	50
0.25	55
0.32	60
0.40	65
0.50	70
0.63	75
0.80	80
1.00	85
1.26	90
1.59	95
2.00	100

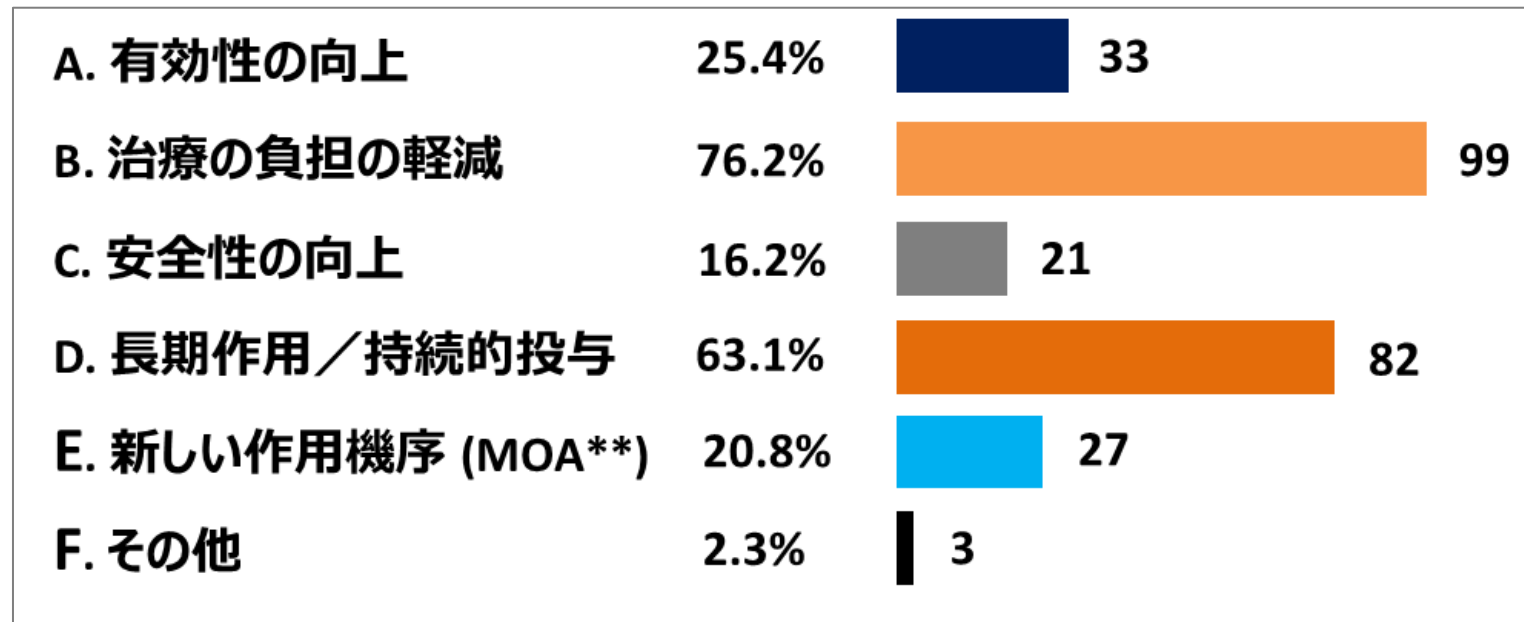
未治療での-10文字はRosenfeld PJ et al., 2006 MARINA試験の未治療群1年でのデータを参考としています。
抗VEGF療法後の+6文字はTENAYA/LUCERNE試験のバビースモ8週間隔-16週間隔群1年データを参考としています。

* ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study
** Age-related Macular Degeneration : 加齢黄斑変性

滲出型AMD*への抗VEGF療法のアンメットメディカルニーズ

- 網膜専門医が感じている滲出型AMD*への抗VEGF療法のアンメットメディカルニーズは、治療負担軽減、長期作用など

滲出型AMD*への抗VEGF療法のアンメットメディカルニーズ



【調査概要】 2020年度に網膜硝子体学会会員に対するアンケート結果（複数回答可）。回答者数：130

* Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

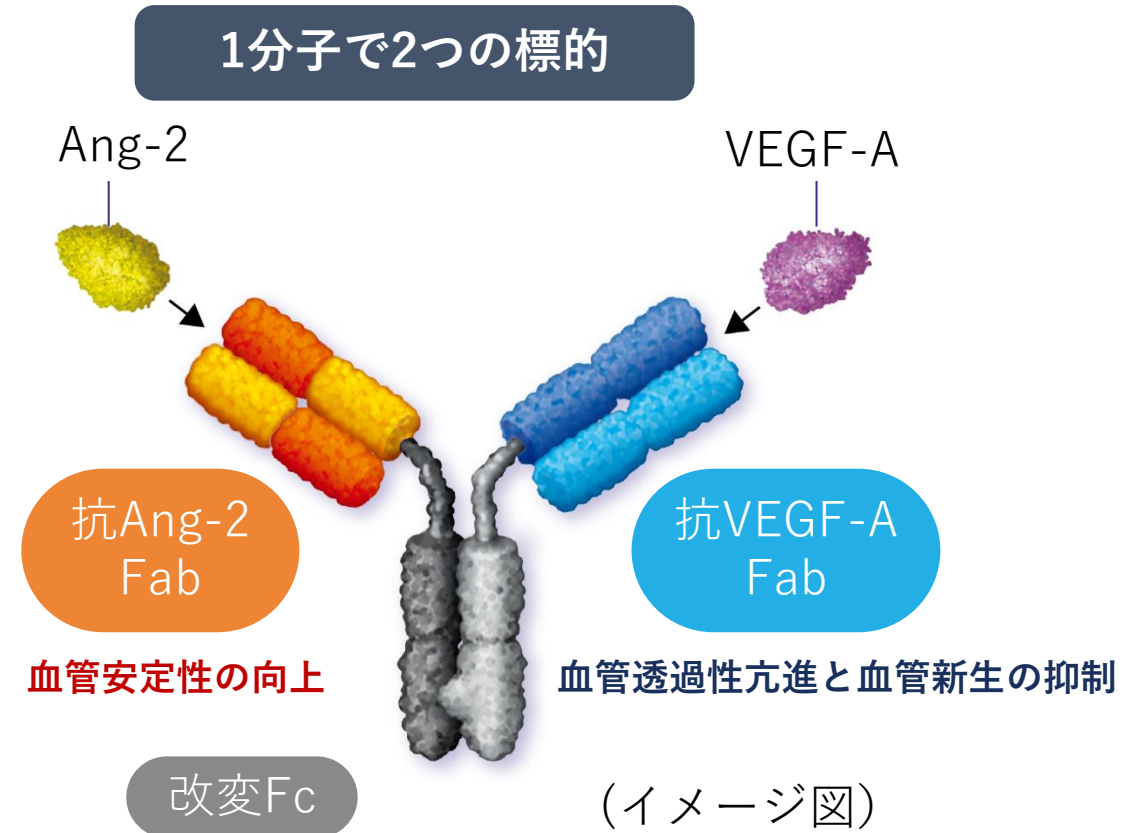
** Mode of Action

バビースモ

VEGF-A及びAng-2と特異的に結合する、眼科領域初のバイスペシフィック抗体



VEGF-A：血管内皮増殖因子A
Ang-2：アンジオポエチン-2

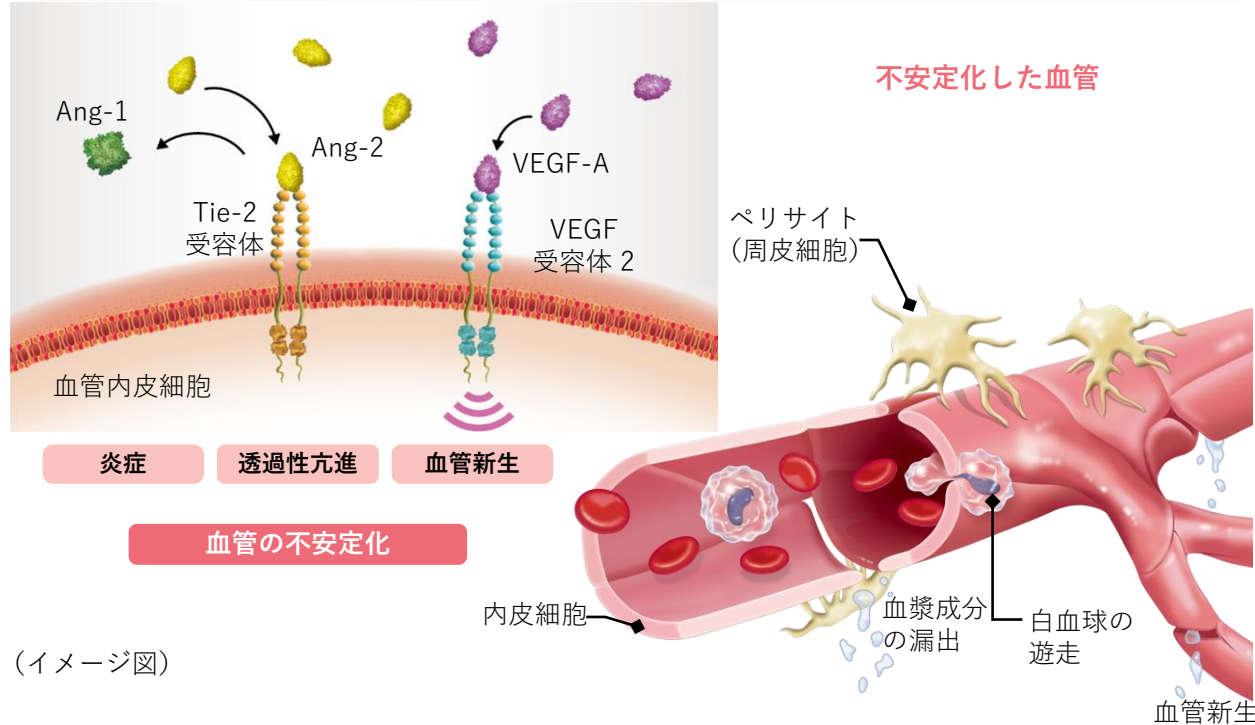


- 全身曝露量の低減
- 炎症誘発性の低下

バビースモの作用機序

- バビースモは1分子でVEGF-AとAng-2を阻害する。Ang-2阻害では主にペリサイトの脱落による血管の不安定化、血管透過性亢進及びVEGF-Aの感受性亢進の抑制、VEGF-A阻害では主に血管透過性亢進、血管新生及び炎症の抑制の働きが期待される。

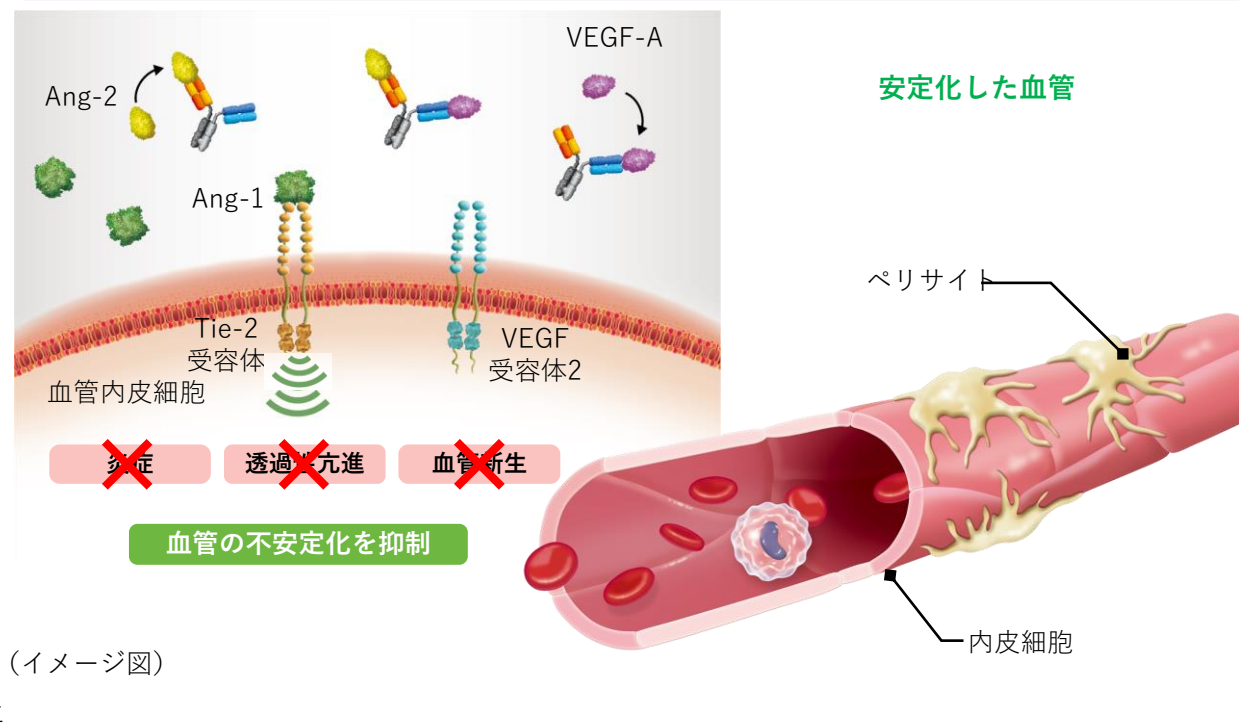
VEGF-A、Ang-2の協調作用



(イメージ図)

VEGF-A：血管内皮増殖因子-A, Ang-2：アンジオポエチン-2、Ang-1：アンジオポエチン-1

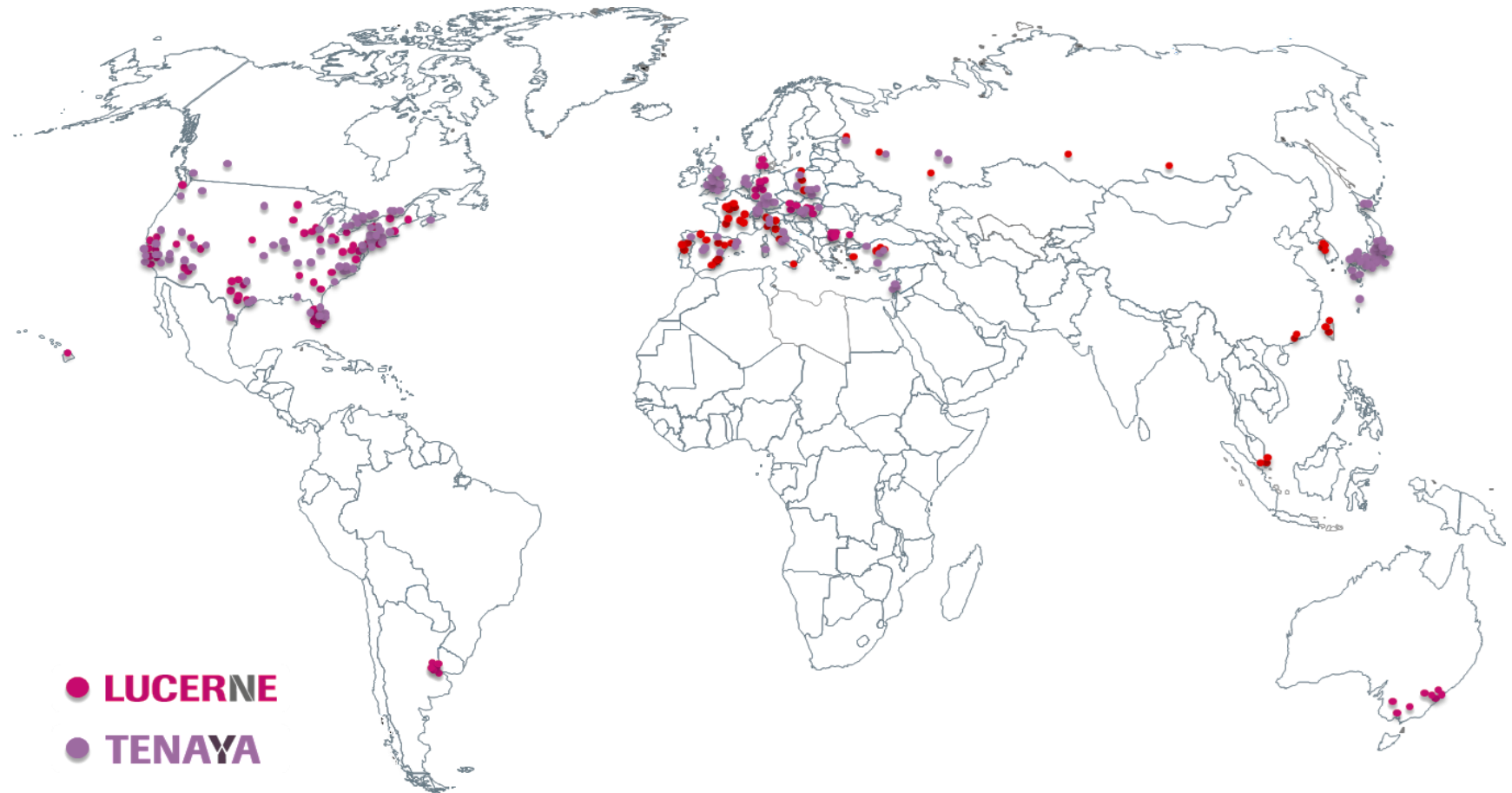
バビースモの作用



(イメージ図)

バビースモの滲出型AMD*を対象とした臨床試験 (TENAYA試験/LUCERNE試験)

- ▶ 登録患者数は**1,329**例
- ▶ 参加施設数は**271**施設

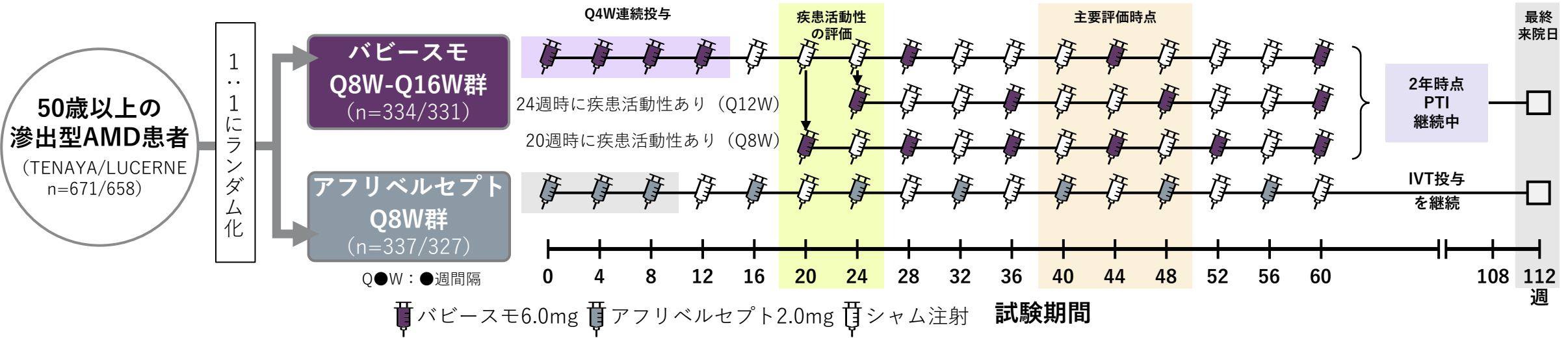


*Age-related Macular Degeneration：加齢黄斑変性

国際共同第Ⅲ相試験 (TENAYA試験) 海外第Ⅲ相試験 (LUCERNE試験) (海外データ)

試験概要：デザイン・投与方法

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽並行群間比較試験
対象	50歳以上の滲出型AMD*患者、TENAYA：671例（うち日本部分集団52例）、LUCERNE：658例
投与方法	<ul style="list-style-type: none">• バビースモ最長16週間隔（Q8W-Q16W）投与群とアフリベルセプト8週間隔(Q8W)投与群に1：1でランダム化。• バビースモQ8W-Q16W群は、バビースモ6.0mgを4週間隔で4回投与後、20週及び24週時の疾患活動性評価に基づき投与間隔を8週間隔、12週間隔または16週間隔のいずれかでの固定投与を60週時まで継続し、その後108週時までPTI**レジメンで継続。• アフリベルセプトQ8W投与群は、アフリベルセプト2.0mgを4週間隔で3回投与後、108週時まで8週間隔投与を継続。



* : Age-related Macular Degeneration : 加齢黄斑変性
** : personalized treatment interval

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

試験概要：評価項目


評価項目	有効性	主要評価項目 （検証的評価項目）	40/44/48週時の平均BCVAスコアのベースラインからの変化量平均値（ETDRS視力表で測定）
		副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移 バビースモ8週-16週間隔投与群における48週時の投与間隔ごとの患者割合 BCVAスコアが40/44/48週時（平均値）にベースラインから15文字以上改善した患者の割合 BCVAスコアが40/44/48週時（平均値）にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合 CSTの40/44/48週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに平均変化量の推移 網膜内液が認められなかった患者の割合 網膜下液が認められなかった患者の割合 <p>など</p>
		探索的評価項目	NEI VFQ-25スコアのベースラインからの平均変化量及び経時的変化［参考情報］
	安全性		<ul style="list-style-type: none"> 眼の有害事象の発現頻度及び重症度 眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 <p>など</p>

BCVA：最高矯正視力、CST：中心領域網膜厚、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

患者背景

		TENAYA試験				LUCERNE試験	
		ITT集団		うち日本部分集団 		ITT集団	
		バビースモ Q8W-Q16W群 (n=334)	アフリベルセプト Q8W群 (n=337)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=26)	アフリベルセプト Q8W群 (n=26)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=331)	アフリベルセプト Q8W群 (n=327)
年齢（歳），平均値（SD）		75.9（8.6）	76.7（8.8）	71.9（8.0）	70.3（9.8）	74.8（8.4）	76.1（8.6）
性別，n（%）	女性	191（57.2）	211（62.6）	4（15.4）	9（34.6）	203（61.3）	188（57.5）
BCVAスコア（文字数），平均値（SD）		61.3（12.5）	61.5（12.9）	58.8（15.1）	59.4（13.4）	58.7（14.0）	58.9（13.3）
BCVAスコア （文字数）のカ テゴリ，n （%）	≧74 （≧20/32相当）	47（14.1）	52（15.4）	2（7.7）	3（11.5）	45（13.6）	39（11.9）
	73～55 （20/40～20/80相当）	200（59.9）	201（59.6）	15（57.7）	15（57.7）	181（54.7）	183（56.0）
	≦54 （≦20/80相当）	87（26.0）	84（24.9）	9（34.6）	8（30.8）	105（31.7）	105（32.1）
CST（ILM-RPE）（μm），平均値（SD）		360.5（124.1）	356.1（107.0）	365.2（172.9）	340.3（121.5）	353.1（120.1）	359.0（131.1）

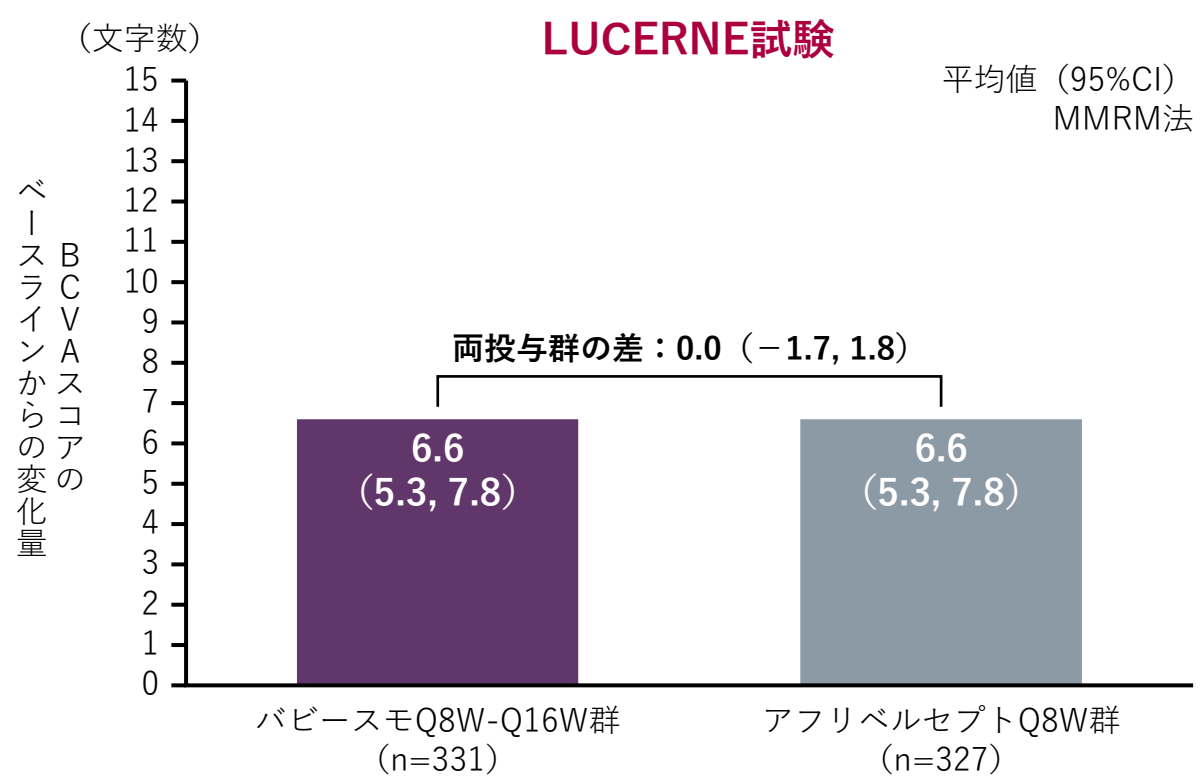
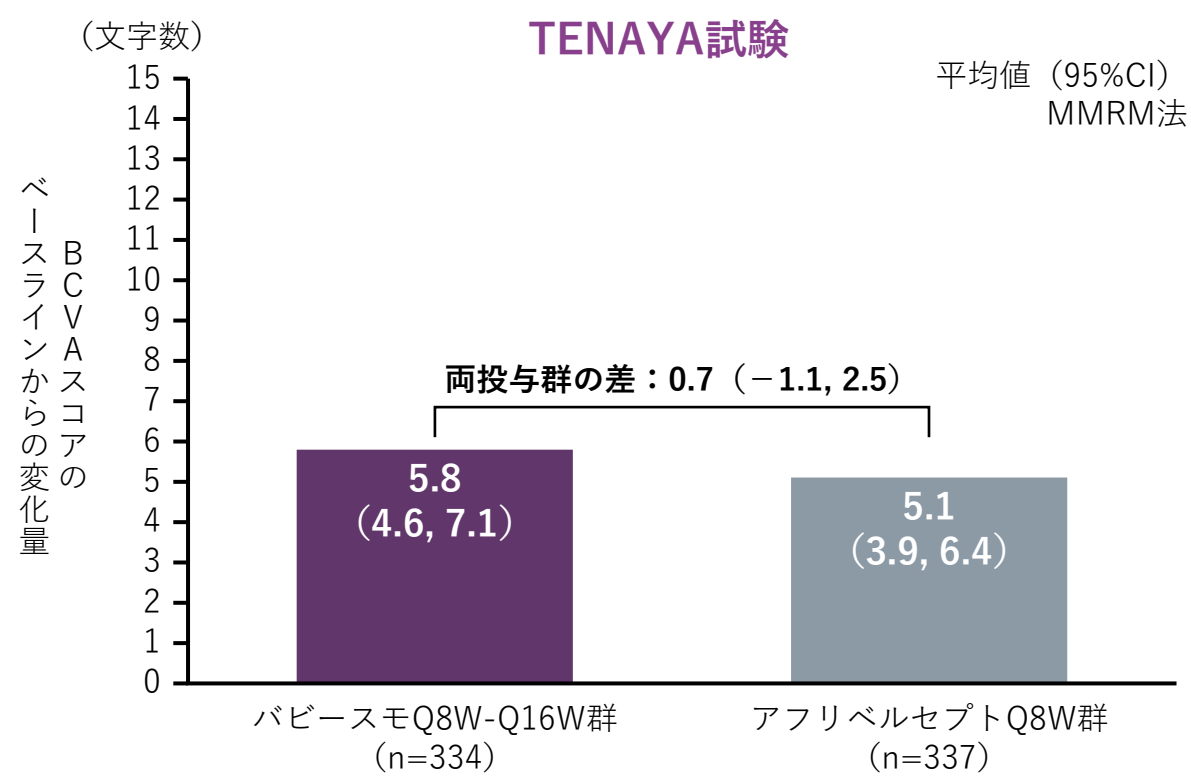
Q●W：●週間隔、ITT：Intention-to-treat、BCVA：最高矯正視力、CST：中心領域網膜厚、IRF：網膜内液、SD：標準偏差、SRF：網膜下液

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844試験[LUCERNE試験]）
3) Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験） 海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

主要評価項目：40/44/48週時の平均BCVAスコアのベースラインからの変化量平均値

●両試験でバビースモQ8W-Q16W群のアフリベルセプトQ8W群に対する非劣性が検証された。



BCVA：最高矯正視力 Q●W：●週間隔

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844試験[LUCERNE試験]）
3) Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

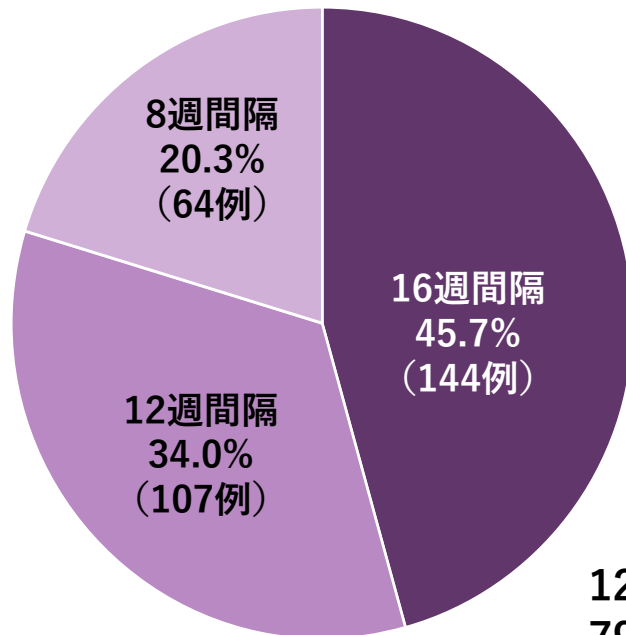
国際共同第III相試験（TENAYA試験）

海外第III相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

副次評価項目：バビースモの48週時の投与間隔ごとの患者割合

- 4割以上の患者で16週間隔、7割以上で12週間隔以上の投与間隔を達成。

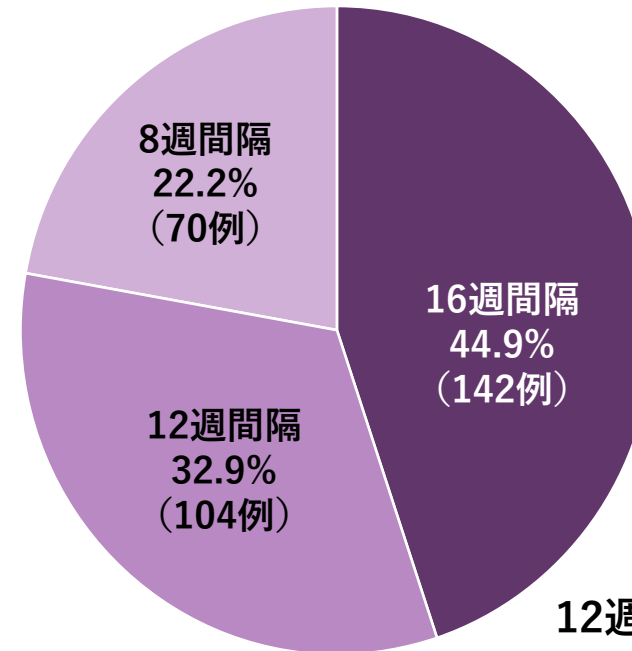
TENAYA試験



(n=315)

12週間隔 + 16週間隔
79.7%

LUCERNE試験



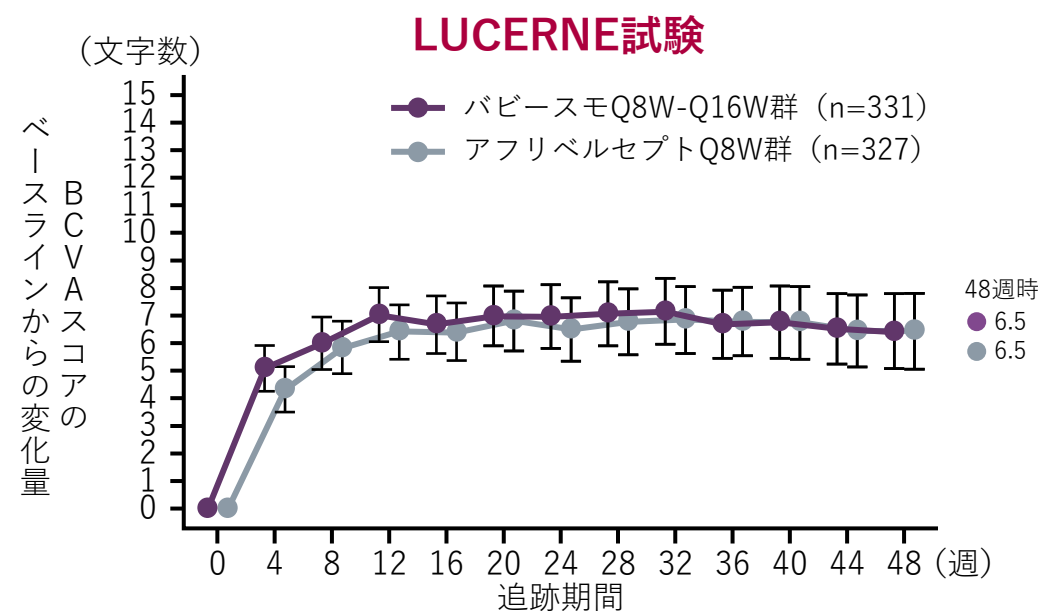
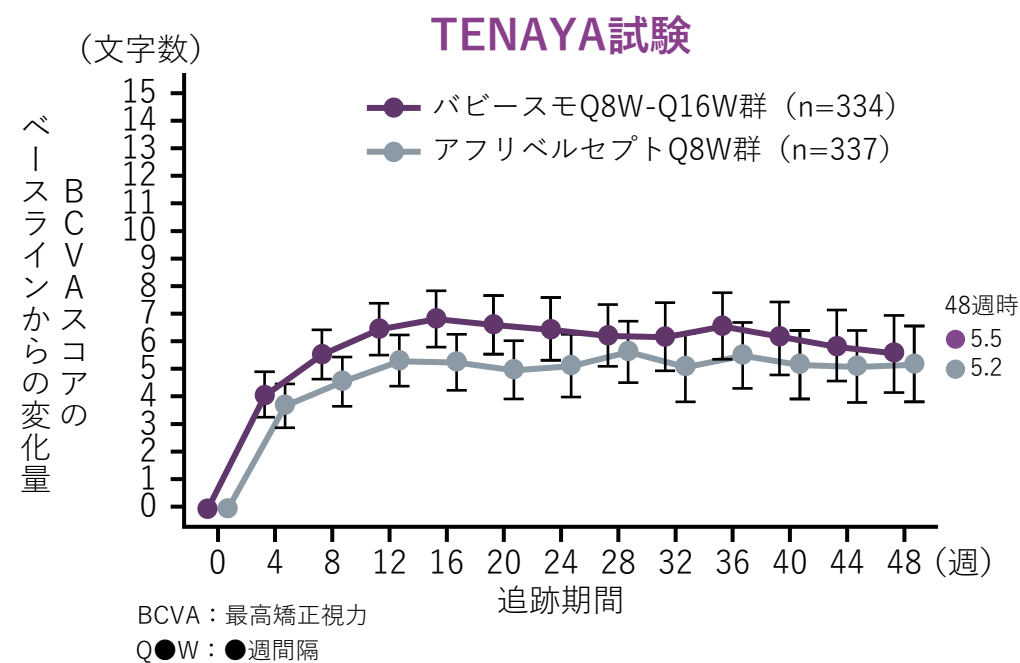
(n=316)

12週間隔 + 16週間隔
77.8%

国際共同第Ⅲ相試験 (TENAYA試験) 海外第Ⅲ相試験 (LUCERNE試験) (海外データ)

副次評価項目：BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移

●BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移は以下の通りであった。



投与方法	追跡期間 (週)													
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	
バビースモQ8W-Q16W群														
アフリベルセプトQ8W群														

疾患活動性の評価
20週時にあり⇒Q8W、24週時にあり⇒Q12W、20・24週時になし⇒Q16W

主要評価時点

バビースモ6.0mg

アフリベルセプト2.0mg

シャム注射

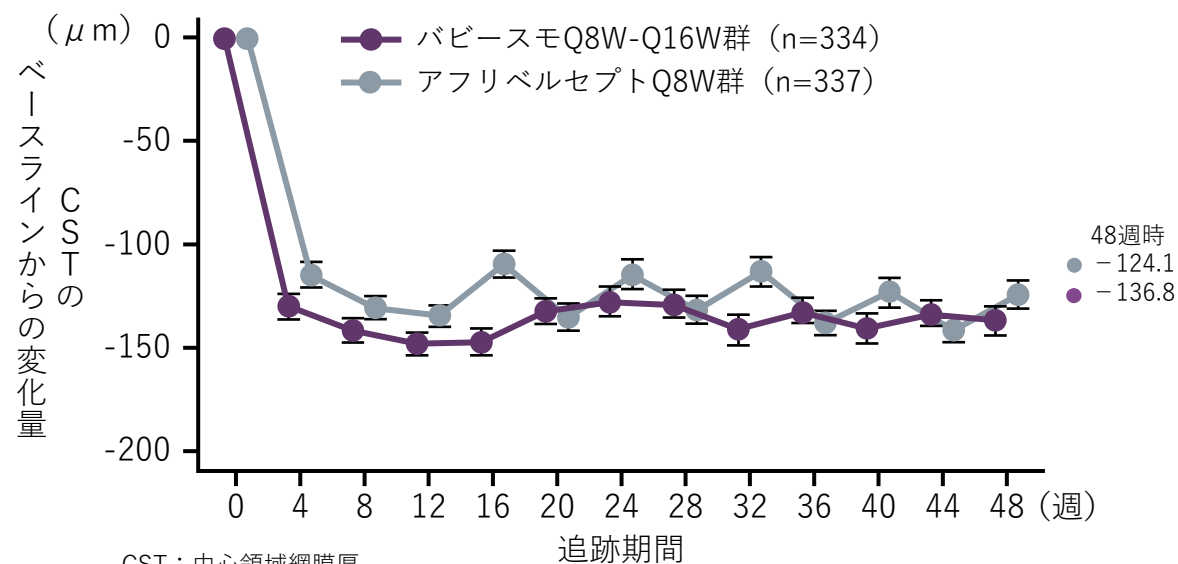
出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験 (GR40306試験[TENAYA試験]) 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (GR40844試験[LUCERNE試験])
3) Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

国際共同第III相試験 (TENAYA試験)

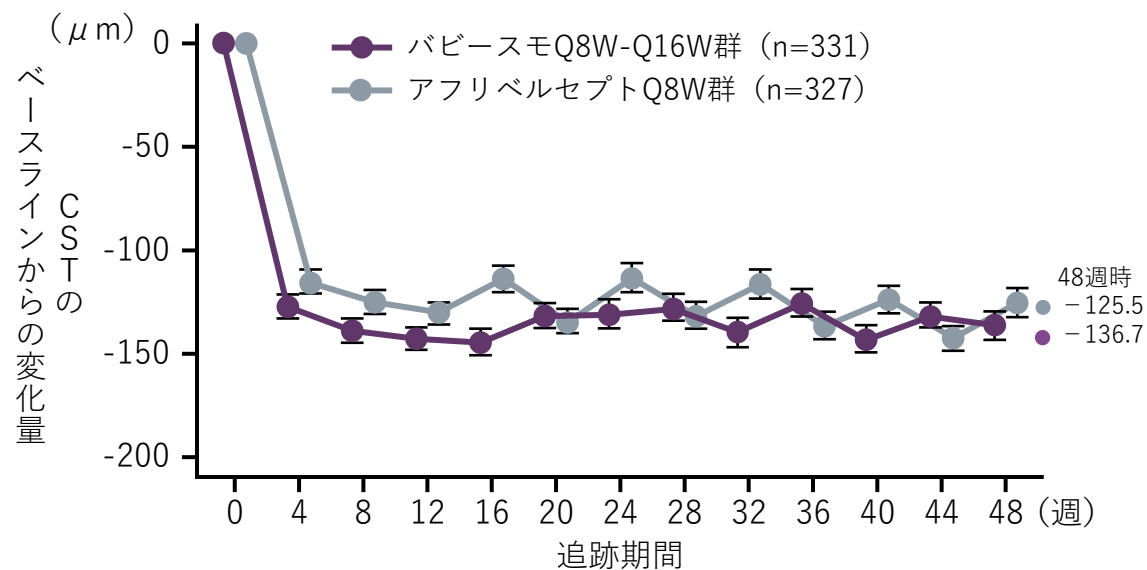
海外第III相試験 (LUCERNE試験) (海外データ)

副次評価項目：中心領域網膜厚の40/44/48週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに平均変化量の推移

TENAYA試験



LUCERNE試験



投与方法

追跡期間 (週)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
バビースモQ8W-Q16W群													
アフリベルセプトQ8W群													

疾患活動性の評価
20週時にあり⇒Q8W、24週時にあり⇒Q12W、20・24週時になし⇒Q16W


主要評価時点

バビースモ6.0mg
 アフリベルセプト2.0mg
 シャム注射

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

安全性① 試験眼における副作用

項目名 MedDRA基本語	TENAYA試験				LUCERNE試験	
	全体集団		うち日本部分集団 		全体集団	
	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=373)	アフリベルセプト Q8W群 (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=66)	アフリベルセプト Q8W群 (n=67)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=331)	アフリベルセプト Q8W群 (n=326)
試験眼に発現したすべての副作用	10 (2.7)	10 (2.7)	2 (3.0)	2 (3.0)	10 (3.0)	9 (2.8)
すべての副作用の発現件数	12件	10件	2件	2件	12件	10件
網膜色素上皮裂孔	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
ぶどう膜炎	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (1.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
眼圧上昇	0	3 (0.8)	0	1 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
虹彩毛様体炎	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
虹彩炎	2 (0.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (0.3)
高眼圧症	0	2 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
囊下白内障	0	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0	0
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
星状硝子体症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
角膜後面沈着物	0	1 (0.3)	0	0	0	0
非感染性眼内炎	0	0	0	0	0	1 (0.3)
処置後炎症	0	0	0	0	0	1 (0.3)


特に記載のない数値はn (%)で示した。 MedDRA Version 24.0 薬剤に関連する有害事象を副作用とした。割合 (%) は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。 基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。377日目（52週時点の範囲の最終日）までに発症した有害事象を含む。

Q●W：●週間隔

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験）

海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

安全性② 眼以外の副作用

項目名 MedDRA基本語	TENAYA試験				LUCERNE試験	
	全体集団		うち日本部分集団 		全体集団	
	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=373)	アフリベルセプト Q8W群 (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=66)	アフリベルセプト Q8W群 (n=67)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=331)	アフリベルセプト Q8W群 (n=326)
眼以外に発現したすべての副作用	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (0.6)	0 (0.0)
すべての副作用の発現件数	1件	2件	1件	1件	2件	0件
神経系障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血栓性脳梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	0	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0	0	0
虚血性小腸炎	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0	0	0
血管障害	0	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0	0
高血圧	0	1 (0.3)	0	1 (1.5)	0	0

特に記載のない数値はn (%)で示した。 MedDRA Version 24.0 薬剤に関連する有害事象を副作用とした。割合 (%) は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。377日目（52週時点の範囲の最終日）までに発症した有害事象を含む。

Q●W：●週間隔

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844試験[LUCERNE試験]）
3) Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

国際共同第Ⅲ相試験（TENAYA試験） 海外第Ⅲ相試験（LUCERNE試験）（海外データ）

眼内炎症の副作用発現状況

- 両試験の統合解析において、試験眼における眼内炎症の副作用は、バビースモ8週-16週間隔投与（Q8W-Q16W）群10例、アフリベルセプト8週間隔投与（Q8W）群8例であった。

		TENAYA試験		LUCERNE試験		nAMD*統合	
		バビースモ Q8W-Q16W群 (n=373)	アフリベルセプト Q8W群 (n=377)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=331)	アフリベルセプト Q8W群 (n=326)	バビースモ Q8W-Q16W群 (n=704)	アフリベルセプト Q8W群 (n=703)
副作用		5 (1.3)	2 (0.5)	5 (1.5)	6 (1.8)	10 (1.4)	8 (1.1)
重篤な副作用（死亡以外）		1 (0.3)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (0.6)	2 (0.3)
重症度	軽度	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	6 (0.9)	3 (0.4)
	中等度	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (0.6)	5 (0.7)
	重度	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)
投与中止に至った副作用		1 (0.3)	0	4 (1.2)	2 (0.6)	5 (0.7)	2 (0.3)

特に記載のない数値はn（％）で示した。 MedDRA Version 24.0 治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合（％）は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。377日目（52週時点の範囲の最終日）までに発症した副作用を含む。

Q●W：●週間隔

* neovascular age-related macular degeneration

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844試験[LUCERNE試験]）
3) Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

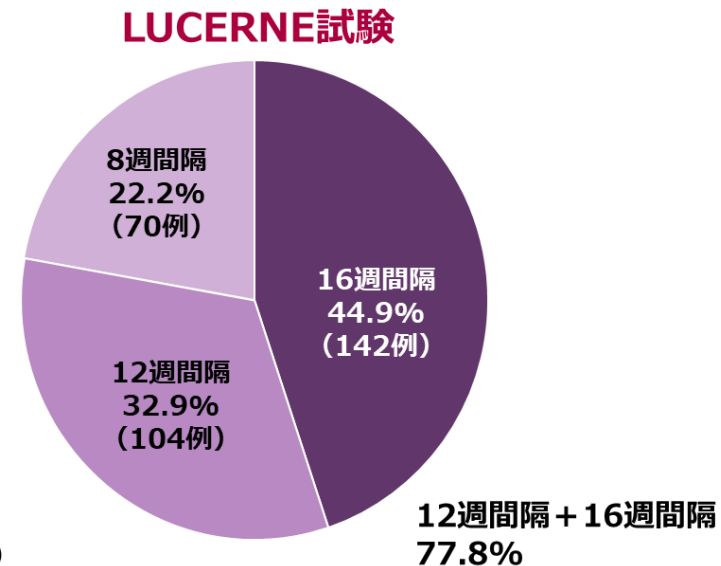
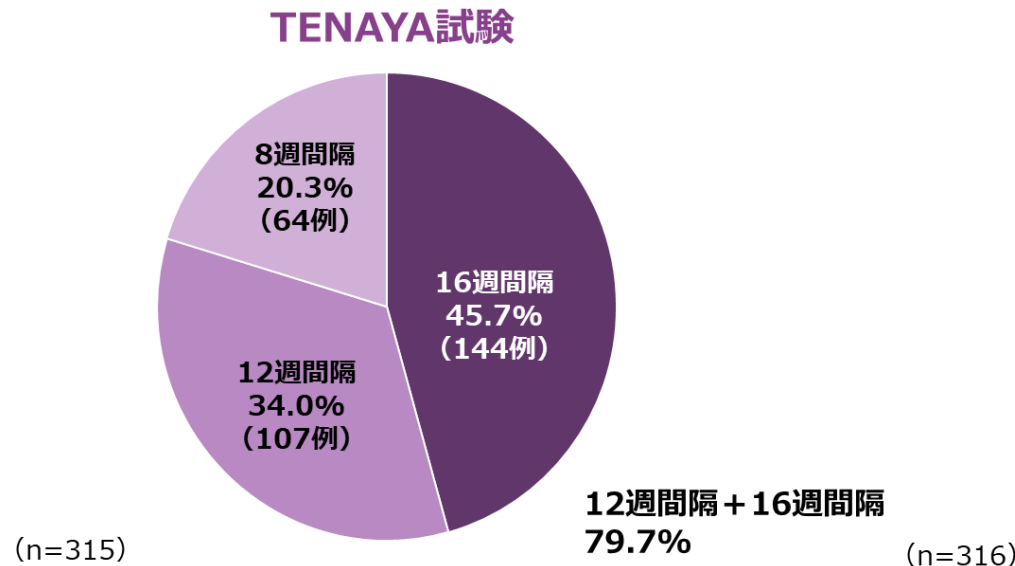
国際共同第III相試験 (TENAYA試験)

海外第III相試験 (LUCERNE試験) (海外データ)

TENAYA試験/LUCERNE試験のまとめ

- TENAYA試験とLUCERNE試験において、バビースモの8週-16週間隔投与群は、アフリベルセプト8週間隔投与群に対して非劣性の視力改善効果*が認められた。
- TENAYA試験、LUCERNE試験ともに4割以上の患者で16週間隔、7割以上で12週間隔以上の投与間隔を達成した。
- TENAYA試験、LUCERNE試験において、バビースモ投与群における0.5%以上の頻度で認められた試験眼の有害事象は、眼内炎症（ぶどう膜炎等）、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔等だった。

副次評価項目：バビースモの48週時の投与間隔ごとの患者割合



*主要評価項目 (40/44/48週時の平均BCVAのベースラインからの変化量平均値)

高血糖により黄斑に浮腫が生じて視力低下を引き起こす病気

とうにようびょうおうはんふしゅ

糖尿病黄斑浮腫（DME*）

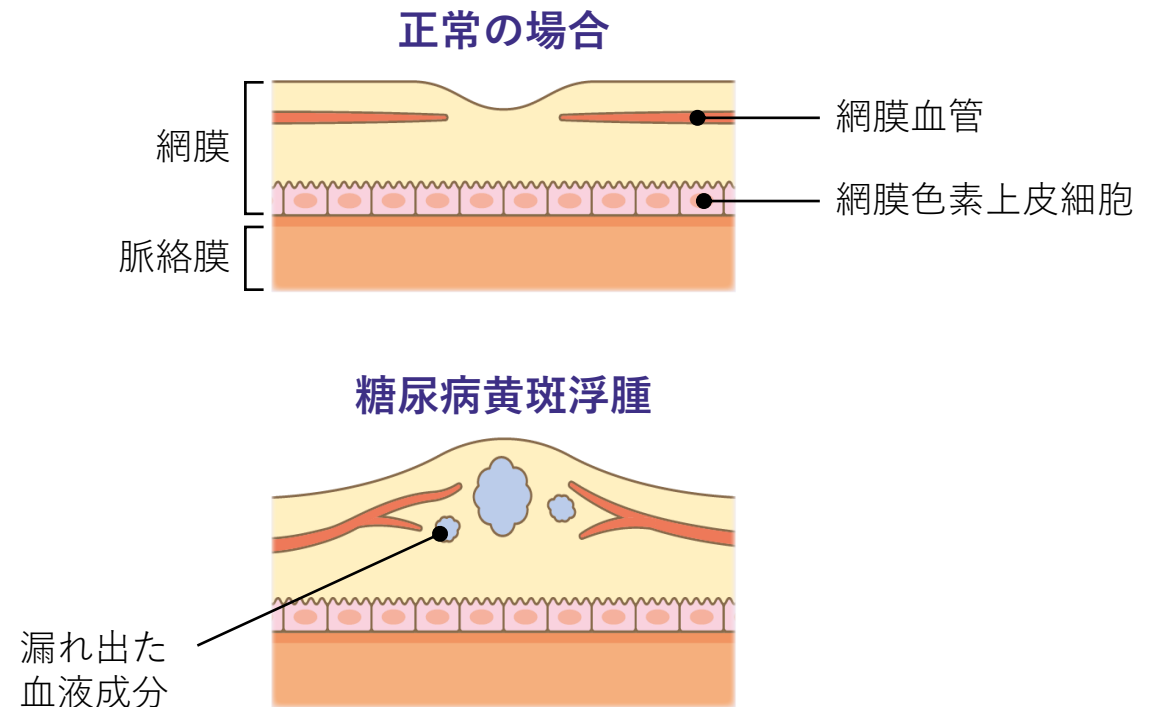
* Diabetic Macular Edema

糖尿病黄斑浮腫（DME*）とは

- 高血糖によって、網膜の中心にある「黄斑」にむくみ（浮腫）が生じて、視力低下が引き起こされる疾患。

- 糖尿病により、網膜の血管が障害されると、糖尿病網膜症を発症する。
- 糖尿病黄斑浮腫（DME）は、「糖尿病網膜症」に合併して生じる疾患で、黄斑にむくみ（浮腫）が生じて、視力低下が引き起こされる。

<イメージ図>



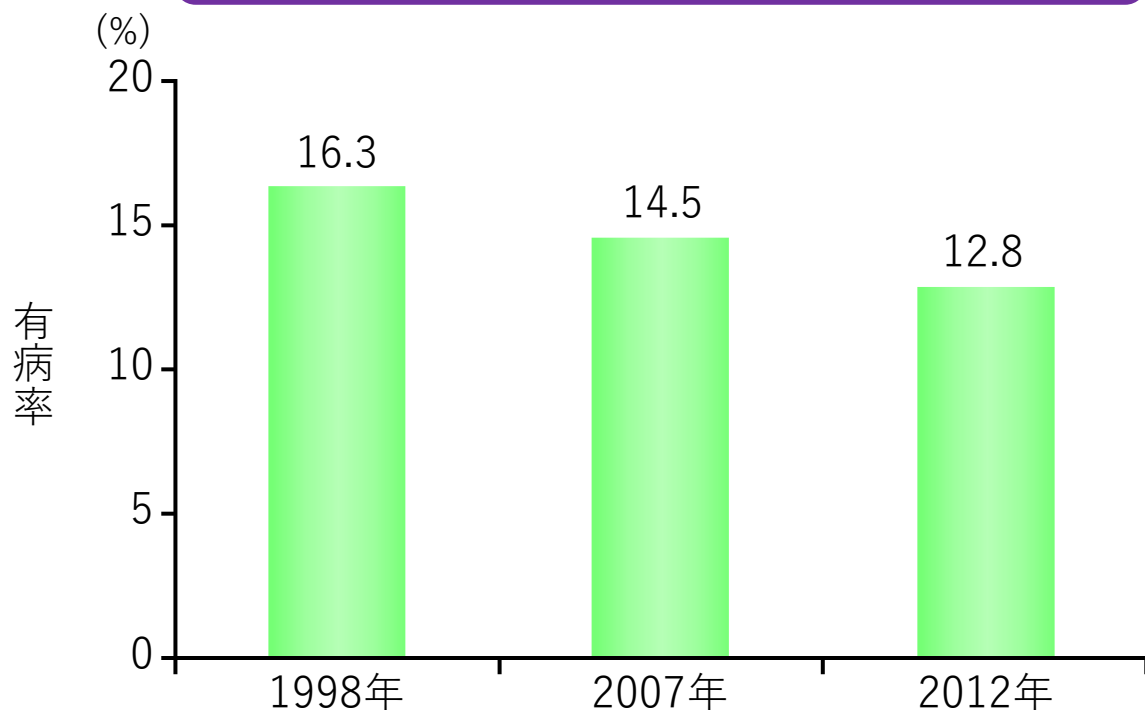
*Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫

監修：杏林大学医学部眼科学 教授 井上 真 先生

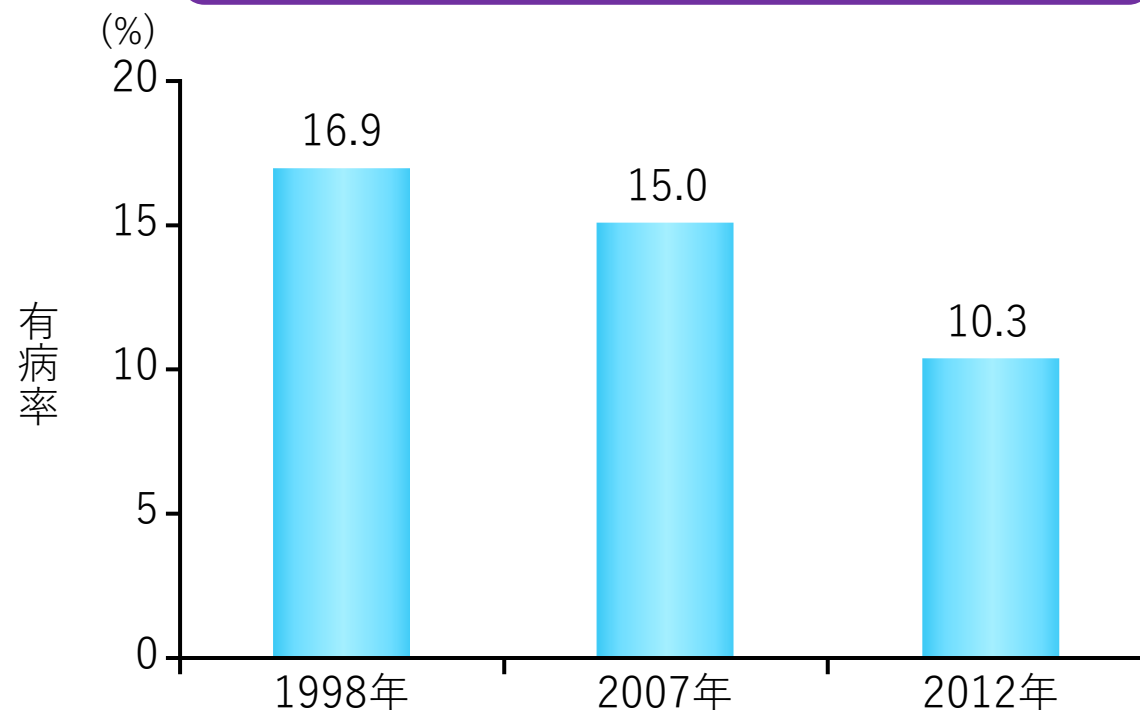
糖尿病および糖尿病網膜症有病率の推移

- 糖尿病患者における糖尿病網膜症有病率は、近年減少傾向にある。

日本における糖尿病有病率



日本の糖尿病患者における糖尿病網膜症有病率



対象と方法：福岡県糟屋郡久山町の40～79歳の地域住民を対象に、75g経口ブドウ糖負荷試験および眼底検査を実施し、両検査を完了した1,637名を追跡調査した。

出典 1) 安田美穂. あたらしい眼科. 2016; 33: 1247-51.
2) Miyazaki M, et al. Diabetologia. 2004; 47: 1411-5.

視覚障害と認定された原因疾患

- 糖尿病網膜症は、依然として日本の視覚障害※の原因の第3位である。

	原因疾患	割合（n=12,505）
1位	緑内障	28.6%
2位	網膜色素変性症	14.0%
3位	糖尿病網膜症	12.8%
4位	黄斑変性症 (加齢黄斑変性含む)	8.0%

対象と方法：2015年度に、18歳以上で新たに視覚障害者と認定された12,505名を対象に、全国の福祉事務所を通して年齢、性別、原因疾患、視覚障害グレードに関する調査を行った（観察的横断研究）。

※視覚障害者の定義：

次に掲げる視覚障害で、継続するものを視覚障害者という

1. 両眼の視力（万国式試視力表によって測ったものをいい、屈折異常がある者については、矯正視力について測ったものをいう。以下同じ。）がそれぞれ0.1以下のもの
2. 一眼の視力が0.02以下、他眼の視力が0.6以下のもの
3. 両眼の視野がそれぞれ10度以内のもの
4. 両眼による視野の1/2以上が欠けているもの

1) Morizane Y, et al. Jpn J Ophthalmol. 2019; 63: 26-33.より作表

2) 厚生労働省.身体障害者福祉法関係法令等（抜粋）<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12201000-Shakaiengokyokushougaihokenfukushibu-Kikakuka/0000149291.pdf>

（2021年11月2日参照）

DME*の症状

- DME*では視野の中心が影響を受け、症状としてはかすみ目、視力の低下、変視症、コントラスト感度低下など、ものの見え方に支障を来す。

変視症

ものがゆがんで見える



かすみ目

ものがかすんで見える



コントラスト感度低下

色の濃淡や明暗のはっきりしないものが見えにくくなる



* Diabetic Macular Edema: 糖尿病黄斑浮腫

DME*の検査・診断

- 網膜の状態は、問診、視力検査、眼底検査、光干渉断層計などで調べる。

眼底検査

- カラー眼底カメラ撮影：黄斑とその周辺部を撮影
- フルオレセイン蛍光眼底造影：造影剤を腕の血管から注射して、新生血管の状態や血液・血液成分が漏れ出した状態を検査。

DME*のカラー眼底写真

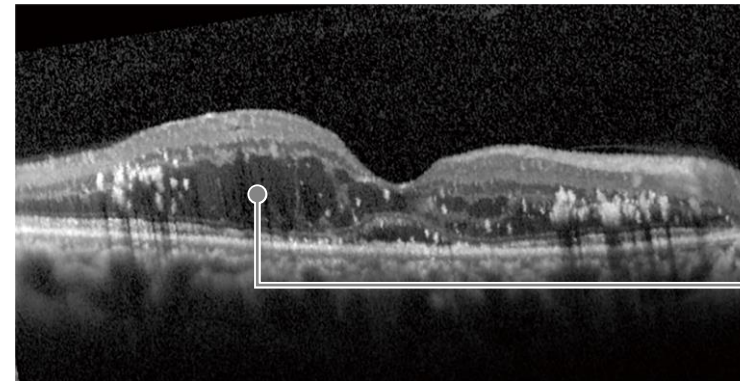


写真提供：杏林大学医学部眼科学 教授 井上 真 先生

光干渉断層計

- 光干渉断層計(OCT**)撮影：網膜の断面を撮影して黄斑の状態を確認

DME*のOCT**による網膜断面写真



黄斑浮腫の状態では、
網膜のむくみが見られる。

むくみ

写真提供：杏林大学医学部眼科学 教授 井上 真 先生

*Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫

** Optical Coherence Tomography：光干渉断層計

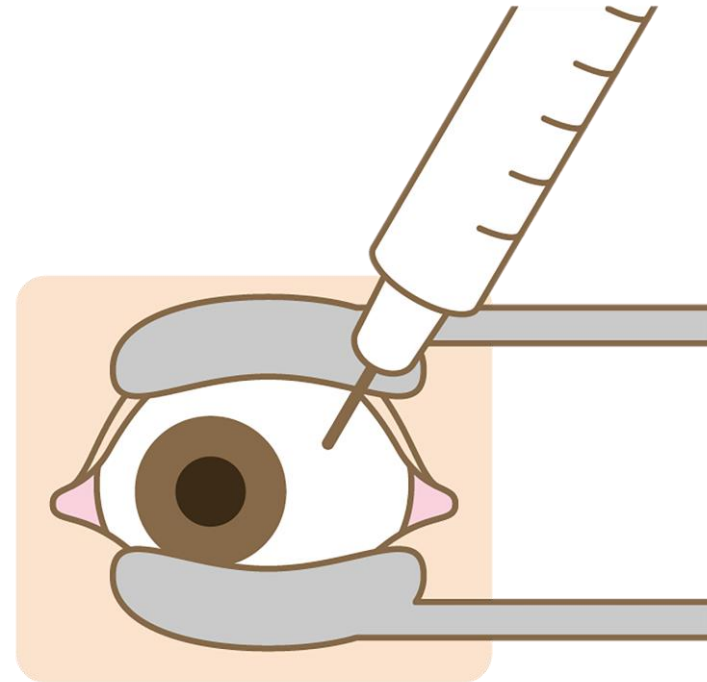
監修：杏林大学医学部眼科学 教授 岡田 アナベル あやめ 先生

DME*の治療

- 治療の基本は血糖のコントロール。
そのうえで、眼に対する治療としては、眼局所への薬剤注射（抗VEGF薬、ステロイド）、レーザー光凝固術、硝子体手術がある。

抗VEGF薬硝子体内注射（抗VEGF療法）：

- 眼の中に薬剤を注射して、新生血管からの血液成分の漏れを抑えたり、炎症によるむくみを抑える治療法。
- 視力を維持するために症状に合わせて治療を継続する必要がある。



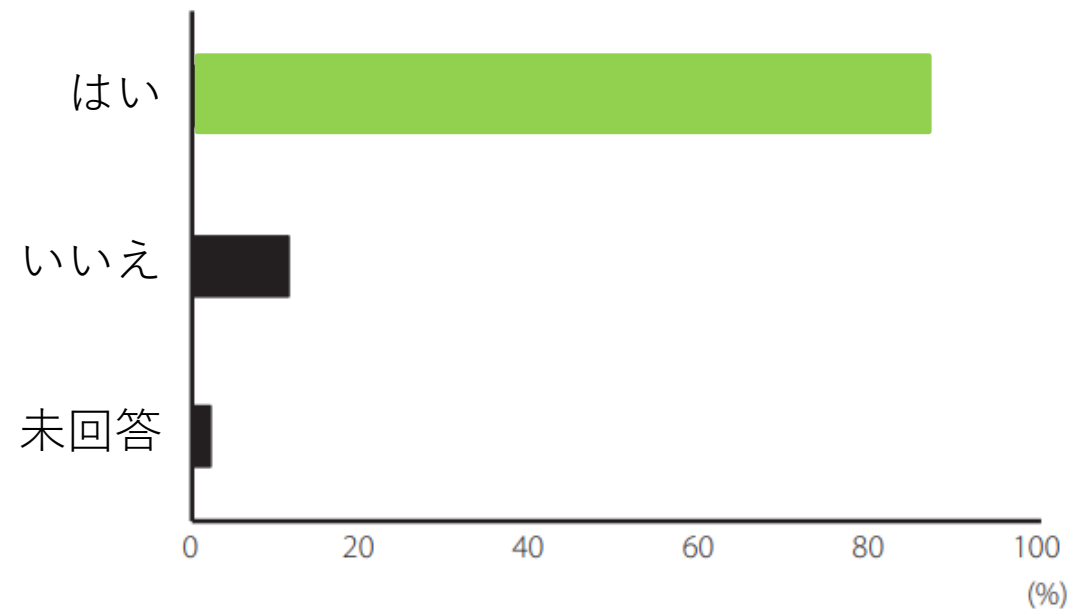
*Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫

監修：杏林大学医学部眼科学 教授 井上 真 先生

抗VEGF薬登場によるDME*治療へのインパクト

- 抗VEGF薬の登場は、DME*治療に変化をもたらした。

質問：抗VEGF薬はDMEの治療戦略に変化をもたらしましたか？



対象と方法：日本のDME治療医176名へアンケート実施（複数回答可）

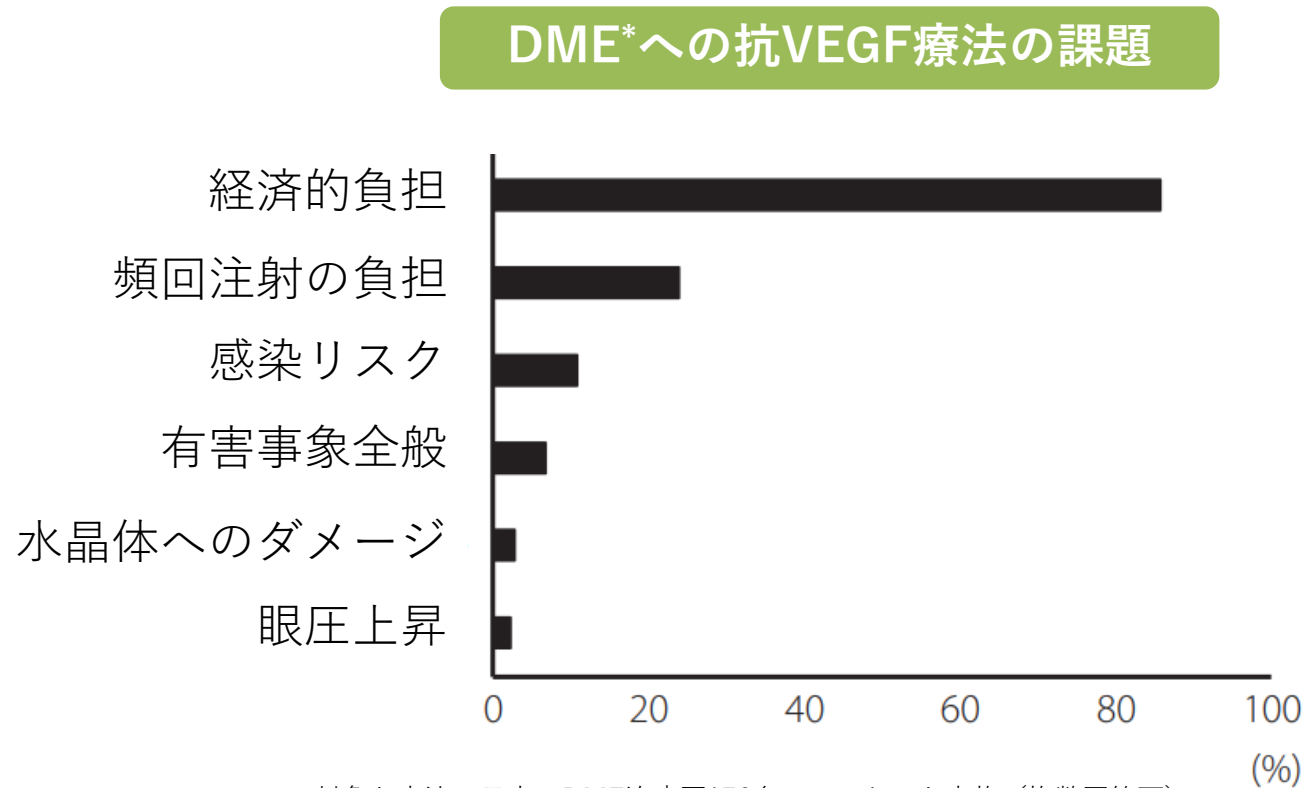
アンケート方法：2016年3月～2017年6月に同意の得られた眼科医に対して質問票を送付し、得られた回答を集計。

* Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫

Sugimoto M, et al. J Diabetes Investig 2019: 475-483.

実臨床でのDME*治療の課題

- 抗VEGF療法の課題として、経済的負担という意見が最も多かった。



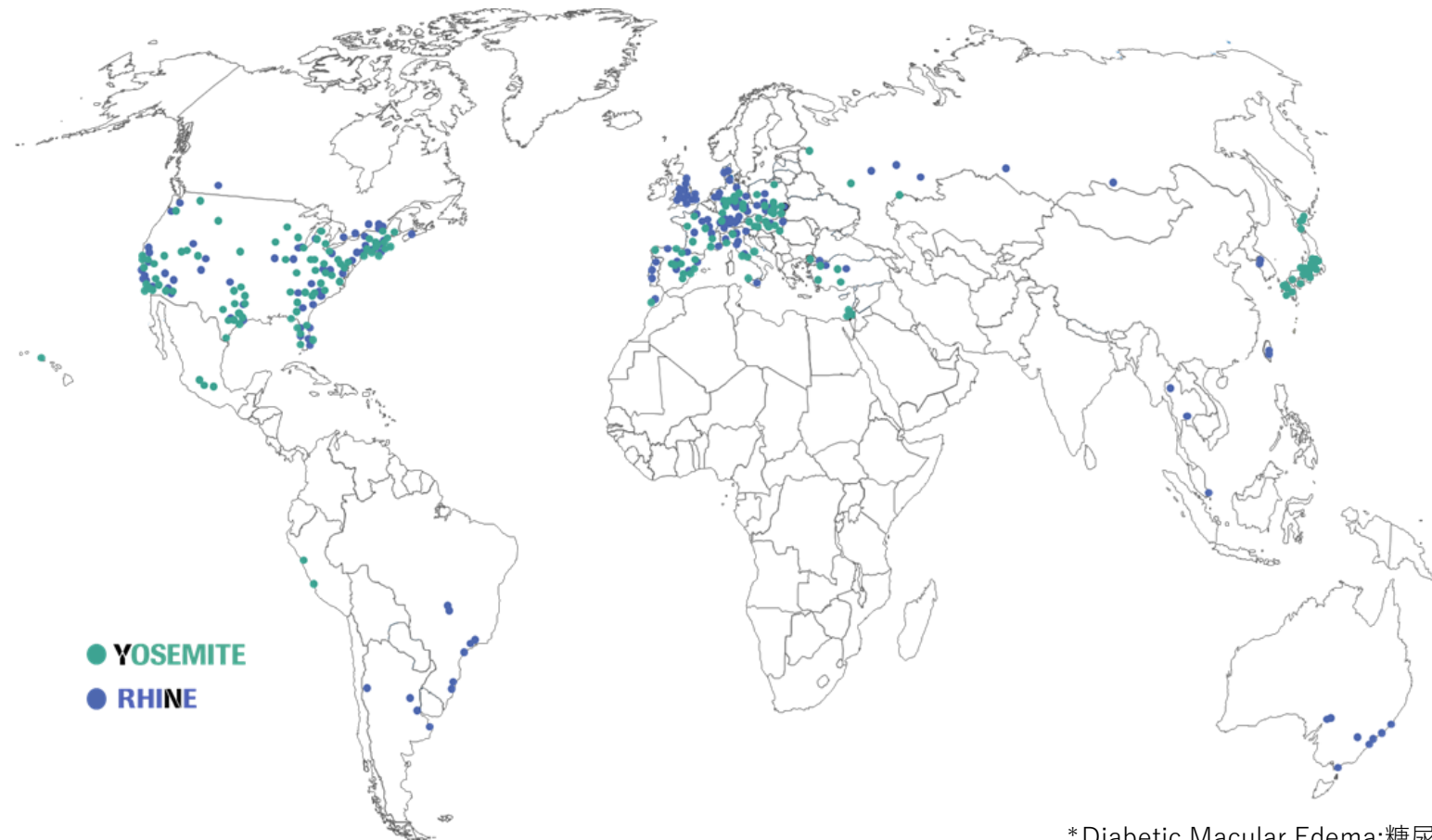
対象と方法：日本のDME治療医176名へアンケート実施（複数回答可）

アンケート方法：2016年3月～2017年6月に同意の得られた眼科医に対して質問票を送付し、得られた回答を集計。

* Diabetic Macular Edema: 糖尿病黄斑浮腫
Sugimoto M, et al. J Diabetes Investig 2019; 475–483.

バビースモのDME*を対象とした臨床試験 (YOSEMITE試験/RHINE試験)

- ▶ 登録患者数は**1,891**例
- ▶ 参加施設数は**353**施設



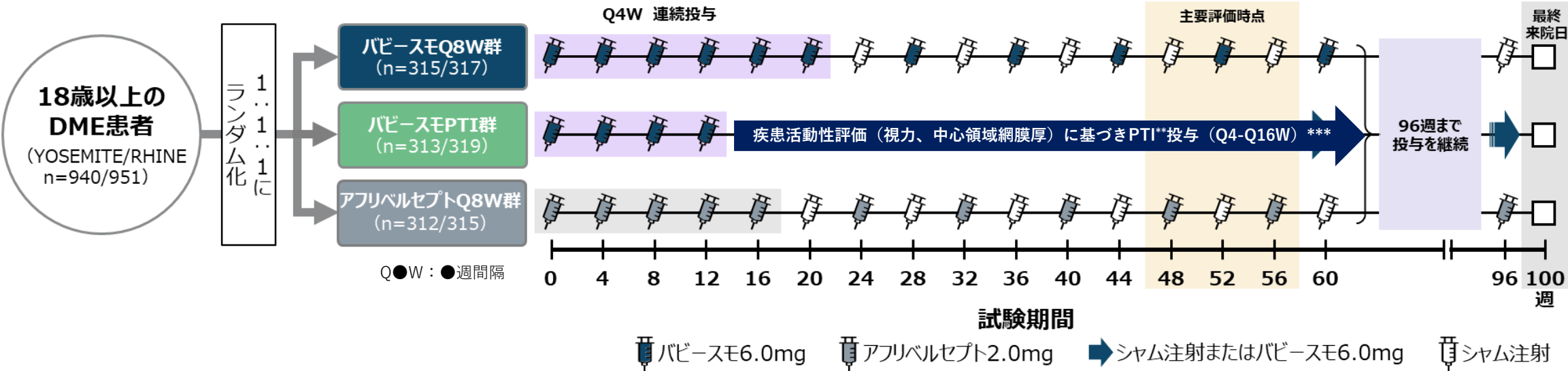
*Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]）2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第III相試験（YOSEMITE試験） 海外第III相試験（RHINE試験）（海外データ）

試験概要：目的・対象

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重遮蔽、3群並行群間比較試験
対象	18歳以上のDME*患者、YOSEMITE試験：940例（うち日本部分集団60例を含む）RHINE試験：951例
投与方法	<ul style="list-style-type: none">• バビースモ8週間隔投与（Q8W）群、バビースモPTI**群、アフリベルセプト8週間隔投与（Q8W）群に1：1：1でランダム化。• バビースモQ8W群：バビースモ6.0mgをQ4Wで20週時まで投与後、96週時まで8週間隔で投与し、100週時に最終来院。• バビースモPTI**群：バビースモ6.0mgを4週間隔で12週時まで投与後、96週時まで疾患活動性（視力、中心領域網膜厚）に応じて最長16週間隔まで延長して投与し、100週時に最終来院。• アフリベルセプトQ8W群：アフリベルセプト2.0mgを4週間隔で16週時まで投与後、96週時まで8週間隔で投与し、100週時に最終来院。• 各群間の遮蔽の維持のためにシャム注射を使用。



出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]）2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

***：バビースモの国内における承認された用法・用量は、ファリシマブ（遺伝子組換え）として6.0mg（0.05mL）を4週ごとに1回、通常、連続4回硝子体内投与するが、症状により投与回数を適宜減じる。その後は、投与間隔を徐々に延長し、通常、16週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、4週以上あけること。

* Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫
**PTI：personalized treatment interval

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

試験概要：評価項目


評価項目	有効性	主要評価項目 （検証的評価項目）	48/52/56週時の平均BCVAスコアのベースラインからの変化量平均値（ETDRS視力表で測定）（未治療集団）
		重要な 副次評価項目	ETDRS DRSSが52週時にベースラインから2段階以上改善した患者の割合（未治療集団）
		副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移バビースモPTI群における52週時の投与間隔ごとの患者割合BCVAスコアが48/52/56週時（平均値）にベースラインから15文字以上改善した患者の割合BCVAスコアが48/52/56週時（平均値）にベースラインから15文字以上の悪化を回避した患者の割合CSTの48/52/56週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに平均変化量の推移48/52/56週時（平均値）にCST<325 μm（DMEが認められなかった）^{注1）}の患者の割合並びに経時的変化網膜内液が52週時に認められなかった患者の割合網膜下液が52週時に認められなかった患者の割合NEI VFQ-25スコアのベースラインからの平均変化量及び経時的変化 [参考情報] など
	安全性		<ul style="list-style-type: none">眼の有害事象の発現頻度及び重症度眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度 など

注1：DMEの消失を、CSTがSpectralis SD-OCTで325 μm未満、Cirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315 μm未満と定義した。
BCVA：最高矯正視力、CST：中心領域網膜厚、DRSS：diabetic retinopathy severity scale、ETDRS：Early Treatment Diabetic Retinopathy Study、NEI VFQ-25：National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25、PTI：personalized treatment interval

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

患者背景

		YOSEMITE試験						RHINE試験		
		ITT集団			うち日本部分集団 			ITT集団		
		バビースモ群		アフリベルセプト Q8W群 (n=312)	バビースモ群		アフリベルセプト Q8W群 (n=20)	バビースモ群		アフリベルセプト Q8W群 (n=315)
		Q8W群 (n=315)	PTI群 (n=313)		Q8W群 (n=21)	PTI群 (n=19)		Q8W群 (n=317)	PTI群 (n=319)	
年齢（歳），平均値（SD）		61.6（9.5）	62.8（10.0）	62.2（9.6）	63.9（10.3）	63.0（10.7）	65.8（9.4）	62.5（10.1）	61.6（10.1）	62.3（10.1）
性別，n（%）	女性	128（40.6）	116（37.1）	134（42.9）	9（42.9）	9（47.4）	9（45.0）	123（38.8）	120（37.6）	129（41.0）
HbA1c（%），平均値（SD）		7.6（1.1）	7.6（1.1）	7.6（1.1）	7.2（0.6）	7.4（0.8）	7.4（0.9）	7.6（1.2）	7.7（1.2）	7.7（1.2）
1型糖尿病の割合，n（%）	あり	24（7.6）	16（5.1）	13（4.2）	1（4.8）	0	0	20（6.3）	19（6.0）	17（5.4）
2型糖尿病の割合，n（%）	あり	291（92.4）	299（95.5）	299（95.8）	21（100）	19（100）	20（100）	297（93.7）	300（94.0）	298（94.6）
BCVAスコア（文字数） 平均値（SD）		62.0（9.9）	61.9（10.2）	62.2（9.5）	59.3（10.9）	60.1（8.2）	59.6（8.7）	61.9（10.1）	62.5（9.3）	62.1（9.4）
CST（ILM-BM）（μm） 平均値（SD）		492.3（135.8）	485.8（130.8）	484.5（131.1）	507.6（130.0）	478.1（123.9）	496.9（115.9）	466.2（119.4）	471.3（127.0）	477.3（129.4）
抗VEGF薬IVT 治療歴，n（%）	あり	77（24.4）	68（21.7）	70（22.4）	7（33.3）	5（26.3）	5（25.0）	63（19.9）	64（20.1）	67（21.3）
	なし	238（75.6）	245（78.3）	242（77.6）	14（66.7）	14（73.7）	15（75.0）	254（80.1）	255（79.9）	248（78.7）

Q●W：●週間隔、BCVA：最高矯正視力、CST：中心領域網膜厚

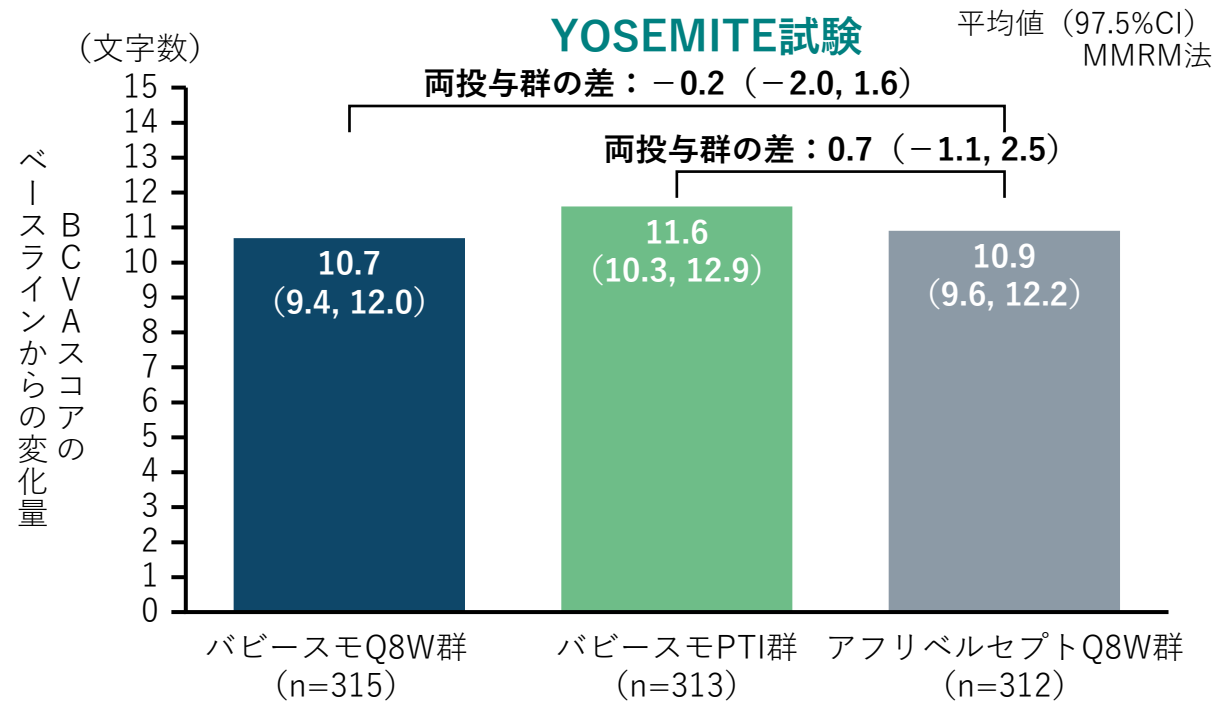
出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第III相試験 (YOSEMITE試験)

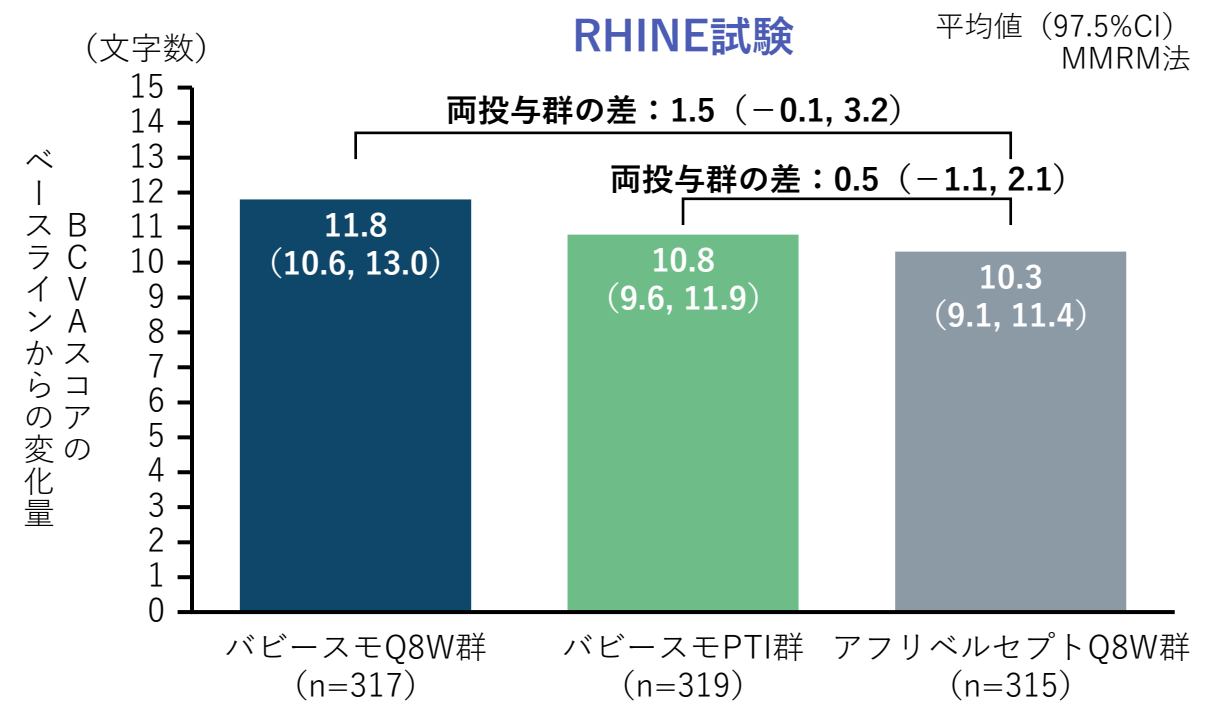
海外第III相試験 (RHINE試験) (海外データ)

主要評価項目：48/52/56週時の平均BCVAスコアのベースラインからの変化量平均値

- バビースモQ8W群ならびにPTI群は、いずれもアフリベルセプトQ8W群に対して非劣性が検証された。



BCVA：最高矯正視力 Q●W：●週間隔



出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験 (GR40349試験[YOSEMITE試験]) 2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験 (GR40398試験[RHINE試験]) 3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

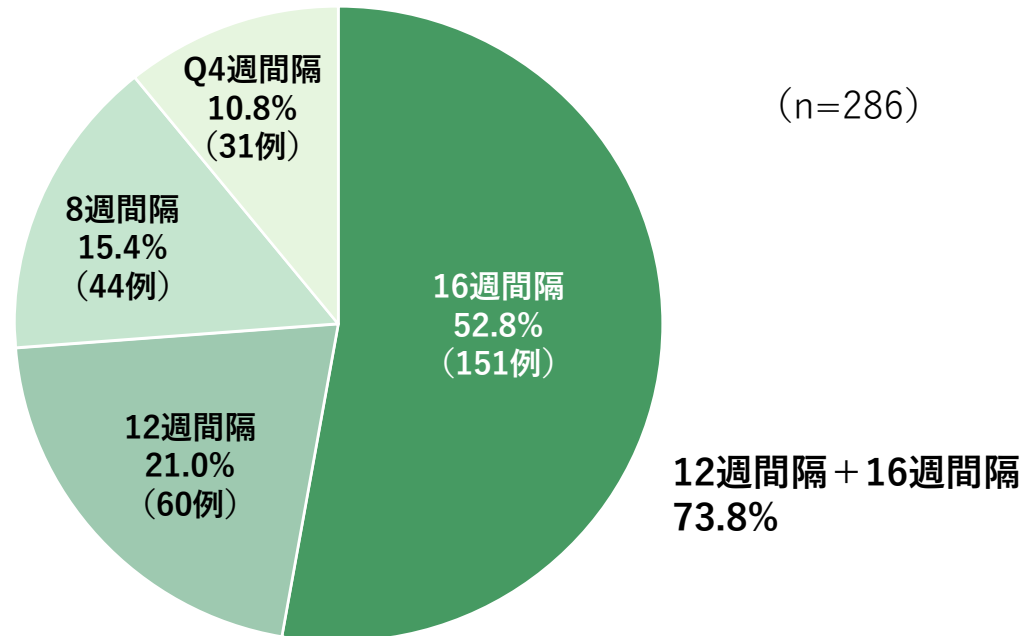
国際共同第III相試験（YOSEMITE試験）

海外第III相試験（RHINE試験）（海外データ）

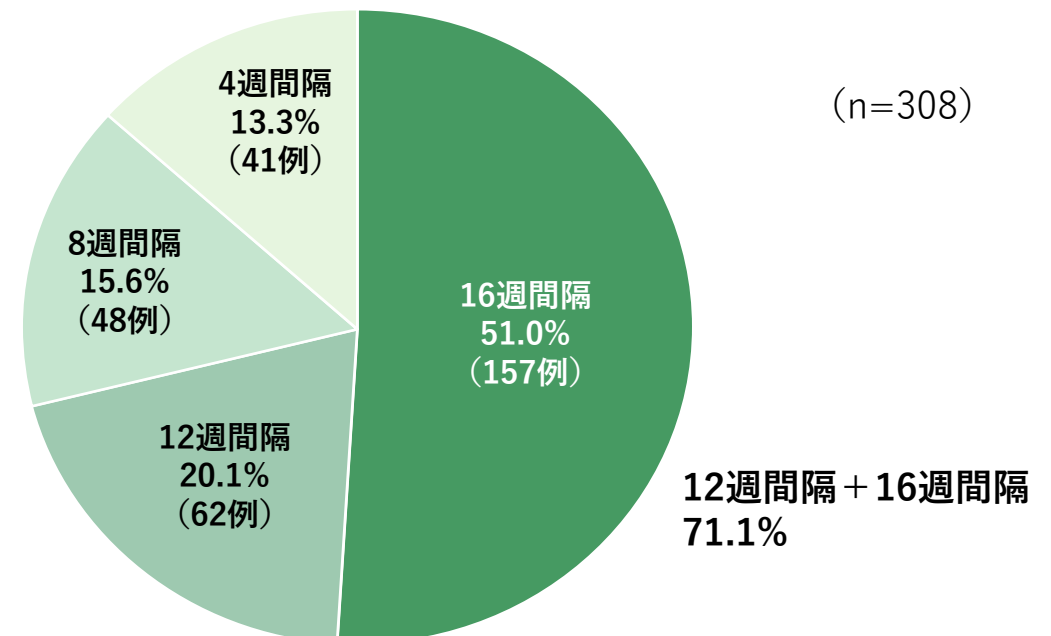
副次評価項目：バビースモPTI*群における52週時の投与間隔ごとの患者割合

- 5割以上の患者で16週間隔、7割以上で12週間隔以上の投与間隔を達成。

YOSEMITE試験



RHINE試験



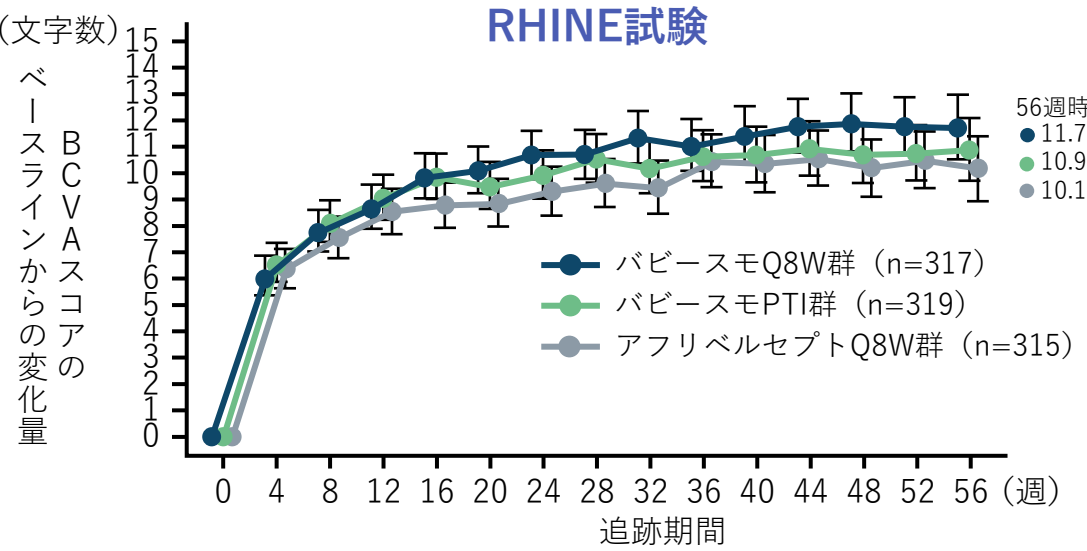
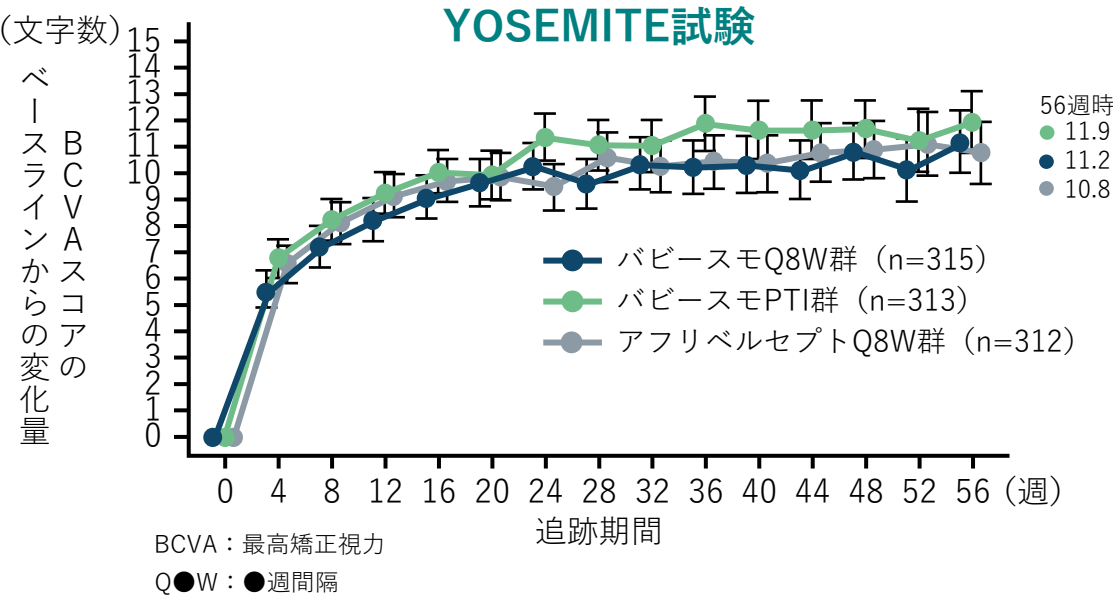
* PTI : personalized treatment interval

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第III相試験（YOSEMITE試験） 海外第III相試験（RHINE試験）（海外データ）

副次評価項目：BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移

●BCVAスコアのベースラインからの平均変化量の推移は以下の通りであった。

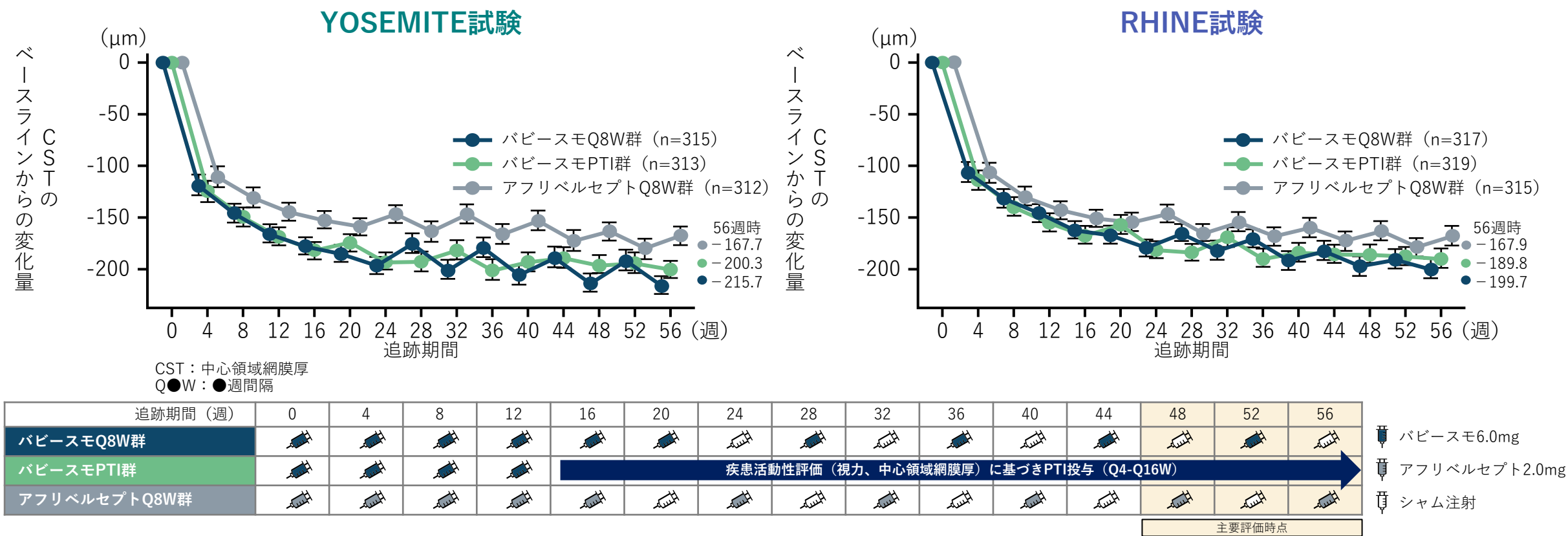


追跡期間（週）	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56			
バビースモQ8W群																	バビースモ6.0mg	
バビースモPTI群					疾患活動性評価（視力、中心領域網膜厚）に基づきPTI投与（Q4-Q16W）													アフリベルセプト2.0mg
アフリベルセプトQ8W群																	シャム注射	
																主要評価時点		

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]） 3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第III相試験（YOSEMITE試験） 海外第III相試験（RHINE試験）（海外データ）


副次評価項目：中心領域網膜厚の48/52/56週時におけるベースラインからの変化量平均値並びに平均変化量の推移（ITT集団）



出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]） 3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

安全性① 試験眼における副作用


項目名 MedDRA基本語	YOSEMITE試験						RHINE試験		
	全体集団			うち日本部分集団 			全体集団		
	バビースモ		アフリベルセプト Q8W群 (n=311)	バビースモ		アフリベルセプト Q8W群 (n=20)	バビースモ		アフリベルセプト Q8W群 (n=314)
	Q8W群 (n=313)	PTI群 (n=313)		Q8W群 (n=21)	PTI群 (n=19)		Q8W群 (n=317)	PTI群 (n=319)	
試験眼に発現したすべての副作用	11 (3.5)	8 (2.6)	5 (1.6)	3 (14.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	8 (2.5)	8 (2.5)	14 (4.5)
すべての副作用の発現件数	15件	13件	7件	4件	2件	0件	8件	9件	14件
眼圧上昇	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (4.8)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (1.0)
硝子体浮遊物	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)
ぶどう膜炎	1 (0.3)	3 (1.0)	0	1 (4.8)	1 (5.3)	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
虹彩炎	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
高眼圧症	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.6)	0
硝子体炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
眼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)

特に記載のない数値はn（％）で示した。 MedDRA version 23.1 薬剤に関連する有害事象を副作用とした。割合（％）は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。405日目（56週時点の範囲の最終日）までに発症した有害事象を含む。

Q●W：●週間隔

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

安全性② 試験眼における副作用（つづき）

項目名 MedDRA基本語	YOSEMITE試験						RHINE試験		
	全体集団			うち日本部分集団 			全体集団		
	バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト
	Q8W群 (n=313)	PTI群 (n=313)	Q8W群 (n=311)	Q8W群 (n=21)	PTI群 (n=19)	Q8W群 (n=20)	Q8W群 (n=317)	PTI群 (n=319)	Q8W群 (n=314)
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脈絡網膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
角膜浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
角膜後面沈着物	0	1 (0.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)

特に記載のない数値はn（％）で示した。MedDRA version 23.1 薬剤に関連する有害事象を副作用とした。割合（％）は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。405日目（56週時点の範囲の最終日）までに発症した有害事象を含む。

Q●W：●週間隔

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

安全性③ 眼以外の副作用

項目名 MedDRA基本語	YOSEMITE試験						RHINE試験		
	全体集団			うち日本部分集団 			全体集団		
	バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト
	Q8W群 (n=313)	PTI群 (n=313)	Q8W群 (n=311)	Q8W群 (n=21)	PTI群 (n=19)	Q8W群 (n=20)	Q8W群 (n=317)	PTI群 (n=319)	Q8W群 (n=314)
眼以外に発現したすべての副作用	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
すべての副作用の発現件数	3件	1件	0件	0件	1件	0件	1件	2件	2件
神経系障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
突発性難聴	0	1 (0.3)	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
精神障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
幻視	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

特に記載のない数値はn（％）で示した。MedDRA version 23.1 薬剤に関連する有害事象を副作用とした。割合（％）は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。405日目（56週時点の範囲の最終日）までに発症した有害事象を含む。

●○●W：●週間隔

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]） 3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第Ⅲ相試験（YOSEMITE試験） 海外第Ⅲ相試験（RHINE試験）（海外データ）

眼内炎症の副作用発現状況

- 両試験の統合解析において、試験眼における眼内炎症の副作用は、バビースモ群全体で9例、アフリベルセプトQ8W群2例であった。

		YOSEMITE試験			RHINE試験			DME統合※		
		バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト	バビースモ		アフリベルセプト
		Q8W群 (n=313)	PTI群 (n=313)		Q8W群 (n=317)	PTI群 (n=319)		Q8W群 (n=630)	PTI群 (n=632)	全体 (n=1262)
副作用		2 (0.6)	6 (1.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	3 (0.5)	6 (0.9)	9 (0.7)
重篤な副作用 (死亡以外)		0	4 (1.3)	0	0	0	0	0	4 (0.6)	4 (0.3)
重症度	軽度	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)
	中等度	1 (0.3)	4 (1.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.6)	5 (0.4)
	重度	1 (0.3)	2 (0.6)	0			0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)
投与中止に至った副作用		1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.2)

特に記載のない数値はn (%)で示した。 MedDRA version 23.1 ※：YOSEMITE試験及びRHINE試験の統合データ。治験薬に関連する有害事象を副作用とした。割合 (%) は、安全性解析対象集団に基づいて算出した。基本語による頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、1回のみカウントした。副作用件数の頻度集計では、1人の患者に同一の有害事象が複数回発現した場合にはすべて集計した。405日目（56週時点の範囲の最終日）までに発症した副作用を含む。

Q●W：●週間隔

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]）2) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

国際共同第III相試験（YOSEMITE試験）

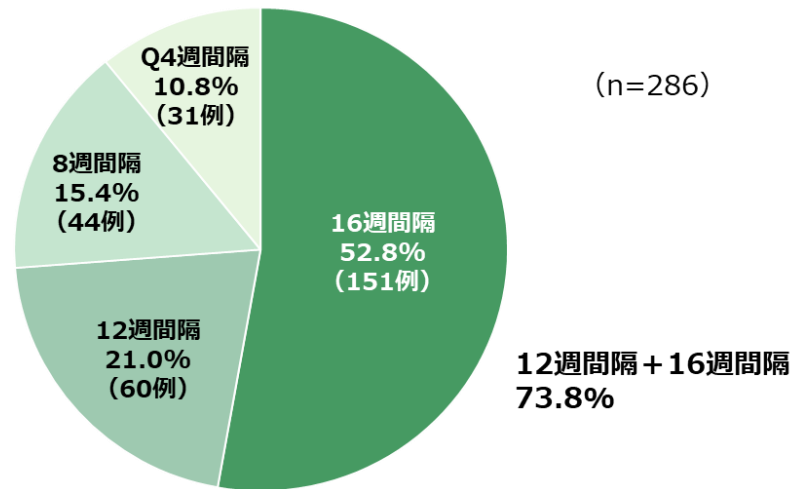
海外第III相試験（RHINE試験）（海外データ）

YOSEMITE試験/RHINE試験のまとめ

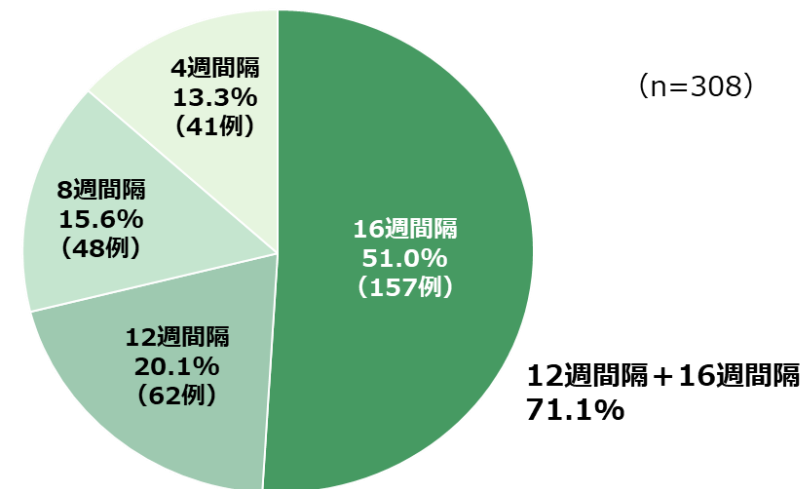
- YOSEMITE試験とRHINE試験において、バビースモ最長16週間隔投与のPTI群は、アフリベルセプト8週間隔投与群に対して非劣性の視力改善効果*が認められた。
- YOSEMITE試験、RHINE試験ともに5割以上の患者で16週間隔、7割以上で12週間隔以上の投与間隔を達成した。
- YOSEMITE試験、RHINE試験において、バビースモ投与群における0.5%以上の頻度で認められた試験眼の有害事象は、眼内炎症（ぶどう膜炎等）、眼圧上昇、硝子体浮遊物等だった。

副次評価項目：バビースモの48週時の投与間隔ごとの患者割合

YOSEMITE試験



RHINE試験



*主要評価項目（BCVAスコアの24週時におけるベースラインからの変化量平均値）

出典 1) 承認時評価資料：国際共同第III相臨床試験（GR40349試験[YOSEMITE試験]） 2) 承認時評価資料：海外第III相臨床試験（GR40398試験[RHINE試験]）
3) Wykoff CC, et al. Lancet. 2022;399(10326):741-55.

バビースモ 硝子体内注射液120mg/mL

一般的名称：ファリシマブ

包装

0.24mL×1バイアル（専用フィルター付き採液針1本 添付）

効能又は効果

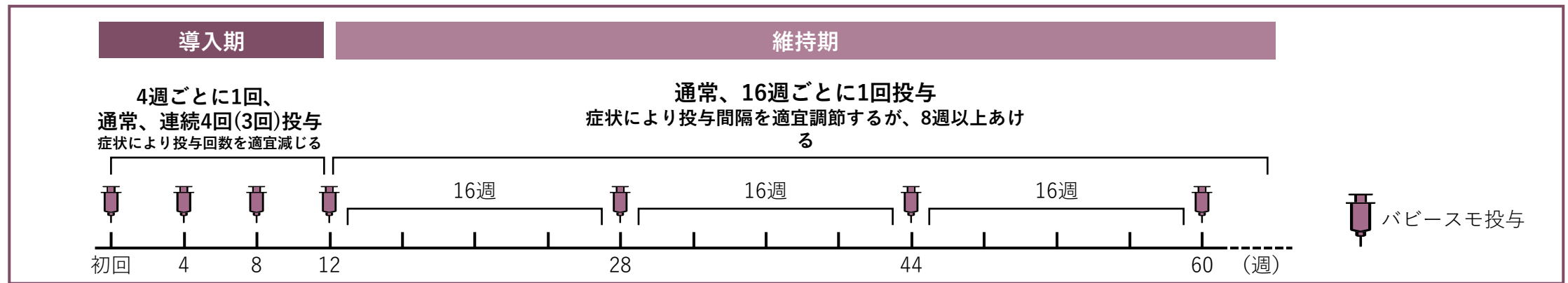
- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 糖尿病黄斑浮腫



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）

用法及び用量

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。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

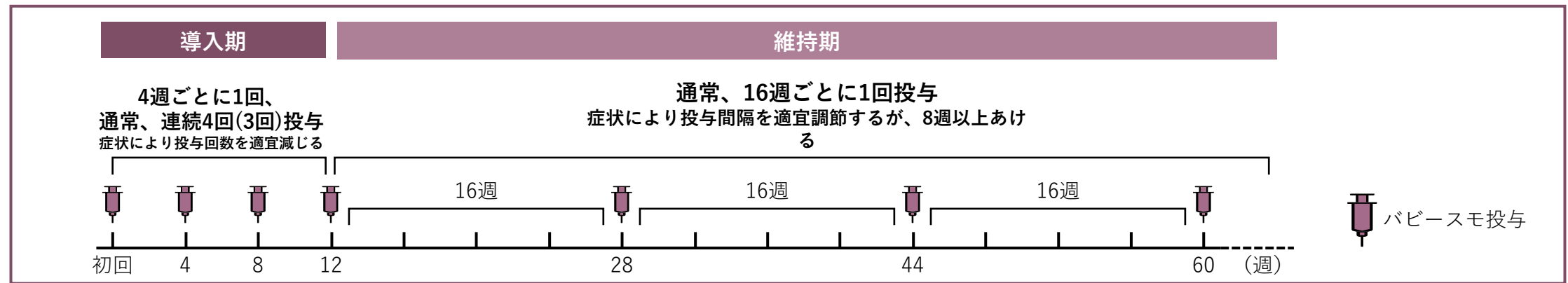
7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

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

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）

用法及び用量

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**。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

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

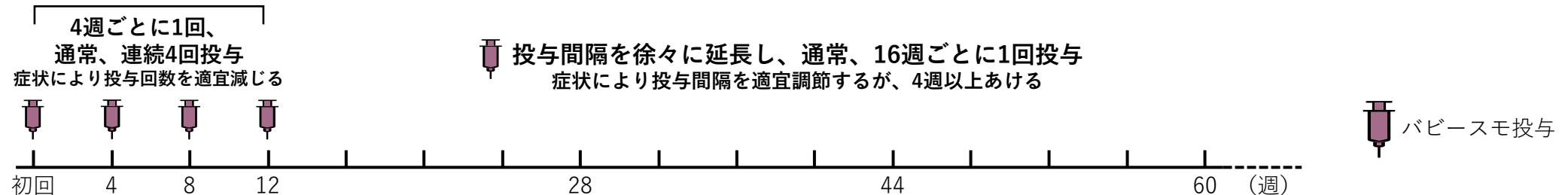
7.2 導入期における投与回数については、疾患活動性の評価に基づき**連続3回とすることも考慮すること**。また、維持期においては、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、**投与間隔を8週又は12週とすること等を考慮すること**。

用法及び用量（糖尿病黄斑浮腫）

用法及び用量

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。

投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

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

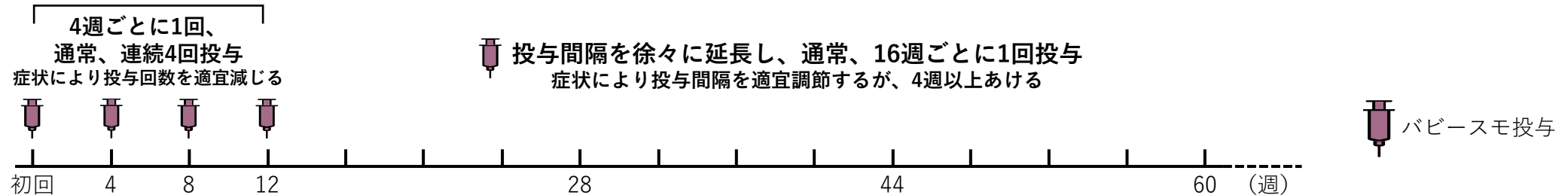
7.3 投与開始後、投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。その後は、定期的に疾患活動性を評価し、疾患活動性を示唆する所見が認められた場合は、投与間隔を4週、8週又は12週とすること等を考慮すること。

用法及び用量（糖尿病黄斑浮腫）

用法及び用量

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**。

投与回数にかかわらず治療反応性に応じて投与間隔を徐々に延長することを考慮すること。



7.用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

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

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

副作用

副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重大な副作用

眼障害

眼内炎症（ぶどう膜炎、硝子体炎等）（1.0%）、網膜色素上皮裂孔（0.4%）、眼内炎（頻度不明）、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔（頻度不明）があらわれることがある。本剤投与により眼内炎症があらわ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。〔8.3.5参照〕

脳卒中

虚血性脳卒中（0.05%）、血栓性脳梗塞（0.05%）、ラクナ脳卒中（0.05%）があらわれることがある。〔9.1.2、15.1.1参照〕

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

バビースモへの期待

- 新規作用機序による治療効果により、既存薬での治療が効果不十分であった患者さんへの新たな治療オプションとなる可能性がある。
- バビースモの効果持続性により、維持期においてより長期に投与間隔を延長した治療が期待できる。
- 投与間隔の延長により、患者さんの治療に伴う通院の負担やご家族の付き添いの負担軽減が期待できる。
- 副作用に関しては、今後も注意してみていく必要がある。

将来見通し

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

本プレゼンテーションには、医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

お問い合わせ先

広報IR部

報道関係者の皆様：メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

E-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当 : 清水、三義、横山、和泉、大塚

投資家の皆様：インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

E-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当 : 櫻井、佐藤、島村、吉村、山田

創造で、想像を超える。