すべての革新は患者さんのために

中外製薬

ロシュ グループ

中外製薬株式会社

眼科用 VEGF/ Ang-2 阻害剤「バビースモ」説明会

2022 年 6 月 24 日

イベント概要

[企業名] 中外製薬株式会社

[企業 ID] 4519

[イベント言語] JPN

[イベント種類] 投資家カンファレンス

[イベント名] 眼科用 VEGF/Ang-2 阻害剤「バビースモ」説明会

[決算期]

[日程] 2022 年 6 月 24 日

[ページ数] 64

[時間] 10:30 – 12:04
（合計：94 分、登壇：60 分、質疑応答：34 分）

[開催場所] インターネット配信

[会場面積]

[出席人数]

[登壇者] 3 名
バビースモ ライフサイクルリーダー　岸田　雅司（以下、岸田）
東京女子医科大学 眼科 教授・基幹分野長
飯田　知弘（以下、飯田）

	広報 IR 部長	笹井　俊哉（以下、笹井）
[アナリスト名]*	大和証券	橋口　和明
	クレディ・スイス証券	酒井　文義
	シティグループ証券	山口　秀丸
	モルガン・スタンレーMUFG 証券	村岡　真一郎

*質疑応答の中で発言をしたアナリストの中で、SCRIPTS Asia が特定出来たものに限る

登壇

笹井：皆様、こんにちは。本日はご多用の中、新たな眼科治療薬でございます、バビースモの製品説明会にご参加くださいまして、誠にありがとうございます。

私は、本日の進行を担当します、広報 IR 部の笹井と申します。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日は、新型コロナウイルス感染症拡大予防のため、会場講演及び Zoom のウェビナーの併用にて実施いたします。会次第は会場スクリーン、Web 画面及びプレゼンテーション資料の 2 ページ目にお示ししております。こちらの内容に沿ってご説明申し上げます。

本日は、特別講師として、東京女子医科大学、眼科、教授・基幹分野長の飯田知弘先生をお招きしております。皆様には、本日のプレゼンテーション資料とともに飯田先生のご略歴をお送りしておりますので、この場でのご略歴の紹介は割愛させていただきます。何とぞご了承ください。

ご質問はプレゼンテーションが全て終了した後、まとめてお受けいたします。Q&A の時間は 30 分ほどを予定しております。

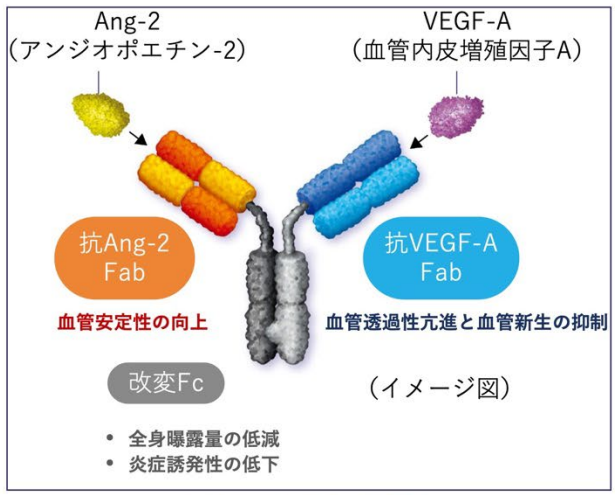
それでは、中外製薬、バビースモ ライフサイクルリーダー、岸田より、バビースモの概要についてご説明申し上げます。

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



承認時評価資料：ファリシマブの標的に対する結合親和性



https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27742718/ (2022年5月アクセス)

4

岸田：中外製薬のバビースモ ライフサイクルリーダーの岸田でございます。本日はよろしくお願い申し上げます。まず、私から、バビースモ硝子体内注射液の製品概要について説明させていただきます。

こちらが、バビースモの特徴を表すスライドになります。

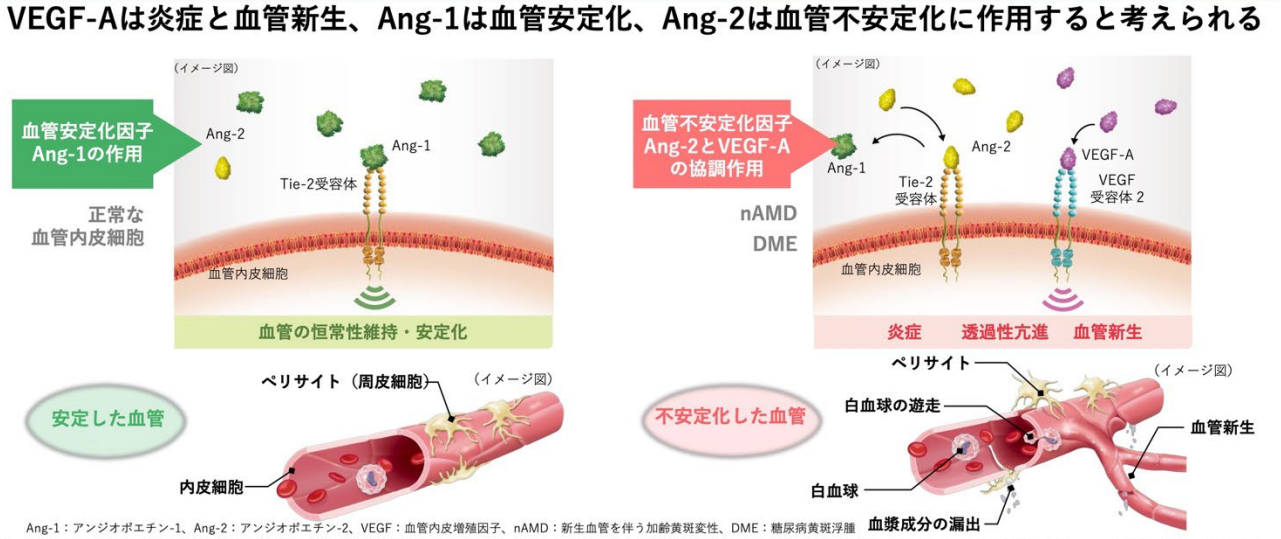
バビースモは、血管内皮増殖因子 A、VEGF-A と呼ばれる分子、及び Ang-2 と呼ばれる分子と特異的に結合する、眼科領域初のバイスペシフィック抗体であります。

バビースモの英語のスペルはこうなるのですが、V は VEGF-A の頭文字、A は Ang-2 の A の頭文字、BYS は Bispecific、MO は Molecule を指しております。

このバビースモは、VEGF-A のみならず、Ang-2、二つのサイトカインを同時に結合する特徴を持っておりまして、血管安定性の向上、ならびに血管透過性の亢進、血管新生の抑制をすることが期待されております。

また、この Fc ドメインと呼ばれるこの二つの Fab をつなぐエリアですが、こちらは改変することによって全身曝露量の低下、及び炎症誘発性の低下ができる形でモディファイがされているものであります。

血管の安定化と不安定化のメカニズム



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. Diebetes. 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.

次に、血管安定化と不安定化のメカニズムに関して簡単に説明させていただきます。

VEGF-A は炎症と血管新生で、Ang-1 と呼ばれている分子は血管の安定化、良いものですね、Ang-2 は血管の不安定化、悪者の因子に作用することが考えられております。

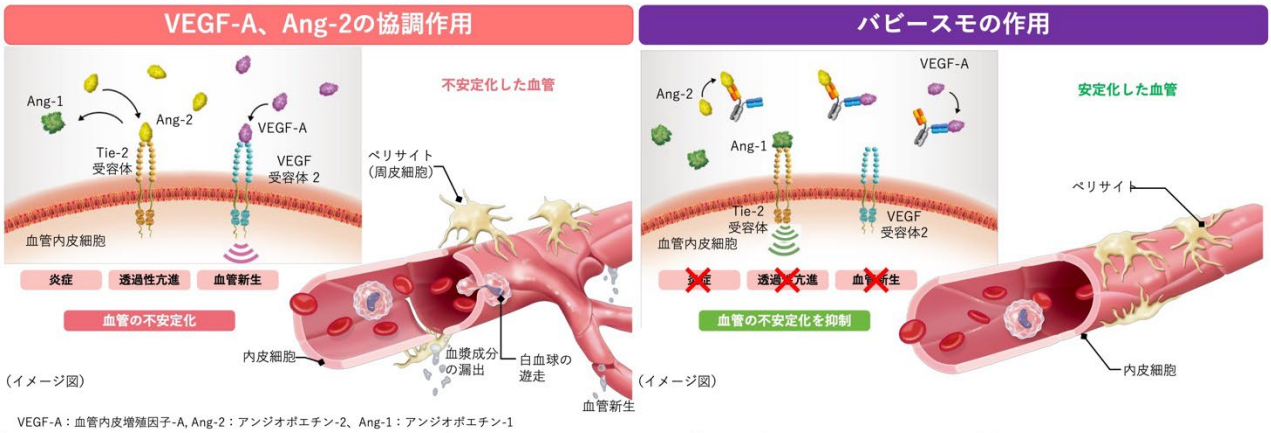
正常な血管内皮細胞では、この Ang-1 が Tie-2 受容体に結合してシグナルを発生することによって、この血管を覆っているペリサイトと呼ばれる周皮細胞を安定化することによって、血管の恒常性維持、そして安定化をしていると言われております。

加齢黄斑変性ならびに糖尿病黄斑浮腫の患者さんの眼の中には、不安定化に伴う Ang-2 と VEGF-A が同時に上昇していることが知られております。Ang-2 は、Ang-1 に対するアンタゴニストとして働きまして、Ang-1 を Tie-2 レセプターから外して、Ang-2 がレセプターに結合することによって、この安定化のシグナルを止めるという作用になります。

また同時に、VEGF-A と呼ばれている分子が VEGF 受容体 2 に結合することによって、シグナリングを発生し、トータルとして炎症、透過性亢進ならびに血管新生を亢進することが知られております。そして、血漿成分が漏出したり、ペリサイトが剥がれたり、血管新生が促されたりすることにより、不安定化した血管が起こることによって患者さんの視力が低下すると言われております。

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：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

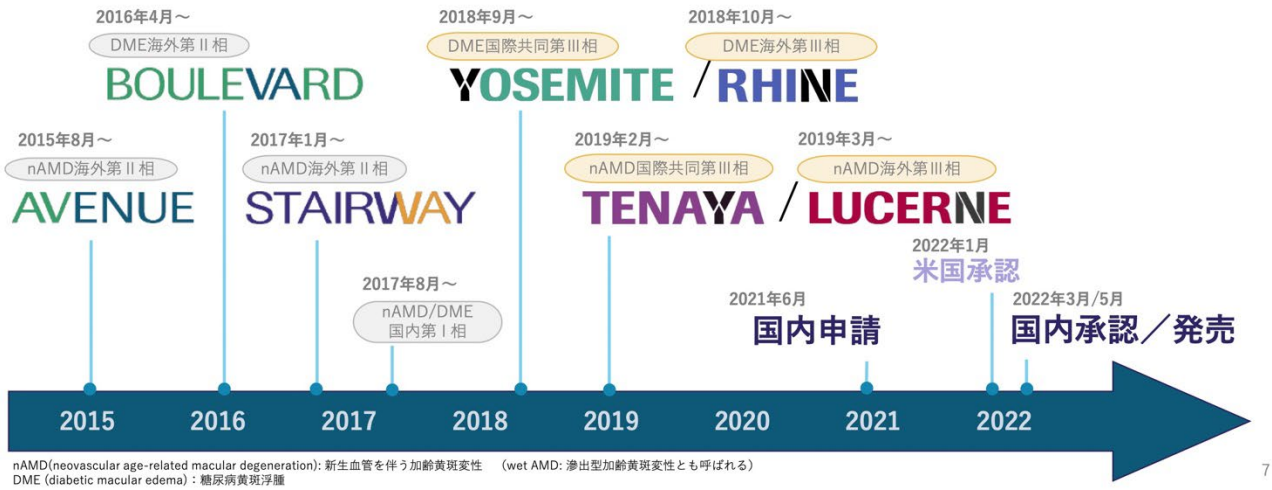
1）一瀬白帝 編. 図説 血栓・止血・血管学 血栓症制圧のために. 中外医学社, 2005, P36-37. 2）Lee J, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2191-9. 3）Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2016;8(11):1265-88. with correction in Regula JT, et al. EMBO Mol Med. 2019;11(5):e10666. 利益相反：著者にはRoche株式会社（実験当時）、Roche Diagnostics GmbH、F. ホフマン・ラ・ロシュ社の社員が含まれる。4）Hammes HP, et al. Diebetes. 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.

6

バビースモは、この 1 分子で VEGF-A と Ang-2 を同時に阻害する能力を持っております。患者さんの眼の中で増加した Ang-2、そして VEGF-A を同時にトラップすることによって、Ang-2 阻害効果としては、主にペリサイトの脱落による血管の不安定化、血管透過性の亢進、そして VEGF-A の感受性亢進の抑制に働きます。また同時に、VEGF-A を阻害することによって血管透過性亢進ならびに血管新生、及び炎症を抑制し、患者さんの視力の向上に貢献すると考えられております。

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）



nAMD(neovascular age-related macular degeneration): 新生血管を伴う加齢黄斑変性　(wet AMD: 滲出型加齢黄斑変性とも呼ばれる)
DME (diabetic macular edema)：糖尿病黄斑浮腫

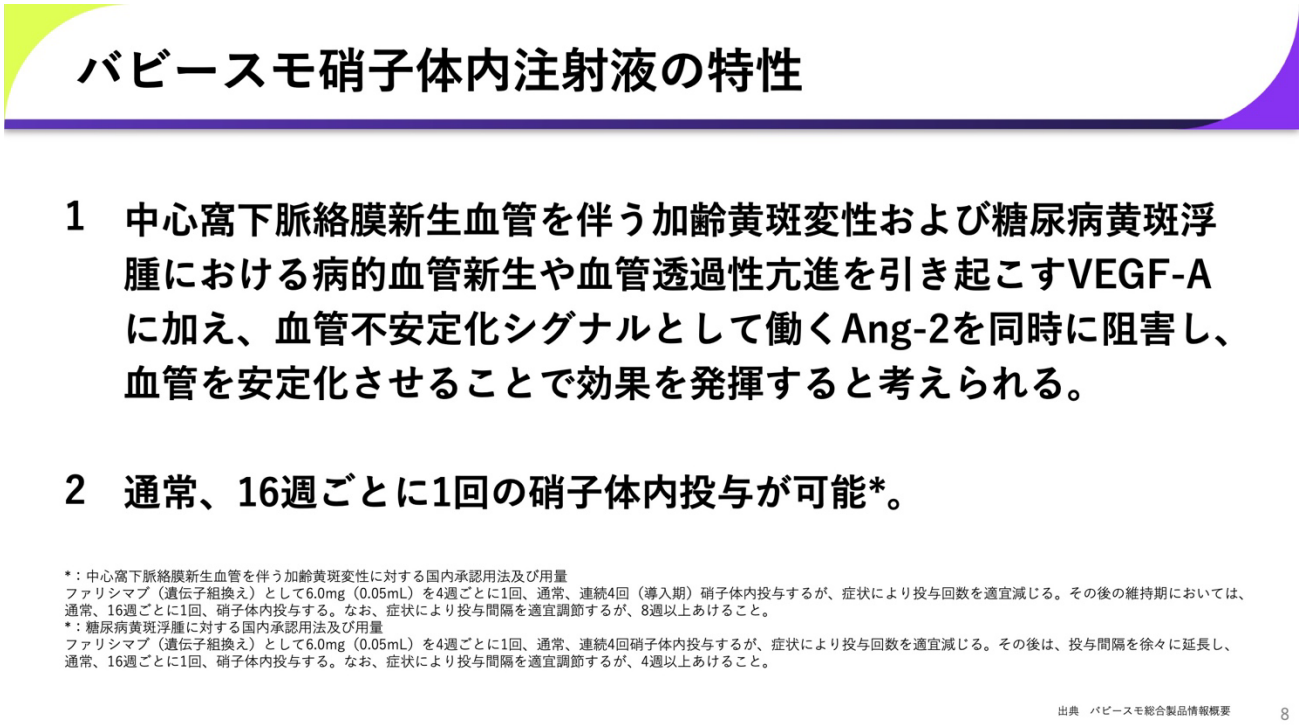
7

そして次に、バビースモの開発の経緯に関して説明させていただきます。

バビースモは、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二つの適応症に対して開発しておりました。

加齢黄斑変性に関しましては、AVENUE と STAIRWAY と呼ばれている二つのフェーズⅡの試験、そして TENAYA/LUCERNE と呼ばれる二つのフェーズⅢ試験の結果より、また糖尿病黄斑浮腫では、海外の BOULEVARD と呼ばれているフェーズⅡ試験ならびに YOSEMITE/RHINE 試験と呼ばれているフェーズⅢ試験の結果によって、2021 年 6 月に国内申請を果たしました。

そして、本年 3 月に国内において米国承認に次いで 2 カ国目に承認を取得することができ、5 月に発売しております。



こちらは、バビースモ硝子体内注射液の特性を表したスライドになります。

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 に加えて、血管不安定化シグナルとして働く Ang-2 を同時に阻害することによって、血管を安定化し、効果を発揮することが考えられております。

また、用法用量に関しては、詳細は後ほど説明しますが、通常 16 週ごとに 1 回の硝子体内投与が可能なものとなっております。

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。

バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 電子化された添付文書 2022年5月改定（第2版）

9

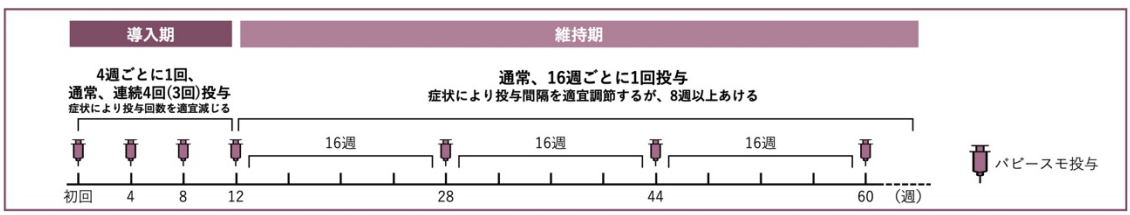
こちらが、効能又は効果になります。

インディケーションに関しては重複するので避けますが、基本的に注意喚起といたしましては、このような薬剤が効かないと予想される患者さんもおりますので、そのような患者さんに安易に投与されないように、本剤の治療による開始に際しては、視力などの予後を考慮し、本剤投与の要否を判断することとの注意喚起が添付文書ではなされております。

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。

バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 電子化された添付文書 2022年5月改定（第2版）

10

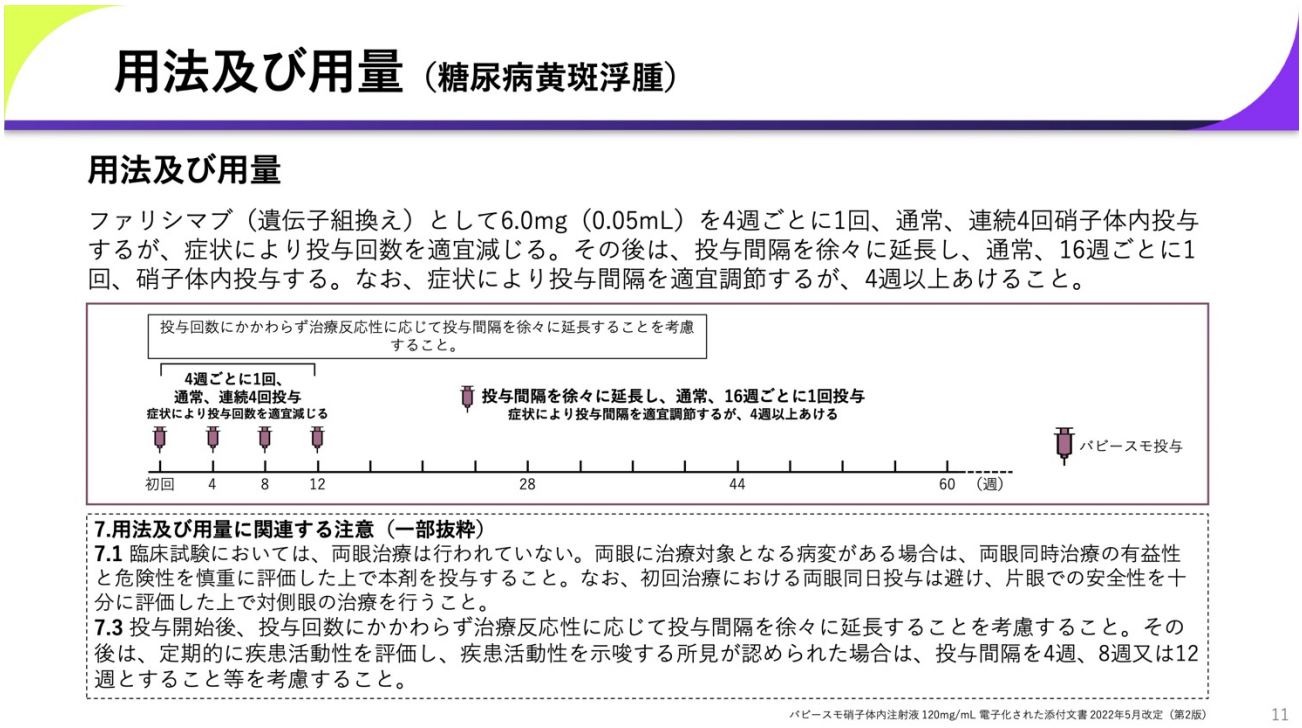
こちら、まず、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性の用法及び用量になります。

ファリシマブとして 6.0mg、用量にして 0.05mL を 4 週ごとに 1 回、通常、連続 4 回、導入期として硝子体内投与するが、症状によって投与回数を適宜減じることができると記載されております。

また、その後の維持期においては、通常、直接 16 週間ごとの投与が可能となっておりまして、また、症状により投与間隔を適宜調整することができますが、8 週以上あけることとなっております。

注意喚起としましては、臨床試験においては両眼治療はされておりませんので、この両眼の治療を対象とする病変のある場合は、有効性と危険性を慎重に評価した上で、本剤を投与することという説明になっております。

また、この症状により投与回数を適宜減じることは、導入期における投与回数においては、患者さんの眼の病態の疾患活動性に基づき、4 回を 3 回にすることが可能です。または、維持期においては、通常 16 週ごとですが、患者さんの疾患の状態において、8 週又は 12 週も考慮することとなっております。



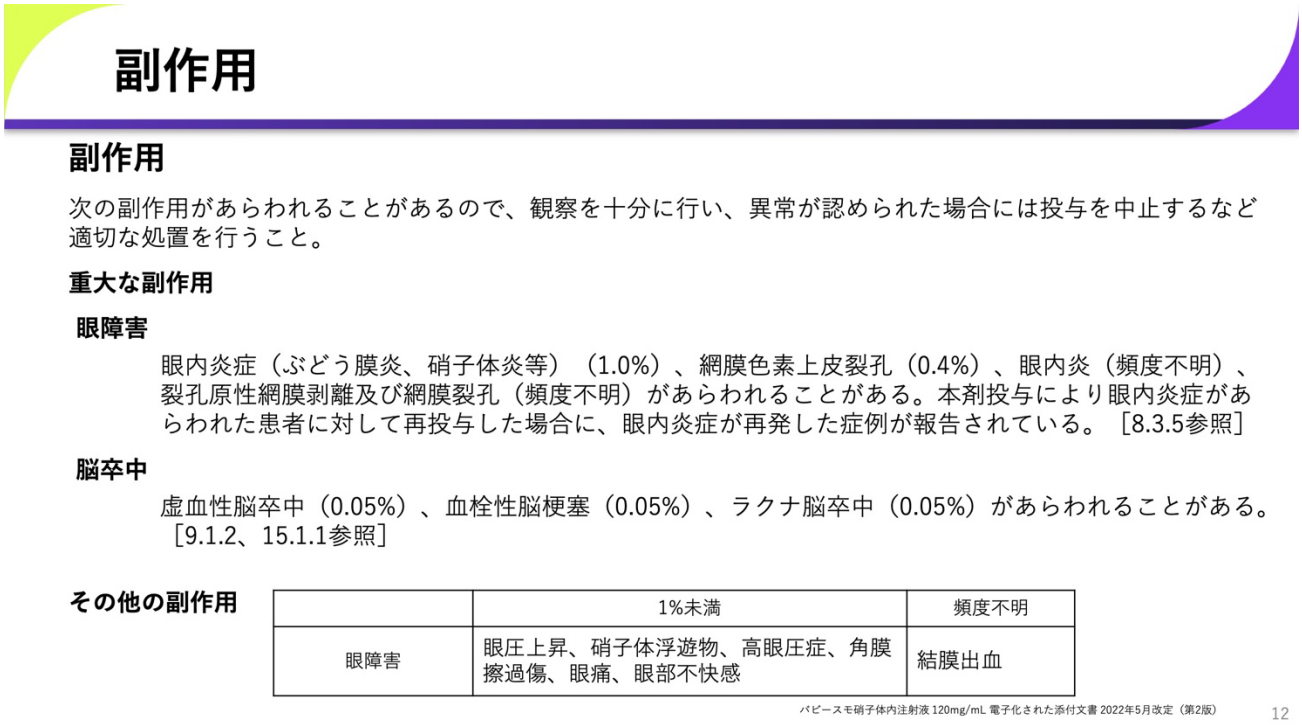
次に、糖尿病黄斑浮腫における用法及び用量になります。

同様に 4 週ごとに 1 回、通常連続 4 回硝子体内投与するが、同じように、症状によって投与回数を適宜減じることができます。また、その後は投与回数を徐々に延長していき、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 週以上あけることとなっております。

両眼投与においては、加齢黄斑変性と同様の注意喚起がなされておりまして、また、投与間隔においては投与開始の最初は、4 回、3 回、2 回、1 回の投与回数にかかわらず、治療反応に応じて投与間隔を徐々に延ばしていくことが可能となっております。

また、16 週まで延ばしたとしても、患者さんの疾患活動性が認められた場合には、投与間隔を 4 週、8 週または 12 週を考慮することとなっております。



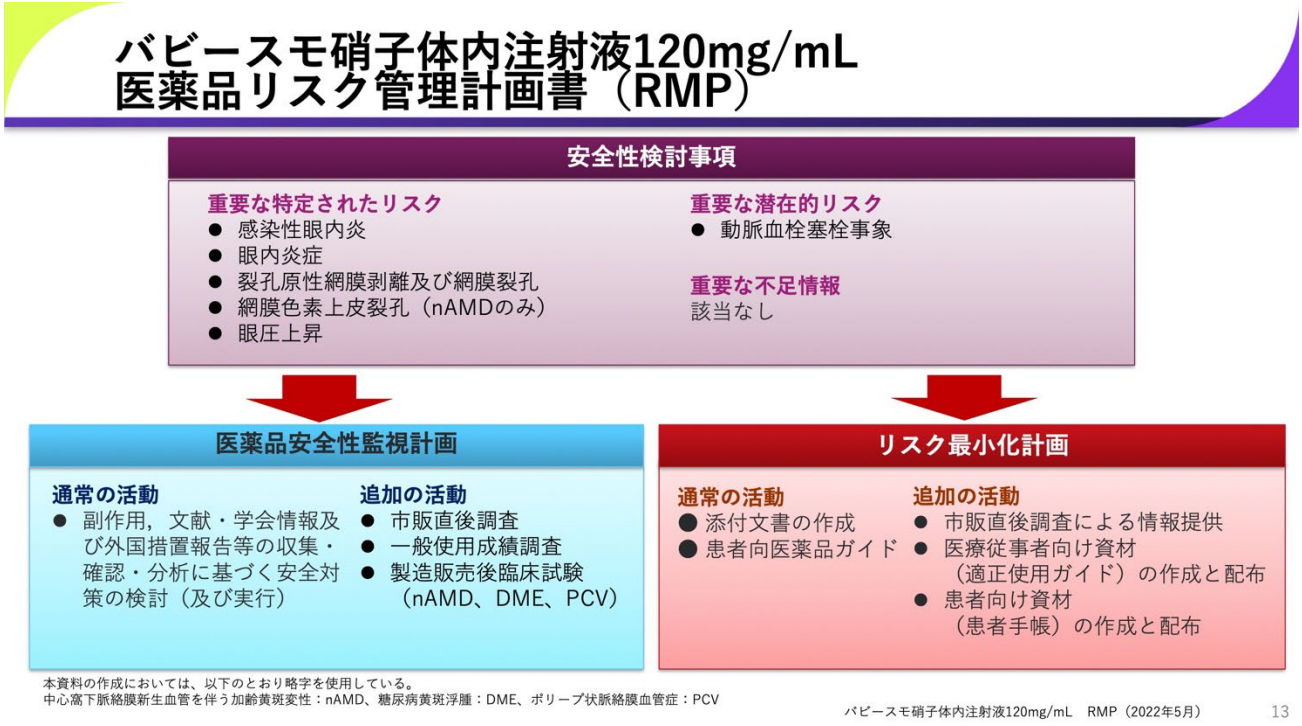
次に、副作用になります。

重大な副作用として、眼の副作用としましては眼内炎症、網膜色素上皮裂孔、眼内炎、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔があらわれることがあるとされております。

また、本剤投与により眼内炎症があらわれた患者さんに対しては、再投与した後に眼内炎症が再発した症例が報告されておりますので、先生方には注意して使っていただければという形になります。

また、全身性の副作用に関しては、虚血性脳卒中、血栓性脳梗塞ならびにラクナ脳卒中があらわれることがあると記載されております。

また、その他の副作用としましては、注射の投与における眼圧上昇、硝子体浮遊物、高眼圧症、角膜擦過傷、眼痛、眼部不快感、そして結膜出血が挙げられております。



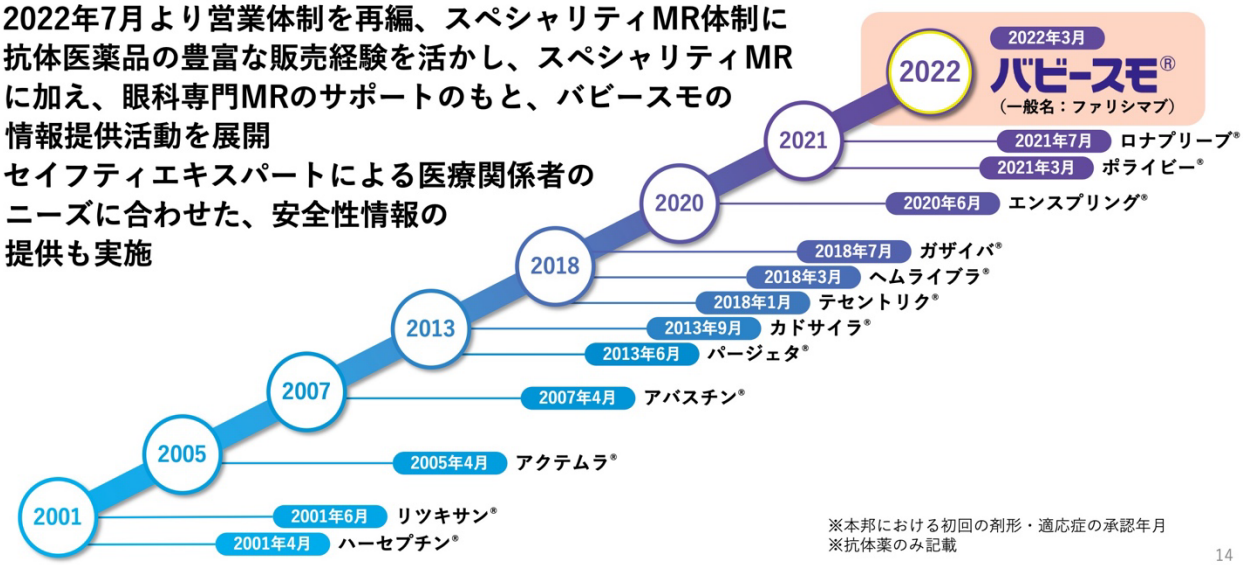
これらの特定された、重要な潜在的なリスクに対して、RMP と呼ばれている医薬品リスク管理計画書が作成されております。

この安全性検討事項におきまして、まず医薬品安全性監視計画として、副作用などの情報の収集と、追加の活動としましては市販直後調査、一般使用成績調査ならびに製造販売後の臨床試験が計画されております。

また、これらのリスクを最小化計画するために、通常の添付文書や患者向けの医薬品ガイドの作成の他に市販直後調査による情報提供が計画されております。また、適正使用ガイドと言われる医療従事者向けの資材ならびに患者さん向けの資材も作成して配布している状況であります。

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

14

われわれとしては、初めてこの眼科領域に参入することになったということで、より高度な価値提供の実現に向けた社内体制を現在構築しているところであります。

2022 年 7 月より営業体制を再編し、スペシャリティ MR 体制という形をとる予定であります。また、中外製薬は 2001 年のハーセプチン、リツキサンから始まりまして、アクテムラ、アバスチン、テセントリク、ヘムライブラ、エンスプリング、ポライビー、そしてロナプリーブなど、多くの抗体医薬品を販売している実績があります。

ですので、この抗体医薬品の豊富な販売経験を活かして、このスペシャリティ MR に加えて眼科領域専門の MR も配置、サポートして、このバビースモの情報提供活動を展開していく予定であります。

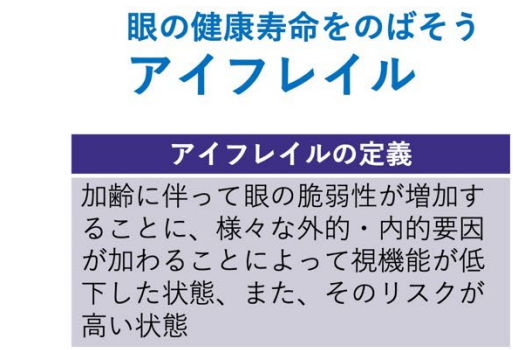
また、安全性の情報提供も、非常にわれわれは重要であると考えておりまして、セイフティエキスパートと呼ばれる安全性情報提供の専門家をアサインしておりまして、医療関係者のニーズに合わせた安全性情報の提供も実施できる体制を整えております。

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



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）

15

また、「見えるをいつまでも.jp」という、患者さん向けの情報提供サイトも公開しました。

また、最近では、このアイフレイルと呼ばれている、眼の健康寿命を延ばそうということが非常に重要であると言われておりますので、このアイフレイルの活動も含めて、今後、さまざまな患者さん、ご家族に向けた情報提供をこの場で掲載する予定であります。

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**

VEGF-A：血管内皮増殖因子-A, Ang-2：アンジオポエチン-2

16

最後は、バビースモのまとめになります。

バビースモは、この二つの 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であります。2 つの適応症に対して同時に承認・発売を取得しました。

用法用量は、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 16 週ごとに 1 回の硝子体内投与が可能となっております。

そして、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所存でございます。

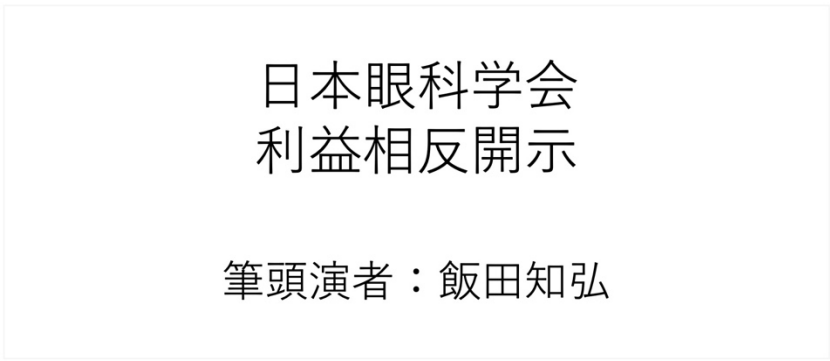
私の発表では中心窩下脈絡膜新生血管という、添付文書に合わせた専門用語を用いておりますが、飯田先生のご発表では、より一般向けの平易な説明ということで、滲出型加齢黄斑変性を使っていただくということでお願いしております。

私の発表は以上になります。

笹井：ありがとうございます。

続きまして、東京女子医科大学の飯田先生より、バビースモの臨床的位置付けについてご説明いただきます。

それでは、飯田先生、どうぞよろしくお願い申し上げます。



18

飯田：東京女子医大の飯田と申します。本日は、バビースモの臨床的位置付けということでお話をさせていただきます。一部、先ほどの岸田さんの内容と重複する部分もあるのですが、それは重要な事項だと考えていただければと思います。

これは、私の利益相反です。

今、お話のありました加齢黄斑変性、それと糖尿病黄斑浮腫、その二つの疾患の概要、それからバビースモの位置付け、また最後には、期待したいことについてお話をさせていただきます。



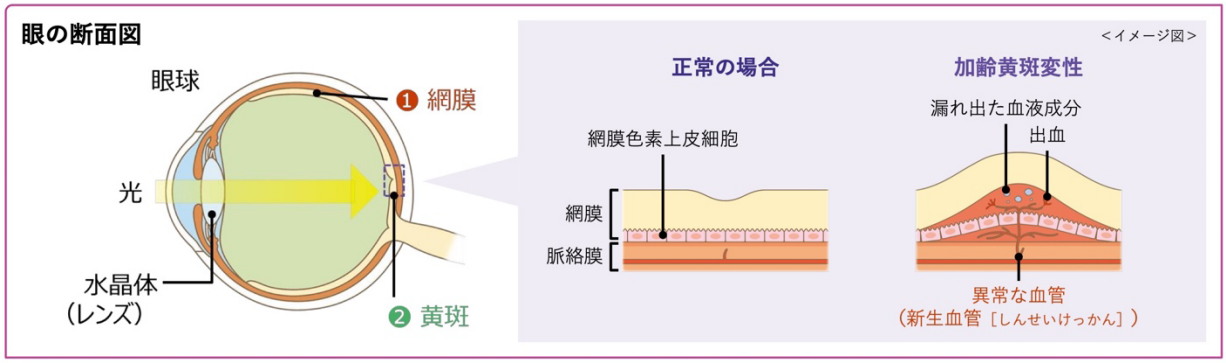
19

まず、加齢黄斑変性です。

加齢黄斑変性、これは Age-related Macular Degeneration、AMD と略して使われております。加齢に伴って視力低下を引き起こす疾患です。

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（❶）。
  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（❷）。
- 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

出典：見えるをいつまでも.jp https://mieruwoitsumademo.jp/byouki/kareiouhan_byouki/（2022年6月アクセス）

20

まず、次の糖尿病黄斑浮腫にも出てきますが、黄斑について少しお話をさせていただきます。

眼内には網膜、ここで光を受容するわけですが、ちょうど網膜の中心部分に黄斑という部分があります。ここに光が集中して集まるように、眼の構造がなっています。この黄斑で物を見ていると認識していただけたらと思います。

今、このスライドのレーザーポインター、皆さんご覧になっているのは、これは黄斑でここを見ています。ですが、私の姿もぼんやりと見えると思うのです。それは周りの網膜が感じているのですね。今、私のほうを向いていただいた方は黄斑で私を見ています。周りの網膜が、今度はスライドのほうを見ていると、そのように理解していただけたらと思います。ですので、物を見るときには、黄斑で物を見ている、そこに起こってくる疾患であるということです。

加齢黄斑変性に関しては、加齢によって老廃物がたまってきます。老廃物の蓄積によって、さまざまな病的な状態を起こしてくるのが加齢黄斑変性で、こちらの右にありますシェーマは、これは加齢黄斑変性の中の、この後にお話をする滲出型加齢黄斑変性ですが、老廃物の蓄積によって異常な血管、新生血管が発生してきて、そこからの滲出あるいは出血、それによって黄斑が障害されて視力低下を引き起こしてきます。

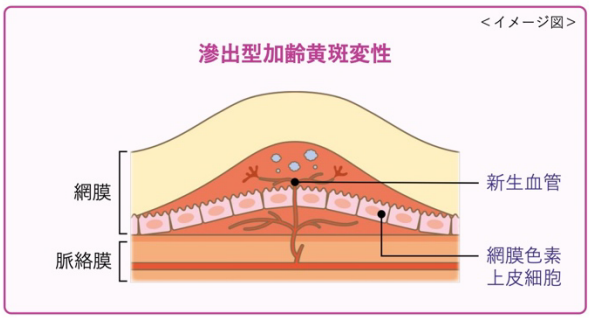
AMD*の種類

●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。

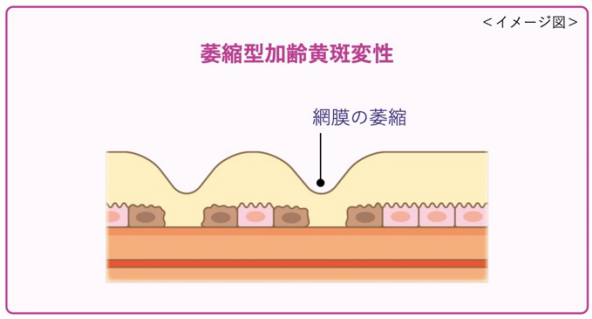
<イメージ図>



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>



*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

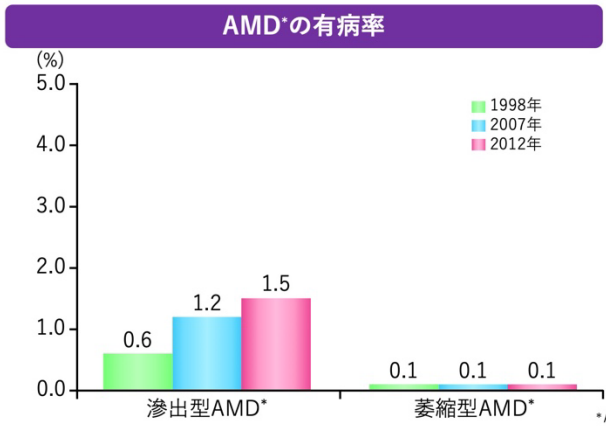
21

加齢黄斑変性、AMD には 2 種類あります。今お話しした、新生血管が生えてくる滲出型、もう一つは萎縮型になります。

このバビースモをはじめとした抗 VEGF 薬は、この滲出型に対する薬剤になります。残念ながら、萎縮型に対してはまだ臨床的に有効性を確認されている薬剤はございません。ただ、進行はゆっくりであるということになります。日本では、この後示しますが、この滲出型加齢黄斑変性が圧倒的に多い状態になります。

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。



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

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）

22

これは、有病率です。

この緑が 1998 年、青が 2007 年、赤が 2012 年の加齢黄斑変性の有病率になります。左側が滲出型、右側が萎縮型ですが、見ていただいて分かるように、萎縮型が非常に少ない、0.1%です。滲出型に関しては、2012 年の段階で 1.5%になります。

このグラフで見ていただいて分かりますように、どんどん、どんどん増加しているのが滲出型加齢黄斑変性になります。1998 年が 0.6%、その 9 年後には 1.2%、倍になっています。さらに増えていると、そういう疾患です。もともと欧米に多い疾患だったのですが、日本人、アジア人で、非常にこのグラフに見られるように増加している疾患になります。

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	中心暗点、視力低下	色覚異常
ものがゆがんで見える	中心部が見えなくなり、視力低下をきたす	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）

23

では、どのような見え方が起こってくるのかですが、先ほどお話ししましたように、物を見ている、見たいところ、そこに病的状態が起こってくる疾患ですので、見ようとするところが見えなくなる、それがこの病気の非常に患者さんにとってつらい症状になります。

左にありますように、物がゆがんで見える変視症、それから、見たいところ、中心のところが暗くて見えなくなってしまう中心暗点、視力低下、また黄斑には色を識別する細胞がありますので、色が分からなくなる、そういう症状もあります。

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。

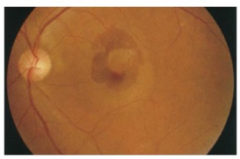
眼底検査

- 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。

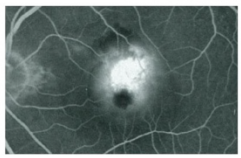
光干渉断層計検査

- 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

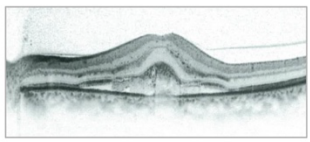


AMD*のフルオレセイン蛍光眼底造影写真



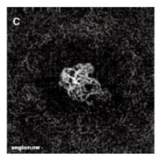
山本亜希子：あたらしい眼科 35（臨増）：16-20, 2018.

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



丸子一朗: 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

24

診断についてです。

一般的に網膜の状態というのは、問診をして、視力検査をして、眼底検査をする、さらに光干渉断層計という検査で診断を行っています。眼底に関しては、こちらにありますように、カラー、ここに出血があるのが分かります。それから、造影剤を使った蛍光眼底造影という検査で、新生血管というのは、名前のごとく新たに生じてきた血管ですので、本来ある血管と違って脆弱です。ですので、そこから造影剤が漏れてくる状態が分かります。これによって新生血管を検出することができます。

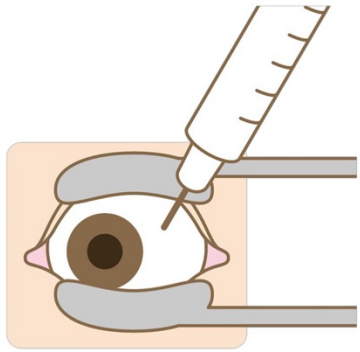
今、眼科の臨床においては、この光干渉断層計という検査が、OCT という検査ですが、これが非常に有用になってきていて、この検査が普及したことで加齢黄斑変性、特に滲出型加齢黄斑変性の患者さんの発見が容易になってきました。さらに、それが発展した形で新生血管を描出する、そういう検査方法もあります。このような検査で加齢黄斑変性の診断を付けていきます。

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

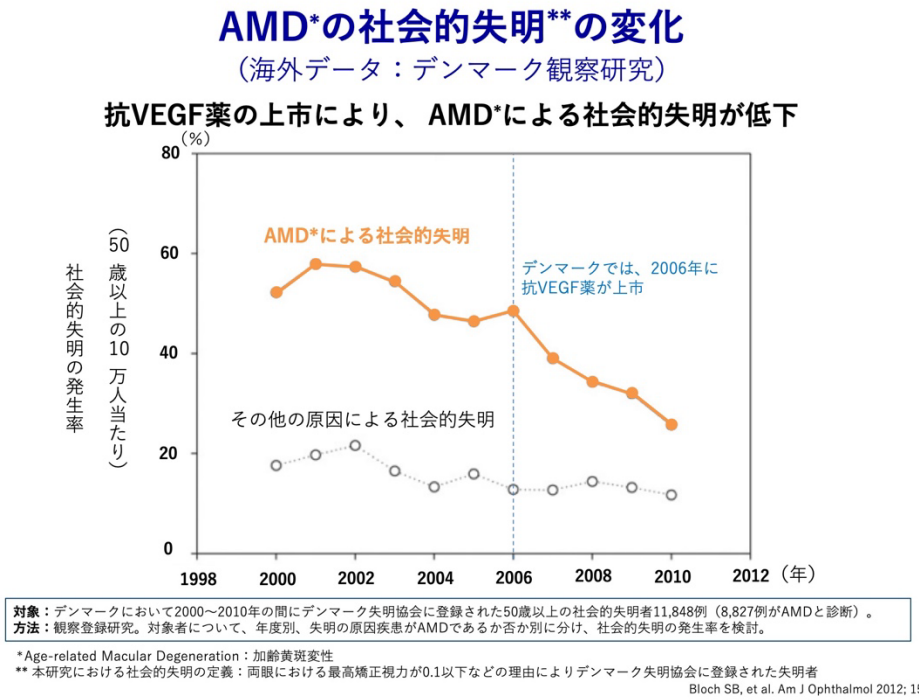
25

治療になります。

治療としては、眼内への薬剤の注射、それから光線力学的療法と呼ばれる薬剤とレーザーを使った治療、そしてレーザーで新生血管を焼きつぶすレーザー光凝固術があります。

ですが、今、日本をはじめ世界で第 1 選択となっているのが、この眼内への薬物の注射で、それが抗 VEGF 薬です。先ほど岸田さんのお話にもありました、VEGF を抑えるお薬を眼内に注射する、そういう治療になっています。抗 VEGF の作用によって新生血管の成長、それから血液成分の漏れや炎症からくる浮腫を抑える、そういった治療になります。

ただ、この薬剤で新生血管の状態を抑えることはできるのですが、一度生えてしまった新生血管をなくすことはできません。残ってしまいます。ですので、患者さんの状態に応じて、継続して治療を行っていく、これが必要な疾患になります。この後少し出てきます、投与の間隔、投与を継続する上で、なるべく少ない回数で行いたいわけですが、それに結び付きます。



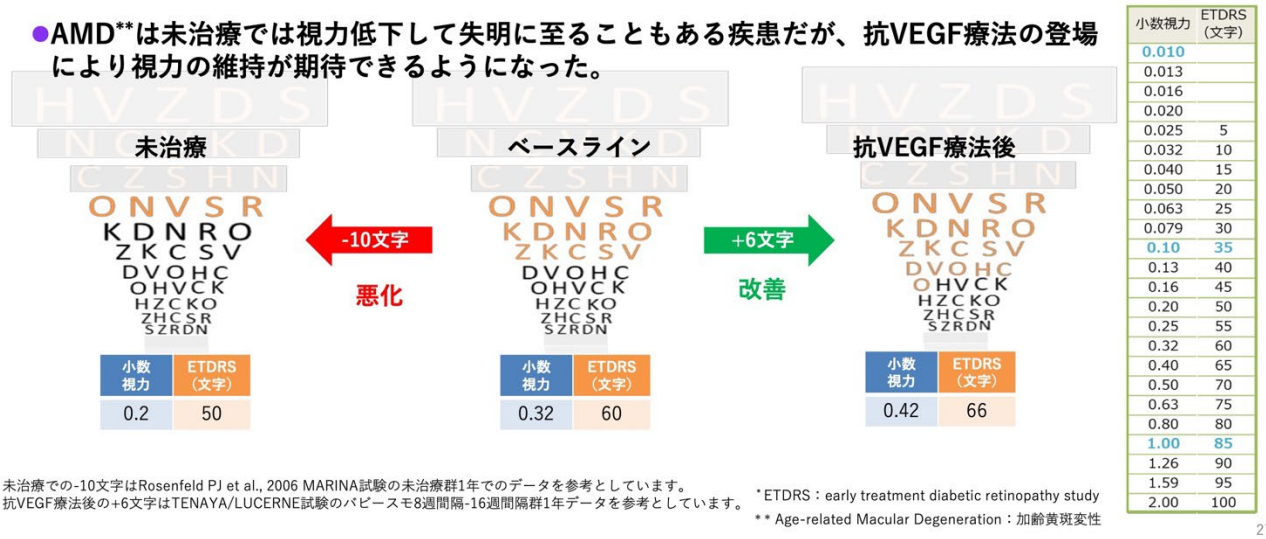
これは、デンマークでの研究の結果です。社会的失明というのは視力が 0.1 以下とご理解いただいたらいいと思うのですが、それがどのように年ごとに推移していったかというグラフになります。

この下にありますのは、多くの疾患の社会的失明の 10 万人当たりの数になります。この上にありますのが、加齢黄斑変性、AMD による社会的失明の患者さんの数になります。ここで注目していただきたいのは、2006 年です。それ以降、急激に加齢黄斑変性による社会的失明の患者さんが減っています。2000 年に約 50 人だったものが 2010 年には半減しています。ここで、先ほどお話しした抗 VEGF 薬が上市されています。

ですので、この抗 VEGF 薬の硝子体内注射によって失明の患者さんが非常に減ったことを端的に表している研究になります。

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



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

27

この後に臨床試験のお話もいたしますが、視力測定について少しお話しいたします。

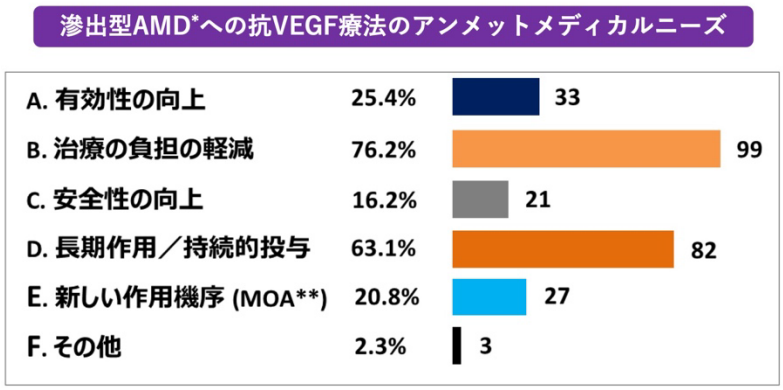
われわれ日本では、輪っかのもの、ランドルト環といいますが、それがどっちを向いているかというので視力を測って、しかもそれが 1.0 なのか、0.3 なのか、0.1 なのかという小数で表示しますが、この ETDRS チャートという国際的に臨床試験で使われる視力表を使った数字が出てきますので、それを簡単にお話しします。

これは上と下、薄くなっているのですが、何文字読めたかというのを評価する視力の測定法になります。例えば、この上のほうから大きな文字がずっと読めてきて、ちょうど 60 文字まで読めた、そういうのが 60 という数字になります。この 60 は加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫で臨床試験に入った患者さんのベースラインの視力になりますので、それをお話ししますと、われわれが通常言っている 0.3 ぐらいになると認識していただけたらと思います。

この 60 文字、それが放置したときにどうなるか、これは過去の研究で 10 文字、平均で視力が低下することが分かっています。ですので、50 文字になるということになります。それが 0.2 に当たります。一方、治療によって視力が改善する、6 文字改善というのは、60 文字だったのが 66 文字読めるようになったと理解していただけたらと思います。

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



【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
Preferences and Trends (PAT) Survey in Japan（国内：網膜硝子体学会） 28

現在、抗 VEGF 療法が第 1 選択になっているわけですが、アンメットメディカルニーズについてのアンケートを取ったものになります。

ここを見て分かりますように、2 番目の治療の負担の軽減、そして長期作用/持続的投与、それが圧倒的に多いというのがお分かりいただけると思います。さらに有効性、それから安全性の向上、新しい機序が出ております。

この治療の負担の軽減、それから長期作用というのは、お互い密接に関連していることになります。長期作用は、ある薬剤であれば患者さんの治療費、あるいは通院の負担が軽減できると考えていただけたらと思います。

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





（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

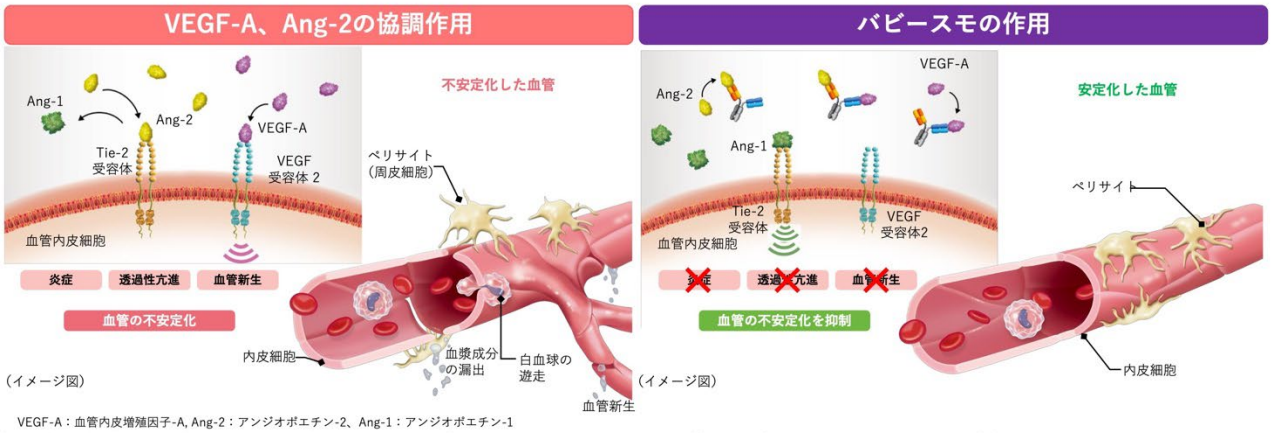
- 全身曝露量の低減
- 炎症誘発性の低下

29

そこで、このバビースモが最近出てきたわけですが、臨床の場で使用できるようになりました。これは先ほどお話のありましたように、従来の VEGF を阻害するだけでなくて、アンジオポエチン-2、Ang-2 と言いますが、Ang-2 も同時に阻害する、それによって血管の安定化、それから透過性亢進、新生血管の抑制、それを期待できる薬剤になります。

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：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. Diebetes. 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.

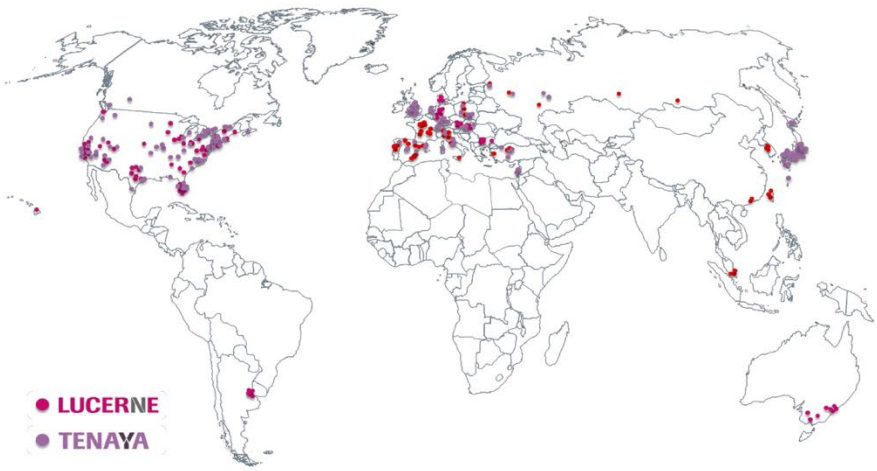
30

これも先ほどお話が出てきたものですが、このバビースモによって VEGF と Ang-2 を抑えて、病的な状態を改善させることができる、それが有効性に結び付くということになります。

滲出型加齢黄斑変性

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

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

31

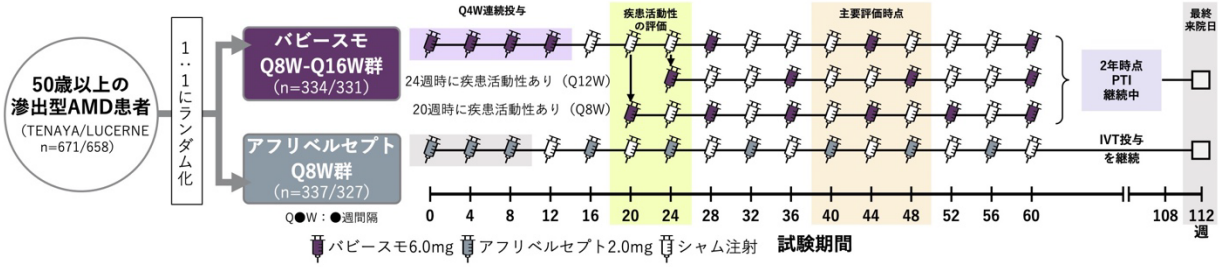
加齢黄斑変性に関しての第Ⅲ相の臨床試験は、TENAYA 試験と LUCERNE 試験があります。合計 1,329 例の患者さんが組み入れられました。われわれ日本では TENAYA 試験に参加しております。

滲出型加齢黄斑変性

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	• 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

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

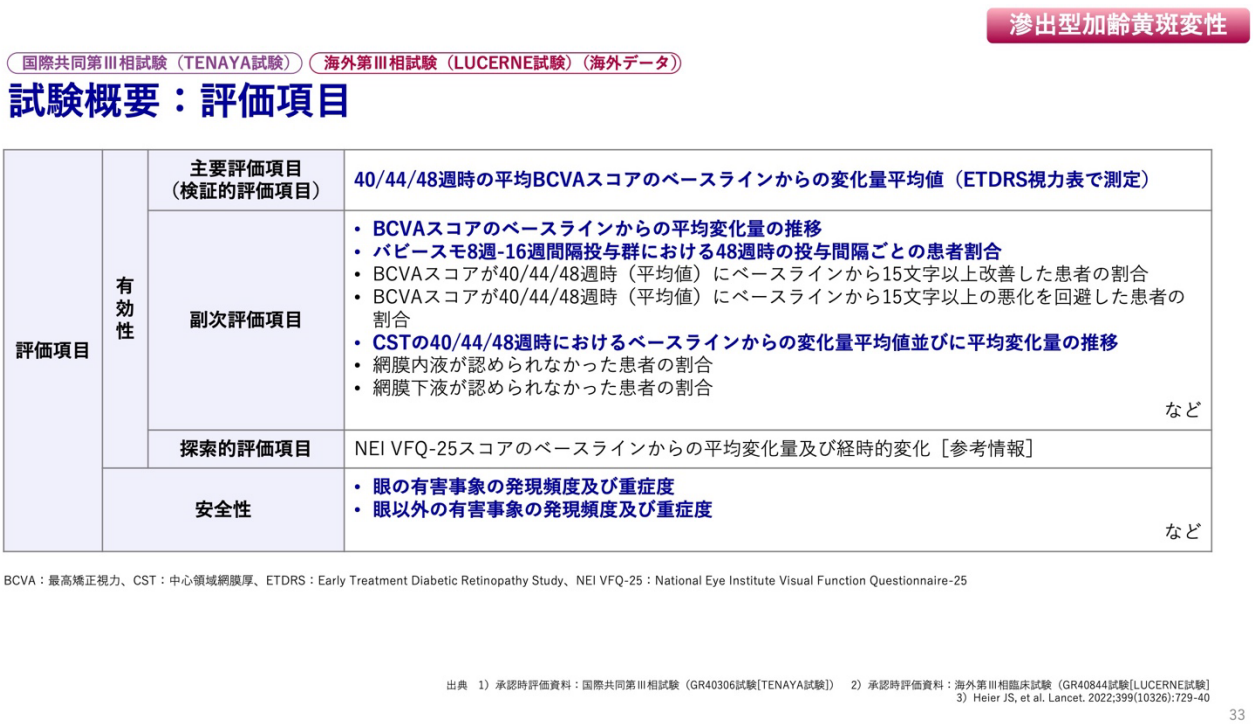
32

試験の概要です。

まず、従来、主に臨床的に使われているアフリベルセプト群と、あとはバビースモ群に、大きく二つに患者さんを組み入れた段階で振り分けられます。このアフリベルセプトですが、これは添付文書にもありますように、4 週ごと 3 回の硝子体内投与を行った後、8 週ごとに投与する、そういう投与のデザインになっています。

一方、このバビースモですが、最初に 4 週ごとに 4 回投与をした後、その 8 週後、ですので 20 週目、この段階でその疾患の状態がどうであるのか、それを判定して、疾患が安定していれば、そのまま経過観察になり、もしも投与が必要と判断された場合には、この段階で投与します。

さらに 24 週の段階でもその判定を行って、投与が必要な患者さんは 12 週間隔の投与となります。そして、疾患活動性がない患者さんでもこの 28 週の段階で投与する、これが 16 週間隔になります。それを、投与を 16 週、12 週、8 週間隔の患者さんになり、三つの投与方法になりまして、その視力が 40 週、44 週、48 週の段階でどうであったのか、それを主要評価項目として行われた臨床試験になります。



こちらは、評価項目、有効性と安全性です。この青く太く示しました結果について、この後お話ししていきます。

滲出型加齢黄斑変性

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）

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

34

まず、患者さんの背景です。

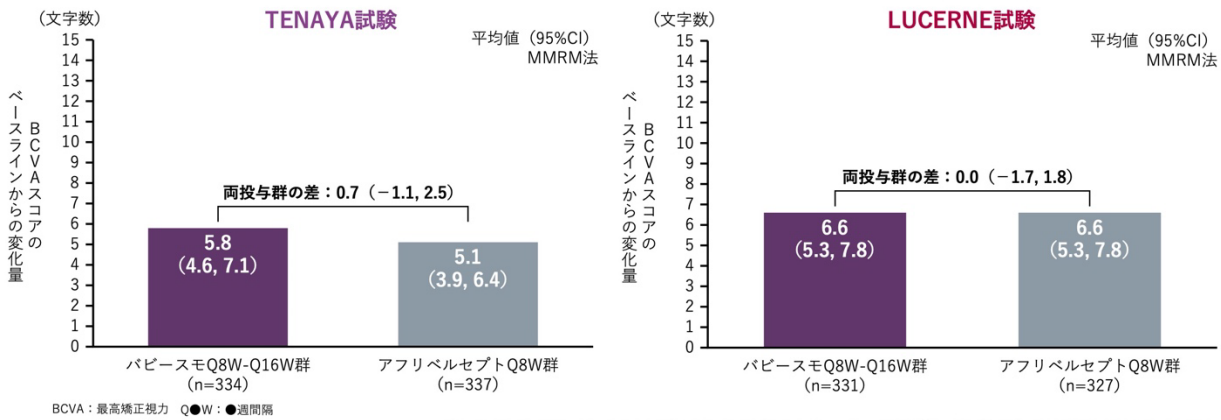
先ほどありましたように、組み入れられた段階で平均の視力が約 60 文字です。これはどの群でも差はありません。ですので、これがどのぐらいの視力が改善するか、あるいは低下するか、抑えられるかを主要評価項目として行っています。この TENAYA 試験、LUCERNE 試験、バビースモ群、アフリベルセプト群で差はありません。

滲出型加齢黄斑変性

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）

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。



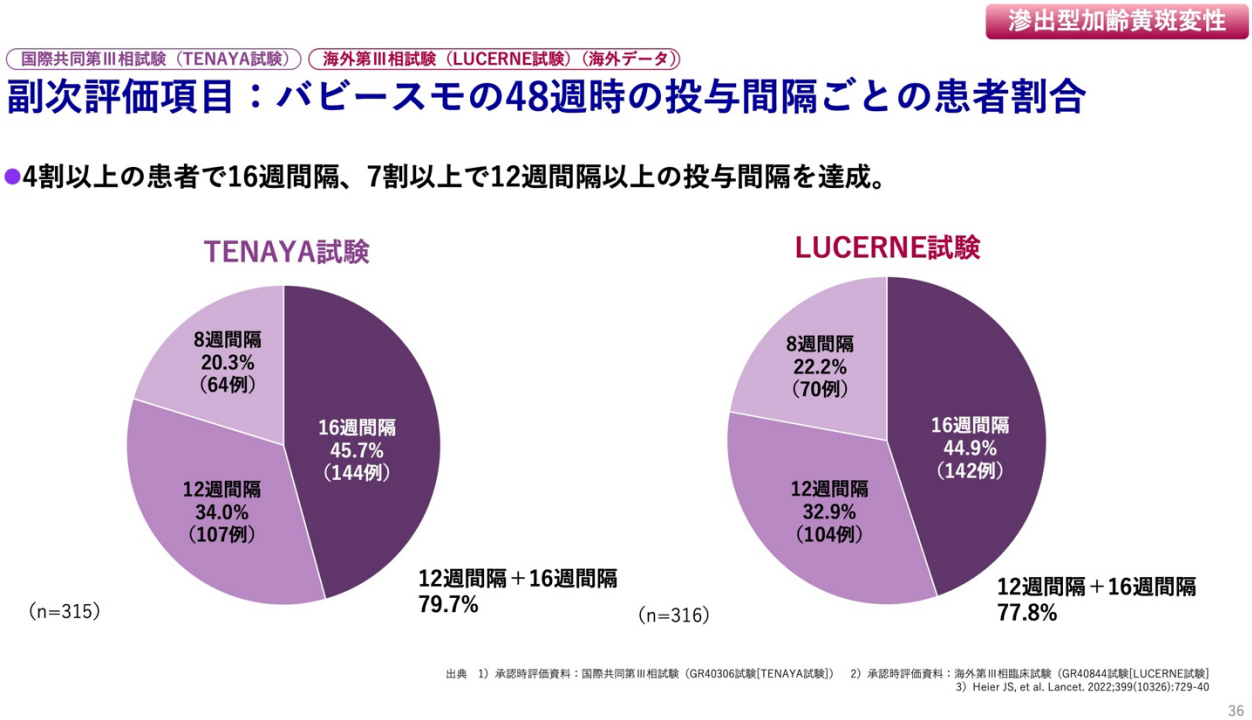
BCVA：最高矯正視力 Q●W：●週間隔

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

35

この主要評価項目、視力がどの程度変化したかですが、両群ともに約 6 文字の改善となります。ですので、このアフリベルセプトの 8 週ごとの投与群に対して、バビースモの投与群が非劣性ということがここで検証されました。

ここで差がないという結果ですが、先ほどお話ししましたように、バビースモに関しては、投与間隔が 8 週、12 週、16 週の患者さんがおられます。その患者さんがトータルでアフリベルセプトの 8 週ごとに対しての非劣性が認められたということになります。



では、どのぐらいの患者さん群が 8 週、12 週、16 週になったのかというのを、まずちょっと見ていきますが、このような結果です。

大体、TENAYA 試験、それから LUCERNE 試験、同じぐらいの割合になりますが、8 週ごと、アフリベルセプトと同じ投与群になった患者さんは約 2 割です。20%です。12 週が三十数パーセントです。30%強。それから、16 週間隔が最長の投与間隔ですが、それが 45%前後の患者さんがなったということになります。

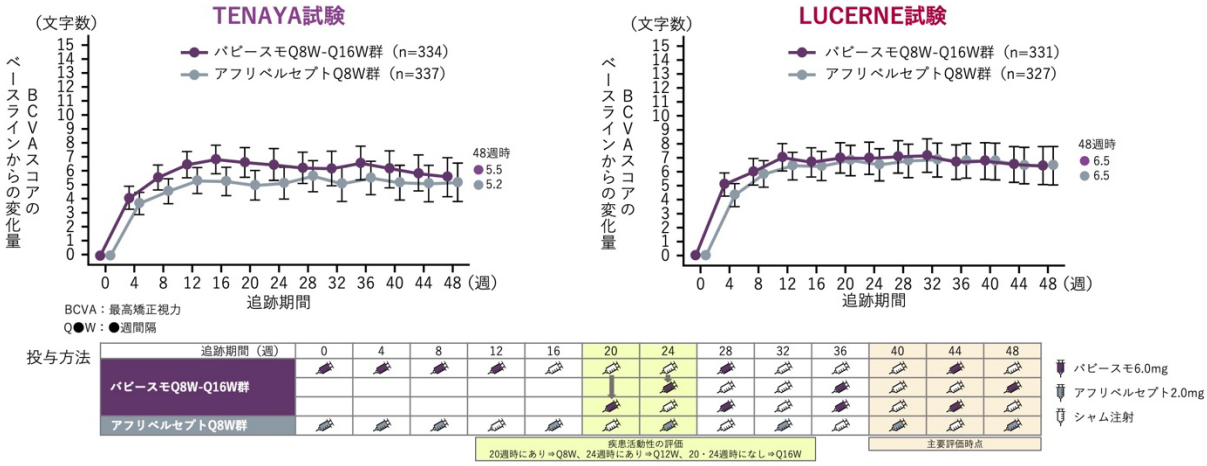
ですので、この 12 週、16 週を合わせた約 8 割、その患者さんを含めた視力で非劣性だったということになります。

滲出型加齢黄斑変性

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）

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。



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

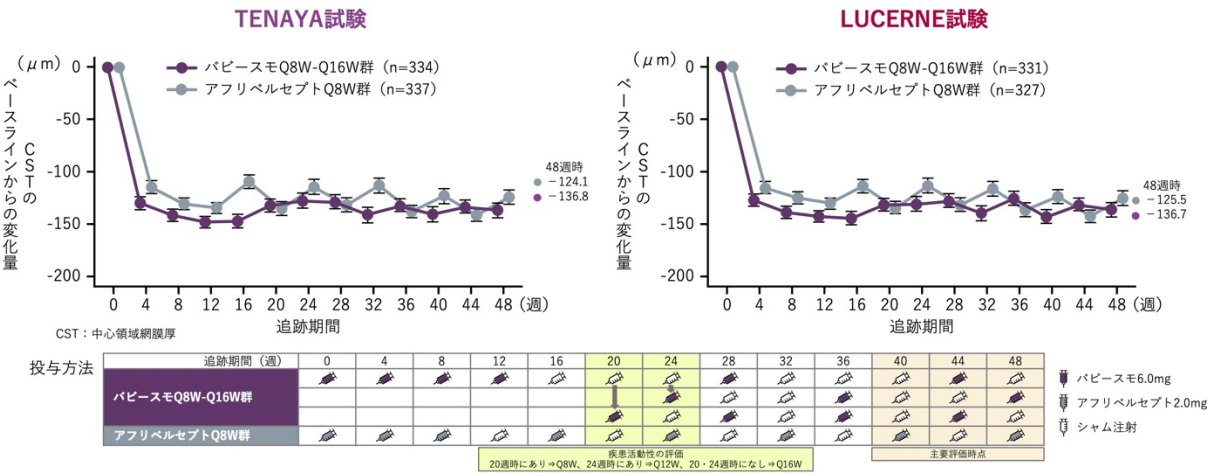
37

これは副次評価項目で、どのぐらいのベースラインから平均変化量があったかというグラフになります。この紫がバビースモ、グレーがアフリベルセプトですが、両試験ともに両群で差はありませんでした。

滲出型加齢黄斑変性

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）

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

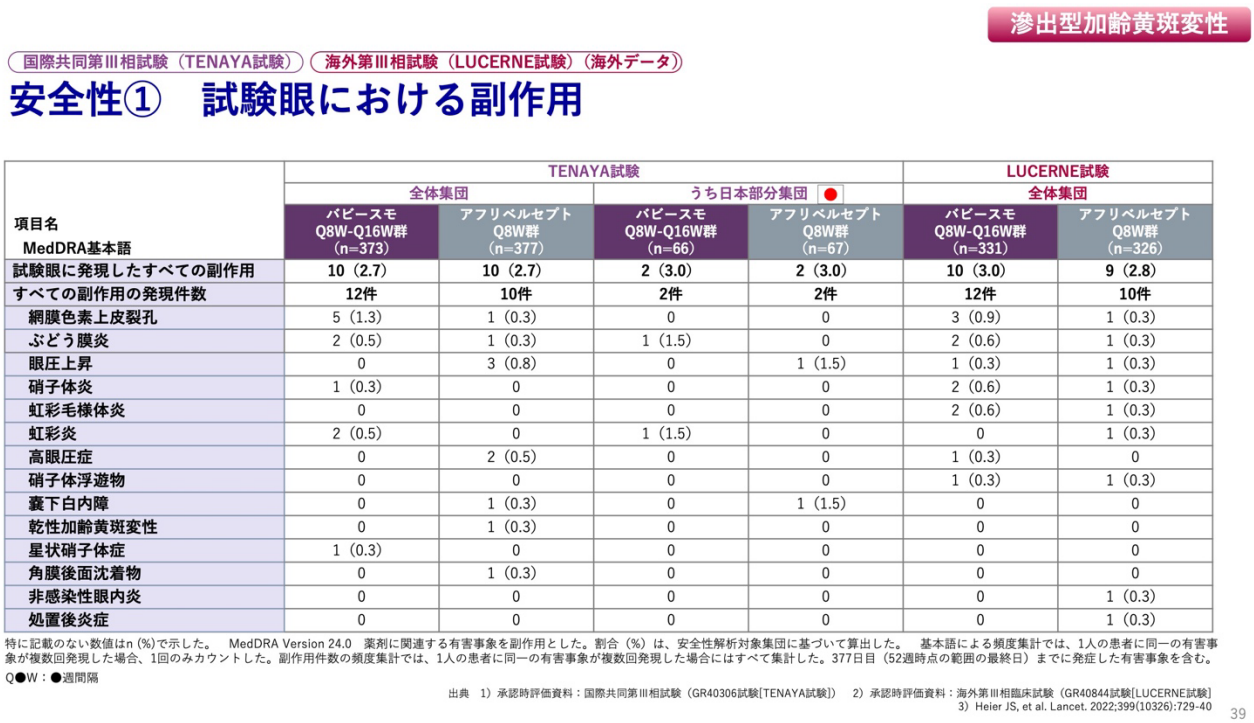


出典 1）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（GR40306試験[TENAYA試験]） 2）承認時評価資料：海外第Ⅲ相臨床試験（GR40844試験[LUCERNE試験]
3）Heier JS, et al. Lancet. 2022;399(10326):729-40

38

こちらは網膜の網膜厚、網膜の厚さ、中心部分のそれを見ているものです。黄斑のところに浮腫が起こるので網膜が肥厚するのですね、正常よりも。それが、治療によってどの程度肥厚した網膜が改善するかというのがこのグラフになります。

そうしますと、治療前に比べて１回の投与の後で急激に網膜の肥厚が改善しているのが分かります。その後、投与を継続することによって、その状態が維持できています。これもアフリベルセプト、バビースモ両群で差はありませんでした。



項目名 MedDRA基本語	TENAYA試験 全体集団 バビースモ Q8W-Q16W群 (n=373)	TENAYA試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群 (n=377)	TENAYA試験 うち日本部分集団 バビースモ Q8W-Q16W群 (n=66)	TENAYA試験 うち日本部分集団 アフリベルセプト Q8W群 (n=67)	LUCERNE試験 全体集団 バビースモ Q8W-Q16W群 (n=331)	LUCERNE試験 全体集団 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）
嚢下白内障	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

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

39

次に、副作用に移ります。

やはり眼の中に投与する薬剤ですので、眼への副作用は非常に注意しなくてはいけない、そういう副作用になります。先ほど簡単に名前も出てきましたが、網膜色素上皮裂孔、それからこのぶどう膜炎と、炎という言葉が出ていますが、これは炎症です。そういう副作用が若干あります。

ただ、これはバビースモ、アフリベルセプト両群において差はありませんし、日本の患者さんにおいてもそれは差はなかったという結果が出ております。この炎症については、少しこの後お話しいたします。

滲出型加齢黄斑変性

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）

安全性② 眼以外の副作用

項目名 MedDRA基本語	TENAYA試験 全体集団 バビースモ Q8W-Q16W群（n=373）	TENAYA試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群（n=377）	TENAYA試験 うち日本部分集団 バビースモ Q8W-Q16W群（n=66）	TENAYA試験 うち日本部分集団 アフリベルセプト Q8W群（n=67）	LUCERNE試験 全体集団 バビースモ Q8W-Q16W群（n=331）	LUCERNE試験 全体集団 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

40

眼以外の副作用、これは眼球という閉鎖腔に注射をしますが、やはり特に VEGF を抑える薬剤ですので、全身的な作用がどうなのかというのは気を付けなくてはいけないものになります。こちらに関しても、心血管系の副作用が従来から知られておりますが、これに関しても差はなく、また、新たなものは出ておりませんでした。

滲出型加齢黄斑変性

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）

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 バビースモ Q8W-Q16W群（n=373）	TENAYA試験 アフリベルセプト Q8W群（n=377）	LUCERNE試験 バビースモ Q8W-Q16W群（n=331）	LUCERNE試験 アフリベルセプト Q8W群（n=326）	nAMD*統合 バビースモ Q8W-Q16W群（n=704）	nAMD*統合 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

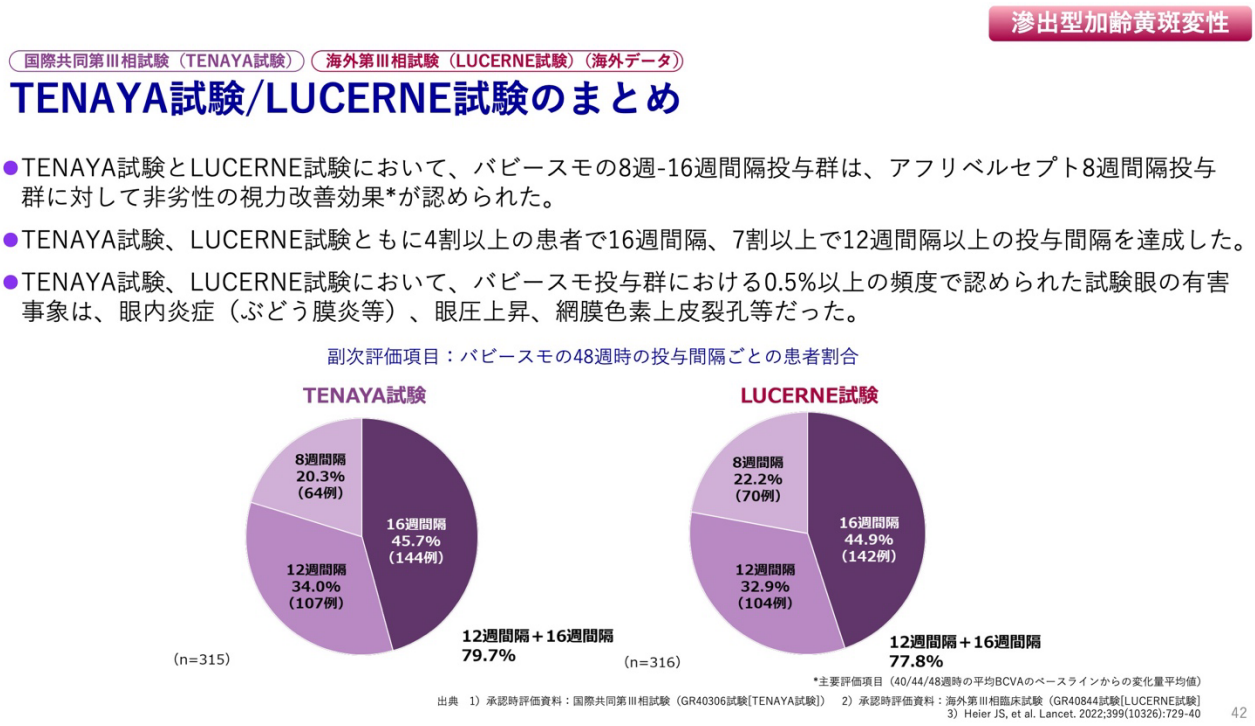
41

この眼内炎症ですが、こちらについて取り上げた表になります。

バビースモ、それから、アフリベルセプトで若干の症例が出てきております。こちらが TENAYA 試験/LUCERNE 試験を合わせたものですが、バビースモ、アフリベルセプトで差はありませんでした。

それから、こちらに重症度もありますが、軽度、中等度、重度とあります。この多くの患者さんが試験の中で回復しているという結果が出ております。

一部の抗 VEGF の薬剤で眼内炎症が危惧、また問題になったのですが、このバビースモにおいては、臨床試験においては、頻度は非常に少ない。また、アフリベルセプトと差がないことが示されました。



加齢黄斑変性、TENAYA 試験/LUCERNE 試験におけるまとめになります。

両試験において、バビースモの 8 週から 16 週間隔の投与群は、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ました。

そのうちの 4 割以上の患者さんで 16 週間隔、それから 7 割以上で 12 週間隔以上の投与間隔を達成することができました。

また、副作用ですが、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、それから眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔などが見られました。

この 2 番目にあります 12 週、16 週間隔の投与が可能であったというのは、先ほどアンメットメディカルニーズのところでありました長期投与、患者さんへの負担の軽減が期待できる、そういう薬剤になってくると思います。



43

次は、糖尿病黄斑浮腫です。

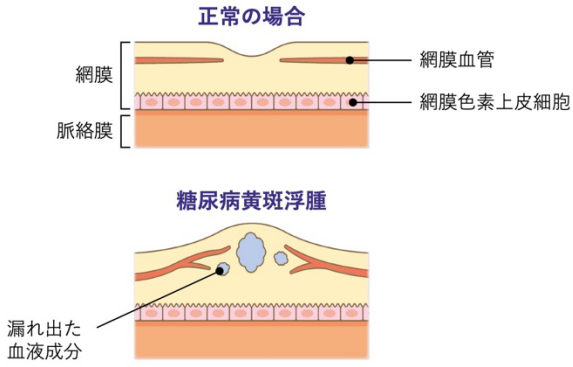
これは、糖尿病によってその網膜の血管が障害されて、黄斑部に浮腫が生じる、それで視力低下を引き起こす疾患になります。

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

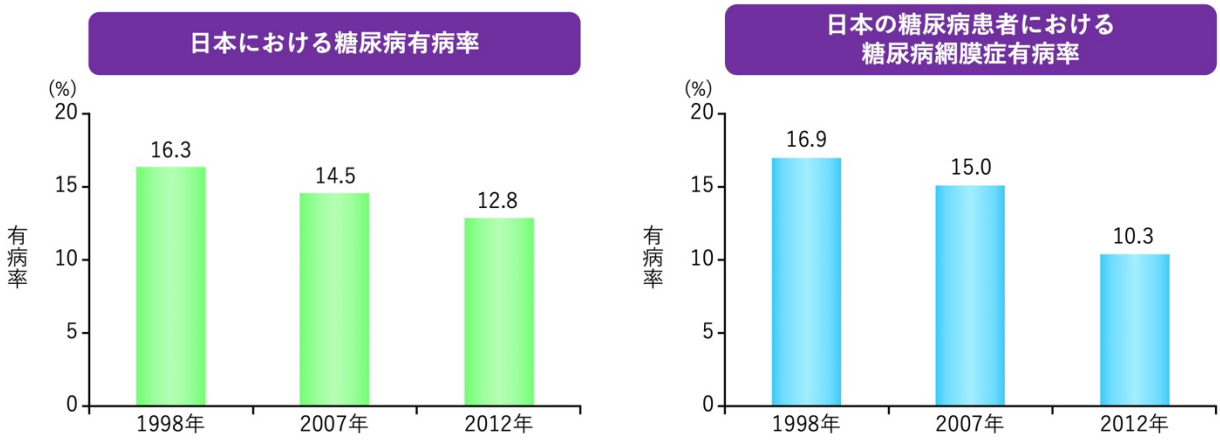
監修：杏林大学医学部眼科学 教授　井上 真 先生

44

糖尿病網膜症は、網膜の中にある血管、そこが障害をされます。それによって、特に黄斑部、視力の中心に滲出が、水が漏れ出て浮腫が起こってくる、それが糖尿病黄斑浮腫、Diabetic Macular Edema、DME という病態になります。

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。**



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.

45

では、糖尿病、糖尿病網膜症の有病率はどうなのかです。

日本においては糖尿病の患者さん、それから網膜症の患者さんの有病率はだんだん、年々減ってきているのが分かります。

この糖尿病網膜症の有病率が減少しているのは、やはり糖尿病全体の、糖尿病内科的治療の進歩にも大きく関係しています。ただ、糖尿病網膜症に関して、これは日本における視覚障害の大きな原因の一つになっています。

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、永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） 46

これは、一番最近の 2015 年のデータになります。

1 位が緑内障で、2 位が網膜色素変性症、これは先天性疾患で治療法が現在のところないものです。その第 3 位に、糖尿病網膜症があります。過去においては糖尿病網膜症が 1 位でした。そういった時代もあったのですが、治療の進歩によって、だんだんとその順位を下げてきている、これは非常に良いことだと思います。また、先ほどお話ししました加齢黄斑変性を含む黄斑変性症が第 4 位に位置付けられています。

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	かすみ目	コントラスト感度低下
ものがゆがんで見える	ものがかすんで見える	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

1）公益社団法人日本眼科医会　http://www.gankaikai.or.jp/health/35/index.html（2022年3月23日参照）
2）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（2022年3月23日参照）

47

この糖尿病黄斑浮腫、DME、その症状も加齢黄斑変性に似ているものです。黄斑部が障害されますのでゆがんで見えたり、あと中心部がかすんで見える。それから、色の濃淡、明暗がはっきりしない、そのような見え方になってくる、そういう病気です。

しかも、糖尿病は全身疾患ですので、両方の眼に同じようにこういう症状が起こってくると、その辺が糖尿病黄斑浮腫の一つの特徴になります。

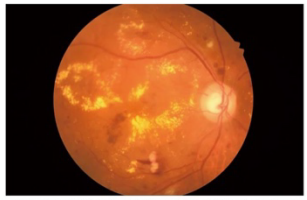
DME*の検査・診断

●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

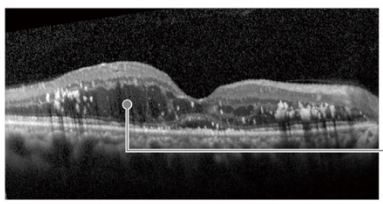


写真提供：杏林大学医学部眼科学 教授 井上 真 先生

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



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

48

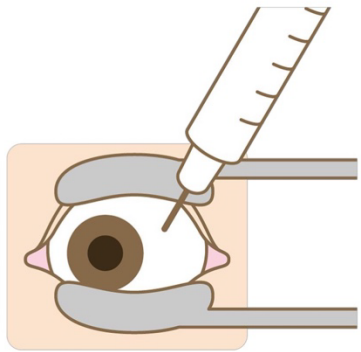
検査に関しては、先ほどの加齢黄斑変性と同様の検査になります。この光干渉断層計は網膜の断面を見る検査ですが、黒いところ、ここに水がたまって腫れている、そういう浮腫の所見になります。

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

49

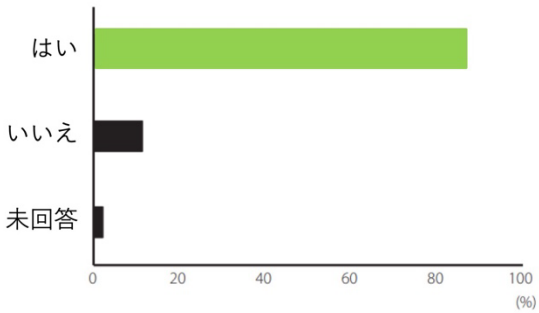
糖尿病黄斑浮腫の治療になります。

基本はやはり血糖のコントロール、内科的な治療になります。網膜症は黄斑浮腫が出た段階で眼に対する治療としては、眼局所への薬物の注射、これには抗 VEGF 薬、あとステロイドを使用することもあります。また、レーザー光凝固、硝子体手術、これらがありますが、やはり一番現在、第 1 選択として行われているのが、この抗 VEGF 薬の硝子体内注射になります。これは VEGF を抑えることで黄斑の浮腫を軽減させる、そのような治療になってきます。この糖尿病黄斑浮腫に関しても、継続的な治療が必要であるというのは同じになります。

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.

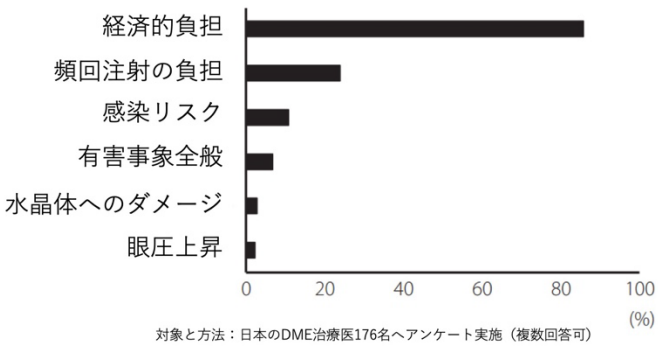
50

この抗 VEGF 薬が登場したことによって DME にどのようなインパクトがあったかということです。治療戦略に変化をもたらしましたかという質問を網膜の専門家にしましたところ、9 割ぐらいが、はいという回答でした。これだけ糖尿病黄斑浮腫に対する治療を大きく変えたのが、この抗 VEGF 薬になります。

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。

DME*への抗VEGF療法の課題

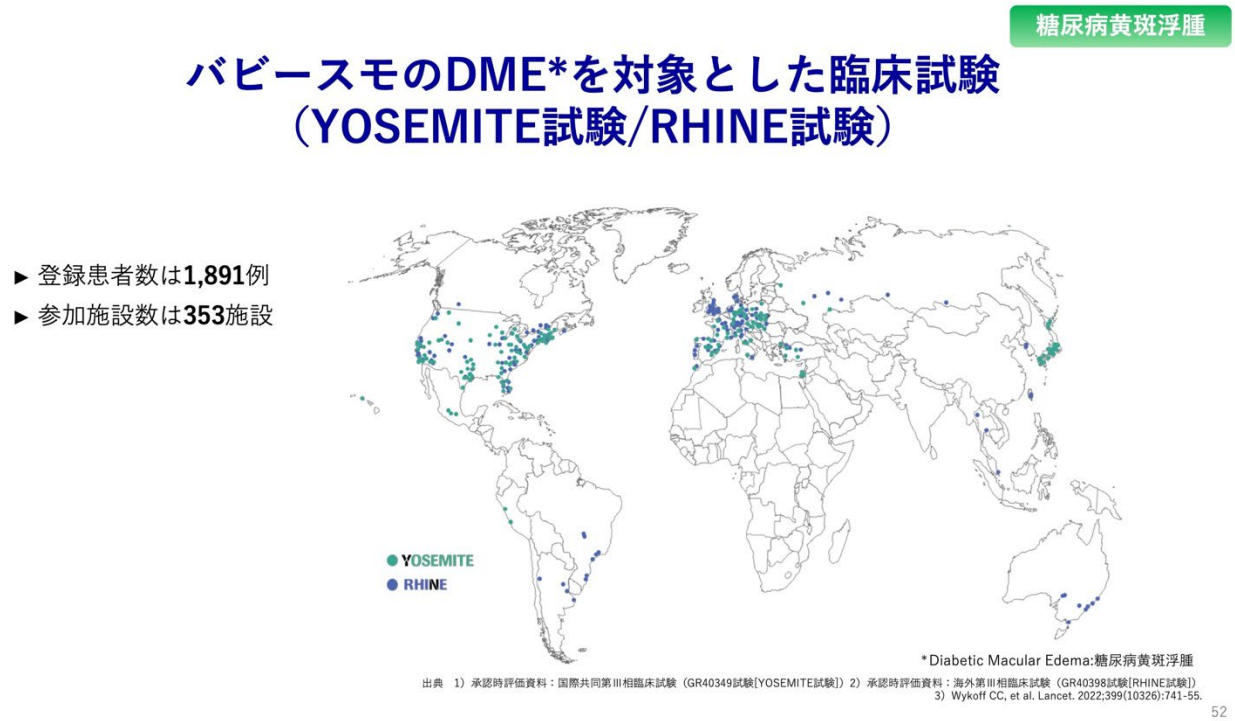


対象と方法：日本のDME治療医176名へアンケート実施（複数回答可）
アンケート方法：2016年3月～2017年6月に同意の得られた眼科医に対して質問票をを送付し、得られた回答を集計。

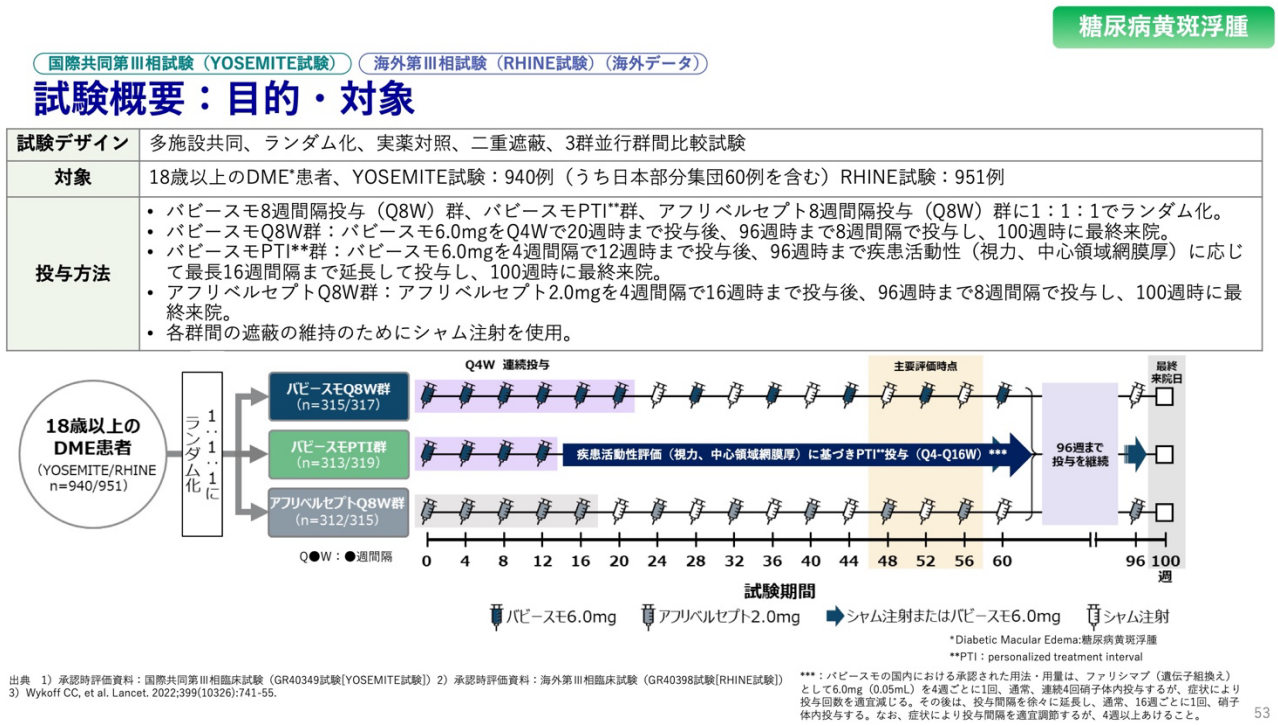
*Diabetic Macular Edema:糖尿病黄斑浮腫
Sugimoto M, et al. J Diabetes Investig 2019: 475–483.

51

実臨床での糖尿病黄斑浮腫治療の課題、これを見てみますと、経済的負担というのが圧倒的に多い、9 割近くが挙げられています。やはり継続的な治療が必要ですので、その治療費、薬剤が高い薬剤になりますので、それによる経済的な負担が、患者さんにとって大きな課題になります。それと関連しますが、頻回注射の負担、これは経済的ということのみならず、通院にかかる負担、そういうものも挙げられております。



このバビースモの黄斑浮腫に対しては、YOSEMITE 試験と RHINE 試験の二つが行われて、1,891 例が世界でエントリーされました。日本は YOSEMITE 試験に入っています。



これについての試験概要です。

先ほどの加齢黄斑変性と違うのは、まず三つの群に患者さんを振り分けます。アフリベルセプトに関しては、これも添付文書のとおりですが、最初に 4 週ごとに 5 回注射して、8 週ごとに注射という形になります。

このバビースモに関しては、4 週ごとを 1、2、3、4、5、6 回注射します。その後、8 週ごとの群が一つです。もう一つは、4 回、4 週ごとに注射した後、病気の状態に応じて投与をする、投与しないという投与間隔を決めるという、ちょっと複雑な基準になっているので、きょうはお示ししませんが、病気の状態に応じて投与間隔の調整が行われた、その三つの群になります。

糖尿病黄斑浮腫

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	• **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＜325μm（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		• **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325μm未満、Cirrus SD-OCTまたはTopcon SD-OCTで315μm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.

54

やはり、主要評価項目については視力の変化になります。この太く示した有効性と安全性について、この後見ていきたいと思います。

糖尿病黄斑浮腫

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	バビースモ群		アフリベルセプト	バビースモ群		アフリベルセプト
		Q8W群（n=315）	PTI群（n=313）	Q8W群（n=312）	Q8W群（n=21）	PTI群（n=19）	Q8W群（n=20）	Q8W群（n=317）	PTI群（n=319）	Q8W群（n=315）
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）

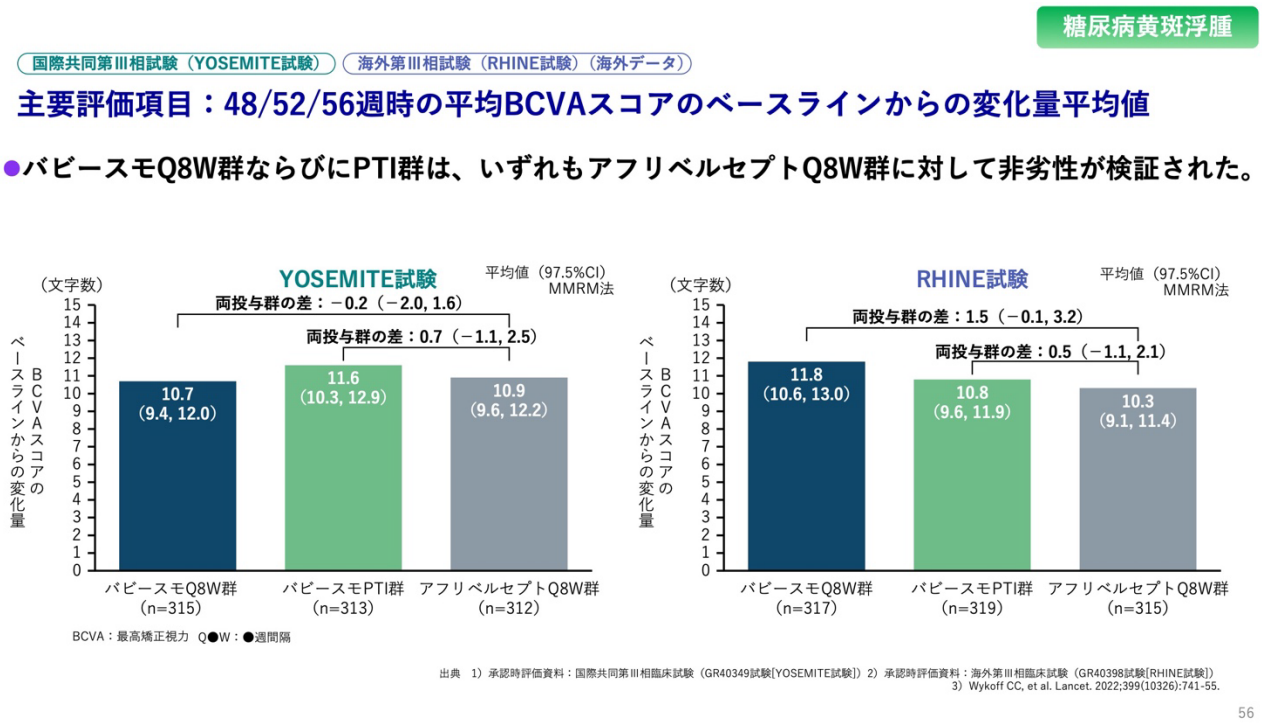
Q●W：●週間隔、 BCVA：最高矯正視力、CST：中心領域網膜厚

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.

55

まず、患者さんの背景です。

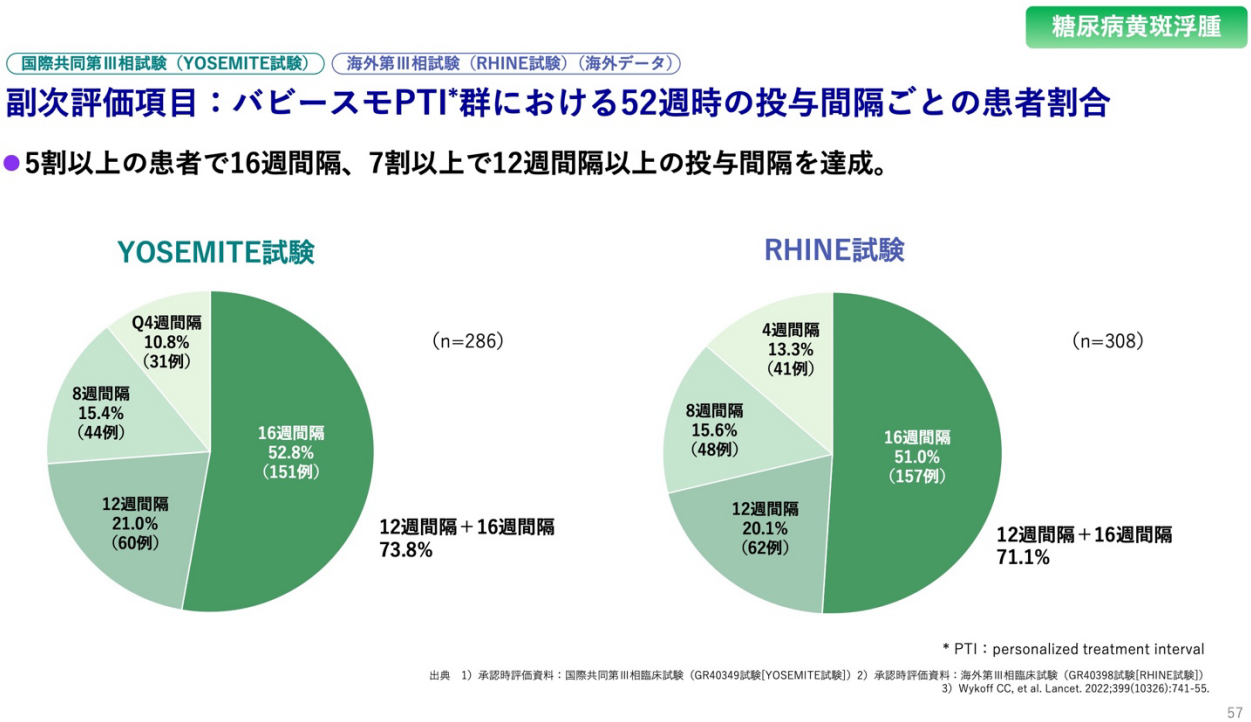
こちらにありますように、やはり治療前の視力は 60 文字ぐらいあったと見ていていただけたらと思いますし、また、どの群でも差はありませんでした。日本人においても差がありません。



主要評価項目の結果です。

こちらに見ていただきますように、8 週ごとにバビースモを投与した群、それから状態に応じて投与する群、それからアイリーアのアフリベルセプトの 8 週ごとの群、それらに差はありません。ですので、アフリベルセプトの 8 週群に対して非劣性が証明されたということになります。これは YOSEMITE 試験、RHINE 試験、ともに同じです。

非劣性が証明されたわけですが、先ほど、ここにちょうど真ん中にあります投与間隔を調整できるという、その患者さんの状態に応じて投与間隔を調整するという群ですが、これでどうなのかです。



このグラフで、非常に同じような傾向ですが、まず 4 週間隔投与が 10%ぐらい、それから 8 週間隔が 15%ぐらい、12 週間隔が 21%で、なんと 16 週間隔を達成していたのが半分以上になります。

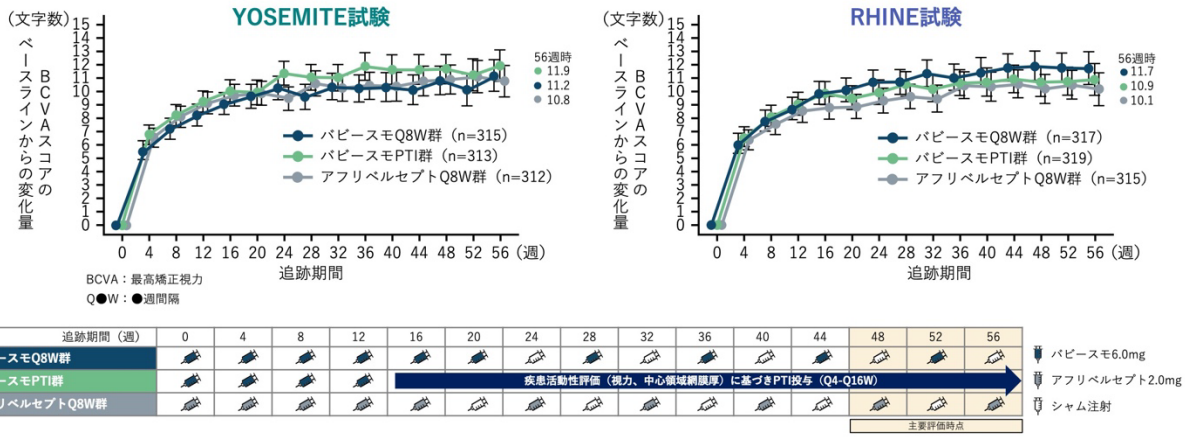
ですので、12 週と 16 週を合わせた 7 割以上の症例が、この投与間隔が長い患者さんだったということになります。そういう背景があって、視力の向上に関して差がなかったという結果になります。

糖尿病黄斑浮腫

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。



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.

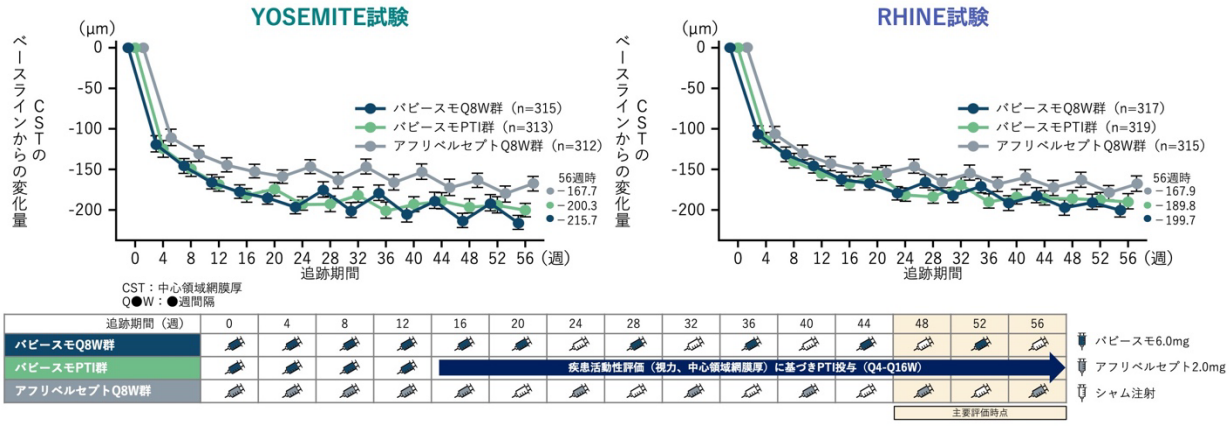
58

これは、その三つの群の視力の推移ですが、ほとんど同じ、有意差はない結果になっております。

糖尿病黄斑浮腫

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.

59

これは、網膜の中心の厚さの変化ですが、浮腫があるので網膜が肥厚しています。それが薬剤の投与によって急激に肥厚が改善して、その後、なだらかに改善した後、それが維持できているというのが三つの群で得られております。これも差がありません。

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 全体集団 バビースモ Q8W群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群（n=311）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ Q8W群（n=21）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ PTI群（n=19）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 アフリベルセプト Q8W群（n=20）	RHINE試験 全体集団 バビースモ Q8W群（n=317）	RHINE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=319）	RHINE試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群（n=314）
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

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.

60

次に、安全性に移ります。

まず、眼についての安全性ですが、眼圧上昇、やはりこれは、先ほども加齢黄斑変性でありましたが、薬剤を閉鎖腔である眼の中に、少量ですが投与しますので、若干中の容積が上がるわけですので、眼圧上昇というのは、これは一過性にやはりあります。

それから、硝子体浮遊物等の副作用出ていますが、これは従来から分かっているものと差はなかったということになりますし、炎症に関してはまたお話しいたします。

糖尿病黄斑浮腫

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 全体集団 バビースモ Q8W群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群（n=311）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ Q8W群（n=21）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ PTI群（n=19）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 アフリベルセプト Q8W群（n=20）	RHINE試験 全体集団 バビースモ Q8W群（n=317）	RHINE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=319）	RHINE試験 全体集団 アフリベルセプト 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.

61

これが他の角膜炎ですとか、他のぶどう膜炎ですとか、そういう副作用についての結果になります。これも新たなものは見られていません。

糖尿病黄斑浮腫

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 全体集団 バビースモ Q8W群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=313）	YOSEMITE試験 全体集団 アフリベルセプト Q8W群（n=311）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ Q8W群（n=21）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 バビースモ PTI群（n=19）	YOSEMITE試験 うち日本部分集団 アフリベルセプト Q8W群（n=20）	RHINE試験 全体集団 バビースモ Q8W群（n=317）	RHINE試験 全体集団 バビースモ PTI群（n=319）	RHINE試験 全体集団 アフリベルセプト 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。

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.

62

眼以外について、やはり糖尿病の患者さんは全身疾患、糖尿病という背景を持っていますので、加齢黄斑変性同様、注意しなくてはいけません。これも両群で、両薬剤で差はなく、また新たなものは見られておりません。

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Q8W群 (n=311)	バビースモ		アフリベルセプトQ8W群 (n=314)	バビースモ			アフリベルセプトQ8W群 (n=625)
		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）	2（0.3）
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）	0
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）	2（0.3）
	中等度	1（0.3）	4（1.3）	0	0	0	0	1（0.2）	4（0.6）	5（0.4）	0
	重度	1（0.3）	2（0.6）	0			0	1（0.2）	2（0.3）	3（0.2）	0
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）	0

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●●で●●施●●た副作用を含む。

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.

63

この眼内炎症ですが、糖尿病黄斑浮腫において統合したものですが、バビースモ群で９例、それからアフリベルセプト群で２例の炎症が見られております。軽度、それから中等度、それから重度とありますが、これも先ほど、加齢黄斑変性でもお話ししましたが、多くの患者さんが回復しております。

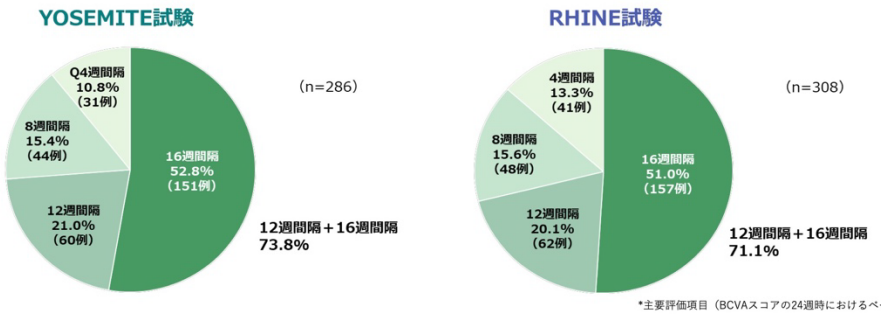
糖尿病黄斑浮腫

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



*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.

64

両試験のまとめです。

まず、バビースモ、最長 16 週間隔投与の PTI 群、これは患者さんに応じて投与する群ですが、それ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が認められました。

非劣性が認められたのですが、その 5 割以上の患者さんで 16 週間隔、7 割以上で 12 週間隔以上の投与間隔を達成できたということになります。

有害事象、副作用において 0.5%以上の頻度で認められたものは、眼内炎症、それから眼圧上昇、硝子体浮遊物になります。

これも、先ほど加齢黄斑変性でもお話ししたのですが、やはり投与間隔を延ばすことがかなり多くの患者さんでできたということが、この薬剤の特徴になってくると思います。

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
〇中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
〇糖尿病黄斑浮腫



バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 電子化された添付文書 2022年3月（第1版）

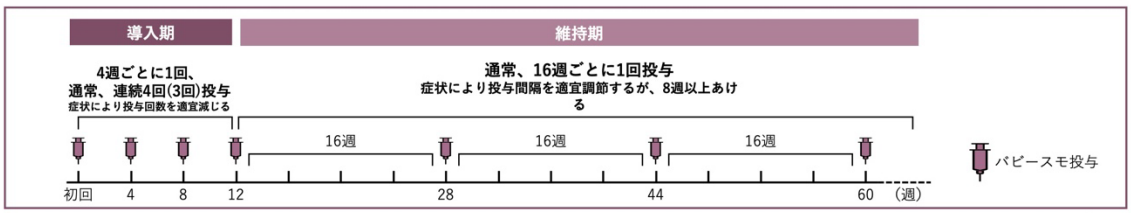
65

5 月の末にバビースモが発売されて、今、われわれの臨床の場で滲出型の加齢黄斑変性、それから糖尿病黄斑浮腫に対して投与を開始しております。

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。

バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 電子化された添付文書 2022年3月（第1版）

67

これは、先ほどの岸田さんのスライドに重複しますが、用法及び用量、ポイントを、まず加齢黄斑変性について赤でお示しします。

先ほどありましたように、連続 4 回、導入期、投与する。症状により投与回数を適宜減じる。それで、その後の維持期は 16 週ごとに投与。ただ、それも調整できて、ただし 8 週以上あけるということが記載されております。

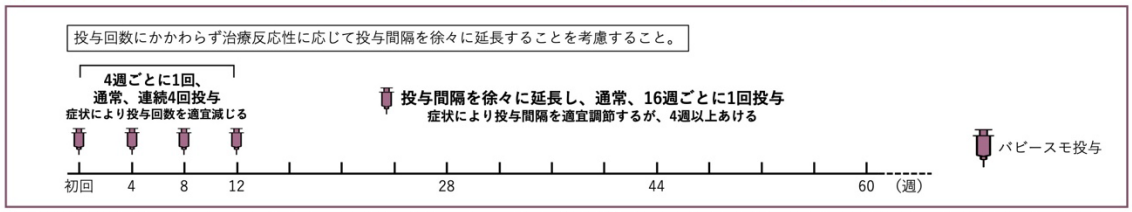
従来の薬物、抗 VEGF 薬というのは、導入期、3 回の注射というのが一般的でした。ですが、ここで 4 回という記載はあるのですが、この用法及び用量に関連する注意というところに、その導入期が連続 3 回とすることも考慮することと記載されていますので、非常にわれわれ臨床医にとっては使いやすい記載の仕方をしていただけました。

また、投与間隔を 8 週または 12 週とすることを考慮するというのも同様で、患者さんの状態に応じてフレキシブルに使える、そういう添付文書になったことは非常にありがたいことです。

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。

バビースモ硝子体内注射液 120mg/mL 電子化された添付文書 2022年3月（第1版）

69

糖尿病黄斑浮腫に関しても、これも先ほどありましたが、ポイントはこうなります。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となっています。通常は 16 週ごとに 1 回、ただ 4 週以上あけることと。先ほど、加齢黄斑変性は 8 週以上あけること、でしたが、糖尿病黄斑浮腫に関しては、臨床試験のデザインから反映されているので 4 週以上あければいいという記載になっています。

また、関連する注意というところで、投与回数にかかわらず治療反応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という記載もあって、これも加齢黄斑変性同様に実際の臨床で患者さんに投与するときにフレキシブルに使える、そういう記載にしていただけたのは大変ありがたいと思っています。

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 電子化された添付文書 2022年3月（第1版）

70

副作用ですが、これも先ほどございましたように、ちょっと重複します。眼障害、それから脳卒中、その他ということが添付文書に記載されています。

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。

71

われわれ臨床医が、この新しく出てきたバビースモにどのような期待を持っているか、少しまとめてみました。

まず、これは従来の VEGF を抑えるだけでなくて、Ang-2 も抑える、そういう新規の作用機序、その治療効果によって、従来 VEGF を抑えるだけの既存薬、それで効果が不十分だった患者さん、そういった患者さんに対して治療のオプションになってくることがまず期待できます。期待できますというか、大きく期待しています。

もう一つは、やはり両臨床試験で投与間隔の 12 週とか 16 週とか、従来よりも長い投与間隔でも視力の改善が得られたというその結果、効果が持続するということがそれで示されているわけです。その維持期において長期に投与間隔を延ばすことができる、それによって患者さんの負担、負担というのは経済的な負担もそうですし、あと通院における負担、また、加齢黄斑変性等、ご高齢の方の場合にはご家族が一緒に来られることが多いですが、家族への付き添いの負担軽減、そういうことが期待できると考えています。

副作用に関しては、臨床試験において、従来のものと違う新たなものは出てきませんでしたし、眼内炎症という、ちょっと危惧をしなくてはいけない副作用も数的には少なかったので、臨床試験の結果はそうですが、実際の臨床でどうであるかというのは、今後注意深く見ていく必要があると思います。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

笹井：飯田先生、どうもありがとうございました。どうぞご着席ください。

質疑応答

笹井 [M]：それでは、これより質疑応答を開始いたします。

誠に恐れ入りますが、より多くの方にご質問いただくため、ご質問は 1 人 2 問までとさせていただきたく、ご協力のほどよろしくお願いいたします。なお、ご質問内容の音声は、プレゼンテーションとともに、後日、弊社の Web サイトに掲載させていただきますので、あらかじめご了承ください。

はじめに、会場でご参加いただいている方からご質問をお受けしまして、その後、Zoom ウェビナーでご参加いただいている方の順とさせていただきます。会場でご質問のある方は、その場で挙手をお願いします。担当がマイクをお渡ししますので、ご所属、お名前をおっしゃっていただいた後、ご質問をお願いいたします。

橋口 [Q]：大和証券の橋口と申します。ご説明ありがとうございました。飯田先生に質問があります。

アフリベルセプト、アイリーアの投与間隔が、試験は 8 週間隔でなさっていらっしゃいましたが、実臨床においては調整が可能だと思います。実際のところ、アフリベルセプトは何週間隔で投与されている事例が多いのかということと、調整のしやすさについてはどのように考えていらっしゃるのか、どんな患者さんにどれぐらい延ばしたらどうなるとか、短くしたらどうなるというのが、やってみないと分からないようであれば調整がすごく使いづらい薬剤になってしまうと思うのですが、そうした調整のしやすさについては、それぞれの薬剤で違いを感じていらっしゃいますか。

飯田 [A]：どうもありがとうございます。非常によくご存じの質問で恐縮です。

まず、今ご質問いただきましたように、実際の臨床においてアイリーアに関しては投与間隔を調整しながら、われわれは使っております。アイリーアの臨床試験、VIEW 試験といいますが、そのときは今回の TENAYA 試験と同じ、3 回投与した後に 8 週ごとという、そういう臨床試験でした。それで承認を取った薬剤です。

ですので、添付文書にも投与間隔は適宜調整するという記載があります。そういう記載がありますので、延ばせる患者さんに対しては延ばして投与しています。今、一番臨床で多く行われているのは、3 回の投与をした後に患者さんの状態に応じて少しずつ延ばしたり、あるいはもしも延ばした

ときに再発が起こったら短くする、投与間隔を、Treat and Extend という、そういう投与方法ですが、それが多くの網膜の専門医の間では行われています。

そういった投与間隔でいきますと、3 カ月、まあ 12 週ですね、あるいは 16 週間隔、そういった投与間隔が得られる患者さんも 4 割程度はおられます。ただ一方で、投与間隔が延ばせない、4 週ごと、あるいは 8 週ごと、そういう患者さんもやはり 4 割程度はおられると、そういう状況です。

バビースモですが、バビースモに関して、まだわれわれは臨床試験のデータしか分かりません。実臨床でどうなのかというのは分からないのですが、投与間隔を延ばした状態、その 12 週、16 週というのがかなり多くの患者さんの割合であったというのは、私が先ほど最後に述べました、長期投与間隔の投与ができるのではないかということにつながってくると考えています。ですので、投与間隔を延ばしていける薬剤として期待をして、今使用を始めたところです。

その使い勝手に関しては、これはこれから臨床試験データ以外に、実臨床での結果を蓄積しながら見ていきたいと考えています。よろしいでしょうか。

橋口 [Q]：ありがとうございます。

2 点目が、患者さんに薬剤費の負担をどのようにご説明されますかということです。1 回当たりの薬剤費は、バビースモのほうが高いと思います。期間が、添付文書のとおり延長するのだったら、維持期はバビースモのほうが安くなると思うのですが、今おっしゃったように、患者さんによって実際の投与間隔がバラバラ、そうすると人によって高いと安いが出てくると思うのです。その中で、高額療養費の制度の影響というところも考えていくと、私自身は訳が分からないですが、どのように理解したらよろしいでしょうか。

飯田 [A]：ありがとうございます。

その点も使用を始めたときに一緒に診療しているドクターと十分相談をした、対応をしたことです。ご指摘のとおり、バビースモのほうが薬価は高いです。従来の薬剤よりも。ですが、3 割負担になったときに大体 8,000 円ぐらいのプラスだったと思うのですが、そのぐらいが 1 回の投与に関してはかかりますということは必ず説明はしています。

まず今、使用開始したばかりですが、従来薬で効果が不十分な患者さんに対しても新しいオプションとして使用を開始しているのですが、そのときにはそういった患者さんに対しては、今お話ししましたように、今までよりもこのぐらいの、きょうの治療費は余分にかかりますということを説明した上で投与しています。患者さん自身、従来薬であまり効果が十分でなかったわけなので、新し

い薬剤に対する期待は大きいので、その負担を承知の上で使わせてもらっているというのが、まず1点です。

もう1点は、これから治療を始める患者さんに関しては、やはりこのバビースモを使用したときには、臨床試験では投与間隔があけられることが期待できることを説明した上で、トータルで見ていただいてどうするのか。ですので、患者さんもちょっと複雑になって分かりづらいかもしれませんが、長い目で見たときの経済的な負担も理解していただいてから使用しています。

そして、二つの、VEGF-A だけじゃなくて Ang-2 も抑制できるという効果も同時に説明して、最終的にはどちらの薬剤を使うかということを決定しているのが実際の臨床の場です。

橋口 [Q]：高額療養費の制度はいかがですか。

飯田 [A]：それについても説明はしています。これも非常に、今ご質問いただいたように複雑ですよね、年収に応じてどうだとか。ですので、それについてはわれわれドクターで一人ひとりの患者さんに説明できないので、それは事務方のほうでやっていただくようにはしています。

橋口 [Q]：その適用のあり方が、投与間隔が違うことによって変わってくる、単純な薬剤費の違いが患者さん負担逆転するというのはあまり考えなくてよろしいですか。

飯田 [A]：それは高額療養費によって影響が出てくる場合もあると思うのです。ただ、それはそんなに差は大きくないのではないかと思います。こういうご質問をいただいているのでご存じだと思うのですが、後続品は、かなり薬価は低いです。そういったときには関係は大きくしてくるのだと思います。

橋口 [M]：ありがとうございました。

笹井 [M]：ありがとうございます。

酒井 [Q]：クレディ・スイス証券の酒井と申します。本日は、どうもありがとうございました。

いきなり、ちょっと素人質問で恐縮です。この治験を組むときに、治療効果に対しては、今回は非劣性、ただし投与期間を延長しますという結果ですが、いわゆるインフェリオリティということですよね。優越性について、これについてはある程度期待を持っていた部分もあると思うのですが、この辺についてはどのように評価されているのか。

それから、アフリベルセプト、アイリーアですよね、これとの治療効果はほぼ同等ということですから、治療効果という面では患者さんはある程度、または臨床医の先生方もある程度満足いくものを得ているという理解でよろしいでしょうか。

飯田 [A]：これもすごくよくご存じのご質問で、ちょっと驚きました。

まず、非劣性であったということで、それで満足していますかということだと思うのですが、それで僕はいいと思っています。というのは、最初に抗 VEGF 薬の臨床試験が行われたとき、非常に視力が改善しました。従来は改善することのない疾患でした。それが抗 VEGF 薬で改善したという結果が得られました。それは非劣性ではなくて優越性が得られたのですが、でもその薬剤、ルセンティスですが、それがあって、それを対照群として今度はやっていくわけですが、その場合には、やはり限界があるのですね、視力の改善の程度に関しては。

今回は 6 文字ですが、やはり 6 文字というのがどの薬剤を使った臨床試験でも、現在のこの、これはちょっと複雑な話ですが、組み入れの基準の視力というのがあるのです。視力がだんだん今、若干当初よりも良い視力の患者さんまで組み入れることになっています。それは最初の頃は視力の悪い患者さんが多くて、0.5 ぐらいでした。視力の組み入れ基準というのが。でもそれではあまり患者さんを組み入れる数としてできないので、今の臨床試験は少し上になってきているのです。そうすると、少し視力が上がった、元が上がっただけで上昇する幅って非常に狭くなってくるのですね、今度は逆に。視力ってそういうものです。

ですので、この 6 文字というのは従来の薬剤で得られた、一番のピークに達する、それと同等と僕は考えています。ですので、それは非劣性でいいのではないかと。6 文字というのは加齢黄斑変性です。糖尿病黄斑浮腫で 10 文字、そういうある程度の数、数字というのは、そこで頭打ちをされる数字なのではないかと考えています。

酒井 [Q]：ありがとうございます。

あともう一つ、この表が出ていますが、先ほど薬価によるある程度選択肢みたいなお話がありましたが、要はこれだけ VEGF が、しかもルセンティスもアイリーアも、そろそろ BS が出てくるのですかね、もう出ている。

飯田 [A]：はい。ルセンティスは BS が出ています。

酒井 [Q]：出ていますね、千寿かどこかだと思います。とにかくそれもそうですし、これだけ選択肢が、ある意味、臨床医の先生にとって多くなってきている中で、一つの施設で高い薬剤を二つ置くことは考えられませんし、それからアイリーアについても今のところ適応症が DME と AMD だけですから、他の VEGF 薬は、ちょっと細かい適応症も取っていると思うのです。この辺の違いといいますか、先生方が選択する上で、この辺の違いはある程度支障になるのかどうか、それとも今回、先生がご説明されたように、使い勝手の面で取りあえず最も大きな疾患である DME と AMD

ということでファリシマブを選択するケースが増えるのかどうか。ここら辺、一般論で結構ですが、ちょっとお聞きしたいです。

飯田 [A]：これだけ薬剤が増えたのは、われわれ臨床医にとっては非常にありがたいことです。というのは、どの患者さんにも全部効くわけではないです。先ほどちょっとお話ししましたように、アイリーア、あるいはルセンティスで投与していて効果が得られない患者さんというのは一定数おられます。そうしたときに、違う薬剤を投与するということはスイッチをするのですね。そうすると効果が出ることがあるのです。そういうスイッチの仕方、あるいは今回はバビースモで Ang-2 も抑えるという、そういうアドオンされている薬剤ですので、それによる効果は、このバビースモに関しては期待しているところです。

選択肢が増えて、一応女子医大は全部使えるようにはしてもらっているのです。それは、どの薬剤が患者さんにとって効くかというのは、ある程度予想して使いますが、病態によって、ただ期待を得られない患者さんもやはりおられるので、そのときには違う薬剤を使って患者さんの視力を維持、あるいは向上させることを考えています。

酒井 [M]：ありがとうございました。

笹井 [M]：ありがとうございました。

後方の方。

サガ [Q]：フリーライターのサガです。ありがとうございました。

では、ちょっと今のお話の、ぜひ続きをお聞かせいただきたいのですが、初回の患者さんで、ある程度 VEGF を予想すると、それはどのようなところで、どういう薬だと、そこをお聞かせいただきたいです。

飯田 [A]：アイリーアに関しては、今までアイリーアを使うことが多かった状態は、網膜の下奥の、加齢黄斑変性で言いますと、その網膜色素上皮と言いますが、その下のところに主に病変の主座がある、そういう患者さんに対しては、ルセンティスよりもアイリーアのほうが効くという、そういうデータがありますし、われわれもそう思っていますので、それはアイリーアを使っていたと。

サガ [Q]：ちなみに、ルセンティスが効きそうな人というのはどういう患者さんでしょうか。

飯田 [M]：加齢黄斑変性と糖尿病黄斑浮腫だけでよろしいですか。

サガ [M]：はい、そうです。

飯田 [A]：ルセンティス、網膜の網膜色素上皮よりも網膜側にある病変に関しては効果は出ます。ただ、ここが一つ問題で、投与間隔です、実は。投与間隔が、ルセンティスというのは、やはり最初は毎月打つという、そういう投与の仕方で始まった薬剤で、アイリーアは少し延ばせるというのが出てきたのです。ですので、ルセンティスにしたとき投与間隔がちょっと短めになる傾向があります。ですので、それを考慮しながらの薬剤選択になっているのが現状です。

サガ [Q]：ありがとうございました。

あと、もう 1 点、ちょっとこれはそもそも論ですが、この VEGF と Ang-2 のバイスペシフィックによる効果というのは、投与間隔の延長というのは、それによるものということでしょうか。

飯田 [A]：それを期待しています。基礎研究の動物実験で、これは加齢黄斑変性のモデルになる新生血管を作って、そこに薬剤を投与するという研究があるのですが、VEGF だけを抑えるよりも Ang-2 を一緒に抑えたほうが新生血管の退縮、新生血管からの漏出を抑えられたという結果が出ています。ですので、新生血管の活動性を抑えることが Ang-2 を一緒に抑えることによって得られているのだと思います。そうなると、水の漏れが抑えられているので、その間、間隔の投与はあけられるのではないかということは期待します。1 回の効果と、あとはその間隔ですね、それを期待しているところです。

サガ [M]：分かりました。どうもありがとうございました。

笹井 [M]：続きまして、ウェビナーでご参加の方よりご質問をお受けしたいと思います。

それでは、最初のご質問に移ります。シティグループ証券の山口様、お願いいたします。

山口 [Q]：山口と申します。ありがとうございます。

一つ目の質問は、実際に投与するときの差についておうかがいしたいです。いずれの薬剤もバイアルから取って眼に注射するということのようですが、患者様、あるいは先生用に注射を用意する看護師の方、あるいは先生を含めて、そのやり方に煩雑さや痛みや、そういった実際の投与に関して差はありますでしょうか。

飯田 [A]：ありがとうございます。

このバビースモはバイアルから取って投与する薬剤になります。他のアイリーア、ルセンティス、あとルセンティスの BS、これは既に注射器に入っていてプレフィルドになっている薬剤になります。ですので、投与までの準備に関しては、このバビースモのほうが一段多いことになります。バ

イアルから吸わなくてはいけないという。ただ、今後、それは既にもう充填されたプレフィルドが予定されているとうかがっています。

山口 [Q]：ありがとうございます。投与を受けるその患者様及び投与される瞬間においては、ほとんど差はないですか。

飯田 [A]：そうです。痛み等に関しても、ちゃんと麻酔をしますし、細い針で注射しますので、それは問題ないと思います。

山口 [Q]：分かりました。ありがとうございます。

あともう 1 点だけ、お話の中で、既存のアイリーアにうまく反応しない人をまず使うというのがあったと思うのですが、実臨床においてもなかなか反応しない方々、患者様は結構おられますか。どのくらいかはちょっと難しいですが、それを教えていただけますか。

飯田 [A]：ありがとうございます。

もちろんこれから治療を始める患者さんのデータなので、第Ⅲ相臨床試験は、それで投与間隔を延ばせるというデータが出ていますので、まずはやはり新規の患者さんだと思います。ただ、実際の臨床をやっていると、その効果が十分に得られない患者さんがすごくわれわれ医師にとっても負担になってきています。本当に高額な治療をしているのに、なかなか十分効果が与えられていないので、非常に心苦しく思っていました。

そこに今回、新しい薬剤が出て、従来薬では効かない患者さんに対してどれだけの効果が出るかというデータは全くないわけですが、それは別の作用機序ですとか、そういうのを考えて、また従来薬では効果出ていないわけですので、薬剤を変えるというのは患者さんも十分納得するというか、希望されていることになります。ですので、効果が十分に出ない患者さんに対しての投与、それから新規の患者さんに対しての投与を今行っているところです。

アイリーアでどの程度の効果を得られないかということですが、これはやはり研究によって少し差は出てきます。ただ、効果が出ないというのをどこに基準を置くかというのも、とても難しい問題ですが、4 週間隔での必要性があるという患者さんは、2 年の段階でわれわれのデータだと 2 割ぐらいです、4 週間隔の投与で。8 週間隔になってくると、さらに 2 割、それは他の試験でも 8 週間隔は 4 割ぐらいありますので、日本人に対する実臨床ではそのような数字だと思います。

山口 [M]：ありがとうございました。

笹井 [M]：ありがとうございます。

続きまして、村岡様、お願いいたします。

村岡 [Q]：こんにちは。モルガン・スタンレーの村岡と申します。よろしくお願いいたします。私も飯田先生に教えていただきたいです。

この AMD、DME の治療で、今回、バビースモ、素晴らしい薬だと思うのですが、さらに次の大きなブレークスルーで先生がご期待されているものは何かありますでしょうか。例えば、私の小さな知見では、確か VEGFR の低分子の薬を点眼薬にするなんていうアプローチをしている会社さんもあったと思うのですが。別にそれにこだわるわけではないですが、先生がご期待されている次のブレークスルーを教えてください。

飯田 [A]：ありがとうございます。

今、お話しいただきましたように、やはり投与経路が簡便なものを期待します。投与経路が簡便というのは、注射というのはやはり患者さんにとってもあまり気持ちのいいものではないですし、病院に来なくてはいけない、それが今お話のあった点眼であれば、自宅で薬剤投与ができるという、そういう大きなメリットはあると思います。それが効果の面で、投与経路が簡便になったことによって効果が落ちないかどうかというのを天秤にかけながらのものになってくると思います。投与経路のことに関しては、一つのブレークスルーになると思います。

もう一つは、やはり長期間効果が持続するようなドラッグデリバリーシステムも期待しているところではあります。

あとは、神経保護ですね。やはり加齢黄斑変性にしても、糖尿病黄斑浮腫にしても、他の網膜疾患は光を感知する視細胞がどれだけ傷んでいるかが問題です。一度傷んでしまうと、視力の改善に限度があるという話をしたのは、そういう細胞の障害が既に起こっているから、頭打ちになるというのもあります。ですので、それを神経保護によって障害された細胞がまた賦活化する、そういうものも神経保護としての薬剤、効果があるような薬剤は期待したいと思います。よろしいでしょうか。

村岡 [Q]：ありがとうございました。

すみません、持続性のドラッグデリバリー、ルセンティスのポートデリバリーって、確か中外さんが今やっていると思うのですが、これは 6 カ月に 1 回だったと思うのですが、ただ、先ほどの先生のお話だと、ルセンティスは角膜上皮でしたっけ、上のほうの病変しか効かないと。これはどうなのかな、なんて、ちょっと今お話を聞きながら思ったのですが、ちょっとその辺り、先生のご期待の度合いのご解説をお願いできますか。

飯田 [A]：ありがとうございます。

効かないというわけではなくて、効果が網膜色素上皮の下に対しては、他の薬剤、例えばバビースモだとかアイリーアよりはルセンティスのほうが劣ると解釈していただけたらと思います。全然効かないわけではなくて。ですので、VEGF を長期間抑えることによって、網膜色素上皮よりも下の多くの病変に対しての作用もあるとは思います。よろしいでしょうか。

村岡 [M]：分かりました。以上です。ありがとうございます。

笹井 [M]：ありがとうございます。

続きまして、佐藤様、お願いします。

佐藤[Q]：シュローダーの佐藤と申します。よろしくお願いいたします。おうかがいしたいのが、新規の患者さんではなくて、既存の患者さんで他剤からバビースモに切り替えをなさる際についてです。バビースモの用法、用量にあるように、初回、4 週間に 1 回掛ける 4 サイクル、この導入期のプロセスは他剤からの切り替えでも必要になりますか。

飯田 [A]：すごく高度な質問で、今、眼科の先生に聞かれているような感覚を覚えました。

実際には、私たちが臨床でやっている患者さんで、4 週ごとに投与している患者さんというのは一定数いますが、もう少し間をあけている患者さんがやはりおられます。そういった患者さんに対しては、最初の導入期からやることはいたしません。いたしませんというか、患者さんとも、従来薬で、例えば 6 週だとか 8 週の間隔である程度安定しているのであれば、このバビースモでそれより短くするのは申し訳ないと思いますので、やはり 6 週なり、8 週なりの間隔を、まず維持することから始めて、それを延ばすことができるかどうかと今考えています。

4 週ごとの患者さんに関しては、バビースモに切り替えたときに、次には、やはり 4 週間後には注射をする予定で来院していただく形になります。でもそこで延ばすことができれば、それは導入期ではない形になります。4 週ごとに投与している患者さんは、4 週間で何とか病気の進行が抑えられている患者さんと、4 週でもまだ滲出が残ってしまう、両方の患者さんがおられます。ですので、その滲出の状態を見ながら投与間隔を決定していく形になると思います。

佐藤 [Q]：ありがとうございます。そういたしますと、他剤よりも高価であるために、経済的な負担が大きいとか、その説明が難しいという問題は、割とごく一部の患者さんに該当する問題だということですね。

飯田 [A]：まだ発売されて、われわれも使用を始めたのは最近ですが、やはり従来薬で十分でなかった患者さんは、新しい薬剤が出るのを待っていた患者さんです。ですので、もちろんこの薬価が分かって、このぐらいの差がありますというお話はしますが、それで嫌ですという方はいなかったです。全員バビースモに切り替えました。

佐藤 [M]：とてもよく分かりました。ありがとうございました。

笹井 [M]：ありがとうございました。

それでは、申し訳ございませんが、以上で時間となりましたので、バビースモの説明会を終了いたします。

お時間の関係でご質問にお答えできなかった方は、弊社、広報 IR 部までお問い合わせください。連絡先はプレゼンテーション資料の最後に記載されております。

あらためまして、本日は、お忙しい中ご参加くださいまして、ありがとうございます。

これにて失礼いたします。

［了］

脚注

1. 会話は[Q]は質問、[A]は回答、[M]はそのどちらでもない場合を示す

免責事項

本資料で提供されるコンテンツの信憑性、正確性、完全性、最新性、網羅性、適時性等について、当社は一切の瑕疵担保責任及び保証責任を負いません。さらに、利用者が当社から直接又は間接に本サービスに関する情報を得た場合であっても、当社は利用者に対し本規約において規定されている内容を超えて如何なる保証も行うものではありません。

本資料または当社及びデータソース先の商標、商号は、当社との個別の書面契約なしでは、いかなる投資商品（価格、リターン、パフォーマンスが、本サービスに基づいている、または連動している投資商品、例えば金融派生商品、仕組商品、投資信託、投資資産等）の情報配信・取引・販売促進・広告宣伝に関連して使用をしてはなりません。

本資料を通じて利用者に提供された情報は、投資に関するアドバイスまたは証券売買の勧誘を目的としておりません。本資料を利用した利用者による一切の行為は、すべて会員自身の責任で行っていただきます。かかる利用及び行為の結果についても、利用者自身が責任を負うものとします。

本資料に関連して利用者が被った損害、損失、費用、並びに、本資料の提供の中断、停止、利用不能、変更及び当社による本規約に基づく利用者の情報の削除、利用者の登録の取消し等に関連して会員が被った損害、損失、費用につき、当社及びデータソース先は賠償又は補償する責任を一切負わないものとします。なお、本項における「損害、損失、費用」には、直接的損害及び通常損害のみならず、逸失利益、事業機会の喪失、データの喪失、事業の中断、その他間接的、特別的、派生的若しくは付随的損害の全てを意味します。

本資料に含まれる全ての著作権等の知的財産権は、特に明示された場合を除いて、当社に帰属します。また、本資料において特に明示された場合を除いて、事前の同意なく、これら著作物等の全部又は一部について、複製、送信、表示、実施、配布（有料・無料を問いません）、ライセンスの付与、変更、事後の使用を目的としての保存、その他の使用をすることはできません。

本資料のコンテンツは、当社によって編集されている可能性があります。