

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

眼科用 VEGF^注 阻害剤
(ヒト化抗 VEGF モノクローナル抗体 Fab 断片)
ルセンチス[®]硝子体内注射液 10mg/mL
LUCENTIS[®] solution for intravitreal injection 10mg/mL
ルセンチス[®]硝子体内注射用キット 10mg/mL
LUCENTIS[®] kit for intravitreal injection 10mg/mL
注) VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意 - 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ルセンチス 硝子体内注射液 10mg/mL 1 パリアル (0.23mL) 中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3mg を含有 ルセンチス 硝子体内注射用キット 10mg/mL 1 キット (0.165mL) 中にラニビズマブ（遺伝子組換え）1.65mg を含有
一般名	和名：ラニビズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Ranibizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	ルセンチス 硝子体内注射液 10mg/mL 製造販売承認年月日：2014年3月20日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2014年11月28日（販売名変更による） 販売開始年月日：2009年3月13日 ルセンチス 硝子体内注射用キット 10mg/mL 製造販売承認年月日：2014年3月20日 薬価基準収載年月日：2014年5月30日 販売開始年月日：2014年6月26日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2024年8月改訂の添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認ください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

ルセンチス硝子体内注射液 10mg/mL ルセンチス硝子体内注射用キット 10mg/mL



(01)14987443357027



(01)14987443355924

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	9
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	9
I-2 製品の治療学的特性	3	(3) 予備容量	9
I-3 製品の製剤学的特性	3	(4) 容器の材質	9
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	3	IV-11 別途提供される資材類	9
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	IV-12 その他	9
(1) 承認条件	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-1 効能又は効果	10
I-6 RMPの概要	4	V-2 効能又は効果に関連する注意	11
II. 名称に関する項目	5	V-3 用法及び用量	12
II-1 販売名	5	(1) 用法及び用量の解説	12
(1) 和名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(2) 洋名	5	V-4 用法及び用量に関連する注意	13
(3) 名称の由来	5	V-5 臨床成績	17
II-2 一般名	5	(1) 臨床データパッケージ	17
(1) 和名 (命名法)	5	(2) 臨床薬理試験	19
(2) 洋名 (命名法)	5	(3) 用量反応探索試験	19
(3) ステム (stem)	5	(4) 検証的試験	20
II-3 構造式又は示性式	5	1) 有効性検証試験	20
II-4 分子式及び分子量	5	2) 安全性試験	44
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	5	(5) 患者・病態別試験	50
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(6) 治療的使用	51
III. 有効成分に関する項目	6	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成 績調査、使用成績比較調査)、製造販売後デー タベース調査、製造販売後臨床試験の内容	51
III-1 物理化学的性質	6	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した 調査・試験の概要	56
(1) 外観・性状	6	(7) その他	56
(2) 溶解性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	57
(3) 吸湿性	6	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	57
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6	VI-2 薬理作用	57
(5) 酸塩基解離定数	6	(1) 作用部位・作用機序	57
(6) 分配係数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	58
(7) その他の主な示性値	6	(3) 作用発現時間・持続時間	61
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	62
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1 血中濃度の推移	62
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	62
IV-1 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	62
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	63
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	63
(3) 識別コード	7	VII-2 薬物速度論的パラメータ	63
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	63
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	63
IV-2 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	63
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	63
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	63
(3) 熱量	7	(6) その他	63
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	8	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	63
IV-4 力価	8	(1) 解析方法	63
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	8	(2) パラメータ変動要因	64
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	8	VII-4 吸収	65
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	9		
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9		
IV-9 溶出性	9		
IV-10 容器・包装	9		

VII-5	分布	65	(6) 局所刺激性試験	93
	(1) 血液-脳関門通過性	65	(7) その他の特殊毒性	93
	(2) 血液-胎盤関門通過性	65		
	(3) 乳汁への移行性	65	X. 管理的事項に関する項目	94
	(4) 髄液への移行性	65	X-1 規制区分	94
	(5) その他の組織への移行性	65	X-2 有効期間	94
	(6) 血漿蛋白結合率	65	X-3 包装状態での貯法	94
VII-6	代謝	66	X-4 取扱い上の注意	94
	(1) 代謝部位及び代謝経路	66	X-5 患者向け資材	94
	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	66	X-6 同一成分・同効薬	94
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	66	X-7 国際誕生年月日	94
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	66	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	94
VII-7	排泄	66	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	94
VII-8	トランスポーターに関する情報	66	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	95
VII-9	透析等による除去率	66	X-11 再審査期間	95
VII-10	特定の背景を有する患者	66	X-12 投薬期間制限に関する情報	95
VII-11	その他	66	X-13 各種コード	95
			X-14 保険給付上の注意	96
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		67	XI. 文献	97
VIII-1	警告内容とその理由	67	XI-1 引用文献	97
VIII-2	禁忌内容とその理由	67	XI-2 その他の参考文献	98
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	67	XII. 参考資料	99
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	67	XII-1 主な外国での発売状況	99
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	67	XII-2 海外における臨床支援情報	104
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	69	XIII. 備考	107
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	69	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	107
	(2) 腎機能障害患者	69	(1) 粉碎	107
	(3) 肝機能障害患者	69	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	107
	(4) 生殖能を有する者	69	XIII-2 その他の関連資料	108
	(5) 妊婦	70		
	(6) 授乳婦	70		
	(7) 小児等	70		
	(8) 高齢者	70		
VIII-7	相互作用	70		
	(1) 併用禁忌とその理由	70		
	(2) 併用注意とその理由	70		
VIII-8	副作用	71		
	(1) 重大な副作用と初期症状	71		
	(2) その他の副作用	72		
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	86		
VIII-10	過量投与	86		
VIII-11	適用上の注意	86		
VIII-12	その他の注意	90		
	(1) 臨床使用に基づく情報	90		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	91		
IX. 非臨床試験に関する項目		92		
IX-1	薬理試験	92		
	(1) 薬効薬理試験	92		
	(2) 安全性薬理試験	92		
	(3) その他の薬理試験	92		
IX-2	毒性試験	92		
	(1) 単回投与毒性試験	92		
	(2) 反復投与毒性試験	92		
	(3) 遺伝毒性試験	93		
	(4) がん原性試験	93		
	(5) 生殖発生毒性試験	93		

略語表

略語	省略していない表現 (英語)	略語内容
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性症
AP-ROP	aggressive posterior retinopathy of prematurity	—
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血
CrCL	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HUVEC	human Umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
LOCF	Last observation carried forward	—
modified LOCF	modified last observation carried forward	—
MV-LOCF	mean value last observation carried forward	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層撮影法
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
PRN	pro re nata	必要に応じて
rhVEGF	recombinant human VEGF	—
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子-A
vPDT	verteporfin photodynamic therapy	ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ルセンチス®〔一般名：ラニビズマブ（遺伝子組換え）〕は、米国ジェネンテック社（ノバルティスファーマ社の共同開発会社）が遺伝子組換え技術で創製した血管内皮増殖因子-A（VEGF-A：vascular endothelial growth factor-A、以下 VEGF）に対する組換えヒトモノクローナル抗体の Fab 断片である。本剤は、VEGF 分子中の VEGF 受容体結合ドメインに特異的かつ高親和性に結合することで、VEGF の血管透過性の亢進作用及び血管新生作用を抑制する。

加齢黄斑変性症（AMD：age-related macular degeneration）で生じる重篤な視力低下の最大の原因は脈絡膜新生血管（CNV：choroidal neovascularization）である。CNV の発生には VEGF の強い関与が報告されるようになり、CNV を伴う AMD の治療薬として VEGF の作用を阻害する薬剤が検討されていた。本剤は、中心窩下 CNV を伴う AMD を適応症として開発された治療薬であり、網膜などにおいて VEGF と複合体を形成して VEGF の作用を抑制し、CNV の発生並びに進展を抑制する眼科専用の抗 VEGF 薬である。2006 年、米国とスイスで CNV を伴う AMD の治療薬として初めて承認された後、2007 年には EU などでも承認された。日本では中心窩下 CNV を伴う AMD 患者を対象とした第 I/II 相臨床試験が実施され、2006 年 3 月には希少疾病用医薬品に指定された。国内での第 I/II 相臨床試験及び外国で実施された臨床試験成績に基づいて、日本において 2009 年 1 月に中心窩下 CNV を伴う AMD の治療薬として承認された。再審査結果は 2020 年 12 月に公表された（薬生薬審発 1224 第 1 号）。医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当せず、再審査対象の効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

網膜静脈閉塞症（RVO：retinal vein occlusion）では、網膜静脈が閉塞して静脈灌流が阻害されることにより、閉塞部位から末梢側の灌流域の網膜が低酸素状態になるとともに毛細血管圧が上昇し血液網膜関門が破綻するといわれており、これらによって、血管透過性が亢進し黄斑浮腫が生じると考えられている。血管透過性を強く亢進させる要因として、網膜が低酸素状態となることによって誘発される VEGF が強く関与していることが示唆されている。網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）及び網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした 2 つの第 III 相臨床試験において有効性と安全性が確認されたことから、米国及び EU においてそれぞれ 2010 年 6 月及び 2011 年 5 月に承認を取得した。日本では BRVO 及び CRVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした第 III 相臨床試験が実施され、外国で実施された第 III 相臨床試験と同様に本剤の有効性及び安全性が確認されたため、日本において 2013 年 8 月に RVO に伴う黄斑浮腫の適応が追加された。再審査結果は 2021 年 6 月に公表された（薬生薬審発 0630 第 1 号）。医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当せず、再審査対象の効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

病的近視（mCNV：myopic choroidal neovascularization）では、眼軸長の異常延長に伴い網膜脈絡膜が菲薄化することにより眼底後極部に種々の形態学的変化及び眼底後極部における異常病変（びまん性萎縮病変、限局性萎縮病変、黄斑部出血、ブルッフ膜断裂、後部ブドウ腫など）が認められる。このなかでも、CNV からの黄斑部出血は視力予後への影響が最も大きいと言われている。病的近視では、網膜脈絡膜が菲薄化することで脈絡膜毛細管板の血流が途絶し、さらに毛細管板や大血管も消失すると同時に脈絡膜の色素細胞も変性萎縮し、結合組織に置き換わるといわれている。これらの変化により網膜脈絡膜への酸素及び栄養供給が滞ることによって CNV が発現すると示唆されている。CNV の発現には AMD 同様に VEGF の強い関与が示唆されている。病的近視における CNV 患者に対し、日本を含む国際共同第 III 相臨床試験が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたため、日本において 2013 年 8 月に病的近視における CNV の適応が追加された。再審査結果は 2021 年 6 月に公表された（薬生薬審発 0630 第 1 号）。医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当

せず、再審査対象の効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

糖尿病黄斑浮腫（DME：diabetic macular edema）は、糖尿病網膜症を基礎疾患とする黄斑部の浮腫で、糖尿病網膜症の病期にかかわらず発現し、糖尿病網膜症の進展とともに発現頻度が高くなることが知られている。浮腫が中心窩を中心とする 1 視神経乳頭径以内に認められる場合、浮腫の影響により視力が低下しているか、近い将来に視力が低下する可能性が高く、特に浮腫が中心窩に及ぶ場合は著明な視力低下をきたす。DME の原因として、網膜局所及び全身のさまざまな要因や病態が複雑に絡んでいるとされている。それらのうち、血液網膜関門の破綻が最も重要視されており、これには網膜毛細血管の透過性を強く亢進させる VEGF が関与していることが示唆されている。DME による視力障害を有する患者に対し、外国において第Ⅲ相臨床試験が実施され、2011 年 1 月に EU で DME による視力障害の治療薬として、2012 年 8 月には米国で DME の治療薬として承認された。

また、日本を含むアジア 6 カ国・地域で実施された国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国で実施された第Ⅲ相臨床試験の成績により、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、日本において 2014 年 2 月に DME の適応が承認された。再審査結果は 2021 年 6 月に公表された（薬生薬審発 0630 第 1 号）。医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当せず、再審査対象の効能又は効果及び用法及び用量に変更はなかった。

【ルセンチイス硝子体内注射液のみ承認取得】

未熟児網膜症（ROP:retinopathy of prematurity）は早産の低出生体重児で未熟性に起因した発達途中の網膜血管が異常に増殖する疾患である。そのため、在胎週数及び出生体重が少ないほど発現率が高く、重症化しやすい。ROP は、発症しても重症化せずに自然寛解する場合も多いが、病期が進行すると網膜剥離等を認め、重篤な視力低下、さらには失明に至ることがある。ROP は、小児の失明原因の第一位である。ROP の発症及び進展には、VEGF が深く関与すると報告されている。

ROP 患者に対し、EU 及び日本を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（H2301 試験）及びその継続試験（H2301E1 試験）が実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、EU では 2019 年 9 月に、日本では 2019 年 11 月に ROP の適応が承認された。なお、本剤は「未熟児網膜症」を効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（31 薬）第 431 号、平成 31 年 3 月 4 日付け薬生薬審発 0304 第 1 号）。

ルセンチイス® 硝子体内注射用キット 10mg/mL

バイアル製剤であるルセンチイス硝子体内注射液の使用においては、シリンジへの薬液の採取など投与までの作業が煩雑なことから、薬液汚染さらに感染のリスクが高まる可能性があり、医療事故防止の観点からプレフィルドシリンジ製剤の開発が行われた。ルセンチイス®硝子体内注射用キット 10mg/mL は、2009 年 1 月に承認されたルセンチイス硝子体内注射液と同じ薬液を充填したプレフィルドシリンジ製剤である。ルセンチイス®硝子体内注射用キット 10mg/mL は、2014 年 3 月現在、EU、スイス、オーストラリアで承認されており、日本において 2014 年 3 月に承認された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. ルセンティス硝子体内注射液、ルセンティス硝子体内注射用キットは下表の効能又は効果を有する治療薬である（「V-1. 効能又は効果」の項参照）。

販売名	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL	ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL
効能 又は 効果	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. 糖尿病黄斑浮腫 5. 未熟児網膜症	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. 糖尿病黄斑浮腫

2. ルセンティスは眼疾患の治療を目的として開発された VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片である（「VI-2.(1) 作用部位・作用機序」の項参照）。

3. ルセンティスの重大な副作用として、眼障害（網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎）、脳卒中が報告されている（「VIII-8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

I-3. 製品の製剤学的特性

ルセンティス硝子体内注射用キットはバイアル製剤であるルセンティス硝子体内注射液と比較して、薬液調製における煩雑な作業が簡略化でき、医療現場の負担を軽減することが可能な製剤である。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	効能・効果等の一部変更承認に伴う留意事項について（保医発 1122 第 1 号：令和元年 11 月 22 日）（「X-17. 保険給付上の注意」の項参照）

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

【ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL のみ該当】

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2023年6月）

1.1 安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・感染性眼内炎 ・眼内炎症 ・網膜剥離及び網膜裂孔 ・眼圧上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血栓塞栓事象 ・未熟児網膜症患者での神経発達遅延（ROP） 	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・未熟児網膜症患者に対する長期的な有効性 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・未熟児網膜症 一般使用成績調査（H1401 調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ルセンチス® 硝子体内注射液 10mg/mL ルセンチス® 硝子体内注射用キット 10mg/mL
(2) 洋名	Lucentis® solution for intravitreal injection 10mg/mL Lucentis® kit for intravitreal injection 10mg/mL
(3) 名称の由来	Lucent (輝く・光るという意味の形容詞) から命名した。
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	ラニビズマブ (遺伝子組換え) (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Ranibizumab (Genetical Recombination) (JAN) ranibizumab (INN)
(3) ステム (stem)	ヒト化モノクローナル抗体: -zumab (The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018(Stem Book 2018)参照) 214 個のアミノ酸残基の軽鎖 1 分子と 231 個のアミノ酸残基の重鎖断片 1 分子からなるタンパク質
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	分子式: $C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$ 軽鎖: $C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_5$; 分子量: 23428.67 重鎖: $C_{1123}H_{1691}N_{289}O_{343}S_7$; 分子量: 24952.63 分子量: 約 48,000
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	本質記載 〔日本名〕 マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の相補性決定部及びヒト IgG1 に由来する定常部とフレームワーク部からなるヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体の Fab 断片をコードする DNA の発現により、組換え体で産生される 214 個のアミノ酸残基 ($C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_5$; 分子量: 23428.67) の軽鎖 1 分子と 231 個のアミノ酸残基 ($C_{1123}H_{1691}N_{289}O_{343}S_7$; 分子量: 24952.63) の重鎖断片 1 分子からなるタンパク質 〔英名〕 Protein consisting of a light chain containing 214 amino acid residues ($C_{1035}H_{1593}N_{273}O_{338}S_5$; molecular weight: 23428.67) and a heavy chain fragment containing 231 amino acid residues ($C_{1123}H_{1691}N_{289}O_{343}S_7$; molecular weight: 24952.63), produced in a recombinant cell by expression of DNA encoding a Fab fragment of humanized murine anti-human vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, which consists of a complementarity-determining region derived from murine anti-human vascular endothelial growth factor monoclonal antibody and a constant region and a framework region derived from human IgG1
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	別名: rhuFabV2 記号番号 (開発コード): RFB002

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状 無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
- (2) 溶解性 該当資料なし
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数 該当資料なし
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-20℃	55mL ステンレス製タンク	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
加速試験	5℃		3 ヶ月	3 ヶ月まで規格内であった
苛酷試験	30℃ /65%RH		3 ヶ月	規格外であった

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量

RH: 相対湿度

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：ペプチドマップ法
定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 剤形の区別 注射剤
- (2) 製剤の外観及び性状
 ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL
 性状：無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
 ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL
 性状：無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
- (3) 識別コード 該当しない
- (4) 製剤の物性
 ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL
 pH：5.2～5.8
 浸透圧：265～335mOsm/kg
 ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL
 pH：5.2～5.8
 浸透圧：274～344mOsm/kg
- (5) その他 該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL	
有効成分 ^{注)}	1 バイアル (0.23mL) 中の含有量： ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3mg	
	1 回の投与量である 0.05mL 又は 0.02mL 中の含有量： ラニビズマブ (遺伝子組換え) 0.5mg 又は 0.2mg	
添加剤 (1 バイアル 中)	トレハロース水和物	23.0mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.382mg
	L-ヒスチジン	0.074mg
	ポリソルベート 20	0.023mg

注) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

販売名	ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL	
有効成分	1 キット (0.165mL) 中の含有量： ラニビズマブ (遺伝子組換え) 1.65mg	
	1 回の投与量である 0.05mL 中の含有量： ラニビズマブ (遺伝子組換え) 0.5mg	
添加剤 (1 キット中)	トレハロース水和物	16.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.274mg
	L-ヒスチジン	0.053mg
	ポリソルベート 20	0.0165mg

- (2) 電解質等の濃度 該当しない
- (3) 熱量 該当しない

- IV-3. 添付溶解液の組成及び容量 該当しない
- IV-4. 力価 該当しない
- IV-5. 混入する可能性のある夾雑物 凝集体、荷電異性体等

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ (暗所)	ガラスバイアル	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
加速試験	30℃/65%RH (暗所)		6 ヶ月	品質の変化を認めたが、規格の範囲内であった
光安定性試験	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ		≥ 120 万 Lux·h, ≥ 200 W·h/m ²	品質の変化を認めたが、規格の範囲内であった

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量等

RH：相対湿度

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃ (暗所)	ガラスシリンジ (紙箱包装品)	36 ヶ月	36 ヶ月まで規格内であった
加速試験	30℃/65%RH (暗所)		6 ヶ月	品質の変化を認めたが、3 ヶ月まで規格の範囲内であった
光安定性試験	キセノンランプ	ガラスシリンジ (プリストター包装品)	≥ 24000 Lux·h, ≥ 200 W·h/m ²	規格内であった
		ガラスシリンジ (紙箱包装品)	≥ 120 万 Lux·h, ≥ 200 W·h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量等

RH：相対湿度

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	<p>ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・注射前に未開封の状態です室温に戻すこと。 ・添付の専用フィルター付き採液針を用いてバイアルから注射液を採取すること。 ・投与には 30 ゲージの眼科用針を使用すること。 <p>(「VIII-11.適用上の注意」、「X III-2.その他の関連資料 ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 使用方法」の項参照)</p> <p>ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> ・注射前に未開封の状態です室温に戻すこと。 ・プリスター包装内は滅菌されているため、使用時まで開封しないこと。 ・シリンジキャップを取り外し、30 ゲージの眼科用針を装着して使用すること。 <p>(「VIII-11.適用上の注意」、「X III-2.その他の関連資料 ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL 投与準備の手順」の項参照)</p>
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	該当資料なし
IV-9. 溶出性	該当しない
IV-10. 容器・包装 (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2) 包装	<p>ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 1 バイアル (専用フィルター付き採液針 1 本添付)</p> <p>ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL 1 キット</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL バイアル：ガラス キャップ：アルミニウム、クロロブチルゴム</p> <p>ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL シリンジ：ガラス プランジャーストッパー：ブロモブチルゴム シリンジキャップ：ブロモブチルゴム (ゴム栓)、ポリプロピレン (タンパーエピデントシール)、ポリカーボネート (ルアーロック) プランジャーロッド：ポリプロピレン バックストップ：ポリプロピレン</p>
IV-11. 別途提供される資材類	該当しない
IV-12. その他	該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

4. 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症
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- 未熟児網膜症

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

4. 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症
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫

(解説)

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症>

国内臨床試験（1201 試験）及び主要な外国臨床試験（FVF2598g 試験、FVF2587g 試験、及び FVF3192g 試験）において、ラニビズマブの中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症に対する有効性及び安全性が確認されたことから、効能又は効果を「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」と設定した。CNV 病変サブタイプについて、FVF2598g 試験では minimally classic 型及び classic CNV を伴わない occult 型のサブタイプ、FVF2587g 試験では predominantly classic 型、FVF3192g 試験及び国内 1201 試験ではすべての CNV 病変サブタイプを対象とし、いずれにおいても有効性が確認されたことから、CNV 病変サブタイプに制限は設けなかった。

<網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫>

網膜静脈分岐閉塞症（BRVO）、又は網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした外国臨床試験（FVF4165g 試験、FVF4166g 試験）において、ラニビズマブ 0.3mg 又は 0.5mg を硝子体内投与することにより、治療開始後速やかに視力が改善し、その後も投与後 6 ヶ月まで緩徐に改善した。また、投与後 6 ヶ月以降の PRN 用法でも視力改善を投与後 12 ヶ月まで維持可能であった。日本人の BRVO 及び CRVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした E2301 試験でも、ラニビズマブ 0.5mg の硝子体内注射により、外国臨床試験と同様の視力改善効果が得られたことから、効能又は効果を「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」と設定した。

<病的近視における脈絡膜新生血管>

病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（F2301 試験）において、病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者に対するラニビズマブ 0.5mg の視力改善効果が確認されたことから、効能又は効果を「病的近視に伴う脈絡膜新生血管」と設定した。

<糖尿病黄斑浮腫>

糖尿病黄斑浮腫（DME）に伴う視力障害を有する患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（D2301 試験）の結果、世界的に標準治療となっているレーザー光凝固療法に比べて視機能的には臨床的に意味のある視力の改善が、形態学的には網膜浮腫の改善が認められ、日本を含むアジア 6 ヶ国・地域で実施した第Ⅲ相臨床試験（D2303 試験）の全患者及び日本人部分集団の両集団で、D2301 試験の全患者における結果と同様な結果が得られたことから、効能又は効果を「糖尿病黄斑浮腫」と設定した。

<未熟児網膜症> 【ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL のみ該当】

未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（H2301 試験）、及びその継続試験である H2301E1 試験の中間解析（H2301 試験の治療開始後 40 週）の結果、ROP を有する患者に対するラニビズマブの効果が確認されたことから、効能又は効果を「未熟児網膜症」と設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

5. 効能又は効果に関連する注意
〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。
- 〈未熟児網膜症〉
- 5.3 自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。 [17.1.11 参照]

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
- 5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- 〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉
- 5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

(解説)

- 5.1 効能又は効果となっている疾患・病態ごとに視力や網膜厚等の経過や予後が異なる。よって、本剤による治療を開始する際に、各疾患・病態による視力等の予後を考慮して本剤投与の要否を判断する旨を記述することにより、治療の必要ない患者に対して安易に本剤が投与されないことがないように注意喚起することとした。
- 5.2 本剤は、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者への投与が想定されるが、不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者では、すでに視機能の回復が見込めないことが多く、本剤による視力改善効果の期待が極めて低いため、ベネフィット／リスクの観点から、当該注意喚起を行った。
- 5.3 本剤による治療を開始しようとする時点で、患者の状態、病態を考慮して本剤投与の要否を判断することが重要である。眼科医の裁量で本剤投与の要否を適切に判断されるよう注意喚起することとした。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

6. 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症〉

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

〈未熟児網膜症〉

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

6. 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症〉

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

外国第Ⅰ相試験（FVF1770g 試験、FVF2425g 試験）及び外国第Ⅰ／Ⅱ相試験（FVF2128g 試験）の結果から、第Ⅲ相試験で検討する用法及び用量は0.3mg、0.5mgの月1回投与が選択された。外国第Ⅲ相試験（FVF2598g 試験、FVF2587g 試験）及び第Ⅲb 相比較対照試験（FVF3192g 試験）の結果、ラニビズマブ0.3mg及び0.5mgのいずれの用量でも投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアが改善し、2用量間の比較において0.5mg群で有効性が高いことが示された。安全性に差は認められなかったことから、推奨用量は0.5mgとされた。用法については、FVF2598g 試験、FVF2587g 試験、FVF3192g 試験で投与開始3ヵ月後までに最高矯正視力スコアの急速な改善が得られたことから、最初の3ヵ月間はラニビズマブを月1回硝子体内投与とし、その後は患者ごとに個別化した投与頻度とする用法とされた。国内1201試験でも外国主要臨床試験と類似の結果が確認されたことから、用量は0.5mg、用法は投与開始3ヵ月（導入期）に月1回、導入期終了後（維持期）は患者ごとに個別化した投与頻度とするよう設定された。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

BRVO患者及びCRVO患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（FVF4165g 試験及びFVF4166g 試験）において、最高矯正視力スコアに関する項目でラニビズマブ0.3mgと比べて0.5mgで有効性が高く、また、ラニビズマブ0.3mgと0.5mgで安全性に差は認められなかった。さらに、日本人患者を対象としたE2301試験でもラニビズマブ0.5mgの有効性と安全性が確認されたことから、用量は1回0.5mg（0.05mL）と設定した。投与間隔について、中心窩下CNVを伴うAMD患者を対象とした外国第Ⅰ相臨床試験（FVF2425g 試験）では、2週間ごと又は4週間ごとに1回硝子体内注射したときの視力及び網膜厚に対する有効性に相違が認められなかったことから、ラニビズマブの最短投与間隔は硝子体内注射による侵襲がより少ない1ヵ月とした。FVF4165g 試験及びFVF4166g 試験ともに、月1回投与期にラニビズマブ0.5mgを月1回投与した結果、視力改善効果が確認されていることから、RVOに伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者においても、最短投与間隔は1ヵ月とした。

<病的近視における脈絡膜新生血管>

病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者を対象とした F2301 試験の結果からラニビズマブ 0.5mg の視力改善効果が認められ、日本人部分集団でも全体と同様の結果が得られ、安全性プロファイルは他の適応症と大きな相違はないことが確認された。また、中心窩下 CNV を伴う AMD 患者、RVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした臨床試験の結果、及び日本を含む国内外で中心窩下 CNV を伴う AMD 患者でラニビズマブ 0.5mg が推奨用量として確立していたことに基づき、日本における推奨用量は、ラニビズマブとして 1 回 0.5mg (0.05mL) と設定した。投与間隔について、FVF2425g 試験以降の臨床試験は、ラニビズマブの最短投与間隔は 1 ヶ月以上で実施し、国内外ともにラニビズマブの最短投与間隔は 1 ヶ月で承認されていることから、病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者においても、ラニビズマブの最短投与間隔は 1 ヶ月とした。

<糖尿病黄斑浮腫>

DME に伴う視力障害を有する患者における D2303 試験及び D2301 試験でレーザー光凝固療法に比べてラニビズマブ 0.5mg の視力改善効果が再現よく認められ、D2303 試験の日本人患者集団でも一貫した結果が得られたことから、用量はラニビズマブとして 1 回 0.5mg (0.05mL) と設定した。投与間隔について、D2301 試験及び D2303 試験では、DME 患者において最大の治療効果がラニビズマブ 0.5mg の月 1 回投与によって得られたことに基づいて設定した。

<未熟児網膜症>【ルセンチス硝子体内注射液 10mg/mL のみ該当】

ROP の治療は、VEGF が過剰産生されている時期に VEGF を直接抑制し、活動性の ROP を抑制することが重要であるため、本剤の他の適応疾患と異なり、長期間にわたる継続的な投与は必要ないと考えられた。第Ⅲ相国際共同試験 (H2301 試験) では、ラニビズマブ 0.1mg 及び 0.2mg の 2 用量 (ラニビズマブ 10mg/mL 注射液をそれぞれ 10µL/眼及び 20µL/眼) を硝子体内注射した。有効性はラニビズマブ 0.2mg 群で最も高く、安全性について有害事象発現率に治療群間で差はみられなかった。H2301E1 試験の中間解析結果でも、安全性について眼の有害事象発現率は治療群間で差はみられなかった。以上より、ラニビズマブの ROP に対する用量は 1 回 0.2mg (0.02mL) とした。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫>

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。

(解説)

7.1 臨床試験では片眼を治療対象眼として選択して実施したため、本剤を両眼に投与した際のデータはなく、安全性及び有効性は確立していない。このため、両眼に本剤による治療対象となる効能又は効果の疾患・病態があり、かつ両眼を同時に治療する必要がある場合は、有益性と危険性を評価の上で両眼同時治療を開始することとした。また、両眼同時治療が必要と判断した場合であっても、初回治療については同日に両眼に本剤を投与することは避けて、まず片眼に投与して安全性を評価した上で対側眼には別日に本剤を投与することとした。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

7.2 維持期においては、1 ヶ月に 1 回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

(解説)

7.2 維持期においては視力を維持しつつ、本剤の安全性と硝子体内投与に伴う身体的・精神的負担を軽減するため、可能な限り少ない投与回数が望ましい。維持期に患者ごとに異なる適切な時期に投与の中断及び再開を判断するために、1 ヶ月に 1 回視力検査等が必要である。よって、小数視力検査表で測定距離を調節する測定方法により、ETDRS*視力検査表でほぼ 5 文字超に相当する視力低下を認めた場合だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等の結果及び患者の状態を総合的に考慮し、本剤投与の可否を判断することとした。

*ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 1 ヶ月に 1 回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。

7.4 投与開始後、視力が安定するまでは 1 ヶ月毎に投与することが望ましい。

7.5 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) 又は糖尿病黄斑浮腫 (DME) に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから 30 分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。

(解説)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

7.3 外国臨床試験 1^⑥の結果、患者ごとに異なる適切な時期に投与の中断及び再開を判断するためには患者ごとに月 1 回視力等を測定する必要性が確認された。よって、1 ヶ月毎に視力検査だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等の結果及び患者の状態を総合的に考慮し、本剤の投与の可否を判断することとした。

7.4 外国臨床試験 1^⑥の結果、ラニビズマブの投与中断後に投与を再開した被験者では、再開時に比べて再開 1 ヶ月後の視力に改善が認められた。このことより、視力が安定な状態となるまでは最大の治療効果が得られる月 1 回投与を継続し、その時点で投与を一旦中断して視力安定が続く限りは中断を継続し、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の悪化により視力が悪化した場合に投与を再開するという PRN (pro re nata、必要に応じて) 用法が最適であると判断した。なお、視力が安定した状態とは、月 1 回連続 3 回測定した視力が安定である状態が推奨される。

糖尿病黄斑浮腫

7.3 臨床試験 7^⑧の結果、患者ごとに異なる適切な時期に投与の中断及び再開を判断するためには患者ごとに月 1 回視力等を測定する必要性が確認された。よって、1 ヶ月毎に視力検査だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等の結果及び患者の状態を総合的に考慮し、本剤の投与の可否を判断することとした。

7.4 臨床試験 7^⑧の結果、ラニビズマブの投与中断後に投与を再開した被験者では、再開時に比べて再開 1 ヶ月後の視力に改善が認められた。このことより、視力が安定な状態となるまでは最大の治療効果が得られる月 1 回投与を継続し、その時点で投与を一旦中断して視力安定が続く限りは中断を継続し、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等によって形態学的に裏付けられる糖尿病黄斑浮腫の進行により視力が悪化した場合に投与を再開するという PRN 用法が最適であると判断した。なお、視力が安定した状態とは、月 1 回連続 3 回測定した視力が安定である状態が推奨される。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫

7.5 網膜静脈分枝閉塞症患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験 (FVF4165g 試験)、糖尿病黄斑浮腫を対象とした第Ⅲ相国際共同臨床試験 (D2301 試験及び D2303 試験) 及び本剤の Core Data Sheet の記載を基に、レーザー網膜光凝固術と本剤の硝子体内注射を同日、同じ眼に行う場合に推奨される最低限の実施間隔として設定した。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

- 7.6 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。
- 7.7 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。

（解説）

- 7.6 臨床試験^{9、10}の結果、本剤投与後に一旦疾患の活動性が消失すると、その後も疾患の活動性は再発せず、かつ視力も安定な患者が多いことが確認された。このことより、病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者では、定期的な疾患のモニタリングとして視力検査だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等の結果及び患者の状態を総合的に考慮し、本剤の投与の要否を判断することとした。

推奨する定期的な疾患モニタリング頻度*は、初回投与後 2 ヶ月間は 1 ヶ月毎、その後は初回投与 1 年後まで 3 ヶ月に 1 回以上で、疾患のモニタリングとして視力検査だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等を実施することを推奨している。なお、本剤の投与を一旦中断し再投与を開始した場合は、投与再開 1 ヶ月後に視力検査、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等を実施し、効果を評価することが望ましい。

*推奨する定期的な疾患モニタリング頻度：

推奨する疾患モニタリングの頻度について、臨床試験のデータを用いて検討した結果、初回投与 1 ヶ月後及び 2 ヶ月後に疾患活動性の有無を確認する必要があると考えられた。さらに、投与中断から再投与までの最短期間は、中断前の最後の投与から 3 ヶ月間（中断の 2 ヶ月後に投与間隔として 3 ヶ月で投与再開）と推定された。以上より、再投与の要否を適切に判断するための定期的な疾患モニタリング頻度として、初回投与後 2 ヶ月間は 1 ヶ月毎、その後は初回投与 1 年後まで 3 ヶ月に 1 回以上の頻度で視力だけでなく、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等を測定することを推奨している。なお、本剤の投与を一旦中断し再投与を開始した場合は、投与再開 1 ヶ月後に視力検査、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等を実施し、効果の評価をすることが望ましい。

- 7.7 臨床試験^{9、10}の結果、視力安定化の基準*に基づいて本剤 0.5mg を投与した群と比較して、疾患の活動性の基準**に基づいて本剤 0.5mg を投与した群では、視力改善は同程度であったのに対して、6 ヶ月間及び 12 ヶ月間の平均注射回数は 1 回少なかった。また、治療対象眼の有害事象は、視力安定化を基準に本剤 0.5mg を投与した群の方が多かった。以上より、病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者に対してベネフィット/リスクバランスが最適な用法は、疾患の活動性の有無に基づく PRN 用法であると判断した。

*視力が「視力安定化の基準」に該当した場合に治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月 1 回の注射を再開し、視力安定化の基準に再度該当するまで月 1 回の注射を継続した。

〈視力安定化の基準〉

連続する過去 2 回の月 1 回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

**「疾患の活動性の基準」に該当しない場合は治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に該当した場合は治療を再開し該当しなくなるまで治療を継続した。

〈疾患の活動性の基準〉

光干渉断層撮影法又はフルオレセイン蛍光眼底造影法による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。

【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

〈未熟児網膜症〉

- 7.8 本剤投与により治療反応が得られた後に、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合は、本剤の再投与を検討すること。[17.1.11 参照]
- 7.9 本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮すること。[17.1.11 参照]

(解説)

- 7.8 未熟児網膜症 (ROP) の治療は、VEGF が過剰産生されている時期に VEGF を直接抑制し、疾患活動性を抑制することが重要である。本剤の投与後は眼底検査等を定期的実施して本剤の有効性を総合的に評価し、疾患活動性の増加を示唆する所見が認められた場合には追加投与の必要性について検討するよう注意喚起することとした。なお、国際共同試験^{11、12)}では、追加治療を行う場合は本剤投与から 28 日目以降に行うこととしており、いずれの治療群もラニズマブの投与間隔は 28 日を超えていた (29 日～128 日)。初回投与から 40 週までの ROP 再発率はラニズマブ 0.2mg 群で 26.0% (13/50 例) であった。ラニズマブ 0.2mg で再治療した被験者の集団の安全性プロファイルは、全体集団 (再治療の有り及び無し) の集団の合計) と違いはなく、投与間隔を 1 ヶ月以上あけることとした。
- 7.9 本剤の初回投与後は眼底検査等を定期的実施して本剤の有効性を総合的に評価し、早期に治療反応が得られない場合には他の治療への切替えを考慮することを注意喚起することとした。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した臨床試験のうち、インタビューフォームに引用した試験を下表に示す。
 なお、ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL の開発において、新たに臨床試験は実施していない。

◎：評価資料、○：参考資料

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

試験区分	試験番号	対象： 例数（日本人）	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国内 第 I/II 相	1201 ^{13, 14)}	predominantly classic 型、minimally classic 型又は classic 脈絡膜新生血管(CNV)を伴わない occult 型の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症(AMD)患者 76 例 単回投与期： 0.3mg 群 6 例、0.5mg 群 6 例 反復投与期： 0.3mg 群 35 例、0.5mg 群 41 例	ランダム化、非遮蔽、無対照、単回及び反復投与	安全性 有効性 PK	単回投与期、 反復投与期：12 カ月	◎
外国 第 I 相	FVF2425g ¹⁵⁾	中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 32 例 0.3~1.0 mg 漸増 7 回投与群 11 例 0.3~2.0 mg 漸増 9 回投与群 10 例 0.3~2.0 mg 漸増 5 回投与群 11 例	漸増反復投与による安全性、及び薬物動態評価	安全性 忍容性 PK	16 週間	◎
外国 第 III 相	FVF2598g ^{16 ~18)}	minimally classic 型又は classic CNV を伴わない occult 型の中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 716 例 0.3mg 群 238 例 0.5mg 群 240 例 シヤム群 238 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム対照、並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	24 カ月	◎
外国 第 III 相	FVF2587g ^{19 ~22)}	predominantly classic 型の中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 423 例 0.3mg 群 140 例 0.5mg 群 250 例 PDT 群 143 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフイン光線力学的療法併用、並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	24 カ月	◎
外国 第 III b 相	FVF3192g ^{23, 24)}	中心窩下 CNV(classic 型の有無を問わない)を伴う AMD 患者 184 例 0.3mg 群 60 例 0.5mg 群 61 例 シヤム群 63 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム対照、並行群間比較	有効性 安全性 忍容性	12 カ月	◎

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

試験区分	試験番号	対象 ^{a)} ： 例数（日本人）	試験デザイン	目的	投与	資料区分
外国 第Ⅲ相	FVF4165g ¹ ~ ³⁾	網膜静脈分枝閉塞症(BRVO)に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 397 例 0.3mg 群 134 例 0.5mg 群 131 例 シヤム群 132 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射対照	有効性 安全性 PK	月 1 回投与 期：6 ヶ月 PRN ^{*1} 投与期：6 ヶ月	◎
外国 第Ⅲ相	FVF4166g ⁴ ~ ⁶⁾	網膜中心静脈閉塞症(CRVO)に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 392 例 0.3mg 群 132 例 0.5mg 群 130 例 シヤム群 130 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射対照	有効性 安全性 PK	月 1 回投与 期：6 ヶ月 PRN ^{*1} 投与期：6 ヶ月	◎
国内 第Ⅲ相	E2301 ²⁵⁾	BRVO または CRVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 31 例	多施設共同、非遮蔽、無対照	有効性 安全性	治療期：2 ヶ月 追跡調査期：1 ヶ月	◎

※1：PRN; pro re nata、必要に応じて

病的近視における脈絡膜新生血管

試験区分	試験番号	対象 ^{a)} ： 例数（日本人）	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国際共同 第Ⅲ相	F2301 ^{9、10)}	病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者 276 例(50 例) ラミニズマブ I 群 105 例(21 例) ラミニズマブ II 群 116 例(20 例) ベルテポルフィン群 55 例(9 例)	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフィン光線力学的療法対照	有効性 安全性	12 ヶ月	◎

糖尿病黄斑浮腫

試験区分	試験番号	対象 ^{a)} ： 例数（日本人）	試験デザイン	目的	投与	資料区分
外国 第Ⅲ相	D2301 ⁷⁾	糖尿病黄斑浮腫(DME)による視力障害を有する患者 343 例 0.5mg 群 115 例 0.5mg+レーザー群 118 例 レーザー群 110 例	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、並行群間比較	有効性 安全性	12 ヶ月	◎
国際共同 第Ⅲ相	D2303 ^{8、26)}	DME による視力障害を有する患者 390 例(151 例) 0.5mg 群 133 例(51 例) 0.5mg+レーザー群 129 例(50 例) レーザー群 128 例(50 例)	ランダム化、二重遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、並行群間比較	有効性 安全性	12 ヶ月	◎
外国 第Ⅲb 相	D2301E1 ²⁷⁾	D2301 試験を完了した DME による視力障害を有する患者 240 例	多施設共同、非対照、非遮蔽、継続試験	有効性 安全性	24 ヶ月 (D2301 試験を含めて 36 ヶ月)	○

a)最大の解析対象集団(D2301E1 試験は安全性解析対象集団)

未熟児網膜症【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

試験区分	試験番号	対象： 例数（日本人）	試験デザイン	目的	投与	資料区分
国際共同 第Ⅲ相	H2301 ^{11, 12)}	ROP 患者 225 例(29 例) 0.2mg 群 74 例(9 例) 0.1mg 群 77 例(9 例) レーザー群 74 例(11 例)	多施設共同、ランダム化、非遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、並行群間比較	有効性 安全性	投与期間： 1 日* 観察期間： 24 週間 *H2301 試験の治験治療開始から 24 週後の来院までは片眼最大 3 回まで投与可能。	◎
国際共同 第Ⅲ相	H2301E1 ²⁸⁾	H2301 試験を完了した ROP 患者 144 例 0.2mg 群 50 例 0.1mg 群 51 例 レーザー群 43 例	多施設共同、ランダム化、非遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、並行群間比較	有効性 安全性	投与期間： —* 観察期間： 4.5 年間(5 歳まで) *H2301 試験の治験治療開始から 40 週後の来院までは投与可能。	◎

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」「病的近視における脈絡膜新生血管」「糖尿病黄斑浮腫」「未熟児網膜症（ルセンティス硝子体内注射液のみ）」、用法及び用量は中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫の場合、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」、未熟児網膜症（ルセンティス硝子体内注射液のみ）の場合、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

(2) 臨床薬理試験

外国で実施した FVF2425g 試験では、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者 32 例を対象に、0.3mg を開始用量とし、同じ被験者に 2 週間毎又は 4 週間毎に漸増しながら、最高で 2.0mg までの用量を反復硝子体内投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した結果、2.0mg までの全ての用量で眼及び眼以外の有害事象などから良好な忍容性が認められた¹⁵⁾。

注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05mL）を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症患者、網膜静脈分枝閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者、病的近視における CNV による視力障害を有する患者、糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者、並びに未熟児網膜症について、国内及び外国ともに探索的な用法・用量設定試験は実施しなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

① シヤム注射*を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 試験、MARINA 試験) ^{16~18)}

目的	ベースラインから投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアの減少が 15 文字未満の患者の割合を指標としてラニビズマブ月 1 回、硝子体内注射の視力悪化の抑制効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射*対照比較試験
対象	minimally classic 型又は occult 型の中心窩下脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う加齢黄斑変性症の患者 716 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none">・一次又は再発中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症を有する 50 歳以上の患者・最高矯正視力スコア (ETDRS 視力検査表を用い測定開始距離 2m で測定、以下同様) が近似スネレン等価視力で 20/40~20/320
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">・治療対象眼にバルテポルフィンを用いる光線力学的療法、中心窩レーザー光凝固、硝子体切除術の治療歴がある患者・試験前 1 ヶ月以内に治療対象眼にレーザー光凝固 (傍中心窩又は中心窩外) の治療歴がある患者
主要評価項目	投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満であった患者の割合 (LOCF**法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none">・投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満であった患者の割合 (LOCF**法で補填)・投与開始 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後までの各評価時点の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
試験方法	ラニビズマブ硝子体内注射 (0.3mg 又は 0.5mg) 又はシヤム注射を月 1 回、23 ヶ月間、計 24 回実施した。 なお、シヤム注射群で 2 年目の投与を継続中の被験者は、試験完了の約 3 ヶ月前から残りの投与期間中、ラニビズマブ 0.5mg へのクロスオーバーを可とした。
解析方法	<p><u>解析対象集団</u> ランダム化されたすべての患者を有効性の解析対象とした。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。また、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬を 1 回以上投与した患者を安全性解析対象 (SAF) とした。</p> <p>[主要評価項目] 主要評価項目は、ベースラインの CNV 病変サブタイプ及び最高矯正視力スコアで層別化した Cochran の χ^2 検定を用いて、群間比較した。検定は、中間解析のための調整を行い、全体の有意水準 0.0497 で実施した。また、Hochberg-Bonferroni の多重比較法を用いて、投与群間の 2 つの対比較による多重性を調整した。シヤム群との比較の p 値が、ラニビズマブ各用量群ともに 0.0497 以下の場合に、ラニビズマブ群とシヤム群との差は両群とも有意とみなした。一方のラニビズマブ群とシヤム群との比較の p 値が 0.0497 を超えた場合は、もう一方の p 値が 0.0497/2(0.02485)以下の場合にのみ、もう一方のラニビズマブ群とシヤム群との差を統計学的に有意とみなした。</p> <p>[副次評価項目] 投与 12 ヶ月又は 24 ヶ月後までの最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量を評価時点ごとに要約した。また、投与 12 ヶ月又は 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量を、ベースラインの CNV 病変サブタイプ及び最高矯正視力スコアで層別化した ANOVA モデルを用いた t 検定で、ラニビズマブ群とシヤム群を比較した。</p>

結果

有効性

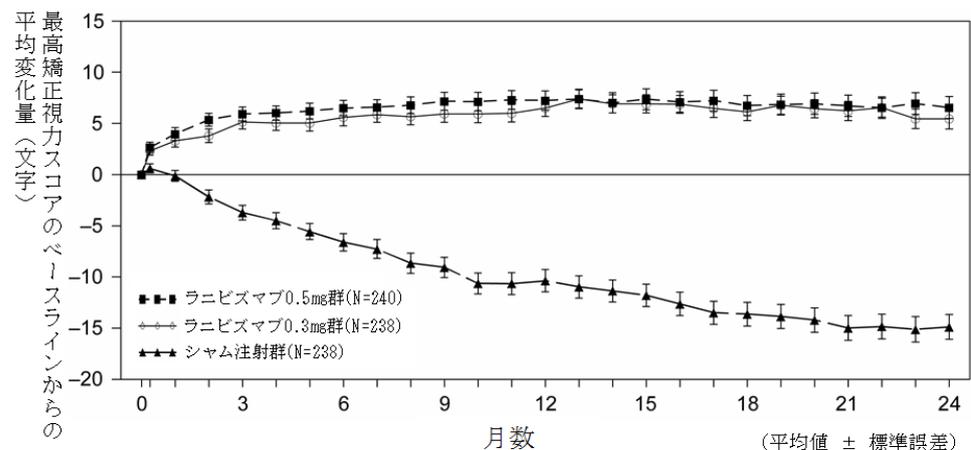
主要評価項目

- 投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、シャム注射群 62.2% (148/238 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 94.5% (225/238 例)、0.5mg 群 94.6% (227/240 例) であり、ラニビズマブ各投与群でシャム注射群と比較して有意に大きかった (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシャム注射群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。

主な副次評価項目

- 投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、シャム注射群 52.9% (126/238 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 92.0% (219/238 例)、0.5mg 群 90.0% (216/240 例) であり、ラニビズマブ各投与群でシャム注射群と比較して有意に大きかった (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシャム注射群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。
- 投与開始 12 ヶ月後までの最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、シャム注射群で 10.5 ± 16.6 文字 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 減少したのに対し、ラニビズマブ 0.3mg 群では 6.5 ± 12.7 文字の増加、0.5mg 群では 7.2 ± 14.4 文字 (95%信頼区間 5.4~9.1 文字) の増加であり、ラニビズマブ各投与群でシャム注射群と比較し有意に視力が改善した (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシャム群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、ANOVA)。
- 投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、シャム注射群で 14.9 ± 18.7 文字減少したのに対し、ラニビズマブ 0.3mg 群では 5.4 ± 15.2 文字の増加、0.5mg 群では 6.6 ± 16.5 文字 (95%信頼区間 4.5~8.7 文字) の増加であり、ラニビズマブ各投与群でシャム注射群と比較して有意に視力が改善した (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシャム群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、ANOVA)。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



安全性

副作用

- 24 ヶ月間での治療対象眼における副作用発現率は、シャム注射群 11.9% (28/236 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 22.7% (54/238 例)、0.5mg 群 21.8% (52/239 例) であり、ラニビズマブ 0.5mg 群における主な副作用は、硝子体炎 6.3% (15/239 例)、眼圧上昇 5.4% (13/239 例)、虹彩炎 5.0% (12/239 例) 及び硝子体浮遊物 5.0% (12/239 例) であった。
- 眼以外における副作用発現率は、シャム注射群 0.4% (1/236 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 0.8% (2/238 例)、0.5mg 群 1.3% (3/239 例) であった。

* シャム注射：硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

** LOCF : Last observation carried forward

注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

② ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験
(FVF2587g 試験、ANCHOR 試験)^{19~22)}

目的	ベースラインから投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアの減少が 15 文字未満の患者の割合を指標として、ラニビズマブ月 1 回、硝子体内注射した場合の視力悪化の抑制効果を、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (vPDT) と比較する。vPDT に対するラニビズマブの非劣性を評価し、非劣性が確認された場合にラニビズマブの vPDT に対する優越性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、vPDT 対照比較試験
対象	predominantly classic 型の中心窩下脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う加齢黄斑変性症の患者 423 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ predominantly classic 型の一次又は再発中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症を有する 50 歳以上の患者 ・ 最高矯正視力スコア (ETDRS 視力検査表を用い測定開始距離 2m で測定、以下同様) が近似スネレン等価視力で 20/40~20/320
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療対象眼に vPDT、中心窩レーザー光凝固、硝子体切除術の治療歴がある患者 ・ 試験前 1 ヶ月以内に治療対象眼にレーザー光凝固 (傍中心窩又は中心窩外) の治療歴がある患者
主要評価項目	投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満であった患者の割合 (LOCF*法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満であった患者の割合 (LOCF*法で補填) ・ 投与開始 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後までの各評価時点の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF*法で補填)
試験方法	ラニビズマブ硝子体内注射 (0.3mg 又は 0.5mg) 又はシヤム注射を月 1 回、23 ヶ月間、計 24 回実施した。 vPDT 及びシヤム vPDT**は試験開始時に実施し、それ以降はフルオレセイン蛍光眼底造影像を評価した結果に基づき、必要に応じて 3 ヶ月毎に実施した。
解析方法	<p>解析対象集団 ランダム化されたすべての患者を有効性の解析対象とした。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。また、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬を 1 回以上投与した患者を SAF とした。</p> <p>[主要評価項目] vPDT 群に対するラニビズマブ各投与群の非劣性の検定には、片側検定 (又は片側信頼区間) と非劣性限界を用いた。ベースラインの最高矯正視力スコアを層別因子として Cochran-Mantel-Haenszel 型の重みを用いて層を調整し、比較する 2 つの投与群の差の重みづけ平均値に対して正規近似による片側検定を行った。正規近似による検定では、差の重みづけ平均値に対して Blackwelder の方法を適用した。ラニビズマブ群のいずれか又は両方と vPDT 群の非劣性が示された場合には、ラニビズマブ各投与群と vPDT 群の群間差をベースラインの最高矯正視力スコアで層別化した Cochran の χ^2 検定を用いて検定した。検定は、中間解析のための調整を行い、全体の有意水準 0.0496 又は 0.0246 で実施した。ラニビズマブ各投与群と対照群の非劣性検定及び群間差検定では、Hochberg-Bonferroni の多重比較法を用いて各投与群間の 2 つの対比較による多重性を調整した。</p> <p>[副次評価項目] 測定開始距離 2m 及び 4m で測定した最高矯正視力スコアのベースラインから投与 12 ヶ月後の減少が 15 文字未満の患者の割合を、ベースラインの最高矯正視力スコアで層別化した Cochran の χ^2 検定を用いて解析した。層別化したベースラインの最高矯正視力スコアを因子とする分散分析モデルを用いた t 検定で、ベースラインから投与 12 ヶ月後/24 ヶ月後の各評価時点の最高矯正視力スコアの平均変化量を群間比較した。</p>

結果

有効性

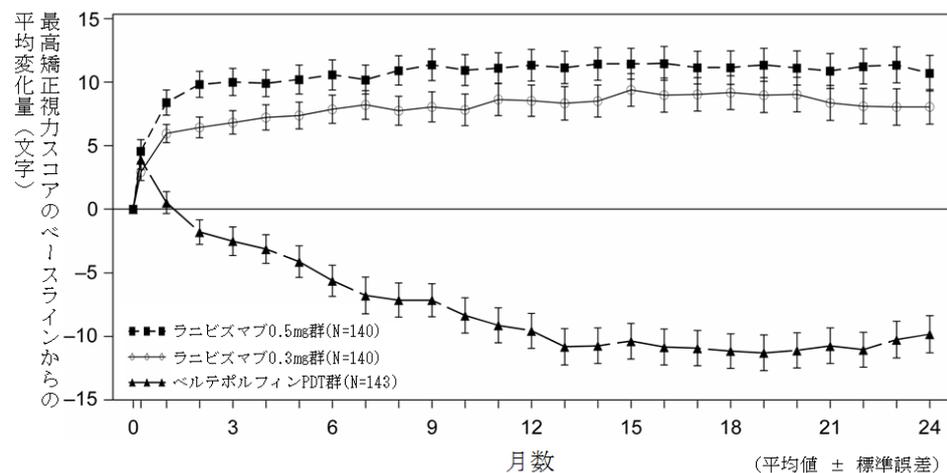
主要評価項目

- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、vPDT 群 64.3% (92/143 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 94.3% (132/140 例)、0.5mg 群 96.4% (134/139 例) であった。ラニビズマブ各投与群の vPDT 群との差に関する片側信頼区間 ($\alpha=0.0246$) の下限値は、事前に定めた非劣性限界値 -7.0%を大きく上回っており、ラニビズマブ各投与群の vPDT 群に対する非劣性が示された (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれと vPDT 群の比較、いずれも $p<0.0001$ 、正規近似による片側検定)。さらに、ラニビズマブ各投与群と vPDT 群の群間比較の結果でも有意差が認められた (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれと vPDT 群の比較、いずれも $p<0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。

主な副次評価項目

- ・投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、vPDT 群が 65.7% (94/143 例) であったのに対し、ラニビズマブ 0.3mg 群が 90.0% (126/140 例)、0.5mg 群が 89.9% (125/139 例) と大きく、ラニビズマブ各投与群と vPDT 群の群間比較で有意差が認められた (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれと vPDT 群の比較、いずれも $p<0.0001$ 、Cochran χ^2 検定)。
- ・投与開始 12 ヶ月後までの最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 8.5 ± 14.6 文字 (平均値 \pm 標準偏差、95%信頼区間 6.1~11.0 文字、以下同様) の増加、0.5mg 群では 11.3 ± 14.6 (8.9~13.8 文字) 文字の増加であった。一方、vPDT 群の最高矯正視力スコアは投与開始 12 ヶ月後にベースラインから 9.5 ± 16.4 文字 (-12.3~-6.8 文字) 減少した。
- ・投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、vPDT 群で 9.8 ± 17.6 文字 (-12.7~-6.9 文字) の減少に対し、ラニビズマブ 0.3mg 群では 8.1 ± 16.2 文字の増加、0.5mg 群では 10.7 ± 16.5 文字 (7.9~13.5 文字) の増加であった。ラニビズマブ各投与群で vPDT 群と比較し有意に視力が改善した (ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれと vPDT 群の比較、いずれも $p<0.0001$ 、ANOVA)。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
[ランダム化集団 (LOCF*法で補填)]



安全性

副作用

- ・24 ヶ月間での治療対象眼における副作用発現率は、vPDT 群 8.4% (12/143 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 18.2% (25/137 例)、0.5mg 群 13.6% (19/140 例) であり、ラニビズマブ 0.5mg における主な副作用は、虹彩炎 5.0% (7/140 例) 及び眼圧上昇 5.0% (7/140 例) であった。
- ・眼以外における副作用として、vPDT 群で心筋梗塞が、ラニビズマブ 0.3 mg 群で虚血性脳卒中が、それぞれ 1 例の被験者に認められた。
- ・ラニビズマブ投与群で比較的好くみられた (いずれかの群での発現率が 3%以上) 治療対象眼における副作用は、眼圧上昇、硝子体炎、及び虹彩炎であった。

	<p>* LOCF : Last observation carried forward</p> <p>** シヤム vPDT : 生理食塩水を静注する以外は、vPDT と同じ処置を行うこと。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。</p> </div>
--	--

③ シヤム注射*を対照とした第Ⅲb 相比較試験 (FVF3192g 試験、PIER 試験) ^{23, 24)}

目的	ベースラインから投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量を指標として、ラニビズマブを月 1 回×3 回、その後 3 ヶ月に 1 回硝子体内注射し、ラニビズマブの視力悪化の抑制効果を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射*対照比較試験
対象	中心窩下脈絡膜新生血管 (CNV) (classic 型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症の患者 184 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一次又は再発中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症 (classic CNV の有無を問わない) を有する 50 歳以上の患者 ・ 最高矯正視力スコア (ETDRS 視力検査表を用い測定開始距離 4m で測定、以下同様) が近似スネレン等価視力で 20/40~20/320
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療対象眼にバルテポルフィン光線力学的療法、中心窩レーザー光凝固の治療歴がある患者 ・ 試験前 1 ヶ月以内に治療対象眼にレーザー光凝固 (傍中心窩又は中心窩外) の治療歴がある患者
主要評価項目	最高矯正視力スコアの投与開始 12 ヶ月後のベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合 (LOCF**法で補填) ・ 投与開始 12 ヶ月後までの各評価時点の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
試験方法	ラニビズマブ硝子体内注射 (0.3mg 又は 0.5mg) 又はシヤム注射を月 1 回連続 3 回、その後は 3 ヶ月毎に実施した。
解析方法	<p>解析対象集団</p> <p>ランダム化されたすべての患者を有効性の解析対象とした。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。また、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬を 1 回以上投与した患者を SAF とした。</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>ラニビズマブ各投与群とシヤム群の比較にはベースラインの CNV 病変サブタイプ及び最高矯正視力スコア (54 文字以下、55 文字以上) で層別化した ANOVA モデルから t 検定を用いた。全体の有意水準を 0.05 に維持するため、Hochberg-Bonferroni の多重比較法を用いて、ラニビズマブの 2 群とシヤム群の比較を調整した。両比較の p 値が 0.05 以下の場合に、両ラニビズマブ群とシヤム群との差を有意とみなした。一方のラニビズマブ群とシヤム群との比較に関する p 値が 0.05 を超える場合は、もう一方のラニビズマブ群とシヤム群との比較に関する p 値が 0.025 以下の場合のみ本ラニビズマブ群とシヤム群の差を有意とみなした。</p> <p>[副次評価項目]</p> <p>ベースラインの CNV 病変サブタイプ及びベースラインの視力で層別化した Cochran の χ^2 検定を用いて、ラニビズマブ各投与群とシヤム群で比較した。</p>

結果

有効性

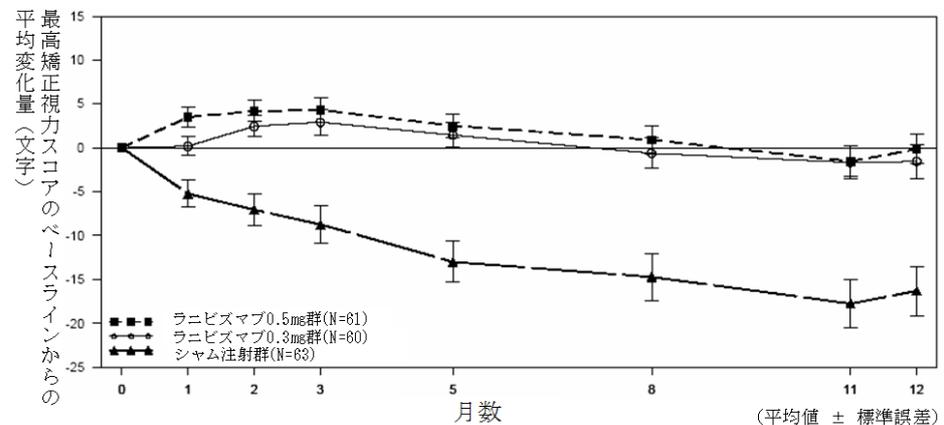
主要評価項目

- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、シヤム注射群で 16.3±22.3 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-21.9~-10.7 文字、以下同様）減少したのに対し、ラニビズマブ 0.3mg 群では 1.6±15.1 文字（-5.4~2.3 文字）の減少、0.5mg 群では 0.2±13.1 文字（-3.5~3.2 文字）の減少であり、ラニビズマブ各投与群ではシヤム群と比較して有意に視力の悪化が抑制された（ラニビズマブ 0.3mg 群とシヤム注射群の比較 p=0.0001、0.5mg 群とシヤム注射群の比較 p<0.0001、いずれも ANOVA）。

主な副次評価項目

- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の患者の割合は、シヤム群 49.2%（31/63 例）、ラニビズマブ 0.3mg 群 83.3%（50/60 例）、0.5mg 群 90.2%（55/61 例）であり、ラニビズマブ各投与群でシヤム群と比較して有意に高率であった（ラニビズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシヤム群の比較、いずれも p<0.0001、Cochran χ^2 検定）。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



安全性

副作用

- ・12 ヶ月間で治療対象眼に発現した副作用の発現率は、シヤム注射群で 4.8%（3/62 例）、ラニビズマブ 0.3mg 群で 3.4%（2/59 例）、0.5mg 群で 9.8%（6/61 例）であり、ラニビズマブ 0.5mg 群における主な副作用は、眼圧上昇 3.3%（2/61 例）であった。
- ・眼以外の副作用はラニビズマブ 0.5mg 群で 1 例に認められた拡張期血圧上昇のみであった。

* シヤム注射：硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

** LOCF : Last observation carried forward

注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

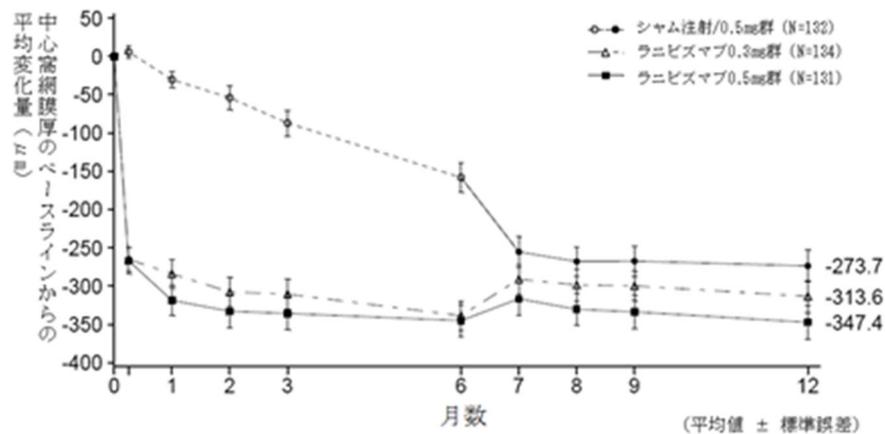
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

① シヤム注射*を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g 試験、BRAVO 試験) ^{1~3)}

目的	網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象に、投与開始 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量を主要評価変数として、6 ヶ月間の月 1 回投与期 (観察期間は Day 0~Month 6、治験薬投与は Day 0~Month 5) にラニビズマブを月 1 回硝子体内注射したときの有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射対照比較試験
対象	BRVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 397 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 ヶ月以内に BRVO と診断された患者 ・ BRVO に伴う黄斑浮腫が中心窩に及んでいる患者 ・ ETDRS 視力検査表を用いて測定開始距離 4m で測定した治療対象眼の最高矯正視力が 20/40~20/400 (近似スネレン等価視力) ・ 光干渉断層撮影法を用いて測定した中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚) の平均が 250µm 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 ヶ月以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴がある患者 ・ 3 ヶ月以内に治療対象眼に抗 VEGF 薬による治療歴がある患者
主要評価項目	投与開始 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) ・ 投与開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 (LOCF**法で補填) ・ 投与開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後における中心窩網膜厚 (中心窩の中心点の網膜厚) のベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
試験方法	<p>6 ヶ月間の月 1 回投与期には、ラニビズマブ硝子体内注射 (0.3mg 又は 0.5mg) 又はシヤム注射を投与開始時から投与開始 5 ヶ月後まで月 1 回、連続 6 回投与した。投与開始 6 ヶ月後以降は下記の再投与基準に従い、必要に応じて硝子体内注射した。なお、月 1 回投与期にラニビズマブ 0.3mg 群又はラニビズマブ 0.5mg 群にランダム化された被験者は、投与開始 6 ヶ月後以降も同量のラニビズマブを投与した。月 1 回投与期にシヤム注射群にランダム化された被験者は、投与開始 6 ヶ月後以降はラニビズマブ 0.5mg をラニビズマブ投与群と同様に再投与基準に従い硝子体内注射した (シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群)。</p> <p>なお、いずれの治療群も下記のレスキュー治療基準に基づいて、レスキューレーザー光凝固療法が必要と判断された場合には、投与開始 3~5 ヶ月後のうち 1 回、投与開始 9~11 ヶ月後のうち 1 回実施できることとした。</p> <p><ラニビズマブ再投与基準> 以下の 1 又は 2 のいずれかに該当した場合、ラニビズマブを硝子体内注射する。 1. ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が 20/40 以下 (近似スネレン等価視力) 2. OCT (光干渉断層撮影法) で中心領域網膜厚の平均が 250µm 以上</p> <p><レスキュー治療基準> 以下の 1 及び 2 の両方に該当した場合、レスキューレーザーを実施した。 1. ETDRS 視力検査表で測定した最高矯正視力が 20/40 (近似スネレン等価視力) 以下、又は中心領域網膜厚の平均値が 250µm 以上 2. 3 ヶ月前の来院時と比べて最高矯正視力スコアの増加が 5 文字未満、又は中心領域網膜厚の平均値の減少が 50µm 未満</p>

<p>解析方法</p>	<p>解析対象集団 ランダム化されたすべての患者を有効性の解析対象とした。また、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬を1回以上投与した患者を SAF とした。欠測値が生じた場合には、LOCF 法を適用し、欠測値を欠測直前の実測値で補填した。</p> <p>[主要評価項目] 投与 6 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、治療群及びベースラインにおける最高矯正視力スコアのカテゴリー（34 文字以下、35 文字以上 54 文字以下、55 文字以上）を要因とした分散分析モデルを用いて算出し、その他の共変量による補正は行わなかった。 全体の α 水準を 0.05 に制御するため、Hochberg-Bonferroni の多重比較手順を用いてシャム群に対するラニビズマブ各用量群の優越性を検証した。ラニビズマブ 0.3mg 群及びラニビズマブ 0.5mg 群の p 値がいずれも 0.05 以下であった場合、シャム群とラニビズマブ各用量群の対比較を統計学的に有意とした。また、一方のラニビズマブ群の p 値が 0.05 を超えた場合、他方のラニビズマブ群の p 値が $0.05 \times 2 = 0.025$ 以下であった場合のみ、シャム群と当該ラニビズマブ群の対比較を統計学的に有意とした。</p>																																																								
<p>結果</p>	<p>有効性 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 6 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 18.3 ± 13.2 文字（平均値 \pm 標準偏差、95%信頼区間 16.0~20.6 文字、以下同様）の増加（シャム注射群と比較して $p < 0.0001$、分散分析）、ラニビズマブ 0.3mg 群で 16.6 ± 11.0 文字（14.7~18.5 文字）の増加（シャム注射群と比較して $p < 0.0001$、分散分析）、シャム注射群で 7.3 ± 13.0 文字（5.1~9.5 文字）の増加であった。 <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 12 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 18.3 ± 14.6 文字の増加、ラニビズマブ 0.3mg 群で 16.4 ± 11.6 文字の増加、シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群で、12.1 ± 14.4 文字の増加であった。 <p style="text-align: center;">最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]</p> <table border="1"> <caption>最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ランダム化集団)</caption> <thead> <tr> <th>月数</th> <th>ラニビズマブ 0.5mg 群 (N=131)</th> <th>ラニビズマブ 0.3mg 群 (N=134)</th> <th>シャム注射/0.5mg 群 (N=132)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>~12</td><td>~10</td><td>~3</td></tr> <tr><td>2</td><td>~14</td><td>~13</td><td>~4</td></tr> <tr><td>3</td><td>~16</td><td>~14</td><td>~5</td></tr> <tr><td>4</td><td>~17</td><td>~15</td><td>~6</td></tr> <tr><td>5</td><td>~17</td><td>~16</td><td>~7</td></tr> <tr><td>6</td><td>~18</td><td>~17</td><td>~7</td></tr> <tr><td>7</td><td>~17</td><td>~16</td><td>~10</td></tr> <tr><td>8</td><td>~17</td><td>~16</td><td>~11</td></tr> <tr><td>9</td><td>~18</td><td>~17</td><td>~12</td></tr> <tr><td>10</td><td>~18</td><td>~17</td><td>~12</td></tr> <tr><td>11</td><td>~17</td><td>~16</td><td>~12</td></tr> <tr><td>12</td><td>18.3</td><td>16.4</td><td>12.1</td></tr> </tbody> </table> <p>(平均値 \pm 標準誤差)</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 6 カ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合は、ラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.3mg 群、シャム注射群でそれぞれ 61.1% (80/131 例)、55.2% (74/134 例)、28.8% (38/132 例) であった。 投与開始 12 カ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合は、ラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.3mg 群、シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群でそれぞれ 60.3% (79/131 例)、56.0% (75/134 例)、43.9% (58/132 例) であった。 投与開始 6 カ月後における中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で $345.2\mu\text{m}$ の減少、ラニビズマブ 0.3mg 群で $337.3\mu\text{m}$ の減少、シャム注射群で $157.7\mu\text{m}$ の減少であった。 投与開始 12 カ月後における中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で $347.4\mu\text{m}$ の減少、ラニビズマブ 0.3mg 群で $313.6\mu\text{m}$ の減少、シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群で $273.7\mu\text{m}$ の減少であった。 	月数	ラニビズマブ 0.5mg 群 (N=131)	ラニビズマブ 0.3mg 群 (N=134)	シャム注射/0.5mg 群 (N=132)	0	0	0	0	1	~12	~10	~3	2	~14	~13	~4	3	~16	~14	~5	4	~17	~15	~6	5	~17	~16	~7	6	~18	~17	~7	7	~17	~16	~10	8	~17	~16	~11	9	~18	~17	~12	10	~18	~17	~12	11	~17	~16	~12	12	18.3	16.4	12.1
月数	ラニビズマブ 0.5mg 群 (N=131)	ラニビズマブ 0.3mg 群 (N=134)	シャム注射/0.5mg 群 (N=132)																																																						
0	0	0	0																																																						
1	~12	~10	~3																																																						
2	~14	~13	~4																																																						
3	~16	~14	~5																																																						
4	~17	~15	~6																																																						
5	~17	~16	~7																																																						
6	~18	~17	~7																																																						
7	~17	~16	~10																																																						
8	~17	~16	~11																																																						
9	~18	~17	~12																																																						
10	~18	~17	~12																																																						
11	~17	~16	~12																																																						
12	18.3	16.4	12.1																																																						

中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



安全性

ラニビズマブの曝露状況

・ラニビズマブ 0.3mg 群及びラニビズマブ 0.5mg 群の全投与期 (12 ヶ月間) における注射回数の平均値はそれぞれ 8.5±2.4 回 (平均値±標準偏差、最少 1 回～最多 12 回)、8.4±2.4 回 (最少 1 回～最多 12 回) であった。シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で投与開始 6 ヶ月後以降にラニビズマブ 0.5mg の注射を受けた患者における注射回数の平均値は 4.1±1.7 回 (最少 1 回～最多 6 回) であった。また、いずれの治療群でも投与開始 3 ヶ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。

副作用

・治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 37.7% (49 例/130 例) であり、主な副作用は、結膜出血、24.6% (32 例/130 例) 及び眼痛 13.8% (18 例/130 例) であった

* シヤム注射：硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

** LOCF : Last observation carried forward

注) 本剤の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」である。

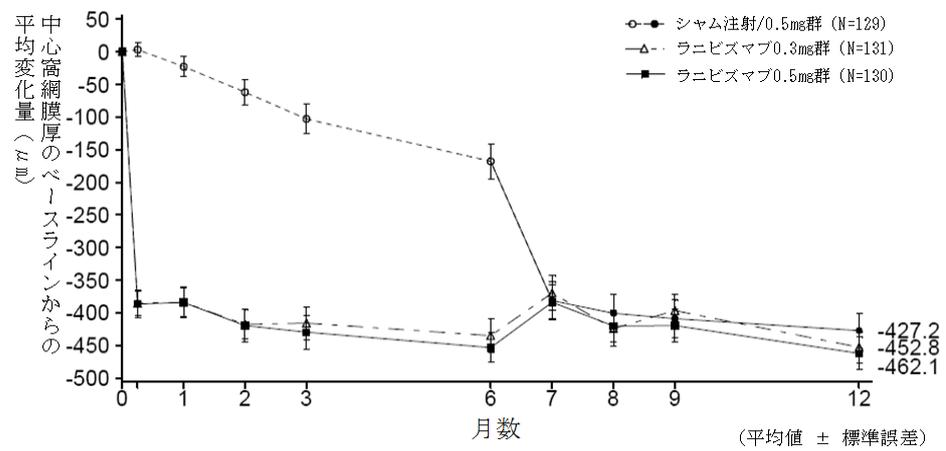
② シヤム注射*を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g 試験、CRUISE 試験) ^{4~6)}

目的	網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象に、投与 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量を主要評価変数として、6 ヶ月間の月 1 回投与期 (観察期間は Day 0~Month 6、治験薬投与は Day 0~Month 5) にラニビズマブを月 1 回硝子体内注射したときの有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シヤム注射対照比較試験
対象	CRVO に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 392 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 12 ヶ月以内に CRVO と診断された患者 ・ CRVO に伴う黄斑浮腫が中心窩に及んでいる患者 ・ ETDRS 視力検査表を用いて測定開始距離 4m で測定した治療対象眼の最高矯正視力が 20/40~20/320 (近似スネレン等価視力) ・ 光干渉断層撮影法を用いて測定した中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚) の平均が 250 μm 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3 ヶ月以内に脳血管発作又は心筋梗塞の既往歴がある患者 ・ 3 ヶ月以内に治療対象眼に抗 VEGF 薬による治療歴がある患者
主要評価項目	投与開始 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)

<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) ・投与開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合 (LOCF**法で補填) ・投与開始 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後における中心窩網膜厚 (中心窩の中心点の網膜厚) のベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) 																																																								
<p>試験方法</p>	<p>6 ヶ月間の月 1 回投与期には、ラニビズマブ硝子体内注射 (0.3mg 又は 0.5mg) 又は シャム注射を投与開始時から投与開始 5 ヶ月後まで月 1 回、連続 6 回投与した。投与開始 6 ヶ月後以降は下記の再投与基準に従い、必要に応じて硝子体内注射した。なお、月 1 回投与期にラニビズマブ 0.3 mg 群又はラニビズマブ 0.5mg 群にランダム化された被験者は、投与開始 6 ヶ月後以降も同量のラニビズマブを投与した。月 1 回投与期にシャム注射群にランダム化された被験者は、投与開始 6 ヶ月後以降にラニビズマブ 0.5mg を硝子体内注射した (シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群)。</p> <p><ラニビズマブ再投与基準> 以下の 1 又は 2 のいずれかに該当した場合、ラニビズマブを硝子体内注射する。 1. ETRS 視力検査表による最高矯正視力が 20/40 以下 (近似スネレン等価視力) 2. OCT で中心領域網膜厚の平均が 250µm 以上</p>																																																								
<p>解析方法</p>	<p>解析対象集団 ランダム化されたすべての患者を有効性の解析対象とした。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。また、治験薬を 1 回以上投与した患者を SAF とした。</p> <p>[主要評価項目] 投与 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベースラインにおける治療群及び治療対象眼の最高矯正視力スコアのカテゴリ (34 文字以下、35 文字以上 54 文字以下、55 文字以上) を要因とした分散分析モデルを用いて算出し、その他の共変量による補正は行わなかった。全体の α 水準を 0.05 に制御するため、Hochberg-Bonferroni の多重比較手順を用いて、ラニビズマブ各用量群とシャム群を比較した。ラニビズマブ 0.3mg 群及びラニビズマブ 0.5mg 群の p 値がいずれも 0.05 以下であった場合、シャム群とラニビズマブ各用量群の対比較を統計学的に有意とした。また、一方のラニビズマブ群の p 値が 0.05 を超えた場合、他方のラニビズマブ群の p 値が $0.052=0.025$ 以下であった場合のみ、シャム群と当該ラニビズマブ群の対比較を統計学的に有意とした。</p>																																																								
<p>結果</p>	<p>有効性 主要評価項目 ・投与開始 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 14.9 ± 13.2 文字 (平均値 \pm 標準偏差、95% 信頼区間 12.6 ~ 17.2 文字、以下同様) の増加 (シャム注射群と比較して $p < 0.0001$、分散分析)、ラニビズマブ 0.3mg 群で 12.7 ± 15.9 文字 (-9.9 ~ 15.4 文字) の増加 (シャム注射群と比較して $p < 0.0001$、分散分析)、シャム注射群で 0.8 ± 16.2 文字 (-2.0 ~ 3.6 文字) の増加であった。</p> <p>主な副次評価項目 ・投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 13.9 ± 14.2 文字の増加、ラニビズマブ 0.3mg 群で 13.9 ± 15.2 文字の増加、シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群で 7.3 ± 15.9 文字の増加であった。</p> <p style="text-align: center;">最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]</p> <table border="1"> <caption>最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (ランダム化集団)</caption> <thead> <tr> <th>月数</th> <th>ラニビズマブ0.5mg群 (N=130)</th> <th>ラニビズマブ0.3mg群 (N=132)</th> <th>シャム注射/0.5mg群 (N=130)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>10</td><td>10</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>12</td><td>11</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>12</td><td>11</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>13</td><td>12</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>15</td><td>13</td><td>0</td></tr> <tr><td>6</td><td>15</td><td>13</td><td>1</td></tr> <tr><td>7</td><td>13</td><td>12</td><td>4</td></tr> <tr><td>8</td><td>14</td><td>13</td><td>5</td></tr> <tr><td>9</td><td>14</td><td>13</td><td>6</td></tr> <tr><td>10</td><td>14</td><td>13</td><td>6</td></tr> <tr><td>11</td><td>13</td><td>13</td><td>5</td></tr> <tr><td>12</td><td>13.9</td><td>13.9</td><td>7.3</td></tr> </tbody> </table>	月数	ラニビズマブ0.5mg群 (N=130)	ラニビズマブ0.3mg群 (N=132)	シャム注射/0.5mg群 (N=130)	0	0	0	0	1	10	10	1	2	12	11	0	3	12	11	0	4	13	12	0	5	15	13	0	6	15	13	1	7	13	12	4	8	14	13	5	9	14	13	6	10	14	13	6	11	13	13	5	12	13.9	13.9	7.3
月数	ラニビズマブ0.5mg群 (N=130)	ラニビズマブ0.3mg群 (N=132)	シャム注射/0.5mg群 (N=130)																																																						
0	0	0	0																																																						
1	10	10	1																																																						
2	12	11	0																																																						
3	12	11	0																																																						
4	13	12	0																																																						
5	15	13	0																																																						
6	15	13	1																																																						
7	13	12	4																																																						
8	14	13	5																																																						
9	14	13	6																																																						
10	14	13	6																																																						
11	13	13	5																																																						
12	13.9	13.9	7.3																																																						

- ・投与開始 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合は、ラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.3mg 群、シヤム注射群でそれぞれ 47.7% (62/130 例)、46.2% (61/132 例)、16.9% (22/130 例) であった。
- ・投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアがベースラインから 15 文字以上増加した被験者の割合は、ラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.3mg 群、シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群でそれぞれ 50.8% (66/130 例)、47.0% (62/132 例)、33.1% (43/130 例) であった。
- ・投与開始 6 ヶ月後における中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 452.3 μ m の減少、ラニビズマブ 0.3mg 群で 433.7 μ m の減少、シヤム注射群で 167.7 μ m の減少であった。
- ・投与開始 12 ヶ月後における中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 462.1 μ m、ラニビズマブ 0.3mg 群で 452.8 μ m、シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で 427.2 μ m の減少であった。

中心窩網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



安全性

ラニビズマブの曝露状況

- ・ラニビズマブ 0.3mg 群及びラニビズマブ 0.5mg 群の全投与期 (12 ヶ月間) における注射回数の平均値は、それぞれ 9.6 \pm 2.3 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少 1 回~最多 12 回)、8.9 \pm 2.7 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少 1 回~最多 12 回) であった。シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で投与開始 6 ヶ月後以降にラニビズマブ 0.5mg の注射を受けた患者における注射回数の平均値は 4.4 \pm 1.7 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少 1 回~最多 6 回) であった。

副作用

- ・治療対象眼で発現した副作用発現頻度はラニビズマブ 0.5mg 群で 33.3% (43 例/129 例) であり、主な副作用は、結膜出血 22.5% (29 例/129 例)、眼痛 14.7% (19 例/129 例) 及び眼刺激 6.2% (8 例/129 例) であった。

* シヤム注射：硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

** LOCF : Last observation carried forward

注) 本剤の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」である。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301 試験、RADIANCE 試験)^{9, 10)}

目的

病的近視に伴う脈絡膜新生血管 (CNV) による視力障害を有する患者を対象に、最高矯正視力スコア平均値のベースラインからの変化量に基づく患者集団での平均変化量を有効性の主要評価変数として、「視力安定化の基準」又は「疾患の活動性の基準」に基づいて硝子体内注射するラニビズマブ 0.5mg の有効性についてベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (vPDT) に対する優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、vPDT 対照比較試験
対象	病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者 277 例（日本人患者 50 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 病的近視に伴う活動性 CNV が確認された患者 ETDRS 視力検査表を用いて測定開始距離 4m 測定した最高矯正視力スコアが 24 文字以上及び 78 文字以下（近似スネレン等価視力で 20/32～20/320）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 脳卒中の既往歴がある患者 病的近視以外の原因に続発した CNV を有する患者 治療対象眼に対する抗 VEGF 薬又は vPDT による眼内治療の既往歴がある患者
主要評価項目	投与開始 1 ヶ月後から 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量（投与開始 1～3 ヶ月後の 3 時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の平均値、modified LOCF*法で補填）
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始 1 ヶ月後から 6 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量（投与開始 1～6 ヶ月後の 6 時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の平均値、modified LOCF*法で補填） 投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量（modified LOCF*法で補填） 投与開始 12 ヶ月後における中心領域網膜厚（中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚）のベースラインからの平均変化量（LOCF**法で補填）
試験方法	<p>ランビズマブ I 群、II 群及び vPDT 群で 12 ヶ月間の評価を実施した。</p> <p>ランビズマブ I 群では、試験開始時及び投与開始 1 ヶ月後にランビズマブ 0.5mg を硝子体内注射し、投与開始 2 ヶ月後以降は月 1 回来院時に最高矯正視力スコアを測定し、「視力安定化の基準（下記参照）」に該当した場合に治療を中断し、疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月 1 回の注射を再開し、「視力安定化の基準」に該当するまで月 1 回の注射を継続した。</p> <p><視力安定化の基準> 連続する過去 2 回の最高矯正視力スコアと比べて最高矯正視力スコアに変化がない。</p> <p>ランビズマブ II 群では、試験開始時にランビズマブ 0.5mg を月 1 回硝子体内注射で開始し、投与開始 1 ヶ月後以降に「疾患の活動性の基準（下記参照）」に該当しない場合は治療を中断し、中断後に「疾患の活動性の基準」に該当した場合は治療を再開し、該当しなくなるまで治療を継続した。</p> <p><疾患の活動性の基準> OCT（光干渉断層撮影法）又は FA（フルオレセイン蛍光眼底造影法）による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。</p> <p>vPDT 群では、試験開始時に vPDT を実施し、投与開始 3 ヶ月後以降は、疾患の活動性の基準に基づき、ランビズマブ 0.5mg、vPDT またはランビズマブ 0.5mg と vPDT の併用を実施した。</p> <p>遮蔽化のため、ランビズマブ I 群及びランビズマブ II 群ではシヤム vPDT***を、vPDT 群ではシヤム注射****を併せて実施した。</p>
解析方法	<p>解析対象集団 最大の解析対象集団（FAS）を有効性の主要解析対象とした。主要評価項目及び主要な副次評価項目の主要解析では、欠測直前の実測値と欠測直後の実測値との平均値で補填する modified LOCF 法を適用した。また、ランダム化されたすべての患者のうち治験薬を 1 回以上投与し、かつベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けたすべての患者を SAF とした。</p> <p>[主要評価項目] 主要評価項目の主要解析では、ランビズマブ I 群及び II 群の vPDT に対する優越性を以下の 2 つの帰無仮説及び対立仮説に対して検証した。</p> $H_{01} : \mu_{\text{ランビズマブ I}} - \mu_{\text{vPDT}} \leq 0 \text{ vs. } H_{A1} : \mu_{\text{ランビズマブ I}} - \mu_{\text{vPDT}} > 0$ $H_{02} : \mu_{\text{ランビズマブ II}} - \mu_{\text{vPDT}} \leq 0 \text{ vs. } H_{A2} : \mu_{\text{ランビズマブ II}} - \mu_{\text{vPDT}} > 0$ <p>ここで、$\mu_{\text{ランビズマブ I}}$ はランビズマブ I 群の主要評価項目の平均値、$\mu_{\text{ランビズマブ II}}$ はランビズマブ II 群の平均値、μ_{vPDT} は vPDT 群の平均値を表した。</p> <p>仮説検定は、Hochberg 法を用いた。全体の α 水準を 0.001 とした。対応する片側 p 値</p>

が $0.0012=0.0005$ 以下の場合、又は両方の片側 p 値が 0.001 以下の場合に優越性が検証できる。群間比較は、観察値をスコアとして使用する Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定により実施した。治療群及びベースラインの最高矯正視力スコアのカテゴリ (60 文字以下、60 文字超) を要因とした。

[副次評価項目]

投与開始 1 カ月後から 6 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、以下の仮説を検定することにより比較した：

$H_{03} : \mu_{\text{ラニビズマブII}} - \mu_{\text{ラニビズマブI}} \leq -5 \text{ 文字}$ vs. $H_{A3} : \mu_{\text{ラニビズマブII}} - \mu_{\text{ラニビズマブI}} > -5 \text{ 文字}$ (片側の α 水準を 0.025 、非劣性限界値 5 文字)

H_{01} と H_{02} が棄却されなかった場合、 H_{03} の検定は実施しない。この手順により、 H_{01} 、 H_{02} 、 H_{03} の検定における全体の片側 α 水準を 0.025 に維持することができる。{ H_{01} 、 H_{02} } は 1 組の主要仮説とみなし、{ H_{03} } は 1 組の主要な副次仮説とみなした。

H_{03} に関する比較は、主要解析と同様に CMH 検定を用いた。非劣性マージンを 5 文字、片側 α 水準を 0.025 と設定した。治療及びベースラインの最高矯正視力スコアのカテゴリ (60 文字以下、60 文字超) を要因とする ANOVA モデルの最小二乗平均を用いて、最高矯正視力スコアの平均変化量及びその各治療群間の差に関する両側 95% 信頼区間を算出した。その他の副次評価項目については、投与開始 12 カ月後におけるベースラインからの期間平均変化量に対し、記述統計量を算出した。

結果

有効性

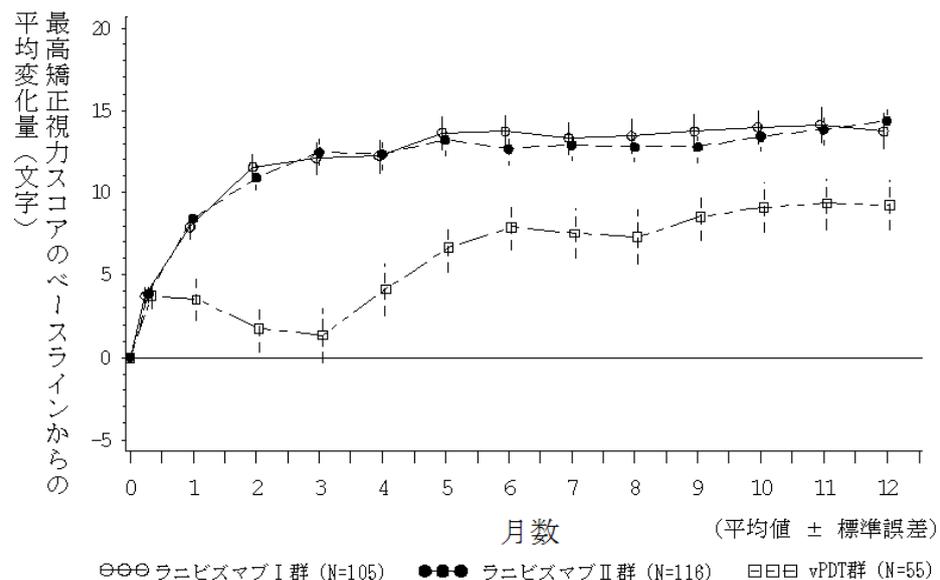
主要評価項目

・投与開始 1 カ月後から 3 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量はラニビズマブ I 群で 10.5 ± 8.2 文字 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) の増加、ラニビズマブ II 群で 10.6 ± 7.3 文字の増加、vPDT 群で 2.2 ± 9.5 文字の増加であった。ラニビズマブ I 群、II 群ともに vPDT 群と比較して有意に増加した ($p < 0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

主な副次評価項目

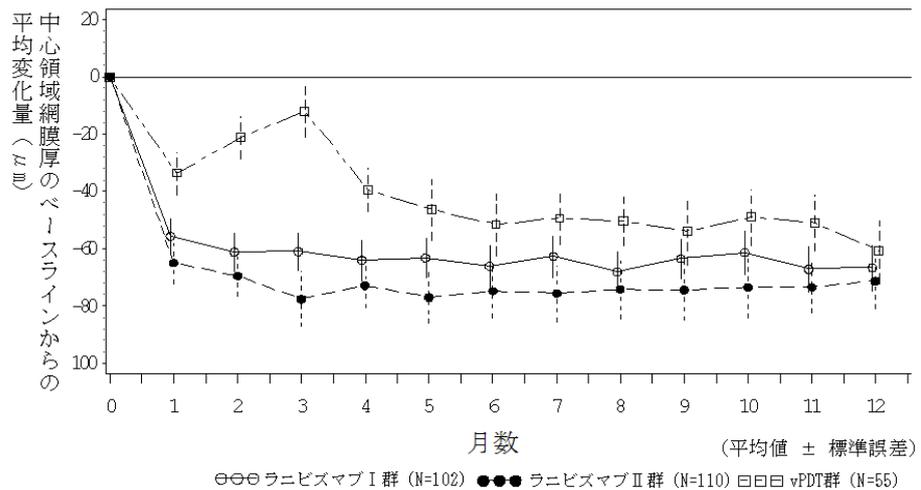
・投与開始 1 カ月後から 6 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量はラニビズマブ I 群で 11.9 ± 8.8 文字の増加、ラニビズマブ II 群で 11.7 ± 8.2 文字の増加であった。ラニビズマブ I 群に対するラニビズマブ II 群の非劣性が検証された ($p < 0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。
 ・投与開始 12 カ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ I 群 13.8 ± 11.4 文字の増加、ラニビズマブ II 群 14.4 ± 10.2 文字の増加、vPDT 群**** 9.3 ± 11.3 文字の増加であった。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移****
 [FAS (modified LOCF*法で補填)]



・投与開始 12 カ月後における中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ I 群 $-66.6 \pm 82.6 \mu\text{m}$ 、ラニビズマブ II 群 $-71.3 \pm 100.9 \mu\text{m}$ 、vPDT 群**** $-60.8 \pm 80.0 \mu\text{m}$ であった。

中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移****
[FAS (LOCF**法で補填)]



同試験において、日本人患者 [最大の解析対象集団：50 例 (ランビズマブ I 群：21 例、ランビズマブ II 群：20 例、ベルテポルフィン PDT 群：9 例)] の投与開始 1～3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、vPDT 群で 2.5 ± 8.2 文字 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、ランビズマブ I 群では 12.7 ± 8.7 文字、ランビズマブ II 群では 11.9 ± 5.1 文字の増加であった。また、投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、vPDT 群で 10.9 ± 9.7 文字、ランビズマブ I 群で 15.7 ± 12.1 文字、ランビズマブ II 群で 15.5 ± 8.4 文字の増加であった。

安全性

ランビズマブの曝露状況

- 投与開始 12 ヶ月後までのランビズマブ硝子体内注射の平均回数は、ランビズマブ I 群で 4.6 ± 2.6 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少 1 回～最多 11 回)、ランビズマブ II 群で 3.5 ± 2.9 回 (最少 1 回～最多 12 回)、vPDT (投与開始 3 ヶ月以降ランビズマブ投与、以下同様) 群で 3.2 ± 2.5 回 (最少 1 回～最多 9 回) であり、ランビズマブ I 群よりランビズマブ II 群で平均値として 1 回少なかった。

副作用

- 投与開始 12 ヶ月後までの治療対象眼の副作用発現率は、ランビズマブ I 群で 24.5% (26/106 例)、ランビズマブ II 群で 20.3% (24/118 例)、vPDT (ランビズマブ投与) 群で 21.1% (8/38 例)、vPDT (ランビズマブ非投与) 群で 13.3% (2/15 例) であった。
- ランビズマブ I 群及びランビズマブ II 群における主な副作用は、本剤 I 群で結膜出血 9.4% (10 例/106 例)、及び本剤 II 群で結膜出血 8.5% (10 例/118 例) であった。
- 日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、ランビズマブ I 群で 57.1% (12 例/21 例)、ランビズマブ II 群で 30.0% (6 例/20 例) であった。主な副作用は、本剤 I 群で結膜出血 28.6% (6 例/21 例) 及び点状角膜炎 23.8% (5 例/21 例)、本剤 II 群で結膜出血及び点状角膜炎であり、いずれも 10.0% (2 例/20 例) であった。
- 投与開始 12 ヶ月後までの眼以外の副作用は、ランビズマブ II 群のみに認められ、発現率は 2.5% (3/118 例)、頭痛、悪心及び肝機能異常が各 1 例のみの発現であった。

* modified LOCF : modified last observation carried forward (欠測値の直前と直後の実測値の平均値で補填)

** LOCF : Last observation carried forward

*** シヤム vPDT : 5%ブドウ糖注射液を静注する以外は、vPDT と同じ処置を行うこと。

**** シヤム注射 : 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

***** vPDT 群には、投与開始 3 ヶ月後以降はランビズマブ 0.5mg が投与された患者を含む。

注) 本剤の「病的近視における脈絡膜新生血管」に対して承認されている用法及び用量は、「ランビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」である。
また、ベルテポルフィンは、国内において「病的近視における脈絡膜新生血管」に対する適応を有していない。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

① レーザー網膜光凝固療法を対照とした国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303 試験、REVEAL 試験) 8、26)

目的	糖尿病黄斑浮腫 (DME) に伴う視力障害を有するアジア人患者を対象に、投与開始 1～12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量を評価変数として、ラニビズマブ 0.5mg の単独療法又はレーザー光凝固療法に対する補助療法のレーザー光凝固療法に対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照比較試験
対象	DME による視力障害を有するアジア人患者 396 例 (日本人患者 154 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に HbA1c が 10.0% 以下の 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者 ・少なくとも片眼に局所性又はびまん性糖尿病黄斑浮腫による視力障害があり、レーザー網膜光凝固療法に適していると判断された患者 [ETDRS 視力検査表を用いて測定開始距離 4m で測定した治療対象眼の最高矯正視力スコアが 39 文字以上及び 78 文字以下 (近似スネレン等価視力で 20/32～20/160)]
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化前 3 ヶ月以内に治療対象眼に抗血管新生薬の投与を受けた患者 ・試験前 6 ヶ月以内に治療対象眼に汎網膜レーザー光凝固療法を受けた患者 ・試験前 3 ヶ月以内に治療対象眼に直接/格子状レーザー光凝固法を受けた患者 ・脳卒中の既往を有する患者
主要評価項目	投与開始 1 ヶ月後から 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量 (投与開始 1～12 ヶ月後の 12 時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の平均値、MV-LOCF*法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) ・投与開始 12 ヶ月後の中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚) のベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
試験方法	<p>被験者をラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.5mg 及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群)、レーザー網膜光凝固療法群 (以下レーザー群) にランダムに割付けた。ラニビズマブ 0.5mg 硝子体内注射は月 1 回連続 3 ヶ月投与で開始し、その後は月 1 回測定した視力が下記の視力安定の基準を満たした場合に月 1 回の投与を中断した。中断した場合も、糖尿病黄斑浮腫の進行による視力低下が認められた場合に月 1 回投与を再開した。レーザー網膜光凝固療法は開始時と必要と評価担当医師が判断した場合に前回のレーザー網膜光凝固療法から 3 ヶ月以上の間隔をあけて実施した。</p> <p><視力安定の基準></p> <p>以下に示す、いずれかの基準を満たした場合は投与を中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・連続した過去 2 回の来院で実施した硝子体内注射による最高矯正視力スコアのさらなる改善が認められないと評価担当医師が判断した場合 ・連続した過去 2 回の来院で最高矯正視力スコアが 84 文字 (近似スネレン等価視力で 20/20) 以上であった場合
解析方法	<p>解析対象集団</p> <p>有効性の主要解析対象は FAS とした。また、少なくとも 1 回の実薬による治療を受け、ベースライン後の安全性評価を少なくとも 1 回行ったすべての患者を SAF とした。実測値と実測値の間に生じた欠測値を欠測直前の実測値と欠測直後の実測値との平均値で補填する、mean-value (MV) LOCF 法を適用した。なお、欠測直後の実測値がない場合は、標準的な LOCF 法を適用し、欠測直前の実測値で補填した。</p> <p>[主要評価項目]</p> <p>仮説検定の第一段階では、Hochberg 法を用いて以下の 2 つの片側仮説を全体の α 水準 0.025 として並行して検定した：</p> <p>$H_{01} : \mu_{ラニビズマブ/レーザー} - \mu_{レーザー単独} \leq 0$ vs. $H_{A1} : \mu_{ラニビズマブ/レーザー} - \mu_{レーザー単独} > 0$</p> <p>$H_{02} : \mu_{ラニビズマブ単独} - \mu_{レーザー単独} \leq 0$ vs. $H_{A2} : \mu_{ラニビズマブ単独} - \mu_{レーザー単独} > 0$</p> <p>ここで、$\mu_{ラニビズマブ単独}$、$\mu_{ラニビズマブ/レーザー}$ 及び $\mu_{レーザー単独}$ は 3 つの治療群における主要評価項目の未知の平均値を表す。</p> <p>Hochberg 法に従い、対応する片側 p 値が $0.025/2=0.0125$ 以下の場合、又は両方の片側 p 値が 0.025 以下の場合に優越性があると判定した。</p> <p>仮説の順序付け (ordered set of hypotheses) の概念に従い、H_{A1} と H_{A2} 又はそのいずれかが支持された場合 (ラニビズマブ 0.5mg 群及びラニビズマブ 0.5mg+レーザー群がともに、又はそのいずれかがレーザー群に対する優越性の検定で有意な場合) へのみ仮説検定の第二段階を行った。第二段階では両側 α 水準 0.05 でラニビズマブ 0.5mg 群とラニビズマブ 0.5mg+レーザー群を比較した：</p> <p>$H_{03} : \mu_{ラニビズマブ/レーザー} - \mu_{ラニビズマブ単独} = 0$ vs. $H_{A3} : \mu_{ラニビズマブ/レーザー} - \mu_{ラニビズマブ単独} \neq 0$</p>

仮説検定の第一段階と第二段階を条件付きで順序付けしたため、全体の第 I 種の過誤は片側水準 0.025 又は両側水準 0.05 に維持された。
 投与開始 1~12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量に対する統計的仮説検定は、観察値をスコアとした層別化 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を行い、検定統計量には row means score を使用した。
 層別化は DME の種類 (局所性、びまん性/その他) 及びベースラインの最高矯正視力スコアのカテゴリー (60 文字以下、61 文字以上 73 文字以下、73 文字超) とした。

[副次評価項目]

各治療群の平均値の推定値とその両側 95%CI、及び治療群間の平均値の差の推定値とその両側 95%CI は、測定値の平均値に基づき、また CI については t 分布に基づき算出した。また、DME の種類及びベースラインの最高矯正視力スコアのカテゴリーで層別化し分散分析モデルに基づき、LSmean の治療群間差とその両側 95%CI を算出した。治療群間の比較には主要評価項目の解析と同じ層別化 CMH 検定を用いた。

結果

有効性

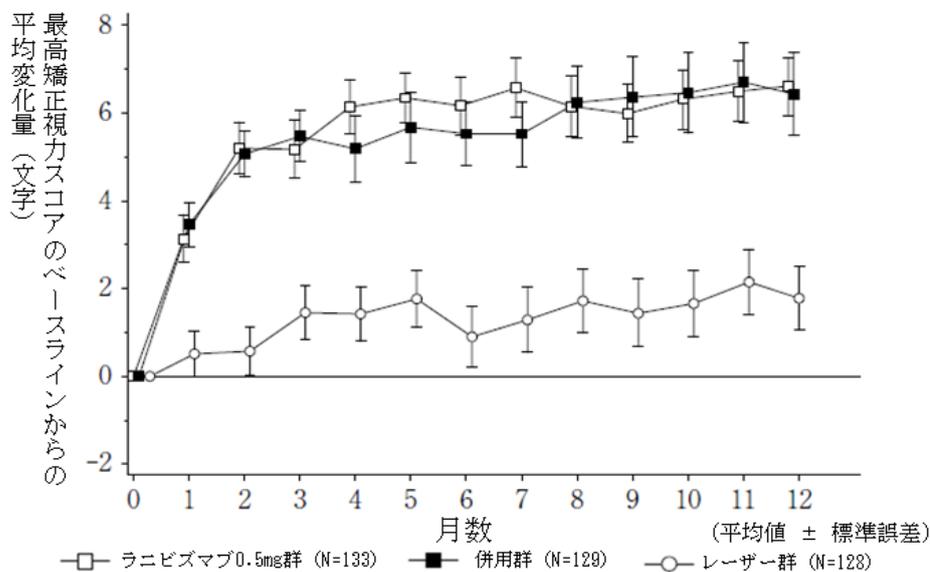
主要評価項目

- ・投与開始 1 ヶ月後から 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 5.9 ± 6.02 文字 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様、95%信頼区間 4.8~6.9 文字) の増加、併用群で 5.7 ± 7.20 文字 (95%信頼区間 4.4~6.9 文字) の増加、レーザー群で 1.4 ± 6.49 文字 (95%信頼区間 0.2~2.5 文字) の増加であり、ラニビズマブ 0.5mg 群、併用群ともに、レーザー群より大きかった。なお、ラニビズマブ 0.5mg 群と併用群の間には差は認められなかった。
- ・日本人患者 [最大の解析対象集団: 151 例 (ラニビズマブ 0.5mg 群: 51 例、併用群: 50 例、レーザー群: 50 例)] の投与開始 1~12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で 0.2 ± 5.49 文字 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、ラニビズマブ 0.5mg 群では 6.1 ± 5.74 文字、併用群では 6.7 ± 6.65 文字の増加であった。

主な副次評価項目

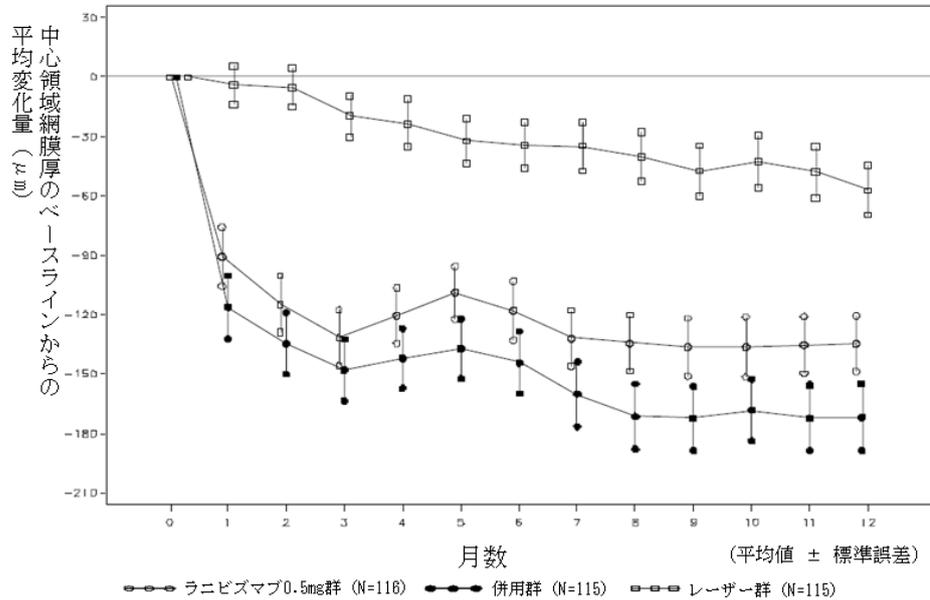
- ・投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 6.6 ± 7.68 文字の増加、併用群で 6.4 ± 10.67 文字の増加、レーザー群で 1.8 ± 8.27 文字の増加であった。また、日本人患者における投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 6.1 ± 7.18 文字の増加、併用群で 8.6 ± 7.14 文字の増加、レーザー群で 0.5 ± 7.32 文字の増加であり、全被験者の結果と同様であった。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
 [FAS (LOCF**法で補填)]



- ・投与開始 12 ヶ月後の中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ランビズマブ 0.5mg 群で 134.6 μ m の減少、併用群で 171.8 μ m の減少、レーザー群で 57.2 μ m の減少であった。

中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移
[FAS (LOCF**法で補填)]



安全性

ランビズマブの曝露状況

- ・投与開始から 11 ヶ月後までの平均注射回数は、ランビズマブ 0.5mg 群で 7.8 \pm 2.94 回 (平均値 \pm 標準偏差)、併用群で 7.0 \pm 3.07 回であった。

副作用

- ・治療対象眼における眼の副作用発現率は、ランビズマブ 0.5mg 群で 17.3% (23/133 例)、併用群で 18.9% (25/132 例)、レーザー群で 10.2% (13/128 例) であり、主な副作用は、ランビズマブ 0.5mg 群で結膜出血 9.8% (13/133 例)、併用群で結膜出血 9.1% (12/132 例) であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、ランビズマブ 0.5mg 群で 25.5% (13/51 例)、併用群で 26.9% (14/52 例) であり、主な副作用は、ランビズマブ 0.5mg 群で結膜出血 17.6% (9/51 例) 及び硝子体浮遊物 5.9% (3/51 例)、併用群で結膜出血 13.5% (7/52 例)、硝子体浮遊物 11.5% (6/52 例) 及び眼充血 5.8% (3/52 例) であった。
- ・眼以外の副作用発現率は、ランビズマブ 0.5mg 群で 4.5% (6/133 例)、併用群で 2.3% (3/132 例)、レーザー群で 3.9% (5/128 例) であった。各群で発現率が 5% 以上の副作用はなかった。

* MV-LOCF : mean value last observation carried forward (欠測値の直前と直後の実測値の平均値で補填)

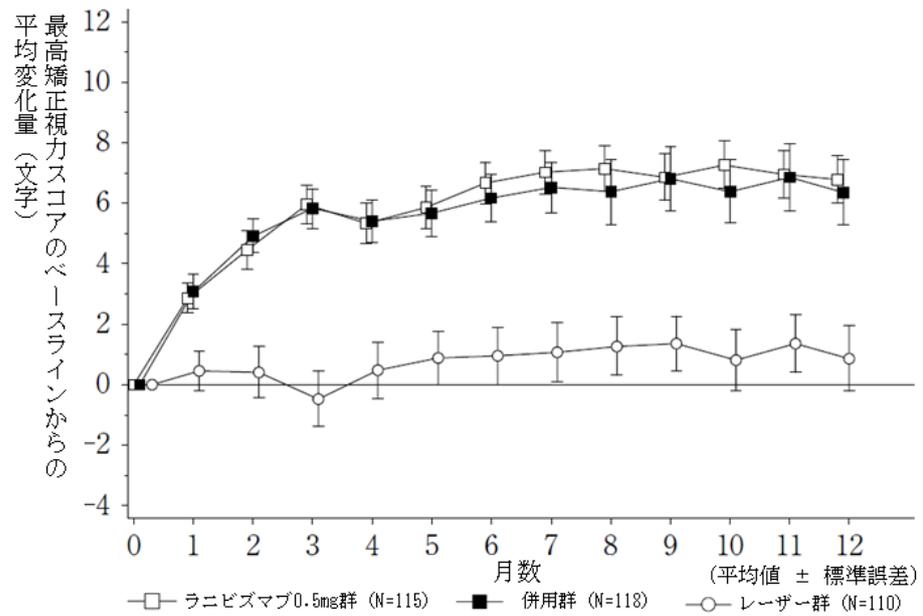
** LOCF : Last observation carried forward

② レーザー網膜光凝固療法を対照とした外国第Ⅲ相比較試験 (D2301 試験、RESTORE 試験) ⁷⁾

目的	糖尿病黄斑浮腫 (DME) に伴う視力障害を有する患者を対象に、投与開始 1~12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量を評価変数として、ランビズマブ 0.5 mg の単独療法又はレーザー光凝固療法に対する補助療法のレーザー光凝固療法に対する優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対比較試験
対象	DME による視力障害を有する患者 345 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニング時に HbA1c が 10.0% 以下の 1 型又は 2 型糖尿病を有する患者 ・少なくとも片眼に局所性又はびまん性糖尿病黄斑浮腫による視力障害があり、レー

	<p>ザー網膜光凝固療法に適していると判断された患者 [ETDRS 視力検査表を用いて測定開始距離 4m で測定した治療対象眼の最高矯正視力スコアが 39 文字以上及び 78 文字以下 (近似スネレン等価視力で 20/32~20/160) など]</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ランダム化前 3 ヶ月以内に治療対象眼に抗血管新生薬の投与を受けた患者 試験前 6 ヶ月以内に治療対象眼に汎網膜レーザー光凝固療法を受けた患者 試験前 3 ヶ月以内に治療対象眼に直接/格子状レーザー光凝固法を受けた患者 脳卒中の既往を有する患者
主要評価項目	<p>投与開始 1 ヶ月後から 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量 (投与開始 1~12 ヶ月後の 12 時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の平均値、MV-LOCF*法で補填)</p>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) 投与開始 12 ヶ月後の中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚) のベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
試験方法	<p>被験者をラニビズマブ 0.5mg 群、ラニビズマブ 0.5mg 及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群)、レーザー網膜光凝固療法群 (以下レーザー群) にランダムに割付けた。ラニビズマブ 0.5mg 硝子体内注射は月 1 回連続 3 ヶ月投与で開始し、その後は月 1 回測定した視力が下記の視力安定の基準を満たした場合に月 1 回の投与を中断した。中断した場合も、糖尿病黄斑浮腫の進行による視力低下が認められた場合に月 1 回投与を再開した。レーザー網膜光凝固療法は開始時と評価担当医師が必要と判断した場合に前回のレーザー光凝固療法から 3 ヶ月以上の間隔をあけて実施した。</p> <p><視力安定の基準></p> <p>以下に示す、いずれかの基準を満たした場合は投与を中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 連続した過去 2 回の来院で実施した硝子体内注射による最高矯正視力スコアのさらなる改善が認められないと評価担当医師が判断した場合 連続した過去 2 回の来院で最高矯正視力スコアが 84 文字 (近似スネレン等価視力で 20/20) 以上であった場合
解析方法	<p>解析対象集団</p> <p>有効性の主要解析対象は FAS とした。また、少なくとも 1 回の実薬による治験治療を受け、ベースライン後の安全性評価を少なくとも 1 回行ったすべての患者を SAF とした。実測値と実測値の間に生じた欠測値を欠測直前の実測値と欠測直後の実測値との平均値で補填する、mean-value (MV) LOCF 法を適用した。なお、欠測直後の実測値がない場合は、標準的な LOCF 法を適用し、欠測直前の実測値で補填した。主要評価項目、副次評価項目の解析方法は、D2303 試験と同様とした。</p>
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 1 ヶ月後から 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 6.1±6.43 文字 (平均値±標準偏差、以下同様、95%信頼区間 4.9~7.3 文字) の増加、併用群で 5.9±7.92 文字 (95%信頼区間 4.4~7.3 文字) の増加、レーザー群で 0.8±8.56 文字 (95%信頼区間-0.8~2.4 文字) の増加であり、ラニビズマブ 0.5mg 群、併用群ともに、レーザー群より有意に大きかった (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。なお、ラニビズマブ 0.5mg 群と併用群の間には有意な差は認められなかった。 <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 6.8±8.3 文字の増加、併用群で 6.4±11.8 文字の増加、レーザー群で 0.9±11.4 文字の増加であり、ラニビズマブ 0.5mg 群 (p<0.0001)、併用群 (p=0.0004) とともに、レーザー群より有意に大きかった。

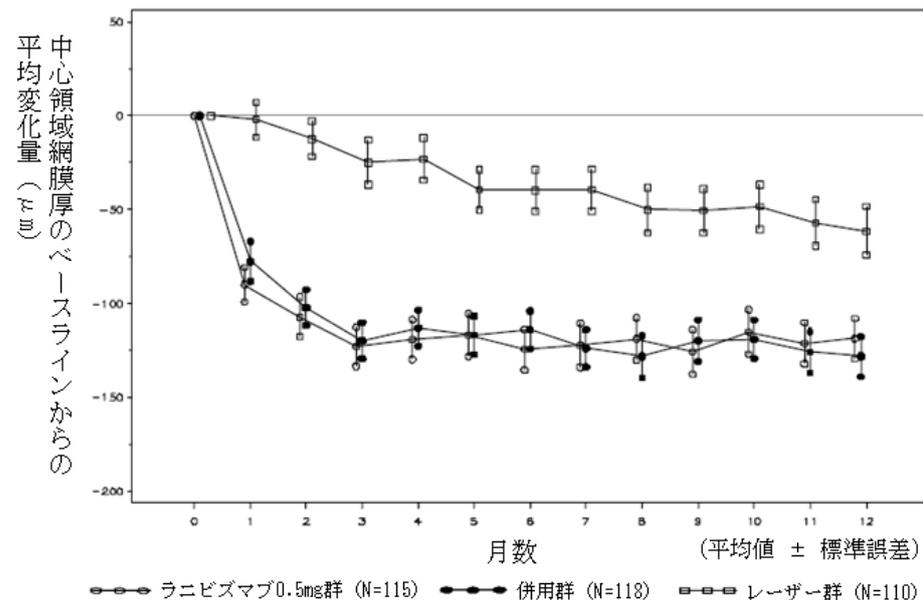
最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
[FAS (LOCF**法で補填)]



承認時審査資料より引用

- ・投与開始 12 ヶ月後の中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量は、ランビズマブ 0.5mg 群で $118.7 \pm 115.07 \mu\text{m}$ の減少 ($p=0.0002$)、併用群で $128.3 \pm 114.34 \mu\text{m}$ の減少 ($p<0.0001$)、レーザー群で $61.3 \pm 132.29 \mu\text{m}$ の減少であった。

中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移
[FAS (LOCF**法で補填)]



承認時審査資料より引用

安全性

ランビズマブの曝露状況

- ・投与開始から 11 ヶ月後までの平均注射回数は、ランビズマブ 0.5mg 群で 7.0 ± 2.81 回、併用群で 6.8 ± 2.95 回であった。

	<p>副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療対象眼における眼の副作用発現率は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 24.3% (28/115 例)、併用群で 22.5% (27/120 例)、レーザー群で 18.2% (20/110 例) であり、主な副作用は、ラニビズマブ 0.5mg 群で眼痛 10.4% (12/115 例)、結膜出血及び結膜充血 7.0% (8/115 例)、併用群で眼痛 8.3% (10/120 例)、結膜出血 7.5% (9/120 例) 及び眼の異物感 5.8% (7/120 例) であった。 ・眼以外の副作用発現率は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 7.8% (9/115 例)、併用群で 2.5% (3/120 例)、レーザー群で 1.8% (2/110 例) であった。各群で発現率が 5% 以上の副作用はなかった。 <p>* MV-LOCF : mean value last observation carried forward (欠測値の直前と直後の実測値の平均値で補填)</p> <p>** LOCF : Last observation carried forward</p>
--	---

〈未熟児網膜症【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】〉

① レーザー網膜光凝固療法を対照とした国際共同Ⅲ相比較試験 (H2301 試験)^{11, 12)}

目的	未熟児網膜症 (ROP) の患者を対象に、治験担当医師の評価で、治療開始 24 週後に両眼ともに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない患者の割合を指標として、レーザー光凝固療法に対するラニビズマブ 0.2mg 硝子体内注射の優越性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非遮蔽、並行群間比較、優越性検証試験
対象	ROP の患者 225 例 (日本人患者 29 例を含む)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・各国の要件に従って、親又は法的保護者から文書により同意が得られた患者 ・出生体重が 1500g 未満の男女の早産児 ・両眼ともに以下のいずれかの網膜所見を有する患者 (ただし、左右で所見が異なってもよい) : ZoneI : Stage1+, 2+, 3+, 又は Stage3、又は ZoneII : Stage 3+, 又は Aggressive posterior retinopathy of prematurity (AP-ROP)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験治療開始時に、選択基準に示した以外の ROP の疾患特性をいずれかの眼に有する患者。 ・有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある以下の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・過去に ROP に対する外科的又は非外科的治療 (例 : レーザー網膜光凝固療法又は冷凍凝固療法、硝子体切除術) を受けたことがある患者 ・ (本人又は妊娠中の母親が) 過去に VEGF 阻害剤の硝子体内又は全身投与を受けたことがある患者 ・治験担当医師により、試験の評価に重要な影響を及ぼす眼の構造異常を有すると判断された患者 ・治験治療開始前 5 日以内又は開始当日に活動性の眼感染症を有する患者 ・治療を要する水頭症の既往又は合併症を有する患者 ・治験担当医師により、視機能に重大な影響を及ぼす可能性が高い他の神経学的病態の既往又は合併症を有すると判断された患者
主要評価項目	<p>治験担当医師の評価で、投与 24 週後に両眼ともに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合 (以下、治療成功率)</p> <p>有効性の主要評価項目を満たす被験者は、以下に示す基準のいずれにも該当しない被験者と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 24 週以前に死亡 ・投与開始 24 週以前に、いずれかの眼で治療のスイッチを要する場合 ・投与開始 24 週後に、いずれかの眼に活動性の ROP を有する場合 <p>活動性の ROP は以下のいずれかの所見がみられる場合と定義した</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張 (持続的な蛇行を含む) がみられる ・活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管 <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 24 週以前に、いずれかの眼に不良な形態学的転帰を有する場合 <p>不良な形態学的転帰は以下のいずれかの所見がみられる場合と定義した</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼底後極部の透見を不明瞭にする水晶体後部線維増殖 ・耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位 ・黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ ・黄斑部に及ぶ網膜剥離

<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験担当医師の評価で、主要評価項目の各構成要因に該当する被験者の割合 ・ 治験治療開始後、以下のいずれかが最初に発現するまでの期間 <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 治療スイッチを要すると判断 ・ いずれかの眼の不良な形態学的転帰 ・ 投与開始 24 週以前に再治療を受けた被験者の割合 (ROP の再発率)
<p>試験方法</p>	<p>被験者をラニビズマブ 0.2mg 群、ラニビズマブ 0.1mg 群、レーザー網膜光凝固療法群 (以下レーザー群) にランダムに割付けた。</p> <p>各眼に対してラニビズマブ 0.2mg 又は 0.1mg の単回硝子体内注射を実施した。ROP の悪化が認められた場合、前回の当該眼に対するラニビズマブ治療後 28 日目以降にラニビズマブにより再治療した。ROP の再発によるラニビズマブの再治療は、各眼に対し最大 2 回まで実施可能とし、再治療に使用する用量は、ランダム化時と同じ用量とした。再治療は ROP の悪化が認められた眼に対してのみ実施し、両眼に悪化が認められた場合は、両眼に再治療を実施した。Stage4 又は 5 の ROP を発現した眼に対する再治療は実施しないこととした。ラニビズマブによる再治療を 2 回受けた眼に対し、さらなる治療が必要になった場合及び直近のラニビズマブによる治療から 27 日以内にさらなる治療が必要になった場合は、治験担当医師の判断により標準治療に変更した。</p> <p>レーザー網膜光凝固療法は可能なかぎり初回で完全に行い、投与 8 日目の評価の 3 日後までは複数回の補助的なレーザー網膜光凝固療法を両眼に実施可とし、これらの治療は初回のレーザー網膜光凝固療法の一部とみなした。</p> <p>ラニビズマブ群のレスキュー治療 ラニビズマブの初回治療で以下の効果不十分の基準に該当した場合、3 日以内に該当する眼のみに、レスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を実施した (治療スイッチに該当)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラニビズマブ群の効果不十分の基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 4 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて不変又は悪化している場合 ・ 投与 8 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて軽微な改善、不変、又は悪化している場合 ・ 投与 8 日目の評価以降、当該眼の前回のラニビズマブ治療後 27 日までのいずれかの時点で、ROP が前回の評価時に比べて悪化している場合 <p>レーザー群のレスキュー治療 レーザー網膜光凝固療法の初回治療で以下の効果不十分の基準に該当した場合、3 日以内に該当する眼のみに、レスキュー治療としてラニビズマブ 0.2mg を投与した (治療スイッチ)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レーザー群の効果不十分の基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 8 日目の評価時に、ベースラインと比べて悪化しており、レーザー網膜光凝固療法が完了している場合 ・ 投与 15 日目の評価時に、ROP が治療前と比べて軽微な改善、不変、又は悪化している場合 ・ 投与 15 日目の評価以降のいずれかの時点で、ROP が前回の評価時に比べ悪化している場合 <p>ROP 病変の活動性は、stage、ROP 病変の範囲及び plus disease の重症度及び範囲を考慮して評価した。「不変」は、ROP 病変の活動性に変化がない場合、「軽微な改善」は、ROP 病変の活動性は減少しているが、治験担当医師により軽微と判断される場合、「悪化」は、ROP 病変の活動性が増加している場合とした。</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析対象は FAS とした。また、治験治療を 1 回以上受け、なおかつベースライン後に安全性評価を 1 回以上受けたすべての患者を SAF とした。欠測データの補完は、主要評価項目の値が欠測している場合のみ実施した。</p> <p>[主要評価項目] 主要解析は、主要目的 (ラニビズマブ 0.2mg とレーザー光凝固療法との比較) 及び 2 つの主要な副次目的 (ラニビズマブ 0.1mg とレーザー光凝固療法、及びラニビズマブ 0.2mg とラニビズマブ 0.1mg との比較) に対する比較を閉手順を用いて行った。全体の有意水準は両側 5% とし、主要解析の比較で有意差が認められた場合、次のステップへ進むこととした。次のステップも同様に有意差が認められた場合、次の比較を検定した。有意差が認められなかった時点以降は、データの要約により比較した。</p>

各ステップの治療群間の比較は、治験担当医師が判定した結果を記録した症例報告書 (CRF) に基づくベースライン時の ROP の Zone を層別因子とした CMH 検定を用いた。Mantel-Haenszel 法によるオッズ比の推定値及びその 95%信頼区間も算出した。以下の各ステップにおいて、それぞれ検定を行った。II 治療群は、治療成功率を表す。

ステップ 1: (主要解析の比較)
 $H_{01} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.2mg}} - \Pi_{\text{レーザー}} = 0$
 対立仮説は $H_{A1} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.2mg}} - \Pi_{\text{レーザー}} \neq 0$ とした

ステップ 2: (1 つ目の主要な副次解析の比較)
 $H_{02} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.1mg}} - \Pi_{\text{レーザー}} = 0$
 (対立仮説は、 $H_{A2} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.1mg}} - \Pi_{\text{レーザー}} \neq 0$)

ステップ 3: (2 つ目の主要な副次解析の比較)
 $H_{03} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.2mg}} - \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.1mg}} = 0$
 (対立仮説は、 $H_{A3} : \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.2mg}} - \Pi_{\text{ラニビズマブ 0.1mg}} \neq 0$)

[副次評価項目]
 治験担当医師の評価で主要評価項目の構成要因に該当するイベントが発現した患者の治療群別の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。治験治療開始後、イベントが最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を示した。イベントが発現せず、完了又は中止した患者は、完了又は中止した時点で打ち切りとした。ROP の再発率は、治療群別にベースライン時の治療以降、投与開始 24 週間までに再治療を実施した患者の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

結果

有効性
 主要評価項目
 ・投与開始 24 週後の治療成功率は、ラニビズマブ 0.2mg 群で 80.0% (56/70 例)、ラニビズマブ 0.1mg 群で 75.0% (57/76 例)、レーザー群で 66.2% (45/68 例)であった。ラニビズマブ 0.2mg 群とレーザー群のオッズ比は 2.19 (95%信頼区間: 0.9932, 4.8235)であった。レーザー群に対するラニビズマブ 0.2mg 群の優越性は検証されなかった (片側 $p=0.0254$, Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定)。

治療群	n/M (%)	95% 信頼区間	比較	オッズ比 ^{a)}	95% 信頼区間	p 値 ^{b)}
ラニビズマブ 0.2mg 群 (N=74)	56/70 (80.0)	(0.6873, 0.8861)	ラニビズマブ 0.2mg 群 vs レーザー群	2.19	(0.9932, 4.8235)	0.0254
ラニビズマブ 0.1mg 群 (N=77)	57/76 (75.0)	(0.6374, 0.8423)				
レーザー群 (N=74)	45/68 (66.2)	(0.5368, 0.7721)				

n: 投与開始 24 週に、両眼ともに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者数。投与開始 24 週以前又は投与開始 24 週に死亡又は治療のスイッチを要すると判断された場合は、投与開始 24 週に活動性の ROP 及び不良な形態学的転帰を有するものとみなした。

M: 主要評価 (補完した値を含む) が欠測ではない被験者数

CMH 検定は、ベースラインの ROP の Zone (I 及び II、ROP の Zone は治験担当医師が判定した結果を記録した症例報告書のデータ) を層別因子に用いた。多重性は閉手順により調整した

a)オッズ比は、Mantel-Haenszel 法による推定値を算出した

b)対比較の p 値は、片側検定 (有意水準<0.025) を用いた

・投与開始 24 週後の主要評価が欠測値の場合、投与開始 20 週の結果で補完した感度分析を実施した。その結果、主要解析で主要評価項目が「欠測」で「治療不成功」とされた 3 例のうち、ラニビズマブ 0.2mg 群の 1 例は補完により「治療成功」となり、ラニビズマブ 0.2mg 群 1 例及びレーザー群 1 例は主要解析と同様に「欠測」で「治療不成功」となった。その結果、治療成功率は、ラニビズマブ 0.2mg 群で 80.3% (57/71 例)、ラニビズマブ 0.1mg 群で 75.0% (57/76 例)、レーザー群で 66.2% (45/68 例)であった。ラニビズマブ 0.2mg 群とレーザー群のオッズ比は 2.22 (95%信頼区間: 1.0088, 4.8890)であり、レーザー群とラニビズマブ 0.2mg

群の治療群間で有意差が認められた（片側 $p=0.0230$ 、CMH 検定）。

- ・日本人集団での投与開始 24 週の治療成功率はラニビズマブ 0.2mg 群で 77.8% (7/9 例)、ラニビズマブ 0.1mg 群で 88.9% (8/9 例)、レーザー群 72.7% (8/11 例) であった。
- ・投与開始 24 週の治療成功率を人口統計学的特性（性別、在胎週数、出生時体重）、疾患特性（ベースライン時の ROP 重症度、AP-ROP の有無）別に評価した。

		ラニビズマブ 0.2mg 群		ラニビズマブ 0.1mg 群		レーザー群	
		M	n/N (%)	M	n/N (%)	M	n/N (%)
性別	男性	33	28/33 (84.8)	37	26/36 (72.2)	37	19/35 (54.3)
	女性	41	28/37 (75.7)	40	31/40 (77.5)	37	26/33 (78.8)
在胎週数	24 週以下	32	22/29 (75.9)	22	17/22 (77.3)	29	12/27 (44.4)
	24 週超 27 週未満	18	16/18 (88.9)	21	18/21 (85.7)	17	9/15 (60.0)
	27 週以上	24	18/23 (78.3)	34	22/33 (66.7)	28	24/26 (92.3)
体重	750g 以下	39	29/36 (80.6)	33	26/33 (78.8)	37	18/35 (51.4)
	750g 超 1000g 未満	15	11/15 (73.3)	15	12/15 (80.0)	13	8/11 (72.7)
	1000g 以上	16	13/16 (81.3)	25	18/25 (72.0)	16	13/15 (86.7)
ROP の Zone	Zone I	28	19/28 (67.9)	30	21/30 (70.0)	28	14/23 (60.9)
	Zone II	46	37/42 (88.1)	46	36/46 (78.3)	46	31/45 (68.9)
AP- ROP	あり	10	4/10 (40.0)	10	7/10 (70.0)	10	5/8 (62.5)
	なし	64	52/60 (86.7)	66	50/66 (75.8)	64	40/60 (66.7)

M=ランダム化された被験者数

主な副次評価項目

- ・主要評価項目の構成要因の発現率について評価した。
 - ・投与開始 24 週以前に死亡した被験者はいずれの治療群も 4 例であり、死亡した被験者の割合は同程度であった。
 - ・投与開始 24 週以前に、治療スイッチを要すると判断された被験者の割合は、レーザー群 (24.3%)、ラニビズマブ 0.2mg 群 (14.6%) 及びラニビズマブ 0.1mg 群 (16.9%) であった。
 - ・投与開始 24 週後にいずれかの眼に活動性の ROP を有した被験者は、ラニビズマブ 0.1mg 群の 3 例 (4.3%) であり、ラニビズマブ 0.2mg 群及びレーザー群ではいなかった。
 - ・投与開始 24 週以前にいずれかの眼に不良な形態学的転帰を有した被験者の割合は、ラニビズマブ 0.1mg 群 (6.7%)、レーザー群 (10.1%) 及びラニビズマブ 0.2mg 群 (1.4%) であった。
 - ・投与開始 24 週後に活動性の ROP が認められた被験者は、ラニビズマブ 0.1mg 群 3 例 (4.3%) であり、「いずれも眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）」が認められた。「活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管」が認められた被験者はいなかった。
 - ・投与開始 24 週以前に不良な形態学的転帰が認められた被験者は、ラニビズマブ 0.2mg 群、ラニビズマブ 0.1mg 群、及びレーザー群（以下、同順）でそれぞれ 1 例、5 例、7 例であった。「耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位」は、それぞれ 1 例 (1.4%)、3 例 (4.0%)、4 例 (5.8%) に、「黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ」は、それぞれ 1 例 (1.4%)、0 例 (0.0%)、2 例 (2.9%) に、「黄斑部に及ぶ網膜剥離」は、それぞれ 0 例 (0%)、3 例 (4.0%)、3 例 (4.3%) に認められた。
 - ・ROP の再発率は、ラニビズマブ 0.2mg 群 31.1% (23/74 例)、ラニビズマブ 0.1mg 群 31.2% (24/77 例) で、各治療群で同程度であった。レーザー群の ROP の再発率は、18.9% (14/74 例) であった。

安全性

ラニビズマブの曝露状況

- ・ラニビズマブ投与回数（平均値）は、ラニビズマブ 0.2mg 群 2.4 回、ラニビズマブ 0.1mg 群 2.5 回であった（初回治療は、片眼 1 回ずつ、合計 2 回投与）。レーザー群でラニビズマブを投与した被験者は 13 例であり、ラニビズマブ投与回数（平均値）は 2.2 回であった。レーザー網膜光凝固療法の実施日数（平均値）は、レーザー群で 1.2 日であった。ラニビズマブ群でレーザー網膜光凝固療法を実施した被験者は、ラニビズマブ 0.2mg 群 11 例、ラニビズマブ 0.1mg 群 10 例であり、レーザー網膜光凝固療法の実施日数は、レーザー網膜光凝固療法を実施したラニビズマブ 0.1mg 群の 1 例（2 日実施）を除き、いずれも 1 日であった。

副作用

- ・眼の副作用の発現率は、ラニビズマブ 0.2mg 群 15.1%（11/73 例）、ラニビズマブ 0.1mg 群 15.8%（12/76 例）、レーザー群 8.7%（6/69 例）であり、ラニビズマブ 0.5mg 群における主な副作用は結膜出血 8.2%（6 例/73 例）であった。日本人患者の眼で発現した副作用発現頻度は、ラニビズマブ 0.2mg 群で 22.2%（2 例/9 例）であり、副作用は結膜出血 11.1%（1 例/9 例）及び角膜浮腫 11.1%（1 例/9 例）であった。
- ・その他の副作用は、ラニビズマブ 0.2mg 群及びラニビズマブ 0.1mg 群の各 2 例に発現した網膜出血を除き、いずれかの治療群で 1 例に発現した事象であった。眼以外の副作用は、ラニビズマブ 0.1mg 群で発現した呼吸不全（1.3%、1/76 例）のみであった。

注) ルセンティス硝子体内注射液の「未熟児網膜症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

2) 安全性試験

〈糖尿病黄斑浮腫〉

外国第Ⅲ相比較試験 D2301 試験の継続試験 (D2301E1 試験、RESTORE 継続試験) ²⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、非遮蔽、継続試験
対象	糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした D2301 試験の 12 ヶ月間の二重遮蔽期を完了した患者 240 例
主な登録基準	・ D2301 試験の最終評価時 (投与開始 12 ヶ月後) の評価を完了し、ラニビズマブの治療が適切と判断された患者
主な除外基準	・ 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有する患者
主要評価項目	D2301E1 試験の 24 ヶ月間 (D2301 試験の投与開始 12~36 ヶ月後) の安全性を、眼及び眼以外の有害事象に基づき評価する。
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 36 ヶ月後における最高矯正視力スコア (ETDRS 視力検査表を用い、測定開始距離 4m で測定、以下同様) の D2301 試験のベースラインからの平均変化量 (LOCF*法で補填) ・ 投与開始 36 ヶ月後における中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚) の D2301 試験ベースラインからの平均変化量 (LOCF*法で補填)
試験方法	<p>D2301 試験で割り付けられた治療群によらず、ラニビズマブ 0.5mg 硝子体内注射を可能とした。ラニビズマブ 0.5mg の硝子体内注射は月 1 回とし、下記の視力安定の基準を満たしていない場合は投与を継続し、満たした場合は投与を中断した。</p> <p><視力安定の基準></p> <p>以下に示す、いずれかの基準を満たした場合は投与を中断する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 連続した過去 2 回の来院で実施した本剤による最高矯正視力スコアのさらなる改善が認められないと評価担当医師が判断した場合 ・ 連続した過去 2 回の来院で最高矯正視力スコアが 84 文字 (近似スネレン等価視力で 20/20) 以上であった場合 <p>視力安定の基準を満たして治療を中断した後、糖尿病黄斑浮腫の進行による最高矯正視力スコアの減少が認められると評価担当医師が判断した場合、本剤の投与を再開した。この場合、視力安定の基準を満たすまで月 1 回の治療を継続した。</p> <p>なお、レーザー光凝固療法は、評価担当医師が必要と判断した場合に、前回のレーザー光凝固療法から 3 ヶ月以上の間隔をあけて ETDRS ガイドラインに基づいて実施可能とした。</p>
結果	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 36 ヶ月後における最高矯正視力スコアの D2301 試験のベースラインからの平均変化量は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 8.0±1.11 文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加、ラニビズマブ 0.5mg+ レーザー群 (以下、併用群) で 6.7±1.05 文字の増加、レーザー群で 6.0±1.09 文字の増加であった。D2301 試験でラニビズマブが投与された 2 群では、D2301E1 試験開始時から 24 ヶ月間にわたって最高矯正視力スコアが維持された。D2301 試験のレーザー群では D2301E1 試験におけるラニビズマブ投与によって最高矯正視力スコアの改善が認められた。 ・ 投与開始 36 ヶ月後における中心領域網膜厚の D2301 試験のベースラインからの平均変化量は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 142.1µm の減少、併用群で 145.9µm の減少、レーザー群で 142.7µm の減少であった。なお、レーザー群では、投与開始 36 ヶ月後における中心領域網膜厚の D2301E1 試験のベースライン (投与開始 12 ヶ月後) からの平均変化量は、79.4µm の減少であった。 <p><u>安全性</u></p> <p><u>副作用</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ D2301E1 試験の 24 ヶ月間 (D2301 試験の投与開始 12~36 ヶ月後) の治療対象眼における眼の副作用発現率は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 13.3% (11/83 例)、併用群で 20.5% (17/83 例)、レーザー群で 14.9% (11/74 例) であった。5%以上の被験者に発現した副作用はいずれの群も眼痛のみであった。 ・ D2301E1 試験の 24 ヶ月間における眼以外の副作用発現率は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 3.6% (3/83 例)、併用群で 6.0% (5/83 例)、レーザー群で 4.1% (3/74 例) であった。各群で発現率が 5%以上の副作用はなかった。

	<ul style="list-style-type: none"> ・D2301 試験の投与開始から 36 ヶ月後 (D2301E1 試験として 24 ヶ月後) までの治療対象眼における眼の副作用発現率は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 28.9% (24/83 例)、併用群で 31.3% (26/83 例)、レーザー群で 25.7% (19/74 例) であった。各群で発現率が 5%以上の副作用は、ラニビズマブ 0.5mg 群では眼痛、結膜出血及び結膜充血、併用群では眼痛、結膜出血、結膜充血及び眼の異物感、レーザー群では眼痛及び結膜充血であった。眼以外の副作用発現率は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 10.8% (9/83 例)、併用群で 8.4% (7/83 例)、レーザー群で 6.8% (5/74 例) であった。各群で発現率が 5%以上の副作用はなかった。 <p>ラニビズマブの暴露状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ・D2301E1 試験の開始から 23 ヶ月後 (D2301 試験の投与開始 12~35 ヶ月後) までの平均注射回数は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 6.8 回、併用群で 6.0 回、レーザー群で 6.5 回であった。 ・D2301 試験の投与開始から 35 ヶ月後までの平均注射回数は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 14.2 回、併用群で 13.5 回、レーザー群で 6.5 回であった。 ・D2301 試験の投与開始から 11 ヶ月後までの平均注射回数は、D2301 試験の治療群別に、ラニビズマブ 0.5mg 群で 7.4 回、併用群で 7.5 回、レーザー群で 0.0 回であった。D2301 試験の投与開始 12 ヶ月後から 23 ヶ月後までの平均注射回数は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 3.9 回、併用群で 3.5 回、レーザー群で 4.1 回、投与開始 24 ヶ月後から 35 ヶ月後までの平均注射回数は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 2.9 回、併用群で 2.5 回、レーザー群で 2.4 回であった。 <p>* LOCF : Last observation carried forward</p>
--	--

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する日本人患者を対象として、有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の結果を以下に示す。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

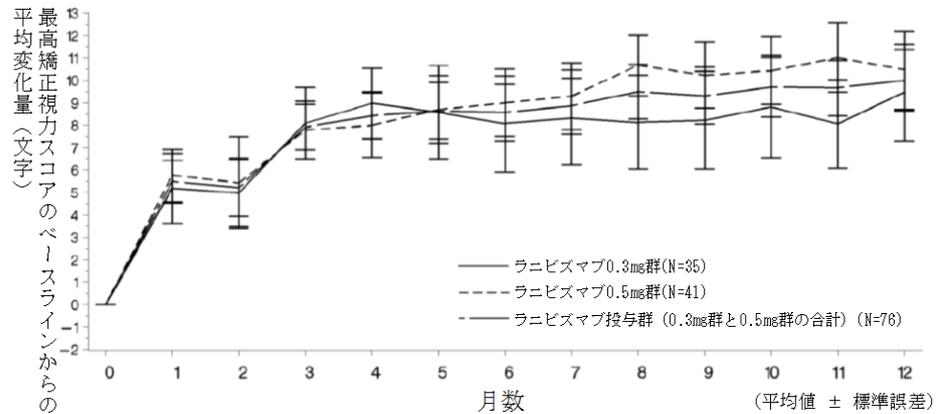
国内臨床試験 (1201 試験、EXTEND-I 試験)^{13, 14)}

試験デザイン	<p>本試験は、単回投与期 (非遮断、2 用量の群用量漸増、小計 12 例) と反復投与期 (非遮断、無対照、2 用量群、小計 76 例) の 2 期から成る。</p> <p>以下、反復投与期から参加した 76 例の結果を記載する。 多施設共同、ランダム化、非遮断、無対照、第 I/II 相試験</p>
対象	中心窩下脈絡膜新生血管 (CNV) を伴う加齢黄斑変性症を有する日本人患者 76 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・一次又は再発中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症を有する 50 歳以上の患者 ・predominantly classic 型、minimally classic 型、又は classic CNV を伴わない occult 型のいずれかの CNV を伴う患者 ・最高矯正視力スコア (ETDRS 視力検査表を用い測定開始距離 2m で測定、以下同様) が 73~24 文字 (近似スネレン等価視力で 20/40~20/320)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・両眼とも最高矯正視力が 34 文字未満の患者 ・治療対象眼にベルテポルフィンを用いる光線力学的療法 (PDT)、黄斑部レーザー光凝固、硝子体切除術の治療歴がある患者
主要評価項目	投与開始 6 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填)
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量 (LOCF**法で補填) ・投与開始 6 ヶ月後及び投与 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合 (LOCF**法で補填)
試験方法	ラニビズマブ 0.3mg 又は 0.5mg を月 1 回、11 ヶ月間、最大 12 回硝子体内注射した。
結果	<p><u>有効性</u></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始 6 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 8.1±12.65 文字 (平均値±標準偏差、以下同様) の増加、0.5mg 群では 9.0±9.62 文字の増加であり、いずれの投与群でもベースラインと比較し有意に視力が改善した (ラニビズマブ 0.3mg 群 p=0.0006、0.5mg 群 p<0.0001、対応のある t 検定)。

主な副次評価項目

- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 9.5±12.79 文字の増加、0.5mg 群で 10.5±11.14 文字の増加であり、いずれもベースラインと比較し有意な増加であった（ラニビズマブ 0.3mg 群 p=0.0001、0.5mg 群 p<0.0001、対応のある t 検定）。

最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移
[ITT 集団 (LOCF*法で補填)]



- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 97.1% (34/35 例)、0.5mg 群で 100% (41/41 例) であり、投与開始 6 ヶ月後の割合と同じであった。

安全性
副作用

- ・投与開始 12 ヶ月後までに治療対象眼に発現した副作用は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 17.1% (6/35 例)、ラニビズマブ 0.5mg 群で 24.4% (10/41 例) であり、ラニビズマブ 0.5mg 群における主な副作用は、眼圧上昇 12.2% (5 例/41 例) 及び眼痛 7.3% (3 例/41 例) であった。
- ・眼以外の副作用として、ラニビズマブ 0.5mg 群で狭心症、湿疹及び高血圧が各 1 例に認められた。

*LOCF: Last observation carried forward

注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

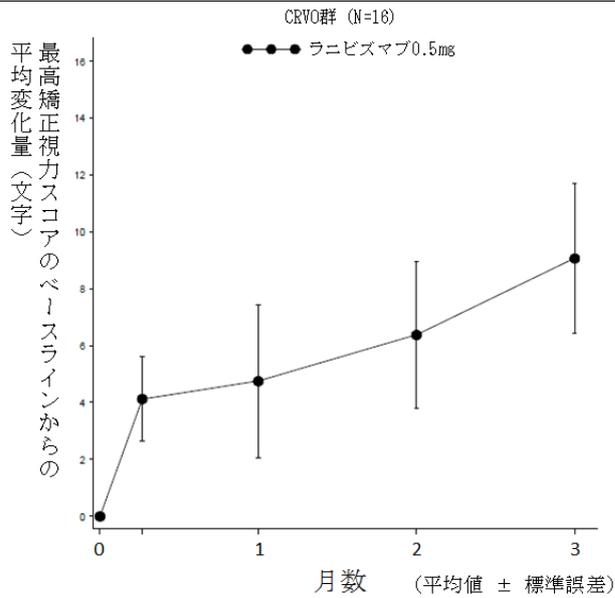
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者を対象として、有効性及び安全性を検討した国内臨床試験の結果を以下に示す。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

国内臨床試験 (E2301 試験)²⁵⁾

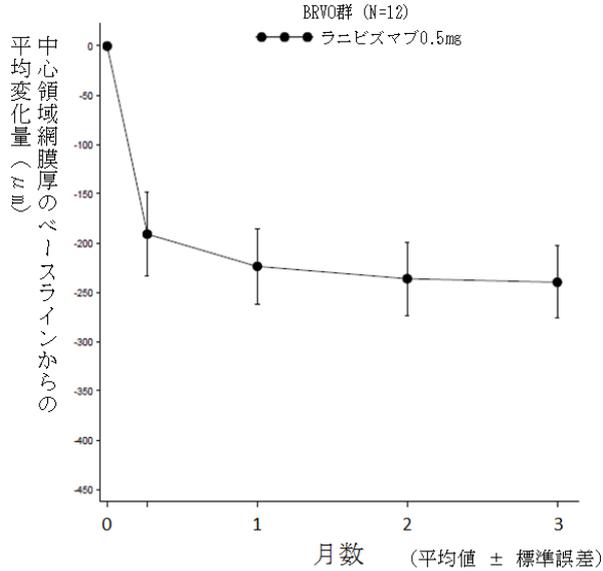
試験デザイン	多施設共同、非遮蔽、無対照、単群試験
対象	網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する日本人患者 [網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) 患者 15 例、網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) 患者 16 例]
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治療対象眼に BRVO 又は CRVO に伴う黄斑浮腫 ・スクリーニング来院時の治療対象眼の最高矯正視力が下記の基準を満たす患者 CRVO : ETDRS 視力検査表で測定した最高矯正視力スコアが 24 文字以上かつ 73 文字以下 (近似スネレン等価視力で 20/40~20/320) BRVO : ETDRS 視力検査表で測定した最高矯正視力スコアが 19 文字以上かつ 73 文字以下 (近似スネレン等価視力で 20/40~20/400)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・脳卒中の既往歴がある患者 ・3 ヶ月以内にいずれかの眼に抗血管新生薬 (抗 VEGF 薬を含む) の投与歴を有する患者

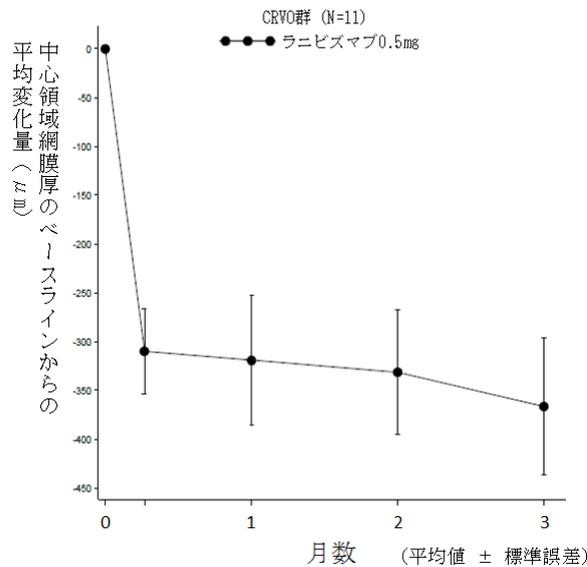
主要評価項目	投与開始 1 ヶ月後から 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量（投与開始 1～3 ヶ月後の 3 時点における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量の平均値、LOCF*法で補填）												
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与開始 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF*法で補填） 投与開始 3 ヶ月後における中心領域網膜厚（中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚）のベースラインからの平均変化量（LOCF*法で補填） 												
試験方法	ラニビズマブ 0.5 mg を月 1 回 3 ヶ月連続硝子体内注射した。												
結果	<p>有効性</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 1 ヶ月後から 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアの期間平均変化量は BRVO 群で 11.3±11.0 文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であり、ベースラインから有意に視力が改善した（p=0.001、対応のある t 検定）。CRVO 群では 6.7±10.2 文字の増加であり、ベースラインから有意に視力が改善した（p=0.019、対応のある t 検定） <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は BRVO 群で 12.8±12.1 文字の増加、CRVO 群で 9.1±10.5 文字の増加であった。 <p style="text-align: center;">最強矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [FAS (LOCF*法で補填)]</p> <table border="1"> <caption>最強矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量の推移 [FAS (LOCF*法で補填)]</caption> <thead> <tr> <th>月数</th> <th>平均最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量(文字)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>	月数	平均最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量(文字)	0	0	0.5	7	1	10	2	11	3	13
月数	平均最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量(文字)												
0	0												
0.5	7												
1	10												
2	11												
3	13												



- すべての被験者の投与開始3ヵ月後における中心領域網膜厚（中心窩を中心とする直径1mmの円内の平均網膜厚）のベースラインからの平均変化量〔測定機器の Carl Zeiss Cirrus HD-OCT（以下、Cirrus）及び Heidelberg Spectralis HRA+OCTによる測定値を区別せずに解析〕は、BRVO群（15例）で212.5 μ mの減少、CRVO群（16例）で442.1 μ mの減少であった。Cirrusを用いて中心領域網膜厚を測定した被験者では、投与開始3ヵ月後における中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量は、BRVO群（12例）で239.6 μ mの減少、CRVO群（11例）で366.5 μ mの減少であった。

中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量の推移
 (Cirrusで測定した被験者) [FAS (LOCF*法で補填)]





安全性
副作用

・治療対象眼の副作用の発現率は 32.3% (10/31 例) であり、副作用は、結膜出血 19.4% (6/31 例)、点状角膜炎 12.9% (4/31 例) 及び眼圧上昇 6.5% (2/31 例) であった。
眼以外の副作用は、BRVO 群のみに報告され、高血圧 13.3% (2/15 例)、血圧上昇 6.7% (1/15 例) であった。

* LOCF: Last observation carried forward

注) 本剤の「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。」である。

〈未熟児網膜症【ルセンチス硝子体内注射液のみ該当】〉

国際共同第Ⅲ相臨床試験 H2301 試験の継続試験 (H2301E1 試験)²⁸⁾

試験デザイン	多施設共同、非遮蔽、並行群間比較試験
対象	H2301 試験を完了した未熟児網膜症 (ROP) の患者 144 例 (H2301E1 試験の開始 16 週時点までの中間解析対象例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ H2301 試験の投与開始 24 週後 (投与 169 日目)、又は H2301 試験の治験実施計画書に従って評価来院が追加された場合はその最後の来院時 (いずれか遅い方) の評価の結果が得られ、H2301 試験を完了した患者 ・ H2301 試験のベースライン時に、両眼に対して治験治療を受けた患者
主な除外基準	・ 時期を問わず、H2301 試験を中止した患者
主要評価項目	5 歳の誕生日に治験担当医師が記録した、視力が良い方の眼の視力
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼及び眼以外の有害事象の種類、発現率、重症度を解析する安全性評価 ・ H2301 試験のベースライン来院から 40 週後及び 52 週後の活動性 ROP の有無 ・ H2301 試験のベースライン来院から 40 週後又はそれ以前、修正年齢 2 歳に達した時点、及び 5 歳の誕生日の眼の構造異常の有無 ・ H2301 試験のベースライン来院から 40 週後及び 52 週後までの期間での ROP の再発
試験方法	<p>治療終了後フォローアップ 1 期間</p> <p>ラニビズマブ 0.2mg あるいは 0.1mg の投与 (ラニビズマブを既に注射した眼と同じ眼への再投与、又は H2301 試験で実施したレーザー網膜光凝固療法からラニビズマブ投与に切替え) は、投与 40 週後までに治験担当医師が、ROP の再発又は悪化と判断した場合、H2301 試験及び H2301E1 試験を通じて、各眼につき最大で 3 回まで投与可とした。同じ眼にラニビズマブを再び注射する場合、28 日間以上の間隔を空けた。H2301 試験でラニビズマブからレーザー網膜光凝固療法に切り替えた眼、Stage4 又は 5 の ROP の眼に、ラニビズマブの追加投与は不可とした。H2301E1 試験のラニビズマブの投与量は、H2301 試験の初回治療がラニビズマブ 0.1mg の場合</p>

	<p>はラニズマブ 0.1mg、ラニズマブ 0.2mg 群及びレーザー網膜光凝固療法の場合はラニズマブ 0.2mg とした。 治療終了後フォローアップ 2 期間 本剤の投与は行わなかった。</p> <p>投与（観察）期間 治療終了後フォローアップ 1 期間：H2301 試験の投与開始 1 日目から投与 40 週後の来院時点までとし、適格な眼に対してラニズマブの投与可能とした。 治療終了後フォローアップ 2 期間：被験者が 5 歳になるまでの残りの観察期間とした。</p>
<p>結果 (中間解析の結果)</p>	<p><u>有効性</u> 主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼の構造異常 投与 40 週以前に眼の構造異常がなかった被験者の割合は、ラニズマブ 0.2mg 群 98.0% (49/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群 98.0% (50/51 例) 及びレーザー群 (88.4%、38/43 例) であった。 ・活動性 ROP 投与 40 週後に、活動性 ROP が認められた被験者はいなかった。 ・ROP の再発 ROP の再発率は、ラニズマブ 0.2mg 群 26.0% (13/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群 35.3% (18/51 例)、レーザー群 18.6% (8/43 例) であった。 <p><u>安全性</u> ラニズマブの曝露状況</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 40 週後来院までのラニズマブ平均投与回数は、ラニズマブ 0.2mg 群及び 0.1mg 群でそれぞれ 2.3 回及び 2.6 回であった（初回治療は、片眼 1 回ずつ、合計 2 回投与）。レーザー群でラニズマブを投与した被験者は 8 例で、平均投与回数は 2.4 回であった。 <p>有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"> ・眼の有害事象の発現率は、ラニズマブ 0.2mg 群 12.0% (6/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群 15.7% (8/51 例)、レーザー群 9.3% (4/43 例) であった。全体で最もよくみられた PT 別の眼の有害事象は、斜視（ラニズマブ 0.2mg 群 2 例、ラニズマブ 0.1mg 群 1 例、レーザー群 1 例、以下同順）、結膜炎（1 例、2 例、1 例）であった。未熟児網膜症は、ラニズマブ 0.1mg 群及びレーザー群でそれぞれ 1 例に認められた。眼以外の有害事象の発現率は、ラニズマブ 0.2mg 群 58.0% (29/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群 58.8% (30/51 例)、レーザー群 72.1% (31/43 例) であった。 ・重篤な眼の有害事象の発現率は、ラニズマブ 0.2mg 群で 0% (0/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群で 5.9% (3/51 例)、レーザー群で 2.3% (1/43 例) であった。重篤な眼の有害事象として、未熟児網膜症がラニズマブ 0.1mg 群 1 例 (2.0%)、レーザー群 1 例 (2.3%) に認められた。網膜剥離及び眼振は、ラニズマブ 0.1mg 群で各 1 例に認められた。 重篤な眼以外の有害事象の発現率は、ラニズマブ 0.2mg 群で 22.0% (11/50 例)、ラニズマブ 0.1mg 群で 21.6% (11/51 例)、レーザー群で 25.6% (11/43 例) であった。全体で最もよくみられた重篤な眼以外の有害事象は、気管支炎（ラニズマブ 0.2mg 群 1 例、ラニズマブ 0.1mg 群 1 例、レーザー群 3 例、以下同順）、肺炎（1 例、1 例、2 例）であった。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>注) ルセンティス硝子体内注射液の「未熟児網膜症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2mg (0.02mL) を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。</p> </div>

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査

調査目的	日常診療の使用実態下での中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	全例調査、中央登録方式
対象患者	中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者
症例数	調査票回収症例数3,456例
調査期間等	調査期間：平成21年3月～平成30年9月、観察期間：2年間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：有効眼割合、最高矯正視力（logMAR換算値）の維持
主な調査結果	症例番号3,500までの調査票回収症例は3,456例で、安全性解析対象症例は3,431例、有効性解析対象症例は3,330例であった。 【安全性】 副作用発現率は2.9%（98/3,431例）であり、承認時までの国内臨床試験（A1201試験）の副作用発現率23.9%（21/88例）と比較して、本調査の結果は高くはなく、発現事象の種類は同様であった。承認時までの国内臨床試験（A1201試験）では認められなかった副作用で3例以上集積された副作用は、硝子体出血13例、網膜色素上皮裂孔11例、脳梗塞5例、結膜出血及び白内障が4例、虹彩炎、高眼圧症、黄斑円孔、及び無力症が各3例であった。重篤な副作用発現率は1.3%（44/3,431例）であった。 【有効性】 ・有効性解析対象眼の3,345眼において、投与開始3ヵ月後、12ヵ月後、及び24ヵ月後の有効眼の割合（評価時点のlogMAR変化量が0.3未満の患者の割合）は、それぞれ90.29%、82.87%、78.06%であった。 ・投与開始24ヵ月後までの最高矯正視力（logMAR換算値）は、投与開始時と比較して低値（改善傾向）を示し、視力は投与開始24ヵ月後まで維持されていた。

中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした特定使用成績調査（ETDRS視力の調査）（終了）

調査目的	日常診療の使用実態下での中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者に対し、ETDRS視力検査表に基づく最高矯正視力スコアについて、臨床試験結果（A1201試験）と比較検討する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	長期特定使用成績調査に登録された症例
症例数	調査票回収症例数59例（目標症例数50例）
調査期間等	調査期間：平成21年3月～平成30年9月、観察期間：2年間
主な評価項目	有効性：ETDRS最高矯正視力スコアの変化量
主な調査結果	59例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は該当なし、有効性解析対象症例は54例であった。 【有効性】 ・有効性解析対象眼54眼の、ETDRS最高矯正視力スコアの投与開始時から投与開始24ヵ月後までの平均変化量は、 0.3 ± 10.54 文字の増加であった。A1201試験と違いがみられたが、日常診療下で実施した本調査での投与状況（平均投与回数：5.9回）との違いによる可能性が考えられた。 ・有効性解析対象眼54眼において、投与開始3ヵ月後、12ヵ月後、及び24ヵ月の有効眼の割合（評価時点のETDRS最高矯正視力スコアの減少が15文字未満の患者の割合）は、それぞれ95.45%（42/44眼）、89.66%（26/29眼）、及び95.00%（19/20眼）であった。

中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした特定使用成績調査（病型分類等の調査）（終了）

調査目的	導入期の連続3ヵ月間硝子体内投与の遵守率の実情の確認、再投与実施基準の実態の確認及び日常診療下における広義の加齢黄斑変性症に対する有効性の患者背景別の検討。
調査デザイン	中央登録方式、対照群を設定しない多施設共同の観察研究
対象患者	長期特定使用成績調査に登録された症例
症例数	調査票回収症例数557例（目標症例数500例）
調査期間等	調査期間：平成21年3月～平成30年9月、観察期間：1年間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：最高矯正視力、中心窩網膜厚、病変最大直径、及びフルオレセイン蛍光色素漏出の推移
主な調査結果	<p>557例から調査票が回収され、安全性解析対象症例は544例、有効性解析対象症例は540例であった。病型分類別の症例の構成割合は、ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）あり37.13%（202例）、網膜内血管腫状増殖（RAP）あり5.15%（28例）、典型AMD55.70%（303例）、典型AMD以外41.91%（228例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規投与症例の安全性解析対象眼543眼のうち、導入期脱落症例を除く540眼の導入期での投与回数は、3回が418眼（77.41%）、2回が73眼（13.52%）、1回が49眼（9.07%）であり、多くの症例で添付文書の規定どおりに実施されていた。 有効性解析対象眼540眼のうち、維持期に再投与があった対象眼は281眼であった。再投与があった281眼のうち、約9割が「眼底所見あり」であった。その眼底所見は、網膜色素上皮剥離が最も多く、次いで中心窩網膜下液、黄斑浮腫であった。 <p>【安全性】 病型分類別の副作用発現率に大きな違いはなかった。</p> <p>【有効性】 病型分類ごとに特記する問題点はなく、それぞれの評価項目で改善又は維持し、本剤はすべての病型分類に対して有効であることを確認した。</p>

中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした特定使用成績調査（LUMINOUS：個々の患者の治療及び転帰を通してラニビズマブの有効性及び安全性を観察する調査）（終了）

調査目的	各国の添付文書で承認されているすべての適応症について、日常診療の使用実態下におけるラニビズマブの長期の安全性及び有効性の検証、その他の使用実態下でのラニビズマブの治療パターン及びラニビズマブ投与患者の視力機能に関するQOLの評価検討
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	滲出型加齢黄斑変性症（wAMD）〔日本では中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者のみ〕
症例数	調査票回収症例数2,095例（全体の目標症例数30,000例）
調査期間等	調査期間：平成25年5月～平成28年3月、観察期間：少なくとも1年
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：ETDRS視力の推移、中心窩網膜厚（CRT）の推移及び変化量
主な調査結果	<p>国内において2,095例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は2,073例、有効性解析対象症例は2,070例であった。</p> <p>【安全性】 副作用発現率は1.2%（24/2,073例）であり、発現した眼の副作用は、結膜出血3例、緑内障及び硝子体出血が各2例、虹彩炎、点状角膜炎、網膜剥離、網膜出血、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、眼内炎、視野欠損、及び眼圧上昇が各1例であった。眼以外の副作用は、脳梗塞3例、悪液質、脳血管発作、頭痛、記憶障害、心筋梗塞及びくも膜下出血が各1例であった。</p> <p>【有効性】 日本での中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者の有効性評価では、ETDRS視力の平均は、調査開始時が60.16文字、最終観察時が59.98文字であり、調査開始時のETDRS視力の平均を維持した。また、CRTの平均は、調査開始時が321.9μm、最終観察時が280.9μmであり、統計学的に有意に減少した。</p>

症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）患者を対象とした製造販売後臨床試験（EVEREST II 国際共同試験）（終了）

調査目的	PCVに対するラニビズマブとベルテポルフィン光線力学療法（vPDT）の併用治療の有効性と安全性をラニビズマブ単独治療と比較する。
調査デザイン	ランダム化二重盲検多施設共同比較対照試験
対象患者	PCV患者
症例数	投与症例数 日本人84例（目標症例数320例〔全体集団〕）
調査期間等	調査期間：平成25年8月～平成29年3月
主な評価項目	安全性：有害事象、有効性：最高矯正視力スコアの平均変化量、ポリープ状病変の完全退縮
主な調査結果	日本人84例（本剤＋vPDT併用群46例、本剤単独群38例）を投与症例数とし、安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は84例であった。 【安全性】 治療対象眼で発現した眼の有害事象の発現率は、本剤＋vPDT併用群23.9%（11/46例）、本剤単独群15.8%（6/38例）であった。いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は、眼精疲労〔本剤＋vPDT併用群4.3%（2/46例）、本剤単独群0%〕、白内障〔本剤＋vPDT併用群0%、本剤単独群5.3%（2/38例）〕であった。重篤な有害事象はなかった。 【有効性】 ・試験開始12ヵ月後で最高矯正視力スコアのペースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤＋vPDT併用群で8.5±11.14文字の増加、本剤単独群で6.4±9.82文字の増加であった。 ・試験開始12ヵ月後でのポリープ状病変の完全退縮がみられた患者の割合は、本剤＋vPDT併用群70.5%（31/44例）、本剤単独群27.3%（9/33例）であった。

網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

調査目的	RVOに伴う黄斑浮腫患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	RVOに伴う黄斑浮腫患者
症例数	調査票収集症例数3,136例（目標症例数3,000例）
調査期間等	調査期間：平成25年11月～令和元年12月、観察期間：104週、24ヵ月間
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：有効眼の割合、最高矯正視力の平均変化量
主な調査結果	3,136例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は3,078例、有効性解析対象症例は2,506例であった。 【安全性】 副作用発現率は1.07%（33/3,078例）であった。3例以上に認められた主な副作用は、脳梗塞及び白内障が各4例（0.13%）、結膜出血及び眼圧上昇が各3例（0.10%）であった。 【有効性】 ・有効性評価対象眼2508眼における最終測定時点の有効眼の割合（最終測定時点までのlogMAR変化量が0.3未満の患者の割合）は、93.62%（2348/2508眼）であった。本剤投与開始後6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月の有効眼の割合はいずれも90%を超えていた。また、本剤使用理由がBRVOに伴う黄斑浮腫である有効眼の割合は96.20%（1824/1896眼）であったのに対し、本剤使用理由がCRVOに伴う黄斑浮腫である有効眼の割合は85.62%（524/612眼）であった。 ・最高矯正視力はlogMAR換算値（平均値±標準偏差）で、投与開始時が0.514±0.4228、最終測定時点が0.306±0.4456であり、本剤投与開始時点から最終測定時点までの平均変化量は-0.208±0.3728（p<0.0001）と視力の改善が認められた。

病的近視における CNV 患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

調査目的	病的近視におけるCNV患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	病的近視におけるCNV患者
症例数	調査票回収症例数325例（目標症例数300例）
調査期間等	調査期間：平成26年2月～令和元年11月、観察期間：52週、12ヵ月
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：有効眼の割合、最高矯正視力の平均変化量
主な調査結果	<p>325例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は322例、有効性解析対象症例は216例であった。</p> <p>【安全性】 副作用発現率は0.31%（1/322例）で、硝子体出血1件（非重篤）のみであった。承認時の国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）では硝子体出血は認められなかったが、本剤の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症に対する承認時までの海外臨床試験では1.7%（15/874例）発現しており、本調査でみられた硝子体出血は新たなリスクではないと考えた。</p> <p>【有効性】 ・有効性評価対象眼216眼における最終測定時点の有効眼の割合（最終測定時点までのlogMAR変化量が0.3未満の患者の割合）は93.52%（202眼）であった。 ・最高矯正視力の変化量はlogMAR換算値（平均値±標準偏差）で、投与開始時が0.509±0.4294、最終測定時点が0.366±0.4279であり、最終測定時点の変化量は-0.143±0.3277（p<0.0001）と改善傾向を示した。</p>

糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした長期使用に関する特定使用成績調査（終了）

調査目的	DME患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	DME患者
症例数	調査票回収症例数536例（目標症例数500例）
調査期間等	調査期間：平成26年5月～令和元年11月、観察期間：104週、24ヵ月
主な評価項目	安全性：副作用の発現状況、有効性：有効眼の割合、最高矯正視力の平均変化量
主な調査結果	<p>536例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は519例、有効性解析対象症例は353例であった。</p> <p>【安全性】 副作用発現割合は0.58%（3/519例）であった。副作用の内訳は、脳幹梗塞、結膜出血、及び眼圧上昇が各1例であった。結膜出血及び眼圧上昇は、承認申請時までの臨床試験においても認められていたことから、本剤の新たなリスクとは考えなかった。重篤な副作用は脳幹梗塞1件（転帰は軽快）であった。</p> <p>【有効性】 ・有効性評価対象眼373眼における本剤投与開始後12ヵ月、24ヵ月、及び最終測定時点の有効眼の割合（評価時点までのlogMAR変化量が0.3未満の患者の割合）は、それぞれ75.21%（91/121眼）、75.41%（46/61眼）、及び91.15%（340/373眼）であった。 ・最高矯正視力はlogMAR換算値（平均値±標準偏差）で、投与開始時が0.462±0.3907、最終測定時点が0.379±0.4278であり、最終測定時点の投与開始時からの変化量は-0.083±0.3603（p<0.0001）と改善が認められた。</p>

RVO 患者を対象とした特定使用成績調査（ETDRS 視力の調査）（終了）

調査目的	RVOに伴う黄斑浮腫患者に対して本剤が新たに投与された場合のETDRS視力検査表を用いた有効性評価を実施し、使用実態下における有効性を検討する。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	RVOに伴う黄斑浮腫患者
症例数	調査票回収症例数323例（目標症例数130例）
調査期間等	調査期間：平成25年11月～令和元年12月、観察期間：52週、12ヵ月
主な評価項目	有効性：ETDRS最高矯正視力スコアの変化量
主な調査結果	<p>323例の調査票が回収され、安全性解析対象症例は該当なし、有効性解析対象症例は223例であった。</p> <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性評価対象眼223眼における、最終測定時点の有効眼の割合（最終測定時点までのETDRS最高矯正視力スコアの減少が15文字未満の患者の割合）は97.76%（218眼）であった。また、本剤投与開始後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月の有効眼の割合はいずれも95%を超えていた。網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）の有効性評価対象眼、網膜中心静脈閉塞症（CRVO）の有効性評価対象眼においても、いずれも有効眼の割合は90%を超えていた。 有効性評価対象眼のETDRS最高矯正視力スコアの本剤投与開始時から最終測定時点までの平均変化量は、10.4 ± 14.49文字の増加であり、投与開始時と比較して投与開始後3ヵ月まで上昇し、投与開始後12ヵ月まで維持された。また、BRVO有効性評価対象眼及びCRVO有効性評価対象眼の本剤使用理由別のETDRS最高矯正視力スコアの平均変化量は、いずれも投与開始後12ヵ月まで維持された。

BRVOに伴う黄斑浮腫を有する日本人患者を対象とした製造販売後臨床試験（ZIPANGU 試験）（終了）

調査目的	BRVOに伴う黄斑浮腫による視力障害を有する日本人患者を対象に、格子状・直接ショートパルスレーザー光凝固（レーザー光凝固）を併用した必要時投与方法（PRN）による本剤の有効性及び安全性データ並びに注射頻度のデータを同じ投与方法による本剤単独療法と12ヵ月後まで比較検討する。
試験デザイン	第IV相、ランダム化、非遮蔽、実薬対照、2群、多施設共同試験
対象患者	BRVOに伴う黄斑浮腫による視力障害と診断された患者
症例数	投与症例数59例（予定症例数56例）
調査期間等	平成28年12月～平成30年12月
主な評価項目	安全性：有害事象、有効性：最高矯正視力の平均変化量
主な試験結果	<p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例数は本剤単独療法群29例、レーザー光凝固併用療法群で30例であった。12ヵ月後までの眼の有害事象の発現割合は、本剤群6.9%（2例）、レーザー併用療法群で23.3%（7例）であり、重篤な有害事象はいずれの群でもみられなかった。</p> <p>【有効性】</p> <p>最高矯正視力のlogMAR換算値での投与開始時から12ヵ月後までの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤群で-0.478 ± 0.259、レーザー併用療法群で-0.413 ± 0.197であった。</p>

視力障害を伴う DME 患者を対象とした製造販売後臨床試験（MERCURY 試験）（終了）

試験目的	視力障害を伴うDME患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	第IV相、非遮蔽、単群、多施設共同、前向き観察研究
対象患者	視力障害を伴うDME患者
症例数	投与症例数209例（予定症例数200例）
調査期間等	平成29年7月～令和2年6月、観察期間：24ヵ月（令和元年9月データロック日とした12ヵ月間の中間解析結果）
主な評価項目	安全性：有害事象、有効性：最高矯正視力の平均変化量
主な試験結果	<p>【安全性】 有害事象発現率は55.5%（116/209例）で、2件（脳梗塞及び硝子体出血各1件）の副作用がみられた。硝子体出血は承認時までの臨床試験においても認められていたことから、新たなリスクとは考えなかった。</p> <p>【有効性】 最高矯正視力のlogMAR換算値での投与開始時から12ヵ月後までの変化量（平均値±標準偏差）は-0.08 ± 0.340であり、統計学的に有意な改善を認めた。</p>

2) 承認条件として実施
予定の内容又は実施
した調査・試験の概
要

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
全症例を対象とした特定使用成績調査を実施した。2013年3月に承認条件は解除されている。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、未熟児網膜症
該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アフリベルセプト、ブロルシズマブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

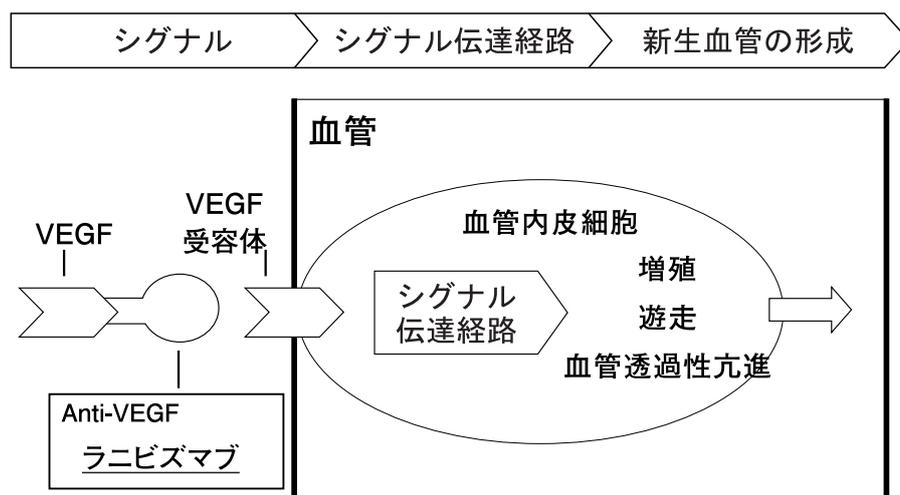
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、血管内皮増殖因子-A（VEGF-A：vascular endothelial growth factor-A、以下 VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片である。

加齢黄斑変性症、病的近視で生じる重篤な視力低下の一因として脈絡膜新生血管（CNV：choroidal neovascularization）が示唆されている。この CNV の形成には、血管新生因子である VEGF が大きく関与している。また、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫や糖尿病黄斑浮腫の成因の一つとしても VEGF による血管透過性亢進が示唆されている。このように、VEGF は CNV の発生並びに進展を促進するだけでなく、血管透過性を亢進し黄斑浮腫の発現に関与している。未熟児網膜症も同様に、網膜において VEGF が過剰に産生されることで異常な新生血管が増殖し発症する。ラニビズマブは VEGF 分子中の VEGF 受容体結合ドメインに特異的かつ高親和性に結合し、VEGF と VEGF 受容体との結合を阻害する。結果的に VEGF による血管新生作用及び血管透過性の亢進作用を抑制する。

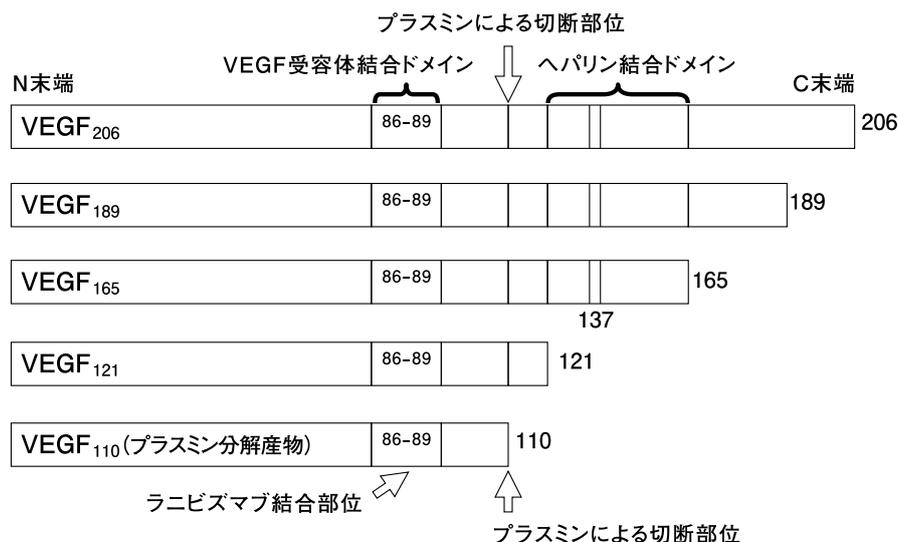
ラニビズマブの作用機序



ヒト VEGF には VEGF 遺伝子のスプライシングによってアミノ酸数が異なる少なくとも 9 種のアイソフォームが同定されている。これらのうち VEGF₁₂₁（下付き数字はアミノ酸数を表す）、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆ の 4 種が主たるアイソフォームとされる。VEGF₁₈₉ 及び VEGF₂₀₆ はヘパリン結合ドメインを持ち、細胞外マトリックス（ECM）や細胞表面のヘパリン様物質と強く結合しており、ほとんど遊離しない。これに対して、VEGF₁₂₁ はヘパリンに結合しないので、産生細胞から容易に遊離する。VEGF₁₆₅ は中間的な性質を持ち、生体内での発現量が最も多いとされている。また、VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆ は血液中に存在するタンパク質分解酵素のプラスミンで切断されることによって生物活性を有する VEGF₁₁₀ となる。このプラスミン分解産物を含めて生物活性を有する VEGF のすべてのアイソフォームには VEGF 受容体結合ドメインが保持されている。

ラニビズマブは、これらの生物活性を有するすべての VEGF アイソフォームに結合し、VEGF 受容体への結合を阻害する。ラニビズマブは、VEGF の作用を阻害することにより、CNV の形成や増殖を抑制するとともに、CNV や網膜毛細血管の血管透過性を抑制することにより、黄斑部の CNV や浮腫を抑制する結果として視力が改善すると考えられる。

VEGF のアイソフォーム及びプラスミン分解産物のすべてに共通しているラニビズマブ結合部位の特徴（主要な4種のみ図示）



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する阻害作用

1) ヒト VEGF に対する結合親和性 (*in vitro*)²⁹⁾

生物活性を有する組換えヒト VEGF の 2 種のアイソフォーム (VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅) 及びプラスミン分解産物で生物活性を有する VEGF₁₁₀ に対するラニビズマブ (遺伝子組換え) の結合親和性を Biacore (表面プラズモン共鳴解析装置) を用いて速度論的に解析した。ラニビズマブはこれらの VEGF に対して高い親和性で結合した。

	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_A (M^{-1})	K_D (pM)
VEGF ₁₂₁	$(10.1 \pm 2.3) \times 10^4$	$\leq 10^{-5}$	$\geq 10.1 \times 10^9$	≤ 99
VEGF ₁₆₅	$(5.6 \pm 0.28) \times 10^4$	$\leq 10^{-5}$	$\geq 5.6 \times 10^9$	≤ 179
VEGF ₁₁₀	$(5.2 \pm 0.02) \times 10^4$	$\leq 10^{-5}$	$\geq 5.2 \times 10^9$	≤ 192

注) VEGF₁₂₁、VEGF₁₆₅、VEGF₁₁₀ に対する k_d は検出限界以下であったため、 K_A 及び K_D は検出限度の k_d を用いて算出した。

k_a : 見かけの結合速度定数、 k_d : 見かけの解離速度定数、 K_A : 見かけの平衡親和定数、 K_D : 見かけの平衡解離定数

2) ウサギ VEGF に対する結合親和性 (*in vitro*)³⁰⁾

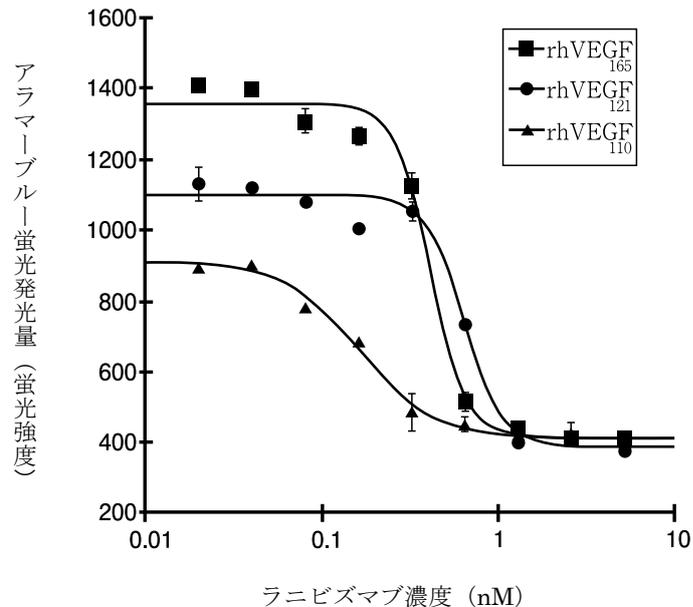
ラニビズマブ (遺伝子組換え) のウサギ VEGF に対する見かけの平衡解離定数 (K_D) を Biacore を用いて測定した結果、 $8.8 \pm 8.1 nM$ (平均±標準偏差) であった。

3) ヒト VEGF 誘発の血管内皮細胞増殖に対する阻害作用 (*in vitro*)²⁹⁾

ラニビズマブ (遺伝子組換え、0.02~5.17nM) を rhVEGF^{*}₁₆₅ (0.26nM)、rhVEGF₁₂₁ (0.36nM) 又は rhVEGF₁₁₀ (0.39nM) とインキュベート後、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) 培養液に添加し、HUVEC の増殖を alamarBlue による蛍光発光により測定した。ラニビズマブは、ヒト VEGF によって誘発される HUVEC の増殖を用量依存的に阻害し、IC₅₀ (50%阻害濃度) は rhVEGF₁₆₅ で 0.44 ± 0.07 nM、rhVEGF₁₂₁ で 0.56 ± 0.14 nM、rhVEGF₁₁₀ で 0.23 ± 0.03 nM であった。

*rhVEGF : recombinant human VEGF (遺伝子組換えで作成したヒト VEGF)

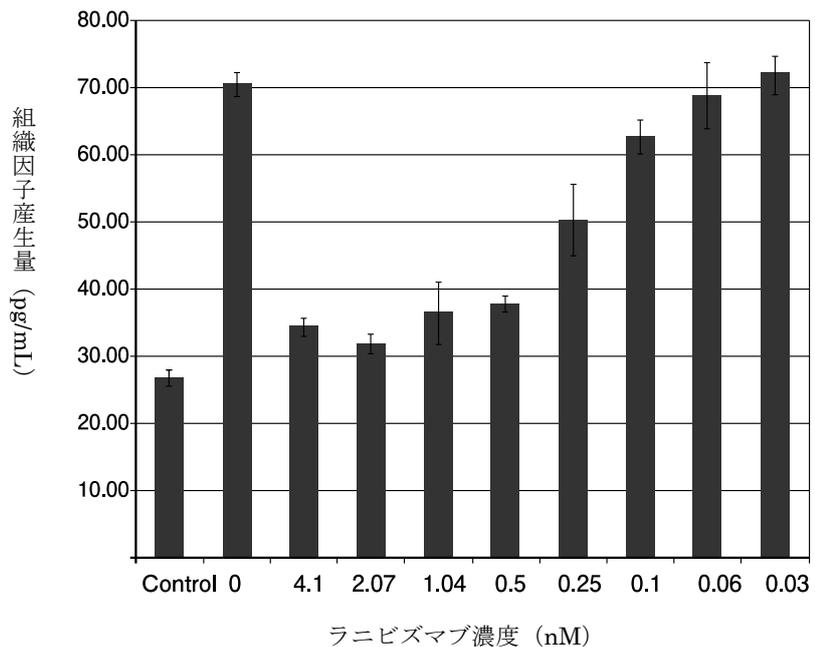
ヒト VEGF 誘発の HUVEC 増殖に対するラニビズマブの阻害作用



4) ヒト VEGF 誘発血管内皮細胞からの組織因子産生に対する阻害作用 (*in vitro*)³¹⁾

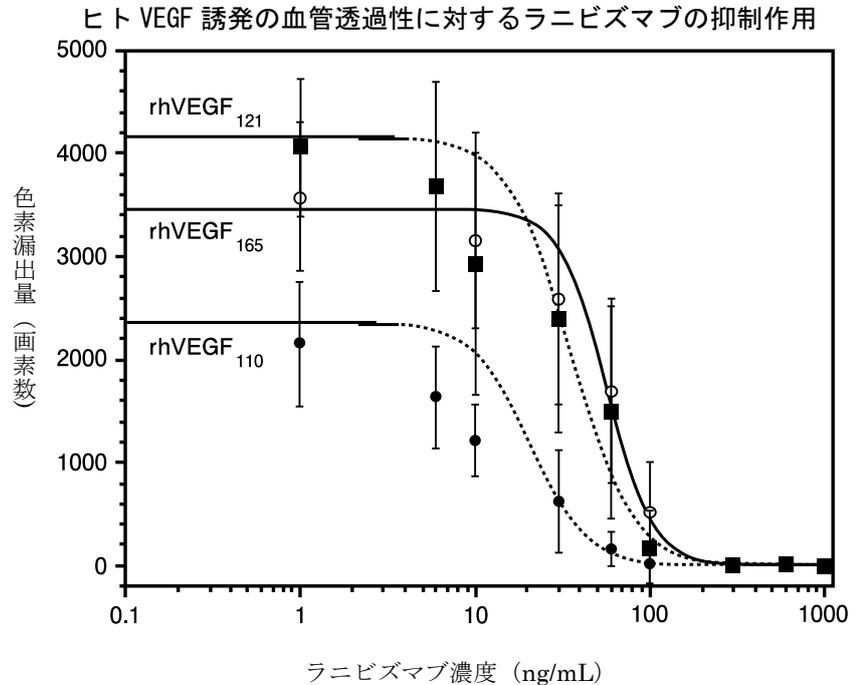
ラニビズマブ (遺伝子組換え、0.03~4.1nM) を rhVEGF₁₆₅ (1.31nM) と混合し、HUVEC 培養液中に添加し、インキュベートした結果、ラニビズマブは、rhVEGF₁₆₅ によって HUVEC から産生される組織因子の発現を用量依存的に阻害し、IC₅₀ は 0.31 ± 0.07 nM であった。

ヒト VEGF 誘発の HUVEC 組織因子産生に対するラニビズマブの阻害作用



5) ヒト VEGF 誘発血管透過性に対する阻害抑制作用 (*in vivo*)²⁹⁾

モルモット皮膚血管透過性モデルを用い、ラニビズマブ（遺伝子組換え、1～6000ng/mL）と rhVEGF₁₂₁（205ng/mL）、rhVEGF₁₆₅（100ng/mL）又は rhVEGF₁₁₀（189ng/mL）を皮内投与し、VEGF によって誘発された血管透過性をエバンスブルー色素漏出で測定し評価した。ラニビズマブは、VEGF による血管透過性を用量依存的に抑制し、2.07nM（100ng/mL）以上の濃度において、これら 3 種の VEGF によって誘発される血管透過性をほぼ完全に抑制した。



ヒト VEGF 誘発血管透過性阻害におけるラニビズマブの薬力学パラメータ

パラメータ	rhVEGF ₁₆₅	rhVEGF ₁₂₁	rhVEGF ₁₁₀
Emax (画素数)	3460 ± 803	4160 ± 565	2360 ± 721
IC ₅₀ (nM)	1.18 ± 0.354	0.742 ± 0.522	0.430 ± 0.300

Emax = ラニビズマブ非存在下（透過性なし）の最大効果

IC₅₀ = Emax の 50% の反応を誘導するラニビズマブ濃度

2. ヒト補体 C1q 及び Fc γ 受容体に対する非結合性 (*in vitro*)³²⁾

ヒト補体 C1q への結合性は、各種濃度の対照又はラニビズマブ（遺伝子組換え）をアッセイプレートにコーティングし、精製ヒト補体 C1q を添加してインキュベート後、結合した補体 C1q をヤギ補体 C1q 抗体で検出した。また、Fc γ 受容体（IA、IIA、IIB、IIIA）への結合性は、Fc γ 受容体をコーティングしたプレートに、高親和性 Fc γ RIA に対してはモノマー、低親和性 Fc γ R に対してはヤギ抗ヒト kappa 鎖と 2:1 で混合し形成させたダイマーのラニビズマブ又は対照を添加しインキュベート後、ヤギ抗ヒト F(ab')₂ を用いて検出した。

ラニビズマブは全長抗体分子に存在する Fc 領域を含んでいないため、ヒト補体 C1q 及びヒト Fc γ 受容体に結合しなかった。

ヒト補体 C1q 及び Fc γ 受容体に対するラニビズマブの結合

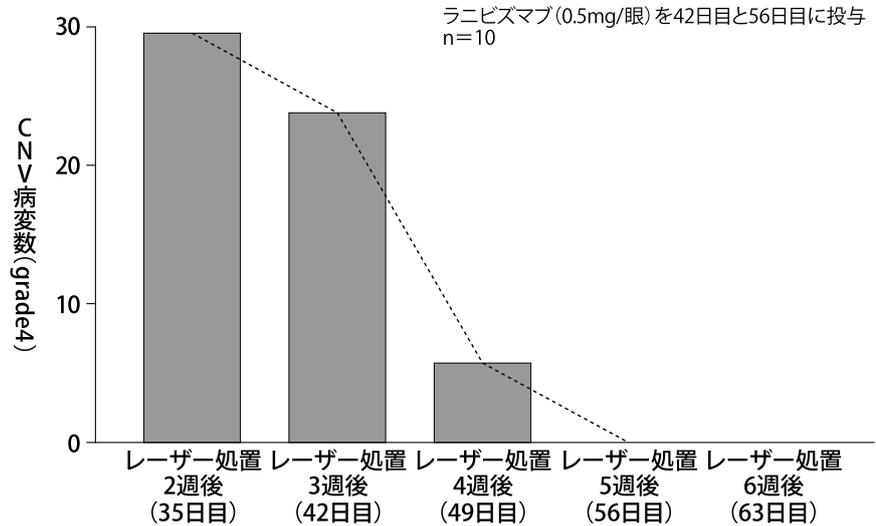
	EC ₅₀ (μ g/mL)					
	C1q	高親和性 Fc γ 受容体 (Fc γ RIA)	低親和性 Fc γ 受容体			
			Fc γ R II A	Fc γ R II B	Fc γ R III A (F158)	Fc γ R III A (V158)
ラニビズマブ	>400	>400	>400	>400	>400	>400
対照 (rituximab)	1.4	0.0040	0.72	2.5	3.7	0.43
対照 (bevacizumab)	1.9	0.0041	0.99	3.9	6.3	0.53

3. 脈絡膜新生血管 (CNV) に対する作用

1) CNV 血管外漏出抑制作用 (*in vivo*)³³⁾

カニクイザルの眼に溶媒 (50 μ L/眼) を 2 週間毎に硝子体内投与し、21 日目にレーザー照射し誘発した CNV モデルにおいて、ラニビズマブ (遺伝子組換え) 0.5mg/眼をレーザー処置 3 週間後 (42 日目) 及び 5 週間後 (56 日目) に硝子体内投与し、フルオレセイン蛍光眼底造影により、CNV 病変を評価した*。ラニビズマブは、レーザー誘発 CNV からの血管外漏出を抑制した。

レーザー誘発CNV(grade4)に対するラニビズマブ(0.5mg/眼)の抑制作用



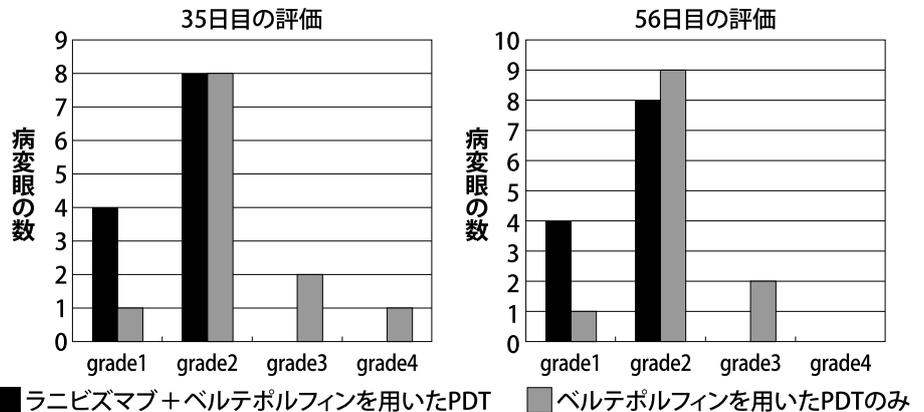
* CNV 形成及び血管外漏出の評価：フルオレセイン蛍光眼底造影での 4 段階評価
 grade1：過蛍光なし、grade2：漏出を伴わない過蛍光、grade3：造影前期又は中期の過蛍光と後期蛍光漏出、grade4：造影前期又は中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出

2) ベルテポルフィン PDT 併用による CNV 血管外漏出抑制作用 (*in vivo*)³⁴⁾

カニクイザルのレーザー誘発 CNV モデルにおいて、右眼にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT*) とラニビズマブ (遺伝子組換え) の硝子体内投与 (初回 0.5mg、以降 2mg/眼) を、左眼に溶媒の硝子体内投与とベルテポルフィン PDT を実施し、フルオレセイン蛍光眼底造影により CNV からの蛍光漏出を評価した。ラニビズマブとベルテポルフィン PDT との併用は、PDT 単独と比較して CNV からの血管外漏出抑制作用が優れていた。なお、ラニビズマブと PDT 併用効果は、投与スケジュール (ラニビズマブ先行で 1 週間毎に交互に治療、PDT 先行で 1 週間毎に治療又は 2 週間毎に同一日に治療) による効果の違いは認められなかったため、同一群にまとめて評価した。

*PDT: Photodynamic therapy (光線力学的療法)

レーザー誘発CNVからの漏出に対する
ラニビズマブとベルテポルフィンを用いたPDT併用による抑制作用



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

本剤は硝子体内投与によって使用する薬剤であることから、以下に眼内での薬物動態を示す。

薬物動態（外国人データ）³⁵⁾

中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症（AMD）患者に本剤を硝子体内投与した第Ⅰ相の2試験、第Ⅰ/Ⅱ相の2試験及び第Ⅲ相の1試験で得られた血清中ラニビズマブ濃度を用いて母集団薬物動態解析を行った。対象は中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 228 例（サンプル数 675）で、本剤は 0.05～2.0mg/眼の範囲の用量を単回もしくは 2 週毎～月 1 回で 12 ヶ月間反復投与するなどさまざまな投与方法であった。本母集団薬物動態解析における本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約 90,000 倍で推移し、その消失半減期は約 9 日と推定された*。

*ラニビズマブは眼から全身循環への吸収速度が小さく、硝子体内投与時に測定した血清薬物濃度が定量下限未満であることが多いため、血清中濃度推移は母集団薬物動態解析で評価した。また、ヒトでは硝子体液を経時的に採取することは困難であることから動物モデルをもとに硝子体液中の薬物動態を推定した。

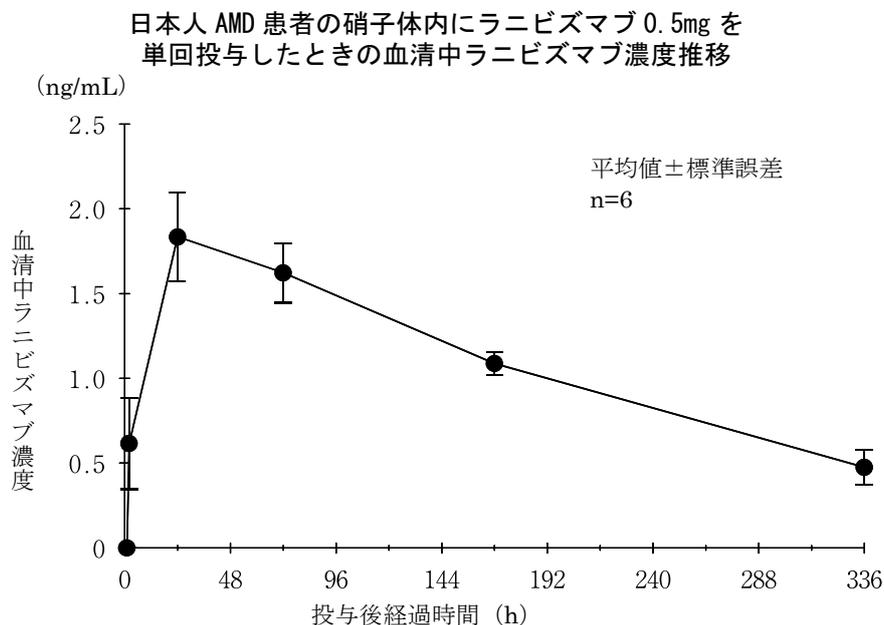
(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験¹³⁾

本剤 0.5mg を中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症（AMD）の日本人患者の硝子体内に単回投与したとき、血清中ラニビズマブ濃度は、投与約 1 日後に最高血清中濃度に到達し、 C_{max} は $1.86 \pm 0.61 \text{ ng/mL}$ であった。また、血清中消失半減期は 7.9 日であった。なお、日本人における薬物動態パラメータは、外国人の母集団薬物動態解析から算出された薬物動態パラメータの平均値と差は認められなかった。



日本人 AMD 患者のラニビズマブ単回硝子体内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	t_{max} (日)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)
0.5	1.00 (0.97-2.97)	1.86 ± 0.61	14.90 ± 2.86	7.85 ± 3.38

t_{max} : 中央値 (範囲)、その他のパラメータ : 平均値 ± 標準偏差

2) 反復投与試験 (外国人データ)

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者 32 例に本剤 0.3、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、1.75 及び 2.0mg の 8 段階の用量での漸増法により、2 週間毎に単回硝子体内投与し、血清中ラニビズマブ濃度を測定した結果、18 週間に及ぶ硝子体内反復投与後の全身への顕著な累積は認められなかった。

注) 本剤の「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (導入期) 硝子体内に投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

眼から全身循環への 1 次吸収及び全身循環からの 1 次消失を仮定した 1-コンパートメントモデルが硝子体内投与時の血清中ラニビズマブ濃度-時間データの説明に最も適している³⁵⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

消失速度定数：該当資料なし
半減期：7.9 日 (日本人加齢黄斑変性症患者、硝子体内投与、n=6)¹³⁾

<参考>

本剤を硝子体内投与したときのラニビズマブの生物学的利用率はほぼ 100%であり、ヒトにおけるラニビズマブの血清中消失半減期は眼からの消失速度を反映していると考えられる。また、母集団薬物動態解析結果から、硝子体からの消失半減期は約 9 日と推定された³⁵⁾。

(4) クリアランス

見かけ上の全身クリアランス：24.4L/日 (加齢黄斑変性症患者、硝子体内投与、n=228 の母集団薬物動態解析結果)³⁵⁾

(5) 分布容積

見かけの分布容積：2.97L (加齢黄斑変性症患者、硝子体内投与、n=228 の母集団薬物動態解析結果)³⁵⁾

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析

(2) パラメータ変動要因

1) 母集団薬物動態解析 (外国人データ)³⁵⁾

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に本剤を硝子体内投与した際の薬物動態を母集団薬物動態解析 (解析対象は、第 I 相の 2 試験、第 I/II 相の 2 試験及び第 III 相の 1 試験) し、シミュレーションによる本剤の薬物動態の推定を行った。対象は CNV を伴う AMD 患者 228 例 (サンプル数 675) で、本剤は 0.05~2.0mg/眼の範囲の用量を単回もしくは 2 週毎~月 1 回反復投与を 12 ヶ月までさまざまな投与方法であった。

母集団薬物動態解析の結果から、血清中の薬物動態を推定したところ、本剤 0.5mg を硝子体内に 30 日毎に投与した場合、投与約 1 日後に最高血清中濃度 (C_{max}) に達し、定常状態の C_{max} は 0.79~2.90ng/mL (95%信頼区間)、最低血清中濃度 (C_{min}) は 0.07~0.49ng/mL の範囲にあると推定され、本剤硝子体内投与時の血清中濃度は、VEGF の生物学的活性を 50%阻害する濃度 (細胞増殖を指標とした *in vitro* 試験で 11~27ng/mL) を下回ると考えられた。また、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約 90,000 倍で推移し、その消失半減期は約 9 日と推定されている。

2) 網膜静脈閉塞症患者と中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の薬物動態比較 (外国人データ)³⁶⁾

網膜静脈閉塞症 (RVO) 患者に本剤を投与するに際して、用量調節の必要性を検討するために、共変量の解析を行った。解析は、中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の母集団解析で得られたモデルを適用し、共変量としてベースライン値、RVO のサブタイプ (網膜静脈分枝閉塞症: BRVO、網膜中心静脈閉塞症: CRVO) を検討した。BRVO 患者と CRVO 患者との間では、薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。硝子体から循環血中への移行に対しては、検討した共変量について影響が認められなかった。ラニビズマブクリアランスに対するクレアチニンクリアランスの影響は、中心窩下 CNV を伴う AMD 患者と比較して、RVO 患者の方が大きかった。しかしながら、RVO 患者のラニビズマブ血清中濃度は、そのほとんどが VEGF の IC_{50} 値 (11~27ng/mL) 未満であったこと、VEGF に関連する有害事象の発現パターンとクレアチニンクリアランスとの相関は認められないことから、その影響は軽微なものであると考えられた。

以上より、RVO 患者における血清中ラニビズマブ濃度は中心窩下 CNV を伴う AMD 患者と同様であること、また、RVO 患者に本剤を投与するとき、本剤の用量調節の必要はないことが示唆された。

3) 糖尿病黄斑浮腫患者と中心窩下 CNV を伴う AMD 患者の薬物動態比較 (外国人データ)³⁷⁾

糖尿病黄斑浮腫 (DME) 患者にラニビズマブを硝子体内注射したときの薬物動態について、中心窩下 CNV を伴う AMD (以下、滲出型 AMD) 患者と比較した。DME による視力障害を有する患者を対象とした臨床試験 (D2301E1 試験) に参加した患者の血清中ラニビズマブ濃度を滲出型 AMD 患者の血清中濃度と比較した。また、DME 患者と滲出型 AMD 患者の血清中ラニビズマブ濃度を統合して母集団薬物動態解析を行った。滲出型 AMD 患者の母集団解析結果をもとに、各薬物動態パラメータ (硝子体から全身循環血中への移行の速度定数、見かけのクリアランス、及び見かけの分布容積) に対する疾患の影響を検討した。

D2301E1 試験での 16 例の DME 患者の個別濃度推移と 189 例の滲出型 AMD 患者における本剤 0.5mg の硝子体内投与後の血清中濃度を検討した結果、DME 患者の C_{max} は最大で 43.6ng/mL、滲出型 AMD 患者の C_{max} は 38.2ng/mL であった。母集団薬物動態解析の結果、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積には疾患の影響は認められず、本剤の硝子体から循環血中への移行速度のみが疾患によって異なることが示唆された。DME 患者の吸収速度のほうが速く、本剤の血清中への移行の半減期は、滲出型 AMD 患者で 10.5 日、DME 患者で 3.6 日と推定された。

DME 患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤 0.5mg 投与後 1 週間程度は滲出型 AMD 患者より高い傾向を示したが、個々の濃度分布は滲出型 AMD 患者と同様であった。

4) 未熟児網膜症患者の母集団薬物動態解析 (日本人及び外国人データ)^{11, 12)}

ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1mg/眼又は 0.2mg/眼で硝子体内注射したとき、ラニビズマブは、概ね投与 1 日目で C_{max} を示した。 C_{max} の血清中濃度 (平

均値±標準偏差)は、ラニビズマブ 0.2mg 群で 24.7±52.4ng/mL、ラニビズマブ 0.1mg 群で 12.1±25.5ng/mL であった。投与 29 日後の血清中ラニビズマブの濃度の中央値は、投与 1 日目での濃度と比較して 1/7 倍 (0.2mg 群: 1.07ng/mL) 及び 1/8 倍 (0.1mg 群 0.566ng/mL) であったが、投与 29 日後での血清中ラニビズマブ濃度の平均値は投与 1 日目での血清中濃度と比較して 1/14 倍 (0.2mg 群: 1.81ng/mL) 及び 1/17 倍 (0.1mg 群 0.732ng/mL) に低下した。また、ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1mg/眼又は 0.2mg/眼で硝子体内注射したときの C_{max} 及び AUC は、AMD 成人患者の片眼にラニビズマブ 0.5mg を硝子体内注射したときと比較し、C_{max} (中央値) はそれぞれ 7.7 倍及び 16.2 倍、AUC (平均値) はそれぞれ 6 倍及び 12 倍高かった。血清中からのラニビズマブの消失は、AMD 成人患者 (半減期: 約 9 日) に比べて早い傾向が認められた。母集団薬物動態解析の結果から、硝子体から血清中への移行の半減期は約 6 日と推定された。

注) ルセンティス硝子体内注射液の「未熟児網膜症」に対して承認されている用法及び用量は、「ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 1 回、0.2mg (0.02mL) を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。」である。

VII-4. 吸収

バイオアベイラビリティ: 推定約 100%

VII-5. 分布

本剤は硝子体内に投与された後、拡散して網膜層に浸透し、網膜色素上皮を含む VEGF の発現部位に到達する。全身組織への分布は検討していないが、母集団薬物動態解析結果から、全身曝露量は硝子体内曝露量に対して 90,000 分の 1 程度と推定された³⁵⁾。

<参考>

ラニビズマブ (遺伝子組換え) をニューージーランドホワイトウサギに 0.5mg、カニクイザルに 0.5mg 又は 2mg を硝子体内投与し、硝子体液、網膜組織及び全身における薬物動態を検討した結果、ラニビズマブの硝子体内投与後の生物学的利用率は約 100%と推定され、眼内ではほとんど代謝されないことが示唆された。血清中ラニビズマブ濃度は、硝子体液中と比較して 1000 分の 1 であり、硝子体液中濃度と平行して低下する。

1) 硝子体液、網膜組織³⁸⁾

ラニビズマブは硝子体内投与後に拡散して、全ての網膜層に浸透する。本剤の硝子体液における消失半減期 (t_{1/2}) は約 3 日間であり、網膜からの消失は硝子体液からの消失と同様であった。

2) 眼球内分布³⁸⁾

¹²⁵I 標識のラニビズマブをウサギの硝子体内に投与して眼の各組織への分布を検討したところ、VEGF の発現部位である網膜色素上皮を含む網膜組織のすべての層からラニビズマブが検出された。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII-6. 代謝	本剤は蛋白質製剤であることから、生体内の全身に分布する非特異的な蛋白分解酵素によって分解・消失すると考えられる。非臨床試験の結果からは、絶対生物学的利用率はほぼ 100%と見積もられることから、眼球内における本剤の代謝又は分解の寄与は小さいことが示唆されている。
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当しない
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	本剤は蛋白質製剤であることから、未変化体の尿中や糞中への排泄が主要な排泄経路とは考えられない。
VII-8. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-9. 透析等による除去率	本剤は蛋白質製剤であることから、透析で除去されるとは考えられない。
VII-10. 特定の背景を有する患者	<p>1) 腎機能障害患者 (外国人データ) 腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析³⁵⁾より腎機能と本剤のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者 [200 例中 136 例、軽度 (CrCL 50~80mL/min) : 93 例、中等度 (CrCL 30~50mL/min) : 40 例、重度 (CrCL < 30mL/min) : 3 例] を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本剤のクリアランスは 17%低下すると推定された。</p> <p>2) 肝機能障害患者 (外国人データ) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析³⁵⁾の結果からは肝機能関連因子による影響は認められなかった。本剤は蛋白質製剤であることから、全身に広く分布する蛋白分解酵素により分解・消失すると考えられており、肝機能低下患者においても薬物動態は大きく変動しないと考えられる。</p>
VII-11. その他	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕</p><p>2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕</p></div> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与は避けること。</p> <p>2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは眼又は眼周囲に感染の疑いのある患者では、眼の感染症の誘発又は悪化を来す可能性があることから禁忌とした。</p> <p>2.3 本剤投与前に既に眼内に重度の炎症のある患者では、硝子体内注射の侵襲により、炎症をさらに悪化させる可能性が考えられることから禁忌とした。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<p>ルセンチス硝子体内注射液、ルセンチス硝子体内注射用キット</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>8. 重要な基本的注意</p><p>8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。</p><p>8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。 [11.2 参照]</p></div> <p>（解説）</p> <p>8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技や術前の滅菌方法に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが治療行為を行うよう注意を喚起した。</p> <p>8.2 過敏症の発現について、本剤だけでなく、硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）についても事前に過敏症の既往歴を確認するよう注意を喚起した。</p>

ルセンティス硝子体内注射液

- 8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
- 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
- 8.3.2 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
- 8.3.3 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。
- 8.3.4 過量投与を防ぐため、投与量が未熟児網膜症に対しては 0.02mL、その他の効能に対しては 0.05mL であることを投与前に確認すること。
- 8.3.5 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

(解説)

- 8.3 国内臨床試験において、本剤の作用ではなく、投与手技そのものに起因した有害事象のうち、比較的多く認められた症状として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物を記載し注意を喚起した。
- 8.3.1 術前術後の感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項として記載した。
- 8.3.2 術前の処置について記載した。
- 8.3.3 ルセンティス専用フィルター付き採液針が太いため、硝子体内注射には 30 ゲージの眼科用針を用いることについて注意喚起した。
- 8.3.4 本剤は気泡の除去などの薬液調製のため、1 バイアルあたりに含まれている液量が定められた投与量より多く充填されている。「適用上の注意」の項を確認の上、定められた液量（未熟児網膜症に対しては 0.02mL、その他の効能に対しては 0.05mL）が適切に投与されるよう、投与液量の確認について注意喚起した。
- 8.3.5 本剤投与により眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等の重篤な有害事象が報告されていることから、早期に発見し適切な治療を行えるよう患者を指導する。

ルセンティス硝子体内注射用キット

- 8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。[11.1.1、11.2 参照]
- 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開瞼器等を使用すること。）
- 8.3.2 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。
- 8.3.3 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー先端のドーム部分の底面を標線（0.05mL に相当）に合わせ、投与量を確認すること。
- 8.3.4 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

(解説)

- 8.3 国内臨床試験において、本剤の作用ではなく、投与手技そのものに起因した有害事象のうち、比較的多く認められた症状として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物を記載し注意を喚起した。
- 8.3.1 術前術後の感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項として記載した。
- 8.3.2 術前の処置について記載した。
- 8.3.3 ルセンティス硝子体内注射用キット使用時の過量投与を防ぐため、注意喚起した。
- 8.3.4 本剤投与により眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等の重篤な有害事象が報告されていることから、早期に発見し適切な治療を行えるよう患者を指導する。

ルセンティス硝子体内注射液、ルセンティス硝子体内注射用キット

- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- 〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉
- 8.6 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

(解説)

- 8.4 国内外臨床試験での本剤投与による眼圧上昇は、投与30分後に発現し、緑内障治療薬や眼圧下降薬等の処置により、1週間後にはほぼベースラインの眼圧値まで回復している。持続性の眼圧上昇については明確な定義はないが、外国において、ラニビズマブ投与後数回の受診（受診回数中央値：4.5回）にわたって高眼圧（30～50mmHg）が測定された4症例が、報告されている³⁹⁾。眼圧上昇により視神経乳頭の血流障害や視神経障害をきたし、視野障害に至る可能性もあるため、本剤投与後は眼圧及び視神経乳頭の血流を確認する。眼圧上昇が認められた場合は前房穿刺、緑内障治療薬の投与等の適切な処置を行う。
- 8.5 国内外臨床試験において霧視、一過性視力低下が報告されているため、本剤投与後にこのような症状があらわれた場合には、症状が回復するまでは自動車の運転又は機械の操作に従事させないよう指導する。
- 8.6 定期的な視力検査、光干渉断層計検査や蛍光眼底造影検査等の結果に基づいて本剤の有効性を総合的に評価し、本剤による治療自体の継続の可否を判断することが重要であり、有効性が認められないと判断した場合には漫然と投与しないこととした。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4 参照]

9.1.2 脳卒中（脳梗塞、脳出血等）又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤の投与により、眼圧が上昇することが報告されているため、緑内障又は高眼圧症の患者では、眼圧を上昇させるおそれがある。（「VIII-5.重要な基本的注意とその理由」の項参照）
- 9.1.2 外国臨床試験において、脳卒中や一過性脳虚血発作の既往を持つ患者で、脳卒中の再発を認めた症例がある。また、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、統計学的な有意差は認められなかったが、本剤0.5mg群では脳卒中の発現率が対照群に比べ数値的に高いことが確認されている。（「VIII-8.副作用」、「VIII-12.その他の注意」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125 又は 1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物 1 例でラニズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗 VEGF 作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。

(解説)

9.5 妊娠中の患者に対する本剤の使用経験はない。カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験において、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物 1 例でラニズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった⁴⁰⁾。これらのことを十分考慮し、本剤による治療が必要な患者にのみ使用するよう注意を喚起した。なお、本剤と同様の VEGF 阻害作用を有する類薬（ベバシズマブ）では、動物での生殖発生毒性試験で、胎児体重の減少、吸収胚の増加等が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある。授乳された乳児への影響、母乳産生及び分泌への影響は不明である。

(解説)

9.6 ヒトで本剤を硝子体内注射後に乳汁移行が認められた 2 例の文献報告がある⁴¹⁾。

(7) 小児等

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

9.7 小児等

未熟児網膜症以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 未熟児網膜症以外の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

9.7 小児等

未熟児網膜症^{注)}以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

注) バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

(解説)

9.7 未熟児網膜症以外の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 高齢者へ投与する場合の一般的な注意として記載した。高齢者では一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多いので、本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しつつ慎重に投与する。

VII-7. 相互作用

本剤は蛋白質であり、薬物代謝酵素などを介した薬物動態学的相互作用については想定されないため、検討していない。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害 (1.5%)

網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがある。 [8.3 参照]

11.1.2 脳卒中 (0.1%)

[9.1.2、15.1.1 参照]

(解説)

- 11.1.1 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした国内第 I / II 相臨床試験 (A1201 試験) 及び外国臨床試験 (FVF2598g 試験、FVF2587g 試験、FVF3192g 試験)、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (E2301 試験) 及び外国臨床試験 (FVF4165g 試験、FVF4166g 試験)、病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (F2301 試験)、糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (D2303 試験) 及び外国臨床試験 (D2301 試験)、及び未熟児網膜症患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (H2301 試験) の承認用量群で認められた副作用の併合解析に基づき集計を行った。眼障害 (網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎)、脳卒中 (脳梗塞、脳出血) については、括弧内の副作用の発現頻度を合算して算出した。
- 11.1.2 外国臨床試験にて、脳卒中や一過性脳虚血発作の既往を持つ患者において、脳卒中の再発を認めた症例がある。(「VIII-6.(1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-12.(1)臨床使用に基づく情報」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
		5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症		—	—	インフルエンザ	鼻咽頭炎、尿路感染
血液		—	—	—	貧血
精神神経系		—	—	頭痛、不安	—
眼障害 <small>注1)</small>	炎症	—	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	—	—
	視力・視覚障害	—	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明	—
	眼瞼	—	—	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激	—
	結膜	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎	—
	注射部	—	—	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感	—
	網膜	—	—	網膜障害	網膜変性
	硝子体	—	硝子体浮遊物	硝子体障害	—
	角膜	—	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫	角膜沈着物
その他	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼部不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後嚢部混濁	眼の異常感	
呼吸器		—	—	咳嗽	—
消化器		—	—	悪心	—
過敏症 ^{注2)}		—	—	蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑
筋骨格系		—	—	関節痛	—

注1) [8.3 参照]
注2) [8.2 参照]

(解説)

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした国内第I/II相臨床試験（A1201 試験）及び外国臨床試験（FVF2598g 試験、FVF2587g 試験、FVF3192g 試験）、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした国内第III相臨床試験（E2301 試験）及び外国臨床試験（FVF4165g 試験、FVF4166g 試験）、病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（F2301 試験）、糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（D2303 試験）及び外国臨床試験（D2301 試験）、及び未熟児網膜症患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（H2301 試験）の承認用量群で認められた副作用の併合解析に基づき集計を行った。眼障害（網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎）、脳卒中（脳梗塞、脳出血）及び眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）については、括弧内の副作用の発現頻度を合算して算出した。なお、上記国内外の臨床試験における集計で副作用として認められなかった事象を「頻度不明」とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

1. 国内臨床試験

中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症患者 88 例を対象とした国内臨床試験（1201 試験）でのラニビズマブ 0.3mg 投与群及び 0.5mg 投与群における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	88 例
副作用発現例数	21 例
副作用発現件数	52 件
副作用発現症例率	23.9%

副作用名	0.3 mg 投与群 N=41	0.5 mg 投与群 N=47	合計 N=88
	n (%)	n (%)	n (%)
合計発現例数	7 (17.1)	14 (29.8)	21 (23.9)
心臓障害	0	1 (2.1)	1 (1.1)
狭心症	0	1 (2.1)	1 (1.1)
眼障害	4 (9.8)	7 (14.9)	11 (12.5)
前房の炎症	1 (2.4)	0	1 (1.1)
眼精疲労	0	1 (2.1)	1 (1.1)
結膜充血	1 (2.4)	0	1 (1.1)
結膜浮腫	1 (2.4)	0	1 (1.1)
角膜浮腫	0	1 (2.1)	1 (1.1)
眼痛	0	3 (6.4)	3 (3.4)
後囊部混濁	0	1 (2.1)	1 (1.1)
網膜出血	2 (4.9)	0	2 (2.3)
視力低下	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
一過性視力低下	0	2 (4.3)	2 (2.3)
硝子体浮遊物	0	1 (2.1)	1 (1.1)
胃腸障害	1 (2.4)	0	1 (1.1)
腸憩室	1 (2.4)	0	1 (1.1)
臨床検査	2 (4.9)	6 (12.8)	8 (9.1)
眼圧上昇	2 (4.9)	6 (12.8)	8 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.1)	1 (1.1)
湿疹	0	1 (2.1)	1 (1.1)
血管障害	0	2 (4.3)	2 (2.3)
高血圧	0	1 (2.1)	1 (1.1)
リンパ管拡張症	0	1 (2.1)	1 (1.1)

2. 外国臨床試験

外国での CNV を伴う加齢黄斑変性症患者 874 例を対象とした比較対照試験〔FVF2598g 試験（MARINA）、FVF2587g 試験（ANCHOR）、FVF3192g 試験（PIER）〕における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	874 例
眼に発現した副作用発現例数	477 例
眼に発現した副作用発現率	54.6%
眼以外の副作用発現例数	32 例
眼以外の副作用発現率	3.7%

1) 眼に発現した副作用

副作用名	0.3 mg 投与群	0.5 mg 投与群	合計
	N=434	N=440	N=874
	n (%)	n (%)	n (%)
合計発現例数	236 (54.4)	241 (54.8)	477 (54.6)
眼障害	212 (48.8)	211 (48.0)	423 (48.4)
眼の異常感	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.2)	1 (0.1)
前房のフレア	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
眼精疲労	1 (0.2)	0	1 (0.1)
眼瞼炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
失明	0	1 (0.2)	1 (0.1)
白内障	0	5 (1.1)	5 (0.6)
核性白内障	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
嚢下白内障	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
脈絡網膜癒痕	1 (0.2)	0	1 (0.1)
結膜出血	56 (12.9)	61 (13.9)	117 (13.4)
結膜充血	8 (1.8)	7 (1.6)	15 (1.7)
結膜浮腫	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.5)
結膜炎	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
アレルギー性結膜炎	0	2 (0.5)	2 (0.2)
角膜沈着物	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
角膜上皮欠損	0	1 (0.2)	1 (0.1)
角膜びらん	1 (0.2)	0	1 (0.1)
角膜浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
角膜線条	0	2 (0.5)	2 (0.2)
角膜縁凹窩	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
網膜色素上皮剥離	0	2 (0.5)	2 (0.2)
眼乾燥	1 (0.2)	6 (1.4)	7 (0.8)
眼内炎	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
上強膜炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼紅斑	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
眼脂	8 (1.8)	3 (0.7)	11 (1.3)
眼出血	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼刺激	31 (7.1)	25 (5.7)	56 (6.4)
眼痛	95 (21.9)	94 (21.4)	189 (21.6)
眼そう痒症	17 (3.9)	14 (3.2)	31 (3.5)
眼部腫脹	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.5)
眼瞼刺激	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼瞼浮腫	5 (1.2)	6 (1.4)	11 (1.3)
眼瞼痛	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
眼瞼下垂	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)
眼の異物感	35 (8.1)	38 (8.6)	73 (8.4)
緑内障	0	1 (0.2)	1 (0.1)
星状硝子体症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
前房出血	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
眼の知覚低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
虹彩毛様体炎	3 (0.7)	9 (2.0)	12 (1.4)
虹彩癒着	0	2 (0.5)	2 (0.2)
虹彩炎	17 (3.9)	23 (5.2)	40 (4.6)

副作用名	0.3 mg 投与群 N=434	0.5 mg 投与群 N=440	合計 N=874
	n (%)	n (%)	n (%)
乾性角結膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.1)
角膜症	0	2 (0.5)	2 (0.2)
流涙増加	35 (8.1)	26 (5.9)	61 (7.0)
水晶体色素沈着	0	1 (0.2)	1 (0.1)
黄斑変性	2 (0.5)	3 (0.7)	5 (0.6)
黄斑症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼部不快感	18 (4.1)	17 (3.9)	35 (4.0)
眼充血	21 (4.8)	26 (5.9)	47 (5.4)
高眼圧症	1 (0.2)	0	1 (0.1)
羞明	4 (0.9)	3 (0.7)	7 (0.8)
光視症	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
色素性緑内障	0	1 (0.2)	1 (0.1)
後囊部混濁	0	1 (0.2)	1 (0.1)
点状角膜炎	2 (0.5)	4 (0.9)	6 (0.7)
瞳孔反射障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜動脈閉塞	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜剥離	2 (0.5)	0	2 (0.2)
網膜障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
網膜出血	5 (1.2)	0	5 (0.6)
網膜癬痕	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
網膜裂孔	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.5)
強膜充血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
網膜下線維症	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.5)
ブドウ膜炎	2 (0.5)	4 (0.9)	6 (0.7)
霧視	22 (5.1)	11 (2.5)	33 (3.8)
視力低下	6 (1.4)	8 (1.8)	14 (1.6)
視覚障害	13 (3.0)	18 (4.1)	31 (3.5)
硝子体変性	0	1 (0.2)	1 (0.1)
硝子体剥離	13 (3.0)	6 (1.4)	19 (2.2)
硝子体障害	5 (1.2)	3 (0.7)	8 (0.9)
硝子体浮遊物	59 (13.6)	48 (10.9)	107 (12.2)
硝子体出血	8 (1.8)	7 (1.6)	15 (1.7)
硝子体混濁	0	1 (0.2)	1 (0.1)
硝子体炎	18 (4.1)	28 (6.4)	46 (5.3)
全身障害および投与局所様態	7 (1.6)	14 (3.2)	21 (2.4)
顔面痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
注射部位紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.1)
注射部位出血	3 (0.7)	7 (1.6)	10 (1.1)
注射部位刺激感	0	2 (0.5)	2 (0.2)
注射部位疼痛	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
疼痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.5)
眼感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)
前房蓄膿	0	3 (0.7)	3 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.4)	12 (2.7)	18 (2.1)
外傷性白内障	0	1 (0.2)	1 (0.1)
挫傷	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.3)

副作用名	0.3 mg 投与群 N=434	0.5 mg 投与群 N=440	合計 N=874
	n (%)	n (%)	n (%)
角膜擦過傷	3 (0.7)	8 (1.8)	11 (1.3)
眼外傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
誤った投与経路	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)
引っかき傷	0	1 (0.2)	1 (0.1)
臨床検査	72 (16.6)	71 (16.1)	143 (16.4)
眼圧低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
眼圧上昇	72 (16.6)	70 (15.9)	142 (16.2)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚の新生物	1 (0.2)	0	1 (0.1)
神経系障害	2 (0.5)	0	2 (0.2)
灼熱感	1 (0.2)	0	1 (0.1)
頭痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
ざ瘡	1 (0.2)	0	1 (0.1)

2) 眼以外の副作用

副作用名	0.3 mg 投与群 N=434	0.5 mg 投与群 N=440	合計 N=874
	n (%)	n (%)	n (%)
合計発現例数	12 (2.8)	20 (4.5)	32 (3.7)
心臓障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心房細動	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳及び迷路障害	0	1 (0.2)	1 (0.1)
耳痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
胃腸障害	0	2 (0.5)	2 (0.2)
悪心	0	2 (0.5)	2 (0.2)
全身障害及び投与局所様態	3 (0.7)	0	3 (0.3)
胸痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
顔面痛	1 (0.2)	0	1 (0.1)
注射部位反応	1 (0.2)	0	1 (0.1)
臨床検査	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.2)	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血中尿素増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.2)	0	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	0	3 (0.7)	3 (0.3)
筋力低下	0	1 (0.2)	1 (0.1)
四肢痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
顎痛	0	1 (0.2)	1 (0.1)
神経系障害	4 (0.9)	7 (1.6)	11 (1.3)
浮動性めまい	0	1 (0.2)	1 (0.1)
頭痛	3 (0.7)	6 (1.4)	9 (1.0)
虚血性脳卒中	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神障害	0	4 (0.9)	4 (0.5)
予後不安	0	2 (0.5)	2 (0.2)
不安	0	2 (0.5)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.3)
咳嗽	0	1 (0.2)	1 (0.1)
上気道分泌増加	0	1 (0.2)	1 (0.1)
鼻部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.1)
鼻漏	0	1 (0.2)	1 (0.1)
喘鳴	0	1 (0.2)	1 (0.1)
皮膚及び皮下組織障害	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.2)	1 (0.1)
紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.1)
苔癬様角化症	0	1 (0.2)	1 (0.1)
発疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血液障害	1 (0.2)	0	1 (0.1)
高血圧	1 (0.2)	0	1 (0.1)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1. 国内臨床試験

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者 31 例を対象とした国内臨床試験（E2301 試験）でのラニズマブ 0.5mg 投与における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	31 例
副作用発現例数	11 例
副作用発現症例率	35.5%

副作用名	ラニズマブ 0.5mg N=31 n (%)
合計発現例数	11 (35.5)
眼障害	9 (29.0)
結膜出血	6 (19.4)
点状角膜炎	4 (12.9)
臨床検査	3 (9.7)
眼圧上昇	2 (6.5)
血圧上昇	1 (3.2)
血管障害	2 (6.5)
高血圧	2 (6.5)

2. 外国臨床試験

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした比較対照試験〔FVF4165g 試験（BRAVO）〕における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	264 例
副作用発現例数	118 例
副作用発現症例率	44.7%

副作用名	ラニズマブ 0.3 mg N=134	ラニズマブ 0.5 mg N=130	ラニズマブ 合計 N=264
	n (%)	n (%)	n (%)
合計発現例数	67 (50.0)	51 (39.2)	118 (44.7)
眼障害			
結膜出血	46 (34.3)	32 (24.6)	78 (29.5)
眼痛	21 (15.7)	18 (13.8)	39 (14.8)
飛蚊症	11 (8.2)	2 (1.5)	13 (4.9)
眼充血	7 (5.2)	4 (3.1)	11 (4.2)
眼刺激	8 (6.0)	3 (2.3)	11 (4.2)
眼の異物感	3 (2.2)	5 (3.8)	8 (3.0)
流涙増加	6 (4.5)	2 (1.5)	8 (3.0)
霧視	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.7)
眼部不快感	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
点状角膜炎	3 (2.2)	1 (0.8)	4 (1.5)
視力障害	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
眼脂	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.1)
核性白内障	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.8)
角膜炎	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.8)
眼そう痒症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)
白内障	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
複視	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
黄斑症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

副作用名	ラニズマブ 0.3 mg N=134	ラニズマブ 0.5 mg N=130	ラニズマブ 合計 N=264
	n (%)	n (%)	n (%)
変視症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
一過性失明	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜充血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
羞明	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
光視症	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
網膜剥離	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
硝子体剥離	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
網膜裂孔	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
硝子体出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身障害および投与局所 様態			
注射部位出血	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症			
眼内炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合 併症			
角膜擦過傷	4 (3.0)	1 (0.8)	5 (1.9)
処置による疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査			
眼圧上昇	8 (6.0)	7 (5.4)	15 (5.7)
活性化部分トロンボプ ラスチン時間短縮	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
好塩基球数増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中結晶陽性	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害			
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害			
不安	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害			
高血圧	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)

網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象とした比較対照試験〔FVF4166g 試験 (CRUISE)〕
における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	261 例
副作用発現例数	96 例
副作用発現症例率	36.8%

副作用名	ラニビズマブ 0.3 mg N=132	ラニビズマブ 0.5 mg N=129	ラニビズマブ 合計 N=261
	n (%)	n (%)	n (%)
合計発現例数	52 (39.4)	44 (34.1)	96 (36.8)
心臓障害			
心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
眼障害			
結膜出血	34 (25.8)	29 (22.5)	63 (24.1)
眼痛	11 (8.3)	19 (14.7)	30 (11.5)
飛蚊症	7 (5.3)	5 (3.9)	12 (4.6)
眼刺激	3 (2.3)	8 (6.2)	11 (4.2)
眼部不快感	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (2.7)
眼の異物感	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
点状角膜炎	2 (1.5)	4 (3.1)	6 (2.3)
流涙増加	2 (1.5)	3 (2.3)	5 (1.9)
眼充血	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (1.5)
結膜充血	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
結膜浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
眼出血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
羞明	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
硝子体出血	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
眼そう痒症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)
前眼房障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
角膜びらん	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
眼脂	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
虹彩炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
角膜症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
網膜障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
硝子体剥離	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
眼の異常感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一過性失明	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
角膜浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
変視症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼瞼そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
硝子体混濁	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態			
注射部位疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
免疫系障害			
薬物過敏症	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症			
角膜擦過傷	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.8)
角膜瘢痕	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査			
眼圧上昇	10 (7.6)	8 (6.2)	18 (6.9)

副作用名	ラニビズマブ	ラニビズマブ	ラニビズマブ
	0.3 mg	0.5 mg	合計
	N=132	N=129	N=261
	n (%)	n (%)	n (%)
神経系障害			
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害			
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

病的近視における脈絡膜新生血管

病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者を対象とした国際共同臨床試験（F2301）における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	262 例
副作用発現例数	60 例
副作用発現症例率	22.9%

副作用名	ラニズマブ 0.5mg N=262
	n(%)
合計発現例数	60(22.9)
眼障害	43(16.4)
結膜出血	22(8.4)
点状角膜炎	9(3.4)
眼痛	7(2.7)
眼充血	3(1.1)
角膜びらん	2(0.8)
ブドウ膜炎	2(0.8)
視力障害	2(0.8)
硝子体浮遊物	2(0.8)
結膜浮腫	1(0.4)
眼刺激	1(0.4)
虹彩毛様体炎	1(0.4)
変視症	1(0.4)
網膜裂孔	1(0.4)
硝子体脱出	1(0.4)
胃腸障害	1(0.4)
悪心	1(0.4)
全身障害および投与局所様態	9(3.4)
注射部位出血	8(3.1)
注射部位疼痛	1(0.4)
肝胆道系障害	1(0.4)
肝機能異常	1(0.4)
免疫系障害	1(0.4)
薬物過敏症	1(0.4)
感染症および寄生虫症	1(0.4)
アデノウイルス結膜炎	1(0.4)
臨床検査	11(4.2)
眼圧上昇	11(4.2)
神経系障害	1(0.4)
頭痛	1(0.4)

眼圧上昇はコーディングエラーにより頭蓋内圧上昇と集計された 1 例を含む。

糖尿病黄斑浮腫

糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2303）における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	265 例
副作用発現例数	57 例
副作用発現症例率	21.5%

副作用名	ラニズマブ 0.5 mg N=133		ラニズマブ 0.5mg+ レーザー光凝固療法 N=132		ラニズマブ 合計 N=265	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計発現例数	28	(21.1)	29	(22.0)	57	(21.5)
心臓障害	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
狭心症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼障害	23	(17.3)	23	(17.4)	46	(17.4)
結膜出血	13	(9.8)	12	(9.1)	25	(9.4)
硝子体浮遊物	4	(3.0)	6	(4.5)	10	(3.8)
眼痛	3	(2.3)	2	(1.5)	5	(1.9)
白内障	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)
結膜びらん	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜充血	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
結膜浮腫	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜上皮欠損	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
黄斑変性	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
眼充血	1	(0.8)	4	(3.0)	5	(1.9)
高眼圧症	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
視力低下	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
硝子体出血	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
前房内細胞	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
後囊破裂	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃腸障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(1.1)
眼内炎	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
細菌性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
臨床検査	2	(1.5)	3	(2.3)	5	(1.9)
眼圧上昇	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
尿中白血球陽性	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腎および尿路障害	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
糖尿病性腎症	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.8)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

未熟児網膜症【ルセンチス硝子体内注射液のみ該当】

国際共同第Ⅲ相臨床試験（H2301 試験）における副作用発現一覧

安全性評価対象例数	149 例
副作用発現例数	24 例
副作用発現症例率	16.1%

副作用名	ラニビズマブ 0.2mg (N=73) n (%)	ラニビズマブ 0.1mg (N=76) n (%)	レーザー網膜光凝 固療法 (N=69) n (%)
合計発現例数	11 (15.1)	13 (17.1)	6 (8.7)
眼障害			
結膜出血	6 (8.2)	6 (7.9)	2 (2.9)
網膜出血	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.4)
角膜浮腫	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)
白内障	1 (1.4)	0	0
虹彩癒着	1 (1.4)	0	0
縮瞳	1 (1.4)	0	0
角膜上皮欠損	0	1 (1.3)	0
眼球突出症	0	1 (1.3)	0
眼瞼浮腫	0	1 (1.3)	0
網膜瘢痕	0	1 (1.3)	0
角膜混濁	0	0	1 (1.4)
硝子体炎	0	0	1 (1.4)
結膜充血	0	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症			
眼内炎	0	1 (1.3)	0
眼窩感染	0	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害			
呼吸不全	0	1 (1.3)	0
臨床検査			
眼圧上昇	0	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置 合併症			
前房出血	0	0	1 (1.4)
処置後出血	0	0	1 (1.4)

長期特定使用成績調査(A1401)における副作用等の発現頻度

(調査期間：2009年3月～2018年3月)

項目	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	3,431
副作用等の発現例数	98
副作用等の発現割合	2.86%
副作用等の種類 ¹⁾	副作用等の種別発現症例数 (発現割合%)
感染症および寄生虫症	4 (0.12)
結膜炎	1 (0.03)
眼内炎	1 (0.03)
肺炎	1 (0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊 胞およびポリープを含む）	1 (0.03)
食道癌	1 (0.03)

免疫系障害	2 (0.06)
アナフィラキシー様反応	1 (0.03)
過敏症	1 (0.03)
神経系障害	7 (0.20)
脳梗塞	5 (0.15)
顔面麻痺	1 (0.03)
出血性卒中	1 (0.03)
眼障害	61 (1.78)
白内障	4 (0.12)
囊下白内障	2 (0.06)
結膜出血	4 (0.12)
角膜びらん	2 (0.06)
角膜浮腫	1 (0.03)
緑内障	1 (0.03)
虹彩炎	3 (0.09)
高眼圧症	3 (0.09)
網膜剥離	1 (0.03)
網膜滲出物	1 (0.03)
網膜出血	11 (0.32)
網膜裂孔	1 (0.03)
視力低下	11 (0.32)
硝子体出血	13 (0.38)
黄斑円孔	3 (0.09)
結膜充血	1 (0.03)
眼球浮腫	1 (0.03)
眼血管障害	1 (0.03)
前房の炎症	2 (0.06)
水晶体障害	1 (0.03)
網膜色素上皮裂孔	11 (0.32)
後囊破裂	1 (0.03)
角膜落屑	2 (0.06)
心臓障害	3 (0.09)
不整脈	1 (0.03)
急性心不全	1 (0.03)
心筋梗塞	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.03)
咳嗽	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.03)
悪心	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.09)
湿疹	1 (0.03)
そう痒症	1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.15)
無力症	3 (0.09)
死亡	1 (0.03)
多臓器障害	1 (0.03)
臨床検査	14 (0.41)
眼圧上昇	14 (0.41)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.12)
外傷性白内障	1 (0.03)
角膜擦過傷	1 (0.03)
硝子体損傷	2 (0.06)

1) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version 21.0 に基づき、器官別大分類および基本語を用いて分類した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。

13.2 処置

眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

13.1 本剤の過量投与例で一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められている。

13.2 過量投与が発現した場合には、視力、視神経乳頭の血流及び眼圧等を確認し、眼圧上昇に対しては前房穿刺、緑内障治療薬を投与するなど適切な処置を行う。

VIII-11. 適用上の注意

ルセンチス硝子体内注射液 10mg/mL

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 使用後の残液は微生物汚染のおそれがあるので、1バイアルは1回みの使用とし、再使用しないこと。

(解説)

14.1.1、14.1.2 投与前：注射液の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.2.1 投与経路：外国の臨床試験において、本剤を硝子体内以外（結膜下等）に誤投与した症例が報告されており、硝子体内以外に投与される危険を避けるため、適用上の注意として記載した。

14.2.2 投与时：治療の際にルセンチス専用フィルター付き採液針を誤用しないよう、投与时30ゲージの眼科用針を使用することを明記した。

14.2.3 本剤1バイアルから複数回の薬液調製を行わないよう注意喚起した。

- ①添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。
- ・採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
 - ・採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
 - ・採液針の包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合は使用しないこと。
- ②バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。(図1)

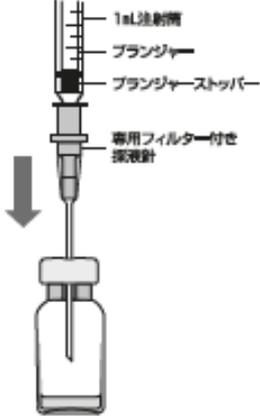


図1

- ③バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。(図2)



図2

- ④採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。(図3)



図3

- ⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。(図4)

- ⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
- ・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
 - ・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。



図4

- ⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。(図5)



図5

- ⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。(図6)



図6

- ⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が角膜隅隅膜に対しては0.02mL、その他の効能に対しては0.05mLになるように、プランジャーを押す。(図7)

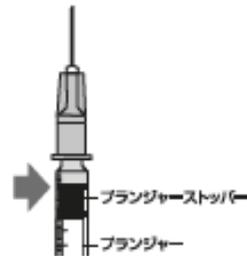


図7

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態です室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 ブリスター包装内は滅菌されているため、使用時まで開封しないこと。

14.1.4 ブリスター包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回のみの使用とすること。

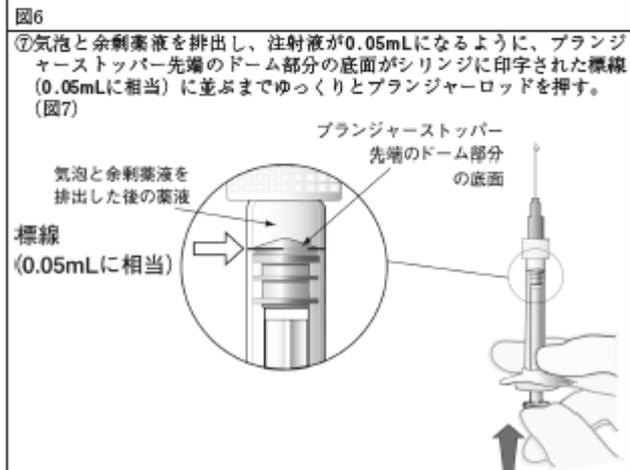
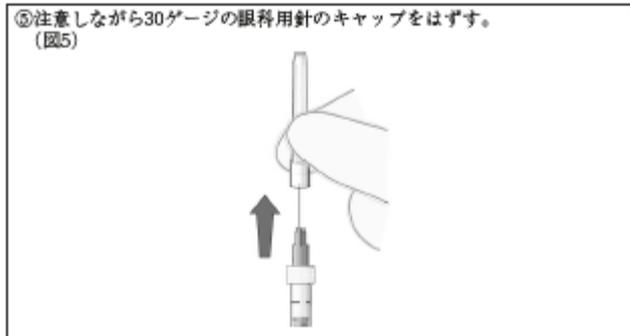
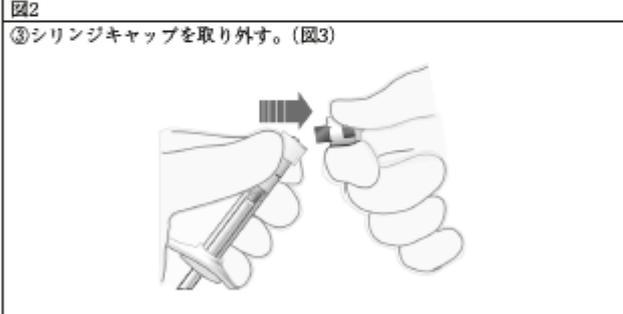
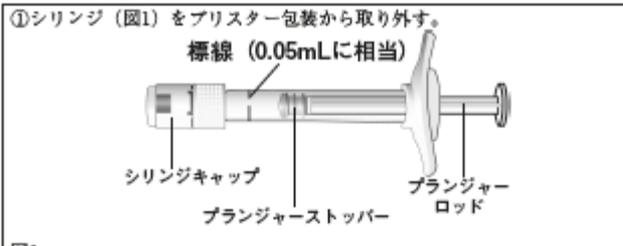
(解説)

14.1 投与前の一般的な適用上の注意事項として記載した。

14.2.1 外国の臨床試験において、本剤を硝子体内以外（結膜下等）に誤投与した症例が報告されており、硝子体内以外に投与される危険を避けるため、設定した。

14.2.2 投与時には30ゲージの眼科用針を使用することを明記した。

14.2.3 本品の1シリンジから複数回の投与を行わないよう周知徹底するために設定した。



Ⅷ-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤投与により、VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb 相臨床試験の 3 試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^{注)}における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^{注)}の 1.1%（5 例/441 例）に比べ、本剤 0.5mg 群では 1.8%（8 例/440 例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。〔9.1.2、11.1.2 参照〕

注) シヤム注射^{※)}群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

15.1.2 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

15.1.3 本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

15.1.4 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

(解説)

15.1.1 本剤は VEGF 阻害作用を有するため、本剤投与により VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国臨床試験（FVF2598g、FVF2587g、FVF3192g）の 3 試験併合解析において、本剤投与群及び対照群における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった（表 1）。一方、脳卒中の発現率は、対象群の 1.1%に比べ、本剤 0.5mg 群では 1.8%と数値的に高い結果であったが、統計学的な有意差は認められなかった（表 2）。

表 1. 外国臨床試験の 3 試験併合解析における動脈血栓塞栓関連事象の発現率

	対照群	ラニズマブ 0.3mg	ラニズマブ 0.5mg
3 試験の併合データ	3.4% (15/441)	4.1% (18/434)	4.1% (18/440)
FVF2598g	3.8% (9/236)	4.6% (11/238)	4.6% (11/239)
FVF2587g	4.2% (6/143)	4.4% (6/137)	5.0% (7/140)
FVF3192g	0% (0/62)	1.7% (1/59)	0% (0/61)

表 2. 外国臨床試験の 3 試験併合解析における脳卒中の発現率

	対照群	ラニズマブ 0.3mg	ラニズマブ 0.5mg
3 試験の併合データ	1.1% (5/441)	1.6% (7/434)	1.8% (8/440)
FVF2598g	1.3% (3/236)	1.3% (3/238)	3.3% (8/239)
FVF2587g	1.4% (2/143)	2.2% (3/137)	0% (0/140)
FVF3192g	0% (0/62)	1.7% (1/59)	0% (0/61)

15.1.2 中心窩下 CNV を伴う AMD 患者を対象とした国内臨床試験においてラニズマブに対する抗体（抗ラニズマブ抗体）が投与開始 6 ヶ月後に 1 例、投与開始 12 ヶ月後に 3 例で認められ、外国臨床試験において本剤投与前及び対照群に抗ラニズマブ抗体が認められているが、本抗体に関連すると考えられる有害事象及び効果の減弱は認められていない。一部の試験を除いて、本剤投与群において、抗ラニズマブ抗体の発現率が対照群と比較し増加したことから、抗ラニズマブ抗体が出現する可能性があることを記載した。

(2) 非臨床試験に基づく
情報

- 15.1.3 本剤とベルテポルフィンによる光線力学的療法（PDT）の併用と、ベルテポルフィン PDT 単独療法を比較した臨床試験は実施したが、本剤単独と本剤とベルテポルフィン PDT 療法併用を比較した試験は実施していない。そのため本剤単独と比較し、本剤とベルテポルフィン PDT 療法との併用が有効性及び安全性で優れている結果は得られていない。
- 15.1.4 外国第Ⅲ相臨床試験 2 試験及び国内第Ⅲ相臨床試験である E2301 試験において、臨床試験に参加した虚血型の網膜静脈閉塞症患者数が少数例であったことに基づき設定した。

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 週間、13 週間及び 26 週間反復硝子体内投与毒性試験において中枢神経系、心血管系、呼吸系を評価した結果、一般状態、直腸温、心拍数及び呼吸数ラニビズマブ（遺伝子組換え）投与の影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

ヒト VEGF-A₁₆₅、murine VEGF-A₁₆₄、ヒト VEGF-B₁₆₇、ヒト PlGF-2 (short)、ヒト及びマウス PlGF-2、ヒト VEGF-C 及びヒト VEGF-D に対するラニビズマブ（遺伝子組換え）の結合試験を行い、ラニビズマブの結合特異性を検討した。生理的に重要と考えられる程度の弱い相互作用を十分に検出可能な感度を有する酵素免疫測定法（ELISA）によってラニビズマブの結合親和性を検討した結果、ラニビズマブは、ヒト及びマウスの VEGF-A に特異的に結合した。その他の VEGF/PDGF 遺伝子ファミリーには結合しなかった。マウス及びヒト PlGF-2 は、高いホモロジーを有する（相同性と類似性は、それぞれ 65%及び 78%）が、ラニビズマブは、マウス PlGF-2、ヒト PlGF-2 (short) 及び PlGF-2 (long) に対し結合親和性を示さず、種差による違いも認められなかった。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラニビズマブ（遺伝子組換え）の硝子体内投与による単回投与毒性試験は実施されなかったため、カニクイザルを用いてラニビズマブを 2 週間間隔で 4 週間まで硝子体内投与した反復投与毒性試験における初回投与後の成績を用いて単回投与毒性を評価した。

カニクイザルにラニビズマブ 2.0mg/眼を左右両眼の硝子体内に投与した時、投与部位の眼に炎症反応（前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現）が認められたが、死亡例は認められず、一般状態にも変化はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 4 週間反復硝子体内投与

カニクイザルにラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg 又は 2.0mg/眼を 2 週間間隔で 4 週間、左右両眼の硝子体内に投与して毒性を検討した。眼において、ラニビズマブの用量に依存した眼の炎症（前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現）が認められたが、これらの炎症性変化は硝子体細胞を除いて一過性に認められた。2.0mg/眼投与群の網膜血管周囲に浸潤（2 例）及び血管鞘形成（1 例）が認められたが、これらは持続するものではなく、4 週間の休薬期間でほぼ回復した。投与局所（眼）に対する無毒性量は 0.5mg/眼未満であった。全身に対する毒性は認められず、無毒性量は 2.0mg/眼であった。

2) 13 週間反復硝子体内投与

カニクイザルにラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg、0.75mg 又は 2.0mg/眼を 2 週間間隔で 13 週間（合計 8 回）、左右両眼の硝子体内に投与して毒性を検討した。眼において、ラニビズマブの用量に依存した眼の炎症（前房細胞及び硝子体細胞の出現）がみられ、その炎症は初回投与後が最も強く、その後の投与により軽減した。また、0.75mg/眼以上の投与で網膜血管周囲の血管鞘形成及び炎症性細胞の浸潤が、一部の動物で視神経乳頭の表面に白色浸出物（血管周囲への炎症性細胞の浸潤あるいは肉芽腫様病変）が認められたが、これらの炎症性変化は 4 週間の休薬期間で軽減した。投与局所（眼）に対する無毒性量は 0.25mg/眼未満であった。全身に対する毒性は認められず、無毒性量は 2.0mg/眼であった。

3) 26 週間反復硝子体内投与

カニクイザルにラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg、1.0mg 又は 2.0mg/眼

[1.0mg 眼投与群では 0.5mg/眼 (初回) →1.0mg/眼 (2 回目以降)、2.0mg/眼投与群では 0.5mg/眼 (初回) →1.0mg/眼 (2 回目) →2.0mg/眼 (3 回目以降) と段階的に増量] を 2 週間間隔で 26 週間 (合計 14 回)、左右両眼の硝子体内に投与して毒性を検討した。ラニビズマブの硝子体内投与により用量に依存した眼の炎症反応 (前房細胞、前房フレア及び硝子体細胞の出現) が認められ、2.0mg/眼投与群の 5 例で硝子体細胞及び浮遊物の増加により投与を中止した。炎症反応は、投与の中止及び休薬により軽減した。また、網膜辺縁部において血管周囲網膜出血及び血管周囲血管鞘がみられた。この時、炎症反応の過程を示す組織像 (リンパ組織球性浸潤からリンパ球、マクロファージ及び好中球の浸潤、並びに肉芽腫性炎症) がみられたが、退行性変性は認められなかった。多くの眼の炎症反応は休薬により回復する可逆的な変化であると考えられた。1.0mg/眼以上の投与群で投与後期に白内障が認められたが、これは強い炎症が長期間続いたことによる二次的な変化と考えられた。投与局所 (眼) に対する毒性量は 0.5mg/眼未満であった。全身に対する毒性は認められず、無毒性量は 2.0mg/眼であった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

2) 胚・胎児発生に関する試験
妊娠カニクイザルにラニビズマブ (遺伝子組換え) 0.125mg 又は 1.0mg/眼を 2 週間間隔で妊娠 20~62 日、左右両眼の硝子体内に投与して胎盤及び胚・胎児発生への影響を検討した。血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した 1.0 mg/眼投与群の 1 例で胎児血清中にラニビズマブが検出されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった⁴⁰⁾。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

雄ウサギ (Hra : NZW) を用い、ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.0mg/眼を左眼に単回硝子体内投与し、投与前及び剖検日 (投与 2、4、8 日) に眼科的検査及び眼の病理組織学的検査を行い、局所刺激性を検討した。ラニビズマブ投与 7 日までの病理組織学的変化として硝子体における軽度の炎症反応が認められた。また、硝子体内投与により眼圧低下が認められたが、これは一過性の軽度な毛様体炎に関連するものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 交差反応性
ビオチン化した全長ヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体で、ラニビズマブと同じエピトープを持つ rhuMAB VEGF の 0.01、0.025、0.4mg/mL を用い、正常ヒト組織に対する交差反応を免疫組織化学的手法により検討した。その結果、rhuMAB VEGF は検討したいずれの濃度においても、正常ヒト組織に対する特異的な交差反応性を示さなかった。

2) 溶血性、血液適合性及び硝子体適合性試験
カニクイザル及びヒトの全血におけるラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.5、7.5、20mg/mL の溶血性を検討した結果、ラニビズマブはカニクイザル及びヒトの血液に対し、溶血性を示さなかった。また、カニクイザル及びヒトの血清及び血漿、並びにヒト硝子体液に対して適合性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)															
X-2. 有効期間	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 36 カ月 ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL 36 カ月															
X-3. 包装状態での貯法	2～8℃に保存すること															
X-4. 取扱い上の注意	外箱開封後は遮光して保存すること。															
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり															
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：アフリベルセプト、ブロルシズマブ															
X-7. 国際誕生年月日	2006 年 6 月 (米国)															
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 15%;">承認年月日</th> <th style="width: 20%;">承認番号</th> <th style="width: 20%;">薬価基準記載年月日</th> <th style="width: 25%;">販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL</td> <td>2014 年 3 月 20 日 (販売名変更による)</td> <td>22600AMX00565000</td> <td>2014 年 11 月 28 日 (販売名変更による)</td> <td>2009 年 3 月 13 日</td> </tr> <tr> <td>ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL</td> <td>2014 年 3 月 20 日</td> <td>22600AMX00564000</td> <td>2014 年 5 月 30 日</td> <td>2014 年 6 月 26 日</td> </tr> </tbody> </table> <p><参考：旧販売名品> ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL 承認年月日：2009 年 1 月 21 日 承認番号：22100AMX00399000 薬価基準記載年月日：2009 年 3 月 13 日</p>		承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL	2014 年 3 月 20 日 (販売名変更による)	22600AMX00565000	2014 年 11 月 28 日 (販売名変更による)	2009 年 3 月 13 日	ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL	2014 年 3 月 20 日	22600AMX00564000	2014 年 5 月 30 日	2014 年 6 月 26 日
	承認年月日	承認番号	薬価基準記載年月日	販売開始年月日												
ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL	2014 年 3 月 20 日 (販売名変更による)	22600AMX00565000	2014 年 11 月 28 日 (販売名変更による)	2009 年 3 月 13 日												
ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL	2014 年 3 月 20 日	22600AMX00564000	2014 年 5 月 30 日	2014 年 6 月 26 日												
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	2013 年 8 月 20 日 【効能又は効果】 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 【用法及び用量】 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管 ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。 2014 年 2 月 21 日 【効能又は効果】 4. 糖尿病黄斑浮腫 【用法及び用量】 糖尿病黄斑浮腫 ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 カ月以上あけること。 <ルセンティス硝子体内注射液のみ該当> 2019 年 11 月 22 日															

【効能又は効果】

5. 未熟児網膜症

【用法及び用量】

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

再審査結果通知年月日：2020年12月24日（薬生薬審発1224第1号）

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

再審査結果通知年月日：2021年6月30日（薬生薬審発0630第1号）

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

糖尿病黄斑浮腫

再審査結果通知年月日：2021年6月30日（薬生薬審発0630第1号）

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

X-11. 再審査期間

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

10年（2009年1月21日～2019年1月20日）

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管

5年10ヵ月（2013年8月20日～2019年6月19日）

糖尿病黄斑浮腫

「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」に係る再審査期間の残余期間（2014年2月21日～2019年6月19日）

未熟児網膜症<ルセンティス硝子体内注射液のみ該当>

10年（2019年11月22日～2029年11月21日）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理コード
ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL	1319403A1036	1319403A1036	1189490010102	621894901
ルセンティス硝子体内注射用キット10mg/mL	1319403G1020	1319403G1020	1235203010101	622352001

<参考：旧販売名品>

ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード：1319403A1028

レセプト電算処理コード：620009103

HOT番号：1189490010101

X-14. 保険給付上の注意

本製剤を投与した場合は、投与に係る手技料として、「診療報酬の算定方法の一部改訂」（平成 22 年厚生労働省告示 号外第 46 号）別表第一部 6 部第 1 節区分「G016」の「硝子体内注射」により算定できる。

<ルセンチェス硝子体内注射液のみ該当>

本製剤の用法及び用量に関連する使用上の注意に、未熟児網膜症の場合「自然治癒が期待できる軽症例及び外科的手術の適応となる重症例における本剤の投与意義が明確ではないことから、本剤による治療を開始するに際し、患者の状態や病変の位置、病期、病型による重症度等を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。」及び「本剤投与後早期に治療反応が得られない場合は、他の治療への切替えを考慮すること。」と記載されているので、使用に当たっては十分留意すること。

(令和元年 11 月 22 日 保医発 1122 第 1 号)

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology 2010; 117(6): 1102-1112 (PMID : 20398941) | [20103856] |
| 2) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 2011; 118(8): 1594-1602 (PMID : 21684606) | [20122293] |
| 3) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) (2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2) | [20134008] |
| 4) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 2010; 117(6): 1124-1133 (PMID : 20381871) | [20103855] |
| 5) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology 2011; 118(10): 2041-2049 (PMID : 21715011) | [20122292] |
| 6) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) (2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.4) | [20134009] |
| 7) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 2011; 118(4): 615-625 (PMID : 21459215) | [20114318] |
| 8) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) (2014年2月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3) | [20140498] |
| 9) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) (2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2) | [20134011] |
| 10) Wolf S. et al. : Ophthalmology 2014; 121(3): 682-692 (PMID : 24326106) | [20136403] |
| 11) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301) (2019年11月22日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | [20190539] |
| 12) Stahl, A. et al. : Lancet 2019; 394(10208): 1551-1559 (PMID : 31522845) | [20190545] |
| 13) 社内資料 : 国内臨床試験 (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.2.2) | [20091037] |
| 14) Tano Y. et al. : Acta. Ophthalmol. 2010; 88(3): 309-316 (PMID : 20163368) | [20101126] |
| 15) Rosenfeld, P.J. et al. : Ophthalmology 2006; 113(4): 623-632 (PMID : 16581423) | [20081146] |
| 16) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12 ヲ月) (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | [20091040] |
| 17) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24 ヲ月) (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2) | [20091041] |
| 18) Rosenfeld P.J. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 355(14): 1419-1431 (PMID : 17021318) | [20081141] |
| 19) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12 ヲ月) (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.4) | [20091038] |
| 20) 社内資料 : 外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24 ヲ月) (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.5) | [20091039] |
| 21) Brown, D.M. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 355(14): 1432-1444 (PMID : 17021319) | [20081142] |
| 22) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 2009; 116(1): 57-65 (PMID : 19118696) | [20090067] |
| 23) 社内資料 : 外国第Ⅲb 相比較試験 (FVF3192g) (2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3) | [20091042] |
| 24) Regillo, C.D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 2008; 145(2): 239-248 (PMID : 18222192) | [20081423] |
| 25) 社内資料 : 国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) (2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1) | [20134010] |

- 26) Ishibashi, T et al. : Ophthalmology 2015; 122(7): 1402-1415 (PMID: 25983216) [20160573]
- 27) Ursula, SE. et al. : Ophthalmology 2014; 121(5): 1045-1053 (PMID : 24491642) [20140408]
- 28) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（H2301E1）（2019年11月22日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20190540]
- 29) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 2007; 85(4): 425-430 (PMID : 17714704) [20090066]
- 30) 社内資料：ウサギ VEGF に対する抗 VEGF 抗体の結合親和性（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.2） [20090706]
- 31) 社内資料：ヒト VEGF で誘発される HUVEC の組織因子発現に対する作用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.5） [20090704]
- 32) 社内資料：ヒト補体 C1q 及び Fc γ 受容体に対する非結合性（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.3） [20090705]
- 33) Krzystolik, M.G. et al. : Arch. Ophthalmol. 2002; 120(3): 338-346 (PMID : 11879138) [20083188]
- 34) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 2005; 123(4): 509-516 (PMID : 15824225) [20083189]
- 35) 社内資料：母集団薬物動態解析（1）：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.7） [20090703]
- 36) 社内資料：母集団薬物動態解析（2）：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20134007]
- 37) 社内資料：母集団薬物動態解析（3）：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2014年2月21日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20140499]
- 38) Gaudreault, J. et al. : Retina 2007; 27(9): 1260-1266 (PMID : 18046235) [20093947]
- 39) Bakri, S.J. et al. : Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246(7): 955-958 (PMID : 18425523) [20130133]
- 40) 社内資料：カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する硝子体内投与試験（2013年8月20日承認、CTD2.6.6-6.2） [20130458]
- 41) Juncal, V.R. et al.: Ophthalmology. 2020;127 (2):278-280 (PMID: 31526521) [20220505]

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL は、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の治療薬として 100 以上の国と地域で承認されている。また、網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の治療薬として 100 以上の国と地域、病的近視における脈絡膜新生血管の治療薬として 40 以上の国と地域、糖尿病黄斑浮腫の治療薬として 100 以上の国と地域で承認されている（2019 年 11 月現在）。

なお、ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL は、40 以上の国と地域で承認されている（2019 年 11 月時点）。

本邦における「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

4. 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症
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫
- 未熟児網膜症

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

4. 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症
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

6. 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症〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。

〈未熟児網膜症〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として 1 回、0.2mg（0.02mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

6. 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症〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヶ月以上あけること。

海外の承認内容については、各国の最新添付文書を確認すること。

主要国における承認状況

米国及び EU の添付文書における剤形・規格、効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりである。

なお、米国ではジェネンティック社により販売されており、下記の情報はジェネンティック社の添付文書情報を元に記載した。

米国（2024年2月改訂）

販売名	LUCENTIS®
剤形・規格	硝子体内注射用単回使用ガラスバイアル及びプレフィルドシリンジ <ul style="list-style-type: none"> ・ 10mg/mL 溶液（ルセンチイス 0.5mg） ・ 6mg/mL 溶液（ルセンチイス 0.3mg）
販売企業名	Genentech, Inc.
発売年	2006年6月承認
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD) ・ Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO) ・ Diabetic Macular Edema (DME) ・ Diabetic Retinopathy (DR) ・ Myopic Choroidal Neovascularization (mCNV)
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD):</u> LUCENTIS 0.5 mg (0.05 mL of 10 mg/mL solution) is recommended to be administered by intravitreal injection once a month (approximately 28 days). - Although not as effective, patients may be treated with 3 monthly doses followed by less frequent dosing with regular assessment. In the 9 months after three initial monthly doses, less frequent dosing with 4-5 doses on average is expected to maintain visual acuity while monthly dosing may be expected to result in an additional average 1-2 letter gain. Patients should be assessed regularly [see Clinical Studies (14.1)]. - Although not as effective, patients may also be treated with one dose every 3 months after 4 monthly doses. Compared with continued monthly dosing, dosing every 3 months over the next 9 months will lead to an approximate 5-letter (1-line) loss of visual acuity benefit, on average. Patients should be assessed regularly. ・ <u>Macular Edema Following Retinal Vein Occlusion (RVO):</u> LUCENTIS 0.5 mg (0.05 mL of 10 mg/mL solution) is recommended to be administered by intravitreal injection once a month (approximately 28 days). In Studies RVO-1 and RVO-2, patients received monthly injections of LUCENTIS for 6 months. In spite of being guided by optical coherence tomography and visual acuity re-treatment criteria, patients who were then not treated at Month 6 experienced on average, a loss of visual acuity at Month 7, whereas patients who were treated at Month 6 did not. Patients should be treated monthly [see Clinical Studies (14.2)]. ・ <u>Diabetic Macular Edema (DME) and Diabetic Retinopathy (DR):</u> LUCENTIS 0.3 mg (0.05 mL of 6 mg/mL solution) is recommended to be administered by intravitreal injection once a month (approximately 28 days). ・ <u>Myopic Choroidal Neovascularization (mCNV):</u> LUCENTIS 0.5 mg (0.05 mL of 10 mg/mL solution) is

	recommended to be initially administered by intravitreal injection once a month (approximately 28 days) for up to 3 months. Patients may be retreated if needed.
--	--

EU (2023年10月改訂)

販売名	Lucentis® 10mg/mL solution for injection
剤形・規格	1mL 中ラニビズマブ 10mg を含有する。 1 バイアル中には薬液が 0.23mL 充填されており、ラニビズマブ 2.3mg を含有する。
販売企業名	Novartis
発売年	2007年1月
効能又は効果	<p>Lucentis is indicated in adults for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) · The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) · The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR) · The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) · The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV) <p>Lucentis is indicated in preterm infants for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · The treatment of retinopathy of prematurity (ROP) with zone I (stage 1+, 2+, 3 or 3+), zone II (stage 3+) or AP-ROP (aggressive posterior ROP) disease.
用法及び用量	<p>Lucentis must be administered by a qualified ophthalmologist experienced in intravitreal injections.</p> <p><u>Adults</u></p> <p>The recommended dose for Lucentis in adults is 0.5 mg given as a single intravitreal injection. This corresponds to an injection volume of 0.05 ml. The interval between two doses injected into the same eye should be at least four weeks.</p> <p>Treatment in adults is initiated with one injection per month until maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity i.e. no change in visual acuity and in other signs and symptoms of the disease under continued treatment. In patients with wet AMD, DME, PDR and RVO, initially, three or more consecutive, monthly injections may be needed.</p> <p>Thereafter, monitoring and treatment intervals should be determined by the physician and should be based on disease activity, as assessed by visual acuity and/or anatomical parameters.</p> <p>If, in the physician's opinion, visual and anatomic parameters indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Lucentis should be discontinued.</p> <p>Monitoring for disease activity may include clinical examination, functional testing or imaging techniques (e.g. optical coherence tomography or fluorescein angiography).</p> <p>If patients are being treated according to a treat-and-extend regimen, once maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity, the treatment intervals can be extended stepwise until signs of</p>

disease activity or visual impairment recur. The treatment interval should be extended by no more than two weeks at a time for wet AMD and may be extended by up to one month at a time for DME. For PDR and RVO, treatment intervals may also be gradually extended, however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If disease activity recurs, the treatment interval should be shortened accordingly.

The treatment of visual impairment due to CNV should be determined individually per patient based on disease activity. Some patients may only need one injection during the first 12 months; others may need more frequent treatment, including a monthly injection. For CNV secondary to pathologic myopia (PM), many patients may only need one or two injections during the first year (see section 5.1).

Lucentis and laser photocoagulation in DME and in macular oedema secondary to BRVO

There is some experience of Lucentis administered concomitantly with laser photocoagulation (see section 5.1). When given on the same day, Lucentis should be administered at least 30 minutes after laser photocoagulation. Lucentis can be administered in patients who have received previous laser photocoagulation.

Lucentis and verteporfin photodynamic therapy in CNV secondary to PM

There is no experience of concomitant administration of Lucentis and verteporfin.

Preterm infants

The recommended dose for Lucentis in preterm infants is 0.2 mg given as an intravitreal injection.

This corresponds to an injection volume of 0.02 ml. In preterm infants treatment of ROP is initiated with a single injection per eye and may be given bilaterally on the same day. In total, up to three injections per eye may be administered within six months of treatment initiation if there are signs of disease activity. Most patients (78%) in the 24-week RAINBOW clinical study received one injection per eye. Patients who were treated with 0.2 mg in this clinical study did not require additional treatment in the subsequent long-term extension study which followed the patients up to five years of age (see section 5.1). The administration of more than three injections per eye has not been studied. The interval between two doses injected into the same eye should be at least four weeks.

販売名	Lucentis [®] 10 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe
剤形・規格	1 mL 中ラニビズマブ 10 mg を含有する。1 プレフィルドシリンジ中には 0.165 mL, ラニビズマブとして 1.65 mg を含有する。
販売企業名	Novartis
発売年	2007 年 1 月
効能又は効果	<p>Lucentis is indicated in adults for:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ The treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD) ・ The treatment of visual impairment due to diabetic macular oedema (DME) ・ The treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR) ・ The treatment of visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO) ・ The treatment of visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV)
用法及び用量	<p>Lucentis must be administered by a qualified ophthalmologist experienced in intravitreal injections.</p> <p>The recommended dose for Lucentis is 0.5 mg given as a single intravitreal injection. This corresponds to an injection volume of 0.05 ml. The interval between two doses injected into the same eye should be at least four weeks.</p> <p>Treatment is initiated with one injection per month until maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity i.e. no change in visual acuity and in other signs and symptoms of the disease under continued treatment. In patients with wet AMD, DME, PDR and RVO, initially, three or more consecutive, monthly injections may be needed.</p> <p>Thereafter, monitoring and treatment intervals should be determined by the physician and should be based on disease activity, as assessed by visual acuity and/or anatomical parameters.</p> <p>If, in the physician's opinion, visual and anatomic parameters indicate that the patient is not benefiting from continued treatment, Lucentis should be discontinued.</p> <p>Monitoring for disease activity may include clinical examination, functional testing or imaging techniques (e.g. optical coherence tomography or fluorescein angiography).</p> <p>If patients are being treated according to a treat-and-extend regimen, once maximum visual acuity is achieved and/or there are no signs of disease activity, the treatment intervals can be extended stepwise until signs of disease activity or visual impairment recur. The treatment interval should be extended by no more than two weeks at a time for wet AMD and may be extended by up to one month at a time for DME. For PDR and RVO, treatment intervals may also be gradually extended, however there are insufficient data to conclude on the length of these intervals. If disease activity recurs, the treatment interval should be shortened accordingly.</p> <p>The treatment of visual impairment due to CNV should be determined individually per patient based on disease activity. Some patients may only need one injection during the first 12 months; others may need more frequent treatment, including a</p>

	<p>monthly injection. For CNV secondary to pathologic myopia (PM), many patients may only need one or two injections during the first year (see section 5.1).</p> <p><i>Lucentis and laser photocoagulation in DME and in macular oedema secondary to BRVO</i></p> <p>There is some experience of Lucentis administered concomitantly with laser photocoagulation (see section 5.1). When given on the same day, Lucentis should be administered at least 30 minutes after laser photocoagulation. Lucentis can be administered in patients who have received previous laser photocoagulation.</p> <p><i>Lucentis and verteporfin photodynamic therapy in CNV secondary to PM</i></p> <p>There is no experience of concomitant administration of Lucentis and verteporfin</p>
--	---

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外での分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗 VEGF 作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125 又は 1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニビズマブ濃度が高値を示した母動物 1 例でラニビズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗 VEGF 作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kg を器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある。授乳された乳児への影響、母乳産生及び分泌への影響は不明である。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年2月改訂)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate and well-controlled studies of LUCENTIS administration in pregnant women. Administration of ranibizumab to pregnant monkeys throughout the period of organogenesis resulted in a low incidence of skeletal abnormalities at intravitreal doses 13-times the predicted human exposure (based on maximal serum trough levels [C_{max}]) after a single eye treatment at the recommended clinical dose. No skeletal abnormalities were observed at serum trough levels equivalent to the predicted human exposure after a single eye treatment at the recommended clinical dose [see Animal Data].</p> <p>Animal reproduction studies are not always predictive of human response, and it is not known whether</p>

ranibizumab can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Based on the anti-VEGF mechanism of action for ranibizumab [see *Clinical Pharmacology (12.1)*], treatment with LUCENTIS may pose a risk to human embryofetal development. LUCENTIS should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Data

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed on pregnant cynomolgus monkeys. Pregnant animals received intravitreal injections of ranibizumab every 14 days starting on Day 20 of gestation, until Day 62 at doses of 0, 0.125, and 1 mg/eye. Skeletal abnormalities including incomplete and/or irregular ossification of bones in the skull, vertebral column, and hindlimbs and shortened supernumerary ribs were seen at a low incidence in fetuses from animals treated with 1 mg/eye of ranibizumab. The 1 mg/eye dose resulted in trough serum ranibizumab levels up to 13 times higher than predicted C_{max} levels with single eye treatment in humans. No skeletal abnormalities were seen at the lower dose of 0.125 mg/eye, a dose which resulted in trough exposures equivalent to single eye treatment in humans. No effect on the weight or structure of the placenta, maternal toxicity, or embryotoxicity was observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available on the presence of ranibizumab in human milk, the effects of ranibizumab on the breastfed infant or the effects of ranibizumab on milk production/excretion.

Because many drugs are excreted in human milk, and because the potential for absorption and harm to infant growth and development exists, caution should be exercised when LUCENTIS is administered to a nursing woman.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for LUCENTIS and any potential adverse effects on the breastfed child from ranibizumab.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Infertility

No studies on the effects of ranibizumab on fertility have been conducted and it is not known whether ranibizumab can affect reproduction capacity. Based on the anti-VEGF mechanism of action for ranibizumab, treatment with LUCENTIS may pose a risk to reproductive capacity.

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2022年7月)

<参考>分類の概要

オーストラリアの分類: An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

ルセントイス硝子体内注射液 10mg/mL

9.7 小児等

未熟児網膜症以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ルセントイス硝子体内注射用キット 10mg/mL

9.7 小児等

未熟児網膜症^{注)} 以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

注) バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年2月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LUCENTIS in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経
管投与チューブの通
過性

該当しない

XIII-2. その他の関連資料

ルセンティス 硝子体内注射液 10mg/mL の使用方法



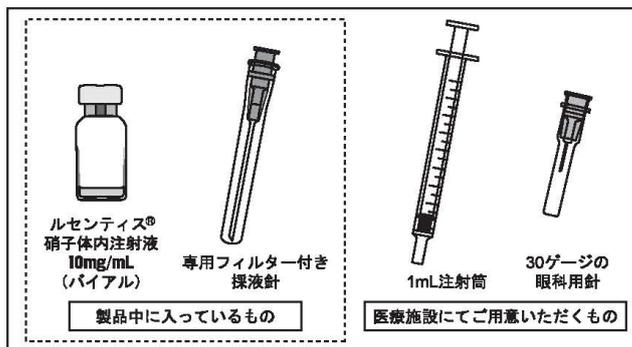
ルセンティス® 硝子体内注射液10mg/mLの使用方法

準備

「ルセンティス® 硝子体内注射液10mg/mL」および同梱されている「専用フィルター付き採液針」を取り出します。

別途1mLの注射筒と30ゲージの眼科用針を準備します。

本剤は注射前に室温に戻してください。
また、注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないでください。



1

添付の専用フィルター付き採液針を1mL注射筒に無菌条件下で取り付けます。

4

専用フィルター付き採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引きまします。

専用フィルター付き採液針をバイアルに残したまま、注射筒を専用フィルター付き採液針から取り外します。

専用フィルター付き採液針は廃棄し、硝子体内投与には絶対に使用しないで下さい。

2

1mL注射筒
プランジャー
プランジャーストッパー
専用フィルター付き採液針

バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒します。

消毒後、専用フィルター付き採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込みます。

5

30ゲージの眼科用針

無菌条件下で30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着します。

注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずします。

3

バイアル中の注射液全てを吸引します。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾けてください。

1バイアルには、薬液0.23mLが充填されています。投与量は未熟児網膜症に対しては**0.02mL**、その他の効能に対しては**0.05mL**です。

6

注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が未熟児網膜症に対しては0.02mL、その他の効能に対しては0.05mLになるように、プランジャーを押します。

全量投与禁止

投与量には十分ご注意ください。投与量は未熟児網膜症に対しては**0.02mL**、その他の効能に対しては**0.05mL**です。

プランジャーストッパー
プランジャー

これで投与準備は完了です。

【注意】 この後、注射針を拭かないでください。
プランジャーを再度引かないでください。

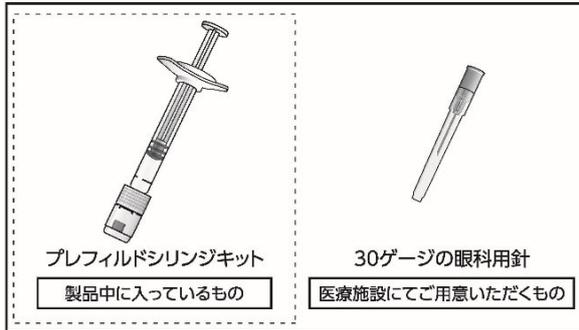
7418484-AXXXXX

ルセントィス®硝子体内注射用キット10mg/mLの投与準備の手順

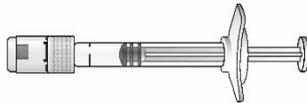
未熟児網膜症に使用する場合はバイアルを使用してください。キットは適応外のため使用不可です。

「ルセントィス®硝子体内注射用キット10mg/mL」には、プレフィルドシリンジキットが入っています。別途30ゲージの眼科用針をご用意ください。

- ・本剤は、注射前に未開封の状態ですべて室温に戻してください。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用してください。
- ・プリスター包装内は滅菌されているため、使用時まで開封しないでください。
- ・プリスター包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないでください。
- ・薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないでください。



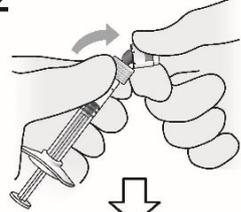
1 シリンジをプリスター包装から取り外します。



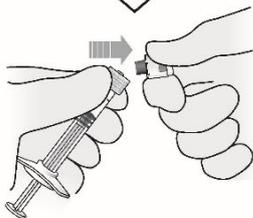
4 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認します。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させます。



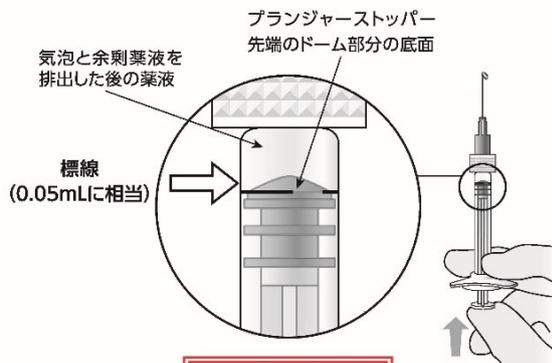
2 シリンジキャップを折ります。なお、回したりねじったりしないでください。



シリンジキャップを取り外します。



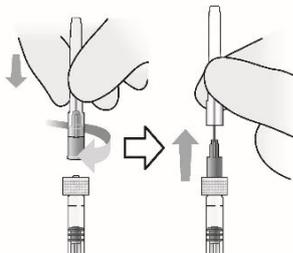
5 気泡と余剰薬液を排出し、注射液が0.05mLになるように、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面がシリンジに印字された標線(0.05mLに相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーロッドを押します。



全量投与禁止

投与量には十分ご注意ください。
投与前にプランジャーストッパー先端のドーム部分の底面を**標線(0.05mLに相当)**に合わせ、投与量を確認してください。

3 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端(ルアーロック)にねじってしっかりと装着します。



注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずします。

これで投与準備は完了です。

未熟児網膜症に使用する場合はバイアルを使用してください。キットは適応外のため使用不可です。

【注意】この後、注射針を拭かないでください。

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1