

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 2013 に準拠して作成

眼科用VEGF^{注1)} 阻害剤

(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)

ルセンティス[®]硝子体内注射液 10mg/mL
LUCENTIS[®] solution for intravitreal injection 10mg/mL
ルセンティス[®]硝子体内注射用キット 10mg/mL
LUCENTIS[®] kit for intravitreal injection 10mg/mL

ラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

注1) 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	ルセンティス 硝子体内注射液 10mg/mL 1バイアル (0.23mL) 中にラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3 mgを含有 ルセンティス 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) 1.65 mg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・発売年月日	ルセンティス 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） 発売年月日：2009年3月13日 ルセンティス 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 発売年月日：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：9:00～17:30（祝祭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.novartis.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2019 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行 】

- ① 「 I F 記載要領 2013 」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領 2013 」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1. 開発の経緯	1	V-1. 効能又は効果	7
I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	V-2. 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	3	V-3. 臨床成績	10
II-1. 販売名	3	(1) 臨床データパッケージ	10
(1) 和名	3	(2) 臨床効果	11
(2) 洋名	3	(3) 臨床薬理試験	14
(3) 名称の由来	3	(4) 探索的試験	14
II-2. 一般名	3	(5) 検証的試験	14
(1) 和名(命名法)	3	(6) 治療的使用	44
(2) 洋名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	45
(3) ステム	3	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45
II-3. 構造式又は示性式	3	VI-2. 薬理作用	45
II-4. 分子式及び分子量	3	(1) 作用部位・作用機序	45
II-5. 化学名(命名法)	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	46
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 作用発現時間・持続時間	49
II-7. CAS登録番号	3	VII. 薬物動態に関する項目	50
III. 有効成分に関する項目	4	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	50
III-1. 物理化学的性質	4	(1) 治療上有効な血中濃度	50
(1) 外観・性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	50
(2) 溶解性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	50
(3) 吸湿性	4	(4) 中毒域	52
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	(5) 食事・併用薬の影響	52
(5) 酸塩基解離定数	4	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した 薬物体内動態変動要因	52
(6) 分配係数	4	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	52
(7) その他の主な示性値	4	(1) 解析方法	52
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 吸収速度定数	52
III-3. 有効成分の確認試験法	4	(3) バイオアベイラビリティ	52
III-4. 有効成分の定量法	4	(4) 消失速度定数	52
IV. 製剤に関する項目	5	(5) クリアランス	53
IV-1. 剤形	5	(6) 分布容積	53
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(7) 血漿蛋白結合率	53
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、 安定なpH域等	5	VII-3. 吸収	53
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	5	VII-4. 分布	53
IV-2. 製剤の組成	5	(1) 血液-脳関門通過性	53
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	53
(2) 添加物	5	(3) 乳汁への移行性	53
(3) 電解質の濃度	5	(4) 髄液への移行性	53
(4) 添付溶解液の組成及び容量	5	(5) その他の組織への移行性	53
(5) その他	5	VII-5. 代謝	53
IV-3. 注射剤の調製法	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	53
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	53
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	53
IV-6. 溶解後の安定性	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	53
IV-7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	54
IV-8. 生物学的試験法	6	VII-6. 排泄	54
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(1) 排泄部位及び経路	54
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	6	(2) 排泄率	54
IV-11. 力価	6	(3) 排泄速度	54
IV-12. 混入する可能性のある夾雑物	6	VII-7. トランスポーターに関する情報	54
IV-13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	6	VII-8. 透析等による除去率	54
IV-14. その他	6		

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	55	X-13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	81	
VIII-1.	警告内容とその理由.....	55	X-14.	再審査期間.....	81
VIII-2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	55	X-15.	投薬期間制限医薬品に関する情報.....	81
VIII-3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	55	X-16.	各種コード.....	82
VIII-4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	55	X-17.	保険給付上の注意.....	82
VIII-5.	慎重投与と内容とその理由.....	55	XI. 文献	83	
VIII-6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法..	56	XI-1.	引用文献	83
VIII-7.	相互作用.....	58	XI-2.	その他の参考文献.....	83
(1)	併用禁忌とその理由.....	58	XII 参考資料.....	84	
(2)	併用注意とその理由.....	58	X II-1.	主な外国での発売状況	84
VIII-8.	副作用.....	58	X II-2.	海外における臨床支援情報.....	87
(1)	副作用の概要.....	58	XIII 備考	88	
(2)	重大な副作用と初期症状.....	59	X III-1.	その他の関連資料.....	88
(3)	その他の副作用.....	60			
(4)	項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	61			
(5)	基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度.....	71			
(6)	薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	71			
VIII-9.	高齢者への投与.....	71			
VIII-10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	72			
VIII-11.	小児等への投与.....	72			
VIII-12.	臨床検査結果に及ぼす影響.....	72			
VIII-13.	過量投与.....	72			
VIII-14.	適用上の注意.....	73			
VIII-15.	その他の注意.....	77			
VIII-16.	その他.....	77			
IX. 非臨床試験に関する項目.....	78				
IX-1.	薬理試験.....	78			
(1)	薬効薬理試験.....	78			
(2)	副次的薬理試験	78			
(3)	安全性薬理試験.....	78			
(4)	その他の薬理試験.....	78			
IX-2.	毒性試験.....	78			
(1)	単回投与毒性試験.....	78			
(2)	反復投与毒性試験.....	78			
(3)	生殖発生毒性試験.....	79			
(4)	その他の特殊毒性.....	79			
X. 管理的事項に関する項目.....	80				
X-1.	規制区分.....	80			
X-2.	有効期間又は使用期限.....	80			
X-3.	貯法・保存条件.....	80			
X-4.	薬剤取扱い上の注意点.....	80			
(1)	薬局での取り扱い上の留意点について	80			
(2)	薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	80			
(3)	調剤時の留意点について.....	80			
X-5.	承認条件等.....	80			
X-6.	包装.....	80			
X-7.	容器の材質.....	80			
X-8.	同一成分・同効薬.....	80			
X-9.	国際誕生年月日.....	80			
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号.....	80			
X-11.	薬価基準収載年月日.....	81			
X-12.	効能又は効果追加、用法又は用量変更追加等の年月日及びその内容.....	81			

略号表

略語	略語内容
AMD	加齢黄斑変性症 : age-related macular degeneration
AP-ROP	aggressive posterior retinopathy of prematurity
BRVO	網膜静脈分枝閉塞症 : branch retinal vein occlusion
CNV	脈絡膜新生血 : choroidal neovascularization
CrCL	クレアチニンクリアランス
CRVO	網膜中心静脈閉塞症 : central retinal vein occlusion
DME	糖尿病黄斑浮腫 : diabetic macular edema
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study
HUVEC	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 : human Umbilical vein endothelial cells
LOCF	Last observation carried forward
modified LOCF	modified last observation carried forward
MV-LOCF	mean value last observation carried forward
OCT	光干渉断層撮影法
PDT	光線力学的療法 : photodynamic therapy
PRN	必要に応じて : pro re nata
rhVEGF	recombinant human VEGF
ROP	未熟児網膜症 : retinopathy of prematurity
RVO	網膜静脈閉塞症 : retinal vein occlusion
VEGF	血管内皮増殖因子 : vascular endothelial growth factor
VEGF-A	血管内皮増殖因子-A : vascular endothelial growth factor-A
vPDT	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、100以上の国と地域で承認されている。

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及び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、100以上の国と地域で承認されている。

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いわれている。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、40以上の国と地域で承認されている。

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ヵ国・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、100以上の国と地域で承認されている。

【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。

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・製剤学的特性

1. ルセンチイス硝子体内注射液、ルセンチイス硝子体内注射用キットは下表の効能・効果を有する治療薬である (V-3. 臨床成績の項参照)。

販売名	ルセンチイス硝子体内注射液 10mg/mL	ルセンチイス硝子体内注射用キット 10mg/mL
効能 又は 効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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. ルセンチイ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. 薬理作用の項参照)。
3. ルセンチイス硝子体内注射用キットはバイアル製剤であるルセンチイ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。
4. ルセンチイ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 (脳梗塞、脳出血等) が報告されている (VIII-8. 副作用の項参照)。

II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	ルセンチイス [®] 硝子体内注射液 10mg/mL ルセンチイス [®] 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	ヒト化モノクローナル抗体：-zumab
II-3.	構造式又は示性式	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-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)	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	rhuFabV2、RFB002
II-7.	CAS登録番号	347396-82-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- 劇薬、処方箋医薬品
- (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 pH : 5.2～5.8

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 ヶ月安定
加速試験	5℃		3 ヶ月	3 ヶ月安定
苛酷試験	30℃ /65%RH		3 ヶ月	品質の変化を認めた

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ法

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状	区別：注射剤 外観及び性状：無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液である。
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等	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
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	該当しない
IV-2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性成分）の含量	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 1 バイアル（0.23mL）中にラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mgを含有する。 ルセンティ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）1.65 mgを含有する。
(2) 添加物	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL トレハロース水和物 23.0 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.382 mg、L-ヒスチジン 0.074 mg、ポリソルベート 20 0.023 mg ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL トレハロース水和物 16.5 mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.274 mg、L-ヒスチジン 0.053 mg、ポリソルベート 20 0.0165 mg
(3) 電解質の濃度	該当しない
(4) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない
(5) その他	特になし
IV-3. 注射剤の調製法	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL ・注射前に未開封の状態ですべて室温に戻すこと。 ・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。 (VIII-14. 適用上の注意、X III-1. ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 使用方法の項参照) ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL ・注射前に未開封の状態ですべて室温に戻すこと。 ・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。 (VIII-14. 適用上の注意、X III-1. 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)
IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない

IV-5. 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 ヶ月安定
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 \cdot h, ≥ 200 W \cdot 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

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 ヶ月安定
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 (ブリスター包装品)	≥ 24000 Lux \cdot h, ≥ 200 W \cdot h/m ²	安定
		ガラスシリンジ (紙箱包装品)	≥ 120 万 Lux \cdot h, ≥ 200 W \cdot h/m ²	安定

試験項目：性状、pH、類縁物質、生物学的活性、含量等

- IV-6. 溶解後の安定性
- IV-7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)
- IV-8. 生物学的試験法
- IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法
- IV-10. 製剤中の有効成分の定量法
- IV-11. 力価
- IV-12. 混入する可能性のある夾雑物
- IV-13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
- IV-14. その他

該当しない

該当資料なし

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) 増殖に対する阻害活性

紫外可視吸光度測定法

紫外可視吸光度測定法

該当しない

凝集体、荷電異性体等

該当しない

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

V-2. 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0.5 mg（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【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合

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

（解説）

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ヵ月に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、本剤投与の要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、糖尿病黄斑浮腫の場合

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

(2) 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

（解説）

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

(1) 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ヵ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、本剤の投与の要否を判断することとした。

(2) 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ヵ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

- (1) 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ヵ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、本剤の投与の要否を判断することとした。
- (2) 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ヵ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。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

- (1) 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。
- (2) 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）

- (1) 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ヵ月間は1ヵ月毎、その後は初回投与1年後まで3ヵ月に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ヵ月後に視力検査、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ヵ月後及び2ヵ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ヵ月間（中断の2ヵ月後に投与間隔として3ヵ月で投与再開）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ヵ月間は1ヵ月毎、その後は初回投与1年後まで3ヵ月に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ヵ月後に視力検査、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。

- (2) 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ヵ月間及び12ヵ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。

未熟児網膜症の場合【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

- (1) 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。【臨床成績】の項参照)
- (2) 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。【臨床成績】の項参照)
- (3) 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。【臨床成績】の項参照)

(解説)

- (1) 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。
- (2) 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 日目を以降に行うこととしており、いずれの治療群もラニビ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 再発率はラニビズマブ 0.2mg 群で 26.0% (13/50 例) であった。ラニビズマブ 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。
- (3) 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。

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、糖尿病黄斑浮腫の場合

- (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。
- (2) 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。
- (3) 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)

- (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ることがないように注意喚起することとした。
- (2) 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。
- (3) 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。

V-3. 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。

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

試験番号	対象	概要	評価/参考
1201 (国内) ^{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患者	単回投与後の薬物動態評価、及びランダム化、非遮蔽、無対照、12 回連続投与 (12 ヶ月)	◎
FVF2425g (外国) ¹⁵⁾	中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者	漸増反復投与による安全性、及び薬物動態評価	◎
FVF2598g (外国) ^{16~18)}	minimally classic 型又は classic CNV を伴わない occult 型の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者	ランダム化、二重遮蔽、シャム注射対照、比較試験 (24 ヶ月)	◎
FVF2587g (外国) ^{19~22)}	predominantly classic 型の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者	ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法対照、比較試験 (24 ヶ月)	◎
FVF3192g (外国) ^{23, 24)}	中心窩下 CNV (classic 型の有無を問わない) を伴う加齢黄斑変性症患者	ランダム化、二重遮蔽、シャム注射対照、比較試験 (12 ヶ月)	◎

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

試験番号	対象	概要	評価/参考
FVF4165g (外国) ^{1~3)}	網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者	ランダム化、二重遮蔽、シャム注射対照、比較試験 (12 ヶ月)	◎
FVF4166g (外国) ^{4~6)}	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	ランダム化、二重遮蔽、シャム注射対照、比較試験 (12 ヶ月)	◎
E2301 (国内) ²⁵⁾	網膜静脈分枝閉塞症または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	非遮蔽、無対照、3 回連続投与 (3 ヶ月)	◎

病的近視における脈絡膜新生血管

試験番号	対象	概要	評価/参考
F2301 (日本を含む国際共同臨床試験) ^{9, 10)}	病的近視に伴う CNV による視力障害を有する患者	ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法対照、比較試験 (12 ヶ月)	◎

糖尿病黄斑浮腫

試験番号	対象	概要	評価/参考
D2301 (外国) ⁷⁾	糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者	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 (12 ヶ月)	◎
D2303 (日本を含む国際共同臨床試験) ^{8, 26)}	糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者	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 (12 ヶ月)	◎
D2301E1 (外国) ²⁷⁾	D2301 試験を完了した糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者	D2301 試験の非遮蔽、継続試験 (D2301 試験を含めて 36 ヶ月)	○

◎ : 評価資料、○ : 参考資料

未熟児網膜症【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

試験番号	対象	概要	評価/参考
H2301（日本を含む国際共同臨床試験） ^{11, 12)}	未熟児網膜症患者	ランダム化、非遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、比較試験（24週間）	◎
H2301E1（日本を含む国際共同臨床試験） ²⁸⁾	未熟児網膜症患者	ランダム化、非遮蔽、レーザー網膜光凝固療法対照、比較試験（4.5年間（5歳まで））	◎

◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床効果

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（1201試験、EXTEND-I試験）^{13, 14)}

病変サブタイプ 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患者を対象に、非遮蔽無対照第 I / II 相試験を実施した。41 例の患者に本剤 0.5mg を月 1 回、11 カ月間（計 12 回）硝子体内に注射した結果、投与開始 6 カ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから 9.0±9.62 文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加が認められた。更に、投与開始 6 カ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与開始 12 カ月後でも維持されており、ベースラインから 10.5±11.14 文字の増加であった。

2. 外国臨床試験

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

病変サブタイプ minimally classic 型又は classic CNV を伴わない occult 型の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者 716 例を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤 0.5 mg 群は月 1 回、23 カ月（計 24 回）硝子体内注射した。本剤 0.5 mg 群では、最高矯正視力スコアは投与開始 12 カ月後及び 24 カ月後にそれぞれベースラインから 7.2±14.4 文字及び 6.6±16.5 文字増加し、シヤム注射群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。

2) ベルテポルフイ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)}

病変サブタイプ predominantly classic 型の中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症患者 423 例を対象にベルテポルフインを用いた光線力学的療法（PDT:photodynamic therapy）を対照とし、ランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤 0.5mg 群は月 1 回、23 カ月間（計 24 回）硝子体内注射し、ベルテポルフイン PDT 群は開始時と以後は必要に応じて 3 カ月毎にベルテポルフイン PDT を実施した。ベルテポルフイン PDT 群の最高矯正視力スコアは、投与開始 12 カ月後及び 24 カ月後にそれぞれベースラインから 9.5±16.4 文字及び 9.8±17.6 文字減少したのに対して、本剤 0.5mg の投与により、最高矯正視力スコアは投与開始 12 カ月後及び 24 カ月後にそれぞれベースラインから 11.3±14.6 文字及び 10.7±16.5 文字増加し、ベルテポルフイン PDT 群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。

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)}

中心窩下 CNV（classic 型の有無を問わない）を伴う加齢黄斑変性症患者 184 例を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤 0.5mg の硝子体内注射又はシヤム注射を最初の連続 3 カ月は月 1 回実施し、その後は 3 カ月に 1 回実施した。投与開始 12 カ月後の最高矯正視力スコアは、本剤 0.5mg の投与によりベースラインから 0.2±13.1 文字の減少であったが、16.3±22.3 文字減少したシヤム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された（p<0.0001、分散分析）。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1. 外国臨床試験

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)}

網膜静脈枝閉塞症（BRVO:branch retinal vein occlusion）に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 397 例を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤 0.5mg 群では、投与開始 5 カ月後までは月 1 回、計 6 回硝子体内注射し、投与開始 6 カ月後以降は視力及び中心領域網膜厚（中心窩を中心とする直径 1mm の円内の平均網膜厚）に基づいて必要に応じて硝子体内注射した。いずれの治療群でも投与開始 3 カ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。シヤム注射群の投与開始 6 カ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 7.3±13.0 文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤 0.5mg 群では 18.3

±13.2文字の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与開始12ヵ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、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1 ± 14.4文字、本剤0.5mg群で18.3 ± 14.6文字の増加であった。

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)}

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO: central retinal vein occlusion) に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 392 例を対象に、シヤム注射を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤 0.5mg 群では、投与開始 5 ヶ月後までは月 1 回、計 6 回硝子体内注射し、投与開始 6 ヶ月後以降は視力及び中心領域網膜厚 (中心窩を中心とする直径 1 mm の円内の平均網膜厚) に基づいて必要に応じて硝子体内注射した。シヤム注射群の投与開始 6 ヶ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 0.8 ± 16.2 文字の増加であったのに対して、本剤 0.5mg 群では 14.9 ± 13.2 文字の増加であり、本剤 0.5mg 群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。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、投与開始 6 ヶ月後にシヤム注射から本剤 0.5mg に切り替えた群で 7.3 ± 15.9 文字、本剤 0.5mg 群で 13.9 ± 14.2 文字の増加であった。

2. 国内臨床試験 (E2301 試験) ²⁵⁾

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 31 例 (BRVO 患者 15 例、CRVO 患者 16 例) を対象に、無対照非遮蔽第Ⅲ相試験を実施した。本剤 0.5mg を月 1 回、連続 3 回 (投与開始時、1 ヶ月後、2 ヶ月後) 硝子体内注射した。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 (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) は、BRVO 患者で 11.3 ± 11.0 文字の増加、CRVO 患者で 6.7 ± 10.2 文字の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した (BRVO 患者 $p = 0.001$ 、CRVO 患者 $p = 0.019$ 、t 検定)。また、投与開始 3 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、BRVO 患者で 12.8 ± 12.1 文字の増加、CRVO 患者で 9.1 ± 10.5 文字の増加であった。

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)}

病的近視における CNV による視力障害を有する患者 276 例 (日本人患者 50 例を含む) を対象に、ベルテポルフィン PDT (本適応は国内未承認) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^{注2)}」に基づいて本剤 0.5mg を硝子体内注射する群 (本剤Ⅰ群)、及び「疾患の活動性の基準^{注3)}」に基づいて本剤 0.5mg を硝子体内注射する群 (本剤Ⅱ群) をベルテポルフィン PDT 群と比較した。

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 (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) は、ベルテポルフィン PDT 群で 2.2 ± 9.5 文字 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では 10.5 ± 8.2 文字、本剤Ⅱ群では 10.6 ± 7.3 文字の増加であり、ベルテポルフィン PDT 群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した ($p < 0.00001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。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、ベルテポルフィン PDT 群で 9.3 ± 11.3 文字、本剤Ⅰ群で 13.8 ± 11.4 文字、本剤Ⅱ群で 14.4 ± 10.2 文字の増加であった。

注 1) 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。

注 2) 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。

注 3) 「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。

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)}

糖尿病黄斑浮腫 (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) を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤 0.5mg 群、並びに本剤 0.5mg 及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤 0.5mg 群及び併用群では、本剤 0.5mg 硝子体内注射は月 1 回投与で開始し、個別の患者で月 1 回測定した視力が連続 3 回安定となった場合は投与を中断し、DME 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。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群では、レーザー網膜光凝固療法は開始時に 1 回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始 1~12 ヶ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量 (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) は、ベースラインから 1.4±6.49 文字の増加であったのに対して、本剤 0.5mg 群では 5.9±6.02 文字の増加、併用群では 5.7±7.20 文字の増加であった。

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⁾

DME による視力障害を有する外国人患者 345 例を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤 0.5mg 群、並びに本剤 0.5mg 及びレーザー網膜光凝固療法併用群 (以下併用群) を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤 0.5mg 群及び併用群では、本剤 0.5mg 硝子体内注射は月 1 回投与で開始し、個別の患者で月 1 回測定した視力が連続 3 回安定となった場合は投与を中断し、DME 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。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群では、レーザー網膜光凝固療法は開始時に 1 回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始 1~12 ヶ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量 (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) は、ベースラインから 0.8±8.56 文字の増加であったのに対して、本剤 0.5mg 群では 6.1±6.43 文字の増加、併用群では 5.9±7.92 文字の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった (p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

未熟児網膜症【ルセンチス硝子体内注射液のみ該当】

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 (H2301 試験)^{11, 12)}

未熟児網膜症 (ROP) 患者^{注 4)} (日本人を含む) を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化非遮蔽比較試験を実施した。

本剤 0.2mg 群をレーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤 0.2mg 硝子体内注射は開始時に両眼に 1 回行い、本剤投与後に ROP の悪化が認められた場合に再投与した。再投与は、前回投与から 28 日目以降に実施し、各眼あたり最大 2 回までとした。また、本剤投与後に「効果不十分の基準^{注 5)}」に該当した場合に、該当する眼にレーザー網膜光凝固療法を実施した。レーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に両眼に実施した。治療成功率 (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。なお、患者が死亡、または治療を切り替えた場合、治療成功には含まれない) は、本剤 0.2mg 群で 80.0% (56/70 名)、レーザー網膜光凝固療法群で 66.2% (45/68 名) であった。レーザー網膜光凝固療法群と比較して本剤 0.2mg 群で効果が高かったが、統計学的に有意差が認められなかった (片側 p 値 0.0254、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。また、日本人患者の治療成功率は、本剤 0.2mg 群で 77.8% (7/9 名)、レーザー網膜光凝固療法群で 72.7% (8/11 名) であった。

注 4) 両眼ともに国際分類に基づく以下のいずれかの網膜所見を有する患者

- ・病変の位置が Zone I であり、かつ病期が Stage 1+, 2+若しくは 3+又は Stage 3 であること
- ・病変の位置が Zone II であり、かつ病期が Stage 3+であること
- ・病変の位置、病期によらず Aggressive Posterior - Retinopathy of Prematurity を有する病型であること

注 5) 効果不十分は、投与前と比べて ROP 病変の活動性 (stage、病変の範囲、plus disease の重症度及び範囲を考慮) が、以下のいずれかに該当する場合と定義した。

- 1) 投与 4 日目に変化が無い又は悪化の場合
- 2) 投与 8 日目で改善が軽微、変化が無い又は悪化の場合
- 3) 投与 8 日目以降、前回の投与後 27 日までのいずれかの時点で悪化の場合

(3) 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ヵ月毎に連続3ヵ月間（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ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

(4) 探索的試験

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性症患者、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を対象とした外国第Ⅲ相比較試験は0.3mg及び0.5mgの2用量群を用いて実施した。未熟児網膜症【ルセンチス硝子体内注射液のみ該当】における国際共同第Ⅲ相比較試験では、0.1mg及び0.2mgの2用量群を用いて実施した（V-3. (5) 2) 比較試験の項参照）。

病的近視におけるCNVによる視力障害を有する患者及び糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者について、国内及び外国ともに、無作為化並行用量反応試験は実施しなかった。

2) 比較試験

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

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

試験デザイン

多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、シャム注射*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

- ・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

- ・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

- ・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、ラニズマブ 0.5mg へのクロスオーバーを可とした。

結果

有効性

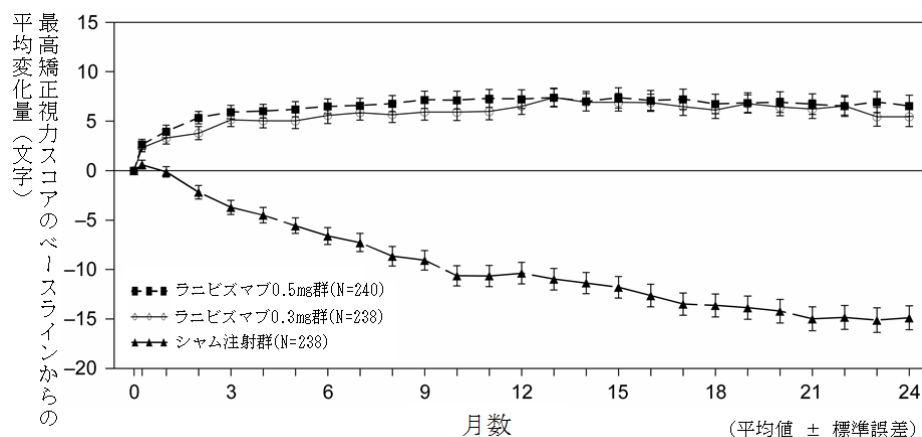
主要評価項目

- 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、シヤム注射群 62.2% (148/238 例)、ラニズマブ 0.3mg 群 94.5% (225/238 例)、0.5mg 群 94.6% (227/240 例) であり、ラニズマブ各投与群でシヤム注射群と比較して有意に大きかった (ラニズマブ 0.3 mg 群、0.5mg 群それぞれとシヤム注射群の比較、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、シヤム注射群 52.9% (126/238 例)、ラニズマブ 0.3mg 群 92.0% (219/238 例)、0.5mg 群 90.0% (216/240 例) であり、ラニズマブ各投与群でシヤム注射群と比較して有意に大きかった (ラニズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシヤム注射群の比較、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、シヤム注射群で 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 文字の増加であり、ラニズマブ各投与群でシヤム注射群と比較し有意に視力が改善した (ラニズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシヤム群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、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、シヤム注射群で 14.9 ± 18.7 文字減少したのに対し、ラニズマブ 0.3mg 群では 5.4 ± 15.2 文字の増加、0.5mg 群では 6.6 ± 16.5 文字の増加であり、ラニズマブ各投与群でシヤム注射群と比較して有意に視力が改善した (ラニズマブ 0.3mg 群、0.5mg 群それぞれとシヤム群の比較、いずれも $p < 0.0001$ 、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、シヤム注射群 11.9% (28/236 例)、ラニズマブ 0.3mg 群 22.7% (54/238 例)、0.5mg 群 21.8% (52/239 例) であった。
- 眼以外における副作用発現率は、シヤム注射群 0.4% (1/236 例)、ラニズマブ 0.3mg 群 0.8% (2/238 例)、0.5mg 群 1.3% (3/239 例) であった。
- ラニ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 5% 以上) 治療対象眼における副作用は、硝子体浮遊物、虹彩炎、硝子体炎、及び眼圧上昇で

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。」である。

- 16) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月） 【20091040】
- 17) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月） 【20091041】
- 18) Rosenfeld P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355 (14), 1419-1431, 2006
【20081141】

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)}

試験デザイン

多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法(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

- ・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

- ・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

- ・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。

結果

有効性

主要評価項目

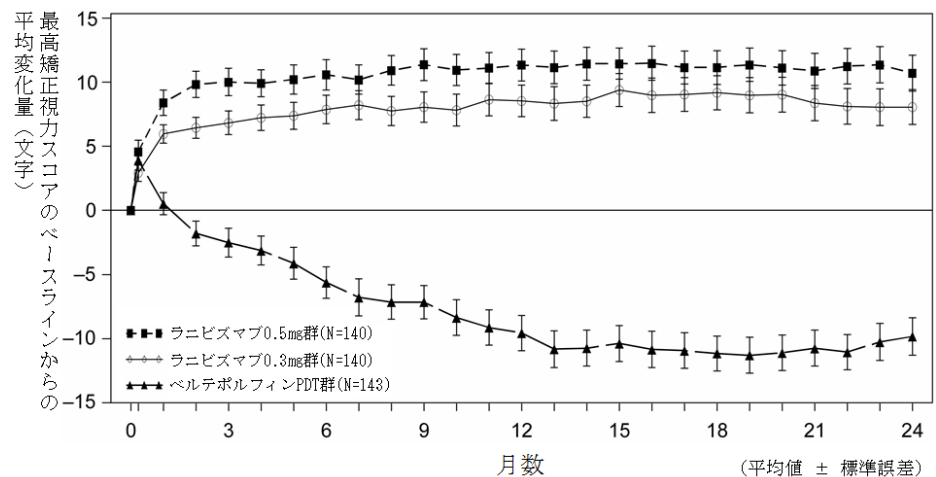
- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの減少が 15 文字未満の被験者の割合は、vPDT 群 64.3% (92/143 例)、ラニビズマブ 0.3mg 群 94.3% (132/140 例)、0.5mg 群 96.4% (134/139 例) であった。ラニビズマブ各投与群の vPDT 群との差に関する片側信頼区間 ($\alpha=0.0246$) の下限値は、事前に定めた非劣

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ヵ月後の最高矯正視カ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ヵ月後までの最高矯正視カ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、以下同様）の増加、0.5mg群では 11.3 ± 14.6 文字の増加であった。一方、vPDT群の最高矯正視カスコアは投与開始12ヵ月後にベースラインから 9.5 ± 16.4 文字減少した。
- ・投与開始24ヵ月後の最高矯正視カ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）。

最高矯正視カ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ヵ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0.3mg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。

* LOCF: Last observation carried forward

** 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。

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0.5mg (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。」である。

- 20) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24 ヶ月） 【20091039】
21) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432-1444, 2006 【20081142】
22) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57-65, 2009 【20090067】

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)}

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（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

- ・一次又は再発中心窩下脈絡膜新生血管（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

- ・治療対象眼にベ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

- ・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。

結果

有効性

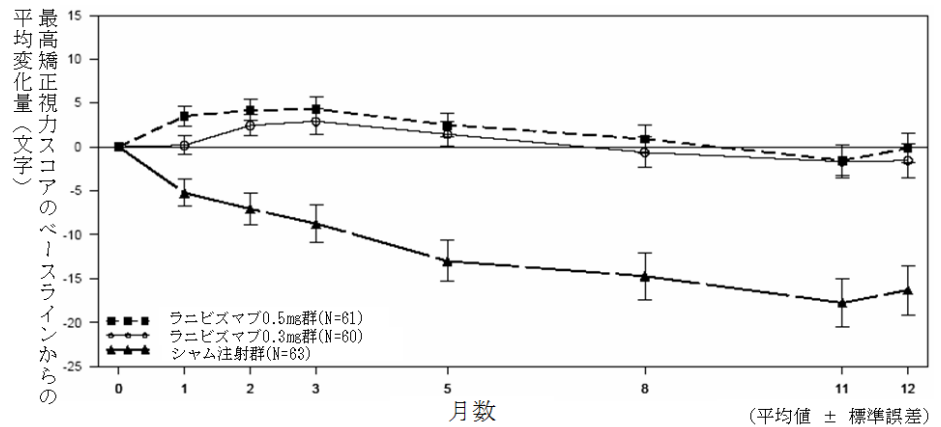
主要評価項目

- ・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、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 文字の減少、0.5mg 群では 0.2±13.1 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文字未満の被験者の割合は、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大きかった（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)、ランビズマブ 0.3mg 群で 3.4% (2/59)、0.5mg 群で 9.8% (6/61) であった。眼圧上昇がランビズマブ 0.5mg 群で 3.3% (2/61) に認められたほかは、すべて各群 1 例以下での発現であった。
- ・眼以外の副作用はランビズマブ 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、「ランビズマブ (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。

23) 社内資料：外国第Ⅲb 相比較試験 (FVF3192g) 【20091042】
24) Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145 (2), 239-248, 2008 【20081423】

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)}

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

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

主な登録基準

- ・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 250 μm 以上

主な除外基準

- ・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

- ・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

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 か月後まで月 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 (シャム/ラニビズマブ 0.5mg 群)。

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。

<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 250 μ m 以上

<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 250 μ m 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 50 μ m 未満

結果

有効性

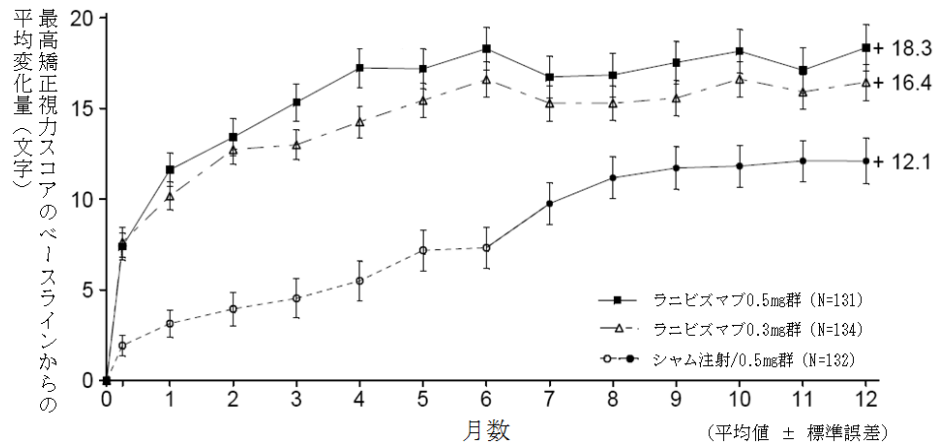
主要評価項目

- ・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 18.3 \pm 13.2 文字 (平均値 \pm 標準偏差、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 \pm 11.0 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 \pm 13.0 文字の増加であった。

主な副次評価項目

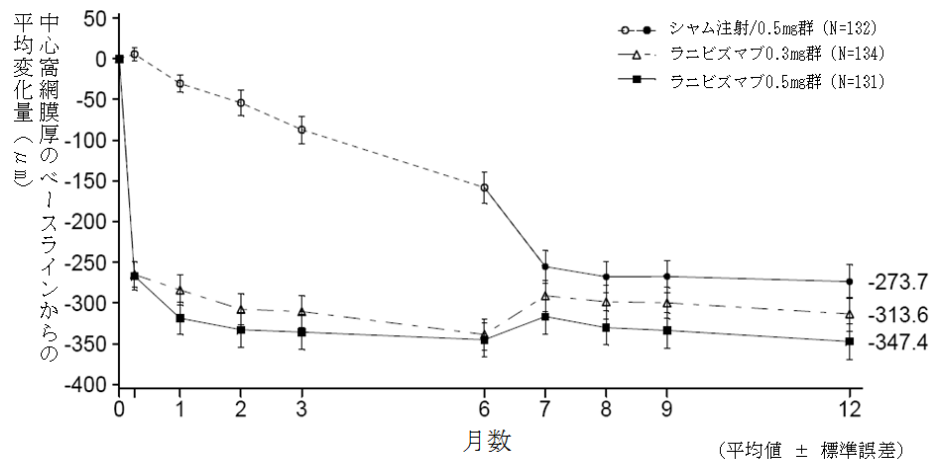
- 投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ 0.5mg 群で 18.3 ± 14.6 文字の増加、ラニビズマブ 0.3mg 群で 16.4 ± 11.6 文字の増加、シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で、12.1 ± 14.4 文字の増加であった。

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
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



- 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 61.1% (80/131 例)、55.2% (74/134 例)、28.8% (38/132 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 60.3% (79/131 例)、56.0% (75/134 例)、43.9% (58/132 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 345.2 μm の減少、ラニビズマブ 0.3mg 群で 337.3 μm の減少、シヤム注射群で 157.7 μm 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 347.4 μm の減少、ラニビズマブ 0.3mg 群で 313.6 μm の減少、シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で 273.7 μm 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 8.5 回、8.4 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 回であった。

副作用

- ・ラニビズマブを投与した 264 例中 118 例（44.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 78 例（29.5%）、眼痛 39 例（14.8%）、眼圧上昇 15 例（5.7%）、飛蚊症 13 例（4.9%）、眼刺激 11 例（4.2%）、眼充血 11 例（4.2%）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。

- 1) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 117(6), 1102-1112, 2010 【20103856】
- 2) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594-1602, 2011 【20122293】
- 3) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g） 【20134008】

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)}

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

中心網膜静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する患者 392 例

主な登録基準

- ・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

- ・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

- ・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

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 か月後まで月 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ヵ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ヵ月後以降にラニビズマブ0.5mgを硝子体内注射した（シヤム/ラニビズマブ0.5mg群）。

<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で中心領域網膜厚の平均が250 μ m以上

結果

有効性

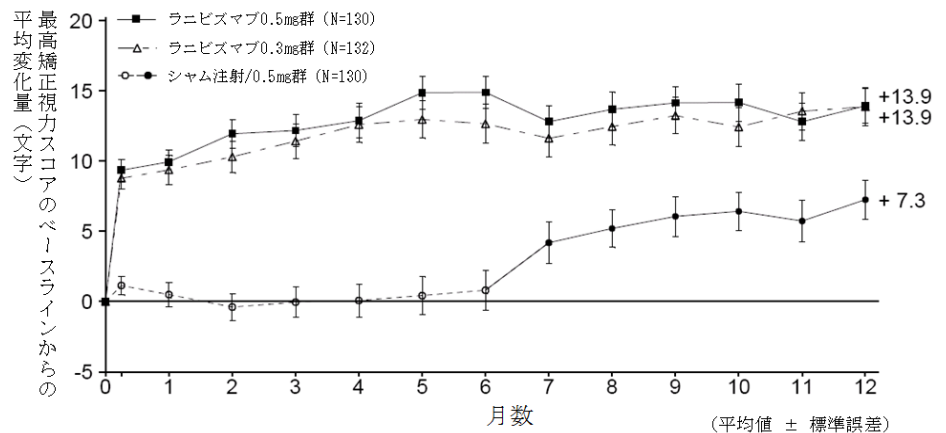
主要評価項目

- ・投与開始6ヵ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 \pm 13.2文字（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）の増加（シヤ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 \pm 15.9文字の増加（シヤム注射群と比較してp<0.0001、分散分析）、シヤム注射群で0.8 \pm 16.2文字の増加であった

主な副次評価項目

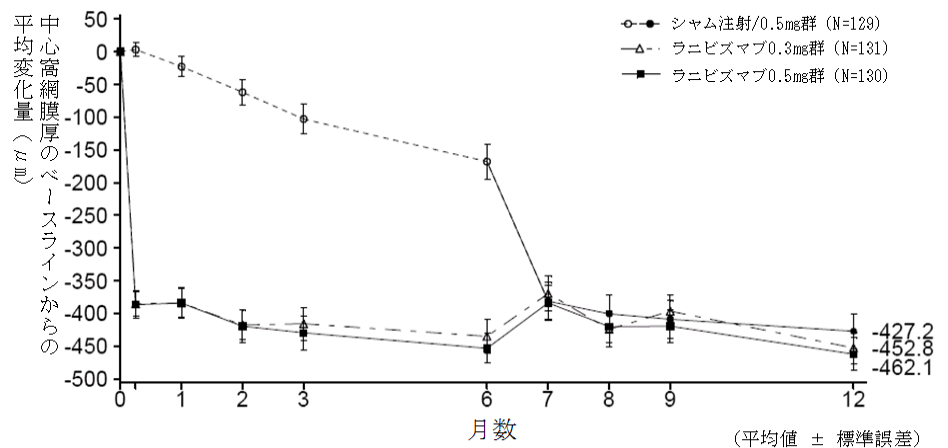
- ・投与開始12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ0.5mg群で13.9 \pm 14.2文字の増加、ラニビズマブ0.3mg群で13.9 \pm 15.2文字の増加、シヤム/ラニビズマブ0.5mg群で7.3 \pm 15.9文字の増加であった。

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
[ランダム化集団 (LOCF**法で補填)]



- ・投与開始6ヵ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ヵ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ヵ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ヵ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 カ月間) における注射回数の平均値は、それぞれ 9.6 回、8.9 回であった。シヤム/ラニビズマブ 0.5mg 群で投与開始 6 カ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 回であった。

副作用

- ラニビズマブを投与した 261 例中 96 例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は結膜出血 63 例 (24.1%)、眼痛 30 例 (11.5%)、眼圧上昇 18 例 (6.9%)、飛蚊症 12 例 (4.6%)、眼刺激 11 例 (4.2%) 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ヵ月以上あけること。」である。

- Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124-1133, 2010 【20103855】
- Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041-2049, 2011 【20122292】
- 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) 【20134009】

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)}

試験デザイン

多施設共同、ランダム化、二重遮蔽、ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (vPDT) 対照比較試験

対象

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 277 例 (日本人患者 50 例を含む)

主な登録基準

- 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

- ・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ヵ月後から3ヵ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ヵ月後の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

- ・投与開始1ヵ月後から6ヵ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ヵ月後の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ヵ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（LOCF**法で補填）

試験方法

ラニビズマブ I 群、II 群及び vPDT 群で 12 ヶ月間の評価を実施した。

ラニビズマブ I 群では、試験開始時及び投与開始1ヵ月後にラニビズマブ 0.5mg を硝子体内注射し、投与開始2ヵ月後以降は月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。

<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。

ラニビズマブ II 群では、試験開始時にラニビズマブ 0.5mg を月1回硝子体内注射で開始し、投与開始1ヵ月後以降に「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。

<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。

vPDT 群では、試験開始時に vPDT を実施し、投与開始3ヵ月後以降は、疾患の活動性の基準に基づき、ラニビズマブ 0.5mg、vPDT またはラニビズマブ 0.5mg と vPDT の併用を実施した。

遮蔽化のため、ラニビズマブ I 群及びラニビズマブ II 群ではシャム vPDT***を、vPDT 群ではシャム注射****を併せて実施した。

結果

有効性

主要評価項目

- ・投与開始1ヵ月後から3ヵ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±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）。

また、日本人被験者の投与開始1ヵ月後から3ヵ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 12.7 ± 8.7 文字の増加、ラニビズマブ II 群で 11.9 ± 5.1 文字の増加、vPDT 群で 2.5 ± 8.2 文字の増加であった。

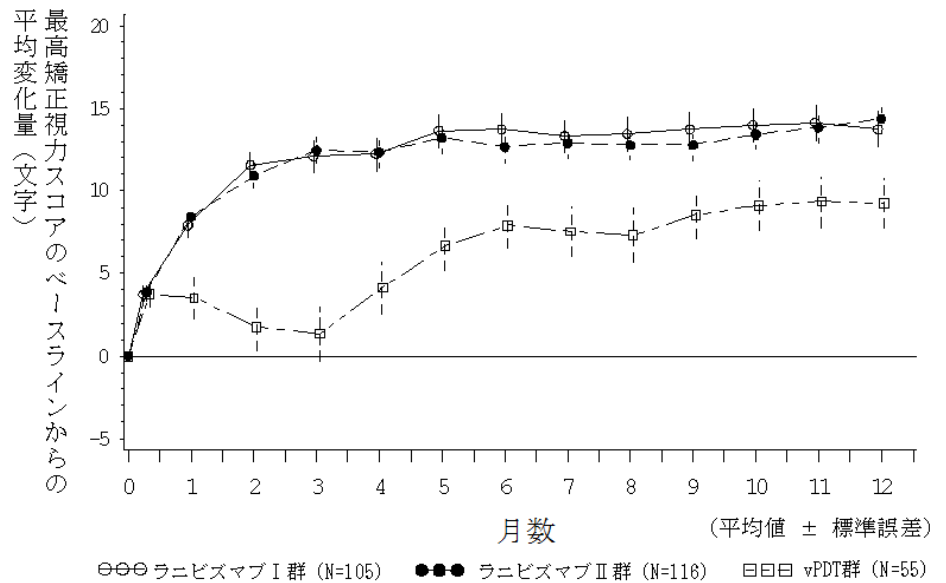
主な副次評価項目

- ・投与開始1ヵ月後から6ヵ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)。

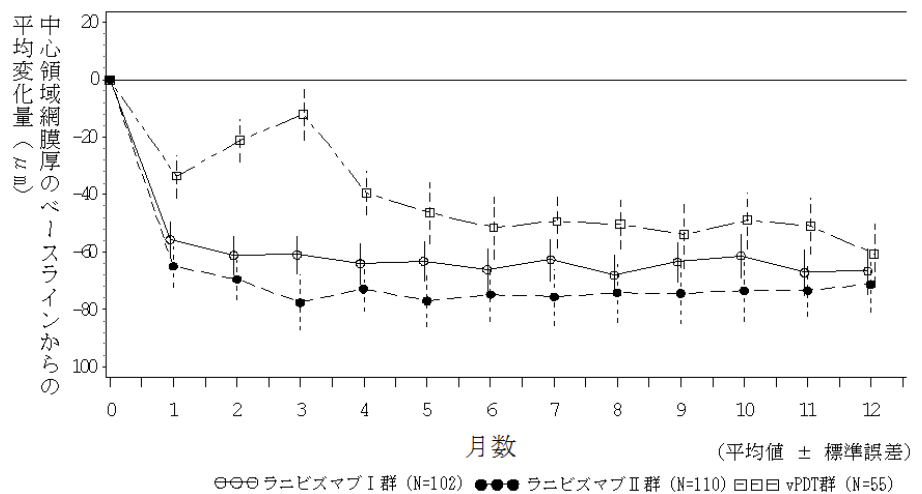
- ・投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ I 群 13.8±11.4 文字の増加、ラニビズマブ II 群 14.4±10.2 文字の増加、vPDT 群****9.3±11.3 文字の増加であった。日本人被験者の投与開始 12 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ I 群で 15.7±12.1 文字の増加、ラニビズマブ II 群で 15.5±8.4 文字の増加、vPDT 群****で 10.9±9.7 文字の増加であった。

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 ヶ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)]



安全性

ラニズマブの曝露状況

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

副作用

・投与開始12ヵ月後までの治療対象眼の副作用発現率は、ラニズマブI群で24.5%（26/106例）、ラニズマブII群で20.3%（24/118例）、vPDT（ラニズマブ投与）群で21.1%（8/38例）、vPDT（ラニズマブ非投与）群で13.3%（2/15例）であった。ラニズマブI群及びラニズマブII群で最も発現率の高かった副作用はいずれも結膜出血であった。

投与開始12ヵ月後までの眼以外の副作用は、ラニズマブ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ヵ月後以降はラニズマブ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ヵ月以上あけること。」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。

9) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) 【20134011】

10) Sebastian, W. et al.: Ophthalmology 121(3), 682-992, 2014 【20136403】

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)}

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

糖尿病黄斑浮腫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

- ・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4 m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

- ・ランダム化前3ヵ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ヵ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ヵ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ヵ月後から12ヵ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ヵ月後の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

- ・投与開始12ヵ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ヵ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

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ヵ月投与で開始し、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ヵ月以上の間隔をあけて実施した。

<視力安定の基準>

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。

- ・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

結果

有効性

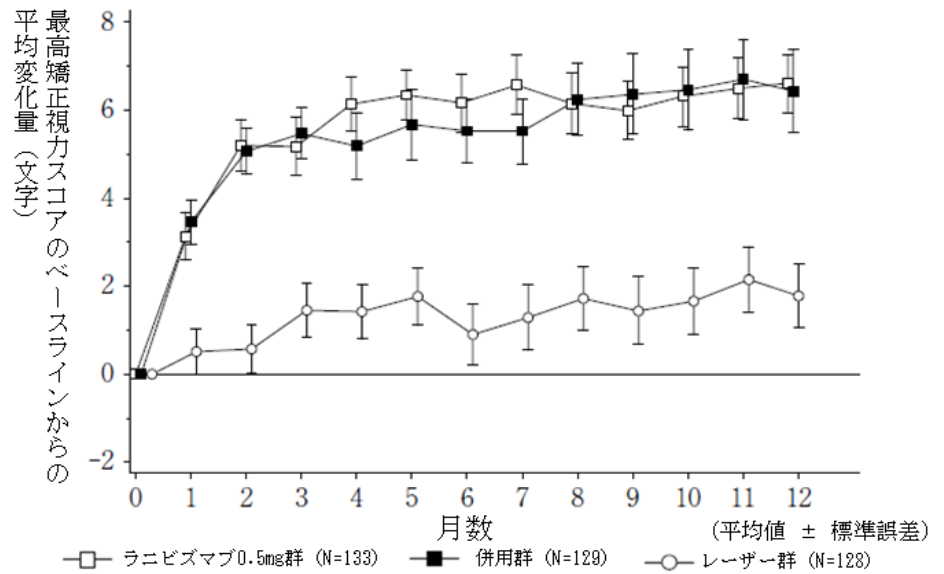
主要評価項目

・投与開始1ヵ月後から12ヵ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±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。また、日本人患者における投与開始1ヵ月後から12ヵ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 ± 5.74 文字の増加、併用群で 6.7 ± 6.65 文字の増加、レーザー群で 0.2 ± 5.49 文字の増加であり、全被験者の結果と同様であった。

主な副次評価項目

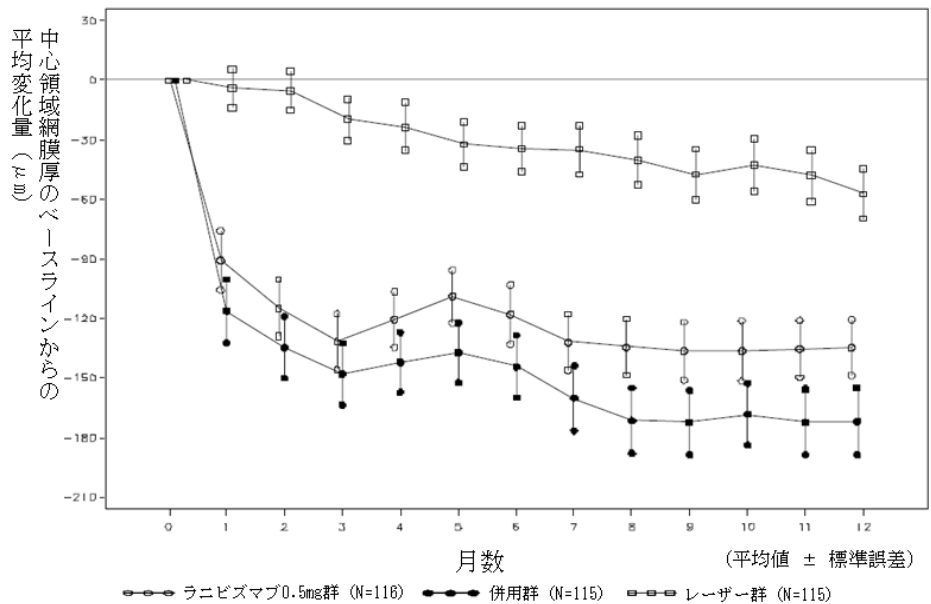
・投与開始12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ0.5mg群で 6.6 ± 7.68 文字の増加、併用群で 6.4 ± 10.67 文字の増加、レーザー群で 1.8 ± 8.27 文字の増加であった。また、日本人患者における投与開始12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ0.5mg群で 6.1 ± 7.18 文字の増加、併用群で 8.6 ± 7.14 文字の増加、レーザー群で 0.5 ± 7.32 文字の増加であり、全被験者の結果と同様であった。

最高矯正視カ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ヵ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ヵ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)であった。各群で発現率が5%以上の副作用は、いずれの治療群でも結膜出血のみであった。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

8) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) 【20140498】

26) Ishibashi, T et al. : Ophthalmology 122 (7), 1402-15, 2015 【20160573】

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⁾

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

糖尿病黄斑浮腫による視力障害を有する患者345例

主な登録基準

- ・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) など]

主な除外基準

- ・ランダム化前3ヵ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ヵ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ヵ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ヵ月後から12ヵ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ヵ月後の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

- ・投与開始12ヵ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ヵ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

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ヵ月投与で開始し、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ヵ月以上の間隔をあけて実施した。

<視力安定の基準>

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。

- ・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

結果

有効性

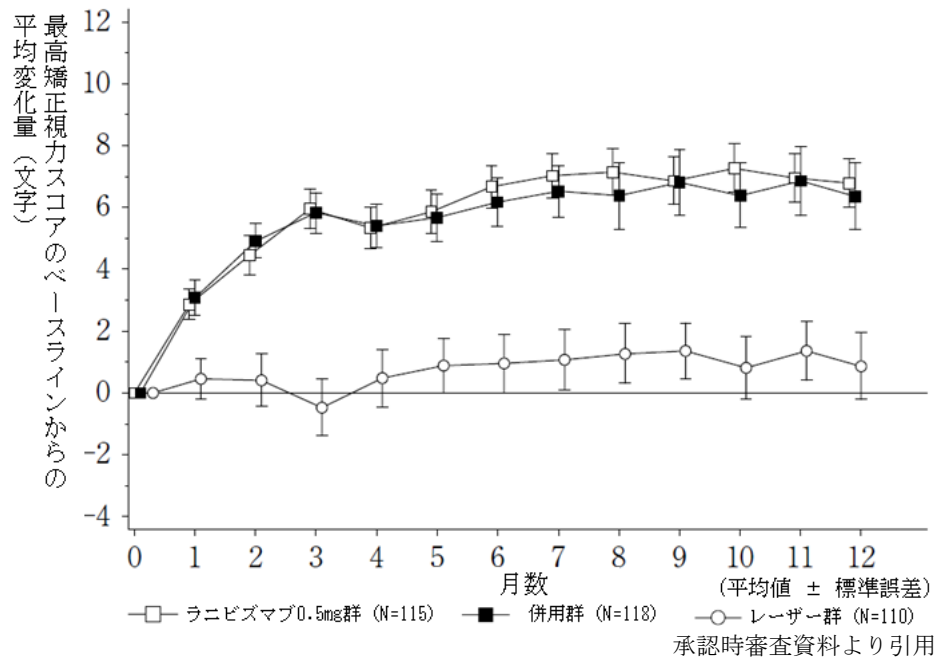
主要評価項目

- ・投与開始1ヵ月後から12ヵ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。

主な副次評価項目

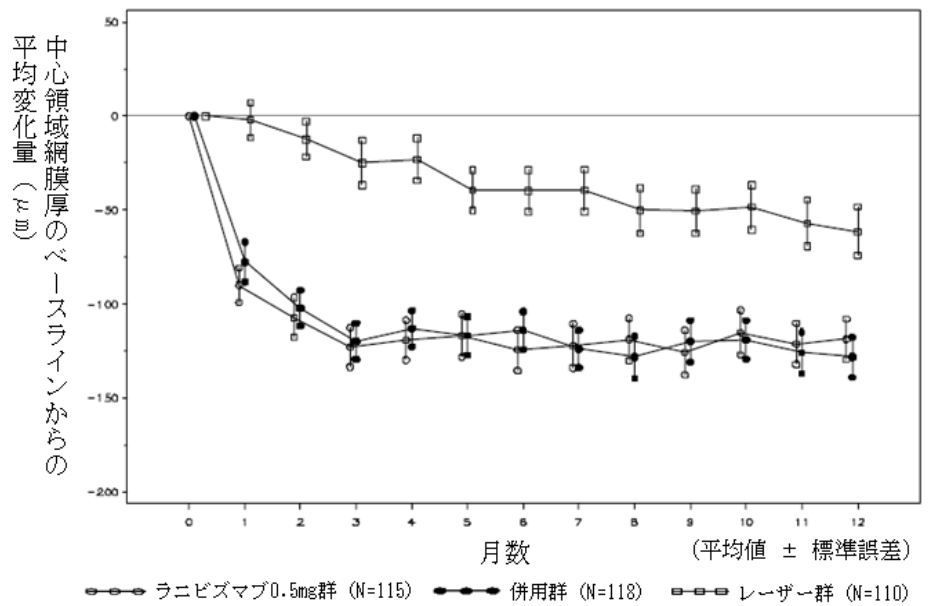
- ・投与開始12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ラニビズマブ0.5mg群で 6.8 ± 8.3 文字の増加、併用群で 6.4 ± 11.8 文字の増加、レーザー群で 0.9 ± 11.4 文字の増加であり、ラニビズマブ0.5mg群（ $p < 0.0001$ ）、併用群（ $p = 0.0004$ ）ともに、レーザー群より有意に大きかった。

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)]



- ・投与開始12ヵ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、ラニビズマブ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

ラニビズマブの曝露状況

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

副作用

- ・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。

* 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

7) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615-625, 2011 【20114318】

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第Ⅲ相比較試験 (H2301試験) ^{11, 12)}

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

未熟児網膜症 (ROP) の患者225例 (日本人患者29例を含む)

主な登録基準

- ・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

- ・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
 - ・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

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）
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。

- ・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
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
 - ・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
- ・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
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
 - ・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

主な副次評価項目

- ・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
 - ・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）

試験方法

被験者をランビズマブ0.2mg群、ランビズマブ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。

各眼に対してランビズマブ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ンビズマブ治療後28日目以降にランビズマブにより再治療した。ROPの再発によるラン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。ラン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ン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。

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。

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）。

- ・ラニビズマブ群の効果不十分の基準
 - ・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

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）。

- ・レーザー群の効果不十分の基準
 - ・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

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。

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)であった。発現率が最も高かった副作用は、いずれの治療群も結膜出血であり、レーザー群(2.9%)、ラニビズマブ0.2mg群(8.2%)及びラニビズマブ0.1mg群(7.9%)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。

・重篤な副作用は、ラニビズマブ0.1mg群の1例に眼内炎、眼球突出症、眼窩感染が発現したが、治験治療を継続し、眼球突出症は処置なく、眼内炎及び眼窩感染は、処置により回復した。眼以外の重篤な副作用は、ラニビズマブ0.1mg群の呼吸不全(1例、死亡)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ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験(H2301)

【20190539】

12) Stahl, A. et al.: Lancet. 394(10208), 1551-1559, 2019

【20190545】

3) 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ヵ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ヵ月後)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

主要目的

D2301E1試験の24ヵ月間(D2301試験の投与開始12~36ヵ月後)の安全性を、眼及び眼以外の有害事象に基づき評価する。

主な有効性評価項目

・投与開始36ヵ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

D2301試験で割り付けられた治療群によらず、ラニズマブ0.5mg硝子体内注射を可能とした。ラニズマブ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。

<視力安定の基準>

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。

- ・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

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。

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ヵ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。

結果

有効性

- ・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、ラニズマブ 0.5mg 群で $142.1 \mu\text{m}$ の減少、併用群で $145.9 \mu\text{m}$ の減少、レーザー群で $142.7 \mu\text{m}$ 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、 $79.4 \mu\text{m}$ の減少であった。

安全性

副作用

- 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。
- 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。

ラニビズマブの暴露状況

- 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。

* LOCF : Last observation carried forward

27) Ursula, SE. et al. : Ophthalmology 121(5), 1045-1053, 2014 【20140408】

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

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。

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

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

- 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

- 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

- ・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

有効性

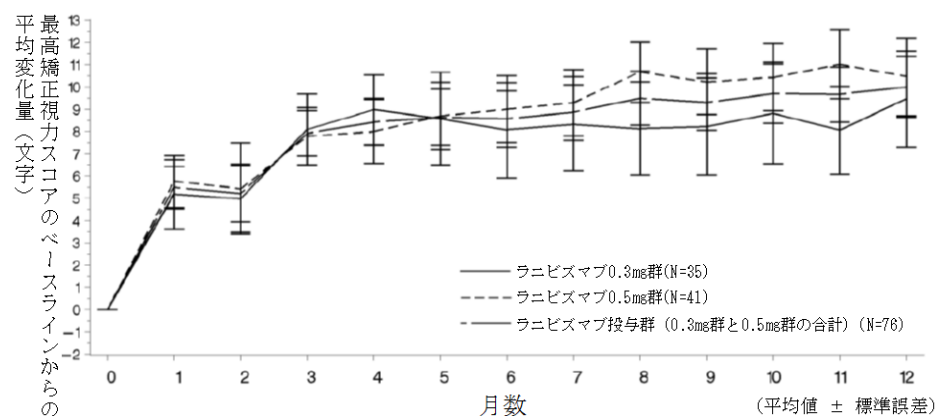
主要評価項目

- ・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は、ラニビズマブ 0.3mg 群で 8.1 ± 12.65 文字 (平均値 \pm 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) であった。各群で 2 例以上に認められた治療対象眼の副作用は、眼痛、一過性視力低下及び眼圧上昇であった。
- ・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。」である。

13) 社内資料：国内臨床試験 【20091037】

14) Tano Y. et al.: Acta Ophthalmol. 88(3), 309-316, 2010 【20101126】

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

- ・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

- ・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

- ・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

有効性

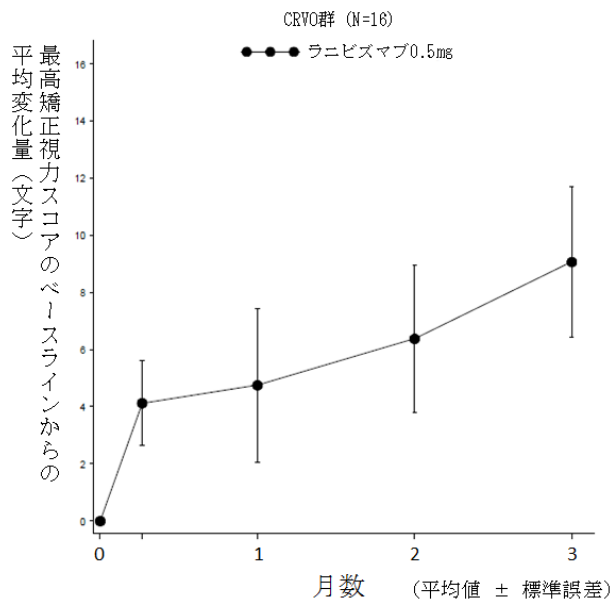
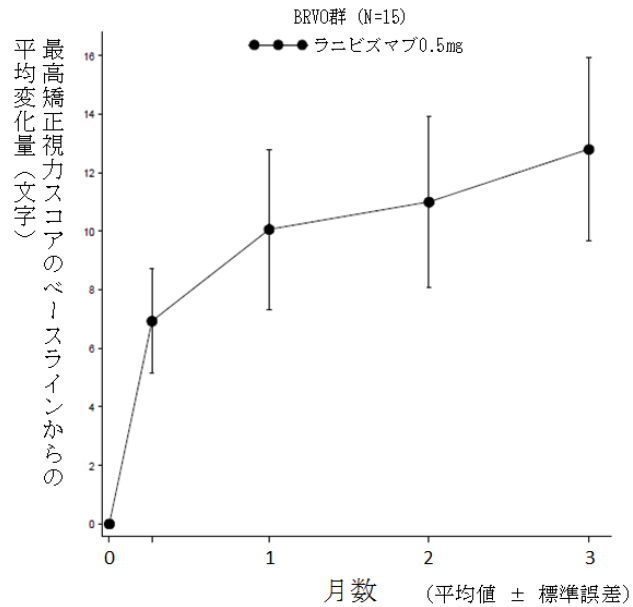
主要評価項目

- ・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）

主な副次評価項目

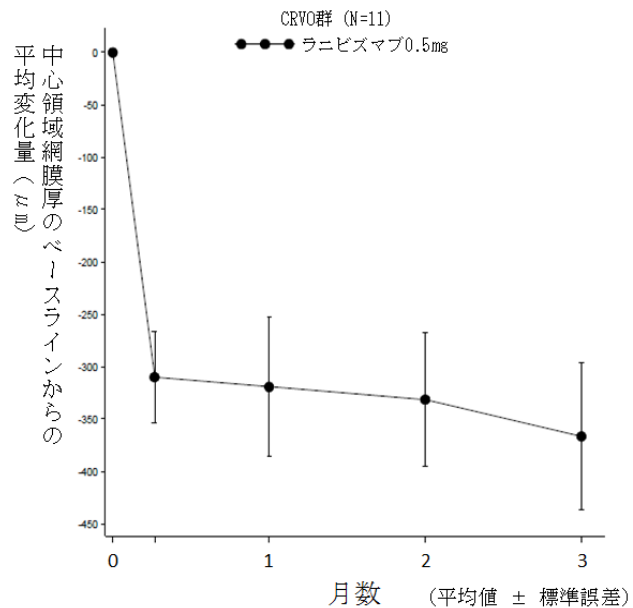
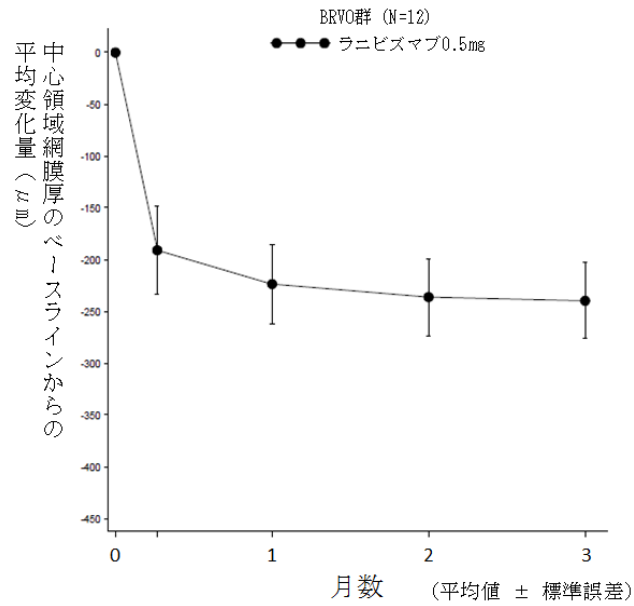
- ・投与開始 3 ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は BRVO 群で 12.8 ± 12.1 文字の増加、CRVO 群で 9.1 ± 10.5 文字の増加であった。

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)]



- ・すべての被験者の投与開始 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[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 $212.5\mu\text{m}$ の減少、CRVO 群 (16 例) で $442.1\mu\text{m}$ 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 ヶ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 $239.6\mu\text{m}$ の減少、CRVO 群 (11 例) で $366.5\mu\text{m}$ 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
(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) であった。発現率が最も高かった副作用は、結膜出血 19.4% (6/31 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。

25) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) 【20134010】

未熟児網膜症【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

1) 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

- ・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

- ・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

治療終了後フォローアップ1期間

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の場合はラニビズマブ0.1mg、ラニビズマブ0.2mg群及びレーザー網膜光凝固療法の場合はラニビズマブ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。

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ビ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。

結果（中間解析の結果）

有効性

主な副次評価項目

- ・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、ラニビズマブ0.2mg群98.0%（49/50例）、ラニビズマブ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、ラニビズマブ0.2mg群26.0%（13/50例）、ラニビズマブ0.1mg群35.3%（18/51例）、レーザー群18.6%（8/43例）であった。

安全性

ラニビズマブの曝露状況

- ・投与40週後来院までのラニビズマブ平均投与回数は、ラニビズマブ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）。レーザー群でラニビ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。

有害事象

- ・眼の有害事象の発現率は、ラニビズマブ0.2mg群12.0% (6/50例)、ラニビズマブ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（ラニビズマブ0.2mg群2例、ラニビズマブ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、ラニビズマブ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、ラニビズマブ0.2mg群58.0% (29/50例)、ラニビズマブ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、ラニビズマブ0.2mg群で0% (0/50例)、ラニビズマブ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ビズマブ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、ラニビズマブ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、ラニビズマブ0.2mg群で22.0% (11/50例)、ラニビズマブ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（ラニビズマブ0.2mg群1例、ラニビズマブ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。

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ヵ月以上の間隔をあけること。」である。

28) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301E1)

【20190540】

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

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

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

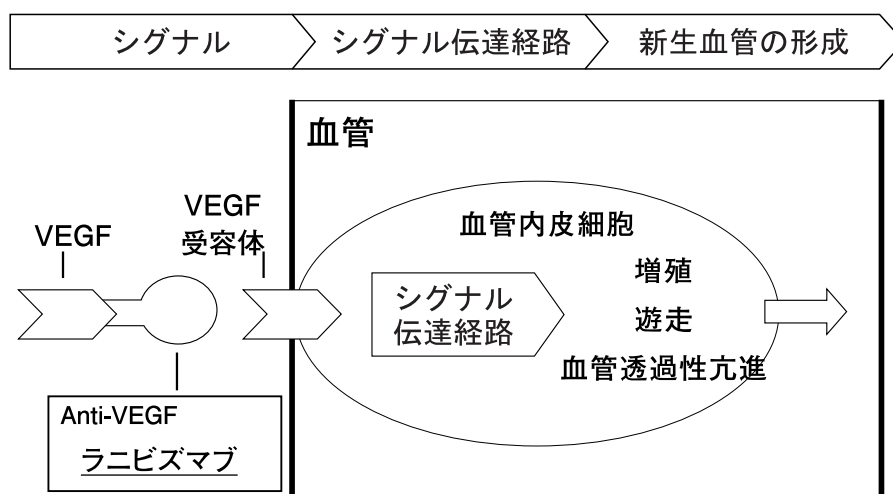
ペガブタニブナトリウム、アフリベルセプト

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。

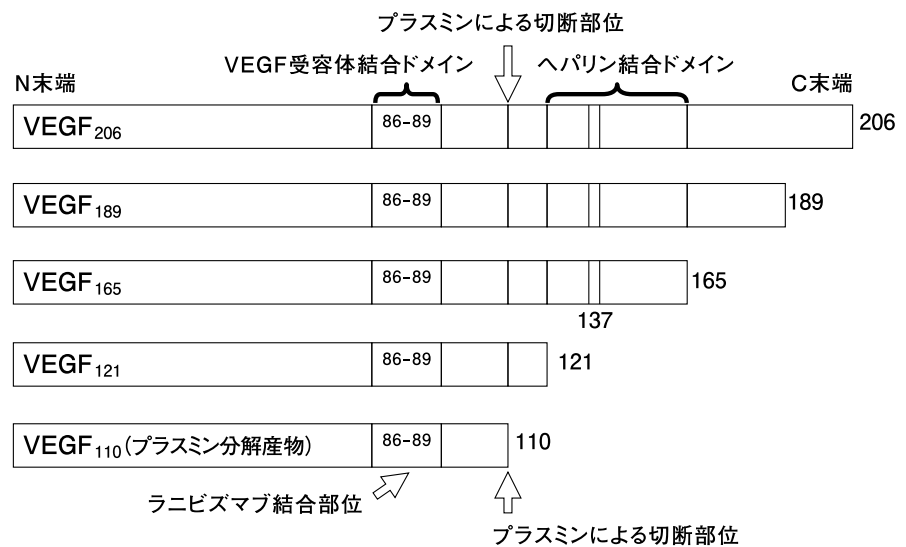
ラニビズマブの作用機序



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）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⁾

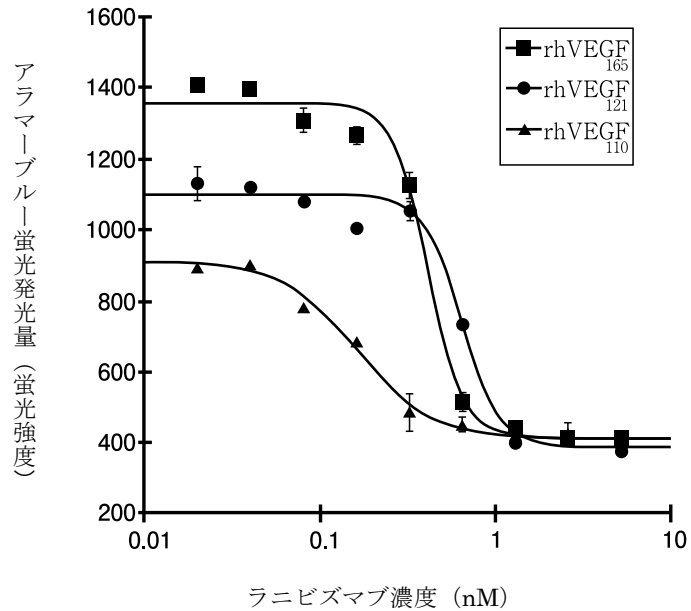
ラニズマブ（遺伝子組換え）のウサギ VEGF に対する見かけの平衡解離定数 (K_D) を Biacore を用いて測定した結果、 8.8 ± 8.1 nM（平均±標準偏差）であった。

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⁾

ラニズマブ (遺伝子組換え, 0.02~5.17nM) を rhVEGF₁₆₅ (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±0.07nM、rhVEGF₁₂₁ で 0.56±0.14nM、rhVEGF₁₁₀ で 0.23±0.03nM であった。

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

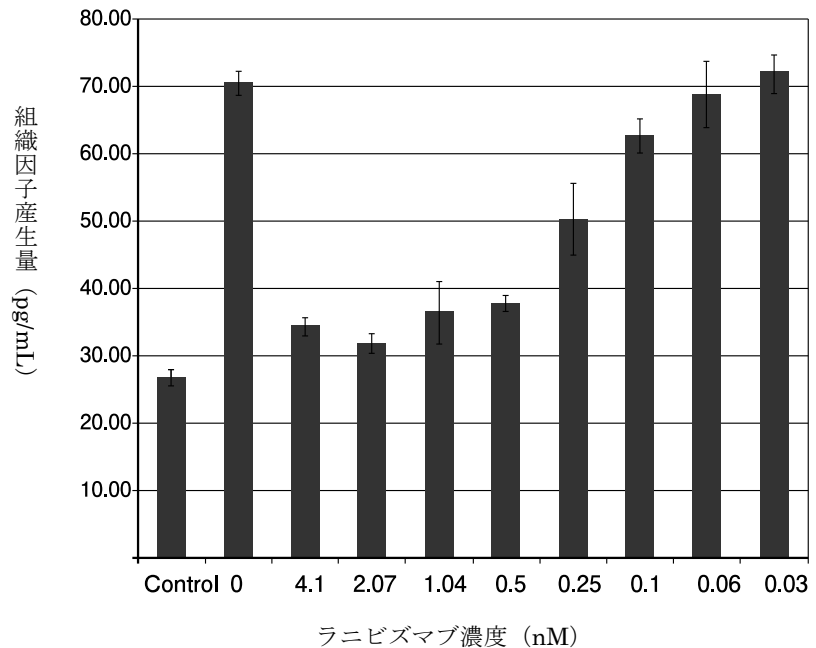
ヒト VEGF 誘発の HUVEC 増殖に対するラニズマブの阻害作用



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⁾

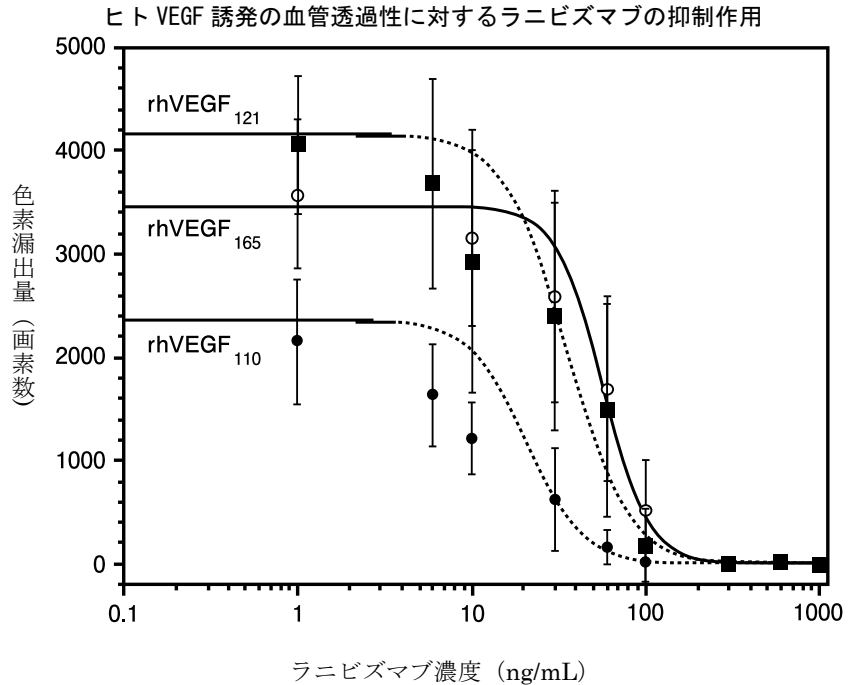
ラニズマブ (遺伝子組換え, 0.03~4.1nM) を rhVEGF₁₆₅ (1.31nM) と混合し、HUVEC 培養液中に添加し、インキュベートした結果、ラニズマブは、rhVEGF₁₆₅ によって HUVEC から産生される組織因子の発現を用量依存的に阻害し、IC₅₀ は 0.31±0.07nM であった。

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



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ズマブ濃度

2. ヒト補体 C1q 及び Fcγ 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、Fcγ 受容体 (IA、IIA、IIB、IIIA) への結合性は、Fcγ 受容体をコーティングしたプレートに、高親和性 Fcγ RIA に対してはモノマー、低親和性 Fcγ 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 Fcγ 受容体に結合しなかった。

ヒト補体 C1q 及び Fcγ 受容体に対するラニズマブの結合

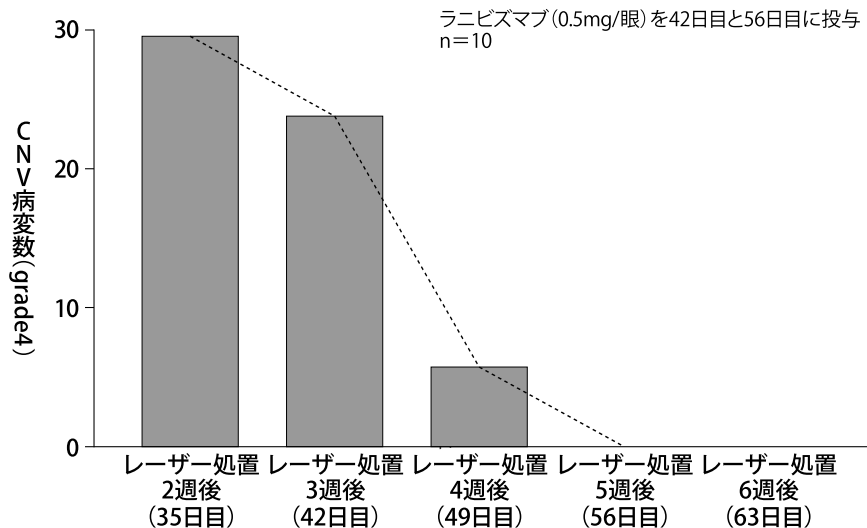
	EC ₅₀ (μg/mL)					
	C1q	高親和性 Fcγ 受容体 (Fcγ RIA)	低親和性 Fcγ 受容体			
			Fcγ R II A	Fcγ R II B	Fcγ R III A (F158)	Fcγ R III A (V158)
ラニズマブ	>400	>400	>400	>400	>400	>400
対照 (rituximab)	1.4	0.0040	0.72	2.5	3.7	0.43
対照 (bevacizumab)	1.9	0.0041	0.99	3.9	6.3	0.53

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 μL/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) 0.5 mg/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

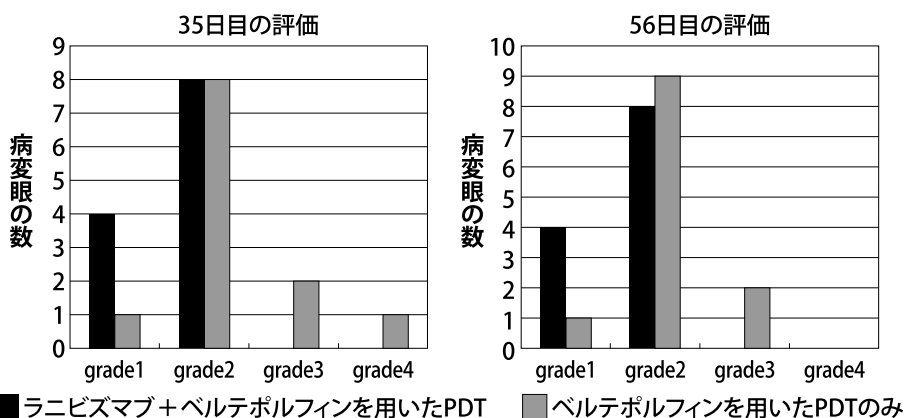
grade1：過蛍光なし、grade2：漏出を伴わない過蛍光、grade3：造影前期又は中期の過蛍光と後期蛍光漏出、grade4：造影前期又は中期の鮮明な過蛍光と損傷領域以外の後期蛍光漏出

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 0.5 mg、以降 2 mg/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・測定法

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ヵ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。

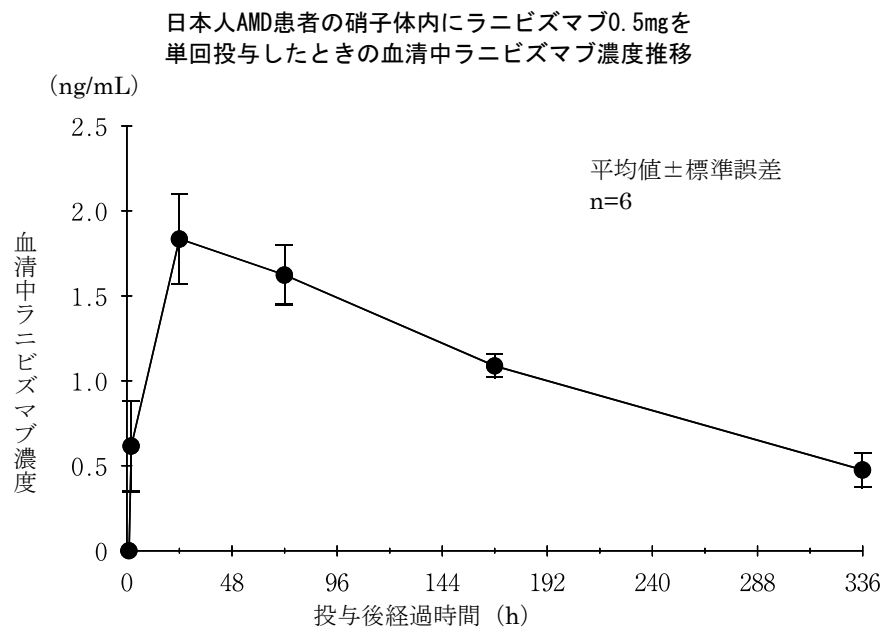
- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度の項参照

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±0.61ng/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。」である。

3) 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ヵ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、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。

4) 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IC₅₀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。

5) 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0.5 mg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。

6) 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 Cmax を示した。Cmax 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 Cmax 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、Cmax (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。

7) 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。

8) 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 7) 腎機能障害患者、8) 肝機能障害患者の項参照

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) バイオアベイラビリティ

推定約 100%

(4) 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⁾。

(5) 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⁾
(6) 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⁾
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
VII-3. 吸収	該当資料なし
VII-4. 分布	<p>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⁾。</p> <p><参考> ラニビズマブ（遺伝子組換え）をニュ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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
(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
VII-5. 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（CYP450等）の分子種	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比率	該当資料なし

	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6.	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。
	(1) 排泄部位及び経路	該当資料なし
	(2) 排泄率	該当資料なし
	(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7.	トランスポーターに関する情報	該当資料なし
VII-8.	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。

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	該当しない
VIII-2.	禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕 3. 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕 </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。
VIII-3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」参照
VIII-4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」参照
VIII-5.	慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ol style="list-style-type: none"> (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照） (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〔脳卒中があらわれることがある。〕（「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照） </div> <p>(解説)</p> <ol style="list-style-type: none"> (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-6. 重要な基本的注意の項参照） (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-15. その他の注意の項参照）

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

- (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。
- (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。（「副作用」の項参照）

（解説）

- (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。
- (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。

ルセンティス硝子体内注射液

- (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。（「副作用」の項参照）
 - 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。）
 - 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。（未熟児網膜症以外の患者に対しては広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - 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。（「適用上の注意」の項参照）
 - 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。（「適用上の注意」の項参照）
 - 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）

- (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。
 - 1) 2) 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。なお、未熟児網膜症においては、効能追加時の臨床試験で、広域抗菌点眼薬の本剤投与3日前から投与後3日までの投与は規定していなかったことから、広域抗菌点眼薬の投与期間の記載をその他の効能と区別した。
 - 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。
 - 4) 本剤は気泡の除去などの薬液調製のため、1パ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。
 - 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

- (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。（「副作用」の項参照）
- 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眼器等を使用すること。）
 - 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。（広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。）
 - 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。（「適用上の注意」の項参照）
 - 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）

- (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。
- 1) 2) 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。
 - 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。
 - 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

- (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。
- (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。
- (6) 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。
- (7) 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）

- (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（受診回数の中央値：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。
- (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。
- (6) 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。
- (7) 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。

VII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

VII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内臨床試験では総症例 88 例中 21 例 (23.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇 8 例 (9.1%)、視力低下 3 例 (3.4%)、眼痛 3 例 (3.4%)、網膜出血 2 例 (2.3%)、一過性視力低下 2 例 (2.3%) であった。

外国で実施した比較対照試験では、874 例中 477 例 (54.6%) に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛 189 例 (21.6%)、眼圧上昇 142 例 (16.2%)、結膜出血 117 例 (13.4%)、硝子体浮遊物 107 例 (12.2%)、眼の異物感 73 例 (8.4%)、流涙増加 61 例 (7.0%)、眼刺激 56 例 (6.4%)、眼充血 47 例 (5.4%)、硝子体炎 46 例 (5.3%)、虹彩炎 40 例 (4.6%)、眼部不快感 35 例 (4.0%)、霧視 33 例 (3.8%)、眼そう痒症 31 例 (3.5%)、視覚障害 31 例 (3.5%)、硝子体剥離 19 例 (2.2%)、結膜充血 15 例 (1.7%)、硝子体出血 15 例 (1.7%)、視力低下 14 例 (1.6%)、虹彩毛様体炎 12 例 (1.4%)、眼脂 11 例 (1.3%)、眼瞼浮腫 11 例 (1.3%)、角膜擦過傷 11 例 (1.3%)、注射部位出血 10 例 (1.1%) であった。また、874 例中 32 例 (3.7%) に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛 9 例 (1.0%)、悪心 2 例 (0.2%)、予期不安 2 例 (0.2%)、不安 2 例 (0.2%) であった。

(ルセンティス硝子体内注射液 承認時までの集計)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内第Ⅲ相臨床試験では、本剤 0.5mg が投与された 31 例中 11 例 (35.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 6 例 (19.4%)、点状角膜炎 4 例 (12.9%) であった。

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、264 例中 118 例 (44.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 78 例 (29.5%)、眼痛 39 例 (14.8%)、眼圧上昇 15 例 (5.7%)、飛蚊症 13 例 (4.9%)、眼刺激 11 例 (4.2%)、眼充血 11 例 (4.2%) であった。

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫患者を対象とした外国臨床試験では、261 例中 96 例 (36.8%) に副作用が認められ、主な副作用は結膜出血 63 例 (24.1%)、眼痛 30 例 (11.5%)、眼圧上昇 18 例 (6.9%)、飛蚊症 12 例 (4.6%)、眼刺激 11 例 (4.2%) であった。

(ルセンティス硝子体内注射液 効能又は効果の一変承認時までの集計)

病的近視における脈絡膜新生血管

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤 0.5mg が投与された 262 例中 60 例 (22.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 22 例 (8.4%)、点状角膜炎 9 例 (3.4%)、眼痛 7 例 (2.7%) であった。日本人患者では 47 例中 22 例 (46.8%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 9 例 (19.1%)、点状角膜炎 9 例 (19.1%)、眼圧上昇 5 例 (10.6%) であった。

(ルセンティス硝子体内注射液 効能又は効果の一変承認時までの集計)

糖尿病黄斑浮腫

日本を含むアジアで実施した国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤投与群 (本剤 0.5mg 群、並びに本剤 0.5mg 及びレーザー網膜光凝固療法併用群) 265 例中 57 例 (21.5%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 25 例 (9.4%)、硝子体浮遊物 10 例 (3.8%)、眼痛 5 例 (1.9%)、眼充血 5 例 (1.9%)、白内障 3 例 (1.1%) であった。日本人患者では 103 例中 34 例 (33.0%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 16 例 (15.5%)、硝子体浮遊物 9 例 (8.7%)、眼充血 4 例 (3.9%) であった。

(ルセンティス硝子体内注射液 効能又は効果の一変承認時までの集計)

【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】未熟児網膜症

国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤 0.2mg が投与された 73 例中 11 例 (15.1%) に副作用が認められた。主な副作用は、結膜出血 6 例 (8.2%) であった。日本人患者では 9 例中 2 例 (22.2%) に副作用が認められ、主な副作用は、結膜出血 1 例 (11.1%)、角膜浮腫 1 例 (11.1%) であった。

(ルセンティス硝子体内注射液 効能又は効果の一変承認時までの集計)

(解説)

国内及び外国で実施されたルセンティス硝子体内注射液の臨床試験における副作用に基づき記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **脳卒中** (0.1%) : 脳卒中 (脳梗塞、脳出血等) 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し、適切な処置を行うこと。〔その他の注意〕の項参照)

(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) 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。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-5. 慎重投与、Ⅷ-15. その他の注意の項参照)

(3) その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%~5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、 尿路感染	—	—	インフルエンザ
血液	貧血	—	—	—
精神神経系	—	—	—	頭痛、不安
眼 障 害	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、視覚障害視覚 害
	眼瞼	—	—	—
	結膜	—	結膜出血	結膜充血
	注射部	—	—	—
	網膜	網膜変性	—	—
	硝子体	—	—	硝子体浮遊物
	角膜	角膜沈着物	—	点状角膜炎
その他	眼の異常感	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	
呼吸器	—	—	—	咳嗽
消化器	—	—	—	悪心
過敏症	そう痒症、 発疹、紅斑	—	—	蕁麻疹
筋骨格系	—	—	—	関節痛

(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。

(4) 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 0.3 mg 投与群及び 0.5 mg 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)
後嚢部混濁	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 N=434	0.5 mg 投与群 N=440	合計 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)
脈絡網膜瘢痕	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 0.5 mg 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
副作用発現率	36.8%

副作用名	ラニズマブ 0.3 mg N=132		ラニズマブ 0.5 mg N=129		ラニズマブ 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	ラニズマブ 0.3 mg N=132	ラニズマブ 0.5 mg N=129	ラニズマブ 合計 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【ルセンチイ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

副作用名	ラニズマブ 0.2mg (N=73) n (%)	ラニズマブ 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
網膜癒痕	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)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

VIII-9. 高齢者への投与

該当資料なし

VIII-2. 禁忌の項参照

VIII-6. 重要な基本的注意の項参照

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意すること。

(解説)

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。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊婦に対する使用経験がない。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 (10~100 mg/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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

(解説)

- (1) 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。
- (2) 本剤の母乳中への移行に関するヒト及び動物実験データはなく、母乳中への移行は不明であり、授乳中の婦人に投与した場合の安全性は確立していない。

VIII-11. 小児等への投与

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

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安全性は確立していない (使用経験がない)。

(解説)

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

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安全性は確立していない (使用経験がない)。

※) 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)

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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

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。過量投与が起こった際には眼圧、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)

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。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-14. 適用上の注意

ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL

- (1) 投与経路
本剤は硝子体内にのみ投与すること。
- (2) 投与前
 - 1) 本剤は、注射前に未開封の状態で室温に戻すこと。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。
 - 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。
- (3) 投与时
30 ゲージの眼科用針を使用すること。
- (4) 使用方法
 - 1) 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 回のみの使用とし、再使用しないこと。
 - 2) 硝子体内注射液の調製法

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。

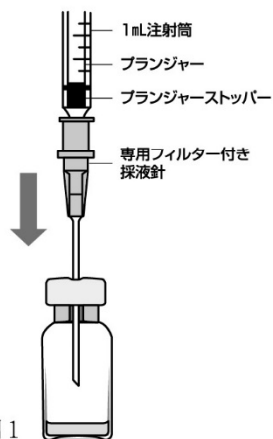
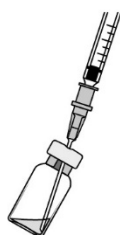


図1

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）

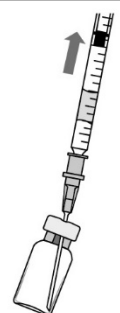
③バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。（図2）

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）

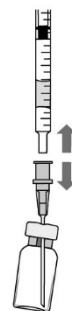
図3



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）

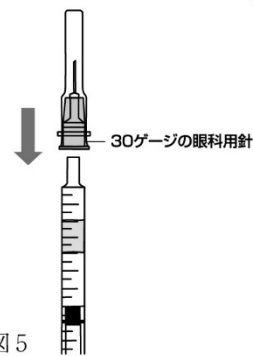
⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

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



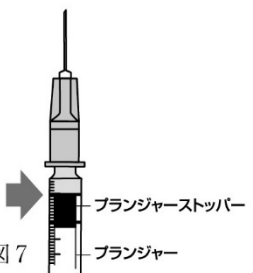
⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）

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、プランジャーを押す。（図7）

図7



（解説）

- 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。
- 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。
- ③ 投与時：治療の際にルセンティス専用フィルター付き採液針を誤用しないよう、投与時30ゲージの眼科用針を使用することを明記した。
- ④ 本剤の調製方法、専用フィルター付き採液針の取り扱い方法について、詳細に解説した。また、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。

ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL

(1) 投与経路

本剤は硝子体内にのみ投与すること。

(2) 投与前

- 1) 本剤は、注射前に未開封の状態ですべて室温に戻すこと。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。
- 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。
- 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。
- 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。

(3) 投与时

30 ゲージの眼科用針を使用すること。

(4) 使用方法

- 1) 1 シリンジは1 回のみの使用とすること。
- 2) プレフィルドシリンジキットの使用方法
以下は無菌的操作により実施すること。

①シリンジ (図1) をプリスター包装から取り外す。

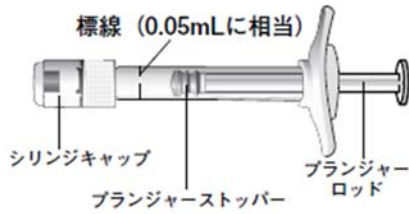


図1

②シリンジキャップを折る。
なお、回したりねじったり
しないこと。
(図2)



図2

③シリンジキャップを取り外す。
(図3)



図3

④30ゲージの眼科用針をシリンジ
の先端 (ルーアロック) に
ねじってしっかりと装着する。
(図4)



図4

⑤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5)



図5

⑥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する。
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
上端まで移動させる。
(図6)



図6

⑦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stopper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す。
(図7)

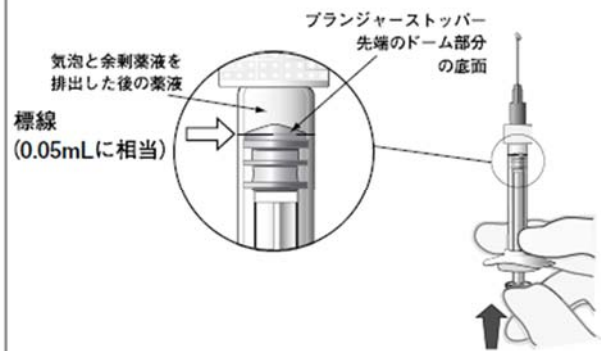


図7

- (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 0.5 mg 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。
- 注) シャム注射* 群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群
 * 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。
- (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。
- (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。
- (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)

- (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 0.5 mg 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 0.3 mg	ラニズマブ 0.5 mg
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 0.3 mg	ラニズマブ 0.5 mg
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)

- (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。
- (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。
- (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つき設定した。

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) 副次的薬理試験

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 に対するラニズマブ（遺伝子組換え）の結合試験を行い、ラニ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）によってラニズマブの結合親和性を検討した結果、ラニズマブは、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。

(3) 安全性薬理試験

カンクイザルを用いた 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ズマブ（遺伝子組換え）投与の影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラニズマブ（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、カンクイザルを用いてラニズマブを 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。

カンクイザルにラニズマブ 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

カンクイザルにラニズマブ（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 0.5 mg/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 2.0 mg/眼であった。

2) 13 週間反復硝子体内投与

カンクイザルにラニズマブ（遺伝子組換え）0.5 mg、0.75 mg 又は 2.0 mg/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、0.75 mg/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 0.25 mg/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 2.0 mg/眼であった。

3) 26 週間反復硝子体内投与

カンクイザルにラニズマブ（遺伝子組換え）0.5mg、1.0 mg 又は 2.0mg/眼 [1.0 mg 眼投与群では 0.5 mg/眼（初回）→1.0 mg/眼（2 回目以降）、2.0 mg/眼投与群では 0.5 mg/眼（初回）→1.0 mg/眼（2 回目）→2.0 mg/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、2.0 mg/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。1.0 mg/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2.0 mg/眼であった。

(3) 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

(4) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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、0.4 mg/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。

3) 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、20 mg/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。

4) 遺伝毒性及びがん原性試験

遺伝毒性、がん原性試験は実施していない。

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－医師の処方箋により使用すること)									
X-2.	有効期間又は使用期限	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL 使用期限：36 ヶ月（安定性試験の結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL 使用期限：36 ヶ月（安定性試験の結果に基づく） 包装に表示の使用期限内に使用すること									
X-3.	貯法・保存条件	遮光し、凍結を避け、2～8℃に保存すること									
X-4.	薬剤取扱い上の注意点										
	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	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（ルセンティス硝子体内注射液）及び1 シリンジ（ルセンティス硝子体内注射用キット）は1 回のみで使用とし、再使用しないこと。									
	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	該当しない 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り									
	(3) 調剤時の留意点について	該当しない									
X-5.	承認条件等	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。									
X-6.	包装	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) ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL 1 キット									
X-7.	容器の材質	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 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 ブランジャーSTOPパー：プロモブチルゴム シリンジキャップ：プロモブチルゴム（ゴム栓）、ポリプロピレン（タンパーエピソードシール）、ポリカーボネート（ルアーロック） ブランジャーロッド：ポリプロピレン バックストップ：ポリプロピレン									
X-8.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：ペガブタニブナトリウム、アフリベルセプト									
X-9.	国際誕生年月日	2006 年 6 月									
X-10.	製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>承認年月日</th> <th>承認番号</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> </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> </tr> </tbody> </table>		承認年月日	承認番号	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	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
	承認年月日	承認番号									
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									
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									
		<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</p>									

X-11.	薬価基準収載年月日	<p>ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL：2014年11月28日（販売名変更による） ルセンティス硝子体内注射用キット 10mg/mL：2014年5月30日 <参考：旧販売名品> ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL：2009年3月13日</p>
X-12.	効能又は効果追加、用法 又は用量変更追加等の年 月日及びその内容	<p>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ヵ月以上あけること。</p> <p>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ヵ月以上あけること。</p> <p><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。</p>
X-13.	再審査結果、再評価結 果公表年月日及びその 内容	該当しない
X-14.	再審査期間	<p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p>
X-15.	投薬期間制限医薬品に 関する情報	該当しない

X-16. 各種コード

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

<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-17. 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。

<ルセンティ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、本剤投与の要否を判断すること。」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 117(6), 1102-1112, 2010 | 【20103856】 |
| 2) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 118(8), 1594-1602, 2011 | 【20122293】 |
| 3) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g) | 【20134008】 |
| 4) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 117(6), 1124-1133, 2010 | 【20103855】 |
| 5) Campochiaro, P. A. et al. : Ophthalmology 118(10), 2041-2049, 2011 | 【20122292】 |
| 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g) | 【20134009】 |
| 7) Mitchell, P. et al. : Ophthalmology 118(4), 615-625, 2011 | 【20114318】 |
| 8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (D2303) | 【20140498】 |
| 9) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (F2301) | 【20134011】 |
| 10) Sebastian, W. et al. : Ophthalmology 121(3), 682-692, 2014 | 【20136403】 |
| 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301) | 【20190539】 |
| 12) Stahl, A. et al. : Lancet. 394(10208), 1551-1559, 2019 | 【20190545】 |
| 13) 社内資料：国内臨床試験 | 【20091037】 |
| 14) Tano Y. et al. : Acta Ophthalmol. 88(3), 309-316, 2010 | 【20101126】 |
| 15) Rosenfeld, P. J. et al. : Ophthalmology 113(4), 623-632, 2006 | 【20081146】 |
| 16) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 12 ヶ月) | 【20091040】 |
| 17) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2598g 24 ヶ月) | 【20091041】 |
| 18) Rosenfeld P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419-1431, 2006 | 【20081141】 |
| 19) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 12 ヶ月) | 【20091038】 |
| 20) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g 24 ヶ月) | 【20091039】 |
| 21) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432-1444, 2006 | 【20081142】 |
| 22) Brown, D. M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57-65, 2009 | 【20090067】 |
| 23) 社内資料：外国第Ⅲb相比較試験 (FVF3192g) | 【20091042】 |
| 24) Regillo, C. D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239-248, 2008 | 【20081423】 |
| 25) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301) | 【20134010】 |
| 26) Ishibashi, T et al. : Ophthalmology 122(7), 1402-15, 2015 | 【20160573】 |
| 27) Ursula, SE. et al. : Ophthalmology 121(5), 1045-1053, 2014 | 【20140408】 |
| 28) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験 (H2301E1) | 【20190540】 |
| 29) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425-430, 2007 | 【20090066】 |
| 30) 社内資料：ウサギ VEGF に対する抗 VEGF 抗体の結合親和性 | 【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 | 【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 | 【20090705】 |
| 33) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338-346, 2002 | 【20083188】 |
| 34) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509-516, 2005 | 【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 | 【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 | 【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 | 【20140499】 |
| 38) Gaudreault, J. et al. : Retina 27(9), 1260-1266, 2007 | 【20093947】 |
| 39) Bakri, S. J. et al. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 246(7), 955-958, 2008 | 【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 | 【20130458】 |

XI-2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

ルセンチス硝子体内注射液 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、ルセンチ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 月現在）。

アメリカ及び EU の添付文書における剤形・含量、効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

なお、アメリカ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。

アメリカ（2018 年 3 月）

販売名	剤形・含量
LUCENTIS® (ranibizumab injection) Intravitreal Injection	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 ・ 10mg/mL 溶液（ルセンチス 0.5mg） ・ 6mg/mL 溶液（ルセンチス 0.3mg）
効能・効果	用法・用量
ルセンチスは、以下の疾患の治療に用いられる。 ・ 新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症（AMD） ・ 網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫 ・ 糖尿病黄斑浮腫（DME） ・ 糖尿病網膜症（DR） ・ 病的近視に伴う脈絡膜新生血管（mCNV）	<u>新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症</u> ・ ルセンチス 0.5 mg（10 mg/mL ルセンチス溶液 0.05 mL）は 1 ヶ月ごと（約 28 日ごと）に硝子体内投与する。 <u>網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫</u> ・ ルセンチス 0.5 mg（10 mg/mL ルセンチス溶液 0.05 mL）は 1 ヶ月ごと（約 28 日ごと）に硝子体内投与する。 <u>糖尿病黄斑浮腫、糖尿病網膜症</u> ・ ルセンチス 0.3 mg（6 mg/mL ルセンチス溶液 0.05 mL）は 1 ヶ月ごと（約 28 日ごと）に硝子体内投与する。 <u>病的近視に伴う脈絡膜新生血管</u> ・ ルセンチス 0.5 mg（10 mg/mL ルセンチス溶液 0.05 mL）は 1 ヶ月ごと（約 28 日ごと）に 3 ヶ月間硝子体内投与し、必要に応じて再投与をする。

販売名	剤形・含量
Lucentis® 10mg/mL solution for injection	1mL 中ラニビズマブ 10mg を含有する。 1 パ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。
効能・効果	用法・用量
<p>ルセンティスは、以下の疾患を有する成人の治療に用いられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症（AMD） ・糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害 ・増殖性糖尿病網膜症（PDR） ・網膜静脈閉塞症 [RVO、網膜静脈分枝閉塞症（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 ・脈絡膜新生血管（CNV）による視力障害 <p>ルセンティスは、以下の未熟児網膜症（ROP）の治療に用いられる。 Zone I（Stage 1+、2+、3又は3+）、Zone IIの（Stage3+）、あるいはaggressive posterior ROP（AP-ROP）を有する</p>	<p>ルセンティスは、硝子体内注射の経験を有し、十分な知識のある眼科医が投与すること。 ルセンティスの推奨用量は1回0.5mgであり、硝子体内注射により投与する。これは注射容量0.05mLに相当する。同一眼への投与間隔は、4週間以上あけること。</p> <p>月1回投与にて開始し、最高視力に達する若しくは疾患活動性の所見が認められない（継続治療でも視力、疾患の所見や他の徴候の変化が認められない）状態まで月1回投与を継続する。</p> <p>滲出型AMD、DME、PDR及びRVOでは、投与開始時に3回以上の毎月連続投与が必要となることがある。 その後の治療は、視力や解剖学的検査による疾患活動性の評価に基づき、観察及び治療間隔を医師の判断で決定する。</p> <p>視力や解剖学的検査の結果、治療を継続する有益性が認められないと医師が判断した場合は、ルセンティスによる治療を中止すること。 疾患活動性の観察には、臨床検査、機能検査、画像検査（例えば、光干渉断層計やフルオレセイン蛍光眼底造影）も含まれる。</p> <p>Treat and Extend 法により治療する場合、一旦最高視力に到達するか、または疾患活動性が認められない場合、疾患活動性の再発または視力低下の再発が確認されるまで、治療間隔を段階的に延長することができる。滲出型AMDでは治療間隔の延長は1回あたり2週間以下とし、DMEでは治療間隔の延長は1回あたり1ヵ月以下とすること。PDR及びRVOでも、治療間隔を徐々に延長することは可能だが、治療間隔の長さについて結論付ける十分なデータは得られていない。疾患活動性が再度認められた場合、それに応じて治療間隔を短縮する。</p> <p>CNVによる視力障害の治療は、患者ごとの疾患活動性を考慮して決定する。投与開始12ヵ月で1回の投与しか必要ない患者がいる一方で、毎月投与を含む頻回投与が必要な患者も存在する。病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害の治療では、多くの患者は最初の1年間で必要な投与は1回又は2回のみであった。</p> <p>ルセンティスの推奨用量は1回0.2mgであり、硝子体内注射により投与する。これは、注射容量0.02mLに相当する。ROPの治療は、片眼につき1回の注射で開始し、同日に両眼に投与される場合がある。疾患活動性の徴候がある場合は、治療開始から6か月以内に同一眼あたり合計で最大3回の注射を行うことができる。臨床試験で、ほとんどの患者（78%）は、片眼につき1回の注射を受けた。 1眼あたり3回以上の注射は検討されていない。同一眼への投与間隔は、4週間以上あけること。</p>

販売名	剤形・含量
Lucentis® 10 mg/ml solution for injection in pre-filled syringe	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。
効能・効果	用法・用量
ルセンティスは、以下の疾患を有する成人の治療に用いられる。 ・新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症（AMD） ・糖尿病黄斑浮腫（DME）による視力障害 ・増殖性糖尿病網膜症（PDR） ・網膜静脈閉塞症 [RVO、網膜静脈分枝閉塞症（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 ・脈絡膜新生血管（CNV）による視力障害	ルセンティスは、硝子体内注射の経験を有し、十分な知識のある眼科医が投与すること。 ルセンティスの推奨用量は 1 回 0.5 mg であり、硝子体内注射により投与する。これは注射容量 0.05 mL に相当する。同一眼への投与間隔は、4 週間以上あけること。 月 1 回投与にて開始し、最高視力に達する若しくは疾患活動性の所見が認められない（継続治療でも視力、疾患の所見や他の徴候の変化が認められない）状態まで月 1 回投与を継続する。 滲出型 AMD、DME、PDR 及び RVO では、投与開始時に 3 回以上の毎月連続投与が必要となることがある。 その後の治療は、視力や解剖学的検査による疾患活動性の評価に基づき、観察及び治療間隔を医師の判断で決定する。 視力や解剖学的検査の結果、治療を継続する有益性が認められないと医師が判断した場合は、ルセンティスによる治療を中止すること。 疾患活動性の観察には、臨床検査、機能検査、画像検査（例えば、光干渉断層計やフルオレセイン蛍光眼底造影）も含まれる。 Treat and Extend 法により治療する場合、一旦最高視力に到達するか、または疾患活動性が認められない場合、疾患活動性の再発または視力低下の再発が確認されるまで、治療間隔を段階的に延長することができる。滲出型 AMD では治療間隔の延長は 1 回あたり 2 週間以下とし、DME では治療間隔の延長は 1 回あたり 1 ヶ月以下とすること。PDR 及び RVO でも、治療間隔を徐々に延長することは可能だが、治療間隔の長さについて結論付ける十分なデータは得られていない。疾患活動性が再度認められた場合、それに応じて治療間隔を短縮する。 CNV による視力障害の治療は、患者ごとの疾患活動性を考慮して決定する。投与開始 12 ヶ月で 1 回の投与しか必要ない患者がいる一方で、毎月投与を含む頻回投与が必要な患者も存在する。病的近視に伴う脈絡膜新生血管による視力障害の治療では、多くの患者は最初の 1 年間で必要な投与は 1 回又は 2 回のみであった。

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る。

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	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 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

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 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【ルセンティス硝子体内注射液のみ該当】

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ヵ月以上の間隔をあけること。

XII-2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報(オーストラリア分類)>

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。なお、FDAでは、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類の表記を終了した。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊婦に対する使用経験がない。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。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

オーストラリアの分類

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2018年12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.

XIII. 備考

XIII-1. 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



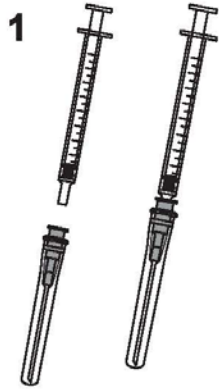
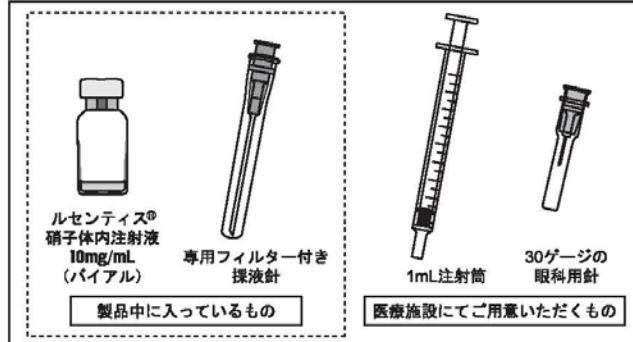
ルセンティス® 硝子体内注射液 10mg/mL の使用方法

準備

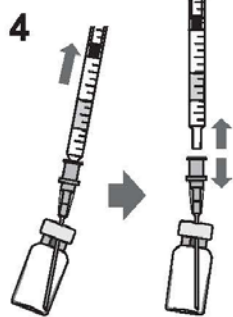
「ルセンティス® 硝子体内注射液 10mg/mL」および同梱されている「専用フィルター付き採液針」を取り出します。

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。



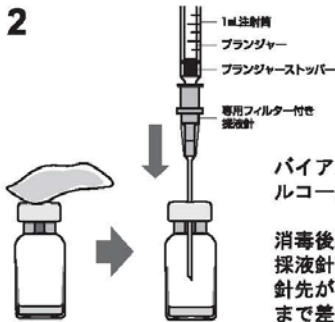
1 添付の専用フィルター付き採液針を1mL注射筒に無菌条件下で取り付けます。



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。

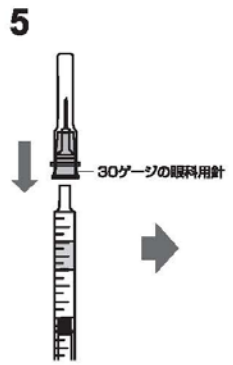
専用フィルター付き採液針をバイアルに残したまま、注射筒を専用フィルター付き採液針から取り外します。

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。



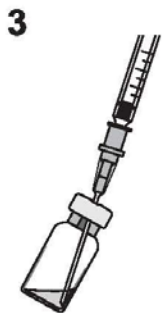
2 バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒します。

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。



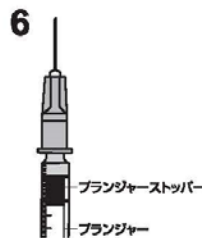
5 無菌条件下で30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着します。

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。

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。

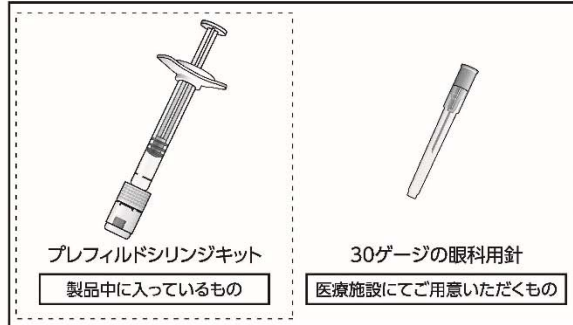
7418484-AXXXXX

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

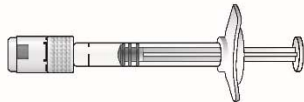
未熟児網膜症に使用する場合はバイアルを使用してください。キットは適応外のため使用不可です。

「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。



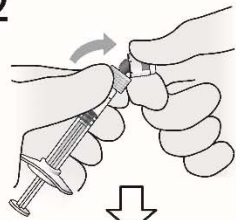
1 シリンジをプリスター包装から取り外します。



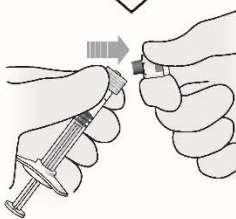
4 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認します。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させます。



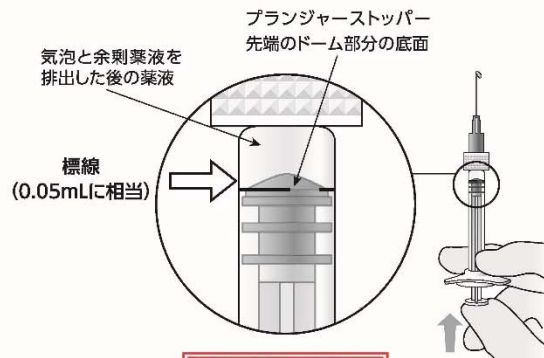
2 シリンジキャップを折ります。なお、回したりねじったりしないでください。



シリンジキャップを取り外します。



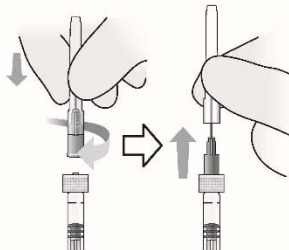
5 気泡と余剰薬液を排出し、注射液が0.05mLになるように、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面がシリンジに印字された標線(0.05mLに相当)に並ぶまでゆっくりとプランジャーロッドを押します。



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