

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>眼科用VEGF*阻害剤 (ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片) ラニズマブ(遺伝子組換え)[ラニズマブ後続1] 硝子体内注射液</p> <p>ラニズマブ[®]BS硝子体内注射用キット10mg/mL「センジュ」[®] RANIBIZUMAB BS INTRAVITREAL INJECTION KIT 10mg/mL</p> <p>※ VEGF : vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)</p>
--

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	1キット (0.165mL) 中 ラニズマブ(遺伝子組換え)[ラニズマブ後続1] 1.65mg
一般名	和名：ラニズマブ (遺伝子組換え) [ラニズマブ後続1] (JAN) 洋名：Ranibizumab (Genetical Recombination) [Ranibizumab Biosimilar 1] (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年9月27日 薬価基準収載年月日：2021年11月25日 販売開始年月日：発売準備中
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.senju.co.jp/

※本IFは2021年9月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販 売 名	4
2. 一 般 名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤 形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力 価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8

7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
4. 吸 収	27
5. 分 布	28
6. 代 謝	29
7. 排 泄	29
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
5. 重要な基本的注意とその理由	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
7. 相互作用	33
8. 副作用	33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
10. 過量投与	36
11. 適用上の注意	36
12. その他の注意	37
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	38
1. 薬理試験	38
2. 毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目	39
1. 規制区分	39
2. 有効期間	39
3. 包装状態での貯法	39
4. 取扱い上の注意	39
5. 患者向け資材	39
6. 同一成分・同効薬	39
7. 国際誕生年月日	39
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	40
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40

12. 投薬期間制限に関する情報	40
13. 各種コード	40
14. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
XIII. 備 考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1]を含有する硝子体内注射用キットであり、ルセンチス[®]硝子体内注射用キット 10mg/mL（以下、先行バイオ医薬品）のバイオシミラー（BS：バイオ後続品）である。

ラニビズマブは血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）と特異的に結合する遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体の Fab 断片であり、脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）の形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしている VEGF を阻害する。

先行バイオ医薬品は承認されている効能・効果並びに用法・用量での有効性及び安全性がすでに確認されており、千寿製薬株式会社では「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針」^注に基づき、品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験を実施した。

先行バイオ医薬品の適応症のうち代表的な疾患である中心窩下脈絡膜新生血管を伴う滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）を対象とした国内第Ⅲ相比較試験では、本剤単剤の先行バイオ医薬品との同等性に加え、先行バイオ医薬品から切り替え後の有効性、投与 52 週の安全性、薬物動態等についても評価した。また、ラニビズマブは、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD と同様に、VEGF で誘導される病的近視における CNV においても、共通の作用機序により有効性が確認されており、外挿可能な疾患に該当すると判断し、臨床試験は実施せず、本承認申請における適応症に含めることとした。

それぞれの試験結果より総合的に判断して本剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性が示されたことから、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性、病的近視における脈絡膜新生血管」を効能・効果として承認申請し、日本初の眼科用 VEGF 阻害剤のバイオシミラーとして、2021 年 9 月にラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL「センジュ」の販売名で承認を取得した。

注）本指針（薬生薬審発 0204 第 1 号、令和 2 年 2 月 4 日付）において「同等性/同質性」とは、先行バイオ医薬品とバイオ後続品の品質特性の類似性が高く、品質特性に何らかの差異が見出されたとしても、製造販売する製品の臨床的有効性・安全性に影響を及ぼすものではないことが、非臨床試験、臨床試験等の結果に基づいて科学的に判断できることを意味する。

2. 製品の治療学的特性

- ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。（24ページ参照）
 - 薬物動態試験及び薬効薬理試験において、先行バイオ医薬品との類似性が確認された。（24ページ参照）
 - 滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験で、投与12週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量（文字）について先行バイオ医薬品に対する同等性が検証された（両群の差の95%両側信頼区間：-3.2~0.3文字、ANCOVA）。（12~20ページ参照）
 - 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（いずれも頻度不明）があらわれることがある。主な副作用は、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）、結膜出血、眼圧上昇、眼刺激、眼の異物感、流涙増加（いずれも5%以上）であった。（33ページ参照）
- 電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項の安全性の結果を参照のこと。

3. 製品の製剤学的特性

- ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1] 10mg/mLを含有する日本初のラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射用キットのバイオシミラーである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2021年11月1日時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的なリスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・感染性眼内炎 ・眼内炎症 ・網膜剥離及び網膜裂孔 ・眼圧上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・動脈血栓塞栓事象 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）（国際誕生日から1年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし

※各項目の最新の内容は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ラニビズマブBS硝子体内注射用キット10mg/mL「センジュ」

(2) 洋名

RANIBIZUMABU BS INTRAVITREAL INJECTION KIT 10mg/mL「SENJU」

(3) 名称の由来

バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取り扱いについて（薬食審査発0214第1号、平成25年2月14日）に準拠

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1]（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Ranibizumab (Genetical Recombination) [Ranibizumab Biosimilar 1] (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列：

L鎖

DIQLTQSPSS LSASVGDRVIT ITCASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIIYF
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISLQPEDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGECL

H鎖断片

EVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGYDFT HYG MNWVRQA PGKGLEWVGGW
INTYTGPEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAY LQMNSLRAEDTAVYYCAKYP
YYYGTSHWYFDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHL

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖C214-H鎖断片C226

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量：48,379.29

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：ラニビズマブ [ラニビズマブ後続1]（以下、ラニビズマブ後続1）は、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、マウス抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなる。ラニビズマブ後続1は、231個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）断片及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）から構成されるタンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SJP-0133

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：-70℃ 湿度：成り行き	24 ヶ月	250mLプラスチック製 滅菌容器	規格内
加速試験	温度：2~8℃ 湿度：成り行き	12 ヶ月		規格内
苛酷試験（温度）	温度：25℃ 湿度：60%RH	6 ヶ月		3 ヶ月までは規格内。6 ヶ月では純度試験において経時的な主ピークの減少が認められ規格外、また確認試験が規格外となった。

〔測定項目〕性状、確認試験、pH、純度試験、生物活性、エンドトキシン、定量法（タンパク質含量）

（千寿製薬社内資料）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法

SDS-PAGE

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

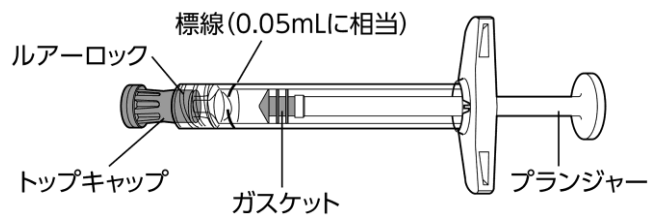
1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（キット）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：



性状：無色澄明の水性注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.2～5.8

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL 「センジュ」
有効成分	1キット（0.165mL）中 ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1] 1.65mg
	1回の投与量である0.05mL中 ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1] 0.5mg
添加剤	1キット（0.165mL）中 トレハロース水和物：16.5mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物：0.274mg L-ヒスチジン：0.053mg ポリソルベート20：0.0165mg

本剤は、大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質に由来する不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		温度：5℃ 湿度：成り行き 暗所	24 ヶ月	シリンジ+ブリ スター+紙箱	規格内
加速試験		温度：25℃ 湿度：60%RH 暗所	6 ヶ月		純度試験において経時的な主ピークの減少が認められたが、規格内であった。
苛酷試験	温度	温度：40℃ 湿度：75%RH 暗所	4 週間	シリンジ+ブリ スター+紙箱	純度試験において、経時的な主ピークの減少が認められ規格外となった。
	光	温度：5℃ 湿度：成り行き 光：3000lx・h (D65 ランプ)	総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫 外放射エネルギーと して 200W・h/m ² 以上 を満たす期間	シリンジ+ブリ スター+紙箱 シリンジ	規格内 純度試験において、主ピークの減少が認められたが、規格内であった。

長期保存・加速試験：〔測定項目〕性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性、定量法（タンパク質含量）

苛酷試験（温度）：〔測定項目〕性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法（タンパク質含量）

苛酷試験（光）：〔測定項目〕性状、確認試験、浸透圧、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、生物活性、定量法（タンパク質含量）

（千寿製薬社内資料）

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

VIII. 11. 適用上の注意の項（P. 36）及びXII. その他の関連資料の項（P. 43）参照

溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1キット

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：環状オレフィンポリマー

トップキャップ：塩素化ブチルゴム

ガスケット：塩素化ブチルゴム

フィンガーグリップ：ポリプロピレン

プランジャー：ポリカーボネート

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性
- 病的近視における脈絡膜新生血管

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

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。

(解説) 本剤の治療開始に際して、疾患あるいは病態による視力、視野等の予後を考慮した上で本剤の投与の要否を判断し、本剤による治療が必要のない患者に対して安易に投与されないように設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

ラニビズマブ (遺伝子組換え) [ラニビズマブ後続1] 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。

〈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) [ラニビズマブ後続1] として1回あたり 0.5mg (0.05mL) を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL 「センジュ」 (以下、本剤) は、ラニビズマブ (遺伝子組換え) 硝子体内注射用キット 10mg/mL (以下、先行バイオ医薬品) のバイオ後続品である。先行バイオ医薬品は、承認されている効能又は効果並びに用法及び用量での有効性及び安全性が既に確立しており、本剤の先行バイオ医薬品との同等性/同質性は品質特性解析、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき検証されている。これらのことから、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対する用法及び用量を先行バイオ医薬品と同一とすることは妥当と考えた。また、ラニビズマブは、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性と同様に、VEGF で誘導される病的近視における脈絡膜新生血管においても、共通の作用機序により有効性が確認されている。上述のとおり、本剤と先行バイオ医薬品との同等性/同質性は検証されていることから、本剤では、病的近視における脈絡膜新生血管については評価していないものの、本剤の病的近視における脈絡膜新生血管に対する用法・用量を先行バイオ医薬品と同一とすることは妥当と考えた。

(千寿製薬社内資料)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

7.3 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

7.4 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）

〈効能共通〉

7.1 本剤の臨床試験は片眼を治療対象眼として実施し、本剤を両眼に投与した際のデータはないため、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病変があり、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した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、まず片眼に投与して安全性を評価した上で対側眼の投与を行うこととした。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

7.2 維持期においては視力を維持しつつ、本剤の安全性と硝子体内投与に伴う身体的・精神的負担を軽減するため、可能な限り少ない投与回数が望ましい。維持期に患者ごとに異なる適切な時期に投与の中断及び再開を判断するためには、1 ヶ月に1 回視力検査等が必要である。よって、小数視力検査表で測定距離を調節する測定方法により、ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 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。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

7.3 先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品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。このことから、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た上で、本剤の投与の要否を判断することとした。

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

「先行バイオ医薬品で推奨される定期的な疾患モニタリング頻度」

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

7.4 先行バイオ医薬品の臨床試験において、視力安定化の基準¹⁾に基づいて先行バイオ医薬品0.5mg を投与した群と比較して、疾患の活動性の基準²⁾に基づいて先行バイオ医薬品0.5mg を投与した群では、視力改善は同程度であったのに対して、6 ヶ月間及び12 ヶ月間の平均注射回数は1 回少なかった。また、治療対象眼の有害事象は、視力安定化を基準に先行バイオ医薬品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。

- 1) 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。
- 2) 「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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分 試験番号 (資料区分)	試験デザイン	対象	用法・用量
国内第Ⅲ相試験 3-01 ¹⁾ (評価資料)	多施設共同無作為化 単遮蔽(評価者遮蔽) 並行群間比較試験	滲出型 AMD 351 例 本剤：176 例 先行バイオ医薬品：175 例	比較期(8週間)：1回 0.5mg を 4週間に1回 PRN期(36週間)：1回 0.5mg を フレキシブル用法

AMD：加齢黄斑変性、PRN：Pro re nata（フレキシブル用法）
 本剤：ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL「センジュ」
 先行バイオ医薬品：ラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射用キット 10mg/mL

(2) 臨床薬理試験

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度の項
 (P. 26) 参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験（同等性試験）¹⁾

i) 対象

治験薬投与眼*に、滲出型 AMD に起因した中心窩下脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization：CNV）（傍中心窩 CNV 病変を含む）を認めた、同意取得時の年齢が満 50 歳以上の日本人外来患者

*：有効性の評価は治験薬投与眼を対象とした。滲出型 AMD に罹患している眼を対象に治験薬を投与した（片眼投与）。選択基準を満たし、除外基準に抵触しない眼とし、両眼が該当する場合は、スクリーニング日に Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力表での最高矯正視力が悪い方の眼とした。両眼で等しい場合は治験責任医師又は治験分担医師が判断した。治験期間中は治験薬投与眼を変更しないこととした。

・主な選択基準

・スクリーニング日に確認する事項

- 1) フルオレセイン蛍光眼底造影 (fluorescein angiography : FA) において、治験薬投与眼の CNV の総面積 (classic 型 CNV 及び occult 型 CNV 含む) が総病変面積の 50%以上
- 2) 治験薬投与眼の病巣最大直径 (greatest linear dimension : GLD) が 5400 μ m 以下 など

・スクリーニング日及び投与開始日に確認する事項

- 3) 治験薬投与眼の ETDRS 視力表を用いて評価した最高矯正視力が、24 文字以上 78 文字以下 など

・主な除外基準

・スクリーニング日に確認する事項

- 1) 治験薬投与眼に中心窩を含む網膜下出血が認められ、その範囲が総病変面積の 50%以上又は 1 乳頭面積以上
- 2) 治験薬投与眼の中心窩下に線維症 (網膜線維症/瘢痕) 又は萎縮を認める
- 3) 治験薬投与眼に網膜色素上皮裂孔を認める
- 4) 治験薬投与眼に病的近視、眼ヒストプラズマ症、網膜色素線条、外傷等の他の原因による CNV を認める など

・スクリーニング日及び投与開始日に確認する事項

- 5) 治験薬非投与眼の ETDRS 視力表を用いて評価した最高矯正視力が、34 文字未満
- 6) 過去に、治験薬投与眼に抗 VEGF 薬を使用した など

症例数

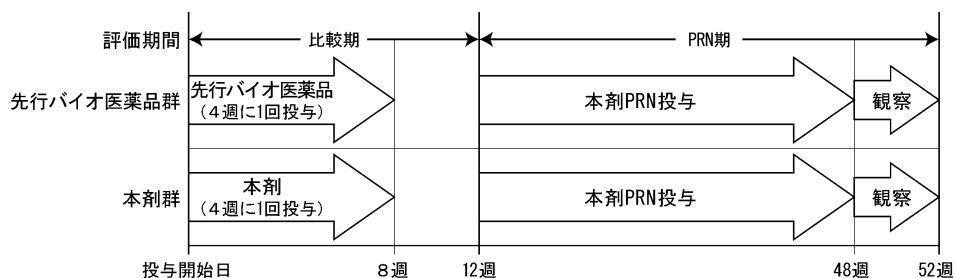
無作為化例 : 本剤 176 例、先行バイオ医薬品 175 例

フレキシブル用法 (pro re nata : PRN) 期移行症例 : 本剤 166 例、先行バイオ医薬品 164 例

ii) 試験デザイン

多施設共同、無作為化、単遮蔽（評価者遮蔽）並行群間比較試験

試験デザインの概要



iii) 試験方法

・比較期

本剤又は先行バイオ医薬品 0.5mg (0.05mL) を4週間に1回、投与開始日から投与8週までに計3回硝子体内に投与した。

・PRN期

比較期に引き続いて、両群とも本剤を投与12週から投与48週まで、4週間ごとの患者の症状に合わせたPRNにより、硝子体内に投与した。

治験薬は、すべての検査、観察終了後に投与した。PRNによる本剤の投与は、以下のいずれかが認められた場合に実施した。

- 1) 光干渉断層撮影法 (optical coherence tomography : OCT) で中心窩網膜厚が投与開始日を起点としてそれまでの最低値よりも $100\mu\text{m}$ 以上増加した場合
- 2) 最高矯正視力が投与開始日を起点としてそれまでの最高文字数から5文字以上低下した場合
- 3) 新規の網膜の貯留液が発現した又は遷延性の貯留液が認められた場合
- 4) 新たな新生血管が発現した場合
- 5) 新たな黄斑出血が発現した場合 (出血部分が黄斑部にかかった場合を含む)
- 6) その他、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合

<注意> ・本剤の承認された用法・用量はV. 3. 用法及び用量の項 (P. 10) 参照

iv) 有効性評価項目

・主要評価項目

・最高矯正視力

投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量 (文字)

・副次評価項目

・最高矯正視力

1) 治験薬投与後の各来院日における最高矯正視力の実測値 (文字)

2) 投与 12 週を除く、投与開始日以降の各来院日における最高矯正視力の投与開始日からの変化量 (文字)

3) 投与開始日から投与 12 週及び 52 週の最高矯正視力の減少が 15 文字未満であった割合 (%)

4) 投与開始日から投与 12 週及び 52 週の最高矯正視力の増加が 15 文字以上であった割合 (%)

・中心窩網膜厚

5) 治験薬投与後の各来院日における中心窩網膜厚の投与開始日からの変化量 (μm)

・CNV 病変面積

6) 投与 12 週及び 52 週における CNV 病変面積の実測値 (mm^2)

7) 投与 12 週及び 52 週における CNV 病変面積のスクリーニング日からの変化量 (mm^2)

・Dry Retina の達成率

8) 投与 12 週及び 52 週における Dry Retina (OCT で網膜内嚢胞様浮腫及び網膜下液を認めない) の達成率 (%)

v) 安全性評価項目

有害事象の程度及び発現頻度 等

vi) 解析計画

最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS) を有効性解析の主たる解析対象集団とした。

・主要評価項目

・最高矯正視力

投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量について、スクリー

ニング日の CNV 病変サブタイプ (classic 型 CNV を伴うタイプ又は classic 型 CNV を伴わない occult 型 CNV のみのタイプ) 及び層別化した投与開始日の最高矯正視力 (54 文字以下、55 文字以上) を因子とした共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) を用いた治療群ごとの最小二乗平均値及び 95% 両側信頼区間 (confidence interval : CI) 並びに治療群の最小二乗平均値の差及び差の 95% 両側 CI を集計した (同等性検証)。ANCOVA は Type III 平方和を用いた。なお、投与 12 週における最高矯正視力の欠測値に対して最終評価スコア外挿法 (last observation carried forward : LOCF) によりデータを補完した。

- ・副次評価項目

- ・最高矯正視力

- 1) 治験薬投与後の各来院日における最高矯正視力の実測値及び投与開始日からの変化量の要約統計量について、治療群ごとに集計した。
- 2) 投与開始日から投与 12 週及び 52 週の最高矯正視力の減少が 15 文字未満であった被験者の割合について、主要評価の解析と同様の因子とした Cochran-Mantel-Haenszel を用いた差の 95% 両側 CI を治療群ごとに集計した。
- 3) 投与開始日から投与 12 週及び 52 週の最高矯正視力の増加が 15 文字以上であった被験者の割合について、主要評価の解析と同様の因子とした Cochran-Mantel-Haenszel を用いた差の 95% 両側 CI を治療群ごとに集計した。

- ・中心窩網膜厚

治験薬投与後の各来院日における中心窩網膜厚の実測値及び投与開始日からの変化量の要約統計量について、治療群ごとに集計した。

- ・CNV 病変面積

投与 12 週及び 52 週における CNV 病変面積の実測値及びスクリーニング日からの変化量の要約統計量について、治療群ごとに集計した。

- ・Dry Retina の達成率

投与 12 週及び 52 週における Dry Retina の達成率及び 95% 両側 CI を治療群ごとに集計した。

- ・その他の解析 (投与 12 週をベースラインとした各有効性評価項目の変化量)

最高矯正視力、中心窩網膜厚及び CNV 病変面積について、各来院日における実測値及び投与 12 週からの変化量の要約統計量を治療群ごとに集計した。

vii) 結果

● 症例の内訳

同意取得例	523 例	
	本剤群	先行バイオ医薬品群
無作為化例	176 例	175 例
治験薬投与例	176 例	175 例
比較期完了例	166 例	164 例
PRN 期移行症例	166 例	164 例
PRN 期完了例	152 例	148 例

・ 解析対象集団の採否（無作為化例）

	本剤群	先行バイオ医薬品群	合計
無作為化例	176	175	351
安全性評価対象集団 (safety set : SS) 採用例	175 (99.43)	175 (100.00)	350
FAS 採用例	170 (96.59)	167 (95.43)	337

例数 (%)

・ 患者背景 (FAS)

背景因子		本剤群 (n=170)	先行バイオ 医薬品群 (n=167)	合計 (n=337)
性別、例数 (%)	男性	125 (73.53)	121 (72.46)	246 (73.00)
	女性	45 (26.47)	46 (27.54)	91 (27.00)
年齢 (歳)、平均値±標準偏差		74.4±7.51	74.1±7.32	74.3±7.41
CNV 病変の サブタイプ、 例数 (%)	classic 型 CNV を伴うタイプ	64 (37.65)	61 (36.53)	125 (37.09)
	classic 型 CNV を伴わない occult 型 CNV のみのタイプ	106 (62.35)	106 (63.47)	212 (62.91)
最高矯正視力*、例数 (%)	54 文字以下	46 (27.06)	46 (27.54)	92 (27.30)
	55 文字以上	124 (72.94)	121 (72.46)	245 (72.70)
中心窩網膜厚 (μm)*、平均値±標準偏差		385.3±135.44	388.2±127.48 (n=166)	386.7±131.38 (n=336)
CNV 病変面積 (mm ²)、平均値±標準偏差		5.664±3.9537	5.611±4.4084	5.638±4.1791

* : 投与開始日、治験薬投与眼

・ 投与回数 (SS)

	本剤群 (n=175)	先行バイオ医薬品群 (n=175)
投与開始日から投与 48 週までの治験薬の投与回数	8.3±3.39 (175)	8.2±3.53 (175)
投与開始日から投与 8 週までの治験薬の投与回数	2.9±0.32 (175)	2.9±0.34 (175)
投与 12 週から投与 48 週までの治験薬の投与回数	5.9±2.96 (160)	6.1±2.92 (152)

平均値±標準偏差 (例数)

● 最高矯正視力

- ・ 投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量（文字）（主要評価項目）

スクリーニング日の CNV 病変サブタイプ（classic 型 CNV を伴うタイプ又は classic 型 CNV を伴わない occult 型 CNV のみのタイプ）及び層別化した投与開始日の最高矯正視力（54 文字以下、55 文字以上）を共変量とした ANCOVA を実施した結果、投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量（比較期：LOCF）（最小二乗平均値）は、本剤群 7.4 文字、先行バイオ医薬品群 8.9 文字であった。

両群の差（本剤群－先行バイオ医薬品群）は、 -1.5 （95%両側 CI： $-3.2 \sim 0.3$ ）文字で、投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量（最小二乗平均値）の薬剤群間の差の 95%両側 CI が同等性許容域（ ± 4 文字）内にあることから、本剤群の先行バイオ医薬品群に対する同等性が検証された。

投与 12 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量：ANCOVA（比較期：LOCF）（FAS）

	本剤群	先行バイオ医薬品群
投与開始日	61.9±12.68 (170)	61.3±13.46 (167)
12 週時* ¹	68.2±13.11 (165)	69.0±13.57 (163)
投与開始日からの変化量 [95%CI] * ¹ 、* ²	7.4 [6.1, 8.8]	8.9 [7.6, 10.2]
変化量の群間差 [95%CI] * ¹ 、* ²	$-1.5 [-3.2, 0.3]$	

文字、平均値±標準偏差（例数）

*¹：投与開始後 12 週時の最高矯正視力が欠測であった被験者のうち、投与 4 週及び 8 週時の両時点で観察がない本剤群 5 例、先行バイオ医薬品群 4 例が FAS から除外された。

*²：スクリーニング日の CNV 病変サブタイプ（classic 型 CNV を伴うタイプ、classic 型 CNV を伴わない occult 型 CNV のみのタイプ）及び投与開始日の最高矯正視力（54 文字以下、55 文字以上）を共変量とした ANCOVA

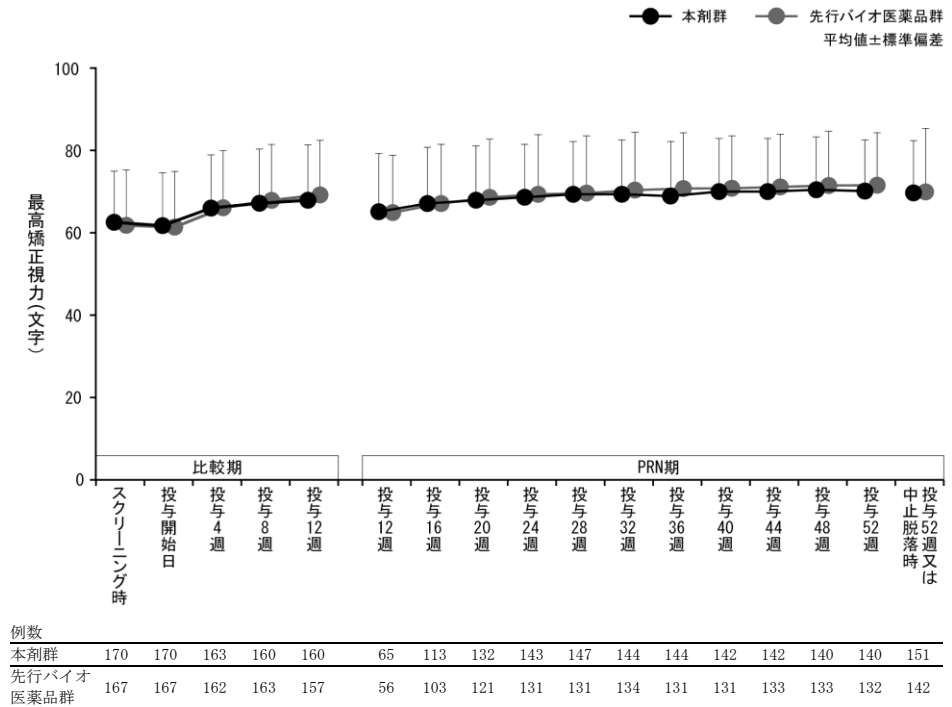
- ・ 治験薬投与後の各来院日における最高矯正視力の実測値（副次評価項目）

治験薬投与後の各来院日における最高矯正視力の推移は下図のとおりであった。

投与開始日の最高矯正視力の実測値（文字、平均値±標準偏差）は本剤群 61.9±12.68、先行バイオ医薬品群 61.3±13.46 であり、投与 12 週ではそれぞれ 68.1±13.15、69.5±12.89 に増加した（比較期）。

また、投与 52 週における最高矯正視力の実測値は、本剤の継続投与、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与でそれぞれ 70.0±12.47、71.5±12.75 と増加した（PRN 期）。

最高矯正視力の実測値の推移 (FAS)



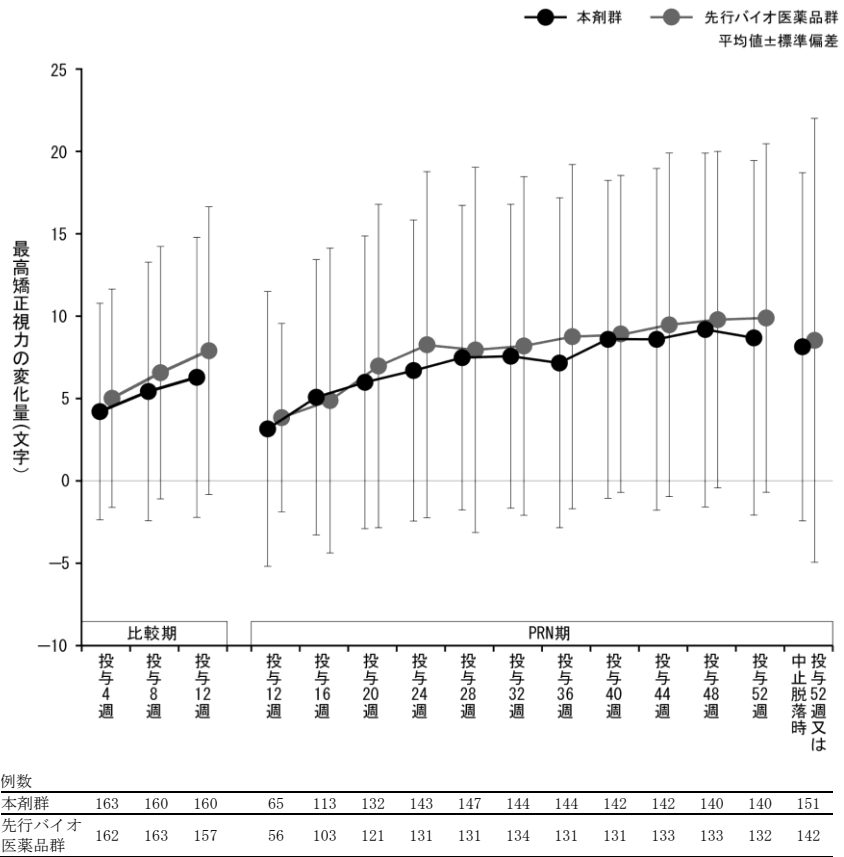
- ・ 投与 12 週を除く、投与開始日以降の各来院日における最高矯正視力の投与開始日からの変化量 (副次評価項目)

投与開始日以降の各来院日における最高矯正視力の投与開始日からの変化量の推移は下図のとおりであった。

投与 4 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量 (文字、平均値±標準偏差) は本剤群 4.2 ± 6.55 、先行バイオ医薬品群 5.0 ± 6.67 であり、投与 8 週ではそれぞれ 5.4 ± 7.87 、 6.6 ± 7.62 に増加した (比較期)。

また、投与 52 週における最高矯正視力の投与開始日からの変化量は、本剤の継続投与、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与それぞれ 8.7 ± 10.70 、 9.9 ± 10.54 であった (PRN 期)。

最高矯正視力の変化量の推移 (FAS)



- ・投与開始日から投与 12 週及び投与 52 週の最高矯正視力の減少が 15 文字未満であった割合 (副次評価項目)

投与開始日から投与 12 週の最高矯正視力の減少が 15 文字未満の患者の割合は、本剤群 93.53% (159/170 例)、先行バイオ医薬品群 94.01% (157/167 例) であった (比較期)。

また、投与開始日から投与 52 週の最高矯正視力の減少が 15 文字未満の患者の割合は、本剤群 82.94% (141/170 例)、先行バイオ医薬品群 (PRN 期：本剤投与) 89.80% (132/147 例) であった (全期間)。

- ・投与開始日から投与 12 週及び投与 52 週の最高矯正視力の増加が 15 文字以上であった割合 (副次評価項目)

投与開始日から投与 12 週の最高矯正視力の増加が 15 文字以上の患者の割合は、本剤群 13.53% (23/170 例)、先行バイオ医薬品群 16.77% (28/167 例) であった (比較期)。

また、投与開始日から投与 52 週の最高矯正視力の増加が 15 文字以上の患者の割合は、本剤群 22.94% (39/170 例)、先行バイオ医薬品群 (PRN 期：本剤投与) 21.09% (31/147 例) であった (全期間)。

● 中心窩網膜厚

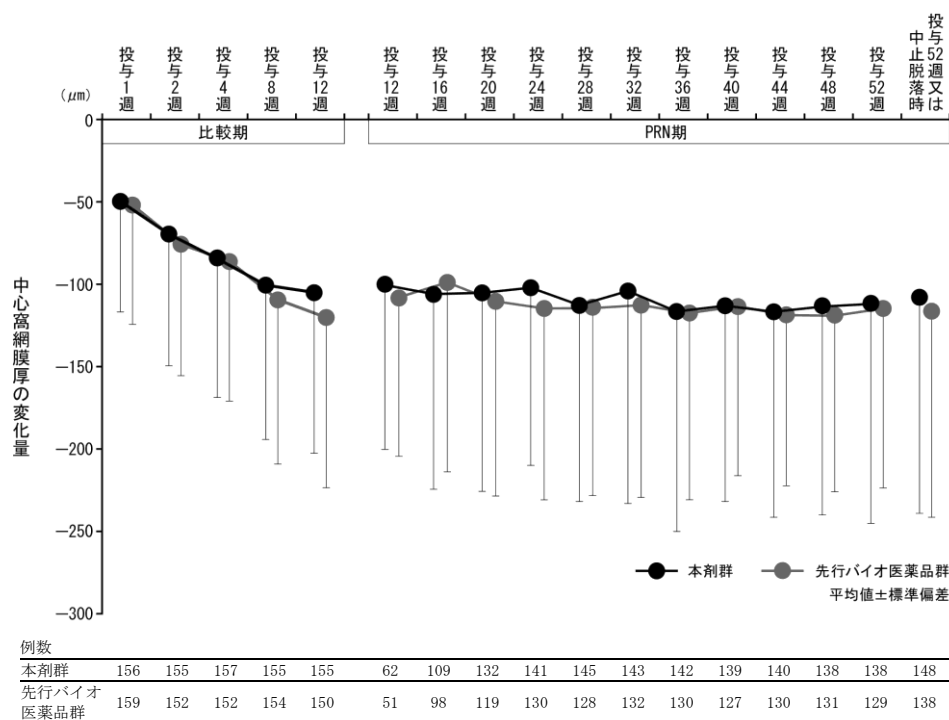
- ・ 治験薬投与後の各来院日における中心窩網膜厚の投与開始日からの変化量（副次評価項目）

治験薬投与後の各来院日における中心窩網膜厚の投与開始日からの変化量の推移は下図のとおりであった。

中心窩網膜厚の投与開始日からの変化量（ μm 、平均値 \pm 標準偏差）は本剤群で投与1週 -49.9 ± 66.62 、投与2週 -68.5 ± 80.11 、投与4週 -82.3 ± 86.06 、投与8週 -98.9 ± 95.11 、投与12週 -104.0 ± 98.31 であり、先行バイオ医薬品群では投与1週 -52.0 ± 72.86 、投与2週 -74.8 ± 80.71 、投与4週 -85.4 ± 85.89 、投与8週 -108.3 ± 100.50 、投与12週 -119.7 ± 103.90 であった（比較期）。

また、投与52週の中心窩網膜厚の投与開始日からの変化量は、本剤の継続投与、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与でそれぞれ -110.7 ± 134.14 、 -115.0 ± 108.42 であった（PRN期）。

中心窩網膜厚の変化量の推移（FAS）



● CNV 病変面積

- ・ 投与12週及び投与52週におけるCNV病変面積の実測値（副次評価項目）

投与12週（比較期）並びに投与52週（PRN期）におけるCNV病変面積の実測値（平均値 \pm 標準偏差）は下表のとおりであった。

CNV 病変面積の実測値の推移 (FAS)

比較期			PRN 期		
測定時期	本剤群 (n=170)	先行バイオ 医薬品群 (n=167)	測定時期	本剤群 (n=156)	先行バイオ 医薬品群 (n=147)
スクリーニング時	5.664±3.9537 (170)	5.611±4.4084 (167)	投与 12 週	3.309±3.5064 (64)	2.745±3.4756 (56)
投与 12 週	2.083±3.1621 (160)	1.571±2.8223 (156)	投与 52 週	2.143±3.2799 (137)	2.004±2.9398 (131)
			投与 52 週又は 中止脱落時	2.280±3.4992 (147)	2.069±3.0020 (139)

mm²、平均値±標準偏差 (例数)

- ・ 投与 12 週及び投与 52 週における CNV 病変面積のスクリーニング時からの変化量 (副次評価項目)

投与 12 週 (比較期) 並びに投与 52 週 (PRN 期) における CNV 病変面積のスクリーニング時からの変化量 (平均値±標準偏差) は下表のとおりであった。

CNV 病変面積の変化量の推移 (FAS)

比較期			PRN 期		
測定時期	本剤群 (n=170)	先行バイオ 医薬品群 (n=167)	測定時期	本剤群 (n=156)	先行バイオ 医薬品群 (n=147)
投与 12 週	-3.604±3.8556 (160)	-4.029±4.2157 (156)	投与 12 週	-2.573±3.0143 (64)	-4.193±5.5272 (56)
			投与 52 週	-3.383±4.3360 (137)	-3.611±4.6739 (131)
			投与 52 週又は 中止脱落時	-3.337±4.3227 (147)	-3.714±4.7992 (139)

mm²、平均値±標準偏差 (例数)

● Dry Retina の達成率

- ・ 投与 12 週及び投与 52 週における Dry Retina の達成率 (副次評価項目)

投与 12 週における Dry Retina の達成率は、本剤群 42.35% (72/160 例)、先行バイオ医薬品群 49.10% (82/157 例) であった (比較期)。

また、投与 52 週における Dry Retina の達成率は、本剤群 39.74% (62/140 例)、先行バイオ医薬品群 42.18% (62/132 例) であった (PRN 期)。

● 安全性

副作用は、全期間中に 1 回以上本剤が投与された安全性評価対象症例 328 例中 29 例 (8.84%) に認められた。

主な副作用は、眼圧上昇 8 例 (2.44%)、網膜出血 3 例 (0.91%)、網膜色素上皮裂孔 3 例 (0.91%)、脳梗塞 3 例 (0.91%)、高血圧 2 例 (0.61%) であった。

本試験において、治験薬の投与中止に至った副作用は、脳梗塞が3例、網膜裂孔、大脳動脈塞栓症、くも膜下出血、心房細動及び塞栓性脳梗塞が各1例であった。死亡例を含む重篤な副作用は、6例7件（脳梗塞が3件、心房細動、くも膜下出血、大脳動脈塞栓症及び塞栓性脳梗塞が各1件）であった。このうち、死亡に至った副作用は、2例2件（くも膜下出血及び塞栓性脳梗塞が各1件）であった。比較期に先行バイオ医薬品群で認められた副作用は安全性評価対象症例175例中4例（2.29%）であり、網膜出血、網膜色素上皮裂孔、眼痛、網膜剝離、眼充血、眼圧上昇が各1件であった。

2) 安全性試験

V. 5. (4) 1) 有効性検証試験の項 (P.12) 参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後

データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アフリベルセプト（遺伝子組換え）、ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ラニズマブ（遺伝子組換え）は、VEGF に対するヒトモノクローナル抗体の Fab 断片であり、CNV の形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしている VEGF を阻害する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) VEGF-A に対する結合親和性

ELISA 法を用い組換えヒト VEGF-A₁₆₅ (rhVEGF-A₁₆₅) に対する結合親和性を測定した生物学的性質試験の結果、本剤及び先行バイオ医薬品は rhVEGF-A₁₆₅ に濃度依存的に結合し、その相対結合能はそれぞれ 99%及び 102%であった²⁾。

rhVEGF-A₁₆₅ への結合作用における相対力価

試料	EC ₅₀ (pM)	相対結合能 ^{注)} (%)
本剤	8750	99
先行バイオ医薬品	8110	102

注) 一次標準物質の EC₅₀ に対する相対値を示す。

EC₅₀ : 50%効果濃度

本剤及び先行バイオ医薬品の rhVEGF-A₁₆₅ 及び rhVEGF-A₁₂₁ に対する結合親和性について表面プラズモン共鳴法を用いて比較した結果は下表のとおりであった³⁾。

rhVEGF-A に対する結合親和性

rhVEGF-A	試料	ka (M ⁻¹ s ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	KD (pM)	KA (M ⁻¹)
rhVEGF-A ₁₆₅	本剤	4.77E+04	≤1.00E-05	≤210	≥4.77E+09
	先行バイオ医薬品	4.87E+04	≤1.00E-05	≤205	≥4.87E+09
rhVEGF-A ₁₂₁	本剤	6.24E+04	≤1.00E-05	≤160	≥6.24E+09
	先行バイオ医薬品	6.30E+04	≤1.00E-05	≤159	≥6.30E+09

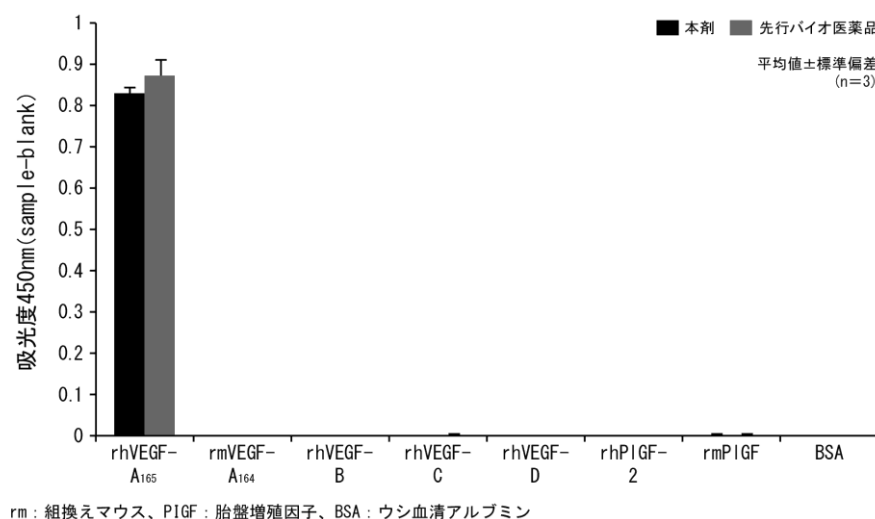
ka : 結合速度定数、kd : 解離速度定数、KD : 解離定数、KA : 平衡親和定数

2) VEGF ファミリーに対する結合選択性⁴⁾

7種類の VEGF ファミリーに対する結合選択性について、ELISA 法を用いて本剤と先行バイオ医薬品で比較検討した結果は下図のとおりであった。

本剤及び先行バイオ医薬品は rhVEGF-A₁₆₅ に特異的に結合し、その他の VEGF ファミリーにはほとんど結合しなかった。

VEGF ファミリーに対する結合特異性



3) ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖抑制作用⁵⁾

本剤及び先行バイオ医薬品は rhVEGF-A₁₆₅ が誘導する HUVEC の増殖を抑制し、その相対活性は下表のとおりであった。

HUVEC 増殖抑制作用における相対力価

試料	相対活性 (%) 注)		
	平均 (%)	標準偏差	相対標準偏差 (%)
本剤	101.1	5.8	5.7
先行バイオ医薬品	99.9	6.0	6.0

注) 一次標準物資の EC50 (50%効果濃度) に対する相対値を示す。

(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

1. 血中濃度の推移

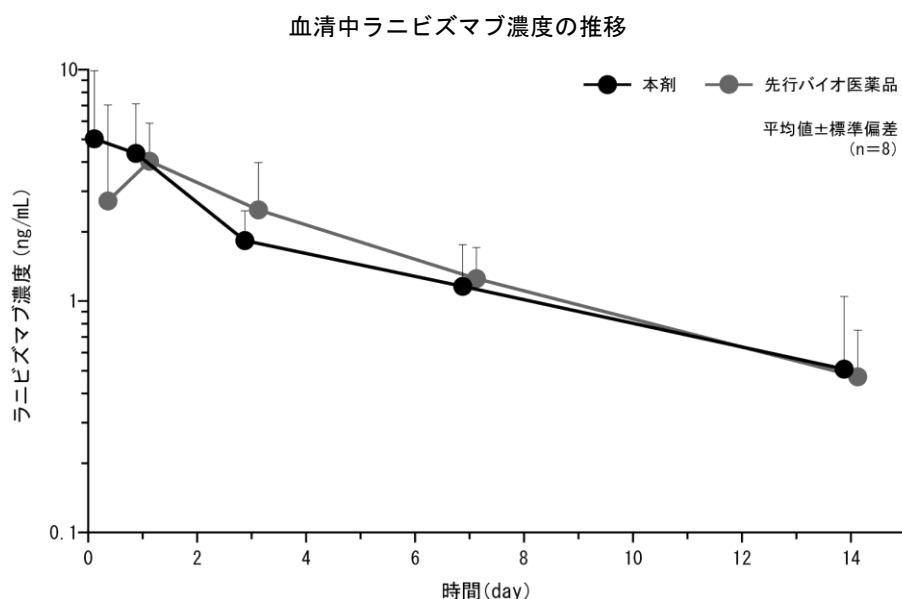
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回硝子体内投与⁶⁾

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性患者（各8例）に本剤を0.05mL [ラニビズマブ（遺伝子組換え）[ラニビズマブ後続1]として0.5mg]又は先行バイオ医薬品を0.05mL [ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg]の用量で単回硝子体内投与したときの血清中薬物濃度を測定した。本剤投与時の最高濃度（ C_{max} ）及び濃度－時間曲線下面積（ AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ ）は、先行バイオ医薬品投与時と同程度であった。



血清中ラニビズマブの薬物動態パラメータ

投与群	T_{max} (day)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (day)	AUC_{0-t} (ng · day/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · day/mL)
本剤	0.68 ± 1.03	5.75 ± 4.22	6.69 ± 0.86	21.5 ± 10.2	25.8 ± 11.9
先行バイオ医薬品	1.02 ± 0.90	5.14 ± 3.32	5.19 ± 1.12	22.6 ± 9.4	30.3 ± 9.2

平均値 ± 標準偏差 ($T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は $n=6$ 、その他は $n=8$)

T_{max} : 最高濃度到達時間、 C_{max} : 最高濃度、 $T_{1/2}$: 消失半減期、 AUC_{0-t} : 時間0から最終測定可能時間t時間までの濃度－時間曲線下面積、 $AUC_{0-\infty}$: 時間0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積

<注意>・本剤の承認された用法・用量はV. 治療に関する項目 3. 用法及び用量の項 (P.10) 参照

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

<参考>⁷⁾

カニクイザルに、本剤又は先行バイオ医薬品 0.5mg/50 μ L を両眼にそれぞれ2週間間隔で26週間硝子体内投与したときの血清中薬物濃度を測定した。血清中薬物濃度は、本剤及び先行バイオ医薬品で同程度であった。

5. 分 布

(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

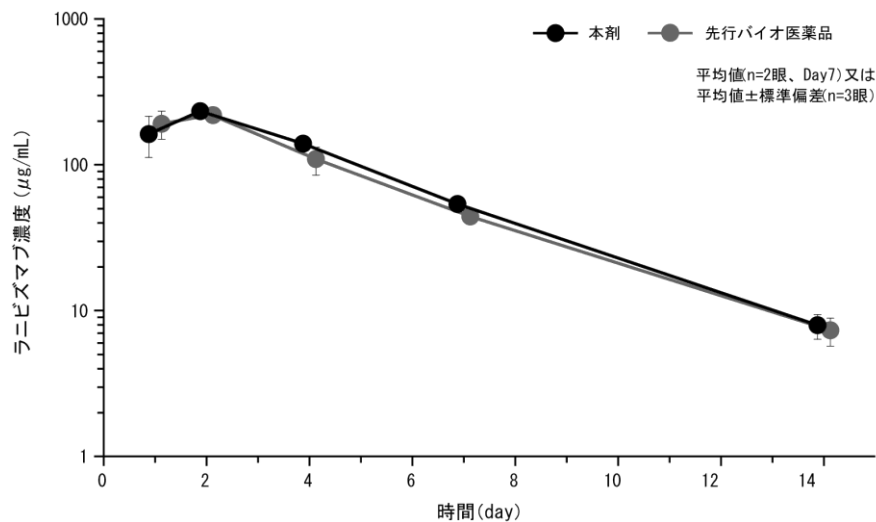
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>⁸⁾

白色ウサギの片眼に本剤又は先行バイオ医薬品を 0.5mg/50 μ L/eye の用量で単回硝子体内投与したときの硝子体中薬物濃度は以下のとおりであった。

硝子体内中ラニズマブ濃度の推移



硝子体中ラニズマブの薬物動態パラメータ

投与群	T _{max} (day)	T _{1/2} (day)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₄ (µg·day/mL)	AUC _{0-∞} (µg·day/mL)
本剤	2.0	2.45	229±33	1230±50	1260
先行バイオ医薬品	2.0	2.59	213±16	1130±50	1150

C_{max} : 平均値±標準偏差 (n=3眼)、AUC₀₋₁₄ : 平均値±標準誤差 (n=2~3眼)、その他 : 平均値
T_{max} : 最高濃度到達時間、T_{1/2} : 消失半減期、C_{max} : 最高濃度、AUC₀₋₁₄ : 時間0から14日までの濃度－時間曲線下面積、AUC_{0-∞} : 時間0から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積

<注意>・本剤の承認された用法・用量はV. 治療に関する項目 3. 用法及び用量の項 (P.10) 参照

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

（解説）

- 2.1 本剤の成分による過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、投与を避ける必要があることから禁忌とした。

本剤の成分：

有効成分	ラニビズマブ（遺伝子組換え）〔ラニビズマブ後続1〕
添加剤	トレハロース水和物、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、ポリソルベート20

- 2.2 眼あるいは眼周囲に感染症がある又は感染症が疑われる患者に対して本剤の硝子体内投与を行った場合、眼内炎等を誘発又は悪化を来す可能性があることから禁忌とした。
- 2.3 本剤投与時点で眼内に重度の炎症がある患者に対して硝子体内注射を行った場合、注射による侵襲によって炎症が悪化する可能性があることから禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.10）参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P.10）参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。
- 8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。〔11.2 参照〕
- 8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔11.1.1、11.2 参照〕
 - 8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）
 - 8.3.2 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。（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。）

- 8.3.3 過量投与を防ぐため、投与前にガasket先端のドーム部分の底面を標線（0.05mLに相当）に合わせ、投与量を確認すること。
- 8.3.4 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。
- 8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1 参照]
- 8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。
- 8.6 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

(解説)

(効能共通)

- 8.1 本剤は硝子体内に直接投与することから、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を行う必要があることを注意喚起した。
- 8.2 本剤だけでなく、硝子体内注射に際して使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）に対しても事前に過敏症の既往歴を確認し、その発現を避ける必要があることを注意喚起した。
- 8.3 先行バイオ医薬品の国内臨床試験において、先行バイオ医薬品の作用ではなく、投与手技そのもの起因した有害事象のうち、比較的多く認められた結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物について注意喚起した。なお、本剤の国内臨床試験（3-01 試験）において、投与手技そのもの起因した有害事象として、結膜出血及び硝子体浮遊物が認められた。
- 8.3.1 術前術後の感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項として記載した。
- 8.3.2 術前術後の感染予防処置であり、硝子体内注射に際しての一般的注意事項として記載した。
- 8.3.3 本剤使用時の過量投与を防ぐため、注意喚起した。
- 8.3.4 先行バイオ医薬品の投与により眼内炎、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よう注意喚起した。なお、本剤の国内臨床試験（3-01 試験）においては、眼炎症、網膜剥離及び網膜裂孔が認められた。
- 8.4 国内外臨床試験での先行バイオ医薬品投与による眼圧上昇は、投与30分後に発現し、緑内障治療薬や眼圧下降薬等の処置により、1週間後にはほぼベースラインの眼圧値まで回復している。持続性の眼圧上昇については明確な定義はないが、外国において、ラニビズマブ投与後数回の受診（受診回数中央値：4.5回）にわたって高眼圧（30～50mmHg）が測定された4症例が報告されている。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し、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よう注意喚起した。なお、本剤の国内臨床試験（3-01 試験）においても眼圧上昇が認められた。
- 8.5 先行バイオ医薬品の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、先行バイオ医薬品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よう注意喚起されている。なお、本剤の国内臨床試験（3-01 試験）においても視力低下が認められた。
- 8.6 本剤は長期投与される薬剤であることから、定期的に視力等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ることから、有効性が認められない場合には漫然と投与しないことを注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4 参照]

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

[11.1.2、15.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 先行バイオ医薬品の投与により、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ことから注意喚起した。(8.4 重要な基本的注意の項参照)

9.1.2 先行バイオ医薬品の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、先行バイオ医薬品 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ことから注意喚起した。(11.1.2 重大な副作用、15.1.1 その他の注意の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有するもの

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト母乳中への移行は不明である。

(解説) 先行バイオ医薬品及び本剤では、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されていない。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説) 先行バイオ医薬品及び本剤においては、小児等に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説) 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、本剤を投与する場合は患者の状態を注意深く観察しながら慎重に投与する。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害 (頻度不明)

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

11.1.2 脳卒中 (頻度不明)

[9.1.2、15.1.1 参照]

(解説)

11.1.1 先行バイオ医薬品の国内外臨床試験において認められた副作用のうち、重篤な障害に繋がる可能性のある眼障害(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、失明及び眼内炎)について記載されている。なお、本剤の国内臨床試験(3-01 試験)においては、網膜出血、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離、網膜裂孔が認められた。(8.3 重要な基本的注意の項参照)

11.1.2 先行バイオ医薬品の国内外臨床試験において認められた副作用のうち、脳卒中（脳梗塞、脳出血）について記載されている。また、先行バイオ医薬品の外国臨床試験にて、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。なお、本剤の国内臨床試験（3-01試験）においては、脳梗塞、大脳動脈塞栓症、塞栓性脳梗塞が認められた。（9.1.2 特定の背景を有する患者に関する注意、15.1.1 その他の注意の項参照）

(2) その他の副作用

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

注1) [8.3 参照]
注2) [8.2 参照]

(解説) その他の副作用については、先行バイオ医薬品の添付文書に準じて設定した。副作用の発現頻度は、先行バイオ医薬品の臨床試験の結果に基づいて記載した。なお、先行バイオ医薬品の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。

■副作用発現状況一覧表

国内臨床試験（3-01 試験）

・比較期

安全性評価対象症例数		176 例
副作用発現症例数		10 例
副作用発現頻度		5.68%
副作用の種類		発現例数 (%)
眼障害	網膜出血	2 (1.14)
	網膜色素上皮裂孔	1 (0.57)
	眼痛	1 (0.57)
	網膜裂孔	1 (0.57)
臨床検査	眼圧上昇	3 (1.70)
神経系障害	大脳動脈塞栓症	1 (0.57)
血管障害	高血圧	1 (0.57)

・ PRN 期以降

安全性評価対象症例数		160 例
副作用発現症例数		11 例
副作用発現頻度		6.88%
副作用の種類		発現例数 (%)
眼障害	高眼圧症	1 (0.63)
	緑内障	1 (0.63)
	結膜炎	1 (0.63)
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛	1 (0.63)
感染症及び寄生虫症	鼻炎	1 (0.63)
臨床検査	眼圧上昇	5 (3.13)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.63)
神経系障害	脳梗塞	1 (0.63)
	くも膜下出血	1 (0.63)

・ 全期間

		本剤投与群	全本剤投与群*
安全性評価対象症例数		176 例	328 例
副作用発現症例数		21 例	29 例
副作用発現頻度		11.93%	8.84%
副作用の種類		発現例数 (%)	
心臓障害	心房細動	0	1 (0.30)
眼障害	網膜出血	2 (1.14)	3 (0.91)
	網膜色素上皮裂孔	1 (0.57)	3 (0.91)
	眼痛	1 (0.57)	1 (0.30)
	網膜裂孔	1 (0.57)	1 (0.30)
	高眼圧症	1 (0.57)	1 (0.30)
	緑内障	1 (0.57)	1 (0.30)
	結膜炎	1 (0.57)	1 (0.30)
	網膜剥離	0	1 (0.30)
	視神経乳頭出血	0	1 (0.30)
	眼充血	0	1 (0.30)
一般・全身障害及び投与部位の状態	胸痛	1 (0.57)	1 (0.30)
感染症及び寄生虫症	鼻炎	1 (0.57)	1 (0.30)
臨床検査	眼圧上昇	8 (4.55)	8 (2.44)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.57)	1 (0.30)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.57)	1 (0.30)
神経系障害	脳梗塞	1 (0.57)	3 (0.91)
	くも膜下出血	1 (0.57)	1 (0.30)
	大脳動脈塞栓症	1 (0.57)	1 (0.30)
	塞栓性脳梗塞	0	1 (0.30)
血管障害	高血圧	1 (0.57)	2 (0.61)

*：全期間中に1回以上本剤が投与された被験者の合計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

13.1 本剤では過量投与した症例は報告されていないが、先行バイオ医薬品において過量投与例で一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められている。

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回のみの使用とすること。

(解説)

14.1.1 注射液の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.2 注射液の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.3 注射液の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.1.4 注射液の投与前の一般的な注意事項として記載した。

14.2.1 本剤が硝子体内以外に投与される危険を避けるため、適用上の注意として記載した。

14.2.2 本剤投与時には30ゲージの眼科用針を使用することを明記した。

14.2.3 1シリンジで複数回の投与を行わないことを周知徹底するため設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

注) シヤム注射^{※)} 群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

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

15.1.2 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

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

(解説)

〈効能共通〉

15.1.1 本剤は VEGF 阻害作用を有するため、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。先行バイオ医薬品では、中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国での臨床試験 3 試験の併合解析結果において、先行バイオ医薬品投与群と対照群の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。同じく外国 3 試験の併合結果における脳卒中の発現率は、対象群の 1.1%に対して、先行バイオ医薬品の 0.5mg 投与群で 1.8%と比較的高い数値を示したが、統計学的に有意な差は認められていないことが報告されている。

15.1.2 先行バイオ医薬品では、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先行バイオ医薬品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おらず、一部の試験を除いて、先行バイオ医薬品投与群において、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が報告されている。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性〉

15.1.3 先行バイオ医薬品では、先行バイオ医薬品とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用と、ベルテポルフィン光線力学的療法の単独療法を比較した臨床試験を実施しているが、先行バイオ医薬品単独と先行バイオ医薬品とベルテポルフィン光線力学的療法の併用を比較した試験は実施していない。そのため先行バイオ医薬品単独と比較して、先行バイオ医薬品とベルテポルフィン光線力学的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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 24) 参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験⁹⁾

カニクイザルの硝子体内 (両眼) に本剤を 2 週に 1 回 (0.5mg/eye、雌雄各 n=4) 又は 2 回 (1.0mg/eye、雌雄各 n=3)、又は先行バイオ医薬品を 2 週に 1 回 (0.5mg/eye、雌雄各 n=3)、26 週間間歇投与した試験では、いずれの群においても眼局所及び全身に毒性変化は認められず、本剤及び先行バイオ医薬品の毒性及び動態プロファイルに明確な差異は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄ともに 1.0mg/eye と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験⁹⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において局所刺激性を評価した。眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査において、本剤及び先行バイオ医薬品の局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL 「センジュ」

劇薬、処方箋医薬品^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：作成準備中

その他の患者向け資材：作成準備中

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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

同 効 薬：アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL、アイリーア硝子体内注射用キット 40mg/mL、
ベオビュ硝子体内注射用キット 120mg/mL

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021年9月27日

承認番号：30300AMX00435000

薬価基準収載年月日：2021年11月25日

販売開始年月日：発売準備中

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラニビズマブ BS 硝子体 内注射用キット10mg/mL 「センジュ」	1319407G1029	1319407G1029	1991673010101	629916701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 国内第Ⅲ相試験（同等性試験）（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.7.6.1)
- 2) Potency ELISA（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.2.2)
- 3) 表面プラズモン法（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.2.2)
- 4) VEGF ファミリーに対する結合特異性（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.2.2)
- 5) VEGF で誘導された HUVEC の増殖に対する阻害作用（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.2.2)
- 6) 国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.7.2.2)
- 7) 26週間硝子体内投与時の血清中濃度推移（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.4.3.1)
- 8) 単回硝子体内投与後の硝子体中濃度推移（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.4.4)
- 9) 反復投与毒性試験（承認年月日：2021年9月27日、CTD2.6.6.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売していない（2021年11月時点）

なお、本剤の先行バイオ医薬品であるラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液は、Lucentis（Ranibizumab）として米国及び欧州をはじめ海外で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉 砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

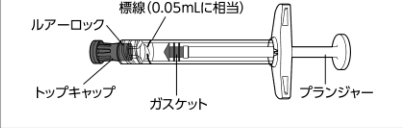
＜ラニビズマブ BS 硝子体内注射用キット 10mg/mL「センジュ」の投与準備の手順＞

ラニビズマブBS硝子体内注射用キット10mg/mL「センジュ」の投与準備の手順


「ラニビズマブBS硝子体内注射用キット10mg/mL「センジュ」」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、汚染している場合、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。

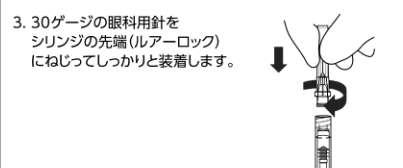
1. シリンジをプリスター包装から取り出します。



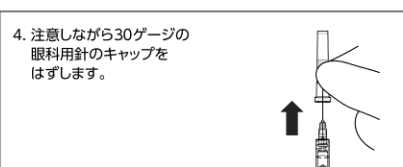
2. シリンジからトップキャップを少しひねりながら取り外します。



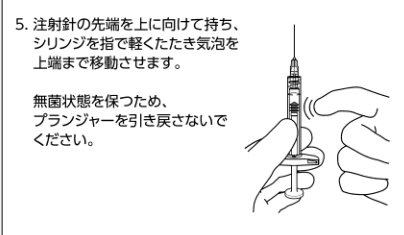
3. 30ゲージの眼科用針をシリンジの先端(ルアーロック)にねじってしっかりと装着します。



4. 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。

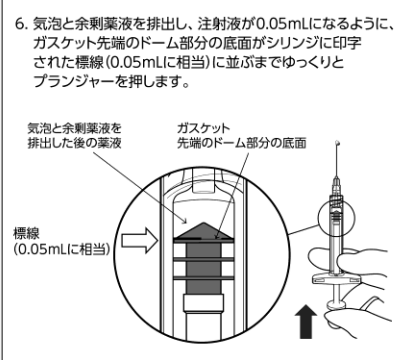


5. 注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させます。



無菌状態を保つため、プランジャーを引き戻さないでください。

6. 気泡と余剰薬液を排出し、注射液が0.05mLになるように、ガスケット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を押します。



気泡と余剰薬液を排出した後の薬液

ガスケット先端のドーム部分の底面

標線(0.05mLに相当)

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。
(汚染を防ぐため)

全量投与禁止

投与量には十分ご注意ください。
投与前にガスケット先端のドーム部分の底面をシリンジに印字された標線(0.05mLに相当)に合わせ、投与量を確認してください。

