ルセンティス硝子体内注射液10mg/mLに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は,
ノバルティスファーマ株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

ノバルティスファーマ株式会社

「起源又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

目　　次

目　　次 2
1　起原又は発見の経緯 3
2　未熟児網膜症について 3
2.1　定義，診断基準及び患者数 3
2.2　未熟児網膜症に対する治療の現状 5
2.3　本剤の治療上の位置付け 6
3　開発の経緯 7
3.1　海外における開発 7
3.2　国内での開発経緯 7
4　特徴及び有用性 8
5　まとめ 9
6　参考文献 11

1 起原又は発見の経緯

ルセンティス®硝子体内注射液 10 mg/mL は，ラニビズマブ（遺伝子組換え）（以下，ラニビズマブ）を有効成分とする硝子体内投与用の注射液である。

ラニビズマブは，米国ジェネンテック社で開発された血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A, VEGF）に対する組換えヒト化マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体 Fab（antigen binding fragment） 断片であり，VEGF 分子中の VEGF 受容体結合ドメインをエピトープとして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。本剤は，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を最初の適応症として開発され，2006 年 6 月に米国で最初に承認された。2018 年 10 月現在，100 以上の国・地域で承認されており，国内では，適応症として，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及び糖尿病黄斑浮腫の承認を取得している。

2 未熟児網膜症について

未熟児網膜症（retinopathy of prematurity, ROP）は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 の病態は，網膜での異常な新生血管の増殖が特徴である。ROP 患者での異常な新生血管の経過は，主に出生後の 2 つの phase からなり，血管内皮増殖因子である vascular endothelial growth factor（VEGF）が ROP の発症及び進展に深く関与する（Chen and Smith 2007，Hellström et al 2013）。出生前の胎児は子宮内で生理的低酸素状態に置かれているため，適度の VEGF が産出され，網膜血管が周辺に向かって誘導される。しかし，出生後は，呼吸管理により動脈血酸素濃度が上昇し，VEGF 等の増殖因子の産出がいったん停止し，網膜血管の成長が止まり，周辺部網膜は無血管野となる。この状態が Phase 1 と呼ばれ，修正在胎（在胎週数+生後週数）20 週から 30 週まで続く。その後，次第に網膜の無血管領域の代謝が高まり，相対的な低酸素状態になり，VEGF のような増殖因子は過剰産出され，その結果，異常な新生血管が増殖し，ROP を発症する。この状態が Phase 2 と呼ばれ，修正在胎 30 週から 44 週まで続く。

2.1 定義，診断基準及び患者数

ROP の病期分類の国際分類では，病期（Stage）及び病変の位置（Zone）等が規定されており，ROP の診断及び経過観察を行う上で重要である（International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005）。病期は Stage 1 から Stage 5 まで 5 段階に分類される（Table 2-1）。病期分類に加え，悪化を示す徴候として，後極部網膜血管の静脈拡張と動脈蛇行が 2 象限以上存在する場合を plus disease と分類している。Stage 2 で plus disease の所見がある場合には，Stage 2 with plus disease 又は Stage 2+と分類される。また，aggressive posterior ROP（AP-ROP）は，

非定型で，非常に進行が速く，予後不良な病型であり，段階的に病期（Stage）が進行する ROP とは区別されている。

Stage 1 及び 2，又は plus disease が無い場合は軽度の ROP で，多くの場合，重大な瘢痕なく自然寛解する。Stage 3～5 及び plus disease を有する ROP 及び AP-ROP は，重度の ROP で，視力予後不良なリスクを有する。Stage 4～5 まで進行すると，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（Chen and Smith 2007，東 2012a）。

Table 2-1 ROP の病期分類及び臨床所見

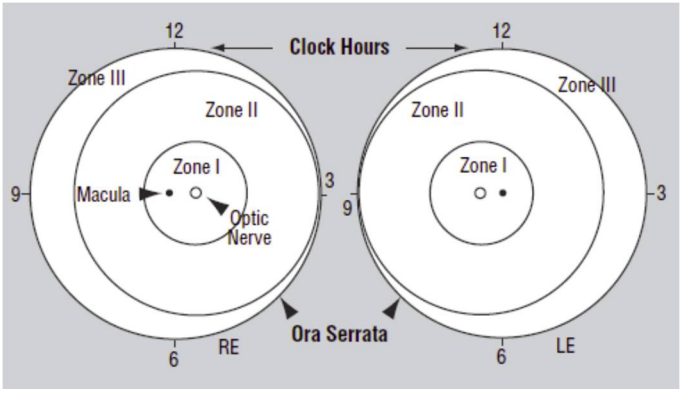
Stage [a)]		臨床所見
1:	境界線	無血管領域と有血管領域を分ける白い境界線が認められる。
2:	隆起	隆起は境界線から出現し，高さと幅を持ち硝子体側に突出したようにみえる。
3:	網膜外線維血管増殖	網膜外線維血管増殖が隆起から硝子体内に立ち上がってくる。
4:	部分的網膜剥離	線維血管増殖内の結合組織は強く収縮して，網膜を牽引し網膜剥離が起こる。
5:	全網膜剥離	線維血管増殖が広範囲に波及し，牽引が強固になると網膜は全剥離となる。

Source：若林 2014

a) Stage は最も進んだ病変によって決定される。

眼底の病変部位は 3 つの Zone に分類される（Figure 2-1）。Zone は，重要な ROP の重症度の分類の指標であり，Zone I や，病変部位が Zone I に近い Zone II の場合は，より重症であり，早急な ROP 治療を必要とする（Mintz-Hittner et al. 2011）。

Figure 2-1 ROP の病変範囲



Source：An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005

Macula：黄斑，Optic Nerve：視神経，Clock Hours：時計の時刻，Ora Serrata：鋸状縁，RE：右眼，LE：左眼

病変の範囲は，時計の時刻（1 時間は 30 度）を用いて表す

Zone I：視神経乳頭を中心として，視神経乳頭と中心窩の距離の 2 倍を半径として描いた円の内側の範囲。

Zone II：視神経乳頭から鼻側鋸状縁間の距離を半径とする円の内側の範囲。Zone I を除く部分

Zone III：Zone II より外の耳側の三日月の範囲

出生時体重が 1500 g 以下の極低出生体重児や在胎週数が 32 週以下の早産児での ROP の発症率は 20%～60%と報告されている（Holmstrom et al 1993，Hoogerwerf et al 2010，Borroni et al 2013，van Sorge et al 2014）。2015 年の調査では，全世界で ROP により 5 歳未満で失明に至った患者数は，約 4.2 万人と報告された（GBD Collaborative Network 2016）。なお，医療環境が十分整っておらず，周産期医療の水準が十分でない発展途上の地域では，先進国や地域に比べ，重症な ROP の発症率が高く，ROP による失明率も高い（Gilbert 2008，Quinn et al 2010）。

国内の ROP 患者数は年間約 5000 名と報告されており（未熟児網膜症研究班(2009)），また，政府統計の患者調査によると ROP 患者数は 1996 年～2014 年まで年間 1000～2000 名で推移している（政府統計の総合窓口・患者調査）。全体で，出生時体重が 1500 g 以下の極低出生体重児を対象とした ROP の発症率や失明に至った患者数の報告はない。ただし，ROP の発症リスクが高い出生時体重が 1000 g 未満の超低出生体重児の ROP の発症率は，51.3%～95.5%と報告されている（佐藤 2014）。近年，周産期医療の進歩により，在胎週数が短い超早産児や出生時体重が非常に少ない超低出生体重児の生存率が高くなっている。そのため，重症な ROP の発症率も高くなっており，視覚特別支援学校児童生徒で視覚障害を持つ児の原因疾患に占める ROP の割合は，1980 年代には約 10%であったか，その後 1990 年代から 2000 年前半には約 18%まで上昇し，その後は同程度で維持しており（東 2018），ROP は小児失明原因の第 1 位と報告されている（東 2012b）。

2.2 未熟児網膜症に対する治療の現状

ROP に対する現在の第一選択治療は，世界的にレーザー光凝固療法である。レーザー光凝固療法の治療目的は，網膜周辺部の無血管領域をレーザーによって凝固させ，網膜の低酸素状態を軽減し，網膜からの VEGF の過剰産出を抑制することである（Smith 2008）。

ROP の重症度の Stage 別では，Stage 1～3 の ROP は，レーザー光凝固療法の適応となる。Stage 4 以上の重症な ROP は，網膜剥離に進行しているため，外科的手術（硝子体手術や強膜バックリング手術）の適応となる（東 2012a）。ROP の重症度の Zone 別では，Zone I 及び Zone II の場合，レーザー光凝固療法の適応となる（Mintz-Hittner et al. 2011）。Zone III の場合は，より外まで網膜血管伸長が認められているため，自然治癒が期待でき，レーザー光凝固療法の治療適応外である。また，AP-ROP は，急激に病態が進行するため，Stage 及び Zone にかかわらず，兆候が認められ次第，レーザー光凝固療法を開始する。

海外では，ROP の治療ガイドライン（Royal College of Paediatrics and Child Health 2008, Fierson et al. 2013）があるが，国内にはない。実臨床では，国内も海外の治療ガイドラインに基づき治療されており，ROP の治療対象及び治療内容に国内外で大きな差異はない（東 2012a）。

一方，ROP の発症に VEGF が関与していることから，VEGF 阻害剤（主にラニビズマブ及びベバシズマブ）の硝子体内注射による良好な試験成績が国内外で報告されている（Sonmez et al.

2008, Mintz-Hittner et al. 2011, Stahl et al. 2018, 林 2015）。レーザー光凝固療法と VEGF 阻害剤ベバシズマブのランダム化比較対照試験である BEAT-ROP 試験では，ROP 再発率（主要評価項目）は，ベバシズマブ群で 4%，レーザー群で 22%であり，ベバシズマブ群で有意に低かった（Mintz-Hittner et al. 2011）。

しかし，これまでに国内外とも ROP の治療薬として承認された VEGF 阻害剤はない。

多くの公表論文では，各眼に対し成人に投与する硝子体内注射の投与量の約半量が使用されているが，さらに低い用量でも有効性が報告されている（Harder et al. 2011, Harder et al. 2014, Kim et al. 2014, Wallace et al. 2017, Hillier et al. 2018）。ただし，ROP 治療に対する VEGF 阻害剤の硝子体内注射は，未承認であるため，用法及び用量は十分に検討されていない。また，VEGF は新生児の発育に重要な役割を担っていることから，VEGF 阻害剤投与による全身への影響が懸念されるが，眼球発育や全身を含めた脳や臓器の発育に及ぼす影響は，十分に明らかになっていない。

2.3 本剤の治療上の位置付け

レーザー光凝固療法は，世界的に ROP の第一選択治療であるが，治療効果，網膜への影響，治療後の視力予後不良，及び患者への身体的な負担等の問題点がある。レーザー光凝固療法による治療は，治療効果の発現までに実施後 1 週間以上要する（清田 2015）。そのため，効果の発現までの ROP の活動性を抑えられず，病期は進行する。レーザー光凝固療法による治療を行っても，治療効果不十分により視力予後不良となる場合もある。レーザー光凝固療法を実施後，修正年齢 9 ヵ月時で不良な視力転帰が報告された患者の割合は 14.3%，網膜剥離等の不良な形態学的転帰が報告された患者の割合は 9%と少なくない（Good 2004）。特に Zone I は最も血管の成長が悪く，治療が困難であり，レーザー光凝固療法で治療後の再発率は高い（Mintz-Hittner et al. 2011）。

VEGF 阻害剤の硝子体内注射は，レーザー光凝固療法に比べて，簡便な治療法で，治療に要する時間が短く，治療効果の発現が早く，治療効果が高く，治療上のメリットが多いと報告されている（清田 2015）。ラニビズマブは，VEGF に対する組換えヒト化マウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の Fab 断片であり，眼科治療専用に開発された VEGF 阻害剤である。ラニビズマブは，VEGF 分子中の VEGF 受容体結合部位ドメインをエピトープとして特異的かつ高親和性に結合することにより，VEGF で誘導される血管内皮細胞の増殖及び血管透過性の亢進を選択的かつ強力に阻害する。ROP の発症には VEGF が関与しており，Stage1～3 の ROP 治療は，過剰に産出される VEGF を抑えることであることから，本剤は ROP 治療上，第 1 選択治療に位置づけられると考える。

3 開発の経緯

ラニビズマブの品質及び非臨床試験成績については，これまでの承認申請時に提出済みである。本項では，今回の効能追加申請に際して提出する臨床試験成績に関わる開発の経緯を記す（Table 3-1）。

Table 3-1 効能追加申請を目的とした開発の経緯図

	[redacted]
国際共同第 III 相試験：H2301 試験	
国際共同第 III 相試験：H2301E1 試験（継続試験）	

[redacted]

3.1 海外における開発

EU では，ROP 患者を対象としたラニビズマブの有効性及び安全性を検証する第 III 相国際共同試験（H2301 試験）及びその継続試験である H2301E1 試験の実施にあたり，European Medicines Agency (EMA)の Paediatric Committee（PDCO）and Human Medicines Development and Evaluation と[redacted]について相談を実施し，[redacted]及び当該試験を 20[redacted]年[redacted]月までに[redacted]を合意した。EU では，2018 年 10 月に ROP の適応追加を申請した。

[redacted]

3.2 国内での開発経緯

ROP を目標効能・効果とする日本での開発は，国際共同試験である H2301 試験及び H2301E1 試験に日本も参画する計画とした。

[redacted]試験の[redacted]及び[redacted]は，医薬品医療機器総合機構と「[redacted]相談」で協議した（[redacted]相談記録 20[redacted]）。

H2301 試験は，両眼に ROP を有し，各眼に網膜所見を有する患者を対象とした多施設共同，ランダム化，非遮蔽，並行群間比較，優越性検証試験であり，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被験者の割合を有効性の主要評価変数として，ラニビズマブ 0.2 mg 硝子体内注射のレーザー光凝固療法に対する優越性の検証を目的とした。

H2301E1 試験は，H2301 試験の継続試験であり，多施設共同，非遮蔽，並行群間比較試験であり，H2301 試験を完了した ROP 患者を対象に，ラニビズマブ硝子体内注射後の長期の有効性及び安全性をレーザー光凝固療法と比較評価することを目的とした。

ラニビズマブの投与（ラニビズマブを既に注射した眼と同じ眼への再投与，又 H2301 試験で実施したレーザー光凝固療法からラニビズマブ療法に切替え）は，H2301 試験の Day 1 から Week 40 の来院時点まで，適格な眼に対して実施可能とした。被験者が 5 歳になるまでの残りの期間は観察期とした。被験者の視機能，身体的成長，及び認知機能の状態を十分に評価するため，被験者が 5 歳になるまでフォローアップすることとした。本試験は，承認申請時点で実施中であるが，H2301 試験の治療開始後 40 週の評価を完了した被験者を対象とした中間解析結果を評価資料とした。

Table 3-2 申請データパッケージ

試験番号	国内/外国	試験の目的	治験薬/投与量/投与経路	投与期間/観察期間	資料区分
H2301	国際共同	ROP 患者を対象としてラニビズマブの有効性及び安全性を評価するランダム化，非遮蔽，多施設共同，レーザー光凝固療法対照比較試験	ラニビズマブ/0.1 mg/両眼 ラニビズマブ/0.2 mg/両眼 レーザー光凝固療法/両眼	投与期間：1 日 観察期間：24 週間	評価
H2301E1	国際共同	ラニビズマブ投与後の長期安全性及び有効性をレーザー光凝固療法群と比較評価する継続試験	— （試験開始 16 週後まで，ラニビズマブ 0.1 mg 又はラニビズマブ 0.2 mg を投与可能）	投与期間：- 観察期間：4.5 年間（5 歳まで）	評価

また，国内で ROP 患者数は，希少疾病用医薬品等の指定要件の 5 万名未満よりも少ないこと，第一選択治療であるレーザー光凝固療法ではアンメットメディカルニーズが存在し，ROP 治療の新しい選択肢となるラニビズマブの医療上の必要性が高いことから，2019 年 3 月に ROP の適応で希少疾病用医薬品に指定された。

4 特徴及び有用性

治療成功率が高い

治療開始 24 週後の治療成功率は，レーザー群（66.2%）に比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（80.0%）が高く，レーザー群に対するラニビズマブ 0.2 mg 群の治療効果のオッズ比は 2.19（95%信頼区間，0.9932，4.8235）であり，レーザー群と比較してラニビズマブ 0.2 mg 群の治療成功が約 2 倍高いことが示された。

効果不十分等により，治療スイッチした被験者の割合は，レーザー群（24.3%）に比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（14.9%）で低かったことからも，ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射で，より高い治療効果が支持された。

短期的な有効性：ROP の活動性を早期に抑制する

ROP は，短期間に病期が急速に進行する場合があるため，より早期に ROP の活動性を抑え，病期の進行を抑えることが重要である。ROP の活動性を抑えるまでの期間を Kaplan-Meier 法で推定した plus disease が消失するまでの期間により評価した。25%の被験者で plus disease が消失するまでの期間は，レーザー群（9 日）に比べて，ラニビズマブ 0.2 mg 群（3 日）で速かった。なお，75%の被験者で plus disease が消失するまでの期間は，レーザー群（22.5 日）に比べて，ラニビズマブ 0.2 mg 群（8 日）で短かった。ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射の治療効果は，レーザー光凝固療法より早期にみられることが示された。

中長期的な有効性：長期的な視力予後の期待

治療開始 24 週後の評価来院以前に不良な形態学的転帰が認められた被験者の割合は，レーザー群（10.1%）と比べて，ラニビズマブ 0.2 mg 群（1.4%）で低かった。この結果から，レーザー光凝固療法と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射により網膜剥離等の不良な形態学的転帰の発現が抑制でき，長期的な視力予後が期待できると考えられた。

患者の身体的負担の軽減

ROP の患者は，早産児や低体重出生児であるため，身体的負担を最小限とすることが重要であるが，レーザー光凝固療法は，患者の身体的負担が大きい治療である。そのため，身体的負担の軽減は，ROP 治療のアンメットメディカルニーズの一つである。身体的負担が大きくなる要因の一つは治療時間であり，ラニビズマブを含む VEGF 阻害剤は，硝子体内注射により有効性を発揮するため，レーザー光凝固療法と比べ，短時間で実施可能と報告されている。さらに治療時に投与する全身麻酔又は鎮痛・鎮静剤の曝露量も少なくなり，患者の身体的負担の軽減が期待できる。

網膜眼底を透見できない患者や，全身状態が不良で全身麻酔や気管挿管が困難な患者は，レーザー光凝固療法が実施困難である。実臨床では，ROP 治療が必要であるが，このようなレーザー光凝固療法が実施困難な患者に対し，VEGF 阻害剤の硝子体内注射は実施されており（清田 2015），ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射の治療が提供可能と考えられる。

5 まとめ

第 III 相国際共同試験として実施した H2301 試験の結果及び継続試験である H2301E1 試験の中間解析結果から ROP を有する患者において本剤の有効性及び安全性が確認された。また，その

後の視機能の発達や視力予後等において有効であることが期待できると判断し，下記の内容で承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【効能又は効果（案）】

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

【用法及び用量（案）】

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（0.05 mL）を 1 ヵ月ごとに連続 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 0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1 ヵ月以上あけること。

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回，0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。

〈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。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，糖尿病黄斑浮腫の場合

⑴ 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。

⑵ 投与開始後，視力が安定するまでは 1 ヵ月ごとに投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

⑴ 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。

⑵ 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。

未熟児網膜症の場合

⑴ 本剤による治療を開始するに際し，患者の状態や病態等を考慮し，本剤投与の要否を判断すること。

⑵ 疾患の活動性を示唆する所見が認められ，追加の投与が必要な場合，投与間隔は 1 ヵ月以上あけること。

効能共通（未熟児網膜症を除く）

⑴ 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。

⑵ 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。

⑶ 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。

（下線部：追記箇所）

6 参考文献

Chen J, Smith LEH (2007) Retinopathy of prematurity. Angiogenesis; 10:133-40.

Hellström A, Smith LEH, Dammann O (2013) Retinopathy of prematurity. Lancet; 382:1445-57.

International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol; 123(7):991-9.

東範行 (2012a) 未熟児網膜症. 日本眼科學會雜誌; 116(7):683-702.

若林美宏 (2014) 診断と検査. 眼科; 56(6):683-90.

Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med; 364(7):603-15.

Holmstrom G, el Azazi M, Jacobson L, et al (1993) A population-based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. Br J Ophthalmol; 77:417-23.

Hoogerwerf A, Schaliij-Delfos NE, van Schooneveld MJ, et al (2010) Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. Neonatology; 98(2):137-42.

Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, et al (2013) Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. Ital J Pediatr; 39:43.

van Sorge AJ, Termote JUM, Kerkhoff FT, et al (2014) Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. J Pediatrics; 164(3):494-8.

Global Burden of Disease Collaborative Network (2016) Global Burden of Disease Study 2016. Institute for Health Metrics and Evaluation. Available at: https://client.healthdata.org/gbd-search?params=gbd-api-2016-permalink/a9f0d97b5bfe7c00fdcef539b1c5776e, Accessed 22-Aug-2018.

Gilbert C (2008) Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev; 84(2):77-82.

Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, et al (2010) Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chin Med J; 123(20):2929-37.

未熟児網膜症研究班(2009) 未熟児網膜症(Internet) Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan_pdf/21161.pdf>（Accessed 16 Nov 2018）

政府統計の総合窓口・患者調査 (Internet) Available from:<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450022&tstat=000001031167&survey=%E6%82%A3%E8%80%85%E8%AA%BF%E6%9F%BB&second2=1> (Accessed 17 Dec 2018)

政府統計の総合窓口・人口動態調査(2005 年，2011 年及び 2014 年) (Internet) Available from:<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/database?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20160&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053064&statdisp_id=0003216997&result_back=1&result_page=1&second2=1> (Accessed 17 Dec 2018)

佐藤英津子 (2014) 病態と疫学. 眼科; 56(6):673-81.

東範行（編） (2018) 未熟児網膜症；東京：三輪書店. (available upon request)

東範行 (2012b) 未熟児網膜症の新規手術法開発後の治療プロトコールの標準化（平成 23 年度 総括・分担研究報告書）厚生労働科学研究費補助金. 障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）:1-10.

Smith LE (2008) Through The Eyes of a Child: Understanding Retinopathy through ROP. The Friedenwald Lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci; 49(12):5177-82.

Royal College of Paediatics and Child Heath (2008) UK Retinopathy of Prematurity Guideline: A report of the Joint Working Party of the Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine (2008).

Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists (2013) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics; 131(1):189-95.

Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, et al (2008) Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. Ophthalmology; 115(6):1065-70.

Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al (2018) Comparing alternative ranibizumab dosages for safety and efficacy in retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 172(3):278-86.

林英之 (2015) 急性期未熟児網膜症に対する抗血管内皮細胞増殖因子療法の臨床的検討. 科学研究費助成事業，研究成果報告書（課題番号：23591608）

Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al (2011) Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. J Ocul Pharmacol Ther; 27(6):623-7.

Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al (2014) Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Opthalmol; 92:577-81.

Kim J, Kim SJ, Chang YS, et al (2014) Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. Retina; 34(1):77-82.

Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al (2017) Assessment of lower doses of intravitreous bevacizumab for retinopathy of prematurity: a phase 1 dosing study. JAMA Ophthalmol; 135(6):654-6.

Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE (2018) Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. Br J Ophthalmol; 102:260-4.

清田眞理子 (2015) 未熟児網膜症. 未熟児網膜症の治療のその位置づけ 抗 VEGF 療法. 周産期医学; 45(2):186-90

Good WV (2004) Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc; 102:233-48.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
表 一 覧 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

表 一 覧

Table 1-1　主要国での承認状況 3
Table 2-1　CCDS の概略 3

1 外国における使用状況等

本剤は，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を最初の適応症として開発され，2006年6月に米国で最初に承認された。2019年1月現在，100以上の国・地域で承認されており，国内では，適応症として，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及び糖尿病黄斑浮腫の承認を取得している。

未熟児網膜症の適応症は，2018年10月にEUにて承認申請をされたが，2019年1月現在，承認されている国はない。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	承認年月日	効能・効果
米国	2006年6月30日	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症（AMD）
	2010年6月22日	網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫
	2012年8月10日	糖尿病黄斑浮腫（DME）
	2017年1月5日	病的近視（PM）に伴う脈絡膜新生血管（CNV）
	2017年4月15日	糖尿病性網膜症（DR）
EU	2007年1月22日	新生血管を伴う（滲出型）加齢黄斑変性症（AMD）
	2011年1月6日	糖尿病黄斑浮腫（DME）に伴う視力障害
	2011年5月27日	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
	2013年7月4日	病的近視（PM）に伴う脈絡膜新生血管（CNV）による視力障害

2 外国の添付文書等の概要

スイス・ノバルティス ファーマ社の企業中核データシート（CDS，20[redacted]年[redacted]月改訂）の概略をTable 2-1に示す。

Table 2-1 CCDSの概略

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
剤型・含量	[redacted]
効能・効果	[redacted]

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
	[redacted]
用法・用量	[redacted]

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
	[redacted]
使用上の注意	[redacted]

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
	[redacted]

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
	[redacted]

販売名	LUCENTIS® 10 mg/mL solution for injection
	[redacted]
改訂年月日	201[redacted]年[redacted]月[redacted]日

NOVARTIS

Regulatory Affairs

LUCENTIS® (ranibizumab)
10 mg/mL Solution for injection
10 mg/mL Solution for injection in pre-filled syringe

Core Data Sheet (CDS)

Version [redacted]

NOTICE

The Novartis Core Data Sheet (CDS) displays the company's current position on important characteristics of the product, including the Core Safety Information according to ICH E2C.

The Novartis CDS contains all relevant information relating to indications, dosage regimen, pharmacology and Core Safety Information which Novartis requires to be listed for the product in all countries where the product is registered.

Effective date:	[redacted]
Safety Label Change (SLC) Tracking number:	Not applicable
Document status:	Final

Property of Novartis
Confidential
May not be used, divulged, published or otherwise disclosed
without the consent of Novartis

2-39頁 削除

1.7 同種同効品一覧表

目　　次

目　　次 2
1　ラニビズマブ（遺伝子組換え）/アフリベルセプト（遺伝子組換え） 3

1 ラニビズマブ（遺伝子組換え）/アフリベルセプト（遺伝子組換え）

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
販売名	ルセンティス硝子体内注射液 10mg/mL	アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2009 年 1 月 21 日	2012 年 9 月 28 日
再評価年月日 再審査年月日	-	-
規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品
有効成分に関する理化学的知見	一般名：ラニビズマブ（遺伝子組換え） Ranibizumab（Genetical Recombination） 分子式：$C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$ 分子量：約48,000 本 質：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断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質	一般名：アフリベルセプト（遺伝子組換え） Aflibercept（Genetical Recombination） 分子式：$C_{4330}H_{6812}N_{1168}O_{1306}S_{32}$ （蛋白質部分，２量体） 分子量：約115,000 本 質：ヒトVEGF受容体１の第２ Igドメイン，ヒトVEGF受容体２の第３ Igドメイン，及びヒトIgG1のFcドメインからなる432アミノ酸残基のサブユニット２分子から構成される遺伝子組換え融合糖蛋白質
剤型・含量	1 バイアル（0.23mL）中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3mg	1 バイアル（0.278mL）中，アフリベルセプト（遺伝子組換え）11.12mg
用法・用量	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 ヵ月毎に連続 3 ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上の間隔をあけること。 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫 ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回あたり 0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1 ヵ月以上あけること。	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 2mg（0.05mL）を 1 ヵ月ごとに 1 回、連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、2 ヵ月ごとに 1 回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上あけること。 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 アフリベルセプト（遺伝子組換え）として 1 回あたり 2mg（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。

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	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。 ＜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。 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。 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。 未熟児網膜症の場合 (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）	糖尿病黄斑浮腫 アフリベルセプト（遺伝子組換え）として2mg（0.05mL）を1 ヵ月ごとに1回、連続5回硝子体内投与する。その後は、通常、2 ヵ月ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヵ月以上あけること。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ ［網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫］ (1) 視力等の測定は1 ヵ月に1回を目安に行い、その結果及び患者の状態を継続的に観察し、本剤投与の要否について慎重に判断すること。 (2) 投与開始後、視力が安定するまでは、1 ヵ月に1回投与することが望ましい。 ［病的近視における脈絡膜新生血管］ (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（視力、形態学的所見等）が認められた場合には投与することが望ましい。 ［全効能共通］ (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) 定期的に視力等に基づき有効性を評価し、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) 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。

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	(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） 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。	
効能・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	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 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
使用上の注意	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 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。〕 １．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	■禁忌(次の患者には投与しないこと) (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[炎症が悪化するおそれがある.] (4)妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照] 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	(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。〕（「2. 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。〕（「3. 副作用⑴重大な副作用」、「9. その他の注意」の項参照） 2．重要な基本的注意 (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。（「3. 副作用」の項参照） (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。（「3. 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。（「8. 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。（「8. 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。	(1) 緑内障，高眼圧症の患者［一過性に眼圧が上昇することがある．］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (2) 脳卒中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」及び「その他の注意」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (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． (3) 本剤の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，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．（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，硝子体内注射には絶対に使用しないこと．（「適用上の注意」の項参照） 4) 過量投与を防ぐため，投与量が 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) 患者に対し，眼内炎を示唆する症状（眼痛，充血，羞明，霧視等）があらわれた場合には直ちに連絡するように指導すること． (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ので，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) 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中心静脈閉塞症患者への投与は，避けることが望ましい．

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	(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。 3．副作用 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	3. 副作用[注1)] 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕において，本剤に割り付けられた 1,824 例（8 週ごと 2mg 投与：610 例，4 週ごと 2mg 投与：613 例，4 週ごと 0.5mg 投与：601 例）中 896 例（49.1%）に副作用が認められた．主な 副作用は，結膜出血 480 例（26.3%），眼痛 158 例（8.7%），眼圧上昇 89 例（4.9%）であった． うち本剤に割り付けられた日本人症例 76 例（8 週ごと 2mg 投与：25 例，4 週ごと 2mg 投与：26 例，4 週ごと 0.5mg 投与：25 例）中 31 例（40.8%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 16 例（21.1%），眼痛 4 例（5.3%），点状角膜炎 4 例（5.3%）であった． （承認時） 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験（76 週間）において，本剤 2mg を投与された 146 例（本剤群 104 例，対照群 42 例）中 53 例（36.3%）に副作用が認められた． 主な副作用は，結膜出血 20 例（13.7%），眼圧上昇 15 例（10.3%），眼痛 14 例（9.6%），眼刺激 8 例（5.5%）であった． うち本剤を投与された日本人症例 16 例（本剤群 13 例，対照群 3 例）中 1 例に副作用（結膜出血：6.3%）が認められた． 海外で実施された第Ⅲ相試験（100 週間）において，本剤 2mg を投与された 171 例（本剤群 114 例，対照群 57 例）中 64 例（37.4%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 29 例（17.0%），眼痛 17 例（9.9%）であった． （効能追加承認時） 網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫 日本人を含む国際共同試験で実施された第Ⅲ相試験（52 週間）において，本剤 2mg を投与された 158 例（本剤群 91 例，対照群 67 例）中 43 例（27.2%）に副作用が認められた． 主な副作用は，結膜出血 26 例（16.5%）であった． うち本剤を投与された日本人症例 18 例（本剤群 11 例，対照群 7 例）中 3 例（16.7%）に副作用〔眼圧上昇，眼痛，尿中血陽性，尿中ブドウ糖陽性，蛋白尿：各 1 例（5.6%）〕が認められた． （効能追加承認時）

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	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。 （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。 （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。 （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%）	病的近視における脈絡膜新生血管 国内外で実施された第Ⅲ相試験 1 試験（48 週間）において，本剤 2mg を投与された 116 例（本剤群 91 例，対照群 25 例）中 25 例（21.6%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 10 例（8.6%），点状角膜炎 7 例（6.0%），眼痛 6 例（5.2%）であった． うち本剤を投与された日本人症例 85 例（本剤群 67 例，対照群 18 例）中 18 例（21.2%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 10 例（11.8%），点状角膜炎 7 例（8.2%）であった． （効能追加承認時） 糖尿病黄斑浮腫 国内外で実施された第Ⅲ相試験〔3 試験の併合解析（1 年間）〕において，本剤 2mg を投与された 730 例（本剤群 650 例，対照群 80 例）中 276 例（37.8%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 178 例（24.4%），眼痛 51 例（7.0%），硝子体浮遊物 33 例（4.5%）であった．うち本剤を投与された日本人症例 128 例（本剤群 123 例，対照群 5 例）中 35 例（27.3%）に副作用が認められた．主な副作用は，結膜出血 23 例（18.0%）であった． （効能追加承認時） (1) 重大な副作用 1）眼障害：眼内炎（0.2%），眼圧上昇（4.4%），硝子体剝離（1.3%），外傷性白内障（0.7%），網膜出血（0.6%），網膜色素上皮裂孔（0.4%），硝子体出血（0.4%），網膜剝離（0.06%），網膜裂孔（0.1%），網膜色素上皮剝離（0.03%）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（0.3%）：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） (2) その他の副作用 <table><tr><td colspan="2"></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>眼</td><td>前眼部</td><td>結膜出血（23.6%）</td><td>眼充血，点状角膜炎</td><td>白内障，角膜擦過傷，角膜浮腫，角膜びらん，角膜上皮欠</td></tr></table>

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）

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。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

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。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

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。（「9. その他の注意」の項参照）

(2) 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
炎症	－	－	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹	－

				損，角膜障害，角膜炎，前房内細胞，前房のフレア，結膜充 血，結膜刺激，結膜浮 腫，結膜炎，アレルギー性結膜炎，後嚢部混濁，虹彩毛様体炎，ブドウ膜炎，前房蓄膿，虹彩炎
後眼部		硝子体浮遊物	硝子体細胞，硝子体混濁，黄斑線維症，黄斑浮腫，黄斑円孔，黄斑部瘢痕，網膜変性，網膜浮腫，網膜下線維症，網膜色素脱失，網膜色素上皮症，網膜分離症，硝子体炎
注射部位		注射部位疼痛，注射部位出血	注射部位刺激感，注射部位紅斑，注射部位不快感，注射部位乾燥，注射部位炎症，注射部位浮腫，注射部位腫脹，注射部位血腫
その他	眼痛	眼の異物感，眼刺激，流涙増加，霧視	眼脂，眼乾燥，眼掻痒症，眼の異常感，眼瞼浮腫，眼瞼縁痂皮，眼瞼痛，眼瞼炎，眼窩周囲血腫，眼部腫脹，高眼圧症，羞明，視力障害，変視症，光視症，処置による疼

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）

眼障害				彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	
	視力・視覚障害	―	―	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明
	眼瞼	―	―	―	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結膜	―	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎
	注射部	―	―	―	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網膜	網膜変性	―	―	網膜障害
	硝子体	―	―	硝子体浮遊物	硝子体障害
	角膜	角膜沈着物	―	点状角膜炎	角膜窓過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫
	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	眼脂、眼乾燥、白内障、嚢下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後嚢部混濁
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

4．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

			痛，視力低下，眼部不快感
皮膚			掻痒症，紅斑
循環器			高血圧，収縮期血圧上昇
精神神経系			会話障害，頭痛
消化器			悪心
泌尿器			蛋白尿，尿中蛋白/クレアチニン比増加
その他			不快感，鼻出血，薬物過敏症，針恐怖

注1） 投与手技に起因する有害事象を含む．また，各事象の発現頻度は，特に記載のない限り，滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕（日本人症例を含む），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第Ⅲ相試験〔2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析〕（日本人症例を含む），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第Ⅲ相試験〔 1 試験（52 週間）〕（日本人症例を含む），病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象とした第Ⅲ相試験〔1 試験（48 週間）〕（日本人症例を含む）及び糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験〔3 試験の併合解析（1 年間）〕（日本人症例を含む）を合算した．

4.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意すること．
5.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女性には投与しないこと．妊娠可能な女性には，本剤投与中（最終投与後 3 ヵ月以上），適切な避妊法を用いるよう指導すること． なお，本剤投与中止後の適切な避妊期間は明らかでない注 2）（「薬物動態」の項参照）．［ウサギの胚・胎児毒性試験（3～60mg/kg を器官形成期に静脈内投与）において， 母動物の体重減少，流産，着床後胚死亡及び胎児奇形（外表，内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている．別のウサギ胚・胎児毒性試験（0.1～1mg/kg を妊娠 1 日～器官形成期に皮下投与）におい

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	５．妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ⑴ 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。〕 ⑵ 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。〕 ６．小児等への投与 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）。 ７．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。 ８．適用上の注意 ⑴ 投与経路 本剤は硝子体内にのみ投与すること。 ⑵ 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。	て，胎児奇形（外表，内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている．妊娠ウサギにおいて，本剤の胎盤通過性が認められた．］ (2) 授乳中の女性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．］ 注 2）ウサギの胚・胎児毒性試験で，胎児奇形がみられた最低用量における最高血漿中濃度は 259ng/mL であり，安全域は明確になっていない． 6.小児等への投与 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．］ 7.過量投与 臨床試験において，一過性の眼圧上昇が報告されている．投与容量の増加に伴い眼圧が上昇することがあるので，眼圧を測定し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． 8.適用上の注意 (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．未開封で室温に放置した時間が 24 時間を超えない限り，再度冷蔵保存することができるが，必要最小限に留めること． 2） 目視による確認を行い，注射液に微粒子，混濁又は変色が認められる場合，容器に破損が認められる場合等，異常が認められる場合には使用しないこと． (3) 投与時 30 ゲージの眼科用針を使用すること． (4) 使用方法 ＜省略＞ 9.その他の注意 (1) 本剤投与により，全身の VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（心筋梗塞，脳卒中，血管死等）が発現する可能性がある．滲出型加齢黄斑変性患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験の併合解析（2 年間）〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は，本剤投与群全体で 3.3%（1,824 例中 60 例）であった．網膜中心

一般的名称	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	アフリベルセプト（遺伝子組換え）
	⑶ 投与時 30 ゲージの眼科用針を使用すること。 ⑴ 使用方法 ＜省略＞ 9．その他の注意 ⑴ 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 3)] 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 3)] 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。 注 3）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 ※）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。 ⑵ 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。 ⑶ 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。 ⑷ 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。	静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔2 試験（76 週間と 100 週間）の併合解析〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は，本剤投与群全体で 0.6%（317 例中 2 例）であった．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に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔1 試験（52 週間）〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は，本剤投与群全体で 0.6%（158 例中 1 例）であった．病的近視における脈絡膜新生血管患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔1 試験（48 週間）〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は，本剤投与群全体で 0.9%（116 例中 1 例）であった．糖尿病黄斑浮腫を有する患者を対象に国内外で実施された第Ⅲ相試験〔3 試験（1 年間）の併合解析〕における動脈血栓塞栓関連事象の発現率は，本剤投与群全体で 2.9%（730 例中 21 例）であった． (2) 本剤投与により，抗アフリベルセプト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) サルに 4 週間間隔で 8 ヵ月間硝子体内反復投与後の病理組織学的検査において，2 及び 4mg/眼投与群の鼻粘膜（鼻甲介呼吸上皮）に軽度なびらん又は潰瘍を示す動物が観察されたが，休薬により回復する可逆性変化であった．0.5mg/眼投与群に当該所見は認められず，当該用量（無毒性量）における血漿中遊離型アフリベルセプトの曝露量は，臨床で 2mg を硝子体内反復投与したときの定常状態における Cmax 及び AUC のそれぞれ 42 倍及び 56 倍に相当した．
添付文書の作成年月	2019 年 11 月改訂	2016 年 5 月改訂
備 考	本申請に係る追加箇所を下線で示した。	

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

（＊＊2019年11月改訂（第11版）
＊2019年４月改訂）

日本標準商品分類番号	871319

貯法：
遮光し、凍結を避け、２～８℃に保存すること

使用期限：
包装に表示の使用期限内に使用すること

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）

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）

	承認番号	22600AMX00565000
	薬価収載	2014年11月
	販売開始	2009年３月
	国際誕生	2006年６月
**	効能追加	2019年11月

ルセンティス®硝子体内注射液10mg/mL

LUCENTIS® solution for intravitreal injection 10mg/mL

ラニビズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

NOVARTIS

注1）VEGF：vascular endothelial growth factor（血管内皮増殖因子）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕

**【組成・性状】

品　　名	ルセンティス硝子体内注射液10mg/mL	
成分・含量[注2)]	１バイアル（0.23mL）中の含有量　：ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3mg	
	１回の投与量である0.05mL又は0.02mL中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5mg又は0.2mg	
添　加　物（１バイアル中）	トレハロース水和物	23.0mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.382mg
	L-ヒスチジン	0.074mg
	ポリソルベート20	0.023mg
性　　状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液	
pH	5.2～5.8	
浸　透　圧	265～335mOsm/kg	

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

**【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

**【用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を１ヵ月毎に連続３ヵ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、１ヵ月以上の間隔をあけること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫
ラニビズマブ（遺伝子組換え）として１回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、１ヵ月以上あけること。

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

〈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。

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。

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。

未熟児網膜症の場合
(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）

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。

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。〕（「２．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。〕（「３．副作用(1)重大な副作用」、「９．その他の注意」の項参照）

®登録商標

2．重要な基本的注意

⑴ 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。

⑵ 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。（「3．副作用」の項参照）

⑶ 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。（「3．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。（「8．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。（「8．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。

⑷ 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。

⑸ 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。

⑹ 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。

⑺ 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。

**3．副作用

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。（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。

（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。

（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。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

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。

（効能又は効果の一変承認時までの集計）

**⑴ 重大な副作用

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。（「9．その他の注意」の項参照）

**⑵ 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

		頻度不明	5％以上	1％～5％未満	1％未満
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	視力低下、光視症、羞明
	眼瞼	－	－	－	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結膜	－	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎
	注射部	－	－	－	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網膜	網膜変性	－	－	網膜障害
	硝子体	－	－	硝子体浮遊物	硝子体障害
	角膜	角膜沈着物	－	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫
	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	眼脂、眼乾燥、白内障、嚢下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後嚢部混濁
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

4．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5．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。〕

(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。〕

＊＊6．小児等への投与

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）。

7．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。

8．適用上の注意

(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) 投与時

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。

②バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図１）

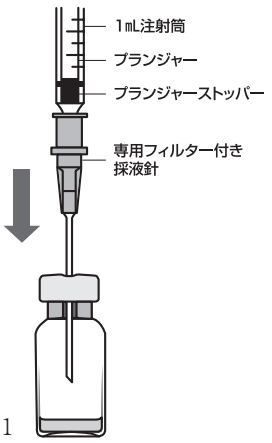
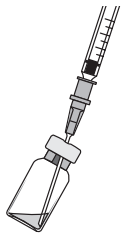
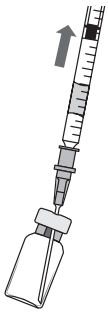


図１

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

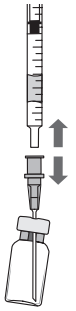

図２

④採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図３）


図３

⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。（図４）

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


図４

⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図５）

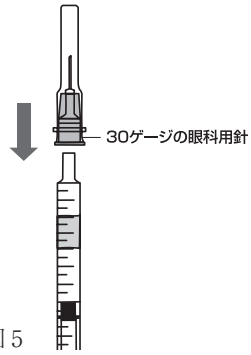


図５

⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図６）



図６

⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が**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）

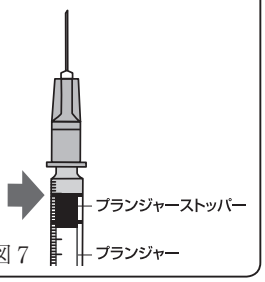


図７

９．その他の注意

(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3)]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3)]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。

注3) 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
※) 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。

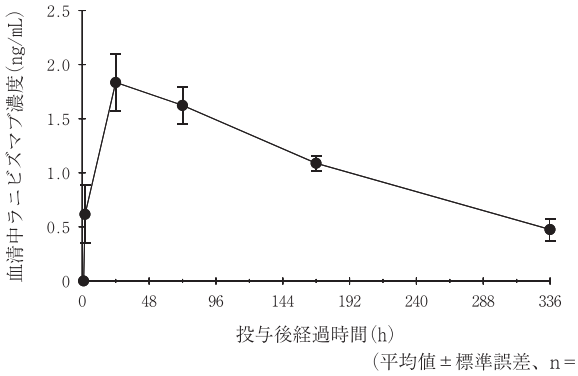
(2) 本剤投与により、抗ラニビズマブ抗体が発現することがある。

(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。

【薬 物 動 態】

１．本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約１日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは1.86±0.61ng/mLであった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す。[1)]



（平均値±標準誤差、n=6）

日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニビズマブ0.5mgを１回投与したときの血清中ラニビズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約９日と推定されている。[2)]

２．本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した。[3)]　（外国人のデータ）

**３．本剤0.2mgを未熟児網膜症患者（日本人を含む）の硝子体内に両眼投与したとき、投与約１日後の血清中薬物濃度は24.7±52.4ng/mLであり、本剤0.5mgを加齢黄斑変性症患者の硝子体内に片眼投与したときと比較して高値を示した。[4)]

４．外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫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週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった。[5)]　（外国人のデータ）

５．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より腎機能と本薬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（CrCL50～80mL/min）：93例、中等度（CrCL30～50mL/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、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された。[2)]

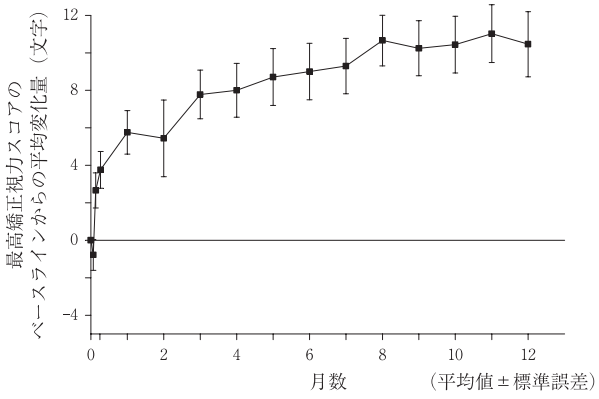
【臨 床 成 績】

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[1)]

病変サブタイプpredominantly classic型、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を対象に、非遮蔽、無対照の第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ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与６ヵ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、95%信頼区間6.0～12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与６ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合

は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ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（6.9～14.0文字）の増加であった。

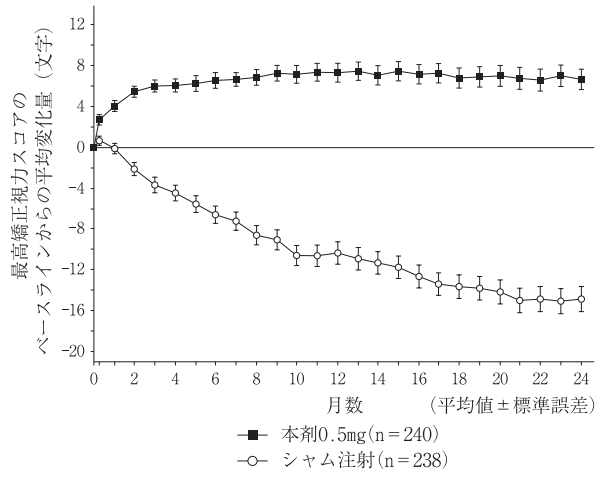


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移[last observation carried forward(LOCF)法で補填]

2．外国臨床試験

(1) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2598g試験）[6~8]

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を対象に、シャ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を月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシャム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから7.2±14.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.4～9.1文字、以下同様）及び6.6±16.5文字（4.5～8.7文字）増加し、シャム注射群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シャム注射群の62%（148例/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227例/240例）と有意に高率であった（p<0.0001、Cochran x^2検定）。

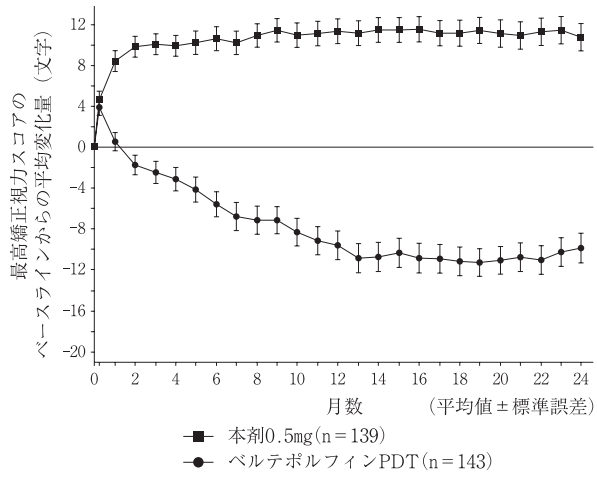


シャム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

注4）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) 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）[9~12]

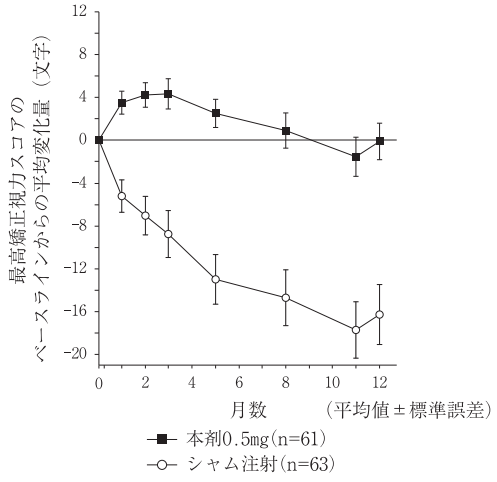
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間−12.3～−6.8文字、以下同様）及び9.8±17.6文字（−12.7～−6.9文字）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12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから11.3±14.6文字（8.9～13.8文字）及び10.7±16.5文字（7.9～13.5文字）増加し、ベルテポルフィンPDT群に比べて有意に改善した（p<0.0001、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフィンPDT群の64%（92例/143例）に対して本剤0.5mg群では96%（134例/139例）であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値−7.0%を大きく上回り、ベルテポルフィンPDT群に対する非劣性が確認された（p<0.0001、正規近似による片側検定）。



ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(3) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲb相比較試験（FVF3192g試験）[13,14]

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を対象にシャ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ャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ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（平均値±標準偏差、95%信頼区間−3.5～3.2文字、以下同様）の減少であったが、16.3±22.3文字（−21.9～−10.7文字）減少したシャム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された（p<0.0001、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシャム注射群の49%（31例/63例）に対して本剤0.5mg群では90%（55例/61例）と有意に高率であった（p<0.0001、Cochran x^2検定）。



シャム注射を対照とした外国第Ⅲb相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

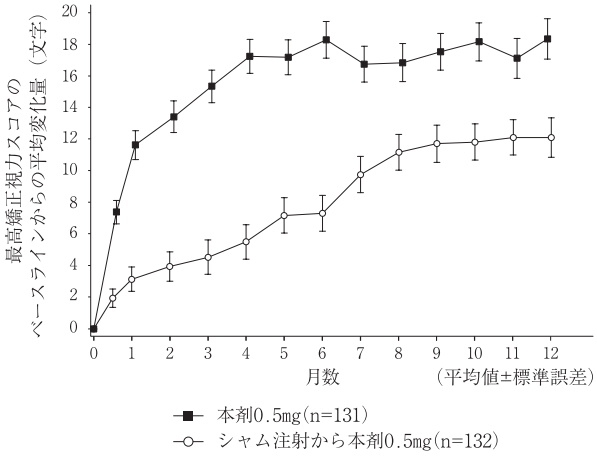
網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

1．外国臨床試験

(1) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）[15～17]

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397名を対象に、シャ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群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.4±2.4回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.1±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ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。シャム注射群の投与開始6ヵ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、95%信頼区間5.1～9.5文字、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（16.0～20.6文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャ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ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で12.1±14.4文字（9.6～14.6文字）、本剤0.5mg群で18.3±14.6文字（15.8～20.9文字）の増加であった。

注5）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上

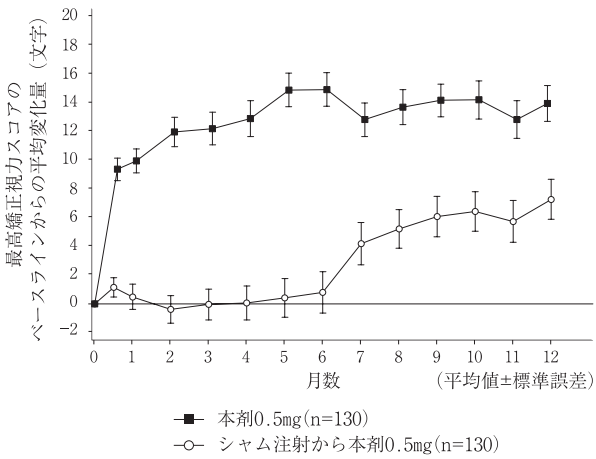


シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4165g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

(2) シャム注射[注4]を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）[18～20]

網膜中心静脈閉塞症（CRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者392名を対象に、シャ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群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は8.9±2.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて[注5]必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は4.4±1.7回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。シャム注射群の投与開始6ヵ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（平均値±標準偏差、95%信頼区間－2.0～3.6文字、以下同様）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（12.6～17.2文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャ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ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で7.3±15.9文字（4.5～10.0文字）、本剤0.5mg群で13.9±14.2文字（11.5～16.4文字）の増加であった。

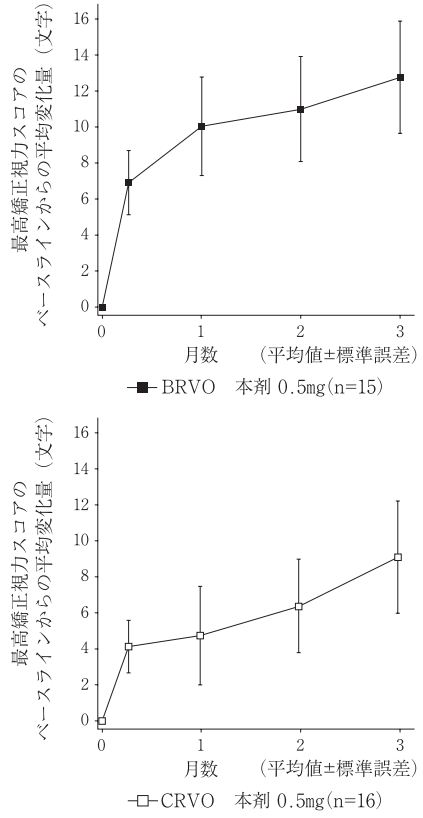
注5）以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
・中心領域網膜厚の平均値が250μm以上



シャム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF4166g試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

2．国内臨床試験（E2301試験）[21]

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者（BRVO患者15名、CRVO患者16名）を対象に、無対照、非遮蔽の第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ヵ月後、２ヵ月後）硝子体内注射した。投与開始１～３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、BRVO患者で11.3±11.0文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.2～17.4文字、以下同様）の増加、CRVO患者で6.7±10.2文字（1.3～12.2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、BRVO患者で12.8±12.1文字（6.1～19.5文字）の増加、CRVO患者で9.1±10.5文字（3.5～14.6文字）の増加であった。



第Ⅲ相試験（E2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

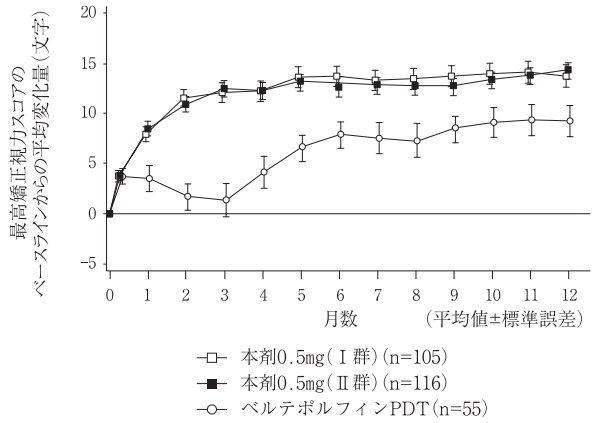
病的近視における脈絡膜新生血管

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第Ⅲ相比較試験（F2301試験）[22]

病的近視におけるCNVを有する患者（最大の解析対象集団：276名）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6]」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7]」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。本剤Ⅰ群では、投与開始時及び１ヵ月後に本剤を連続２回硝子体内注射し、投与開始２ヵ月後以降は「視力安定化の基準[注6]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅰ群における12ヵ月間の注射回数は4.6±2.6回（平均値±標準偏差、最少１回～最多11回）であった。本剤Ⅱ群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始１ヵ月後以降は「疾患の活動性の基準[注7]」に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は3.5±2.9回（平均値±標準偏差、最少１回～最多12回）であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始３ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT（本剤0.5mg投与）群における12ヵ月間の本剤注射回数は3.2±2.5回（平均値±標準偏差、最少１回～最多９回）であった。投与開始１～３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、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、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6）視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。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」を再度満たすまで月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7）「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致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。



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験（F2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（modified LOCF法で補填）
なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始３ヵ月後以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

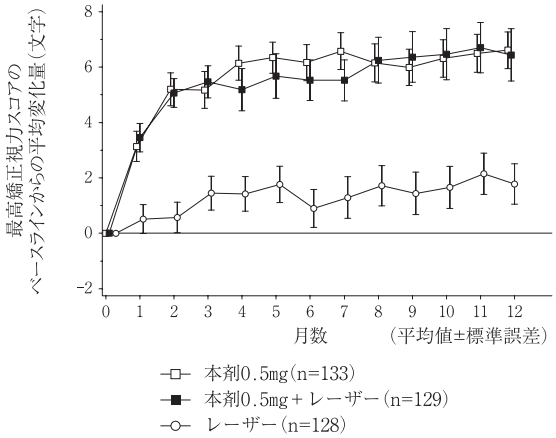
同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：50名（本剤Ⅰ群：21名、本剤Ⅱ群：20名、ベルテポルフィンPDT群：９名）］の投与開始１～３ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で2.5±8.2文字（平均値±標準偏差、以下同様）の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では12.7±8.7文字、本剤Ⅱ群では11.9±5.1文字の増加であった。また、投与開始12ヵ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で10.9±9.7文字、本剤Ⅰ群で15.7±12.1文字、本剤Ⅱ群で15.5±8.4文字の増加であった。

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第Ⅲ相比較試験（D2303試験）[23]

糖尿病黄斑浮腫（DME）アジア人患者（日本人を含む）396名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の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ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから1.4±6.49文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間0.2～2.5文字、以下同様）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（4.8～6.9文字）の増加、併用群では5.7±7.20文字（4.4～6.9文字）の増加であった。

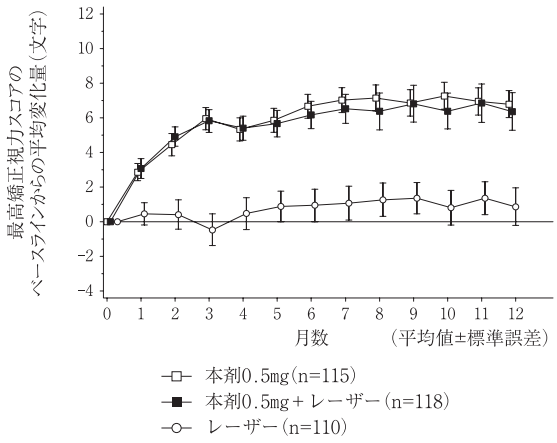


レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（D2303試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

同試験において、日本人患者［最大の解析対象集団：151名（本剤0.5mg群：51名、併用群：50名、レーザー網膜光凝固療法群：50名）］の投与開始１～12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、レーザー網膜光凝固療法群で0.2±5.49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6.1±5.74文字、併用群では6.7±6.65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第Ⅲ相比較試験（D2301試験）[24]

DMEの外国人患者345名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の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ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間－0.8～2.4文字、以下同様）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（4.9～7.3文字）の増加、併用群では5.9±7.92文字（4.4～7.3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）。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（D2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

****未熟児網膜症**

レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（H2301試験）[4]

未熟児網膜症（ROP）患者[注8]（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9]」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8）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9）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日目で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

【薬 効 薬 理】

１．作用機序

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。

ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFの２種のアイソフォーム（$VEGF_{121}$及び$VEGF_{165}$）及びプラスミン分解産物で生物活性を有する$VEGF_{110}$に結合親和性を示した（*in vitro*）。[25] また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC））の

増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した（*in vitro*）。[25,26] 更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した（*in vivo*）。[25] ラニビズマブ（遺伝子組換え）は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった（*in vitro*）。[27]

2．カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用（*in vivo*）

レーザー誘発CNVモデルに対するラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の３週間前から２週間に１回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の３週間後から２週間に１回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された。[28] 更に、光線力学的療法（PDT）と2.0mgのラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内投与（初回0.5mg）の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール（１週間毎に交互に治療及び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。[29]

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)
Ranibizumab(Genetical Recombination)
分子式：$C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$
分子量：約48,000
本　質：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断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

**【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。

【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）

【主 要 文 献】

1）社内資料：国内臨床試験　〔LUCU00001〕
2）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　〔LUCU00002〕
3）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　〔LUCU00014〕
** 4）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（H2301）　〔20190539〕
5）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　〔LUCU00020〕
6）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月）　〔LUCU00003〕
7）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月）　〔LUCU00004〕
8）Rosenfeld,P.J.et al.：N.Engl.J.Med.355(14),1419,2006　〔LUCM00025〕
9）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 12ヵ月）　〔LUCU00005〕
10）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24ヵ月）　〔LUCU00006〕
11）Brown,D.M.et al.：N.Engl.J.Med.355(14),1432,2006　〔LUCM00026〕
12）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 116（1),57,2009　〔LUCM00205〕
13）社内資料：外国第Ⅲb相比較試験（FVF3192g）　〔LUCU00007〕
14）Regillo,C.D.et al.：Am.J.Ophthalmol.145(2),239,2008　〔LUCM00109〕
15）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g）　〔LUCU00015〕
16）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology 117(6),1102,2010　〔LUCM00447〕
17）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 118(8),1594,2011　〔LUCM00817〕
18）社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4166g）　〔LUCU00016〕
19）Brown,D.M.et al.：Ophthalmology 117(6),1124,2010　〔LUCM00446〕
20）Campochiaro,P.A.et al.：Ophthalmology 118(10),2041,2011　〔LUCM00887〕
21）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（E2301）　〔LUCU00017〕
22）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（F2301）　〔LUCU00018〕
23）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（D2303）　〔LUCU00019〕
24）Mitchell,P.et al.：Ophthalmology 118(4),615,2011　〔LUCM00702〕
25）Lowe,J.et al.：Exp.Eye Res.85(4),425,2007　〔LUCM00083〕
26）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　〔LUCU00008〕
27）社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性　〔LUCU00009〕
28）Krzystolik,M.G.et al.：Arch.Ophthalmol.120(3),338,2002　〔LUCF00003〕
29）Husain,D.et al.：Arch.Ophthalmol.123(4),509,2005　〔LUCM00477〕

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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
〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝祭日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

(13)

製造販売
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

7418552　Z00000

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及び その設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　効能・効果及びその設定根拠 3
1.1　効能・効果 3
1.2　効能・効果の設定根拠 3
2　用法及び用量及びその設定根拠 6
2.1　用法及び用量 6
2.2　用法及び用量の設定根拠 7

用語の定義

治療成功率 （H2301 試験での有効性の主要評価項目）	治験担当医師の評価で，治療開始 24 週後に両眼ともに活動性の ROP がなく，かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合 以下に示す基準のいずれにも該当しない被験者 （治療成功率を構成する 4 つの構成要因） ● 治療開始 24 週後の評価来院以前の死亡 ● 治療開始 24 週後の評価来院以前に，いずれかの眼で初回の治験治療以外の方法による ROP の再治療を要する場合 ● 治療開始 24 週後の評価来院に，いずれかの眼に活動性の ROP を有する場合 ● 治療開始 24 週後の評価来院以前に，いずれかの眼に不良な形態学的転帰を有する場合
活動性の ROP	以下のいずれかの所見がみられる場合と定義する ● 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
不良な形態学的転帰	以下のいずれかの所見がみられる場合と定義する ● 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

1 効能・効果及びその設定根拠

1.1 効能・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

（下線部：追記箇所）

1.2 効能・効果の設定根拠

未熟児網膜症（retinopathy of prematurity，ROP）を有する患者におけるラニビズマブの有効性は，第 III 相国際共同試験として実施した H2301 試験の結果及び継続試験である H2301E1 試験の中間解析結果（H2301 試験の治療開始後 40 週）に基づき評価した。

H2301 試験は，両眼性の ROP を有する患者を対象とした多施設共同，ランダム化，非遮蔽，並行群間比較，優越性検証試験であり，ラニビズマブ 0.2 mg 硝子体内投与のレーザー光凝固療法に対する優越性の検証を目的とした。

有効性について，レーザー群に対するラニビズマブ 0.2 mg 群の優越性は検証されなかった（片側 p 値 = 0.0254，有意水準 0.025）が，主要評価項目である治療開始 24 週後の治療成功率（用語の定義を参照）は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.0%（56/70 名）と最も高く，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 75.0%（57/76 名），レーザー群で 66.2%（45/68 名）であった。ラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群のオッズ比は 2.19（95%信頼区間，0.9932，4.8235）であり，レーザー群と比較してラニビズマブ 0.2 mg 群の治療成功が約 2 倍高いことが示された。

また，主要評価項目の構成要因に該当した被験者の割合を Table1-1 に示す。

24 週以前に死亡した被験者は各治療群 4 名であり，その割合は各治療群とも約 5%で同程度であった。

24 週以前に治療のスイッチを要すると判断された被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群（14.9%），ラニビズマブ 0.1 mg 群（16.9%）ともに，レーザー群（24.3%）と比べて低く，ラニビズマブ 0.2 mg 群で最も低かった。

24 週に活動性の ROP（用語の定義を参照）を有した被験者はラニビズマブ 0.1 mg 群の 3 名（4.3%）のみであった。

24 週以前に不良な形態学的転帰（用語の定義を参照）が認められた被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群（1.4%），ラニビズマブ 0.1 mg 群で（6.7%）ともに，レーザー群（10.1%）と比べて低く，特にラニビズマブ 0.2 mg 群で最も低かった。

Table 1-1 主要評価項目の各構成要因に該当した被験者の割合（H2301 試験，FAS）

		ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 74	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 77	レーザー群 N = 74
Week 24 以前の死亡	n/M (%)	4/ 74 (5.4)	4/ 77 (5.2)	4/ 74 (5.4)
	95% CI	(0.0149, 0.1327)	(0.0143, 0.1277)	(0.0149, 0.1327)
Week 24 以前にいずれかの眼で治療スイッチを要する	n/M (%)	11/ 74 (14.9)	13/ 77 (16.9)	18/ 74 (24.3)
	95% CI	(0.0766, 0.2504)	(0.0931, 0.2714)	(0.1510, 0.3569)
Week 24 にいずれかの眼に活動性 ROP を有する	n/M (%)	0/ 65 (0.0)	3/ 70 (4.3)	0/ 62 (0.0)
	95% CI	(0.0000, 0.0552)	(0.0089, 0.1202)	(0.0000, 0.0578)
Week 24 以前にいずれかの眼に不良な形態学的転帰を有する	n/M (%)	1/ 73 (1.4)	5/ 75 (6.7)	7/ 69 (10.1)
	95% CI	(0.0003, 0.0740)	(0.0220, 0.1488)	(0.0418, 0.1979)

Source: 5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-4.1

M = 各構成要因が欠測ではない被験者数

n = 各構成要因に該当する被験者数

95% CI は，Clopper-Pearson exact を用いて算出した。

H2301E1 試験の中間解析の結果では，H2301 試験開始時から 40 週までに不良な形態学的転帰が認められなかった被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 98.0%（49/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 98.0%（50/51 名），レーザー群で 88.4%（38/43 名）であり，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で高かった。また，H2301E1 試験開始時から 40 週までの眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 12.0%（6/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 15.7%（8/51 名），レーザー群で 9.3%（4/43 名）であり，各治療群で同程度であった。眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 58.0%（29/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 58.8%（30/51 名），レーザー群で 72.1%（31/43 名）であり，レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で低かった。

以上の試験結果に基づき，未熟児網膜症を有する患者に対するラニビズマブの効果が確認されたことから，効能又は効果を「未熟児網膜症」と設定した。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

【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（0.05 mL）を 1 ヵ月ごとに連続 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 0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1 ヵ月以上あけること。

未熟児網膜症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回，0.2 mg（0.02 mL）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。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，糖尿病黄斑浮腫の場合

⑴ 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。

⑵ 投与開始後，視力が安定するまでは 1 ヵ月ごとに投与することが望ましい。

病的近視における脈絡膜新生血管の場合

⑴ 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。

⑵ 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。

未熟児網膜症の場合

⑴ 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）

⑵ 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）

⑶ 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）

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

⑴ 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。

⑵ 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。

⑶ 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。

（下線部：追記箇所）

2.2 用法及び用量の設定根拠

第 III 相国際共同試験として実施した H2301 試験では，ラニビズマブ 0.1 mg 及び 0.2 mg の 2 用量（ラニビズマブ 10 mg/mL 注射液をそれぞれ 10 µL/眼及び 20 µL/眼）の硝子体内注射を検討した。これらの用量は，成人の眼疾患で使用される用量（0.5 mg/眼）のそれぞれ 20%及び 40%に該当する。

これら 2 用量は，推定曝露量及び幼児用にスケールを調整した PK モデルを用いてベネフィット-リスクを評価したモデリング&シミュレーションに基づいて選択した。使用したモデルは以下を仮定している。

- 硝子体部分の AUC として評価した眼内の曝露量の増加に伴い，有効性は高くなる。
- 血清 AUC 及び最高血清中濃度（Cmax）として評価した全身曝露量の増加に伴い，毒性は高くなる。

ROP の治療は，VEGF が過剰産生されている時期に VEGF を直接抑制し，活動性の ROP を抑制することが重要である。そのため，これまでの本剤の適応疾患と異なり，長期間にわたる継続的な投与は必要ないと考えられ，H2301 試験では，ラニビズマブ 0.1 mg 群又はラニビズマブ 0.2 mg 群にランダム化された被験者は，Day 1 に各眼に対してラニビズマブを硝子体内注射し，ROP の悪化が認められた場合，前回の当該眼に対するラニビズマブ治療後 28 日目以降にラニビズマブにより再治療した。ROP の再発によるラニビズマブの再治療は，各眼に対し最大 2 回まで実施可能とした。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。Stage 4 又は 5 の ROP を発現した眼に対する再治療は実施しないこととした。

ラニビズマブによる再治療を 2 回受けた眼に対し，さらなる治療が必要になった場合及び直近のラニビズマブによる治療から 27 日以内にさらなる治療が必要になった場合は，治験担当医師の判断により標準治療に変更した。

H2301 試験の結果から，有効性について，主要評価項目である治療開始 24 週後の治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.0%（56/70 名）と最も高く，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 75.0%（57/76 名），レーザー群で 66.2%（45/68 名）であった。ラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群のオッズ比は 2.19（95%信頼区間，0.9932，4.8235）であり，レーザー群と比較してラニビズマブ 0.2 mg 群の治療成功が約 2 倍高いことが示された。

安全性については，眼の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群では 30.1%（22/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群では 40.8%（31/76 名）及びレーザー群では 33.3%（23/69 名），眼以外の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群では 84.9%（62/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群では 81.6%（62/76 名）及びレーザー群では 76.8%（53/69 名）であり，治療群間で大きな差異は認められなかった。

再発した被験者は，H2301 試験の初回治療後，24 週までに治療を実施した被験者と定義し，ROP の再発率を算出した。ROP の再発率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 31.1%（23/74 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 31.2%（24/77 名），レーザー群 18.9%（14/74 名）であった。ROP の再発率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群と 0.1 mg 群で同程度であり，レーザー群はラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群と比べ低かった。

H2301E1 試験の中間解析結果では，H2301 試験開始時から 40 週までに不良な形態学的転帰が認められなかった被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 98.0%（49/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 98.0%（50/51 名），レーザー群で 88.4%（38/43 名）であり，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で高かった。不良な形態学的転帰は，いずれの被験者も H2301 試験で発現しており，H2301E1 試験で新たに発現した被験者及び活動性 ROP が認められた被験者はいなかった。

再発した被験者は，H2301 試験の初回治療後，40 週までに治療を実施し被験者と定義し，ROP の再発率を算出した。ROP の再発率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 26.0%（13/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 35.5%（18/51 名），レーザー群 18.6%（8/43 名）であった。H2301E1 試験に移行後，再発した被験者は，移行時に再治療したラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名のみであった。

H2301E1 試験の中間解析結果では，眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 12.0%（6/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 15.7%（8/51 名），レーザー群で 9.3%（4/43 名）であり，各治療群で同程度であった。眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 58.0%

（29/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 58.8%（30/51 名），レーザー群で 72.1%（31/43 名）であり，レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で低かった。

以上の H2301 試験及び H2301E1 試験の中間解析結果から未熟児網膜症を有する患者に対するラニビズマブの用量は 0.2 mg とし，以下の用法及び用量が適切と考えた。

- ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回，0.2 mg（0.02 mL）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。

H2301 試験では，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の ROP 患者を登録していないため，これら患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。また，これら患者に対する本剤の投与意義は明確でない。そのため，本剤による治療を開始しようとする時点で，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，眼科医の裁量で本剤投与の要否を判断する必要性を注意喚起する。

ROP の治療は，VEGF が過剰産生されている時期に VEGF を直接抑制し，活動性の ROP を抑制することが重要であるため，長期間にわたる継続的な投与は必要とされない。しかし，H2301 試験では，本剤の初回治療後，ROP の再発がみられた患者及び他の治療に切り替えた患者もいたことから，治療反応の有無により本剤の再投与または他の治療への切替えを考慮するよう注意喚起するため，以下を用法及び用量に関連する使用上の注意を設定することが適切と考えた。

- 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。
- 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。
- 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。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　禁忌欄 3
1.1　禁忌 3
1.2　禁忌の設定根拠 3
2　慎重投与欄 3
2.1　慎重投与 3
2.2　慎重投与の設定根拠 3
3　重要な基本的注意欄 3
3.1　重要な基本的注意 3
3.2　重要な基本的注意の設定根拠 4
4　副作用欄 4
4.1　副作用 4
4.2　副作用の設定根拠 7
5　高齢者への投与欄 7
5.1　高齢者への投与 7
5.2　高齢者への投与の設定根拠 7
6　妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄 8
6.1　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 8
6.2　妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠 8
7　小児等への投与欄 8
7.1　小児等への投与 8
7.2　小児等への投与の設定根拠 8
8　過量投与欄 8
8.1　過量投与 8
8.2　過量投与の設定根拠 9
9　適用上の注意欄 9
9.1　適用上の注意 9
9.2　適用上の注意の設定根拠 12
10　その他の注意欄 12
10.1　その他の注意 12
10.2　その他の注意の設定根拠 12

1 禁忌欄

1.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕

（赤枠）

1.2 禁忌の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

2 慎重投与欄

2.1 慎重投与

(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。〕（「2. 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。〕（「3. 副作用(1)重大な副作用」，「9. その他の注意」の項参照）

2.2 慎重投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

3 重要な基本的注意欄

3.1 重要な基本的注意

(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。（「3. 副作用」の項参照）

(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。（「3. 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。（「8. 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 0.02 mL，その他の効能に対しては 0.05 mL であることを投与前に確認すること。（「8. 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。

(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。

3.2 重要な基本的注意の設定根拠

(3) 2)について，現行の添付文書に基づき設定した。なお，未熟児網膜症患者を対象とした H2301 試験では，投与前後 3 日間の抗菌点眼の投与は規定していない。

(3) 4)について，未熟児網膜症の投与量が 0.02 mL であることから記載整備を行った。

それ以外の項目について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

4 副作用欄

4.1 副作用

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。　　（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 0.5 mg 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。

（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 0.5 mg 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。

（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 0.5 mg 群，並びに本剤 0.5 mg 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。　　（効能又は効果の一変承認時までの集計）

未熟児網膜症

国際共同第 III 相臨床試験では，本剤 0.2 mg 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。（効能又は効果の一変承認時までの集計）

(1) **重大な副作用**

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。（「9. その他の注意」の項参照）

(2) 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		－	－	一	頭痛，不安
眼障害	炎症	－	一	眼炎症（虹彩炎，硝子体炎，虹彩毛様体炎，ブドウ膜炎，前房蓄膿，前房の炎症）	－
	視力・視覚障害	－	－	霧視，視覚障害	視力低下，光視症，羞明
	眼瞼	－	－	一	眼瞼浮腫，眼瞼痛，眼瞼炎，眼瞼刺激
	結膜	－	結膜出血	結膜充血	結膜炎，アレルギー性結膜炎
	注射部	－	－	一	注射部位出血，注射部位疼痛，注射部位刺激感
	網膜	網膜変性	－	－	網膜障害
	硝子体	－	－	硝子体浮遊物	硝子体障害
	角膜	角膜沈着物	－	点状角膜炎	角膜擦過傷，角膜症，角膜線条，角膜浮腫
	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	眼脂，眼乾燥，白内障，嚢下白内障，前房のフレア，眼出血，前房出血，虹彩癒着，後嚢部混濁
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

4.2 副作用の設定根拠

副作用発生状況の概要は，未熟児網膜症患者を対象とした H2301 試験における副作用の発現状況を記載した。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の事象は，現行の添付文書に記載されている内容に対して変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の頻度は，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）の推奨量群で認められた副作用の併合解析に基づき再集計を行った（5.3.5.3-4-Table 10-2）。

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。

5 高齢者への投与欄

5.1 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意すること。

5.2 高齢者への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

6 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

6.1 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 1.0 mg/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（10～100 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。〕

6.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

7 小児等への投与欄

7.1 小児等への投与

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）。

7.2 小児等への投与の設定根拠

未熟児網膜症に対する H2301 試験を実施したことから「未熟児網膜症以外」を追記した。

8 過量投与欄

8.1 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。

8.2 過量投与の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

9 適用上の注意欄

9.1 適用上の注意

(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) **投与時**

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

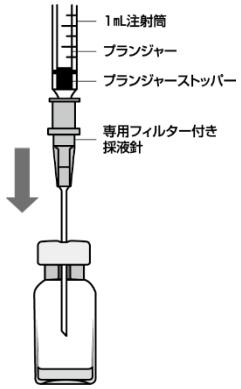


図1

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

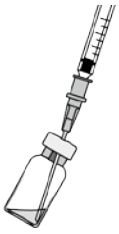


図2

④採液針の中に注射液が残らないよう，プランジャーを十分に引く。
（図3）



図3

⑤採液針をバイアルに残したまま，注射筒を採液針から取り外す。
（図4）

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

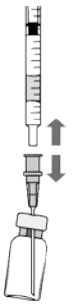


図4

⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。（図5）

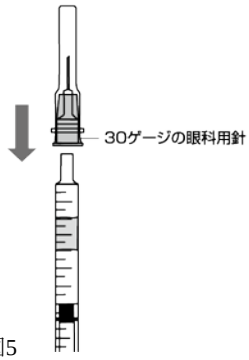


図5

⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図6）



図6

⑨注射筒内の空気を抜き，注射筒内の注射液が未熟児網膜症に対しては0.02 mL，その他の効能に対しては0.05 mLになるように，プランジャーを押す。（図7）

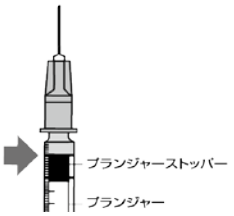


図7

9.2 適用上の注意の設定根拠

(4) 2) ⑨ について，未熟児網膜症の投与量が 0.02 mL であることから記載整備を行った。それ以外の項目について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

10 その他の注意欄

10.1 その他の注意

(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 3)]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 3)]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 3）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

※） 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，抗ラニビ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。

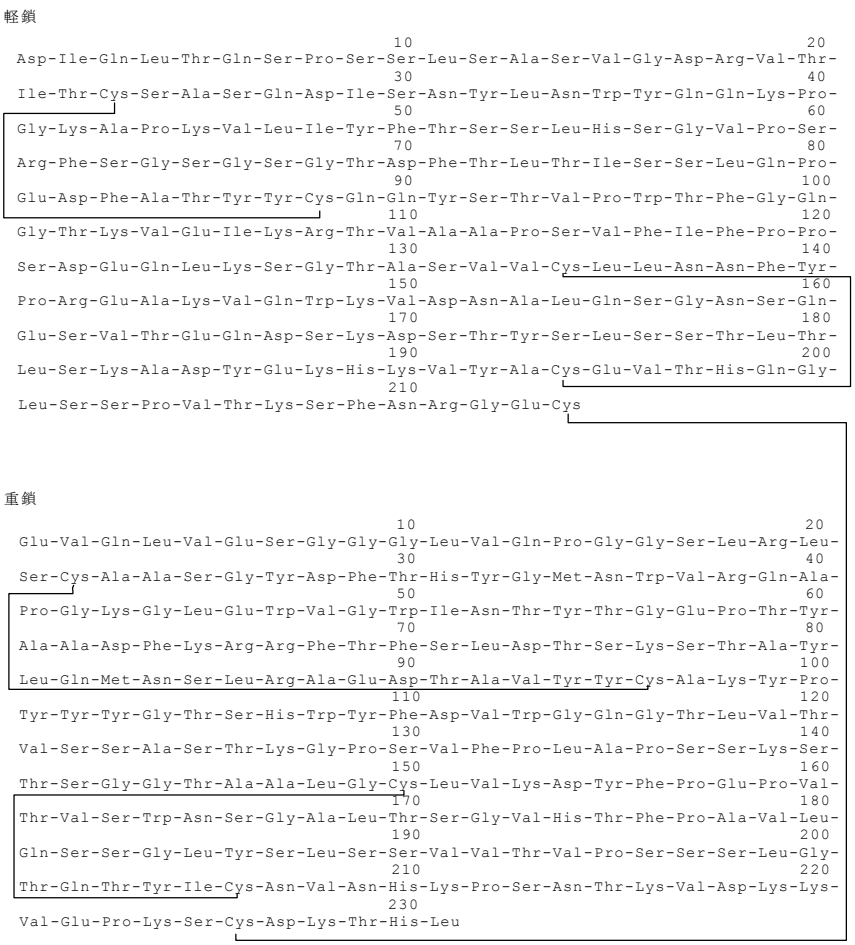
(4) 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

10.2 その他の注意の設定根拠

現行の添付文書に記載されている内容について，変更を要する追加情報は得られていないことから，現行添付文書に基づき設定した。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<現行>

化学名・別名	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
構造式	
効能・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
用法・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（0.05 mL）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 0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1 ヵ月以上あけること。
劇薬等の指定	原体：劇薬，製剤：劇薬，処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ラニビズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL

	［1 バイアル（0.23 mL）中，ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mg 含有］ ［1 回の投与量である 0.05 mL 中，ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5 mg 含有］

毒　　性

単回投与毒性試験：
単回投与毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験：

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/眼）	無毒性量（mg/眼）	主な所見
カニクイザル	4 週間 +4 週間休薬	硝子体内，2 週間に 1 回	0.5, 2.0	全身：2.0，局所(眼)：設定できず	ラニビズマブ投与に関連した全身における毒性変化なし 眼科学的検査 （倒像検眼鏡，細隙灯顕微鏡検査）：用量に依存した眼の炎症 （前房細胞，前房フレア，硝子体細胞の出現） 2.0 mg/眼群: 網膜血管周囲に浸潤，血管鞘形成 抗ラニビズマブ抗体: 血清中; 薬物投与群の 16 例中 4 例で検出，硝子体中; 検出されず
カニクイザル	13 週間 +4 週間休薬	硝子体内，2 週間に 1 回	0.25, 0.75, 2.0	全身：2.0，局所(眼)：設定できず	ラニビズマブ投与に関連した全身における毒性変化なし 眼科学的検査 （倒像検眼鏡，細隙灯顕微鏡検査）：用量に依存した眼の炎症反応，網膜血管周囲の血管鞘形成，視神経乳頭表面の白色浸出物 病理組織学的検査（眼）；網膜における血管周囲の炎症性細胞浸潤，血管壁及び内皮細胞での炎症性細胞を含む浸潤物，視神経乳頭全体に広がる肉芽種様病変 回復性試験群： 剖検；血管鞘形成 病理組織学的検査（眼）；血管周囲の浸潤 抗ラニビズマブ抗体：血清中；薬物投与群の 28 例中 15 例で検出，硝子体中；薬物投与群の 28 例中 3 例で検出

毒　　性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/眼）	無毒性量（mg/眼）	主な所見
カニクイザル	26 週間+8 週間休薬	硝子体内，2 週間に 1 回	0.5, 1.0, 2.0	全身：2.0，局所(眼)：設定できず	ラニビズマブ投与に関連した全身における毒性変化なし 眼科学的検査 （細隙灯顕微鏡，倒像検眼鏡検査）：用量に依存した眼の炎症反応 （前房細胞，前房フレア，硝子体細胞の出現），2.0 mg/眼群の一部で硝子体細胞及び浮遊物の増加により投与を中止，眼球後部の網膜辺縁部に血管周囲網膜出血又は網膜辺縁部の小静脈周囲における血管鞘形成，以前に血管周囲血管鞘がみられた部位における異常反射，投与後期に白内障，水晶体又は水晶体嚢における混濁，一部で虹彩後癒着 病理組織学的検査（眼）：用量に依存した炎症反応の亢進 （雄；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），炎症反応 （雌；炎症反応の亢進なし），好酸球の浸潤 眼底写真：静脈の拡張及びねじれ，数珠状静脈，傍乳頭網膜の肥厚の可能性，黄斑部の肥厚，乳頭の腫脹，無血管乳頭小房，前網膜小滴 蛍光眼底血管造影：視神経乳頭領域及び周辺で蛍光の漏出 抗ラニビズマブ抗体：血清中；薬物投与群の 28 例中 15 例で検出

副　作　用

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内 1201 試験 12 ヵ月（副作用：1 例以上を表示，臨床検査値異常：4 例以上を表示）

副作用発現率　21/88=23.9%

副作用の種類	例数（発現率）
眼圧上昇	8 例（9.1%）
視力低下	3 例（3.4%）
眼痛	3 例（3.4%）
一過性視力低下	2 例（2.3%）
前房の炎症	1 例（1.1%）
眼精疲労	1 例（1.1%）
結膜充血	1 例（1.1%）
結膜浮腫	1 例（1.1%）
角膜浮腫	1 例（1.1%）
後嚢部混濁	1 例（1.1%）
網膜出血	1 例（1.1%）
硝子体浮遊物	1 例（1.1%）
リンパ管拡張症	1 例（1.1%）
狭心症	1 例（1.1%）
腸憩室	1 例（1.1%）
湿疹	1 例（1.1%）
高血圧	1 例（1.1%）

臨床検査値異常

基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
血中ブドウ糖	21 例（27.6%）
尿酸	9 例（11.8%）
SGPT（ALT）	7 例（ 9.2%）
比重（尿検査）	7 例（ 9.2%）
血清アルカリフォスファスターゼ	6 例（ 7.9%）
SGOT（AST）	6 例（ 7.6%）
単球	5 例（ 6.6%）
好中球（分葉核球+桿状核球）	5 例（ 6.6%）
血中クレアチニン	5 例（ 6.6%）
リンパ球	4 例（ 5.3%）
総白血球数	4 例（ 5.3%）
BUN	4 例（ 5.3%）
血中乳酸脱水素酵素	4 例（ 5.3%）

表中の発現率は，臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者（%）を示す。

基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
血清総蛋白	12 例（15.8%）
赤血球数	12 例（15.8%）
ヘマトクリット	11 例（14.5%）
ヘモグロビン	10 例（13.2%）
リンパ球	5 例（ 6.6%）
塩化物	4 例（ 5.3%）
ナトリウム	4 例（ 5.3%）

表中の発現率は，臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者（%）を示す。

副作用（続き）

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内 E2301 試験 3 ヵ月における副作用

副作用発現率：11/31=35.5%

眼の副作用発現率 10/31=32.3%

副作用の種類	例数（発現率）
結膜出血	6 例（19.4%）
点状角膜炎	4 例（12.9%）
眼圧上昇	2 例（6.5%）

眼以外の副作用発現率 2/31=6.5%

副作用の種類	例数（発現率）
高血圧	2 例（6.5%）
血圧上昇	1 例（3.2%）

病的近視における脈絡膜新生血管

第 III 相国際共同試験 F2301 試験 12 ヵ月における副作用

副作用発現率：60/262=22.9%

眼の副作用発現率 58/262=22.1%

副作用の種類	例数（発現率）
結膜出血	22 例（8.4%）
眼圧上昇	10 例（3.8%）
点状角膜炎	9 例（3.4%）
注射部位出血	8 例（3.1%）
眼痛	7 例（2.7%）
眼充血	3 例（1.1%）
角膜びらん	2 例（0.8%）
ブドウ膜炎	2 例（0.8%）
視力障害	2 例（0.8%）
硝子体浮遊物	2 例（0.8%）
結膜浮腫	1 例（0.4%）
眼刺激	1 例（0.4%）
虹彩毛様体炎	1 例（0.4%）
変視症	1 例（0.4%）
網膜裂孔	1 例（0.4%）
硝子体脱出	1 例（0.4%）
注射部位疼痛	1 例（0.4%）
薬物過敏症	1 例（0.4%）
アデノウイルス結膜炎	1 例（0.4%）
頭蓋内圧上昇	1 例（0.4%）

眼以外の副作用発現率 3/262=1.1%

副作用の種類	例数（発現率）
頭痛	1 例（0.4%）
肝機能異常	1 例（0.4%）
悪心	1 例（0.4%）

糖尿病黄斑浮腫

第 III 相国際共同試験 D2303 試験 12 ヵ月における副作用

副作用発現率：57/265=21.5%

眼の副作用発現率：ラニビズマブ 0.5 mg 群；23/133=17.3%，ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー群；25/132=18.9%

副作用の種類	ラニビズマブ 0.5 mg N=133 例数	（発現率）	ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー N=132 例数	（発現率）
結膜出血	13	(9.8)	12	(9.1)
硝子体浮遊物	4	(3.0)	6	(4.5)
眼痛	3	(2.3)	2	(1.5)
眼充血	1	(0.8)	4	(3.0)
白内障	1	(0.8)	2	(1.5)
結膜充血	1	(0.8)	1	(0.8)
高眼圧症	1	(0.8)	1	(0.8)
視力低下	1	(0.8)	1	(0.8)
眼内炎	1	(0.8)	1	(0.8)
眼圧上昇	1	(0.8)	1	(0.8)
結膜びらん	1	(0.8)	0	(0.0)
結膜浮腫	1	(0.8)	0	(0.0)
角膜上皮欠損	1	(0.8)	0	(0.0)
硝子体出血	1	(0.8)	0	(0.0)
前房内細胞	0	(0.0)	1	(0.8)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)
後嚢破裂	0	(0.0)	1	(0.8)
細菌性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)

眼以外の副作用発現率：

ラニビズマブ 0.5 mg 群；6/133=4.5%，ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー群；3/132=2.3%

副作用の種類	ラニビズマブ 0.5 mg N=133 例数	（発現率）	ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー N=132 例数	（発現率）
糖尿病性腎症	2	(1.5)	0	(0.0)
狭心症	1	(0.8)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	1	(0.8)	1	(0.8)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(0.8)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	1	(0.8)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.8)

会　　社	ノバルティス ファーマ株式会社　製剤：製造販売（輸入）

<追加・変更>下線部

化学名・別名	
構造式	
効能・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
用法・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（0.05 mL）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 0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1 ヵ月以上あけること。 **未熟児網膜症** ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回，0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ラニビズマブ（遺伝子組換え） 製剤：ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL ［1 バイアル（0.23 mL）中，ラニビズマブ（遺伝子組換え）2.3 mg 含有］ ［1 回の投与量である 0.05 mL 又は 0.02 mL 中，ラニビズマブ（遺伝子組換え）0.5 mg 又は 0.2 mg 含有］
毒性	

副　作　用

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

国内 1201 試験 12 ヵ月（副作用：1 例以上を表示，臨床検査値異常：4 例以上を表示）

副作用発現率　21/88=23.9%

副作用の種類	例数（発現率）
眼圧上昇	8 例（9.1%）
視力低下	3 例（3.4%）
眼痛	3 例（3.4%）
一過性視力低下	2 例（2.3%）
前房の炎症	1 例（1.1%）
眼精疲労	1 例（1.1%）
結膜充血	1 例（1.1%）
結膜浮腫	1 例（1.1%）
角膜浮腫	1 例（1.1%）
後嚢部混濁	1 例（1.1%）
網膜出血	1 例（1.1%）
硝子体浮遊物	1 例（1.1%）
リンパ管拡張症	1 例（1.1%）
狭心症	1 例（1.1%）
腸憩室	1 例（1.1%）
湿疹	1 例（1.1%）
高血圧	1 例（1.1%）

臨床検査値異常

基準値上限を上回った臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
血中ブドウ糖	21 例（27.6%）
尿酸	9 例（11.8%）
SGPT（ALT）	7 例（ 9.2%）
比重（尿検査）	7 例（ 9.2%）
血清アルカリフォスファスターゼ	6 例（ 7.9%）
SGOT（AST）	6 例（ 7.6%）
単球	5 例（ 6.6%）
好中球（分葉核球+桿状核球）	5 例（ 6.6%）
血中クレアチニン	5 例（ 6.6%）
リンパ球	4 例（ 5.3%）
総白血球数	4 例（ 5.3%）
BUN	4 例（ 5.3%）
血中乳酸脱水素酵素	4 例（ 5.3%）

表中の発現率は，臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値上限以下の被験者（%）を示す。

基準値下限を下回った臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
血清総蛋白	12 例（15.8%）
赤血球数	12 例（15.8%）
ヘマトクリット	11 例（14.5%）
ヘモグロビン	10 例（13.2%）
リンパ球	5 例（ 6.6%）
塩化物	4 例（ 5.3%）
ナトリウム	4 例（ 5.3%）

表中の発現率は，臨床検査値異常を示した被験者数／ベースラインで基準値下限以上の被験者（%）を示す。

副作用（続き）

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

国内 E2301 試験 3 ヵ月における副作用

副作用発現率：11/31=35.5%

眼の副作用発現率 10/31=32.3%

副作用の種類	例数（発現率）
結膜出血	6 例（19.4%）
点状角膜炎	4 例（12.9%）
眼圧上昇	2 例（6.5%）

眼以外の副作用発現率 2/31=6.5%

副作用の種類	例数（発現率）
高血圧	2 例（6.5%）
血圧上昇	1 例（3.2%）

病的近視における脈絡膜新生血管

第 III 相国際共同試験 F2301 試験 12 ヵ月における副作用

副作用発現率：60/262=22.9%

眼の副作用発現率 58/262=22.1%

副作用の種類	例数（発現率）
結膜出血	22 例（8.4%）
眼圧上昇	10 例（3.8%）
点状角膜炎	9 例（3.4%）
注射部位出血	8 例（3.1%）
眼痛	7 例（2.7%）
眼充血	3 例（1.1%）
角膜びらん	2 例（0.8%）
ブドウ膜炎	2 例（0.8%）
視力障害	2 例（0.8%）
硝子体浮遊物	2 例（0.8%）
結膜浮腫	1 例（0.4%）
眼刺激	1 例（0.4%）
虹彩毛様体炎	1 例（0.4%）
変視症	1 例（0.4%）
網膜裂孔	1 例（0.4%）
硝子体脱出	1 例（0.4%）
注射部位疼痛	1 例（0.4%）
薬物過敏症	1 例（0.4%）
アデノウイルス結膜炎	1 例（0.4%）
頭蓋内圧上昇	1 例（0.4%）

眼以外の副作用発現率 3/262=1.1%

副作用の種類	例数（発現率）
頭痛	1 例（0.4%）
肝機能異常	1 例（0.4%）
悪心	1 例（0.4%）

副作用（続き）

糖尿病黄斑浮腫

第 III 相国際共同試験 D2303 試験 12 ヵ月における副作用

副作用発現率：57/265=21.5%

眼の副作用発現率：ラニビズマブ 0.5 mg 群；23/133=17.3%，ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー群；25/132=18.9%

副作用の種類	ラニビズマブ 0.5 mg N=133 例数	（発現率）	ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー N=132 例数	（発現率）
結膜出血	13	(9.8)	12	(9.1)
硝子体浮遊物	4	(3.0)	6	(4.5)
眼痛	3	(2.3)	2	(1.5)
眼充血	1	(0.8)	4	(3.0)
白内障	1	(0.8)	2	(1.5)
結膜充血	1	(0.8)	1	(0.8)
高眼圧症	1	(0.8)	1	(0.8)
視力低下	1	(0.8)	1	(0.8)
眼内炎	1	(0.8)	1	(0.8)
眼圧上昇	1	(0.8)	1	(0.8)
結膜びらん	1	(0.8)	0	(0.0)
結膜浮腫	1	(0.8)	0	(0.0)
角膜上皮欠損	1	(0.8)	0	(0.0)
硝子体出血	1	(0.8)	0	(0.0)
前房内細胞	0	(0.0)	1	(0.8)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)
眼瞼浮腫	0	(0.0)	1	(0.8)
後嚢破裂	0	(0.0)	1	(0.8)
細菌性結膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)

眼以外の副作用発現率：

ラニビズマブ 0.5 mg 群；6/133=4.5%，ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー群；3/132=2.3%

副作用の種類	ラニビズマブ 0.5 mg N=133 例数	（発現率）	ラニビズマブ 0.5 mg + レーザー N=132 例数	（発現率）
糖尿病性腎症	2	(1.5)	0	(0.0)
狭心症	1	(0.8)	0	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.8)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.8)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	1	(0.8)	1	(0.8)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	1	(0.8)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	1	(0.8)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.8)

副作用（続き）	**未熟児網膜症** **第 III 相国際共同試験 H2301 試験 24 週間における副作用** 副作用発現率：11/73=15.1%
会社	

副作用の種類	ラニビズマブ 0.2 mg N=73 例数	（発現率）
結膜出血	6	(8.2)
網膜出血	2	(2.7)
白内障	1	(1.4)
角膜浮腫	1	(1.4)
虹彩癒着	1	(1.4)
縮瞳	1	(1.4)

1.12 添付資料一覧

目　　次

目　　次 2
1　第 3 部 3
2　第 4 部 4
3　第 5 部 5

1 第 3 部

【該当資料なし】

2 第 4 部

【該当資料なし】

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.2　全臨床試験一覧表								
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価	－
5.3　臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書【該当資料なし】								
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】								
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】								
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】								
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】								
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】								
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書								
5.3.3.5-1	Population PK/PD Modeling Report of RFB002 in Retinopathy of prematurity	ノバルティス	201[redacted]日	-	海外	社内報告書	評価	-
5.3.4　臨床薬力学(PD)試験報告書【該当資料なし】								
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-1	CRFB002H2301_RAINBOW study: a randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of RAnibizumab compared with laser therapy for the treatment of INfants BOrn prematurely With retinopathy of prematurity	ノバルティス	2015年12月30日～2017年12月14日	オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エジプト，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，イタリア，日本，リトアニア，マレーシア，メキシコ，ポーランド，ルーマニア，ロシア連邦，サウジアラビア，スロバキア，台湾，トルコ，英国，米国，計87施設	国際共同	社内資料	評価	－
	RAINBOW study: a randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of ranibizumab compared with laser therapy for the treatment of infants born prematurely with retinopathy of prematurity Bioanalytical data report: Determination of ranibizumab in human serum	[redacted]	201[redacted]日	－	－	社内資料	評価	－
	CRFB002H2301-Japan specific outputs	ノバルティス	－	－	－	社内資料	評価	－
	Assessment of clinical impact of syringe variation in RAINBOW study	ノバルティス	201[redacted]日（報告書の日付）	－	－	社内資料	評価	－

添付資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-2	CRFB002H2301E1_RAINBOW extension study: an extension study to evaluate the long term efficacy and safety of RAnibizumab compared with laser therapy for the treatment of INfants BOrn prematurely With retinopathy of prematurity (Results of first interim analysis)	ノバルティス	201●年●月●日（報告書の日付）	オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エジプト，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，イタリア，日本，リトアニア，マレーシア，ルーマニア，ロシア連邦，サウジアラビア，スロバキア，台湾，トルコ，英国，米国，計72施設	国際共同	社内資料	評価	－
	CRFB002H2301E1-Japan specific outputs (Supplementary Interim Analysis Report)	ノバルティス	－	－	－	社内資料	評価	－
5.3.5.2　非対照試験報告書【該当資料なし】								
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	評価	－
5.3.5.3-2	SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	評価	－
5.3.5.3-3	SCE-JP Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価	－
5.3.5.3-4	SCS-JP Appendix 1 (Integrated Summary of Safety-JP, data analyses)	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価	－
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-1	RFB002H_DHFM_Syringe investigation summary_01	ノバルティス	－	－	海外	社内報告書	参考	－
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書								
5.3.6-1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) (Period covered by this report: 6 Oct 2015 - 5 Oct 2016)	ノバルティス	Period covered: 2015年10月6日～ 2016年10月5日	－	海外	社内報告書	参考	－
	Lucentis/Accentrix Addendum Statement (Period covered: 06 Oct 2016 – 05 Oct 2017)	ノバルティス	Period covered: 2016年10月6日～ 2017年10月5日	－	海外	社内報告書	参考	－
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7-1	症例一覧表	ノバルティス	－	－	国内	社内報告書	評価	－
5.3.7-2	副作用一覧表							－
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表							－
5.3.7-4	臨床検査値の異常変動一覧表							－
5.3.7-5	臨床検査値推移図							－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S, et al. (2014) Preliminary anatomical and neurodevelopmental outcomes of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. Curr Eye Res; 40(6):585-91.	海外
5.4-2	Borroni C, Carlevaro C, Morzenti S, et al. (2013) Survey on retinopathy of prematurity (ROP) in Italy. Ital J Pediatr; 39:43.	海外
5.4-3	Carmeliet P and Ruiz de Almodovar C (2013) VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration. Cell Mol Life Sci; 70(10):1763-78.	海外
5.4-4	Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. (2013) Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol; 97(7):816-9.	海外
5.4-5	Chen J and Smith LE (2007) Retinopathy of prematurity. Angiogenesis; 10(2):133-40.	海外
5.4-6	Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988) Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol; 106(4):471-9.	海外
5.4-7	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2003) Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. Arch Ophthamol; 121(12):1684-94.	海外
5.4-8	Fierson WM, American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, et al. (2013) Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics; 131(1):189-95.	海外
5.4-9	Gilbert C (2008) Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. Early Hum Dev; 84(2):77-82.	海外
5.4-10	Global Burden of Disease Collaborative Network (2016) Global Burden of Disease Study 2016. Institute for Health Metrics and Evaluation.	海外
5.4-11	Good WV, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (2004) Final results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) randomized trial. Trans Am Ophthalmol Soc; 102:233-48.	海外
5.4-12	Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al. (2011) Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. J Ocul Pharmacol Ther; 27(6):623-7.	海外
5.4-13	Harder BC, von Baltz S, Jonas JB, et al. (2014) Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. Acta Opthalmol; 92(6):577-81.	海外
5.4-14	Hartnett ME and Penn JS (2012) Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med; 367(26):2515-26.	海外
5.4-15	Hellström A, Smith LE, Dammann O (2013) Retinopathy of prematurity. Lancet; 382(9902):1445-57.	海外
5.4-16	Hillier RJ, Connor AJ, Shafiq AE (2018) Ultra-low-dose intravitreal bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: a case series. Br J Ophthalmol; 102(2):260-4.	海外
5.4-17	Hoerster R, Muether P, Dahlke C, et al. (2013) Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol; 91(1):e74-5.	海外
5.4-18	Holmström G, el Azazi M, Jacobson L, et al. (1993) A population-based, prospective study of the development of ROP in prematurely born children in the Stockholm area of Sweden. Br J Ophthalmol; 77(7):417-23.	海外
5.4-19	Hoogerwerf A, Schalij-Delfos NE, van Schooneveld MJ, et al. (2010) Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the Central Netherlands. Neonatology; 98(2):137-42.	海外
5.4-20	International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005) The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol; 123(7):991-9.	海外
5.4-21	Johnson S and Marlow N (2017) Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. Arch Dis Child; 102(1):97-102.	海外
5.4-22	Kennedy KA and Mintz-Hittner HA (2018) Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. J AAPOS; 22(1):61-5.	海外
5.4-23	Kim J, Kim SJ, Chang YS, et al. (2014) Combined intravitreal bevacizumab injection and zone I sparing laser photocoagulation in patients with zone I retinopathy of prematurity. Retina; 34(1):77-82.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-24	Kong L, Bhatt AR, Demny AB, et al. (2015) Pharmacokinetics of bevacizumab and its effects on serum VEGF and IGF-1 in infants with retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci; 56(2):956-61.	海外
5.4-25	Lien R, Yu MH, Hsu KH, et al. (2016) Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. PLoS One; 11(1):e0148019.	海外
5.4-26	Lin CJ, Chen SN, Hwang JF (2012) Intravitreal ranibizumab as salvage therapy in an extremely low-birthweight infant with rush type retinopathy of prematurity. Oman J Ophthalmol; 5(3):184-6.	海外
5.4-27	Malik S, Vinukonda G, Vose LR, et al. (2013) Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth. J Neurosci; 33(2):411-23.	海外
5.4-28	McLoone E, O'Keefe M, McLoone S, et al. (2006) Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol; 90(6):754-9.	海外
5.4-29	Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ, et al. (2011) Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med; 364(7):603-15.	海外
5.4-30	Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. (2016) Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics; 137(4). pii: e20153218.	海外
5.4-31	Mota A, Carneiro A, Breda J, et al. (2012) Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Case Rep Ophthalmol; 3(1):136-41.	海外
5.4-32	Quinn GE, Gilbert C, Darlow BA, et al. (2010) Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making. Chin Med J; 123(20):2929-37.	海外
5.4-33	Royal College of Paediatrics and Child Health (2008) Guideline for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity: UK Retinopathy of Prematurity Guideline May 2008.	海外
5.4-34	Saigal S and Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet; 371(9608):261-9.	海外
5.4-35	Smith LE (2008) Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci; 49(12):5177-82.	海外
5.4-36	Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, et al. (2008) Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. Ophthalmology; 115(6):1065-70.	海外
5.4-37	Stahl A, Krohne TU, Eter N, et al. (2018) Comparing Alternative Ranibizumab Dosages for Safety and Efficacy in Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr; 172(3):278-86.	海外
5.4-38	van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT, et al. (2014) Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. J Pediatrics; 164(3):494-8.	海外
5.4-39	Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, et al. (2017) Assessment of Lower Doses of Intravitreous Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. JAMA Ophthalmol; 135(6):654-6.	海外
5.4-40	Wu WC, Lien R, Liao PJ, et al. (2015) Serum levels of vascular endothelial growth factor and related factors after intravitreous bevacizumab injection for retinopathy of prematurity. JAMA Ophthalmol; 133(4):391-7.	海外
5.4-41	Zin A and Gole GA (2013) Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol; 40(2):185-200.	海外
5.4-42	東範行 (2012a) 未熟児網膜症. 日本眼科学会雑誌; 116(7):683-702.	国内
5.4-43	東範行 (2012b) 未熟児網膜症の新規手術法開発後の治療プロトコールの標準化（平成23年度 総括・分担研究報告書）厚生労働科学研究費補助金. 障害者対策総合研究事業（感覚器障害分野）:1-10.	国内
5.4-44	稲用和也 (2014) レーザー光凝固治療-未熟児網膜症：最近の知見-. 眼科; 56(6):691-8.	国内
5.4-45	清田眞理子 (2014) 未熟児網膜症のベバシズマブ治療に関する全国調査. 眼科臨床紀要; 7(5):381.	国内
5.4-46	清田眞理子 (2015) 未熟児網膜症-未熟児網膜症の治療とその位置づけ，抗VEGF療法. 周産期医学; 45(2):186-90.	国内
5.4-47	佐藤英津子 (2014) 未熟児網膜症：最近の知見，病態と疫学. 眼科; 56(6):673-81.	国内
5.4-48	林英之 (2015) 急性期未熟児網膜症に対する抗血管内皮細胞増殖因子療法の臨床的検討. 科学研究費助成事業 研究成果報告書 (課題番号：23591608).	国内

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-49	馬嶋昭生 (1985) 未熟児網膜症の分類. あたらしい眼科; 2(4):515-21.	国内
5.4-50	未熟児網膜症研究班 (2009) 未熟児網膜症 (Internet) Available from: <http://www.nanbyou.or.jp/kenkyuhan_pdf/21161.pdf>（Accessed 16 Nov 2018）	国内
5.4-51	若林美宏 (2014) 診断と検査-未熟児網膜症：最近の知見-. 眼科; 56(6):683-90.	国内