2.2 緒言

1 緒言

ラニビズマブ（遺伝子組換え）（以下，ラニビズマブ）は，血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，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。国内では中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，病的近視における脈絡膜新生血管，及び糖尿病黄斑浮腫に対する治療薬として承認を取得しており，100 ヵ国以上で承認されている（2018 年 11 月時点）。

未熟児網膜症（retinopathy of prematurity，ROP）は，早産の低出生体重児で未熟性に起因した発達途上の網膜血管が異常に増殖する疾患である。そのため，在胎週数や出生体重が少ない早産児，特に出生体重 1500 g 未満の極低出生体重児で ROP の発症率が高い。また，在胎週数が短いほど，又は出生体重が少ないほど，ROP の発症率が高く，重症化しやすい。ROP は，発症しても重症化せず自然寛解する場合が多いが，病期が進行すると，網膜剥離等の不良な形態学的転帰を認め，重篤な視力低下，さらには失明に至ることがある。ROP の病態は，網膜での異常な新生血管の増殖が特徴であり，VEGF が ROP の発症及び進展に深く関与する。

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り，網膜周辺部の無血管領域をレーザーによって凝固させ，網膜からの VEGF の過剰産出を抑制する。ただし，レーザー光凝固療法は，治療効果，網膜への影響，治療後の視力予後，及び患者への身体的な負担等の問題点がある。また，網膜眼底が透見困難な患者や全身状態の不良な患者は，レーザー光凝固療法の治療適応外となる場合がある。そのため，効果の発現が早く，治療効果が高く，網膜剥離等の不良な形態学的転帰の発現リスクが低く，視力予後が良く，かつ容易に追加治療可能で，患者の身体的負担の少ない新しい ROP 治療法が望まれている。

ROP の発症に VEGF が関与していることから，国内外で VEGF 阻害剤（主にラニビズマブ及びベバシズマブ）の硝子体内注射の治療も実施されているが，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。しかし，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，治療効果が高い等，治療上のメリットが多いと報告されている。

H2301 試験は，ROP 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。有効性の主要評価項目である Week 24 の治療成功率は，レーザー光凝固療法群（66.2%，45/68 名）に比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（80.0%，56/70 名）が高く，レーザー光凝固療法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，レーザー光凝固療法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，ROP の活動性の指標である plus disease が消失するまでの時間に基づき評価したラニビズマブ 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。さらに，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ることから，長期的な視機能の発達や視力予後が期待できると考えられた。

ROP 患者は，早産児や低出生体重児であるため，治療時の身体的負担を最小限とすることが重要である。ラニビズマブ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，短時間で実施可能であり，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。網膜眼底が透見困難な患者や，全身状態が不良で全身麻酔や気管挿管が困難でレーザー光凝固療法が実施困難な患者に対しても，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た。

一方で，H2301 試験のラニビズマブ 0.2 mg 群の安全性プロファイルは，成人の適応症に対する本剤投与時と概ね一致していた。また，ラニビズマブ 0.2 mg 群でみられた眼以外の有害事象は，各種の合併症を有する早産児集団で予想可能な事象であった。H2301 試験の安全性の評価で，レーザー光凝固療法群と比べ臨床的に問題となる差異は認められず，ROP 患者に対してラニビズマブ 0.2 mg を硝子体内注射したときの安全性に懸念は認められなかった。

以上より，ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射は，現行のアンメットメディカルニーズを満たすことから，レーザー光凝固療法に置き換わる ROP 治療の新たな治療選択肢になり得ると考え，「未熟児網膜症」を効能追加として，一部変更承認申請を行うこととした。