2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
臨床試験一覧表 10
1 製品開発の根拠 11
1.1 目標適応症及び開発の根拠 11
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 11
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 14
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 16
1.2 臨床開発計画 16
1.2.1 臨床開発計画の概略 16
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 17
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 23
3 臨床薬理に関する概括評価 24
3.1 H2301 試験 24
3.1.1 薬物動態 24
3.1.2 薬力学 24
3.1.3 免疫原性 25
3.2 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.2.1 薬物動態 25
3.2.2 薬力学 25
3.2.3 免疫原性 26
3.2.4 ROP 患者と AMD 成人患者の薬物動態の比較 26
3.3 ROP 患者の民族差の考察 28
3.3.1 薬物動態及び薬力学 28
3.3.2 免疫原性 29
3.4 臨床薬理の結論 30
4 有効性の概括評価 31
4.1 有効性評価の計画 31
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 31
4.1.2 有効性の評価方法 31
4.1.3 解析対象集団 32

4.1.4 解析方法 33
4.2 用法・用量の設定根拠 35
4.2.1 ラニビズマブ 35
4.2.2 対照治療 37
4.3 目標適応症に対する有効性 37
4.3.1 被験者の内訳 37
4.3.2 解析対象集団 38
4.3.3 治験対象患者の人口統計学的特性及びその他の特性 38
4.3.4 対象集団の特性 42
4.3.5 主要評価項目 42
4.3.6 副次評価項目 44
4.3.7 その他の評価項目 46
4.3.8 事後解析 47
4.3.9 有効性と用法・用量の関係 51
4.4 有効性に関するその他の情報 51
4.5 特別な患者集団での有効性 51
4.5.1 部分集団での検討 51
4.5.2 日本人の有効性 52
4.6 長期の有効性及び耐薬性 58
4.6.1 効果の持続 58
4.6.2 耐薬性又は反跳現象 58
4.7 有効性の結論 58
5 安全性の概括評価 60
5.1 安全性評価の計画 60
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 60
5.1.2 安全性の評価方法 60
5.1.3 安全性の解析方法 62
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 63
5.1.5 曝露状況 63
5.2 有害事象 65
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 65
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 69
5.2.3 長期の安全性 72
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 76
5.3.1 注目すべき有害事象 76
5.3.2 潜在的リスク 76
5.3.3 その他の臨床所見 77

5.3.4 小児特有の安全性 78
5.4 特別な患者集団での安全性 79
5.4.1 部分集団での検討 79
5.4.2 日本人の安全性 80
5.5 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 83
5.5.1 進行中の試験 83
5.5.2 市販後の経験 84
5.6 安全性に関するその他の事項 85
5.6.1 薬物相互作用 85
5.6.2 過量投与 85
5.6.3 乱用を誘発する可能性 85
5.6.4 離脱症状及び反跳現象 85
5.6.5 妊娠，出産，及び授乳 85
5.7 安全性の結論 85
6 ベネフィットとリスクに関する結論 86
6.1 治療の背景 86
6.1.1 疾患又は症状 86
6.1.2 現行の治療 86
6.2 ベネフィット 86
6.3 リスク 88
6.4 ベネフィット・リスク評価 88
7 参考文献 91

表一覧

Table 1-1 ROP の病期分類及び臨床所見 13
Table 1-2 申請データパッケージ 17
Table 2-1 臨床試験において使用した分析法 23
Table 3-1 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血清中薬物動態パラメータの推定値（最終モデル） 27
Table 3-2 日本人及び外国人 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの，血清中薬物動態パラメータの推定値 29
Table 4-1 被験者の内訳（H2301 試験，ランダム化集団） 37
Table 4-2 解析対象集団（H2301 試験，ランダム化集団） 38
Table 4-3 ベースライン時の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（H2301 試験，ランダム化集団） 39

Table 4-4 ベースライン時の ROP 特性（H2301 試験，ランダム化集団） 40
Table 4-5 ベースライン時のその他の特性（H2301 試験，ランダム化集団） 42
Table 4-6 Week 24 の治療成功率（H2301 試験，FAS） 43
Table 4-7 Week 24 の治療成功率（感度分析）（H2301 試験，FAS） 44
Table 4-8 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） 45
Table 4-9 Week 24 の近視のカテゴリー別の被験者の割合（H2301 試験，FAS） 47
Table 4-10 Kaplan-Meier で推定した plus disease 消失までの時間（H2301 試験 FAS） 49
Table 4-11 Kaplan-Meier で推定した増殖組織消失までの時間（H2301 試験 FAS） ... 51
Table 4-12 部分集団別の Week 24 の治療成功率（H2301 試験，FAS） 52
Table 4-13 被験者の内訳（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団） 53
Table 4-14 人口統計学的特性（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団） 54
Table 4-15 疾患特性（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団） 55
Table 4-16 ベースライン時のその他の特性（H2301 試験，ランダム化集団） 56
Table 4-17 主要評価項目：治療開始 24 週後の治療成功率 （H2301 試験，FAS，日本人集団） 57
Table 4-18 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，ランダム化集団，日本人集団） 57
Table 5-1 重要な特定されたリスク 62
Table 5-2 ラニビズマブの曝露状況（H2301 試験，SAF） 64
Table 5-3 レーザー光凝固療法の実施状況（H2301 試験，SAF） 64
Table 5-4 眼の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF） 66
Table 5-5 眼以外の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 3%以上）（H2301 試験，SAF） 67
Table 5-6 眼の副作用の発現率（H2301 試験，SAF） 68
Table 5-7 死亡の発現率（H2301 試験，SAF） 70
Table 5-8 重篤な眼の有害事象の発現率（H2301 試験，SAF） 71
Table 5-9 重篤な眼以外の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF） 71
Table 5-10 眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，SAF） 73
Table 5-11 重篤な眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，SAF） 74
Table 5-12 注目すべき有害事象の発現率（H2301 試験，SAF） 76
Table 5-13 血圧の推移（H2301 試験，SAF） 77
Table 5-14 身長及び体重の推移（H2301 試験，SAF） 78
Table 5-15 曝露状況（H2301 試験，SAF，日本人集団） 81
Table 5-16 レーザー光凝固療法の実施状況（H2301 試験，SAF，日本人集団） 81

Table 5-17 眼の有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）（H2301 試験，SAF，日本人集団） 82
Table 5-18 眼以外の有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）（H2301 試験，SAF，日本人集団） 82
Table 5-19 重篤な眼以外の有害事象（H2301 試験，SAF，日本人集団） 83
Table 6-1 主なベネフィットの一覧（H2301 試験，FAS） 86

図一覧

Figure 1-1 ROP の病変範囲 13
Figure 1-2 試験デザイン（H2301 試験） 18
Figure 1-3 試験デザイン（H2301E1 試験） 19
Figure 3-1 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血漿中ラニビズマブ濃度の実測値とパーセンタイル（最終モデル） 26
Figure 3-2 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血漿中ラニビズマブ濃度の実測値とパーセンタイル（最終モデル） 27
Figure 4-1 不良な形態学的転帰の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS） 48
Figure 4-2 初回の plus disease 消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS） 49
Figure 4-3 増殖組織（Stage 3）が消失するまでの Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS） 50

略号一覧

	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性症
AP-ROP	aggressive posterior retinopathy of prematurity	—
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
BEAT-ROP	Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (study)	—
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CMQ	custom MedDRA queries	—
CRF	case report form	症例報告書
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ECLA	electrochemiluminescence assay	電気化学発光測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ET-ROP	Early Treatment for Retinopathy of Prematurity study	—
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IRT	interactive response technology	双方向自動応答技術
Ka	absorption rate constant	吸収速度定数（一次反応）
Kel	elimination rate constant	消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NMQ	Novartis MedDRA queries	—
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDCO	pediatric committee	—
PIP	paediatric investigation plan	小児調査計画
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症

	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
V/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性評価

用語の定義一覧

用語	定義
在胎週数	最終月経第 1 日目から起算した満週数で表現される。妊娠週数と同義語である。
修正月齢 （又は修正年齢）	実際の誕生日を基準にするのではなく，出産予定日を基準にして計算する月齢（又は年齢）のこと。たとえば，出産予定日より 2 ヵ月早く生まれた早産児は，生後 6 ヵ月で修正月齢 4 ヵ月とする。
出生体重	出生時の体重
出生体重による分類	低出生体重児：出生体重 2500 g 未満の児 極低出生体重児：出生体重 1500 g 未満の児 超低出生体重児：出生体重 1000 g 未満の児
治療成功率 （H2301 試験での有効性の主要評価項目）	治験担当医師による評価で，治療開始 24 週後（Week 24）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（Week 24 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（Week 24 以前に治療スイッチを要する） • 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（Week 24 に活動性 ROP を有する） • 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（Week 24 以前に不良な形態学的転帰を有する）
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

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
有効性及び安全性試験										
比較対照試験	H2301	国際共同	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 実治療対照 非遮蔽 並行群間比較	ラニビズマブ/0.1 mg/硝子体内注射 ラニビズマブ/0.2 mg/硝子体内注射 レーザー光凝固療法/—/—	180/225/201	未熟児網膜症	投与期間：1 日 観察期間：24 週間	評価	[5.3.5.1-1]
	H2301E1	国際共同	有効性 安全性	多施設共同 非遮蔽 並行群間比較	— （H2301E1 試験開始後 16 週までラニビズマブ 0.1 mg 又はラニビズマブ 0.2 mg を投与可能）	—/144/143 [a)]	未熟児網膜症	投与期間：— 観察期間：4.5 年間（5 歳まで）	評価	[5.3.5.1-2]

a) H2301E1 試験開始後 16 週（H2301 試験開始後 40 週，Week 40）

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

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（age-related macular degeneration，AMD），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（diabetic macular edema，DME）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）。

今回，未熟児網膜症（retinopathy of prematurity，ROP）患者での，ラニビズマブ 0.2 mg の有効性及び安全性が確認されたことから，効能追加の一部変更承認申請を行う。本書では，「未熟児網膜症」の承認申請を目的に実施した臨床開発データを概括評価する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

概略

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，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（Hartnett and Penn 2012，Fierson et al. 2013）。ROP は，発症しても重症化せず自然寛解する場合も多いが，病期が進行すると，網膜剥離等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（東 2012a）。

疫学

出生時体重が 1500 g 未満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（Holmström 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，先進国やその他の地域に比べ，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，治療を要した 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）。国内全体で，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が，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%であったが，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）。

国や地域によって，周産期医療の水準が異なるため，ROP による失明率には差異があるものの，日本を含む先進国や発展途上の地域ともに，ROP は小児の失明の主な原因である（Gilbert 2008）。

ROP の病態と VEGF

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 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）22 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る。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。

ROP の分類と臨床所見

本書では，ROP の国際分類（International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity 2005）に基づき分類（ROP の重症度）を記載した。なお，国内では厚生省新分類（馬嶋 1985）が報告されていたが，国際分類と基本的な相違はない（東 2012a）。

ROP の国際分類では，病期（Stage 1～5），病変の位置（Zone I～III）及び病変の範囲が規定されており，眼底検査による ROP の診断及び経過観察を行う上で重要である。

ROP の病期は，Stage 1 から Stage 5 まで 5 段階に分類される（若林 2014）。各 Stage の臨床所見を Table 1-1 に示す。通常，Stage 1 の所見をもって，ROP と診断される。病期分類に加え，悪化を示す徴候として，後極部網膜血管における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 1-1　　ROP の病期分類及び臨床所見

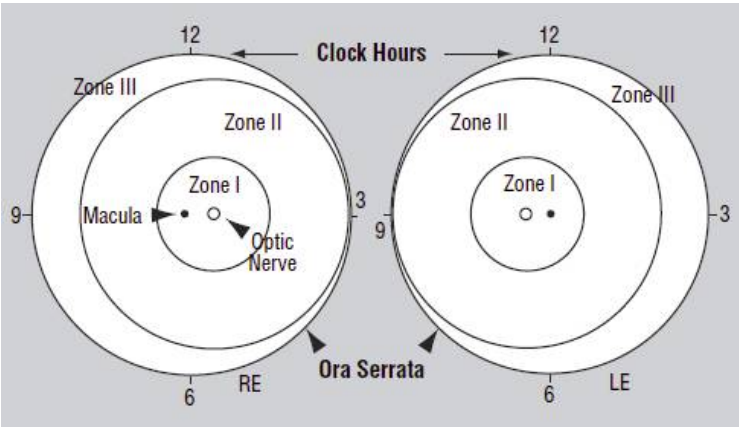
Stage [a)]		臨床所見
Stage 1:	Demarcation line （境界線）	無血管領域と有血管領域を分ける白い境界線が認められる。
Stage 2:	Ridge （隆起）	隆起は境界線から出現し，高さと幅を持ち硝子体側に突出したようにみえる。隆起の色が白からピンクに変化する。
Stage 3:	Extraretinal fibrovascular proliferation （網膜外線維血管増殖）	網膜外線維血管増殖が隆起から硝子体内に立ち上がってくる。Stage 3 の重症度は，硝子体に進展する網膜外線維血管増殖の程度により，mild，moderate 及び severe に分けられる。
Stage 4:	Partial retinal detachment （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。黄斑に及ばない場合は Stage 4A，黄斑に及ぶ場合は Stage 4B に分類される。
Stage 5:	Total retinal detachment （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基づき分類する

眼底の病変部位は 3 つの Zone に分類される（Figure 1-1）。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 1-1　　ROP の病変範囲



Source：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

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

ROP の標準治療

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）。

レーザー光凝固療法の問題点

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）。

さらに，レーザー光凝固療法は，凝固された網膜部分への正常な網膜血管の伸長は認められず，網膜剥離等の不良な形態学的転帰，周辺視力の障害，及び重大な近視等のリスクが伴う（ET-ROP Group 2003，Mintz-Hittner et al. 2011）。なお，初回治療で効果不十分な場合や再発が認められた場合に，より早期に追加治療が必要な患者であっても，身体的負担の大きいレーザー光凝固療法後に眼底の透見が困難な場合や硝子体出血等によって追加治療は難しいことがある（東 2018）。

また，レーザーの照射回数は 1 眼あたり 600～800 発以上であり，網膜血管の伸長がより少なく，広い範囲の照射が必要な Zone I の ROP では 1000 発超，AP-ROP では 2000 発以上と照射回数

がより多くなるため（稲用 2014），1 回の治療に要する時間は，30 分から難症例では 4～5 時間となることもある（清田 2015）。レーザー光凝固療法を実施時には，患者を固定する必要があるため，全身麻酔又は鎮痛・鎮静剤の投与や気管挿管が必要である。治療時間が長時間になれば，全身麻酔又は鎮痛・鎮静剤の曝露量も増加し，気管挿管する時間も長くなり，患者の身体的負担が大きくなるため，全身状態の不良な患者は，レーザー光凝固療法で治療できなくなる場合がある（清田 2015）。対象患者は，低体重出生児であることから，できるだけ身体的負担が少ない治療が望ましい。

これらのことから，レーザー光凝固療法よりも効果の発現が早く，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。

VEGF 阻害剤（ROP の適応は未承認）

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。

ベバシズマブは，抗がん剤として承認された VEGF 阻害剤であり，眼科用に開発された薬剤ではなく，硝子体内注射後の全身消失半減期は 21 日と長いため，ROP 患者に対する硝子体内注射時の全身曝露や全身の VEGF 濃度への影響及び有害事象が懸念される（Kong et al. 2015，Wu et al. 2015，Morin et al. 2016）。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，治療効果が高く，治療上のメリットが多いと報告されている（清田 2015）。

2011 年に実施された第 2 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の要望募集で，日本眼科学会より ROP 治療に対するラニビズマブ及びベバシズマブ使用の要望書が提出された。ただし，両薬剤とも ROP の適応は世界的にも未承認であることから，検討の対象外とされ，最終的に要望書は取り下げられている。また，2012 年～2013 年に実施された総合・地域周産期母子医療セ

ンターへのアンケート調査の結果でも，ROP を診察している 197 施設のうち，62 施設で ROP に対して VEGF 阻害剤の硝子体内注射を実施（22 施設）又は予定している（40 施設）との回答が得られたと報告されている（清田 2014）。これらのことからも，国内外ともに ROP 治療に対する VEGF 阻害剤への期待が高いと考える。

以上のように，レーザー光凝固療法は，ROP の第一選択治療であるが，有効性，視力予後及び身体的な負担等の問題があるため，新たな治療法が望まれており，VEGF 阻害剤の硝子体内注射は高い有効性と患者の負担軽減が期待されていることから，本剤の ROP の適応追加の開発は妥当と考える。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

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。

ラニビズマブは，ROP に対して有効な治療薬になると期待されることから，初の ROP 治療薬として開発を行った。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

国内外のラニビズマブの「未熟児網膜症」を対象とした臨床開発計画は，以下のとおりである。

1.2.1.1 外国での開発計画

EU では，EMA の Paediatric Committee（PDCO）and Human Medicines Development and Evaluation と[redacted]について相談を実施し，[redacted]ラニビズマブの有効性及び安全性を検証する[redacted]試験）の[redacted]及び[redacted]試験）の実施について合意した。EU では，2018 年 10 月に ROP の適応追加を申請した。

[redacted]

1.2.1.2 国内での開発計画

ROP を目標効能・効果とする国内での開発は，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，決定した[redacted]相談記録，開催日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。H2301 試験の試験デザインの詳細は，1.2.2 項に示す。

H2301E1 試験は，H2301 試験の継続試験であり，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と比較評価する継続試験である。本試験は，承認申請時点で実施中であるが，H2301E1 試験の開始後 16 週（H2301 試験の治療開始後 40 週，Week 40）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 1-2 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	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/硝子体内注射 ラニビズマブ/0.2 mg/硝子体内注射 レーザー光凝固療法/—/—	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	— （試験開始後 16 週まで，ラニビズマブ 0.1 mg 又は 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，国内の 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。

1.2.1.3 実施中の臨床試験

本承認申請の臨床データパッケージに含めた 2 試験のうち，H2301E1 試験は承認申請時点で実施中である。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

本項では，H2301 試験及び H2301E1 試験の試験デザインの妥当性を示す。有効性評価項目の設定根拠を含めた解析方法の妥当性は，4.2 項に示す。

1.2.2.1 試験デザインの設定根拠

1.2.2.1.1 H2301 試験

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，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。本試験は，スクリーニング期，治療期，フォローアップ期から構成された。試験デザインを Figure 1-2 に示す。

本試験の対象は，英国及び米国のガイドラインで，現在の第一選択治療であるレーザー光凝固療法の治療対象となる ROP 患者とした。ラニビズマブも同様の重症度の ROP 患者を対象として

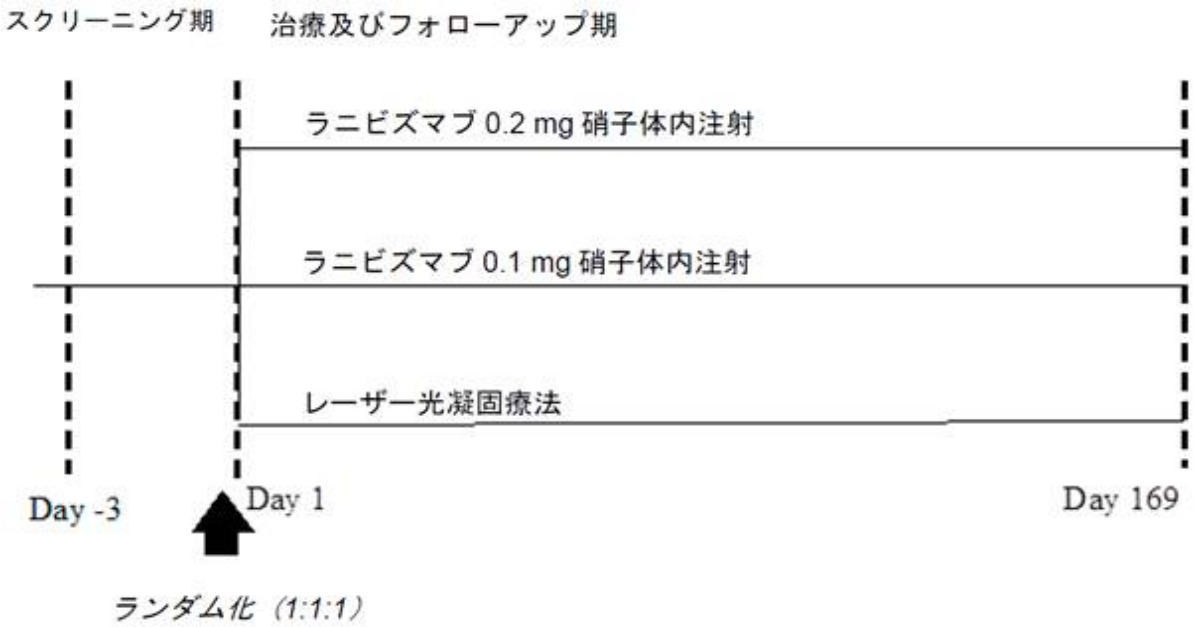
投与されることを想定している。Stage 4 又は 5 の患者は，硝子体内手術の対象となり，レーザー光凝固療法又は薬物治療の対象でないため除外した。また，ROP 患者の約 8 割が両眼に ROP を発症しており，実臨床でも両眼の治療が必要とされると考えられるため，両眼に ROP を有する患者を対象とした。

レーザー光凝固療法では全身麻酔が必要になることが多く，治療した網膜上に凝固斑が残り，遮蔽は実質的に不可能であるため，非遮蔽試験とした。ROP の Zone は有効性に影響を及ぼす可能性があり，また地域により新生児の管理に違いがみられる可能性があるため，ROP の Zone 及び地域をランダム化の層別因子とした。

観察期間は，BEAT-ROP 試験及び ET-ROP 試験の結果に基づき設定した。BEAT-ROP 試験でみられた ROP の再発までの時間（平均値 ± 標準偏差）は，レーザー群で 6.2 ± 5.7 週及びベバシズマブ群で 16.0 ± 4.6 週であった（Mintz-Hittner et al. 2011）。また，ET-ROP 試験では，治療開始 6 ヵ月後での評価時点で，不良な形態学的転帰がみられた眼の割合について，当時の治療基準に基づきレーザー光凝固療法を実施した群と比較して，早期にレーザー光凝固療法を実施した群で有意な低下が認められた（Good 2004）。

以上より，不良な形態学的転帰に対する有効性は，治療開始から 24 週で評価可能と考えたため，本剤のレーザー光凝固療法に対する優越性を検証するための観察期間を 24 週と設定した。

Figure 1-2　　試験デザイン（H2301 試験）



Source：5.3.5.1-1-H2301-Figure 9-1

スクリーニング期［初回治療（Day 1）までの 3 日間］にランダム化した。

スクリーニングと初回治療（Day 1）は同日に実施可とした。スクリーニング後 2 日以内，ROP の重症度が軽度の場合は，スクリーニング後 3 日以内に初回治療を実施することとした。

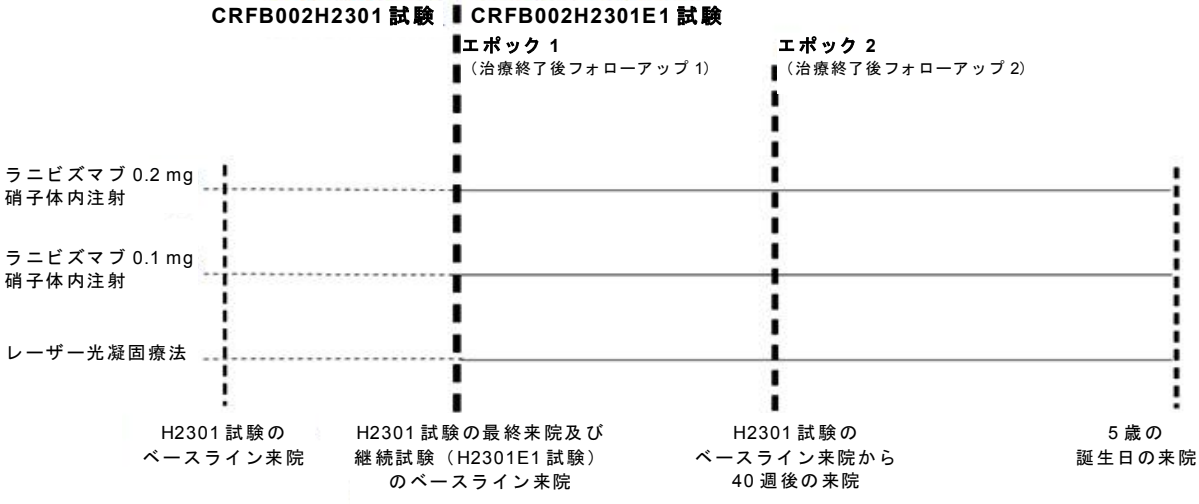
1.2.2.1.2 H2301E1 試験

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。試験デザインを Figure 1-3 に示す。

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（エポック 1），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（エポック 2）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。

Figure 1-3　　試験デザイン（H2301E1 試験）



5.3.5.1-2-H2301E1-Figure 1-1

1.2.2.2　H2301 試験及び H2301E1 試験に日本から参加する妥当性

国内外で ROP の分類及び ROP の治療対象や治療方針に大きな差異はない（東 2012a）。

ラニビズマブは，硝子体内注射により網膜周辺に作用する局所用薬であり，成人の硝子体容積に人種差及び民族差はなく，ラニビズマブの硝子体内濃度の推移は，人種及び民族による影響はないと考えられる。また，これまでに承認された本剤の各適応症において，有効性及び安全性プロファイルに人種差及び民族差は認められていない。そのため，早産児の硝子体内濃度の推移も，成人と同様に人種及び民族による影響を受けにくいと考えられる。

また，国や地域によっては，新生児医療の水準が異なるため，ROP の発生頻度，ROP を発症した新生児の出生体重及び在胎週数は異なるものの（Gilbert 2008，Zin and Gole 2013），それらの違いによって ROP の発症機序及び病態が異なるという報告はこれまでにない。

以上より，本剤の硝子体内濃度の推移，有効性及び安全性プロファイルに人種差及び民族差はないものと考えられることから，国内での承認申請を目的に H2301 試験及び H2301E1 試験に参加し，ROP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは妥当と考えた。

1.2.2.3 用法・用量

H2301 試験

H2301 試験ではラニビズマブ 0.1 mg/眼及び 0.2 mg/眼の 2 用量の硝子体内注射を検討することとした。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た。ROP の悪化が認められた場合，前回の当該眼に対するラニビズマブ治療後 28 日目以降にラニビズマブにより再治療した。ROP の再発によるラニビズマブの再治療は，各眼に対し最大 2 回まで実施可能とした。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。

レーザー群にランダム化された被験者は，Day 1 に麻酔又は鎮静後，両眼に標準的なレーザー光凝固療法を実施した。治療は，ほぼ連続的な凝固間隔（0.5～1 凝固径）をあけて，最周辺部から ROP 病変までの網膜領域全体に対して実施した。レーザー光凝固療法は可能なかぎり初回で完全に行うこととした。Day 8 の評価の 3 日後までは複数回の補助的なレーザー光凝固療法を両眼に実施可とし，これらの治療は初回のレーザー光凝固療法の一部とみなした。Day 8 の評価時以降に当該被験者に対する追加のレーザー光凝固療法を実施しないこととした。

レスキュー治療として，ラニビズマブの初回治療を受けた被験者で，治療効果不十分に該当する場合，レーザー光凝固療法への変更を行うこととした。また，レーザー光凝固療法の初回治療を受けた被験者で，治療効果不十分に該当する場合には，ラニビズマブ 0.2 mg への変更を行うこととした。

H2301E1 試験

エポック 1 では，治験担当医師が，ROP 病変が再発又は悪化したと判断した場合，H2301 試験及び継続試験の H2301E1 試験を通じて，最大で 3 回までのラニビズマブの再治療を可能とした。

H2301 試験及び H2301E1 試験の用法及び用量の設定根拠は，4.2 項に示す。

1.2.2.4 目標被験者数

H2301 試験

H2301 試験の目標被験者は，BEAT-ROP 試験を参考に設定した（Mintz-Hittner et al. 2011）。H2301 試験で評価可能な被験者数を各治療群 80 名とした場合，主要評価項目のイベント発生率に対する検出力は，90%以上となることから，H2301 試験では 3 つの治療群で各 80 名（合計 240 名）以上の評価可能被験者数を得るために，合計 300 名（各群 100 名）を目標被験者数として，2015 年 12 月に試験を開始した。

しかし，被験者登録が順調に進まず，治験実施施設の追加や被験者登録期間の延長等の対策を講じたものの，各国の治験実施施設及び被験者の追加登録数は，以下の理由により当初の目標を下回っていた。

- ROP の患者数が限られる。
- VEGF 阻害剤の効果がレーザー光凝固療法を上回るとの結果が報告されたことにより，VEGF 阻害剤の適用外使用が増加していた。そのため，レーザー光凝固療法群を含むランダム化試験への参加の同意取得が困難になっていた。
- 治験に必要な設備や実施手順は，通常診察と一部異なるため，治験実施可能な国や施設は限定された。

このような状況から，ノバルティス社は，[redacted] で合意した 20[redacted]年[redacted]月までに当該試験を[redacted]ことは[redacted]と考え，ROP 治療に対する[redacted]を考慮し，[redacted]と判断した。試験の[redacted]を含む[redacted]について，[redacted]との合意が得られ，目標被験者数を約 180 名（各群約 60 名）に変更した。

変更後の被験者数の設定根拠を以下に示す。

主要評価項目のイベント発生率は ROP の Zone（Zone I と Zone II）によって異なることが予想されるため，ROP の Zone で層別化した Cochran-Mantel Haenszel 検定を用いることとした。イベント発生率は，BEAT-ROP 試験での 54 週時点の ROP 再発率と同様であると仮定した。

以下の仮定を用いてモンテカルロシミュレーションを実施した。

- 試行回数 10000 回
- 各治療群の 48 名のデータが評価可能（補完後に主要評価項目の値が欠測でない）（評価可能被験者数は計 144 名）
- イベント発現率は，Zone I でレーザー群 42.4%，ラニビズマブ 0.2 mg 群 6.5%，Zone II でレーザー群 12.5%，ラニビズマブ 0.2 mg 群 5.1%
- Zone I 及び Zone II に ROP を有する被験者の割合はそれぞれ 45%及び 55%
- ラニビズマブ 0.1 mg の治療効果はラニビズマブ 0.2 mg の 1/2

閉手順を用いて多重性の調整を行う場合，レーザー光凝固療法に対するラニビズマブ 0.2 mg の優越性（本試験の主要目的）は 80%以上の検出力で示すことができる。中止・脱落率を 20%とし，60 名の被験者を各治療群にランダム化することにした。

H2301E1 試験

H2301E1 試験の目標被験者数は設定しなかった。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請は，ROP への適応追加を目的とした承認事項一部変更申請のため，新たな生物薬剤学試験は実施していない（1.13.1-1-CTD2.7.1，1.13.1-2-CTD2.7.1）。今回の申請に際し，新たに実施した ROP 患者を対象とした H2301 試験及び H2301E1 試験では，市販製剤と同一処方の製剤を用いた。分析方法に関しては，DME の承認申請以降，血清中ラニビズマブ濃度の酵素免疫測定（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）法の定量下限を 15 pg/mL に変更した。用いた分析法はバリデートされており，良好な真度及び精度を有している。

Table 2-1 臨床試験において使用した分析法

測定対象物質（マトリックス）	分析方法	分析法バリデーション結果概略	分析法バリデーション報告書
ラニビズマブ（ヒト血清）	ELISA	定量下限：15 pg/mL 真度：−2%～4% 精度（日間変動）：0.1%～16.1%	[1.13.1-2-5.3.1.4-1-FBV.012.AVR_1] [5.3.5.1-1-DMPK RCRFB002H2301-pk]
ヒト抗ラニビズマブ抗体（ヒト血清）	ECLA	相対感度：10.2 ng/mL 精度（日間変動）：陰性対照試料，7%；陽性対照試料，10～13%	[1.13.1-2-5.3.1.4-2 BA.MET.FBV.011.AVR_1]

ELISA：enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法），ECLA：electrochemiluminescence assay（電気化学発光測定法）

3 臨床薬理に関する概括評価

H2301 試験において，ラニビズマブの薬物動態，薬力学，及び免疫原性を検討した。ROP の適応追加のための新たな臨床薬理試験は実施していない。

3.1 H2301 試験

3.1.1 薬物動態

H2301 試験に組み入れられた ROP 患者の両眼に，ラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの初回投与後の薬物動態について検討した。ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群に組み入れられた被験者 151 名のうち 95 名の被験者から，投与後 1 日（Day 1，投与後 24 時間以内），並びに投与後 15 日（Day 15）及び 29 日（Day 29）に採血し，血清中ラニビズマブ濃度を測定した。

血清中ラニビズマブ濃度は概ね Day 1 で最高血清中濃度（平均値）を示した。Day 1 では，ラニビズマブ 0.2 mg 群での血清中濃度（平均値：24.7 ng/mL，中央値：7.82 ng/mL）はラニビズマブ 0.1 mg 群（平均値：12.1 ng/mL，中央値：4.35 ng/mL）と比較して約 2 倍であった。Day 29 での血清中ラニビズマブの濃度の中央値は，Day 1 での濃度と比較して 1/7（0.2 mg 群：1.07 ng/mL）及び 1/8（0.1 mg 群 0.566 ng/mL）であったが，Day 29 での血清中ラニビズマブ濃度の平均値は Day 1 での血清中濃度と比較して 1/14（0.2 mg 群：1.81 ng/mL）及び 1/17（0.1 mg 群 0.732 ng/mL）に低下した。血清中ラニビズマブ濃度には個人差が見られ，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名の被験者（被験者番号 1801001）で Day 15 の血清中濃度は 868 ng/mL を示した（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2.12-4a）。

3.1.2 薬力学

H2301 試験に組み入れられた ROP 患者の両眼に，ラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの初回投与後の薬力学（血漿中遊離 VEGF 濃度）について検討した。ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群，並びにレーザー群に組み入れられたそれぞれの被験者 151 名及び 74 名のうち，それぞれ 45 名及び 51 名の被験者から，治療前，並びに投与後 15 日（Day 15）及び 29 日（Day 29）に採血し，血漿中 VEGF 濃度を測定した。

レーザー群及びラニビズマブ 0.1 mg 群での血漿中 VEGF 濃度範囲はそれぞれ 23.6 pg/mL～1020 pg/mL 及び BLQ（< 1 pg/mL）～812 pg/mL であった。ラニビズマブ 0.2 mg 群の被験者 1 名（被験者番号 1801002，Day 15 での VEGF 濃度は 5900 pg/mL）を除き血漿中 VEGF 濃度範囲は 10.8 pg/mL～153 pg/mL であった。すべての治療群で，治療前と Day 15 の間で血漿中 VEGF 濃度は低下する傾向が見られた。血漿中 VEGF 濃度には個人差が見られたものの，ラニビズマブ各群とレーザー群で，血漿中 VEGF 濃度のプロファイルは類似していた（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2.12.3a）。

3.1.3 免疫原性

H2301 試験に組み入れられた ROP 患者の両眼に，ラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの初回投与後の免疫原性について検討した。免疫原性の検討は，血清中ラニビズマブ濃度測定後の検体を用い，十分量の血清検体が残っていた場合に抗ラニビズマブ抗体を測定した。ラニビズマブ投与前の血清検体は採取しなかったが，投与後 24 時間以内には免疫反応が見られないと仮定し，Day 1 の結果をベースライン値として読み替えた。

ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg を硝子体内注射したとき，抗ラニビズマブ抗体は Day 1，Day 15，及び Day 29 でそれぞれ 7.0%（3/43 名），2.4%（1/42 名），及び 9.7%（3/31 名）で検出された。少なくとも 1 回，抗ラニビズマブ抗体を検出した被験者は 6 名で，そのうち 3 名の被験者は Day 1 では陰性であったが，Day 15 又は Day 29 で陽性であった。また，ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg を硝子体内注射したとき，抗ラニビズマブ抗体は Day 1，Day 15，及び Day 29 でそれぞれ 4.5%（2/44 名），5.3%（2/38 名），及び 8.3%（2/24 名）で検出された。少なくとも 1 回，抗ラニビズマブ抗体を検出した被験者は 5 名で，そのうち 3 名の被験者は Day 1 では陰性であったが，Day 15 又は Day 29 で陽性であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-12.1a，Listing 16.2.5-4.1）。ROP 患者において抗ラニビズマブ抗体の発現率が低いことが示された。

3.2 全試験を通しての結果の比較と解析

3.2.1 薬物動態

3.2.1.1 吸収，分布，代謝，排泄

吸収，分布，代謝，及び排泄に関しては，新たに得られた試験成績はない（1.13.1-1-CTD2.7.2-3 項）。

3.2.1.2 薬物相互作用

本剤はタンパク製剤であり，CYP 代謝酵素等を介した薬物動態学的な薬物間相互作用は想定されないことから，薬物相互作用の検討は実施していない（1.13.1-1-CTD2.7.2-3 項）。

3.2.1.3 特別な患者集団での薬物動態

本剤はタンパク製剤であり，体内に広く分布するタンパク質分解酵素によって非特異的に分解されると考えられ，肝機能及び腎機能がラニビズマブの消失クリアランスに大きな影響は及ぼさないと考えられる。したがって，肝機能障害又は腎機能障害を有する患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない（1.13.1-1-CTD2.7.2-3 項）。

3.2.2 薬力学

H2301 試験結果を用い，母集団薬物動態/薬力学解析により，血清中ラニビズマブ濃度と血漿中 VEGF 濃度の関係を検討した（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

全身循環している VEGF にラニビズマブが結合した場合，遊離 VEGF 濃度は低下すると考えられる。H2301 試験では，経時的に遊離 VEGF 濃度に小さな変化を認めたが，この傾向は母集団薬物動態/薬力学解析では裏付けることができず，血漿中 VEGF 濃度と血清中ラニビズマブ濃度の間に強い相関は認められなかった。

3.2.3 免疫原性

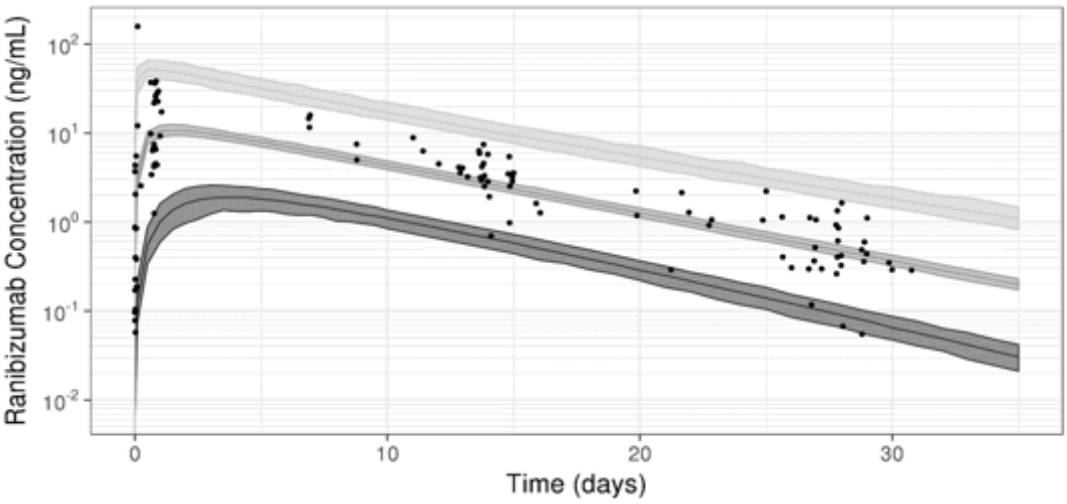
ROP 患者における抗ラニビズマブ抗体の発現率（ラニビズマブ 0.1 mg 群：5～8%，ラニビズマブ 0.2 mg 群：2～10%）は低く，他の疾患を有する患者（AMD 成人患者：1～8%，DME 成人患者：2～4%）と比較して大きな違いは認められなかった（3.1.3 項），（1.13.1-1-CTD2.7.4-3.4 項，1.13.1-2-CTD2.7.4-3.4 項）。

3.2.4 ROP 患者と AMD 成人患者の薬物動態の比較

H2301 試験での ROP 患者データを用いて，血清中での薬物動態並びに末梢での VEGF 濃度と薬物動態の関係を評価するために，母集団薬物動態/薬力学解析を実施した（5.3.3.5-1-Population PK Report）。

AMD 成人患者で構築した既存モデル（1.13.1-1-5.3.3.5-1 05-1181 試験）を用いて，ROP 患者の体重とクレアチニンクリアランスに基づく視覚的事後予測性評価（visual predictive check，VPC）を実施した。その結果，ROP 患者での血清中ラニビズマブ濃度の適合性が良好ではなかったため，H2301 試験の結果を用いて，再度モデルを最適化した（Figure 3-1，Figure 3-2）。最終モデルで得られたパラメータを Table 3-1 に示す。

Figure 3-1 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血漿中ラニビズマブ濃度の実測値とパーセンタイル（最終モデル）

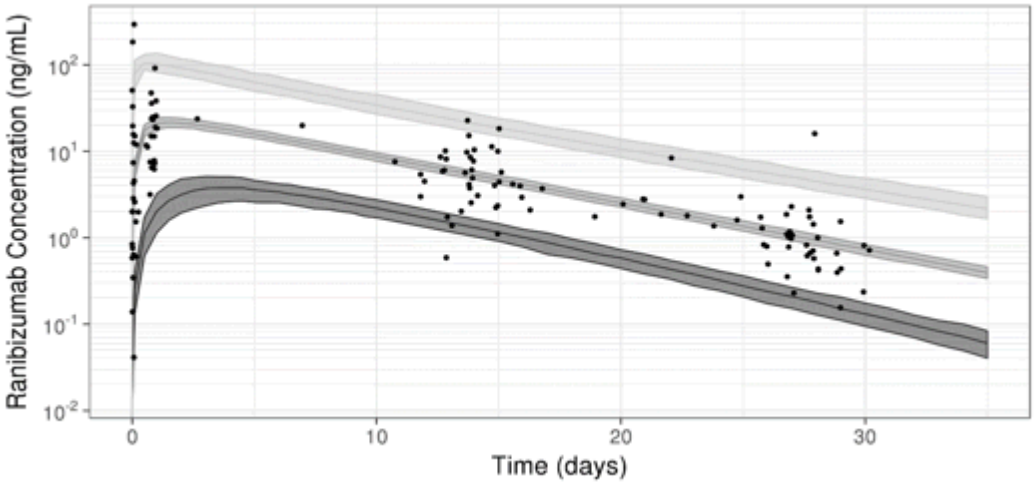


Source：5.3.3.5-1-Population PK Report-Figure 5-7

•：実測値

パーセンタイル 2.5% 50% 97.5%

Figure 3-2　ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血漿中ラニビズマブ濃度の実測値とパーセンタイル（最終モデル）



Source：5.3.3.5-1-Population PK Report-Figure 5-8

•：実測値

パーセンタイル 2.5% 50% 97.5%

Table 3-1　ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で単回硝子体内注射したときの血清中薬物動態パラメータの推定値（最終モデル）

パラメータ	要約統計	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 75	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 86 [1)]
Apparent V/F (L)	Mean (SD) Median [Range]	1.2 (1.6) 0.8 [0.0 - 9.5]	1.5 (3.0) 0.7 [0.0 - 25.7]
Apparent CL/F (L/day)	Mean (SD) Median [Range]	1.9 (0.7) 1.8 [0.8 - 5.4]	1.9 (0.8) 1.7 [0.9 - 5.6]
Absorption Half Life T1/2 (Ka) (day)	Mean (SD) Median [Range]	5.7 (0.4) 5.6 [4.3 - 7.0]	5.6 (0.5) 5.6 [3.7 - 7.4]
Elimination Half Life T1/2 (Kel) (day)	Mean (SD) Median [Range]	0.4 (0.3) 0.3 [0.0 - 1.6]	0.4 (0.4) 0.3 [0.0 - 3.2]
Tmax (day)	Mean (SD) Median [Range]	1.5 (0.8) 1.3 [0.2 - 4.4]	1.5 (0.9) 1.3 [0.1 - 5.8]
Cmax (ng/mL)	Mean (SD) Median [Range]	12.6 (5.4) 11.5 [3.2 - 29.0]	26.2 (12.4) 24.3 [4.3 - 75.5]
AUCinf (ng*day/mL)	Mean (SD) Median [Range]	119.2 (41.0) 113.6 [37.4 - 246.7]	240.9 (79.1) 232.0 [70.8 - 449.1]

Source：5.3.3.5-1-Population PK Report-Table 5-4

1) レーザー治療群からレスキューされた 0.2 mg 群の被験者のデータを含む

ROP 患者を対象とした母集団薬物動態解析及び AMD 成人患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果（1.13.1-1-5.3.3.5-1 05-1181 試験）を比較した。ROP 患者及び AMD 成人患者での硝子体内からの消失速度は，それぞれ約 6 日及び約 9 日と推定され，ROP 患者では AMD 成人患者の約 0.7 倍であった。ROP 患者及び AMD 成人患者での血清中からの消失速度は，それぞれ約 0.3 日及び約 0.09 日と推定され，ROP 患者では AMD 成人患者の約 3 倍であった。硝子体内から全身循環への移行が律速段階となるため，見かけの血清中半減期は硝子体内からの消失速度に依存した。ROP 患者及び AMD 成人患者での分布容積はそれぞれ 0.7～0.8 L 及び 2.97 L と推定され，ROP 患者では AMD 成人患者の 4 分の 1 程度であった。ROP 患者及び AMD 成人患者の見かけのクリアランスはそれぞれ 1.7～1.8 L/day 及び 23.8 L/day と推定され，ROP 患者では AMD 成人患者の 10 分の 1 未満であった。結果として，H2301 試験で ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの Cmax 及び AUC は，AMD 成人患者の片眼にラニビズマブ 0.5 mg を硝子体内注射したときと比較し，Cmax（中央値）はそれぞれ 7.7 倍及び 16.2 倍，AUC（平均値）はそれぞれ 6 倍及び 12 倍高かった。ROP 患者では AMD 成人患者よりも高い曝露量が観察されたが，AMD 成人患者と同様にラニビズマブは良好な忍容性が確認されている。

3.3 ROP 患者の民族差の考察

3.3.1 薬物動態及び薬力学

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD 患者と DME 患者に対してラニビズマブを硝子体内注射した際のラニビズマブの薬物動態を，日本人と外国人で比較したところ，両者の薬物動態は類似しており，薬物動態パラメータにも差は認められていない（1.13.1-1-CTD2.7.2-3.3.7 項）。また，ラニビズマブは硝子体内に注射することにより網膜周辺に作用する局所用薬であること，硝子体容積（成人で約 4 mL）に人種差・民族差はないことから，ラニビズマブの用量が同じであれば，ラニビズマブ投与後の硝子体内濃度は同様であると推測されている。抗 VEGF 作用に関しても，人種差，民族差はないと推測される（1.13.1-2-CTD2.7.2-3.4 項）。以上より，ROP 患者でも同様に薬物動態，薬力学も人種・民族による影響は受けにくいと考えられる。

日本人と外国人 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼を硝子体内注射したときのラニビズマブの血清中濃度は類似していた（5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-4.4a）。

母集団薬物動態解析から推定された結果を Table 3-2 に示す。日本人 ROP 患者における Cmax 及び AUC は外国人より若干高く推測されたが，硝子体内及び循環血中からの消失速度の推測値は外国人と同程度であった。しかしながら，被験者数及びデータ数が少なく解釈には注意が必要である。

Table 3-2 日本人及び外国人 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したときの，血清中薬物動態パラメータの推定値

パラメータ	要約統計	ラニビズマブ 0.1 mg 群		ラニビズマブ 0.2 mg 群	
		外国人 N = 66	日本人 N = 9	外国人 N = 75	日本人 N = 11
Apparent V/F (L)	Mean (SD)	1.3 (1.6)	0.7 (0.8)	1.6 (3.2)	0.6 (0.3)
	Median	0.8	0.3	0.7	0.6
	[Range]	[0.0 - 9.5]	[0.2 - 2.6]	[0.0 - 25.7]	[0.3 - 1.3]
Apparent CL/F (L/day)	Mean (SD)	2.0 (0.7)	1.3 (0.3)	1.9 (0.8)	1.4 (0.3)
	Median	1.9	1.3	1.8	1.4
	[Range]	[0.8 - 5.4]	[0.9 - 1.8]	[0.9 - 5.6]	[1.0 - 2.0]
Apparent Absorption Half Life T1/2 (Ka) (day)	Mean (SD)	5.6 (0.4)	5.8 (0.5)	5.6 (0.5)	5.6 (0.3)
	Median	5.6	5.7	5.6	5.6
	[Range]	[4.3 - 6.9]	[5.3 - 7.0]	[3.7 - 7.4]	[5.2 - 6.3]
Apparent Elimination Half Life T1/2 (Kel) (day)	Mean (SD)	0.4 (0.3)	0.3 (0.3)	0.4 (0.5)	0.3 (0.1)
	Median	0.3	0.2	0.3	0.3
	[Range]	[0.0 - 1.6]	[0.1 - 1.2]	[0.0 - 3.2]	[0.2 - 0.5]
Tmax (day)	Mean (SD)	1.5 (0.8)	1.3 (1.0)	1.6 (1.0)	1.3 (0.3)
	Median	1.3	1.0	1.3	1.3
	[Range]	[0.2 - 4.4]	[0.6 - 3.6]	[0.1 - 5.8]	[0.9 - 1.9]
Cmax (ng/mL)	Mean (SD)	12.0 (5.1)	17.3 (5.4)	25.5 (12.8)	30.9 (7.5)
	Median	11.3	17.0	23.9	31.6
	[Range]	[3.2 - 29.0]	[9.1 - 23.8]	[4.3 - 75.5]	[19.8 - 43.1]
AUCinf (ng/mL*day)	Mean (SD)	113.1 (37.8)	164.1 (36.7)	233.0 (78.1)	294.9 (66.6)
	Median	107.7	156.9	225.3	288.7
	[Range]	[37.4 - 246.7]	[112.8 - 218.0]	[70.8 - 449.1]	[203.7 - 412.0]

Source：5.3.3.5-1-Population PK Report-Appendix 3

日本人 ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg/又は 0.1 mg/眼で硝子体内注射したときの血漿中 VEGF 濃度を測定できたのは各群 1 名のみであったが，外国人における血漿中 VEGF 濃度の範囲内であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-4.3a）。

3.3.2 免疫原性

ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg/眼で硝子体内注射したとき，抗ラニビズマブ抗体は Day 1，Day 15，並びに Day 29 で日本人（N = 8）では 0.0%（0/8 名），0.0%（0/8 名），並びに 12.5%（1/8 名），外国人（N = 41）では 8.6%（3/35 名），2.9%（1/34 名），並びに 8.7%（2/23 名）検出された。ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.1 mg/眼で硝子体内に投与したとき，抗ラニビズマブ抗体は Day 1，Day 15，並びに Day 29 で日本人（N = 7）では 0.0%（0/7 名），0.0%（0/6 名），及び 14.3%（1/7 名），外国人（N = 39）では 5.4%（2/37 名），6.3%（2/32 名），並びに 5.9%（1/17 名）検出された（5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-4.1）。抗ラニビズマブ抗体の発現率に関して用量依存性は見られず，日本人と外国人で類似していた。

3.4 臨床薬理の結論

ROP 患者にラニビズマブを硝子体内注射した後の血清中からのラニビズマブの消失は，AMD 成人患者（半減期：約 9 日）に比べて早い傾向が認められた。母集団薬物動態解析の結果から，硝子体から血清中への移行の半減期は約 6 日と推定された。

H2301 試験のすべての治療群で，治療前と Day 15 の間で血漿中 VEGF 濃度は低下する傾向が見られた。血漿中 VEGF 濃度には個人差が見られるものの，ラニビズマブ各群とレーザー群で，血漿中 VEGF 濃度のプロファイルは類似していた。

ROP 患者におけるラニビズマブの免疫原性は，他の眼疾患を有する成人患者と大きな違いは認められなかった。

4 有効性の概括評価

本項では，添付文書（案）中の効能又は効果，用法及び用量に関する記載を支持する H2301 試験を対象に，ROP 患者に対するラニビズマブの有効性の成績について考察する。また，H2301E1 試験の成績に基づき，ラニビズマブ投与後の長期の有効性を考察した。

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

ROP 患者に対するラニビズマブの有効性は，日本を含む国際共同試験として実施した H2301 試験及び継続試験の H2301E1 試験の結果を評価資料として評価した。

H2301 試験及び H2301E1 試験のデザインの詳細は，1.2.2 項に示した。

4.1.2 有効性の評価方法

本項では，H2301 試験で用いた有効性の評価項目及び統計解析手法を示す。H2301 試験及び H2301E1 試験の評価項目及び統計解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」，H2301 試験の治験総括報告書，及び H2301E1 試験の中間報告書に示した。

4.1.2.1 評価項目

H2301 試験の主要評価項目は，治験担当医師の評価で，Week 24 に両眼ともに活動性の ROP がなく，かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（以下，治療成功率）とした。

有効性の主要評価項目を満たす被験者は，以下に示す治療不成功の基準のいずれにも該当しない被験者と定義した。

- Week 24 以前の死亡
- Week 24 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（Week 24 以前に治療スイッチを要する）と判断された場合
- Week 24 に，いずれかの眼に活動性の ROP を有する場合。活動性の ROP は以下のいずれかの所見がみられる場合と定義した。
  - 眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）がみられる
  - 活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管
- 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場合。不良な形態学的転帰は以下のいずれかの所見がみられる場合と定義した。
  - 眼底後極部の透見を不明瞭にする水晶体後部線維増殖
  - 耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位
  - 黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ
  - 黄斑部に及ぶ網膜剥離

主要評価項目の各構成要因に対し「success」又は「failure」と評価した。すべての構成要因が「success」の場合を「治療成功」とし，各構成要因のうち 1 つ以上が「failure」の場合を「治療不成功」とした。

「活動性の ROP」と定義した所見の 1 つである plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）は，病態の悪化の徴候を示唆する所見である。また，もう 1 つの所見である活動性の網膜外血管は，病期分類の stage 3 の網膜外線維血管増殖に該当する所見である。いずれも ROP の特徴的な所見で，治療を必要とする所見である。

一方，「不良な形態学的転帰」と定義した 4 つの所見は，いずれも ROP の重篤な合併症であり，黄斑部の障害又は視力障害を引き起こす。不良な形態学的転帰は，長期的な視力予後不良に関係すると報告されている（McLoone et al. 2006）。これらのことから，「活動性の ROP」及び「不良な形態学的転帰」の両方を評価することは，視力予後の観点から重要なことであり，これらの所見がない被験者の割合を本試験の有効性の主要評価項目とした。

本試験で設定した「活動性の ROP」及び「不良な形態学的転帰」の各所見は，過去に ROP 患者を対象に実施された，ベバシズマブ又はレーザー光凝固療法の主要なランダム化比較試験でも有効性の評価項目として用いられている（Good 2004，Mintz-Hittner et al. 2011）。

ROP 患者に対するベバシズマブの有効性を検討した BEAT-ROP 試験では，本試験での「活動性の ROP」の定義とほぼ同義と考えられる再治療を要する ROP の再発を有効性の主要評価項目とし，新生血管の再発を評価している（Mintz-Hittner et al. 2011）。また，ROP 患者に対するレーザー光凝固療法の早期治療の有効性を検討した ET-ROP 試験及び BEAT-ROP 試験では，不良な形態学的所見を有効性の評価項目として設定している（Good 2004，Mintz-Hittner et al. 2011）。

また，保守的な解析とするため，治療のスイッチを要すると判断された場合，治験治療との関連にかかわらず死亡した場合は，いずれも治療不成功と取り扱うこととした。

4.1.3 解析対象集団

H2301 試験の有効性評価は，以下の解析対象集団を用いた。有効性の主要解析対象集団は FAS とし，Intent-to-treat の原則に従い，被験者がランダム化時に割り付けられた治療に従って実施した。

- ランダム化集団（Randomized Set）：ランダム化されたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（Full Analysis Set，FAS）：ランダム化集団のうち，治療が割り付けられたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set，PPS）：FAS のうち，ランダム化された治験治療を受け，かつ臨床的に重大な治験実施計画書からの逸脱がなく，主要目的及び主要な副次目的の解析に必要な試験期間を完了したすべての被験者

4.1.4 解析方法

4.1.4.1 主要評価項目

主要評価項目の Week 24 の治療成功率は，FAS を対象に，主要目的（ラニビズマブ 0.2 mg とレーザー光凝固療法との比較）及び 2 つの主要な副次目的（ラニビズマブ 0.1 mg とレーザー光凝固療法，及びラニビズマブ 0.2 mg とラニビズマブ 0.1 mg との比較）に対する比較を閉手順を用いて行った。全体の有意水準は両側 5%とし，主要解析の比較で有意差が認められた場合，次のステップへ進むこととした。次のステップも同様に有意差が認められた場合，次の比較を検定した。有意差が認められなかった時点以降は，データの要約により比較した。

各ステップの治療群間の比較は，治験担当医師が判定したベースライン時の ROP の Zone を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。Mantel-Haenszel 法によるオッズ比の推定値及びその 95%信頼区間も算出した。

治療成功とした被験者の治療群別の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

以下の各ステップにおいて，それぞれ検定を行った。$\pi_{治療群}$は，治療成功率を表す。

ステップ 1：（主要解析の比較）

$H_{01}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.2\ mg} - \pi_{レーザー} = 0$

対立仮説は $H_{A1}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.2\ mg} - \pi_{レーザー} \neq 0$ とした

ステップ 2：（1 つ目の主要な副次解析の比較）

$H_{02}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.1\ mg} - \pi_{レーザー} = 0$

（対立仮説は，$H_{A2}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.1\ mg} - \pi_{レーザー} \neq 0$）

ステップ 3：（2 つ目の主要な副次解析の比較）

$H_{03}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.2\ mg} - \pi_{ラニビズマブ\ 0.1\ mg} = 0$

（対立仮説は，$H_{A3}：\pi_{ラニビズマブ\ 0.2\ mg} - \pi_{ラニビズマブ\ 0.1\ mg} \neq 0$）

欠測データの補完は，主要評価項目の値が欠測している場合のみ実施した。主要解析は，以下の 2 つのステップからなる単一補完法を用いて主要評価項目の欠測値を補完した後に実施した。

最初のステップでは，Week 24 の活動性の ROP 及び不良な形態学的転帰の発現が欠測だった場合，以下のとおり欠測値を補完した。

- 個々の基準に対し，最後に得られた結果が「success」に該当する場合は，Week 24 の個々の構成要因の欠測値を欠測のままとした
- 個々の基準に対し，最後に得られた結果が「failure」に該当する場合は，Week 24 の個々の構成要因の欠測値を「failure」と補完した

次のステップでは，各構成要因の値を用いて主要評価項目を補完した。主要評価項目の補完は以下のとおり行うこととした。

- 1 つ以上の構成要因が「failure」の場合は，主要評価項目を「治療不成功」とした

- すべての構成要因が「success」の場合は，主要評価項目を「治療成功」とした
- 1 つ以上の構成要因が欠測で，他のいずれの構成要因も「failure」でない場合は，主要評価項目を欠測とした

さらに，最初のステップの欠測値の補完方法として，Week 24 が欠測の場合，Week 20 の値を補完する解析も実施した。

4.1.4.2 副次評価項目

治験担当医師の評価で主要評価項目の構成要因に該当するイベントが発現した被験者の治療群別の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

ROP の再発率は，治療群別にベースライン時の治療以降，Week 24 までに再治療を実施した被験者の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

4.1.4.3 その他の評価項目

探索的評価項目とした近視及び高度近視を有する被験者の割合は，Week 24 の屈折値に基づき，近視でない（等価球面値−0.25 ジオプトリーより大きい），近視（等価球面値−0.25 ジオプトリー以下）及び高度近視（等価球面値−5.00 ジオプトリー以下）の各カテゴリー別に算出した。

4.1.4.4 部分集団の検討

H2301 試験の Week 24 の治療成功率（主要評価項目）を以下の部分集団を対象に算出した。

- 性別（男性，女性）
- 在胎週数（24 週以下，24 週超 27 週未満，27 週以上）
- 出生時体重（750 g 以下，750 g 超 1000 g 未満，1000 g 以上）
- 地域（Region 1：オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，日本，リトアニア，ポーランド，スロバキア，台湾，イギリス，米国，Region 2：マレーシア，ロシア，ルーマニア，メキシコ，サウジアラビア，トルコ，エジプト，インド）
- ROP の Zone（Zone I，Zone II）
- AP-ROP（有無）

また，日本人の被験者を対象に，Week 24 の治療成功率及び主要評価項目の構成要因に該当するイベントが発現した被験者の治療群別の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

4.1.4.5 事後解析

ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射のベネフィットを評価するため，データベースロック後に事後解析を実施し，その結果は 5.3.5.3-1 に添付した。事後解析の結果のうち，本書では，以下の解析結果を提示する。

- Week 24 の治療成功率の治療群間差
- 主要評価項目の頑健性の評価（死亡を治療不成功としない場合の治療成功率）
- 不良な形態学的転帰の発現までの時間
- Plus disease が消失するまでの時間
- 増殖組織（Stage 3）が消失するまでの時間

4.2 用法・用量の設定根拠

H2301 試験及び H2301E1 試験のラニビズマブの用法・用量の設定根拠を以下に示す。

4.2.1 ラニビズマブ

H2301 試験

ラニビズマブ 0.1 mg/眼及び 0.2 mg/眼の 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）は，成人での用量のそれぞれ 20%及び 40%に相当する。

ラニビズマブの 2 用量は，推定曝露量からベネフィット-リスクを評価したモデル&シミュレーション及び幼児用にスケールを調整した薬物動態モデルを基に選択した。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。

新生児の両眼にラニビズマブ 0.2 mg を硝子体内注射したときの眼内の曝露量は，AMD 成人患者にラニビズマブ 0.5 mg を投与したときと類似していると考えられた。また，この眼内の曝露量は，BEAT-ROP 試験で用いられたベバシズマブ 0.625 mg（成人の眼疾患に対して使用される用量の 50%）を硝子体内注射したときのモデルを用いて評価した眼内の曝露量とも類似していた。一方，新生児の両眼にラニビズマブ約 0.1 mg を硝子体内注射したときの全身曝露量は，成人患者に 0.5 mg を投与したときと比較して高い全身曝露量となると推定されたが，ラニビズマブ 0.3 mg まで投与量を増加させても両眼の硝子体に投与したときの全身曝露量は，BEAT-ROP 試験で用いられたベバシズマブ 0.625 mg を硝子体内注射したときの全身曝露量には到達しないと推定された。

ラニビズマブ 0.1 mg 又は 0.2 mg を両眼の硝子体内注射したときの推定眼内及び全身曝露量を基に，ベネフィットリスク比を許容できると考え，本試験の用量に選択した。

ROP の病態及び分類（1.1.1 項）に記載したとおり，ROP の Phase 2 では VEGF が過剰産生されており，この時期に VEGF を直接抑制し，活動性の ROP を抑制することが ROP の治療において重要である。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た。

実際に，ラニビズマブの公表論文では，14 眼中 12 眼では単回で，残りの 2 眼では 2 回の硝子体内注射で ROP 治療に成功している（Lin et al. 2012，Mota et al. 2012，Hoerster et al. 2013，Castellanos et al. 2013）。また，BEAT-ROP 試験では，ベバシズマブの単回での硝子体内注射後，ほとんどの患者で ROP の再発は見られていない（Mintz-Hittner et al. 2011）。したがって，本試験のラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群では治療開始時に 1 回，硝子体内注射する。ただし，24 週間の試験期間中は，最大 2 回までの追加投与を許容とすることとした。

なお，ROP 患者の約 80%は両眼に ROP を有すると報告されており（Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group 1988），実臨床では，両眼治療されることから，本試験では，両眼に ROP を有する患者を対象とし，両眼同日にラニビズマブを硝子体内注射することとした。

H2301E1 試験では，Week 40 以降の ROP の再発の可能性は低いため，再治療可能な期間はエポック 1 の終了時までとした。

[redacted]試験では，当初，[redacted]シリンジ[redacted]を使用して本剤を硝子体内注射することを計画した。しかし，[redacted]シリンジを[redacted]試験で用いる上で[redacted]が生じたため，[redacted]シリンジの使用を検討した。[redacted]年にシリンジの評価試験を実施し，H2301 試験でのラニビズマブ 0.1 mg（10 μL）及び 0.2 mg（20 μL）の硝子体内注射は，市販品の[redacted]社製 1 mL シリンジ（ISO 7886-1 適合）を用いることとした。H2301 試験期間中，1 mL シリンジの使用による安全性上の問題は認められなかったこと，また当初予定していた[redacted]シリンジの[redacted]から，1 mL シリンジの使用を継続し，H2301 試験は完了した。

一方で，[redacted]試験の実施中の[redacted]年に，[redacted]で，[redacted]社製の[redacted]シリンジの評価試験が実施された。その結果，[redacted]年の[redacted]の[redacted]，[redacted]社製[redacted]シリンジの[redacted]に[redacted]が認められた。そのため，[redacted]試験で使用されたシリンジの[redacted]を実施し，[redacted]の[redacted]を評価した。[redacted]試験で使用されたシリンジの[redacted]を検討した結果，[redacted]は，[redacted]及び[redacted]で，[redacted]は，[redacted]，[redacted]であり，[redacted]の[redacted]及び[redacted]を示していた（5.3.5.4-1-RFB002H_DHFM_Syringe investigation summary）。これらの結果は，目標投与量の 10 μL 及び 20 μL を明確に区別していると考えられることから，それぞれの投与量がオーバーラップする可能性は低いと考えられる。

また，1 mL シリンジの各ロットの評価試験で認められたばらつきは，H2301 試験でのレーザー群に対するラニビズマブ 0.2 mg 群での有効性（治療成功率），安全性及び PK/PD の結果に影響しなかった（5.3.5.1-1-H2301-Clinical Assessment Report）。

4.2.2 対照治療

試験計画時の ROP の第一選択治療である，レーザー光凝固療法を対照として選択した（Royal College of Paediatrics and Child Health 2008，Fierson et al. 2013）。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では，H2301 試験の有効性を以下に示す。

4.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

230 名がスクリーニングされ，適格と判断された被験者 225 名がランダム化の対象となった（ラニビズマブ 0.2 mg 群 74 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 77 名，レーザー群 74 名，以下同順）。このうち 218 名で，Day 1 に割り付けられた治験治療が実施された（73 名，76 名，69 名）。割り付けされたが治験治療を行わなかった被験者は 7 名であり，ラニビズマブ 0.1 mg 群及び 0.2 mg 群（各 1 名）と比べてレーザー群（5 名）で多かった。

フォローアップ期を完了した被験者は 201 名（66 名，71 名，64 名）であった。全体で最も多かった中止理由は死亡（12 名，各治療群 4 名）であり，その被験者の割合は，各治療群で同程度であった。

Table 4-1 被験者の内訳（H2301 試験，ランダム化集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 74 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 77 n (%)	レーザー群 N = 74 n (%)	合計 N = 225 n (%)
治療期（Day 1）完了	73 (98.6)	76 (98.7)	69 (93.2)	218 (96.9)
治療期中止（治療未実施）	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (6.8)	7 (3.1)
中止理由				
治験担当医師の決定	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.3)
保護者の意思	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (0.9)
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
フォローアップ期完了	66 (89.2)	71 (92.2)	64 (86.5)	201 (89.3)
フォローアップ期の中止	7 (9.5)	5 (6.5)	5 (6.8)	17 (7.6)
中止理由				
死亡	4 (5.4)	4 (5.2)	4 (5.4)	12 (5.3)
保護者の意思	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.9)
同意撤回	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
有害事象	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4

4.3.2 解析対象集団

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された全被験者 225 名が FAS の対象となり，治験治療を実施しなかった被験者 7 名を除く 218 名が SAF の対象となった。FAS から治験治療が実施されなかった被験者（7 名），試験を完了しなかった被験者（24 名），及び治験実施計画書からの逸脱に該当した被験者（21 名）のいずれか（うち 8 名は重複集計）に該当する計 44 名を除外した 181 名が PPS の対象となった。

治験実施計画書からの逸脱が理由で PPS から除外された被験者 21 名（ラニビズマブ 0.2 mg 群 2 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 9 名，レーザー群 10 名）の内訳は，いずれの治療群も併用禁止薬の投与が最も多く，次いで規定外の投与量の治験薬投与又は治験治療の実施，選択除外基準違反であった（5.3.5.1-1-H2301-Listing 16.2.2-1.1）。

Table 4-2 解析対象集団（H2301 試験，ランダム化集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 n (%)	レーザー群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化集団	74	77	74	225
SAF	73 (98.6)	76 (98.7)	69 (93.2)	218 (96.9)
FAS	74 (100.0)	77 (100.0)	74 (100.0)	225 (100.0)
PPS	64 (86.5)	63 (81.8)	54 (73.0)	181 (80.4)
免疫原性評価対象集団	49 (66.2)	46 (59.7)	0 (0.0)	95 (42.2)
VEGF 評価対象集団	19 (25.7)	26 (33.8)	51 (68.9)	96 (42.7)
薬物動態解析対象集団	49 (66.2)	46 (59.7)	0 (0.0)	95 (42.2)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-2.1

4.3.3 治験対象患者の人口統計学的特性及びその他の特性

ランダム化集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を Table 4-3～Table 4-5 に示す。

全体の出生時の在胎週数（平均値）は，全体で 26.1 週，性別は男性が 47.6%であり，人種は白人が約 6 割であった。出生時の在胎週数（平均値）は，各治療群で同程度であったが，24 週以下の割合は，ラニビズマブ 0.1 mg 群（28.6%）と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（43.2%）で高く，27 週以上の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群（32.4%）と比べ，ラニビズマブ 0.1 mg 群（44.2%）で高かった。

ROP 病変部位は，全体で Zone I の割合が 38.2%，Zone II の割合が 61.3%であり，AP-ROP の被験者が 13.3%，Non AP-ROP の被験者が 86.2%であった。AP-ROP の被験者 30 名の ROP 病変部位は 1 名を除き Zone I であった。ROP 重症度は，Zone II/Stage 3+の被験者が最も多く（60.0%），次いで Zone I/Stage 3+（16.4%）及び Zone I/AP-ROP（12.9%）が多かった。

出生時体重は全体の約半分が 750 g 以下であり，その平均値はラニビズマブ 0.1 mg 群（885.6 g）及びレーザー群（830.6 g）と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（790.6 g）で低かった。身長は，いずれの治療群もほとんどの被験者が 40 cm 未満であった。

人口統計学的特性及び疾患特性に治療群間で不均衡はなかった。

Table 4-3　ベースライン時の人口統計学的データ及び他の基準値の特性（H2301 試験，ランダム化集団）

	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	合計 N = 225
Sex -n (%)				
Male	33 (44.6)	37 (48.1)	37 (50.0)	107 (47.6)
Female	41 (55.4)	40 (51.9)	37 (50.0)	118 (52.4)
Race -n (%)				
Caucasian	43 (58.1)	45 (58.4)	45 (60.8)	133 (59.1)
Black	0 (0.0)	4 (5.2)	3 (4.1)	7 (3.1)
Asian	27 (36.5)	22 (28.6)	23 (31.1)	72 (32.0)
Other	4 (5.4)	6 (7.8)	3 (4.1)	13 (5.8)
Ethnicity -n (%)				
Hispanic/Latino	3 (4.1)	5 (6.5)	2 (2.7)	10 (4.4)
East Asian	14 (18.9)	11 (14.3)	11 (14.9)	36 (16.0)
Southeast Asian	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.7)	4 (1.8)
South Asian	11 (14.9)	10 (13.0)	9 (12.2)	30 (13.3)
West Asian	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)
Russian	5 (6.8)	8 (10.4)	8 (10.8)	21 (9.3)
Mixed Ethnicity	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.7)	4 (1.8)
Not reported	2 (2.7)	5 (6.5)	3 (4.1)	10 (4.4)
Unknown	2 (2.7)	3 (3.9)	0 (0.0)	5 (2.2)
Other	35 (47.3)	31 (40.3)	37 (50.0)	103 (45.8)
Geographical region [a)] -n (%)				
Region 1	45 (60.8)	45 (58.4)	44 (59.5)	134 (59.6)
Region 2	29 (39.2)	32 (41.6)	30 (40.5)	91 (40.4)
Gestational age at birth (weeks)				
n	74	77	74	225
Mean	25.8	26.5	26.2	26.1
SD	2.25	2.57	2.59	2.48
Median	25.0	26.0	26.0	26.0
Min, Max	23, 32	23, 32	23, 32	23, 32
Q1, Q3	24.0, 27.0	24.0, 28.0	24.0, 28.0	24.0, 28.0
Gestational age category -n (%)				
≤ 24 weeks	32 (43.2)	22 (28.6)	29 (39.2)	83 (36.9)
> 24 - < 27 weeks	18 (24.3)	21 (27.3)	17 (23.0)	56 (24.9)
≥ 27 weeks	24 (32.4)	34 (44.2)	28 (37.8)	86 (38.2)
Chronological age at Baseline Visit (weeks)				
n	73	77	74	224
Mean	11.14	10.93	10.57	10.88

	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	合計 N = 225
SD	3.955	4.062	4.483	4.160
Median	11.00	10.60	10.05	10.60
Min, Max	3.3, 27.9	3.6, 26.9	3.4, 30.3	3.3, 30.3
Q1, Q3	9.10, 13.00	8.30, 13.00	8.00, 12.70	8.30, 13.00
Postmenstrual age at Baseline Visit (weeks)				
n	73	77	74	224
Mean	36.92	37.44	36.74	37.04
SD	3.325	3.417	3.905	3.554
Median	36.70	36.90	36.30	36.60
Min, Max	30.3, 51.9	31.9, 54.9	30.6, 55.3	30.3, 55.3
Q1, Q3	34.70, 38.60	35.10, 39.00	34.70, 38.00	34.90, 38.70

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-3.1
n = カテゴリカルデータでは 基準に該当した被験者数，連続量では欠測のない被験者数
a) Region 1：オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，日本，リトアニア，ポーランド，スロバキア，台湾，イギリス，米国
Region 2：マレーシア，ロシア，ルーマニア，メキシコ，サウジアラビア，トルコ，エジプト，インド

Table 4-4 ベースライン時の ROP 特性（H2301 試験，ランダム化集団）

	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	合計 N = 225
ROP Zone by patient from CRF - n (%)				
Zone I	28 (37.8)	30 (39.0)	28 (37.8)	86 (38.2)
Zone II	46 (62.2)	46 (59.7)	46 (62.2)	138 (61.3)
Missing	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
ROP Zone by patient from IRT - n (%)				
ZONE I	25 (33.8)	26 (33.8)	26 (35.1)	77 (34.2)
ZONE II	49 (66.2)	51 (66.2)	48 (64.9)	148 (65.8)
AP-ROP status by patient - n (%)				
AP-ROP	10 (13.5)	10 (13.0)	10 (13.5)	30 (13.3)
NON AP-ROP	64 (86.5)	66 (85.7)	64 (86.5)	194 (86.2)
Missing	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
ROP disease by patient – n (%)				
Zone I/AP-ROP	10 (13.5)	10 (13.0)	9 (12.2)	29 (12.9)
Zone II/AP-ROP	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
ZONE I/STAGE 3+	12 (16.2)	14 (18.2)	11 (14.9)	37 (16.4)
ZONE I/STAGE 3	3 (4.1)	4 (5.2)	1 (1.4)	8 (3.6)
ZONE I/STAGE 2+	3 (4.1)	1 (1.3)	5 (6.8)	9 (4.0)
ZONE I/STAGE 1+	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.7)	3 (1.3)
ZONE II/STAGE 3+	46 (62.2)	45 (58.4)	44 (59.5)	135 (60.0)
ZONE II/STAGE 2+	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
ZONE II/STAGE 3	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
Missing	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)

	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	合計 N = 225
APGAR score at 1 minute				
n	62	61	61	184
Mean (SD)	4.3 (2.32)	5.2 (2.28)	4.2 (2.05)	4.6 (2.26)
Median	4.0	6.0	4.0	5.0
Min, Max	1, 9	1, 9	1, 8	1, 9
Q1, Q3	2.0, 6.0	4.0, 7.0	3.0, 6.0	3.0, 6.0
APGAR score at 5 minutes				
n	62	60	61	183
Mean (SD)	6.5 (1.96)	6.9 (2.18)	6.3 (2.02)	6.5 (2.06)
Median	7.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	1, 10	1, 10	1, 10	1, 10
Q1, Q3	6.0, 8.0	6.0, 8.0	5.0, 8.0	6.0, 8.0
Time from first diagnosis of ROP to Screening Visit (weeks)				
N	74	76	74	224
Mean (SD)	2.6 (2.31)	2.4 (2.46)	2.1 (2.54)	2.4 (2.44)
Median	2.1	1.4	1.4	1.7
Min, Max	0, 11	0, 11	0, 15	0, 15
Q1, Q3	0.7, 4.0	0.3, 4.0	0.6, 2.6	0.4, 3.6
Time from ROP fulfilling treatment criteria to Screening Visit (weeks)				
n	74	76	74	224
Mean (SD)	0.2 (0.16)	0.4 (0.77)	0.3 (0.61)	0.3 (0.58)
Median	0.1	0.1	0.1	0.1
Min, Max	0, 1	0, 5	0, 5	0, 5
Q1, Q3	0.1, 0.3	0.1, 0.3	0.1, 0.4	0.1, 0.3

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-3.2
n = カテゴリカルデータでは基準に該当した被験者，連続量では欠測のない被験者

Table 4-5 ベースライン時のその他の特性（H2301 試験，ランダム化集団）

Characteristic	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	合計 N = 225
Birth weight (g)				
n	70	73	66	209
Mean (SD)	790.6 (244.32)	885.6 (298.61)	830.6 (283.55)	836.4 (278.13)
Median	700.0	840.0	735.0	750.0
Min, Max	354, 1490	316, 1487	372, 1610	316, 1610
Q1, Q3	628.0, 915.0	652.0, 1125.0	610.0, 983.0	630.0, 1030.0
Birth weight category - n (%)				
≤ 750 g	39 (52.7)	33 (42.9)	37 (50.0)	109 (48.4)
> 750 - < 1000 g	15 (20.3)	15 (19.5)	13 (17.6)	43 (19.1)
≥ 1000 g	16 (21.6)	25 (32.5)	16 (21.6)	57 (25.3)
Missing	4 (5.4)	4 (5.2)	8 (10.8)	16 (7.1)
Body length at birth (cm)				
n	53	57	58	168
Mean (SD)	33.1 (3.86)	33.2 (4.66)	33.8 (4.20)	33.4 (4.25)
Median	32.0	33.0	33.0	33.0
Min, Max	26, 42	24, 45	26, 44	24, 45
Q1, Q3	31.0, 35.0	30.0, 37.0	31.0, 37.0	30.0, 36.0
Body length at birth category - n (%)				
< 40 cm	49 (66.2)	54 (70.1)	51 (68.9)	154 (68.4)
≥ 40 cm	4 (5.4)	3 (3.9)	7 (9.5)	14 (6.2)
Missing	21 (28.4)	20 (26.0)	16 (21.6)	57 (25.3)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-3.2
n = カテゴリカルデータでは 基準に該当した被験者，連続量では欠測のない被験者

4.3.4 対象集団の特性

H2301 試験の対象は，現在のレーザー光凝固療法の治療対象となる ROP 患者とした。ラニビズマブも同様の重症度の ROP 患者を対象として投与されることを想定しているため，H2301 試験の対象患者は，実臨床下でラニビズマブの硝子体内注射により ROP 治療が実施される患者集団を代表していると考える。

4.3.5 主要評価項目

4.3.5.1 治療成功率の結果

Week 24 の治療成功率を Table 4-6 に示す。

Week 24 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 群の治療効果が約 2 倍高いことが示された。しかしながら，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 = 0.0254，CMH 検定，有意水準 0.025）。

Table 4-6　　Week 24 の治療成功率（H2301 試験，FAS）

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

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-1.2

n = Week 24 に，両眼ともに活動性の ROP がなく，かつ不良な形態学的転帰もない被験者数。Week 24 以前又は Week 24 に死亡又は治療のスイッチを要すると判断された場合は，Week 24 に活動性の ROP 及び不良な形態学的転帰を有するものと判断した。
M = 主要評価（補完した値を含む）が欠測ではない被験者数
Cochran-Mantel-Haenszel 検定は，ベースラインの ROP の Zone（I 及び II，ROP の Zone は治験担当医師が判定した結果を記録した CRF のデータ）を層別因子に用いた。多重性は閉手順により調整した
a) オッズ比は，Mantel-Haenszel 法による推定値を算出した
b) 対比較の p 値は，片側検定（有意水準 < 0.025）を用いた

4.3.5.2　感度分析の結果

事前に計画した Week 24 の治療成功率の感度分析の結果を Table 4-7 に示す。

ROP 患者を対象とした過去の臨床試験の結果から，不良な形態学的エンドポイントに基づく再発の発現時期は，レーザー治療後 6.2 ± 5.7 週，ラニビズマブ治療後 100 日以前であり，Week 20 から Week 24 の期間では ROP の状態は安定していたため（Mintz-Hittner et al. 2011，Stahl et al. 2018），H2301 試験で Week 24 が欠測値の場合，Week 20 の結果で補完した感度分析を実施した。

その結果，主要解析で主要評価項目が「欠測」で「治療不成功」とされた 3 名のうち，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名は補完により「治療成功」となり，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名及びレーザー群 1 名は主要解析と同様に「欠測」で「治療不成功」となった。その結果，治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.3%（57/71 名），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 2.22（95%信頼区間：1.0088，4.8890）であり，レーザー群とラニビズマブ 0.2 mg 群の治療群間で有意差が認められた（片側 p = 0.0230，CMH 検定）。ラニビズマブ 0.1 mg 群の治療成功率は，レーザー群と比べて高く，オッズ比は 1.57（95%信頼区間：0.7604，3.2587）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-1.5）。

Table 4-7　　Week 24 の治療成功率（感度分析）（H2301 試験，FAS）

治療群	n/M (%)	95%信頼区間	比較	オッズ比 [a)]	95%信頼区間	p 値 [b)]
ラニビズマブ 0.2 mg 群 (N = 74)	57/71 (80.3)	(0.6914, 0.8878)	ラニビズマブ 0.2 mg 群 vs レーザー群	2.22	(1.0088, 4.8890)	0.0230
ラニビズマブ 0.1 mg 群 (N = 77)	57/76 (75.0)	(0.6374, 0.8423)	ラニビズマブ 0.1 mg vs レーザー群	1.57	(0.7604, 3.2587)	0.1118
レーザー群 (N = 74)	45/68 (66.2)	(0.5368, 0.7721)				

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-1.5
n = Week 24 に，両眼ともに活動性の ROP がなく，かつ不良な形態学的転帰もない被験者数。Week 24 以前又は Week 24 に死亡又は治療のスイッチを要すると判断された場合は，Week 24 に活動性の ROP 及び不良な形態学的転帰を有するものと判断した。欠測値の補完方法として，Week 24 が欠測の場合，Week 20 の結果で補完した感度解析
M = 主要評価（補完した値を含む）が欠測ではない被験者数
Cochran-Mantel-Haenszel 検定は，ベースラインの ROP の Zone（I 及び II，ROP の Zone は治験担当医師が判定した結果を記録した CRF のデータ）を層別因子に用いた。多重性は閉手順により調整した
a) オッズ比は，Mantel-Haenszel 法による推定値を算出した
b) 対比較の p 値は，片側検定（有意水準 < 0.025）を用いた

その他の感度分析の結果は，主要解析と同様にラニビズマブ 0.2 mg 群の治療成功率が最も高く，次いでラニビズマブ 0.1 mg 群及びレーザー群であり，レーザー群に対するラニビズマブ 0.2 mg 群のオッズ比は約 2 であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.8）。

4.3.6　副次評価項目

4.3.6.1　主な副次解析

主要解析のラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群の治療群間比較で，有意差が認められなかったため，主要な副次解析としてのその他の群間比較は推定値のみを提示した。

治療成功率の治療群間比較でのオッズ比は，ラニビズマブ 0.1 mg 群とレーザー群で 1.57（95% 信頼区間：0.7604，3.2587）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群とラニビズマブ 0.1 mg 群で 1.35（95% 信頼区間：0.6101，2.9810）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-1.9）。

4.3.6.2　その他の副次解析

4.3.6.2.1 主要評価項目の各構成要因

主要評価項目の各構成要因は，いずれも治療不成功の指標である。

主要評価項目の構成要因に該当した被験者の割合を Table 4-8 に示す。

Week 24 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。死亡の詳細は，5.2.2.1 項に示した。

Week 24 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。

Week 24 に活動性の ROP 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。

Week 24 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，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。

ラニビズマブ 0.2 mg 群で有効性評価の各構成要因に該当した被験者の割合は，いずれもレーザー群と同程度又は低かった。

Table 4-8　　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 method を用いて算出した。

4.3.6.2.2 Week 24 の活動性 ROP

Week 24 に活動性の ROP が認められた被験者は，ラニビズマブ 0.1 mg 群 3 名（4.3%）であり，いずれも「いずれも眼の 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）」が認められた。「活動性の ROP 病変の徴候と考えられる網膜から硝子体に伸びる網膜外血管」が認められた被験者はいなかった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-5.1b）。

4.3.6.2.3 Week 24 までの不良な形態学的転帰

Week 24 以前に不良な形態学的転帰が認められた被験者は，ラニビズマブ 0.2 mg 群，ラニビズマブ 0.1 mg 群，及びレーザー群（以下，同順）でそれぞれ 1 名，5 名，7 名であった。

「耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位」は，それぞれ 1 名（1.4%），3 名（4.0%），4 名（5.8%）に，「黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ」は，それぞれ 1 名（1.4%），0 名（0.0%），2 名（2.9%）に，「黄斑部に及ぶ網膜剥離」は，それぞれ 0 名（0%），3 名（4.0%），3 名（4.3%）に認められた（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-5.1a）。

4.3.6.2.4 ROP の再発率

再発した被験者は，初回治療以外に治療（ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群ではラニビズマブの再投与又はレーザー光凝固療法，レーザー群では，ラニビズマブ 0.2 mg を投与）を Week

24 以前に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，主要評価の各構成要因以外の評価項目である。

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（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-6.1）。

ラニビズマブの初回治療後，Week 24 までにラニビズマブの再治療を受けた被験者は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 16 名（21.9%），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 17 名（22.4%）であった（5.3.5.3-2-Table 3-3）。レーザー群で，レーザー光凝固療法の初回治療後に再治療を受けた被験者は 14 名（18.9%）であった。このうち 13 名はラニビズマブ投与，残る 1 名は試験治療以外のレーザー光凝固療法を実施した（5.3.5.1-1-H2301-Listing 16.2.5-1.2）。

ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群ではレーザー群と比べ，再発率が高く再治療を実施した被験者の割合も高かった。これは，レーザー光凝固療法は，網膜周辺部を破壊するため，形態学的な転帰及び視力への影響のリスクは高いものの，ROP 再発のリスクを最小化する治療法であることによると考えられる。一方，ラニビズマブでは，ROP 治療の成功のために，再治療を必要とする被験者がいるものの，レーザー光凝固療法と異なり，網膜の破壊はないことから，レーザー群に比較し不良な形態学的転帰が認められた被験者の割合は少なく，長期的には視力予後が期待できると考えられる。

4.3.7 その他の評価項目

4.3.7.1 近視及び高度近視を有する被験者の割合（探索的評価項目）

Week 24 の屈折値に基づく近視の被験者の割合を Table 4-9 に示す。

近視の被験者の割合は，レーザー群（31.1%）に比べてラニビズマブ 0.2 mg 群（21.6%）及び 0.1 mg 群（27.3%）で低かった。また，高度近視を有する被験者の割合も，レーザー群（9.5%）に比べてラニビズマブ 0.2 mg 群（5.4%）及び 0.1 mg 群（2.6%）で低かった。

Table 4-9　Week 24 の近視のカテゴリー別の被験者の割合（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	
Variable	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
近視でない	36 (48.6)	(0.3685, 0.6056)	40 (51.9)	(0.4026, 0.6348)	26 (35.1)	(0.2439, 0.4711)
近視	16 (21.6)	(0.1289, 0.3272)	21 (27.3)	(0.1774, 0.3862)	23 (31.1)	(0.2083, 0.4290)
高度近視	4 (5.4)	(0.0149, 0.1327)	2 (2.6)	(0.0032, 0.0907)	7 (9.5)	(0.0389, 0.1852)
欠測	22 (29.7)	(0.1966, 0.4148)	16 (20.8)	(0.1237, 0.3154)	25 (33.8)	(0.2319, 0.4572)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.2-10.1

n = 評価項目に該当する被験者数
95%信頼区間は，Clopper-Pearson exact method を用いて算出した
近視でない：等価球面値−0.25 ジオプトリーより大きい
近視：等価球面値−0.25 ジオプトリー以下
高度近視：等価球面値−5.00 ジオプトリー以下
高度近視と近視は重複集計とした

4.3.8　事後解析

4.3.8.1　Week 24 の治療成功率の治療群間差（割合の差）

試験実施時の計画では，治療効果の治療群間比較はすべてオッズ比を用いて評価したが，治療群間差（割合の差）も算出した。

Week 24 の治療成功率のラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群の治療群間差は 14.7%（95%信頼区間：0.3，29.2）であり，ラニビズマブ 0.1 mg 群とレーザー群の治療群間差 9.3%（95%信頼区間：−5.5，24.1）と比べ，大きかった（5.3.5.3-1-Table 2-11）。

4.3.8.2　主要評価項目の頑健性評価（死亡を治療不成功としない場合の治療成功率）

H2301 試験の主要評価項目は保守的に評価するため，死亡及び治療のスイッチを要すると判断された場合も「治療不成功」とした。しかし，ROP 患者を対象とした過去の主な臨床試験では，眼に関する評価項目のみで治療成功を評価していた（Mintz-Hittner et al. 2011，Stahl et al. 2018）。

眼に関する評価項目のみで治療成功を評価するために死亡を「治療不成功」としない場合，Week 24 の治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 83.6%（56/67 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 78.1%（57/73 名），レーザー群で 69.2%（45/65 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 2.34（95%信頼区間：1.0068，5.4494）であり，治療群間で有意差が認められた（片側 p = 0.0234，CMH 検定）（5.3.5.3-1-Table 2-1）。

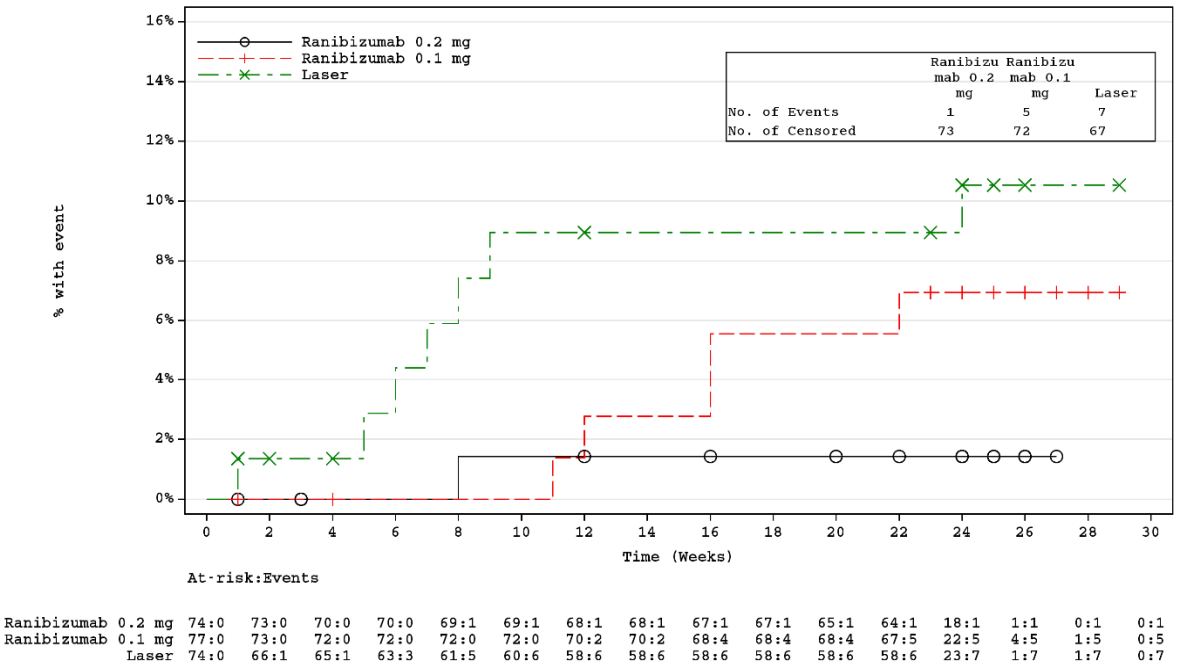
4.3.8.3　不良な形態学的転帰の発現までの時間

不良な形態学的転帰は，視力予後を評価するための重要な項目であるため，発現までの時間を評価した。

不良な形態学的転帰の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-1 に示す。

ラニビズマブ 0.2 mg 群では Week 8 に初回の不良な形態学的転帰が認められ，その後は発現しなかった。ラニビズマブ 0.1 mg 群では，Week 11 から Week 22 までに不良な形態学的転帰が認められた。レーザー群では Week 1 で初回の不良な形態学的転帰が認められ，その後の試験期間中も不良な形態学的転帰の発現が継続した。新たに不良な形態学転帰の発現がみられなくなるまでの時間は，レーザー群及びラニビズマブ 0.1 mg 群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群で短かった。

Figure 4-1　不良な形態学的転帰の発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 2-1
不良な形態学的転帰の発現なく試験完了又は中止した被験者は打ち切りとした

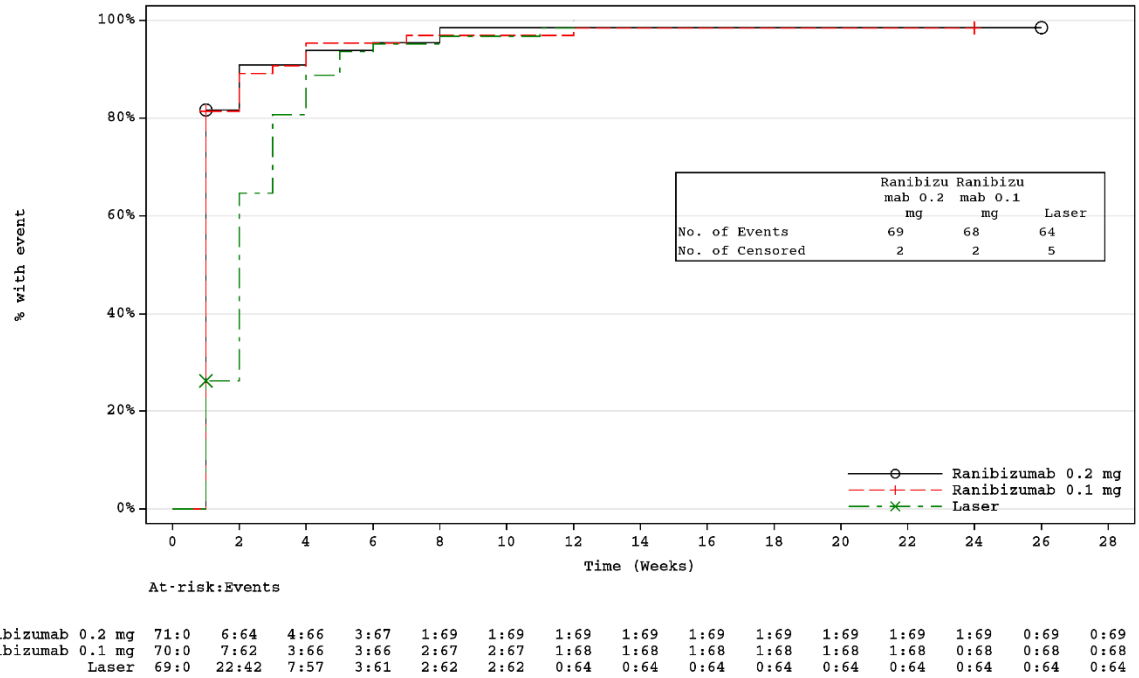
4.3.8.4　Plus disease が消失するまでの時間

ROP 重症度のうち，いずれかの眼で，眼の 2 象限以上に病態悪化の兆候の一つである血管拡張や蛇行がみられる場合を plus disease ありとした。plus disease の有無は，ROP の活動性を評価するための重要な項目であるため，消失までの時間を評価した。

ベースライン時に 2 象限以上に plus disease の血管拡張（持続的な蛇行を含む）が認められた被験者での，初回の plus disease 消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2 に示す

約 80%の被験者で plus disease が消失した時期は，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群では Week 1，レーザー群では Week 3 であった。plus disease が消失するまでの時間は，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で短かった。

Figure 4-2　初回の plus disease 消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 2-2

plus disease 消失までに試験完了又は中止した被験者は打ち切りとした

Kaplan-Meier で推定した plus disease が消失するまでの時間を Table 4-10 に示す。

25%，50%，及び 75%の被験者で plus disease が消失した評価時点は，いずれもレーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で早かった。

Table 4-10　Kaplan-Meier で推定した plus disease 消失までの時間（H2301 試験 FAS）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 71	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 70	レーザー群 N = 69
n/M (%)	69/71 (97.2)	68/70 (97.1)	64/69 (92.8)
25%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）（日）	3 (2.0 − 4.0)	2 (2.0 − 3.0)	9 (7.0 − 14.0)
50%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）	5 (4.0 − 5.0)	4 (4.0 − 5.0)	16 (15.0 − 17.0)
75%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）	8 (5.0 − 13.0)	8 (8.0 − 14.0)	22.5 (17.0 − 29.0)

Source：5.3.5.3-1-Table 2-8

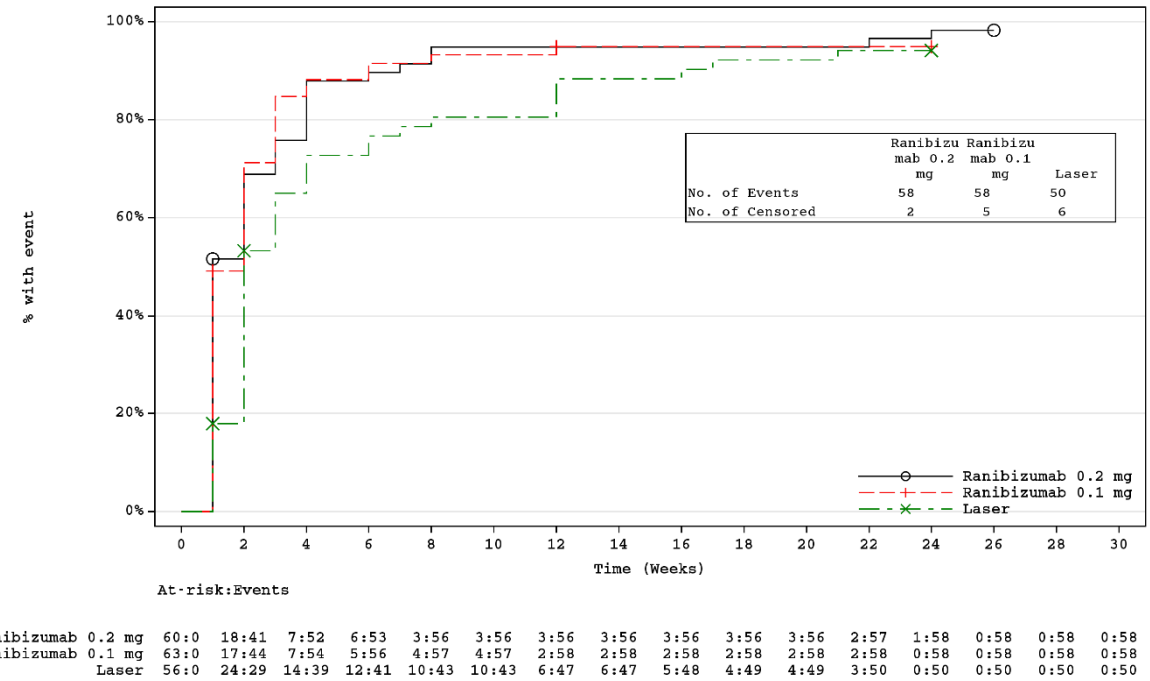
M = ベースライン時に plus disease を有する被験者数
n = 解析対象イベント数
信頼区間は，二重対数変換を用いた

4.3.8.5 増殖組織が消失するまでの時間

ベースライン時に増殖組織（Stage 3）を有する被験者での増殖組織が消失するまでの Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-3 に示す。

増殖組織が消失するまでの時間は，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で短かった。

Figure 4-3 増殖組織（Stage 3）が消失するまでの Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS）



Source：5.3.5.3-1-Figure 2-3

増殖組織消失までに試験完了又は中止した被験者は打ち切りとした

Week 24 で増殖組織が消失した被験者の割合は，いずれの治療群も高く（ラニビズマブ 0.2 mg 群 98.31%，ラニビズマブ 0.1 mg 群 95.58%，レーザー群 94.31%），各治療群で同程度であった（5.3.5.3-1-Table 2-9）。

Kaplan-Meier で推定した増殖組織が消失するまでの時間を Table 4-11 に示す。

被験者の 25%，50%，及び 75%で増殖組織が消失した評価時点は，いずれもレーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で早かった。

Table 4-11　　Kaplan-Meier で推定した増殖組織消失までの時間（H2301 試験 FAS）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 60	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 63	レーザー群 N = 56
n/M (%)	58 / 60 (96.7)	58 / 63 (92.1)	50 / 56 (89.3)
25%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）	5 (4.0 - 7.0)	5 (4.0 - 8.0)	15 (8.0 - 15.0)
50%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）	9 (7.0 - 15.0)	9 (8.0 - 15.0)	17 (15.0 - 22.0)
75%の被験者でイベント消失までの推定日数（95%信頼区間）	23 (15.0 - 30.0)	21 (15.0 - 28.0)	43 (22.0 - 86.0)

Source：5.3.5.3-1-Table 2-9

M = ベースライン時に増殖組織（Stage 3）を有する被験者数
n = 解析対象イベント数
信頼区間は，二重対数変換を用いた

4.3.9　　有効性と用法・用量の関係

ラニビズマブ 0.2 mg は，ラニビズマブ 0.1 mg に比べ，治療成功率が高く，不良な形態学的転帰の発現率も低かった。

なお，H2301 試験の主要解析であるラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群の比較で，優越性が認められなかったため，その後に予定していたラニビズマブ 0.2 mg 群とラニビズマブ 0.1 mg 群の優越性の検証は実施しなかった。

4.4　　有効性に関するその他の情報

該当なし

4.5　　特別な患者集団での有効性

4.5.1　　部分集団での検討

H2301 試験の Week 24 の治療成功率（主要評価項目）を人口統計学的特性（性別，在胎週数，出生時体重，地域），疾患特性（ベースライン時の ROP 重症度，AP-ROP の有無）別に評価した。

部分集団別の Week 24 の治療成功率を Table 4-12 に示す。

在胎週数が 27 週以上ではラニビズマブ 0.2 mg 群と比べレーザー群の治療成功率が高かったが，24 週以下では，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群が高かった。AP-ROP ありでもラニビズマブ 0.2 mg 群と比べレーザー群の治療成功率が高かったが，AP-ROP ありの被験者数は，いずれの治療群も少なく，厳密な比較は困難である。

その他の部分集団では，いずれも Week 24 の治療成功率は，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群が高かったが，いずれも被験者数が少ないことから評価には限界がある。

Table 4-12　部分集団別の Week 24 の治療成功率（H2301 試験，FAS）

		ラニビズマブ 0.2 mg 群		ラニビズマブ 0.1 mg 群		レーザー群	
		M	n/N (%)	M	n/N (%)	M	n/N (%)
性別	男性	33	28/33 (84.8)	37	26/36 (72.2)	37	19/35 (54.3)
	女性	41	28/37 (75.7)	40	31/40 (77.5)	37	26/33 (78.8)
在胎週数	24 週以下	32	22/29 (75.9)	22	17/22 (77.3)	29	12/27 (44.4)
	24 週超 27 週未満	18	16/18 (88.9)	21	18/21 (85.7)	17	9/15 (60.0)
	27 週以上	24	18/23 (78.3)	34	22/33 (66.7)	28	24/26 (92.3)
体重	750 g 以下	39	29/36 (80.6)	33	26/33 (78.8)	37	18/35 (51.4)
	750 g 超 1000 g 未満	15	11/15 (73.3)	15	12/15 (80.0)	13	8/11 (72.7)
	1000 g 以上	16	13/16 (81.3)	25	18/25 (72.0)	16	13/15 (86.7)
地域 [a)]	Region 1	45	36/42 (85.7)	45	37/45 (82.2)	44	26/42 (61.9)
	Region 2	29	20/28 (71.4)	32	20/31 (64.5)	30	19/26 (73.1)
ROP の Zone	Zone I	28	19/28 (67.9)	30	21/30 (70.0)	28	14/23 (60.9)
	Zone II	46	37/42 (88.1)	46	36/46 (78.3)	46	31/45 (68.9)
AP-ROP	あり	10	4/10 (40.0)	10	7/10 (70.0)	10	5/8 (62.5)
	なし	64	52/60 (86.7)	66	50/66 (75.8)	64	40/60 (66.7)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.1-3.1，Table 14.1-3.2，Table 14.2-2.2，Tabe 14.2-2.4，Table 14.2-2.5，Table 14.2-2.7，Table 14.2-9，Table 14.2-12

a) Region 1：オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イタリア，日本，リトアニア，ポーランド，スロバキア，台湾，イギリス，米国
Region 2：マレーシア，ロシア，ルーマニア，メキシコ，サウジアラビア，トルコ，エジプト，インド

4.5.2　日本人の有効性

日本人の有効性を H2301 試験の日本人集団の結果を用いて評価した。

4.5.2.1　被験者の内訳

日本人集団の被験者の内訳を Table 4-13 に示す。

日本人集団では，29 名がランダム化され（ラニビズマブ 0.2 mg 群 9 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 9 名，レーザー群 11 名），すべての被験者が治験治療を受けた。本試験を完了した被験者の割合は 90%以上であった。

全体集団及び日本人集団ともに，本試験を完了した被験者の割合は 90%以上であり，両集団とも治療群間に違いはみられなかった。

Table 4-13　被験者の内訳（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
治療期完了（Day 1）	9 (100)	9 (100)	11 (100)
治療期中止（治療未実施）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
フォローアップ期完了	7 (77.8)	8 (88.9)	8 (72.7)
フォローアップ期の中止	2 (27.2)	1 (11.1)	3 (27.3)
中止理由			
有害事象	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
効果不十分	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (18.2)
医師の判断	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ds_1.2

4.5.2.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

日本人集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を Table 4-14～Table 4-16 に示す。

日本人集団の 29 名では，男性が約 6 割を占め，出生時の在胎週数の平均値は 24.5 週，ベースライン時の年齢の平均値は 11.83 週であった。Zone II の被験者が約 5 割，AP-ROP はレーザー群の 2 名のみであった。ROP 重症度では，Zone II/Stage 3+が約 5 割，次に Zone I/Stage 3+が約 2 割であった。出生時の体重及び身長の平均値はそれぞれ 631.0 g 及び 29.9 cm であった。人口統計学的特性及び疾患特性も群間で不均衡はみられなかった。

出生時の体重は全体集団と比べて日本人集団で低かったものの，その他の人口統計学的特性及び疾患特性は，全体集団と日本人集団で大きな違いはみられなかった。

Table 4-14 人口統計学的特性（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
Sex -n (%)			
Male	4 (44.4)	7 (77.8)	8 (72.7)
Female	5 (55.6)	2 (22.2)	3 (27.3)
Gestational age at birth (weeks)			
n	9	9	11
Mean	24.3	24.6	24.6
SD	1.00	1.33	1.63
Min	23	23	23
Median	24.0	24.0	24.0
Max	26	27	27
Q1, Q3	24.0, 25.0	24.0, 25.0	23.0, 26.0
Gestational age category -n (%)			
≤ 24 weeks	5 (55.6)	5 (55.6)	6 (54.5)
>24 - < 27 weeks	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (27.3)
≥ 27 weeks	0	1 (11.1)	2 (18.2)
Chronological age at baseline visit (weeks)			
n	9	9	11
Mean	11.20	12.48	11.81
SD	1.854	2.009	5.173
Min	8.6	9.6	4.0
Median	11.10	13.00	9.90
Max	13.9	15.1	21.6
Q1, Q3	9.60, 12.90	10.90, 14.10	9.10, 15.30
Postmenstrual age at baseline visit (weeks)			
n	9	9	11
Mean	35.53	37.03	36.45
SD	1.881	2.875	5.708
Min	32.6	33.6	31.0
Median	35.10	36.00	34.90
Max	39.0	40.3	47.6
Q1, Q3	34.60, 36.90	34.90, 40.10	32.60, 38.30

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-dm_1.1
n = カテゴリカルデータでは 基準に該当した被験者数，連続量では欠測のない被験者数

Table 4-15 疾患特性（H2301 試験，ランダム化集団，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
ROP Zone by patient (CRF) - n (%)			
ZONE I	4 (44.4)	6 (66.7)	5 (45.5)
ZONE II	5 (55.6)	3 (33.3)	6 (54.5)
ROP Zone by patient (IRT) - n (%)			
ZONE I	4 (44.4)	6 (66.7)	5 (45.5)
ZONE II	5 (55.6)	3 (33.3)	6 (54.5)
AP-ROP status by patient- n (%)			
AP-ROP	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
NON AP-ROP	9 (100)	9 (100)	9 (81.8)
ROP disease by patient – n (%)			
ZONE I/AP-ROP	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
ZONE II/AP-ROP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ZONE I/STAGE 3+	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)
ZONE I/STAGE 3	1 (11.1)	3 (33.3)	2 (18.2)
ZONE I/STAGE 2+	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.1)
ZONE I/STAGE 1+	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
ZONE II/STAGE 3+	5 (55.6)	3 (33.3)	5 (45.5)
ZONE II/STAGE 2+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ZONE II/STAGE 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
APGAR score at 1 minute			
n	9	9	11
Mean	3.3	4.1	3.5
SD	2.87	2.37	2.38
Min	1	1	1
Median	1.0	4.0	3.0
Max	8	7	8
Q1, Q3	1.0, 6.0	2.0, 6.0	1.0, 5.0
APGAR score at 5 minutes			
n	9	9	11
Mean	5.6	6.9	5.8
SD	3.32	2.76	2.32
Min	1	1	1
Median	7.0	8.0	6.0
Max	9	9	9
Q1, Q3	2.0, 8.0	6.0, 9.0	5.0, 8.0
Time from first diagnosis of ROP to Screening Visit (weeks)			
n	9	9	11
Mean	3.4	3.9	3.9
SD	1.42	2.93	4.80
Min	1	0	0
Median	4.0	3.6	1.9
Max	5	9	15

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
Q1, Q3	2.3, 4.6	2.0, 4.0	0.9, 5.9
Time from ROP fulfilling treatment criteria to Screening Visit (weeks)			
n	9	9	11
Mean	0.3	0.2	0.3
SD	0.20	0.05	0.31
Min	0	0	0
Median	0.1	0.1	0.1
Max	1	0	1
Q1, Q3	0.1, 0.3	0.1, 0.1	0.1, 0.7

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-dm-1.2
n = カテゴリカルデータでは 基準に該当した被験者数，連続量では欠測のない被験者数

Table 4-16　　ベースライン時のその他の特性（H2301 試験，ランダム化集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
Birth weight (g)			
n	9	9	11
Mean	625.9	563.1	690.7
SD	157.94	134.56	195.41
Min	354	316	372
Median	628.0	572.0	620.0
Max	848	712	1052
Q1, Q3	534.0, 765.0	464.0, 660.0	590.0, 768.0
Birth weight category - n (%)			
≤ 750 g	6 (66.7)	9 (100)	7 (63.6)
>750 - < 1000 g	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
≥ 1000 g	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Body length at birth (cm)			
n	8	9	11
Mean	29.6	28.3	31.5
SD	1.85	2.91	3.05
Min	27	24	26
Median	30.0	29.0	32.0
Max	32	33	36
Q1, Q3	28.0, 31.0	26.0, 30.0	30.0, 33.0

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-dm-1.2
n = カテゴリカルデータでは基準に該当した被験者数，連続量では欠測のない被験者数

日本人集団の Week 24 の治療成功率を Table 4-17 に示す。

日本人集団での Week 24 の治療成功率はラニビズマブ 0.2 mg 群で 77.8%，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 88.9%であり，いずれもレーザー群（72.7%）と比べて高かった。

日本人被験者数は限られており，厳密な比較は困難であるものの，全体集団の結果と大きな違いはないと考える。

Table 4-17　主要評価項目：治療開始 24 週後の治療成功率（H2301 試験，FAS，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9	レーザー群 N = 11
n/M(%)	7/9 (77.8)	8/9 (88.9)	8/11 (72.7)
95%CI	(0.3999, 0.9719)	(0.5175, 0.9972)	(0.3903, 0.9398)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-1.1a
n = Week 24 に，両眼ともに活動性の ROP がなく，かつ不良な形態学的転帰もない被験者数。Week 24 以前又は Week 24 に死亡又は治療ののスイッチを要すると判断された場合は，Week 24 に活動性の ROP 及び不良な形態学的転帰を有するものと判断した。
M = 主要評価（補完した値を含む）が欠測ではない被験者数
95%CI は，Clopper-Pearson exact method を用いて算出した。

4.5.2.3　主要評価項目の各構成要因

日本人集団の主要評価項目の各構成要因（治療不成功の基準）に該当した被験者の割合を Table 4-18 に示す。

日本人集団では，Week 24 以前に死亡した被験者はラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名のみであった。Week 24 までに治療スイッチを要した被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群，0.1 mg 群ともに，レーザー群と比べて低かった。Week 24 に活動性の ROP を有した被験者はいずれの群でもみられず，Week 24 までに不良な形態学的転帰がみられた被験者は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名であった。

治療不成功の基準に該当した被験者数はいずれの治療群も少なく，ラニビズマブ 0.2 mg 群での発現率は低かった。

Table 4-18　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，ランダム化集団，日本人集団）

		ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9	レーザー群 N = 11
Week 24 以前の死亡	n/M (%)	1/ 9 (11.1)	0/ 9 (0.0)	0/ 11 (0.0)
	95%CI	(0.0028, 0.4825)	(0.0000, 0.3363)	(0.0000, 0.2849)
Week 24 以前にいずれかの眼で治療スイッチを要する	n/M (%)	1/ 9 (11.1)	1/ 9 (11.1)	3/ 11 (27.3)
	95%CI	(0.0028, 0.4825)	(0.0028, 0.4825)	(0.0602, 0.6097)
Week 24 にいずれかの眼に活動性の ROP を有する	n/M (%)	0/ 8 (0.0)	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)
	95%CI	(0.0000, 0.3694)	(0.0000, 0.3694)	(0.0000, 0.2849)
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 (%)	0/ 9 (0.0)	1/ 9 (11.1)	0/ 11 (0.0)
	95%CI	(0.0000, 0.3363)	(0.0028, 0.4825)	(0.0000, 0.2849)

Source：5.3.5.4-1-RFB002 PMDA Table 4-1
n = 各構成要因に該当する被験者数
M = 各構成要因が欠測ではない被験者数
95%CI は，Clopper-Pearson exact method を用いて算出した。

4.6 長期の有効性及び耐薬性

4.6.1 効果の持続

H2301 試験の継続試験である H2301E1 試験の中間解析データ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき，ラニビズマブ 0.2 mg 又は 0.1 mg の投与，若しくはレーザー光凝固療法後の長期の有効性を評価した。

本項では，H2301E1 試験の有効性を以下に示す。

4.6.1.1 被験者の内訳

H2301 試験終了後，H2301E1 試験に移行した被験者のうち，合計 144 名（ラニビズマブ 0.2 mg 群 50 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 51 名，レーザー群 43 名）を中間解析の対象とした。このうち，Week 40 の評価結果が得られた被験者は 143 名であり，残る 1 名はレーザー群の被験者で，Week 40 の評価前に死亡した（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s5.1）。

4.6.1.2 長期の有効性

H2301 試験開始時から Week 40 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（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-e1.1）。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（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-e1.2）。

再発した被験者は，H2301 試験の初回治療後，Week40 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 群で 26.0%（13/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 35.3%（18/51 名），レーザー群 18.6%（8/43 名）であった（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-e1.3）。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。

4.6.2 耐薬性又は反跳現象

H2301 試験及び H2301E1 試験では，耐薬性及び反跳現象は検討しなかった。

4.7 有効性の結論

ROP 患者に対するラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射の有効性は，主に H2301 試験の結果に基づき評価した。H2301 試験の主要評価項目（Week 24 の治療成功率）において，ラニビズマブ 0.2 mg 群のレーザー群に対する優越性は示されなかったものの，以下の点を考慮すると，ROP に対するラニビズマブ 0.2 mg の有効性は期待できると考えられた。

- 主要評価項目の Week 24 の治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.0%，レーザー群で 66.2%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 であり，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群の治療効果が 2 倍高かった。
- 主要評価時点の Week 24 が欠測値の場合，Week 20 の結果で補完した感度分析の結果，治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.3%，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 75.0%，レーザー群で 66.2%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 2.22 であった。
- 眼に関する評価項目のみで治療成功を評価するために死亡を「治療不成功」としない場合，Week 24 の治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 83.6%，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 78.1%，レーザー群で 69.2%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 2.34 であった。
- 有効性の主要評価項目の各構成要因（治療不成功の基準）に該当した被験者の割合は，いずれもレーザー群と同程度又はラニビズマブ 0.2 mg 群で低かった。
- Week 24 までの不良な形態学的転帰の発現率は，レーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群で低く，長期的な視機能の発達や視力予後においてラニビズマブ硝子体内注射の方がより有効であると考えられた。
- ラニビズマブ 0.2 mg 群では，レーザー群と比べ plus disease の消失が早く，ROP 重症度のうち Stage 3 に該当する増殖組織が早く消失したことから，ラニビズマブ 0.2 mg の ROP に対する効果の早期発現が期待できると考えられた。
- H2301E1 試験の Week 40 までに得られた結果において，H2301E1 試験移行後の新たな不良な形態学的転帰の発現はなく，再治療を要した被験者も 1 名のみであったことから，ラニビズマブ硝子体内注射後の有効性が長期に維持されていることが示唆された。
- H2301 試験の主要評価項目である Week 24 の治療成功率について，人口統計学的特性及び疾患特性別の部分集団解析の結果，一部の部分集団の被験者数が少なく，結果の解釈に限界はあるが，ほとんどの部分集団でレーザー群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群の治療成功率が高く，部分集団別で特定の傾向は認められなかった。また，日本人の被験者数が少なく，結果の解釈に限界はあるが，日本人の治療成功率は，全体集団と同様にレーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群で高かった。

5 安全性の概括評価

本項では，添付文書（案）中の効能又は効果，用法及び用量に関する記載を支持する H2301 試験を対象に，ROP 患者に対するラニビズマブの安全性の成績について考察する。また，H2301E1 試験の成績に基づき，ラニビズマブ投与後の長期の安全性を考察した。

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

安全性評価に用いた臨床試験（H2301 試験，H2301E1 試験）のうち，H2301E1 試験は，承認申請時点で実施中であるが，H2301E1 試験の試験開始後 16 週（H2301 試験の治療開始後 40 週，Week 40）の評価を完了した被験者を対象とした中間解析結果（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づき評価した。H2301 試験の概略及び H2301E1 試験の概略は 1.2.2 項に示した。

5.1.1.1 安全性に関するその他の情報源

その他の安全性の情報源として定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report，PSUR）（評価期間：2015 年 10 月 6 日～2016 年 10 月 5 日）及び addendum statement（評価期間：2016 年 10 月 6 日～2017 年 10 月 5 日），EU RMP：Risk Management Plan（RMP）Version 18.0 を用いた。

5.1.2 安全性の評価方法

本項では，H2301 試験で用いた安全性の評価項目及び統計解析手法を示す。H2301 試験及び H2301E1 試験の評価項目及び統計解析手法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」，H2301 試験の治験総括報告書，及び H2301E1 試験の中間報告書に示した。

5.1.2.1 有害事象

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「同意取得後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は疾患」を有害事象と定義した。

また，以下の事象は，有効性の評価項目として評価するため，有害事象として収集しなかった。

- 耳側網膜血管の顕著な牽引に伴う網膜の構造異常又は黄斑偏位
- 眼底後極部の透見を不明瞭にする水晶体後部線維増殖
- 黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ
- 網膜剥離
- 網膜前線維症

以下の臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，有害事象とした。

- 臨床的徴候又は症状を惹起した場合
- 臨床的に重要と考えられる場合
- 治療を必要とした場合

臨床的に重要な臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，正常範囲又は臨床的に注目すべき値の範囲を逸脱する値，ベースライン又は前回の来院時からの著明な変化，あるいは原疾患を有する患者で典型的ではないと考えられる値とした。

有害事象の収集方法

治験担当医師は，被験者の親又は法的保護者に誘導的でない質問によって有害事象の有無を調査した。また，被験者の親又は法的保護者による来院時又は来院と来院の間の自発的な報告，又は診察，臨床検査，その他の評価により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

- 部位（眼以外，眼），眼の有害事象の場合は偏在性（両眼，左眼，右眼）
- 重症度

  有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した
  - 軽度：一過性であり，通常の活動には支障を来さない
  - 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
  - 高度：通常の活動を行うことができない
- 治験治療（レーザー光凝固療法又はラニビズマブ）及び注射手順（例：硝子体内注射）との関連性

  治験治療及び注射手順との関連は，それぞれ 2 段階（あり，なし）で判定した。治験治療又は注射手順との関連が「あり」と判定された有害事象を「副作用」とした。
- 重篤性

  以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」と定義した。
  - 死に至るもの又は生命を脅かすもの
  - 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
  - 先天異常を来すもの
  - 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合は除いた。
    - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
    - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
    - 上述の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合

- 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
- 被験者を危険にさらすか，内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの。すべての悪性腫瘍は，重篤な有害事象の定義を満たさない場合でも「医学的に重要なもの」として重篤と取り扱った。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

5.1.2.2 器官別及び症候群別有害事象

本書では，最新の EU-RMP Version 18.0 の重要な特定されたリスクを器官別又は症候群別の注目すべき有害事象として評価した。重要なリスク及びその定義を Table 5-1 に示す。

Table 5-1 重要な特定されたリスク

重要なリスク	定義 a)
Infectious Endophthalmitis 感染性眼内炎	Infectious endophthalmitis (CMQ) (narrow)
Intraocular inflammation 内眼炎	ADR Intraocular inflammation (NMQ)
Intraocular pressure increase 眼圧上昇	ADR_IND Intraocular pressure increased (NMQ)
Retinal detachment and retinal tear 網膜剥離及び網膜裂孔	Retinal detachment and retinal tear (NMQ) (narrow)

a) リスクの定義は，MedDRA Version 21.0 を用いた

5.1.2.3 臨床検査

治験実施医療機関の実診療下で，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査の検査項目を測定した。

5.1.2.4 バイタルサイン

血圧，身長，体重，頭囲，及び下腿長を測定した。身長，体重，頭囲，及び下腿長により，治験治療後の成長への影響を評価した。

5.1.3 安全性の解析方法

5.1.3.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety set，SAF）は，治験治療を 1 回以上受け，かつベースライン後に安全性を 1 回以上評価されたすべての被験者とした。

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）Version 20.1 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT（preferred term）を記載した。

安全性の解析方法

初回投与後から最終投与後 30 日までに発現した有害事象を対象に，発現被験者数及び発現率を器官大分類別，PT 別に要約した。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合，SOC 及び PT は 1 名とカウントした。また，重症度は，最も悪い重症度でカウントした。有害事象の評価は，眼及び眼以外でそれぞれ評価した。

臨床検査は，実診療下で得られた結果から，ベースライン，Day 85（Week 12），及び Day 169（Week 24）の結果の一覧を作成した。

血圧，身長，及び体重は，Day 85（Week 12），及び Day 169（Week 24）の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

H2301 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，4.3.3 項に，H2301E1 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び H2301E1 試験の中間報告書に示した。

5.1.5 曝露状況

ラニビズマブの曝露状況

ラニビズマブの曝露状況を Table 5-2 に示す。

ラニビズマブ投与回数（平均値）は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 2.4 回，ラニビズマブ 0.1 mg 群 2.5 回であった。約 8 割の被験者が初回治療（片眼に 1 回ずつ，合計 2 回投与）のみで試験を完了した（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-1.1a）。

レーザー光凝固療法で治療後，ラニビズマブを投与した被験者はレーザー群の 13 名であり，ラニビズマブ投与回数（平均値）は 2.2 回であった。

Table 5-2 ラニビズマブの曝露状況（H2301 試験，SAF）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76	レーザー群 N = 69
n	73	76	13
Frequency - n (%)			
1	0	0	2 (2.9)
2	57 (78.1)	59 (77.6)	8 (11.6)
3	4 (5.5)	3 (3.9)	1 (1.4)
4	10 (13.7)	9 (11.8)	2 (2.9)
5	0	3 (3.9)	0
6	2 (2.7)	2 (2.6)	0

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-1.1a

n = ラニビズマブを投与した被験者数
割合は，各治療群の被験者数を分母として算出した

レーザー光凝固療法

レーザー光凝固療法の実施状況を Table 5-3 に示す。

レーザー光凝固療法の実施日数（平均値）は，レーザー群で 1.2 日であった。約 8 割の被験者で，初回治療のみ実施した（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-1.2a）。

ラニビズマブで治療後，レーザー光凝固療法を実施した被験者は，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 11 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 10 名であり，レーザー光凝固療法の実施日数は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名が 2 日実施したが，その他の被験者は，いずれも 1 日であった。

Table 5-3 レーザー光凝固療法の実施状況（H2301 試験，SAF）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76	レーザー群 N = 69
n	11	10	69
Number of days laser treatment received - frequency - n (%)			
1 day	11 (15.1)	9 (11.8)	57 (82.6)
2 days	0	1 (1.3)	11 (15.9)
3 days	0	0	1 (1.4)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-1.2a

n = レーザー光凝固療法を実施した被験者数
割合は，各治療群の被験者数を分母として算出した

ラニビズマブの再治療（事後解析）

H2301 試験では，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群では初回治療後，レーザー群ではラニビズマブによる治療にスイッチ後，各眼 2 回までの再治療を可とした。

ラニビズマブによる再治療を受けた被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 21.9%（16/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 22.4%（17/76 名）であった。レーザー群では，治療のスイッチ

を要すると判断されラニビズマブ 0.2 mg が投与された被験者 13 名中 3 名（23.1%）がラニビズマブの再治療を受けた（5.3.5.3-2-Table 3-3）。

ラニビズマブの再治療までの時間（同じ眼の連続した 2 回の治療の間隔）は，いずれの治療群も 28 日超（範囲：29 日～128 日）であり，各治療群での違いは認められなかった（5.3.5.3-2-Table 3-2）。

レスキュー治療（事後解析）

ラニビズマブが投与された被験者では，ラニビズマブ治療後 27 日までのレーザー光凝固療法，レーザー光凝固療法を受けた被験者では，レーザー光凝固療法後のラニビズマブ投与をレスキュー治療と定義した。

レスキュー治療を受けた被験者の割合は，レーザー群（13/69 名，18.8%）と比べラニビズマブ 0.2 mg 群（7/73 名，9.6%）及びラニビズマブ 0.1 mg 群（6/76 名，7.9%）で低かった（5.3.5.3-2-Table 3-4）。

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1 SOC 別

眼の有害事象

眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 30.1%（22/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 40.8%（31/76 名），レーザー群 33.3%（23/69 名）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.1 mg 群で高かった（Table 5-4）。

全体で，最もよくみられた眼の SOC 別の有害事象は「眼障害」（ラニビズマブ 0.2 mg 群 27.4%，ラニビズマブ 0.1 mg 群 34.2%，レーザー群 29.0%）であり，各治療群の発現率は同程度であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.1a）。

眼以外の有害事象

眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 84.9%（62/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 81.6%（62/76 名），レーザー群 76.8%（53/69 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 群で高く，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で同程度であった（Table 5-5）。

全体で，最もよくみられた眼以外の SOC 別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（ラニビズマブ 0.2 mg 群 52.1%，ラニビズマブ 0.1 mg 群 47.4%，レーザー群 50.7%，以下同順），次いで「胃腸障害」（30.1%，32.9%，31.9%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（24.7%，30.3%，

29.0%）であり，いずれも各治療群の発現率は同程度であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.2a）。

5.2.1.2 PT 別

眼の有害事象

眼の有害事象の発現率を Table 5-4 に示す。

最もよくみられた PT 別の眼の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群では結膜出血及び網膜出血，ラニビズマブ 0.1 mg 群及びレーザー群では，網膜出血であった。レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群で発現率が 5%以上高かった事象は，網膜出血であったが，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で同程度であった。

結膜出血は，硝子体内注射時に比較的よくみられる有害事象であり，その他のラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で認められた眼の有害事象も，成人の疾患に本剤投与時の安全性プロファイルと概ね一致していた。

Table 5-4　眼の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	22 (30.1)	31 (40.8)	23 (33.3)
結膜出血	6 (8.2)	6 (7.9)	2 (2.9)
網膜出血	6 (8.2)	10 (13.2)	7 (10.1)
未熟児網膜症	2 (2.7)	2 (2.6)	4 (5.8)
結膜炎	1 (1.4)	6 (7.9)	3 (4.3)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
角膜混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
眼出血	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.4)
硝子体出血	0 (0.0)	4 (5.3)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.1a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

眼以外の有害事象

眼以外の有害事象の発現率を Table 5-5 に示す。

最もよくみられた PT 別の眼以外の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群では発熱，ラニビズマブ 0.1 mg 群では貧血，レーザー群では肺炎であった。レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群で発現率が 5%以上高かった事象は，発熱，おむつ皮膚炎，上気道感染，及び徐脈であり，徐脈を除き，いずれの事象もラニビズマブ 0.1 mg 群と比べラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率が高かった。

ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で認められた眼以外の有害事象は，低体重出生児の合併症として予測可能な事象であった。

Table 5-5 眼以外の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 3%以上）（H2301 試験，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	62 (84.9)	62 (81.6)	53 (76.8)
発熱	9 (12.3)	6 (7.9)	4 (5.8)
おむつ皮膚炎	8 (11.0)	6 (7.9)	4 (5.8)
上咽頭炎	7 (9.6)	7 (9.2)	4 (5.8)
上気道感染	6 (8.2)	3 (3.9)	1 (1.4)
貧血	5 (6.8)	8 (10.5)	5 (7.2)
胃食道逆流性疾患	5 (6.8)	6 (7.9)	5 (7.2)
肺炎	5 (6.8)	1 (1.3)	8 (11.6)
気管支肺異形成症	4 (5.5)	5 (6.6)	5 (7.2)
咳嗽	4 (5.5)	2 (2.6)	1 (1.4)
下痢	4 (5.5)	2 (2.6)	1 (1.4)
鼡径ヘルニア	4 (5.5)	2 (2.6)	2 (2.9)
尿路感染	4 (5.5)	2 (2.6)	2 (2.9)
細気管支炎	3 (4.1)	4 (5.3)	2 (2.9)
気管支炎	3 (4.1)	3 (3.9)	2 (2.9)
気管支痙攣	3 (4.1)	0 (0.0)	1 (1.4)
大腸菌性尿路感染	3 (4.1)	1 (1.3)	0 (0.0)
鼻炎	3 (4.1)	0 (0.0)	2 (2.9)
ウイルス感染	3 (4.1)	1 (1.3)	1 (1.4)
新生児貧血	2 (2.7)	4 (5.3)	1 (1.4)
徐脈	2 (2.7)	5 (6.6)	1 (1.4)
鼓腸	2 (2.7)	3 (3.9)	2 (2.9)
嘔吐	2 (2.7)	5 (6.6)	4 (5.8)
無呼吸	1 (1.4)	6 (7.9)	3 (4.3)
便秘	1 (1.4)	3 (3.9)	2 (2.9)
壊死性大腸炎	1 (1.4)	3 (3.9)	1 (1.4)
細菌性肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (4.3)
呼吸不全	1 (1.4)	4 (5.3)	1 (1.4)
敗血症	1 (1.4)	1 (1.3)	5 (7.2)
栄養障害	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
骨減少症	0 (0.0)	4 (5.3)	2 (2.9)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	3 (3.9)	2 (2.9)
臍ヘルニア	0 (0.0)	3 (3.9)	2 (2.9)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.2a

ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

5.2.1.3 副作用

眼の副作用

眼の副作用の発現率を Table 5-6 に示す。

眼の副作用の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 15.1%（11/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 15.8%（12/76 名），レーザー群 8.7%（6/69 名）であり，レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で高かった。発現率が最も高かった副作用は，いずれの治療群も結膜出血であり，レーザー群（2.9%）と比べラニビズマブ 0.2 mg 群（8.2%）及びラニビズマブ 0.1 mg 群（7.9%）で高かった。その他の副作用は，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群で各 2 名に発現した網膜出血を除き，いずれかの治療群で 1 名に発現した事象であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.3a）。

Table 5-6 眼の副作用の発現率（H2301 試験，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	11 (15.1)	12 (15.8)	6 (8.7)
結膜出血	6 (8.2)	6 (7.9)	2 (2.9)
網膜出血	2 (2.7)	2 (2.6)	1 (1.4)
白内障	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜浮腫	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)
虹彩癒着	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
縮瞳	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
角膜上皮欠損	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
角膜混濁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼球突出症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜瘢痕	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
硝子体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼窩感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
前房出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
処置後出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.3a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

眼以外の副作用

眼以外の副作用の発現率は，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 1.3%（1/76 名）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー群で眼以外の副作用は認められなかった。

ラニビズマブ 0.1 mg 群に発現した眼以外の副作用は，呼吸不全（1.3%，1/76 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-3.2a）。

5.2.1.4 有害事象の重症度

重症度別の眼の有害事象

高度の眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 2.7%（2/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 1.3%（1/76 名），レーザー群 2.9%（2/69 名）であり，各治療群で同程度であった。発現した眼の高度の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で未熟児網膜症及び眼振（各 1 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で未熟児網膜症，眼球萎縮，眼球突出症，眼の障害，眼内炎，及び眼窩感染（各 1 名，同一被験者），レーザー群で未熟児網膜症（2 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-7.1a）。

眼内炎，眼球突出症，及び眼窩感染は，治験担当医師により治験治療との関連ありと判断された（5.3.5.1-1-H2301-Listing 16.2.7-1.1）。

重症度別の眼以外の有害事象

高度の眼以外の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 23.3%（17/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 19.7%（15/76 名），レーザー群 17.4%（12/69 名）であった。いずれかの治療群で 2 名以上にみられた高度の眼以外の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で肺炎（3 名），気管支肺異形成症，脳浮腫（各 2 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で壊死性大腸炎（3 名），貧血，心肺停止，鼡径ヘルニア，呼吸不全（各 2 名），レーザー群で肺炎，敗血症（各 2 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-7.2a）。ラニビズマブ 0.1 mg 群の呼吸不全（1 名）を除き，いずれも，治験担当医師により治験治療又は注射手順との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-H2301-Listing 16.2.7-1.1）。

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

死亡した被験者，重篤な有害事象，及び中止に至った有害事象の一覧は，「2.7.4 臨床的安全性」に，ラニビズマブ投与後に死亡した被験者の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

5.2.2.1 死亡

死亡の発現率を Table 5-7 に示す。

死亡の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 5.5%（4/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 5.3%（4/76 名），及びレーザー群 5.8%（4/69 名）であり，各治療群で同程度であった。死因はいずれも眼以外の事象であった。気管支肺異形成症（2 名，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー群，各 1

名）を除き，いずれの死因とも，いずれかの治療群で各 1 名のみであった。治験担当医師により，ラニビズマブ 0.1 mg 群の呼吸不全（1 名，EGY/1551/001）は，治験治療との関連ありと判断された。呼吸不全に対する治療の報告はなく，治験薬の投与は中止された。早産もその他の死因と報告された。その他の死因は，治験治療又は注射手順との関連なしと判断された。

Table 5-7　　死亡の発現率（H2301 試験，SAF）

主たる死因	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	4 (5.5)	4 (5.3)	4 (5.8)
誤嚥	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺異形成症	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
壊死性大腸炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
肺静脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腎不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-8.1a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

5.2.2.2　重篤な有害事象

重篤な眼の有害事象

重篤な眼の有害事象の発現率を Table 5-8 に示す。

重篤な眼の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 5.5%（4/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 1.3%（1/76 名），レーザー群 5.8%（4/69 名）であり，治療群間で同程度であった。いずれかの治療群で 2 名以上に発現した重篤な眼の有害事象は，未熟児網膜症（ラニビズマブ 0.2 mg 群 2 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名，レーザー群 3 名）であった。その他の重篤な眼の有害事象は，いずれかの治療群で 1 名のみで発現した。レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群で発現率が 5%以上高かった事象はなかった。ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で認められた重篤な眼の有害事象は，成人の疾患に本剤投与時の安全性プロファイルと概ね一致していた。

ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名に発現した白内障は，処置なく治験薬投与を継続したが，注射手順との関連はありと判断され，最終観察時点で未回復であった。ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名（同一被験者）に発現した眼内炎，眼球突出症，眼窩感染は，いずれも，治験担当医師により治験治療との関連ありと判断されたが，治験治療を継続し，眼球突出症は処置なく，眼内炎及び眼

窩感染は，処置により回復した。その他の重篤な眼の有害事象は，治験担当医師により治験治療又は注射手順との関連なしと判断された。

Table 5-8 重篤な眼の有害事象の発現率（H2301 試験，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	4 (5.5)	1 (1.3)	4 (5.8)
未熟児網膜症	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (4.3)
白内障	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼振	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼球突出症	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼の障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼窩感染	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-2.1a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

重篤な眼以外の有害事象

重篤な眼以外の有害事象の発現率を Table 5-9 に示す。

重篤な眼以外の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 32.9%（24/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 31.6%（24/76 名），レーザー群 31.9%（22/69 名）であり，各治療群で同程度であった。全体で最も発現率が高かった重篤な眼以外の有害事象は，肺炎，細気管支炎，気管支肺異形成症であった。ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群で認められた眼以外の有害事象は，低体重出生児の合併症として予測可能な事象であった。

治験担当医師により治験治療又は注射手順との関連ありと判断された重篤な眼以外の有害事象は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の呼吸不全（1 名，死亡）のみであった（5.3.5.1-1-H2301-Listing 14.3.2-1.2，5.2.2.1 項）。

Table 5-9 重篤な眼以外の有害事象の発現率（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
合計	24 (32.9)	24 (31.6)	22 (31.9)
肺炎	4 (5.5)	0	2 (2.9)
脳浮腫	2 (2.7)	0	0
細気管支炎	2 (2.7)	4 (5.3)	0
気管支肺異形成症	2 (2.7)	2 (2.6)	2 (2.9)

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
嵌頓臍径ヘルニア	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍径ヘルニア	1 (1.4)	2 (2.6)	0 (0.0)
無呼吸	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (2.9)
心肺停止	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
壊死性大腸炎	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
周産期脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)
呼吸不全	0 (0.0)	3 (3.9)	1 (1.4)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)
嘔吐	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-2.2a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

5.2.2.3 治験治療中止に至った有害事象

治験治療中止に至った眼の有害事象

治験治療中止に至った眼の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1.4%（1/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 2.6%（2/76 名），レーザー群 1.4%（1/69 名）であり，各治療群で同程度であった。治験治療中止に至った眼の有害事象は，未熟児網膜症（ラニビズマブ 0.2 mg 群，ラニビズマブ 0.1 mg 群，及びレーザー群，各 1 名），結膜炎（ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-5.1a）。いずれの事象も治験担当医師により治験治療又は注射手順との関連なしと判断された。ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群の各 1 名の未熟児網膜症は処置により回復したが，レーザー群の 1 名は最終観察時点で未回復であった（5.3.5.1-1-H2301-Lisitng 14.3.2-1.4）。

治験治療中止に至った眼以外の有害事象

治験治療中止に至った眼以外の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 6.8%（5/73 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 5.3%（4/76 名），レーザー群 5.8%（4/69 名）であり，各治療群で同程度であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-5.2a）。これらの 13 名のうち，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名は，高度の胃腸炎によりラニビズマブ投与を中止した。当該事象は，最終観察時点で未回復であったが，治験担当医師により治験治療との関連なしと判断された。残る 12 名は，死亡により治験治療中止となった（5.3.5.1-1-H2301-Listing 14.3.2-1.4）。

5.2.3 長期の安全性

ラニビズマブ 0.2 mg 又は 0.1 mg の投与，若しくはレーザー光凝固療法後の長期の安全性を H2301E1 試験の結果から評価した。

5.2.3.1 曝露状況

中間解析対象となった 144 名のうち，H2301E1 試験開始から Week 40 までにラニビズマブの再治療を受けた被験者は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名のみであった。本被験者は，H2301E1 試験のベースライン時に両眼に再治療を受けた（5.3.5.1-2-H2301E1-6.4 項）。

5.2.3.2 被験者の内訳

H2301E1 試験の被験者の内訳は，4.6.1.1 項に示した。

5.2.3.3 有害事象

H2301E1 試験の眼の有害事象の発現率を Table 5-10 に示す。

H2301E1 試験開始時から Week 40 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。いずれの有害事象も各治療群で 2 名以下の発現であった。

Table 5-10　眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，SAF）

SOC PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 50 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 51 n (%)	レーザー群 N = 43 n (%)
合計	6 (12.0)	8 (15.7)	4 (9.3)
眼障害	5 (10.0)	5 (9.8)	3 (7.0)
斜視	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
乱視	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠視	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
水晶体混濁	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
黄斑症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
未熟児網膜症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
結膜炎	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼振	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s1.1

SOC はアルファベット順，PT はラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した
H2301 試験で発現し H2301E1 試験のベースライン時に継続していた有害事象及び H2301E1 試験のベースライン以降に発現した有害事象を対象として集計した

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの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。

ほとんどの有害事象は，いずれかの治療群で 1 名のみに発現した事象であった（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s1.2）。

5.2.3.4 副作用

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの眼の副作用の発現率は，ラニビズマブ 0.1 mg 群 2.0%（1/51 名）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー群では副作用はみられなかった。ラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名に発現した副作用は，黄斑症であった（RFB002H PMDA-Table 190510C008-HE01）。

眼以外の副作用はみられなかった（RFB002H PMDA-Table 190510C008-HE02）。

5.2.3.5 死亡

H2301E1 試験開始から Week 40 までに死亡した被験者はレーザー群の 1 名（2.3%）であった。本被験者は，H2301 試験で Day 1 にレーザー光凝固療法をうけた。H2301E1 試験に移行し，Day 280 に敗血症性ショックが発現し，同日死亡した。治験担当医師は，敗血症性ショックと治験治療の関連はないと判断した（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s5.1，RFB002H PMDA-Table 190510C008-HE04）。

5.2.3.6 重篤な有害事象

H2301E1 試験の重篤な眼の有害事象の発現率を Table 5-11 に示す。

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの重篤な眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 0%（0/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 5.9%（3/51 名），レーザー群で 2.3%（1/43 名）であり，いずれの重篤な有害事象もいずれかの治療群で 1 名のみの発現であった。

Table 5-11 重篤な眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，SAF）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 50 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 51 n (%)	レーザー群 N = 43 n (%)
合計	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.3)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
未熟児網膜症	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
眼振	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s2.1

H2301 試験で発現し H2301E1 試験のベースライン時に継続していた有害事象及び H2301E1 試験のベースライン以降に発現した有害事象を対象として集計した

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの重篤な眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 22.0%（11/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 21.6%（11/51 名），レーザー群で 25.6%（11/43 名）であり，各治療群の重篤な有害事象の発現率は同程度であった。よくみられた眼以外の重篤な有害事象は，気管支炎（ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名，

レーザー群 3 名，以下同順），肺炎（1 名，1 名，2 名）であった。その他のほとんどの眼以外の重篤な有害事象は，いずれかの治療群で 1 名のみの発現であった（5.3.5.1-2-H2301E1-Table ia1-s2.2）。

5.2.3.7 治験治療中止に至った有害事象

治験治療中止に至った眼の有害事象

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの治験治療中止に至った眼の有害事象発現率は，ラニビズマブ 0.1 mg 群 2.0%（1/51 名），レーザー群 2.3%（1/43 名）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群ではみられなかった。発現した治験治療中止に至った眼の有害事象は，いずれも重篤な未熟児網膜症（ラニビズマブ 0.1 mg 群，及びレーザー群，各 1 名）であり，治験担当医師により治験治療との関連なしと判断され，処置により消失した（RFB002H PMDA-Table 190510C008-HE11，RFB002H PMDA-Listing 190510C012-HE2）。

治験治療中止に至った眼以外の有害事象

H2301E1 試験開始時から Week 40 までの治験治療中止に至った眼以外の有害事象発現率は，レーザー群 2.3%（1/43 名）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びラニビズマブ 0.1 mg 群ではみられなかった。レーザー群の 1 名に発現した治験治療中止に至った眼以外の有害事象は，重篤な敗血症性ショックであり，被験者は本事象により死亡した。治験担当医師により治験治療との関連なしと判断された（RFB002H PMDA-Table 190510C008-HE12，RFB002H PMDA- Listing 190510C012-HE2）。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

5.3.1 注目すべき有害事象

ROP 患者でのラニビズマブの安全性上の問題リスクを検討するため，ラニビズマブの EU-RMP の「重要な特定されたリスク」（Table 5-1）を注目すべき有害事象として評価した。

注目すべき有害事象の発現率を Table 5-12 に示す。

「重要な特定されたリスク」に該当する有害事象の発現率は低く，いずれの事象もいずれかの治療群で 1 名の発現であった。

H2301 試験では，網膜剥離は有効性の評価項目として収集し，有害事象として取り扱わないこととしていたが，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名で網膜剥離の発現が報告されていた。本事象は，治験担当医師により治験治療及び注射手順との関連なしと判断された。

Table 5-12 注目すべき有害事象の発現率（H2301 試験，SAF）

リスク名 PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 73 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 76 n (%)	レーザー群 N = 69 n (%)
感染性眼内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼内炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
内眼炎	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
前房蓄膿 a)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
硝子体炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
眼圧上昇	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
網膜剥離及び網膜裂孔	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
牽引性網膜剥離	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.3-2-Table 3-7

MedDRA Version 21.0

a) 前房蓄膿は，「感染性眼内炎」にも該当する

5.3.2 潜在的リスク

ROP 患者は，ほとんどが早産児である。早産児は，脳室内出血，低酸素症，虚血及び敗血症等の合併症の発現リスクが高く，大脳皮質の成長及び発達に影響がみられ，運動，聴覚，認知，行動，社会及び情緒障害を引き起こすことがあり（Saigal and Doyle 2008，Malik et al. 2013，Johnson and Marlow 2017），神経発達障害は，早産児のリスクの一つである。

一方で，VEGF 経路は，神経発生，ニューロン生存，神経変性への影響を伴う，神経発達の異なるプロセスで重要な役割を果たしているため（Carmeliet and Ruiz de Almodovar 2013），VEGF 阻害剤の投与は，長期的に神経発達へ影響を及ぼす可能性が示唆される。VEGF 阻害剤のベバシズマブを少数例の ROP 患者に硝子体内注射した観察研究で，修正年齢 18～24 ヵ月の評価で，認知障害及び精神運動障害の発生率が高いとの報告がある（Araz-Ersan et al. 2014，Lien et al. 2016，

Morin et al. 2016）。しかしながら，これらの研究は少数例の ROP 患者を対象とした観察研究であり，群間で ROP の重症度や他の患者背景の調整を行っていない。一方で，BEAT-ROP 試験のフォローアップ試験では，ROP 患者 18 名（ベバシズマブ群 8 名，レーザー群 10 名）の修正年齢 18～22 ヵ月では，成長及び神経発達に関する有害事象は報告されていない（Kennedy and Mintz-Hittner 2018）。これらの限られた報告に基づく検討からは，ベバシズマブの投与が神経発達に及ぼす影響について明確な結論を導くことは困難である。なお，ROP 患者にラニビズマブを投与後，神経発達に影響が認められた臨床データの報告はない。

以上より，神経発達障害は，ROP 患者のほとんどを占める早産児のリスクであるが，神経発達に対する VEGF の役割と，ベバシズマブ投与後に ROP 患者で神経発達障害がみられたことを考慮すると，VEGF 阻害剤であるラニビズマブ投与後の神経発達遅延のリスクを完全に否定することはできないため，ROP 患者集団での神経発達遅延を潜在的リスクとした。

なお，継続中の H2301E1 試験では，年齢に適した，検証された尺度を用いた神経発達の評価（たとえば，Mullen Scales of Early Learning 及び粗大運動能力分類）及び聴力検査を実施し，ROP 患者に対するラニビズマブ治療の長期的な影響を評価することとしている。

5.3.3 その他の臨床所見

5.3.3.1 臨床検査

Day 1，Day 85（Week 12），及び Day 169（Week 24）に通常診療下で得られた臨床検査結果から，安全性の懸念となる所見はなかった（5.3.5.1-1-H2301-Listing 16.2.8-1.1）。

5.3.3.2 バイタルサイン

血圧の推移を Table 5-13 に示す。

Day 85（Week 12）及び Day 169（Week 24）の拡張期血圧の平均値は，いずれも各治療群で同程度であった。Day 85（Week 12）の収縮期血圧の平均値は，レーザー群と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群でやや低かったが，Day 169（Week 24）では，各治療群で同程度であった。拡張期血圧及び収縮期血圧のベースラインから変化量は，各治療群で同程度であった。

Table 5-13 血圧の推移（H2301 試験，SAF）

Visit	治療群		ベースライン		ベースライン後		ベースラインからの変化量	
		n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
拡張期血圧（mmHg）								
DAY 1	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	63	43.5	10.13	—	—	—	—
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	68	44.6	14.40	—	—	—	—
	レーザー群（N = 69）	63	43.2	10.44	—	—	—	—
DAY 85	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	47	43.7	11.23	51.8	12.50	8.1	14.66
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	46	44.9	12.97	52.0	12.28	7.0	14.25
	レーザー群（N = 69）	41	44.1	11.20	53.9	12.52	9.8	16.95

Visit	治療群		ベースライン		ベースライン後		ベースラインからの変化量	
		n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
DAY 169	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	45	44.7	10.90	56.2	14.37	11.5	15.60
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	46	45.1	13.83	57.0	9.38	11.8	14.42
	レーザー群 (N = 69)	40	43.8	10.98	58.4	12.49	14.7	17.05
収縮期血圧（mmHg）								
DAY 1	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	63	78.1	11.37	—	—	—	—
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	68	78.4	15.08	—	—	—	—
	レーザー群（N = 69）	63	76.4	11.45	—	—	—	—
DAY 85	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	47	78.3	11.58	84.7	11.17	6.3	15.85
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	46	76.9	13.27	86.3	11.34	9.4	15.73
	レーザー群（N = 69）	41	76.2	12.09	91.7	13.54	15.5	16.85
DAY 169	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	45	79.1	10.93	89.4	11.57	10.2	16.15
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	46	76.9	13.07	88.1	9.78	11.2	13.45
	レーザー群（N = 69）	40	74.3	11.86	91.9	14.45	17.7	19.35

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-5.1

n = ベースライン及び各評価時点の測定値が得られた被験者数

5.3.4 小児特有の安全性

成長への影響

身長及び体重の推移を Table 5-14 に示す。

Day 85（Week 12），及び Day 169（Week 24）の身長，体重の平均値は，いずれの治療群も増加し，ベースライン後及びベースラインからの変化量は，各治療群で同程度であった。また，下肢長，頭囲もベースライン後及びベースラインからの変化量は，各治療群で同程度であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-5.1）。

治験治療後の被験者の成長は，各治療群で同程度であり，ラニビズマブ投与による明らかな影響は認められなかった。

Table 5-14 身長及び体重の推移（H2301 試験，SAF）

Visit	治療群		ベースライン		ベースライン後		ベースラインからの変化量	
		n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
身長（cm）								
DAY 1	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	69	41.9	4.08	—	—	—	—
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	75	42.0	4.67	—	—	—	—
	レーザー群（N = 69）	67	41.6	4.09	—	—	—	—
DAY 85	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	61	42.2	4.05	52.3	4.31	10.1	2.59
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	63	42.2	4.70	53.2	4.85	11.0	3.33
	レーザー群（N = 69）	60	41.9	4.05	53.0	4.43	11.1	3.65
DAY 169	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	62	42.2	4.03	60.9	4.38	18.7	3.28
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	62	42.3	4.61	60.9	4.65	18.6	3.66
	レーザー群 (N = 69)	57	41.6	4.23	60.6	5.12	19.0	4.50

Visit	治療群		ベースライン		ベースライン後		ベースラインからの変化量	
		n	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
体重（g）								
DAY 1	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	71	1896.2	676.51	—	—	—	—
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	76	1971.2	684.48	—	—	—	—
	レーザー群（N = 69）	69	1897.3	666.52	—	—	—	—
DAY 85	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	63	1934.5	698.57	4133.4	985.77	2198.9	615.68
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	66	2000.9	686.69	4150.8	1009.81	2149.9	754.27
	レーザー群（N = 69）	60	1911.8	660.46	4094.5	945.46	2182.7	612.70
DAY 169	ラニビズマブ 0.2 mg 群（N = 73）	62	1946.4	698.00	5740.7	1094.48	3794.3	782.48
	ラニビズマブ 0.1 mg 群（N = 76）	62	2034.2	693.20	5751.0	1097.31	3716.7	897.15
	レーザー群（N = 69）	60	1878.6	686.55	5704.5	1054.65	3826.0	882.17

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3-5.1

n = ベースライン及び各評価時点の測定値が得られた被験者数

5.4 特別な患者集団での安全性

5.4.1 部分集団での検討

H2301 試験では，内因的要因に基づく安全性の評価は実施しなかった。

治療スイッチの有無別の有害事象及び重篤な有害事象の発現状況を評価した。また，事後解析としてラニビズマブの追加治療の有無別の有害事象の発現状況を評価した。

5.4.1.1 治療スイッチの有無別

5.4.1.1.1 有害事象

眼の有害事象の発現率は，治療スイッチした集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 45.5%（5/11 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 69.2%（9/13 名），レーザー群 66.7%（12/18 名）であり，スイッチしなかった集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 27.4%（17/62 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 34.9%（22/63 名），レーザー群 21.6%（11/51 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.1b, Table 14.3.1-1.1c）。

眼以外の有害事象の発現率は，治療スイッチした集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 81.8%（9/11 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 84.6%（11/13 名），レーザー群 77.8%（14/18 名）であり，スイッチしなかった集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 85.5%（53/62 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 81.0%（51/63 名），レーザー群 76.5%（39/51 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-1.2b, Table 14.3.1-1.2c）。

スイッチの有無別で眼の有害事象及び眼以外の有害事象の発現率及び比較的よくみられた事象に，特定の傾向は認められなかった。

5.4.1.1.2 重篤な有害事象

眼の重篤な有害事象の発現率は，治療スイッチした集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 18.2%（2/11 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 7.7%（1/13 名），レーザー群 22.2%（4/18 名）であり，スイッチしなかった集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 3.2%（2/62 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 0%（0/63 名），レーザー群 0%（0/51 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-2.1b，Table 14.3.1-2.1c）。

眼以外の重篤な有害事象の発現率は，治療スイッチした集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 45.5%（5/11 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 46.2%（6/13 名），レーザー群 33.3%（6/18 名）であり，スイッチしなかった集団では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 30.6%（19/62 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 28.6%（18/63 名），レーザー群 31.4%（16/51 名）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 14.3.1-2.2b，Table 14.3.1-2.2c）。

スイッチの有無別で重篤な有害事象の発現率及び発現した事象に，特定の傾向は認められなかった。

5.4.1.2 ラニビズマブの追加治療の有無別（事後解析）

眼の有害事象の発現率は，初回のラニビズマブ治療のみで再治療しなかった被験者では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 35.1%（20/57 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 39.0%（23/59 名）であり，全体の眼の有害事象の発現率（30.1%，40.8%）と同程度であった。再治療した被験者の眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 12.5%（2/16 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 47.1%（8/17 名）であった。いずれの治療群も発現率が高かった事象は，網膜出血（ラニビズマブ 0.2 mg 群の 2 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 4 名），結膜炎（ラニビズマブ 0.1 mg 群 3 名）であった（5.3.5.3-2-Table 3-5）。

眼以外の有害事象の発現率は，初回のラニビズマブ治療のみで再治療しなかった被験者では，ラニビズマブ 0.2 mg 群 84.2%（48/57 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 79.7%（47/59 名）であり，全体の眼以外の有害事象の発現率と同程度であった。再治療した被験者の眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 87.5%（14/16 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群で 88.2%（15/17 名）であり，全体の発現率と同程度であった（5.3.5.3-2-Table 3-6）。

再治療した被験者数は少なく，結果の解釈に注意は必要であるが，再治療の有無別で眼の有害事象及び眼以外の有害事象の発現率及び発現した事象に，特定の傾向は認められなかった。

5.4.2 日本人の安全性

5.4.2.1 曝露状況

日本人集団の曝露状況を Table 5-15 及び Table 5-16 に示す。

ラニビズマブの投与回数は，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群の約 8～9 割の被験者が初回治療（片眼に 1 回ずつ，合計 2 回投与）のみであり，追加投与を必要としなかった。

レーザーの実施回数は，レーザー群の約 8 割の被験者が初回治療のみで，追加レーザーを必要としなかった。

Table 5-15　曝露状況（H2301 試験，SAF，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9	レーザー群 N = 11
n	9	9	2
Frequency – n (%)			
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	7 (77.8)	8 (88.9)	0 (0.0)
3	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
4	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (9.1)
5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ex_1.1
n = ラニビズマブを投与した被験者数

Table 5-16　レーザー光凝固療法の実施状況（H2301 試験，SAF，日本人集団）

	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9	レーザー群 N = 11
n	1	0	11
Number of days laser treatment received - frequency – n (%)			
1 day	1 (11.1)	0 (0.0)	9 (81.8)
2 days	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
3 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ex_1.2
n = レーザー光凝固療法を実施した被験者数

5.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

日本人の有害事象の概要を Table 5-17 に示す。

日本人集団での眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 33.3%，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 44.4%，レーザー群 54.5%であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及及び 0.1 mg 群に比べレーザー群で高かった。

ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群で最も多くみられた眼の有害事象は，網膜出血であった。眼の有害事象で，日本人集団で 2 名以上に発現した事象はいずれも，日本人以外の被験者でも発現しており，日本人集団だけで特に懸念となる有害事象はみられなかった。

ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群でみられた眼の有害事象は，成人の疾患に対する本剤投与でみられた安全性プロファイル（ルセンティス添付文書）と概ね一致していた。

Table 5-17 眼の有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）（H2301 試験，SAF，日本人集団）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
合計	3 (33.3)	4 (44.4)	6 (54.5)
網膜出血	1 (11.1)	3 (33.3)	0 (0.0)
未熟児網膜症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)
結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ae_1.1a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

日本人集団での眼以外の有害事象の結果を Table 5-18 に示す。

日本人集団での眼以外の有害事象の発現率は，各治療群間で同程度であった。

ラニビズマブ 0.2 mg 群又は 0.1 mg 群で多くみられた眼以外の有害事象は，おむつ皮膚炎，気管支肺異形成症，上咽頭炎，及び術後発熱であった。また，日本人集団でみられた主な事象は，いずれも，日本人以外の被験者でも発現しており，日本人集団だけで特に懸念となる有害事象はみられなかった。

ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 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される事象であった。

Table 5-18 眼以外の有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）（H2301 試験，SAF，日本人集団）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
合計	9 (100)	9 (100)	10 (90.9)
おむつ皮膚炎	5 (55.6)	6 (66.7)	4 (36.4)
気管支肺異形成症	2 (22.2)	0 (0.0)	1 (9.1)
上咽頭炎	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (18.2)
術後発熱	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (18.2)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ae_1.1d
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

死亡

日本人集団で死亡した被験者は，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名で主な死因は未熟児慢性肺疾患であった。

本被験者（JPN[redacted]）の既往歴は，動脈管開存症及び新生児突発性呼吸窮迫症候群，合併症は気管支肺異形成症であった。Day 20 に気管支肺異形成症の悪化（重度）と診断された。Day 28 に呼吸状態は悪化し，左気胸が認められた。同日，腹部膨満，腹水及び菌血症と診断された。Day 35 に，低蛋白血症，Day 36 に細菌性肺炎，Day 40 に医療機器関連感染が報告された。Day 51，脱気するために胸腔ドレーンを留置したが，虚脱した肺を膨脹することはできなかった。有害事象に対し薬物治療が実施され，気管支肺異形成症の悪化のため治験薬の投与は中止された。本被験者は，Day 52 に気管支肺異形成症の悪化により死亡した。その他の死因として気胸も報告された。治験担当医師により，気管支肺異形成症と治験治療との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-H2301-14.3.3 項）。

重篤な有害事象

日本人集団でみられた重篤な眼の有害事象は，未熟児網膜症だけで，レーザー群の 2 名（18.2%）であった（5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ae_3.1a）。

日本人集団での眼以外の重篤有害事象は，気管支肺異形成症が 2 名（ラニビズマブ 0.2 mg 群）で，それ以外の事象は各 1 名であった（Table 5-19）。

Table 5-19　　重篤な眼以外の有害事象（H2301 試験，SAF，日本人集団）

PT	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N = 9 n (%)	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N = 9 n (%)	レーザー群 N = 11 n (%)
合計	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
気管支肺異形成症	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
小脳出血	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
RS ウイルス肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
呼吸器症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 16.3.jn-ae_3.1d
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

5.5　市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.5.1　進行中の試験

本承認事項一部変更承認申請時点で，未熟児網膜症を対象とした国際共同試験（H2301 試験）の継続試験である H2301E1 試験が継続中である。本試験の安全性情報もラニビズマブの PSUR で評価されているが，これまでに新たな安全性の問題は報告されていない。

5.5.2 市販後の経験

ラニビズマブは，Lucentis の販売名で 2006 年 6 月 30 日（国際誕生日）に米国で初めて承認されて以来，2018 年 10 月現在，世界 100 ヵ国以上で承認されており，AMD，網膜静脈閉塞症，病的近視，DME の治療薬として使用されている。タイでは Patizra，インド，マレーシア及びエルサルバドルでは Accentrix の販売名で承認されている。

国内においては，ルセンティスの販売名で 2009 年 1 月に中心窩下脈絡膜新生血管を伴う AMD，2013 年 8 月に網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，及び病的近視における脈絡膜新生血管，2014 年 3 月に DME を効能又は効果として承認されている。

市販後の使用経験として，これまでに 13 報の PSUR が作成されており，国際誕生日である 2006 年 6 月 30 日から 2016 年 10 月 5 日までの期間中に収集された安全性情報が評価されている。

なお，全世界から集積された安全性情報はノバルティス社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CCDS）に反映されている。最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

5.5.2.1 推定患者数

総販売量から推定すると，上市から 2016 年 10 月までに，約[redacted]人・年に使用されたものと考える。

5.5.2.2 外国での医薬品リスク管理計画（RMP）の概要

最新の EU-RMP Version 18.0 では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク（Important identified risks）：
  感染性眼内炎，内眼炎，網膜剥離及び網膜裂孔，眼圧上昇
- 重要な潜在的リスク（Important potential risks）：
  未熟児網膜症患者における神経発達遅延

5.5.2.3 PSUR の要約

2006 年 6 月 30 日から 2016 年 10 月 5 日までの期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。

最新の PSUR によると，2015 年 10 月 6 日から 2016 年 10 月 5 日の間に臨床試験で報告された重篤な有害事象は 517 件であった。市販後で報告された副作用は，自発報告（文献を含む）1402 件，試験及び調査等からの報告（重篤）1566 件であった。

最新の PSUR での検討の結果，新たな安全性の懸念は特定されなかった。本剤の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルは良好であり，変更はなかった。

その後，PSUR の addendum statement として 2016 年 10 月 6 日から 2017 年 10 月 5 日の間に集積された安全性情報においても新たな安全性の懸念は特定されず，変更はなかった。

RMP に基づく評価項目

最新の PSUR では，報告対象期間中の安全性又は有効性の情報に変化はなく，RMP 及び CCDS と一致していた。

5.6 安全性に関するその他の事項

5.6.1 薬物相互作用

ラニビズマブの全身曝露は非常に少なく，薬物相互作用が認められる可能性は低い。そのため，薬物相互作用の検討は実施されていない。

5.6.2 過量投与

本申請時までに，過量投与に関する新たな情報はない。

5.6.3 乱用を誘発する可能性

ラニビズマブの治療用量で薬物乱用を引き起こす可能性はない。

5.6.4 離脱症状及び反跳現象

本申請時までに，離脱症状及び反跳現象に関する検討は実施しておらず，新たな情報はない。

5.6.5 妊娠，出産，及び授乳

対象患者は，早産児及び低出生体重児のため該当しない。

5.7 安全性の結論

ラニビズマブの ROP 患者に対する安全性は，H2301 試験に基づき評価した。H2301 試験で認められたラニビズマブの安全性プロファイルは，ROP の治療対象となる早産児及び低出生体重児の集団で予測可能であり，既に知られている成人の安全性プロファイルと同様であった。眼の有害事象及び重篤な有害事象は，硝子体内注射時によくみられる有害事象であった。眼以外の有害事象は，いずれの治療群とも発現率は高かったが，発現した事象は未熟児によくみられる合併症が多かった。H2301E1 試験の中間解析の結果から，Week 40 の安全性及び忍容性を評価した。H2301 試験で得られた安全性及び忍容性のプロファイルとの違いはなかった。

H2301 試験及び H2301E1 試験の結果から，ラニビズマブを硝子体内注射したときの安全性上の新たな懸念は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

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に生じる増殖疾患であり，小児の主な失明原因である。ROP の発症には，VEGF が深く関与しており，過剰な VEGF により異常な新生血管の増殖をきたす疾患である。

6.1.2 現行の治療

ROP の第一選択治療は，レーザー光凝固療法である。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，網膜眼底を透見できない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。レーザー光凝固療法よりも効果の発現が早く，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。

なお，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。しかし，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。

6.2 ベネフィット

ROP 患者に対するラニビズマブ 0.2 mg の臨床的なベネフィットは，H2301 試験での有効性評価項目のうち，Week 24 の治療成功率に加え，短期的な有効性を示す指標，及び中長期的有効性を示す指標に基づき評価した。

ラニビズマブの主なベネフィットの要約を Table 6-1 に示す。

Table 6-1 主なベネフィットの一覧（H2301 試験，FAS）

評価指標		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 の治療成功率	n/M (%)	56/70 (80.0)	57/76 (75.0)	45/68 (66.2)
ラニビズマブ 0.2 mg とレーザーの比較	オッズ比 (95% CI)	2.19 (0.9932, 4.8235)		
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 (%) (95% CI)	1/73 (1.4) (0.0003, 0.0740)	5/75 (6.7) (0.0220, 0.1488)	7/69 (10.1) (0.0418, 0.1979)
Week 24 以前にいずれかの眼で治療スイッチを要する	n/M (%) (95% CI)	11/74 (14.9) (0.0766, 0.2504)	13/77 (16.9) (0.0931, 0.2714)	18/74 (24.3) (0.1510, 0.3569)
75%の被験者で plus disease が消失するまでの時間	日数 (95% CI)	8 (15.0, 13.0)	8 (8.0, 14.0)	22.5 (17.0, 29.0)

Source：5.3.5.1-1-H2301-Table 11-5，Table 11-8，5.3.5.3-1-Table 2-8

治療成功率が高い

Week 24 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時間を Kaplan-Meier 法で推定した plus disease が消失するまでの時間により評価した。75%の被験者で plus disease が消失するまでの時間は，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，長期的な視機能の発達や視力予後が期待できると考えられた。

以上の結果から，ラニビズマブ 0.2 mg の治療効果は，短期的かつ長期的に高いベネフィットを示した。

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。したがって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。しかし，実臨床では，このような ROP 治療が必要であるが

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が実施されており（清田 2015），ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射の治療は提供可能と考えられる。

6.3 リスク

ROP 患者に対するラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射のリスクは，H2301 試験での安全性データ及び継続中の H2301E1 試験の中間報告書の結果に基づき評価した。

H2301 試験のラニビズマブ 0.2 mg 群でみられた眼の有害事象は，ほとんどが軽度又は中等度の非重篤な事象であり，成人の適応症に対する本剤投与でみられる安全性プロファイル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も，ほとんどが軽度又は中等度で非重篤な事象であり，各種の合併症を有する早産児集団において予想可能な事象であった。

H2301 試験の治療群間の比較では，眼及び眼以外の有害事象及び重篤な有害事象の発現率並びに発現した事象に臨床的に問題となる違いは認められず，ROP 患者に対してラニビズマブ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。

注目すべき有害事象として評価した EU-RMP の重要な特定されたリスク（Table 5-1）に該当する有害事象は，ラニビズマブ 0.1 mg 群で眼内炎，前房蓄膿，眼圧上昇（各 1 名）に，レーザー群で硝子体炎（1 名）にみられた。なお，網膜剥離は，本試験では有効性の評価項目として集計するため，有害事象として取り扱わないことを治験実施計画書で規定していたが，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名で牽引性網膜剥離が報告された。

また，Week 40 までの限られた期間での評価であるが，ラニビズマブ投与後の長期安全性に新たな懸念はみられなかった。身長，体重，下肢長，及び頭囲について，Week 24 でラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群とレーザー群で相違はみられなかったことから，ラニビズマブ投与による成長への影響は示唆されなかった。

以上のことから，ラニビズマブ 0.2 mg は，ROP の患者に対して，安全かつ忍容に硝子体内注射可能であり，添付文書（案）及び医薬品リスク管理計画書（案）で推奨するリスク管理を適用することで，本剤を安全に使用できると考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請適応症は「未熟児網膜症」であり，推奨用法・用量は「ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 1 回，0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内注射する。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。」とした。

添付文書の「用法及び用量に関する使用上の注意」には，「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，疾患の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。」と注意喚起することとした。

H2301 試験で，ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射による ROP 治療は，レーザー光凝固療法に比べ，臨床的なベネフィットが認められ，一貫した安全性と忍容性を示した。また，ラニビズマブ 0.2 mg は，ラニビズマブ 0.1 mg に比べ，治療成功率が高く，不良な形態学的転帰の発現率も低かった。ラニビズマブ 0.2 mg とラニビズマブ 0.1 mg の安全性及び忍容性は同様であったことから，ROP に対する推奨用法・用量は，ラニビズマブ 0.2 mg を選択した。また，H2301 試験では，ラニビズマブの再治療を実施する場合は 28 日以上開けることと規定しており，いずれの治療群もラニビズマブの投与間隔は 28 日を超えていた（29 日～128 日）。ラニビズマブ 0.2 mg で再治療した被験者の集団の安全性プロファイルは，全体集団と違いはなく，投与間隔を 1 ヵ月以上あけることとした。

なお，H2301 試験では，同日に両眼治療を実施したが，有効性及び安全性に特有の問題は認められなかった。本剤の成人の適応症では，初回治療時の両眼同日治療は避けることと注意喚起している。しかし，ROP 患者の約 80%は両眼に ROP を有し，より早期に治療を実施することが望ましく，実臨床では両眼同日治療されることも多いため，本適用症においては両眼同日治療を制限しないこととした。

総合的なベネフィットとリスク

ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射は，レーザー光凝固療法と比べ，ROP の活動性の消失までの時間が早く，早期に ROP の進行を抑制することが可能である。治療の成功率は高く，不良な形態学的転帰の発現が少なく，長期的な視力予後も期待できることから，ROP に対し短期及び長期的に臨床的なベネフィットを有すると考えられた。また，ラニビズマブの硝子体内注射では，レーザー光凝固療法と比べ，患者の身体的負担の軽減が期待できるため，全身状態が不良で全身麻酔や気管挿管が困難なためにレーザー光凝固療法を実施できない患者に対しても，ラニビズマブの硝子体内注射は実施可能である。さらに，レーザー光凝固療法を実施できない網膜眼底が透見困難な患者にもラニビズマブの硝子体内注射は可能である。ラニビズマブの安全性プロファイルは，成人の適応症でこれまでに知られている眼に関する安全性プロファイルと概ね一致しており，また，眼以外の事象については，さまざまな合併症を有する早産児でみられる事象と大きな差異はなかった。したがって，ラニビズマブ投与時のリスクは，通常診療下での観察により管理可能と考える。

以上より，ROP の治療において，ラニビズマブ 0.2 mg の硝子体内注射の期待されるベネフィットは予測されるリスクに比べて高いことが示された。

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る。

7 参考文献

[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.

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

[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.

[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.

[Chen J and Smith LE (2007)] Retinopathy of prematurity. Angiogenesis; 10(2):133-40.

[Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (1988)] Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Arch Ophthalmol; 106(4):471-9.

[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.

[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.

[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.

[Global Burden of Disease Collaborative Network (2016)] Global Burden of Disease Study 2016. Institute for Health Metrics and Evaluation.

[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.

[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(6):577-81.

[Hartnett ME and Penn JS (2012)] Mechanisms and management of retinopathy of prematurity. N Engl J Med; 367(26):2515-26.

[Hellström A, Smith LE, Dammann O (2013)] Retinopathy of prematurity. Lancet; 382(9902):1445-57.

[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.

[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.

[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.

[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.

[International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (2005)] The international classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch Ophthalmol; 123(7):991-9.

[Johnson S and Marlow N (2017)] Early and long-term outcome of infants born extremely preterm. Arch Dis Child; 102(1):97-102.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. (2016)] Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics; 137(4). pii: e20153218.

[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.

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

[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.

[Saigal S and Doyle LW (2008)] An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet; 371(9608):261-9.

[Smith LE (2008)] Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci; 49(12):5177-82.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Zin A and Gole GA (2013)] Retinopathy of prematurity-incidence today. Clin Perinatol; 40(2):185-200.

[東範行 (2012a)] 未熟児網膜症. 日本眼科学会雑誌; 116(7):683-702.

[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.

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

[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.

[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.

[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.

[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.

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 11 Jan 2019) (available upon request)

[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).

[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.

[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）

[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.