2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，H2301 試験及びその継続試験である H2301E1 試験を臨床データパッケージとした。生物学薬剤学試験及び関連する分析法に関する内容は CTD2.5 の 2 項「生物薬剤学に関する概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

2.7.2 臨床薬理試験

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，H2301 試験及びその継続試験である H2301E1 試験を臨床データパッケージとした。臨床薬理に関する内容は CTD2.5 の 3 項「臨床薬理に関する概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
1 背景及び概観 3
2 個々の試験結果の要約 3
3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
3.1 試験対象集団 3
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 3
3.3 部分集団における結果の比較 3
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 3
5 効果の持続，耐薬性 3
5.1 効果の持続 3
6 付録 3

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，H2301 試験及びその継続試験である H2301E1 試験を臨床データパッケージとした。有効性評価に関する内容は CTD2.5 の 4 項「有効性の概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

1 背景及び概観

[2.5-1 項]「製品開発の根拠」及び[2.5-4.1 項]「有効性評価の計画」参照。

2 個々の試験結果の要約

[2.7.6]「個々の試験のまとめ」参照。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

[2.5-4.3.4 項]「対象集団の特性」参照。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

[2.5-4.3 項]「目標適応症に対する有効性」参照。

3.3 部分集団における結果の比較

[2.5-4.5 項]「特別な患者集団での有効性」参照。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

[2.5-4.2 項]「用法・用量の設定根拠」及び[2.5-4.3.9 項]「有効性と用法・用量の関係」参照。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

[2.5-4.6 項]「長期の有効性及び耐薬性」参照。

6 付録

該当資料なし

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 3
1 医薬品への曝露 4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
1.2 全般的な曝露状況 4
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 4
2 有害事象 4
2.1 有害事象の解析 4
2.1.1 死亡 4
2.1.2 その他の重篤な有害事象 4
2.1.3 その他の重要な有害事象 4
2.1.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 4
2.2 個別有害事象の文章による説明 4
3 臨床検査値の評価 5
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 5
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 5
5.1 内因性要因 5
5.2 外因性要因 5
5.3 薬物相互作用 5
5.4 妊娠及び授乳時の使用 5
5.5 過量投与 5
5.6 薬物乱用 5
5.7 離脱症状及び反跳現象 5
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 5
5.9 長期の安全性 5
6 市販後データ 5
7 付録 6

表一覧

Table 7-1 死亡の一覧（H2301 試験，SAF） 6
Table 7-2 重篤な有害事象の一覧（H2301 試験，SAF） 6
Table 7-3 治験治療中止に至った有害事象の一覧（H2301 試験，SAF） 10
Table 7-4 死亡の一覧（H2301E1 試験，SAF） 12
Table 7-5 重篤な有害事象の一覧（H2301E1 試験，SAF） 12

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，H2301 試験及びその継続試験である H2301E1 試験を臨床データパッケージとした。安全性評価に関する内容は CTD2.5 の 5 項「安全性の概括評価」と重複するため，CTD2.5 を参照することとした。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

[2.5-5.1 項]「安全性評価の計画」を参照。

1.2 全般的な曝露状況

[2.5-5.1.5 項]「曝露状況」を参照。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

[2.5-5.1.4 項]「人口統計学的特性及びその他の特性」を参照。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

[2.5-5.2.1 項]「比較的よくみられる有害事象」を参照。

2.1.1 死亡

[2.5-5.2.2.1 項]「死亡」を参照。

2.1.2 その他の重篤な有害事象

[2.5-5.2.2.2 項]「重篤な有害事象」を参照。

2.1.3 その他の重要な有害事象

[2.5-5.2.2.3 項]「治験治療中止に至った有害事象」を参照。

2.1.4 器官別又は症候群別有害事象の解析

[2.5-5.3 項]「器官別又は症候群別有害事象の解析」を参照。

2.2 個別有害事象の文章による説明

H2301 試験での死亡，その他の重篤な有害事象，並びに他の重要な有害事象の叙述は，第 5 部に添付する試験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

[2.5-5.3.3 項]「その他の臨床所見」を参照。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

[2.5-5.3.3 項]「その他の臨床所見」及び[2.5-5.3.4 項]「小児特有の安全性」を参照。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

[2.5-5.4 項]「特別な患者集団での検討」を参照。

5.2 外因性要因

[2.5-5.4 項]「特別な患者集団での検討」を参照。

5.3 薬物相互作用

[2.5-5.6.1 項]「薬物相互作用」を参照。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

[2.5-5.6.5 項]「妊娠，出産，及び授乳」を参照。

5.5 過量投与

[2.5-5.6.2 項]「過量投与」を参照。

5.6 薬物乱用

[2.5-5.6.3 項]「乱用を誘発する可能性」を参照。

5.7 離脱症状及び反跳現象

[2.5-5.6.4 項]「離脱症状及び反跳現象」を参照。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

対象患者は小児のため，該当せず。

5.9 長期の安全性

[2.5-5.2.3 項]「長期の安全性」を参照

6 市販後データ

[2.5-5.5 項]「市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性」を参照。

7 付録

Table 7-1 死亡の一覧（H2301 試験，SAF）

治療群	被験者番号	年齢/性別/人種	死亡日 a)（日）	主な死因	
				医師記載	PT
ラニビズマブ 0.2 mg 群	JPN/[redacted]	12.9/M/As	52	Chronic lung disease of prematurity	未熟児慢性肺疾患
	IND/1680001	4.4/F/As	23	aspiration following an episode of vomiting	吐物誤嚥
	ROU/1776007	6.9/M/Ca	140	Acute bronchopneumonia	急性気管支肺炎
	ROU/1776008	8.4/F/Ca	28	sepsis with Klebsiella	クレブシエラ性敗血症
ラニビズマブ 0.1 mg 群	EGY/1551001	26.9/M/Ca	2	respiratory failure	呼吸不全
	IND/1678004	4.4/F/As	38	Severe Necrotizing enterocholitis	壊死性腸炎
	IND/1678007	9.9/F/As	10	Late ONSET SEPTICAEMIA	敗血症
	MEX/1727001	13.9/F/Oth	10	renal failure	腎不全
レーザー群	USA/1124001	14.4/M/As	92	Left Pulmonary vein stenosis	肺静脈狭窄
	AUT/1452002	12/M/As	7	severe bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症
	DEU/1629001	21.4/M/Ca	27	hepatic failure	肝不全
	TUR/1931001	12.7/M/Ca	20	CARDIAC ARREST	心停止

Source：5.3.5.1-1-Listing 14.3.2-1.1
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Oth：Other
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。

Table 7-2 重篤な有害事象の一覧（H2301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	治験治療との関連 c)	注射手順との関連 c)	処置 d)	転帰 e)
ラニビズマブ 0.2 mg 群									
USA/1118002	14.7/F/Ca	白内障	28	—	中等度	YES	NO	2	1
JPN[redacted]	11.7/F/As	小脳出血	66	—	中等度		NO	999	1
JPN[redacted]	12.9/M/As	気管支肺異形成症	20	33	高度		NO	5	5
JPN[redacted]	9.1/M/As	気管支肺異形成症	79	13	高度		NO	2	2
HRV/1251001	9.7/F/Ca	未熟児網膜症	83	11	高度	NO	NO	999	4
		未熟児網膜症	168	—	高度	NO	NO	999	1
HRV/1252003	14.7/M/Ca	嵌頓臍径ヘルニア	36	1	高度		NO	2	2
HRV/1252004	12/F/Ca	細気管支炎	68	37	高度		NO	2	2
		肺炎	68	37	高度		NO	2	2
		大腸菌性尿路感染	158	7	中等度		NO	2	2
HRV/1252005	10/M/Ca	ブドウ球菌性敗血症	22	29	高度		NO	2	2
		消化管ストーマ合併症	55	1	高度		NO	2	2
ITA/1278001	12.4/F/Ca	ウイルス感染	159	4	軽度		NO	2	2
EST/1300002	19.7/M/Ca	高アルカリホスファターゼ血症	167	—	中等度		NO	2	3
BEL/1351001	14.1/M/Ca	腹部不快感	26	36	高度		NO	2	2
		成長障害	91	3	高度		NO	2	2

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	重症度	治験治療との関連 [c]	注射手順との関連 [c]	処置 [d]	転帰 [e]
AUT/1451002	15.4/M/Ca	未熟児網膜症	56	57	中等度	NO	NO	5	2
		未熟児網膜症	56	57	中等度	NO	NO	5	2
		尿路感染	62	26	中等度		NO	2	2
AUT/1452001	5.7/M/Ca	臍径ヘルニア	57	1	軽度		NO	2	2
		水頭症	57	1	中等度		NO	2	2
		気管支炎	169	—	中等度		NO	2	1
FRA/1600001	12.7/F/Oth	眼振	68	—	高度	NO	NO	2	1
		眼振	68	—	高度	NO	NO	2	1
		脱水	83	60	高度		NO	2	2
		体重減少	83	60	高度		NO	2	2
		胃腸出血	141	2	高度		NO	2	2
		貧血	145	9	高度		NO	2	2
		胃腸出血	145	4	高度		NO	2	2
		胃腸炎	165	—	高度		NO	5	1
FRA/1600002	14/M/Ca	肺炎	110	4	高度		NO	2	2
		酸素療法依存	151	4	軽度		NO	2	2
DEU/1626001	16.7/F/Ca	嚢胞	91	50	高度		NO	2	2
GRC/1652007	11.7/F/Ca	腸球菌性敗血症	59	8	高度		NO	999	2
IND/1680001	4.4/F/As	誤嚥	23	1	高度		NO	5	5
MEX/1727002	8/F/Oth	部分発作	3	1	軽度		NO	2	2
		肺炎	63	16	中等度		NO	2	2
		嵌頓臍径ヘルニア	122	1	中等度		NO	2	2
ROU/1776007	6.9/M/Ca	脳浮腫	140	1	高度		NO	5	1
		紫斑	140	1	高度		NO	5	1
		敗血症性ショック	140	1	高度		NO	5	1
		肺炎	140	1	高度		NO	5	5
ROU/1776008	8.4/F/Ca	腹膜炎	12	17	高度		NO	5	5
		回腸穿孔	12	1	高度		NO	2	2
		回腸閉鎖	12	1	高度		NO	2	2
		クレブシエラ性敗血症	20	9	高度		NO	5	5
		脳浮腫	23	6	高度		NO	5	5
		心肺不全	28	1	高度		NO	5	5
RUS/1803001	16.3/M/Ca	血管腫	92	7	軽度		NO	2	2
TWN/1900001	15.7/M/As	細気管支炎	157	3	中等度		NO	2	2
		ばら疹	157	3	中等度		NO	2	2
TWN/1900002	12/F/As	ブドウ球菌性肺炎	5	17	高度		NO	2	2
TWN/1901005	12/F/As	若木骨折	20	43	中等度		NO	2	2
		骨障害	20	30	中等度		NO	2	4
		若木骨折	29	34	中等度		NO	2	2
		若木骨折	35	28	中等度		NO	2	2
		若木骨折	35	28	中等度		NO	2	2
TUR/1932001	9.7/F/Ca	呼吸窮迫	1	2	高度		NO	2	2

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 [a]（日）	持続期間 [b]（日）	重症度	治験治療との関連 [c]	注射手順との関連 [c]	処置 [d]	転帰 [e]
ラニビズマブ 0.1 mg 群									
USA/1108001	14.1/F/Bl	ウイルス性下気道感染	47	3	中等度		NO	2	2
		上気道感染	47	3	中等度		NO	2	2
		高ナトリウム血症	130	7	中等度		NO	2	2
USA/1112001	15.4/F/Bl	壊死性大腸炎	48	44	高度		NO	2	2
		細気管支炎	152	3	中等度		NO	2	2
USA/1124002	5.6/M/Ca	無呼吸	1	1	高度		NO	2	2
		単径ヘルニア	29	36	高度		NO	2	2
USA/1129002	17.4/F/Ca	肝不全	55	—	高度		NO	2	1
		肺静脈狭窄	58	—	高度		NO	2	1
		呼吸停止	126	1	中等度		NO	2	2
		呼吸不全	132	1	高度		NO	2	2
HRV/1252002	9.4/M/Ca	気管支肺異形成症	29	1	高度		NO	2	2
		胃食道逆流性疾患	77	—	高度		NO	2	1
		心肺停止	115	1	高度		NO	2	2
		心肺停止	116	1	高度		NO	2	2
ITA/1282004	8.9/M/Bl	心肺停止	71	2	高度		NO	2	2
		気管軟化症	155	—	中等度		NO	2	3
BEL/1351002	12/M/Ca	上咽頭炎	55	3	中等度		NO	2	2
AUT/1451004	14.4/F/Ca	眼内炎	7	163	高度	YES	YES	2	4
		眼球突出症	7	45	高度	YES	YES	2	2
		眼窩感染	7	45	高度	YES	YES	2	2
		未熟児網膜症	35	135	高度	NO	NO	5	4
		眼の障害	64	—	高度	NO	NO	999	1
		有害事象なし	86	3	軽度		NO	2	2
		有害事象なし	91	2	軽度		NO	2	2
CZE/1501002	17.9/M/Oth	イレウス	158	8	中等度		NO	999	2
CZE/1503002	8.9/F/Ca	気道感染	84	12	中等度		NO	2	2
EGY/1551001	26.9/M/Ca	呼吸不全	2	1	高度		YES	5	5
GRC/1652006	7.7/M/Ca	下痢	106	1	軽度		NO	2	2
IND/1678004	4.4/F/As	心原性ショック	36	3	高度		NO	5	5
		壊死性大腸炎	36	3	高度		NO	5	5
IND/1678007	9.9/F/As	心肺不全	9	2	高度		NO	5	5
		敗血症	9	2	高度		NO	5	5
		壊死性大腸炎	9	2	高度		NO	5	5
		敗血症性ショック	9	2	高度		NO	5	5
MEX/1727001	13.9/F/Oth	心不全	10	1	高度		NO	5	5
		不整脈	10	1	高度		NO	5	5
		心停止	10	1	高度		NO	5	5
		腎不全	10	1	高度		NO	2	5
ROU/1776002	8/M/Ca	細気管支炎	28	13	中等度		NO	2	2
ROU/1776005	9.4/F/Ca	血管腫	89	—	中等度		NO	2	1
ROU/1777003	9.9/F/Ca	誤嚥性肺炎	37	30	高度		NO	2	2
		気管支肺異形成症	73	4	中等度		NO	2	2

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日[a]（日）	持続期間[b]（日）	重症度	治験治療との関連[c]	注射手順との関連[c]	処置[d]	転帰[e]
RUS/1801004	11.3/F/Ca	呼吸不全	22	1	中等度		NO	2	2
RUS/1805001	12.9/F/Ca	上咽頭炎	63	6	中等度		NO	2	2
		細気管支炎	80	10	中等度		NO	2	2
SAU/1826001	12.3/F/Ca	呼吸窮迫	23	14	中等度		NO	2	2
TWN/1901002	11.4/M/As	単径ヘルニア	109	10	高度		NO	2	2
TUR/1928001	10.7/M/Ca	精神運動制止遅滞	139	—	中等度		NO	999	3
		認知障害	139	—	中等度		NO	999	3
GBR/1981001	12.9/M/Ca	無呼吸	72	1	軽度		NO	2	2
		息こらえ	72	1	軽度		NO	2	2
		細気管支炎	74	4	軽度		NO	2	4
		呼吸困難	82	1	軽度		NO	2	2
		ウイルス感染	86	2	軽度		NO	2	2
		下痢	86	2	軽度		NO	2	2
		嘔吐	86	2	軽度		NO	2	2
		血中カリウム増加	90	66	軽度		NO	2	2
レーザー群									
USA/1118001	14.6/F/Bl	無呼吸	21	4	高度		NO	999	2
USA/1124001	14.4/M/As	ブドウ球菌感染	5	11	高度		NO	2	2
		ブドウ球菌感染	25	3	高度		NO	999	2
		肺静脈狭窄	85	8	高度		NO	5	5
JPN/[redacted]	15.3/M/As	未熟児網膜症	140	26	中等度	NO	NO	2	2
		未熟児網膜症	140	26	中等度	NO	NO	2	2
JPN/[redacted]	9.6/M/As	RS ウイルス細気管支炎	139	18	中等度		NO	999	2
JPN/[redacted]	21.6/F/As	肺炎	11	13	高度		NO	2	2
		肺炎	31	10	高度		NO	999	2
		呼吸器症状	50	5	軽度		NO	999	2
		細菌性肺炎	94	9	軽度		NO	999	2
		肺炎	110	7	軽度		NO	999	2
JPN/[redacted]	8.6/M/As	RS ウイルス肺炎	117	12	高度		NO	2	2
		未熟児網膜症	140	—	高度	NO	NO	5	1
		未熟児網膜症	140	27	高度	NO	NO	5	2
HRV/1252006	12/M/Ca	消化管ストーマ合併症	3	15	中等度		NO	2	2
		骨減少症	29	—	高度		NO	999	3
ITA/1282002	10/F/Ca	肺炎	22	2	中等度		NO	999	2
		サイトメガロウイルス感染	23	49	中等度		NO	999	4
		肺炎	55	10	高度		NO	999	2
ITA/1283004	13.3/F/Ca	酸素飽和度低下	124	8	中等度		NO	999	2
BEL/1352005	12.3/M/Ca	ライノウイルス感染	38	16	中等度		NO	999	2
		嘔吐	143	12	中等度		NO	999	2
		喘鳴	143	12	中等度		NO	999	2
		結膜炎	143	12	中等度	NO	NO	999	2
		結膜炎	143	12	中等度	NO	NO	999	2
		咳嗽	169	—	中等度		NO	999	1
		ウイルス感染	169	—	中等度		NO	999	1

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	治験治療との関連 c)	注射手順との関連 c)	処置 d)	転帰 e)
		嘔吐	169	—	中等度		NO	999	1
BEL/1352006	9.6/M/Ca	胃腸炎	58	3	軽度		NO	999	2
AUT/1451003	30.3/M/Ca	気管支炎	124	11	中等度		NO	999	2
		無気肺	144	17	中等度		NO	999	2
		気管支炎	167	—	中等度		NO	999	1
AUT/1452002	12/M/As	敗血症	2	6	中等度		NO	5	5
		肺高血圧症	2	—	高度		NO	5	1
		血行動態不安定	7	1	高度		NO	5	5
		呼吸不全	7	1	高度		NO	5	5
CZE/1502002	8/M/Ca	陰嚢水瘤	104	—	軽度		NO	2	3
CZE/1503001	10.7/F/Ca	尿細管間質性腎炎	111	8	中等度		NO	999	2
DEU/1629001	21.4/M/Ca	腎不全	27	1	高度		NO	5	5
		肝不全	27	1	高度		NO	5	5
ROU/1778002	11.4/F/Ca	気管支肺異形成症	125	17	中等度		NO	999	2
		嘔吐	168	—	軽度		NO	999	1
RUS/1801005	13/M/Ca	水頭症	128	—	高度		NO	2	3
RUS/1806004	13/M/Ca	周産期脳損傷	43	—	高度		NO	999	1
		脳嚢胞	43	—	高度		NO	999	1
RUS/1806005	7.7/F/Ca	周産期脳損傷	99	—	軽度		NO	999	3
SVK/1851001	9.1/F/Ca	気管支肺異形成症	93	23	高度		NO	999	2
		胃食道逆流性疾患	93	—	中等度		NO	999	3
TUR/1929003	12.4/M/Ca	未熟児網膜症	34	3	高度	NO	NO	999	2
TUR/1930001	5/M/Ca	無呼吸	1	4	中等度		NO	2	2
TUR/1931001	12.7/M/Ca	敗血症	8	13	高度		NO	5	5
		心停止	20	1	高度		NO	5	5

Source：5.3.5.1-1-H2301-Listing 14.3.2-1.2

M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) NO＝関連なし，YES＝関連あり
d) 1＝治験薬の増量, 2＝変更なし, 3＝治験薬の減量, 4＝治験薬の一時中断, 5＝治験治療中止, 997＝不明, 999＝該当なし
e) 1＝未回復, 2＝回復, 3＝軽快 4＝後遺症はあるが回復, 5＝死亡, 997＝不明

Table 7-3 治験治療中止に至った有害事象の一覧（H2301 試験，SAF）

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	治験治療との関連 c)	注射手順との関連 c)	転帰 d)
ラニビズマブ 0.2 mg 群								
JPN/[redacted]	12.9/M/As	気管支肺異形成症	20	33	高度		NO	5
AUT/1451002	15.4/M/Ca	未熟児網膜症	56	57	中等度	NO	NO	2
		未熟児網膜症	56	57	中等度	NO	NO	2
FRA/1600001	12.7/F/Oth	胃腸炎	165		高度		NO	1
IND/1680001	4.4/F/As	誤嚥	23	1	高度		NO	5

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a)（日）	持続期間 b)（日）	重症度	治験治療との関連 c)	注射手順との関連 c)	転帰 d)
ROU/1776007	6.9/M/Ca	脳浮腫	140	1	高度		NO	1
		紫斑	140	1	高度		NO	1
		敗血症性ショック	140	1	高度		NO	1
		肺炎	140	1	高度		NO	5
ROU/1776008	8.4/F/Ca	腹膜炎	12	17	高度		NO	5
		クレブシエラ性敗血症	20	9	高度		NO	5
		脳浮腫	23	6	高度		NO	5
		心肺不全	28	1	高度		NO	5
ラニビズマブ 0.1 mg 群								
AUT/1451004	14.4/F/Ca	未熟児網膜症	35	135	高度	NO	NO	4
EGY/1551001	26.9/M/Ca	呼吸不全	2	1	高度		YES	5
IND/1678004	4.4/F/As	心原性ショック	36	3	高度		NO	5
		壊死性大腸炎	36	3	高度		NO	5
IND/1678007	9.9/F/As	心肺不全	9	2	高度		NO	5
		敗血症	9	2	高度		NO	5
		壊死性大腸炎	9	2	高度		NO	5
		敗血症性ショック	9	2	高度		NO	5
MEX/1727001	13.9/F/Oth	心不全	10	1	高度		NO	5
		不整脈	10	1	高度		NO	5
		心停止	10	1	高度		NO	5
RUS/1801004	11.3/F/Ca	結膜炎	46	2	軽度	NO	NO	2
		結膜炎	46	2	軽度	NO	NO	2
レーザー群								
USA/1124001	14.4/M/As	肺静脈狭窄	85	8	高度		NO	5
JPN/[redacted]	8.6/M/As	未熟児網膜症	140		高度	NO	NO	1
		未熟児網膜症	140	27	高度	NO	NO	2
AUT/1452002	12/M/As	敗血症	2	6	中等度		NO	5
		肺高血圧症	2		高度		NO	1
		血行動態不安定	7	1	高度		NO	5
		呼吸不全	7	1	高度		NO	5
DEU/1629001	21.4/M/Ca	腎不全	27	1	高度		NO	5
		肝不全	27	1	高度		NO	5
TUR/1931001	12.7/M/Ca	敗血症	8	13	高度		NO	5
		心停止	20	1	高度		NO	5

Source：5.3.5.1-1-H2301-Listing 14.3.2-1.4

M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) NO＝関連なし，YES＝関連あり
d) 1＝未回復, 2＝回復, 3＝軽快 4＝後遺症はあるが回復, 5＝死亡, 997＝不明

Table 7-4　死亡の一覧（H2301E1 試験，SAF）

治療群 被験者番号	年齢/性別/人種	死亡日 a) (Day)	主な死因 医師記載名	PT
レーザー群				
ITA/1282002	10/F/Ca	280	Multi-organ septic shock	敗血症性ショック

Source：RFB002H PMDA Listing 190510C012-HE1

M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Oth：Other

a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。

Table 7-5　重篤な有害事象の一覧（H2301E1 試験，SAF）

被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象名（PT）	発現日 a) (Day)	持続 期間 b) （日）	重症度	治験治 療との 関連 c)	治験 薬の 処置 d)	処置 e)	転帰 f)
ラニビズマブ 0.2 mg 群									
ITA/1278001	12.4/F/Ca	脱水	250	11	軽度	NO	2	10	2
		発熱	250	13	軽度	NO	2	10	2
		水頭症	293	—	中等度	NO	2	1	1
		喉頭痙攣	352	3	中等度	NO	2	10	2
ITA/1278003	10.6/M/Ca	パラインフルエンザウイルス感染	187	7	高度	NO	2	10	2
EST/1300002	19.7/M/Ca	高アルカリホスファターゼ血症	167	57	中等度	NO	2	1	2
BEL/1351001	14.1/M/Ca	食欲減退	337	—	中等度	NO	2	1	3
		肺炎	337	—	中等度	NO	2	10	3
BEL/1352001	10.1/M/Ca	腎盂腎炎	590	10	中等度	NO	999	10	2
BEL/1352003	9.1/F/Ca	胃腸炎	300	5	中等度	NO	999	10	2
AUT/1452001	5.7/M/Ca	気管支炎	169	172	中等度	NO	2	10	2
FRA/1600002	14/M/Ca	酸素療法依存	200	5	軽度	NO	2	1	2
		発熱	238	3	軽度	NO	999	10	2
		耳感染	238	3	軽度	NO	2	10	2
		徐脈	287	2	中等度	NO	2	1	2
TWN/1900001	15.7/M/As	手足口病	327	7	中等度	NO	2	10	2
TWN/1900002	12/F/As	細気管支炎	323	9	高度	NO	999	10	2
		感染性クループ	324	8	高度	NO	999	10	2
GBR/1976001	13.6/F/Ca	下気道感染	388	3	中等度	NO	999	10	2
ラニビズマブ 0.1 mg 群									
USA/1129001	13.7/M/Oth	急性腎障害	176	16	中等度	NO	2	10	2
		電解質失調	176	66	中等度	NO	2	10	2
JPN[redacted]	9.6/F/As	肺炎	276	22	中等度	NO	2	10	2
JPN/I[redacted]	12.3/M/As	未熟児網膜症	218	14	中等度	NO	5	10	2
		未熟児網膜症	218	14	中等度	NO	5	10	2
JPN/I[redacted]	9.7/M/As	RS ウイルス肺炎	314	7	中等度	NO	999	10	2
JPN/I[redacted]	14.1/M/As	喘息	305	51	中等度	NO	999	10	2
EST/1300001	16.6/F/Ca	喉頭炎	383	3	軽度	NO	999	10	2
BEL/1351002	12/M/Ca	気管支炎	208	15	高度	NO	2	10	2

被験者番号	年齢/性別/人種	事象名（PT）	発現日 a) (Day)	持続期間 b)（日）	重症度	治験治療との関連 c)	治験薬の処置 d)	処置 e)	転帰 f)
FRA/1603001	14/M/Ca	眼振	238	—	軽度	NO	2	1	1
		眼振	238	—	軽度	NO	2	1	1
GRC/1652001	8.3/F/Ca	腹部不快感	524	3	高度	NO	2	10	2
GRC/1652006	7.7/M/Ca	気管内挿管合併症	198	12	中等度	NO	2	10	4
IND/1676002	8.6/M/As	脳室周囲白質軟化症	463	—	高度	NO	999	10	1
RUS/1801004	11.3/F/Ca	網膜剥離	193	—	高度	NO	999	10	—
TUR/1928001	10.7/M/Ca	運動発達遅滞	139	—	中等度	NO	999	10	3
		認知障害	139	—	中等度	NO	999	10	3
		運動機能障害	420	—	中等度	NO	999	1	3
		運動機能障害	420	—	高度	NO	999	1	3
		四肢不全麻痺	420	—	軽度	NO	999	1	3
		脳性麻痺	420	—	軽度	NO	999	1	3
GBR/1981001	12.9/M/Ca	ウイルス性扁桃炎	329	2	軽度	NO	2	10	2
		嘔吐	336	1	軽度	NO	2	1	2
		上咽頭炎	391	1	軽度	NO	2	1	2
レーザー群									
USA/1111002	16.7/M/Ca	RS ウイルス細気管支炎	378	—	高度	NO	999	10	3
		呼吸窮迫	380	9	高度	NO	999	10	2
JPN/[redacted]	9.6/M/As	肺炎	324	14	中等度	NO	999	10	2
		喘息	445	15	中等度	NO	999	10	2
		気管支炎	543	43	軽度	NO	999	10	2
		ウイルス性胃腸炎	577	8	中等度	NO	999	10	2
JPN[redacted]	8.6/M/As	未熟児網膜症	140	69	高度	NO	5	10	2
		大動脈縮窄	181	—	高度	NO	999	10	—
HRV/1252006	12/M/Ca	骨減少症	29	—	高度	NO	999	10	3
ITA/1278004	10.6/F/Ca	気管支炎	261	3	中等度	NO	2	10	2
ITA/1282002	10/F/Ca	敗血症性ショック	280	1	高度	NO	5	1	5
BEL/1352002	10/M/Bl	ウイルス性胃腸炎	316	3	軽度	NO	2	10	2
		便秘	325	9	中等度	NO	2	10	2
		レンサ球菌感染	328	9	中等度	NO	2	10	2
		上気道感染	476	4	中等度	NO	2	10	2
BEL/1352004	9.9/M/Bl	急性中耳炎	338	5	中等度	NO	999	10	2
		気管支炎	338	5	中等度	NO	999	10	2
BEL/1352005	12.3/M/Ca	嘔吐	169	15	中等度	NO	999	10	2
		咳嗽	169	15	中等度	NO	999	10	2
		ウイルス感染	169	29	中等度	NO	999	10	2
		咳嗽	195	18	中等度	NO	2	10	2
		耳感染	195	18	中等度	NO	2	10	2
BEL/1352006	9.6/M/Ca	肺炎	298	4	中等度	NO	999	10	2
SVK/1851001	9.1/F/Ca	胃食道逆流性疾患	93	—	中等度	NO	999	10	3

Source：RFB002H PMDA Listing 190510C012-HE2
M：男性，F：女性，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black，Oth：Other
a) 治験薬投与開始日を Day 1 とした。
b) —：最終観察日も継続中
c) NO＝関連なし，YES＝関連あり

d) 1 = 治験薬の増量, 2 = 変更なし, 3 = 治験薬の減量, 4 = 治験薬の一時中断, 5 = 治験治療中止, 997 = 不明, 999 = 該当なし
e) 1= 薬物療法及び非薬物療法なし， 10 = 薬物療法又は非薬物療法あり
f) 1 = 未回復, 2 = 回復, 3 = 軽快, 4 = 後遺症はあるが回復, 5 = 死亡, 997 = 不明

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1 生物薬剤学試験 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 5
3 臨床薬力学（PD）試験 5
4 有効性及び安全性試験 6
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 6
4.1.1 H2301 試験（評価資料） 6
4.1.2 H2301E1 試験（評価資料） 52
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 69
5.1 死亡 69
5.1.1 ラニビズマブ 0.2 mg 群 69
5.1.2 ラニビズマブ 0.1 mg 群 73
5.1.3 レーザー群 75
5.2 重篤な有害事象 75
5.2.1 ラニビズマブ 0.2 mg 群 76
5.2.2 ラニビズマブ 0.1 mg 群 77
5.2.3 レーザー群 77

略号一覧

略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
BEAT-ROP	Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity (study)	—
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界値未満
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
CRF	case report form	症例報告書
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
PD	pharmacodynamics	薬力学
PIP	paediatric investigational 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
PR	pulse rate	脈拍数
PT	preferred term	基本語
ROP	retinopathy of prematurity	未熟児網膜症
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
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

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

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 H2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-H2301 試験

試験の標題

A randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of ranibizumab compared with laser therapy for the treatment of infants born prematurely with retinopathy of prematurity

治験実施医療機関

計 87 医療機関（オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エジプト，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，イタリア，日本，リトアニア，マレーシア，メキシコ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，サウジアラビア，スロバキア，台湾，トルコ，イギリス，米国）

試験期間

2015 年 12 月 30 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 12 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

未熟児網膜症（Retinopathy of prematurity，ROP）の患者を対象に，「治験担当医師の評価で，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」を指標として，レーザー光凝固療法に対するラニビズマブ 0.2 mg 硝子体内注射の優越性を検証する。

副次目的

主要な副次目的

- 「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」を指標として，レーザー光凝固療法に対するラニビズマブ 0.1 mg 硝子体内注射の優越性を検証する。

- 「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」を ROP 治療の有効性の指標として，ラニビズマブ 0.1 mg 硝子体内注射に対するラニビズマブ 0.2 mg 硝子体内注射の優越性を検証する。

その他の副次目的

- 初回の治験治療以外の方法による ROP の再治療を要する（以下，治療スイッチを要する）と判断されるまでの期間，不良な形態学転帰の発現までの期間，又は死亡までの期間を評価する。
- Week 24 以前に，初回の治験治療以降にいずれかの治験治療を要する ROP の再発の有無（以下，ROP の再発）を評価する。
- 眼科学的検査，有害事象，ベースライン時（Day 1），Day 85（Week 12），及び Day 169（Week 24）の身長，体重，頭囲，及び下腿長により，ROP の治療での眼及び全身に対するラニビズマブ 0.1 mg 及び 0.2 mg 硝子体内注射の安全性を評価する。
- スパースサンプリングによる母集団薬物動態解析法を用いて，ROP 患者の硝子体内にラニビズマブを注射したときの全身薬物動態を評価する。
- スパースサンプリングによる母集団解析法を用いて濃度-反応関係を解析し，ROP 患者の血漿中血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）濃度に対する治療効果を評価する。
- 治療に要したラニビズマブ投与回数を評価する。

探索目的

- 眼振，固視行動の異常，瞳孔の対光反応の異常，及び屈折値に対する治験治療の影響を評価する。
- 12 時方向の網膜の血管新生に対する治験治療の影響を評価する。
- ラニビズマブ群を対象に，抗ラニビズマブ抗体の有無を評価する。
- レーザー群でレーザー光凝固療法を受けた被験者を対象に，レスキュー治療としてラニビズマブ 0.2 mg を投与した場合の有効性及び安全性を評価する。
- 臨床検査値（血液学，血液生化学，及び尿検査），血圧，及び呼吸補助の必要性に対する治験治療の影響を評価する。

試験方法

本試験は，両眼性の 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 4-1 に示す。

スクリーニング期［初回治療（Day 1）までの 3 日間］に，被験者の親又は法的保護者から同意を取得し，ROP の重症度に基づき，被験者の適格性を確認した。適格な被験者は，スクリーニング検査で適格性が確認された時点で，悪い方の眼の ROP の Zone［双方向自動応答技術（Interactive Response Technology，IRT）の情報に基づく］及び地域を層別因子として，IRT により，ラニビズマブ 0.2 mg 群，ラニビズマブ 0.1 mg 群，又はレーザー群のいずれかに 1：1：1 の比で層別ランダム化された。治療期（ベースライン時，Day 1）に治験治療を開始し，初回治験治療後から試験終了までをフォローアップ期とした。

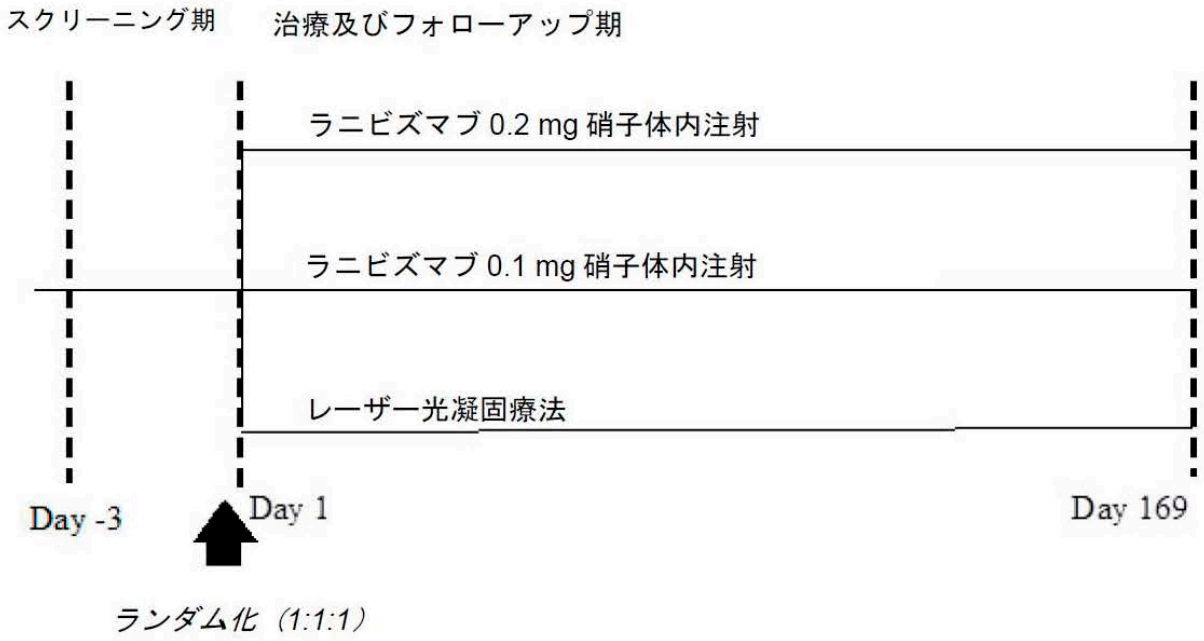
ROP の悪化が認められた場合，再治療を可能とした。ラニビズマブ群では前回の治療後 28 日以降に初回同じ用量で各眼に対し最大 2 回まで，レーザー群では，Day 8 まで必要に応じて補助的レーザー光凝固療法を可とした。また，ランダム化された治療で効果不十分な場合，他の治療を実施（治療スイッチ）することを可とした。

本試験は，治験担当医師，被験者及び親又は法的保護者に対し非遮蔽で実施したが，治療情報を知ることによって生じる可能性のある影響を最小限にするため，治験依頼者の臨床試験チームメンバーに対し，データベースロックまで，被験者の割付け情報，治療ごとの解析結果は開示されず，機密性が保持された。

試験デザインの設定根拠

本試験は，英国及び米国のガイドラインで ROP の治療が推奨されてい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るため，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るため，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。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2301 試験）



Source：Figure 9-1

スクリーニング期（Day 1 までの 3 日間）にランダム化した。

スクリーニングと Day 1 は同日に実施できることとした。Day 1 はスクリーニング後 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。

治験実施計画書の重要な改訂

本試験は被験者の組入れ開始前（改訂 1）及び開始後（改訂 2）に治験実施計画書を改訂した。

改訂 2 では，高いアンメットメディカルニーズや ROP に対する VEGF 阻害剤の適応外使用の増加，本試験の被験者登録の遅れから，本試験の結果をより早く得ることを目的として，本試験の被験者数を「目標治療実施被験者数 300 名（1 群 100 名）」から「目標ランダム化被験者数 約 180 名（1 群約 60 名）」に変更した。この変更は，事前に[redacted] から[redacted] の[redacted]を得て実施した。試験計画時に仮定した Zone 別の被験者の割合及び主要評価項目の各構成要因（治療不成功のいずれかの定義に該当，以下，イベント）の発生率（以下，イベント発生率）は変更せず，試験全体の多重性の調整方法を制約付 Least Significant Difference 法から閉手順に変更した。本試験でのレーザー光凝固療法に対するラニビズマブ 0.2 mg の優越性の検出力は，目標被験者数の変更前が 92%，変更後が 80%以上であり，変更後も臨床的に重要な有効性の結果の検証が可能となるよう考慮して設定した。

目標被験者数の変更に伴う治験実施計画書の改訂内容

項目	改訂 1 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	改訂 2 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
目標登録被験者数	300 名（1 群 100 名）	少なくとも 180 名（1 群 60 名）
解析方法	Cochran-Mantel-Haenszel 検定	変更なし
	試験全体の多重性の調整法：制約付 Least Significant Difference 法（3 群が等しいことが棄却された場合，各対比較を実施。すなわち，3 群が等しいことを有意水準 5%で検定し，棄却された場合，ラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー光凝固療法群の比較を有意水準 5%で実施）	試験全体の多重性の調整法：閉手順（主要評価解析が有意だった場合，副次評価解析の検定を実施。すなわちラニビズマブ 0.2 mg 群とレーザー光凝固療法群との比較を有意水準 5%で実施）
	検出力：92%	検出力：80%以上

また，データベースロック前に解析計画書を改訂し，欠測値の補完方法を変更した感度分析を追加した。これまでの他の臨床試験の結果から，不良な形態学的転帰を伴う ROP の再発は，レーザー光凝固療法の治療開始 6.2 ± 5.7 週後，ラニビズマブ投与 100 日後までに発現したと報告されているため，Week 20 から Week 24 で活動性 ROP 及び不良な形態学的転帰の有無に違いがないと想定し，Week 24 が欠測の場合，Week 20 の結果を補完した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：180 名（各治療群 60 名）
目標完了被験者数：144 名（各治療群 48 名）

被験者数の設定根拠

イベント発生率は ROP の Zone 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（CMH）検定を用いた。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 に ROP を有する被験者で，レーザー群 42.4%，ラニビズマブ 0.2 mg 群 6.5%，Zone II に ROP を有する被験者で，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。

対象疾患及び主要な組入れ基準

選択基準

- 各国の要件に従って，親又は法的保護者から文書により同意が得られた患者
- 出生体重が 1500 g 未満の男女の早産児
- 両眼ともに以下のいずれかの網膜所見を有する患者（ただし，左右で所見が異なってもよい）：
  - Zone I：Stage 1+，2+，3+，又は Stage 3，又は
  - Zone II：Stage 3+，又は
  - aggressive posterior retinopathy of prematurity（AP-ROP）

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は除外した

- 治験治療開始時に，選択基準に示した以外の ROP の疾患特性をいずれかの眼に有する患者。
- （本人又は母親に）治験治療又は同様の化学構造を有する薬剤に対する過敏性の既往歴がある患者
- 有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性がある以下の患者
  - 過去に ROP に対する外科的又は非外科的治療（例：レーザー光凝固療法又は冷凍凝固療法，硝子体切除術）を受けたことがある患者
  - （本人又は妊娠中の母親が）過去に VEGF 阻害剤の硝子体内又は全身投与を受けたことがある患者
  - （本人又は母親が）本試験の組入れ前 30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内に，別の臨床試験で他の治験薬（ビタミン及びミネラルを除く）を使用した患者
  - 治験担当医師により，試験の評価に重要な影響を及ぼす眼の構造異常を有すると判断された患者
  - 治験治療開始前 5 日以内又は開始当日に活動性の眼感染症を有する患者
  - 治療を要する水頭症の既往又は合併症を有する患者
  - 治験担当医師により，視機能に重大な影響を及ぼす可能性が高い他の神経学的病態の既往又は合併症を有すると判断された患者

- 治験担当医師により，試験の参加，いずれかの試験手順又は有効性評価に対して，臨床的に重要な影響を及ぼすその他の病態，臨床的に重要な合併症又は個人的事情（例：余命が短い，瞳孔を適切に散大させることができない，来院スケジュールを遵守することができない）を有すると判断された患者

用量及び投与方法

ラニビズマブ 0.1 mg 又は 0.2 mg

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の単回硝子体内注射を実施した。ROP の悪化が認められた場合，前回の当該眼に対するラニビズマブ治療後 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。

ラニビズマブ群のレスキュー治療

ラニビズマブの初回治療で以下の効果不十分の基準に該当した場合，3 日以内に該当する眼のみに，レスキュー治療としてレーザー光凝固療法を実施した（治療スイッチに該当）。

- ラニビズマブ群の効果不十分の基準
  - Day 4 の評価時に，ROP が治療前と比べて不変又は悪化している場合
  - Day 8 の評価時に，ROP が治療前と比べて軽微な改善，不変，又は悪化している場合
  - Day 8 の評価以降，当該眼の前回のラニビズマブ治療後 27 日までのいずれかの時点で，ROP が前回の評価時に比べて悪化している場合

ROP 病変の活動性は，stage，ROP 病変の範囲及び plus disease の重症度及び範囲を考慮して評価した。「不変」は，ROP 病変の活動性に変化がない場合，「軽微な改善」は，ROP 病変の活動性は減少しているが，治験担当医師により軽微と判断される場合，「悪化」は，ROP 病変の活動性が増加している場合とした。

レスキュー治療のレーザー光凝固療法の実施日を基準日として，補助的なレーザー治療を実施可とした。レーザー光凝固療法によるレスキュー治療を実施した眼に対し，ラニビズマブの追加

投与は不可とした。さらなる治療が必要となった場合は，治験担当医師の判断により標準治療に変更した。

なお，前回のラニビズマブ治療後 28 日以降にラニビズマブによる再治療（各眼につき 2 回までの再治療はレスキュー治療とみなさないこととした）を受けた被験者が効果不十分の基準に該当した場合，再治療を受けた日を Day 1 として，レスキュー治療のレーザー光凝固療法を実施した。既にラニビズマブによる再治療を 2 回実施した眼に対し，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。

レーザー光凝固療法

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。必要に応じて，ROP 病変に接する後方の網膜に範囲を限局したレーザー光凝固を中心窩から十分離れた部位に実施した。

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。

治験担当医師は，Day 2 及び Day 4 の評価時に，いずれかの眼に対する補助的なレーザー光凝固療法が必要かどうかを判断した（例：不連続病変を埋めるため，治療が十分でない領域の再治療のため）。補助的なレーザー光凝固療法は，追加治療が必要と判断してから 3 日以内に実施した。同様に，Day 8 の評価時に，治験担当医師がいずれかの眼に対する補助的なレーザー光凝固療法が必要と判断した場合も，3 日以内に治療を実施した。しかし，この補助的な治療の後，当該被験者に対する追加のレーザー光凝固療法は実施しないこととした。Day 8 の評価時に，治験担当医師がいずれの眼にも補助的なレーザー光凝固療法は必要ないと判断した場合，この時点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。

レーザー群のレスキュー治療

レーザー光凝固療法の初回治療で以下の効果不十分の基準に該当した場合，3 日以内に該当する眼のみに，レスキュー治療としてラニビズマブ 0.2 mg を投与した（治療スイッチ）。

- レーザー群の効果不十分の基準
  - Day 8 の評価時に，ベースラインと比べて悪化しており，レーザー光凝固療法が完了している場合
  - Day 15 の評価時に，ROP が治療前と比べて軽微な改善，不変，又は悪化している場合

- Day 15 の評価以降のいずれかの時点で，ROP が前回の評価時に比べて悪化している場合

用法用量の設定根拠

本試験ではラニビズマブ 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）を用いた。これらの用量は，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リング&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。

ROP 患者の両眼にラニビズマブ 0.2 mg を硝子体注射したときの眼内の曝露量は，加齢黄斑変性を有する成人にラニビズマブ 0.5 mg を投与したときと類似していると考えられた。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。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 及び 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。

対照薬の選定根拠

レーザー光凝固療法による網膜周辺部の無血管領域の凝固は，現在の ROP の標準治療であるため，対照治療として選択した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：Day 1 までの最長 3 日間

治療期：1 日（Day 1）

フォローアップ期：24 週間

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- 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）

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

- Week 24 以前に死亡
- Week 24 以前に，いずれかの眼で治療のスイッチを要する場合
- 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，有効性の主要評価項目は「治療成功」とし，1 つ以上の構成要因が「failure」の場合，有効性の主要評価項目は「治療不成功」とした。

（2）副次評価項目

- 治験担当医師の評価で，主要評価項目の各構成要因に該当する被験者の割合
- 治験治療開始後，以下のいずれかが最初に発現するまでの期間
  - 死亡
  - 治療スイッチを要すると判断
  - いずれかの眼の不良な形態学的転帰
- Week 24 以前に再治療を受けた被験者の割合（ROP の再発率）

安全性

有害事象（眼及び眼以外），臨床検査，バイタルサイン，身長，体重，抗ラニビズマブ抗体

PK/PD

血清中ラニビズマブ濃度，血漿中 VEGF 濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- 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。Intent-to-treat の原則に従い，有効性解析は，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。
- 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。臨床的に重要な治験実施計画書からの逸脱は，データベース固定前に特定した。
- 安全性解析対象集団（Safety Set，SAF）：治験治療を 1 回以上受け，なおかつベースライン後に安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者。
- 抗ラニビズマブ抗体解析対象集団：ラニビズマブ抗体の検査に使用する十分量の血清検体が得られたすべての被験者。
- VEGF 解析対象集団：VEGF を評価可能な血漿検体が得られたすべての被験者。
- 薬物動態解析対象集団：薬物動態評価用の血清検体が得られたすべての被験者。

（2）有効性

有効性の解析は，FAS を対象に実施した。

主要評価項目

主要解析は，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結果を記録した症例報告書（case report form，CRF）に基づくベースライン時の ROP の Zone を層別因子とした CMH 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。

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

欠測値／打ち切り／中止の取扱い

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

主要解析の頑健性を以下により評価した。

- PPS を対象に主要解析と同じ解析を実施した

また，最初のステップの欠測値の補完方法を以下のとおりとした。その後の主要評価項目の補完は，いずれも主要解析と同じ解析を実施した。

- Week 24 の欠測値を補完せず，欠測のままとした
- すべての欠測値を「success」と補完した
- すべての欠測値を「failure」と補完した

- 欠測で最後に得られた結果が Week 16 以前で「success」の場合は，Week 24 を欠測のまま，最後に得られた結果が Week 20 で「success」の場合は，Week 24 を「success」，最後に得られた結果が「failure」の場合は，Week 24 を「failure」とした

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。

治験治療開始後，イベントが最初に発現するまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を示した。イベントが発現せず，完了又は中止した被験者は，完了又は中止した時点で打ち切りとした。

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 週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。

（3）安全性

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，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象は発現被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験治療との関連別に要約した。

有害事象は，眼と眼以外で評価した。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

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（Weel 24）の結果の一覧を作成した。バイタルサインは，Day 85（Week 12），及び Day 169（Weel 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。

抗ラニビズマブ抗体解析対象集団を対象に，抗ラニビズマブ抗体の有無をラニビズマブの用量及び評価時点別に要約した。さらに，シフトテーブルを用いて，変化を要約した。

（4）PK/PD

薬物動態：薬物動態解析対象集団の血清中ラニビズマブ濃度推移を，個々の被験者の値及び平均値±標準偏差を用いてグラフに示した。

VEGF 濃度：VEGF 解析対象集団の血漿中 VEGF 濃度推移を，個々の被験者の値と平均値±標準偏差を用いてグラフに示した。

なお，薬物動態及び血漿中 VEGF 濃度の母集団解析結果は，別報告書とした。

試験成績

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 (%)
治療期完了（Day 1）	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				
有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.4)
保護者の意思	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	2 (0.9)
治験担当医師の決定	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)	3 (1.3)
追跡不能	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				
有害事象	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
保護者の意思	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.9)
死亡	4 (5.4)	4 (5.2)	4 (5.4)	12 (5.3)
同意撤回	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)

Source：Table 14.1-1.3，Table 14.1-1.4

解析したデータセット

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）の治験実施計画書からの逸脱の内訳は，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（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：Table 14.1-2.1

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的データ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，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 未満であり，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
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

	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
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：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：Table 14.1-3.2

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)

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
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：Table 14.1-3.2

有効性の結果

（1）主要評価項目

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 群の治療成功率が約 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）。

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：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みなした
M：主要評価（補完した値を含む）が欠測ではない被験者数
CMH 検定は，ベースラインの ROP の Zone（I 及び II，ROP の Zone は治験担当医師が判定した結果を記録した 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

感度分析

PPS での Week 24 の治療成功率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群で 85.9%（55/64 名）と最も高く，ラニビズマブ 0.1 mg 群で 84.1%（53/63 名），レーザー群で 79.6%（43/54 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 1.59（95%信頼区間：0.5967，4.2150）であり，FAS での結果と同様であった（Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。

Week 24 が欠測で，最後に得られた結果が Week 16 以前で「success」の場合は，Week 24 を欠測のまま，最後に得られた結果が Week 20 で「success」の場合は，Week 24 を「success」，最後に得られた結果が「failure」の場合は，Week 24 を「failure」とした補助的解析の結果を Table 4-7 に示す。

本補足的解析では，主要解析で主要評価項目が欠測で「failure」と補完された 3 名のうち，ラニビズマブ 0.2 mg 群の 1 名は「success」，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名及びレーザー群 1 名は「failure」と補完した。その結果，治療成功率はラニビズマブ 0.2 mg 群で 80.3%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）。

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：Table 14.2-1.5

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
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みなした
M：主要評価（補完した値を含む）が欠測ではない被験者数
CMH 検定は，ベースラインの ROP の Zone（I 及び II，ROP の Zone は治験担当医師が判定した結果を記録した 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（Table 14.2-1.6，Table 14.2-1.7，Table 14.2-1.8）。

（2）副次評価項目

1）主要評価項目の構成要因の発現率

主要評価項目の構成要因の発現率を Table 4-8 に示す。

Week 24 以前に死亡した被験者はいずれの治療群も 4 名であり，死亡した被験者の割合は同程度であった。

Week 24 以前に，治療スイッチを要すると判断された被験者の割合は，レーザー群（24.3%）と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（14.6%）及びラニビズマブ 0.1 mg 群（16.9%）で低かった。

Week 24 にいずれかの眼に活動性の ROP を有した被験者は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の 3 名（4.3%）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー群ではいなかった。

Week 24 以前にいずれかの眼に不良な形態学的転帰を有した被験者の割合は，ラニビズマブ 0.1 mg 群（6.7%）及びレーザー群（10.1%）と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群（1.4%）で低かった。

Table 4-8　主要評価項目の構成要因の発現率（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	
	n/M (%)	95% 信頼区間	n/M (%)	95% 信頼区間	n/M (%)	95% 信頼区間
Week 24 以前の死亡	4/74 (5.4)	(0.0149, 0.1327)	4/77 (5.2)	(0.0143, 0.1277)	4/74 (5.4)	(0.0149, 0.1327)
Week 24 以前にいずれかの眼でスイッチを要する	11/74 (14.9)	(0.0766, 0.2504)	13/77 (16.9)	(0.0931, 0.2714)	18/74 (24.3)	(0.1510, 0.3569)
Week 24 にいずれかの眼に活動性の ROP を有する	0/65 (0.0)	(0.0000, 0.0552)	3/70 (4.3)	(0.0089, 0.1202)	0/62 (0.0)	(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	1/73 (1.4)	(0.0003, 0.0740)	5/75 (6.7)	(0.0220, 0.1488)	7/69 (10.1)	(0.0418, 0.1979)

Source：Table 14.2-4.1

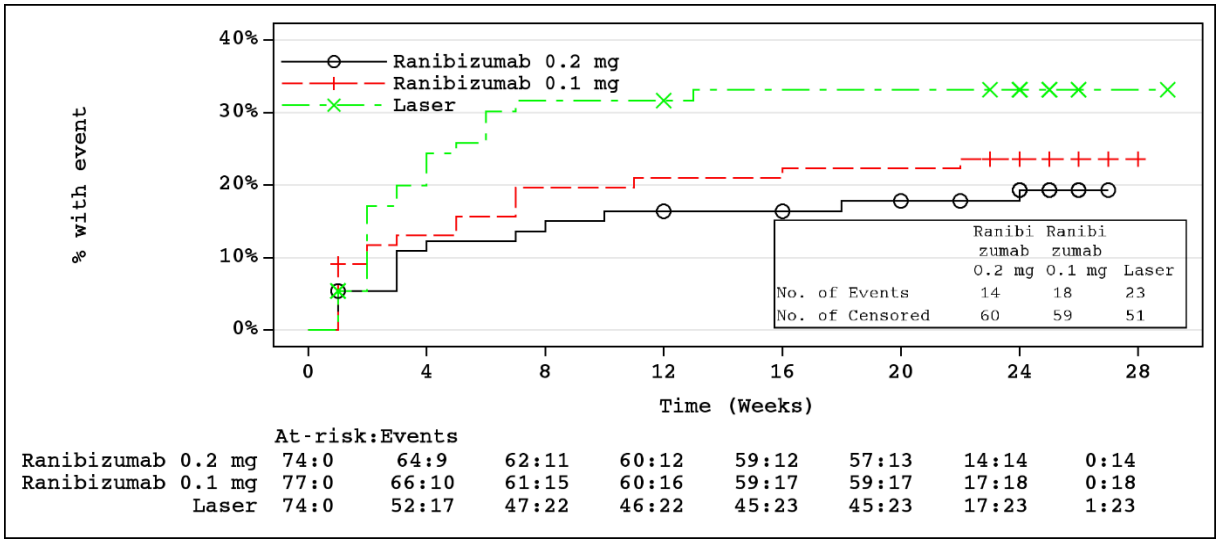
M = 各構成要因が欠測ではない被験者数
n = 各構成要因に該当する被験者数
95%信頼区間は，Clopper-Pearson exact method を用いて算出した

2）主要評価項目の各構成要因に該当するイベントが発現するまでの時間

主要評価項目の構成要因に該当するイベントが発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4-2 に示す。

Kaplan-Meier で推定したイベント発生率（95%信頼区間）は，レーザー群［33.4%（23.6%，45.8%）］と比べ，ラニビズマブ 0.2 mg 群［19.6%（12.1%，30.8%）］，及びラニビズマブ 0.1 mg 群［23.7%（15.6%，34.9%）］で低かった（Table 14.2-13.1）。

Figure 4-2　主要評価項目の構成要因に該当するイベントが最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（H2301 試験，FAS）



Source：Figure 14.2-1.1

主要評価項目の構成要因に該当するイベントが発現せず，完了又は中止した被験者は，完了又は中止した時点で打ち切りとした

3）活動性の 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（Table 14.2-5.1b）。

4）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（Table 14.2-4.1）。

「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（Table 14.2-5.1a）。

5）ROP の再発率

初回治療以外の治療（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を再発した被験者と定義した。ROP の再発率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 31.1%（23/74

名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 31.2%（24/77 名）で，各治療群で同程度であった。レーザー群の ROP の再発率は，18.9%（14/74 名）であり，ラニビズマブ群と比べ低かった（Table 14.2-6.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

ラニビズマブの曝露状況を Table 4-9 に示す。

ラニビズマブ群の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（ラニビズマブ 0.2 mg 群 78.1%，ラニビズマブ 0.1 mg 群 77.6%）。

レーザー群でラニビズマブを投与した被験者は 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 4-9　　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 (0.0)	0 (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 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
6	2 (2.7)	2 (2.6)	0 (0.0)

Source：Table 14.3-1.1a

レーザー光凝固療法の実施状況を Table 4-10 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（82.6%）。

ラニビズマブ群で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 11 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 10 名であり，レーザー光凝固療法の実施日数は，レーザー光凝固療法を実施したラニビズマブ 0.1 mg 群の 1 名（2 日実施）を除き，いずれも 1 日であった。

Table 4-10　　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 (0.0)	1 (1.3)	11 (15.9)
3 days	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)

Source：Table 14.3-1.2a

（2）有害事象

有害事象の発現状況を Table 4-11 に示す。

Table 4-11　　有害事象の発現状況（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
眼の有害事象の発現状況			
有害事象	22 (30.1)	31 (40.8)	23 (33.3)
重篤な有害事象	4 (5.5)	1 (1.3)	4 (5.8)
副作用	11 (15.1)	12 (15.8)	6 (8.7)
重篤な副作用	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
治験治療中止に至った有害事象	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.4)
眼以外の有害事象の発現状況			
有害事象	62 (84.9)	62 (81.6)	53 (76.8)
重篤な有害事象	24 (32.9)	24 (31.6)	22 (31.9)
副作用	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
治験治療中止に至った有害事象	5 (6.8)	4 (5.3)	4 (5.8)
死亡	4 (5.5)	4 (5.3)	4 (5.8)

Source：Table 14.3.1-1.1a, Table 14.3.1-1.2a, Table 14.3.1-2.1a, Table 14.3.1-2.2a, Table 14.3.1-3.1a, Table 14.3.1-3.2a, Table 14.3.1-4.1a, Table 14.3.1-4.2a, Table 14.3.1-5.1a, Table 14.3.1-5.2a, Table 14.3.1-8.1a

1）有害事象

眼の有害事象の発現率（いずれかの治療群で 2%以上）を Table 4-12 に，すべての眼の有害事象の発現率を Table 4-25（付録）に示す。

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。

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，いずれかの

ラニビズマブ群で発現率が 5%以上高かった事象は，結膜出血であったが，ラニビズマブ群間で同程度であった。

Table 4-12 眼の有害事象（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF）

	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：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

眼以外の有害事象の発現率（いずれかの治療群で 2%以上）を Table 4-13 に，すべての眼以外の有害事象の発現率を Table 4-26（付録）に示す。

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，ラニビズマブ群間で同程度であった。

最もよくみられた PT 別の有害事象は，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，いずれかのラニビズマブ群で発現率が 5%以上高かった事象は，発熱，おむつ皮膚炎，上気道感染，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。

Table 4-13 眼以外の有害事象（いずれかの群で発現率 3%以上）（H2301 試験, SAF）

	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)
臍径ヘルニア	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：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

2）副作用

すべての眼の副作用の発現率を Table 4-14 に，眼以外の副作用の発現率を Table 4-15 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，レーザー群と比べいずれのラニビズマブ群で高かった。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 群の各 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（Table 14.3.1-1.3a）。

眼以外の副作用は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の発現した呼吸不全（1.3%，1/76 名）のみであった（Table 14.3.1-3.2a）。

Table 4-14　眼の副作用（H2301 試験，SAF）

	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：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

Table 4-15　　眼以外の副作用（H2301 試験，SAF）

	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	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source：Table 14.3.1-3.2a

3）重症度別の有害事象

眼の高度の有害事象発現率は，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，治療群間で同程度であった。

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（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。

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。各治療群で 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（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との関連なしと判断された（Listing 16.2.7-1.1）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

死亡の発現率を Table 4-16 に示す。ラニビズマブを投与後に死亡した被験者の叙述は，「5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述」の項に示した。

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。2 名以上で報告された死因は気管支肺異形成症（2 名，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー群，各 1 名）であり，その他の死因は，いずれかの治療群で各 1 名のみであった。報告された死因のうち，治験担当医師は，ラニビズマブ 0.1 mg 群の呼吸不全（1 名）は，治験治療との関連ありと判断したが，その他の死因は，治験治療との関連なしと判断した。

Table 4-16　　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：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

2）重篤な有害事象

眼の重篤な有害事象の発現率を Table 4-17 に，眼以外の重篤な有害事象の発現率を Table 4-18 に示す。

眼の重篤な有害事象発現率は，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）であった。全体で最も発現率が高かった眼の重篤な有害事象は未熟児網膜症であった。その他の眼の重篤な有害事象は，いずれかの治療群で 1 名のみで発現した。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，治験担当医師により注射手順との関連ありと判断され，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。その他の眼の重篤な有害事象は，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。

眼以外の重篤な有害事象発現率は，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）であった。全体で最も発現率が高かった眼以外の重篤な有害事象は肺炎，細気管支炎，気管支肺異形成症であった。このうち細気管支炎は，ラニビズマブ群のみで発現（ラニビズマブ 0.2 mg 群 2 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 4 名）したが，いずれも治験治療との関連なしと判断された。治験治療との関連ありと判断された眼以外の重篤な有害事象は，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（Listing 14.3.2-1.2）。

Table 4-17 眼の重篤な有害事象（H2301 試験，SAF）

	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：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

Table 4-18 眼以外の重篤な有害事象（いずれかの群で発現率 2%以上）（H2301 試験，SAF）

	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 (0.0)	2 (2.9)
脳浮腫	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
細気管支炎	2 (2.7)	4 (5.3)	0 (0.0)
気管支肺異形成症	2 (2.7)	2 (2.6)	2 (2.9)
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：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

（4）重要な有害事象

1）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の発現率を Table 4-19 に，治験治療中止に至った眼以外の有害事象の発現率を Table 4-20 に示す。

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。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。ラニビズマブ群の 2 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（Listing 14.3.2-1.4）。

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）であった。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，死亡により治験薬治療中止となった（Listing 14.3.2-1.4）。

Table 4-19　眼の治験治療中止に至った有害事象（H2301 試験，SAF）

	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	1 (1.4)	2 (2.6)	1 (1.4)
未熟児網膜症	1 (1.4)	1 (1.3)	1 (1.4)
結膜炎	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

Source：14.3.1-5.1a

ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

Table 4-20　眼以外の治験治療中止に至った有害事象（H2301 試験，SAF）

	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	5 (6.8)	4 (5.3)	4 (5.8)
脳浮腫	2 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)
心肺不全	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
胃腸炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
心停止	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
心不全	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
心原性ショック	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血行動態不安定	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)	2 (2.6)	0 (0.0)
肺高血圧症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
肺静脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.4)
敗血症	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.9)

Source：Table 14.3.1-5.2a
ラニビズマブ 0.2 mg 群の発現率の降順で表示した

（5）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（Listing 16.2.8-1.1）。

（6）その他の安全性評価項目

1）バイタルサイン

血圧の推移を Table 4-21 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

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 4-21　　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
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：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

2）身長及び体重

身長及び体重の推移を Table 4-22 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。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（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 4-22 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
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：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

免疫原性の結果

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。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（Table 14.2-12.1a）。

以上より，これまで成人患者で報告されたとおり，ROP 患者でも抗ラニビズマブ抗体の発現率が低いことが示された。

PK/PD の結果

（1）血清中ラニビズマブ濃度

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，Day 1，Day 15，及び Day 29 での血清中ラニビズマブ濃度を Table 4-23 に示す。

硝子体内注射後，ラニビズマブは，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 倍（0.2 mg 群：1.07 ng/mL）及び 1/8 倍（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 倍（0.2 mg 群：1.81 ng/mL）及び 1/17 倍（0.1 mg 群 0.732 ng/mL）に低下したかった。血清中ラニビズマブ濃度には大きな個人差が見られ，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。

Table 4-23 ROP 患者の両眼にラニビズマブを 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ラニビズマブ濃度推移（H2301 試験，薬物動態解析対象集団）

評価時点	要約統計量	ラニビズマブ 0.2 mg 群 血清中濃度（ng/mL） N=49	ラニビズマブ 0.1 mg 群 血清中濃度（ng/mL） N=46
Day 1	n	43	43
	平均値	24.7	12.1
	標準偏差	52.4	25.5
	CV%	212	210
	中央値	7.82	4.35
	最小値，最大値	0.0412, 294	BLQ, 158
Day 15	n	45	36
	平均値	5.83	27.7
	標準偏差	4.75	144
	CV%	81.5	519
	中央値	4.44	3.40
	最小値，最大値	BLQ, 22.7	BLQ, 868 [a)]
Day 29	N	31	24
	平均値	1.81	0.732
	標準偏差	2.99	0.535
	CV%	165	73.1
	中央値	1.07	0.566
	最小値，最大値	BLQ, 16.0	BLQ, 2.22

Source：Table 14.2.12-4a

a) 868 ng/mL（被験者 1801001：本サンプルで血液採取及び分析の問題はない）の次に高い値は 8.88 ng/mL.
BLQ：定量限界値未満（< 0.015 ng/mL）かつ元テーブルでの推定値 0.0
Day 1：ラニビズマブ初回投与から 24 時間以内
最初にラニビズマブの治療を受けた被験者のうち，奇数の被験者番号を有する被験者で血清中ラニビズマブ濃度を評価

（2）血漿中 VEGF 濃度

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，又はレーザー治療したときの，治療前，Day 15，及び Day 29 での血漿中 VEGF 濃度を Table 4-24 に示す。

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 ng/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 ng/mL）を除き血漿中 VEGF 濃度範囲は 10.8 pg/mL～153 ng/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，ラニビズマブ群とレーザー群で，VEGF 濃度のプロファイルは類似していた。

Table 4-24　ROP 患者の両眼にラニビズマブを 0.1 mg/眼又は 0.2 mg/眼で硝子体内注射したとき，又はレーザー治療したときの血漿中 VEGF 濃度推移（H2301 試験，VEGF 解析対象集団）

評価時点	要約統計量	ラニビズマブ 0.2 mg 群 N=19	ラニビズマブ 0.1 mg 群 N=26	レーザー群 N=51
治療前	n	17	21	46
	平均値	239	230	232
	標準偏差	226	224	240
	CV%	94.6	97.2	104
	中央値	136	130	136
	最小値，最大値	38.5, 716	39.3, 812	40.6, 959
Day 15	n	15	26	44
	平均値	466[1)]	118	180
	標準偏差	1500	129	214
	CV%	323	109	119
	中央値	71.8	67.0	86.1
	最小値，最大値	10.8, 5900 [a)]	BLQ, 539	30.1, 1020
Day 29	N	13	18	30
	平均値	117	176	161
	標準偏差	84	142	132
	CV%	71.8	80.8	82.1
	中央値	89.0	140	123
	最小値，最大値	49.6, 341	24.9, 591	23.6, 481

Source：Table 14.2.12.3a

a) 5900 pg/mL（被験者 1801002：本サンプルで血液採取及び分析の問題はない）の次に高い値は 153 pg/mL.
BLQ：定量限界値未満（< 1 pg/mL）
最初にラニビズマブの治療を受けた被験者のうち，偶数の被験者番号を有する被験者，又は最初にレーザー治療を受けたすべての被験者で血漿中 VEGF 濃度を評価

4.1.1.1 H2301 試験（付録）

Table 4-25 すべての眼の有害事象の発現被験者数・発現率（H2301 試験，SAF）

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	22	(30.1)	31	(40.8)	23	(33.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
先天性水晶体異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
眼障害	20	(27.4)	26	(34.2)	20	(29.0)
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)
乱視	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
白内障	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
角膜上皮欠損	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
角膜浮腫	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
眼脂	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
眼瞼浮腫	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
遠視	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
虹彩癒着	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
縮瞳	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
屈折障害	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
網膜剥離	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼球萎縮	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
結膜充血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
角膜障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
角膜混濁	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
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)
眼出血	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(1.4)
流涙増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
近視	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
網膜瘢痕	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
硝子体癒着	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
硝子体出血	0	(0.0)	4	(5.3)	0	(0.0)
硝子体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
感染症および寄生虫症	1	(1.4)	8	(10.5)	4	(5.8)
結膜炎	1	(1.4)	6	(7.9)	3	(4.3)
アデノウイルス結膜炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
細菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼内炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
前房蓄膿	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
眼窩感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
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)
臨床検査	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
眼圧上昇	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
眼振	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.1a

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

Table 4-26 すべての眼以外の有害事象の発現被験者数・発現率（H2301 試験，SAF）

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	62	(84.9)	62	(81.6)	53	(76.8)
血液およびリンパ系障害	8	(11.0)	12	(15.8)	7	(10.1)
貧血	5	(6.8)	8	(10.5)	5	(7.2)
新生児貧血	2	(2.7)	4	(5.3)	1	(1.4)
血小板減少症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
脾機能亢進	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
白血球増加症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
脾腫	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心臓障害	6	(8.2)	10	(13.2)	4	(5.8)
徐脈	2	(2.7)	5	(6.6)	1	(1.4)
急性心不全	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心肺不全	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
心嚢液貯留	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
不整脈	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心停止	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
心不全	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
心原性ショック	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
肺動脈弁狭窄	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
頻脈	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	2	(2.7)	3	(3.9)	6	(8.7)
先天性難聴	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
回腸閉鎖	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房中隔欠損症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ヘモグロビン C 形質	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
陰嚢水瘤	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.9)
肥大型心筋症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腎回転異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
喉頭軟化症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
原発性線毛機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
耳および迷路障害	5	(6.8)	0	(0.0)	1	(1.4)
難聴	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性難聴	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
片耳難聴	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
聴力低下	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
両耳難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
内分泌障害	1	(1.4)	3	(3.9)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(1.4)	2	(2.6)	0	(0.0)
急性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

SOC 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	(%)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
後天性涙道狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃腸障害	22	(30.1)	25	(32.9)	22	(31.9)
胃食道逆流性疾患	5	(6.8)	6	(7.9)	5	(7.2)
下痢	4	(5.5)	2	(2.6)	1	(1.4)
鼠径ヘルニア	4	(5.5)	2	(2.6)	2	(2.9)
鼓腸	2	(2.7)	3	(3.9)	2	(2.9)
嵌頓鼠径ヘルニア	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	2	(2.7)	5	(6.6)	4	(5.8)
腹部不快感	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
肛門の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹水	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
便秘	1	(1.4)	3	(3.9)	2	(2.9)
胃瘻	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化管浮腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化器痛	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.9)
裂孔ヘルニア	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
回腸穿孔	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
腸管脱	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
壊死性大腸炎	1	(1.4)	3	(3.9)	1	(1.4)
ストレス潰瘍	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
生歯	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
腸管皮膚瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃粘膜病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胃炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
大腸狭窄	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
臍ヘルニア	0	(0.0)	3	(3.9)	2	(2.9)
食道静脈瘤	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(16.4)	8	(10.5)	9	(13.0)
発熱	9	(12.3)	6	(7.9)	4	(5.8)
嚢胞	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面浮腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
発育遅延	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
新生児薬物離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
有害事象なし	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
肝胆道系障害	2	(2.7)	4	(5.3)	4	(5.8)
肝線維症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝腫大	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
胆管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
胆汁うっ滞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
肝不全	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
肝病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
黄疸	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
食物アレルギー	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫グロブリン療法アレルギー	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	38	(52.1)	36	(47.4)	35	(50.7)
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)
肺炎	5	(6.8)	1	(1.3)	8	(11.6)
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)
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)
ブドウ球菌感染	2	(2.7)	2	(2.6)	2	(2.9)
四肢膿瘍	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
菌血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌性疾患キャリアー	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
細菌性敗血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス感染	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.9)
医療機器関連感染	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
腸球菌感染	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
腸球菌性敗血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
真菌感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
真菌性消化管感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
性器カンジダ症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレブシエラ感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレブシエラ性敗血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
下気道感染	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
腹膜炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
咽頭炎	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
細菌性肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.3)
サイトメガロウイルス性肺炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
術後創感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
RS ウイルス感染	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
ばら疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ロタウイルス感染	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
敗血症	1	(1.4)	1	(1.3)	5	(7.2)
敗血症性ショック	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚感染	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
ブドウ球菌性敗血症	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
細菌性尿路感染	1	(1.4)	1	(1.3)	2	(2.9)
シュードモナス性尿路感染	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
細菌性気管炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
カンジダ感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
感染性腸炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
エンテロバクター感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
エンテロウイルス感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
大腸菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
大腸菌性敗血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
熱性感染症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ウイルス性消化管感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
手足口病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.9)
細菌性下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
肺感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
病原体耐性	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
クレブシエラ菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
RS ウイルス肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
処置後感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
シュードモナス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
RS ウイルス細気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
気道感染	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(1.4)
細菌性気道感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ウイルス性気道感染	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
ライノウイルス感染	0	(0.0)	2	(2.6)	2	(2.9)

SOC	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	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ブドウ球菌性菌血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腸球菌性尿路感染	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
水痘	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	5	(6.8)	2	(2.6)	4	(5.8)
消化管ストーマ合併症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
若木骨折	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
処置後合併症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
処置による疼痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
ストーマ部紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
瘢痕ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
術後発熱	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
処置による低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査	3	(4.1)	8	(10.5)	3	(4.3)
血中アルブミン減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
総蛋白減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
シュードモナス検査陽性	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルブミン異常	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
血中クロール減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
血中鉄減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
血中カリウム異常	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
心雑音	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
脳波異常	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
酸素飽和度低下	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(2.9)
総蛋白異常	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
血清フェリチン減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ビタミン D 減少	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ビタミン D 増加	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	9	(12.3)	12	(15.8)	4	(5.8)
脱水	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
成長障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
体液貯留	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
高アルカリホスファターゼ血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
低クロール血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC 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	(%)
低血糖	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(1.4)	2	(2.6)	2	(2.9)
低蛋白血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
ビタミン D 欠乏	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
電解質失調	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
高カルシウム血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
高ナトリウム血症	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
過小食	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	3	(3.9)	0	(0.0)
代謝性アルカローシス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
過少体重	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
亜鉛欠乏	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(2.7)	6	(7.9)	4	(5.8)
骨障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨代謝障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨粗鬆症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨減少症	0	(0.0)	4	(5.3)	2	(2.9)
頭位性斜頭症	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
くる病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
斜頚	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.4)	2	(2.6)	1	(1.4)
血管腫	1	(1.4)	2	(2.6)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
神経系障害	9	(12.3)	8	(10.5)	6	(8.7)
脳浮腫	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
小脳出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
脳嚢胞	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
水頭症	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
新生児脳室内出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
部分発作	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
新生児脳室周囲出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
痙攣発作	1	(1.4)	2	(2.6)	1	(1.4)
脳室拡張	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
認知障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
協調運動発達障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ジストニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
頭蓋内出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
筋緊張亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
低酸素性虚血性脳症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腓骨神経麻痺	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
傾眠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

SOC 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	(%)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
周産期脳損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
精神障害	0	(0.0)	6	(7.9)	3	(4.3)
激越	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
新生児不穏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
自閉症スペクトラム障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
息こらえ	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
薬物依存	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
不眠症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
神経発達障害	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
精神運動制止遅滞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
ストレス	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	3	(4.1)	4	(5.3)	3	(4.3)
乏尿	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
腎盂腎杯拡張症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱尿管逆流	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
骨盤部尿管閉塞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
尿細管間質性腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
生殖系および乳房障害	3	(4.1)	1	(1.3)	1	(1.4)
卵巣嚢胞	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰茎出血	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰嚢浮腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
性器浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	18	(24.7)	23	(30.3)	20	(29.0)
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)
気管支痙攣	3	(4.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
無気肺	2	(2.7)	0	(0.0)	1	(1.4)
肺高血圧症	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(2.9)
呼吸窮迫	2	(2.7)	2	(2.6)	0	(0.0)
無呼吸	1	(1.4)	6	(7.9)	3	(4.3)
誤嚥	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支異形成	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
高炭酸ガス血症	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
気胸	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(1.4)	4	(5.3)	1	(1.4)
アレルギー性鼻炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
無呼吸発作	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)

SOC 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	(%)
呼吸困難	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(1.4)
喉頭浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	3	(3.9)	2	(2.9)
肺臓炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
肺静脈狭窄	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
呼吸異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
呼吸停止	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
呼吸器症状	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
気道浮腫	0	(0.0)	2	(2.6)	0	(0.0)
気管軟化症	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
声帯嚢胞	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	2	(2.6)	1	(1.4)
皮膚および皮下組織障害	15	(20.5)	11	(14.5)	9	(13.0)
おむつ皮膚炎	8	(11.0)	6	(7.9)	4	(5.8)
皮膚炎	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
接触皮膚炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
紫斑	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(1.4)	1	(1.3)	1	(1.4)
皮膚軟化	1	(1.4)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚浮腫	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.9)
丘疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
点状出血	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
皮膚刺激	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
社会環境	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
酸素療法依存	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(1.4)	3	(3.9)	6	(8.7)
高血圧	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.9)
毛細血管漏出症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
血行動態不安定	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
低血圧	0	(0.0)	1	(1.3)	1	(1.4)
骨盤静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
静脈炎	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
ショック	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)
上大静脈症候群	0	(0.0)	1	(1.3)	0	(0.0)

Source：Table 14.3.1-1.2a

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

4.1.2 H2301E1 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-H2301E1 試験

試験の標題

RAINBOW extension study: an extension study to evaluate the long term efficacy and safety of RAnibizumab compared with laser therapy for the treatment of INfants BOrn prematurely With retinopathy of prematurity

治験実施医療機関

計 72 医療機関（オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ，デンマーク，エジプト，エストニア，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，インド，イタリア，日本，リトアニア，マレーシア，ロシア，ルーマニア，サウジアラビア，スロバキア，台湾，トルコ，イギリス，米国）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（中間解析の最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

5 歳の誕生日に視力が良い方の眼の視力を測定し，視機能を評価する。

副次目的

- 眼及び眼以外の有害事象の種類，発現率，重症度を解析し，安全性を評価する
- 5 歳の誕生日に視力が悪い方の眼の視力を測定し，視機能を評価する
- H2301 試験のベースライン来院から 40 週後及び 52 週後に，活動性の未熟児網膜症（retinopathy of prematurity，ROP）の有無を評価する
- H2301 試験のベースライン来院から 40 週後又はそれ以前，修正年齢 2 歳に達した時点，及び 5 歳の誕生日に，眼の構造異常の有無を評価する
- H2301 試験のベースライン来院から 40 週後及び 52 週後までの期間での，ROP の再発を評価する
- H2301 試験のベースライン来院から 40 週後までの期間に，ROP の治療目的でラニビズマブが注射された回数を評価する
- 修正年齢 2 歳に達した時点及び 5 歳の誕生日に，各眼の屈折値を評価する

- 修正年齢 2 歳に達した時点及び 5 歳の誕生日に，身体的成長を評価する
- 修正年齢 2 歳に達した時点及び 5 歳の誕生日に，健康状態を評価する

探索目的

- 眼振，異常な固視行動，斜視，瞳孔の異常な対光反応の有無を評価する
- Children Visual Function Questionnaire の総スコア及びサブスケールスコアを指標として観察者報告アウトカムを評価する
- 修正年齢 2 歳に達した時点及び 5 歳の誕生日に，認知機能の状態を評価する
- 粗大運動能力を評価する
- 網膜周辺部の完全な血管形成の程度に対する治験治療の影響を評価する
- 臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）及び血圧に対する治験治療の影響を評価する
- 修正年齢 2 歳に達した時点及び修正年齢 3 歳に達した時点の視力を評価する
- Vision function form により収集された評価に従って，視機能を評価する
- 修正年齢 3 歳に達した時点の各眼の屈折値を評価する

試験方法

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る。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

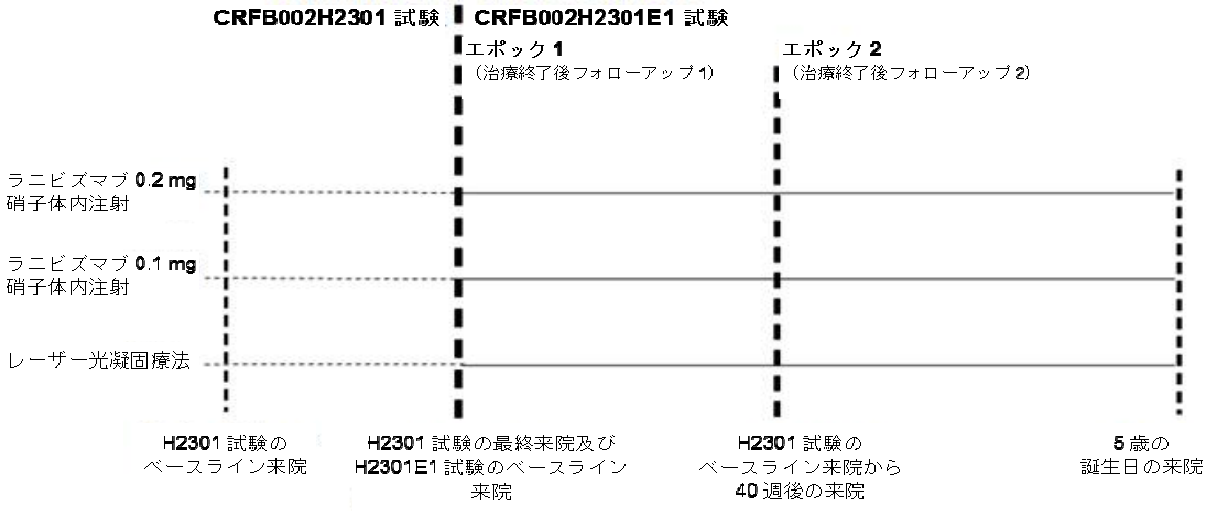
H2301 試験を完了した ROP 患者を対象に，ラニビズマブ硝子体内注射の長期間の有効性及び安全性をレーザー光凝固療法と比較評価することを目的とした。

本試験の観察期は，エポック 1 及びエポック 2 からなり，エポック 1 は，H2301 試験の治験治療開始から 40 週後まで，エポック 2 は，被験者が 5 歳になるまでの残りの期間とした。エポック 1 は，適格な眼に対して，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，又は 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投与に切替え）を，実施可能とした。被験者の視機能，身体的成長，及び認知機能の状態を十分に評価するため，被験者が 5 歳になるまでフォローアップすることとした。

本書では，1 回目の中間解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を示す。

1 回目の中間解析は，眼の構造異常に関する長期のデータを得ることを目的として，H2301 試験での最後の被験者が最終来院を終えた時点，又は H2301 試験に登録された被験者の半数以上が H2301 試験の治験治療開始から 40 週後（Week 40）に相当する来院を終えた時点（いずれか遅い方）で実施した。

Figure 4-1　　試験デザイン（H2301E1 試験）



目標被験者数

被験者数は継続試験の適格基準を満たすコア試験の被験者数によって決定した。

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験は，H2301 試験を完了した被験者を対象とした。

選択基準

試験開始前（H2301E1 試験のベースライン時）に，以下の基準をすべて満たす被験者とした。

- 各国の要件に従って，親又は法的保護者から署名入りの文書により同意が得られた患者
- H2301 試験の Week 24（Day 169），又は H2301 試験の治験実施計画書に従って評価来院が追加された場合はその最後の来院時（いずれか遅い方）の評価の結果が得られ，H2301 試験を完了した患者
- H2301 試験のベースライン時に，両眼に対して治験治療を受けた患者

除外基準

- 試験担当医師により，試験参加又は試験手順の遵守を妨げる病態又は個人的事情を有すると判断された患者
- 時期を問わず，H2301 試験を中止した患者

用量及び投与方法

エポック 1

- ラニビズマブ 0.1 mg 及び 0.2 mg

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，又は 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投与に切替え）は，Week 40 までに治験担当医師が，ROP の再発又は悪化と判断した場合，H2301 試験及び H2301E1 試験を通じて，各眼につき最大で 3 回まで投与可とした。同じ眼にラニビズマブを再び注射する場合，28 日間以上の間隔を空けることとした。H2301 試験でラニビズマブからレーザー光凝固療法に切り替えた眼，Stage 4 又は 5 の ROP の眼に，ラニビズマブの追加投与は不可とした。

H2301E1 試験のラニビズマブの投与量は，H2301 試験の初回治療がラニビズマブ 0.1 mg の場合はラニビズマブ 0.1 mg，ラニビズマブ 0.2 mg 群及びレーザー光凝固療法の場合はラニビズマブ 0.2 mg とした。

エポック 2

被験薬及び対照薬の投与は行わないこととした。

投与（観察）期間

エポック 1 は H2301 試験の Day 1 から Week 40 の来院時点までとし，適格な眼に対してラニビズマブの投与可能とした。エポック 2 は，被験者が 5 歳になるまでの残りの観察期間とした。

評価項目

主要有効性項目は，5 歳の誕生日に治験担当医師が記録した，視力が良い方の眼の視力とした。

有効性

本書では以下の中間解析の有効性評価項目の結果を示す。

- Week 40 までに眼の構造異常が認められない被験者の割合
- Week 40 に活動性 ROP が認められた被験者の割合
- ROP の再発率

安全性

有害事象

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

継続安全性解析対象集団：H2301 試験の安全性解析対象集団に含まれていた被験者のうち，H2301E1 に登録された被験者

（2）有効性

有効性の解析は，継続安全性解析対象集団で実施した。H2301 試験のベースライン時に初めに実施された治療群に基づいて解析した。

1）眼の構造異常

眼の構造異常が認められなかった被験者は，以下のすべての所見が認められない被験者と定義した。

- 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
- 黄斑部に及ぶ網膜剥離

Week 40 以前に眼の構造異常がなかった被験者の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

2）活動性 ROP

活動性 ROP が認められなかった被験者は，以下のすべての所見が認められない被験者と定義した。

- 眼の 2 象限以上にみられる plus disease の血管拡張（持続的な蛇行は許容される）
- 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 40 に活動性 ROP が認められなかった被験者の割合及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

3）ROP の再発

ROP の再発は，H2301 試験の初回治療後，Week 40 までに再治療された ROP と定義した。

Week 40 までの ROP の再発率及び Clopper-Pearson の 95%信頼区間を算出した。

（3）安全性

安全性の解析は，継続安全性解析対象集団で実施した。H2301 試験のベースライン時に初めに実施された治療群に基づいて解析した。

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，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。有害事象が発現した被験者数とその割合を投与群別，器官別大分類（system organ class，SOC）別，PT 別に要約した。

有害事象は，眼及び眼以外で評価した。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

有害事象及び重篤な有害事象の解析には，H2301 試験期間中に発現し，H2301E1 試験の開始時に進行中であった有害事象，又は H2301E1 試験のベースライン以降に発現した有害事象を含めた。

試験成績

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 の評価を完了した被験者は 143 名であり，のこる 1 名はレーザー群の被験者で，Week 40 の評価前に死亡した（Table ia1-s5.1）。

解析したデータセット

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 名の合計 144 名を継続安全性解析対象集団とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

H2301E1 試験に参加した被験者のベースライン時の人口統計学的特性及び他の基準値の特性は，治療群間で同程度であり（Table ia1-s5.2），H2301 試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性と同様であった。

有効性の結果

（1）主要評価項目

1）眼の構造異常

Week 40 以前に眼の構造異常がなかった被験者の割合は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 98.0%（49/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 98.0%（50/51 名）であり，いずれもレーザー群（88.4%，38/43 名）に比べて高かった（Table ia1-e1.1）。

「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，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名，レーザー群 4 名に，「黄斑部に及ぶ眼底後方の網膜ひだ」は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名，レーザー群 1 名に，「黄斑部に及ぶ網膜剥離」は，ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名，レーザー群 1 名に認められた。「眼底後極部の透見を不明瞭にする水晶体後部線維増殖」はいずれの治療群でも認められなかった。

2）活動性 ROP

Week 40 に，活動性 ROP が認められた被験者はいなかった（Table ia1-e1.2）。

3）ROP の再発

ROP の再発率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 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）であり，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg と比べ，レーザー群で低かった（Table ia1-e1.3）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

Week 40 来院までのラニビズマブ平均投与回数は，ラニビズマブ 0.2 mg 群及び 0.1 mg 群でそれぞれ 2.3 回及び 2.6 回であった。レーザー群でラニビズマブを投与した被験者は 8 名で，平均投与回数は 2.4 回であった。いずれの治療群（レーザー群で 1 回以上のラニビズマブを投与した被験者を含む）とも，ほとんどの被験者でラニビズマブ投与回数は 2 回であった（Table ia1-s4）。

エポック 1 で再治療を実施した被験者は，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（Table ia1-e1.3，6.4 項）。

（2）有害事象

有害事象及び重篤な有害事象の解析には，H2301 試験期間中に発現し，H2301E1 の開始時に進行中であった有害事象，又は H2301E1 試験のベースライン以降に発現した有害事象を含めた。

有害事象の発現状況を Table 4-1 に示す。

Table 4-1 有害事象の発現状況（H2301E1 試験，中間解析，継続安全性解析対象集団）

	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(%)
眼の有害事象			
有害事象	6 (12.0)	8 (15.7)	4 (9.3)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.3)
眼以外の有害事象			
有害事象	29 (58.0)	30 (58.8)	31 (72.1)
重篤な有害事象	11 (22.0)	11 (21.6)	11 (25.6)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

Source：Table ia1-s1.1，Table ia1-s1.2，Table ia1-s2.1，Table ia1-s2.2，Table ia1-s5.1

1）有害事象

すべての眼の有害事象の発現率を Table 4-2（付録），すべての眼以外の有害事象を Table 4-3（付録）に示した。

眼の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 12.0%（6/50 名），ラニビズマブ 0.1 mg 群 15.7%（8/51 名），レーザー群 9.3%（4/43 名）であった（Table ia1-s1.1）。全体で最もよくみられた PT 別の眼の有害事象は，斜視（ラニビズマブ 0.2 mg 群 2 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名，レーザー群 1 名，以下同順），結膜炎（1 名，2 名，1 名）であった。未熟児網膜症は，ラニビズマブ 0.1 mg 群及びレーザー群でそれぞれ 1 名に認められた。

眼以外の有害事象の発現率は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 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 72.1%（31/43 名）であった（Table ia1-s1.2）。最もよくみられた SOC 別の有害事象は，「感染症および寄生虫症」（23 名，19 名，17 名）であり，次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（10 名，7 名，11 名）であった。ほとんどの PT 別の有害事象は，1 名のみに発現した事象であった。

2）重症度別の有害事象

眼の有害事象の重症度は，ほとんどが軽度であった。高度の眼の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 1 名の斜視，ラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名の網膜剥離，レーザー群 1 名の未熟児網膜症であった（Table ia1-s3.1）。

眼以外の有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は，ラニビズマブ 0.2 mg 群 3 名，ラニビズマブ 0.1 mg 群 4 名，レーザー群 4 名に認められた。高度の有害事象は，いずれの事象もいずれかの治療群で 1 名のみの発現であった（Table ia1-s3.2）。

（3）死亡及び重篤な有害事象

1）死亡

H2301E1 試験で死亡した被験者はレーザー群の 1 名であった（Table ia1-s5.1）。

中間解析のデータカットオフ時点で入手可能であった臨床及び安全性データに基づき，本被験者の叙述を以下に示す。

被験者 H2301E1-1282-002

被験者背景：在胎 27 週，女性，白人

投与群：レーザー群

本被験者は，2017 年 2 月 3 日に H2301 試験に登録された。スクリーニング来院時（2017 年 2 月 4 日）の両眼所見は Zone I/Stage 3+であった。2017 年 2 月 6 日（Day 1），初回の治験治療（レーザー光凝固療法）を両眼に実施した。2017 年 7 月 25 日，H2301 試験を完了した。

2017 年 8 月 7 日，本被験者は H2301E1 試験に移行した。登録時の既往歴（医師報告名）は，ヘテロリシスブドウ球菌敗血症及び緑膿菌敗血症であった。合併症は，気管支肺異形成症，心筋肥大，無呼吸，脳室周囲白質軟化症，及びサイトメガロウイルス感染であった。H2301E1 試験では，治験薬の追加治療は実施しなかった。

2017 年 11 月 12 日，本被験者は，多臓器敗血症性ショック（PT 名：敗血症性ショック）を発症し，同日死亡した。死因は敗血症性ショックであった。解剖の実施の有無は不明であった。治験担当医師により，敗血症性ショックは治験治療との関連なしと判断された。

2）重篤な有害事象

すべての重篤な眼の有害事象の発現率を Table 4-4（付録），すべての重篤な眼以外の有害事象を Table 4-5（付録）に示した。

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）であった。

重篤な眼の有害事象として，未熟児網膜症がラニビズマブ 0.1 mg 群 1 名（2.0%），レーザー群 1 名（2.3%）に認められた。網膜剥離及び眼振は，ラニビズマブ 0.1 mg 群で各 1 名に認められた。ラニビズマブ 0.2 mg 群に重篤な眼の有害事象は，認められなかった（Table 4-4）。

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）であった（Table 4-5）。

全体で最もよくみられた重篤な眼以外の有害事象は，気管支炎（ラニビズマブ 0.2 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。その他の重篤な眼以外の有害事象は，全体で 1 名又は 2 名に認められた。

4.1.2.1 H2301E1 試験（付録）

Table 4-2 眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，継続安全性解析対象集団）

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：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

Table 4-3 眼以外の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，継続安全性解析対象集団）

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	29 (58.0)	30 (58.8)	31 (72.1)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	3 (5.9)	3 (7.0)
貧血	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
新生児貧血	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
心臓障害	3 (6.0)	2 (3.9)	2 (4.7)
徐脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
右室拡張	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
完全房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
肺動脈弁狭窄	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
心室細動	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (7.0)
停留精巣	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房中隔欠損症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
脳性麻痺	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
大動脈縮窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
陰嚢水瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
肥大型心筋症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
難聴	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
一過性難聴	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
両耳難聴	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
後天性涙道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胃腸障害	3 (6.0)	7 (13.7)	8 (18.6)
胃食道逆流性疾患	2 (4.0)	2 (3.9)	3 (7.0)
便秘	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
下痢	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
生歯	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

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 (%)
臍ヘルニア	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (14.0)	3 (5.9)	4 (9.3)
発熱	6 (12.0)	3 (5.9)	3 (7.0)
注射部位紅斑	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発育遅延	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
薬剤離脱症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.7)
胆管結石	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胆石症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
肝病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	23 (46.0)	19 (37.3)	17 (39.5)
上咽頭炎	6 (12.0)	8 (15.7)	5 (11.6)
気管支炎	3 (6.0)	2 (3.9)	4 (9.3)
細気管支炎	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
耳感染	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
手足口病	2 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
下気道感染	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (4.0)	2 (3.9)	2 (4.7)
上気道感染	2 (4.0)	2 (3.9)	4 (9.3)
感染性クループ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
突発性発疹	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
胃腸炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
肺感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サイトメガロウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
RS ウイルス肺炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
RS ウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

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 (%)
ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
ブドウ球菌皮膚感染	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.3)
節足動物咬傷	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管内挿管合併症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
瘢痕ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
皮膚損傷	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
血中アルブミン異常	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
血中カリウム異常	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
脳波異常	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
総蛋白異常	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (10.0)	4 (7.8)	4 (9.3)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
マラスムス	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン D 欠乏	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
牛乳不耐症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
電解質失調	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
栄養補給不耐性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
栄養障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
過少体重	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
亜鉛欠乏	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0)	2 (3.9)	4 (9.3)
骨粗鬆症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨減少症	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.7)
頭位性斜頭症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
くる病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
斜頚	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
メラノサイト性母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

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 (%)
神経系障害	3 (6.0)	4 (7.8)	5 (11.6)
小脳出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳嚢胞	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水頭症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生児脳室周囲出血	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間代	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
協調運動発達障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋緊張亢進	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
運動発達遅滞	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
運動機能障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
反回神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
横隔神経麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
四肢不全麻痺	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
精神障害	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
激越	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
選択的摂食障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
凝視	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
膀胱尿管逆流	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
亀頭包皮炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (20.0)	7 (13.7)	11 (25.6)
咳嗽	2 (4.0)	3 (5.9)	3 (7.0)
鼻漏	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支反応性亢進	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺異形成症	1 (2.0)	1 (2.0)	4 (9.3)
カタル	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高炭酸ガス血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭痙攣	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺高血圧症	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

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 (%)
喘鳴	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
喉頭浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.0)	5 (9.8)	5 (11.6)
皮膚炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
おむつ皮膚炎	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (7.0)
湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
紅斑	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
汗疹	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
発疹	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
社会環境	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素療法依存	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)

Source：Table ia1-s1.2

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

Table 4-4 重篤な眼の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，継続安全性解析対象集団）

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：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

Table 4-5 重篤な眼以外の有害事象の発現率（H2301E1 試験，中間解析，継続安全性解析対象集団）

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	11 (22.0)	11 (21.6)	11 (25.6)
心臓障害	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
脳性麻痺	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
大動脈縮窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胃腸障害	0 (0.0)	2 (3.9)	3 (7.0)
腹部不快感	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	9 (18.0)	5 (9.8)	8 (18.6)
細気管支炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (7.0)
感染性クループ	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
胃腸炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足口病	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.7)
腎盂腎炎	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)

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 (%)
喉頭炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
RS ウイルス肺炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
RS ウイルス細気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
敗血症性ショック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
ウイルス性扁桃炎	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
気管内挿管合併症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
食欲減退	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
電解質失調	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
骨減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
神経系障害	1 (2.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
水頭症	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
運動発達遅滞	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
運動機能障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
脳室周囲白質軟化症	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
四肢不全麻痺	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (7.0)
喉頭痙攣	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.3)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
社会環境	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酸素療法依存	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source：Table ia1-s2.2

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

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本文書では，評価資料とした H2301 試験のラニビズマブが投与された被験者で発現した死亡及びその他の重篤な有害事象（レーザー群で，ラニビズマブ投与へ治療スイッチ後に発現した事象を含む）のうち，国内外のすべての死亡及び日本人に発現したその他の重篤な有害事象の叙述を治療群ごとに示す。なお，同一被験者で死亡に至った事象とその他の重篤な有害事象が発現した場合は，死亡の項に併せて叙述を示した。

5.1 死亡

5.1.1 ラニビズマブ 0.2 mg 群

被験者 H2301[redacted]– 死亡（気管支肺異形成症）；重篤な有害事象（気管支肺異形成症）

被験者背景：在胎 24 週（生年：2016），男性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象名：1. 死亡（主な死因：未熟児慢性肺疾患，その他の死因：気胸）；2. 重篤な有害事象（気管支肺異形成症）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 1 月 31 日に本試験に参加した。

眼以外の既往歴は動脈管開存症及び新生児呼吸窮迫症候群であった。眼以外の合併症に対する治療は，気管支肺異形成症の薬物療法として furosemide spironolactone，dexamethasone sodium phosphate，ambroxol hydrochloride，erythromycin stearate 及び procaterol hydrochloride，皮膚脆弱性の薬物治療として white soft paraffin，便秘の薬物療法として glycerol，Daikenchuto，Panthenol 及び dimeticon，新生児貧血の薬物療法として epoetin alfa，ferric 及び濃厚赤血球輸血，くる病の薬物療法として alfacalcidol，低ナトリウム血症の薬物療法として sodium phosphate dibasic dihydrate 及び sodium chloride，肺高血圧症の薬物療法として sildenafil citrate，及び循環虚脱の薬物療法として hydrocortisone sodium succinate が投与された。その他の眼以外の合併症として，ドライラング症候群，鼡径ヘルニア，先天性屈指症，腹部膨満及び大脳萎縮を，眼の合併症として角膜混濁（両眼性；2016 年 12 月 15 日～）を有していたが，これらの合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

2017 年 2 月 1 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。

Day 2（2017 年 2 月 2 日），急性心不全（高度，非重篤）を発現した。Day 5（2017 年 2 月 5 日），無気肺（中等度，非重篤）と診断された。Day 12（2017 年 2 月 12 日），肝腫大（中等度，非重篤）が認められた。翌日（2017 年 2 月 13 日），ウイルス感染（軽度，非重篤）を発現した。Day 14（2017 年 2 月 14 日），呼吸不全（高度，非重篤）を発現した。急性心不全に対して milrinone 及び dopamine hydrochloride，ウイルス感染に対して cefotaxime sodium 及び vancomycin

hydrochloride が投与された。呼吸不全に対する治療は報告されていない。ウイルス感染は Day 20（2017 年 2 月 20 日）に回復と判断された。

Day 20（2017 年 2 月 20 日），気管支肺異形成症の悪化（高度）と診断された。Day 28（2017 年 2 月 28 日），呼吸状態は悪化し，左気胸（高度，非重篤）が認められた。同日（2017 年 2 月 28 日），腹部膨満（高度，非重篤），腹水（高度，非重篤）及び菌血症（中等度，非重篤）と診断された。同日（2017 年 2 月 28 日），腹部膨満に対して腹水ドレナージが実施された。Day 35（2017 年 3 月 7 日），低蛋白血症（中等度，非重篤）が認められた。Day 36（2017 年 3 月 8 日），細菌性肺炎（中等度，非重篤）と診断された。Day 40（2017 年 3 月 12 日），医療機器関連感染（高度，非重篤）が報告された。Day 51（2017 年 3 月 23 日），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。腹水に対して血漿輸血が実施され，octreotide acetate が投与された。菌血症に対して cefotaxime sodium，低蛋白血症に対して albumin human，細菌性肺炎に対して piperacillin-tazobactam，医療機器関連感染に対して vancomycin hydrochloride 及び meropenem，気管支肺異形成症の悪化に対して tadalafil が投与された。本事象（気管支肺異形成症の悪化）により治験治療は中止された。

Day 52（2017 年 3 月 24 日），気管支肺異形成症の悪化により死亡した。死因は気胸と報告された。検死解剖は行われなかった。急性心不全，無気肺，肝腫大，呼吸不全，気胸，腹部膨満，腹水，菌血症，低蛋白血症，細菌性肺炎及び医療機器関連感染は死亡時点で未回復であった。

治験担当医師は，気管支肺異形成症と治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301-1680-001 – 死亡（誤嚥）；重篤な有害事象（誤嚥）

被験者背景：在胎 27 週（生年：2016），女性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象名：1. 死亡（主な死因：吐物誤嚥）；2. 重篤な有害事象（誤嚥）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2016 年 10 月 14 日に本試験に参加した。

既往歴及び合併症は報告されていない。

2016 年 10 月 18 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。Day 23（2016 年 11 月 9 日），嘔吐の後，誤嚥（高度）を発現した。本事象に対する治療は報告されていない。本事象（誤嚥）により治験治療は中止された。同日（2016 年 11 月 9 日），誤嚥により死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験担当医師は，誤嚥と治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301-1776-007 – 死亡（肺炎）；重篤な有害事象（肺炎，脳浮腫，紫斑，敗血症性ショック）

被験者背景：在胎 26 週（生年：2017），男性，白人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：急性気管支肺炎，その他の死因：敗血症性ショック）；2. 重篤な有害事象（肺炎，脳浮腫，紫斑，敗血症性ショック）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 5 月 3 日に本試験に参加した。眼以外の既往歴は紅斑，新生児仮死，低カルシウム血症，低血糖，低ナトリウム血症，胎児に影響する母体の状態（未知の細菌による母子感染），呼吸窮迫，黄疸，及び足変形であった。眼以外の合併症に対する治療は，貧血の治療として濃厚赤血球が輸血された。その他の眼以外の合併症として，皮膚血管腫を有していたが，本合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

2017 年 5 月 5 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。

Day 8（2017 年 5 月 12 日），1 回目の細菌性疾患キャリアー（軽度，非重篤）を発現した。colistin sulfate が投与された。1 回目の細菌性疾患キャリアーは Day 11（2017 年 5 月 15 日）に回復と判断された。翌日（2017 年 5 月 16 日），クレブシエラ感染（軽度，非重篤）と診断された。gentamicin 及び meropenem が投与された。クレブシエラ感染は Day 17（2017 年 5 月 21 日）に回復と判断された。

Day 56（2017 年 6 月 29 日），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が 2 回目投与された。

Day 58（2017 年 7 月 1 日），2 回目の細菌性疾患キャリアー（軽度，非重篤）を発現し，colistin sulfate が投与された。2 回目の細菌性疾患キャリアーは Day 63（2017 年 7 月 6 日）に回復と判断された。

Day 70（2017 年 7 月 13 日），薬効欠如のため，左目はレーザー光凝固療法（治験治療）にスイッチした。レーザー光凝固療法（治験治療）は事象（肺炎，脳浮腫，紫斑，及び敗血症性ショック）が発現する前の直近の治療となった。

Day 140（2017 年 9 月 21 日），スイッチしたレーザー光凝固療法（治験治療）で直近の治療をされてから 70 日後，肺炎，脳浮腫，紫斑，及び敗血症性ショック（すべて高度）と診断された。これらの事象に対する治療は報告されていない。本事象（肺炎，脳浮腫，紫斑，及び敗血症性ショック）により治験治療は中止された。同日（2017 年 9 月 21 日），死因とされる敗血症性ショックを伴う肺炎により死亡した。検死解剖が行われたかは不明である。

脳浮腫，紫斑，及び敗血症性ショックは死亡時点で未回復であった。

治験担当医師は，肺炎，脳浮腫，紫斑，及び敗血症性ショックと治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301-1776-008 – 死亡（腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫，心肺不全）；重篤な有害事象（回腸穿孔，回腸閉鎖，腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫，心肺不全）

被験者背景：在胎 24 週（生年：2017），女性，白人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：クレブシエラ性敗血症，その他の死因：腹膜炎，脳浮腫，心肺不全）；2. 重篤な有害事象（回腸穿孔，回腸閉鎖，腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫，心肺不全）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 5 月 29 日に本試験に参加した。

眼以外の既往歴は胎児に影響する母体の状態（母子感染），呼吸窮迫，新生児仮死，脳室内出血，黄疸，及び壊死性大腸炎（grade1-2）であった。眼以外の合併症に対する治療は，壊死性腸炎の薬物療法として fluconazole，heparin，ciprofloxacin が投与され，酸素吸入が実施された。その他の眼以外の合併症として，低ナトリウム血症，低血糖，及び貧血を有していたが，これらの合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

2017 年 5 月 29 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。

Day 2（2017 年 5 月 30 日），壊死性腸炎の悪化（中等度，非重篤）が認められた。paracetamol 及び phytomenadione 等が投与された。Day 4（2017 年 6 月 1 日），壊死性腸炎の事象が高度（非重篤）となった。piperacillin-tazobactam，dexamethasone，human albumin，furosemide，clarithromycin，normal human immunoglobulin，meropenem，hydrocortisone，vancomycin hydrochloride，metronidazole，及び dopamine が投与され，fluconazole，heparin，ciprofloxacin，及び oxygen therapy で継続治療された。

壊死性腸炎の出血を治療するため，濃厚赤血球及び血小板の輸血も実施された。

Day 12（2017 年 6 月 9 日），回腸穿孔，回腸閉鎖，及び腹膜炎（すべて高度）と診断され，これらの事象は腹部手術で治療された。回腸穿孔，回腸閉鎖による治験治療に対する処置は実施されなかった。回腸穿孔及び回腸閉鎖は同日（2017 年 6 月 9 日）に回復と判断された。Day 20（2017 年 6 月 17 日），血液培養でクレブシエラの存在を認め，クレブシエラ性敗血症（高度）と診断された。Day 23（2017 年 6 月 20 日），CT スキャンで脳浮腫（高度）を認めた。これらの事象（クレブシエラ性敗血症及び脳浮腫）により入院した。クレブシエラ性敗血症に対して colistin が投与された。Day 28（2017 年 6 月 25 日），心肺不全（高度）を発現した。本事象（腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫及び心肺不全）により治験治療は中止された。2017 年 6 月 25 日，腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫，及び心肺不全により死亡した。検死解剖は行われなかった。壊死性大腸炎は死亡時点で未回復であった。

治験担当医師は，回腸穿孔，回腸閉鎖，腹膜炎，クレブシエラ性敗血症，脳浮腫，及び心肺不全と治験治療との関連なしと判断した。

5.1.2 ラニビズマブ 0.1 mg 群

被験者 H2301-1551-001 – 死亡（呼吸不全）；重篤な有害事象（呼吸不全）

被験者背景：在胎 28 週（生年：2017），男性，白人

治療群：ラニビズマブ 0.1 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：呼吸不全，その他の死因：早産児）；2. 重篤な有害事象（呼吸不全）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 5 月 2 日に本試験に参加した。眼以外の既往歴は新生児敗血症及び先天性肺炎であった。

2017 年 5 月 2 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.1 mg が初回投与された。2017 年 5 月 3 日（Day 2），哺乳瓶でミルクを与えられた直後に死亡が認められた。死因は呼吸不全（高度）と報告された。本事象（呼吸不全）に対する治療は報告されていない。本事象（呼吸不全）により治験治療は中止された。早産であったのも死因と報告された。検死解剖は行われなかった。

治験担当医師は，呼吸不全と治験治療との関連ありと判断した。治験担当医師は，検死解剖が行われなかったため，死因は特定できないと報告した。

被験者 H2301-1678-004 – 死亡（心原性ショック，壊死性大腸炎）；重篤な有害事象（心原性ショック，壊死性大腸炎）

被験者背景：在胎 30 週（生年：2016），女性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.1 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：壊死性腸炎，その他の死因：心原性ショック）；2. 重篤な有害事象（心原性ショック，壊死性大腸炎）

本被験者は両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2016 年 5 月 26 日に本試験に参加した。既往歴及び合併症は報告されていない。

2017 年 5 月 27 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.1 mg が初回投与された。

翌日（2016 年 5 月 28 日），右眼の結膜出血（軽度，非重篤）を発現した。本事象に対する治療は報告されていない。結膜出血は Day 8（2016 年 6 月 3 日）に回復と判断された。

Day 36（2016 年 6 月 1 日），腹部膨満及びガスの問題を発現し，心原性ショック（高度）及び壊死性大腸炎（高度）と診断されて入院した。検便で粘液，潜血，便中還元糖，及び脂肪滴が認められた。拳を握った状態で高度の呼吸窮迫を発現した。

Day 38（2016 年 7 月 3 日），心拍数は 60/分～80/分，酸素飽和度は 80%で脈拍微弱が認められた。X 線で壁内ガスのガス状ループが認められた。腹部に強い圧痛を伴う膨脹を認め，呼吸窮迫は高度の壊死性大腸炎の後遺症とみられた。Day 38（2016 年 7 月 3 日），挿管及び換気を実施した。同日，心原性ショックに対して epinephrine，dobutamine，ondansetron hydrochloride，dopamine，sodium chloride，及び sodium bicarbonate，壊死性大腸炎対して dextrose and sodium chloride injection，cefoperazone-sulbactam，ranitidine hydrochloride，meropenem，colistin，

metronidazole，及び ondansetron hydrochloride が投与された。本事象（心原性ショック及び壊死性大腸炎）により治験治療は中止された。Day 38（2017 年 7 月 3 日），心原性ショック及び壊死性大腸炎により死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験担当医師は，心原性ショック及び壊死性大腸炎と治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301-1678-007 – 死亡（心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，敗血症性ショック）；重篤な有害事象（心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，敗血症性ショック）

被験者背景：在胎 28 週（生年：2016），女性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.1 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：心肺不全，その他の死因：敗血症，壊死性大腸炎，敗血症性ショック）；2. 重篤な有害事象（心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，敗血症性ショック）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2016 年 8 月 1 日に本試験に参加した。眼以外の既往歴は無呼吸及び敗血症であった。

2016 年 8 月 1 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.1 mg が初回投与された。2016 年 8 月 9 日（Day 9），栄養補給不耐性によるものと疑われる腹部膨満が認められた。pneumococcal conjugate vaccine を勧められた。腹部超音波で腹腔の内部エコーを伴う微細な遊離液体，腸ループにガスを認めた。また，C 反応性蛋白は 2.40 mg/dL（RR: 0～1.2 mg/dL）であった。同日（2016 年 8 月 9 日），心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，及び敗血症性ショック（すべて高度）と診断された。壊死性大腸炎により入院した。心肺不全及び敗血症性ショックに対して norepinephrine，敗血症及び壊死性大腸炎に対して normal human immunoglobulin，ceftazidime，piperacillin-tazobactam (Piptaz)，levofloxacin，aminoven，colistin，及び clindamycin，心肺不全及び敗血症性ショックに対して dobutamine，electrolytes-minerals，dopamine，及び hydrocortisone，壊死性大腸炎及び敗血症に対して isolyte P dextrose が投与された。本事象（心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，及び敗血症性ショック）により治験治療は中止された。Day 10（2016 年 8 月 10 日），心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，及び敗血症性ショックにより死亡した。検死解剖は行われなかった。

治験担当医師は，心肺不全，敗血症，壊死性大腸炎，及び敗血症性ショックと治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301-1727-001 – 死亡（心停止，腎不全，不整脈，心不全）；重篤な有害事象（心停止，腎不全，不整脈，心不全）

被験者背景：在胎 30 週（生年：2016），女性，ヒスパニック人

治療群：ラニビズマブ 0.1 mg 群

事象：1. 死亡（主な死因：腎不全，その他の死因：心停止，不整脈，心不全，高カリウム血症）；2. 重篤な有害事象（心停止，腎不全，不整脈，心不全）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 2 月 13 日に本試験に参加した。

眼以外の既往歴は呼吸窮迫，敗血症，高血糖，黄疸，凝血異常，心拡大，ショック，心房中隔欠損症，外傷を伴う分娩，急性腎障害，脳室内出血，貧血，動脈管早期閉鎖，動脈管開存修復，乳児無呼吸，胃食道逆流性疾患，気管支肺異形成症，肺炎，胸腔チューブ挿入，及び気胸であった。眼以外の合併症に対する治療は，動脈管開存症の薬物療法として furosemide 及び spironolactone，胃排出不全の薬物療法として metoclopramide，及び胸水の薬物療法として octreotide が投与された。

2017 年 2 月 15 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.1 mg が初回投与された。

2017 年 2 月 22 日（Day 8），急激な血清クレアチニン値上昇及び腎機能低下を伴う腎不全が認められた。翌日（2017 年 2 月 23 日），クレアチニン値は 2.35 mg/dL（RR：0.6～1.1 mg/dL）であった。2017 年 2 月 24 日（Day 10），クレアチニン値上昇は急性腎不全，不整脈に続く心不全は，心停止（すべて高度）に進行した。高カリウム血症に対して furosemide，calcium gluconate，及び insulin，心停止に対して norepinephrine 及び dobutamine が投与された。本事象（心停止，不整脈，心不全）により治験治療は中止された。

Day 10（2017 年 2 月 24 日），不整脈，心不全，及び心停止をもたらした腎不全により死亡した。高カリウム血症も死因の一つと報告された。検死解剖は行われなかった。

治験担当医師は，心停止，腎不全，不整脈，及び心不全と治験治療との関連なしと判断した。

5.1.3 レーザー群

レーザー群の被験者で，ラニビズマブ 0.2 mg へ治療スイッチ後に死亡した被験者はいなかった。

5.2 重篤な有害事象

ラニビズマブ 0.2 mg 群の日本人被験者で，重篤な有害事象を発現した被験者は 2 名であった。以下に 2 名の詳細を示す。

5.2.1 ラニビズマブ 0.2 mg 群

被験者 H2301[redacted]- 重篤な有害事象（小脳出血）

被験者背景：在胎 23 週（生年：2016），女性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象：重篤な有害事象（小脳出血）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 1 月 17 日に本試験に参加した。眼以外の既往歴は呼吸窮迫，脳室内出血，及び血液培養陰性（報告事象名は遅発型敗血症）であった。

眼以外の合併症に対する治療は，胎便栓症候群の薬物療法として glycerol 及び各種栄養，新生児貧血の薬物療法として ferric pyrophosphate 及び Epoetin alfa，気管支肺異形成症の薬物療法として furosemide 及び spironolactone，乳児無呼吸の薬物療法として caffeine citrate，骨減少症の薬物療法として Alfacalcidol，循環虚脱の薬物療法として hydrocortisone sodium succinate，低カリウム血症の薬物療法として potassium chloride，低出生体重児の薬物療法として bifidobacterium，及び Panvitan，及び低ナトリウム血症の薬物療法として sodium chloride が投与された。

2017 年 1 月 17 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。

Day 4（2017 年 1 月 20 日），薬効欠如のため，両眼はレーザー光凝固療法（治験治療）にスイッチした。レーザー光凝固療法（治験治療）は事象（小脳出血）が発現する前の，直近にスイッチした治療であった。

Day 65（2017 年 3 月 22 日），脳 MRI で脳室周囲白質軟化症における所見は認められなかったが，右小脳の陳旧性出血及び右小脳半球形成不全が認められた。出血は小脳の成長を遅らせ，形成不全に至ることが報告されている。Day 66（2017 年 3 月 23 日），レーザー光凝固療法（治験治療）にスイッチしてから 62 日後に，小脳出血（中等度）が報告された。Day 67（2017 年 3 月 24 日），MRI の結果により，右小脳の出血及び右小脳半球形成不全が確定された。本事象に対する治療は報告されていない。最終検査時に，小脳出血は未回復であった。

2017 年 7 月 4 日に治験を完了した。

治験担当医師は，小脳出血と治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301[redacted]- 重篤な有害事象（気管支肺異形成症）

被験者背景：在胎 25 週（生年：2017），男性，アジア人

治療群：ラニビズマブ 0.2 mg 群

事象：重篤な有害事象（気管支肺異形成症）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 5 月 9 日に本試験に参加した。

眼以外の合併症に対する治療は，気管支肺異形成症の薬物療法として salbutamol sulfate，fluticasone propionate，aminophylline dihydrate，bromhexine hydrochloride，epinephrine，budesonide，

及び theophylline，肺高血圧症の薬物療法として sildenafil citrate 及び milrinone，くる病の薬物療法として，fosfocol fides 及び alfacalcidol，甲状腺機能低下症の薬物療法として levothyroxine sodium 及び dexamethasone sodium phosphate，及び鉄欠乏性貧血の薬物療法として，ferric pyrophosphate 及び epoetin alfa が投与された。その他の眼球以外の合併症として，胃軸捻転を有していたが，本合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

2017 年 5 月 11 日（Day 1），両眼にラニビズマブ 0.2 mg が初回投与された。

Day 61（2017 年 7 月 10 日），気管支肺異形成症による嚢胞性肺疾患が認められ，左肺の過膨脹が顕著であった。Day 72（2017 年 7 月 21 日），胸部 X 線で巨大気腫性嚢胞による縦隔偏位が認められた。胸部 CT スキャンで心臓の右方向の圧迫が認められた。

Day 77（2017 年 7 月 26 日），肺血流シンチグラフィで，換気は可能だが，左葉に血流がないことが認められた。左肺が呼吸に関与していないことが検出された。Day 79（2017 年 7 月 28 日），気管支肺異形成症の悪化（高度）と診断された。同日（2017 年 7 月 28 日），肺部分切除術が実施され，挿管された。また，手術のために輸血，mannitol，adenine，及び phosphate の投与を受けた。Day 84（2017 年 8 月 2 日），抜管が実施され，胸腔ドレーンは抜去された。Day 86（2017 年 8 月 4 日），滲出液の増加により左胸腔ドレーンは再び留置された。Day 91（2017 年 8 月 9 日），左胸腔ドレーンは抜去された。aminophylline dihydrate，theophylline，及び budesonide が投与された。治験治療に対する処置は実施されなかった。気管支肺異形成症は，Day 91（2017 年 8 月 9 日）に回復と判断された。

2017 年 10 月 27 日に治験を完了した。

治験担当医師は，気管支肺異形成症と治験治療との関連なしと判断した。

5.2.2 ラニビズマブ 0.1 mg 群

ラニビズマブ 0.1 mg 群の日本人被験者で，重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

5.2.3 レーザー群

Laser 群の日本人被験者で，ラニビズマブ 0.2 mg へ治療スイッチ後に重篤な有害事象を発現した被験者は 2 名であった。以下に 2 名の詳細を示す。

被験者 H2301[redacted]- 重篤な有害事象（未熟児網膜症）

被験者背景：在胎 23 週（生年：2016），男性，アジア人

治療群：レーザー群

事象：重篤な有害事象（未熟児網膜症）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2017 年 4 月 4 日に本試験に参加した。

眼以外の既往歴は動脈管開存症，新生児呼吸窮迫症候群，消化管穿孔，腸重積症，結腸瘻造設，及び肺炎であった。眼以外の合併症に対する治療は，便秘の薬物療法として glycerol 及び Bifidobacterium，新生児貧血の薬物療法として ferric pyrophosphate，及びくる病の薬物療法として fosfocol fides 及び alfacalcidol が投与された。その他の眼以外の合併症として，新生児黄疸及び気管支肺異形成症を有していたが，これらの合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

スクリーニング時（2017 年 4 月 4 日）の ROP の重症度は，左眼が Zone I，Stage 3 及び右眼が Zone I，Stage 3+であった。

2017 年 4 月 4 日（Day 1），両眼にレーザー光凝固療法（治験治療）が初回実施された。

Day 43（2017 年 5 月 16 日），左眼の薬効欠如のため，ラニビズマブ 0.2 mg にスイッチした。同日（2017 年 5 月 16 日），ROP の重症度は，左眼が Zone II，Stage 3 及び右眼が Stage No ROP であった。Day 43（2017 年 5 月 16 日），左眼が結膜出血（軽度，非重篤）と診断された。本事象に対する治療は報告されていない。結膜出血は Day 57（2017 年 5 月 30 日）に回復と判断された。

Day 140（2017 年 8 月 21 日），両眼未熟児網膜症（中等度，報告された事象は未熟児網膜症の悪化）と診断されて入院した。治験治療に対する処置は実施されなかった。

Day 141（2017 年 8 月 22 日），疾患進行のため，左眼にラニビズマブ 0.2 mg が 3 回目投与され，薬効欠如のため，右眼にラニビズマブ 0.2 mg が 2 回目投与された。

治験治療後，両眼性の症状が緩和された。未熟児網膜症は Day 165（2017 年 9 月 15 日）に回復と判断された。

2017 年 9 月 15 日に治験を完了した。

治験担当医師は，未熟児網膜症と治験治療との関連なしと判断した。

被験者 H2301[redacted]– 重篤な有害事象（RS ウイルス肺炎，未熟児網膜症）

被験者背景：被験者背景：在胎 23 週（生年：2016），男性，アジア人

治療群：レーザー群

事象：重篤な有害事象（RS ウイルス肺炎，未熟児網膜症）

本被験者は，両眼性の未熟児網膜症（ROP）の患者で，2016 年 5 月 19 日に本試験に参加した。

眼以外の既往歴は動脈管開存症，呼吸窮迫，胎便栓症候群，気胸，高血糖，ブドウ球菌性菌血症，及び肺炎であった。眼以外の合併症に対する治療は，腸管穿孔の治療として腸瘻閉鎖を実施，気管支肺異形成症の薬物療法として hydrocortisone，及び胃食道逆流性疾患の薬物療法として mosapride citrate が投与された。その他の眼以外の合併症として，乳アレルギーを有していたが，本合併症に対する薬物治療は実施されていなかった。

ベースライン（2016 年 5 月 20 日）の ROP の重症度は，両眼が zone I/AP-ROP であった。

2016 年 5 月 20 日（Day 1），両眼にレーザー光凝固療法（治験治療）が初回実施された。

Day 15（2016 年 6 月 3 日），薬効欠如のため，ラニビズマブ 0.2 mg にスイッチした。

Day 49（2016 年 7 月 7 日），疾患進行のため，両眼にラニビズマブ 0.2 mg が追加投与された。ラニビズマブ 0.2 mg は事象（RS ウイルス肺炎及び未熟児網膜症）が発現する前の直近の治療であった。

Day 117（2016 年 9 月 13 日），ラニビズマブにスイッチしてから 69 日後に，RS ウイルス肺炎（高度）と診断されて入院した。呼吸不全の状態であると報告されたため，挿管され，人工呼吸器を装着された。Day 124（2016 年 9 月 20 日），状態が改善したため，抜管された。

RS ウイルス肺炎に対して palivizumab が投与された。ambroxol hydrochloride，prednisolone，carbocisteine，epinephrine，pranlukast，sulbacillin (Unacid)，及び methylprednisolone sodium succinate が投与された。治験治療に対する処置は実施されなかった。RS ウイルス肺炎は Day 128（2016 年 9 月 24 日）に回復と判断された。

Day 138（2016 年 10 月 4 日），ROP の重症度は，両眼が Zone II，Stage 2 となった。同日（2016 年 10 月 4 日），眼は増殖性膜を形成していることが判明し，両眼で未熟児網膜症の悪化傾向（高度，非重篤）を示した。同日，眼底検査では耳側に増殖性膜を認めたため，その後ラニビズマブは投与されなかった。Day 140（2016 年 10 月 6 日），ラニビズマブにスイッチしてから 92 日後に，未熟児網膜症が Zone II，Stage 3（両眼）と高度になり入院した。同日（2016 年 10 月 6 日），両眼レーザー光凝固療法が実施された。左眼は硝子体手術が必要であった。levofloxacin eye drops，betamethasone sodium phosphate solution 及び atropine eye drops が投与された。翌日（2016 年 10 月 7 日），SpO2 レベルが 93～97%を維持しており，摂食することができた。Day 148（2016 年 10 月 14 日），両眼にレンズ温存硝子体切除術が実施された。同日，バイタルサインに変動はみられなかった。本事象（未熟児網膜症）により治験治療は中止された。Day 166（2016 年 11 月 1 日），右眼は No ROP のステージと報告され，未熟児網膜症から回復した。

左眼は最終検査時点で未熟児網膜症から回復せず，Zone II，Stage 4 と報告された。

2016 年 11 月 1 日に治験を完了した。

治験担当医師は，RS ウイルス肺炎及び未熟児網膜症と治験治療との関連なしと判断した。