

再審査報告書

令和2年10月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	①ルセンチイス硝子体内注射液 10 mg/mL ②ルセンチイス硝子体内注射用キット 10 mg/mL
有効成分名	ラニビズマブ（遺伝子組換え）
申請者名	ノバルティス ファーマ株式会社
承認の 効能・効果	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症（①②） 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫（①②） 3. 病的近視における脈絡膜新生血管（①②） 4. 糖尿病黄斑浮腫（①②） 5. 未熟児網膜症（①）
承認の 用法・用量	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症（①②） ラニビズマブ（遺伝子組換え）として0.5 mg（0.05 mL）を1カ月毎に連続3カ月（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1カ月以上の間隔をあけること。 2. ～4. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫（①②） ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1カ月以上あけること。 5. 未熟児網膜症（①） ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2 mg（0.02 mL）を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1カ月以上の間隔をあけること。
承認年月日	1. 平成21年1月21日（①） 2. 平成25年8月20日（①の効能追加） 3. 平成25年8月20日（①の効能追加） 4.-1 平成26年2月21日（①の効能追加） 4.-2 平成26年3月20日（①の販売名変更 ^{*1} 及び②の剤型追加） 5. 令和元年11月22日（①の効能追加）
再審査期間	1. 10年（①平成21年1月21日～平成31年1月20日） 2. 5年10カ月（①平成25年8月20日～令和元年6月19日） 3. 5年10カ月（①平成25年8月20日～令和元年6月19日） 4.-1 2.及び3.の残余期間（①平成26年2月21日～令和元年6月19日） 4.-2 1.の残余期間（②平成26年3月20日～平成31年1月20日） 2.及び3.並びに4.-1の残余期間（②平成26年3月20日～令和元年6月19日） 5. 10年（①令和元年11月22日～令和11年11月21日）
承認条件 ^{*2}	医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。
備考	^{*1} 承認当初の販売名「ルセンチイス 2.3 mg/0.23 mL」を「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に係る通知（平成12年9月19日医薬発第935号）に基づき、「ルセンチイス硝子体内注射液 10 mg/mL」に改めた（平成26年3月20日）。 ^{*2} 医薬品リスク管理計画に関する承認条件は、令和元年11月22日「未熟児網膜症」の効能追加承認時に付与された。また、平成21年1月21日の承認時に付与された承認条件「国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」は、特定使用成績調査（長期使用）の中間結果を厚生労働省に提出し、その結果承認条件を満たすものと判断された（平成25年3月11日付けの事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 及びルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表1～表4に示す特定使用成績調査及び表5に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表1 特定使用成績調査Ⅰの概要〔長期使用の調査 (A1401)〕

長期使用に関する調査	
目的	日常診療の使用実態下での中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者に対する本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者
実施期間	平成21年3月～平成30年9月
目標症例数	全症例
観察期間	本剤投与開始日から2年間
実施施設数	1,086施設
収集症例数	4,826例 ^{※3} (症例番号3500までの症例数: 3,456例)
安全性解析対象症例数	4,757例 (症例番号3500までの症例数: 3,431例)
有効性解析対象症例数	4,263例 (症例番号3500までの症例数: 3,330例)
備考	^{※3} 本調査では症例番号3500までの登録症例は本剤使用症例すべての調査票を回収対象としたのに対し、症例番号3501以降の登録症例は、有害事象発現症例等の理由で調査票の回収が必要な症例に限り調査票を回収した。承認条件である全例調査として実施したのは症例番号3500までである。

表2 特定使用成績調査Ⅱの概要〔ETDRS^{※4}視力の調査 (A1402)〕

ETDRS 視力の調査	
目的	日常診療の使用実態下での中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者に対し、ETDRS視力検査表に基づく最高矯正視力スコアについて、臨床試験結果 (A1201試験) との比較検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	特定使用成績調査Ⅰ〔長期使用の調査 (A1401)〕に登録された症例
実施期間	平成21年3月～平成30年9月
目標症例数	50例
観察期間	本剤の投与開始日から2年間 (ただし安全性に関する検討はしていない。)
実施施設数	16施設
収集症例数	59例
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	54例
備考	^{※4} Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

表3 特定使用成績調査Ⅲの概要〔病型分類等の調査 (AJP01)〕

病型分類等に関する調査	
目的	導入期の連続3か月間硝子体内投与の遵守率の実情の確認、再投与実施基準の実態の確認及び日常診療下における広義の加齢黄斑変性症に対する有効性の患者背景別の検討
調査方法	中央登録方式 ^{※5}
対象患者	特定使用成績調査Ⅰ〔長期使用の調査 (A1401)〕に登録された症例

実施期間	平成 21 年 3 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	500 例
観察期間	本剤の投与開始日から 1 年間
実施施設数	19 施設
収集症例数	557 例
安全性解析対象症例数	544 例
有効性解析対象症例数	540 例
備考	*5 対照群を設定しない多施設共同の観察研究である

表 4 特定使用成績調査Ⅳの概要〔LUMINOUS (A2406)〕

個々の患者の治療及びその転帰を通してラニビズマブの有効性及び安全性を観察する調査 (LUMINOUS)	
目的	各国の添付文書で承認されているすべての適応症について、日常診療の使用実態下におけるラニビズマブの長期の安全性及び有効性の検証、その他の使用実態下でのラニビズマブの治療パターン及びラニビズマブ投与患者の視力機能に関するQOL ^{*6} の評価検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が投与された中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者〔日本における患者登録は滲出型加齢黄斑変性症 (wAMD) のみとした〕
実施期間 ^{*7}	平成 25 年 5 月～平成 28 年 3 月
目標症例数	30,000 例 (全世界)
観察期間	少なくとも 1 年間
実施施設数 ^{*7}	98 施設
収集症例数 ^{*7}	2,095 例
安全性解析対象症例数 ^{*7}	2,073 例
有効性解析対象症例数 ^{*7}	2,070 例
備考	*6 QOL: Quality of Life 生活の質 *7 日本の状況のみ記載 (全世界では約 600 施設、安全性解析対象症例 30,138 例、このうち wAMD 患者は 22,717 例 (75.4%) であった。)

表 5 製造販売後臨床試験の概要〔EVEREST II 国際共同試験 (A2412 試験)〕

症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症を有する患者に対するラニビズマブとベルテポルフィン光線力学療法との併用療法による視力をラニビズマブ単独療法と比較するランダム化、二重盲検、多施設共同国際試験、24 カ月間、第Ⅳ相試験 (RFB002A2412 試験、通称: EVEREST II 試験)	
目的	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症 (PCV) に対するラニビズマブとベルテポルフィン光線力学療法 (vPDT) の併用治療の有効性と安全性をラニビズマブ単独治療と比較すること
試験デザイン	ランダム化二重盲検多施設共同比較対照試験
対象患者	症候性黄斑部ポリープ状脈絡膜血管症を有する患者
実施期間	平成 25 年 8 月～平成 29 年 3 月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	ラニビズマブとvPDTの併用群、ラニビズマブ単独群: ラニビズマブは0.5 mgを月1回、3カ月間硝子体内に注射し、その後は再投与基準 (最高矯正視力スコアの低下または光断層計撮影で疾患活動性が認められた場合) に基づき28日以上の間隔をあけて、必要と判断された場合に投与された。 vPDTは、1日目にベルテポルフィン6 mg/m ² を静脈内投与後、15分後に眼底病変部にレーザー照射した。それ以降は再施行基準「インドシアニングリーン蛍光眼底造影/フルオレセイン蛍光眼底造影で活動性ポリープ及び漏出の存在が確認された場合」に基づき必要と判断された場合に、3カ月以上の間隔をあけて実施した。
観察期間	スクリーニング期: 2 週間 治療期 1: 12 カ月間 治療期 2: 12 カ月間
予定症例数	320 例 (全体集団)
評価項目	安全性の主な評価項目: ・ 眼及び眼以外の有害事象 ・ ラニビズマブの投与回数 有効性の主要評価項目: ・ 試験開始 12 カ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの変化量

	・ 試験開始 12 カ月後におけるポリープ状病変の完全退縮
投与症例数	日本人：84 例 (ラニビズマブと vPDT 併用群 46 例、ラニビズマブ単独群 38 例)
安全性解析対象症例数	日本人：84 例 (ラニビズマブと vPDT 併用群 46 例、ラニビズマブ単独群 38 例)
有効性解析対象症例数	日本人：84 例 (ラニビズマブと vPDT 併用群 46 例、ラニビズマブ単独群 38 例)
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画が策定される前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査 I [長期使用の調査 (A1401)]

本調査における全症例の主な副作用発現状況¹⁾ は表 6 のとおりであった。承認時までの国内臨床試験 (A1201 試験) の副作用発現割合 23.9% (21/88 例) と比較して、本調査の結果は高くはなく、発現事象の種類は同様であった。承認時までの国内臨床試験 (A1201 試験) では認められなかった副作用で 3 例以上集積された副作用は、硝子体出血 13 例、網膜色素上皮裂孔 11 例、脳梗塞 5 例、結膜出血及び白内障が 4 例、虹彩炎、高眼圧症、黄斑円孔、及び無力症が各 3 例であった。これらのうち、現行の使用上の注意に記載がない事象は黄斑円孔及び無力症の 2 種類であり、いずれも 1 例が重篤、2 例が非重篤であった。

また、死亡 1 例については、死亡原因や状況は不明であり、担当医師は詳細が不明であることから、本剤使用との因果関係は関連不明と判断した。眼障害、脳梗塞及び心筋梗塞については、使用上の注意に記載し注意喚起している。

以上より、発現件数が少なく、発現状況にも傾向に大きな違いは認められていないことから、現時点で新たな対応を構ずる必要はないと考えた。

表 6 使用成績調査における副作用発現状況^{*8}

項目	総計	重篤	非重篤
調査症例数	3,431		
副作用発現症例数	98	44	54
副作用発現件数	126	55	71
副作用発現割合 (%)	2.9	1.3	1.0
副作用名	総計 発現件数 (%)	重篤 発現件数 (%)	非重篤 発現件数 (%)
感染症および寄生虫症	4 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)
眼内炎	1	1	0
サイトメガウイルス性脈絡網膜炎	1	1	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 (0.0)	1 (0.0)	0
食道癌	1	1	0
免疫系障害	2 (0.1)	2 (0.1)	0
アフィクション様反応	1	1	0
過敏症	1	1	0

¹⁾ 重篤な副作用の発現があった事象をまとめた

項目	総計	重篤	非重篤
神経系障害	7 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.0)
脳梗塞	5	4	1
顔面麻痺	1	1	0
出血性卒中	1	1	0
眼障害	61 (1.8)	28 (0.8)	33 (1.0)
白内障	4	3	1
緑内障	1	1	0
網膜剥離	1	1	0
網膜出血	11	8	3
視力低下	11	6	5
硝子体出血	13	10	3
黄斑円孔	3	1	2
水晶体障害	1	1	0
網膜色素上皮裂孔	11	8	3
心臓障害	3 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)
急性心不全	1	1	0
心筋梗塞	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.2)
無力症	3	1	2
死亡	1	1	0
臨床検査	14 (0.4)	1 (0.0)	13 (0.7)
眼圧上昇	14	1	13

※※ SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J Version 21.0

4.2 特定使用成績調査Ⅱ [ETDRS 試験 (A1402)]

本調査の対象患者は、すべて特定使用成績調査Ⅰ [長期使用の調査 (A1401)] の対象患者であり、安全性については評価していない。

4.3 特定使用成績調査Ⅲ [病型分類別等の調査 (AJP01)]

本調査の対象患者は、すべて特定使用成績調査Ⅰ [長期使用の調査 (A1401)] の対象患者であり、本調査の副作用情報は、特定使用成績調査Ⅰ [長期使用の調査 (A1401)] からの引用である。

病型分類別の症例の構成割合は、PCV²⁾ あり : 37.13% (202 例)、RAP³⁾ あり : 5.15% (28 例)、典型 AMD⁴⁾ 55.70% (303 例)、典型 AMD 以外 41.91% (228 例) であった。

副作用の発現状況は、9 例に副作用を認め、副作用発現割合は 1.7% (9/544 例) であった。病型分類別の副作用発現状況は、典型 AMD : 7 例、典型 AMD 以外 : 1 例、RAP : 1 例であり、8 例に眼の副作用を認め、副作用発現割合は 1.5% (8/544 例) であった。副作用は、網膜色素上皮裂孔が 0.9%、網膜出血が 0.4%、結膜炎、視力低下、有害事象及び眼圧上昇が各 0.2% であった。

病型分類別の副作用発現割合に大きな違いはなく、安全性について新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は認められなかった。

4.4 特定使用成績調査Ⅳ [LUMINOUS (A2406)]

本調査の副作用発現割合は 1.2% (24/2,073 例) であった。

PT 別では、眼の副作用は、結膜出血 3 例、緑内障及び硝子体出血が各 2 例、虹彩炎、点状角膜炎、網膜剥離、網膜出血、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、眼内炎、視野欠損、及び眼圧上昇が各 1 例であった。眼以外の副作用は、脳梗塞 3 例、悪液質、脳血管発作、頭痛、記憶障害、心筋梗塞及びびくも膜下出血が各 1 例であった。

²⁾ PCV: Polypoidal Choroidal Vasculopathy ポリーブ状脈絡膜血管症

³⁾ RAP: Retinal Angiomatous Proliferation 網膜内血管腫状増殖

⁴⁾ AMD: Age-related Macular Degeneration 加齢黄斑変性症

本調査では、本剤あるいは投与手技の関連性を含めて副作用として取り扱ったが、副作用発現割合は A1401 調査より低かった。多く認められた副作用は A1401 調査と同様に眼障害が最も多く、次いで神経系障害であった。

4.5 製造販売後臨床試験 [EVEREST II 国際共同試験 (A2412 試験)]

治療対象眼で発現した眼の有害事象の発現割合は、本剤と vPDT 併用群 23.9% (11/46 例)、本剤単独群 15.8% (6/38 例)、であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、眼精疲労 [本剤と vPDT 併用群 4.3% (2/46 例)、本剤単独群 0% (0/38 例)]、白内障 [本剤と vPDT 併用群 0% (0/46 例)、本剤単独群 5.3% (2/38 例)] であった。重篤な有害事象はなかった。

眼以外の有害事象の発現割合は、本剤と vPDT 併用群 54.3% (25/46 例)、本剤単独群 52.6% (20/38 例)、であった。最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎 [本剤と vPDT 併用群 15.2% (7/46 例)、本剤単独群 15.8% (6/38 例)] であり、その他の事象はほとんど 1~2 例であった。眼以外の有害事象の発現割合は、本剤と vPDT 併用群 13.0% (6/46 例)、本剤単独群 5.3% (2/38 例) であった。死亡例はいずれの群でもなかった。

4.6 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用症例報告は、941 例 1,358 件（未知⁵⁾・重篤 304 例 388 件、既知⁶⁾・重篤 725 例 970 件）であった。感染症症例報告はなかった。

主な副作用は、視力低下 211 例 220 件、脳梗塞（脳梗塞、脳幹梗塞、小脳梗塞、ラクナ梗塞、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞を含む）138 例 140 件、眼圧上昇（眼圧上昇、高眼圧症を含む）67 例 109 件であった。死亡及び失明等の重大な転帰に至った症例はなかった。これら主な副作用は、いずれも添付文書に記載し、注意喚起しており、予測される範囲を超える症例の報告がないことから、追加の安全対策は不要と考えた。

再審査期間中における副作用報告のうち、未知の主な副作用⁷⁾は表 7 のとおりであった。心筋梗塞の 21 件については、本剤との関連性の合理的な可能性を認める症例の集積はなかった。また、死亡の 20 件については、いずれの症例も死因が特定されておらず十分な評価が困難であった。未知の副作用について検討した結果、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと判断しており、今後も類似の報告に留意し、慎重に対処していくこととする。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用 (PT 別)

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	507	766	304	390	245	376
感染症および寄生虫症	18	20	16	17	2	3
肺炎	6	6	6	6	0	0
眼障害	160	189	106	123	61	66
網脈絡膜萎縮	5	7	5	7	0	0
緑内障	11	11	10	10	1	1
網膜動脈閉塞	8	8	8	8	0	0
網膜滲出物	12	12	5	5	7	7

⁵⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁶⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁷⁾ 重篤な副作用が 5 件以上発現した事象をまとめた。

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
硝子体混濁	11	12	7	8	4	4
黄斑円孔	17	17	17	17	0	0
黄斑線維症	9	9	6	6	3	3
心臓障害	54	63	50	59	4	4
狭心症	5	5	5	5	0	0
心不全	6	6	6	6	0	0
心筋梗塞	21	21	21	21	0	0
血管障害	27	29	18	20	9	9
高血圧	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	102	117	42	43	60	74
死亡	20	20	20	20	0	0
疾患再発	7	7	5	5	2	2
臨床検査	59	111	14	17	47	94
血圧上昇	17	17	7	7	10	10
傷害・中毒および処置合併症	26	26	15	15	11	11
転倒	12	12	5	5	7	7

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I [長期使用の調査 (A1401)]

有効性の評価は、担当医師により最高矯正視力⁸⁾の維持状況が評価された。

各評価時期における対象眼は、有効性解析対象症例の「1カ月を30日として算出し、評価時点±30日時点での視力が測定されている眼」及び「本剤投与開始時の視力の値が得られている眼」の両方の条件を満たした「第一治療眼」とした。

症例番号 3500 までの有効眼割合対象眼 3,345 眼における、投与開始 3 カ月後、投与開始 12 カ月後、投与開始 24 カ月後の最高矯正視力（測定した少数視力の logMAR 換算値）をその変化量に基づき「改善」、「維持」、「悪化」に分類し、「改善」及び「維持」の合計を「有効」として有効眼割合を算出した⁹⁾。

本調査の有効眼割合は表 8 のとおりであった。承認時の 3 つの国内外臨床試験（FVF2598g、FVF2587g、FVF3192g）における投与開始 3 カ月後の有効眼割合¹⁰⁾は、それぞれ 97.9% (228/233 例)、98.5% (132/134 例)、96.7% (59/61 例) であり、承認時までの国内外臨床試験と本調査における投与開始 3 カ月後の有効割合は同程度であることが確認できた。

本調査における投与 3 カ月後以降、投与 24 カ月後までの有効眼割合の推移は、投与開始 3 カ月後はわずかに低下する傾向が認められた。承認時までの国内外臨床試験における投与開始 12 カ月後の ETDRS 最高矯正視力スコアの減少がベースラインから 15 文字未満であった被験者の割合は、FVF2598g 試験、FVF2587g 試験及び FVF3192g 試験でそれぞれ 94.7% (213/225 例)、97.7% (127/130

⁸⁾ 有効性指標として少数視力を調査項目として設定し、少数視力検査表（正式名称は万国式視力表）を用いて測定された小数表示（いわゆる少数視力）を調査項目としてデータ収集した。得られた少数視力は、以下の換算式で logMAR（絶対値）により最高矯正視力として換算し、有効性を判定した。
換算式：logMAR 換算値 = $\log_{10} (1/\text{少数視力}) = -\log_{10} (\text{少数視力})$

⁹⁾ logMAR 表示の視力で +0.3 の変化は視力が半分になることを、-0.3 の変化は視力が 2 倍になることを意味する。logMAR 視力検査表では、0.1logMAR が 1 視標行となっていることに基づいて、本剤投与開始前視力と評価時点の視力との変化量が logMAR 変化量で $\log\text{MAR} \leq -0.3$ の場合を「3 行以上改善（改善）」、 $-0.3 < \log\text{MAR} < 0.3$ の場合を「3 行未満の変化（維持）」、 $0.3 \leq \log\text{MAR}$ の場合を「3 行以上悪化（悪化）」と判定した。

¹⁰⁾ 3 つの国内外臨床試験における有効性の評価は、ETDRS 最高矯正視力スコアで評価しており、15 文字未満の減少を logMAR で表示すると、「logMAR < 0.3」に相当する。

例) 及び 89.7% (52/58 例) であり、用法が月 1 回投与であった FVF2598g 試験及び FVF2587g 試験に比べ、月 1 回連続 3 回投与後は 3 カ月に 1 回投与であった FVF3192g 試験の有効眼割合は低くなっていた。本調査では投与開始 3 カ月以降は用法が月 1 回投与であった FVF2598g 試験及び FVF2587g 試験に比べ有効眼割合は低くなったが、本調査の結果は導入期以降は症状に応じて投与する用法によるものと考えられ、使用実態下でも一定の有効性が示唆された。

表 8 有効眼割合 (第一治療眼)

評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量			
			logMAR ≤ -0.3 (改善眼数%)	-0.3 < logMAR < 0.3 (維持眼数%)	0.3 ≤ logMAR (悪化眼数%)	有効眼数 ^{※9} (%)
投与開始 3 カ月後	3,067	3,080	700 (22.73)	2,081 (67.56)	299 (9.71)	2,781 (90.29)
投与開始 12 カ月後	2,297	2,306	501 (21.73)	1,410 (61.14)	395 (17.13)	1,911 (82.87)
投与開始 24 カ月後	1,135	1,144	220 (19.23)	673 (58.83)	251 (21.94)	893 (78.06)
最終測定時	3,330	3,345	722 (21.58)	1,915 (57.25)	708 (21.17)	2,637 (78.83)

※9 有効眼数 = 改善眼数 + 維持眼数

5.2 特定使用成績調査Ⅱ [ETDRS 視力 (A1402)]

有効性対象眼 54 眼の投与開始 3 カ月後、投与開始 12 カ月後、投与開始 24 カ月後の ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアの投与開始時からの変化量について、15 文字以上の増加の場合を「改善」、15 文字未満の増加及び 15 文字未満の減少の場合を「維持」、15 文字以上の減少の場合を「悪化」とし、有効眼 (改善 + 維持) 数を算出した。

本調査の結果は表 9 及び表 10 のとおりであった。ETDRS 最高矯正視力スコアの変化量について、承認時までの国内臨床試験 (A1201 試験 : 0.5mg 群) の結果は、投与開始 6 カ月後 9.0 ± 9.62 文字の増加、投与開始後 12 カ月後 10.5 ± 11.1 文字の増加であり、本調査で ETDRS 最高矯正視力スコアの改善傾向がみられたものの、A1201 試験の結果と違いがみられた。これは、A1201 試験では投与 12 カ月後まで月 1 回硝子体内投与の用法で実施されたため、日常診療下で実施した本調査での投与状況 (平均投与回数 : 5.9 回) との違いによる可能性が考えられた。

以上より、日常診療下における本剤の有効性は示唆され、新たな対応が必要な事項は認められなかった。

表 9 ETDRS 最高矯正視力スコアの平均値及び投与開始時からの変化量

測定時期	投与開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後	15 カ月後	18 カ月後	21 カ月後	24 カ月後	最終測定時
眼数	54	44	35	31	29	6	23	3	20	54
ETDRS ^{※10}	49.7 ±20.31	56.2 ±19.97	55.6 ±20.19	54.5 ±20.20	53.4 ±17.58	54.5 ±19.19	51.3 ±21.14	35.0 ±16.46	47.4 ±20.82	50.50 ±21.85
変化量 ^{※10} (文字数)	—	4.5 ±12.08	3.8 ±12.20	4.9 ±14.74	1.9 ±16.47	-5.0 ±14.52	0.1 ±14.58	0.0 ±8.72	0.3 ±10.54	0.90 ±14.25

※10 上段 : 平均値、下段 : ±標準偏差

表 10 各評価時期における投与開始時からの ETDRS 変化量による有効眼数^{※11}

評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの ETDRS 変化量			
			15≦ETDRS (改善眼数%)	-15<ETDRS<15 (維持眼数%)	ETDRS≦-15 (悪化眼数%)	有効眼数 ^{※11} (%)
投与開始 3 カ月後	44	44	5 (11.36)	37 (84.09)	2 (4.55)	42 (95.45)
投与開始 12 カ月後	29	29	3 (10.34)	23 (79.31)	3 (10.34)	26 (89.66)
投与開始 24 カ月後	20	20	2 (10.00)	17 (85.00)	1 (5.00)	19 (95.00)

※11 対象：有効性解析対象眼のうち、以下を対象とする。

投与開始 3 カ月後：投与開始後 3 カ月時視力（投与開始日から 60 日後～120 日後）が測定されている眼

投与開始 12 カ月後：投与開始後 12 カ月時視力（投与開始日から 330 日後～390 日後）が測定されている眼

投与開始 24 カ月後：投与開始後 24 カ月時視力（投与開始日から 690 日後～750 日後）が測定されている眼

有効眼数＝改善眼数＋維持眼数

5.3 特定使用成績調査Ⅲ〔病型分類等の調査（AJP01）〕

5.3.1 導入期の本剤投与の遵守状況

導入期¹¹⁾における投与回数は、3 回が 77.4%（480/540 眼）、2 回が 13.5%（73/540 眼）、1 回が 9.1%（49/540 眼）であり、多くの症例で添付文書の規定どおりに投与されていた。

5.3.2 日常診療下における再投与状況

維持期¹²⁾に再投与があった対象眼は 218 眼であり、約 90%（265/281 眼）が「眼底所見あり」であった。眼底所見の内訳は、網膜色素上皮剥離 153 眼、中心窩網膜下液 152 眼、黄斑浮腫 89 眼であった。「その他」を除く眼底所見がみられた対象眼は、その視力の悪化度合（平均変化量として視力 logMAR：0.12727～0.20388）も「眼底所見なし」対象眼（視力 logMAR：0.06764）と比較して大きかった。これらの結果は、医師が視力測定値の変化と、認められた眼底所見に基づいて再投与を実施したもので、現在の再投与ガイドラインの判定基準に概ね沿うものと考えられた。

5.3.3 病型分類別の有効性

病型分類別の最高矯正視力、中心窩網膜厚及び病変最大直径の各推移の結果は表 11 のとおりで、投与開始時より悪化した病型はみられなかった。FA¹³⁾ 蛍光色素漏出は、すべての病型で投与開始時から投与開始後 12 カ月にかけて減少する症例が多く、異なる傾向を示す病型はなかった。

以上より、病型分類別に特記する問題点はなく、有効性が確認できた。

¹¹⁾ 導入期：ラニズマブ（遺伝子組換え）として 0.5mg（0.05mL）を 1 カ月毎に連続 3 カ月間硝子体内投与することとされている（添付文書の用法用量の記載より）。

¹²⁾ 維持期：1 カ月毎に連続 3 カ月間本剤を投与した後の期間のことで、維持期では症状により本剤投与間隔を適宜調節するが、1 カ月以上の間隔をあけることとされている（添付文書の用法用量の記載より）。

¹³⁾ FA: Fluorescein Angiography フルオレセイン蛍光眼底造影

表 11 病型分類別の有効性

病型分類	項目	最高矯正視力の推移 (小数視力)		中心窩網膜厚の推移 (μm)		病変最大直径の推移 (μm)	
		投与開始時	最終評価時 ^{※12}	投与開始時	最終評価時 ^{※12}	投与開始時	最終評価時 ^{※12}
PCV	眼数	199	199	132	132	106	106
	平均±標準偏差	0.55±0.358	0.59±0.407	313.7±122.42	231.4±112.76	3696.6±2053.43	3289.1±2065.88
RAP	眼数	26	26	21	21	14	14
	平均±標準偏差	0.36±0.270	0.42±0.325	322.3±121.99	236.4±92.41	3070.2±1233.75	2492.4±1504.97
典型 AMD	眼数	301	301	217	217	163	163
	平均±標準偏差	0.42±0.288	0.43±0.365	354.7±152.63	263.0±116.60	4080.0±1955.73	3584.4±2131.51
PCV/RAP	眼数	1	1	0	0	0	0
	平均±標準偏差	0.70	1.00	—	—	—	—

※12 最終測定時は、12 カ月後までの評価のうちの最終の測定値とした。

5.4 特定使用成績調査IV [LUMINOUS (A2406)]

本調査における ETDRS 視力の推移は表 12 のとおりであり、中心窩網膜厚の推移及び変化量は表 13 のとおりであった。日本の wAMD 患者での有効性において、ETDRS 視力は、調査開始時の ETDRS 視力の平均を維持し、中心窩網膜厚は本剤により減少し、改善がみられた。

表 12 ETDRS 視力の推移

観察時期	対象眼数	ETDRS 視力 平均±標準偏差
調査開始時期	1,831	60.16±22.099
最終観察時	1,831	59.98±24.070
変化量 (最終観察時－調査開始時)	1,831	－0.18±17.430

表 13 中心窩網膜厚の推移及び変化量

観察時期	対象眼	中心窩網膜厚 (μm) 平均±標準偏差
調査開始時	1,322	321.9±137.30
最終観察時	1,322	280.9±126.46
変化量 (最終観察時－調査開始時)	1,322	－41.1±140.93

5.5 製造販売後臨床試験 [EVEREST II 国際共同試験 (A2412 試験)]

本試験の有効性の主要評価項目は、試験開始 12 カ月後の最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量及びポリープ状病変の完全退縮である。試験開始 12 カ月後で最高矯正視力スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤と vPDT 併用群 8.5±11.14 文字 (平均値±標準偏差) の増加、本剤単独群 6.4±9.82 文字 (平均値±標準偏差) の増加であった。

また、試験開始 12 カ月後でのポリープ状病変の完全退縮がみられた患者の割合は、本剤と vPDT 併用群 70.5% (31/44 例)、本剤単独群 27.3% (9/33 例) であった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置の実施はなかった。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 15 件、研究報告は 8 件であった (表 14)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 14 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ①Core safety risk management plan への新たなリスクの追加、変更及び更新等に関する報告（10件、平成21年10月等） ②米国添付文書において、臨床試験における血栓塞栓症イベントの発現状況が追加されたこと等に関する報告（2件、平成22年9月等） ③本剤の外国製品に添付されている、他社製注射針の特定ロットの不具合に関する報告（平成23年2月） ④企業中核データシートへの持続性の眼圧上昇及び避妊に関する注意喚起の追加に関する報告（平成23年9月） ⑤ライセンスパートナーが米国で実施した Patient Program で収集した約90万症例中にラニビズマブの有害事象が約1,500例含まれていたことの報告（平成29年10月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ①ラニビズマブの硝子体内投与と全身性の動脈血栓塞栓性事象との関連性の検討（平成21年2月） ②共同開発社による、糖尿病黄斑浮腫に伴う視力障害を有する患者を対象とした米国第III相臨床試験（RIDE及びRISE試験）の24カ月間のデータ解析結果（平成24年7月） ③共同開発社による糖尿病黄斑浮腫に伴う視力障害を有する患者を対象とした外国第III相臨床試験の結果（平成23年12月） ④新生血管を伴う加齢黄斑変性の治療として、血管内皮増殖因子阻害剤（ラニビズマブ又はベバシズマブ）の投与頻度を比較する外国無作為化試験の結果（平成25年12月） ⑤加齢黄斑変性患者におけるラニビズマブの用量及び投与回数への安全性への影響を検討した報告（平成26年8月） ⑥ベバシズマブ、ラニビズマブ又はベガブタニブを硝子体内投与した患者の副作用発現情報について、WHO データベースを用いて比較分析した結果（平成26年12月） ⑦アフリベルセプト、ベバシズマブ又はラニビズマブを硝子体内投与した糖尿病性黄斑浮腫の患者における有効性を検討した外国における医師主導臨床試験の事後解析（平成27年3月） ⑧未熟児網膜症の治療における未承認である血管内皮増殖因子阻害剤の硝子体内投与の安全性（平成28年4月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上