

再審査報告書

令和3年4月26日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	①ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL ②ルセンティ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の剤形追加） 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「ルセンティス硝子体内注射液 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、「ルセンティス硝子体内注射液 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。

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」）の今回の再審査対象については、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～表6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〔網膜静脈閉塞症黄斑浮腫・長期使用の調査（E1401）〕の概要

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫の長期使用に関する調査	
目的	網膜静脈閉塞症（以下、「RVO」）に伴う黄斑浮腫を有する患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が新たに投与された、RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者
実施期間	平成25年11月～令和元年12月
目標症例数	3,000例
観察期間	本剤投与開始後2年間（104週、24カ月）
実施施設数	329施設
収集症例数	3,136例
安全性解析対象症例数	3,078例
有効性解析対象症例数	2,506例
備考	

表2 特定使用成績調査Ⅱ〔病的近視脈絡膜新生血管・長期使用調査（F1401）〕の概要

病的近視における脈絡膜新生血管の長期使用に関する調査	
目的	病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が新たに投与された、病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者
実施期間	平成26年2月～令和元年11月
目標症例数	300例
観察期間	本剤の投与開始後1年間（52週、12カ月）
実施施設数	73施設
収集症例数	325例
安全性解析対象症例数	322例
有効性解析対象症例数	216例
備考	

表3 特定使用成績調査Ⅲ〔糖尿病黄斑浮腫・長期使用調査（D1401）〕の概要

糖尿病黄斑浮腫の長期使用に関する調査	
目的	糖尿病黄斑浮腫（以下、「DME」）を有する患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が新たに投与された、DMEを有する患者
実施期間	平成26年5月～令和元年11月
目標症例数	500例
観察期間	本剤の投与開始後2年間（104週、24カ月）
実施施設数	73施設
収集症例数	536例
安全性解析対象症例数	519例

有効性解析対象症例数	353 例
備考	

表 4 特定使用成績調査Ⅳ〔ETDRS 最高矯正視力スコアに関する調査（E1402）〕の概要

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫におけるETDRS ^{※3} 最高矯正視力に関する調査 ^{※4}	
目的	RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者に対して本剤が新たに投与された場合のETDRS視力検査表を用いた有効性評価を実施し、使用実態下における有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が新たに投与された、RVOに伴う黄斑浮腫を有する患者
実施期間	平成 25 年 11 月～令和元年 12 月
目標症例数	130 例
観察期間	本剤投与開始後 1 年間（52 週、12 カ月）
実施施設数	35 施設
収集症例数	323 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	223 例
備考	^{※3} Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ^{※4} 本調査は、E1401 調査に登録された症例を対象として実施した。

表 5 製造販売後臨床試験Ⅰ〔ZIPANGU 試験（EJP09 試験）〕の概要

網膜静脈分枝閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者を対象に、格子状・直接ショートパルスレーザー光凝固と本剤の併用療法の有効性及び安全性を本剤の単独療法との比較検討する製造販売後臨床試験	
目的	網膜静脈分枝閉塞症（以下、「BRVO」）に伴う黄斑浮腫による視力障害を有する日本人患者を対象に、格子状・直接ショートパルスレーザー光凝固（以下、「レーザー光凝固」）を併用した必要時投与法（以下、「PRN」）による本剤の有効性及び安全性データ並びに注射頻度のデータを同じ投与法による本剤単独療法と12カ月後まで比較検討する。
試験デザイン	第Ⅳ相、ランダム化、非遮蔽、実薬対照、2 群、多施設共同試験
対象患者	BRVOに伴う黄斑浮腫による視力障害と診断された男女の患者（20 歳以上）
実施期間	平成 28 年 12 月～平成 30 年 12 月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	＜本剤単独療法群＞ 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。ラニビズマブの最短の注射間隔は30±7日とする。 ＜レーザー光凝固併用療法群＞ 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。ラニビズマブの最短の注射間隔は30±7日とする。加えて、レーザー光凝固を血管アーケード内の規定された対象に対して実施可能になり次第、速やかに実施する。最初のレーザー治療が終了した後に、試験責任医師又は試験分担医師の判断でBRVOによる黄斑浮腫がみられる場合は、30±7日以上の間隔を空けてレーザー治療をさらに実施する。
観察期間	12 カ月間
予定症例数	56 例
評価項目	＜主要評価項目＞ 本剤 0.5 mg の PRN（ラニビズマブの日本の添付文書に基づく）をレーザー光凝固と併用することで、本剤単独療法と比べて本剤の注射回数が軽減する事を検証する。 ＜副次評価項目＞ 最高矯正視力及び中心領域網膜厚のベースラインからの平均変化量、試験期間の眼及び眼以外の有害事象の種類、頻度及び重症度
投与症例数	59 例
安全性解析対象症例数	59 例
有効性解析対象症例数	59 例
備考	本剤単独療法群 29 例、レーザー光凝固併用療法群 30 例

表 6 製造販売後臨床試験Ⅱ〔MERCURY 試験（DJP08 試験）〕の概要

視力障害を伴う糖尿病黄斑浮腫を有する患者に本剤投与後の有効性及び安全性を検討した製造販売後臨床試験	
目的	視力障害を伴うDMEを有する患者を対象として、本剤投与後の治療の有効性及び安全性を検討することに加え、網膜専門医師が日本の臨床現場において血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤硝子体内注射やその他の治療方法を実際にどのように

	選択して視力を改善・維持しているのかを明らかにすることを目的とした観察研究
試験デザイン	第Ⅳ相、非遮蔽、単群、多施設共同、前向き観察研究
対象患者	視力障害を有する DME を有する患者
実施期間	平成 29 年 7 月～令和 2 年 6 月（令和元年 9 月データロック日とした 12 カ月間の中間解析結果）
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	本剤〔ラニビズマブ（遺伝子組み換え）〕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。
観察期間	24 カ月（令和元年 9 月データロック日とした 12 カ月間の中間解析結果）
予定症例数	200 例
評価項目	<有効性評価項目：主要評価項目> 主要治療眼セットにおけるベースライン来院（1 日目）から 12 カ月後までの最高矯正視力（BCVA）〔最小視角の常用対数（logMAR）換算値〕の変化量。主要評価項目は中間解析時点及び研究終了時に評価する。 <安全性評価項目> 研究期間中に発現した眼局所及び／又は全身の有害事象の発現割合、因果関係及び重症度を把握する。
投与症例数	209 例
安全性解析対象症例数	209 例
有効性解析対象症例数	209 例（主要治療眼セット 209 例）
備考	・本研究は、実臨床における安全性及び有効性を検討する観察研究であるため、用量、投与回数、投与期間に関する推奨事項は本邦の添付文書に従った。 ・データロック日を令和元年9月9日とした12カ月間の中間解析結果

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、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〔網膜静脈閉塞症黄斑浮腫・長期使用の調査（E1401）〕

本調査における主な副作用発現状況¹⁾は表7のとおりであった。本剤のRVOに伴う黄斑浮腫を有する患者で実施した国内第Ⅲ相臨床試験（E2301試験）では、脳梗塞及び白内障は認められなかったが、結膜出血及び眼圧上昇がそれぞれ19.4%（6/31例）及び6.5%（2/31例）に認められた。脳梗塞、白内障、結膜出血及び眼圧上昇は添付文書に記載し、注意喚起している。

また、病因別の副作用発現割合は、網膜中心静脈閉塞症（以下、「CRVO」）に伴う黄斑浮腫2.5%（18/734例）がBRVOに伴う黄斑浮腫0.6%（15/2,343例）に比べて高かった。しかし、BRVO患者及びCRVO患者に発現した副作用（PT別）の内訳から、RVOの病型に起因して特定の事象の発現が顕著に多くなる傾向はみられなかった。投与期間別の副作用発現割合は、明確な傾向はみられず、投与期間が長くなることによってリスクが上昇する懸念も認められなかった。

以上より、国内第Ⅲ相臨床試験（E2301試験）より副作用の発現件数は多くなく、発現状況の傾向も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。

なお、硝子体内投与手技による副作用発現割合は0.36%（11/3,078例）であり、このうち、重篤事象は眼内炎及び黄斑線維症が各1例あり、再審査が終了している中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の特定使用成績調査（A1401）における硝子体内投与手技による眼の副作用発現割合0.67%（23/3,431例）と同程度であった。投与手技に起因する有害事象については、添付文書

¹⁾ PT は、総計の副作用が3件以上、あるいは重篤な副作用が発現した事象について示した。

の【重要な基本的注意】の項に記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えた。

表7 特定使用成績調査Ⅰ〔網膜静脈閉塞症黄斑浮腫・長期使用の調査（E1401）〕における主な副作用発現状況^{※5}

項目	総計	重篤症例
調査症例数	3,078	
副作用発現症例数	33	15
副作用発現件数	47	24
副作用発現割合（%）	1.07	0.49
副作用名	発現数（%）	発現数（%）
感染症および寄生虫症	1（0.03）	1（0.03）
眼内炎	1	1
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（0.03）	1（0.03）
肝癌	1	1
神経系障害	7（0.23）	4（0.13）
脳梗塞	4	4
眼障害	20（0.65）	7（0.23）
白内障	4	1
結膜出血	3	0
角膜浮腫	1	1
緑内障	1	1
網膜動脈閉塞	2	2
網膜虚血	1	1
網膜静脈閉塞	1	1
視力低下	2	1
黄斑円孔	1	1
嚢胞様黄斑浮腫	1	1
黄斑線維症	2	1
心臓障害	2（0.06）	2（0.06）
狭心症	2	2
慢性心不全	1	1
プリンツメタル狭心症	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2（0.06）	1（0.03）
疾患進行	1	1
臨床検査	3（0.10）	1（0.03）
眼圧上昇	3	1
傷害、中毒および処置合併症	1（0.03）	1（0.03）
前房出血	1	1

^{※5}SOC は発現症例数、PT は発現件数

MedDRA/J Version 21.1

4.2 特定使用成績調査Ⅱ〔病的近視脈絡膜新生血管・長期使用調査（F1401）〕

本調査で発現した副作用は、硝子体出血 1 件（非重篤）であった。本剤の病的近視における脈絡膜新生血管に対する患者で実施した、承認時の国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301 試験）では硝子体出血は認められなかったが、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症に対する承認時までの海外臨床試験では 1.7%（15/874 例）発現しており、本調査でみられた硝子体出血は新たなリスクではないと考えた。硝子体出血は添付文書に記載し、医療現場に注意喚起していることから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

4.3 特定使用成績調査Ⅲ〔糖尿病黄斑浮腫・長期使用調査（D1401）〕

本調査の副作用発現状況は表8のとおり3例3件（0.6%）の副作用が認められた。本剤のDMEを有する患者を対象とした、日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2303試験）で承認時までに発現

した有害事象として、結膜出血が本剤群で12.8% (17/133例)、レーザー併用群で9.1% (12/132例)に認められており、日本人でも発現していた。眼圧上昇は本剤群で0.8% (1/133例)、レーザー併用群で0.8% (1/132例)に認められていたが、日本人では発現していなかった。結膜出血及び眼圧上昇は、承認申請時までの臨床試験においても認められていたことから、本剤の新たなリスクとは考えなかった。

本調査で認められた重篤な副作用は脳幹梗塞1件(転帰は軽快)であった。なお、本剤のDMEを有する患者を対象とした承認時までの臨床試験では脳幹梗塞の発現は認められなかったが、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を対象とした海外臨床試験では承認時までに脳卒中が発現しているため、本剤投与によるVEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓(脳梗塞等)に関連する有害事象については、引き続き情報収集に努めることとする。

脳幹梗塞は脳卒中として、結膜出血及び眼圧上昇は、添付文書に記載し、それぞれ医療現場に注意喚起している。

表8 特定使用成績調査Ⅲ〔糖尿病黄斑浮腫・長期使用調査(D1401)〕における副作用発現状況

項目	総計	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	519	
副作用発現症例数	3	1
副作用発現件数	3	1
副作用発現割合(%)	0.6	0.19
副作用名	副作用発現数 (発現割合%)	副作用発現数 (発現割合%)
神経系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
脳幹梗塞	1	1
眼障害	1 (0.2)	0
結膜出血	1	0
臨床検査	1 (0.2)	0
眼圧上昇	1	0

4.4 特定使用成績調査Ⅳ〔ETDRS 最高矯正視力スコアに関する調査(E1402)〕

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(E1401)〕の対象患者であり、使用実態下における有効性のみを検討することを目的としているため、安全性については評価していない。

4.5 製造販売後臨床試験Ⅰ〔ZIPANGU試験(EJP09試験)〕

本試験において、12カ月後までの眼及び眼以外に発現した主な有害事象²⁾は表9のとおりであり、重篤な有害事象はいずれの群でもみられなかった。眼以外の有害事象のうち、重篤な有害事象は本剤群3.4%(Haematuria 1例)、レーザー併用療法群6.7%(Bowen's Disease及びPutamen Haemorrhage各1例)であった。

表9 眼障害及び眼以外に発現した主な有害事象(治療眼対象)

項目	本剤単独療法群	レーザー光凝固併用療法群
安全性解析対象症例数	29	30
副作用名	発現症例数(発現割合%)	発現症例数(発現割合%)
眼障害の有害事象	2 (6.9)	7 (23.3)
ドライアイ	1 (3.4)	1 (3.3)

²⁾ 眼障害の有害事象は1例以上の発現、眼以外の有害事象は2例以上の発現があった事象(PT)をまとめた。

角膜炎	1 (3.4)	0
結膜出血	0	1 (3.3)
角膜びらん	0	1 (3.3)
眼圧上昇	0	3 (10.0)
黄斑線維症	0	1 (3.3)
季節性アレルギー	0	1 (3.3)
眼以外の有害事象	15 (51.7)	11 (36.7)
上咽頭炎	6 (20.7)	5 (36.7)
頭痛	3 (10.7)	0
高血圧	2 (6.9)	1 (3.3)
悪心	2 (6.9)	1 (3.3)

4.6 製造販売後臨床試験Ⅱ〔MERCURY試験（DJP08試験）〕

12カ月間の中間解析結果（データカットオフ：令和元年9月9日）の有害事象発現割合は55.5%（116/209例）で、2件（脳梗塞及び硝子体出血各1件）の副作用がみられた。本剤のDMEを有する患者を対象とした、日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（D2303試験）の有害事象発現割合は本剤群69.9%（93/133例）、レーザー併用群69.7%（92/132例）であり、硝子体出血の発現割合が本剤群1.5%（2/133例）、レーザー併用群0%（0/132例）であり、日本人でも発現していた。硝子体出血は、承認時までの臨床試験においても認められていたことから、本剤の新たなリスクとは考えなかった。

なお、本剤のDMEを有する患者を対象とした承認時までの臨床試験では本剤投与群で脳梗塞の発現は認められなかったが、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を対象とした承認時までの海外臨床試験では脳卒中が発現しており、本剤投与によるVEGF阻害に起因する可能性がある動脈血栓塞栓（脳梗塞等）に関連する有害事象については、引き続き情報収集に努めることとする。

脳梗塞については、脳卒中を添付文書の「使用上の注意」の項に「重大な副作用」として、硝子体出血は、眼障害を添付文書の「使用上の注意」の項に「重大な副作用」として記載し、それぞれ医療現場に注意喚起している。

なお、本試験は現在継続中であり、現時点までに試験中断につながるような安全性の懸念は認めていない。

4.7 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」）に報告した副作用及び感染症症例報告は、未知³⁾・重篤270例356件、既知⁴⁾・重篤630例859件、未知・非重篤208例329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184例193件、脳梗塞（脳梗塞、小脳梗塞、血栓性脳梗塞、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞を含む）120例122件、網膜出血63例65件であった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時点の未知の主な副作用⁵⁾は表10のとおりであった。再審査期間中に機構に報告した心筋梗塞の18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。死亡の18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

³⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

⁴⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

⁵⁾ PTは、重篤な副作用が5件以上発現した事象をまとめた。

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。なお、臨床試験とメタアナリシスのデータ及び国内の非介入試験のデータから、本剤と心筋梗塞の因果関係を支持するデータは得られていない。

未知の副作用について検討した結果、現時点で早急な対応が必要と考えられる事項はなかった。

表 10 「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	423	672	257	343	208	329
感染症および寄生虫症	18	20	15	16	3	4
肺炎	5	5	5	5	0	0
眼障害	131	156	89	102	49	54
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	11	11	5	5	6	6
網膜虚血	5	5	5	5	0	0
硝子体混濁	8	9	6	7	2	2
黄斑円孔	14	14	14	14	0	0
黄斑線維症	8	8	6	6	2	2
心臓障害	51	62	48	58	4	4
狭心症	5	5	5	5	0	0
心不全	7	7	7	7	0	0
心筋梗塞	20	20	20	20	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	80	88	29	30	51	58
死亡	19	19	19	19	0	0
臨床検査	55	108	15	18	43	90
血圧上昇	17	17	7	7	10	10
傷害・中毒および処置合併症	23	24	12	12	11	12
転倒	13	13	5	5	8	8

MedDRA/J version 22.0

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。

特定使用成績調査Ⅰ～Ⅲでは、有効性評価対象眼における有効眼⁶⁾の割合は、本剤投与開始時から最終測定時点の視力検査までの logMAR⁷⁾ 変化量の数値と評価について、改善 (≤ -0.3)、維持 ($-0.3 < \sim < 0.3$)、悪化 ($0.3 \leq$) と定義し、改善及び維持を合わせて有効と定義した。

特定使用成績調査Ⅳでは、ETDRS 最高矯正視力スコア（文字数）の有効の定義は、本剤投与開始時から最終測定時までの ETDRS 最高矯正視力スコアの平均変化量が、改善 (+15 文字 \leq)、維持 (-15 文字 $< \sim < +15$ 文字)、悪化 (≤ -15 文字) と定義し、改善と維持の場合を有効、悪化の場合を無効と定義した。

5.1 特定使用成績調査Ⅰ〔網膜静脈閉塞症黄斑浮腫・長期使用の調査 (E1401)〕

有効性評価対象眼2,508眼における最終測定時点の有効眼の割合は表11のとおりであった。本剤

⁶⁾ 本剤は両眼に使用されることがあるため、本剤が最初に投与された眼を第一治療眼とし、第一治療眼の翌日以降に本剤を投与開始した眼を第二治療眼とした。有効性評価対象眼は第一治療眼とした。第二治療眼は本剤投与開始時期によって既定した観察期間（本剤投与開始後 2 年間）に満たない評価になること、第一治療眼の安全性及び有効性の結果より、結果が予見されるバイアスが発生することを考慮し、有効性評価対象眼とはしなかった。

⁷⁾ 有効性指標として小数視力を調査項目として設定し、小数視力検査表（正式名称は万国式視力表）を用いて測定された小数表示（いわゆる小数視力）を調査項目としてデータ収集した。得られた小数視力は、最高矯正視力として以下の換算式で logMAR（絶対値）により換算し、有効性を判定した。
換算式：logMAR換算値 = $\log_{10}(1/\text{小数視力}) = -\log_{10}(\text{小数視力})$

投与開始後6カ月、12カ月及び24カ月の有効眼の割合はいずれも90%を超えていた。

表 11 有効眼の割合

項目	眼数	改善	維持			悪化	有効
		$\log\text{MAR} \leq -0.3$	$-0.3 < \log\text{MAR} \leq 0$	$0 < \log\text{MAR} < 0.3$	$0.3 \leq \log\text{MAR}$	(改善+維持)	
		眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	
全体	2,508	985 (39.27)	1,127 (44.94)	236 (9.41)	160 (6.38)	2,348 (93.62)	
BRVO*	1,896	731 (38.55)	924 (48.73)	169 (8.91)	72 (3.80)	1,824 (96.20)	
CRVO*	612	254 (41.50)	203 (33.17)	67 (10.95)	88 (14.38)	524 (85.62)	

*BRVO：網膜静脈分枝閉塞症、CRVO：網膜中心静脈閉塞症

最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均値及び平均変化量は表 12 のとおりであった。いずれの病型においても、投与開始後 1 カ月において logMAR 換算値は低下しており（視力の改善）、その後多少の増減はみられたものの、投与開始後 24 カ月時点まで視力の改善又は維持が認められた。

表 12 最高矯正視力（logMAR 換算値）の変化量

項目	眼数	開始時	最終評価時	変化量
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
全体	2,508	0.514±0.4228	0.306±0.4456	-0.208±0.3728
BRVO	1,896	0.447±0.3594	0.224±0.3324	-0.224±0.3251
CRVO	612	0.721±0.5255	0.561±0.6211	-0.160±0.4892

中心領域網膜厚の平均変化量は表 13 のとおりであり、いずれの病型においても中心領域網膜厚は投与開始後 1 カ月までに大きく低下し（黄斑浮腫の改善傾向）、多少の増減はみられたものの、投与開始後 24 カ月まで維持された。

表 13 中心領域網膜厚（ μm ）の変化量

	眼数	開始時	最終評価時	変化量
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
全体	1,792	504.420 ± 174.4050 μm	322.150 ± 138.3850 μm	-182.180 ± 208.1020 μm
BRVO	1,372	483.510 ± 163.6570 μm	313.550 ± 120.7990 μm	-169.830 ± 189.4810 μm
CRVO	420	572.600 ± 190.4410 μm	350.010 ± 181.5710 μm	-222.540 ± 255.9330 μm

有効性評価においては、本剤投与開始から最終測定時点までの最高矯正視力の改善及び中心領域網膜厚の低下傾向（黄斑浮腫の改善傾向）がみられた。

5.2 特定使用成績調査Ⅱ〔病的近視脈絡膜新生血管・長期使用調査（F1401）〕

本調査における最終測定時の有効眼割合は表 14、最高矯正視力（logMAR 換算値）及び中心領域網膜厚の変化量は表 15 のとおりであった。

投与開始時と比較し投与開始後 12 カ月では、logMAR 平均値及び中心領域網膜厚の平均値は低下し、本剤により投与開始後 12 カ月では視力が改善する傾向がみられた。

表 14 有効眼の割合

観察時期	眼数	改善	維持			悪化	有効
		$\log\text{MAR} \leq -0.3$	$-0.3 < \log\text{MAR} \leq 0$	$0 < \log\text{MAR} < 0.3$	$0.3 \leq \log\text{MAR}$	(改善+維持)	
		眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	
12 カ月後	42	16 (38.10)	19 (45.24)	4 (9.52)	3 (7.14)	39 (92.86)	
最終測定時	216	58 (26.85)	119 (55.09)	25 (11.57)	14 (6.48)	202 (93.52)	

表 15 最高矯正視力 (logMAR 換算値) 及び中心領域網膜厚の変化量

測定項目	ベースライン		12 カ月後		変化量	
	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差
最高矯正視力	216	0.509±0.4294	42	0.366±0.4279	216	-0.143±0.3277
中心領域網膜厚 (µm)	95	331.6 ± 161.66	12	263.1 ± 121.06	95	-68.5 ± 136.57

5.3 特定使用成績調査Ⅲ〔糖尿病黄斑浮腫・長期使用調査 (D1401)〕

本調査における最終測定時の有効眼割合は表 16、最高矯正視力 (logMAR 換算値⁷⁾) 及び中心領域網膜厚の変化量は表 17 のとおりであった。

投与開始 3 カ月後まで logMAR の平均値は継続的に低下し、投与開始 24 カ月後時点で測定された長期観察症例においても、視力の改善が認められた。中心領域網膜厚の平均値は、投与開始時と比較して投与開始後 2 カ月まで継続的に低下し (黄斑浮腫の改善傾向)、多少の増減はみられたが、投与開始 24 カ月後まで維持された。承認時まで実施した日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験 (D2303 試験) 及び外国で実施された第Ⅲ相臨床試験 (D2301 試験) の投与開始 12 カ月後までの変化の推移と同様の傾向を示す結果であった。

以上より、使用実態下における DME を有する患者に対する本剤の投与開始後 24 カ月の長期観察時の有効性に関して、本剤による改善がみられ、新たに追加の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。

表 16 有効眼の割合

観察時期	眼数	改善	維持		悪化	有効
		logMAR ≤ -0.3	-0.3 < logMAR ≤ 0	0 < logMAR < 0.3	0.3 ≤ logMAR	(改善+維持)
		眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)
12 カ月後	121	7 (5.79)	42 (34.71)	42 (34.71)	30 (24.79)	91 (75.21)
24 カ月後	61	7 (11.48)	20 (32.79)	19 (31.15)	15 (24.59)	46 (75.41)
最終測定時	373	67 (17.96)	209 (56.03)	64 (17.16)	33 (8.85)	340 (91.15)

表 17 最高矯正視力 (logMAR 換算値) 及び中心領域網膜厚の変化量

測定項目	ベースライン		24 カ月後		変化量	
	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差
最高矯正視力	373	0.462±0.3907	62	0.379±0.4278	373	-0.083±0.3603
中心領域網膜厚 (µm)	294	454.5 ± 146.91	40	357.6 ± 144.99	292	-93.9 ± 147.91

5.4 特定使用成績調査Ⅳ〔ETDRS 最高矯正視力スコアに関する調査 (E1402)〕

本調査における最終測定時の有効眼割合は表 18、最高矯正視力〔ETDRS 視力 (文字数)〕の変化量は表 19 のとおりであった。

有効眼 (改善及び維持) の割合は、本剤投与開始後いずれにおいても 90%を超えており、本剤投与開始 3 カ月後の改善の割合は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301 試験) における結果〔本剤投与開始 3 カ月後の改善割合: BRVO 患者 26.7% (4/15 例)、CRVO 患者 31.3% (5/16 例)〕と、同程度の視力改善傾向が認められた。

また、本調査の ETDRS 最高矯正視力スコアの本剤投与開始時から最終測定時点までの平均変化量は、測定時点等の条件が異なるため直接比較はできないが、E2301 試験の投与開始後 3 カ月の平均変化量のように増加していた (BRVO 患者 12.8 ± 12.1 文字の増加、CRVO 患者 9.1 ± 10.5 文字の増

加)。

上記の結果より、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験 (E2301 試験) と同様の視力の改善が認められ、新たな対応が必要と考えられる事項は認められなかった。

表 18 投与 3 カ月後及び最終測定時 (12 カ月後) の有効眼の割合

病型別及び評価時	眼数	改善	維持	悪化	有効割合
		15 ≤ ETDRS	-15 < ETDRS < 15	ETDRS ≤ -15	(改善 + 維持)
		眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)	眼数 (%)
有効性解析対象眼 3 カ月後	201	57 (28.36)	141 (70.15)	3 (1.49)	198 (98.51)
	223	83 (37.22)	135 (60.54)	5 (2.24)	218 (97.76)
BRVO 3 カ月後	126	28 (22.22)	96 (76.19)	2 (1.59)	124 (98.41)
	137	50 (36.50)	86 (62.77)	1 (0.73)	136 (99.27)
CRVO 3 カ月後	75	29 (38.67)	45 (60.00)	1 (1.33)	74 (98.67)
	86	33 (38.37)	49 (56.98)	4 (4.65)	82 (95.35)

表 19 最高矯正視力 (ETDRS 視力) の平均変化量 (文字数)

病型別	眼数	開始時	最終測定時	変化量
		平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差	平均値 ± 標準偏差
有効性解析対象眼	223	45.0 ± 22.62	55.4 ± 21.79	10.4 ± 14.49
BRVO	137	47.1 ± 22.15	58.0 ± 20.57	10.8 ± 13.56
CRVO	86	41.5 ± 23.05	51.3 ± 23.13	9.8 ± 15.92

5.5 製造販売後臨床試験 I [ZIPANGU 試験 (EJP09 試験)]

試験開始11カ月後までの本剤の注射回数及び試験開始12カ月後における最高矯正視力のベースラインからの変化量は、表20及び表21のとおりであった。

本試験の結果、レーザー光凝固併用療法群において、本剤単独療法群と比べ本剤の注射回数は軽減されないことが示された。

表 20 注射回数

解析群	症例数	注射回数	最小値,最大値
本剤単独療法群	29	4.3 ± 2.51	1,11
レーザー光凝固併用療法群	30	4.1 ± 2.41	1,9

表 21 最高矯正視力のベースラインからの変化量

ETDRS 最高矯正視力スコア

解析群	ベースライン文字数		12 カ月後文字数		変化量文字数	
	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差
本剤単独療法群	29	52.86 ± 13.384	29	74.83 ± 9.740	29	+21.97 ± 14.75
レーザー光凝固併用療法群	30	54.03 ± 9.828	29	69.59 ± 8.842	29	+15.00 ± 10.30

logMAR 換算値

解析群	ベースライン		12 カ月後		変化量	
	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差	症例数	平均値 ± 標準偏差
本剤単独療法群	29	0.553 ± 0.2276	29	0.075 ± 0.1909	29	-0.478 ± 0.259
レーザー光凝固併用療法群	30	0.558 ± 0.1719	29	0.143 ± 0.1682	29	-0.413 ± 0.197

5.6 製造販売後臨床試験Ⅱ〔MERCURY 試験 (DJP08 試験)〕

本剤初回投与12カ月後での最高矯正視力 (logMAR換算値) のベースラインからの平均変化量は、 -0.08 ± 0.340 (平均値±標準偏差) であり、ベースラインから統計学的に有意な平均視力の改善が見られた (表22)。

本剤のDMEを有する患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験 (D2303試験) では、本剤投与開始12カ月後の最高矯正視力 (ETDRS視力) のベースラインからの平均変化量は、本剤群 $+6.6 \pm 7.68$ 文字〔最高矯正視力 (logMAR換算値) : -0.132 ± 0.1536 〕、レーザー併用群 $+6.4 \pm 10.67$ 文字〔最高矯正視力 (logMAR換算値) : -0.128 ± 0.2134 〕で、視力の改善があり、D2303試験での視力改善効果と比較して、本研究での結果は遜色のない結果であった。

また、本剤の特定使用成績調査Ⅲ〔糖尿病黄斑浮腫・長期使用調査 (D1401試験)〕における投与開始後12カ月の平均変化量は -0.088 ± 0.3605 であり、本研究の中間解析結果は、同じ使用実態下での検討された長期特定使用成績調査の結果と比較して同程度の結果であった。

以上の有効性評価から、本研究の中間解析の結果において、使用実態下における DME を有する患者に対する本剤の投与開始後 12 カ月観察時の有効性に関して、一定の有効性が確認され、新たに追加の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。

表 22 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量

測定項目	ベースライン		12 カ月後		変化量	
	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差	眼数	平均値±標準偏差
最高矯正視力	209	0.43 ± 0.390	125	0.35 ± 0.404	125	-0.08 ± 0.340

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 4 件、研究報告は 5 件であった (表 23)。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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かった。

表 23 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 (3 件、平成 25 年 11 月等) ②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 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) の投与頻度による安全性及び有効性への影響を比較する外国無作為化試験の結果 (平成 25 年 12 月) ② 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の安全性への影響を検討したメタアナリシス解析 (平成 26 年 8 月) ③ 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状況について、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) ④ 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 DME

	<p>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）</p> <p>⑤ 未熟児網膜症の治療における血管内皮増殖因子阻害剤の硝子体内投与の安全性を検討した外国のレトロスペクティブ研究（平成 28 年 4 月）</p>
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