

貯法：2～8℃に保存すること

有効期間：36ヵ月

眼科用VEGF^注阻害剤
(ヒト化抗VEGFモノクローナル抗体Fab断片)
ラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液

承認番号	22600AMX00564000
販売開始	2014年6月

ルセンチス[®]硝子体内注射用キット 10mg/mL

LUCENTIS[®] kit for intravitreal injection 10mg/mL

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)
注) VEGF: vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 眼又は眼周囲に感染のある患者、あるいは感染の疑いのある患者〔眼内炎等の重篤な副作用が発現するおそれがある。〕
- 2.3 眼内に重度の炎症のある患者〔炎症が悪化する可能性がある。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルセンチス硝子体内注射用キット10mg/mL	
有効成分	1キット（0.165mL）中の含有量：ラニズマブ（遺伝子組換え）1.65mg	
	1回の投与量である0.05mL中の含有量：ラニズマブ（遺伝子組換え）0.5mg	
添加剤 (1キット中)	トレハロース水和物	16.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	0.274mg
	L-ヒスチジン	0.053mg
	ポリソルベート20	0.0165mg

3.2 製剤の性状

販売名	ルセンチス硝子体内注射用キット10mg/mL
性状	無色～微褐色で、澄明又はわずかに混濁した液
pH	5.2～5.8
浸透圧	274～344mOsm/kg

4. 効能又は効果

- 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
- 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
- 病的近視における脈絡膜新生血管
- 糖尿病黄斑浮腫

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤による治療を開始するに際し、疾患・病態による視力等の予後を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

5.2 不可逆的な虚血性視機能喪失の臨床的徴候が認められる網膜静脈閉塞症患者への投与は、避けることが望ましい。

6. 用法及び用量

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として0.5mg（0.05mL）を1ヵ月毎に連続3ヵ月間（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ヵ月以上の間隔をあけること。

〈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〉

ラニズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は、1ヵ月以上あけること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 臨床試験においては、両眼治療は行われていない。両眼に治療対象となる病変がある場合は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。なお、初回治療における両眼同日投与は避け、片眼での安全性を十分に評価した上で対側眼の治療を行うこと。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

7.2 維持期においては、1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫〉

7.3 1ヵ月に1回視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

7.4 投与開始後、視力が安定するまでは1ヵ月毎に投与することが望ましい。

7.5 網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）又は糖尿病黄斑浮腫（DME）に対し、本剤とレーザー網膜光凝固療法を同日、同じ眼に行う場合は、レーザー網膜光凝固療法を行ってから30分以上の間隔をあけた後に本剤の硝子体内注射を行うこと。

〈病的近視における脈絡膜新生血管〉

7.6 定期的に視力等を測定し、その結果及び患者の状態を考慮し、本剤投与の要否を判断すること。

7.7 疾患の活動性を示唆する所見（脈絡膜新生血管、視力低下等）が認められた場合に投与することが望ましい。

8. 重要な基本的注意

8.1 網膜疾患に関する専門知識を有し、硝子体内注射の投与手技に関する十分な知識・経験のある眼科医のみが本剤を投与すること。

8.2 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗真菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと。〔11.2参照〕

8.3 硝子体内注射の際には、下記の点に注意しながら行うとともに、投与手技に起因する有害事象として結膜出血、眼痛及び硝子体浮遊物等の有害事象が多く報告されているので注意すること。〔11.1.1、11.2参照〕

8.3.1 硝子体内注射は、無菌条件下で行うこと。（手術用手指消毒を行い、滅菌手袋、ヨウ素系洗眼殺菌剤、滅菌ドレープ及び滅菌開眼器等を使用すること。）

*8.3.2 本剤投与前に、十分な麻酔と広域抗菌点眼剤の投与を行うこと。

8.3.3 過量投与を防ぐため、投与前にプランジャーストッパー先端のドーム部分の底面を標線（0.05mLに相当）に合わせ、投与量を確認すること。

8.3.4 眼内炎、眼炎症、裂孔原性網膜剥離、網膜裂孔及び外傷性白内障等が発現することがあるので、異常が認められた場合には、直ちに連絡するよう患者に指導すること。

8.4 硝子体内注射により眼圧を一過性に上昇させるおそれがある。また、持続性の眼圧上昇も報告されている。本剤投与

後、視神経乳頭血流の確認と眼圧上昇の管理を適切に行うこと。[9.1.1参照]

8.5 本剤の硝子体内注射後、一時的に霧視等があらわれることがあるため、その症状が回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

8.6 定期的に有効性を評価し、有効性が認められない場合には漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 緑内障、高眼圧症の患者

[8.4参照]

9.1.2 脳卒中（脳梗塞、脳出血等）又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中中の危険因子のある患者

[11.1.2、15.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤は、その抗VEGF作用から潜在的に催奇形性並びに胚・胎児毒性を有する可能性が否定できない。一方、カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験（0.125又は1.0mg/眼を両眼に器官形成期硝子体内投与）において、血清中ラニズマブ濃度が高値を示した母動物1例でラニズマブの胎児への移行が確認されたが、母体毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。なお、抗VEGF作用を有する類薬（ベバシズマブ）で、ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期静脈内投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行するとの報告がある¹⁾。授乳された乳児への影響、母乳産生及び分泌への影響は不明である。

9.7 小児等

未熟児網膜症²⁾以外の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

注) バイアル製剤の承認効能であり、本製剤では未承認効能

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害（1.5%）

網膜出血、硝子体剥離、網膜色素上皮剥離、網膜色素上皮裂孔、硝子体出血、裂孔原性網膜剥離、網膜剥離、網膜裂孔、医原性外傷性白内障、失明、眼内炎があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.2 脳卒中（0.1%）

[9.1.2、15.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症	-	-	インフルエンザ	鼻咽頭炎、尿路感染
血液	-	-	-	貧血
精神神経系	-	-	頭痛、不安	-
眼障害 ^{注1)}	炎症	-	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房蓄膿、前房の炎症）	-
	視力・視覚障害	-	霧視、視覚障害	視力低下、光視症、羞明
	眼瞼	-	-	眼瞼浮腫、眼瞼痛、眼瞼炎、眼瞼刺激

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明	
眼障害 ^{注1)}	結膜	結膜出血	結膜充血	結膜炎、アレルギー性結膜炎	-
	注射部	-	-	注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位刺激感	-
	網膜	-	-	網膜障害	網膜変性
	硝子体	-	硝子体浮遊物	硝子体障害	-
	角膜	-	点状角膜炎	角膜擦過傷、角膜症、角膜線条、角膜浮腫	角膜沈着物
その他	眼圧上昇、眼痛	眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼そう痒症、眼部不快感、眼充血	眼脂、眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、前房出血、虹彩癒着、後囊部混濁	眼の異常感	
呼吸器	-	-	咳嗽	-	
消化器	-	-	悪心	-	
過敏症 ^{注2)}	-	-	蕁麻疹	そう痒症、発疹、紅斑	
筋骨格系	-	-	関節痛	-	

注1) [8.3参照]

注2) [8.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

国内外において過量投与された患者に、一時的な眼圧上昇、視力低下、眼痛等が認められた。

13.2 処置

眼圧、視力等を測定し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、注射前に未開封の状態室温に戻すこと。室温に放置した時間が24時間を超えないように使用すること。

14.1.2 薬液に不溶性微粒子、濁り又は変色を認めた場合には使用しないこと。

14.1.3 プリスター包装内は滅菌されているため、使用時まで開封しないこと。

14.1.4 プリスター包装が破損、汚損している場合、及び製品に破損、変形等の異常が認められる場合には使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は硝子体内にのみ投与すること。

14.2.2 30ゲージの眼科用針を使用すること。

14.2.3 1シリンジは1回のみ使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓に関連する有害事象（血管死、心筋梗塞、虚血性脳卒中、出血性卒中等）が発現する可能性がある。中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者を対象とした外国第Ⅲ相・第Ⅲb相臨床試験の3試験併合解析において、本剤投与群及び対照群^{注)}における動脈血栓塞栓関連事象の発現率に差は認められなかった。一方、脳卒中の発現率は、対照群^{注)}の1.1%（5例/441例）に比べ、本剤0.5mg群では1.8%（8例/440例）と数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。[9.1.2、11.1.2参照]

注) シヤム注射^{※)}群及びベルテボルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

15.1.2 本剤投与により、抗ラニズマブ抗体が発現することがある。

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

15.1.3 本剤単独とベルテボルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテボル

フィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

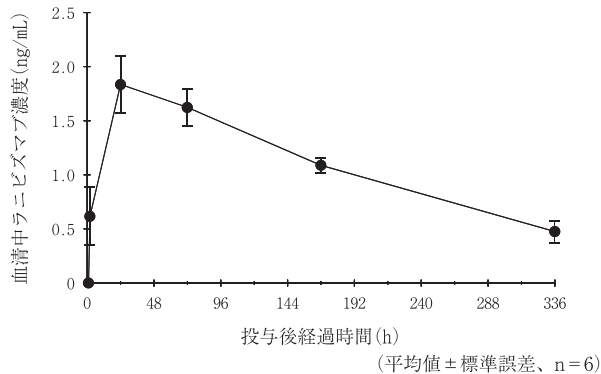
15.1.4 網膜静脈閉塞症の既往歴を有する患者及び虚血型の網膜静脈閉塞症を有する患者に対する本剤の使用経験は少ない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

16.1.1 本剤0.5mgを脈絡膜新生血管（CNV）を伴う日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内に投与したとき、投与約1日後に最高血清中薬物濃度に到達し、Cmaxは $1.86 \pm 0.6 \text{ ng/mL}$ であった。血清中の消失半減期は7.9日であった。投与後の血清中濃度推移を以下に示す²⁾。



日本人加齢黄斑変性症患者の硝子体内にラニビズマブ0.5mgを1回投与したときの血清中ラニビズマブ濃度推移

なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている³⁾。

〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

16.1.2 本剤0.5mgを網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する外国人患者の硝子体内に投与したとき、本剤の血清中の薬物動態は、加齢黄斑変性症患者と同様な推移を示した⁴⁾（外国人データ）。

〈糖尿病黄斑浮腫〉

16.1.3 外国人糖尿病黄斑浮腫患者及び加齢黄斑変性症患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、糖尿病黄斑浮腫患者における血清中薬物濃度の中央値は、本剤0.5mg投与後1週間程度は加齢黄斑変性症患者より高い傾向を示したが、個々の濃度の分布は加齢黄斑変性症患者と同様であった⁵⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を有する患者を対象にした薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析より腎機能と本薬のクリアランスの関連を検討した。腎機能低下を伴う患者 [200例中136例、軽度 (CrCL50~80mL/min) : 93例、中等度 (CrCL30~50mL/min) : 40例、重度 (CrCL<30mL/min) : 3例] を含む対象集団での母集団薬物動態解析の結果から、腎機能が中等度低下した場合、本薬のクリアランスは17%低下すると推定された³⁾。

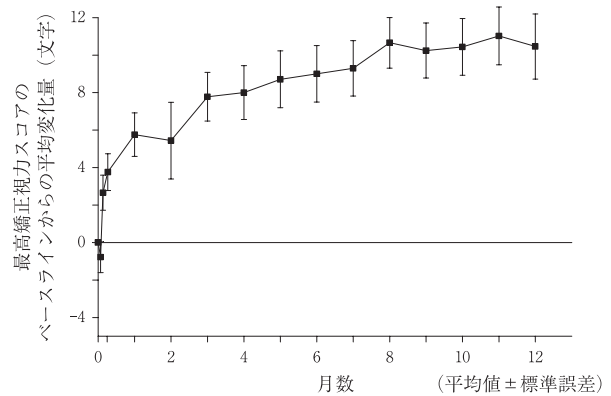
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験

病変サブタイプpredominantly classic型、minimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、非遮蔽、無対照の第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。41例の患者に本剤0.5mgを月1回、11ヵ月間（計12回）硝子体内に注射した結果、投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアでベースラインから 9.0 ± 9.62 文字（平均値 ± 標準偏差、95%信頼区間6.0~12.0文字、以下同様）の増加が認められた。また、ベースラインから投与6ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、15文字未満だった患者の割合は100%（41例/41例）であった。更に、投与6ヵ月後までに増加した最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後でも維持されており、ベースラインから 10.5 ± 11.14 文字（6.9~14.0文字）の増加であった。



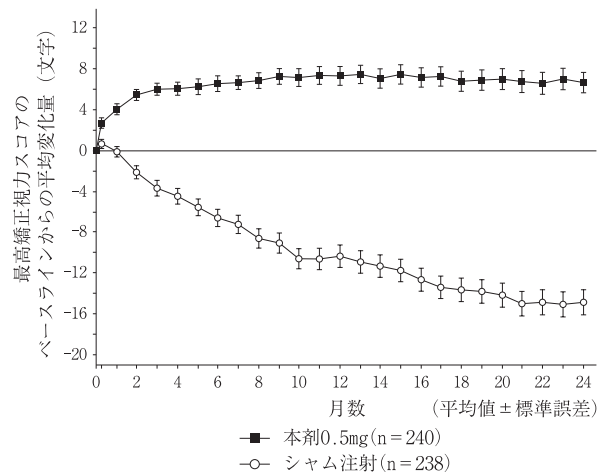
国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補填]

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で24.4%（10例/41例）であり、主な副作用は、眼圧上昇12.2%（5例/41例）及び眼痛7.3%（3例/41例）であった²⁾。

17.1.2 外国第Ⅲ相試験（FVF2598g試験）

病変サブタイプminimally classic型又はclassic CNVを伴わないoccult型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象に、シヤム注射^{注1)}を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と月1回のシヤム注射群を比較した。本剤0.5mg投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 7.2 ± 14.4 文字（平均値 ± 標準偏差、95%信頼区間5.4~9.1文字、以下同様）及び 6.6 ± 16.5 文字（4.5~8.7文字）増加し、シヤム注射群に比べて有意に改善した（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、シヤム注射群の62%（148例/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227例/240例）と有意に高率であった（ $p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定）。

注1) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。



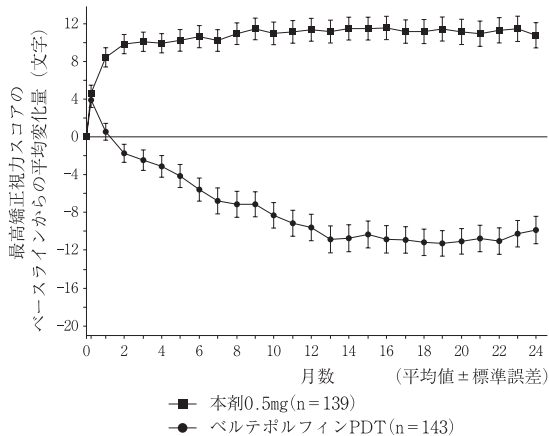
シヤム注射を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で21.8%（52例/239例）であり、主な副作用は、硝子体炎6.3%（15例/239例）、眼圧上昇5.4%（13例/239例）、虹彩炎5.0%（12例/239例）及び硝子体浮遊物5.0%（12例/239例）であった⁶⁻⁸⁾。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（FVF2587g試験）

病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法（PDT）を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 9.5 ± 16.4 文字（平均値 ± 標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字、以下同様）及び 9.8 ± 17.6 文字（-12.7~-6.9文字）減少した

のに対して、本剤0.5mgの投与により、最高矯正視力スコアは投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから 11.3 ± 14.6 文字（8.9～13.8文字）及び 10.7 ± 16.5 文字（7.9～13.5文字）増加し、ベルテポルフィンPDT群に比べて有意に改善した（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合は、ベルテポルフィンPDT群の64%（92例/143例）に対して本剤0.5mg群では96%（134例/139例）であった。この両群の割合の差に関する片側信頼区間の下限値24.5%は、事前に定めた非劣性限界値-7.0%を大きく上回り、ベルテポルフィンPDT群に対する非劣性が確認された（ $p < 0.0001$ 、正規近似による片側検定）。



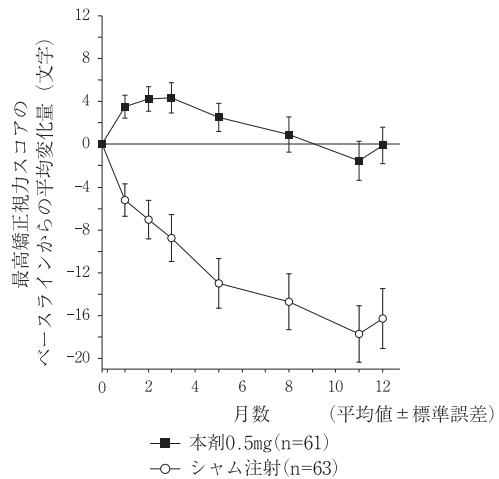
ベルテポルフィンPDTを対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で13.6%（19例/140例）であり、主な副作用は、虹彩炎5.0%（7例/140例）及び眼圧上昇5.0%（7例/140例）であった⁹⁻¹²。

17.1.4 外国第Ⅲb相試験（FVF3192g試験）

中心窩下CNV（classic型の有無を問わない）を伴う加齢黄斑変性症患者を対象にシャム注射^{注1}を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgの硝子体内注射又はシャム注射を最初の連続3ヵ月は月1回実施し、その後は3ヵ月に1回実施した。投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアは、本剤0.5mgの投与によりベースラインから 0.2 ± 13.1 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-3.5～3.2文字、以下同様）の減少であったが、 16.3 ± 22.3 文字（-21.9～-10.7文字）減少したシャム注射群に比べて、スコアの減少は有意に抑制された（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与12ヵ月後の最高矯正視力スコアの減少が、ベースラインから15文字未満の場合を視力が維持された患者と定義し、その患者の割合はシャム注射群の49%（31例/63例）に対して本剤0.5mg群では90%（55例/61例）と有意に高率であった（ $p < 0.0001$ 、Cochran χ^2 検定）。

注1) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。



シャム注射を対照とした外国第Ⅲb相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で9.8%（6例/61例）であり、主な副作用は、眼圧上昇3.3%（2例/61例）であった^{13,14}。

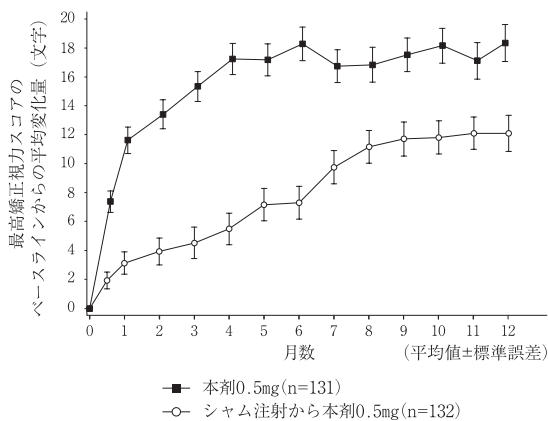
〈網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫〉

17.1.5 外国第Ⅲ相試験（FVF4165g試験）

網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）に伴う黄斑浮腫を有する患者397例を対象に、シャム注射^{注1}を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシャム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注2}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.4 ± 2.4 回（平均値±標準偏差、最少1回～最多12回）であった。シャム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシャム注射を、投与開始6ヵ月後以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注2}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シャム注射群で6ヵ月後以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.1 ± 1.7 回（平均値±標準偏差、最少1回～最多6回）であった。また、いずれの治療群でも投与開始3ヵ月後以降はレスキュー治療としてレーザー網膜光凝固療法を許容した。シャム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 7.3 ± 13.0 文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間5.1～9.5文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 18.3 ± 13.2 文字（16.0～20.6文字）の増加であり、本剤0.5mg群はシャム注射群と比べて有意な増加であった（ $p < 0.0001$ 、分散分析）。また、投与開始12ヵ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は、投与開始6ヵ月後にシャム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で 12.1 ± 14.4 文字（9.6～14.6文字）、本剤0.5mg群で 18.3 ± 14.6 文字（15.8～20.9文字）の増加であった。

注1) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

注2) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が20/40（近似スネレン等価視力）以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が250 μ m以上



シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4165g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

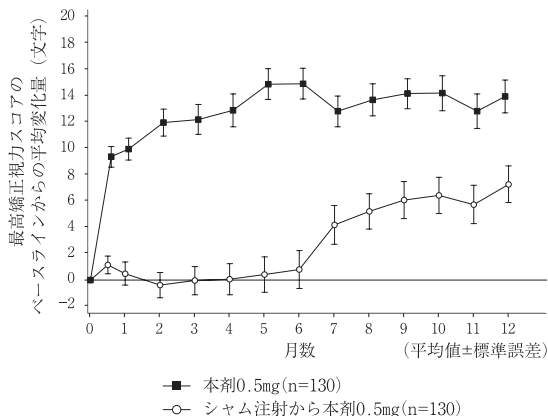
治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で37.7% (49例/130例) であり、主な副作用は、結膜出血 24.6% (32例/130例) 及び眼痛 13.8% (18例/130例) であった¹⁵⁻¹⁷⁾。

17.1.6 外国第Ⅲ相試験 (FVF4166g試験)

網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) に伴う黄斑浮腫を有する患者392例を対象に、シヤム注射^{注1)}を対照としたランダム化二重遮蔽試験を実施した。本剤0.5mg群をシヤム注射群と比較した。本剤0.5mg群では、投与開始5ヵ月後までは月1回、計6回硝子体内注射し、投与開始6ヵ月以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注2)}必要に応じて硝子体内注射した。本剤0.5mg群における12ヵ月間の注射回数は 8.9 ± 2.7 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少1回~最多12回)であった。シヤム注射群は、投与開始5ヵ月後まではシヤム注射を、投与開始6ヵ月以降は視力及び中心領域網膜厚に基づいて^{注2)}必要に応じて本剤0.5mgを硝子体内注射した。シヤム注射群で6ヵ月以降に本剤による治療を受けた患者における注射回数は 4.4 ± 1.7 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少1回~最多6回)であった。シヤム注射群の投与開始6ヵ月後の最高矯正視力スコアの平均変化量はベースラインから 0.8 ± 16.2 文字 (平均値 \pm 標準偏差、95%信頼区間 $-2.0 \sim 3.6$ 文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 14.9 ± 13.2 文字 (12.6~17.2文字)の増加であり、本剤0.5mg群はシヤム注射群と比べて有意な増加であった ($p < 0.0001$ 、分散分析)。また、投与開始12ヵ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は、投与開始6ヵ月後にシヤム注射から本剤0.5mgに切り替えた群で 7.3 ± 15.9 文字 (4.5~10.0文字)、本剤0.5mg群で 13.9 ± 14.2 文字 (11.5~16.4文字)の増加であった。

注1) 硝子体内投与の代わりに針のないシリンジを局所麻酔下で眼球に押し付け、注射以外は同じ処置を行うこと。

注2) 以下のいずれかに該当した場合、本剤を硝子体内注射する。
 ・ETDRS 視力検査表による最高矯正視力が $\geq 20/40$ (近視スネレン等価視力) 以下
 ・中心領域網膜厚の平均値が $\geq 250\mu\text{m}$ 以上

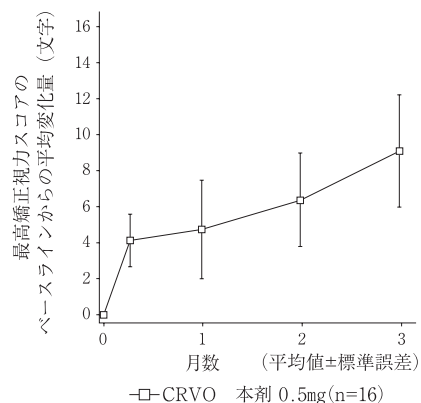
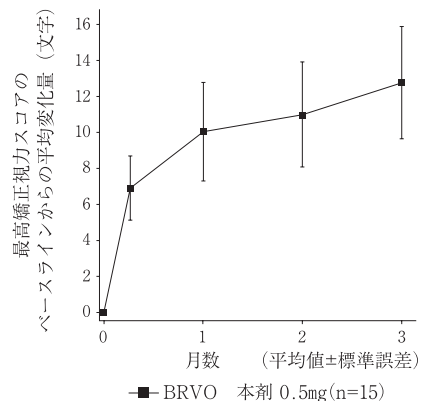


シヤム注射を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF4166g試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg投与群で33.3% (43例/129例) であり、主な副作用は、結膜出血 22.5% (29例/129例)、眼痛 14.7% (19例/129例) 及び眼刺激 6.2% (8例/129例) であった¹⁸⁻²⁰⁾。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験 (E2301試験)

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫を有する日本人患者 (BRVO患者15例、CRVO患者16例) を対象に、無対照、非遮蔽の第Ⅲ相試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、連続3回 (投与開始時、1ヵ月後、2ヵ月後) 硝子体内注射した。投与開始1~3ヵ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期間平均変化量は、BRVO患者で 11.3 ± 11.0 文字 (平均値 \pm 標準偏差、95%信頼区間 $5.2 \sim 17.4$ 文字、以下同様)の増加、CRVO患者で 6.7 ± 10.2 文字 (1.3~12.2文字)の増加と、それぞれベースラインから有意に増加した (BRVO患者 $p = 0.001$ 、CRVO患者 $p = 0.019$ 、t検定)。また、投与開始3ヵ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は、BRVO患者で 12.8 ± 12.1 文字 (6.1~19.5文字)の増加、CRVO患者で 9.1 ± 10.5 文字 (3.5~14.6文字)の増加であった。



第Ⅲ相試験 (E2301試験) における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補填)

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で32.3% (10例/31例) であり、副作用は、結膜出血 19.4% (6例/31例)、点状角膜炎 12.9% (4例/31例) 及び眼圧上昇 6.5% (2例/31例) であった²¹⁾。

(病的近視における脈絡膜新生血管)

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験 (F2301試験)

病的近視におけるCNVを有する患者 (最大の解析対象集団: 276例) を対象に、ベルテポルフィンPDT (本適応は国内未承認) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。「視力安定化の基準^{注3)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤I群)、及び「疾患の活動性の基準^{注4)}」に基づいて本剤0.5mgを硝子体内注射する群 (本剤II群) をベルテポルフィンPDT群と比較した。本剤I群では、投与開始時及び1ヵ月後に本剤を連続2回硝子体内注射し、投与開始2ヵ月以降は「視力安定化の基準^{注3)}」に基づいて硝子体内注射した。本剤I群における12ヵ月間の注射回数は 4.6 ± 2.6 回 (平均値 \pm 標準偏差、最少1回~最多11回)であった。本剤II群では、投与開始時に本剤を硝子体内注射し、投与開始1ヵ月後以降は「疾

患の活動性の基準^{注4)}に基づいて硝子体内注射した。本剤Ⅱ群における12ヵ月間の注射回数は 3.5 ± 2.9 回(平均値 \pm 標準偏差、最少1回 \sim 最多12回)であった。ベルテポルフィンPDT群では、投与開始時にベルテポルフィンPDTを実施し、投与開始3ヵ月以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。ベルテポルフィンPDT(本剤0.5mg投与)群における12ヵ月間の本剤注射回数は 3.2 ± 2.5 回(平均値 \pm 標準偏差、最少1回 \sim 最多9回)であった。投与開始1 \sim 3ヵ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期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で 2.2 ± 9.5 文字(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では 10.5 ± 8.2 文字、本剤Ⅱ群では 10.6 ± 7.3 文字の増加であり、ベルテポルフィンPDT群に比べて本剤Ⅰ群及び本剤Ⅱ群で有意に増加した($p < 0.00001$, Cochran-Mantel-Haenszel検定)。また、投与開始12ヵ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は、ベルテポルフィンPDT群で 9.3 ± 11.3 文字、本剤Ⅰ群で 13.8 ± 11.4 文字、本剤Ⅱ群で 14.4 ± 10.2 文字の増加であった。

注3) 視力が「視力安定化の基準」を満たしていれば治療を中断した。疾患の活動性による視力低下が認められた場合に月1回の注射を再開し、「視力安定化の基準」を再度満たすまで月1回の注射を継続した。

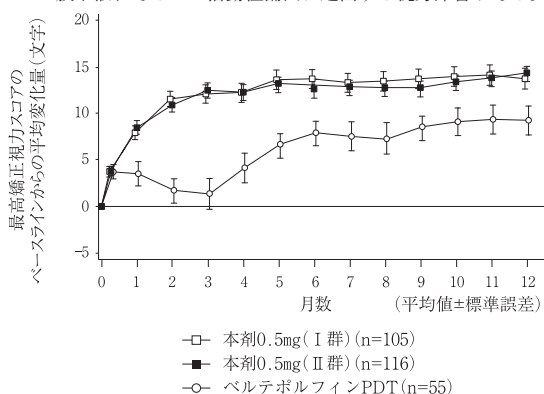
(視力安定化の基準)

連続する過去2回の月1回の来院時と比べて最高矯正視力スコアに変化がない。

注4) 「疾患の活動性の基準」に合致しなければ治療を中断した。中断後に「疾患の活動性の基準」に合致した場合は治療を再開し合致しなくなるまで治療を継続した。

(疾患の活動性の基準)

OCT(光干渉断層撮影法)又はFA(フルオレセイン蛍光眼底造影法)による評価で、病的近視に伴う網膜内又は網膜下液、あるいは活動性漏出に起因する視力障害がある。



ベルテポルフィンPDTを対照とした第Ⅲ相比較試験(F2301試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(modified LOCF法で補填)

なお、ベルテポルフィンPDT群では、投与開始3ヵ月以降は本剤0.5mgを併用、あるいは本剤0.5mgに変更することも可とした。

同試験において、日本人患者[最大の解析対象集団: 50例(本剤Ⅰ群: 21例、本剤Ⅱ群: 20例、ベルテポルフィンPDT群: 9例)]の投与開始1 \sim 3ヵ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期間平均変化量は、ベルテポルフィンPDT群で 2.5 ± 8.2 文字(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)の増加であったのに対して、本剤Ⅰ群では 12.7 ± 8.7 文字、本剤Ⅱ群では 11.9 ± 5.1 文字の増加であった。また、投与開始12ヵ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は、ベルテポルフィンPDT群で 10.9 ± 9.7 文字、本剤Ⅰ群で 15.7 ± 12.1 文字、本剤Ⅱ群で 15.5 ± 8.4 文字の増加であった。

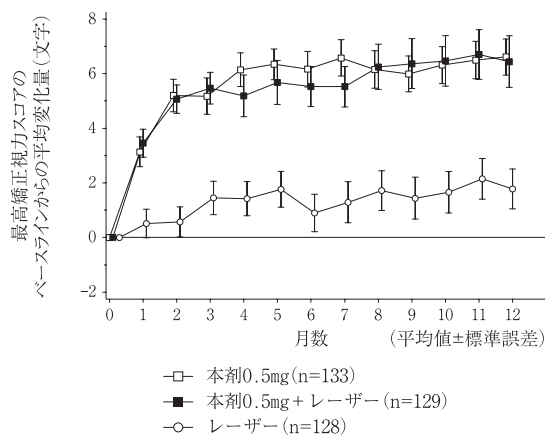
治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤Ⅰ群で24.5%(26例/106例)、本剤Ⅱ群で20.3%(24例/118例)であり、主な副作用は、本剤Ⅰ群で結膜出血9.4%(10例/106例)、及び本剤Ⅱ群で結膜出血8.5%(10例/118例)であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤Ⅰ群で57.1%(12例/21例)、本剤Ⅱ群で30.0%(6

例/20例)であった。主な副作用は、本剤Ⅰ群で結膜出血28.6%(6例/21例)及び点状角膜炎23.8%(5例/21例)、本剤Ⅱ群で結膜出血及び点状角膜炎であり、いずれも10.0%(2例/20例)であった²²⁾。

「糖尿病黄斑浮腫」

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験(D2303試験)

糖尿病黄斑浮腫(DME)アジア人患者(日本人を含む)396例を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群(以下併用群)を、レーザー網膜光凝固療法群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1 \sim 12ヵ月後までの最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから 1.4 ± 6.49 文字(平均値 \pm 標準偏差、95%信頼区間0.2 \sim 2.5文字、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 5.9 ± 6.02 文字(4.8 \sim 6.9文字)の増加、併用群では 5.7 ± 7.20 文字(4.4 \sim 6.9文字)の増加であった。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験(D2303試験)における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移(LOCF法で補填)

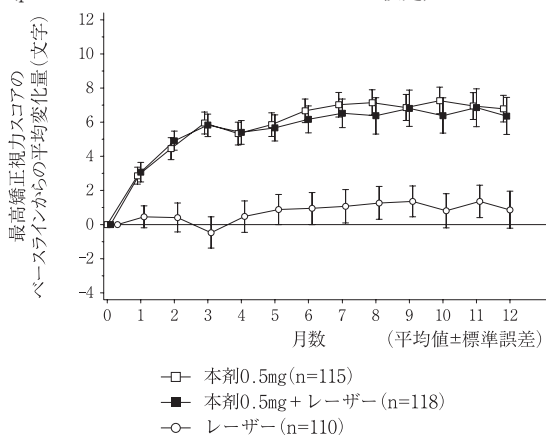
同試験において、日本人患者[最大の解析対象集団: 151例(本剤0.5mg群: 51例、併用群: 50例、レーザー網膜光凝固療法群: 50例)]の投与開始1 \sim 12ヵ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量は、レーザー網膜光凝固療法群で 0.2 ± 5.49 文字(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では 6.1 ± 5.74 文字、併用群では 6.7 ± 6.65 文字の増加であった。

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で17.3%(23例/133例)、併用群で18.9%(25例/132例)であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血9.8%(13例/133例)、併用群で結膜出血9.1%(12例/132例)であった。日本人患者の治療対象眼で発現した副作用の発現頻度は、本剤0.5mg群で25.5%(13例/51例)、併用群で26.9%(14例/52例)であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で結膜出血17.6%(9例/51例)及び硝子体浮遊物5.9%(3例/51例)、併用群で結膜出血13.5%(7例/52例)、硝子体浮遊物11.5%(6例/52例)及び眼充血5.8%(3例/52例)であった²³⁾。

17.1.10 外国第Ⅲ相試験(D2301試験)

DMEの外国人患者345例を対象にレーザー網膜光凝固療法を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mg群、並びに本剤0.5mg及びレーザー網膜光凝固療法併用群(以下併用群)を、レーザー網膜光凝固療法

群と比較した。本剤0.5mg硝子体内注射は月1回投与で開始し、個別の患者で月1回測定した視力が連続3回安定となった場合は投与を中断し、DME進行による視力低下が認められた場合に月1回投与を再開した。併用群及びレーザー網膜光凝固療法群のレーザー網膜光凝固療法は開始時に1回実施し、以後は必要に応じて実施した。レーザー網膜光凝固療法群の投与開始1～12ヵ月後の最高矯正視力スコアの期間平均変化量は、ベースラインから0.8±8.56文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-0.8～2.4文字、以下同様）の増加であったのに対して、本剤0.5mg群では6.1±6.43文字（4.9～7.3文字）の増加、併用群では5.9±7.92文字（4.4～7.3文字）の増加であり、レーザー網膜光凝固療法群に比べてそれぞれ有意な増加であった（ $p<0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。



レーザー網膜光凝固療法を対照とした第Ⅲ相比較試験（D2301試験）における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移（LOCF法で補填）

治療対象眼で発現した副作用発現頻度は、本剤0.5mg群で24.3%（28例/115例）、併用群で22.5%（27例/120例）であり、主な副作用は、本剤0.5mg群で眼痛 10.4%（12例/115例）、結膜出血及び結膜充血 7.0%（8例/115例）、併用群で眼痛 8.3%（10例/120例）、結膜出血 7.5%（9例/120例）及び眼の異物感 5.8%（7例/120例）であった²⁴）。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラニズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFに対するヒト化モノクローナル抗体のFab断片であり、CNVの形成及び血管からの漏出に重要な役割を果たしているVEGFを阻害する。

18.2 VEGFに対する阻害作用

ラニズマブ（遺伝子組換え）は、VEGFの2種のアイソフォーム（VEGF₁₂₁及びVEGF₁₆₅）及びプラスミン分解産物で生物活性を有するVEGF₁₁₀に結合親和性を示した²⁵）（*in vitro*）。また、VEGFによって誘発される血管内皮細胞（ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC））の増殖及び血管内皮細胞からの組織因子産生を抑制した^{25,26}）（*in vitro*）。更に、モルモットの血管透過性皮膚モデルにおいてVEGFによる血管透過性を抑制した²⁵）（*in vivo*）。ラニズマブ（遺伝子組換え）は、抗体のFc領域を持たないため補体C1q及びFcγ受容体に結合しなかった²⁷）（*in vitro*）。

18.3 カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用

レーザー誘発CNVモデルに対するラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与時の作用をフルオレセイン蛍光眼底造影法を用いて、レーザー照射の3週間前から2週間に1回の投与による予防的効果、及びレーザー照射の3週間後から2週間に1回の投与による治療効果をそれぞれ検討した。いずれの場合も0.5mgのラニズマブ（遺伝子組換え）によりCNV形成及び血管外漏出が抑制された²⁸）。更に、光線力学的療法（PDT）と2.0mgのラニズマブ（遺伝子組換え）硝子体内投与（初回0.5mg）の併用により、PDT単独時と比較して優れたCNVからの血管外漏出抑制作用を示した。なお、投与スケジュール（1週間毎に

交互に治療及び2週間毎に同一日に治療）による効果の違いは認められなかった²⁹）（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ラニズマブ（遺伝子組換え）

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式

C₂₁₅₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

分子量

約48,000

本質

ヒト化マウス抗ヒト血管内皮増殖因子モノクローナル抗体のFab断片で、445個のアミノ酸残基からなるたん白質

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

1キット

23. 主要文献

- 1) Juncal, V.R. et al. : Ophthalmology. 2020;127 (2) :278-280 [20220505]
- 2) 社内資料：国内臨床試験（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.2.2） [20091037]
- 3) 社内資料：母集団薬物動態解析（1）：脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者における母集団薬物動態解析（2009年1月21日承認、CTD2.7.2-3.1.7） [20090703]
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析（2）：網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2013年8月20日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20134007]
- 5) 社内資料：母集団薬物動態解析（3）：糖尿病黄斑浮腫患者における母集団薬物動態解析（2014年2月21日承認、CTD2.7.2-3.3.2） [20140499]
- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.1） [20091040]
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2598g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20091041]
- 8) Rosenfeld, P.J. et al. : N.Engl.J.Med.2006;355 (14) :1419-1431 [20081141]
- 9) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 12ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.4） [20091038]
- 10) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF2587g 24ヵ月）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.5） [20091039]
- 11) Brown, D.M. et al. : N.Engl.J.Med.2006;355 (14) :1432-1444 [20081142]
- 12) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology.2009;116 (1) :57-65 [20090067]
- 13) 社内資料：外国第Ⅲb相比較試験（FVF3192g）（2009年1月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3） [20091042]
- 14) Regillo, C.D. et al. : Am.J.Ophthalmol.2008;145 (2) :239-248 [20081423]
- 15) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4165g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20134008]
- 16) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology.2010;117 (6) :1102-1112 [20103856]
- 17) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology.2011;118 (8) :1594-1602 [20122293]
- 18) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験（FVF4166g）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.4） [20134009]
- 19) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology.2010;117 (6) :1124-1133 [20103855]
- 20) Campochiaro, P.A. et al. : Ophthalmology.2011;118 (10) :2041-2049 [20122292]
- 21) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（E2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20134010]

- 22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（F2301）（2013年8月20日承認、CTD2.7.6-4.1.2） [20134011]
- 23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（D2303）（2014年2月21日承認、CTD2.7.6-4.1.3） [20140498]
- 24) Mitchell,P.et al.：Ophthalmology.2011;118（4）:615-625 [20114318]
- 25) Lowe,J.et al.：Exp.Eye Res.2007;85（4）:425-430 [20090066]
- 26) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されるHUVECの組織因子発現に対する作用（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.5） [20090704]
- 27) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性（2009年1月21日承認、CTD2.6.2-2.3） [20090705]
- 28) Krzystolik,M.G.et al.：Arch.Ophthalmol.2002;120（3）:338-346 [20083188]
- 29) Husain,D.et al.：Arch.Ophthalmol.2005;123（4）:509-516 [20083189]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売（輸入）

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1

(09)

プレフィルドシリンジキットの使用法

以下は無菌的操作により実施すること。

①シリンジ（図1）をプリスター包装から取り外す。

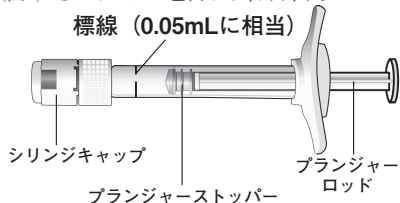


図1

②シリンジキャップを折る。なお、回したりねじったりしないこと。（図2）

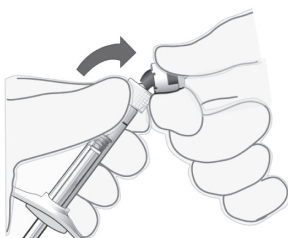


図2

③シリンジキャップを取り外す。（図3）

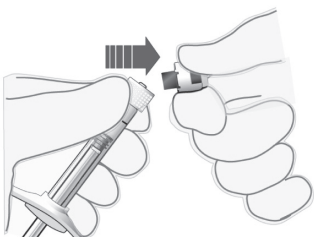


図3

④30ゲージの眼科用針をシリンジの先端（ルアーロック）にねじってしっかりと装着する。（図4）

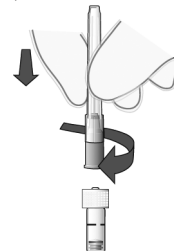


図4

⑤注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。（図5）

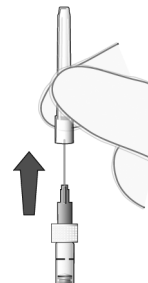


図5

⑥注射針の先端を上に向けて持ち、シリンジ内の気泡の有無を確認する。気泡が認められた場合には、シリンジを指で軽くたたき気泡を上端まで移動させる。（図6）



図6

⑦気泡と余剰薬液を排出し、注射液が0.05mLになるように、プランジャーストッパー先端のドーム部分の底面がシリンジに印字された標線（0.05mLに相当）に並ぶまでゆっくりとプランジャーロッドを押す。（図7）

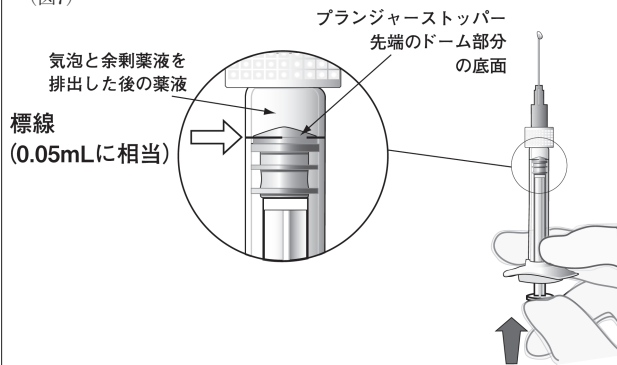


図7