

**ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL,
ルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

**ルセンチイス硝子体内注射液 10 mg/mL,
ルセンチイス硝子体内注射用キット 10 mg/mL に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

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	ラニビズマブ（遺伝子組み換え）
製造販売業者	ノバルティス ファーマ株式会社	薬効分類	131
提出年月		令和3年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
感染性眼内炎	5	動脈血栓塞栓事象	8	未熟児網膜症患者に対する 長期的な安全性 (ROP)	9
眼内炎症	5	未熟児網膜症患者での神 経発達遅延 (ROP)	8		
網膜剥離及び網膜裂孔	6				
眼圧上昇	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
未熟児網膜症患者に対する長期的な有効性	12頁				

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		13
追加の医薬品安全性監視活動		
未熟児網膜症 一般使用成績調査 (H1401調査)		13
未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験 (H2301E1試験：国際共同試験)		14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験 (H2301E1試験)		15

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画		頁
通常のリスク最小化活動		16
追加のリスク最小化活動		
該当なし		16

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

令和3年9月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目23番1号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 李堯

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2014年3月20日 ②2014年3月20日	薬効分類	131
再審査期間	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症：10年（2009年1月21日～2019年1月20日） 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫：5年10ヵ月（2013年8月20日～2019年6月19日） 病的近視における脈絡膜新生血管：5年10ヵ月（2013年8月20日～2019年6月19日） 糖尿病黄斑浮腫：（2014年2月21日～2019年6月19日）	承認番号	①22600AMX00565000 ②22600AMX00564000

品目の概要	
	未熟児網膜症：10年 (2019年11月22日～ 2029年11月21日)
国際誕生日	2006年6月30日
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	ラニビズマブ（遺伝子組み換え）
含量及び剤型	① ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL： 1 バイアル（0.23 mL）中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組み換え） 2.3 mg ② ルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL： 1 キット（0.165 mL）中の含有量：ラニビズマブ（遺伝子組み換え） 1.65 mg
用法及び用量	①② 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の場合 ラニビズマブ（遺伝子組み換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を1ヵ月ごとに連続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及び糖尿病黄斑浮腫の場合 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ヵ月以上あけること。 ① 未熟児網膜症の場合 ラニビズマブ（遺伝子組み換え）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ヵ月以上の間隔をあけること。
効能又は効果	①② 1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症（AMD） 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫（RVO） 3. 病的近視における脈絡膜新生血管（CNV） 4. 糖尿病黄斑浮腫（DME） ①

品目の概要	
	5. 未熟児網膜症 (ROP)
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備考	<p>2009年1月21日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 (AMD)」の効能・効果で「ルセンチイス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL」(旧販売名)の承認を取得</p> <p>2013年8月20日に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (RVO)」及び「病的近視における脈絡膜新生血管 (CNV)」の効能・効果でルセンチイス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2014年2月21日に「糖尿病黄斑浮腫 (DME)」の効能・効果でルセンチイス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2014年3月20日に「ルセンチイス硝子体内注射用キット 10 mg/mL」の剤型追加承認及び「ルセンチイス硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 mL」販売名変更による承認事項一部変更承認「ルセンチイス硝子体内注射液 10 mg/mL」(現販売名)を取得</p> <p>2019年11月22日に「未熟児網膜症 (ROP)」の効能・効果でルセンチイス硝子体内注射液 10 mg/mL の承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2020年12月24日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 (AMD)」の再審査結果を受領</p> <p>2021年6月30日に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (RVO)」, 「病的近視における脈絡膜新生血管 (CNV)」, 「糖尿病黄斑浮腫 (DME)」の再審査結果を受領</p>

変更の履歴	
前回提出日：2020年9月30日	
変更内容の概要： <ol style="list-style-type: none"> 代表取締役社長名を変更。 「品目の概要」の備考欄に再審査結果通知について追記。 安全性検討事項」の重要な不足情報から「VEGF 阻害剤の定期的な投与を中止したときの潜在的な糖尿病網膜症に対する影響 (DME)」, 「病的近視患者に対するベルテポルフィン-光線力学療法 (vPDT) と本剤の併用療法 (CNV)」, 「脈絡膜新生血管の進行に対する長期的影響 (CNV)」を削除。 上記改訂点に加えて、記載整備した。	
変更理由： <ol style="list-style-type: none"> 代表取締役社長交代のため。 	

変更の履歴

2. 「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症（AMD）」，「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫（RVO）」，「病的近視における脈絡膜新生血管（CNV）」，「糖尿病黄斑浮腫（DME）」の再審査終了のため。
3. 「病的近視における脈絡膜新生血管（CNV）」及び「糖尿病黄斑浮腫（DME）」の再審査終了のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
感染性眼内炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、硝子体内注射の合併症として感染性の眼内炎が発生することが知られている。以下のように発現頻度は低いものの、感染性眼内炎により失明する可能性があるほか、重症化した場合は眼球摘出に至る可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>臨床試験に基づく感染性眼内炎の発現頻度*は、AMDの本剤投与群で0.9%（4/440例）、コントロール群で0%（0/441例）、RVOの本剤投与群で0.4%（1/259例）、コントロール群で0%（0/266例）、CNVの本剤投与群で0%（0/591例）、コントロール群で0%（0/142例）、DMEの本剤投与群で0.6%（4/657例）、コントロール群で0%（0/362例）、ROPの本剤投与群で1.3%（2/149例）、コントロール群で0%（0/69例）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 一般使用成績調査（ROP） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に感染性眼内炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での感染性眼内炎の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
眼内炎症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、硝子体内注射の合併症として眼内炎症が発生することが知られている。視力が低下する可能性があること、以下のように臨床試験での発現が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>

	<p>臨床試験*に基づく眼内炎症の発現頻度は、AMDの本剤投与群で20.5% (90/440例)、コントロール群で15.9% (70/441例)、RVOの本剤投与群で7.3% (19/259例)、コントロール群で10.8% (28/260例)、CNVの本剤投与群で0.7% (4/591例)、コントロール群で0.7% (1/142例)、DMEの本剤投与群で1.5% (10/657例)、コントロール群で2.8% (10/362例)、ROPの本剤投与群で0.7% (1/149例)、コントロール群で0% (0/69例)であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 (ROP) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験及び製造販売後での眼内炎症の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>網膜剥離及び網膜裂孔</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔は、加齢や疾患の進行が主な原因となって引き起こされ、本剤投与によって発現の抑制効果が期待できる。一方で、硝子体内注射の合併症として、裂孔原性網膜剥離及び網膜裂孔が起きる懸念がある。治療せずに放置すると網膜細胞死及び視力低下につながる恐れがあること、以下のように発現が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>臨床試験*に基づく網膜剥離及び網膜裂孔の発現頻度は、AMDの本剤投与群で29.1% (128/440例)、コントロール群で46.9% (207/441例)、RVOの本剤投与群で0.8% (2/259例)、コントロール群で0.8% (2/260例)、CNVの本剤投与群で0.5% (3/591例)、コントロール群で0% (0/142例)、DMEの本剤投与群で0% (0/657例)、コントロール群で0.3% (1/362例)であった。なお、ROPの臨床試験では、網膜剥離を有効性の評価項目として扱ったため、提示しない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動：なし

	<p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で、網膜剥離及び網膜裂孔に関する情報を集積し、検討するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後での網膜剥離及び網膜裂孔の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
眼圧上昇	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に、眼圧上昇すると視神経が障害されるおそれがある。本剤の硝子体内注射後に、硝子体内容量の増加に伴い眼圧が一過性に上昇する可能性があること、以下のように発現が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>臨床試験*に基づく眼圧上昇の発現頻度は、AMDの本剤投与群で17.5% (77/440例)、コントロール群で4.5% (20/441例)、RVOの本剤投与群で6.9% (18/259例)、コントロール群で2.7% (7/260例)、CNVの本剤投与群で1.4% (8/591例)、コントロール群で2.1% (3/142例)、DMEの本剤投与群で7.2% (47/657例)、コントロール群で0.3% (1/362例)、ROPの本剤投与群で0.7% (1/149例)、コントロール群で0% (0/69例)であった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常 of 医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 一般使用成績調査 (ROP) <p>【選択理由】 製造販売後に眼圧上昇の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。 <p>【選択理由】 臨床試験及び製造販売後での眼圧上昇の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

動脈血栓塞栓事象

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤投与により、VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓事象（ATE：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。

がん患者に VEGF 阻害剤を全身投与すると，ATE のリスクが増大することが知られている（Touyz et al 2018）。一方，AMD 患者に VEGF 阻害薬を硝子体内に投与した場合，ATE の発現頻度の一貫した上昇は報告されていない。本剤のピボタル試験のメタアナリシスでも，AMD 患者の硝子体内投与後の心血管及び脳血管イベントの発現頻度は低く，本剤投与群とコントロール群で意味のある差は認められなかった（Zarbin et al 2018）。

臨床試験*に基づく動脈血栓塞栓事象の発現頻度は，AMD の本剤投与群で心筋梗塞 1.4%（6/440 例），心臓以外の ATE 2.5%（11/440 例），コントロール群で心筋梗塞 0.7%（3/441 例），心臓以外の ATE 2.7%（12/441 例），RVO の本剤投与群で心筋梗塞 1.2%（3/259 例），心臓以外の ATE 1.5%（4/259 例），コントロール群で心筋梗塞 0.4%（1/260 例），心臓以外の ATE 0.8%（2/260 例），CNV の本剤投与群で心筋梗塞 0%（0/591 例），心臓以外の ATE 0.2%（1/591 例），コントロール群で心筋梗塞及び心臓以外の ATE いずれも 0%（0/142 例），DME の本剤投与群で心筋梗塞 1.4%（5/350 例），心臓以外の ATE 1.7%（6/350 例），コントロール群で心筋梗塞 0.7%（2/287 例），心臓以外の ATE 1.7%（5/287 例），ROP の本剤投与群で心臓以外の ATE 3.4%（5/149 例），コントロール群で心臓以外の ATE 0%（0/69 例）であり，心筋梗塞はいずれの投与群でも認められなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 一般使用成績調査（ROP）

【選択理由】

製造販売後に動脈血栓塞栓事象の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に記載し注意喚起する。

【選択理由】

本剤投与による動脈血栓塞栓事象の発現リスクについて医療関係者に注意を促し，安全性の確保を図るため。

未熟児網膜症患者での神経発達遅延（ROP）

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>早産児の長期的に障害をもたらす合併症として、慢性肺疾患，心臓血管疾患，聴力障害及び神経発達障害（運動障害，認知障害，行動，社会及び感情発達の遅延が含まれる）がある（Johnson and Marlow 2017, Saigal and Doyle 2008）。</p> <p>基礎研究で，VEGF 経路は，神経の発達及び変性に関与することが示唆されている（Carmeliet and Ruiz de Almodovar 2013）。</p> <p>観察研究では ROP 患者で本剤と同じく VEGF を阻害する薬剤であるベバシズマブ硝子体内投与での神経発達障害の発現リスクがレーザー治療群に比べ高くなることが示唆された（Morin 2016）。</p> <p>無作為化比較臨床試験のフォローアップ試験では，レーザー治療とベバシズマブ治療とで神経発達に及ぼす影響に差は検出されなかった(Kennedy and Mintz-Hittner 2018)。</p> <p>いずれの報告も検討された症例数は限られており，本剤を用いた研究ではないが，VEGF 阻害薬である本剤による神経発達障害に対するリスクを完全に否定できないため，重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>RAINBOW 試験（H2301）では，24 週間の観察期間中に 7 例の神経発達遅延に関連する事象が認められていたが，いずれの事象も本薬との関連性は否定されていた。なお，7 例のうち 5 例は聴覚障害で，いずれの症例も 700 g 以下の超低出生体重児であり，合併症としての自然発生頻度に近いものであった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造販売後臨床試験（H2301E1 試験） <p>【選択理由】</p> <p>H2301 の継続試験（H2301E1）で，聴覚機能，認知機能及び運動機能の評価を含め，患者の 5 歳の誕生日までのデータを収集することで，神経発達障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動はなし。 <p>【選択理由】</p> <p>現状，本剤と神経発達障害との因果関係は十分に示されていないことから，今後，神経発達遅延に関する情報の集積状況に応じて，添付文書等での注意喚起の要否を検討するため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>未熟児網膜症患者に対する長期的な安全性（ROP）</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p>

<p>ROP 患者で本剤の長期的な安全性についてはまだ確認されていないことより、重要な不足情報に設定した。</p> <p>他の VEGF 阻害剤の未成熟サルを用いた全身毒性試験で、骨長軸成長への影響が認められた。現在までに、本剤の硝子体内投与による骨成長障害のリスク増加を示唆する臨床データはない。</p> <p>ROP 患者での本剤投与に伴う潜在的な長期の影響としての骨成長障害及び骨障害に関する情報が不足していると考えられる。</p> <p>本剤の硝子体内投与による ROP を有する早産児に対して、重要臓器の発達障害に関する研究は行われていない。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 製造販売後臨床試験（H2301E1 試験） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の長期有効性と安全性は、未熟児網膜症を伴った早産児を対象に実施された RAINBOW 試験（H2301）の継続試験（H2301E1）で、患者の 5 歳の誕生日までのデータを収集するため。H2301 試験終了後、180 例の患者が H2301E1 試験に移行した。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動はなし。</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、今後、本剤の長期的な安全性に関する情報の集積状況に応じて、添付文書等での注意喚起の可否を検討するため。</p>

*：AMD については MARINA 試験（FVF2598g）と、ANCHOR 試験（FVF2587g）と、PIER 試験（FVF3192g）の併合データ、RVO については BRAVO 試験（FVF4165g）と CRUISE 試験（FVF4166g）の併合データ、CNV については RADIANCE 試験（F2301）と BRILLIANCE 試験（F2302）の併合データ、DME については RESOLVE 試験（グループ A+B）（D2201）、RESTORE 試験（D2301）、REVEAL 試験（D2303）、及び REFINE 試験（D2305）の併合データ、ROP については RAINBOW 試験（H2301）の 0.2 mg 投与群の集計に基づく。

引用文献

Araz-Ersan B, Kir N, Tuncer S, et al. (2015) Preliminary anatomical and neurodevelopmental outcomes of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment for retinopathy of prematurity. *Curr Eye Res*; 40(6):585-91.

Carmeliet P, and Ruiz de Almodovar C (2013) VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration. *Cell Mol Life Sci*; 70(10):1763-78.

Kennedy KA, Mintz-Hittner HA (2018) Medical and developmental outcomes of bevacizumab versus laser for retinopathy of prematurity. *J AAPROS*; 22:61-5.

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

Lien R, Yu MH, Hsu KH, et al. (2016) Neurodevelopmental Outcomes in Infants with Retinopathy of Prematurity and Bevacizumab Treatment. *PLoS One*; 11 (1): 1-12.

Morin J, Luu TM, Superstein R, et al. (2016) Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*; 137(4):1-10.

Saigal S, and Doyle LW (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*; 371: 261–69.

Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J (2018) Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies—focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*;12(6):409-425.

Zarbin MA, Francom S, Grzeschik S, et al (2018) Systemic Safety in Ranibizumab-Treated Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Patient-Level Pooled Analysis. *Ophthalmology Retina*; 1-9. Articles in Press, DOI: 10.1016/j.oret.2018.04.018.

1.2 有効性に関する検討事項

未熟児網膜症患者に対する長期的な有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

ROP を対象としたコア試験（H2301 試験）の継続投与試験を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施し、長期の有効性を確認するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（H2301E1 試験：RAINBOW Extension 試験）

調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：

製造販売後臨床試験として ROP 患者を対象に長期の有効性及び安全性を検討する目的として実施する。詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要 追加の医薬品安全性監視活動」の「未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（H2301E1 試験）」の項を参照。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
未熟児網膜症 一般使用成績調査 (H1401 調査)	
	<p>【安全性検討事項】 感染性眼内炎，眼内炎症，眼圧上昇，動脈血栓塞栓事象</p> <p>【目的】 重要な特定されたリスク等の発現状況を含む，全般的な本剤投与時の安全性を検討する</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">● 実施期間：調査期間：6年間（登録期間：5年間）<ul style="list-style-type: none">● 目標症例数：120例● 実施方法：中央登録方式にて実施する● 観察期間：6ヵ月間 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 目標症例数： ROP患者では自覚症状の訴えが乏しく，本剤の硝子体内投与後，眼の感染症等の診断が遅れる可能性が考えられる。そのため，重要な特定されたリスクのうち，失明に至る可能性があり，かつ，臨床的に重要な事象である「感染性眼内炎」を指標として，目標症例数を算出することとした。H2301試験のラニビズマブ群（76例）で「感染性眼内炎」の有害事象発現割合は2.6%であり，使用成績調査で2.6%の事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数は114例（安全性解析対象症例）である。安全性解析対象除外例を考慮し，目標症例数は120例と設定した。● 観察期間： 重要な特定されたリスクは，投与直後に確認できる有害事象である。また，ROP患者でのラニビズマブの血清中からの消失速度は約0.3日と推定されていることから，VEGF阻害作用に関連する有害事象の発現は長期的でないと考え。そのため観察期間は臨床試験H2301試験と同じ6ヵ月と設定した。 <p>【有効性調査項目】 ROP活動性の有無</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none">● 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 新たな安全性検討事項の有無も含めて、一般使用成績調査の計画内容の変更の要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ● 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
<p>未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（H2301E1 試験：国際共同試験）</p>	
	<p>【目的】</p> <p>コア試験（H2301 試験）で未熟児網膜症（ROP）の治療を受けた患者を対象に、本剤硝子体内注射の長期間の有効性及び安全性について、レーザー光凝固療法を対照に比較検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 実施期間：2016年6月～2023年（FPFV～CSR完成） ● 試験デザイン：コア試験に組み入れられたROP患者を対象とした本剤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多施設共同、非遮蔽、継続試験である。本剤の追加投与を許容するエポック1（コア試験のベースライン来院から40週後来院まで）と観察のみのエポック2（被験者が5歳になるまでの残りの期間）から構成されている。 ● 登録例数：180例（うち日本人25例） ● 有効性評価項目：視力、眼の構造異常（倒像検眼鏡検査を用いて、以下の所見を両眼で評価する）：活動性のROP病変の所見、ROPの瘢痕期晩期合併症の所見、時計の時刻による円周方向の網膜周辺部の完全な血管形成の程度 ● 安全性評価項目：眼科学的検査、身長、座高、体重、頭囲、有害事象の確認、健康状態 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 多施設共同継続試験は、ROP患者に対する本剤療法の長期間の有効性及び安全性データをレーザー光凝固療法と比較評価するために計画された。被験者が5歳になるまで長期フォローアップすることによって、コア試験では評価できなかった被験者の視機能、身体的成長、及び認知機能の状態を十分に評価する機会も得られる。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>試験終了時</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>試験終了時に、必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う</p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（H2301E1 試験）

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の「未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（H2301E1 試験）」を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。
追加のリスク最小化活動
<u>該当なし</u>

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（ROP）	該当せず	承認から 6 ヶ月後	終了	作成済 （2020 年 7 月提出）
一般使用成績調査（ROP：H1401 調査）	各安全性定期報告時の調査票収集患者数／安全性解析対象として 114 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	実施中	安全性定期報告時 最終報告書作成時 （2026 年予定）
未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（ROP）（H2301E1 試験：国際共同試験）	180 例（うち日本人 25 例）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 （2023 年予定）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の計画概要				
有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
未熟児網膜症患者を対象としたラニビズマブ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継続試験（ROP）（H2301E1 試験：国際共同試験）	180 例（うち日本人 25 例）	最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時 （2023 年予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査（ROP）による 情報提供	実施期間：承認から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了か ら2ヵ月以内に報告の予定	終了