



福岡県医発第 2482 号 (総)

平成 21 年 3 月 6 日

各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 横 倉 義 武
(公印省略)

ラニビズマブ製剤の使用にあたっての留意事項について

標記の件について、日本医師会より通知がまいりました。

本通知は、ラニビズマブ製剤（販売名：ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL）は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として承認されたもので、本剤の適正使用のため、別添通知の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。」（使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」）とされており、国内臨床試験では、投与手技に起因する有害事象（結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等）も認められているので、投与に当たっては注意すること、②投与に当たり、眼内炎を示唆する症状や霧視等についてあらかじめ患者に十分説明すること、説明の際には、製造販売業者において患者向けの説明資料を作成しているので、当該資料を活用されたいこと、③製造販売業者が実施する全例調査を含む製造販売後調査について会員の協力をお願いしたいこと、等について留意いただくことを求めるものです。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了解いただきますとともに、関係医療機関等にご周知いただきますようお願い申し上げます

小郡三井医師会より

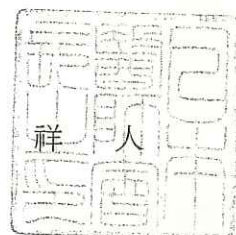
学術担当理事 永田正和
会長 丸山 泉

平成 21 年 2 月 19 日

都道府県医師会長 殿

日本医師会長

唐 澤



ラニビズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

今般、厚生労働省医薬食品局審査管理課長より本会に対し、「ラニビズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について」の周知方依頼がありました。

ラニビズマブ製剤（販売名：ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL）は、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として承認されたものです。本通知は、本剤の適正使用のため、別添通知の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。」（使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」）とされており、国内臨床試験では、投与手技に起因する有害事象（結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等）も認められているので、投与に当たっては注意すること、②投与に当たり、眼内炎を示唆する症状や霧視等についてあらかじめ患者に十分説明をすること、説明の際には、製造販売業者において患者向けの説明資料を作成しているので、当該資料を活用されたいこと、③製造販売業者が実施する全例調査を含む製造販売後調査について会員の協力をお願いしたいこと、等について留意いただくことを求めるものであります。

つきましては、貴会におかれましても本件に関しご了解いただきますとともに、貴会管下関係医療機関等への周知方につきましてご高配賜りますようよろしくお願い申し上げます。



薬食審査発第 0121005 号

平成 21 年 1 月 21 日

社団法人 日本医師会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



ラニビズマブ製剤の使用に当たっての留意事項について

ラニビズマブ製剤（販売名：ルセンティス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL）については、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として、本日承認したところですが、本剤の適正使用のために、特に下記の点について留意されるよう、貴会会員あて周知願います。

記

1. 本剤は、「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。」（使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」）とされており、国内臨床試験では、投与手技に起因する有害事象（結膜出血、眼痛、硝子体浮遊物等）も認められているので、投与に当たっては注意すること。

なお、その他の使用上の注意については、添付文書を参照願いたい。

2. 本剤の投与に当たっては、眼内炎を示唆する症状や霧視等についてあらかじめ患者に十分説明すること。説明の際には、製造販売業者において患者向けの説明資料を作成しているので、当該資料を活用されたいこと。

（参考）使用上の注意の「2. 重要な基本的注意」

（3）5）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。

（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に注意すること。

3. 本剤の承認に際しては、「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。」を承認条件としており、製造販売業者が実施する全例調査を含む製造販売後調査について、貴会会員の協力をお願いしたいこと。



貯法：

遮光し、凍結を避け、
2～8℃に保存する
こと

加齢黄斑変性症治療剤
(ヒト化抗VEGF^{注1})モノクローナル抗体Fab断片)

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：

包装に表示の使用期
限内に使用すること

ルセンティス® 硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
LUCENTIS® solution for intravitreal injection 2.3mg/0.23mL

ラニズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液

NOVARTIS

承認番号	22100AMX00399000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2006年6月

注1) VEGF: vascular endothelial growth factor (血管内皮増殖因子)

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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。〕
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。〕

【組成・性状】

品 名	ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL
成分・含量 ^{注2}	1バイアル(0.23mL)中の含有量 : ラニズマブ(遺伝子組換え)2.3mg 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 物 (1バイアル中)	トレハロース 23.0mg L-塩酸ヒスチジン 0.382mg L-ヒスチジン 0.074mg ポリソルベート20 0.023mg
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	265～335mOsm/kg

注2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されている。

【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

【用法及び用量】

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 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。また、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。
2. 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 緑内障、高眼圧症の患者〔本剤投与により眼圧が上昇することがある。〕(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
 - (2) 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往歴等の脳卒中の危険因子のある患者〔脳卒中があらわれることがある。〕(「3. 副作用(1)重大な副作用」, 「9. その他の注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2) 硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗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。(「3. 副作用」の項参照)
- (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。(「3. 副作用」の項参照)
 - 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。)
 - 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。(広域抗菌点眼剤は本剤投与3日前から投与後3日まで投与すること。)
 - 3) 添付の専用フィルター付き採液針は、硝子体内注射には使用しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 4) 過量投与を防ぐため、投与量が0.05mLであることを投与前に確認すること。(「8. 適用上の注意」の項参照)
 - 5) 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。
- (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ので、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。
- (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。

3. 副作用

国内臨床試験では総症例88例中21例(23.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、眼圧上昇8例(9.1%)、視力低下3例(3.4%)、眼痛3例(3.4%)、網膜出血2例(2.3%)、一過性視力低下2例(2.3%)であった。外国で実施した比較対照試験では、874例中477例(54.6%)に眼に発現した副作用が認められた。主な副作用は、眼痛189例(21.6%)、眼圧上昇142例(16.2%)、結膜出血117例(13.4%)、硝子体浮遊物107例(12.2%)、眼の異物感73例(8.4%)、流涙増加61例(7.0%)、眼刺激56例(6.4%)、眼充血47例(5.4%)、硝子体炎46例(5.3%)、虹彩炎40例(4.6%)、眼部不快感35例(4.0%)、霧視33例(3.8%)、眼そう痒症31例(3.5%)、視覚障害31例(3.5%)、硝子体剥離19例(2.2%)、結膜充血15例(1.7%)、硝子体出血15例(1.7%)、視力低下14例(1.6%)、虹彩毛様体炎12例(1.4%)、眼脂11例(1.3%)、眼瞼浮腫11例(1.3%)、角膜擦過傷11例(1.3%)、注射部位出血10例(1.1%)であった。また、874例中32例(3.7%)に眼以外の副作用が認められた。主なものは、頭痛9例(1.0%)、悪心2例(0.2%)、予期不安2例(0.2%)、不安2例(0.2%)であった。(承認時までの集計)



(1) 重大な副作用（頻度不明^{※3)}

- 1) 眼障害：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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 脳卒中：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し、適切な処置を行うこと。（「9. その他の注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{※3)}	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症	鼻咽頭炎、インフルエンザ	—	—	—
血液	貧血	—	—	—
精神神経系	—	—	頭痛	不安
眼障害	炎症	—	眼炎症（虹彩炎、硝子体炎、虹彩毛様体炎、ブドウ膜炎、前房膜炎、前房の炎症）	—
	視力・視覚障害	—	—	霧視、視力低下 ^{※4)} 、視覚障害
	眼瞼	—	—	眼瞼浮腫、眼瞼炎、眼瞼刺激
	結膜	—	結膜出血	結膜炎、アレルギー性結膜炎
	注射部	—	—	注射部位出血 ^{※4)} 、注射部位疼痛、注射部位刺激感
	網膜	—	—	網膜変性
	硝子体	—	—	硝子体浮遊物 ^{※4)} 、硝子体障害
	角膜	—	—	角膜浮腫 ^{※4)} 、角膜擦過傷、点状角膜炎、角膜症、角膜沈着物、角膜線条
	その他	—	眼圧上昇 ^{※4)} 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	眼痛 ^{※4)} 、後囊部混濁 ^{※4)} 、眼そう痒症、眼脂、眼の不快感
	その他	—	—	眼乾燥、白内障、囊下白内障、前房のフレア、眼出血、眼の異常感、前房出血、虹彩癒着
呼吸器	—	—	—	咳嗽
消化器	—	—	—	悪心
過敏症	そう痒症	—	—	発疹、蕁麻疹、紅斑
筋骨格系	関節痛	—	—	—

国内臨床試験及び外国臨床試験（FVF2598g試験、FVF2587g試験、FVF3192g試験の併合された24ヵ月間のデータ）で認められた副作用を、各々の試験の発現頻度に基づき記載した。

注3) 自発報告のため頻度不明。

注4) 国内臨床試験で認められた副作用。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊婦に対する使用経験がない。また、動物での生殖発生毒性試験は行われていない。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。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

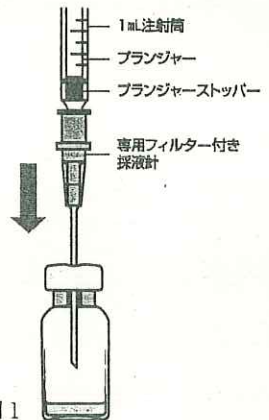
7. 過量投与

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。過量投与が起こった際には眼圧、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。

8. 適用上の注意

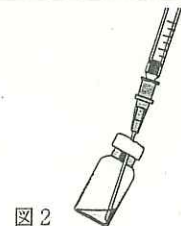
- (1) 投与経路
本剤は硝子体内にのみ投与すること。
- (2) 投与前
1) 本剤は、注射前に室温に戻すこと。
2) 注射筒内に吸引した薬液に不溶性微粒子又は変色を認めた場合には使用しないこと。
- (3) 投与時
30ゲージの眼科用針を使用すること。
- (4) 使用方法
1) 1バイアルは1回のみの使用とすること。
2) 硝子体内注射液の調製法

- ① 添付の専用フィルター付き採液針（以下、採液針）を1mL注射筒に取り付ける。
・ 採液針を取り扱う際には針管に触れないこと。
・ 採液針はバイアルから注射液を採取すること以外には使用しないこと。
・ 採液針の包装が破損、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は使用しないこと。

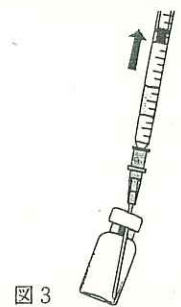


- ② バイアルのゴム栓部分をアルコール綿等で消毒する。
消毒後、採液針をゴム栓の中心部に、針先がバイアルの底に着くまで差し込む。（図1）

- ③ バイアル中の注射液全てを吸引する。バイアルは正立させ、吸引しやすいように若干傾ける。（図2）



- ④ 採液針の中に注射液が残らないよう、プランジャーを十分に引く。（図3）



- ⑤採液針をバイアルに残したまま、注射筒を採液針から取り外す。
(図4)

図4



- ⑥バイアルから取り外した採液針は安全な方法で廃棄する。
・硝子体内注射には絶対に使用しないこと。
・1回限りの使用のみで再滅菌・再使用しないこと。

図5



- ⑦30ゲージの眼科用針を注射液の入った注射筒にしっかりと装着する。(図5)

図6



- ⑧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6)

図7



0.05 mL

プランジャーストッパー
プランジャー

9. その他の注意

- (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。

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^{※5)}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^{※5)}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。

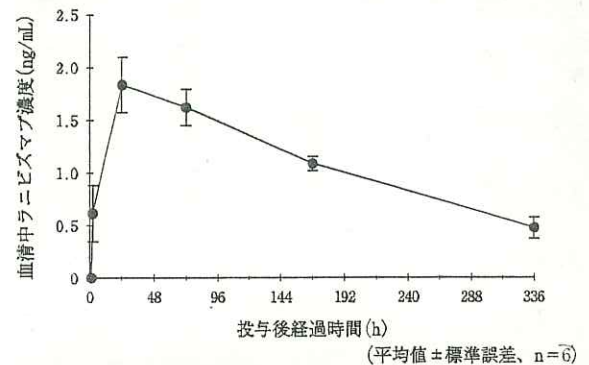
注5) シャム注射^{※6)}群及びベルテポルフィンを用いた光線力学的療法群

※) 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。

- (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。
- (3) 本剤単独とベルテポ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、本剤とベルテポ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。

【薬物動態】

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、 C_{max} は $1.86 \pm 0.61 \text{ ng/mL}$ 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。¹⁾



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

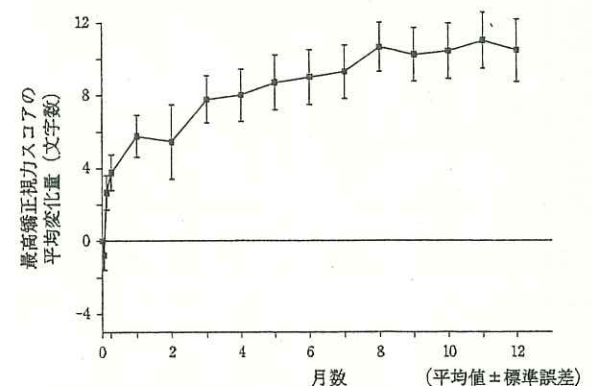
なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。²⁾

2. 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（ $\text{CrCL} 50 \sim 80 \text{ mL/min}$ ）：93例、中等度（ $\text{CrCL} 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ）：40例、重度（ $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ ）：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⁾

【臨床成績】

1. 国内臨床試験¹⁾

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）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%（41/41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ヵ月後も維持されており、ベースラインから 10.5 ± 11.14 文字（平均値 ± 標準偏差、95%信頼区間6.9～14.0文字）の増加であった。

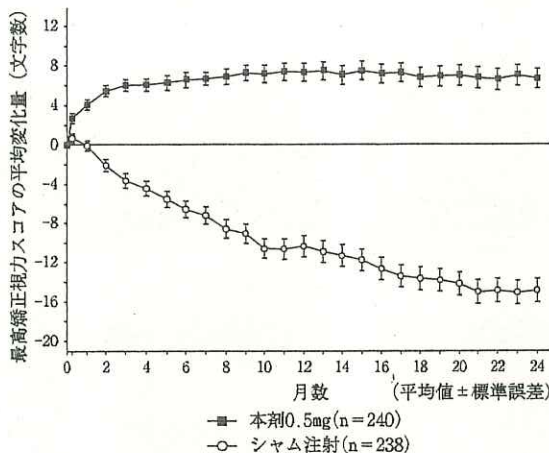


国内第Ⅰ/Ⅱ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補完]

2. 外国臨床試験

- (1) シャム注射^{※6)}を対照とした第Ⅲ相比較試験（FVF2598g試験）³⁻⁵⁾ 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、シャム注射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回のシャ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）及び6.6±16.5文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間4.5~8.7文字）増加し、シャ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、シャム注射群の62%（148/238例）に対して本剤0.5mg群では95%（227/240例）と有意に高率であった（ $p<0.0001$ 、Cochran χ^2 検定）。

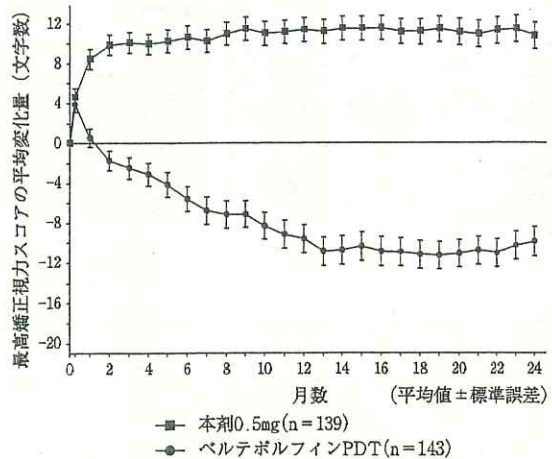


シャム注射^{注6)}を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

注6) 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。

(2) ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF2587g試験)⁶⁻⁹⁾

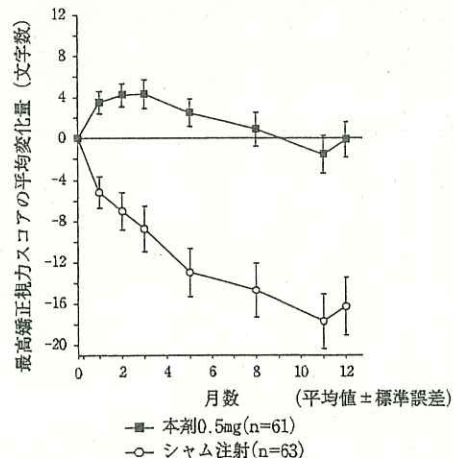
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテポルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間（計24回）硝子体内注射する群と、ベルテポルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテポルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字）及び9.8±17.6文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-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（平均値±標準偏差、95%信頼区間8.9~13.8文字）及び10.7±16.5文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間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%（92/143例）に対して本剤0.5mg群では96%（134/139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法で補完)

(3) シャム注射^{注6)}を対照とした第Ⅲ相比較試験 (FVF3192g試験)^{10,11)}

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）の減少であったが、16.3±22.3文字（平均値±標準偏差、95%信頼区間-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%（31/63例）に対して本剤0.5mg群では90%（55/61例）と有意に高率であった（ $p<0.0001$ 、Cochran χ^2 検定）。



シャム注射^{注6)}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法で補完)

注6) 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。



【薬効薬理】

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を伴う加齢黄斑変性症において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。

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VEGF₁₆₆に結合親和性を示した(*in vitro*)。¹²⁾ 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(*in vitro*)。^{12),13)} 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(*in vivo*)。¹²⁾ 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(*in vitro*)。¹⁴⁾

2. カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルに対する作用(*in vivo*)

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。¹⁵⁾ 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。¹⁶⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C₂₁₅₅H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₈₁S₁₂

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

【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。

【包装】

ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL 1バイアル
(専用フィルター付き採液針 1本添付)

【主要文献】

- 1) 社内資料：国内臨床試験 [LUCU00001]
- 2) 社内資料：母集団薬物動態解析：構造モデルの選定、母集団薬物動態パラメーターの推定及び共変量解析 [LUCU00002]
- 3) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 12ヵ月) [LUCU00003]

- 4) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 24ヵ月) [LUCU00004]
- 5) Rosenfeld, P.J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006 [LUCM00025]
- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 12ヵ月) [LUCU00005]
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 24ヵ月) [LUCU00006]
- 8) Brown, D.M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006 [LUCM00026]
- 9) Brown, D.M. et al. : Ophthalmology 116(1), 57, 2009 [LUCF00008]
- 10) 社内資料：外国第Ⅲb相比較試験(FVF3192g) [LUCU00007]
- 11) Regillo, C.D. et al. : Am. J. Ophthalmol. 145(2), 239, 2008 [LUCM00109]
- 12) Lowe, J. et al. : Exp. Eye Res. 85(4), 425, 2007 [LUCM00083]
- 13) 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 [LUCU00008]
- 14) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性 [LUCU00009]
- 15) Krzystolik, M.G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002 [LUCF00003]
- 16) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005 [LUCF00004]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.lucenitis.jp

(01)

「輸入品」

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7413673-D00000

ルセンチス手帳

ルセンチスによる治療を はじめられる患者さんへ

監修

日本大学医学部 眼科 教授

湯澤 美都子

杏林大学医学部 眼科学教室 准教授

岡田 アナベル あやめ

目次

CONTENTS

はじめに	4
------	---

加齢黄斑変性症とその治療	7
--------------	---

加齢黄斑変性症とは	8
-----------	---

眼の構造と働き	10
---------	----

加齢黄斑変性症には2種類のタイプがあります	12
-----------------------	----

『滲出型』加齢黄斑変性症の自覚症状	14
-------------------	----

検査法について	18
---------	----

眼底検査	20
------	----

網膜断層検査(光干渉断層計)	21
----------------	----

蛍光眼底造影	22
--------	----

滲出型加齢黄斑変性症の治療法について	23
--------------------	----

抗血管新生療法	23
---------	----

光線力学的療法	24
---------	----

レーザー光凝固術	25
----------	----

その他の治療法	26
---------	----

ルセンティスとその治療法	29
--------------	----

ルセンティスによる薬物療法について	30
-------------------	----

ルセンティスとは	30
----------	----

治療内容	31
------	----

治療スケジュール	32
----------	----

ルセンティスの眼内注射前後に行うこと	33
--------------------	----

治療後の注意・生活上の注意	34
---------------	----

副作用について	36
---------	----

高額療養費制度について	37
-------------	----

はじめに

か れい おう はん へん せい しょう
加齢黄斑変性症は治療せずに放っておくと、視力が著しく低下し、視野の中心が見えなくなります。文字を読んだり、ものや人の顔を見分ける日常の行動がしづらくなり、キユウオーエル QOL (生活の質)が低下します。

しかし、こうけつかんしんせいやく 抗血管新生薬の登場によって、視力の維持・改善が期待されています。ルセンティスはその治療薬です。

このルセンティス手帳は、ルセンティス(一般名：ラニビズマブ)による治療をこれからはじめられる患者さんのために作成されたものです。記載内容について、わからないこと、疑問などがありましたら、担当医にお問い合わせください。ルセンティスによる治療をより有効で安全にうけるためにご活用ください。

日本大学医学部 眼科 教授

湯澤 美都子

杏林大学医学部 眼科学教室 准教授

岡田 アナベル あやめ

加齢黄斑変性症とその治療

か れ い お う は ん へ ん せ い し ょ う 加齢黄斑変性症とは

加齢黄斑変性症は、米国をはじめとする欧米先進国においては、成人(特に50歳以上)の中途失明*の主要な原因となっています。日本においても、近年の急激な高齢者人口の増加や生活習慣の欧米化などに伴い、患者数が増加しています。日本では患者数は男性のほうが多く、年齢が高くなるにつれて増加します。また、喫煙者に多いことが知られています。

*加齢黄斑変性症における失明は「社会的失明」と呼ばれます。視野の中心の視力は失われるものの、光を全く感じられなくなるわけではありません。(ごくまれに、完全に失明することはあります。)

加齢黄斑変性症を主とした黄斑変性症は、視覚障害者の原因疾患の第4位です。

●2005年 視覚障害者手帳交付の原因疾患

第1位	緑内障
第2位	糖尿病網膜症
第3位	網膜色素変性
第4位	黄斑変性症
第5位	高度近視

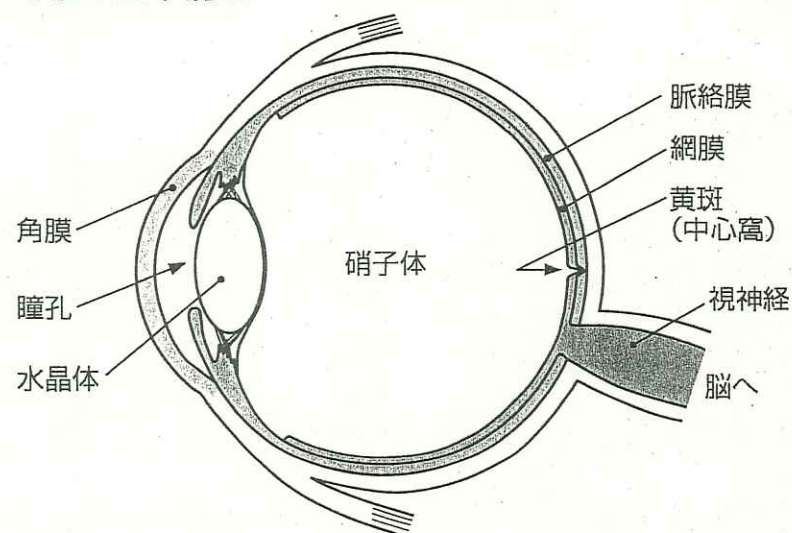
網脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究平成17年度総括・分担研究報告書42.わが国における視覚障害の現状(中江ら)

眼の構造と働き

眼に入った光の情報は「角膜」「瞳孔」「水晶体」「硝子体」を通して「網膜」の上に像を結びます。その情報は「視神経」を通じて「脳」に伝えられ、最終的に映像として認識されます。

眼の働きはしばしばカメラにたとえられ、水晶体はレンズ、網膜はフィルムの働きをしているといわれています。

●眼の基本構造

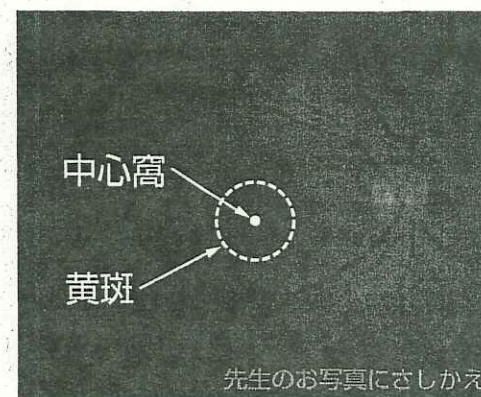


黄斑、中心窩とは

黄斑は、網膜の中でも視力をつかさどる重要な細胞が集中している中心部で、ものの形、大きさ、色、奥ゆき、距離など光の情報の大半を識別しています。この部分に異常が発生すると、視力の低下をきたします。また黄斑の中心部には中心窩という最も重要な部分があり、この部分に異常をきたすと、視力の低下がさらに深刻になります。

ルセンティスは中心窩に病変のある加齢黄斑変性症の患者さんに用いられます。

●眼底の正面図(健康な眼)



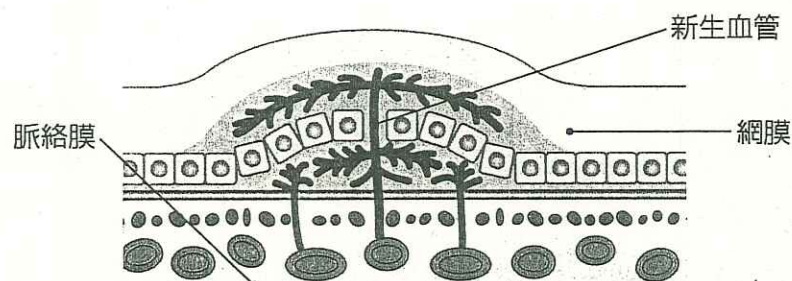
加齢黄斑変性症には2種類のタイプがあります

しんしゅつかた 滲出型

みやくらくまく 脈絡膜から異常な血管(脈絡膜新生血管)が生えてくることによって起こるタイプです。新生血管は破れやすいため、出血したり、血液中の成分がもれ出して、黄斑が腫れ、ものを見る細胞の機能が障害されます。病状の進行が速く、急激に視力が低下していきます。

ルセンティスはこのタイプの治療に用いられます。

●黄斑部の断面図



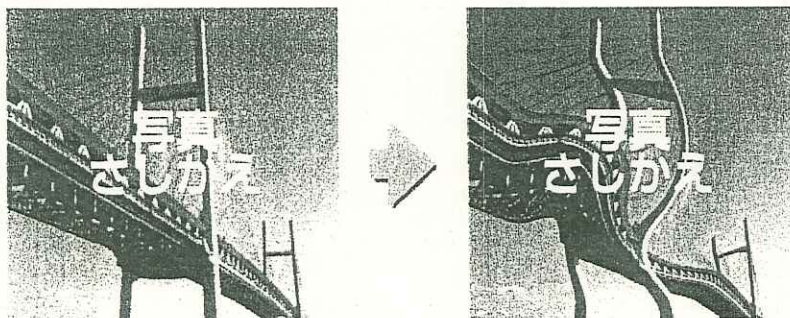
いしゅくがた 萎縮型

加齢により網膜の細胞が変性し、ドルーゼン(老廃物)が蓄積して栄養不足になります。その結果として、網膜の細胞が徐々に萎縮していくタイプです。滲出型と比較すると病状の進行は緩やかです。しかし、時間の経過とともに新生血管が発生し滲出型に移行することもありますので、定期的に眼科医の検査を受けることが必要です。

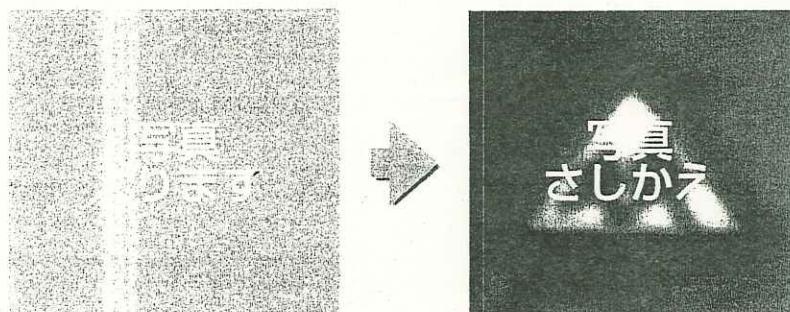
『滲出型』加齢黄斑変性症の自覚症状

加齢黄斑変性症では網膜の中心部である黄斑が障害されるので、ものを見ようとしたときに視野の真ん中が影響を受けます。進行とともに次のような症状が現れます。

変視症…見たい部分がゆがんで見えます。

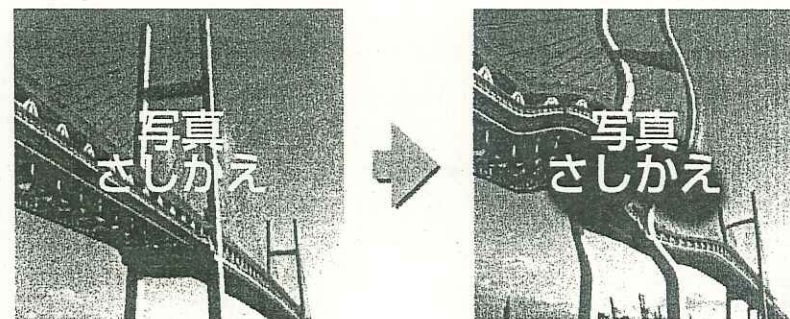


視力低下…全体的にものがぼやけて見えます。

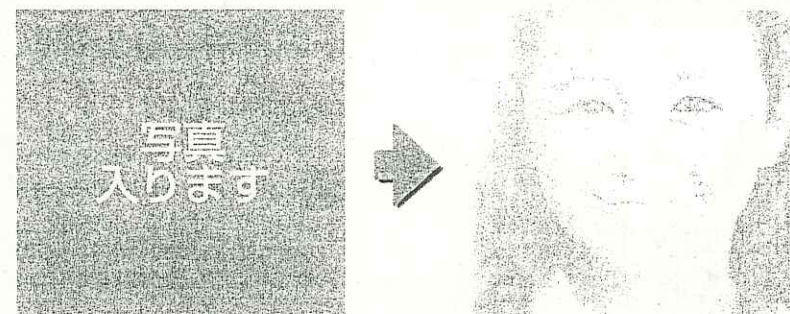


ちゅうしん あんてん

中心暗点…見たい部分が黒くなって見えます。



コントラスト感度低下…全体的にものが不鮮明に見えます。



自己チェックのしかた

加齢黄斑変性症はできるだけ早く治療を始めて、病状の進行を食い止めることがとても大切です。治療中も早めに異常を発見するために、右のような「アムスラーチャート」と呼ばれる格子状の表を用いて確認しましょう。

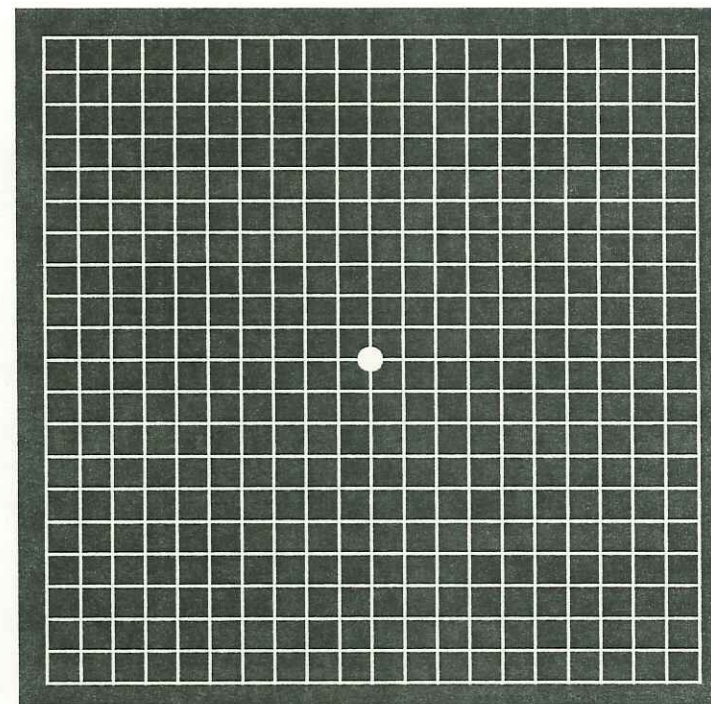
確認するときは、

1. アムスラーチャートは30cm離してください。
2. 必ず片目ずつチェックしましょう。
3. 老眼鏡はかけたままチェックしましょう。

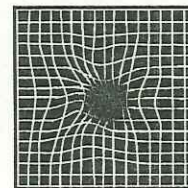
※治療中の眼だけでなく、もう一方の眼もチェックしましょう。

この検査は、眼科でも行われます。

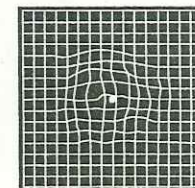
加齢黄斑変性症 チェックシート (アムスラーチャート)



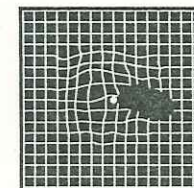
●下記の症状がひどくなった場合は、病状が進行したことが考えられるので担当医に相談しましょう。



線がぼやけて薄暗く見える



中心がゆがんで見える



部分的に欠けて見える

検査法について

加齢黄斑変性症の患者さんを診察するときは、以下のような一連の眼科的検査が行われます。

① 問診

- ・どのような症状か
- ・病状の経過
- ・今までにかかったことのある眼の病気、全身の病気
- ・家族歴
- ・喫煙歴
- ・現在治療中の眼の病気、全身の病気
- ・現在服用中の薬 など

② 視力検査

視力表を用いて測定します。

視力表

どこまで小さい文字が見えるかによって視力を判定します。

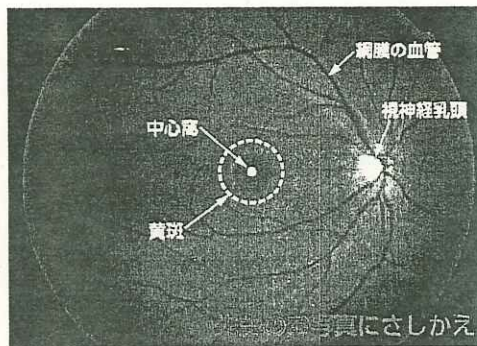
●視力表



新しいものにさしかえ

③ 眼底検査

さいげきとうけん びきょう
細隙灯顕微鏡を用いるなどして、眼底にある網膜の状態を調べます。細隙灯顕微鏡から、眼底に細くて強い光を当て、病気の所見を拡大して調べます。滲出型加齢黄斑変性症では、出血、網膜のむくみなどが観察できます。



健康者の眼底写真



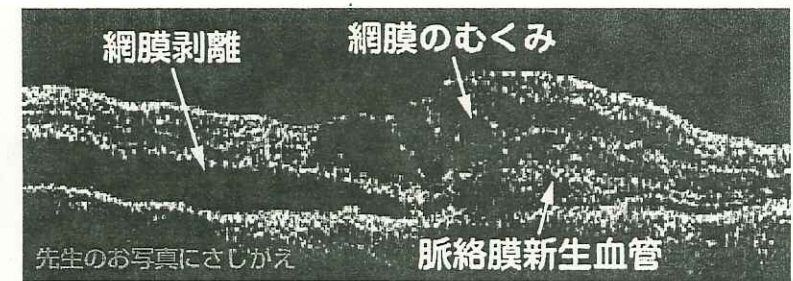
加齢黄斑変性症の写真

④ 網膜断層検査(光干涉断層計)

もうまくだんそうけん さ ひかりかんしょうだんそうけい
光干涉断層計を用いて、眼底組織の断面の状態を詳しく調べます。光干涉断層計は、網膜の断面を描き出します。滲出型加齢黄斑変性症では、網膜が浮き上がっているところや網膜のむくみ、脈絡膜新生血管などが観察できます。



健康者の黄斑



加齢黄斑変性症の黄斑

⑤ 蛍光眼底造影

蛍光色素を含んだ造影剤を腕の静脈から注射し、眼底カメラで眼底の血管の異常を検査します。新生血管や、新生血管からもれた血液がどこに存在するのかがよくわかります。検査では、必要に応じてフルオレセインとインドシアニングリーンの2種類の造影剤が用いられます。

フルオレセイン

健常者の蛍光眼底造影



加齢黄斑変性症の蛍光眼底造影

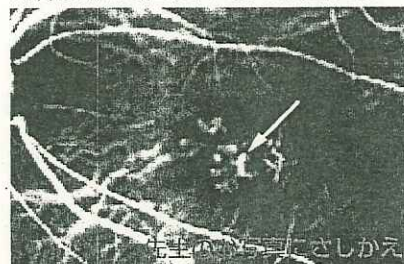


インドシアニングリーン

健常者の蛍光眼底造影



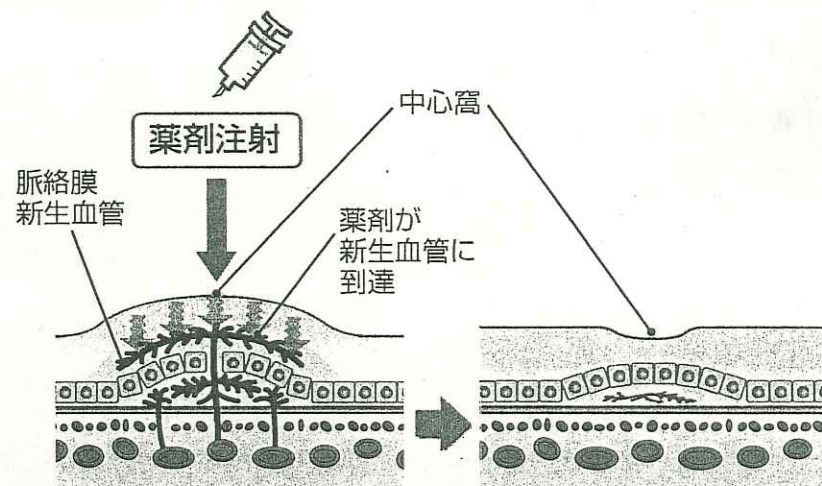
加齢黄斑変性症の蛍光眼底造影



滲出型加齢黄斑変性症の治療法について

抗血管新生薬

体の中には、脈絡膜新生血管の成長を活性化させるVEGF（血管内皮増殖因子）という物質があります。抗血管新生薬療法は、このVEGFの働きを抑える薬剤を眼内に注射することにより新生血管の増殖や成長を抑制する治療法です。ルセンティスによる治療は、この治療法にあたります。



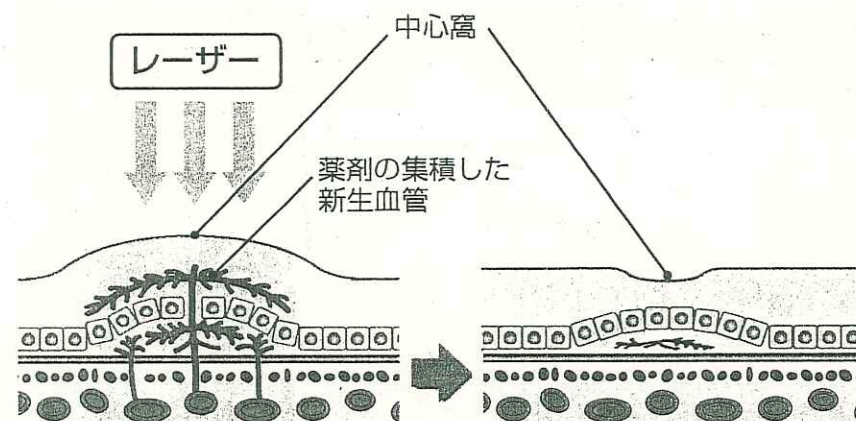
こうせんりきかくてきりょうほう

光線力学的療法

(PDT:photodynamic therapy)

ビスサインという光に反応する薬剤を体内に注射した後に、病変部にレーザーを照射する治療法です。正常な網膜に影響を与えない程度の弱いレーザーによって薬剤を活性化させ、網膜へのダメージを抑えながら、新生血管を退縮させます。

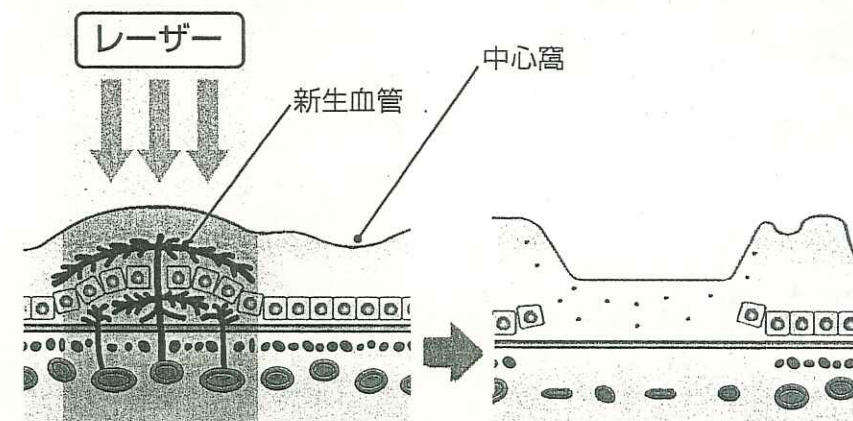
継続的に行う治療法で、初回の治療実施後は3ヵ月ごとに検査を行います。検査の結果より、必要に応じて再度、光線力学的療法を実施します。



ひかりぎょう こ じゅつ

レーザー光凝固術

新生血管をレーザー光で焼き固める治療法です。新生血管が中心窩にない場合の治療法として確立されていますが、周囲の正常組織にもダメージを与える問題があります。新生血管が中心窩にある場合はほとんど実施されません。



その他の療法

○しんせいけっかんぼつきよじゅつ新生血管拔去術

新生血管を手術で取り去る方法です。

新生血管が中心窩にある場合にも実施されますが、中心窩を傷つけてしまう危険性もあります。

○おうはん い どうじゅつ黄斑移動術

新生血管が中心窩にある場合に実施されます。中心窩の網膜を新生血管から離れた場所に移動し、正常な網膜を中心窩に移すことにより、中心窩の働きを改善する方法です。複視（ものが二つに見える）などの副作用があります。

○けいどうこうおんねつりょうほう経瞳孔温熱療法 (TTT : transpupillary thermotherapy)

弱いレーザーを新生血管に照射し、軽度の温度上昇により、新生血管の活動性を低下させます。

○内服薬

新生血管からの出血予防のために止血薬、網膜に栄養を与えるためにビタミン薬などを服用する場合があります。

ルセンチスとその治療

ルセンティスとは

ルセンティスは、脈絡膜新生血管の成長を活発化させる体の中のVEGF（血管内皮増殖因子）という物質に対する抗体の一部を利用した薬です。

薬を眼の中に注射することで、加齢黄斑変性症の原因である新生血管の増殖や成長を抑えることが可能な治療法です。視力の維持だけでなく改善も期待できます。

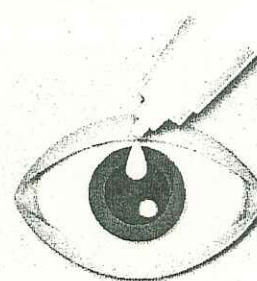
ルセンティスによる薬物療法をより安全で有効なものにするために、担当医からの説明と、このルセンティス手帳の内容を十分にご理解いただいてから、治療を受けてください。

治療内容

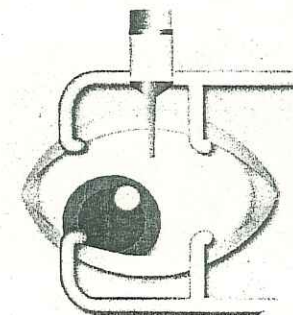
ルセンティスによる薬物療法は、導入期と維持期で異なります。導入期は、月1回ルセンティスを白眼の部分から眼の中心の硝子体*という場所に向けて注射します。これを3ヵ月間繰り返します。その後の維持期は、眼の診察や検査で症状をみ、必要に応じて投与します。

検査は必要に応じて月1回、視力検査と眼底検査、場合により光干渉断層撮影等を行います。

* P10「眼の構造と働き」参照



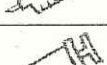
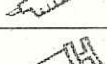
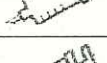
点眼消毒・麻酔



注射

治療のスケジュール

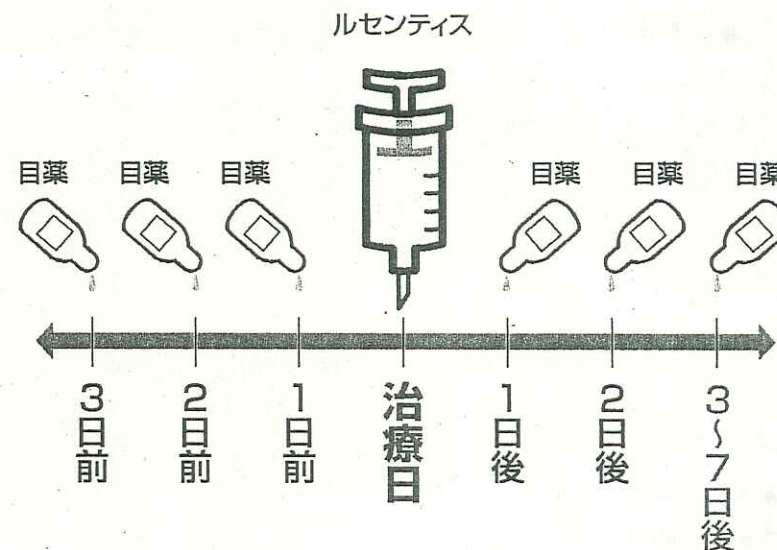
●1年間のスケジュール例

	検 査	注 射	
治療開始	●		月1回 3ヵ月間 注射します。 導入期
1ヵ月後	●		
2ヵ月後	●		
3ヵ月後	●		定期的に 検査を行ない 必要に応じて 注射をします。 (主治医とよく相談 してください) 維持期
4ヵ月後	●		
5ヵ月後	●		
6ヵ月後	●		
7ヵ月後	●		
8ヵ月後	●		
9ヵ月後	●		
10ヵ月後	●		
11ヵ月後	●		
12ヵ月後	●		

ルセンティスの眼内注射日前後に行うこと

ルセンティスの治療を受ける前3日間と受けた後3～7日間は、注射部位への感染を予防するため、担当医の指示どおり、抗生物質の目薬をあなた自身で点眼していただきます。

治療日には、担当医があなたの眼や眼の周りを十分消毒し、麻酔薬を点眼や注射等した後で、ルセンティスを注射します。



※異常があったらすぐに先生に

治療後の注意

- 注射後1週間は感染のおそれがあるので、以下の症状がある場合は直ちに担当医に連絡してください。

- 眼の痛みや不快感
- 眼充血の悪化
- 目やに
- 光に対する過敏症
- 飛蚊症(目の前を小さな「浮遊物」が飛んでいるように見える)
- 視力の低下を感じる

- 眼に不快感があっても、手で眼をこすらないようにしましょう。
- 治療後に眼がかすむなどの症状が続いている間は、高所作業、自動車の運転など危険を伴う機械の操作はしないでください。

- 一般薬(薬局で売っている薬)を含めて、新しく他の薬を使用する場合は、担当医に必ず伝えてください。
- 注射当日は入浴、洗顔はしないでください。
- 注射後、しばらくは入浴、洗顔はしないでください。担当医の指示に従ってください。

生活上の注意

喫煙が加齢黄斑変性の危険因子であることがわかっています。すぐに効果が現れるわけではありませんが、できるだけ早く禁煙することが大切です。もう一方の眼にも発病するおそれがあるので、日ごろからアムスラーチャートを使って自己チェックしましょう。

副作用について

日本で行われた臨床試験で報告された主な副作用は、眼圧上昇(9.1%)、視力低下(3.4%)、眼痛(3.4%)、網膜出血(2.3%)、一過性視力低下(2.3%)でした。治療後に治療前よりも視力が低下したと感じたり、その他、からだに異常が起きたなど、いつもとは何か異なることに気づかれましたら、直ちに担当医にお問い合わせください。

高額療養費制度について

高額な医療費による経済的負担を軽くするため、医療費の一部負担額が自己負担限度額を超えた場合に、その超えた分の払い戻しを受けられる高額療養費制度というものがあります。高額療養費の払い戻しを受けるには申請が必要です。

加入されている保険者【国民健康保険であれば市区町村の担当窓口へ、そのほか、加入されている健康保険により、社会保険事務所、健康保険組合および共済組合（保険証に記載されています）】に申請します。

まずは、どのように申請をすればよいのか担当窓口に問い合わせることから始めてください。患者さんの年齢や所得により自己負担限度額は異なります。

●ルセンチス眼内注射実施施設名

●かかりつけ病院・医院・施設名

患者さんご本人

氏名

住所 〒

電話番号

ファックス番号

携帯番号

メールアドレス

ノバルティス ファーマ株式会社
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30