

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本眼科学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )	
優先順位	8 位 (全 14 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ラニビズマブ (Ranibizumab)
	販売名	ルセンチイス (Lucentis)
	会社名	ジェネンテック社 (米国)
	国内関連学会	日本小児眼科学会 (選定理由) 従来の治療では治らない重症未熟児網膜症の治療の為
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	血管新生因子(vascular endothelial growth factor)への抗体効果によって、未熟児網膜症における活動性の高い網膜の新生血管の発生および増殖、血管新生緑内障を抑制する。
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	症状に応じ 0.25mg(0.025ml)~0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 体重の少ない未熟児に投与すること
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>未熟児網膜症で、ひとたび重症の網膜剥離や血管新生緑内障を生じれば、失明に至り、生涯にわたって日常生活に重篤な障害をもたらす。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>未熟児網膜症の治療で、光凝固と硝子体手術が行われるが、体重が極端に少ない児の生存率が向上するにつれ、重症型、非定型例が増加している。これらは従来の治療で抑えられないことが多く、その予後改善に寄与すると考えられる。また、血管新生緑内障などの合併症が起こった場合、治療法はない。本薬物の投与は、血管新生緑内障の新規治療として期待できる。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国   <input checked="" type="checkbox"/>英国   <input checked="" type="checkbox"/>独国   <input checked="" type="checkbox"/>仏国   <input checked="" type="checkbox"/>加国   <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p>	
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lucentis (ジェネンテック社)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>加齢黄斑変性症の新生血管抑制 網膜血管閉塞の網膜浮腫の軽減</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>0.3mg(0.03ml)~0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1か月ごと</p>
	<p>備考</p>	<p>未熟児網膜症での使用は認められていない</p>
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lucentis (ジェネンテック社)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>加齢黄斑変性症の新生血管抑制</p>
	<p>用法・用量</p>	<p>0.3mg(0.03ml)~0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1か月ごと</p>
	<p>備考</p>	<p>未熟児網膜症での使用は認められていない</p>
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Lucentis (ジェネンテック社)</p>

		効能・効果	加齢黄斑変性症の新生血管抑制 糖尿病網膜症の網膜浮腫の軽減
		用法・用量	0.3mg(0.03ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1 か月ごと
		備考	未熟児網膜症での使用は認められていない
	仏国	販売名（企業名）	Lucentis（ジェネンテック社）
		効能・効果	加齢黄斑変性症の新生血管抑制 糖尿病網膜症の網膜浮腫の軽減
		用法・用量	0.3mg(0.03ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1 か月ごと
		備考	未熟児網膜症での使用は認められていない
	加国	販売名（企業名）	Lucentis（ジェネンテック社）
		効能・効果	加齢黄斑変性症の新生血管抑制
		用法・用量	0.3mg(0.03ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1 か月ごと
		備考	未熟児網膜症での使用は認められていない
	豪国	販売名（企業名）	Lucentis（ジェネンテック社）
		効能・効果	加齢黄斑変性症の新生血管抑制
		用法・用量	0.3mg(0.03ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1 か月ごと
		備考	未熟児網膜症での使用は認められていない
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米 国	ガイドライ ン名	Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration.	
	効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	加齢黄斑変性症の新生血管抑制 網膜血管閉塞の網膜浮腫の軽減	
	用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	0.3mg(0.03ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 1 か月ごと	
	ガイドライ ンの根拠論 文	<a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=13019">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=13019</a> <a href="http://www.gene.com/gene/products/information/tgr/lucentis/">http://www.gene.com/gene/products/information/tgr/lucentis/</a>	
	備考	未熟児網膜症での使用は記載されていない	

	英国	ガイドライ ン名	Macular degeneration (age-related) - pegaptanib and ranibizumab
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	加齢黄斑変性症の新生血管抑制
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	0.3mg(0.03ml)~0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接 注射 1 か月ごと
		ガイドライ ンの根拠論 文	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <a href="http://www.nice.org.uk/TA155">http://www.nice.org.uk/TA155</a>
		備考	未熟児網膜症での使用は記載されていない
	独 国	ガイドライ ン名	RESTORE study
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	糖尿病網膜症の網膜浮腫の軽減
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 毎月 3 回、 その後は必要に応じて
		ガイドライ ンの根拠論 文	<a href="http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1477848.shtml">http://www.novartis.com/newsroom/ media-releases/en/2011/1477848.shtml</a>
		備考	
	仏 国	ガイドライ ン名	RESTORE study
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	糖尿病網膜症の網膜浮腫の軽減
用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)		0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射 毎月 3 回、 その後は必要に応じて	
ガイドライ ンの根拠論 文		<a href="http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1477848.shtml">http://www.novartis.com/newsroom/ media-releases/en/2011/1477848.shtml</a>	
備考			

		備考	
	加 国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪 州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記 載箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記 載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
備考			

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) ROP, ranibizumab (Lucentis)にて検索、2007-2011の期間

2) 欧米の主要学術雑誌に掲載された論文および総説

<海外における臨床試験等>

1) 光凝固の補助療法として重症未熟児網膜症の治療に有効なことを示した  
(韓国): Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of  
ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. Jang SY, Choi KS, Lee SJ.  
J AAPOS. 2010;14:457-9

<日本における臨床試験等>

なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Review(米国): Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular  
neovascular disease. Andreoli CM, Miller JW. Curr Opin Ophthalmol. 2007;18:502-8.

2) Review(独国): Molecular pathogenesis of ocular vascular disease--anti-  
angiogenesis as a therapeutic concept. Jousseaume AM. Dtsch Med Wochenschr.  
2007;132:1268-72.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

なし

<日本における教科書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

なし

<日本におけるガイドライン等>

なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 未熟児網膜症を多く扱う施設において、各施設の倫理委員会の承認のもと  
に使用している。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

従来の光凝固、硝子体手術にとって代わる治療ではないが、それらが奏功しない以下の場合に有効と思われる。

- 1) 未熟児網膜症の網膜血管新生の進行抑制（光凝固で効果が見られない場合）
- 2) 未熟児網膜症の網膜剥離の進行抑制
- 3) 未熟児網膜症の血管新生緑内障の進行抑制

<要望用法・用量について>

症状や未熟児の体重に応じて 0.25mg(0.025ml)～0.5mg(0.05ml)を硝子体内へ直接注射

<臨床的位置づけについて>

- 1) 成人の加齢黄斑変性症の新生血管抑制に対する治療薬物として、既に世界で広く認可され用いられており、有効であることが証明されている。
- 2) 未熟児網膜症は、あらゆる眼内血管新生・増殖疾患の中で最も活動性が高く、血管新生因子の放出が最も多いが、有効な薬物治療はない。
- 3) 未熟児網膜症の治療としても、既に世界中で多く使用され、学会・文献報告も行われている。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 水晶体・硝子体血管膜や眼内血管新生の重篤な網膜症に対する投与の臨床試験
- 2) 血管新生緑内障の治療に関する臨床試験
- 3) 投与後の血中濃度の追跡試験

#### 5. 備考

<その他>

- 1) 日本小児眼科学会（事務局）  
〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 3-6 日本眼科紀要会内  
Tel: 072-623-7878; Fax: 072-623-6060; e-mail: folia@hcn.zaq.ne.jp

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. J AAPOS. 2010;14:457-9.
- 2) Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. Andreoli CM, Miller JW. Curr Opin Ophthalmol. 2007;18:502-8.
- 3) Molecular pathogenesis of ocular vascular disease--anti-angiogenesis as a therapeutic concept. Joussen AM. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132:1268-72.
- 4) RVO: CRUISE study. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al.

Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117:1124–1133.e1121.

- 5) BRAVO study: Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117: 1124–1133.e1121.