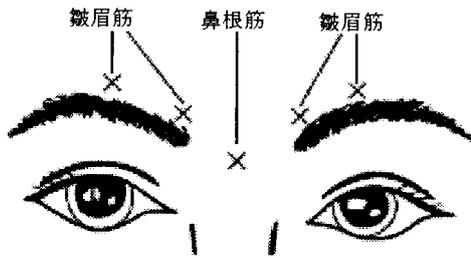


(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ボトックスピスタ注用 50 単位
2	一 般 名	A 型ボツリヌス毒素
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 バイアル中 A 型ボツリヌス毒素として 50 単位含有 (A 型ボツリヌス毒素の 1 単位はマウス腹腔内投与 LD ₅₀ 値に相当)
5	用 法 ・ 用 量	<p>通常、65 歳未満の成人には A 型ボツリヌス毒素として合計 10~20 単位を左右の皺眉筋に各 2 部位 (合計 4 部位) 及び鼻根筋 1 部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3 ヶ月以内の再投与は避けること。</p> <p><注射部位></p> 
6	効 能 ・ 効 果	65 歳未満の成人における眉間の表情皺
7	備 考	本剤は A 型ボツリヌス毒素を有効成分とする筋弛緩剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

規制区分:

生物由来製品、
毒薬、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)

ボトックスビスタ® 注用50単位

BOTOX Vista® Injection

貯法: 5℃以下の冷所に保存
保存剤を含んでいないので、
調製後は速やかに使用する。
なお、調製後は冷凍しないこと。
使用期限: 包装に表示

本剤は、製造工程の初期段階において米国産のウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄)由来成分を用いて製造されたものである。ウシ成分を製造工程に使用しており、本剤による伝達性海綿状脳症(TSE)伝播の理論的リスクを完全には否定し得ないので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、本剤を投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	1989年12月

【警告】

- (1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眉間の表情皺以外には使用しないこと。[ミオクロヌス性ジストニー、脳性麻痺及び内転型の攣縮性発声障害の患者で、ボトックス注による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- (2) 本剤を使用する場合は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- (3) 痙攣性斜頸患者へのボトックス注の投与により、呼吸困難に至ったとする報告がある。[ボトックス注による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。嚥下障害から誤飲性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがある。]
- (4) 眼瞼痙攣患者に、ボトックス注を1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」の項参照]

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等) [本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)	備考
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、骨髄、膵臓)及びヒツジ(血液)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤		
pH	本剤を生理食塩液1.4mLで溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内		
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mLで溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95～1.10		

*: 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

【効能・効果】

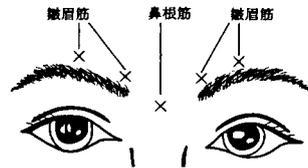
65歳未満の成人における眉間の表情皺

効能・効果に関連する使用上の注意

高齢者(65歳以上)への投与は推奨できない。[「高齢者への投与」の項参照]

【用法・用量】

通常、65歳未満の成人にはA型ボツリヌス毒素として合計10～20単位を左右の皺眉筋に各2部位(合計4部位)及び鼻根筋1部位に均等に分割して筋肉内注射する。なお、症状再発の場合には再投与することができるが、3ヵ月以内の再投与は避けること。
(注射部位)



用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 使用にあたっては本剤の用法・用量を遵守し、1回の投与量は最大で合計20単位までとすること。
- (2) 眼瞼下垂の発現を減らすために、上眼瞼挙筋周囲へ投与することを避けること。特に眉間周囲の下制筋群(鼻根筋、皺眉筋、眉毛下制筋)が大きな患者において皺眉筋へ投与する際は、骨眼窩上隆起から1cm以上上方に投与すること。

【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) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
 - (2) 慢性的呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
 - (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
 - (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤は抗コリン作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は眉間の表情皺の適応のみに使用する製剤のため、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び痙攣性斜頸の適応に対しては、ボトックス注50又はボトックス注100を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
 - (2) 本剤の投与に際しては、患者に次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
 - 1) 本剤の有効成分はボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
 - 2) 本剤の投与は対症療法であり、効果は通常3～4ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
 - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
 - 4) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
 - 5) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
 - 6) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[精子形成期間に投与されることを避けるため。]

- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤が筋筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
- (5) 本剤は、低用量でも閉鎖不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- (6) ポツリヌス毒素の投与により、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。嚥下困難等の神経疾患を有する患者では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。
- (7) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔副作用〕の項参照)
- (8) 本剤は、製造工程の初期段階で種培養のコロニー選択に培地成分として、ウシ由来成分を用いて製造されている。これらのウシ由来成分は米国農務省による検疫済の米国産ウシを用い、伝達性海綿状脳症(TSE)回避のための欧州連合(EU)基準にも適合している。本剤中にウシ由来成分は含まれていない。また他剤と同様、現在までに本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩 酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉鎖不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スベクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシフェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、スルピリド等	閉鎖不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、嚥下障害が増強されることがある。

4. 副作用

眉間の表情皺を対象とした国内臨床試験において、総症例578例中、188例(32.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛31例(5.4%)、眼瞼下垂29例(5.0%)、そう痒感24例(4.2%)であった(承認時)。

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸(参考)

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼・閉鎖不全138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査申請時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査8070症例中、664例(8.23%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼・閉鎖不全177例(2.19%)、局所性筋力低下、顔面麻痺各147例(1.82%)、流涙76例(0.94%)であった(第11回安全性定期報告時)。

痙性斜頸を対象とした使用成績調査2844症例中、200例(7.03%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害85例(2.99%)、局所性筋力低下33例(1.16%)、発疹10例(0.35%)であった(第9回安全性定期報告時)。なお、痙性斜頸の国内臨床試験においてボトックス注との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

以下の副作用頻度については、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸及び眉間の表情皺の合計で示した。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状、血清病(0.01%)：ショック、アナフィラキシー様症状、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) 眼(0.56%)：重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉鎖不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 呼吸障害、嚥下障害(0.49%)：嚥下障害から誤飲性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告が、また、ボトックス注の投与部位近位への拡散により呼吸機能低下があらわれることがあるので、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作(頻度不明)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。

(2) その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉鎖不全、眼瞼下垂、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)	顔面麻痺、眼瞼内反	眼瞼外反
眼		複視、霧視(感)、羞明、結膜炎、眼の乾燥感、眼脂、流涙、角膜炎、角膜糜爛、眼痛、視力低下	眼の刺激
皮膚		発疹、そう痒感、紅斑、多形紅斑、脱毛(睫毛、眉毛脱落を含む)	乾癬様皮疹
注射部位		注射部ひきつき感、注射部腫脹、注射部出血斑、注射部疼痛、注射部熱感、注射部感染、近隣筋の疼痛及び緊張亢進	
血液		白血球減少、血小板減少	
消化器		嚥下障害、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、口内乾燥	腹痛
精神神経系		頭痛、めまい、失神、神経根障害、感覚異常、しびれ感	
その他		脱力(感)、倦怠(感)、発熱、CK(CPK)上昇、耳鳴、聴力低下、発汗、感冒様症状	顔面痛

注：このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

眉間の表情皺の適応では65歳以上の日本人における使用経験がほとんどない。また、眉間の表情皺の適応における海外臨床試験において、65歳以上の高齢者では65歳未満の非高齢者よりも有効性が低く、有害事象発現率は高くなることが認められている。[[効能・効果に関連する使用上の注意]の項参照]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。[外国において、ボトックス注を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(本剤の適応では使用経験がない)。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる呼吸困難、筋無力症が報告されている。[[その他の注意(5)]の項参照]
- (2) 既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点で抗毒素投与は、無効である。

9. 適用上の注意

(1) 投与部位

用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内のみ注射すること。

(2) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。投与する液量が多い場合には目的とする筋肉以外の部位へ拡散するおそれがあるため、各投与部位への投与容量は0.1mLを超えないこと。

溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
1.25mL	4.0単位/0.1mL
2.5mL	2.0単位/0.1mL

バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

2) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。

3) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(3) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(4) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。
 - ・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。
 - ・溶解後場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
- 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で5分洗い、水で洗い流す。
- 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
- (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、ボトックス注による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (3) 外国において、妊娠初期にボトックス注500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾

(参考)

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

【臨床成績】

国内7施設で実施された一般臨床試験及び国内8施設で実施された第Ⅲ相試験及び国内28施設で実施された長期投与試験において、本剤10単位及び20単位の単回投与4週間後の改善率は下記のとおりである。各臨床試験では、最大緊張時の皺の程度が中等度以上の症例を対象とした。最大緊張時の皺の程度評価は、「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階で行い、「なし」又は「軽度」と評価された症例を改善例とした。

試験名	改善率(改善例数/評価例数)		
	10単位群	20単位群	プラセボ群
一般臨床試験	—	92.6%(113/122)	—
第Ⅲ相試験	86.4%(38/44)	88.6%(39/44)	0%(0/48)
長期投与試験*	92.2%(166/180)	95.1%(174/183)	—

* 初回投与4週後の結果

また、長期投与試験(本剤を1回に10単位又は20単位投与し、最大5回まで反復投与)において、各投与回の4週間後の改善率はいずれも90%以上を示し、初回投与後最大緊張時の皺の程度が中等度以上に復するまでの期間(平均効果持続期間)は10単位群で13.3±6.37週(評価例数178例)、20単位群で15.6±7.00週(評価例数175例)であった。

【薬効薬理】^{2)~4)}

1. 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用²⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。

2. 筋弛緩作用³⁾

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。

3. α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経作用⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。

4. 神経再生による機能的除神経からの回復⁴⁾

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、 α 及び γ 運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終板の拡大を認める。

5. 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜると、白濁する。

【承認条件】

1. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によるのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 本剤使用後の安全・確実な失活・廃棄、その記録の適切な保管等、本剤の薬剤管理が適正に行われるよう、所要の措置を講じること。

【包装】

ボトックスビスタ注用50単位：50単位×1バイアル

【主要文献】

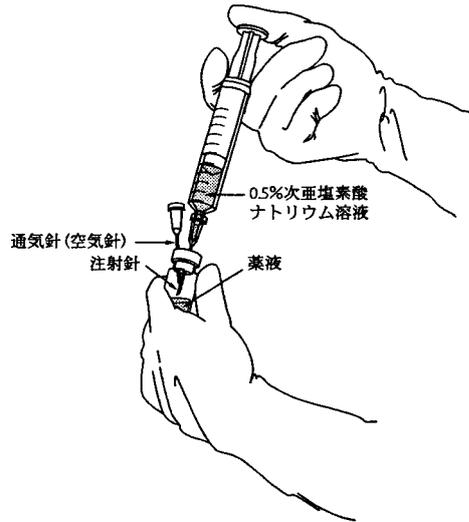
- 1) 社内資料
- 2) 社内資料
- 3) R. Aoki, et al.: Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 4) 社内資料

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL: 0120-561-077(9:00~18:00/土日祝日を除く)
FAX: 0120-561-047(24時間受付)

00000000000000

・ボトックスビスタ注用50単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。
失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。
薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて
失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

 GlaxoSmithKline

製造発売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標
00000000000000

(新聞発表用)

製造販売

1	販 売 名	ルセンチイス硝子体内注射液 2.3mg/0.23mL
2	一 般 名	ラニビズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	ノバルティス ファーマ株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1バイアル (0.23mL) 中, ラニビズマブ (遺伝子組換え) 2.3mg を含有する。
5	用 法 ・ 用 量	ラニビズマブ (遺伝子組換え) として 0.5 mg (0.05 mL) を 1 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間 (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 ヶ月以上の間隔をあけること。
6	効 能 ・ 効 果	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
7	備 考	本剤は, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を効能・効果とする汎 VEGF 阻害剤である。 取扱区分: 新有効成分含有医薬品 添付文書 (案) は別紙として添付

貯法：

遮光し、2、8℃に保存すること

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

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)

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

ラニビズマブ(遺伝子組換え)硝子体内注射液



(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	ラニビズマブ(遺伝子組換え)2.3mg
	1回の投与量である0.05mL中の含有量	ラニビズマブ(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】

ラニビズマブ(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げることを。

〈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)

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. 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。(「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%)に眼に関連した局所の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%)に眼と関連のない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。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

次のような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し、適切な処置を行うこと。

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

(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、前房蓄膿、前房の炎症）	眼内炎
	視力・視覚障害	-	-	霧視、視力低下 ^{※4)} 、視覚障害
	眼瞼	-	-	眼瞼浮腫
	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
	網膜	網膜変性	-	-
	硝子体	-	-	硝子体浮遊物 ^{※4)}
	角膜	-	-	角膜浮腫 ^{※4)} 、角膜擦過傷
その他	-	眼圧上昇 ^{※4)} 、眼刺激、眼の異物感、流涙増加、眼充血	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、虹彩着着	
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) 外国の自発報告でのみ発現した副作用は、頻度不明とした。
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) 注射器内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) 投与时

投与时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回のみを使用とすること。

2) 硝子体内注射液の調製法

- 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。

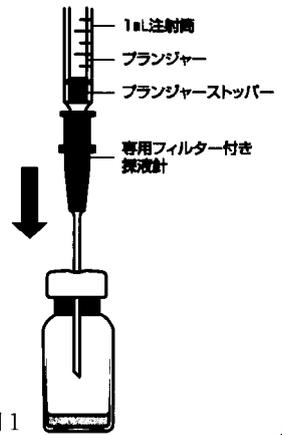


図1

- 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）

- 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げる。（図2）

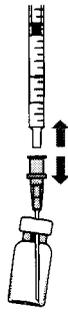
図2

- 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）

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)

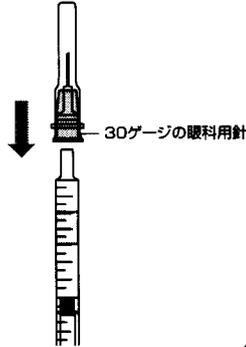
図4



- 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。

- 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5



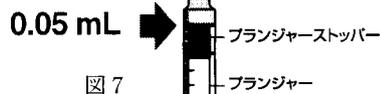
- ⑧注意しながら30ゲージの眼科用針のキャップをはずす。(図6)

図6



- ⑨注射筒内の空気を抜き、注射筒内の注射液が0.05mLになるように、プランジャーを押す。(図7)

図7

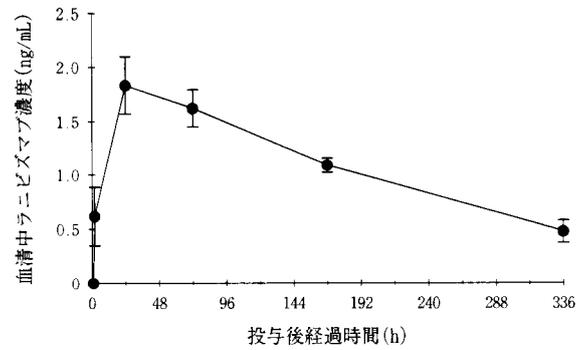


9. その他の注意

- 本剤投与により、VEGF阻害に起因する動脈血栓塞栓症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）が発現する可能性がある。海外臨床試験において、動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が、低い発現率にて認められたが、対照群を含む治療群間において差は認められなかった。
- 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。
- 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】

- 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。*



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

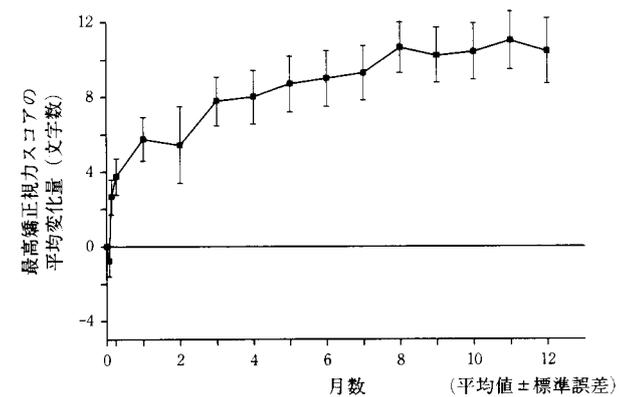
なお、海外成績の母集団薬物動態解析結果から、本剤の硝子体液中濃度は、血清中濃度の約90,000倍で推移し、その消失半減期は約9日と推定されている。*

- 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。*

【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ヵ月後でも維持されており、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。

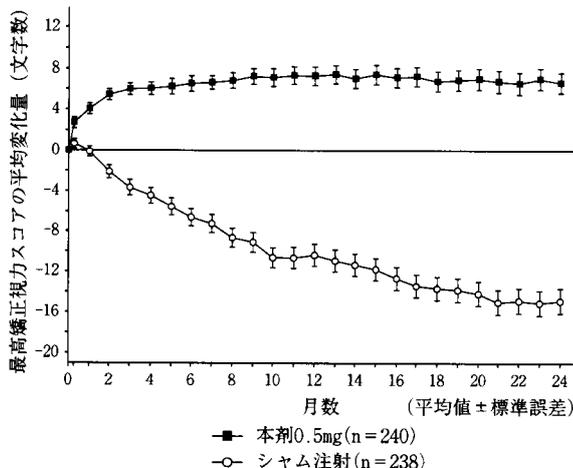


国内第I/II相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 [last observation carried forward (LOCF) 法で補完]

2. 外国臨床試験

- シャム注射²⁵⁾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、シヤム注射群の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)。

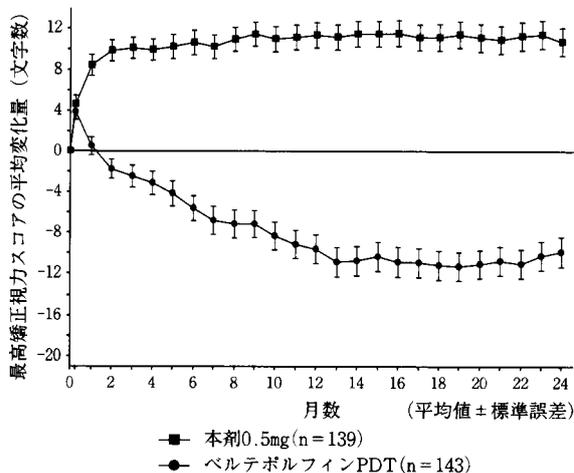


シヤム注射^{注5)}を対照とした外国第Ⅲ相試験における最高矯正視力スコアの平均変化量の推移 (LOCF法で補完)

注5) 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) ベルテボ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)⁶⁻⁸⁾

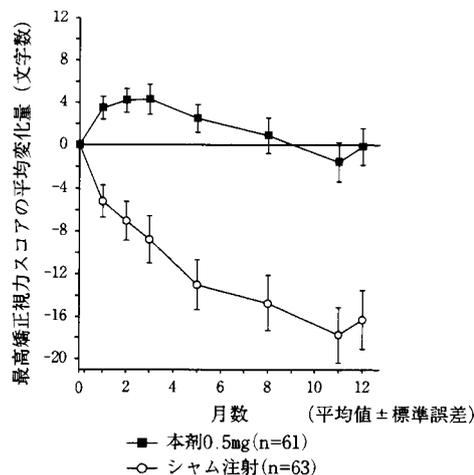
病変サブタイプpredominantly classic型の中心窩下CNVを伴う加齢黄斑変性症患者を対象にベルテボルフィンを用いた光線力学的療法 (PDT) を対照としたランダム化二重遮蔽比較試験を実施した。本剤0.5mgを月1回、23ヵ月間 (計24回) 硝子体内注射する群と、ベルテボルフィンPDTを開始時と以後は必要に応じて3ヵ月毎に実施する群を比較した。ベルテボルフィンPDT群の最高矯正視力スコアは、投与12ヵ月後及び投与24ヵ月後にそれぞれベースラインから9.5±16.4文字 (平均値±標準偏差、95%信頼区間-12.3~-6.8文字) 及び9.8±17.6文字 (平均値±標準偏差、95%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



ベルテボルフィン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) シヤム注射^{注5)}を対照とした第Ⅲb比較試験 (FVF3192g試験)⁹⁾

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ヤ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ヤ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) 減少したシヤム注射群に比べて、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ヤム注射群の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)。



シヤム注射^{注5)}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5) 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

ラニビズマブ(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。

ラニビズマブ(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VEGF₁₆₅に結合親和性を示した(*in vitro*)^{10,11}。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*)^{14,15}。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*)¹⁶。

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ビズマブ(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のラニビズマブ(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^{17,18}。更に、光線力学的療法(PDT)と2.0mgのラニビズマブ(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^{19,20}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニビズマブ(遺伝子組換え)

Ranibizumab (Genetical Recombination)

分子式：C₂₁₃₈H₃₂₈₂N₅₆₂O₆₅₁S₁₂

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
- 2) 社内資料：母集団薬物動態解析：構造モデルの選定、薬物動態パラメーターの推定及び因子解析
- 3) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 12ヵ月)
- 4) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2598g 24ヵ月)
- 5) Rosenfeld, P. J. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1419, 2006

- 6) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 12ヵ月)
- 7) 社内資料：外国第Ⅲ相比較試験(FVF2587g 24ヵ月)
- 8) Brown, D. M. et al. : N. Engl. J. Med. 355(14), 1432, 2006
- 9) 社内資料：外国第Ⅲb相比較試験(FVF3192g)
- 10) 社内資料：表面プラズモン共鳴によるVEGFへの結合親和性の解析
- 11) 社内資料：VEGFアイソフォームに対する結合親和性の解析
- 12) 社内資料：ヒトVEGFで誘発されたHUVECの増殖に対する作用
- 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
- 14) 社内資料：モルモットにおけるVEGF誘発血管透過性に対する阻害作用
- 15) 社内資料：モルモットにおけるVEGF誘発血管透過性に対する阻害作用(Part II)
- 16) 社内資料：ヒト補体C1q及びFcγ受容体に対する非結合性
- 17) 社内資料：カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルを用いた安全性及び有効性評価
- 18) Krzystolik, M. G. et al. : Arch. Ophthalmol. 120(3), 338, 2002
- 19) 社内資料：カニクイザルのレーザー誘発CNVモデルを用いたラニビズマブ硝子体内投与とPDT併用療法の安全性評価
- 20) Husain, D. et al. : Arch. Ophthalmol. 123(4), 509, 2005

【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ください。

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.novartis.co.jp

「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

