

ラニズマブ(遺伝子組換え)の維持期における再投与ガイドライン

田野 保雄¹⁾, 大路 正人²⁾, 石橋 達朗³⁾, 白神 史雄⁴⁾, 所 敬⁵⁾
 湯澤美都子⁶⁾, 吉村 長久⁷⁾; ラニズマブ治療指針策定委員会

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室, ²⁾滋賀医科大学医学部眼科学講座

³⁾九州大学大学院医学研究院眼科学分野, ⁴⁾香川大学医学部眼科学講座

⁵⁾東京医科歯科大学, ⁶⁾日本大学医学部視覚科学系眼科学分野, ⁷⁾京都大学大学院医学研究科眼科学

I 緒 言

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の治療薬であるラニズマブ(遺伝子組換え)が「ルセンティス[®]硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 ml (ノバルティスファーマ株式会社)」として平成 21 年 1 月に承認された。その用法および用量は、表 1 のとおり、導入期として 1 か月ごとに連続 3 か月間(本剤の投与は連続 3 回)硝子体内投与し、その後の維持期においては、症状により投与間隔を調節する、いわゆるフレキシブル用法(pro re nata : prn, as needed)となっている〔ルセンティス[®]硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 ml 添付文書, 2009 年 1 月作成(新様式第 1 版)〕。さらに、用法および用量に関連する使用上の注意として、維持期には 1 か月に 1 回視力などを測定し、その結果および患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断する旨規定されている。

このフレキシブル用法には、導入期の投与により平均として得られる視力改善を維持期においては最少限の投与回数で維持することが期待できるという有効性上のメリットがある。それに加えて、毎月投与する必要のある患者も想定されるものの、大多数の患者では硝子体内注射という高侵襲な投与の回数を減らせるという安全性上のメリットもあり、合理的な用法と考えられる。実際に投与回数が減れば、注射による身体的・精神的負担や、注射後の感染リスクが低減するだけでなく、結膜出血な

どの注射手順に関連する有害事象を含む有害事象全体の発現も低減すると考えられる。

この用法は、本剤の国内外の臨床試験で Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 視力検査表による最高矯正視力スコアの平均値が、本剤を 1 か月ごとに連続硝子体内投与することにより投与開始後から急速に改善し、3 か月後までにはプラトーに達するとの結果に基づいて設定された。すなわち、最初の 3 か月間に本剤を 1 か月ごとに連続 3 回投与すれば、平均として視力改善が得られることから、まず 3 か月間の導入期が設定された。さらに、その後は患者ごとに症状、特に視力などが悪化した場合に投与すれば、導入期に得られた視力改善をその後も維持できるとの国内臨床試験結果に基づいて維持期の用法が設定された。この国内臨床試験では、最初の 12 か月間は本剤が月 1 回硝子体内注射されたが、その後の継続投与期では、連続する 2 回の来院時に ETDRS 視力検査表による最高矯正視力スコアとして 5 文字を超える悪化が認められた場合、光干渉断層計(optical coherence tomography : OCT)やフルオレセイン蛍光眼底造影(fluorescein angiography : FA)などの所見も考慮して再投与することを基準として実施された。継続投与期での投与間隔は同一患者内でも一定ではないものの、全例の年間平均投与回数は 3.98 回と推定され、月 1 回投与の 1/3 程度に減少したが、投与 12 か月後までに得られていた最高矯正視力スコアの平均値は

表 1 ルセンティス[®]硝子体内注射液 2.3 mg/0.23 ml の承認された用法および用量

用法および用量	ラニズマブ(遺伝子組換え)として 0.5 mg(0.05 ml)を 1 か月ごとに連続 3 か月間(導入期 ^{a)})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 か月以上の間隔をあけること。
用法および用量に関する使用上の注意(抜粋)	1. 維持期においては、1 か月に 1 回視力などを測定し、その結果および患者の状態を考慮し、本剤投与の可否を判断すること。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。

a) : 導入期における本剤の投与回数は合計 3 回である。

別刷請求先 : 520-2192 大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学医学部眼科学講座 大路 正人

(平成 21 年 4 月 27 日受付, 平成 21 年 6 月 11 日改訂受理) E-mail : ohji@belle.shiga-med.ac.jp

Reprint requests to : Masahito Ohji, M.D. Department of Ophthalmology, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukinowa-cho, Otsu-shi, Shiga 520-2192, Japan

(Received April 27, 2009 and accepted in revised form June 11, 2009)

その後もほぼ維持された(中間集計)。

このように、用法上の維持期における本剤の再投与は、有効性指標である自覚的視力の毎月の検査結果を主とし、他覚的な眼科学的検査結果も考慮して総合的に判断することが基本と考えられる。

一方、臨床試験で用いられた ETDRS 視力検査表は本邦のみならず、世界的にも一般診療にはほとんど用いられておらず、臨床試験での再投与基準をそのまま一般診療に応用することはできない。しかしながら、上記のフレキシブル用法を実際の診療で活用するには、ETDRS 視力検査表で測定可能な微小な視力変化を同程度に検出することが可能で、かつ実用的な視力検査方法の確立が必須となる。

諸外国での本剤の用法をみると、米国では月 1 回投与が推奨されているが、月 1 回投与ができない場合は、効果は減弱するものの、最初に月 1 回で 4 回連続投与した後は 3 か月に 1 回投与に投与頻度を減らせる旨のみを記載し、維持期の再投与の基準は規定されていない。一方、米国と異なり、欧州の用法では、月 1 回、連続 3 か月間投与する導入期(本剤の投与は連続 3 回)から開始し、その後の維持期では視力を月 1 回検査し、5 文字(ETDRS 視力検査表、または Snellen 視力検査表の 1 行に相当)を超える視力低下が認められた場合に再投与するが、投与間隔は 1 か月を下回らないと規定されている。欧州では 5 文字を超える視力低下を再投与の基準として規定しているものの、実際の診療での視力検査方法や、他の検査所見を考慮するか否かなど、具体的な再投与基準としては、欧州の 5 文字超以外、治療ガイドラインを含めて特に触れられていない。

一方、本邦では、視力は一般に万国式試視力表(以下、小数視力検査表)を用いて検査され、小数視力で表示される。この小数視力は最小可視角(分)の逆数で表されるため、各視標間の視力差は等間隔ではない。このため、本邦で一般的な小数視力に基づいて、本剤投与の可否をどのように判断するのか、さらには他の他覚的な眼科学的検査結果をどのように考慮するのかは、添付文書の用法および用量の記載だけでは明確ではない。

そこで、本邦における実際の診療状況を踏まえて、より具体的に本剤の維持期においてフレキシブル用法により適切に再投与を行うためのガイドラインを作成した。以下では、まず小数視力検査表を用いて微小な視力変化を検出するための視力測定方法と視力悪化の基準を提示し、次いで視力検査以外の眼科学的検査による網膜病態の判断基準を提示した上で、これらを総合的に考慮し、視力維持を目的として考案した本剤の維持期における再投与アルゴリズムを供覧する。

II ガイドライン

1. 本剤の維持期におけるフレキシブル用法に適した小数視力の測定方法

本邦で視力検査に通常使われる小数視力検査表では、視標列間の最小可視角(分)の差が高視力領域に比べて低視力領域で大きくなるため、通常の測定方法では特に低視力領域における微小な視力変化を検出することはできない。一方、ETDRS 視力検査表では、視標が 1 列 5 文字ずつ最小可視角(分)の対数(logarithmic Minimum Angle of Resolution : logMAR)として等間隔で配列されているため、小数視力 0.02 から 2.0 までを 0~100 文字のスコアとして 1 文字単位(0.02 logMAR 相当)で測定可能であり、1 列 5 文字ごと(0.1 logMAR 相当)の小数視力としても測定可能である。例えば、小数視力 0.2 から 0.1 への 1 段階の悪化は ETDRS 視力検査表の文字スコアとして 15 文字の悪化に相当するが、小数視力検査表では 0.2 と 0.1 の間には視標列がないため、この視標間の視力悪化を検出できない。これに対して、ETDRS 視力検査表には 0.1 と 0.2 の視標間を 5 文字間隔の 3 段階に分割し、0.125 と 0.16 の視標列も設定されているため、この領域の視力悪化も 1 列 5 文字ごとに相当する小数視力として、より詳細に測定できる。このため、ETDRS 視力検査表を用いた前述の国内臨床試験では、5 文字超の視力悪化が検出された場合に本剤を投与するフレキシブル用法が可能であった。これに対して、通常的小数視力測定方法では 5 文字超の視力悪化を検出できないため、実際の診療でフレキシブル用法を臨床試験と同水準で行うことはできない。そこで、通常的小数視力検査表を用いて、ETDRS 視力検査表で 5 文字超に相当する視力悪化を検出することが可能で、かつ実用的な測定方法を考案した。以下に基本的な考え方と具体的な測定方法を記述する。

本邦では、小数視力 0.1 未満の視力は、通常使われる測定距離 5 m 用的小数視力検査表の 0.1 の視標が判別できる距離まで被検者に近づいてもらうか、検査者が 0.1 の視標を持って視標を判別できる距離まで被検者に近づく方法により測定される。例えば、測定距離 3 m まで近づいたときに 0.1 の視標を判別できた場合の視力は、 $0.1 \times 3 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.06$ と比例計算される。このような視力の比例計算を容易にするため、被検者と視力検査表との距離は通常 5 m, 4 m, 3 m, 2.5 m, 2 m, 1.5 m, 1 m が推奨される。このように 0.1 の視標を用いて測定距離を調節して 0.1 未満の小数視力を測定する方法を、視標間の視力差が大きい 0.1 と 0.2 の間(15 文字の差に相当)、ならびに 0.2 と 0.3 の間(8 文字の差に相当)についても応用することにより、表 2 のとおり、小数視力検査表を用いて ETDRS 視力検査表による 0~100 文字の範囲をほぼ 5 文字間隔で検査することが可能

表 2 小数視力検査表(5 m 用)を用いて測定距離を調節して視力を測定する方法と各小数視力間の文字数の差

使用視標	測定距離	小数視力 (括弧内は 計算値) ^{a)b)}	視力計算方法	各小数視力(計算値 を含む)に相当する ETDRS 視力検査表 による文字数の理論 値 ^{c)}	1 段階高い小数視力 (計算値を含む)との 差(ETDRS 視力検 査表の文字数として 換算) ^{d)}
0.1	1 m	(0.02)	$0.1 \times 1 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.02$	0	-8
	1.5 m	(0.03)	$0.1 \times 1.5 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.03$	8	-7
	2 m	(0.04)	$0.1 \times 2 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.04$	15	-5
	2.5 m	(0.05)	$0.1 \times 2.5 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.05$	20	-4
	3 m	(0.06)	$0.1 \times 3 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.06$	24	-6
	4 m	(0.08)	$0.1 \times 4 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.08$	30	-5
	5 m	0.1	—	35	-4
0.2	3 m	(0.12)	$0.2 \times 3 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.12$	39	-6
	4 m	(0.16)	$0.2 \times 4 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.16$	45	-5
	5 m	0.2	—	50	-4
0.3	4 m	(0.24)	$0.3 \times 4 \text{ m} / 5 \text{ m} = 0.24$	54	-4
	5 m	0.3	—	58	-7
0.4	5 m	0.4	—	65	-5
0.5	5 m	0.5	—	70	-4
0.6	5 m	0.6	—	74	-3
0.7	5 m	0.7	—	77	-3
0.8	5 m	0.8	—	80	-2
0.9	5 m	0.9	—	82	-3
1.0	5 m	1.0	—	85	-4
1.2	5 m	1.2	—	89	-5
1.5	5 m	1.5	—	94	-6
2.0	5 m	2.0	—	100	—

a) : 括弧のない小数視力は、小数視力検査表に対応する視標が予め設定されているものを示す(測定距離 5 m)。

b) : 括弧内の小数視力は、小数視力検査表に対応する視標が設定されていないものを示す(測定距離を調節して測定する視力)。

c) : ETDRS(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)視力検査表による文字数について、例えば小数視力 0.1 と判定される文字数の範囲は 34~38 文字に相当するが、小数視力 0.1 に対応する理論値 35 文字を示す。

d) : ある小数視力に相当する ETDRS 視力検査表による文字数から、その小数視力より 1 段階高い小数視力に相当する ETDRS 視力検査表による文字数を減じた値。例 : 0.02 と 0.03 では $0 - 8 = -8$
— : 該当せず。

となる。

本剤による治療を受ける患者は、毎月の来院時に上記の測定距離を調節する方法を応用して、最高矯正視力を小数視力(計算値を含む)として毎回測定し、ほぼ 5 文字超に相当する視力低下の有無を確認する必要がある。例えば、前回来院時に 0.2 の視標が 5 m の距離で判別できた患者(小数視力 0.2)の場合、その視力は ETDRS 視力検査表による文字数では 50 文字に相当する。1 か月後の来院時に 5 m で 0.1 の視標は判別できたが、0.2 の視標は判別できなかった場合、4 m で 0.2 の視標を判別できたら、その小数視力は 0.16、すなわち ETDRS 視力検査表による文字数で 45 文字に相当する。この場合、前回に比べて理論上は視力が 5 文字低下したことを意味する。もし、このとき、4 m でも 0.2 の視標を判別できない場合は 5 文字を超える視力低下と判断できる。

このように、ETDRS 視力検査表による文字数でほぼ

5 文字超に相当する最高矯正視力の変化を、測定距離を調節すれば小数視力検査表によっても測定できることから、以下の視力悪化の基準を設定した。さらにこの基準に該当する小数視力の変化を具体的に表 3 に示した。

視力悪化の基準 :

前回の視力を基準として、ETDRS 視力検査表の文字数に換算してほぼ 5 文字超の悪化に相当する小数視力の視標が判別できない場合

2. その他の眼科学的検査

前項に示した、測定距離を調節して行う小数視力検査表による視力検査によって、ETDRS 視力検査表による視力検査とはほぼ同等に微小な視力変化を検出することが可能となったことから、この方法による視力検査だけでも本剤の再投与を判断することは十分可能と考える。しかしながら、視標間の視力差が視力悪化の基準である 5

表 3 ETDRS 視力検査表でほぼ 5 文字超に相当する小数視力検査表における小数視力の変化

使用視標	小数視力検査表(5 m 用)			ETDRS 視力検査表	
	測定距離	前回の視力 (括弧内は計算値) ^{a)b)}	→	1 か月後の来院時に、下記 視力の視標が判別できない 場合は、視力悪化の基準に 該当する (括弧内は計算値) ^{a)b)}	理論上推定される減少 文字数
0.1	1 m	(0.02)	→	—	—
	1.5 m	(0.03)	→	(0.02)	>8
	2 m	(0.04)	→	(0.03)	>7
	2.5 m	(0.05)	→	(0.04)	>5
	3 m	(0.06)	→	(0.05)	>4
	4 m	(0.08)	→	(0.06)	>6
	5 m	0.1	→	(0.08)	>5
0.2	3 m	(0.12)	→	0.1	>4
	4 m	(0.16)	→	(0.12)	>6
	5 m	0.2	→	(0.16)	>5
0.3	4 m	(0.24)	→	0.2	>4
	5 m	0.3	→	(0.24)	>4
0.4	5 m	0.4	→	0.3	>7
0.5	5 m	0.5	→	0.4	>5
0.6	5 m	0.6	→	0.5	>4
0.7	5 m	0.7	→	0.5 ^{c)}	>7
0.8	5 m	0.8	→	0.6 ^{c)}	>6
0.9	5 m	0.9	→	0.7 ^{c)}	>5
1.0	5 m	1.0	→	0.8 ^{c)}	>5
1.2	5 m	1.2	→	1.0	>4
1.5	5 m	1.5	→	1.2	>5
2.0	5 m	2.0	→	1.5	>6

a)：括弧のない小数視力は、小数視力検査表に対応する視標が予め設定されているものを示す(測定距離 5 m)。

b)：括弧内の小数視力は、小数視力検査表に対応する視標が設定されていないものを示す(測定距離を調節して測定する)。

c)：小数視力検査表で 2 段階視力が低い視標が判別できない場合に該当し、その他は 1 段階視力が低い視標が判別できない場合に該当する。

—：該当せず。

文字超より大きい箇所(視力差として 6 文字超～8 文字超)があることに加え、加齢黄斑変性症(age-related macular degeneration: AMD)の病態の進行を考慮すると、視力の悪化に先行して生じると考えられる網膜病態の変化などを各種眼科学的検査によって客観的に把握し、その結果も考慮した上で、本剤の再投与を判断することは重要と考えられる。

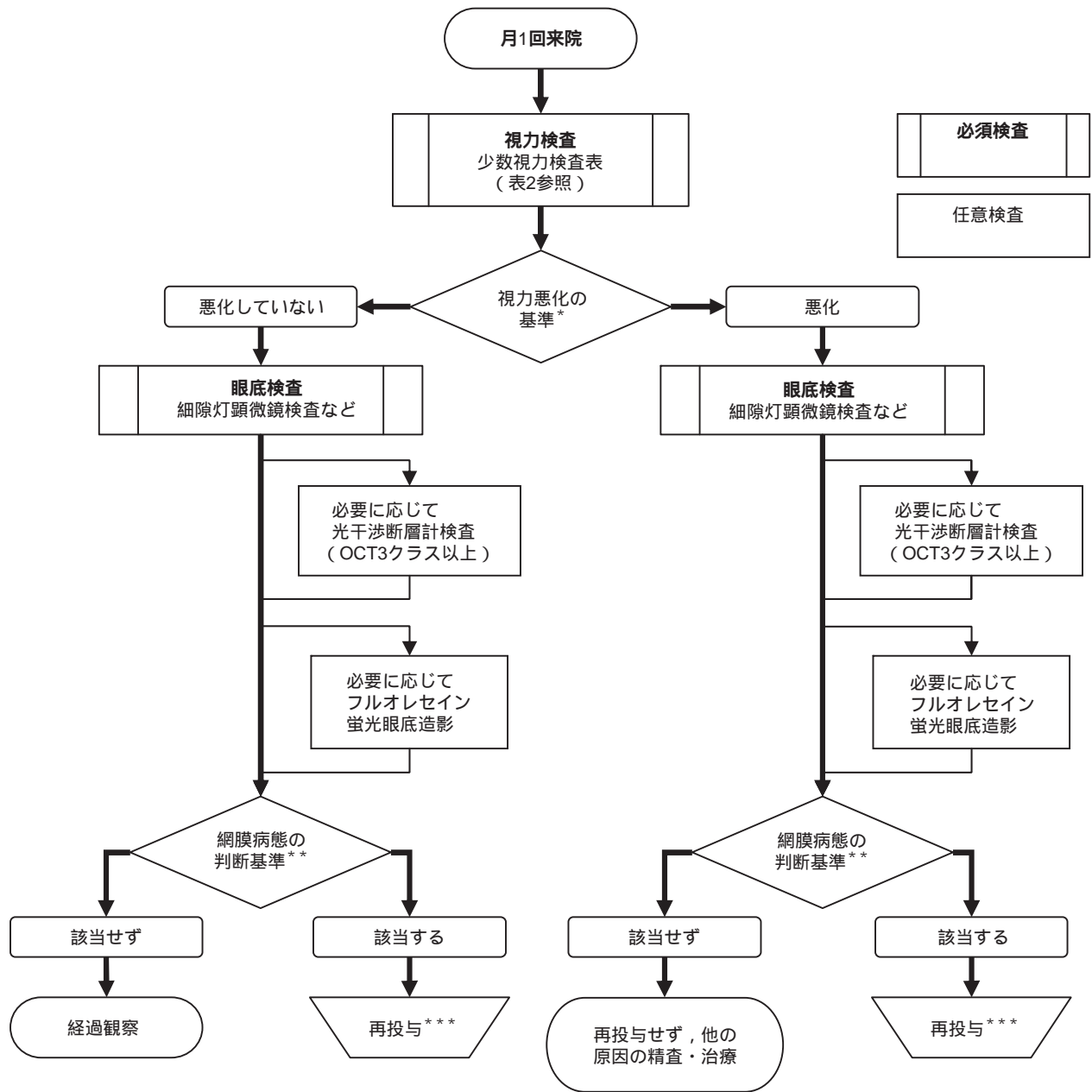
眼科診療で通常実施される眼科学的検査のうち、眼底検査(細隙灯顕微鏡検査など)では滲出型 AMD による網膜出血などの有無を観察することが重要である。また、OCT および FA は滲出型 AMD の診断や、網膜浮腫などの滲出性変化の経過の観察には不可欠な検査となっている。しかしながら、FA は網膜、脈絡膜の血管の形態学的変化や、循環動態を把握する上では重要な検査ではあるものの、フルオレセインに対する過敏症などの安全性上の懸念を伴う侵襲的検査であることから、毎月来院時に実施することは事実上不可能である。一方、OCT は、FA と異なり、非接触、非侵襲、非破壊で、

操作も容易かつ簡便で、網膜の断面の画像が得られ、網膜厚や網膜の各層での形態学的な変化などを捉えることが可能で、滲出型 AMD の網膜浮腫などを容易に検出できる検査としてきわめて有用である。解像度(横方向および深さ方向)や、網膜厚の繰り返し性および再現性の点で、OCT 3000 など、通称 OCT 3 クラス以上の OCT であれば、OCT 画像の視覚的・定性的判断によって網膜浮腫などの網膜病態の把握が可能となっている。

以上のことを踏まえて、小数視力検査に基づく視力悪化の有無の判断に加えて、本剤の再投与の可否を総合的に判断する上で、視力悪化に先行して生じると考えられる網膜病態の変化やその持続を考慮する目的で、網膜病態の判断基準を以下のとおり設定した。

網膜病態の判断基準：

出血あるいは滲出性変化(網膜浮腫など)がある場合



* : 前回の視力を基準として, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS)視力検査表の文字数に換算してほぼ5文字超の悪化に相当する少数視力の視標が判別できない場合(表3参照)
 ** : 出血あるいは滲出性変化(網膜浮腫など)がある場合
 *** : 投与に影響する有害事象がない限り, 原則として再投与とするが, 再投与するか否かは最終的に眼科医が総合的に判断する.

図 1 維持期においてラニビズマブ(遺伝子組換え)の再投与を判断するためのアルゴリズム.
 図1は, ラニビズマブ(遺伝子組換え)の維持期(表1参照)において, ラニビズマブ(遺伝子組換え)を再投与するか否かを判断するためのアルゴリズムである. すなわち, 月1回来院から始まる矢印に従って進み, 必須検査の視力検査で視力悪化の基準(表3参照)に照らして悪化している場合と悪化していない場合に分かれる. それぞれの場合について, 必須検査の眼底検査, 必要に応じて実施する任意検査の光干渉断層計検査およびフルオレセイン蛍光眼底造影の結果に基づいて, 網膜病態の判断基準〔出血あるいは滲出性変化(網膜浮腫など)がある場合〕に該当するか否かによって, ラニビズマブ(遺伝子組換え)を再投与するか否かを判断する.

3. 維持期において本剤の再投与を判断するためのアルゴリズム

以上に基づいて、本剤を導入期として月 1 回、連続 3 か月間(本剤の投与は連続 3 回)硝子体内に投与した後の維持期において、毎月の来院時に本剤を再投与するか否かを判断するための再投与の判断アルゴリズムを図 1 に示した。

今回考案したアルゴリズムでは、連続する 2 回の来院でほぼ 5 文字超に相当する最高矯正視力の悪化が認められた場合、その原因が滲出型 AMD 以外の場合を除いて、原則として本剤を再投与することが推奨される。一方、連続する 2 回の来院で視力が 5 文字以下の低下に留まる場合は、再投与せず経過観察が原則であるが、出血や、必要に応じて実施する OCT 検査や FA 検査などの結果で網膜浮腫などの滲出性変化が存在していれば、それを考慮して本剤を再投与することが推奨される。この点で、欧州の視力のみを判断指標として、5 文字(ETDRS 視力検査表、または Snellen 視力検査表の 1 行に相当)を超える視力低下が認められた場合に再投与するフレキシブル用法に比べると、本アルゴリズムは視力

維持を図るという目的として、より優れていると考えられる。

以上のとおり、このガイドラインに規定した測定距離を調節して測定する小数視力測定法と、その他の眼科学的検査結果も考慮する再投与アルゴリズムは、本剤の適正使用に資するものと考ええる。なお、今後、本剤とともに本アルゴリズムも実際の診療に供されることとなるが、その内容は市販後の使用経験の集積に応じて継続的に見直していく必要がある。特に、OCT 検査は滲出型 AMD の診断や経過観察には不可欠で重要な検査の 1 つであるが、前述のとおり、本剤の国内臨床試験の限られた結果ではあるものの、視力維持のためには必ずしも不可欠とはいえなかったことから、本アルゴリズムでは必須検査には位置付けなかった。しかしながら、OCT は平成 20 年 4 月に眼底三次元画像解析として保険収載され、その実施率は今後飛躍的に高くなることが容易に予想される。これに伴って網膜病態がより確実に把握できるようになることから、本剤の維持期における再投与を判断する上で OCT の位置付けを見直すことは必至と考えられ、今後の検討が待たれる。

医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。ラニビズマブ治療指針策定委員会は、本ガイドラインを用いて行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。