

**ルセンティス硝子体内注射液一般使用成績調査  
(CRFB002H1401, 未熟児網膜症)の最終集計結果  
(再審査結果通知書受領前)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ルセンティス硝子体内注射液一般使用成績調査（CRFB002H1401, 未熟児網膜症）の最終集計結果（再審査結果通知書受領前）を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト（DR's Net）に掲載致しました。

<留意点>

- 2020年3月～2023年9月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2024年8月改訂（第2版）※ 抜粋

**【効能又は効果】**

未熟児網膜症

**【用法及び用量】**

ラニズマブ（遺伝子組換え）として1回、0.2mg（0.02mL）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。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

## 目 次

目 次	2
表一覧	2
図一覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	8
3 結果	8
3.1 症例構成	8
3.2 患者背景	8
3.3 本剤の投与状況	12
3.3.1 軽症若しくは重症例での投与理由	12
3.3.2 本調査の中止状況	12
3.3.3 安全性解析期間	13
3.4 安全性	13
3.4.1 有害事象発現状況	13
3.4.2 重篤な有害事象発現状況	17
3.4.3 副作用発現状況	18
3.4.4 投与中止に至った有害事象	19
3.4.5 死亡	20
3.4.6 安全性検討事項	20
3.4.7 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現状況	20
3.4.8 患者要因別の安全性解析	21
3.4.9 特別な背景を有する患者	29
3.5 有効性	29
4 考察	29
4.1 調査結果の概要及び考察	29
4.2 調査方法等の限界	31
4.3 結果の解釈	31
4.4 一般化可能性	31
5 結論	32
6 付録	32

## 表一覧

Table 3-1	症例構成	8
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	9
Table 3-3	投与状況（安全性解析対象症例）	12

Table 3-4	本剤投与理由（安全性解析対象症例） .....	12
Table 3-5	本調査の中止症例内訳（安全性解析対象症例） .....	12
Table 3-6	安全性解析期間（安全性解析対象症例） .....	13
Table 3-7	有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	13
Table 3-8	転帰別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	14
Table 3-9	初回発現時期別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	15
Table 3-10	眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	16
Table 3-11	転帰別の眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	16
Table 3-12	初回発現時期別の眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	17
Table 3-13	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	17
Table 3-14	重篤な眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	18
Table 3-15	副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	18
Table 3-16	眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	19
Table 3-17	投与中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	19
Table 3-18	死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象症例） .....	20
Table 3-19	VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現状況（イベント, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	21
Table 3-20	性別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	21
Table 3-21	出生時の在胎週数別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	22
Table 3-22	出生時の体重別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	23
Table 3-23	合併症の有無別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	24
Table 3-24	ROP の重症度別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	25
Table 3-25	ROP に対するレーザー前治療の有無別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	26
Table 3-26	ROP に対する併用薬及び併用療法の有無別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	27
Table 3-27	本剤総投与回数別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） .....	28
Table 6-1	安全性検討事項及び定義 .....	32
Table 6-2	VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象及び定義 .....	34

**図一覧**

該当なし

## 1 調査の要約

調査の標題	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 一般使用成績調査（未熟児網膜症，CRFB002H1401）
NIS の種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本，ラニビズマブ，未熟児網膜症，非介入試験，製造販売後調査
根拠及び背景	<p>ルセンティス硝子体内注射液は，本邦では 2009 年 1 月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能又は効果として承認取得し，続けて 2013 年 8 月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」，2014 年 2 月に「糖尿病黄斑浮腫」，2019 年 11 月に「未熟児網膜症（以下，ROP）」の効能追加の承認を取得した。</p> <p>ROP に対する適応追加の承認申請において，各適応疾患の臨床成績等の結果と比較し，ROP 患者で既承認の成人疾患を明らかに上回るリスクは示唆されなかった。しかし，ROP に関する臨床試験において日本人患者は限られており，また ROP と既承認の成人疾患では患者層が異なることを踏まえ，ROP 患者に対するルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL（以下，本剤）の使用実態下での安全性及び有効性を検討する目的で一般使用成績調査を実施することとした。</p>
調査の目的	ROP 患者を対象に，本剤を使用実態下で投与したときの安全性及び有効性を検討した。
調査デザイン	多施設共同，中央登録方式，非対照，非盲検の一般使用成績調査
調査の要件	該当なし
調査対象集団	<p>調査対象集団は，製造販売後に，以下の除外基準に抵触しない，かつ添付文書の記載に従って本剤を使用した ROP 患者とした。</p> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <p>本剤を含む抗 VEGF 薬の使用経験のある患者</p>
調査項目	<p>本剤投与開始日より 24 週間を観察期間として，以下の項目を収集した。なお，安全性について，観察期間終了日若しくは観察期間中の最終投与から 30 日後（いずれか遅い方）までに発現した有害事象を調査票に記録した。調査を中止した症例については，中止日又は本剤の最終投与から 30 日後（いずれか遅い方）までのデータを収集した。</p> <p>&lt;項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 患者背景 性別，患者識別番号，文書同意取得の有無，罹患している眼，修正在胎，在胎週数，出生時の体重及び身長，本剤投与開始時の体重，ROP の罹患状況，本剤の使用理由，既往歴，合併症，ROP に対する前治療</li> <li>• 本剤の投与状況</li> <li>• ROP に対する併用薬剤及び併用療法の使用状況</li> <li>• 安全性 有害事象発現状況</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性 ROPの活動性 眼の不良な形態学的転帰</li> </ul>
結果	<p><b>【症例構成】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本調査では120例が登録された。安全性解析対象症例は120例であり、このうち、初回投与日に投与された眼の有効性評価が未測・未記載であった6例を除外した114例を有効性解析対象症例とした。</li> </ul> <p><b>【患者背景】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例120例のうち、男性が55.8%（67例）、女性が44.2%（53例）であった。出生時の在胎週数の平均値（標準偏差）は25.2（2.70）週であった。</li> <li>ROPに罹患している眼は、両眼が97.5%（117例）、左眼のみが1.7%（2例）、右眼のみが0.8%（1例）であった。</li> <li>出生時の体重の平均値（標準偏差）は744.5（300.27）gであり、750g以下が66.7%（80例）、750g超1000g未満が19.2%（23例）、1000g以上が11.7%（14例）であった。</li> <li>Zoneは、ZoneIIが64.2%（77例）、ZoneIが35.0%（42例）であった。</li> <li>Stageは、Stage3が65.0%（78例）、Stage2が22.5%（27例）、Stage1が5.8%（7例）、Stage4が4.2%（5例）であった。AP-ROPは、「あり」が20.0%（24例）であった。なお、ROPの重症度は「軽症及び重症例以外」が69.2%（83例）であった。</li> <li>ROPに対する前治療は、「あり」が2.5%（3例）であり、いずれもレーザー網膜光凝固であった。</li> <li>ROPに対する併用薬及び併用療法は、「あり」が46.7%（56例）であり、その内訳（重複記載）はレーザー網膜光凝固が54例、硝子体手術が6例であった。</li> </ul> <p><b>【本剤の投与状況】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例120例のうち、本剤の総投与回数は、2回が73.3%（88例）と最も多く、次いで4回以上が20.0%（24例）であった。</li> <li>9.2%（11例）で本調査が中止された。その理由の内訳は「転居・転院等により観察継続が不可」が6.7%（8例）、「死亡」が1.7%（2例）、「その他」が0.8%（1例）であった。</li> <li>軽症若しくは重症例での本剤投与理由は「経過観察困難のための早期治療として投与」が最も多かった。</li> <li>安全性解析期間の平均値（標準偏差）は、171.2（33.53）日であった。</li> </ul> <p><b>【安全性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例120例において、有害事象の発現割合は7.5%（9/120例）であり、最も多く発現した有害事象は未熟児網膜症</li> </ul>

	<p>2.5% (3/120 例) であった。副作用の発現割合は 2.5% (3/120 例) であり、結膜出血、大静脈血栓症、腎静脈血栓症、及び治療効果減弱が各 0.8% (1/120 例) であった。転帰は、回復 (結膜出血)、軽快 (治療効果減弱)、及び不明 (大静脈血栓症、腎静脈血栓症) であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった。</li> <li>投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.8% (1/120 例) であり、全身性炎症反応症候群であった。調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。</li> <li>死亡に至った有害事象は全身性炎症反応症候群及び呼吸不全が各 1 例であり、いずれも調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。</li> <li>いくつかの患者要因で有害事象の発現が高い傾向がみられたものの、発現例数が少なかったため、安全性に影響を与える患者要因を特定することはできなかった。</li> <li>H2301 試験の日本人集団と比較したが、安全性の結果に明らかな相違は認められなかった。</li> </ul> <p>【有効性】 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p>
結論	<p>本調査の結果より、ROP 患者を対象に本剤を使用実態下で投与した際の安全性において、既知の安全性プロファイルと異なる傾向はみられず、特段懸念すべき事項は認められなかった。そのため、本調査の結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えた。有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p> <p>今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全性監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

## 2 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AP-ROP	Aggressive posterior ROP	劇症型未熟児網膜症
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NICU	Neonatal Intensive Care Unit	新生児集中治療室
NIS	Non-interventional Study	非介入試験
PT	preferred term	基本語
ROP	Retinopathy of Prematurity	未熟児網膜症
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮細胞増殖因子

## 3 結果

調査開始時（2020年3月30日）より調査終了日（2023年9月25日）までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

### 3.1 症例構成

本調査では、39施設から120例が登録され、全例の調査票を固定した。安全性解析対象除外症例はなかった。安全性解析対象症例120例のうち、初回投与日に投与された眼において有効性評価未測・未記載であった6例を除外した114例を有効性解析対象症例とした（Table 3-1）。

**Table 3-1 症例構成**

解析対象	n
登録確定症例	120
調査票固定症例	120
安全性解析対象除外症例	0
安全性解析対象症例	120
有効性解析対象除外症例	6
初回投与日に投与された眼において有効性評価未測・未記載	6
有効性解析対象症例	114

Source : Table AS\_T001

### 3.2 患者背景

安全性解析対象症例120例のうち、男性が55.8%（67例）、女性が44.2%（53例）であった。出生時の在胎週数の平均値（標準偏差）は25.2（2.70）週であった（Table 3-2）。

ROPに罹患している眼は、両眼が97.5%（117例）、左眼のみが1.7%（2例）、右眼のみが0.8%（1例）であった。

出生時の体重の平均値（標準偏差）は744.5（300.27）gであり、750g以下が66.7%（80例）、750g超1000g未満が19.2%（23例）、1000g以上が11.7%（14例）であった。

Zoneは、ZoneIIが64.2%（77例）、ZoneIが35.0%（42例）であった。

Stageは、Stage3が65.0%（78例）、Stage2が22.5%（27例）、Stage1が5.8%（7例）、Stage4が4.2%（5例）であった。AP-ROPは、「あり」が20.0%（24例）であった。なお、ROPの重症度は「軽症及び重症以外」が69.2%（83例）であった。

ROPに対する前治療は、「あり」が2.5%（3例）であり、いずれもレーザー網膜光凝固であった。

ROPに対する併用薬及び併用療法は、「あり」が46.7%（56例）であり、その内訳（重複記載）はレーザー網膜光凝固が54例、硝子体手術が6例であった。

**Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
背景要因	
性別 - n (%)	
男	67 (55.8)
女	53 (44.2)
出生時の在胎週数 (週)	
症例数	120
平均値 (標準偏差)	25.2 (2.70)
中央値	24.0
最小値 - 最大値	22 - 35
出生時の在胎週数 - n (%)	
24週以下	64 (53.3)
24週超27週未満	25 (20.8)
27週以上	31 (25.8)
本剤投与開始時の修正在胎週数 (週)	
症例数	120
平均値 (標準偏差)	35.0 (2.77)
中央値	35.0
最小値 - 最大値	30 - 44
本剤使用理由 - n (%)	
未熟児網膜症	120 (100.0)
その他	0 (0.0)
ROPに罹患している眼 - n (%)	
右眼	1 (0.8)
左眼	2 (1.7)
両眼	117 (97.5)
出生時の身長 (cm)	
症例数	67

安全性解析対象症例	
背景要因	N=120
平均値 (標準偏差)	31.66 (4.309)
中央値	31.00
最小値 - 最大値	23.0 - 46.0
出生時の身長 - n (%)	
20 cm 未満	0 (0.0)
20 cm 以上-40 cm 未満	63 (52.5)
40 cm 以上	4 (3.3)
不明・未記載	53 (44.2)
出生時の体重 (g)	
症例数	117
平均値 (標準偏差)	744.5 (300.27)
中央値	670.0
最小値 - 最大値	299 - 2108
出生時の体重 - n (%)	
750 g 以下	80 (66.7)
750 g 超-1000 g 未満	23 (19.2)
1000 g 以上	14 (11.7)
不明・未記載	3 (2.5)
本剤投与開始時の体重 (g)	
症例数	88
平均値 (標準偏差)	1573.8 (523.46)
中央値	1435.0
最小値 - 最大値	642 - 3190
ROP の罹患状況 : Zone*1 - n (%)	
ZoneI	42 (35.0)
ZoneII	77 (64.2)
ZoneIII	0 (0.0)
不明・未記載	1 (0.8)
ROP の罹患状況 : Stage*1 - n (%)	
Stage1	7 (5.8)
Stage2	27 (22.5)
Stage3	78 (65.0)
Stage4	5 (4.2)
Stage5	0 (0.0)
不明・未記載	3 (2.5)
ROP の罹患状況 : AP-ROP*1 - n (%)	
なし	91 (75.8)
あり	24 (20.0)
不明・未記載	5 (4.2)
ROP の重症度*1 - n (%)	
軽症	31 (25.8)

	安全性解析対象症例
背景要因	N=120
軽症及び重症以外	83 (69.2)
重症	5 (4.2)
不明・未記載	1 (0.8)
合併症 - n (%)	
なし	55 (45.8)
あり	63 (52.5)
不明・未記載	2 (1.7)
既往歴 - n (%)	
なし	70 (58.3)
あり	48 (40.0)
不明・未記載	2 (1.7)
ROPに対する前治療 - n (%)	
なし	117 (97.5)
あり	3 (2.5)
ROPに対する前治療詳細*2 - n	
レーザー網膜光凝固	3
硝子体手術	0
バックリング	0
冷凍凝固	0
その他	0
ROPに対するレーザー前治療*3 - n (%)	
なし	117 (97.5)
あり	3 (2.5)
ROPに対する併用薬及び併用療法 - n (%)	
なし	63 (52.5)
あり	56 (46.7)
不明・未記載	1 (0.8)
ROPに対する併用薬及び併用療法詳細*2 - n	
レーザー網膜光凝固	54
硝子体手術	6
バックリング	0
冷凍凝固	0
抗 VEGF 薬 (ルセンティス以外)	0
その他	0

Source: DM\_T001

\*1 本剤投与開始日に投与された眼を対象とする。ROPの罹患状況に対し両眼投与の場合は悪い眼を対象とする。

\*2 重複集計とする。

\*3 本剤投与開始日に投与された眼を対象とする。本剤投与開始日に投与された眼に対し、レーザー網膜光凝固の治療歴のある症例を「あり」とする。

### 3.3 本剤の投与状況

本剤の総投与回数は、2回が73.3%（88例）と最も多く、次いで4回以上が20.0%（24例）であった（Table 3-3）。

**Table 3-3 投与状況（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
本剤総投与回数カテゴリー* - n (%)	
1回	7 (5.8)
2回	88 (73.3)
3回	1 (0.8)
4回以上	24 (20.0)

Source: EX\_T001

\* 片眼への投与を1回と数える。同日に両眼投与していれば、2回と数える。

#### 3.3.1 軽症若しくは重症例での投与理由

本剤投与理由が入力されたデータに対し「経過観察困難のための早期治療として投与」が最も多かった（Table 3-4）。

**Table 3-4 本剤投与理由（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
投与理由が収集された症例数* - n	60
投与理由** - n	
経過観察困難のための早期治療として投与	103
硝子体手術に関連する投与	8
その他	17

Source: EX\_T003

\* 一度でも投与理由の記載のある症例数。軽症及び重症例以外の症例を含む。

\*\* 投与理由が入力されたデータを対象にし、投与理由は件数集計とする。

#### 3.3.2 本調査の中止状況

9.2%（11例）で本調査が中止された。その理由の内訳は「転居・転院等により観察継続が不可」が6.7%（8例）、「死亡」が1.7%（2例）、「その他」が0.8%（1例）であった（Table 3-5）。

**Table 3-5 本調査の中止症例内訳（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
中止/中止理由	n (%)
中止	11 (9.2)
転居・転院等により観察継続が不可	8 (6.7)
死亡	2 (1.7)

	安全性解析対象症例 N=120
中止/中止理由	n (%)
その他	1 (0.8)

Source: DS\_T001

中止理由は、症例数の多い順 -> CRF 記載順で表示した。

### 3.3.3 安全性解析期間

安全性解析期間の平均値（標準偏差）は、171.2（33.53）日であった（Table 3-6）。

**Table 3-6 安全性解析期間（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
安全性解析期間* (日)	
症例数	120
平均値 (標準偏差)	171.2 (33.53)
中央値	180.0
Q1 - Q3	180.0 - 180.0
最小値 - 最大値	31 - 239
安全性解析期間カテゴリー - n (%)	
3 ヶ月未満	7 (5.8)
3 ヶ月以上	113 (94.2)

Source: SP\_T001

\* 安全性解析期間：調査完了症例（本剤投与開始日から本剤投与開始日 + 179 日又は本剤最終投与日 + 30 日のいずれか遅い日まで），中止症例（本剤投与開始日から中止日 + 30 日又は本剤最終投与日 + 30 日のいずれか遅い日まで）

## 3.4 安全性

### 3.4.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を Table 3-7，転帰別の有害事象発現状況を Table 3-8 に示す。有害事象の発現割合は 7.5%（9/120 例）であり，2 例以上発現した有害事象は未熟児網膜症 2.5%（3/120 例）のみであった。また，有害事象は 9 例に 10 件発現した。有害事象 10 件の転帰の内訳は，軽快及び不明が各 3 件，死亡が 2 件，回復及び未回復が各 1 件であった。

**Table 3-7 有害事象発現状況（SOC，PT 別）（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=120
SOC	n (%)
PT	n (%)
合計	9 (7.5)
眼障害	5 (4.2)
未熟児網膜症	3 (2.5)
結膜出血	1 (0.8)

SOC	安全性解析対象症例 N=120
PT	n (%)
硝子体出血	1 (0.8)
血管障害	1 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)
腎静脈血栓症	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)
治療効果減弱	1 (0.8)
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)

Source: AE\_T001-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

**Table 3-8 転帰別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=120						
	All n (%)	回復 n (%)	軽快 n (%)	未回復 n (%)	後遺症 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)
合計	10	1	3	1	0	2	3
眼障害	5 (4.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
未熟児網膜症	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
結膜出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎静脈血栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
治療効果減弱	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

Source: AE\_T013-1

合計：発現件数

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTはAllの列での発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

同一症例に転帰の異なる同一事象 (PT) が複数回発現した場合、最も重い転帰でカウント

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.1.1 初回発現時期別の有害事象発現状況

安全性解析対象症例の初回発現時期別（4週以下，4週超8週以下，8週超12週未満，12週以降）の有害事象発現状況を [Table 3-9](#) に示す。初回発現時期別の有害事象の発現例数は，4週以下及び8週超12週未満が各3例，12週以降が2例であった。

**Table 3-9 初回発現時期別の有害事象発現状況（SOC，PT別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	All N=120 n (%)	初回発現時期 (週)				発現時期 不明 n
		4週以下 N=120 n	4週超 8週以下 N=120 n	8週超 12週未満 N=115 n	12週以降 N=114 n	
合計	9 (7.5)	3	0	3	2	1
眼障害	5 (4.2)	2	0	1	2	0
未熟児網膜症	3 (2.5)	0	0	1	2	0
結膜出血	1 (0.8)	1	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.8)	1	0	0	0	0
血管障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1
大静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	1	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.8)	1	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	0	0	0	1
腎静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)	0	0	2	0	0
治療効果減弱	1 (0.8)	0	0	1	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)	0	0	1	0	0

Source: AE\_T008-1

N：各期間中に観察（安全性解析期間）が継続中の症例数

合計：同一症例が複数のPTを発現した場合，発現日が最も早いPTが該当する期間に，1例として集計した。

各SOC：同一症例が同一のSOCの中で複数のPTを発現した場合，発現日が最も早いPTが該当する期間で，1例として集計した。

各PT：同一症例が同一のPTを複数回発現した場合，初発の時期でのみ1例として集計した。

SOCは国際合意順，PTは全体での発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.1.2 眼の有害事象発現状況

安全性解析対象症例の眼の有害事象発現状況を [Table 3-10](#)，転帰別の眼の有害事象発現状況を [Table 3-11](#) に示す。眼の有害事象の発現割合は5.0%（6/120例）であり，2例以上発現した有害事象は未熟児網膜症 2.5%（3/120例）のみであった。また，眼の有害事象の発現件数は6件で，転帰の内訳は軽快が3件，回復，未回復，及び不明が各1件であった。

**Table 3-10 眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=120 n (%)
	合計
眼障害	5 (4.2)
未熟児網膜症	3 (2.5)
結膜出血	1 (0.8)
硝子体出血	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
治療効果減弱	1 (0.8)

Source: AE\_T001-5

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

**Table 3-11 転帰別の眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=120						
	All n (%)	回復 n (%)	軽快 n (%)	未回復 n (%)	後遺症 n (%)	死亡 n (%)	不明 n (%)
合計	6	1	3	1	0	0	1
眼障害	5 (4.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
未熟児網膜症	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
結膜出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療効果減弱	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: AE\_T013-2

合計：発現件数

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTはAllの列での発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

同一症例に転帰の異なる同一事象（PT）が複数回発現した場合、最も重い転帰でカウント

MedDRA/J version 26.0

**3.4.1.3 初回発現時期別の眼の有害事象発現状況**

安全性解析対象症例の初回発現時期別（4週以下、4週超8週以下、8週超12週未満、12週以降）の眼の有害事象発現状況を [Table 3-12](#) に示す。初回発現時期別の眼の有害事象の発現例数は、4週以下、8週超12週未満、及び12週以降が各2例であった。

**Table 3-12 初回発現時期別の眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	All N=120 n (%)	初回発現時期 (週)				発現時期 不明 n
		4 週以下 N=120 n	4 週超 8 週以下 N=120 n	8 週超 12 週未満 N=115 n	12 週以降 N=114 n	
合計	6 (5.0)	2	0	2	2	0
眼障害	5 (4.2)	2	0	1	2	0
未熟児網膜症	3 (2.5)	0	0	1	2	0
結膜出血	1 (0.8)	1	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.8)	1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与 部位の状態	1 (0.8)	0	0	1	0	0
治療効果減弱	1 (0.8)	0	0	1	0	0

Source: AE\_T008-2

N：各期間中に観察（安全性解析期間）が継続中の症例数

合計：同一症例が複数の PT を発現した場合、発現日が最も早い PT が該当する期間に、1 例として集計した。

各 SOC：同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、発現日が最も早い PT が該当する期間で、1 例として集計した。

各 PT：同一症例が同一の PT を複数回発現した場合、初発の時期でのみ 1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は全体での発現割合の降順 -&gt; PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

**3.4.2 重篤な有害事象発現状況**

安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-13](#) に示す。重篤な有害事象の発現割合は 4.2% (5/120 例) であり、未熟児網膜症が 1.7% (2/120 例)、硝子体出血、呼吸不全、及び全身性炎症反応症候群が各 0.8% (1/120 例) であった。

**Table 3-13 重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=120 n (%)
合計	5 (4.2)
眼障害	3 (2.5)
未熟児網膜症	2 (1.7)
硝子体出血	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)
呼吸不全	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)

Source: AE\_T001-3

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順->PTコード順に表示  
MedDRA/J version 26.0

### 3.4.2.1 重篤な眼の有害事象発現状況

安全性解析対象症例の重篤な眼の有害事象発現状況を [Table 3-14](#) に示す。重篤な眼の有害事象の発現割合は 2.5% (3/120 例) であり、未熟児網膜症が 1.7% (2/120 例)、硝子体出血が 0.8% (1/120 例) であった。

**Table 3-14 重篤な眼の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=120
PT	n (%)
合計	3 (2.5)
眼障害	3 (2.5)
未熟児網膜症	2 (1.7)
硝子体出血	1 (0.8)

Source: AE\_T001-7

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 3-15](#) に示す。副作用の発現割合は 2.5% (3/120 例) であり、結膜出血、大静脈血栓症、腎静脈血栓症、及び治療効果減弱が各 0.8% (1/120 例) であった。また、転帰は、回復 (結膜出血)、軽快 (治療効果減弱)、及び不明 (大静脈血栓症、腎静脈血栓症) であった ([Table 3-8](#))。

**Table 3-15 副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=120
PT	n (%)
合計	3 (2.5)
眼障害	1 (0.8)
結膜出血	1 (0.8)
血管障害	1 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)
腎静脈血栓症	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
治療効果減弱	1 (0.8)

Source: AE\_T001-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.3.1 眼の副作用発現状況

安全性解析対象症例の眼の副作用発現状況を [Table 3-16](#) に示す。眼の副作用の発現割合は 1.7% (2/120 例) であり、結膜出血及び治療効果減弱が各 0.8% (1/120 例) であった。

**Table 3-16 眼の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=120
PT	n (%)
合計	2 (1.7)
眼障害	1 (0.8)
結膜出血	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
治療効果減弱	1 (0.8)

Source: AE\_T001-6

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -&gt; PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.4 投与中止に至った有害事象

安全性解析対象症例の投与中止に至った有害事象発現状況を [Table 3-17](#) に示す。投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.8% (1/120 例) であり、全身性炎症反応症候群であった。詳細は [3.4.5 死亡](#) に詳述した。

**Table 3-17 投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC	安全性解析対象症例 N=120
PT	n (%)
合計	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)
全身性炎症反応症候群	1 (0.8)

Source: AE\_T001-4

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -&gt; PT コード順に表示

有害事象に対する本剤の処置が「本有害事象により追加投与 (再投与) を取りやめた」となる事象を投与中止に至った有害事象と定義する。

MedDRA/J version 26.0

#### 3.4.4.1 投与中止に至った眼の有害事象発現状況

安全性解析対象症例 120 例において、投与中止に至った眼の有害事象は認められなかった。

### 3.4.5 死亡

死亡に至った有害事象の一覧表を [Table 3-18](#) に示す。死亡した症例 2 例のうち 1 例 (001) は、男性で、出生時の在胎週数は 24 週で体重は 648 g、両眼とも ROP に罹患しており、両眼の罹患状況は Zone I, Stage 1 かつ Plus disease 有であり、重症度は軽症及び重症以外であった。

合併症は新生児貧血、喘息、循環虚脱、播種性血管内凝固、イレウス、新生児黄疸、新生児仮死、新生児呼吸窮迫症候群、動脈管開存症、皮膚感染、小腸穿孔、乳び胸、全身性炎症反応症候群、及び運動発達遅滞（いずれも眼以外）であり、既往歴はなかった。

生後 18 週で両眼に本剤の投与を行った。本剤投与開始後 58 日目に全身性炎症反応症候群が悪化し、同日死亡した。調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。

残り 1 例 (002) は、男性で、出生時の在胎週数は 23 週で体重は 658 g、両眼とも ROP に罹患しており、両眼の罹患状況は Zone II, Stage 3 かつ Plus disease 有であり、重症度は軽症及び重症以外であった。

合併症は呼吸不全であり、既往歴はなかった。

生後 13 週で両眼に本剤の投与を行った。本剤投与開始後 4 日目に呼吸不全が悪化し、同日死亡した。調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。

**Table 3-18 死亡に至った有害事象の一覧表（安全性解析対象症例）**

患者番号	性別	事象名 (医師記載/PT)	発現部位	発現時期 (日)	死亡までの 日数	転帰	因果関係
001	男	全身性炎症反応症候群の悪化/ 全身性炎症反応症候群	眼以外	58	1	死亡	関係なし
002	男	呼吸不全の悪化/ 呼吸不全	眼以外	4	1	死亡	関係なし

Source: AE\_L002

発現時期：本剤投与開始日を Day 1 とした

死亡までの日数：有害事象の発現日を Day 1 とし、死亡に至るまでの日数

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.6 安全性検討事項

本調査の安全性検討事項は、感染性眼内炎、眼内炎症、眼圧上昇、及び動脈血栓塞栓事象の 4 つである。それぞれの定義について [Table 6-1](#) に示す。

安全性解析対象症例 120 例において、これらに該当する有害事象は報告されなかった。

### 3.4.7 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現状況

安全性解析対象症例の VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の定義を [Table 6-2](#) に、発現状況を [Table 3-19](#) に示す。VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現割合は 0.8% (1/120 例) であり、発現した事象はいずれも本剤との因果関係は否定されず、いずれも転帰不明であった。

**Table 3-19 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現状況（イベント， PT 別）（安全性解析対象症例）**

イベント PT	安全性解析対象症例 N=120 n (%)
合計	1 (0.8)
静脈血栓塞栓症	1 (0.8)
腎静脈血栓症	1 (0.8)
大静脈血栓症	1 (0.8)

Source: AE\_T014

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合，1例としてカウント

イベント（統計解析計画書での記載順），PTは発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8 患者要因別の安全性解析

有害事象の発現例数が少ないため評価に限界がある。以降の小項目にて結果を述べる。なお不明例は集計に含めない。

#### 3.4.8.1 性別の有害事象発現状況

性別の有害事象発現割合は男性で4.5%（3/67例），女性で11.3%（6/53例）であった（Table 3-20）。

**Table 3-20 性別の有害事象発現状況（SOC， PT 別）（安全性解析対象症例）**

性別：男	
SOC PT	N=67 n (%)
合計	3 (4.5)
血管障害	1 (1.5)
大静脈血栓症	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)
呼吸不全	1 (1.5)
腎および尿路障害	1 (1.5)
腎静脈血栓症	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)
全身性炎症反応症候群	1 (1.5)
性別：女	
SOC PT	N=53 n (%)
合計	6 (11.3)
眼障害	5 (9.4)
未熟児網膜症	3 (5.7)

性別：女	
SOC	N=53
PT	n (%)
結膜出血	1 (1.9)
硝子体出血	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.9)
治療効果減弱	1 (1.9)

Source: AE\_T005-1

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8.2 出生時の在胎週数別の有害事象発現状況

出生時の在胎週数別の有害事象発現割合は 24 週以下の症例で 10.9% (7/64 例) , 24 週超 27 週未満の症例で 8.0% (2/25 例) であり, 27 週以上の症例では有害事象は認められなかった (Table 3-21)。

**Table 3-21 出生時の在胎週数別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

出生時の在胎週数：24 週以下	
SOC	N=64
PT	n (%)
合計	7 (10.9)
眼障害	4 (6.3)
未熟児網膜症	3 (4.7)
硝子体出血	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)
大静脈血栓症	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)
呼吸不全	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.6)
腎静脈血栓症	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)
全身性炎症反応症候群	1 (1.6)

  

出生時の在胎週数：24 週超 27 週未満	
SOC	N=25
PT	n (%)
合計	2 (8.0)
眼障害	1 (4.0)
結膜出血	1 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)

出生時の在胎週数：24 週超 27 週未満

SOC	N=25
PT	n (%)
治療効果減弱	1 (4.0)

出生時の在胎週数：27 週以上

SOC	N=31
PT	n (%)
合計	0 (0.0)

Source: AE\_T005-2

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8.3 出生時の体重別の有害事象発現状況

出生時の体重別の有害事象発現割合は 750 g 以下の症例で 8.8% (7/80 例), 750 g 超 1000 g 未満の症例で 4.3% (1/23 例) であり, 1000 g 以上の症例では有害事象は認められなかった (Table 3-22)。

**Table 3-22 出生時の体重別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

出生時の体重：750 g 以下

SOC	N=80
PT	n (%)
合計	7 (8.8)
眼障害	4 (5.0)
未熟児網膜症	2 (2.5)
結膜出血	1 (1.3)
硝子体出血	1 (1.3)
血管障害	1 (1.3)
大静脈血栓症	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)
呼吸不全	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.3)
腎静脈血栓症	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.3)
全身性炎症反応症候群	1 (1.3)

出生時の体重：750 g 超 1000 g 未満	
SOC	N=23
PT	n (%)
合計	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)
治療効果減弱	1 (4.3)

  

出生時の体重：1000 g 以上	
SOC	N=14
PT	n (%)
合計	0 (0.0)

Source: AE\_T005-3

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウント

SOC は国際合意順, PT は発現割合の降順 -> PT コード順に表示

MedDRA/J version 26.0

#### 3.4.8.4 合併症の有無別の有害事象発現状況

合併症の有無別の有害事象発現割合は合併症を有さない症例で 5.5% (3/55 例), 合併症を有する症例で 9.5% (6/63 例) であった (Table 3-23)。

**Table 3-23 合併症の有無別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

合併症：なし	
SOC	N=55
PT	n (%)
合計	3 (5.5)
眼障害	2 (3.6)
未熟児網膜症	2 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)
治療効果減弱	1 (1.8)

  

合併症：あり	
SOC	N=63
PT	n (%)
合計	6 (9.5)
眼障害	3 (4.8)
結膜出血	1 (1.6)
未熟児網膜症	1 (1.6)
硝子体出血	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)
大静脈血栓症	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)

合併症：あり	
SOC	N=63
PT	n (%)
呼吸不全	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (1.6)
腎静脈血栓症	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)
全身性炎症反応症候群	1 (1.6)

Source: AE\_T005-4

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8.5 ROPの重症度別の有害事象発現状況

ROPの重症度別の有害事象発現割合は軽症の症例で9.7% (3/31例)、軽症及び重症以外の症例で4.8% (4/83例)、重症の症例で20.0% (1/5例)であった (Table 3-24)。

**Table 3-24 ROPの重症度別の有害事象発現状況 (SOC, PT別) (安全性解析対象症例)**

ROPの重症度：軽症	
SOC	N=31
PT	n (%)
合計	3 (9.7)
眼障害	2 (6.5)
結膜出血	1 (3.2)
未熟児網膜症	1 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2)
治療効果減弱	1 (3.2)
ROPの重症度：軽症及び重症以外	
SOC	N=83
PT	n (%)
合計	4 (4.8)
眼障害	1 (1.2)
硝子体出血	1 (1.2)
血管障害	1 (1.2)
大静脈血栓症	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.2)
呼吸不全	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)
腎静脈血栓症	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.2)

ROPの重症度：軽症及び重症以外	
SOC	N=83
PT	n (%)
全身性炎症反応症候群	1 (1.2)

  

ROPの重症度：重症	
SOC	N=5
PT	n (%)
合計	1 (20.0)
眼障害	1 (20.0)
未熟児網膜症	1 (20.0)

Source: AE\_T005-5

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

ROPの重症度は、本剤投与開始日に投与された眼を対象とした。ROPの罹患状況に対し両眼投与の場合は悪い眼を対象とした。

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8.6 ROPに対するレーザー前治療の有無別の有害事象発現状況

ROPに対する前治療ありの症例は3例であり、3例ともレーザーによる前治療であった。ROPに対するレーザー前治療の有無別の有害事象発現割合はレーザー前治療なしの症例で7.7% (9/117例)であり、レーザー前治療ありの症例では有害事象は認められなかった (Table 3-25)。

**Table 3-25 ROPに対するレーザー前治療の有無別の有害事象発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）**

ROPに対するレーザー前治療：なし	
SOC	N=117
PT	n (%)
合計	9 (7.7)
眼障害	5 (4.3)
未熟児網膜症	3 (2.6)
結膜出血	1 (0.9)
硝子体出血	1 (0.9)
血管障害	1 (0.9)
大静脈血栓症	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9)
呼吸不全	1 (0.9)
腎および尿路障害	1 (0.9)
腎静脈血栓症	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.7)
治療効果減弱	1 (0.9)
全身性炎症反応症候群	1 (0.9)

## ROPに対するレーザー前治療：あり

SOC	N=3
PT	n (%)
合計	0 (0.0)

Source: AE\_T005-7

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順-&gt;PTコード順に表示

ROPに対するレーザー前治療は、本剤投与開始日に投与された眼を対象とした。本剤投与開始日に投与された眼に対し、レーザー網膜光凝固の治療歴のある症例を「あり」とした。

MedDRA/J version 26.0

**3.4.8.7 ROPに対する併用薬及び併用療法の有無別の有害事象発現状況**

ROPに対する併用薬及び併用療法の有無別の有害事象発現割合は併用薬及び併用療法なしの症例で 6.3% (4/63 例) , 併用薬及び併用療法ありの症例で 8.9% (5/56 例) であった (Table 3-26) 。

**Table 3-26 ROPに対する併用薬及び併用療法の有無別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

## ROPに対する併用薬及び併用療法：なし

SOC	N=63
PT	n (%)
合計	4 (6.3)
眼障害	2 (3.2)
結膜出血	1 (1.6)
未熟児網膜症	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)
呼吸不全	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)
全身性炎症反応症候群	1 (1.6)

## ROPに対する併用薬及び併用療法：あり

SOC	N=56
PT	n (%)
合計	5 (8.9)
眼障害	3 (5.4)
未熟児網膜症	2 (3.6)
硝子体出血	1 (1.8)
血管障害	1 (1.8)
大静脈血栓症	1 (1.8)
腎および尿路障害	1 (1.8)
腎静脈血栓症	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)

ROPに対する併用薬及び併用療法：あり

SOC	N=56
PT	n (%)
治療効果減弱	1 (1.8)

Source: AE\_T005-8

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1例としてカウント

SOCは国際合意順, PTは発現割合の降順 -> PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.8.8 本剤総投与回数別の有害事象発現状況

本剤総投与回数別の有害事象発現割合は本剤総投与回数1回の症例で14.3% (1/7例), 2回の症例で5.7% (5/88例), 3回の症例で0.0% (0/1例), 4回以上の症例で12.5% (3/24例)であった (Table 3-27)。

**Table 3-27 本剤総投与回数別の有害事象発現状況 (SOC, PT別) (安全性解析対象症例)**

本剤総投与回数：1回	
SOC	N=7
PT	n (%)
合計	1 (14.3)
血管障害	1 (14.3)
大静脈血栓症	1 (14.3)
腎および尿路障害	1 (14.3)
腎静脈血栓症	1 (14.3)
本剤総投与回数：2回	
SOC	N=88
PT	n (%)
合計	5 (5.7)
眼障害	2 (2.3)
結膜出血	1 (1.1)
未熟児網膜症	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)
呼吸不全	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.3)
治療効果減弱	1 (1.1)
全身性炎症反応症候群	1 (1.1)

本剤総投与回数：3回	
SOC	N=1
PT	n (%)
合計	0 (0.0)

  

本剤総投与回数：4回以上	
SOC	N=24
PT	n (%)
合計	3 (12.5)
眼障害	3 (12.5)
未熟児網膜症	2 (8.3)
硝子体出血	1 (4.2)

Source: AE\_T005-9

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

SOCは国際合意順、PTは発現割合の降順->PTコード順に表示

MedDRA/J version 26.0

### 3.4.9 特別な背景を有する患者

未熟児では肝機能及び腎機能の正常・異常の判断が難しいため該当しない。

#### 3.4.9.1 解析対象外となった有害事象

安全性解析期間外に有害事象は認められなかった。なお、3.1項にて記載したとおり、安全性解析対象除外症例はなかった。

### 3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

## 4 考察

### 4.1 調査結果の概要及び考察

#### 症例構成

- 本調査では120例が登録された。安全性解析対象除外症例はなく、120例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例のうち、初回投与日に投与された眼の有効性評価が未測・未記載であった6例を除外した114例を有効性解析対象症例とした。

#### 患者背景

- 安全性解析対象症例120例のうち、男性が55.8%（67例）、女性が44.2%（53例）であった。出生時の在胎週数の平均値（標準偏差）は25.2（2.70）週であった。

- ROPに罹患している眼は、両眼が97.5%（117例）、左眼のみが1.7%（2例）、右眼のみが0.8%（1例）であった。
- 出生時の体重の平均値（標準偏差）は744.5（300.27）gであり、750g以下が66.7%（80例）、750g超1000g未満が19.2%（23例）、1000g以上が11.7%（14例）であった。
- Zoneは、ZoneIIが64.2%（77例）、ZoneIが35.0%（42例）であった。
- Stageは、Stage3が65.0%（78例）、Stage2が22.5%（27例）、Stage1が5.8%（7例）、Stage4が4.2%（5例）であった。AP-ROPは、「あり」が20.0%（24例）であった。なお、ROPの重症度は「軽症及び重症以外」が69.2%（83例）であった。
- ROPに対する前治療は、「あり」が2.5%（3例）であり、いずれもレーザー網膜光凝固であった。
- ROPに対する併用薬及び併用療法は、「あり」が46.7%（56例）であり、その内訳（重複記載）はレーザー網膜光凝固が54例、硝子体手術が6例であった。

### 本剤の投与状況

- 安全性解析対象症例120例のうち、本剤の総投与回数は、2回が73.3%（88例）と最も多く、次いで4回以上が20.0%（24例）であった。
- 登録された症例の多くが両眼にROPを有しており、そのうちほとんどの症例で両眼に本剤が投与された。また両眼投与若しくは片眼投与であっても、各眼に対しての本剤投与は1回が最も多かった。
- 9.2%（11例）で本調査が中止された。その理由の内訳は「転居・転院等により観察継続が不可」が6.7%（8例）、「死亡」が1.7%（2例）、「その他」が0.8%（1例）であった。
- H2301試験の選択基準のROP重症度に該当しない「軽症若しくは重症」患者への投与理由を収集した。その結果、本剤投与理由が入力されたデータにおいて「経過観察困難のための早期治療として投与」が最も多かった。
- 安全性解析期間の平均値（標準偏差）は、171.2（33.53）日であった。

### 安全性

- 安全性解析対象症例120例において、有害事象の発現割合は7.5%（9/120例）であり、最も多く発現した有害事象は未熟児網膜症2.5%（3/120例）であった。副作用の発現割合は2.5%（3/120例）であり、結膜出血、大静脈血栓症、腎静脈血栓症、及び治療効果減弱が各0.8%（1/120例）であった。転帰は、回復（結膜出血）、軽快（治療効果減弱）、及び不明（大静脈血栓症、腎静脈血栓症）であった。結膜出血は手技に起因する有害事象として、本剤の添付文書（2023年1月改訂、第1版）の「8. 重要な基本的注意」の項で、既に注意喚起を行っている。治療効果減弱は、本剤の添付文書（2023年1月改訂、第1版）に記載のない未知の事象であり、発現8日後に転帰が軽快と報告されている。H2301試験によると50%の症例での増殖組織の消失までにかかる平均期間は9日であることから、8日後に本事象が軽快し

たのは本剤の効果が現れ始めたためと考えられ、特定の安全性措置は必要ないと考えた。大静脈血栓症及び腎静脈血栓症は、本調査では VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象として集計している。大静脈血栓症及び腎静脈血栓症は、本剤の添付文書（2023 年 1 月改訂，第 1 版）に記載のない未知の事象であり、いずれの事象も転帰は不明である。ただし、いずれも非重篤で 1 例ずつの発現であることから、これらの事象について、引き続き情報収集する必要はあるものの、特定の安全性措置は必要ないと考えた。

- 有害事象の発現時期に一定の傾向はみられなかった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は 0.8% (1/120 例) であり、全身性炎症反応症候群であった。調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。
- 死亡に至った有害事象は全身性炎症反応症候群及び呼吸不全が各 1 例であり、いずれも調査担当医師により本剤との因果関係は否定された。
- 女性集団，在胎週数がより短い集団，出生時の体重が少ない集団，合併症を有する集団及び投与回数が多い集団で有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。しかし、いずれも発現例数が少なかったため、安全性に影響を与える患者要因を特定することはできなかった。
- 調査票が収集されたほとんどの症例で、ROP に対する前治療を行っていなかった。そのため、ROP に対する前治療の有無及び ROP に対するレーザー前治療の有無による安全性の比較検討は行わなかった。
- H2301 試験の日本人集団と比較したが、報告された有害事象に明らかな相違は認められず、有害事象及び副作用の発現割合は低かった。

#### 有効性

- 有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

#### 4.2 調査方法等の限界

本調査は比較対照群を設定しない観察研究であり、本剤を曝露していない患者情報は収集していない。そのため、得られた結果と本剤の曝露による影響の関連性を明確にすることはできなかった。

#### 4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験では対象外であった症例も含まれており、本剤の使用実態に近い安全性・有効性を確認可能な結果であると考えた。またこれらの結果は H2301 試験の結果に類似した傾向がみられた。

#### 4.4 一般化可能性

本調査の結果と比較可能な日本での未熟児網膜症に対する大規模な疫学調査として、「超低出生体重児における未熟児網膜症：東京都多施設研究」が報告されている (Tachikawa et al. 2018)。

研究によって登録対象が異なることから患者背景にばらつきはあるものの、当該疫学研究と比較し、本調査での登録対象の患者背景とは大きく異なっていなかったことから、本調査では実臨床に近い未熟児網膜症の集団を登録できたと考える。

また、ROP を診断及び治療可能な医療機関は、通常、NICU を有し、かつ小児眼科医が常勤している施設に限定される。本調査は、本剤が納入された医療機関のうち製造販売後調査への協力意思がある医療機関を地域や設立主体にかかわらず選定し、結果として国内でROP治療を行っている施設を相応に組み入れた。参加した39施設から安全性解析対象症例120例及び有効性解析対象症例114例をそれぞれ評価した結果は、本剤の使用実態下における長期安全性及び有効性を評価する上で意義のあるものと考えられる。

本調査で得られた安全性及び有効性の結果は限定的ではあるが、概ね臨床現場での使用実態を反映しており一般化は可能と考えた。

## 5 結論

本調査の結果より、ROP患者を対象に本剤を使用実態下で投与した際の安全性において、既知の安全性プロファイルと異なる傾向はみられず、特段懸念すべき事項は認められなかった。そのため、本調査の結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えた。有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

今後も本剤のリスク管理計画書に記載した通常的安全性監視活動で安全性に関する情報を収集し、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切な措置を講じることとする。

## 6 付録

収集された有害事象のうち、本調査計画時に医薬品リスク管理計画書にて重要な特定されたりスク又は重要な潜在的リスクから本調査で確認すべきと判断した以下の事項を、本調査の安全性検討事項とした (Table 6-1)。

**Table 6-1 安全性検討事項及び定義**

安全性検討事項	定義	定義の詳細
重要な特定されたりスク		
感染性眼内炎	眼内炎 (PT) 眼感染 (PT) 細菌性眼感染 (PT) クラミジア性眼感染 (PT) 真菌性眼感染 (PT) ブドウ球菌性眼感染 (PT) 前房蓄膿 (PT) 全眼球炎 (PT)	

安全性検討事項	定義	定義の詳細
眼内炎症	硝子体膿瘍 (PT)	
	眼内感染 (PT)	
	カンジダ性眼内炎 (PT)	
	真菌性眼内炎 (PT)	
	ウイルス性ぶどう膜炎 (PT)	
	製品を介する感染因子伝播の疑い (PT)	
	感染性ぶどう膜炎 (PT)	
	細菌性眼内炎 (PT)	
	脈絡網膜炎 (PT)	
	脈絡膜炎 (PT)	
	毛様体炎 (PT)	
	眼の炎症 (PT)	
	前房蓄膿 (PT)	
	虹彩毛様体炎 (PT)	
	虹彩炎 (PT)	
	網膜炎 (PT)	
	ぶどう膜炎 (PT)	
	硝子体膿瘍 (PT)	
	硝子体炎 (PT)	
	眼内感染 (PT)	
	前房の炎症 (PT)	
	非感染性眼内炎 (PT)	
	ウイルス性ぶどう膜炎 (PT)	
	非感染性脈絡網膜炎 (PT)	
	非感染性網膜炎 (PT)	
	感染性ぶどう膜炎 (PT)	
	ウイルス性角膜ぶどう膜炎 (PT)	
感染性硝子体炎 (PT)		
眼圧上昇	眼圧上昇 (PT)	
	高眼圧症 (PT)	
	上強膜静脈圧上昇 (PT)	
重要な潜在的リスク		
動脈血栓塞栓事象	心筋梗塞 (SMQ)	SMQ (Narrow)
	出血性中枢神経系血管障害 (SMQ)	SMQ (Narrow)

MedDRA/J version 26.0

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の PT は以下と定義した (Table 6-2)。

**Table 6-2 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象及び定義**

事象名	定義
蛋白尿	SMQ (狭義)
高血圧	PT: 進行性高血圧, 外来血圧上昇, 拡張期血圧上昇, 血圧上昇, 収縮期血圧上昇, 拡張期高血圧, 子癇, 本態性高血圧症, 高アルドステロン症, 高血圧, 高血圧性心拡大, 高血圧クレーゼ, 高血圧性脳症, 高血圧性心疾患, 悪性高血圧, 悪性高血圧性心疾患, 悪性腎性高血圧, 胎児に影響する母体の高血圧症, 平均動脈圧上昇, 子癇前症, 腎性高血圧, 腎血管性高血圧, 高血圧性網膜症, 続発性アルドステロン症, 二次性高血圧, 収縮期高血圧, 断薬性高血圧, HELLP 症候群, 不安定高血圧, 新生児高血圧, コントロール不良の血圧, 代謝症候群, 起立血圧上昇, 高血圧性腎症, 内分泌性高血圧, 高血圧緊急症, 高血圧性心筋症, 高血圧性血管障害, 処置による高血圧, 血圧管理, 起立性高血圧, 高血圧前症, 神経性高血圧, 妊娠高血圧, 腎交感神経アブレーション, ページ腎, 高血圧性脳血管疾患, 仰臥位高血圧, 高血圧性終末器官損傷
治癒不良	PT: 治癒不良

事象名	定義
硝子体以外の出血	<p>PT：副腎出血，出血性吻合部潰瘍，大動脈瘤破裂，動脈破裂，耳介血腫，出血性静脈瘤，血性水疱，尿中血，脳幹出血，乳房出血，子宮広間膜血腫，頭血腫，小脳出血，梅毒性脳動脈瘤破裂，出血性脳動静脈奇形，脳出血，新生児脳出血，結腸血腫，出血性膀胱炎，血性下痢，播種性血管内凝固，出血性腸憩室炎，出血性腸憩室，出血性十二指腸潰瘍，出血性十二指腸炎，耳出血，斑状出血，出血性脳炎，出血性腸炎，鼻出血，失血，硬膜外血腫，血液溢出，胎児・母体間出血，胃出血，出血性胃潰瘍，閉塞性出血性胃潰瘍，出血性アルコール胃炎，出血性胃炎，胃腸出血，歯肉出血，出血性関節症，吐血，血瘤，血便排泄，血腫，血精液症，血尿，尿中血陽性，外傷性血尿，腹腔腔出血，喀血，妊娠時出血，頭蓋内出血，皮下出血，表皮下出血，出血性脳梗塞，新生児出血性疾患，出血性障害，出血性梗塞，出血性卒中，血胸，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病，肝血腫，肝出血，遺伝性出血性毛細血管拡張症，内出血発生の増加傾向，月経中間期出血，頭蓋内腫瘍出血，脳室内出血，新生児脳室内出血，腎挫傷，マロリー・ワイス症候群，メレナ，過長過多不規則月経，口腔内出血，筋肉内出血，心筋断裂，出血性腎炎，血性乳頭滲出液，食道出血，食道潰瘍出血，食道静脈瘤出血，出血性食道炎，卵巣血腫，膵臓出血，出血性膵炎，産科的骨盤血腫，陰茎出血，出血性消化性潰瘍，心嚢内出血，会陰血腫，点状出血，咽頭出血，前置胎盤による出血，流産後の出血，分娩後出血，胎盤早期剥離，出血性直腸炎，前立腺出血，肺胞出血，肺挫傷，肺出血，紫斑，電撃性紫斑病，新生児紫斑，老人性紫斑，直腸出血，出血性直腸潰瘍，腎血腫，腎出血，気道出血，新生児気道出血，後腹膜出血，破裂性脳動脈瘤，陰嚢血腫，脾血腫，脾臓出血，線状出血，出血性口内炎，くも膜下出血，新生児くも膜下出血，皮下血腫，硬膜下血腫，硬膜下血腫除去，硬膜下出血，新生児硬膜下出血，分娩第3期出血，血小板減少性紫斑病，血栓性血小板減少性紫斑病，舌血腫，外傷性血腫，臍出血，上部消化管出血，膀胱出血，子宮出血，腔血腫，腔出血，静脈瘤破裂，血管性紫斑病，心室破裂，外陰血腫，外陰部血腫除去，消退出血，動脈瘤破裂，心房破裂，心筋出血，爪床出血，脊髄出血，脊髄硬膜外出血，口唇出血，肛門出血，尿道出血，腫瘍出血，下垂体出血，出血性ショック，新生児メレナ，舌出血，縦隔血腫，子宮頸部血腫，子宮頸部出血，尿生殖器出血，適用部位内出血，胎児脳出血，脊髄硬膜外血腫，脊髄硬膜下血腫，出血性皮膚潰瘍，慢性胃腸出血，卵管留血症，挫傷，下部消化管出血，処置後出血，カテーテル留置部位出血，切開部位出血，穿刺部位出血，耳下腺出血，軟部組織出血，頸動脈瘤破裂，創傷出血，血腫感染，精巣出血，骨出血，大腸出血，小腸出血，髄膜出血，人工流産による出血，外傷性出血，血管破裂，胃十二指腸出血，脳血腫，血管偽動脈瘤破裂，埋込み部位出血，血管穿刺部位出血，出血性腫瘍壊死，痔出血，胎盤後血腫，肝臓血管腫破裂，骨盤血腫，肺血腫，動静脈瘻部位出血，動静脈グラフト部位出血，動静脈瘻部位血腫，動静脈グラフト部位血腫，カテーテル留置部位血腫，卒中の出血性変化，出血，冠動脈出血，尿路出血，閉経後出血，縦隔出血，吻合部出血，腹腔内血腫，出血性胃腸潰瘍，触知可能紫斑病，扁桃出血，胃静脈瘤出血，血性分泌物，血小板非減少性紫斑病，腹膜血腫，後腹膜血腫，視床出血，被殻出血，血性胆汁，急性出血性白質脳炎，カレン徴候，副甲状腺出血，乳頭筋出血，腸出血，出血性嚢胞，副腎血腫，注入部位内出血，切開部位血腫，頭蓋内血腫，出血性蕁麻疹，血性腹水，腎嚢胞出血，皮膚新生物出血，腸間膜出血，血腫除去，出血性卵巣嚢胞，大動脈破裂，動脈出血，小脳血腫，性器出血，胎児出血，腹腔内出血，出血性大腸潰瘍，粘膜出血，外傷性頭蓋内出血，陰嚢血腫，出血性小腸潰瘍，潰瘍性出血，新生児出血，脳内血腫除去術，気管出血，膀胱タンポナーデ，出血性素因，胸部出血，母斑出血，鼓室内出血，処置後血腫，移植部位出血，カテーテル留置部位内出血，骨盤内出血，埋込み部位血腫，外陰部出血，埋込み部位内出血，子宮血腫，血管穿刺部位内出血，出血性肛門潰瘍，頻発過多月経，甲状腺出血，皮膚出血，臍帯出血，出血性動静脈奇形，乳房血腫，歯槽出血，性交出血，血友病性関節症，特発性血腫，静脈出血，注入部位血腫，注入部位出血，気管支出血，喉頭出血，卵巣出血，精索出血，尿管出血，血管穿刺部位血腫，処置後血尿，骨挫傷，口唇血腫，大脳基底核出血，肝挫傷，脳微小出血，収れん薬療法，腹壁血腫，止血，血性腹膜透析排液，分娩時出血，出血性びらん性胃炎，腹壁出血，出血性肝嚢胞，大動脈壁内血腫，大動脈解離破裂，咽頭血腫，適用部位血腫，脾静脈瘤出血，臍血腫，肛門直腸静脈瘤出血，異常消退出血，ワクチン接種部位血腫，ワクチン接種部位出血，ワクチン接種部位内出血，帽状腱膜下血腫，副鼻腔血腫，腸血腫，陰茎血腫，筋挫傷，喉頭血腫，絨毛膜下出血，処置による出血，出血性血管炎，</p>

事象名	定義
静脈血栓塞栓症	<p>創傷血腫, 腸間膜血腫, 中枢神経系出血, 歯髄出血, 出血性甲状腺嚢胞, 輸血後紫斑病, 放射線関連出血, 絨毛膜下血腫, 分娩前後出血, 適用部位出血, 慢性色素性紫斑, 腸骨動脈破裂, 脳幹血腫, 陰茎挫傷, 処置後挫傷, 生殖器挫傷, 心臓挫傷, 脾臓挫傷, 脊髄硬膜下出血, 脊髄くも膜下出血, 骨髄出血, 滴下投与部位血腫, 滴下投与部位出血, 硬膜外出血, 新生児胃腸出血, リンパ節出血, 胃腸ポリープ出血, 外傷性血胸, ストーマ部出血, 特発性出血, 深部解離性血腫, 線溶亢進, 口腔粘膜血腫, 動脈壁内血腫, 鼻中隔血腫, 内出血, 腱膜挫傷, グレイ・ターナー徴候, 急性出血性潰瘍性大腸炎, 頸動脈穿孔, 大動脈穿孔, 下肢動脈穿孔, 腸骨動脈穿孔, 動脈穿孔, 静脈穿孔, 大脳動脈穿孔, 椎骨動脈穿孔, 脳底動脈穿孔, 腎動脈穿孔, 脾動脈穿孔, 大腿動脈穿孔, 鎖骨下動脈穿孔, 上大静脈穿孔, 下大静脈穿孔, 鎖骨下静脈穿孔, 腸骨静脈穿孔, 大腿静脈穿孔, 皮膚粘膜出血, 脊髄血腫, 出血性壊死性肺炎, くも膜下血腫, 新生児脳室周囲出血, 大脳基底核血腫, 静脈破裂, 胃腸血管奇形出血, 失血性貧血, 腎被膜下血腫, 免疫性血小板減少症, 重度月経出血, 異常子宮出血</p> <p>PT: 腋窩静脈血栓症, バッドキアリ症候群, 海綿静脈洞血栓症, 大脳静脈血栓症, 静脈塞栓症, 肝静脈血栓症, 頸静脈血栓症, 腸間膜静脈血栓症, 腸間膜静脈閉塞, 産科的肺塞栓症, 骨盤静脈血栓症, 陰茎静脈血栓症, 門脈血栓症, 分娩後静脈血栓症, 肺塞栓症, 肺梗塞, 肺微小塞栓, 肺血栓症, 肺静脈閉塞性疾患, 肺静脈血栓症, 腎静脈塞栓症, 腎静脈血栓症, 脾静脈血栓症, 上矢状洞血栓症, 上大静脈症候群, 血栓性静脈炎, 遊走性血栓静脈炎, 新生児血栓性静脈炎, 血栓性静脈瘤, 横静脈洞血栓症, 大静脈塞栓症, 大静脈血栓症, 静脈造影異常, 静脈閉塞性肝疾患, 静脈血栓症, 血栓後症候群, 静脈切除術, 大静脈フィルター挿入, 鎖骨下静脈血栓症, パジエット・シュレッター症候群, 術後血栓症, ホーマンズ徴候陽性, 深部静脈血栓症, 静脈カテーテル留置, 静脈修復, 中心静脈カテーテル留置, 腎静脈閉塞, 下大静脈閉塞, 上大静脈閉塞, 門脈閉塞, 静脈閉塞, 肝静脈閉塞, 腸骨静脈閉塞, 塞栓症, 四肢静脈血栓症, 静脈閉塞性疾患, 静脈手術, 静脈ステント挿入, 処置後肺塞栓症, 新生児静脈血栓症, 術後深部静脈血栓症, 妊娠中の静脈血栓症, 陰茎海綿体血栓症, 血管グラフト, 脾静脈閉塞, SI QIII TIII パターン, 静脈再疎通, 肺静脈閉塞, マイ・トゥルナー症候群, 下大静脈症候群, 卵巣静脈血栓症, 閉塞性ショック, 門脈海綿状変化, 大静脈フィルター除去, マーラー徴候, 圧迫帯使用, 大脳静脈洞血栓症, 表在性静脈血栓症</p>
緑内障	<p>PT: 閉塞隅角緑内障, 境界域緑内障, 発達緑内障, 糖尿病性緑内障, 眼底検査異常, 緑内障, 外傷性緑内障, 緑内障性毛様体炎発症, 隅角鏡検査異常, 光輪視, 虹彩切開, 開放隅角緑内障, 視神経乳頭辺縁不鮮明, 視神経乳頭陥凹, 水晶体融解性緑内障, 色素性緑内障, 瞳孔対光反射試験異常, 細隙灯試験異常, 線維柱帯切除, 視野検査異常, 緑内障手術, 線維柱帯形成, 眼部液ドレナージ, 緑内障薬物療法, 視神経乳頭陥凹/乳頭比増加, 緑内障性視神経症, 水晶体線維柱帯切除, 視覚コントラスト感度低下, 正常眼圧緑内障, ぶどう膜炎-緑内障-前房出血症候群, ぶどう膜炎性緑内障, 落屑緑内障</p>