

**ベオビュ特定使用成績調査  
(CRTH258A1401, 滲出型加齢黄斑変性)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、ベオビュ硝子体内注射用キット特定使用成績調査（CRTH258A1401, 滲出型加齢黄斑変性）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8月～2023年3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 2023年12月改訂（第6版）※ 抜粋

**【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

**【用法及び用量】**

ブロールシズマブ（遺伝子組換え）として6mg（0.05mL）を4週ごとに1回、連続3回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、通常、12週ごとに1回、硝子体内投与する。なお、症状により投与間隔を適宜調節するが、8週以上あけること。

**※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
1 調査の要約 .....	5
2 略号一覧 .....	7
3 結果 .....	8
3.1 対象患者及び施設数 .....	8
3.2 症例構成 .....	8
3.3 患者背景 .....	8
3.4 本剤の投与状況 .....	12
3.4.1 本調査の中止状況 .....	15
3.5 安全性 .....	16
3.5.1 有害事象発現状況 .....	16
3.5.2 重篤な有害事象発現状況 .....	17
3.5.3 副作用発現状況 .....	18
3.5.4 重篤な副作用発現状況 .....	20
3.5.5 投与中止に至った事象 .....	20
3.5.6 死亡 .....	22
3.5.7 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況 .....	22
3.5.8 患者要因別安全性解析 .....	25
3.5.9 特別な背景を有する患者 .....	32
3.6 有効性 .....	39
3.7 その他の解析 .....	39
3.7.1 視力の悪化 .....	39
4 考察 .....	39
4.1 調査結果の概要 .....	39
4.1.1 安全性 .....	40
4.1.2 有効性 .....	41
4.2 調査方法等の限界 .....	42
4.3 結果の解釈 .....	42
4.4 一般化可能性 .....	42
5 結論 .....	42
6 付録 .....	42

**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	投与眼ごとの人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	11
Table 3-4	投与状況（安全性解析対象症例）	13
Table 3-5	本剤の中止症例内訳（安全性解析対象症例）	15
Table 3-6	治療眼の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	16
Table 3-7	全身（眼以外）の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	17
Table 3-8	治療眼の重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	18
Table 3-9	全身（眼以外）の重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	18
Table 3-10	治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	19
Table 3-11	全身（眼以外）の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	20
Table 3-12	治療眼の重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	20
Table 3-13	本剤の投与中止に至った治療眼の有害事象（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	21
Table 3-14	本剤の投与中止に至った全身（眼以外）の有害事象（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	22
Table 3-15	安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	23
Table 3-16	安全性検討事項（副作用及び重篤な副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）	24
Table 3-17	患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現症例数、発現割合及びカテゴリ内オッズ比（安全性解析対象症例）	26
Table 3-18	患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現症例数、発現症例割合、カテゴリ内オッズ比（多変量ロジスティック回帰）（安全性解析対象症例）	28
Table 3-19	VEGF 阻害薬治療歴有無別の治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-20	合併症：脂質異常症（高脂血症等）有無別の治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-21	年齢（後期高齢者）別の治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	33
Table 3-22	維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の有害事象、副作用発現状況（安全性解析対象症例のうち第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持期投与を受けた症例）	35

---

Table 3-23	維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例のうち第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持 期投与を受けた症例) .....	35
Table 3-24	維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例のうち第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持 期投与を受けた症例) .....	36
Table 3-25	安全性解析対象除外, 安全性解析期間外の有害事象一覧表 (調査票 固定症例) .....	38
Table 3-26	視力の悪化 (安全性解析対象症例) .....	39
Table 6-1	安全性検討事項及び定義 .....	42

## 1 調査の要約

製造販売後調査の標題	ベオビュ硝子体内注射用キット 特定使用成績調査 (滲出型加齢黄斑変性, CRTH258A1401)
キーワード	日本, ブロルシズマブ, 滲出型加齢黄斑変性 (nAMD), 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	本調査は, 2020年3月に承認されたベオビュ硝子体内注射用キット(以下, 本剤)の適応症である「中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性」に対し, 本剤を初めて使用する日本人患者の使用実態下における本剤の安全性を検討するために, 医薬品リスク管理計画で定めた追加の安全性監視活動として実施した。
調査の課題及び目的	中心窩下 CNV を伴う nAMD 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を検討した。
調査デザイン	本調査は, nAMD 患者を対象に, 本剤を投与したときの使用実態下における 52 週間の安全性を確認する前向き, 対照群を設定しない, 中央登録方式の多施設共同の国内の観察研究(特定使用成績調査)である。
調査の要件	該当なし
対象患者	中心窩下 CNV を伴う nAMD に対して本剤を使用した患者を対象とした。 また, 以下のすべての選択基準を満たし, いずれの除外基準にも抵触しない患者を対象とした。  選択基準 1. 本剤投与前に, 本調査への協力を文書にて同意取得した患者 2. 以下の効能・効果を目的に本剤を初めて使用した患者 ・効能・効果: 中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性  除外基準 1. 本剤と同一成分(ブロルシズマブ)の製剤(治験薬若しくは製造販売後臨床試験薬)の投与経験のある患者
主な調査項目	患者背景, 本剤の投与状況, 調査の中止, 併用薬剤・併用療法, 最高矯正視力(小数視力), 妊娠の有無, 有害事象
結果	<b>【調査の概要】</b> 調査開始時(2020年8月31日)から調査終了日(2023年3月10日)までの登録確定症例 329 例全例の調査票を固定した。そのうち, 安全性解析対象除外症例 1 例(本剤未投与)を除いた 328 例を安全性解析対象症例とした。  安全性解析対象症例 328 例のうち, 男性が 72.56% (238 例), 女性が 27.44% (90 例)であった。年齢の中央値(最小値 - 最大値)は 77.0 (51 - 99) 歳であった。  第 1 投与眼に本剤を投与した患者は 328 例, 第 2 投与眼にも本剤を投与した患者は 12 例であった。第 1 投与眼の本剤の投与期間が 12 カ月以上の患者は 73.17% (240/328 例)であった。  <b>【安全性】</b>

	<p>第 1 投与眼の有害事象発現割合は 17.07% (56/328 例) であり, 重篤な有害事象発現割合は 2.74% (9/328 例) であった。第 2 投与眼の有害事象発現割合は 8.33% (1/12 例) であり, 重篤な有害事象は認められなかった。全身 (眼以外) の有害事象発現割合は 0.61% (2/328 例) であり, いずれも重篤な有害事象 (脳梗塞及び死亡) であった。</p> <p>第 1 投与眼の副作用発現割合は 14.33% (47/328 例) であり, 重篤な副作用発現割合は 1.52% (5/328 例) であった。第 2 投与眼で副作用は認められなかった。全身 (眼以外) の副作用発現割合は 0.30% (1/328 例) で, 重篤な副作用 (脳梗塞) であった。</p> <p>本剤の投与中止に至った第 1 投与眼の有害事象発現割合は 11.59% (38/328 例) であり, 本剤の投与中止に至った第 2 投与眼の有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った全身 (眼以外) の有害事象発現割合は 0.61% (2/328 例) であった。</p> <p>本調査の安全性検討事項に該当する有害事象の第 1 投与眼における発現割合は, 眼内炎症 11.89% (39/328 例), 網膜血管炎及び網膜血管閉塞 3.35% (11/328 例), 眼内炎及び眼圧上昇が各 0.30% (1/328 例) であった。いずれも本剤又は投与手技との因果関係は否定されなかった。第 2 投与眼における安全性検討事項に該当する有害事象は認められなかった。全身 (眼以外) における安全性検討事項に該当する有害事象の発現割合は 0.30% (1/328 例) であり, 脳梗塞であった。本事象は本剤との因果関係が否定されなかった。</p> <p>安全性検討事項に該当する重篤な副作用の第 1 投与眼における発現割合は, 眼内炎症, 網膜血管炎及び網膜血管閉塞が各 1.22% (4/328 例) であった。全身 (眼以外) における安全性検討事項に該当する重篤な副作用の発現割合は 0.30% (1/328 例) であり, 脳梗塞であった。</p> <p>患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現状況を検討した結果, VEGF 阻害薬治療歴の有無別, 合併症: 脂質異常症 (高脂血症等) の有無別でそれぞれオッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。いずれの患者要因においても, 患者要因ありの患者で発現割合が高かった副作用は概ね既知の事象であり, 重篤度及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。</p> <p>本調査で維持期に 8 週 (56 日) 未満の投与間隔が 1 回以上あった患者は 18.64% (44/236 例) であった。第 1 投与眼の有害事象発現割合は, 維持期の投与間隔が 56 日未満ありの患者で 15.91% (7/44 例), 56 日未満なしの患者で 8.33% (16/192 例) であり, 第 1 投与眼の副作用発現割合は 56 日未満ありの患者で 9.09% (4/44 例), 56 日未満なしの患者で 5.21% (10/192 例) であった。56 日未満ありの患者で有害事象及び副作用の全体の発現割合が高くなる傾向がみられたが, 56 日未満ありの患者で複数例でみられた有害事象は網膜出血のみであり, 加齢黄斑変性に関連する事象であった。また, 56 日未満ありの患者での有害事象で重篤度, 及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。</p>
結論	<p>本調査の結果から, 報告された有害事象及び副作用は概ね既知の事象であり, その種類, 重篤度, 転帰について特記すべき傾向はみられず, 新たな安全性対策が必要となる情報は認められなかった。</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)
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
ICH	International Council for Harmonisation 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 version	ICH 国際医薬用語集 日本語版
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NTG	normal tension glaucoma	正常眼圧緑内障
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
POAG	primary open angle glaucoma	原発開放隅角緑内障
PT	preferred term	基本語
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫様増殖
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	血管内皮増殖因子

### 3 結果

調査開始時（2020年8月31日）より調査終了日（2023年3月10日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査では67施設より329例が登録され、全例の調査票が固定された。

#### 3.2 症例構成

調査票固定症例329例から安全性解析対象除外症例1例（本剤未投与及び本剤投与開始日が不明・未記載）を除いた328例を安全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	329
調査票未収集症例	0
収集不能*	0
調査票収集中（再調査中を含む）	0
調査票固定症例	329
安全性解析対象除外症例	1
本剤未投与	1
本剤投与開始日が不明・未記載	1
安全性解析対象症例	328

Source : AS\_T001

\*収集できない症例

安全性解析対象除外症例について、複数の除外理由を有する症例はそれぞれの除外理由に含めて集計した。

#### 3.3 患者背景

安全性解析対象症例328例のうち、男性が72.56%（238例）、女性が27.44%（90例）であった。年齢の中央値（最小値 - 最大値）は77.0（51 - 99）歳であった（Table 3-2）。

nAMD サブタイプは、第1投与眼（328例）でPCV44.82%（147例）、典型AMD44.21%（145例）、RAP1.52%（5例）であった。VEGF阻害剤治療歴を有する患者は、第1投与眼（328例）で68.90%（226例）であった（Table 3-3）。

**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）

背景要因	安全性解析対象症例 N=328
性別 - n (%)	
男性	238 (72.56)
女性	90 (27.44)
年齢 (歳)	
症例数	328
平均値 (標準偏差)	76.0 (7.99)
中央値	77.0
最小値 - 最大値	51 - 99
年齢 (高齢者) - n (%)	
65 歳未満	29 (8.84)
65 歳以上	299 (91.16)
年齢 (後期高齢者) - n (%)	
75 歳未満	132 (40.24)
75 歳以上	196 (59.76)
年齢 - n (%)	
65 歳未満	29 (8.84)
65 歳以上 75 歳未満	103 (31.40)
75 歳以上 85 歳未満	151 (46.04)
85 歳以上	45 (13.72)
本剤使用理由 - n (%)	
nAMD	328 (100)
その他	0
本剤と同一成分（プロルシズマブ）の製剤の投与経験 - n (%)	
なし	328 (100)
あり	0
nAMD の罹患眼 - n (%)	
右眼	152 (46.34)
左眼	143 (43.60)
両眼	33 (10.06)
既往歴：脂質異常症（高脂血症等） - n (%)	
なし	270 (82.32)
あり	4 (1.22)
不明・未記載	54 (16.46)
既往歴：糖尿病 - n (%)	
なし	294 (89.63)
あり	2 (0.61)
不明・未記載	32 (9.76)
既往歴：自己免疫疾患 - n (%)	
なし	282 (85.98)

背景要因	安全性解析対象症例 N=328
あり	1 (0.30)
不明・未記載	45 (13.72)
既往歴：心血管疾患 - n (%)	
なし	279 (85.06)
あり	13 (3.96)
不明・未記載	36 (10.98)
合併症：脂質異常症（高脂血症等） - n (%)	
なし	229 (69.82)
あり	45 (13.72)
不明・未記載	54 (16.46)
合併症：糖尿病 - n (%)	
なし	265 (80.79)
あり	31 (9.45)
不明・未記載	32 (9.76)
合併症：自己免疫疾患 - n (%)	
なし	278 (84.76)
あり	5 (1.52)
不明・未記載	45 (13.72)
合併症：心血管疾患 - n (%)	
なし	264 (80.49)
あり	28 (8.54)
不明・未記載	36 (10.98)
身長 (cm)	
症例数	132
平均値 (標準偏差)	161.00 (8.030)
中央値	162.00
最小値 - 最大値	138.0 - 180.5
体重 (kg)	
症例数	129
平均値 (標準偏差)	60.11 (11.011)
中央値	60.00
最小値 - 最大値	38.6 - 103.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
症例数	129
平均値 (標準偏差)	23.08 (3.364)
中央値	22.88
最小値 - 最大値	15.3 - 39.7
BMI カテゴリー - n (%)	
25 kg/m <sup>2</sup> 未満	94 (28.66)
25 kg/m <sup>2</sup> 以上	35 (10.67)
不明・未記載	199 (60.67)

背景要因	安全性解析対象症例 N=328
喫煙歴 - n (%)	
吸わない	103 (31.40)
過去に吸っていた	84 (25.61)
現在吸っている	22 (6.71)
不明・未記載	119 (36.28)

Source : DM\_T001

**Table 3-3 投与眼ごとの人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）**

背景要因	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328	第2投与眼 m=12
nAMD サブタイプ - n (%)		
典型 AMD	145 (44.21)	4 (33.33)
RAP	5 (1.52)	1 (8.33)
PCV	147 (44.82)	5 (41.67)
不明・未記載	31 (9.45)	2 (16.67)
CNV 病変サブタイプ - n (%)		
Predominantly Classic CNV	50 (15.24)	2 (16.67)
Minimally Classic CNV	12 (3.66)	2 (16.67)
Occult with no Classic CNV	170 (51.83)	3 (25.00)
不明・未記載	96 (29.27)	5 (41.67)
VEGF 阻害薬治療歴* - n (%)		
なし	102 (31.10)	6 (50.00)
あり	226 (68.90)	6 (50.00)
VEGF 阻害薬治療歴* : ルセンテイス/ラニビズマブ - n (%)		
なし	311 (94.82)	11 (91.67)
あり	17 (5.18)	1 (8.33)
VEGF 阻害薬治療歴* : アイリーア/アフリベルセプト - n (%)		
なし	119 (36.28)	7 (58.33)
あり	209 (63.72)	5 (41.67)
他の VEGF 阻害薬からの切替え日数* (日)		
症例数	218	5
平均値 (標準偏差)	63.3 (33.06)	47.6 (22.71)
中央値	57.0	57.0
最小値 - 最大値	17 - 171	15 - 71
他 VEGF 阻害薬からの切替え日数** (日) - n (%)		
症例数	226	6
28 日未満	3 (1.33)	1 (16.67)
28 日以上	215 (95.13)	4 (66.67)
不明・未記載	8 (3.54)	1 (16.67)

背景要因	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328	第2投与眼 m=12
他 VEGF 阻害薬からの切替え理由* ** - n (%)		
症例数	226	6
効果不十分	172 (76.11)	4 (66.67)
安全性上の問題	1 (0.44)	0
投与間隔の延長	48 (21.24)	2 (33.33)
その他	5 (2.21)	0
光線力学的療法 (PDT) 歴*- n (%)		
なし	321 (97.87)	12 (100)
あり	7 (2.13)	0
緑内障 (POAG) の合併- n (%)		
なし	320 (97.56)	11 (91.67)
あり	8 (2.44)	1 (8.33)
緑内障 (NTG) の合併- n (%)		
なし	318 (96.95)	12 (100)
あり	10 (3.05)	0
高眼圧症の合併- n (%)		
なし	321 (97.87)	12 (100)
あり	7 (2.13)	0
眼内炎の既往- n (%)		
なし	327 (99.70)	12 (100)
あり	1 (0.30)	0
眼内炎症の既往- n (%)		
なし	326 (99.39)	12 (100)
あり	2 (0.61)	0

Source : DM\_T002

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

\* 前治療は第1投与眼投与開始前6ヵ月以内の使用に限った。

\*\* 割合の分母は VEGF 阻害薬治療歴ありの症例を対象とした。

### 3.4 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 328 例のうち、第1投与眼に本剤を投与した患者は 328 例、第2投与眼にも本剤を投与した患者は 12 例であった。以下、第1投与眼の本剤投与状況の詳細を示す。

投与期間は、12ヵ月以上の患者が 73.17% (240/328 例) であった。

導入期の投与回数の中央値 (最小値 - 最大値、以下同様) は 2.0 (0 - 3) 回であった。

維持期の投与回数の中央値は 3.0 (0 - 8) 回であった。

本剤の用法及び用量で、維持期は 8 週以上の投与間隔を設定しているが、維持期に 8 週 (56 日) 未満の投与間隔が 1 回以上あった患者が 18.64% (44/236 例) であった (Table 3-4)。維持期に 8

週（56日）未満の投与間隔が1回以上あった症例での有害事象及び副作用の発現状況の詳細を3.5.9.6に示す。

**Table 3-4 投与状況（安全性解析対象症例）**

	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328	第2投与眼 m=12
<b>投与期間（日）</b>		
症例数	328	12
平均値（標準偏差）	306.8 (102.16)	265.0 (121.54)
中央値	365.0	333.5
Q1 - Q3	292.5 - 365.0	123.5 - 363.0
最小値 - 最大値	91 - 365	84 - 365
<b>投与期間カテゴリー - n (%)</b>		
3ヵ月未満	0	2 (16.67)
3ヵ月以上～6ヵ月未満	67 (20.43)	2 (16.67)
6ヵ月以上～9ヵ月未満	12 (3.66)	0
9ヵ月以上～12ヵ月未満	9 (2.74)	4 (33.33)
12ヵ月以上	240 (73.17)	4 (33.33)
<b>投与回数（回）</b>		
症例数	328	12
平均値（標準偏差）	4.2 (2.08)	2.8 (1.99)
中央値	4.0	2.5
Q1 - Q3	3.0 - 6.0	1.0 - 4.5
最小値 - 最大値	1 - 8	1 - 6
<b>投与回数カテゴリー - n (%)</b>		
1回	42 (12.80)	5 (41.67)
2回	38 (11.59)	1 (8.33)
3回	52 (15.85)	2 (16.67)
4回	45 (13.72)	1 (8.33)
5回	42 (12.80)	1 (8.33)
6回	57 (17.38)	2 (16.67)
7回	37 (11.28)	0
8回	15 (4.57)	0
<b>導入期間（日）</b>		
症例数	328	12
平均値（標準偏差）	30.6 (31.64)	28.6 (30.62)
中央値	29.0	17.0
Q1 - Q3	1.0 - 58.5	0.5 - 57.0
最小値 - 最大値	0 - 138	0 - 72
<b>導入期投与回数（回）</b>		
症例数	328	12

	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328	第2投与眼 m=12
	平均値 (標準偏差)	1.7 (1.21)
中央値	2.0	1.5
Q1 - Q3	1.0 - 3.0	0.5 - 3.0
最小値 - 最大値	0 - 3	0 - 3
導入期投与回数カテゴリー - n (%)		
0回	72 (21.95)	3 (25.00)
1回	89 (27.13)	3 (25.00)
2回	32 (9.76)	1 (8.33)
3回	135 (41.16)	5 (41.67)
他 VEGF 阻害薬治療歴*の有症例の導入期投与回数カテゴリー - n (%)		
症例数	226	6
0回	67 (29.65)	2 (33.33)
1回	65 (28.76)	1 (16.67)
2回	22 (9.73)	0
3回	72 (31.86)	3 (50.00)
他 VEGF 阻害薬治療歴*の無症例の導入期投与回数カテゴリー - n (%)		
症例数	102	6
0回	5 (4.90)	1 (16.67)
1回	24 (23.53)	2 (33.33)
2回	10 (9.80)	1 (16.67)
3回	63 (61.76)	2 (33.33)
維持期間 (日)		
症例数	328	12
平均値 (標準偏差)	276.2 (102.57)	236.4 (118.98)
中央値	308.0	297.5
Q1 - Q3	251.0 - 364.0	84.5 - 318.5
最小値 - 最大値	90 - 365	66 - 363
維持期投与回数 (回)		
症例数	328	12
平均値 (標準偏差)	2.5 (2.01)	1.2 (1.80)
中央値	3.0	0.5
Q1 - Q3	0.0 - 4.0	0.0 - 1.5
最小値 - 最大値	0 - 8	0 - 6
維持期投与回数カテゴリー - n (%)		
0回	84 (25.61)	6 (50.00)
1回	35 (10.67)	3 (25.00)
2回	39 (11.89)	1 (8.33)
3回	55 (16.77)	1 (8.33)

	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328	第2投与眼 m=12
4回	57 (17.38)	0
5回	37 (11.28)	0
6回	12 (3.66)	1 (8.33)
7回	8 (2.44)	0
8回	1 (0.30)	0
維持期の投与間隔** - n (%)		
症例数 (維持期投与が少なくとも1回あり)	236	-
56日未満あり	44 (18.64)	-
56日未満なし	192 (81.36)	-
4回目投与以降の投与間隔** - n (%)		
症例数 (4回以上の投与あり)	196	-
56日未満あり	25 (12.76)	-
56日未満なし	171 (87.24)	-

Source : EX\_T001

\* 前治療は第1投与眼投与開始前6ヵ月以内の使用に限った。

\*\* 投与間隔 (前回投与日からの日数) が一度でも56日未満がある症例を「あり」とした。

別途規定する場合を除き、割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

### 3.4.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 328 例のうち、28.35% (93 例) が中止となり、その中止理由の内訳は有害事象 (nAMD悪化や合併症悪化を含む) が 12.20% (40 例)、追跡不能 (来院せず、転院を含む) が 5.49% (18 例)、効果不十分が 4.27% (14 例)、患者/家族の判断が 3.66% (12 例)、治療目的の達成が 0.91% (3 例)、その他が 1.83% (6 例) であった (Table 3-5)。

**Table 3-5 本剤の中止症例内訳 (安全性解析対象症例)**

中止/中止理由	安全性解析対象症例 N=328 n (%)
中止	93 (28.35)
有害事象 (nAMD悪化や合併症悪化を含む)	40 (12.20)
追跡不能 (来院せず、転院を含む)	18 (5.49)
効果不十分	14 (4.27)
患者/家族の判断	12 (3.66)
その他	6 (1.83)
治療目的の達成	3 (0.91)

Source : DS\_T001

中止理由は、症例数の降順 -&gt; CRF 記載順で表示した。

## 3.5 安全性

### 3.5.1 有害事象発現状況

第1投与眼の有害事象発現割合は17.07% (56/328例) で、そのPT別の内訳 (1%以上) は眼の炎症 3.96% (13/328例) , 虹彩炎 3.05% (10/328例) , 網膜血管炎及び硝子体混濁が各 2.44% (8/328例) , 網膜出血 1.83% (6/328例) , 白内障及びぶどう膜炎が各 1.52% (5/328例) であった。また、第2投与眼の有害事象発現割合は8.33% (1/12例) であり、白内障であった (Table 3-6)。

全身 (眼以外) の有害事象発現割合は0.61% (2/328例) で、そのPT別の内訳は脳梗塞及び死亡が各0.30% (1/328例) であった (Table 3-7)。

**Table 3-6 治療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=328	
	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)
	合計	56 (17.07)
感染症および寄生虫症	1 (0.30)	0
脈絡網膜炎	1 (0.30)	0
眼障害	55 (16.77)	1 (8.33)
眼の炎症	13 (3.96)	0
虹彩炎	10 (3.05)	0
網膜血管炎	8 (2.44)	0
硝子体混濁	8 (2.44)	0
網膜出血	6 (1.83)	0
白内障	5 (1.52)	1 (8.33)
ぶどう膜炎	5 (1.52)	0
硝子体浮遊物	3 (0.91)	0
硝子体炎	3 (0.91)	0
角膜後面沈着物	3 (0.91)	0
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0
前房の炎症	2 (0.61)	0
加齢黄斑変性	2 (0.61)	0
網膜血管周囲鞘形成	2 (0.61)	0
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0
眼精疲労	1 (0.30)	0
霧視	1 (0.30)	0
視力低下	1 (0.30)	0
硝子体細胞	1 (0.30)	0
非感染性眼内炎	1 (0.30)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=328	
	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)
治療効果減弱	1 (0.30)	0
臨床検査	1 (0.30)	0
眼圧上昇	1 (0.30)	0

Source : AE\_T001-1

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は第1投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順、第2投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

**Table 3-7 全身（眼以外）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=328 n (%)
合計	2 (0.61)
神経系障害	1 (0.30)
脳梗塞	1 (0.30)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)
死亡	1 (0.30)

Source : AE\_T002-1

SOC : 同一症例に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

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 25.1

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

第1投与眼の重篤な有害事象発現割合は 2.74% (9/328 例) で、その PT 別の内訳は網膜血管炎 0.91% (3/328 例)、白内障、網膜出血及び網膜血管閉塞が各 0.61% (2/328 例)、眼の炎症及び虹彩炎が各 0.30% (1/328 例) であった。第2投与眼の重篤な有害事象は認められなかった (Table 3-8)。網膜血管炎 3 例及び網膜血管閉塞 2 例の重症度は高度、網膜出血 2 例、白内障、眼の炎症及び虹彩炎の各 1 例は中等度、白内障 1 例は軽度であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞の各 1 例は未回復であったが、それ以外の事象は休薬若しくは本剤投与の中止及び薬物治療等により、回復又は軽快した。

全身（眼以外）の重篤な有害事象発現割合は 0.61% (2/328 例) で、その PT 別の内訳は脳梗塞及び死亡が各 0.30% (1/328 例) であった (Table 3-9)。

**Table 3-8 治療眼の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=328	
	第 1 投与眼 m=328 n (%)	第 2 投与眼 m=12 n (%)
合計	9 (2.74)	0
眼障害	9 (2.74)	0
網膜血管炎	3 (0.91)	0
白内障	2 (0.61)	0
網膜出血	2 (0.61)	0
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0
眼の炎症	1 (0.30)	0
虹彩炎	1 (0.30)	0

Source : AE\_T001-2

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順、第 2 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

**Table 3-9 全身（眼以外）の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=328 n (%)
	合計
神経系障害	1 (0.30)
脳梗塞	1 (0.30)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)
死亡	1 (0.30)

Source : AE\_T002-2

SOC : 同一症例に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

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 25.1

### 3.5.3 副作用発現状況

第 1 投与眼の副作用発現割合は 14.33% (47/328 例) で、その PT 別の内訳 (1%以上) は眼の炎症 3.96% (13/328 例)、虹彩炎 3.05% (10/328 例)、網膜血管炎及び硝子体混濁が各 2.44% (8/328 例)、ぶどう膜炎 1.52% (5/328 例) であった。第 2 投与眼の副作用は認められなかった (Table 3-10)。

全身（眼以外）の副作用発現割合は 0.30%（1/328 例）で、脳梗塞であった（Table 3-11）。

**Table 3-10 治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=328	
	第 1 投与眼 m=328 n (%)	第 2 投与眼 m=12 n (%)
合計	47 (14.33)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.30)	0
脈絡網膜炎	1 (0.30)	0
眼障害	46 (14.02)	0
眼の炎症	13 (3.96)	0
虹彩炎	10 (3.05)	0
網膜血管炎	8 (2.44)	0
硝子体混濁	8 (2.44)	0
ぶどう膜炎	5 (1.52)	0
硝子体浮遊物	3 (0.91)	0
硝子体炎	3 (0.91)	0
角膜後面沈着物	3 (0.91)	0
網膜出血	2 (0.61)	0
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0
前房の炎症	2 (0.61)	0
網膜血管周囲鞘形成	2 (0.61)	0
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0
眼精疲労	1 (0.30)	0
霧視	1 (0.30)	0
視力低下	1 (0.30)	0
加齢黄斑変性	1 (0.30)	0
硝子体細胞	1 (0.30)	0
非感染性眼内炎	1 (0.30)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)	0
治療効果減弱	1 (0.30)	0
臨床検査	1 (0.30)	0
眼圧上昇	1 (0.30)	0

Source : AE\_T001-3

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順、第 2 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

**Table 3-11 全身（眼以外）の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=328	n (%)
合計	1	0.30
神経系障害	1	0.30
脳梗塞	1	0.30

Source : AE\_T002-3

SOC : 同一症例に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合, 1 例として集計した。

PT : 同一症例に同一 PT が複数回発現した場合, 1 例として集計した。

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 25.1

### 3.5.4 重篤な副作用発現状況

第 1 投与眼の重篤な副作用発現割合は 1.52% (5/328 例) で, その PT 別の内訳は網膜血管炎 0.91% (3/328 例), 網膜血管閉塞 0.61% (2/328 例), 眼の炎症及び虹彩炎が各 0.30% (1/328 例) であった (Table 3-12)。副作用の重症度は網膜血管炎の 3 例, 網膜血管閉塞の 2 例が高度, 眼の炎症及び虹彩炎が中等度であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞の各 1 例を除き, 休薬若しくは本剤投与の中止及び薬物治療等により, 回復又は軽快した。

**Table 3-12 治療眼の重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=328	
	第 1 投与眼 m=328 n (%)	第 2 投与眼 m=12 n (%)
合計	5 (1.52)	0
眼障害	5 (1.52)	0
網膜血管炎	3 (0.91)	0
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0
眼の炎症	1 (0.30)	0
虹彩炎	1 (0.30)	0

Source : AE\_T001-4

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合, 1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合, 1 例として集計した。

SOC は国際合意順, PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -&gt; PT コード順, 第 2 投与眼の発現割合の降順 -&gt; PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

### 3.5.5 投与中止に至った事象

本剤の投与中止に至った第 1 投与眼の有害事象発現割合は 11.59% (38/328 例) で, その PT 別の内訳 (1%以上) は眼の炎症 3.66% (12/328 例), 網膜血管炎 2.44% (8/328 例), 虹彩炎 2.13%

(7/328 例) , ぶどう膜炎及び硝子体混濁が各 1.52% (5/328 例) であった。本剤の投与中止に至った第 2 投与眼の有害事象は認められなかった (Table 3-13) 。

本剤の投与中止に至った全身 (眼以外) の有害事象発現割合は 0.61% (2/328 例) で, その PT 別の内訳は脳梗塞及び死亡が各 0.30% (1/328 例) であった (Table 3-14) 。

**Table 3-13 本剤の投与中止に至った治療眼の有害事象 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=328	
	第 1 投与眼 m=328	第 2 投与眼 m=12
	n (%)	n (%)
合計	38 (11.59)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.30)	0
脈絡網膜炎	1 (0.30)	0
眼障害	37 (11.28)	0
眼の炎症	12 (3.66)	0
網膜血管炎	8 (2.44)	0
虹彩炎	7 (2.13)	0
ぶどう膜炎	5 (1.52)	0
硝子体混濁	5 (1.52)	0
硝子体浮遊物	2 (0.61)	0
硝子体炎	2 (0.61)	0
網膜血管周囲鞘形成	2 (0.61)	0
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0
眼精疲労	1 (0.30)	0
網膜出血	1 (0.30)	0
網膜血管閉塞	1 (0.30)	0
霧視	1 (0.30)	0
角膜後面沈着物	1 (0.30)	0
前房の炎症	1 (0.30)	0
硝子体細胞	1 (0.30)	0
非感染性眼内炎	1 (0.30)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)	0
治療効果減弱	1 (0.30)	0
臨床検査	1 (0.30)	0
眼圧上昇	1 (0.30)	0

Source : AE\_T001-5

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合, 1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合, 1 例として集計した。

SOC は国際合意順, PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順, 第 2 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

**Table 3-14 本剤の投与中止に至った全身（眼以外）の有害事象（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

SOC PT	安全性解析対象症例 N=328 n (%)
合計	2 (0.61)
神経系障害	1 (0.30)
脳梗塞	1 (0.30)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.30)
死亡	1 (0.30)

Source : AE\_T002-5

SOC : 同一症例に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合, 1 例として集計した。

PT : 同一症例に同一 PT が複数回発現した場合, 1 例として集計した。

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 25.1

### 3.5.6 死亡

死亡に至った有害事象が 1 例で認められ, 有害事象名は死亡であった。本症例は 80 歳代女性で, 本剤投与開始から 235 日目に死亡した。本剤又は投与手技との因果関係はいずれも認められなかった。死亡までの詳細な情報（発現した症状, 検査所見, 処置内容等）は得られなかった。

### 3.5.7 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況

本調査の安全性検討事項（眼内炎症, 眼内炎, 眼圧上昇, 網膜色素上皮裂孔, 網膜剥離及び網膜裂孔, 網膜動脈塞栓事象, 眼以外の動脈血栓塞栓事象, 網膜血管炎及び網膜血管閉塞）に該当する有害事象の第 1 投与眼における発現割合は, 眼内炎症 11.89% (39/328 例), 網膜血管炎及び網膜血管閉塞 3.35% (11/328 例), 眼内炎及び眼圧上昇が各 0.30% (1/328 例) であった。いずれも本剤又は投与手技との因果関係は否定されなかった。第 1 投与眼における網膜色素上皮裂孔, 網膜剥離及び網膜裂孔, 網膜動脈塞栓事象及び眼以外の動脈血栓塞栓事象に該当する有害事象並びに第 2 投与眼における安全性検討事項に該当する有害事象は認められなかった。全身（眼以外）における安全性検討事項に該当する有害事象の発現割合は 0.30% (1/328 例) であり, 脳梗塞であった。本事象は本剤との因果関係が否定されなかった (Table 3-15)。

安全性検討事項に該当する重篤な副作用の第 1 投与眼における発現割合は, 眼内炎症, 網膜血管炎及び網膜血管閉塞が各 1.22% (4/328 例) であった。全身（眼以外）における安全性検討事項に該当する重篤な副作用の発現割合は 0.30% (1/328 例) であり, 脳梗塞であった (Table 3-16)。

**Table 3-15 安全性検討事項（有害事象及び副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）**

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=328					
	有害事象			副作用		
	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)	全身 (眼以外) m=328 n (%)	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)	全身 (眼以外) m=328 n (%)
合計	40 (12.20)	0	1 (0.30)	40 (12.20)	0	1 (0.30)
眼内炎症	39 (11.89)	0	-	39 (11.89)	0	-
眼の炎症	13 (3.96)	0	-	13 (3.96)	0	-
虹彩炎	10 (3.05)	0	-	10 (3.05)	0	-
網膜血管炎	8 (2.44)	0	-	8 (2.44)	0	-
ぶどう膜炎	5 (1.52)	0	-	5 (1.52)	0	-
硝子体炎	3 (0.91)	0	-	3 (0.91)	0	-
角膜後面沈着物	3 (0.91)	0	-	3 (0.91)	0	-
前房の炎症	2 (0.61)	0	-	2 (0.61)	0	-
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0	-	2 (0.61)	0	-
脈絡網膜炎	1 (0.30)	0	-	1 (0.30)	0	-
眼内炎	1 (0.30)	0	-	1 (0.30)	0	-
非感染性眼内炎	1 (0.30)	0	-	1 (0.30)	0	-
眼圧上昇	1 (0.30)	0	-	1 (0.30)	0	-
眼圧上昇	1 (0.30)	0	-	1 (0.30)	0	-
網膜血管炎及び網膜血管閉塞	11 (3.35)	0	-	11 (3.35)	0	-
網膜血管炎	8 (2.44)	0	-	8 (2.44)	0	-
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0	-	2 (0.61)	0	-
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0	-	2 (0.61)	0	-
眼以外の動脈血栓塞栓事象	-	-	1 (0.30)	-	-	1 (0.30)
脳梗塞	-	-	1 (0.30)	-	-	1 (0.30)

Source : AE\_T007-1

安全性検討事項：眼事象は、同一投与眼に同一の安全検討事項の中で複数の PT が発現した場合、1例として集計した。

全身事象は、同一症例に同一の安全検討事項の中で複数の PT が発現した場合、1例として集計した。

PT：眼事象は、同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1例として集計した。

全身事象は、同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1例として集計した。

眼事象の PT は第1投与眼の有害事象の列での発現割合の降順 -> PT コード順，第2投与眼の有害事象の列での発現割合の降順，PT コード順に表示

全身事象の PT は有害事象の列での発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は、眼事象は解析対象眼を有する症例数，全身事象は安全性解析対象症例数（m）とした。

MedDRA / J version 25.1

**Table 3-16 安全性検討事項（副作用及び重篤な副作用）の発現状況（PT 別）（安全性解析対象症例）**

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=328					
	副作用			重篤な副作用		
	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)	全身 (眼以外) m=328 n (%)	第1投与眼 m=328 n (%)	第2投与眼 m=12 n (%)	全身 (眼以外) m=328 n (%)
合計	40 (12.20)	0	1 (0.30)	5 (1.52)	0	1 (0.30)
眼内炎症	39 (11.89)	0	-	4 (1.22)	0	-
眼の炎症	13 (3.96)	0	-	1 (0.30)	0	-
虹彩炎	10 (3.05)	0	-	1 (0.30)	0	-
網膜血管炎	8 (2.44)	0	-	3 (0.91)	0	-
ぶどう膜炎	5 (1.52)	0	-	0	0	-
硝子体炎	3 (0.91)	0	-	0	0	-
角膜後面沈着物	3 (0.91)	0	-	0	0	-
前房の炎症	2 (0.61)	0	-	0	0	-
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0	-	0	0	-
脈絡網膜炎	1 (0.30)	0	-	0	0	-
眼内炎	1 (0.30)	0	-	0	0	-
非感染性眼内炎	1 (0.30)	0	-	0	0	-
眼圧上昇	1 (0.30)	0	-	0	0	-
眼圧上昇	1 (0.30)	0	-	0	0	-
網膜血管炎及び網膜血管閉塞	11 (3.35)	0	-	4 (1.22)	0	-
網膜血管炎	8 (2.44)	0	-	3 (0.91)	0	-
網膜血管閉塞	2 (0.61)	0	-	2 (0.61)	0	-
閉塞性網膜血管炎	2 (0.61)	0	-	0	0	-
眼以外の動脈血栓塞栓事象	-	-	1 (0.30)	-	-	1 (0.30)
脳梗塞	-	-	1 (0.30)	-	-	1 (0.30)

Source : AE\_T007-3

安全性検討事項：眼事象は、同一投与眼に同一の安全検討事項の中で複数の PT が発現した場合、1例として集計した。

全身事象は、同一症例に同一の安全検討事項の中で複数の PT が発現した場合、1例として集計した。

PT：眼事象は、同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1例として集計した。

全身事象は、同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1例として集計した。

眼事象の PT は第1投与眼の有害事象の列での発現割合の降順->PTコード順、第2投与眼の有害事象の列での発現割合の降順、PTコード順に表示

全身事象の PT は有害事象の列での発現割合の降順->PTコード順に表示

割合の分母は、眼事象は解析対象眼を有する症例数、全身事象は安全性解析対象症例数（m）とした。

MedDRA / J version 25.1

### 3.5.7.1 眼内炎症

眼内炎症の副作用発現割合は 11.89% (39/328 例) であった。発現した眼内炎症の副作用は眼の炎症 (3.96%) , 虹彩炎 (3.05%) , 網膜血管炎 (2.44%) , ぶどう膜炎 (1.52%) , 硝子体炎, 角膜後面沈着物 (各 0.91%) , 前房の炎症, 閉塞性網膜血管炎 (各 0.61%) 及び脈絡網膜炎 (0.31%) であった。重篤な眼内炎症の副作用発現割合は 1.22% であった。PT 別では網膜血管炎が 0.91% , 眼の炎症及び虹彩炎が各 0.30% であった。これらの転帰は, 網膜血管炎の 1 例を除いて回復又は軽快であった。

### 3.5.7.2 眼内炎

眼内炎の副作用発現割合は 0.30% (1/328 例) であった。発現した眼内炎の副作用は非感染性眼内炎 (0.30%) で非重篤であった。

### 3.5.7.3 眼圧上昇

眼圧上昇の副作用発現割合は 0.30% (1/328 例) であった。発現した眼圧上昇の副作用は眼圧上昇 (0.30%) で非重篤であった。

### 3.5.7.4 網膜血管炎及び網膜血管閉塞

網膜血管炎及び網膜血管閉塞の副作用発現割合は 3.35% (11/328 例) であった。発現した網膜血管炎及び網膜血管閉塞の副作用は網膜血管炎 (2.44%) , 網膜血管閉塞及び閉塞性網膜血管炎 (各 0.61%) であった。重篤な網膜血管炎及び網膜血管閉塞の副作用発現割合は 1.22% であった。PT 別では網膜血管炎が 0.91% , 網膜血管閉塞が 0.61% であった。これらの転帰は, 網膜血管炎及び網膜血管閉塞の各 1 例を除いて回復又は軽快であった。

### 3.5.7.5 眼以外の動脈血栓塞栓事象

眼以外の動脈血栓塞栓事象の副作用発現割合は 0.30% (1/328 例) であった。発現した眼以外の動脈血栓塞栓事象の副作用は脳梗塞 (0.30%) で重篤であった。脳梗塞の転帰は, 回復であった。

## 3.5.8 患者要因別安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために, 以下の患者要因別に副作用発現割合の解析を行った (Table 3-17)。

#### 【患者要因】

性別, 年齢, VEGF 阻害薬治療歴, VEGF 阻害薬治療歴: ルセンティス/ラニビズマブ, VEGF 阻害薬治療歴: アイリーア/アフリベルセプト, 光線力学的療法 (PDT) 歴, 既往歴: 脂質異常症 (高脂血症等), 既往歴: 糖尿病, 既往歴: 自己免疫疾患, 既往歴: 心血管疾患, 合併症: 脂質異常症 (高脂血症等), 合併症: 糖尿病, 合併症: 自己免疫疾患, 合併症: 心血管疾患, 喫煙歴, 緑内障 (POAG) の合併, 緑内障 (NTG) の合併, 高眼圧症の合併, 眼内炎の既往, 眼内炎症の既往, BMI

患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現状況を検討した結果、VEGF 阻害薬治療歴の有無別及び合併症：脂質異常症（高脂血症等）の有無別でそれぞれオッズ比（95%CI）は、2.45（1.10 - 5.45），2.92（1.37 - 6.21）であり、オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。

また、要因項目間の影響を排除し副作用発現要因を探索するため、VEGF 阻害薬治療歴及び合併症：脂質異常症（高脂血症等）を共変量とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いて第 1 投与眼の副作用発現状況を検討した（Table 3-18）。

この結果でも、VEGF 阻害薬治療歴の有無別及び合併症：脂質異常症（高脂血症等）の有無別でそれぞれオッズ比（95% CI）は、2.55（1.07 - 6.08），2.98（1.38 - 6.42）であり、いずれもオッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。

**Table 3-17 患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現症例数、発現割合及びカテゴリ内オッズ比（安全性解析対象症例）**

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例	328	47 (14.33)	--
性別			
男性	238	32 (13.45)	REF
女性	90	15 (16.67)	1.29 (0.66, 2.51)
年齢カテゴリー			
65 歳未満	29	6 (20.69)	REF
65 歳以上 75 歳未満	103	20 (19.42)	0.92 (0.33, 2.57)
75 歳以上 85 歳未満	151	16 (10.60)	0.45 (0.16, 1.28)
85 歳以上	45	5 (11.11)	0.48 (0.13, 1.75)
VEGF 阻害薬治療歴*			
なし	102	8 (7.84)	REF
あり	226	39 (17.26)	2.45 (1.10, 5.45)
VEGF 阻害薬治療歴*：ルセンティス／ラニビズマブ			
なし	311	44 (14.15)	REF
あり	17	3 (17.65)	1.30 (0.36, 4.71)
VEGF 阻害薬治療歴*：アイリーア／アフリベルセプト			
なし	119	11 (9.24)	REF
あり	209	36 (17.22)	2.04 (1.00, 4.18)
光線力学的療法（PDT）歴*			
なし	321	47 (14.64)	REF
あり	7	0	- (NE, NE)
既往歴：脂質異常症（高脂血症等）			
なし	270	40 (14.81)	REF
あり	4	1 (25.00)	1.92 (0.19, 18.89)
不明・未記載	54	6 (11.11)	--
既往歴：糖尿病			

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
なし	294	43 (14.63)	REF
あり	2	0	- (NE, NE)
不明・未記載	32	4 (12.50)	--
既往歴：自己免疫疾患			
なし	282	40 (14.18)	REF
あり	1	0	- (NE, NE)
不明・未記載	45	7 (15.56)	--
既往歴：心血管疾患			
なし	279	40 (14.34)	REF
あり	13	2 (15.38)	1.09 (0.23, 5.08)
不明・未記載	36	5 (13.89)	--
合併症：脂質異常症（高脂血症等）			
なし	229	28 (12.23)	REF
あり	45	13 (28.89)	2.92 (1.37, 6.21)
不明・未記載	54	6 (11.11)	--
合併症：糖尿病			
なし	265	39 (14.72)	REF
あり	31	4 (12.90)	0.86 (0.28, 2.59)
不明・未記載	32	4 (12.50)	--
合併症：自己免疫疾患			
なし	278	39 (14.03)	REF
あり	5	1 (20.00)	1.53 (0.17, 14.07)
不明・未記載	45	7 (15.56)	--
合併症：心血管疾患			
なし	264	39 (14.77)	REF
あり	28	3 (10.71)	0.69 (0.20, 2.40)
不明・未記載	36	5 (13.89)	--
喫煙歴			
吸わない	103	17 (16.50)	REF
過去に吸っていた	84	18 (21.43)	1.38 (0.66, 2.88)
現在吸っている	22	2 (9.09)	0.51 (0.11, 2.37)
不明・未記載	119	10 (8.40)	--
緑内障（POAG）の合併			
なし	320	47 (14.69)	REF
あり	8	0	- (NE, NE)
緑内障（NTG）の合併			
なし	318	47 (14.78)	REF
あり	10	0	- (NE, NE)
高眼圧症の合併			
なし	321	47 (14.64)	REF
あり	7	0	- (NE, NE)

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
眼内炎の既往			
なし	327	46 (14.07)	REF
あり	1	1 (100)	- (NE, NE)
眼内炎症の既往			
なし	326	46 (14.11)	REF
あり	2	1 (50.00)	6.09 (0.37, 99.03)
BMI カテゴリー			
25 kg/m <sup>2</sup> 未満	94	17 (18.09)	REF
25 kg/m <sup>2</sup> 以上	35	5 (14.29)	0.75 (0.26, 2.23)
不明・未記載	199	25 (12.56)	--

Source : SubGroup\_T001

\* 前治療は第 1 投与眼投与開始前 6 ヶ月以内の使用に限った。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

m : 該当カテゴリーの症例数

n : 副作用発現症例数

REF : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

NE : not estimable

**Table 3-18 患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現症例数, 発現症例割合, カテゴリー内オッズ比 (多変量ロジスティック回帰) (安全性解析対象症例)**

背景要因	m	n (%)	粗オッズ比 (95% CI)	調整後オッズ比 (95% CI)
対象症例*	274	41 (14.96)	--	--
VEGF 阻害薬治療歴**				
なし	86	7 (8.14)	REF	REF
あり	188	34 (18.09)	2.49 (1.06, 5.87)	2.55 (1.07, 6.08)
合併症: 脂質異常症 (高脂血症等)				
なし	229	28 (12.23)	REF	REF
あり	45	13 (28.89)	2.92 (1.37, 6.21)	2.98 (1.38, 6.42)

Source : Logistic\_T001

\* 安全性解析対象症例のうち, 多変量ロジスティック回帰モデルに用いた症例

\*\*前治療は第 1 投与眼投与開始前 6 ヶ月以内の使用に限った。

m : 該当カテゴリーの症例数

n : 副作用発現症例数

REF : オッズ比の基準 (Reference)

-- : 算出対象外

### 3.5.8.1 VEGF 阻害薬治療歴の有無

安全性解析対象症例 328 例のうち, 第 1 投与眼投与開始前 6 ヶ月以内の VEGF 阻害薬治療歴を有さない患者は 102 例 (31.10%), 同治療歴を有する患者は 226 例 (68.90%) であった。

第1投与眼の副作用発現割合は VEGF 阻害薬治療歴を有さない患者で 7.84% (8/102 例) , 同治療歴を有する患者で 17.26% (39/226 例) であった (オッズ比 : 2.45, 95% CI : 1.10 - 5.45) (Table 3-17) 。また, VEGF 阻害薬治療歴及び合併症 : 脂質異常症 (高脂血症等) を共変量とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いた検討においても同様の結果であった (調整後オッズ比 : 2.55, 95% CI : 1.07 - 6.08) (Table 3-18) 。

VEGF 阻害薬治療歴を有する患者で複数例に発現した治療眼の副作用のうち, 眼の炎症 (4.87%) 及び網膜血管炎 (3.10%) の発現割合は VEGF 阻害薬治療歴を有さない患者の 2 倍以上であり, 虹彩炎 (4.42%) , 硝子体浮遊物, 硝子体炎, 角膜後面沈着物 (各 1.33%) , 網膜出血, 前房の炎症及び閉塞性網膜血管炎 (各 0.88%) は VEGF 阻害薬治療歴を有する患者のみで発現した。網膜血管炎 2 例, 網膜血管閉塞, 眼の炎症及び虹彩炎の各 1 例を除いて非重篤の事象であり, 網膜血管炎の 2 例を除いていずれも回復又は軽快した (Table 3-19) 。

副作用の種類, 重篤度, 及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。

**Table 3-19 VEGF 阻害薬治療歴有無別の治療眼の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)**

VEGF 阻害薬治療歴 : なし

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=102 n (%)	m=4 n (%)
合計	8 (7.84)	0
眼障害	8 (7.84)	0
ぶどう膜炎	3 (2.94)	0
眼の炎症	2 (1.96)	0
硝子体混濁	2 (1.96)	0
網膜血管閉塞	1 (0.98)	0
網膜血管炎	1 (0.98)	0
非感染性眼内炎	1 (0.98)	0
網膜血管周囲鞘形成	1 (0.98)	0

VEGF 阻害薬治療歴 : あり

SOC PT	安全性解析対象症例 N=226	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=226 n (%)	m=8 n (%)
合計	39 (17.26)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.44)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=226	
	第1投与眼 m=226 n (%)	第2投与眼 m=8 n (%)
	脈絡網膜炎	1 (0.44)
眼障害	38 (16.81)	0
眼の炎症	11 (4.87)	0
虹彩炎	10 (4.42)	0
網膜血管炎	7 (3.10)	0
硝子体混濁	6 (2.65)	0
硝子体浮遊物	3 (1.33)	0
硝子体炎	3 (1.33)	0
角膜後面沈着物	3 (1.33)	0
網膜出血	2 (0.88)	0
ぶどう膜炎	2 (0.88)	0
前房の炎症	2 (0.88)	0
閉塞性網膜血管炎	2 (0.88)	0
眼精疲労	1 (0.44)	0
網膜血管閉塞	1 (0.44)	0
霧視	1 (0.44)	0
視力低下	1 (0.44)	0
加齢黄斑変性	1 (0.44)	0
硝子体細胞	1 (0.44)	0
網膜血管周囲鞘形成	1 (0.44)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.44)	0
治療効果減弱	1 (0.44)	0
臨床検査	1 (0.44)	0
眼圧上昇	1 (0.44)	0

Source : AE\_T003-3

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順、第 2 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

### 3.5.8.2 合併症：脂質異常症（高脂血症等）の有無

安全性解析対象症例 328 例のうち、合併症：脂質異常症（高脂血症等）を有さない患者は 229 例（69.82%）、同合併症を有する患者は 45 例（13.72%）であった。

第 1 投与眼の副作用発現割合は合併症：脂質異常症（高脂血症等）を有さない患者で 12.23%（28/229 例）、同合併症を有する患者で 28.89%（13/45 例）であった（オッズ比：2.92、

95% CI : 1.37 - 6.21) (Table 3-17)。また、VEGF 阻害薬治療歴及び合併症：脂質異常症（高脂血症等）を共変量とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いた検討においても同様の結果であった（調整後オッズ比：2.98, 95% CI : 1.38 - 6.42) (Table 3-18)。

合併症：脂質異常症（高脂血症等）を有する患者で複数例に発現した治療眼の副作用のうち、虹彩炎（11.11%）及び網膜血管炎（8.89%）の発現割合は合併症：脂質異常症（高脂血症等）を有さない患者の2倍以上であったが、網膜血管炎の1例を除いて非重篤の事象であった。また、網膜血管炎の1例を除いていずれも回復又は軽快した (Table 3-20)。

副作用の種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。

**Table 3-20 合併症：脂質異常症（高脂血症等）有無別の治療眼の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

合併症：脂質異常症（高脂血症等）：なし

SOC PT	安全性解析対象症例	
	N=229	
	第1投与眼 m=229 n (%)	第2投与眼 m=7 n (%)
合計	28 (12.23)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.44)	0
脈絡網膜炎	1 (0.44)	0
眼障害	27 (11.79)	0
眼の炎症	7 (3.06)	0
硝子体混濁	6 (2.62)	0
虹彩炎	4 (1.75)	0
ぶどう膜炎	4 (1.75)	0
網膜血管炎	3 (1.31)	0
網膜出血	2 (0.87)	0
硝子体炎	2 (0.87)	0
角膜後面沈着物	2 (0.87)	0
網膜血管閉塞	1 (0.44)	0
視力低下	1 (0.44)	0
前房の炎症	1 (0.44)	0
加齢黄斑変性	1 (0.44)	0
非感染性眼内炎	1 (0.44)	0
網膜血管周囲鞘形成	1 (0.44)	0
閉塞性網膜血管炎	1 (0.44)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.44)	0
治療効果減弱	1 (0.44)	0
臨床検査	1 (0.44)	0
眼圧上昇	1 (0.44)	0

合併症：脂質異常症（高脂血症等）：あり

SOC PT	安全性解析対象症例 N=45	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=45 n (%)	m=1 n (%)
合計	13 (28.89)	0
眼障害	13 (28.89)	0
虹彩炎	5 (11.11)	0
網膜血管炎	4 (8.89)	0
眼の炎症	1 (2.22)	0
網膜血管閉塞	1 (2.22)	0
ぶどう膜炎	1 (2.22)	0
硝子体浮遊物	1 (2.22)	0
硝子体混濁	1 (2.22)	0
硝子体炎	1 (2.22)	0
角膜後面沈着物	1 (2.22)	0
前房の炎症	1 (2.22)	0
網膜血管周囲鞘形成	1 (2.22)	0
閉塞性網膜血管炎	1 (2.22)	0

Source : AE\_T003-4

SOC：同一投与眼に同一SOCの中で複数のPTが発現した場合、1例として集計した。

PT：同一投与眼に同一PTが複数回発現した場合、1例として集計した。

SOCは国際合意順、PTは第1投与眼の発現割合の降順->PTコード順、第2投与眼の発現割合の降順->PTコード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数（m）とした。

MedDRA / J version 25.1

### 3.5.9 特別な背景を有する患者

#### 3.5.9.1 小児（15歳未満）

小児（15歳未満）への使用例は報告されなかった。

#### 3.5.9.2 高齢者

安全性解析対象症例 328 例のうち、65 歳以上（高齢者）が 91.16%（299/328 例）、75 歳以上（後期高齢者）が 59.76%（196/328 例）であった（Table 3-2）。

第1投与眼の副作用発現割合は、75歳以上で10.71%（21/196例）、75歳未満で19.70%（26/132例）であった。主に報告された事象は、いずれのカテゴリでも概ね眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞に関連する事象であった。第2投与眼での副作用は認められなかった（Table 3-21）。

なお、安全性解析対象症例を年齢ごとに4つのカテゴリ（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上85歳未満、85歳以上）に分類した副作用発現症例数、発現割合及びカテゴリ内オッズ比は、Table 3-17のとおりであり、各カテゴリでの副作用発現割合に大きな差はみられなかった。

**Table 3-21 年齢（後期高齢者）別の治療眼の副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）**

75歳以上

SOC PT	安全性解析対象症例 N=196	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=196 n (%)	m=9 n (%)
合計	21 (10.71)	0
眼障害	20 (10.20)	0
網膜血管炎	7 (3.57)	0
虹彩炎	5 (2.55)	0
眼の炎症	4 (2.04)	0
網膜出血	2 (1.02)	0
ぶどう膜炎	2 (1.02)	0
前房の炎症	2 (1.02)	0
閉塞性網膜血管炎	2 (1.02)	0
網膜血管閉塞	1 (0.51)	0
視力低下	1 (0.51)	0
硝子体浮遊物	1 (0.51)	0
角膜後面沈着物	1 (0.51)	0
加齢黄斑変性	1 (0.51)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.51)	0
治療効果減弱	1 (0.51)	0

75歳未満

SOC PT	安全性解析対象症例 N=132	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=132 n (%)	m=3 n (%)
合計	26 (19.70)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.76)	0
脈絡網膜炎	1 (0.76)	0
眼障害	26 (19.70)	0
眼の炎症	9 (6.82)	0
硝子体混濁	8 (6.06)	0

SOC PT	安全性解析対象症例 N=132	
	第1投与眼	第2投与眼
	m=132 n (%)	m=3 n (%)
虹彩炎	5 (3.79)	0
ぶどう膜炎	3 (2.27)	0
硝子体炎	3 (2.27)	0
硝子体浮遊物	2 (1.52)	0
角膜後面沈着物	2 (1.52)	0
網膜血管周囲鞘形成	2 (1.52)	0
眼精疲労	1 (0.76)	0
網膜血管閉塞	1 (0.76)	0
網膜血管炎	1 (0.76)	0
霧視	1 (0.76)	0
硝子体細胞	1 (0.76)	0
非感染性眼内炎	1 (0.76)	0
臨床検査	1 (0.76)	0
眼圧上昇	1 (0.76)	0

Source : AE\_T003-2

SOC : 同一投与眼に同一 SOC の中で複数の PT が発現した場合、1 例として集計した。

PT : 同一投与眼に同一 PT が複数回発現した場合、1 例として集計した。

SOC は国際合意順、PT は第 1 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順、第 2 投与眼の発現割合の降順 -> PT コード順に表示

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

MedDRA / J version 25.1

### 3.5.9.3 妊婦

妊婦への使用例は報告されなかった。

### 3.5.9.4 腎機能障害を有する患者

本調査では腎機能障害の合併の有無による、副作用発現割合等の比較を行っていない。

### 3.5.9.5 肝機能障害を有する患者

本調査では肝機能障害の合併の有無による、副作用発現割合等の比較を行っていない。

### 3.5.9.6 維持期に 56 日未満の投与間隔があった患者

安全性解析対象症例のうち、第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持期投与を受けた 236 例における維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の有害事象発現割合は、維持期の投与間隔が 56 日未満ありの患者で 15.91% (7/44 例)、56 日未満なしの患者で 8.33% (16/192 例) であった (オッズ比 : 2.08, 95% CI : 0.80 - 5.42)。また、第 1 投与眼の副作用発現割合は 56 日未満ありの患者で 9.09%

(4/44 例) , 56 日未満なしの患者で 5.21% (10/192 例) であった (オッズ比 : 1.82, 95% CI : 0.54 - 6.10) (Table 3-22)。

56 日未満ありの患者で有害事象及び副作用の全体の発現割合が高くなる傾向がみられたが, 56 日未満ありの患者で複数例でみられた有害事象は網膜出血のみであり, 加齢黄斑変性に関連する事象であった。網膜出血の有害事象発現割合は, 56 日未満ありの患者で 4.55% (2/44 例) , 56 日未満なしの患者で 2.08% (4/192 例) であった。56 日未満ありの患者で網膜出血は重篤及び非重篤各 1 例であったが, いずれも軽快した。56 日未満ありの患者での有害事象で重篤度, 及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった (Table 3-23)。

また, 56 日未満ありの患者で複数例に発現した副作用はなく, 副作用の種類, 重篤度, 及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった (Table 3-24)。

**Table 3-22 維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の有害事象, 副作用発現状況 (安全性解析対象症例のうち第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持期投与を受けた症例)**

	維持期の投与間隔		オッズ比 (95% CI)
	56 日未満あり N=44 n (%)	56 日未満なし N=192 n (%)	
有害事象	7 (15.91)	16 (8.33)	2.08 (0.80, 5.42)
副作用	4 (9.09)	10 (5.21)	1.82 (0.54, 6.10)

Source : SubGroup\_T004

オッズ比は「56 日未満なし」を基準として算出した。

割合の分母は各カテゴリーの症例数 (N) とした。

**Table 3-23 維持期の投与間隔別の第 1 投与眼の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例のうち第 1 投与眼に少なくとも 1 回以上の維持期投与を受けた症例)**

維持期の投与間隔 : 56 日未満あり

	安全性解析対象症例 N=44 n (%)
SOC	
PT	
合計	7 (15.91)
眼障害	6 (13.64)
網膜出血	2 (4.55)
白内障	1 (2.27)
視力低下	1 (2.27)
硝子体混濁	1 (2.27)
硝子体炎	1 (2.27)
加齢黄斑変性	1 (2.27)
網膜血管周囲鞘形成	1 (2.27)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.27)

		安全性解析対象症例
SOC		N=44
PT		n (%)
治療効果減弱		1 (2.27)

維持期の投与間隔：56日未満なし

		安全性解析対象症例
SOC		N=192
PT		n (%)
合計		16 (8.33)
眼障害		16 (8.33)
白内障		4 (2.08)
網膜出血		4 (2.08)
眼の炎症		3 (1.56)
虹彩炎		3 (1.56)
網膜血管炎		1 (0.52)
前房の炎症		1 (0.52)
加齢黄斑変性		1 (0.52)
閉塞性網膜血管炎		1 (0.52)

Source：AE\_T009-1

SOC：同一投与眼に同一SOCの中で複数のPTが発現した場合、1例として集計した。

PT：同一投与眼に同一PTが複数回発現した場合、1例として集計した。

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 25.1

**Table 3-24** 維持期の投与間隔別の第1投与眼の副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例のうち第1投与眼に少なくとも1回以上の維持期投与を受けた症例）

維持期の投与間隔：56日未満あり

		安全性解析対象症例
SOC		N=44
PT		n (%)
合計		4 (9.09)
眼障害		3 (6.82)
視力低下		1 (2.27)
硝子体混濁		1 (2.27)
硝子体炎		1 (2.27)
加齢黄斑変性		1 (2.27)
網膜血管周囲鞏形成		1 (2.27)
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (2.27)
治療効果減弱		1 (2.27)

維持期の投与間隔：56日未満なし

		安全性解析対象症例
SOC		N=192
PT		n (%)
合計		10 (5.21)
眼障害		10 (5.21)
眼の炎症		3 (1.56)
虹彩炎		3 (1.56)
網膜出血		2 (1.04)
網膜血管炎		1 (0.52)
前房の炎症		1 (0.52)
閉塞性網膜血管炎		1 (0.52)

Source : AE\_T009-2

SOC：同一投与眼に同一SOCの中で複数のPTが発現した場合、1例として集計した。

PT：同一投与眼に同一PTが複数回発現した場合、1例として集計した。

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 25.1

### 3.5.9.7 解析から除外した有害事象

安全性解析対象除外及び安全性解析期間外の有害事象の一覧を [Table 3-25](#) に示す。

いずれの有害事象も本剤による治療をしていない眼に発現した有害事象であった。

Table 3-25 安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）

患者 番号	年齢/ 性別	投 与 眼	事象名		発現日/ 発現までの日数 (日)	転帰日/ 持続期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	重症度	本剤の 処置	本剤との 因果関係	手技との 因果関係	本剤及び 手技以外 に疑われ る要因の 有無	眼の有害 事象に対 する治療	集計対象 期間外
			医師記載/ LLT/ PT/ SOC	発現 部位												
001	77/男	右眼	結膜炎/ 結膜炎/ 結膜炎/ 感染症および寄生虫症		2021-12-20/ -	2022-05-20/ 152	軽快	非重篤	-	軽度	6	0	0	有	2, 6	-
002	76/男	左眼	白内障/ 白内障/ 白内障/ 眼障害		2021-07-06/ -	2021-07-29/ 24	回復	非重篤	-	軽度	6	0	0	有	11	-

Source : AE\_L003

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日+1（本剤投与開始日前の発現の場合，発現日 - 本剤投与開始日），眼事象の本剤投与開始日は各投与眼の初回投与日，全身事象の本剤投与開始日は第1投与眼の初回投与日とした。

持続期間：回復／軽快／死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

重篤度詳細：1=死亡，2=生命を脅かす，3=治療のための入院若しくは入院期間の延長，4=永続的若しくは重大な障害・機能不全，5=先天性異常，6=医学的に重要

処置：1=変更なし，2=投与間隔の変更，3=休薬，4=中止，5=該当せず（本剤中止後の有害事象），6=該当せず（未投与眼の有害事象）

本剤との因果関係：0=関係なし，1=関係あり，手技との因果関係：0=関係なし，1=関係あり

眼の有害事象に対する治療：0=なし，1=抗菌薬・抗ウイルス薬（全身投与：経口，静注等），2=抗菌薬・抗ウイルス薬（点眼剤），3=抗菌薬・抗ウイルス薬（硝子体内注射），4=NSAIDs，5=ステロイド薬（全身投与：経口，静注等），6=ステロイド薬（点眼剤），7=ステロイド薬（硝子体内注射），8=本剤，9=本剤以外の VEGF 阻害薬，10=硝子体手術，11=その他

集計対象期間外：安全性集計対象期間以外で発現した事象

-：非該当

MedDRA / J version 25.1

### 3.6 有効性

該当なし。

### 3.7 その他の解析

#### 3.7.1 視力の悪化

安全性解析対象症例 328 例のうち、ベースライン及び観察期間中に 1 度でも小数視力の記録がある症例を対象として視力の悪化を検討した結果、第 1 投与眼において観察期間中に 50%以上の減少が認められた患者の割合は 14.79% (46/311 例)、75%以上の減少が認められた患者の割合は 3.22% (10/311 例)であった。また、最終評価時点で 50%以上の減少が認められた患者の割合は 8.36% (26/311 例)、75%以上の減少が認められた患者の割合は 1.61% (5/311 例)であった (Table 3-26)

**Table 3-26 視力の悪化 (安全性解析対象症例)**

対象症例*	第 1 投与眼		第 2 投与眼	
	m=311		m=9	
N=311	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
観察期間中				
50%以上の減少**	46 (14.79)	(11.04, 19.23)	0	-
75%以上の減少**	10 (3.22)	(1.55, 5.83)	0	-
最終評価時点				
50%以上の減少	26 (8.36)	(5.53, 12.01)	0	-
75%以上の減少	5 (1.61)	(0.52, 3.71)	0	-

Source : VA\_T001

\*対象症例：安全性解析対象症例のうち、ベースライン及び観察期間中に 1 度でも小数視力の記録がある症例を対象とした。

\*\*観察期間中に視力の減少が一度でも認められた場合にカウント

95% CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。

割合の分母は解析対象眼を有する症例数 (m) とした。

## 4 考察

### 4.1 調査結果の概要

調査開始時 (2020 年 8 月 31 日) から調査終了日 (2023 年 3 月 10 日) までの登録確定症例 329 例全例の調査票を固定した。そのうち、安全性解析対象除外症例 1 例 (本剤未投与) を除いた 328 例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例 328 例のうち、男性が 72.56% (238 例)、女性が 27.44% (90 例)であった。年齢の中央値 (最小値 - 最大値) は 77.0 (51 - 99) 歳であった。

第1投与眼に本剤を投与した患者は328例、第2投与眼にも本剤を投与した患者は12例であった。第1投与眼の本剤の投与期間が12ヵ月以上の患者は73.17% (240/328例) であった。

#### 4.1.1 安全性

第1投与眼の有害事象発現割合は17.07% (56/328例) であり、重篤な有害事象発現割合は2.74% (9/328例) であった。第2投与眼の有害事象発現割合は8.33% (1/12例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。全身(眼以外)の有害事象発現割合は0.61% (2/328例) であり、いずれも重篤な有害事象(脳梗塞及び死亡)であった。

第1投与眼の副作用発現割合は14.33% (47/328例) であり、重篤な副作用発現割合は1.52% (5/328例) であった。第2投与眼で副作用は認められなかった。全身(眼以外)の副作用発現割合は0.30% (1/328例) で、重篤な副作用(脳梗塞)であった。

本剤の投与中止に至った第1投与眼の有害事象発現割合は11.59% (38/328例) であり、本剤の投与中止に至った第2投与眼の有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った全身(眼以外)の有害事象発現割合は0.61% (2/328例) であった。

本調査で認められた有害事象、重篤な有害事象、副作用及び重篤な副作用は、概ね既知の事象であり、各事象の発現割合、重篤度、転帰で新たな安全対策が必要となる結果はみられなかった。

本調査の安全性検討事項(眼内炎症、眼内炎、眼圧上昇、網膜色素上皮裂孔、網膜剥離及び網膜裂孔、網膜動脈塞栓事象、眼以外の動脈血栓塞栓事象、網膜血管炎及び網膜血管閉塞)に該当する有害事象の第1投与眼における発現割合は、眼内炎症11.89% (39/328例)、網膜血管炎及び網膜血管閉塞3.35% (11/328例)、眼内炎及び眼圧上昇が各0.30% (1/328例) であった。いずれも本剤又は投与手技との因果関係は否定されなかった。第2投与眼における安全性検討事項に該当する有害事象は認められなかった。全身(眼以外)における安全性検討事項に該当する有害事象の発現割合は0.30% (1/328例) であり、脳梗塞であった。本事象は本剤との因果関係が否定されなかった。

安全性検討事項に該当する重篤な副作用の第1投与眼における発現割合は、眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞が各1.22% (4/328例) であった。全身(眼以外)における安全性検討事項に該当する重篤な副作用の発現割合は0.30% (1/328例) であり、脳梗塞であった。

本調査の安全性検討事項に該当する有害事象が報告された症例は、眼内炎症、網膜血管炎及び網膜血管閉塞を除いて、0例若しくは1例であった。

眼内炎症は、承認までの臨床試験である観察期間2年の国際共同第III相試験(C001試験)で、日本人集団での有害事象の発現割合が11.7% (7/60例) であり、またすべての眼内炎症は本剤投与後52週以内に発現していた。本調査で認められた眼内炎症の有害事象の発現割合は11.89% (39/328例) であり、C001試験と同程度であった。また、本調査で眼内炎症が報告された39例は、概ね本剤を中止しており、39例中37例で観察期間中に事象が回復又は軽快した。

網膜血管炎及び網膜血管閉塞は、製造販売後の症例報告の集積から重要な特定されたリスクと設定した事象であり、添付文書の 8.重要な基本的注意及び 11.1 重大な副作用の項で発現の可能性について注意喚起をしている。また、本調査で網膜血管炎及び網膜血管閉塞が報告された 11 例は、いずれも本剤を休薬又は中止しており、11 例中 8 例で観察期間中に事象が回復又は軽快した。

患者要因別の第 1 投与眼の副作用発現状況を検討した結果、VEGF 阻害薬治療歴の有無別、合併症：脂質異常症（高脂血症等）の有無別でそれぞれオッズ比（95% CI）は 2.45（1.10, 5.45）、2.92（1.37, 6.21）であり、オッズ比の 95% CI の下限値が 1 を上回っていた。また、VEGF 阻害薬治療歴及び合併症：脂質異常症（高脂血症等）を共変量とした多変量ロジスティック回帰モデルを用いた検討においても同様の結果であった。

VEGF 阻害薬治療歴を有さない患者と比較して、有する患者で発現割合が高かった複数例に発現した治療眼の副作用は、眼の炎症、虹彩炎、網膜血管炎、硝子体混濁、硝子体浮遊物、硝子体炎、角膜後面沈着物、網膜出血、前房の炎症及び閉塞性網膜血管炎であり、概ね既知の事象で、眼内炎症に関連する事象が大半であった。これらの事象のうち、網膜血管炎 2 例、網膜血管閉塞、眼の炎症及び虹彩炎の各 1 例を除いて非重篤の事象であり、網膜血管炎の 2 例を除いていずれも回復又は軽快しており、副作用の種類、重篤度及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。

合併症：脂質異常症（高脂血症等）を有さない患者と比較して、有する患者で発現割合が高かった複数例に発現した治療眼の副作用は、虹彩炎及び網膜血管炎であり、いずれも既知の事象で、眼内炎症に関連する事象であった。網膜血管炎の 1 例を除いて非重篤の事象であり、網膜血管炎の 1 例を除いていずれも回復又は軽快しており、重篤度及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。

本剤の用法及び用量で、維持期は 8 週以上の投与間隔を設定しているが、本調査で維持期に 8 週（56 日）未満の投与間隔が 1 回以上あった患者は 18.64%（44/236 例）であった。第 1 投与眼の有害事象発現割合は、維持期の投与間隔が 56 日未満ありの患者で 15.91%（7/44 例）、56 日未満なしの患者で 8.33%（16/192 例）であり、第 1 投与眼の副作用発現割合は 56 日未満ありの患者で 9.09%（4/44 例）、56 日未満なしの患者で 5.21%（10/192 例）であった。56 日未満ありの患者で有害事象及び副作用の全体の発現割合が高くなる傾向がみられたが、56 日未満ありの患者で複数例でみられた有害事象は網膜出血のみであり、加齢黄斑変性に関連する事象であった。また、56 日未満ありの患者での有害事象で重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認めなかった。

以上の結果から、本剤の使用実態下における有害事象及び副作用の発現状況に関して新たな安全対策が必要となる情報は認められなかった。

#### 4.1.2 有効性

該当なし。

## 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って、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しなかった。そのため、本剤への曝露と得られた結果の因果を推論する上で限界がある。

## 4.3 結果の解釈

本調査では、「4.2 調査方法等の限界」に記載したような調査方法等の限界が確認されたものの、使用実態下での本剤の安全性を確認できたと考える。

## 4.4 一般化可能性

本調査の結果と比較できるような疫学調査がないため、当該調査結果の一般化可能性を厳密に評価することはできない。しかし、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、安全性について 328 例を評価した結果は、本剤の使用実態下における長期安全性を評価する上で意義のあるものと考えられる。

## 5 結論

本調査の結果から、報告された有害事象及び副作用は概ね既知の事象であり、その種類、重篤度、転帰について特記すべき傾向はみられず、新たな安全性対策が必要となる情報は認められなかった。

## 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リ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
眼内炎症	PT：脈絡網膜炎、脈絡膜炎、毛様体炎、眼の炎症、前房蓄膿、虹彩毛様体炎、虹彩炎、視神経炎、乳頭炎、網膜炎、ぶどう膜炎、硝子体炎、前房のフレア、角膜後面沈着物、前房内細胞、前房の炎症、視神経障害、壊死性網膜炎、中毒性前眼部症候群、眼血管炎、ぶどう膜炎－緑内障－前房出血症候群、非感染性脈絡網膜炎、非感染性網膜炎、硝子体ヘイズ、角膜ぶどう膜炎、網膜血管炎、閉塞性網膜血管炎
眼内炎	PT：眼内炎、全眼球炎、カンジダ性眼内炎、真菌性眼内炎、偽眼内炎、非感染性眼内炎
眼圧上昇	PT：眼圧上昇、眼圧検査異常、眼圧変動
網膜色素上皮裂孔	PT：網膜色素上皮裂孔
網膜剥離及び網膜裂孔	PT：網膜剥離、網膜裂孔、漿液性網膜剥離、裂孔原性網膜剥離、強膜内陥術、網膜復位、黄斑剥離、牽引性網膜剥離
網膜動脈塞栓事象	PT：網膜動脈塞栓症、網膜動脈閉塞、網膜動脈血栓症

安全性検討事項	定義
網膜血管炎及び網膜血管閉塞	PT：網膜血管炎，閉塞性網膜血管炎，網膜動脈塞栓症，網膜動脈閉塞，網膜動脈狭窄，網膜動脈血栓症，網膜虚血，網膜血管閉塞，網膜静脈閉塞，網膜静脈血栓症，網膜梗塞，脈絡膜梗塞，網膜血管血栓症，黄斑虚血，眼虚血症候群，眼動脈梗塞，眼血管血栓症
眼以外の動脈血栓塞栓事象	SMQ：動脈の塞栓および血栓，静脈の塞栓および血栓，血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 SMQ（狭義）：高血圧
	PT：活性化部分トロンボプラスチン時間異常，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，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，出血時間延長，出血性静脈瘤，血性水疱，血中フィブリノゲン異常，血中フィブリノゲン減少，血中トロンビン異常，血中トロンビン減少，血中トロンボプラスチン異常，血中トロンボプラスチン減少，尿中血，脳幹出血，乳房出血，子宮広間膜血腫，毛細血管脆弱性異常，毛細血管脆弱性試験値増加，毛細血管透過性増加，頭血腫，小脳出血，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，血餅退縮異常，血餅退縮時間延長，新生児凝固障害，凝固因子減少，凝固第 IX 因子量減少，凝固第 V 因子量減少，凝固第 VII 因子量減少，凝固第 VIII 因子量減少，凝固第 X 因子量減少，凝固第 XI 因子量減少，凝固第 XII 因子量減少，凝固第 XIII 因子量減少，凝固時間異常，凝固時間延長，凝血異常，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，フィブリン異常，フィブリン D ダイマー減少，フィブリン D ダイマー増加，フィブリン減少，フィブリン分解産物，フィブリン分解産物増加，線維素溶解異常，線維素溶解亢進，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，ヘマトクリット減少，血腫，血精液症，血尿，尿中血陽性，外傷性血尿，ヘモグロビン異常，ヘモグロビン減少，腹膜腔出血，咯血，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，凝固低下状態，低プロトロンビン血症，内出血発生の増加傾向，注射部位内出血，注射部位血腫，注射部位出血，月経中間期出血，国際標準比異常，国際標準比増加，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，脾臓出血，出血性脾炎，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，プラスミン・インヒビター増加，プラスミノゲン減少，プラスミノゲン増加，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，プロトロンビン量異常，プロトロンビン量減少，プロトロンビン時間異常，プロトロンビン時間延長，プロトロンビン時間比増加，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，赤血球数減少，腎血腫，腎出血，気道出血，新生児気道出血，網状赤血球数増加，後腹膜出血，破裂性脳動脈瘤，陰囊血腫，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，陰血腫，陰出血，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，抗第 VIII 因子抗体陽性，ヘマトクリット異常，出血時間異常，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，凝固因子異常，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，適用部位紫斑，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，

## 安全性検討事項

## 定義

穿刺部位出血, アンチトロンビン III 増加, 後天性異常フィブリノゲン血症, 低フィブリノゲン血症, 耳下腺出血, 軟部組織出血, トロンビン時間異常, 頸動脈瘤破裂, 創傷出血, トロンビン時間延長, 血腫感染, プロテイン S 増加, プロテイン S 異常, 精巣出血, 骨出血, 脳挫傷, 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, 循環抗凝血素, 血管破裂, 後天性血友病, 胃十二指腸出血, 脳血腫, 血管偽動脈瘤破裂, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体増加, トロンビン・アンチトロンビン III 複合体異常, 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, 動静脈瘤部位出血, 動静脈グラフト部位出血, 動静脈瘤部位血腫, 動静脈グラフト部位血腫, フォンウィルブランド因子多量体異常, 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, 筋肉内血腫, 縦隔出血, 吻合部出血, 下垂体卒中, 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, 低トロンビン血症, 低トロンボプラスチン血症, 抗第 V 因子抗体陽性, 抗第 VII 因子抗体陽性, 抗第 X 因子抗体陽性, 抗第 IX 因子抗体陽性, 抗第 XI 因子抗体陽性, 抗第 XII 因子抗体陽性, 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, プラスミノーゲン活性化因子インヒビター減少, プラスミノーゲン活性化因子インヒビター, プラスミン減少, ラッセルクサリヘビ毒時間異常, 血性腹水, 腎嚢胞出血, 網状赤血球百分率異常, 網状赤血球百分率増加, 血小板第 4 因子減少, プロテイン C 増加, 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, 希釈性凝固障害, 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, 陰嚢出血, 外傷性頭蓋内出血, 陰嚢血腫, 出血性小腸潰瘍, 潰瘍性出血, 凝固第 IX 因子量異常, 凝固第 V 因子量異常, 凝固第 VII 因子量異常, 凝固第 VIII 因子量異常, 凝固第 X 因子量異常, 凝固第 XI 因子量異常, 凝固第 XII 因子量異常, 凝固第 XIII 因子量異常, 便潜血陽性, プロトロンビン時間比異常, 新生児出血, 脳内血腫除去術, 気管出血, エタノールゲル化試験陽性, 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, 水疱性出血性口峽炎, 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, フォンウィルブランド因子抗体陽性, 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, 凝固因子欠乏症, 腹壁出血, 出血性肝嚢胞, 胃内容物潜血陽性, 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, 後天性フォンウィルブランド病, 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, 脳幹微小出血, 小脳微小出血, 処置による出血, 出血性血管炎, 創傷血腫, 腸間膜血腫, 外傷後点状表皮内出血, 中枢神経系出血, 髄液出血, 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, 滴下投与部位内出血, 硬膜外出血, 血友病性偽腫瘍, 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, 投与部位内出血, 投与部位血腫, 投与部位出血, 内出血, 活性化部分トロンボプラスチン時間比異常, 活性化部分トロンボプラスチン時間比変動, 活性化部分トロンボプラスチン時間比増加, 腱膜挫傷, 脳動脈瘤穿孔, グレイ・ターナー徴候, 医療機器使用部位内出血, 医療機器使用部位血腫, 医療機器使用部位出血, 急性出血性潰瘍性大腸炎,

## 安全性検討事項

## 定義

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，脊髓血腫，出血性壊死性膝炎，口腔血性水疱，胸壁血腫，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，骨膜血腫，出血性乳房嚢胞，食道壁内血腫，血管確保部位出血，血管確保部位血腫，血管確保部位破裂，關節微小出血，抗第 X 因子活性異常，抗第 X 因子活性上昇，移植血管出血，血管確保部位挫傷，滑液包血腫，腸静脈瘤出血，口腔挫傷，脳実質外出血，外傷性頭蓋内血腫，気管支静脈瘤出血，アッヘンバッハ症候群，裂肛出血，出血性副腎梗塞，末梢動脈瘤破裂，副鼻腔出血，胃腸血管奇形出血，末梢動脈血腫，フォザーギル徴候陽性，穿刺部位血腫，穿刺部位内出血，脳嚢胞出血，新生児肺出血，失血性貧血，心内膜下出血，後天性第 VIII 因子欠乏症，後天性第 XI 因子欠乏症，後天性第 IX 因子欠乏症，硬膜外血腫除去，アンチトロンビン III 異常，プロトロンビンプラグメント 1・2 増加，敗血症性凝固異常，咽頭挫傷，抗凝固薬関連腎症，膀胱血腫，肝被膜下血腫，脾被膜下血腫，腎被膜下血腫，口腔内紫斑，水疱性出血性皮膚症，膝仮性嚢胞出血，免疫性血小板減少症，血管腫破裂，血管吻合部出血，腫瘍内血腫，大網出血，頸静脈出血，重度月経出血，異常子宮出血，クロード症候群，ウェーバー症候群，ベネディクト症候群，ストレス潰瘍出血，肝動脈出血，第 VIII 因子活性上昇，第 VIII 因子活性異常，第 VIII 因子活性低下，頭皮血腫，視床卒中，凝固因子量異常