

**ルセンティスの特定使用成績調査（ETDRS 視力）
（CRFB002A1402，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変
性症）の最終集計結果（再審査終了）**

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10 mg/mL，ルセンティス硝子体内注射用キット10 mg/mLの特定使用成績調査（ETDRS視力）（CRFB002A1402，中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症）の最終集計結果（再審査終了）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>

- 2009年3月～2018年9月までに収集された情報です
- 薬機法14条の4に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 硝子体内注射液：2019年11月改訂（第11版） 抜粋
硝子体内注射用キット：2019年11月改訂（第5版） 抜粋

【効能又は効果】

1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
3. 病的近視における脈絡膜新生血管
4. 糖尿病黄斑浮腫
5. 未熟児網膜症*

【用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

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けること。

網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，病的近視における脈絡膜新生血管，糖尿病黄斑浮腫

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として1回あたり0.5mg（0.05mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1ヵ月以上あけること。

未熟児網膜症*

ラニビズマブ（遺伝子組み換え）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。

*未熟児網膜症は硝子体注射液のみの適応となります。

※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。

ノバルティスファーマ株式会社

目次

目次	2
表一覧	3
図一覧	3
1 調査の要約	4
2 略号一覧	6
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	7
3.3 患者背景	8
3.4 本剤の投与状況	11
3.4.1 中止症例	12
3.5 安全性	12
3.6 有効性	12
3.6.1 投与開始 24 ヶ月後までの ETDRS 最高矯正視力スコアの推移及び変化量	12
3.6.2 有効眼割合	13
3.6.3 患者要因別有効性解析	14
3.6.4 特別な背景を有する患者	16
4 考察	17
4.1 調査結果及び結論	17
4.1.1 安全性	17
4.1.2 有効性	17
4.2 調査方法等の限界	18
4.3 結果の解釈	18
4.4 一般化可能性	18
5 結論	18
6 参考文献	18

表一覧

Table 3-1	設立主体別医療機関数及び症例数	7
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象眼）	9
Table 3-3	投与状況及び観察状況（有効性解析対象眼）	11
Table 3-4	ETDRS 最高矯正視力スコアの平均値及び投与開始時からの変化量	13
Table 3-5	各評価時期における投与開始時からの ETDRS 変化量による有効眼数 （%）	14
Table 3-6	患者背景要因別有効性解析	14

図一覧

Figure 3-1	症例構成図	8
Figure 3-2	ETDRS 最高矯正視力スコアの推移	13

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, ルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL の特定使用成績調査 (ETDRS 視力) (中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症)
キーワード	日本, ラニビズマブ (遺伝子組換え), 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 又はルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL (以下, 本剤) の国内外で実施された臨床試験では, ETDRS 視力検査表に基づく最高矯正視力スコアが有効性主要評価項目の指標とされていたことから, 臨床試験と同様の有効性指標を用い, 製造販売後の日常診療下で得られる結果と臨床試験結果を比較することを目的とした, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の ETDRS 最高矯正視力スコアに関する特定使用成績調査 (以下, 本調査) を, 本剤の販売開始日 (2009 年 3 月 13 日) より実施した。
調査の課題及び目的	本調査は, ETDRS 視力検査表に基づく最高矯正視力スコアについて, 製造販売後の日常診療下での実態を臨床試験結果 (RFB002A1201 試験) と比較することを目的として実施した。
調査デザイン	本調査は, 対照群を設定しない多施設共同の観察研究 (特定使用成績調査) である。 中央登録方式により実施し, 各症例の観察期間は本剤投与開始から 2 年間とした。
調査の要件	臨床試験実施医療機関のような ETDRS 視力検査表での測定経験のある医療機関として, 調査施設数を 10 程度と想定した。
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者
主な調査項目	患者背景, ETDRS 最高矯正視力スコア及び測定日
結果	<p>【調査の概要】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2009 年 3 月 13 日より本調査を開始し, 登録期間終了日 (2011 年 3 月 31 日) までに 60 例の症例が登録された。 有効性解析対象眼は 54 眼であった。 有効性解析対象眼 54 眼中, 男性が 66.67% (36 眼), 女性が 33.33% (18 眼) であった。本剤投与開始時の年齢の平均値 ± 標準偏差は 74.6 ± 7.23 歳, 中央値 (範囲) は 75.5 (57~86) 歳であった。 有効性解析対象眼 54 眼の観察期間の平均値 ± 標準偏差 (中央値) は 569.7 ± 219.04 (661.0) 日, 総投与期間 (中央値) は 406.3 ± 263.14 (451.0) 日, 投与回数 (中央値) は 5.9 ± 3.36 (5.0) 回であった。 <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性解析対象眼 54 眼の, ETDRS 最高矯正視力スコアの投与開始時から投与開始 24 ヶ月後までの平均変化量は, 0.3 ± 10.54 文字の増加であった。

	<ul style="list-style-type: none">• 本剤投与開始前と評価時点（本剤投与開始 3 ヶ月後, 12 ヶ月後, 及び 24 ヶ月後）の ETDRS 最高矯正視カスコアの変化量が 15 文字以上の場合を「改善」, 15 文字未満の増加及び 15 文字未満の減少の場合を「維持」, 15 文字以上の減少の場合を「悪化」とし, 「改善」及び「維持」の合計を「有効」と定義した。有効性解析対象眼 54 眼の各評価時期である投与開始 3 ヶ月後, 投与開始 12 ヶ月後, 及び投与開始 24 ヶ月後における有効眼割合はそれぞれ, 95.45% (42/44 眼), 89.66% (26/29 眼), 及び 95.00% (19/20 眼) であった。
考察	本調査の結果より, 本剤の有効性が示唆され, 新たな対応が必要な事項は認められなかった。
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	省略していない語 (英)	省略していない語 (日)
AMD	Age-related Macular Degeneration	加齢黄斑変性症
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	-
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小視角

3 結果

調査開始時（2009年3月13日）より調査終了日（2018年9月26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、16施設から60例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は59例であった（Figure 3-1）。

固定した調査票を得た設立主体別医療機関数及び症例数を Table 3-1 に示す。

なお、医療機関の設立主体を「分類 A：国立・府県立・市立・私立大学病院」、 「分類 B：厚生労働省開設の国立病院」、 「分類 C：都道府県立・市町村立病院」、 「分類 D：分類 A～C 以外の公的病院」、 「分類 E：分類 A～D 以外の法人・個人等の開設病院」、 及び「分類 F：開業医・診療所」と分類した。

主な設立主体の内訳は、分類 A が 15 施設（93.75%）で 55 症例（93.22%）と大部分を占めた。

Table 3-1 設立主体別医療機関数及び症例数

設立主体分類	設立主体	調査施設数* (%)	症例数 (%)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	15 (93.75)	55 (93.22)
B	厚生労働省開設の国立病院	0 (0.00)	0 (0.00)
C	都道府県立・市町村立病院	1 (6.25)	4 (6.78)
D	A～C 以外の公的病院	0 (0.00)	0 (0.00)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	0 (0.00)	0 (0.00)
F	開業医・診療所	0 (0.00)	0 (0.00)
計		16	59

*施設数でのカウント，診療科ごとにはカウントせず

3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

登録受付症例 61 例から登録不可確定症例 1 例を除く 60 例を登録確定症例とした。そのうち調査票回収不可能症例 1 例を除いた 59 例が調査票固定症例であり、第一治療眼が両眼の症例が 1 例含まれていた。そのうち 5 例 6 眼（A1401 調査と第一治療眼が不一致の 2 例 3 眼（1 例は第一治療眼が両眼のため）及び有効性判定不能眼 3 例 3 眼）を除外した，54 例 54 眼を有効性解析対象症例（眼）とした。

Figure 33-1 症例構成図

登録受付症例 :	61 例			
		登録確定外症例	登録確定外症例の内訳	例数
		症例数	1 例	登録不可確定症例
				1 例
登録確定症例 :	60 例			
		調査票回収不能症例	調査票回収不能症例の内訳	例数
		症例数	1 例	回収不可能症例
				1 例
調査票回収症例 :	59 例			
		有効性解析除外症例・眼	有効性解析除外症例・眼の内訳	例・眼数
		症例数	5 例	RFB002A1401 と第一治療眼が不一致
		眼数	6 眼	有効性判定不能眼
				2 例 3 眼
				3 例 3 眼
有効性解析対象症例 :	54 例			
有効性解析対象眼 :	54 眼			

3.3 患者背景

有効性解析対象眼 54 眼の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-2](#) に示す。

有効性解析対象眼 54 眼中、男性が 66.67% (36 眼) , 女性が 33.33% (18 眼) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は 74.6 ± 7.23 歳, 中央値 (範囲) は 75.5 (57~86) 歳, 65 歳以上の高齢者が 85.19% (46 眼) で大部分を占め, このうち 75 歳以上 85 歳未満の年齢層の占める割合が 46.30% (25 眼) で最も高かった。受診区分は外来が 77.78% (42 眼) で, 罹病期間は 342.4 ± 618.35 日であった。肝機能障害を合併した症例の眼の割合は 0.00%, 腎機能障害を合併した症例の眼の割合は 3.70% (2 眼) , 緑内障を合併した症例の眼の割合は 7.41% (4 眼) , 高眼圧症を合併した症例の眼の割合は 1.85% (1 眼) であった。また, 前治療薬「有」の症例の眼の割合は 16.67% (9 眼) , CNV 病変サブタイプの眼の割合は Classic CNV が 3.70% (2 眼) , Classic CNV+Occult CNV が 5.56% (3 眼) , Occult CNV が 35.19% (19 眼) , 出血及びその他が 48.15% (26 眼) であった。

これらは, 本調査の対象症例を含む全例調査として実施した A1401 調査 (症例番号 3,500 までの症例の有効性解析対象眼, 以下同様) の結果と比較すると, 性別 (男性: 67.24%) 及び年齢 (74.1 ± 9.02 歳) はほぼ同等であったが, 罹病期間は短かった (477.0 ± 737.54 日) 。また, 本調査での前治療薬の「有」の眼数構成比は, A1401 調査の症例構成比 (50.67%) に比較して小さか

った。本調査の CNV 病変サブタイプの Classic CNV の眼の割合は、A1401 調査の Classic CNV (24.37% (816 眼)) の割合と比較して少なかった。その他の要因で本調査と A1401 調査で特徴的な違いは認められなかった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性 (有効性解析対象眼)

患者背景要因		有効性解析対象眼		
		眼数	眼数構成比	
全体		54	100.00%	
性別	男	36	66.67%	
	女	18	33.33%	
	妊娠 (分母は女性)	なし あり	13 0	72.22% 0.00%
		不明・未記載	5	27.78%
年齢	65 歳未満 (非高齢者)		8	14.81%
	65 歳以上 (高齢者)		46	85.19%
	眼数		54	
	平均値±標準偏差		74.6 ± 7.23	
		中央値 [最小～最大]		75.5 [57 ~ 86]
年齢 2	15 歳未満 (小児)		0	0.00%
	15 歳以上		54	100.00%
年齢 3	18 歳未満 (EU/小児)		0	0.00%
	18 歳以上		54	100.00%
年齢 4	65 歳未満		8	14.81%
	65 歳以上 75 歳未満		16	29.63%
	75 歳以上 85 歳未満		25	46.30%
	85 歳以上		5	9.26%
受診区分	入院		12	22.22%
	外来		42	77.78%
本剤使用理由	加齢黄斑変性症		54	100.00%
	その他		0	0.00%
罹病期間 (要約統計量は日数で算出)	1 年未満		37	68.52%
	1 年以上 5 年未満		14	25.93%
	5 年以上 10 年未満		3	5.56%
	10 年以上		0	0.00%

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
全体		54	100.00%
	眼数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	54 342.4 ± 618.35 39.0 [4 ~ 255]	
前治療薬有無	無	45	83.33%
	有	9	16.67%
肝機能障害有無	無	53	98.15%
	有	0	0.00%
	不明・未記載	1	1.85%
腎機能障害有無	無	51	94.44%
	有	2	3.70%
	不明・未記載	1	1.85%
合併症（緑内障）有無	無	50	92.59%
	有	4	7.41%
合併症（高眼圧症）有無	無	53	98.15%
	有	1	1.85%
合併症（脳卒中）有無	無	52	96.30%
	有	1	1.85%
	不明・未記載	1	1.85%
喫煙の傾向	無	12	22.22%
	過去に喫煙有	4	7.41%
	喫煙中	1	1.85%
	不明・未記載	37	68.52%
過敏性素因有無	無	44	81.48%
	有	2	3.70%
	不明・未記載	8	14.81%
投与開始時の最高矯正視力 1	小数視力（logMAR：0.8）未満	48	88.89%
	小数視力（logMAR：0.8）以上	6	11.11%
投与開始時の最高矯正視力 2	小数視力（logMAR：0.6）未満	43	79.63%
	小数視力（logMAR：0.6）以上	11	20.37%
CNV 病変サブタイプ	Classic CNV	2	3.70%
	Classic CNV + Occult CNV	3	5.56%

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
全体		54	100.00%
	Occult CNV	19	35.19%
	出血, その他	26	48.15%
	不明・診断せず・未確認	4	7.41%

3.4 本剤の投与状況

有効性解析対象眼の本剤の投与状況及び観察状況を Table 3-3 に示す。

有効性解析対象眼 54 眼の観察期間（中央値）は 569.7 ± 219.04 (661.0) 日，総投与期間（中央値）は 406.3 ± 263.14 (451.0) 日，投与回数（中央値）は 5.9 ± 3.36 (5.0) 回であった。

【添付文書の用法及び用量】

中心窩下 CNV を伴う加齢黄斑変性症

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。

Table 3-3 投与状況及び観察状況（有効性解析対象眼）

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
全体		54	100.00%
投与回数	1 回	0	0.00%
	2 回	3	5.56%
	3 回	13	24.07%
	4 回	8	14.81%
	5 回	4	7.41%
	6 回	10	18.52%
	6 回超	16	29.63%
	眼数		54
平均値±標準偏差		5.9 ± 3.36	
中央値 [最小～最大]		5.0 [2 ~ 18]	

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
全体		54	100.00%
観察期間 (要約統計量は日数で算出)	0～3 ヶ月未満	1	1.85%
	3～12 ヶ月未満	10	18.52%
	12～24 ヶ月未満	20	37.04%
	24 ヶ月以上	23	42.59%
	不明・未記載	0	0.00%
	眼数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	54 569.7 ± 219.04 661.0 [78 ～ 982]	
総投与期間 (要約統計量は日数で算出)	0～3 ヶ月未満	14	25.93%
	3～12 ヶ月未満	8	14.81%
	12～24 ヶ月未満	25	46.30%
	24 ヶ月以上	7	12.96%
	不明・未記載	0	0.00%
	眼数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	54 406.3 ± 263.14 451.0 [36 ～ 781]	

3.4.1 中止症例

本調査に登録された症例の中止状況については、A1401 調査に含めて報告する。

3.5 安全性

該当なし。

3.6 有効性

3.6.1 投与開始 24 ヶ月後までの ETDRS 最高矯正視力スコアの推移及び変化量

有効性解析対象眼 54 眼における ETDRS 最高矯正視力スコアの投与開始 24 ヶ月後までの推移及び投与開始時からの変化量をそれぞれ Figure 3-2, Table 3-4 に示す。本調査での投与開始 24 ヶ月後及び最終測定時までの変化量は、 0.3 ± 10.54 及び 0.9 ± 14.25 文字の増加であり、本剤の投与により、投与開始 24 ヶ月後及び最終測定時まで視力を維持することを示した。

Figure 3-2 ETDRS 最高矯正視力スコアの推移

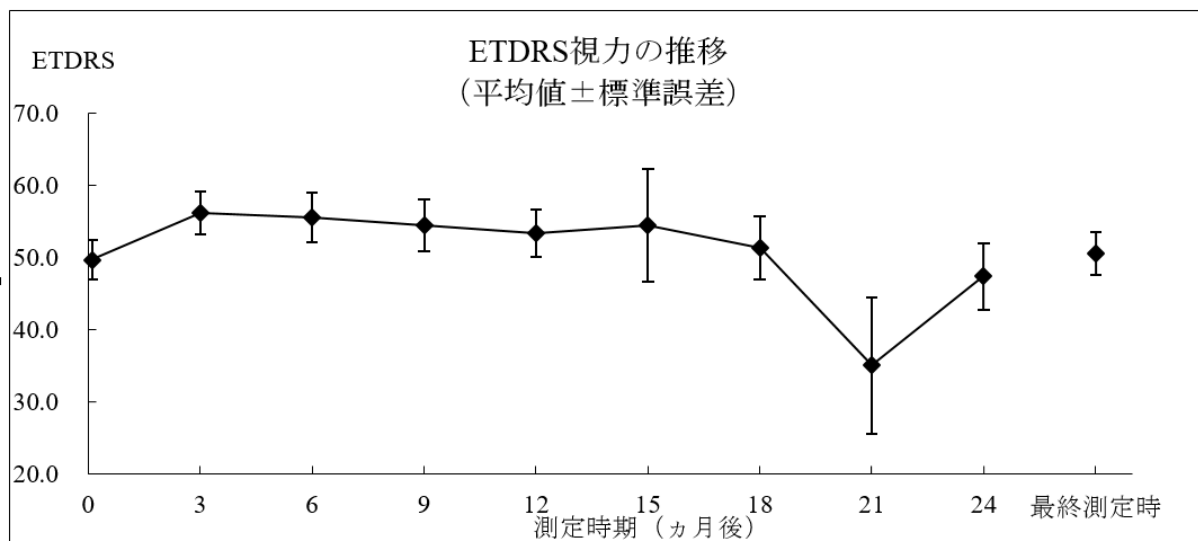


Table 3-4 ETDRS 最高矯正視力スコアの平均値及び投与開始時からの変化量

評価項目	統計量	測定時期									
		投与開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後	15ヵ月後	18ヵ月後	21ヵ月後	24ヵ月後	最終測定時
ETDRS	眼数	54	44	35	31	29	6	23	3	20	54
	平均値	49.7	56.2	55.6	54.5	53.4	54.5	51.3	35.0	47.4	50.50
	標準偏差	20.31	19.97	20.19	20.20	17.58	19.19	21.14	16.46	20.82	21.85
変化量	眼数	-	44	35	31	29	6	23	3	20	54
	平均値	-	4.5	3.8	4.9	1.9	-5.0	0.1	0.0	0.3	0.90
	標準偏差	-	12.08	12.20	14.74	16.47	14.52	14.58	8.72	10.54	14.25

グラフは各測定時期に存在するすべての視力測定値で作成

※ 測定時期：1ヵ月を30日として算出（±30日以内を採用）

3.6.2 有効眼割合

有効性対象眼 54 眼の投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、投与開始 24 ヶ月後の ETDRS 最高矯正視力スコアの投与開始時からの変化量に基づき「改善」、「維持」、「悪化」に分類し、有効眼（改善+維持）数を Table 3-5 に示す。

有効性解析対象眼 54 眼の各評価時期である投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、及び投与開始 24 ヶ月後における有効眼割合はそれぞれ、95.45%（42/44 眼）、89.66%（26/29 眼）、及び 95.00%（19/20 眼）であった。

Table 3-5 各評価時期における投与開始時からの ETDRS 変化量による有効眼数 (%)

評価時期	症例数	眼数 (%)	各評価時期における投与開始時からの ETDRS 変化量			
			15 ≤ ETDRS (改善) 眼数 (%)	-15 < ETDRS < 15 (維持) 眼数 (%)	ETDRS ≤ -15 (悪化) 眼数 (%)	有効 (=改善 + 維持) 眼数 (%)
投与開始 3 ヶ月後	44	44 (100)	5(11.36)	37(84.09)	2(4.55)	42(95.45)
投与開始 12 ヶ月後	29	29 (100)	3(10.34)	23(79.31)	3(10.34)	26(89.66)
投与開始 24 ヶ月後	20	20 (100)	2(10.00)	17(85.00)	1(5.00)	19(95.00)

対象：有効性解析対象眼のうち、

投与開始 3 ヶ月後：投与開始後 3 ヶ月時視力（投与開始日から 60 日後～120 日後）が測定されている眼

投与開始 12 ヶ月後：投与開始後 12 ヶ月時視力（投与開始日から 330 日後～390 日後）が測定されている眼

投与開始 24 ヶ月後：投与開始後 24 ヶ月時視力（投与開始日から 690 日後～750 日後）が測定されている眼を対象とする

3.6.3 患者要因別有効性解析

有効性（有効眼割合）に影響を及ぼすと考えられる要因についての患者背景要因別の有効眼割合を Table 3-6 に示す。

解析は、有効性解析対象眼を対象に、それぞれ前述した「患者背景要因」の眼数及びその有効眼数、有効眼割合を算出した。有効性解析対象眼ごとに観察期間が異なるため、有効眼割合の判定は最終測定時の ETDRS 最高矯正視力スコアを用いた。なお、検定には Fisher 直接確率計算法、順序のある要因には Mann-Whitney 検定を用い、有意水準は両側 5%とした。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、すべての患者背景要因について、有効眼割合について有意差を認めなかった。

Table 3-6 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因		眼数	有効判定（有効=改善+維持）				検定結果	
			改善 (%) 15 ≤ ETDRS	維持 (%) -15 < ETDRS < 15	悪化 (%) ETDRS ≤ -15	有効 (%) (=改善 + 維持)	Fisher	Mann-Whitney
全体		54	8(14.81)	42(77.78)	4(7.41)	50(92.59)	-	-
性別	男	36	5(13.89)	29(80.56)	2(5.56)	34(94.44)	p=0.5936	-
	女	18	3(16.67)	13(72.22)	2(11.11)	16(88.89)		
	妊娠 なし	13	2(15.38)	10(76.92)	1(7.69)	12(92.31)	-	-
	(分母は女性) あり	0	-	-	-	-		
	不明・未記載	5	1(20.00)	3(60.00)	1(20.00)	4(80.00)		
年齢	65 歳未満（非高齢者）	8	2(25.00)	6(75.00)	0(0.00)	8(100.00)	p=1.0000	-
	65 歳以上（高齢者）	46	6(13.04)	36(78.26)	4(8.70)	42(91.30)		

患者背景要因		眼数	有効判定（有効=改善+維持）				検定結果	
			改善(%) 15≤ETDRS	維持(%) -15<ETDRS<15	悪化(%) ETDRS≤-15	有効(%) (=改善+維持)	Fisher	Mann-Whitney
全体		54	8(14.81)	42(77.78)	4(7.41)	50(92.59)	-	-
年齢 2	15歳未満（小児）	0	-	-	-	-	p=	-
	15歳以上	54	8(14.81)	42(77.78)	4(7.41)	50(92.59)		
年齢 3	18歳未満（EU/小児）	0	-	-	-	-	p=	-
	18歳以上	54	8(14.81)	42(77.78)	4(7.41)	50(92.59)		
年齢 4	65歳未満	8	2(25.00)	6(75.00)	0(0.00)	8(100.00)	-	p=0.9295
	65歳以上 75歳未満	16	1(6.25)	13(81.25)	2(12.50)	14(87.50)		
	75歳以上 85歳未満	25	3(12.00)	20(80.00)	2(8.00)	23(92.00)		
	85歳以上	5	2(40.00)	3(60.00)	0(0.00)	5(100.00)		
受診区分	入院	12	3(25.00)	9(75.00)	0(0.00)	12(100.00)	p=0.5644	-
	外来	42	5(11.90)	33(78.57)	4(9.52)	38(90.48)		
罹病期間	1年未満	37	7(18.92)	28(75.68)	2(5.41)	35(94.59)	-	p=0.5026
	1年以上 5年未満	14	1(7.14)	11(78.57)	2(14.29)	12(85.71)		
	5年以上 10年未満	3	0(0.00)	3(100.00)	0(0.00)	3(100.00)		
	10年以上	0	-	-	-	-		
前治療薬有無	無	45	7(15.56)	34(75.56)	4(8.89)	41(91.11)	p=1.0000	-
	有	9	1(11.11)	8(88.89)	0(0.00)	9(100.00)		
肝機能障害有無	無	53	8(15.09)	41(77.36)	4(7.55)	49(92.45)	p=	-
	有	0	-	-	-	-		
	不明・未記載	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		
腎機能障害有無	無	51	8(15.69)	40(78.43)	3(5.88)	48(94.12)	p=0.1466	-
	有	2	0(0.00)	1(50.00)	1(50.00)	1(50.00)		
	不明・未記載	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		
合併症（緑内障）有無	無	50	7(14.00)	39(78.00)	4(8.00)	46(92.00)	p=1.0000	-
	有	4	1(25.00)	3(75.00)	0(0.00)	4(100.00)		
合併症（高眼圧症）有無	無	53	8(15.09)	41(77.36)	4(7.55)	49(92.45)	p=1.0000	-
	有	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		
合併症（脳卒中）有無	無	52	8(15.38)	40(76.92)	4(7.69)	48(92.31)	p=1.0000	-
	有	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		
	不明・未記載	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		

患者背景要因		眼数	有効判定（有効=改善+維持）				検定結果	
			改善(%) 15≤ETDRS	維持(%) -15<ETDRS <15	悪化(%) ETDRS ≤-15	有効(%) (=改善+維持)	Fisher	Mann-Whitney
全体		54	8(14.81)	42(77.78)	4(7.41)	50(92.59)	-	-
喫煙の傾向	無	12	1(8.33)	9(75.00)	2(16.67)	10(83.33)	p=1.0000	-
	過去に喫煙有	4	0(0.00)	4(100.00)	0(0.00)	4(100.00)		
	喫煙中	1	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)		
	不明・未記載	37	7(18.92)	28(75.68)	2(5.41)	35(94.59)		
過敏性素因有無	無	44	7(15.91)	33(75.00)	4(9.09)	40(90.91)	p=1.0000	-
	有	2	0(0.00)	2(100.00)	0(0.00)	2(100.00)		
	不明・未記載	8	1(12.50)	7(87.50)	0(0.00)	8(100.00)		
投与開始時の最高矯正視力 1	小数視力 (logMAR : 0.8) 未満	48	8(16.67)	37(77.08)	3(6.25)	45(93.75)	p=0.3847	-
	小数視力 (logMAR : 0.8) 以上	6	0(0.00)	5(83.33)	1(16.67)	5(83.33)		
投与開始時の最高矯正視力 2	小数視力 (logMAR : 0.6) 未満	43	6(13.95)	34(79.07)	3(6.98)	40(93.02)	p=1.0000	-
	小数視力 (logMAR : 0.6) 以上	11	2(18.18)	8(72.73)	1(9.09)	10(90.91)		
CNV 病変サブタイプ	Classic CNV	2	1(50.00)	1(50.00)	0(0.00)	2(100.00)	p=0.1994	-
	Classic CNV + Occult CNV	3	0(0.00)	2(66.67)	1(33.33)	2(66.67)		
	Occult CNV	19	3(15.79)	16(84.21)	0(0.00)	19(100.00)		
	出血, その他	26	4(15.38)	20(76.92)	2(7.69)	24(92.31)		
	不明・診断せず・未確認	4	0(0.00)	3(75.00)	1(25.00)	3(75.00)		

※ 投与開始時から最終測定時までの ETDRS 最高矯正視力スコアの変化量にて判定

3.6.4 特別な背景を有する患者

3.6.4.1 小児（15歳未満）

有効性解析対象眼での、15歳未満の小児への使用例はなかった。

3.6.4.2 小児（18歳未満）

有効性解析対象眼での、18歳未満の小児への使用例はなかった。

3.6.4.3 高齢者

有効性解析対象眼 54 眼中、高齢者（65歳以上）は 46 眼であった。

高齢者の有効眼割合は 91.30% (42/46 眼) であり、非高齢者の 100.0% (8/8 眼) と大きな違いは認められなかった ($p = 1.0000$, Fisher 直接確率計算法)。

3.6.4.4 妊産婦

有効性解析対象眼での、妊産婦への使用例はなかった。

3.6.4.5 腎機能障害を合併する患者

有効性解析対象眼 54 眼中、腎機能障害を合併する症例の眼数は 2 眼であった。腎機能障害を合併する症例における有効眼割合は 50.00% (1/2 眼) であり、腎機能障害を合併しない症例の有効眼割合 94.12% (48/51 眼) と有意な差は認められなかった ($p = 0.1466$, Fisher 直接確率計算法)。

3.6.4.6 肝機能障害を合併する患者

有効性解析対象眼での、肝機能障害を合併する患者への使用例はなかった。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

- 2009 年 3 月 13 日より本調査を開始し、60 例の症例が登録された。
- 有効性解析対象眼は 54 眼であった。
- 有効性解析対象眼の平均年齢は 74.6 歳、平均罹病期間は 342.4 日であった。また本剤の平均観察期間は 569.7 日で、平均投与回数は 5.9 回であった。
- 本調査の実施計画書に定めた症例数を収集でき、有効性を検討できるデータが集積された。

4.1.1 安全性

該当なし

4.1.2 有効性

有効性解析対象眼 54 眼の、投与開始 24 ヶ月後までの ETDRS 最高矯正視力スコアの変化量は、 0.3 ± 10.54 文字の増加であった。また、有効眼割合は、評価時点である投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、及び投与開始 24 ヶ月後でそれぞれ、95.45%、89.66%、及び 95.00% であった。

本調査と承認時までの国内臨床試験 (1201 試験: 0.5 mg 群) の ETDRS 最高矯正視力スコアの変化量を比較すると、投与開始 6 ヶ月後ではそれぞれ 3.8 ± 12.20 文字と 9.0 ± 9.62 文字の増加、投与開始 12 ヶ月後ではそれぞれ 1.9 ± 16.47 文字と 10.5 ± 11.1 文字の増加であった。本調査で ETDRS 最高矯正視力スコアの改善傾向がみられたものの、1201 試験の結果と違いがみられた。これは、1201 試験では投与 12 ヶ月後まで月 1 回硝子体内投与の用法で実施されたため、日常診療下で実施した本調査での投与状況 (平均投与回数: 5.9 回) との違いによる可能性が考えられる。一方で、承認時までの海外臨床試験 (FVF3192g 試験) では、本剤の添付文書の用法と類似する、月 1 回連続 3 ヶ月硝子体内投与し (導入期)、それ以降の期間 (維持期) は 3 ヶ月に 1 回硝子体内投

与する用法で実施され、投与 12 ヶ月後の変化量は 0.5 mg 群で 0.2 ± 13.1 文字の減少であったのに対し、シヤム群（非投与群）では 16.3 ± 22.3 文字の減少であり、本剤投与群では視力の悪化が抑制された。本調査と FVF3192g 試験の変化量の結果を比較すると、本剤投与により視力が維持されたと考えられる。

また、本調査の有効眼割合は、1201 試験で得られた ETDRS 最高矯正視力スコアの減少が 15 文字未満の被験者の割合と同一の定義であり、投与開始 12 ヶ月後の有効眼割合は 89.66% (26/29 眼) であり、1201 試験の投与 12 ヶ月後の 100% (41/41 眼) と比較して著しく低くはなく、本調査の結果においても有効性が確認できた。

以上より、日常診療下における本剤の有効性が示唆され、新たな対応が必要な事項は認められなかった。

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い。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

4.3 結果の解釈

4.2 に記載したような調査方法等の限界が確認されたが、本調査の実施計画書で定めた症例数を収集でき、日常診療下での実態を確認できたと考えられる。

4.4 一般化可能性

本調査は、日常診療下では一般的に実施されていない ETDRS 視力検査表での測定を行う医療機関で実施したため、本調査の結果を一般医療機関での結果として、そのまま外挿することができない可能性がある。

5 結論

本調査の結果から、日常診療下においても臨床試験の結果と同様に、中心窩下 CNV を伴う AMD の患者に対する本剤の投与が、視力の維持に有効であることが確認できた。

6 参考文献

該当なし