

**ルセンティス特定使用成績調査
(CRFB002D1401, 糖尿病黄斑浮腫)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、ルセンティス特定使用成績調査(CRFB002D1401, 糖尿病黄斑浮腫)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>

- 2014年5月～2019年11月の間で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10mg/mL：2019年11月改訂(第11版)※抜粋
硝子体内注射用キット10mg/mL：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^{*1}

【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^{*1}

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。

^{*1}: 硝子体内注射液10mg/mL：2019年11月改訂(第11版)に記載

※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	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	7
3.1 対象患者及び施設数	7
3.2 症例構成	8
3.3 患者背景	10
3.4 本剤の投与状況及び観察状況	15
3.4.1 中止症例	18
3.5 安全性	18
3.5.1 有害事象発現状況	18
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	21
3.5.3 副作用発現状況	21
3.5.4 重篤な副作用	21
3.5.5 死亡例	22
3.5.6 RMP記載の各種リスクに関連する有害事象の発現状況	22
3.5.7 重要な有害事象	23
3.5.8 VEGF阻害作用に関連する全身性の事象	24
3.5.9 併用療法別の有害事象発現状況	25
3.5.10 患者要因別安全性解析	33
3.5.11 特別な背景を有する患者	33
3.6 有効性	35
3.6.1 有効眼の割合（観察時期別）	35
3.6.2 有効眼の割合（投与回数別）	35
3.6.3 最高矯正視力（logMAR換算値）の平均変化量の推移	38
3.6.4 ベースラインの小数視力別の最高矯正視力（logMAR換算値）の平均変化量の推移	41
3.6.5 中心領域網膜厚の平均変化量の推移	46
3.6.6 患者要因別有効性解析	48
3.7 特別な背景を有する患者	52
3.7.1 小児	52
3.7.2 高齢者	52
3.7.3 妊産婦	52
3.7.4 腎機能障害を合併する患者	52

3.7.5	肝機能障害を合併する患者.....	52
3.8	その他の解析.....	52
3.8.1	フィルター付き採液針の不具合の有無.....	52
3.8.2	投与の有無を判断した指標.....	52
4	考察.....	58
4.1	調査結果及び結論.....	58
4.1.1	安全性.....	58
4.1.2	有効性.....	59
4.2	調査方法等の限界.....	60
4.3	結果の解釈.....	60
4.4	一般化可能性.....	60
5	結論.....	61

表一覧

Table 3-1	設立主体別医療機関数及び症例数（調査票固定症例）.....	7
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及び有効性解析対象症例）.....	11
Table 3-3	投与状況と観察状況（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）.....	16
Table 3-4	投与状況と観察状況（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）.....	17
Table 3-5	中止・脱落症例内訳（安全性解析対象症例）.....	18
Table 3-6	有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	19
Table 3-7	有害事象発現状況（眼の事象）（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	20
Table 3-8	死亡症例一覧（安全性解析対象症例）.....	22
Table 3-9	RMP 記載の各種リスクに関連する有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（RMP 記載の各種リスク, PT 別）.....	23
Table 3-10	重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）.....	23
Table 3-11	VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象の発現状況一覧（安全性解析対象症例）.....	24
Table 3-12	黄斑部レーザー光凝固療法併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	26
Table 3-13	硝子体手術併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	28
Table 3-14	本剤以外の VEGF 阻害薬併用症例の有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	30
Table 3-15	ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）.....	32
Table 3-16	観察時期別の有効眼の割合（有効性評価対象眼）.....	35

Table 3-17	投与回数別の最終測定時点における有効眼の割合（有効性評価対象眼）37
Table 3-18	最高矯正視力（logMAR 換算値）変化量の推移（有効性評価対象眼）39
Table 3-19	最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（ベースラインの小数視力が 0.6 以上）（有効性評価対象眼）41
Table 3-20	最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（ベースラインの小数視力が 0.3 以上 0.6 未満）（有効性評価対象眼）43
Table 3-21	最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（ベースラインの小数視力が 0.3 未満）（有効性評価対象眼）44
Table 3-22	中心領域網膜厚の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）47
Table 3-23	患者背景要因別の有効眼の割合（有効性評価対象眼）48
Table 3-24	投与の有無を判断した理由（安全性解析対象眼）53

図一覧

Figure 3-1	症例構成9
Figure 3-2	投与回数別の最終測定時点における有効性判定割合（有効性評価対象眼）36
Figure 3-3	最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）39
Figure 3-4	ベースラインの小数視力別の最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）41
Figure 3-5	中心領域網膜厚の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）46

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 の長期特定使用成績調査 (糖尿病黄斑浮腫)
キーワード	日本, ラニビズマブ (遺伝子組換え), 糖尿病黄斑浮腫, 非介入, 製造販売後調査
根拠及び背景	糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対し, 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 (以下, 本剤) を使用した際の長期の安全性及び有効性を検討する目的で, 特定使用成績調査 (以下, 本調査) を実施した。
調査の課題及び目的	本調査は, 糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対して本剤が新たに投与された場合の使用実態下における長期の安全性及び有効性を検討した。
調査デザイン	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)
調査の要件	眼科医が所属する医療機関 (約 30 施設) とした。
対象患者	本剤を初めて使用する, 糖尿病黄斑浮腫を有する患者。 ただし, 以下に該当する患者については, 調査対象から除外した。 <ul style="list-style-type: none"> 過去に本剤の投与経験がある患者 登録時点で, 本剤投与開始日より 14 日以上経過している患者
主な調査項目	患者背景, 本剤投与/観察・検査状況, 本剤以外の糖尿病黄斑浮腫に対する治療, 前治療薬・併用薬, 臨床検査, 本剤の投与予定, フィルター付き採液針の不具合, 有害事象
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>本調査では, 73 施設から 537 例が症例登録され, このうち, 調査票収集不能症例 1 例を除いた 73 施設 536 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例数は 519 例であった。安全性解析対象症例 519 例のうち, 単眼治療症例数は 407 例, 両眼治療症例数は 112 例であった。安全性解析対象症例 519 例のうち, 353 例を有効性解析対象症例とした。このうち, 373 眼を有効性評価対象眼とした。有効性解析対象症例 353 例において, 両眼治療症例 84 例のうち 21 例が, 初回の本剤投与時に両眼治療を開始した症例であった。</p> <p>【患者背景】</p> <p>安全性解析対象症例 519 例において, 男性が 60.12% (312 例), 女性が 39.88% (207 例) であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 65.6 ± 10.78 (中央値 66.0) 歳であり, 高齢者 (65 歳以上) の症例が占める割合は 59.15% (307 例) であった。</p> <p>【本剤の投与状況及び観察状況】</p> <p>安全性解析対象症例 519 例の観察期間 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は 572.5 ± 230.73 (中央値 720.0) 日, 本剤総投与期間は 156.8 ± 208.31 (中央値 64.0) 日, 観察期間中の本剤の投与回数は, 3.2 ± 3.11 (中央値 2.0) 回であった。</p> <p>【安全性】</p>

	<p>安全性解析対象症例 519 例のうち、副作用は 3 例に 3 件認められ、副作用発現割合は 0.58%であった。副作用の内訳は、脳幹梗塞、結膜出血、及び眼圧上昇が各 1 例であった。重要な有害事象発現割合は、「眼圧上昇」に分類される眼圧上昇が 1.16% (6 例)、高眼圧症が 0.96% (5 例)、「緑内障」に分類される緑内障が 0.77% (4 例)、「硝子体出血」に分類される硝子体出血が 0.58% (3 例)であった。VEGF 阻害作用に関連する全身性の副作用は、脳幹梗塞の 1 件 (重篤)であった。</p> <p>【有効性】</p> <p>有効性評価対象眼の有効眼割合は、本剤投与開始時から最終時点の視力検査までの logMAR 変化量が-0.3 以下の場合を「改善」、-0.3 より大きく 0.3 より小さい場合を「維持」、0.3 以上の場合を「悪化」と定義し、「改善」及び「維持」を合わせて「有効」と定義した。有効性評価対象眼 373 眼の本剤投与開始後 12 ヶ月、24 ヶ月、及び最終測定時点の有効眼の割合は、それぞれ 75.21% (91/121 眼)、75.41% (46/61 眼)、及び 91.15% (340/373 眼)であった。</p> <p>最高矯正視力は logMAR 換算値 (平均値 ± 標準偏差) で、投与開始時が 0.462 ± 0.3907、最終測定時点が 0.379 ± 0.4278 であり、最終測定時点の投与開始時からの変化量は -0.083 ± 0.3603 ($p < 0.0001$) と改善が認められた。</p>
<p>考察</p>	<p>本剤を糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対して投与したときの長期観察時における安全性は、承認申請時までに認められた有害事象の発現リスクを上回らないことから、新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は認められず、既に実施している医療現場への注意喚起を継続して行うことで十分と考えられた。</p> <p>また、本剤を糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対して投与したときの使用実態下における長期観察時の有効性に関して、一定の有効性が確認され、特段の注意喚起が必要と評価される背景要因もないことから、新たに追加の対応が必要となる結果は認められなかった。</p>
<p>製造販売承認取得者</p>	<p>ノバルティスファーマ株式会社</p>

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)
BMI	Body Mass Index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²]
DME	Diabetic Macular Edema	糖尿病黄斑浮腫
EU	European Union	欧州連合
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
PT	Preferred Term	基本語
RMP	EU Risk Management Plan	EUにおけるリスクマネジメントプラン
SOC	System Organ Class	器官別大分類
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor-A	血管内皮増殖因子 A

3 結果

調査開始時（2014年5月19日）より調査終了時（2019年11月15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、73施設から537例が症例登録された。このうち、調査票が収集され、固定された症例数は536例であった（Figure 3-1）。

調査票が固定された536例について、設立主体別医療機関数及び設立主体別医療機関別の症例数を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：A～C以外の公的病院」、分類「E：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」とした。主な設立主体の内訳は、分類「A」が18施設（24.66%）から179例（33.40%）と最も症例数が多く、次いで分類「F」が27施設（36.99%）から155例（28.92%）であった。

Table 3-1 設立主体別医療機関数及び症例数（調査票固定症例）

設立主体分類	設立主体	医療機関数*1 (%)	症例数 (%)
全体		73	536
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	18 (24.66)	179 (33.40)
B	厚生労働省開設の国立病院	2 (2.74)	15 (2.80)
C	都道府県立・市町村立病院	6 (8.22)	25 (4.66)
D	A～C以外の公的病院	6 (8.22)	55 (10.26)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	14 (19.18)	107 (19.96)
F	開業医・診療所	27 (36.99)	155 (28.92)

*1 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。

登録確定症例 537 例から調査票収集不能症例 1 例を除いた 536 例が調査票固定症例であり，このうち登録期間外登録症例 5 例，契約期間外投与開始症例 1 例，同意取得前投与症例 10 例，及び投与前本剤使用症例 3 例を除いた 519 例を安全性解析対象症例とした。なお，安全性解析対象除外症例 17 例のうち 1 例は，登録期間外登録症例，契約期間外投与開始症例，同意取得前投与症例のすべてに該当する症例であった。安全性解析対象症例 519 例のうち，単眼治療症例数は 407 例，両眼治療症例数は 112 例であった。両眼治療症例 112 例中 28 例は，両眼とも同日に初回投与された症例のため両眼を第一治療眼として，合計 547 眼を安全性解析対象眼とした。

安全性解析対象症例 519 例から有効性解析対象除外症例 166 例を除く 353 例を有効性解析対象症例とした。また，安全性解析対象眼 547 眼のうち，有効性解析対象除外症例 166 例 174 眼（第一治療眼が両眼の症例のうち，片眼のみ有効性解析対象除外となった 1 例は症例数には含めていない）を除いた，373 眼を有効性評価対象眼とした。有効性解析対象症例において，両眼治療症例 84 例のうち 21 例が第一治療眼が両眼の症例であった。

Figure 3-1 症例構成

登録施設数	73	施設					
登録確定症例数	537	例					
			調査票未固定症例数	1	例		
			収集不能	1	例		
調査票固定施設数	73	施設					
調査票固定症例数	536	例					
			安全性解析対象除外症例数	17	例		
			登録期間外登録症例*1	5	例		
			契約期間外投与開始症例*1	1	例		
			同意取得前投与症例*1	10	例		
			投与前本剤使用症例	3	例		
安全性解析対象症例数	519	例					
単眼治療症例数	407	例					
両眼治療症例数*2	112	例					
第一治療眼が両眼の症例数	28	例					
第一治療眼が片眼の症例数	84	例					
安全性解析対象眼*3	547	眼					
				例数		眼数	
			有効性解析対象除外症例数・眼数	166	例	174	眼
			有効性判定不能症例*4・眼	166	例	174	眼
			ベースラインの小数視力値なし	82	例	84	眼
			本剤投与後の小数視力値なし	67	例	73	眼
			ベースライン及び本剤投与後の小数視力値なし	17	例	17	眼
有効性解析対象症例数	353	例					
単眼治療症例数	269	例					
両眼治療症例数	84	例					
第一治療眼が両眼の症例数	21	例					
第一治療眼が片眼の症例数	63	例					
有効性評価対象眼*5	373	眼					

*1：登録期間外登録症例，契約期間外投与開始症例，同意取得前投与症例のすべてに該当する症例が1例いた。

*2：観察期間中に，左右両眼に本剤を投与した症例

*3：安全性解析対象眼は，安全性解析対象症例のうち第一治療眼で本剤使用理由が「糖尿病黄斑浮腫」の眼とした。眼を対象とした安全性を検討する際に集計対象とした。

*4：以下の条件をとともに満たす第一治療眼が存在しない症例

1.使用理由が「糖尿病黄斑浮腫」

2.本剤・検査欄の小数視力に数値として有効な記載があり、投与前後それぞれ的小数視力に数値として有効な記載が1ポイント以上存在する。

*5：有効性評価対象眼は、有効性解析対象症例のうち第一治療眼で本剤使用理由が「糖尿病黄斑浮腫」の眼とした。眼を対象とした有効性を検討する際に集計対象とした。

3.3 患者背景

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、男性が 60.12% (312 例) を占めた。年齢 (平均値 ± 標準偏差, 以下同様) は 65.6 ± 10.78 (中央値 66.0) 歳で、高齢者 (65 歳以上) の症例が占める割合は 59.15% (307 例) であった。なお、本剤投与開始時に妊娠していた症例及び小児 (15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満に該当する症例) に該当する症例はいなかった。

糖尿病に関連する人口統計学的特性及び疾患特性については、糖尿病の罹病期間については、月単位まで情報を得た症例 119 例の罹病期間は 146.4 ± 108.95 (中央値 120.0) ヶ月であり、10 年以上の症例が 10 年未満の症例に比べて多かった。BMI は 24.34 ± 4.502 (中央値 23.88) kg/m^2 , 本剤投与開始日の直近の HbA1c は 7.47 ± 1.587 (中央値 7.20) % であった。糖尿病黄斑浮腫の罹病期間については、月単位まで情報を得た 163 例の罹病期間は 18.8 ± 26.74 (中央値 11.0) ヶ月であり、種類はびまん性が 59.34% (308 例) であり、局所性の 27.94% (145 例) に比べて多かった。糖尿病網膜症の分類は、増殖前網膜症が 39.69% (206 例) で最も多く、次いで増殖網膜症が 33.33% (173 例), 単純網膜症が 20.81% (108 例) であった。糖尿病性神経障害及び糖尿病性腎症を合併していた症例はいずれもいなかった。糖尿病黄斑浮腫の前治療歴として、本剤開始前 3 ヶ月以内の黄斑部レーザー光凝固術歴ありの症例が 7.51% (39 例), 本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴ありの症例が 19.65% (102 例) であった。

その他の合併症は、肝機能障害ありの症例が 2.31% (12 例), 腎機能障害ありの症例が 7.71% (40 例), 高血圧ありの症例が 32.95% (171 例) であった。

有効性解析対象症例の人口統計学的特性及び疾患特性の分布は、安全性解析対象症例と同様であった。

なお、安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼の人口統計学的特性及び疾患特性の分布は、安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例と同様であった。

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及び有効性解析対象症例）

患者背景要因		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
		症例数(%)	症例数(%)
全体		519 --	353 --
性別	男	312 (60.12)	211 (59.77)
	女	207 (39.88)	142 (40.23)
	妊娠	207 (100.00)	142 (100.00)
	なし (分母は女性)	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
年齢	15歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	15歳以上	519 (100.00)	353 (100.00)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	18歳未満	0 (0.00)	0 (0.00)
	18歳以上	519 (100.00)	353 (100.00)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	65歳未満	212 (40.85)	151 (42.78)
	65歳以上	307 (59.15)	202 (57.22)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	症例数	519	353
	平均値±標準偏差	65.6 ± 10.78	65.2 ± 11.39
	中央値 [最小～最大]	66.0 [22 ~ 107]	66.0 [22 ~ 107]
	受診区分	外来	476 (91.71)
入院		43 (8.29)	23 (6.52)
不明・未記載		0 (0.00)	0 (0.00)
本剤使用理由 ^{*1}	糖尿病黄斑浮腫	519 (100.00)	353 (100.00)
	その他	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病黄斑浮腫の罹病期間 ^{*2} (要約統計量は、月で算出)	3ヵ月未満	54 (10.40)	32 (9.07)
	3ヵ月以上 6ヵ月未満	12 (2.31)	7 (1.98)
	6ヵ月以上 1年未満	18 (3.47)	15 (4.25)
	1年以上 3年未満	55 (10.60)	37 (10.48)
	3年以上	27 (5.20)	23 (6.52)
	不明・未記載	353 (68.02)	239 (67.71)
	症例数	163	112
	平均値±標準偏差	18.8 ± 26.74	21.2 ± 26.97
中央値 [最小～最大]	11.0 [0 ~ 162]	12.0 [0 ~ 162]	

患者背景要因		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
		症例数(%)	症例数(%)
糖尿病黄斑浮腫の種類 ^{※3}	びまん性	308 (59.34)	209 (59.21)
	局所性	145 (27.94)	104 (29.46)
	判定不能	66 (12.72)	40 (11.33)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病網膜症の分類 ^{※4}	網膜症なし	4 (0.77)	1 (0.28)
	単純網膜症	108 (20.81)	75 (21.25)
	増殖前網膜症	206 (39.69)	139 (39.38)
	増殖網膜症	173 (33.33)	117 (33.14)
	判定不能, 分類不能, または判定なし	28 (5.39)	21 (5.95)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病の種類	I型	21 (4.05)	18 (5.10)
	II型	483 (93.06)	331 (93.77)
	その他	15 (2.89)	4 (1.13)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
糖尿病の罹病期間 (要約統計量は, 月で算出)	10年未満	66 (12.72)	48 (13.60)
	10年以上	104 (20.04)	78 (22.10)
	不明・未記載	349 (67.24)	227 (64.31)
	症例数	119	82
	平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	146.4 ± 108.95 120.0 [2 ~ 446]	148.1 ± 107.80 132.0 [2 ~ 446]
本剤開始前3ヵ月以内の 黄斑部レーザー光凝固術歴有無	なし	468 (90.17)	326 (92.35)
	あり	39 (7.51)	22 (6.23)
	不明・未記載	12 (2.31)	5 (1.42)
本剤開始前6ヵ月以内の 汎網膜光凝固術歴有無	なし	409 (78.81)	275 (77.90)
	あり	102 (19.65)	75 (21.25)
	不明・未記載	8 (1.54)	3 (0.85)
本剤投与3ヵ月以内の 抗血管新生薬を投与の有無	なし	518 (99.81)	352 (99.72)
	あり	1 (0.19)	1 (0.28)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
前治療薬の有無	なし	268 (51.64)	171 (48.44)
	あり	251 (48.36)	182 (51.56)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
既往歴の有無 (脳卒中) の有無	なし	388 (74.76)	283 (80.17)
	あり	9 (1.73)	8 (2.27)
	不明・未記載	122 (23.51)	62 (17.56)
既往歴の有無 (虚血性心疾患) の有無	なし	397 (76.49)	291 (82.44)
	あり	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	122 (23.51)	62 (17.56)
眼合併症の有無	なし	310 (59.73)	214 (60.62)

患者背景要因		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
		症例数(%)	症例数(%)
	あり	141 (27.17)	99 (28.05)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	186 (35.84)	119 (33.71)
眼以外合併症の有無	あり	265 (51.06)	194 (54.96)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	439 (84.59)	305 (86.40)
合併症（肝機能障害）の有無	あり	12 (2.31)	8 (2.27)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	411 (79.19)	283 (80.17)
合併症（腎機能障害）の有無	あり	40 (7.71)	30 (8.50)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	280 (53.95)	191 (54.11)
合併症（高血圧）の有無	あり	171 (32.95)	122 (34.56)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	451 (86.90)	313 (88.67)
合併症（糖尿病性神経障害）の有無	あり	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	451 (86.90)	313 (88.67)
合併症（糖尿病性腎症）の有無	あり	0 (0.00)	0 (0.00)
	不明・未記載	68 (13.10)	40 (11.33)
	なし	230 (44.32)	174 (49.29)
既往歴の有無	あり	167 (32.18)	117 (33.14)
	不明・未記載	122 (23.51)	62 (17.56)
	なし	8 (1.54)	6 (1.70)
BMI (kg/m ²)	18.5 未満	105 (20.23)	75 (21.25)
	18.5 以上 25 未満	65 (12.52)	52 (14.73)
	25 以上	341 (65.70)	220 (62.32)
	不明・未記載	178	133
	症例数	24.34 ± 4.502	24.42 ± 4.266
	平均値±標準偏差	23.88 [15.6 ~ 45.1]	23.97 [15.6 ~ 37.4]
	中央値 [最小～最大]		

患者背景要因		安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
		症例数(%)	症例数(%)
直近の HbA1c (%)	6.0 未満	30 (5.78)	23 (6.52)
	6.0 以上 6.5 未満	32 (6.17)	24 (6.80)
	6.5 以上 7.0 未満	45 (8.67)	36 (10.20)
	7.0 以上 8.0 未満	70 (13.49)	49 (13.88)
	8.0 以上	68 (13.10)	50 (14.16)
	不明・未記載	274 (52.79)	171 (48.44)
	症例数	245	182
平均値±標準偏差	7.47 ± 1.587	7.45 ± 1.581	
中央値 [最小～最大]	7.20 [5.0 ～ 14.2]	7.10 [5.1 ～ 14.2]	
直近の収縮期血圧 (mmHg)	130 未満	62 (11.95)	49 (13.88)
	130 以上 160 未満	127 (24.47)	91 (25.78)
	160 以上 180 未満	34 (6.55)	23 (6.52)
	180 以上	4 (0.77)	2 (0.57)
	不明・未記載	292 (56.26)	188 (53.26)
	症例数	227	165
	平均値±標準偏差	140.1 ± 18.91	138.8 ± 18.95
中央値 [最小～最大]	139.0 [99 ～ 198]	138.0 [99 ～ 183]	
直近の拡張期血圧 (mmHg)	85 未満	168 (32.37)	122 (34.56)
	85 以上 100 未満	50 (9.63)	38 (10.76)
	100 以上 110 未満	7 (1.35)	5 (1.42)
	110 以上	2 (0.39)	0 (0.00)
	不明・未記載	292 (56.26)	188 (53.26)
	症例数	227	165
	平均値±標準偏差	76.7 ± 13.16	76.1 ± 12.82
中央値 [最小～最大]	77.0 [32 ～ 114]	77.0 [32 ～ 106]	
飲酒習慣	飲まない	102 (19.65)	77 (21.81)
	過去に飲んでいた	23 (4.43)	14 (3.97)
	現在も飲んでいる	46 (8.86)	36 (10.20)
	不明・未記載	348 (67.05)	226 (64.02)
喫煙習慣	吸わない	112 (21.58)	90 (25.50)
	過去に吸っていた	36 (6.94)	28 (7.93)
	現在も吸っている	43 (8.29)	33 (9.35)
	不明・未記載	328 (63.20)	202 (57.22)
併用薬の有無	なし	236 (45.47)	147 (41.64)
	あり	283 (54.53)	206 (58.36)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
過敏性素因の有無	なし	345 (66.47)	237 (67.14)
	あり	14 (2.70)	10 (2.83)
	不明・未記載	160 (30.83)	106 (30.03)
	なし	435 (83.82)	301 (85.27)

患者背景要因	安全性解析対象症例	有効性解析対象症例
	症例数(%)	症例数(%)
過去に硝子体切除術実施の有無	あり	71 (13.68)
	不明・未記載	13 (2.50)
		46 (13.03)
		6 (1.70)

※1 両眼とも第一治療眼で異なる使用理由の場合、糖尿病黄斑浮腫>その他の優先順で採用した。

※2 両眼とも第一治療眼で異なる罹病期間の場合、罹病期間が長いほうを採用した。

なお、両眼共に「不明・未記載」の場合は、「不明・未記載」、片眼のみ「不明・未記載」の場合は、罹病期間のデータが得られている眼の月換算された罹病期間を採用した。

※3 両眼とも第一治療眼で異なる糖尿病黄斑浮腫の種類の場合、びまん性>局所性>判定不能の優先順で採用した。

※4 両眼治療の場合、症例としての糖尿病網膜症の分類は、第一治療眼の糖尿病網膜症の分類を採用した。両眼とも第一治療眼で異なる糖尿病網膜症の分類の場合、重複集計とした。

3.4 本剤の投与状況及び観察状況

安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例の本剤投与状況及び観察状況を [Table 3-3](#) に示す。

安全性解析対象症例 519 例の観察期間（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 572.5 ± 230.73 （中央値 720.0）日であり，観察期間が 24 ヶ月以上の症例は 65.13%（338 例）を占めた。本剤総投与期間は 156.8 ± 208.31 （中央値 64.0）日で，観察期間中の本剤の投与回数は 3.2 ± 3.11 （中央値 2.0）回であり，本剤の投与回数が 1 回の症例は 36.80%（191 例）と最も多く，次いで 2 回の症例が 20.81%（108 例）であった。5 回以上投与された症例は 18.50%（96 例）であった。なお，1 日投与量は，5 例で「>0.05 mL」，1 例で「<0.05 mL」がいずれも症例ごとに 1 回のみ選択されたが，513 例は全投与時において「0.05 mL」であり，ほぼ全例において添付文書に規定した用量で使用されていた。

有効性解析対象症例 353 例の観察期間は 588.7 ± 217.77 （中央値 720.0）日，観察期間中の本剤の投与回数は 3.6 ± 3.31 （中央値 3.0）回であり，本剤の投与回数が 1 回の症例は 27.20%（96 例）と最も多く，次いで 5 回以上の症例が 22.95%（81 例）であった。一方で，本剤総投与期間は，3 ヶ月未満の症例割合が安全性解析対象症例の 58.00%（301 例）に対して有効性解析対象症例では 49.58%（175 例）と少なく，本剤総投与期間が 188.7 ± 213.66 （中央値 92.0）日と，安全性解析対象症例の本剤総投与期間と比べて長かった。

【添付文書の用法及び用量】

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 0.5 mg（0.05 mL）を硝子体内投与する。投与間隔は，1 ヶ月以上あけること。

Table 3-3 投与状況と観察状況（安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例）

投与状況と観察状況		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数(%)		症例数(%)	
全体		519	(100.00)	353	(100.00)
投与回数	1回	191	(36.80)	96	(27.20)
	2回	108	(20.81)	78	(22.10)
	3回	72	(13.87)	55	(15.58)
	4回	52	(10.02)	43	(12.18)
	5回以上	96	(18.50)	81	(22.95)
	症例数	519		353	
	平均値±標準偏差	3.2 ± 3.11		3.6 ± 3.31	
中央値 [最小～最大]	2.0 [1 ~ 24]		3.0 [1 ~ 24]		
観察期間 (要約統計量は日数で算出)	0～3ヵ月未満	30	(5.78)	14	(3.97)
	3～6ヵ月未満	34	(6.55)	22	(6.23)
	6～12ヵ月未満	39	(7.51)	24	(6.80)
	12～24ヵ月未満	78	(15.03)	57	(16.15)
	24ヵ月以上	338	(65.13)	236	(66.86)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
	症例数	519		353	
平均値±標準偏差	572.5 ± 230.73		588.7 ± 217.77		
中央値 [最小～最大]	720.0 [1 ~ 749]		720.0 [16 ~ 737]		
総投与期間 (要約統計量は日数で算出)	0～3ヵ月未満	301	(58.00)	175	(49.58)
	3～6ヵ月未満	61	(11.75)	45	(12.75)
	6～12ヵ月未満	60	(11.56)	52	(14.73)
	12～24ヵ月未満	93	(17.92)	79	(22.38)
	24ヵ月以上	4	(0.77)	2	(0.57)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
	症例数	519		353	
平均値±標準偏差	156.8 ± 208.31		188.7 ± 213.66		
中央値 [最小～最大]	64.0 [1 ~ 736]		92.0 [1 ~ 727]		

- ・ 投与回数：観察期間中に投与された回数。両眼治療を行っている患者は、両眼の投与回数を合算した。
- ・ 観察期間：中止症例は本剤投与開始日から本調査中止日まで、中止をしていない症例は観察終了日までを観察期間とした。両眼治療を行っている患者は中止症例は症例ごとの本剤投与開始日から本調査中止日まで、中止をしていない症例は観察終了日までを観察期間とした。
- ・ 総投与期間：本剤投与開始日から最終投与日までの期間。両眼治療を行っている患者は、症例ごとの本剤投与開始日から最終投与日までの期間を算出した。

安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼の本剤投与状況及び観察状況を Table 3-4 に示す。

安全性解析対象眼 547 眼の観察期間中の本剤の投与回数（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 2.6 ± 2.23 （中央値 2.0）回であった。

本剤の投与回数が 1 回の眼は 43.69%（239 眼）と最も多く，次いで 2 回の眼が 17.73%（97 眼）であった。5 回以上投与された眼は 13.35%（73 眼）であった。

有効性評価対象眼 373 眼の観察期間中の本剤の投与回数は 3.0 ± 2.34 （中央値 2.0）回であり，本剤の投与回数が 1 回の眼は 32.71%（122 眼）と最も多く，次いで 2 回の眼が 21.18%（79 眼）であった。両眼治療症例のうち第一治療眼が片眼の症例では，症例単位の集計では両眼の投与回数を合算しているため，眼単位の投与回数は症例単位の投与回数（平均値 3.6 回）に比べて少なかった。

Table 3-4 投与状況と観察状況（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）

投与状況と観察状況		安全性解析対象眼		有効性評価対象眼	
		眼数(%)		眼数(%)	
全体		547	(100.00)	373	(100.00)
投与回数	1 回	239	(43.69)	122	(32.71)
	2 回	97	(17.73)	79	(21.18)
	3 回	81	(14.81)	63	(16.89)
	4 回	57	(10.42)	48	(12.87)
	5 回以上	73	(13.35)	61	(16.35)
	眼数	547		373	
	平均値±標準偏差	2.6 ± 2.23		3.0 ± 2.34	
中央値 [最小～最大]	2.0 [1 ~ 12]		2.0 [1 ~ 12]		
総投与期間 (要約統計量は日数で算出)	0～3 ヶ月未満	332	(60.69)	195	(52.28)
	3～6 ヶ月未満	65	(11.88)	51	(13.67)
	6～12 ヶ月未満	59	(10.79)	51	(13.67)
	12～24 ヶ月未満	87	(15.90)	74	(19.84)
	24 ヶ月以上	4	(0.73)	2	(0.54)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
	眼数	547		373	
平均値±標準偏差	142.7 ± 200.58		172.7 ± 208.34		
中央値 [最小～最大]	57.0 [1 ~ 736]		78.0 [1 ~ 727]		

- ・ 投与回数：観察期間中に投与された回数。
- ・ 総投与期間：治療眼ごとの本剤投与開始日から最終投与日までの期間。

3.4.1 中止症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例数及びその理由の内訳を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析症例 519 例のうち、189 例（36.42%）が中止・脱落した。中止・脱落理由の内訳は「途中より来院せず」が 60 例（11.56%），「治療効果が不十分」が 58 例（11.18%），「その他」が 33 例（6.36%），「転院」が 27 例（5.20%），及び「患者・家族の希望」が 16 例（3.08%）等であった。「その他」の理由の多くは、他の薬剤への変更であった。

Table 3-5 中止・脱落症例内訳（安全性解析対象症例）

内訳	症例数 (%) ^{*2}
安全性解析対象症例	519 (100.00)
観察完了症例	330 (63.58)
中止・脱落症例	189 (36.42)
中止・脱落理由 ^{*1}	
有害事象の発現	4 (0.77)
投与開始日以降一度も来院せず	2 (0.39)
治療効果が不十分	58 (11.18)
途中より来院せず	60 (11.56)
転院	27 (5.20)
患者・家族の希望	16 (3.08)
患者同意の撤回	1 (0.19)
その他	33 (6.36)

*1 同一症例で複数の中止・脱落理由に該当する場合、いずれの理由にも含めて集計した。

*2 安全性解析対象症例を分母とした。

3.5 安全性

3.5.1 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 3-6](#) に、眼の有害事象の発現状況を [Table 3-7](#) にそれぞれ示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、43 例に 57 件の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 8.29%であった。また、29 例に 38 件の眼の有害事象が認められ、眼の有害事象発現割合は 5.59%であった。

3 例以上に認められた主な有害事象（SOC 別）は、「眼障害」が 24 例（4.62%），「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」が各 7 例（1.35%）であった。2 例以上に認められた主な有害事象（PT 別）は、白内障及び眼圧上昇が各 6 例（1.16%），高眼圧症が 5 例（0.96%），緑内障が 4 例（0.77%），硝子体出血及び嚢胞様黄斑浮腫が各 3 例（0.58%），随伴疾患悪化及び死亡が各 2 例（0.39%）であった。

Table 3-6 有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）

	有害事象	重篤な有害事象
調査症例数	519	519
有害事象の発現症例数	43	19
有害事象の発現件数	57	21
有害事象の発現症例率(%)	8.29	3.66
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率 (%)	
感染症および寄生虫症	1 (0.19)	1 (0.19)
肺炎	1 (0.19)	1 (0.19)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.19)	1 (0.19)
胃癌	1 (0.19)	1 (0.19)
代謝および栄養障害	2 (0.39)	1 (0.19)
高血糖	1 (0.19)	1 (0.19)
脂質異常症	1 (0.19)	-
精神障害	1 (0.19)	1 (0.19)
自殺既遂	1 (0.19)	1 (0.19)
神経系障害	2 (0.39)	2 (0.39)
脳幹梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)
脳梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)
眼障害	24 (4.62)	8 (1.54)
白内障	6 (1.16)	2 (0.39)
結膜出血	1 (0.19)	-
アレルギー性結膜炎	1 (0.19)	-
ドライアイ	1 (0.19)	-
眼瞼下垂	1 (0.19)	1 (0.19)
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)
高眼圧症	5 (0.96)	-
視力低下	1 (0.19)	-
硝子体出血	3 (0.58)	-
眼そう痒症	1 (0.19)	-
嚢胞様黄斑浮腫	3 (0.58)	2 (0.39)
黄斑線維症	1 (0.19)	-
心臓障害	1 (0.19)	1 (0.19)
心筋梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)
胃腸障害	1 (0.19)	-
下痢	1 (0.19)	-
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.39)	-
変形性関節症	1 (0.19)	-
横紋筋融解症	1 (0.19)	-
腎および尿路障害	1 (0.19)	1 (0.19)
慢性腎臓病	1 (0.19)	1 (0.19)

	有害事象	重篤な有害事象
調査症例数	519	519
有害事象の発現症例数	43	19
有害事象の発現件数	57	21
有害事象の発現症例率(%)	8.29	3.66
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.35)	3 (0.58)
随伴疾患悪化	2 (0.39)	-
状態悪化	1 (0.19)	-
死亡	2 (0.39)	2 (0.39)
薬効欠如	1 (0.19)	-
全身健康状態悪化	1 (0.19)	1 (0.19)
臨床検査	7 (1.35)	1 (0.19)
血中カリウム増加	1 (0.19)	-
眼圧上昇	6 (1.16)	1 (0.19)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.19)	1 (0.19)
事故	1 (0.19)	1 (0.19)
外科および内科処置	1 (0.19)	-
硝子体切除	1 (0.19)	-
水晶体手術	1 (0.19)	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの有害事象が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

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

	有害事象	重篤な有害事象
調査症例数	519	519
有害事象の発現症例数	29	8
有害事象の発現件数	38	9
有害事象の発現症例率(%)	5.59	1.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
眼障害	24 (4.62)	8 (1.54)
白内障	6 (1.16)	2 (0.39)
結膜出血	1 (0.19)	-
アレルギー性結膜炎	1 (0.19)	-
ドライアイ	1 (0.19)	-
眼瞼下垂	1 (0.19)	1 (0.19)
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)
高眼圧症	5 (0.96)	-
視力低下	1 (0.19)	-

	有害事象	重篤な有害事象
調査症例数	519	519
有害事象の発現症例数	29	8
有害事象の発現件数	38	9
有害事象の発現症例率(%)	5.59	1.54
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率(%)	
硝子体出血	3 (0.58)	-
眼そう痒症	1 (0.19)	-
嚢胞様黄斑浮腫	3 (0.58)	2 (0.39)
黄斑線維症	1 (0.19)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.39)	-
状態悪化	1 (0.19)	-
薬効欠如	1 (0.19)	-
臨床検査	6 (1.16)	1 (0.19)
眼圧上昇	6 (1.16)	1 (0.19)
外科および内科処置	1 (0.19)	-
硝子体切除	1 (0.19)	-
水晶体手術	1 (0.19)	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの有害事象が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

3.5.2 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 3-6](#) に、眼の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-7](#) にそれぞれ示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、19 例に 21 件の重篤な有害事象が認められ、その発現割合は 3.66% であった。また、8 例に 9 件の重篤な眼の有害事象が認められ、その発現割合は 1.54% であった。2 例以上に認められた主な重篤な有害事象 (PT 別) は、緑内障が 3 例 (0.58%)、白内障、嚢胞様黄斑浮腫、及び死亡が各 2 例 (0.39%) であった。

3.5.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例 519 例のうち、3 例に 3 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 0.58% であった。副作用の PT は、脳幹梗塞、結膜出血、及び眼圧上昇が各 1 件であった。

また、眼の副作用は結膜出血、眼圧上昇が認められ、眼の副作用発現割合は 0.39% であった。

3.5.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例 519 例のうち、重篤な副作用として 1 例に 1 件の脳幹梗塞が認められ、転帰は軽快であった。重篤な副作用発現割合は 0.19% であった。

3.5.5 死亡例

安全性解析対象症例の死亡症例一覧を [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、死亡症例は 5 例であった。このうち 2 例は、PT が死亡、その他の 3 例は、PT が全身健康状態悪化、事故、及び自殺既遂が各 1 例であった。なお、いずれの事象も本剤との因果関係は関連なしと判断された。

Table 3-8 死亡症例一覧（安全性解析対象症例）

性別	投与開始時年齢	事象 (MedDRA PT)	有害事象名 (医師記載)	発現時期 1) 3) (日)	転帰までの 日数 3) (日)	転帰	本剤との因果 関係 2)
男	61	死亡	死亡			死亡	関連なし
男	55	全身健康状態悪化	不明	158	95	死亡	関連なし
男	83	死亡	詳細不明の死亡	37	1	死亡	関連なし
男	79	事故	事故死	293	1	死亡	関連なし
女	71	自殺既遂	自殺	725	1	死亡	関連なし

MedDRA/J VERSION 21.1

1)本剤投与開始後経過日数

2)本剤との因果関係が否定されていない場合は、「関連あり」と表示

3)日付が算出できない場合は空欄とした。

3.5.6 RMP 記載の各種リスクに関連する有害事象の発現状況

安全性解析対象症例の RMP 記載の各種リスクに関連する有害事象の発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、18 例に 21 件の RMP 記載の各種リスクに関連する有害事象が認められた。重要な特定されたリスクに関連する有害事象は、分類「眼圧上昇」の眼圧上昇が 6 例（1.16%）、高眼圧症が 5 例（0.96%）、分類「硝子体出血」の硝子体出血が 3 例（0.58%）、重要な潜在的リスクに関連する有害事象は、分類「緑内障」の緑内障が 4 例（0.77%）、分類「心臓以外の動脈血栓塞栓症」の脳幹梗塞及び脳梗塞が各 1 例（0.19%）、分類「心筋梗塞」の心筋梗塞が 1 例（0.19%）に認められた。このうち、眼圧上昇の 1 例及び脳幹梗塞の 1 例は本剤との因果関係が関連ありと報告された。

Table 3-9 RMP 記載の各種リスクに関連する有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（RMP 記載の各種リスク，PT 別）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	519	519	519	519
RMP 記載の各種リスクの発現症例数	18	6	2	1
RMP 記載の各種リスクの発現件数	21	7	2	1
RMP 記載の各種リスクの発現症例率(%)	3.47	1.16	0.39	0.19
RMP 記載の各種リスクの種類	RMP 記載の各種リスクの種類別発現症例（件数）率(%)			
眼圧上昇	11 (2.12)	1 (0.19)	1 (0.19)	-
眼圧上昇	6 (1.16)	1 (0.19)	1 (0.19)	-
高眼圧症	5 (0.96)	-	-	-
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)	-	-
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)	-	-
硝子体出血	3 (0.58)	-	-	-
硝子体出血	3 (0.58)	-	-	-
心臓以外の動脈血栓塞栓症	2 (0.39)	2 (0.39)	1 (0.19)	1 (0.19)
脳幹梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	1 (0.19)	1 (0.19)
脳梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-
心筋梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-
心筋梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの有害事象が複数件存在している場合は，1 件としてカウントした。

3.5.7 重要な有害事象

安全性解析対象症例の重要な有害事象の発現状況を [Table 3-10](#) に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち，16 例に 18 件の重要な有害事象が認められた。重要な有害事象は，分類「眼圧上昇」の眼圧上昇が 6 例（1.16%），高眼圧症が 5 例（0.96%），分類「緑内障」の緑内障が 4 例（0.77%），分類「硝子体出血」の硝子体出血が 3 例（0.58%）に認められた。このうち，眼圧上昇の 1 例は本剤との因果関係が関連ありと報告された。

Table 3-10 重要な有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	519	519	519	519
重要な有害事象の発現症例数	16	3	1	0
重要な有害事象の発現件数	18	4	1	0
重要な有害事象の発現症例率(%)	3.08	0.58	0.19	0.00
重要な有害事象の種類	重要な有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)			
眼圧上昇	11 (2.12)	1 (0.19)	1 (0.19)	-
眼圧上昇	6 (1.16)	1 (0.19)	1 (0.19)	-

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	519	519	519	519
重要な有害事象の発現症例数	16	3	1	0
重要な有害事象の発現件数	18	4	1	0
重要な有害事象の発現症例率(%)	3.08	0.58	0.19	0.00
重要な有害事象の種類	重要な有害事象の種類別発現症例 (件数) 率(%)			
高眼圧症	5 (0.96)	-	-	-
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)	-	-
緑内障	4 (0.77)	3 (0.58)	-	-
硝子体出血	3 (0.58)	-	-	-
硝子体出血	3 (0.58)	-	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの有害事象が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

3.5.8 VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象

安全性解析対象症例で認められた VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象の発現状況を Table 3-11 に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の事象は、分類「心臓以外の動脈血栓塞栓症」の脳幹梗塞及び脳梗塞、分類「心筋梗塞」の心筋梗塞が各 1 例 (0.19%) に認められた。このうち、脳幹梗塞の 1 例は重篤であり本剤との因果関係が関連ありと報告された。

Table 3-11 VEGF 阻害作用に関連する全身性の事象の発現状況一覧 (安全性解析対象症例)

	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	519	519	519	519
VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の有害事象の発現症例数	3	3	1	1
VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の有害事象の発現件数	3	3	1	1
VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の有害事象の発現症例率(%)	0.58	0.58	0.19	0.19
VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の事象の種類	VEGF 阻害作用に関連すると考えられる全身性の事象の種類別発現症例 (件数) 率(%)			
心臓以外の動脈血栓塞栓症	2 (0.39)	2 (0.39)	1 (0.19)	1 (0.19)
脳幹梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	1 (0.19)	1 (0.19)
脳梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-
心筋梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-
心筋梗塞	1 (0.19)	1 (0.19)	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの有害事象が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

3.5.9 併用療法別の有害事象発現状況

安全性解析対象症例で調査期間中に併用療法を施行された症例における有害事象発現状況を Table 3-12, Table 3-13, Table 3-14, Table 3-15 に示す。

安全性解析対象症例 519 例のうち、黄斑部レーザー併用ありの症例 89 例で認められた有害事象は 8 例 11 件で、発現割合は 8.99%であった。2 例以上に認められた主な有害事象（PT 別）は、高眼圧症が 3 例（3.37%），嚢胞様黄斑浮腫が 2 例（2.25%）であった。重篤な有害事象は 4 例 4 件で、発現割合は 4.49%であった。黄斑部レーザー併用なしの症例 430 例で認められた有害事象は 35 例 46 件で、発現割合は 8.14%であった。重篤な有害事象は 15 例 17 件で、発現割合は 3.49%であった。黄斑部レーザー併用ありの症例 89 例で認められた副作用はなかった。黄斑部レーザー併用なしの症例 430 例で認められた副作用は 3 例 3 件で、発現割合は 0.70%であった。

硝子体手術併用ありの症例 40 例で認められた有害事象は 8 例 11 件で、発現割合は 20.00%であった。2 例以上に認められた主な有害事象（PT 別）は、白内障、緑内障、硝子体出血、及び眼圧上昇が各 2 例（5.00%）であった。重篤な有害事象は 4 例 6 件で、発現割合は 10.00%であった。硝子体手術併用なしの症例 479 例で認められた有害事象は 35 例 46 件で、発現割合は 7.31%であった。重篤な有害事象は 15 例 15 件で、発現割合は 3.13%であった。硝子体手術併用ありの症例 40 例で認められた副作用はなかった。硝子体手術併用なしの症例 479 例で認められた副作用は 3 例 3 件で、発現割合は 0.63%であった。

本剤以外の VEGF 阻害薬併用ありの症例 62 例で認められた有害事象は 7 例 10 件で、発現割合は 11.29%であった。2 例以上に認められた主な有害事象（PT 別）は、白内障及び高眼圧症が各 3 例（4.84%）であった。重篤な有害事象の発現は認められなかった。本剤以外の VEGF 阻害薬併用なしの症例 457 例で認められた有害事象は 36 例 47 件で、発現割合は 7.88%であった。重篤な有害事象は 19 例 21 件で、発現割合は 4.16%であった。本剤以外の VEGF 阻害薬併用ありの症例 62 例で認められた副作用はなかった。本剤以外の VEGF 阻害薬併用なしの症例 457 例で認められた副作用は 3 例 3 件で、発現割合は 0.66%であった。

ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用ありの症例 94 例で認められた有害事象は 11 例 14 件で、発現割合は 11.70%であった。2 例以上に認められた主な有害事象（PT 別）は、白内障が 4 例（4.26%），高眼圧症が 3 例（3.19%），嚢胞様黄斑浮腫が 2 例（2.13%）であった。重篤な有害事象は 4 例 4 件で、発現割合は 4.26%であった。ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用なしの症例 425 例で認められた有害事象は 32 例 43 件で、発現割合は 7.53%であった。重篤な有害事象は 15 例 17 件で、発現割合は 3.53%であった。ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用ありの症例 94 例で認められた副作用はなかった。ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用なしの症例 425 例で認められた副作用は 3 例 3 件で、発現割合は 0.71%であった。

併用療法の有無により、有害事象発現割合に違いが認められた併用療法があったが、いずれの併用療法においても、併用ありの症例で副作用の発現は認められなかった。

Table 3-12 黄斑部レーザー光凝固療法併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）

	黄斑部レーザー併用症例				黄斑部レーザー未併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	89	89	89	89	430	430	430	430
発現症例数	8	4	0	0	35	15	3	1
発現件数	11	4	0	0	46	17	3	1
発現症例率(%)	8.99	4.49	0.00	0.00	8.14	3.49	0.70	0.23
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)							
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
肺炎	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
胃癌	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	2 (0.47)	1 (0.23)	-	-
高血糖	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
自殺既遂	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	2 (0.47)	2 (0.47)	1 (0.23)	1 (0.23)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	1 (0.23)	1 (0.23)
脳梗塞	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
眼障害	7 (7.87)	3 (3.37)	-	-	17 (3.95)	5 (1.16)	1 (0.23)	-
白内障	1 (1.12)	-	-	-	5 (1.16)	2 (0.47)	-	-
結膜出血	-	-	-	-	1 (0.23)	-	1 (0.23)	-
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
ドライアイ	1 (1.12)	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
緑内障	1 (1.12)	1 (1.12)	-	-	3 (0.70)	2 (0.47)	-	-
高眼圧症	3 (3.37)	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
視力低下	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	3 (0.70)	-	-	-
眼そう痒症	1 (1.12)	-	-	-	-	-	-	-
嚢胞様黄斑浮腫	2 (2.25)	2 (2.25)	-	-	1 (0.23)	-	-	-
黄斑線維症	1 (1.12)	-	-	-	-	-	-	-
心臓障害	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-

	黄斑部レーザー併用症例				黄斑部レーザー未併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	89	89	89	89	430	430	430	430
発現症例数	8	4	0	0	35	15	3	1
発現件数	11	4	0	0	46	17	3	1
発現症例率(%)	8.99	4.49	0.00	0.00	8.14	3.49	0.70	0.23
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例(件数)率(%)							
心筋梗塞	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
胃腸障害	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
下痢	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
横紋筋融解症	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
腎および尿路障害	1 (1.12)	1 (1.12)	-	-	-	-	-	-
慢性腎臓病	1 (1.12)	1 (1.12)	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	7 (1.63)	3 (0.70)	-	-
随伴疾患悪化	-	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
状態悪化	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
死亡	-	-	-	-	2 (0.47)	2 (0.47)	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
全身健康状態悪化	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
臨床検査	-	-	-	-	7 (1.63)	1 (0.23)	1 (0.23)	-
血中カリウム増加	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	6 (1.40)	1 (0.23)	1 (0.23)	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
事故	-	-	-	-	1 (0.23)	1 (0.23)	-	-
外科および内科処置	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
硝子体切除	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-
水晶体手術	-	-	-	-	1 (0.23)	-	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの副作用が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

Table 3-13 硝子体手術併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）

	硝子体手術併用症例				硝子体手術非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	40	40	40	40	479	479	479	479
発現症例数	8	4	0	0	35	15	3	1
発現件数	11	6	0	0	46	15	3	1
発現症例率(%)	20.00	10.00	0.00	0.00	7.31	3.13	0.63	0.21
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)							
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
肺炎	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
胃癌	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	2 (0.42)	1 (0.21)	-	-
高血糖	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
自殺既遂	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	2 (0.42)	2 (0.42)	1 (0.21)	1 (0.21)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	1 (0.21)	1 (0.21)
脳梗塞	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
眼障害	6 (15.00)	2 (5.00)	-	-	18 (3.76)	6 (1.25)	1 (0.21)	-
白内障	2 (5.00)	-	-	-	4 (0.84)	2 (0.42)	-	-
結膜出血	-	-	-	-	1 (0.21)	-	1 (0.21)	-
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
ドライアイ	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
緑内障	2 (5.00)	2 (5.00)	-	-	2 (0.42)	1 (0.21)	-	-
高眼圧症	-	-	-	-	5 (1.04)	-	-	-
視力低下	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
硝子体出血	2 (5.00)	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
眼そう痒症	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
嚢胞様黄斑浮腫	-	-	-	-	3 (0.63)	2 (0.42)	-	-
黄斑線維症	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-

	硝子体手術併用症例				硝子体手術非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	40	40	40	40	479	479	479	479
発現症例数	8	4	0	0	35	15	3	1
発現件数	11	6	0	0	46	15	3	1
発現症例率(%)	20.00	10.00	0.00	0.00	7.31	3.13	0.63	0.21
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)							
心臓障害	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
心筋梗塞	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
下痢	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	2 (0.42)	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
横紋筋融解症	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
腎および尿路障害	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
慢性腎臓病	1 (2.50)	1 (2.50)	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	7 (1.46)	3 (0.63)	-	-
随伴疾患悪化	-	-	-	-	2 (0.42)	-	-	-
状態悪化	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
死亡	-	-	-	-	2 (0.42)	2 (0.42)	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
全身健康状態悪化	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
臨床検査	2 (5.00)	1 (2.50)	-	-	5 (1.04)	-	1 (0.21)	-
血中カリウム増加	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
眼圧上昇	2 (5.00)	1 (2.50)	-	-	4 (0.84)	-	1 (0.21)	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
事故	-	-	-	-	1 (0.21)	1 (0.21)	-	-
外科および内科処置	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
硝子体切除	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-
水晶体手術	-	-	-	-	1 (0.21)	-	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの副作用が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

Table 3-14 本剤以外の VEGF 阻害薬併用症例の有害事象の発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）

	本剤以外の VEGF 阻害薬併用症例				本剤以外の VEGF 阻害薬非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	62	62	62	62	457	457	457	457
発現症例数	7	0	0	0	36	19	3	1
発現件数	10	0	0	0	47	21	3	1
発現症例率(%)	11.29	0.00	0.00	0.00	7.88	4.16	0.66	0.22
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)							
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
肺炎	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
胃癌	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	2 (0.44)	1 (0.22)	-	-
高血糖	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
自殺既遂	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	2 (0.44)	2 (0.44)	1 (0.22)	1 (0.22)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	1 (0.22)	1 (0.22)
脳梗塞	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
眼障害	6 (9.68)	-	-	-	18 (3.94)	8 (1.75)	1 (0.22)	-
白内障	3 (4.84)	-	-	-	3 (0.66)	2 (0.44)	-	-
結膜出血	-	-	-	-	1 (0.22)	-	1 (0.22)	-
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
ドライアイ	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
緑内障	-	-	-	-	4 (0.88)	3 (0.66)	-	-
高眼圧症	3 (4.84)	-	-	-	2 (0.44)	-	-	-
視力低下	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	3 (0.66)	-	-	-
眼そう痒症	1 (1.61)	-	-	-	-	-	-	-
嚢胞様黄斑浮腫	1 (1.61)	-	-	-	2 (0.44)	2 (0.44)	-	-
黄斑線維症	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
心臓障害	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-

	本剤以外の VEGF 阻害薬併用症例				本剤以外の VEGF 阻害薬非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	62	62	62	62	457	457	457	457
発現症例数	7	0	0	0	36	19	3	1
発現件数	10	0	0	0	47	21	3	1
発現症例率(%)	11.29	0.00	0.00	0.00	7.88	4.16	0.66	0.22
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率(%)							
心筋梗塞	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
胃腸障害	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
下痢	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	2 (0.44)	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
横紋筋融解症	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
慢性腎臓病	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.61)	-	-	-	6 (1.31)	3 (0.66)	-	-
随伴疾患悪化	-	-	-	-	2 (0.44)	-	-	-
状態悪化	1 (1.61)	-	-	-	-	-	-	-
死亡	-	-	-	-	2 (0.44)	2 (0.44)	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
全身健康状態悪化	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
臨床検査	1 (1.61)	-	-	-	6 (1.31)	1 (0.22)	1 (0.22)	-
血中カリウム増加	1 (1.61)	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	6 (1.31)	1 (0.22)	1 (0.22)	-
傷害, 中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
事故	-	-	-	-	1 (0.22)	1 (0.22)	-	-
外科および内科処置	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
硝子体切除	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-
水晶体手術	-	-	-	-	1 (0.22)	-	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの副作用が複数件存在している場合は, 1 件としてカウントした。

Table 3-15 ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用症例の有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT 別）

	ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用症例				ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	94	94	94	94	425	425	425	425
発現症例数	11	4	0	0	32	15	3	1
発現件数	14	4	0	0	43	17	3	1
発現症例率(%)	11.70	4.26	0.00	0.00	7.53	3.53	0.71	0.24
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率(%)							
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
肺炎	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
胃癌	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
代謝および栄養障害	-	-	-	-	2 (0.47)	1 (0.24)	-	-
高血糖	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
脂質異常症	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
精神障害	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
自殺既遂	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	2 (0.47)	2 (0.47)	1 (0.24)	1 (0.24)
脳幹梗塞	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	1 (0.24)	1 (0.24)
脳梗塞	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
眼障害	10 (10.64)	4 (4.26)	-	-	14 (3.29)	4 (0.94)	1 (0.24)	-
白内障	4 (4.26)	1 (1.06)	-	-	2 (0.47)	1 (0.24)	-	-
結膜出血	-	-	-	-	1 (0.24)	-	1 (0.24)	-
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
ドライアイ	1 (1.06)	-	-	-	-	-	-	-
眼瞼下垂	1 (1.06)	1 (1.06)	-	-	-	-	-	-
緑内障	1 (1.06)	-	-	-	3 (0.71)	3 (0.71)	-	-
高眼圧症	3 (3.19)	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
視力低下	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	3 (0.71)	-	-	-
眼そう痒症	1 (1.06)	-	-	-	-	-	-	-
嚢胞様黄斑浮腫	2 (2.13)	2 (2.13)	-	-	1 (0.24)	-	-	-
黄斑線維症	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
心臓障害	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
心筋梗塞	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
胃腸障害	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
下痢	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-

	ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注 併用症例				ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注 非併用症例			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
調査症例数	94	94	94	94	425	425	425	425
発現症例数	11	4	0	0	32	15	3	1
発現件数	14	4	0	0	43	17	3	1
発現症例率(%)	11.70	4.26	0.00	0.00	7.53	3.53	0.71	0.24
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例(件数)率(%)							
筋骨格系および結合組織障害	-	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
変形性関節症	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
横紋筋融解症	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
腎および尿路障害	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
慢性腎臓病	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.06)	-	-	-	6 (1.41)	3 (0.71)	-	-
随伴疾患悪化	-	-	-	-	2 (0.47)	-	-	-
状態悪化	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
死亡	-	-	-	-	2 (0.47)	2 (0.47)	-	-
薬効欠如	1 (1.06)	-	-	-	-	-	-	-
全身健康状態悪化	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
臨床検査	-	-	-	-	7 (1.65)	1 (0.24)	1 (0.24)	-
血中カリウム増加	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	6 (1.41)	1 (0.24)	1 (0.24)	-
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
事故	-	-	-	-	1 (0.24)	1 (0.24)	-	-
外科および内科処置	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
硝子体切除	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-
水晶体手術	-	-	-	-	1 (0.24)	-	-	-

MedDRA/J VERSION 21.1

※同一症例で同一 PT コードの副作用が複数件存在している場合は、1件としてカウントした。

3.5.10 患者要因別安全性解析

患者要因別安全性解析は、副作用発現例数が少ないため、本剤の投与状況別の副作用発現割合の解析のみ実施した。副作用を発現した3例とも、総投与期間が3ヵ月未満の症例であり、本剤の長期投与により副作用発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

3.5.11 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例519例のうち、特別な背景を有する患者の安全性について以下に記す。

3.5.11.1 小児

小児（15歳未満及び欧州規制に基づく18歳未満に該当する症例）への本剤の使用例はなかった（Table 3-2）。

3.5.11.2 高齢者

高齢者（65歳以上）の症例は307例で、副作用は1例（0.33%）に認められた。非高齢者（65歳未満）の症例は212例で、副作用は2例（0.94%）に認められた。

3.5.11.3 妊産婦

妊産婦への本剤の使用例はなかった（Table 3-2）。

3.5.11.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する患者は40例で、副作用は認められなかった。腎機能障害を合併しない患者は411例で、副作用は3例（0.73%）に認められた。

3.5.11.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する患者は12例で、副作用は認められなかった。肝機能障害を合併しない患者は439例で、副作用は3例（0.68%）に認められた。

3.6 有効性

本剤は両眼に使用されることがあるため、本剤が最初に投与された眼を第一治療眼とし、第一治療眼の翌日以降に本剤を投与開始した眼を第二治療眼と定義した。有効性評価対象眼は第一治療眼とした。第二治療眼は、本剤投与開始時期によって既定した観察期間（本剤投与開始後 2 年間）に満たない評価になること、第一治療眼の安全性及び有効性の結果より、結果が予見されるバイアスが発生することを考慮し、有効性評価対象眼とはしなかった。

有効性の評価は「眼数」で行った。有効性評価対象眼 373 眼の有効性評価を以下に記す。

なお、測定した小数視力を「logMAR 換算値 = $-\log_{10}$ (小数視力)」の換算式で logMAR に変換し、本剤投与開始時から最終の視力検査までの logMAR 変化量が -0.3 以下の場合を「改善」、 -0.3 より大きく 0.3 より小さい場合を「維持」、 0.3 以上の場合を「悪化」と定義した。また、「改善」及び「維持」を合わせて「有効」と定義した。

3.6.1 有効眼の割合（観察時期別）

観察時期別の有効眼の割合を Table 3-16 に示す。

有効性評価対象眼 373 眼中、本剤投与開始後 12 ヶ月、24 ヶ月、及び最終測定時点の有効眼の割合は、それぞれ 75.21% (91/121 眼)、75.41% (46/61 眼)、及び 91.15% (340/373 眼) であった。

Table 3-16 観察時期別の有効眼の割合（有効性評価対象眼）

観察時期	眼数	投与開始時から各観察時期までの logMAR 変化量				有効 (=改善+維持) 眼数(%)
		logMAR \leq -0.3 (改善) 眼数(%)	-0.3<logMAR \leq 0 (維持) 眼数(%)	0<logMAR<0.3 (維持) 眼数(%)	0.3 \leq logMAR (悪化) 眼数(%)	
12 ヶ月	121	7 (5.79)	42 (34.71)	42 (34.71)	30 (24.79)	91 (75.21)
24 ヶ月	61	7 (11.48)	20 (32.79)	19 (31.15)	15 (24.59)	46 (75.41)
最終測定時点	373	67 (17.96)	209 (56.03)	64 (17.16)	33 (8.85)	340 (91.15)

3.6.2 有効眼の割合（投与回数別）

投与回数別の最終測定時点の有効眼の割合をそれぞれ、Figure 3-2 投与回数別の最終測定時点における有効性判定割合（有効性評価対象眼）、Table 3-17 に示す。

有効性評価対象眼 373 眼中、本剤の投与回数が 1 回、2 回、3 回、4 回、及び 5 回以上の場合の有効眼の割合は、それぞれ 90.98% (111/122 眼)、94.94% (75/79 眼)、92.06% (58/63 眼)、89.58% (43/48 眼)、及び 86.89% (53/61 眼) で、いずれも 90%前後の有効眼の割合であり、投与回数による有効性に大きな違いは認められなかった。

Figure 3-2 投与回数別の最終測定時点における有効性判定割合（有効性評価対象眼）

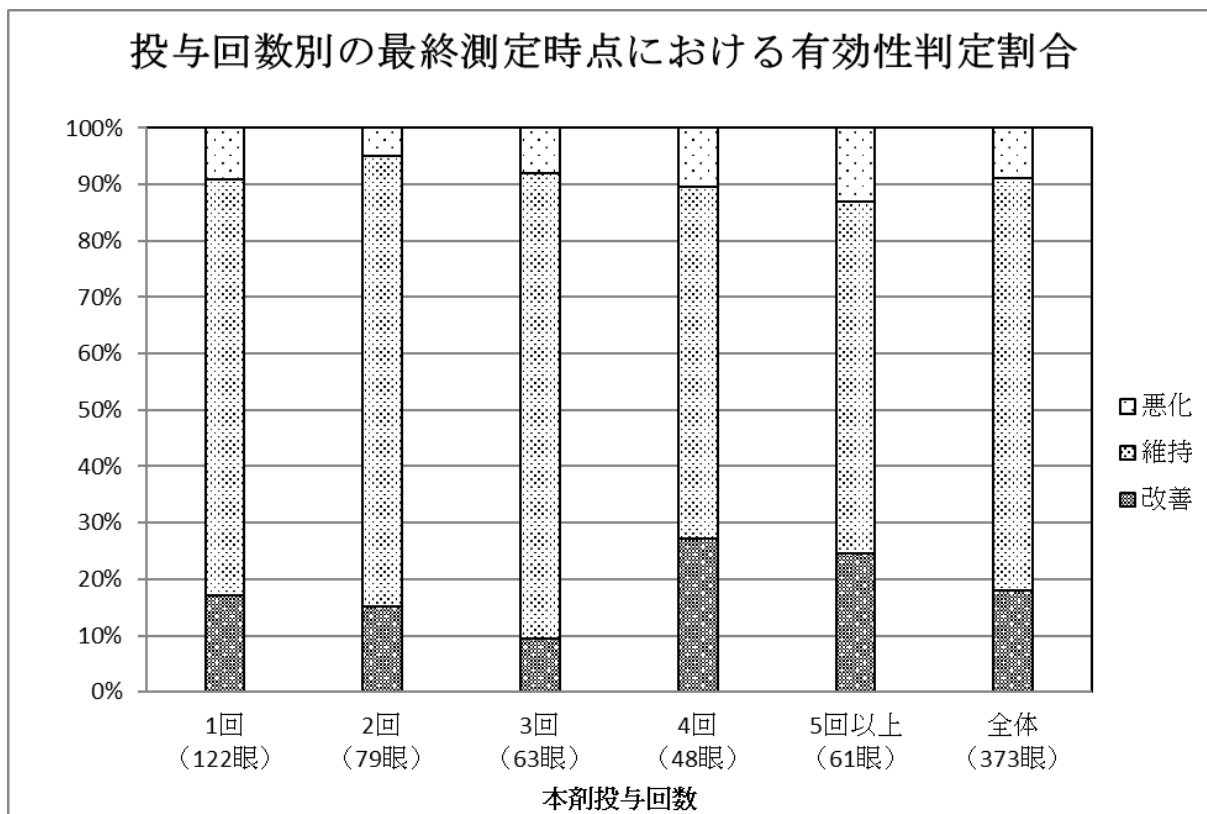


Table 3-17 投与回数別の最終測定時点における有効眼の割合（有効性評価対象眼）

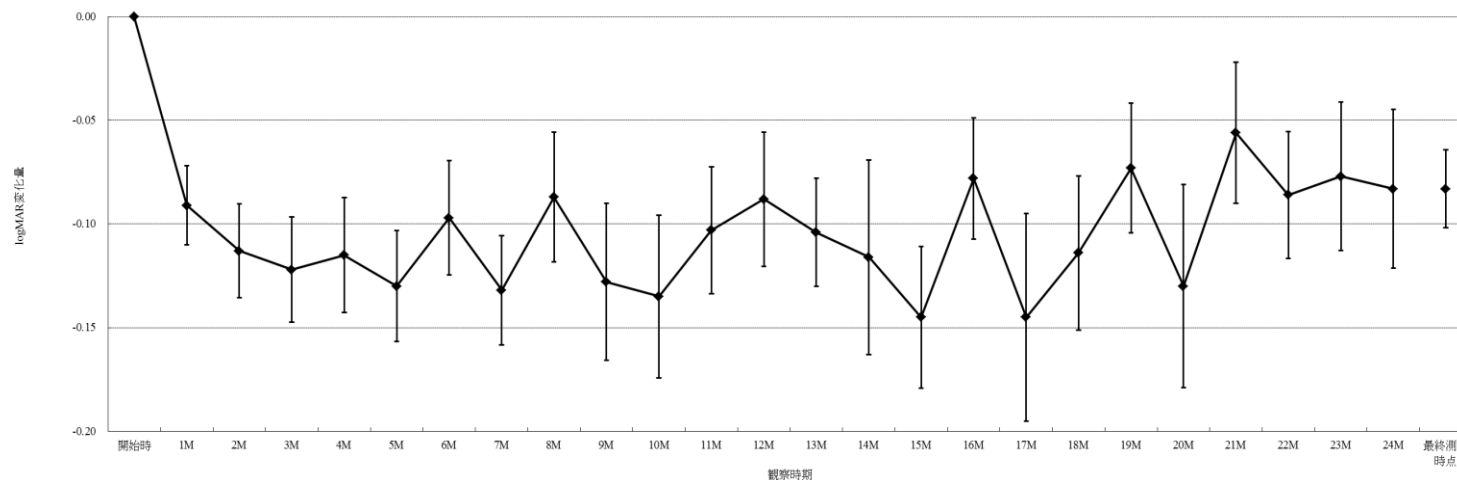
本剤 投与 回数	眼数	最高矯正視力（logMAR 換算値）の本剤投与開始時から最終測定時点までの変化量							検定 paired-t	最終測定時点における有効性判定				
		平均	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値		logMAR≤-0.3 （改善） 眼数(%)	- 0.3<logMAR≤0 （維持） 眼数(%)	0<logMAR<0.3 （維持） 眼数(%)	0.3≤logMAR （悪化） 眼数(%)	有効 （=改善+維持） 眼数(%)
全体	373	-0.083	0.3603	-2.80	-0.222	-0.079	0.058	1.60	p< 0.0001	67 (17.96)	209 (56.03)	64 (17.16)	33 (8.85)	340 (91.15)
1回	122	-0.088	0.4343	-2.80	-0.222	-0.088	0.000	1.60	p= 0.0272	21 (17.21)	75 (61.48)	15 (12.30)	11 (9.02)	111 (90.98)
2回	79	-0.085	0.2460	-0.90	-0.204	-0.067	0.000	0.70	p= 0.0029	12 (15.19)	48 (60.76)	15 (18.99)	4 (5.06)	75 (94.94)
3回	63	-0.040	0.3017	-1.00	-0.155	0.000	0.067	1.08	p= 0.2930	6 (9.52)	38 (60.32)	14 (22.22)	5 (7.94)	58 (92.06)
4回	48	-0.138	0.3713	-1.90	-0.324	-0.056	0.088	0.40	p= 0.0130	13 (27.08)	21 (43.75)	9 (18.75)	5 (10.42)	43 (89.58)
5回 以上	61	-0.070	0.3731	-1.08	-0.273	-0.058	0.109	1.60	p= 0.1466	15 (24.59)	27 (44.26)	11 (18.03)	8 (13.11)	53 (86.89)

3.6.3 最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移

最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移をそれぞれ [Figure 3-3](#), [Table 3-18](#) に示す。

最高矯正視力の平均変化量は有効性評価対象眼 373 眼で評価され、logMAR 換算値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は、投与開始時が 0.462 ± 0.3907 ，最終測定時点が 0.379 ± 0.4278 であり，最終測定時点の平均変化量は -0.083 ± 0.3603 ($p < 0.0001$) であった。投与開始後 21 ヶ月を除く各観察時期及び最終測定時点において，投与開始時からの最高矯正視力の平均変化量は統計学的に有意に低下して（視力の改善）いた。投与開始後 3 ヶ月まで最高矯正視力の平均変化量は継続的に低下し，投与開始後 24 ヶ月時点で測定された長期観察症例においても，視力の改善が認められた。

Figure 3-3 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移 (有効性評価対象眼)



平均値 ± 標準誤差

Table 3-18 最高矯正視力 (logMAR 換算値) 変化量の推移 (有効性評価対象眼)

観察時期	logMAR 変化量												
	開始時・開始時以降のいずれかのポイント												
	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
眼数	373	247	200	180	167	153	145	128	121	121	105	115	124
平均値	0	-0.091	-0.113	-0.122	-0.115	-0.130	-0.097	-0.132	-0.087	-0.128	-0.135	-0.103	-0.088
標準誤差	0	0.0190	0.0227	0.0255	0.0277	0.0267	0.0276	0.0264	0.0314	0.0379	0.0392	0.0306	0.0324
標準偏差	0	0.2987	0.3216	0.3418	0.3586	0.3299	0.3321	0.2991	0.3454	0.4168	0.4019	0.3277	0.3605
最小値	0	-2.68	-2.68	-2.68	-2.68	-2.60	-2.68	-1.78	-1.08	-2.60	-2.68	-1.60	-1.90
25%点	0	-0.125	-0.176	-0.213	-0.222	-0.222	-0.222	-0.301	-0.255	-0.243	-0.301	-0.243	-0.249
中央値	0	-0.051	-0.073	-0.079	-0.067	-0.097	-0.079	-0.103	-0.097	-0.079	-0.097	-0.079	-0.117

観察時期	logMAR 変化量												
	開始時・開始時以降のいずれかのポイント												
	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
75%点	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.051	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.067
最大値	0	0.88	0.70	0.60	0.85	0.60	1.00	0.60	1.70	0.70	1.08	1.60	1.60
paired-t	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0006	<0.0001	0.0067	0.001	0.0008	0.001	0.0077

観察時期	13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	最終測定時点
眼数	96	99	87	86	75	82	68	74	74	65	67	62	373
平均値	-0.104	-0.116	-0.145	-0.078	-0.145	-0.114	-0.073	-0.130	-0.056	-0.086	-0.077	-0.083	-0.083
標準誤差	0.0262	0.0470	0.0342	0.0293	0.0501	0.0371	0.0313	0.0491	0.0340	0.0306	0.0359	0.0382	0.0187
標準偏差	0.2570	0.4680	0.3189	0.2716	0.4335	0.3355	0.2580	0.4227	0.2924	0.2463	0.2942	0.3011	0.3603
最小値	-0.78	-2.68	-1.60	-1.60	-2.75	-1.60	-0.82	-2.80	-0.82	-0.82	-0.90	-0.90	-2.80
25%点	-0.222	-0.243	-0.301	-0.222	-0.243	-0.234	-0.166	-0.234	-0.222	-0.176	-0.176	-0.255	-0.222
中央値	-0.073	-0.079	-0.125	-0.023	-0.079	-0.109	-0.062	-0.117	0.000	-0.109	-0.067	-0.062	-0.079
75%点	0.062	0.067	0.000	0.058	0.051	0.000	0.073	0.000	0.097	0.000	0.079	0.097	0.058
最大値	0.78	1.60	0.78	0.60	0.78	1.08	0.60	1.08	0.82	0.82	1.08	0.70	1.60
paired-t	0.0001	0.0157	<0.0001	0.0089	0.0048	0.0028	0.0219	0.0098	0.1048	0.0064	0.0354	0.0328	<0.0001

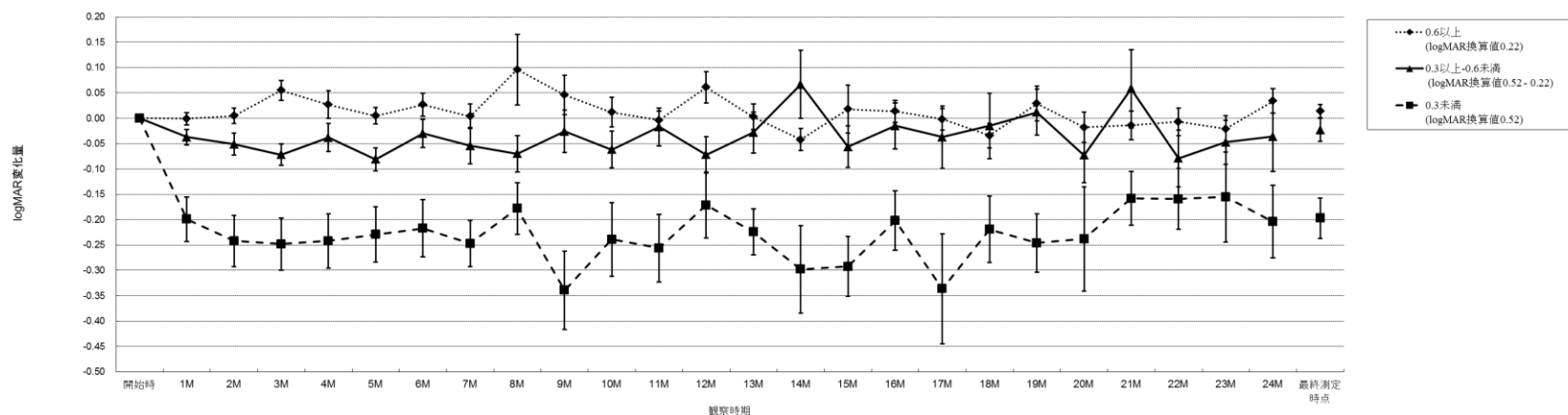
※検定において多重性は考慮していない。

3.6.4 ベースラインの小数視力別の最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移

ベースラインの小数視力別の最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移をそれぞれ, Figure 3-4, Table 3-19, Table 3-20, Table 3-21 に示す。

ベースラインの小数視力別の内訳は 0.6 以上が 88 眼, 0.3 以上 0.6 未満が 138 眼, 0.3 未満が 147 眼であった。

Figure 3-4 ベースラインの小数視力別の最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移 (有効性評価対象眼)



平均値 ± 標準誤差

Table 3-19 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移 (ベースラインの小数視力が 0.6 以上) (有効性評価対象眼)

		logMAR 変化量												
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
ベースラインの小数視力	観察時期	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
0.6 以上 (logMAR 換算値 0.22)	眼数	88	61	50	37	37	30	29	30	25	33	21	30	25
	平均値	0	-0.001	0.005	0.055	0.027	0.005	0.027	0.004	0.096	0.046	0.012	-0.004	0.061

		logMAR 変化量												
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
ベースラインの小数視力	観察時期	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
	標準誤差	0	0.0121	0.0156	0.0199	0.0271	0.0163	0.0225	0.0246	0.0693	0.0386	0.0294	0.0184	0.0312
	標準偏差	0	0.0945	0.1104	0.1211	0.1649	0.0893	0.1213	0.1346	0.3463	0.2216	0.1348	0.1006	0.1562
	最小値	0	-0.23	-0.23	-0.11	-0.18	-0.23	-0.15	-0.23	-0.15	-0.20	-0.15	-0.23	-0.15
	25%点	0	-0.051	-0.058	0.000	-0.051	-0.051	-0.058	-0.079	0.000	-0.079	-0.079	-0.058	0.000
	中央値	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.046
	75%点	0	0.000	0.046	0.079	0.046	0.067	0.079	0.046	0.109	0.067	0.051	0.097	0.079
	最大値	0	0.37	0.38	0.40	0.85	0.18	0.37	0.30	1.70	0.70	0.37	0.15	0.52
	paired-t	--	0.9515	0.736	0.0088	0.3296	0.7461	0.2382	0.8592	0.178	0.2453	0.6931	0.8083	0.0616

ベースラインの小数視力	観察時期	13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	最終測定時点
0.6 以上 (logMAR 換算値 0.22)	眼数	24	22	17	25	24	21	21	19	21	19	22	18	88
	平均値	0.003	-0.042	0.018	0.014	-0.002	-0.034	0.029	-0.018	-0.014	-0.007	-0.021	0.034	0.014
	標準誤差	0.0256	0.0217	0.0473	0.0216	0.0211	0.0242	0.0341	0.0296	0.0281	0.0271	0.0264	0.0241	0.0131
	標準偏差	0.1256	0.1016	0.1951	0.1078	0.1034	0.1111	0.1562	0.1292	0.1289	0.1181	0.1237	0.1024	0.1228
	最小値	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.23	-0.15	-0.23
	25%点	-0.109	-0.109	-0.097	-0.046	-0.069	-0.109	-0.058	-0.155	-0.079	-0.109	-0.097	-0.046	-0.055
	中央値	0.000	-0.051	0.000	0.000	0.000	-0.079	0.051	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	75%点	0.125	0.046	0.051	0.079	0.051	0.046	0.097	0.079	0.097	0.097	0.000	0.109	0.067
	最大値	0.22	0.15	0.65	0.24	0.24	0.22	0.48	0.24	0.18	0.15	0.23	0.26	0.48
	paired-t	0.8968	0.0689	0.7141	0.5199	0.9376	0.18	0.4004	0.5421	0.6163	0.8082	0.4325	0.1798	0.3022

※検定において多重性は考慮していない。

Table 3-20 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の平均変化量の推移 (ベースラインの小数視力が 0.3 以上 0.6 未満) (有効性評価対象眼)

ベースラインの小数視力	観察時期	logMAR 変化量												
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
		開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
0.3 以上-0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52 - 0.22)	眼数	138	90	71	65	55	55	55	37	39	41	32	42	46
	平均値	0	-0.037	-0.051	-0.072	-0.038	-0.081	-0.030	-0.054	-0.070	-0.026	-0.062	-0.017	-0.072
	標準誤差	0	0.0150	0.0215	0.0212	0.0276	0.0228	0.0280	0.0360	0.0357	0.0420	0.0363	0.0371	0.0356
	標準偏差	0	0.1419	0.1808	0.1712	0.2046	0.1689	0.2079	0.2188	0.2228	0.2690	0.2054	0.2403	0.2416
	最小値	0	-0.40	-0.48	-0.48	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.35	-0.40
	25%点	0	-0.097	-0.146	-0.176	-0.176	-0.194	-0.176	-0.204	-0.222	-0.243	-0.210	-0.176	-0.204
	中央値	0	-0.067	-0.079	-0.097	-0.067	-0.079	-0.079	-0.097	-0.125	-0.079	-0.079	0.000	-0.125
	75%点	0	0.000	0.000	0.000	0.097	0.000	0.097	0.097	0.000	0.125	0.000	0.125	0.000
	最大値	0	0.60	0.70	0.48	0.70	0.30	0.60	0.60	0.60	0.70	0.48	0.78	0.78
	paired-t	--	0.0156	0.0201	0.0012	0.1777	0.0008	0.293	0.14	0.0577	0.5334	0.0955	0.6413	0.0483

ベースラインの小数視力	観察時期	13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	最終測定時点
0.3 以上-0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52 - 0.22)	眼数	31	34	32	28	21	23	23	23	21	23	21	19	138
	平均値	-0.028	0.067	-0.056	-0.015	-0.037	-0.015	0.012	-0.073	0.058	-0.079	-0.047	-0.036	-0.023
	標準誤差	0.0405	0.0668	0.0413	0.0454	0.0614	0.0642	0.0454	0.0543	0.0768	0.0560	0.0434	0.0690	0.0228
	標準偏差	0.2253	0.3894	0.2339	0.2402	0.2814	0.3081	0.2177	0.2602	0.3522	0.2687	0.1990	0.3006	0.2673
	最小値	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.40	-0.38	-0.30	-0.48	-0.38	-0.40	-0.30	-0.40	-0.40
	25%点	-0.176	-0.176	-0.176	-0.136	-0.176	-0.176	-0.125	-0.204	-0.176	-0.222	-0.176	-0.255	-0.176
	中央値	-0.067	0.000	-0.097	-0.033	-0.125	-0.097	-0.067	-0.097	-0.097	-0.125	-0.097	-0.097	-0.079

ベースラインの小数視力	観察時期	13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	最終測定時点
	75%点	0.079	0.301	0.000	0.040	0.000	0.000	0.079	0.000	0.176	0.000	0.079	0.125	0.079
	最大値	0.78	1.60	0.78	0.60	0.78	0.88	0.60	0.82	0.82	0.82	0.43	0.60	1.60
	paired-t	0.4983	0.3198	0.1877	0.7423	0.5486	0.8158	0.786	0.1925	0.4604	0.171	0.2873	0.6046	0.3071

※検定において多重性は考慮していない。

Table 3-21 最高矯正視力（logMAR 換算値）の平均変化量の推移（ベースラインの小数視力が 0.3 未満）（有効性評価対象眼）

		logMAR 変化量												
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
ベースラインの小数視力	観察時期	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
0.3 未満 (logMAR 換算値 0.52)	眼数	147	96	79	78	75	68	61	61	57	47	52	43	53
	平均値	0	-0.199	-0.242	-0.248	-0.242	-0.229	-0.217	-0.247	-0.178	-0.339	-0.239	-0.256	-0.171
	標準誤差	0	0.0441	0.0500	0.0515	0.0534	0.0543	0.0562	0.0453	0.0508	0.0772	0.0725	0.0664	0.0655
	標準偏差	0	0.4322	0.4444	0.4550	0.4625	0.4477	0.4389	0.3541	0.3832	0.5290	0.5228	0.4357	0.4771
	最小値	0	-2.68	-2.68	-2.68	-2.68	-2.60	-2.68	-1.78	-1.08	-2.60	-2.68	-1.60	-1.90
	25%点	0	-0.301	-0.347	-0.368	-0.301	-0.301	-0.398	-0.426	-0.368	-0.477	-0.398	-0.523	-0.477
	中央値	0	-0.125	-0.176	-0.176	-0.176	-0.176	-0.222	-0.222	-0.176	-0.222	-0.176	-0.222	-0.125
	75%点	0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.125	0.000
	最大値	0	0.88	0.70	0.60	0.52	0.60	1.00	0.60	1.58	0.60	1.08	1.60	1.60
paired-t	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0003	<0.0001	0.0009	<0.0001	0.0018	0.0004	0.0116

		logMAR 変化量												最終測定時点
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
		13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	
ベースラインの小数視力	観察時期													
0.3 未満 (logMAR 換算値 0.52)	眼数	41	43	38	33	30	38	24	32	32	23	24	25	147
	平均値	-0.224	-0.298	-0.292	-0.202	-0.336	-0.219	-0.246	-0.238	-0.158	-0.159	-0.155	-0.204	-0.197
	標準誤差	0.0451	0.0866	0.0591	0.0584	0.1085	0.0654	0.0575	0.1032	0.0530	0.0597	0.0889	0.0716	0.0398
	標準偏差	0.2890	0.5679	0.3644	0.3355	0.5943	0.4029	0.2817	0.5839	0.2999	0.2862	0.4357	0.3579	0.4825
	最小値	-0.78	-2.68	-1.60	-1.60	-2.75	-1.60	-0.82	-2.80	-0.82	-0.82	-0.90	-0.90	-2.80
	25%点	-0.426	-0.523	-0.456	-0.301	-0.426	-0.456	-0.398	-0.477	-0.349	-0.301	-0.452	-0.477	-0.426
	中央値	-0.222	-0.222	-0.301	-0.155	-0.222	-0.199	-0.173	-0.176	0.000	-0.176	-0.151	-0.176	-0.176
	75%点	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.040	0.000	0.040	0.000	0.000
	最大値	0.30	1.08	0.22	0.26	0.30	1.08	0.18	1.08	0.30	0.30	1.08	0.70	1.60
	paired-t	<0.0001	0.0013	<0.0001	0.0015	0.0043	0.0019	0.0003	0.0279	0.0057	0.0144	0.0956	0.0089	<0.0001

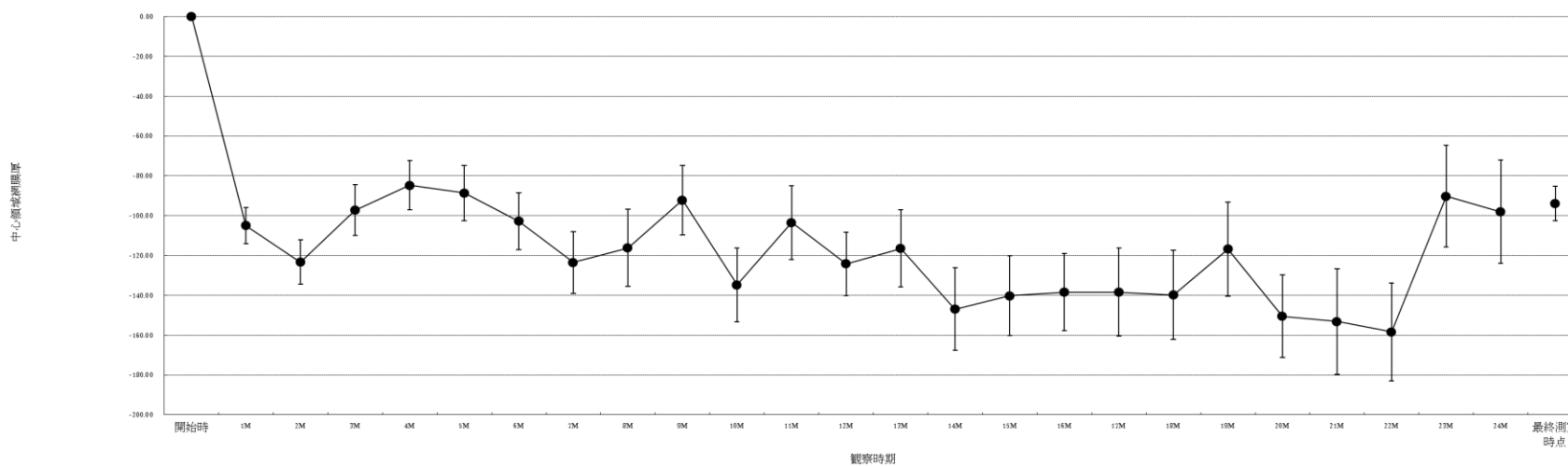
※検定において多重性は考慮していない。

3.6.5 中心領域網膜厚の平均変化量の推移

中心領域網膜厚の平均変化量の推移をそれぞれ Figure 3-5, Table 3-22 に示す。

中心領域網膜厚の平均変化量は 294 眼で評価され、実測値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，投与開始時が $454.5 \pm 146.91 \mu\text{m}$ ，最終測定時点が $357.6 \pm 144.99 \mu\text{m}$ であり，最終測定時点の平均変化量は $-93.9 \pm 147.91 \mu\text{m}$ であった。中心領域網膜厚の平均変化量は，投与開始時と比較して投与開始後 2 ヶ月まで継続的に低下し（黄斑浮腫の改善傾向），多少の増減はみられたが，投与開始後 24 ヶ月まで維持された。

Figure 3-5 中心領域網膜厚の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）



単位：μm
平均値 ± 標準誤差

Table 3-22 中心領域網膜厚の平均変化量の推移（有効性評価対象眼）

観察時期	中心領域網膜厚（単位：μm）												
	開始時及び開始時以降のいずれかのポイント												
	開始時	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M	10 M	11 M	12 M
眼数	294	181	141	139	125	118	108	96	89	87	79	80	90
平均値	0	-105.0	-123.3	-97.3	-84.8	-88.6	-102.8	-123.5	-116.2	-92.2	-134.7	-103.5	-124.2
標準誤差	0	8.95	11.23	12.75	12.34	13.87	14.26	15.47	19.43	17.50	18.54	18.48	16.01
標準偏差	0	120.42	133.34	150.28	137.99	150.64	148.14	151.60	183.26	163.19	164.75	165.33	151.86
最小値	0	-507	-567	-592	-576	-586	-592	-593	-757	-581	-590	-570	-486
25%点	0	-160	-192	-153	-156	-166	-167	-216	-192	-166	-222	-170	-239
中央値	0	-78	-92	-67	-65	-64	-77	-98	-78	-80	-84	-81	-108
75%点	0	-23	-36	-14	0	1	-20	-17	8	10	-21	-15	-38
最大値	0	117	161	243	211	434	207	217	220	338	175	282	409

観察時期	13 M	14 M	15 M	16 M	17 M	18 M	19 M	20 M	21 M	22 M	23 M	24 M	最終測定時点
眼数	69	68	59	61	50	50	54	51	50	44	51	40	292
平均値	-116.5	-146.9	-140.2	-138.4	-138.4	-139.8	-116.7	-150.5	-153.1	-158.4	-90.2	-98.1	-93.9
標準誤差	19.32	20.74	19.96	19.32	22.12	22.40	23.62	20.66	26.48	24.68	25.47	25.92	8.66
標準偏差	160.47	170.99	153.34	150.90	156.38	158.39	173.58	147.56	187.25	163.74	181.87	163.92	147.91
最小値	-568	-516	-491	-514	-471	-490	-515	-435	-759	-502	-603	-500	-603
25%点	-161	-280	-251	-243	-242	-270	-252	-252	-271	-218	-143	-197	-164
中央値	-81	-124	-114	-140	-114	-121	-71	-155	-149	-137	-74	-97	-73
75%点	-27	-30	-14	-46	-18	-16	4	-45	-32	-57	25	10	-13
最大値	279	293	175	182	173	135	254	170	417	214	377	301	377

3.6.6 患者要因別有効性解析

患者要因別有効性解析の結果を Table 3-23 に示す。

患者要因別解析を実施した結果、カテゴリ内で有効眼の割合に統計学的に有意な差が認められた要因は、「本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴有無」 ($p=0.0142$) 及び「飲酒習慣」 ($p=0.0353$) であった。

本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴有無は、「あり」の有効眼の割合が 83.75% (67/80 眼) で、「なし」の 93.10% (270/290 眼) と比較して低かった ($p=0.0142$)。

飲酒習慣は、「現在も飲んでいる」の有効眼の割合が 78.38% (29/37 眼) で、「飲まない」の 94.05% (79/84 眼) と比較して低かった ($p=0.0353$)。有意差が認められた「本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴有無」及び「飲酒習慣」に対して、その他の患者要因でそれぞれ調整した結果 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)、一部の患者要因で統計学的な有意差を認めず交絡の影響も考えられた。一方で、大半の患者要因では統計学的に有意な差が認められた。

Table 3-23 患者背景要因別の有効眼の割合 (有効性評価対象眼)

患者背景要因		眼数	有効		検定結果	
			有効眼数(%)		Fisher	Mann-Whitney
全体		373	340	(91.15)	--	--
性別	男	225	206	(91.56)	p= 0.8524	
	女	148	134	(90.54)		
	妊娠 (分母は女性)	148	134	(90.54)		
	なし あり	0	0	-		
不明・未記載		0	0	-		
年齢	15歳未満	0	0	-	p= -	
	15歳以上	373	340	(91.15)		
	不明・未記載	0	0	-		
	18歳未満	0	0	-	p= -	
	18歳以上	373	340	(91.15)		
	不明・未記載	0	0	-		
	65歳未満	162	146	(90.12)		
65歳以上	211	194	(91.94)			
不明・未記載		0	0	-		
受診区分	外来	350	320	(91.43)	p= 0.4433	
	入院	23	20	(86.96)		
	不明・未記載	0	0	-		
本剤使用理由	糖尿病黄斑浮腫	373	340	(91.15)	p= -	
	その他	0	0	-		
	不明・未記載	0	0	-		

患者背景要因	眼数	有効		検定結果	
		有効眼数(%)		Fisher	Mann-Whitney
糖尿病黄斑浮腫の罹病期間	3ヵ月未満	34	29 (85.29)		p= 0.2203
	3ヵ月以上-6ヵ月未満	7	6 (85.71)		
	6ヵ月以上-1年未満	15	14 (93.33)		
	1年以上-3年未満	37	33 (89.19)		
	3年以上	25	24 (96.00)		
	不明・未記載	255	234 (91.76)		
糖尿病黄斑浮腫の種類	びまん性	220	197 (89.55)	p= 0.2892	
	局所性	112	106 (94.64)		
	判定不能	41	37 (90.24)		
	不明・未記載	0	0 -		
糖尿病網膜症の分類	網膜症なし	1	1 (100.00)	p= 0.4590	
	単純網膜症	79	71 (89.87)		
	増殖前網膜症	145	134 (92.41)		
	増殖網膜症	127	113 (88.98)		
	判定不能, 分類不能, または判定なし	21	21 (100.00)		
	不明・未記載	0	0 -		
糖尿病の種類	I型	20	16 (80.00)	p= 0.2122	
	II型	349	320 (91.69)		
	その他	4	4 (100.00)		
	不明・未記載	0	0 -		
糖尿病の罹病期間	10年未満	53	48 (90.57)	p= 0.7523	
	10年以上	81	75 (92.59)		
	不明・未記載	239	217 (90.79)		
本剤開始前3ヵ月以内の黄斑部レーザー光凝固術歴有無	なし	346	313 (90.46)	p= 0.2416	
	あり	22	22 (100.00)		
	不明・未記載	5	5 (100.00)		
本剤開始前6ヵ月以内の汎網膜光凝固術歴有無	なし	290	270 (93.10)	p= 0.0142	
	あり	80	67 (83.75)		
	不明・未記載	3	3 (100.00)		
本剤投与3ヵ月以内の抗血管新生薬を投与の有無	なし	372	340 (91.40)	p= 0.0885	
	あり	1	0 (0.00)		
	不明・未記載	0	0 -		
前治療薬の有無	なし	184	167 (90.76)	p= 0.8563	
	あり	189	173 (91.53)		
	不明・未記載	0	0 -		
既往歴(脳卒中)の有無	なし	302	272 (90.07)	p= 0.5739	
	あり	8	7 (87.50)		
	不明・未記載	63	61 (96.83)		

患者背景要因		眼数	有効		検定結果	
			有効眼数(%)		Fisher	Mann-Whitney
既往歴（虚血性心疾患）の有無	なし	310	279	(90.00)	p= -	
	あり	0	0	-		
	不明・未記載	63	61	(96.83)		
眼合併症の有無	なし	224	204	(91.07)	p= 1.0000	
	あり	107	98	(91.59)		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
眼以外合併症の有無	なし	128	117	(91.41)	p= 1.0000	
	あり	203	185	(91.13)		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
合併症（肝機能障害）の有無	なし	322	293	(90.99)	p= 1.0000	
	あり	9	9	(100.00)		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
合併症（腎機能障害）の有無	なし	301	274	(91.03)	p= 1.0000	
	あり	30	28	(93.33)		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
合併症（高血圧）の有無	なし	205	186	(90.73)	p= 0.8417	
	あり	126	116	(92.06)		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
合併症（糖尿病性神経障害）の有無	なし	331	302	(91.24)	p= -	
	あり	0	0	-		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
合併症（糖尿病性腎症）の有無	なし	331	302	(91.24)	p= -	
	あり	0	0	-		
	不明・未記載	42	38	(90.48)		
既往歴の有無	なし	186	169	(90.86)	p= 0.5657	
	あり	124	110	(88.71)		
	不明・未記載	63	61	(96.83)		
BMI (kg/m ²)	18.5未満	7	7	(100.00)	p= 0.9650	
	18.5以上-25未満	77	68	(88.31)		
	25以上	55	50	(90.91)		
	不明・未記載	234	215	(91.88)		
直近のHbA1c (%)	6.0未満	25	24	(96.00)	p= 0.8086	
	6.0以上-6.5未満	25	21	(84.00)		
	6.5以上-7.0未満	40	37	(92.50)		
	7.0以上-8.0未満	51	49	(96.08)		
	8.0以上	54	48	(88.89)		
	不明・未記載	178	161	(90.45)		
直近の収縮期血圧 (mmHg)	130未満	51	43	(84.31)	p= 0.2121	
	130以上-160未満	94	84	(89.36)		
	160以上-180未満	27	25	(92.59)		

患者背景要因	眼数	有効		検定結果	
		有効眼数(%)		Fisher	Mann-Whitney
	180 以上	2	2 (100.00)		
	不明・未記載	199	186 (93.47)		
直近の拡張期血圧 (mmHg)	85 未満	126	112 (88.89)		p= 0.7735
	85 以上-100 未満	42	37 (88.10)		
	100 以上-110 未満	6	5 (83.33)		
	110 以上	0	0 -		
	不明・未記載	199	186 (93.47)		
飲酒習慣	飲まない	84	79 (94.05)	p= 0.0353	
	過去に飲んでいた	15	13 (86.67)		
	現在も飲んでいる	37	29 (78.38)		
	不明・未記載	237	219 (92.41)		
喫煙習慣	吸わない	97	90 (92.78)	p= 0.1032	
	過去に吸っていた	29	26 (89.66)		
	現在も吸っている	33	26 (78.79)		
	不明・未記載	214	198 (92.52)		
併用薬の有無	なし	158	144 (91.14)	p= 1.0000	
	あり	215	196 (91.16)		
	不明・未記載	0	0 -		
過敏性素因の有無	なし	254	230 (90.55)	p= 0.6064	
	あり	10	10 (100.00)		
	不明・未記載	109	100 (91.74)		
過去に硝子体切除術実施の有無	なし	319	288 (90.28)	p= 0.2839	
	あり	48	46 (95.83)		
	不明・未記載	6	6 (100.00)		
最高矯正視力のベースライン値 (logMAR 換算値)	0.6 以上(logMAR 換算値 0.22)	88	85 (96.59)		p= 0.3294
	0.3 以上-0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52 - 0.22)	138	121 (87.68)		
	0.3 未満(logMAR 換算値 0.52)	147	134 (91.16)		
	不明・未記載	0	0 -		
中心領域網膜厚のベースライン値	300 μm 未満	32	29 (90.63)		p= 0.8065
	300 μm 以上 400 μm 以下	87	82 (94.25)		
	400 μm 超	175	161 (92.00)		
	不明・未記載	79	68 (86.08)		

有効：最高矯正視力（logMAR 換算値）の投与開始時から最終の視力検査までの変化量が 0.3 未満の眼とした。

3.7 特別な背景を有する患者

有効性評価対象眼 373 眼のうち、特別な背景を有する患者の有効性について以下に示す (Table 3-23)。

3.7.1 小児

小児 (15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満に該当する症例) への本剤の使用例はなかった。

3.7.2 高齢者

高齢者 (65 歳以上) の有効性評価対象眼数は 211 眼であった (Table 3-23)。最終測定時点の高齢者の有効眼の割合は 91.94% (194 眼) であり、非高齢者の有効性評価対象眼 162 眼の有効眼の割合 90.12% (146 眼) と同程度であった。

3.7.3 妊産婦

妊産婦への本剤の使用例はなかった。

3.7.4 腎機能障害を合併する患者

腎機能障害を合併する患者の有効性評価対象眼数は 30 眼であった。最終測定時点の腎機能障害を合併する患者の有効眼の割合は 93.33% (28 眼) であり、腎機能障害を合併しない患者の有効眼の割合 91.03% (274/301 眼) と同程度であった。

3.7.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する患者の有効性評価対象眼数は 9 眼であった。最終測定時点の肝機能障害を合併する患者における有効眼の割合は 100.00% (9 眼) であった。肝機能障害を合併しない患者の有効眼の割合は 90.99% (293/322 眼) であった。

3.8 その他の解析

3.8.1 フィルター付き採液針の不具合の有無

フィルター付き採液針の不具合は、認められなかった。

3.8.2 投与の有無を判断した指標

各観察期間の投与の有無を判断した理由を Table 3-24 に示す。

観察期間を通して、本剤投与の必要性は「視力検査」及び「光干渉断層撮影」を中心とした検査によって判断されており、視力以外にも黄斑浮腫等の疾患活動性についても本剤投与の判断基準とされていることが示唆された。また、視力安定の状況が「安定」と判断された場合は、そうでない場合に比して本剤投与「有」の眼数は相対的に少なかった。使用実態下において、本剤の投与は検査によって判断され、安定と判断された場合も含めて本剤が漫然と投与されていないことが示唆された。

Table 3-24 投与の有無を判断した理由（安全性解析対象眼）

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
Month1	539	321 (59.55)	安定	123 (38.32)	視力検査	85	15
					光干渉断層撮影	103	26
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	5	3
			上記に該当せず	198 (61.68)	視力検査	148	56
					光干渉断層撮影	174	73
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
					その他	12	6
Month2	528	268 (50.76)	安定	98 (36.57)	視力検査	62	17
					光干渉断層撮影	84	35
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	4	2
			上記に該当せず	170 (63.43)	視力検査	129	48
					光干渉断層撮影	143	61
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	16	8
Month3	516	248 (48.06)	安定	91 (36.69)	視力検査	63	9
					光干渉断層撮影	71	22
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	2	1
			上記に該当せず	157 (63.31)	視力検査	109	24
					光干渉断層撮影	134	40
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
					その他	15	2
Month4	503	218 (43.34)	安定	75 (34.40)	視力検査	57	4
					光干渉断層撮影	58	12
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	3	0
					その他	2	0
			上記に該当せず	143 (65.60)	視力検査	105	19
					光干渉断層撮影	125	34
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
					その他	10	2
Month5	495	210 (42.42)	安定	95 (45.24)	視力検査	68	7
					光干渉断層撮影	80	21
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
					その他	1	1
					視力検査	79	18
					光干渉断層撮影	104	24
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
			上記に該当せず	115 (54.76)	その他	10	2
					視力検査	54	2
					光干渉断層撮影	63	11
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
Month6	482	187 (38.80)	安定	80 (42.78)	その他	3	0
					視力検査	84	12
					光干渉断層撮影	89	15
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	1
			上記に該当せず	107 (57.22)	その他	10	1
					視力検査	55	4
					光干渉断層撮影	58	10
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	3	0
Month7	476	173 (36.34)	安定	76 (43.93)	その他	3	1
					視力検査	68	9
					光干渉断層撮影	87	18
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
			上記に該当せず	97 (56.07)	その他	7	1
					視力検査	50	3
					光干渉断層撮影	50	6
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
Month8	464	162 (34.91)	安定	68 (41.98)	その他	0	0
					視力検査	70	9
					光干渉断層撮影	83	16
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
			上記に該当せず	94 (58.02)	その他	7	1
					視力検査	48	6
					光干渉断層撮影	47	7
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
Month9	459	168 (36.60)	安定	62 (36.90)	その他	3	1
					視力検査	74	5
					光干渉断層撮影	94	16
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
			上記に該当せず	106 (63.10)	その他		

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
					その他	6	0
Month10	453	154 (34.00)	安定	60 (38.96)	視力検査	45	2
					光干渉断層撮影	44	7
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
					その他	2	0
			上記に該当せず	94 (61.04)	視力検査	71	9
					光干渉断層撮影	81	15
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	9	3					
Month11	448	162 (36.16)	安定	72 (44.44)	視力検査	56	2
					光干渉断層撮影	50	6
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	3	0
					その他	1	0
			上記に該当せず	90 (55.56)	視力検査	74	8
					光干渉断層撮影	79	10
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	6	2					
Month12	440	169 (38.41)	安定	71 (42.01)	視力検査	49	0
					光干渉断層撮影	56	6
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	1	0
			上記に該当せず	98 (57.99)	視力検査	72	12
					光干渉断層撮影	85	20
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	6	1					
Month13	411	132 (32.12)	安定	52 (39.39)	視力検査	35	1
					光干渉断層撮影	37	3
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
					その他	0	0
			上記に該当せず	80 (60.61)	視力検査	57	4
					光干渉断層撮影	71	6
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	4	1					
Month14	403	135 (33.50)	安定	56 (41.48)	視力検査	38	3
					光干渉断層撮影	35	9
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
			上記に該当せず	79 (58.52)	その他	5	0
					視力検査	62	5
					光干渉断層撮影	68	9
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
					その他	6	0
Month15	400	133 (33.25)	安定	45 (33.83)	視力検査	37	2
					光干渉断層撮影	29	3
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	2	0
			上記に該当せず	88 (66.17)	視力検査	59	5
					光干渉断層撮影	79	13
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	3	3
					その他	5	0
Month16	395	115 (29.11)	安定	45 (39.13)	視力検査	33	4
					光干渉断層撮影	31	6
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	2	0
			上記に該当せず	70 (60.87)	視力検査	50	2
					光干渉断層撮影	61	5
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
					その他	6	1
Month17	389	116 (29.82)	安定	49 (42.24)	視力検査	35	5
					光干渉断層撮影	33	9
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0
					その他	0	0
			上記に該当せず	67 (57.76)	視力検査	50	6
					光干渉断層撮影	62	7
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	7	2
Month18	384	120 (31.25)	安定	51 (42.50)	視力検査	39	2
					光干渉断層撮影	35	5
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	3	0
			上記に該当せず	69 (57.50)	視力検査	56	2
					光干渉断層撮影	55	4
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
					その他	4	0
Month19	383	101 (26.37)	安定	42 (41.58)	視力検査	30	0
					光干渉断層撮影	26	2
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	2	0
			上記に該当せず	59 (58.42)	視力検査	45	3
					光干渉断層撮影	55	7
フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	1					
その他	5	0					
Month20	377	106 (28.12)	安定	42 (39.62)	視力検査	34	2
					光干渉断層撮影	35	2
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	0
					その他	1	0
			上記に該当せず	64 (60.38)	視力検査	50	8
					光干渉断層撮影	51	9
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	6	1					
Month21	373	103 (27.61)	安定	43 (41.75)	視力検査	32	5
					光干渉断層撮影	29	5
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0
					その他	1	0
			上記に該当せず	60 (58.25)	視力検査	46	3
					光干渉断層撮影	52	6
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	2	0					
Month22	369	102 (27.64)	安定	41 (40.20)	視力検査	32	1
					光干渉断層撮影	29	1
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	1	1
					その他	1	0
			上記に該当せず	61 (59.80)	視力検査	48	2
					光干渉断層撮影	51	3
フルオレセイン 蛍光眼底造影	0	0					
その他	3	0					
Month23	364	106 (29.12)	安定	53 (50.00)	視力検査	46	2
					光干渉断層撮影	41	4
					フルオレセイン 蛍光眼底造影	2	0

観察期間	評価眼数*	観察眼数(%)	視力安定の状況	眼数(%)	投与の有無を判断した指標	眼数	本剤投与「有」の眼数
			上記に該当せず	53 (50.00)	その他	4	0
					視力検査	39	4
					光干渉断層撮影	48	6
					フルオレセイン蛍光眼底造影	0	0
					その他	4	0
Month24	362	50 (13.81)	安定	20 (40.00)	視力検査	16	1
					光干渉断層撮影	12	2
					フルオレセイン蛍光眼底造影	1	0
					その他	0	0
			上記に該当せず	30 (60.00)	視力検査	24	2
					光干渉断層撮影	26	4
					フルオレセイン蛍光眼底造影	1	0
					その他	1	0

※安全性解析対象眼-各観察期間内に中止した症例の治療眼数

4 考察

4.1 調査結果及び結論

以下の状況より、本調査の実施計画書に定めた目標症例数を収集でき、安全性及び有効性を検討できるデータが集積された。

2014年5月19日より本調査を開始し、73施設から537例が症例登録され、このうち調査票収集不能症例1例を除いた536例の調査票を収集・固定した。

- 安全性解析対象症例は519例、有効性解析対象症例は353例であり、有効性評価対象眼は373眼であった。
- 安全性解析対象症例の平均年齢は65.6歳、平均観察期間は572.5日、中央値は720.0日であった。
- 本剤の平均投与回数は、安全性解析対象症例で3.2回、有効性評価対象眼で3.6回であった。

4.1.1 安全性

安全性解析対象症例519例のうち、3例(0.58%)に3件の副作用が認められた。副作用のPTは、脳幹梗塞、結膜出血、及び眼圧上昇が各1例であった。本剤のDMEを有する患者を対象とした、日本人を含む国際共同第III相臨床試験(以下、D2303試験)で発現した有害事象として、結膜出血が本剤群で12.8%(17/133例)、本剤+レーザー群で9.1%(12/132例)に認められており、日本人でも発現していた。眼圧上昇は本剤群で0.8%(1/133例)、本剤+レーザー群で0.8%

(1/132 例) に認められていたが、日本人では発現していなかった。結膜出血及び眼圧上昇は、承認申請時までの臨床試験においても認められていたことから、本剤の新たなリスクとは考えられない。

本調査で認められた脳幹梗塞は重篤な副作用であった。初回の本剤投与日から発現までの日数は 15 日、軽快するまでの日数は 23 日であり、本剤の長期投与とはかかわらず発現したと考えられる。なお、本剤の DME を有する患者を対象とした承認時までの臨床試験では脳幹梗塞の発現は認められなかったが、本剤の中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を対象とした承認時までの海外臨床試験では脳卒中が発現しており、本剤投与による VEGF 阻害に起因する動脈血栓塞栓（脳梗塞等）に関連する有害事象については、引き続き情報収集に努める。

脳幹梗塞については、脳卒中を添付文書の【使用上の注意】の項に「重大な副作用」として、結膜出血及び眼圧上昇は、添付文書の【使用上の注意】の項に「その他の副作用」として記載し、それぞれ医療現場に注意喚起している。

また、安全性解析対象期間に認められた死亡例は 5 例であったが、いずれも本剤との関連性は否定され、本剤投与によって致死的な転帰につながるような新たなリスクは認められなかった。

特別な背景を有する患者において、特段の安全性への懸念は認められなかった。

本調査の結果より、使用実態下における DME を有する患者に対する本剤の投与開始後 24 ヶ月の長期観察時の安全性に関して、新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は認められなかった。

4.1.2 有効性

有効性評価対象眼は 373 眼であり、投与開始時の最高矯正視力（logMAR 換算値）（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 0.462 ± 0.3907 ，投与開始時の中心領域網膜厚は 294 眼で評価され、 $454.5 \pm 146.91 \mu\text{m}$ であった。

有効性評価対象眼 373 眼の本剤投与開始後 12 ヶ月，24 ヶ月，及び最終測定時点の有効眼の割合は，75.21%（91/121 眼），75.41%（46/61 眼），及び 91.15%（340/373 眼）であった。

最高矯正視力（logMAR 換算値）の投与開始時から最終測定時点までの平均変化量は、 -0.083 ± 0.3603 （ $p < 0.0001$ ）であり、統計学的に有意な低下が認められた。また、本剤投与開始時から投与開始後 24 ヶ月までの最高矯正視力の平均変化量の推移は、投与開始時と比較して投与開始後 3 ヶ月まで継続的に低下し（視力改善）、投与開始後 21 ヶ月時点では有意な低下はみられなかったが、投与開始後 24 ヶ月まで維持されることが認められた。

中心領域網膜厚の投与開始時から最終測定時点までの平均変化量は $-93.9 \pm 147.91 \mu\text{m}$ であり、本剤投与開始時から投与開始 24 ヶ月後までの中心領域網膜厚の平均変化量の推移は、投与開始時と比較して投与開始後 2 ヶ月まで継続的に低下し（黄斑浮腫の改善傾向）、その後多少の増減はみられたが投与開始後 24 ヶ月まで維持されており、承認時までに実施した D2303 試験及び外国で実施された第 III 相臨床試験（D2301 試験）の投与 12 ヶ月後までの変化の推移と同様の傾向を示す結果であった。

また、患者要因別解析を実施した結果、カテゴリ内で有効眼の割合に統計学的に有意な差が認められた要因は、「本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴有無」 ($p = 0.0142$) 及び「飲酒習慣」 ($p = 0.0353$) であった。これらの患者要因について、その他の患者要因で調整解析した結果、一部の患者要因で統計学的な有意差を認めず交絡の影響も考えられたが、大半の患者要因では統計学的に有意な差が認められたため、調整による影響を概ね受けていない結果と考えられた。「本剤開始前 6 ヶ月以内の汎網膜光凝固術歴有無」は、「あり」が「なし」に比して、有効眼の割合が低かった。これは、過去に汎網膜光凝固術によって DME を治療されるような症例において、疾患の進行が進んでいると考えられるため、本剤による治療効果が相対的に弱かったことが考えられるが、そのような症例においても有効眼の割合は 83.75% (67/80 眼) であり、本剤の有効性を著しく低下させる患者要因とは考えられない。また、「飲酒習慣」は、「飲まない」に比して「過去に飲んでいて」及び「現在も飲んでいる」の有効眼の割合が低かったが、「不明・未記載」の眼数が全体の半数以上を占めていた (237/373 眼)。飲酒習慣が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は不明であるが限られた症例数のデータであるため、偶発的に統計学的な有意な差が認められた可能性もあり、本剤の有効性を著しく低下させる患者要因と結論づけることは困難と考えた。

その他、特別な背景を有する患者において、特段の有効性への懸念は認められなかった。

本調査の結果より、使用実態下における DME を有する患者に対する本剤の投与開始後 24 ヶ月の長期観察時の有効性に関して、一定の有効性が確認され、新たに追加の注意喚起等の対応が必要となる結果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ていない。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は困難である。

4.3 結果の解釈

本調査では、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、安全性評価において、本調査で発現した有害事象については、本剤の使用上の注意から予測可能な事象であった。また、有効性評価においては、本剤投与開始から最終測定時点までの最高矯正視力の改善及び中心領域網膜厚の低下傾向（黄斑浮腫の改善傾向）が認められた。以上より、本調査の結果において、臨床試験の結果と比較して大きなリスク上昇は認められず、使用実態下での本剤の安全性及び有効性は良好であったと考えられる。

4.4 一般化可能性

本調査の結果と比較できるような DME を有する患者に関する疫学調査や他の調査が無く、本調査の結果で、本邦の DME を有する患者全体の安全性及び有効性を示したとは言及できない。

5 結論

本調査の結果から、DMEを有する患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、対処すべき新たな懸念は認められなかった。今後も自発報告等で安全性情報を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることとする。