

**ルセンティス特定使用成績調査
(CRFB002F1401, 病的近視における脈絡膜新生血管) 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 (CRFB002F1401, 病的近視における脈絡膜新生血管) 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2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 ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）	13
3.5 本剤の投与状況及び観察状況	14
3.5.1 中止症例	16
3.6 安全性	17
3.6.1 有害事象発現状況	17
3.6.2 重篤な有害事象発現状況	19
3.6.3 副作用発現状況	19
3.6.4 重篤な副作用	19
3.6.5 死亡例	19
3.6.6 RMP 記載の各種リスクの発現状況	19
3.6.7 重要な有害事象	20
3.6.8 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象	20
3.6.9 併用療法別の有害事象発現状況	21
3.6.10 患者要因別安全性解析	25
3.6.11 特別な背景を有する患者	25
3.7 有効性	26
3.7.1 有効眼の割合（観察時期別）	26
3.7.2 有効眼の割合（投与回数別）	26
3.7.3 最高矯正視力（logMAR 換算値）の推移	29
3.7.4 ベースラインの小数視力別の最高矯正視力（logMAR 換算値）の推移	31
3.7.5 中心領域網膜厚の変化量の推移	36
3.7.6 眼軸長の変化量の推移	38
3.7.7 屈折率の変化量の推移	40
3.7.8 患者要因別有効性解析	42
3.7.9 特別な背景を有する患者	44
3.8 その他の解析	45

	3.8.1	フィルター付き採液針の不具合の有無.....	45
	3.8.2	投与の有無の判断指標と判断した理由.....	45
4	考察.....		47
	4.1	調査結果及び結論.....	47
	4.1.1	安全性.....	47
	4.1.2	有効性.....	48
	4.2	調査方法等の限界.....	49
	4.3	結果の解釈.....	49
	4.4	一般化可能性.....	49
5	結論.....		49
6	参考文献.....		49

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）.....	10
Table 3-3	ベースライン時の疾患特性（眼単位）（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）.....	13
Table 3-4	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）.....	14
Table 3-5	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）.....	15
Table 3-6	中止・脱落症例内訳（安全性解析対象症例）.....	16
Table 3-7	有害事象発現状況（安全性解析対象症例）（SOC, PT別）.....	17
Table 3-8	有害事象発現状況（眼の事象）（安全性解析対象症例）（SOC, PT別）.....	18
Table 3-9	RMP記載の各種リスクの発現状況一覧（安全性解析対象症例）（RMP記載の各種リスク, PT別）.....	19
Table 3-10	重要な有害事象の発現状況一覧（安全性解析対象症例）（重要な有害事象, PT別）.....	20
Table 3-11	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）.....	21
Table 3-12	VEGF阻害薬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）.....	22
Table 3-13	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）.....	24
Table 3-14	観察時期別の有効眼の割合（有効性評価対象眼）.....	26
Table 3-15	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）.....	28

Table 3-16	最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	30
Table 3-17	最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (ベースラインの小数視力が 0.6 以上) (有効性評価対象眼)	33
Table 3-18	最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (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)	34
Table 3-19	最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (ベースラインの小数視力が 0.3 未満) (有効性評価対象眼)	35
Table 3-20	中心領域網膜厚の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	37
Table 3-21	眼軸長のベースラインからの変化量の推移 (有効性評価対象眼)	39
Table 3-22	屈折率の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	41
Table 3-23	患者要因別の有効眼の割合 (有効性評価対象眼)	42
Table 3-24	投与の有無を判断した理由 (安全性解析対象眼)	45

図一覧

Figure 3-1	症例構成図.....	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)	27
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)	29
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) の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	32
Figure 3-5	中心領域網膜厚の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	36
Figure 3-6	眼軸長のベースラインからの変化量の推移 (有効性評価対象眼)	38
Figure 3-7	屈折率の変化量の推移 (有効性評価対象眼)	40

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（病的近視における脈絡膜新生血管）
キーワード	日本, ラニビズマブ（遺伝子組換え）, 病的近視における脈絡膜新生血管, 非介入, 製造販売後調査
根拠及び背景	病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者に対して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）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, 病的近視における脈絡膜新生血管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, 病的近視における脈絡膜新生血管を有する患者。 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, 臨床経過, 前治療薬・併用薬, 原疾患に対する併用療法, 中止・脱落, 有害事象
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>本調査では, 73 施設から 329 例が症例登録され, このうち, 調査票収集不能症例 4 例を除いた 73 施設 325 例の調査票が固定された。安全性解析対象症例数は 322 例であり, このうち 216 例を有効性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 322 例の単眼治療症例数は 313 例, 両眼治療症例数は 9 例であった。また, 有効性解析対象症例 216 例は, 単眼治療症例数が 208 例, 両眼治療症例数が 8 例であった。両眼治療症例 8 例は, いずれも片眼が第一治療眼のみであったため, 合計 216 眼を有効性評価対象眼とした。</p> <p>【患者背景】</p> <p>安全性解析対象症例 322 例において, 女性が 80.12% (258 例), 男性が 19.88% (64 例) であった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 65.7 ± 13.25（中央値 68.0）歳であり, 高齢者（65 歳以上）の症例は 61.49% (198 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 322 例の観察期間（平均値 ± 標準偏差, 以下同様）は 326.2 ± 87.66（中央値 360.0）日, 本剤総投与期間は 75.1 ± 110.70（中央値 1.0）日, 観察期間中の本剤の投与回数は 2.0 ± 1.51（中央値 1.0）回であった。</p>

	<p>【安全性】</p> <p>安全性解析対象症例 322 例のうち、副作用は 1 例に 1 件認められ、副作用発現割合は 0.31% (1 例) であった。副作用の SOC は「眼障害」、PT は硝子体出血で、非重篤な事象であった。重要な有害事象発現割合は、「眼内炎症」に分類される視神経炎、「眼圧上昇」に分類される眼圧上昇、及び「硝子体出血」に分類される硝子体出血が各 0.31% (1 例) 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 216 眼における最終測定時点の有効眼の割合は 93.52% (202 眼) であった。</p> <p>最高矯正視力の変化量は logMAR 換算値 (平均値 ± 標準偏差) で、投与開始時が 0.509 ± 0.4294、最終測定時点が 0.366 ± 0.4279 であり、最終測定時点の変化量は -0.143 ± 0.3277 ($p < 0.0001$) と改善傾向を示した。</p>
<p>考察</p>	<p>安全性解析対象症例における本剤の投与開始後 12 ヶ月の長期観察時の安全性評価については、有害事象発現状況、副作用発現状況、RMP 記載の各種リスクの発現状況及び VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象発現状況、併用療法別の有害事象状況を検討した結果、新たな対応が必要な事象は認められなかった。</p> <p>有効性評価対象眼における本剤の投与開始後 12 ヶ月の長期観察時の有効性評価については、本剤投与開始時から最終測定時までの最高矯正視力の変化量を検討した結果、一定の有効性が示唆された。</p> <p>本調査の結果より、本剤の投与開始後 12 ヶ月の長期観察時において、日常診療下での本剤の安全性に関する忍容性及び長期の有効性が確認された。</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]
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
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
PM	Pathologic Myopia	病的近視
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2月14日）より調査終了時（2019年11月21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329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325例であった（Figure 3-1）。

調査票が固定された325例について、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：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24施設（32.88%）から134例（41.23%）と最も症例数が多く、次いで分類「F」が26施設（35.62%）から81例（24.92%）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	325
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	24 (32.88)	134 (41.23)
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	6 (8.22)	19 (5.85)
D	A～C以外の公的病院	7 (9.59)	23 (7.08)
E	A～D以外の法人・個人等の開設病院	10 (13.70)	68 (20.92)
F	開業医・診療所	26 (35.62)	81 (24.92)

*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 329 例から調査票収集不能症例 4 例を除いた 325 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 1 例及び同意取得前投与症例 2 例を除いた 322 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 322 例のうち，有効性判定不能症例 106 例を除外した 216 例を有効性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 322 例の単眼治療症例数は 313 例，両眼治療症例数は 9 例であった。両眼治療症例 9 例は，いずれも第一治療眼が片眼のみであったため，合計 322 眼を安全性解析対象眼とした。また，有効性解析対象症例 216 例の単眼治療症例数は 208 例，両眼治療症例数は 8 例であった。両眼治療症例 8 例は，いずれも第一治療眼が片眼のみであったため，合計 216 眼を有効性評価対象眼とした。

Figure 3-1 症例構成図

登録施設数	73	施設			
登録確定症例数	329	例			
			調査票未収集症例数	4	例
			収集不能	4	例
調査票固定施設数	73	施設			
調査票固定症例数	325	例			
			安全性解析対象除外症例数	3	例
			登録期間外登録症例	1	例
			同意取得前投与症例	2	例
安全性解析対象症例数	322	例			
単眼治療症例数	313	例			
両眼治療症例数*1	9	例			
第一治療眼が両眼の症例数	0	例			
第一治療眼が片眼の症例数	9	例			
安全性解析対象眼*2	322	眼			
			有効性解析対象除外症例数	106	例
			有効性判定不能症例*3	106	例
			ベースラインの小数視力値なし	64	例
			本剤投与後の小数視力値なし	36	例
			ベースライン及び本剤投与後の小数視力値なし	6	例
				6	眼
有効性解析対象症例数	216	例			
単眼治療症例数	208	例			
両眼治療症例数	8	例			
第一治療眼が両眼の症例数	0	例			
第一治療眼が片眼の症例数	8	例			
有効性評価対象眼*4	216	眼			

*1：観察期間中に、左右両眼に本剤を投与した症例

*2：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「病的近視における脈絡膜新生血管」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。

*3：以下の条件を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「病的近視における脈絡膜新生血管」

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

*4：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「病的近視における脈絡膜新生血管」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 322 例のうち、女性が 80.12% (258 例) で大部分を占めた。年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 65.7 ± 13.25 (中央値 68.0) 歳で、50 歳未満の症例は 12.11% (39 例) で、50 歳以上の症例は 87.89% (283 例)、高齢者 (65 歳以上) の症例は 61.49% (198 例) であった。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) の症例は 0.31% (1 例) であった。本剤投与開始時に妊娠していた症例はいなかった。合併症は、肝機能障害ありの症例が 2.17% (7 例)、腎機能障害ありの症例が 0.62% (2 例)、緑内障ありの症例が 8.39% (27 例) であった。また、投与開始時点の併用薬ありの症例は 15.22% (49 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は、安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例と同一であった。

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		322 --	216 --
性別	男	64 (19.88)	39 (18.06)
	女	258 (80.12)	177 (81.94)
	妊娠 (分母は女性)	258 (100.00)	177 (100.00)
	なしあり	0 (0.00)	0 (0.00)
不明・未記載		0 (0.00)	0 (0.00)
年齢	15 歳未満	1 (0.31)	1 (0.46)
	15 歳以上	321 (99.69)	215 (99.54)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	18 歳未満	1 (0.31)	1 (0.46)
	18 歳以上	321 (99.69)	215 (99.54)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	50 歳未満	39 (12.11)	22 (10.19)
	50 歳以上	283 (87.89)	194 (89.81)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
	65 歳未満	124 (38.51)	76 (35.19)
	65 歳以上	198 (61.49)	140 (64.81)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
症例数		322	216

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		322 --	216 --
	平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小～最大]	65.7 ± 13.25 68.0 [13 ~ 92]	66.7 ± 12.99 68.0 [13 ~ 92]
本剤使用理由 ^{※1}	病的近視における脈絡膜新生血管 その他 不明・未記載	322 (100.00) 0 (0.00) 0 (0.00)	216 (100.00) 0 (0.00) 0 (0.00)
受診区分	外来 入院 不明・未記載	314 (97.52) 8 (2.48) 0 (0.00)	210 (97.22) 6 (2.78) 0 (0.00)
病的近視における脈絡膜新生血管の罹病有無 ^{※2}	なし あり 不明・未記載	0 (0.00) 322 (100.00) 0 (0.00)	0 (0.00) 216 (100.00) 0 (0.00)
病的近視における脈絡膜新生血管の罹病期間 ^{※3} (要約統計量は、月で算出)	3ヵ月未満 3ヵ月以上 6ヵ月未満 6ヵ月以上 1年未満 1年以上 3年未満 3年以上 不明・未記載	56 (17.39) 10 (3.11) 4 (1.24) 16 (4.97) 4 (1.24) 232 (72.05)	53 (24.54) 6 (2.78) 3 (1.39) 12 (5.56) 3 (1.39) 139 (64.35)
	症例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小～最大]	90 10.1 ± 34.85 2.0 [0 ~ 313]	77 9.7 ± 36.99 1.0 [0 ~ 313]
強度近視の罹病有無 ^{※2}	なし あり 不明・未記載	59 (18.32) 263 (81.68) 0 (0.00)	33 (15.28) 183 (84.72) 0 (0.00)
強度近視の罹病期間 ^{※3} (要約統計量は、月で算出)	3ヵ月未満 3ヵ月以上 6ヵ月未満 6ヵ月以上 1年未満 1年以上 3年未満 3年以上 不明・未記載	0 (0.00) 0 (0.00) 0 (0.00) 2 (0.62) 11 (3.42) 250 (77.64)	0 (0.00) 0 (0.00) 0 (0.00) 1 (0.46) 8 (3.70) 174 (80.56)
	症例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小～最大]	13 292.5 ± 262.77 120.0 [17 ~ 600]	9 341.1 ± 256.56 480.0 [34 ~ 600]
眼合併症の有無	なし あり 不明・未記載	215 (66.77) 56 (17.39) 51 (15.84)	159 (73.61) 36 (16.67) 21 (9.72)
眼以外合併症の有無	なし あり 不明・未記載	165 (51.24) 106 (32.92) 51 (15.84)	117 (54.17) 78 (36.11) 21 (9.72)

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		322 --	216 --
合併症：肝機能障害の有無	なし	264 (81.99)	188 (87.04)
	あり	7 (2.17)	7 (3.24)
	不明・未記載	51 (15.84)	21 (9.72)
合併症：腎機能障害の有無	なし	269 (83.54)	194 (89.81)
	あり	2 (0.62)	1 (0.46)
	不明・未記載	51 (15.84)	21 (9.72)
合併症：緑内障の有無	なし	244 (75.78)	175 (81.02)
	あり	27 (8.39)	20 (9.26)
	不明・未記載	51 (15.84)	21 (9.72)
合併症：高眼圧症の有無	なし	270 (83.85)	194 (89.81)
	あり	1 (0.31)	1 (0.46)
	不明・未記載	51 (15.84)	21 (9.72)
合併症：脳卒中の有無	なし	270 (83.85)	194 (89.81)
	あり	1 (0.31)	1 (0.46)
	不明・未記載	51 (15.84)	21 (9.72)
既往歴の有無	なし	151 (46.89)	103 (47.69)
	あり	112 (34.78)	86 (39.81)
	不明・未記載	59 (18.32)	27 (12.50)
BMI (kg/m ²)	18.5未満	5 (1.55)	5 (2.31)
	18.5以上 25未満	36 (11.18)	21 (9.72)
	25以上	10 (3.11)	7 (3.24)
	不明・未記載	271 (84.16)	183 (84.72)
	症例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 [最小～最大]	51 22.50 ± 3.154 22.19 [17.3 ~ 31.7]	33 22.42 ± 3.626 22.01 [17.3 ~ 31.7]
飲酒歴	飲まない	46 (14.29)	38 (17.59)
	過去に飲んでいた	2 (0.62)	2 (0.93)
	現在も飲んでいる	17 (5.28)	7 (3.24)
	不明・未記載	257 (79.81)	169 (78.24)
喫煙習慣	吸わない	82 (25.47)	68 (31.48)
	過去に吸っていた	8 (2.48)	7 (3.24)
	現在も吸っている	10 (3.11)	6 (2.78)
	不明・未記載	222 (68.94)	135 (62.50)
前治療薬の有無	なし	267 (82.92)	173 (80.09)
	あり	55 (17.08)	43 (19.91)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
投与開始時点の併用薬の有無	なし	273 (84.78)	174 (80.56)
	あり	49 (15.22)	42 (19.44)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)

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		322 --		216 --	
過敏性素因の有無	なし	180	(55.90)	141	(65.28)
	あり	12	(3.73)	9	(4.17)
	不明・未記載	130	(40.37)	66	(30.56)

※1 両眼とも第一治療眼で異なる使用理由の場合、病的近視における脈絡膜新生血管>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場合、「有」>「無」>「不明・未記載」の優先順で採用した。

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

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。

3.4 ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）

安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼におけるベースライン時の疾患特性（眼単位）を Table 3-3 に示す。

有効性評価対象眼 216 眼の最高矯正視力のベースライン値におけるカテゴリ別割合は、小数視力 0.3 未満 (logMAR 換算値 0.52) が 45.37% (98 眼) で最も多く、次いで小数視力 0.3 以上 0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52~0.22) が 30.56% (66 眼)、小数視力 0.6 以上 (logMAR 換算値 0.22) が 24.07% (52 眼) であり、平均値 ± 標準偏差は logMAR 換算値で 0.509 ± 0.4294 (中央値 0.398) であった。また、眼軸長のベースライン値 (平均値 ± 標準偏差、以下同様) は 28.85 ± 1.731 (中央値 28.70) mm、屈折率のベースライン値は -8.03 ± 6.872 (中央値 -7.50) D、及び中心領域網膜厚のベースライン値は 329.3 ± 157.54 (中央値 310.0) μm であった。なお、安全性解析対象眼でも同様であった。

Table 3-3 ベースライン時の疾患特性（眼単位）（安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼）

患者背景要因		安全性解析対象		有効性評価対象	
		眼数 (%)		眼数 (%)	
全体		322 --		216 --	
最高矯正視力のベースライン値 (logMAR 換算値)	小数視力 0.6 以上 (logMAR 換算値 0.22)	61	(18.94)	52	(24.07)
	小数視力 0.3 以上 0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52 - 0.22)	76	(23.60)	66	(30.56)
	小数視力 0.3 未満 (logMAR 換算値 0.52)	115	(35.71)	98	(45.37)
	不明・未記載	70	(21.74)	0	(0.00)
	眼数	252		216	
	平均値 ± 標準偏差 (log MAR 換算)	0.513 ± 0.4321		0.509 ± 0.4294	
	中央値 [最小~最大]	0.398 [-0.08 ~ 2.80]		0.398 [-0.08 ~ 2.80]	
眼軸長のベースライン値	眼数	103		76	

患者背景要因		安全性解析対象	有効性評価対象
		眼数 (%)	眼数 (%)
全体		322 --	216 --
(単位：mm)	平均値 ± 標準偏差	29.02 ± 1.725	28.85 ± 1.731
	中央値 [最小～最大]	28.88 [24.6 ～ 33.6]	28.70 [24.6 ～ 33.6]
屈折率のベースライン値 [単位：ディオプター(D)]	眼数	211	167
	平均値 ± 標準偏差	-8.30 ± 6.783	-8.03 ± 6.872
	中央値 [最小～最大]	-7.50 [-22.5 ～ 44.6]	-7.50 [-21.0 ～ 44.6]
中心領域網膜厚のベース ライン値 (単位：μm)	眼数	127	104
	平均値 ± 標準偏差	321.5 ± 145.81	329.3 ± 157.54
	中央値 [最小～最大]	306.0 [67 ～ 1308]	310.0 [67 ～ 1308]

3.5 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における投与状況と観察状況を [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 322 例の観察期間（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 326.2 ± 87.66 （中央値 360.0）日であり，観察期間が 12 ヶ月を超えた症例は 83.85%（270 例）を占めた。本剤総投与期間は 75.1 ± 110.70 （中央値 1.0）日で，観察期間中の本剤の投与回数は 2.0 ± 1.51 （中央値 1.0）回であり，本剤の投与回数が 1 回の症例は 52.80%（170 例）と半数以上を占めた。なお，1 日投与量は，2 例で「>0.05 mL」，1 例で「<0.05 mL」が選択されたが，319 例は「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 216 例の観察期間は 331.4 ± 81.23 （中央値 360.0）日，観察期間中の本剤の投与回数は 2.3 ± 1.67 （中央値 2.0）回であり，安全性解析対象症例と同様であった。有効性解析対象症例では本剤の投与回数が 1 回の症例は 40.74%（88 例）と半数以下であり，本剤総投与期間は 96.2 ± 118.35 （中央値 39.5）日と，安全性解析対象症例と比べて，投与回数が多く，及び本剤総投与期間が長い傾向にあった。

【添付文書の用法及び用量】

病的近視における脈絡膜新生血管

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 3-4 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		322 (100.00)	216 (100.00)
投与回数	1 回	170 (52.80)	88 (40.74)
	2 回	66 (20.50)	52 (24.07)
	3 回	48 (14.91)	39 (18.06)
	4 回	16 (4.97)	16 (7.41)

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		322 (100.00)	216 (100.00)
	5回以上	22 (6.83)	21 (9.72)
	症例数	322	216
	平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 1.51	2.3 ± 1.67
	中央値 [最小～最大]	1.0 [1 ~ 10]	2.0 [1 ~ 10]
	観察期間		
(要約統計量は日数で算出)	3ヵ月未満	20 (6.21)	11 (5.09)
	3～6ヵ月未満	12 (3.73)	9 (4.17)
	6～12ヵ月未満	20 (6.21)	9 (4.17)
	12ヵ月以上	270 (83.85)	187 (86.57)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
症例数	322	216	
平均値 ± 標準偏差	326.2 ± 87.66	331.4 ± 81.23	
中央値 [最小～最大]	360.0 [1 ~ 390]	360.0 [13 ~ 386]	
総投与期間 (要約統計量は日数で算出)	3ヵ月未満	238 (73.91)	143 (66.20)
	3～6ヵ月未満	22 (6.83)	19 (8.80)
	6～12ヵ月未満	59 (18.32)	51 (23.61)
	12ヵ月以上	3 (0.93)	3 (1.39)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
症例数	322	216	
平均値 ± 標準偏差	75.1 ± 110.70	96.2 ± 118.35	
中央値 [最小～最大]	1.0 [1 ~ 386]	39.5 [1 ~ 386]	

- ・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投与状況と観察状況を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象眼及び有効性評価対象眼の投与状況と観察状況は、それぞれ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 3-5 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		322 (100.00)	216 (100.00)
投与回数	1回	173 (53.73)	91 (42.13)
	2回	65 (20.19)	51 (23.61)
	3回	49 (15.22)	39 (18.06)
	4回	16 (4.97)	16 (7.41)
	5回以上	19 (5.90)	19 (8.80)

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		322 (100.00)	216 (100.00)
	眼数	322	216
	平均値 ± 標準偏差	2.0 ± 1.46	2.3 ± 1.64
	中央値 [最小～最大]	1.0 [1 ~ 10]	2.0 [1 ~ 10]
総投与期間 (要約統計量は日数で算出)	3ヵ月未満	241 (74.84)	146 (67.59)
	3～6ヵ月未満	23 (7.14)	20 (9.26)
	6～12ヵ月未満	56 (17.39)	48 (22.22)
	12ヵ月以上	2 (0.62)	2 (0.93)
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
		眼数	322
	平均値 ± 標準偏差	71.9 ± 108.19	91.6 ± 115.65
	中央値 [最小～最大]	1.0 [1 ~ 386]	36.0 [1 ~ 386]

・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。

3.5.1 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 3-6](#) に示す。

安全性解析対象症例 322 例のうち、53 例 (16.46%) が中止・脱落した。中止・脱落理由の内訳は、「転院」が 19 例、「途中より来院せず」が 17 例、「治療効果が不十分」が 13 例、「その他」が 4 例、及び「患者・家族の希望」が 3 例であった。

Table 3-6 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	322 (100.00)
観察完了症例	269 (83.54)
中止・脱落症例	53 (16.46)
中止・脱落理由 ^{*1}	
有害事象の発現	0 (0.00)
治療効果が不十分	13 (4.04)
投与開始日以降一度も来院せず	0 (0.00)
途中より来院せず	17 (5.28)
転院	19 (5.90)
患者・家族の希望	3 (0.93)
患者の同意撤回	0 (0.00)
その他	4 (1.24)

*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。

3.6 安全性

3.6.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例の有害事象発現状況を Table 3-7 に、眼の有害事象の有害事象発現状況を Table 3-8 にそれぞれ示す。

安全性解析対象症例 322 例のうち、13 例に 20 件の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 4.04%であった。また、12 例に 17 件の眼の有害事象が認められ、眼の有害事象発現割合は 3.73%であった。

主な有害事象の SOC (3 例以上) は、「眼障害」が 8 例 (2.48%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 3 例 (0.93%) であった。主な有害事象の PT (2 例以上) は、眼瞼炎、眼瞼痙攣、及び薬効欠如が各 2 例 (0.62%) であった。

Table 3-7 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	322	322
有害事象の発現症例数	13	2
有害事象の発現件数	20	3
有害事象の発現症例率 (%)	4.04	0.62
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	2 (0.62)	1 (0.31)
結膜炎	1 (0.31)	-
C型肝炎	1 (0.31)	1 (0.31)
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 (0.31)	1 (0.31)
血管腫	1 (0.31)	1 (0.31)
神経系障害	1 (0.31)	1 (0.31)
視神経炎	1 (0.31)	1 (0.31)
眼障害	8 (2.48)	-
眼瞼炎	2 (0.62)	-
眼瞼痙攣	2 (0.62)	-
白内障	1 (0.31)	-
眼瞼下垂	1 (0.31)	-
瞼板腺炎	1 (0.31)	-
網膜滲出物	1 (0.31)	-
硝子体出血	1 (0.31)	-
脈絡膜血管新生	1 (0.31)	-
病的近視	1 (0.31)	-
血管障害	1 (0.31)	-
高血圧	1 (0.31)	-

	有害事象	重篤な有害事象
調査症例数	322	322
有害事象の発現症例数	13	2
有害事象の発現件数	20	3
有害事象の発現症例率 (%)	4.04	0.62
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	3 (0.93)	-
薬効欠如	2 (0.62)	-
疾患進行	1 (0.31)	-
臨床検査	1 (0.31)	-
眼圧上昇	1 (0.31)	-

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 3-8 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	322	322
有害事象の発現症例数	12	1
有害事象の発現件数	17	1
有害事象の発現症例率 (%)	3.73	0.31
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 (0.31)	-
結膜炎	1 (0.31)	-
神経系障害	1 (0.31)	1 (0.31)
視神経炎	1 (0.31)	1 (0.31)
眼障害	8 (2.48)	-
眼瞼炎	2 (0.62)	-
眼瞼痙攣	2 (0.62)	-
白内障	1 (0.31)	-
眼瞼下垂	1 (0.31)	-
瞼板腺炎	1 (0.31)	-
網膜滲出物	1 (0.31)	-
硝子体出血	1 (0.31)	-
脈絡膜血管新生	1 (0.31)	-
病的近視	1 (0.31)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.93)	-
薬効欠如	2 (0.62)	-
疾患進行	1 (0.31)	-
臨床検査	1 (0.31)	-
眼圧上昇	1 (0.31)	-

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。

3.6.2 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 3-7](#) に、眼の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-8](#) にそれぞれ示す。

安全性解析対象症例 322 例のうち、2 例に 3 件の重篤な有害事象が認められ、その発現割合は 0.62% であった。また、1 例に 1 件の重篤な眼の有害事象として視神経炎が認められ、その発現割合は 0.31% であった。

重篤な有害事象の PT は、C 型肝炎、血管腫、及び視神経炎が各 1 件であった。いずれの事象も本剤との因果関係は関連なしであり、硝子体内投与手技による有害事象ではないと判断された。

3.6.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例 322 例のうち、1 例に 1 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 0.31% であった。副作用の SOC は「眼障害」、PT は硝子体出血で、非重篤であった。

3.6.4 重篤な副作用

安全性解析対象症例 322 例のうち、重篤な副作用は認められなかった。

3.6.5 死亡例

安全性解析対象症例 322 例のうち、死亡した症例はいなかった。

3.6.6 RMP 記載の各種リスクの発現状況

安全性解析対象症例の RMP 記載の各種リスク発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 322 例のうち、4 例に 4 件の RMP 記載の各種リスクが認められた。重要な特定されたリスクは、分類「眼内炎症」の視神経炎、分類「眼圧上昇」の眼圧上昇、及び分類「硝子体出血」の硝子体出血が各 1 例 (0.31%) に、重要な潜在的リスクは、分類「高血圧」の高血圧が 1 例 (0.31%) に認められた。このうち、硝子体出血の 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 記載の各種リスクの発現状況一覧（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	322	322	322	322
RMP 記載の各種リスクの発現症例数	4	1	1	0
RMP 記載の各種リスクの発現件数	4	1	1	0
RMP 記載の各種リスクの発現症例率 (%)	1.24	0.31	0.31	0.00
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 (%)			
*眼内炎症	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
視神経炎	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
*眼圧上昇	1 (0.31)	-	-	-
眼圧上昇	1 (0.31)	-	-	-
硝子体出血	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-

	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	322	322	322	322
RMP 記載の各種リスクの発現症例数	4	1	1	0
RMP 記載の各種リスクの発現件数	4	1	1	0
RMP 記載の各種リスクの発現症例率 (%)	1.24	0.31	0.31	0.00
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 (%)			
硝子体出血	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-
高血圧	1 (0.31)	-	-	-
高血圧	1 (0.31)	-	-	-

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。

* 最新 RMP に記載されている事象

3.6.7 重要な有害事象

安全性解析対象症例の重要な有害事象発現状況を Table 3-10 に示す。

安全性解析対象症例 322 例のうち、3 例に 3 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「眼内炎症」の視神経炎、分類「眼圧上昇」の眼圧上昇、及び分類「硝子体出血」の硝子体出血が各 1 例 (0.31%) に認められた。このうち、硝子体出血の 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一覧 (安全性解析対象症例) (重要な有害事象, 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	322	322	322	322
重要な有害事象の発現症例数	3	1	1	0
重要な有害事象の発現件数	3	1	1	0
重要な有害事象の発現症例率 (%)	0.93	0.31	0.31	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 (%)			
眼内炎症	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
視神経炎	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
眼圧上昇	1 (0.31)	-	-	-
眼圧上昇	1 (0.31)	-	-	-
硝子体出血	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-
硝子体出血	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-

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。

3.6.8 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象

安全性解析対象症例 322 例のうち、VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象は、分類「高血圧」の高血圧が 1 例 (0.31%) に認められた。なお、本剤との因果関係は関連なしと報告された。

3.6.9 併用療法別の有害事象発現状況

安全性解析対象症例のうち、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 3-11, Table 3-12, Table 3-13 に示す。なお、光線力学的療法、硝子体手術、及びその他の療法を施行した症例はいなかった。

安全性解析対象症例 322 例のうち、併用療法ありで有害事象を認めた症例は、「VEGF 阻害薬併用あり」の 11 例では網膜滲出物が 1 例、「ステロイド硝子体内注・テノン嚢下注併用あり」の 2 例では視神経炎が 1 例で認められた。レーザー光凝固療法を併用した症例は 1 例であったが、有害事象は認められなかった。

Table 3-11 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）

	レーザー光凝固療法併用症例				レーザー光凝固療法未併用症例			
	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	1	1	1	1	321	321	321	321
発現症例数	0	0	0	0	13	2	1	0
発現件数	0	0	0	0	20	3	1	0
発現症例率 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	4.05	0.62	0.31	0.00
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	-	-	-	-	2 (0.62)	1 (0.31)	-	-
結膜炎	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
C型肝炎	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
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 (0.31)	1 (0.31)	-	-
血管腫	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
視神経炎	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
眼障害	-	-	-	-	8 (2.49)	-	1 (0.31)	-
眼瞼炎	-	-	-	-	2 (0.62)	-	-	-
眼瞼痙攣	-	-	-	-	2 (0.62)	-	-	-
白内障	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
瞼板腺炎	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
網膜滲出物	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-
脈絡膜血管新生	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
病的近視	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
血管障害	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-

	レーザー光凝固療法併用症例				レーザー光凝固療法未併用症例			
	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	1	1	1	1	321	321	321	321
発現症例数	0	0	0	0	13	2	1	0
発現件数	0	0	0	0	20	3	1	0
発現症例率 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	4.05	0.62	0.31	0.00
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
高血圧	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
一般・全身障害 および投与部位 の状態	-	-	-	-	3 (0.93)	-	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	2 (0.62)	-	-	-
疾患進行	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-

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 3-12 VEGF 阻害薬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)**

	VEGF 阻害薬併用症例				VEGF 阻害薬未併用症例			
	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	11	11	11	11	311	311	311	311
発現症例数	1	0	0	0	12	2	1	0
発現件数	1	0	0	0	19	3	1	0
発現症例率 (%)	9.09	0.00	0.00	0.00	3.86	0.64	0.32	0.00
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	-	-	-	-	2 (0.64)	1 (0.32)	-	-
結膜炎	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
C型肝炎	-	-	-	-	1 (0.32)	1 (0.32)	-	-

	VEGF 阻害薬併用症例				VEGF 阻害薬未併用症例			
	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	11	11	11	11	311	311	311	311
発現症例数	1	0	0	0	12	2	1	0
発現件数	1	0	0	0	19	3	1	0
発現症例率 (%)	9.09	0.00	0.00	0.00	3.86	0.64	0.32	0.00
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)							
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 (0.32)	1 (0.32)	-	-
血管腫	-	-	-	-	1 (0.32)	1 (0.32)	-	-
神経系障害	-	-	-	-	1 (0.32)	1 (0.32)	-	-
視神経炎	-	-	-	-	1 (0.32)	1 (0.32)	-	-
眼障害	1 (9.09)	-	-	-	7 (2.25)	-	1 (0.32)	-
眼瞼炎	-	-	-	-	2 (0.64)	-	-	-
眼瞼痙攣	-	-	-	-	2 (0.64)	-	-	-
白内障	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
瞼板腺炎	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
網膜滲出物	1 (9.09)	-	-	-	-	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	1 (0.32)	-	1 (0.32)	-
脈絡膜血管新生	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
病的近視	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
血管障害	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
高血圧	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	3 (0.96)	-	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	2 (0.64)	-	-	-
疾患進行	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	1 (0.32)	-	-	-

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 3-13 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	2	2	2	2	320	320	320	320
発現症例数	1	1	0	0	12	1	1	0
発現件数	1	1	0	0	19	2	1	0
発現症例率 (%)	50.00	50.00	0.00	0.00	3.75	0.31	0.31	0.00
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	-	-	-	-	2 (0.63)	1 (0.31)	-	-
結膜炎	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
C型肝炎	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
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 (0.31)	1 (0.31)	-	-
血管腫	-	-	-	-	1 (0.31)	1 (0.31)	-	-
神経系障害	1 (50.00)	1 (50.00)	-	-	-	-	-	-
視神経炎	1 (50.00)	1 (50.00)	-	-	-	-	-	-
眼障害	-	-	-	-	8 (2.50)	-	1 (0.31)	-
眼瞼炎	-	-	-	-	2 (0.63)	-	-	-
眼瞼痙攣	-	-	-	-	2 (0.63)	-	-	-
白内障	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
眼瞼下垂	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
瞼板腺炎	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
網膜滲出物	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
硝子体出血	-	-	-	-	1 (0.31)	-	1 (0.31)	-
脈絡膜血管新生	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
病的近視	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
血管障害	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
高血圧	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	3 (0.94)	-	-	-
薬効欠如	-	-	-	-	2 (0.63)	-	-	-
疾患進行	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
臨床検査	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-
眼圧上昇	-	-	-	-	1 (0.31)	-	-	-

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。

3.6.10 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例における患者背景要因別の副作用発現割合の解析を実施した。安全性解析対象症例 322 例のうち、副作用は 1 例（0.31%）に認められ、副作用発現割合に統計学的な有意差が認められた要因はなかった。なお、当該症例は、高齢者（65 歳以上）の男性で、強度近視の罹病ありであった。

3.6.11 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例 322 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示す。

3.6.11.1 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）の症例は 1 例（0.31%）で、副作用は認められなかった。

3.6.11.2 高齢者

高齢者（65 歳以上）の症例は 198 例（61.49%）で、副作用は 1 例（0.51%）に認められた。なお、非高齢者（65 歳未満）の症例は 124 例（38.51%）で、副作用は認められなかった。

3.6.11.3 妊産婦

妊産婦への使用例はなかった。

3.6.11.4 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 2 例（0.62%）で、副作用は認められなかった。なお、腎機能障害を合併しない患者は 269 例（83.54%）で、副作用は 1 例（0.37%）に認められた。

3.6.11.5 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 7 例（2.17%）で、副作用は認められなかった。なお、肝機能障害を合併しない患者は 264 例（81.99%）で、副作用は 1 例（0.38%）に認められた。

3.7 有効性

本剤は両眼に使用されることがあるため、本剤投与日が最も古い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 1 年）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。

有効性評価は「眼数」で行った。有効性評価対象眼 216 眼の有効性評価を以下に示す。

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。

3.7.1 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 3-14 に示す。

有効性評価対象眼 216 眼中、投与開始後 12 ヶ月及び最終測定時点の有効眼の割合は、それぞれ 92.86% (39/42 眼) 及び 93.52% (202/216 眼) であった。

Table 3-14 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				
		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 (%)	有効 (=改善+維持) 眼数 (%)
12 ヶ月	42 (100)	16 (38.10)	19 (45.24)	4 (9.52)	3 (7.14)	39 (92.86)
最終測定 時点	216 (100)	58 (26.85)	119 (55.09)	25 (11.57)	14 (6.48)	202 (93.52)

3.7.2 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, Table 3-15 に示す。

有効性評価対象眼 216 眼中、本剤投与回数が 1 回、2 回、3 回、4 回、及び 5 回以上の有効眼の割合は、それぞれ 96.70% (88/91 眼)、88.24% (45/51 眼)、92.31% (36/39 眼)、87.50% (14/16 眼)、及び 100.00% (19/19 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）

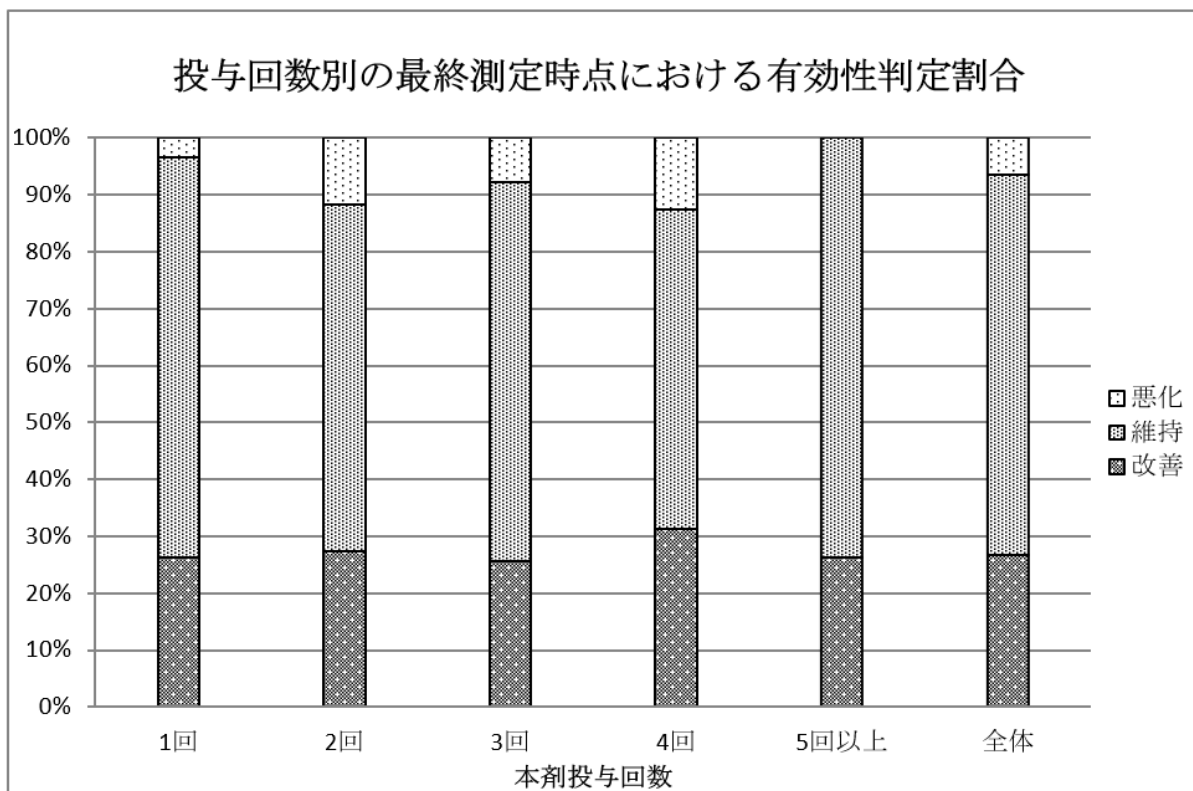


Table 3-15 投与回数別の最終測定時点における有効性判定割合（有効性評価対象眼）

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	216	-0.143	0.3277	-1.08	-0.301	-0.125	0.000	1.60	p<0.0001	58 (26.85)	119 (55.09)	25 (11.57)	14 (6.48)	202 (93.52)				
1回	91	-0.169	0.3264	-1.08	-0.301	-0.125	0.000	1.60	p<0.0001	24 (26.37)	55 (60.44)	9 (9.89)	3 (3.30)	88 (96.70)				
2回	51	-0.080	0.3586	-0.85	-0.352	0.000	0.058	1.08	p=0.1163	14 (27.45)	22 (43.14)	9 (17.65)	6 (11.76)	45 (88.24)				
3回	39	-0.132	0.2992	-0.85	-0.301	-0.125	0.000	0.92	p=0.0088	10 (25.64)	23 (58.97)	3 (7.69)	3 (7.69)	36 (92.31)				
4回	16	-0.172	0.3975	-0.92	-0.301	-0.137	0.048	0.52	p=0.1042	5 (31.25)	7 (43.75)	2 (12.50)	2 (12.50)	14 (87.50)				
5回以上	19	-0.179	0.2351	-0.70	-0.352	-0.125	0.000	0.18	p=0.0038	5 (26.32)	12 (63.16)	2 (10.53)	0 (0.00)	19 (100.00)				

3.7.3 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の推移

最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移をそれぞれ Figure 3-3, Table 3-16 に示す。

最高矯正視力の変化量は 216 眼で評価され、logMAR 換算値 (平均値 ± 標準偏差) は、投与開始時が 0.509 ± 0.4294 、最終測定時点が 0.366 ± 0.4279 であり、最終測定時点の変化量は -0.143 ± 0.3277 ($p < 0.0001$) であった。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有意に低下しており、投与開始時と比較して投与開始 3 ヶ月後まで継続的に低下し、投与開始後 12 ヶ月まで維持された。

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)

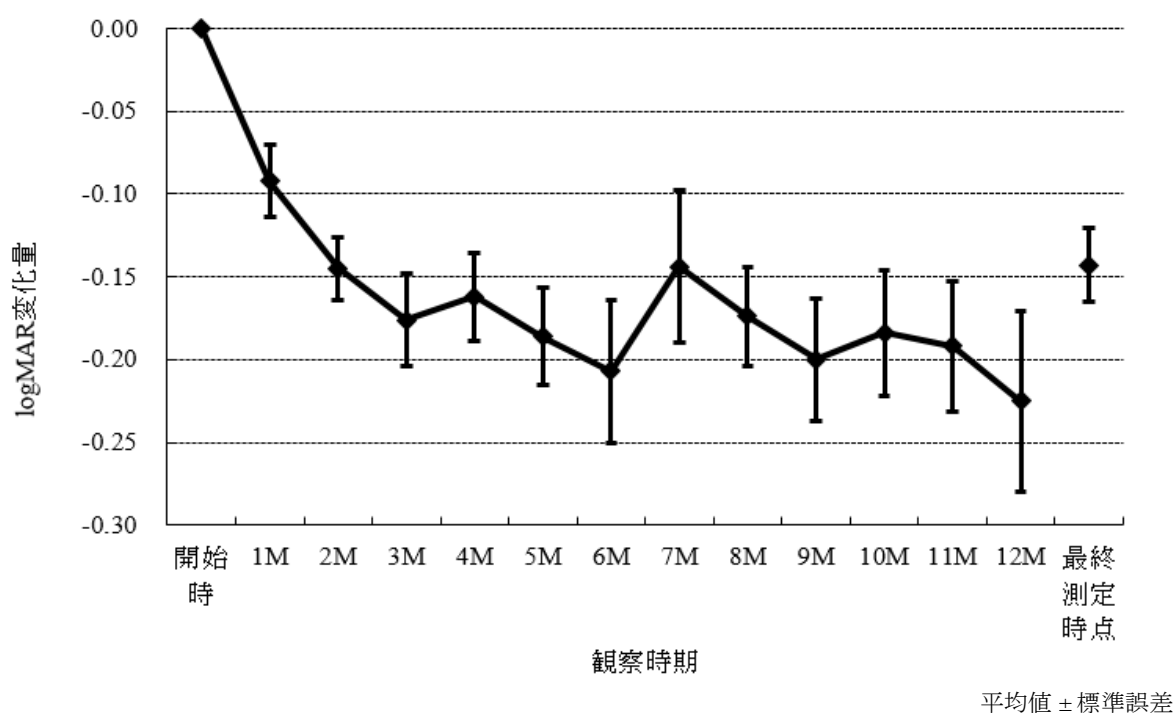


Table 3-16 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (有効性評価対象眼)

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	最終測定 時点
眼数	216	146	119	109	74	70	68	63	54	61	54	58	42	216
平均値	0	-0.092	-0.145	-0.176	-0.162	-0.186	-0.207	-0.144	-0.174	-0.200	-0.184	-0.192	-0.225	-0.143
標準誤差	0	0.0222	0.0192	0.0277	0.0268	0.0293	0.0431	0.0461	0.0296	0.0373	0.0383	0.0395	0.0545	0.0223
標準偏差	0	0.2678	0.2091	0.2889	0.2305	0.2449	0.3555	0.3661	0.2177	0.2915	0.2813	0.3006	0.3530	0.3277
最小値	0	-0.85	-0.85	-1.00	-0.78	-0.90	-1.08	-0.70	-0.92	-0.90	-0.85	-1.00	-1.08	-1.08
25%点	0	-0.176	-0.273	-0.301	-0.301	-0.368	-0.301	-0.368	-0.243	-0.380	-0.398	-0.398	-0.398	-0.301
中央値	0	-0.048	-0.097	-0.176	-0.125	-0.151	-0.176	-0.176	-0.151	-0.125	-0.176	-0.165	-0.136	-0.125
75%点	0	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.067	-0.073	0.000	-0.046	-0.067	0.000	0.000	0.000	0.000
最大値	0	1.60	0.40	1.08	0.35	0.40	1.70	1.60	0.30	0.70	0.60	0.60	0.54	1.60
paired-t	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0028	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001

※検定において多重性は考慮していない。

3.7.4 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）の変化量の推移をそれぞれ [Figure 3-4](#), [Table 3-17](#), [Table 3-18](#), [Table 3-19](#) に示す。

ベースラインの小数視力別の内訳は 0.6 以上が 52 眼, 0.3 以上 0.6 未満が 66 眼, 0.3 未満が 98 眼であった。

ベースラインの小数視力が 0.3 未満では, 最高矯正視力は投与開始時と比較して投与開始 3 ヶ月後まで継続的に低下し, 投与開始後 12 ヶ月まで維持された。一方, ベースラインの小数視力が 0.6 以上及び 0.3 以上 0.6 未満では, 投与開始時からの最終測定時点までの最高矯正視力の平均変化量に統計学的な有意差は認められなかった。

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

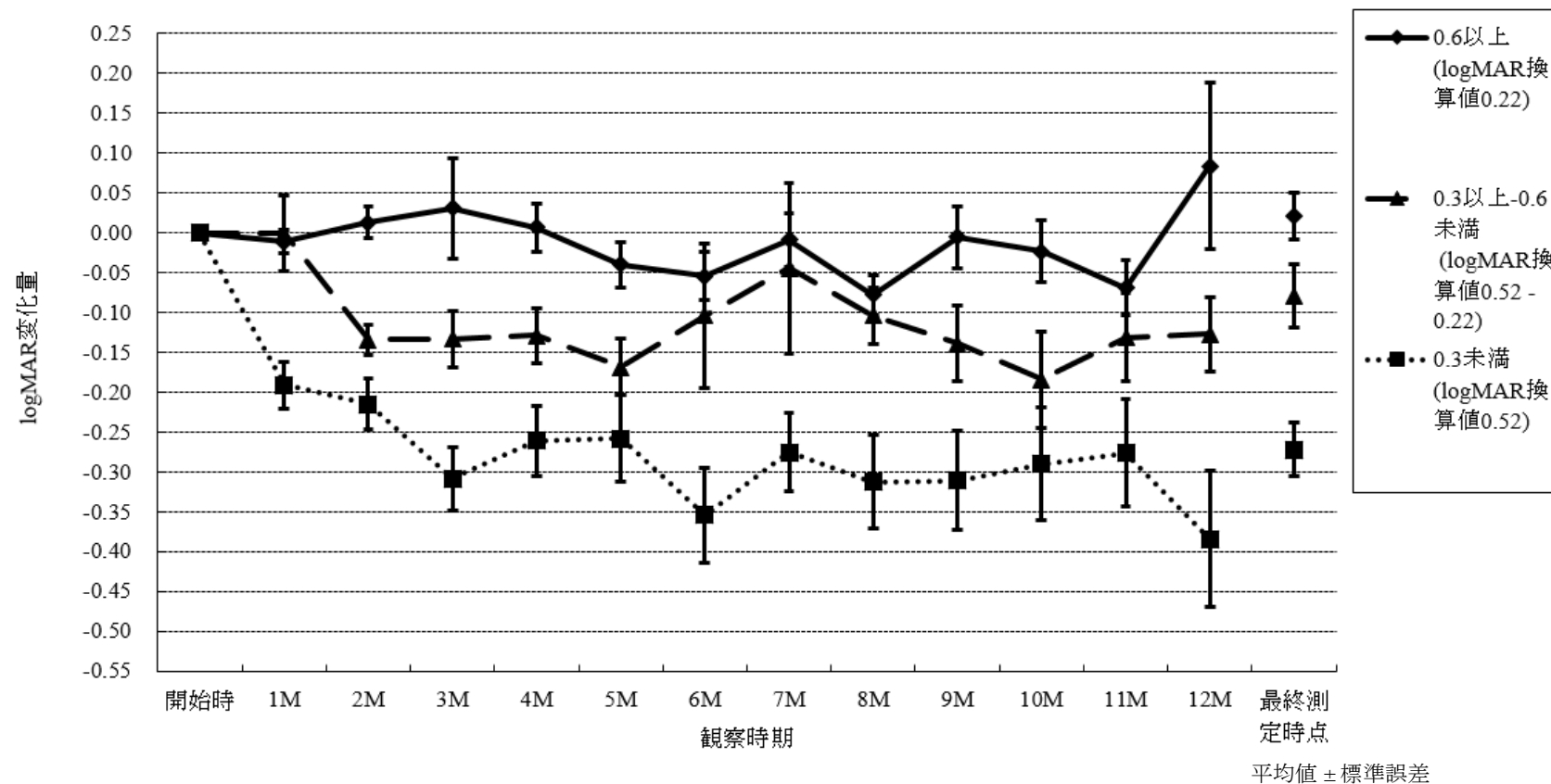


Table 3-17 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (ベースラインの小数視力が 0.6 以上) (有効性評価対象眼)

		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	最終測定時点
0.6 以上 (logMAR 換算値 0.22)	眼数	52	31	24	22	15	12	15	12	14	8	14	11	6	52
	平均値	0	-0.011	0.013	0.031	0.007	-0.040	-0.054	-0.009	-0.078	-0.005	-0.023	-0.069	0.084	0.021
	標準誤差	0	0.0140	0.0197	0.0630	0.0301	0.0289	0.0295	0.0336	0.0249	0.0388	0.0390	0.0343	0.1048	0.0297
	標準偏差	0	0.0781	0.0966	0.2954	0.1165	0.1001	0.1142	0.1163	0.0932	0.1096	0.1459	0.1139	0.2567	0.2140
	最小値	0	-0.18	-0.12	-0.23	-0.10	-0.18	-0.23	-0.18	-0.23	-0.18	-0.23	-0.18	-0.11	-0.23
	25%点	0	-0.058	-0.051	-0.125	-0.079	-0.097	-0.155	-0.088	-0.097	-0.062	-0.125	-0.176	-0.097	-0.097
	中央値	0	0.000	0.000	-0.065	0.000	-0.079	-0.079	-0.026	-0.065	0.000	-0.023	-0.097	-0.019	0.000
	75%点	0	0.028	0.052	0.000	0.058	0.026	0.000	0.058	0.000	0.029	0.058	0.000	0.204	0.055
	最大値	0	0.22	0.30	1.08	0.35	0.15	0.20	0.24	0.05	0.20	0.24	0.18	0.54	1.08
p 値 (paired-t)	--	0.4365	0.5245	0.6305	0.8095	0.1950	0.0873	0.8043	0.0081	0.9042	0.5698	0.0731	0.4600	0.4844	

※検定において多重性は考慮していない。

Table 3-18 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (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		logMAR 変化量													
		開始時及び開始時以降のいずれかのポイント													
		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 以上 0.6 未満 (logMAR 換算値 0.52 - 0.22)	眼数	66	47	35	40	25	27	22	22	20	25	19	18	15	66
	平均値	0	-0.001	-0.134	-0.133	-0.129	-0.168	-0.104	-0.044	-0.104	-0.139	-0.184	-0.131	-0.127	-0.079
	標準誤差	0	0.0476	0.0187	0.0350	0.0344	0.0357	0.0900	0.1071	0.0353	0.0474	0.0600	0.0547	0.0462	0.0398
	標準偏差	0	0.3261	0.1105	0.2214	0.1720	0.1855	0.4219	0.5021	0.1580	0.2369	0.2615	0.2321	0.1787	0.3234
	最小値	0	-0.48	-0.35	-0.48	-0.40	-0.40	-0.57	-0.48	-0.38	-0.48	-0.48	-0.48	-0.40	-0.48
	25%点	0	-0.146	-0.243	-0.232	-0.243	-0.301	-0.204	-0.301	-0.176	-0.243	-0.398	-0.243	-0.243	-0.222
	中央値	0	0.000	-0.097	-0.176	-0.176	-0.176	-0.176	-0.213	-0.151	-0.125	-0.204	-0.161	-0.146	-0.125
	75%点	0	0.000	-0.067	-0.033	-0.067	-0.079	-0.097	-0.067	-0.040	-0.079	-0.097	-0.097	0.000	0.000
	最大値	0	1.60	0.00	0.92	0.30	0.40	1.70	1.60	0.30	0.70	0.60	0.60	0.30	1.60
	p 値(paired-t)	--	0.9787	<0.0001	0.0005	0.0010	<0.0001	0.2588	0.6886	0.0085	0.0074	0.0065	0.0281	0.0156	0.0504

※検定において多重性は考慮していない。

Table 3-19 最高矯正視力 (logMAR 換算値) の変化量の推移 (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	最終測定時点
0.3 未満 (logMAR 換算値 0.52)	眼数	98	68	60	47	34	31	31	29	20	28	21	29	21	98
	平均値	0	-0.191	-0.215	-0.308	-0.261	-0.258	-0.354	-0.275	-0.312	-0.311	-0.290	-0.276	-0.384	-0.272
	標準誤差	0	0.0299	0.0320	0.0399	0.0441	0.0540	0.0595	0.0487	0.0588	0.0622	0.0705	0.0672	0.0857	0.0335
	標準偏差	0	0.2462	0.2481	0.2734	0.2573	0.3005	0.3312	0.2620	0.2628	0.3292	0.3229	0.3620	0.3928	0.3316
	最小値	0	-0.85	-0.85	-1.00	-0.78	-0.90	-1.08	-0.70	-0.92	-0.90	-0.85	-1.00	-1.08	-1.08
	25%点	0	-0.383	-0.398	-0.477	-0.477	-0.477	-0.602	-0.477	-0.477	-0.578	-0.544	-0.602	-0.699	-0.477
	中央値	0	-0.125	-0.222	-0.301	-0.222	-0.222	-0.273	-0.301	-0.301	-0.301	-0.301	-0.222	-0.398	-0.176
	75%点	0	0.000	0.000	-0.051	0.000	0.000	-0.125	0.000	-0.125	-0.097	-0.125	0.000	0.000	0.000
	最大値	0	0.22	0.40	0.10	0.22	0.30	0.10	0.13	0.10	0.40	0.40	0.40	0.30	0.40
p 値(paired-t)	--	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	0.0003	0.0002	<0.0001

※検定において多重性は考慮していない。

3.7.5 中心領域網膜厚の変化量の推移

中心領域網膜厚の変化量の推移をそれぞれ Figure 3-5, Table 3-20 に示す。

中心領域網膜厚の変化量は 95 眼で評価され、実測値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時が $331.6 \pm 161.66 \mu\text{m}$ 、最終測定時点が $263.1 \pm 121.06 \mu\text{m}$ であり、最終測定時点の変化量は $-68.5 \pm 136.57 \mu\text{m}$ であった。中心領域網膜厚は、投与開始時から投与開始後 12 ヶ月まで、低下する傾向を示した。

Figure 3-5 中心領域網膜厚の変化量の推移（有効性評価対象眼）

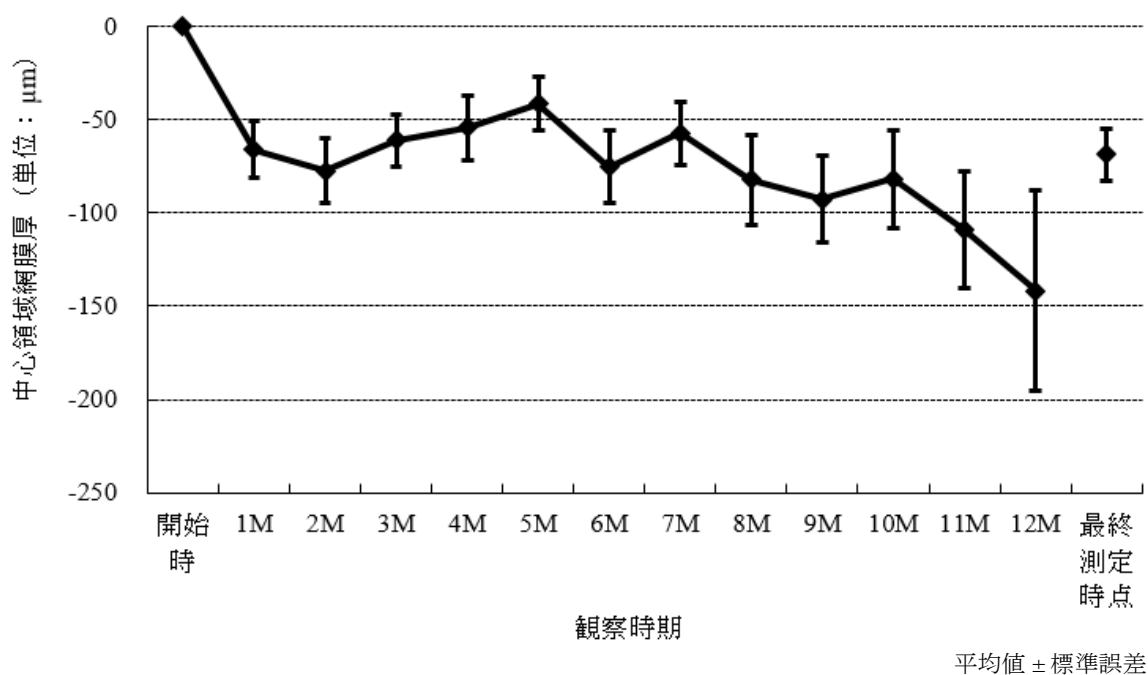


Table 3-20 中心領域網膜厚の変化量の推移（有効性評価対象眼）

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	最終測定時点
眼数	95	70	56	50	36	30	31	33	27	27	24	23	12	95
平均値	0.0	-66.2	-77.4	-60.9	-54.4	-41.5	-75.2	-57.4	-82.2	-92.6	-81.8	-109.3	-141.7	-68.5
標準誤差	0.00	15.25	17.53	13.91	17.51	14.61	19.55	17.18	23.99	23.45	26.11	31.38	53.87	14.01
標準偏差	0.00	127.63	131.20	98.36	105.08	80.02	108.85	98.71	124.67	121.84	127.89	150.51	186.61	136.57
最小値	0	-835	-834	-318	-300	-206	-384	-262	-423	-423	-471	-606	-655	-834
25%点	0.0	-90.0	-96.0	-135.0	-85.5	-70.0	-126.0	-105.0	-136.0	-153.0	-114.0	-170.0	-191.0	-105.0
中央値	0.0	-42.5	-49.0	-40.5	-41.0	-51.5	-68.0	-58.0	-54.0	-96.0	-59.0	-62.0	-77.0	-39.0
75%点	0.0	-9.0	-5.5	-11.0	-10.5	-18.0	-14.0	-18.0	-24.0	-29.0	-12.5	-30.0	-35.5	-5.0
最大値	0	176	56	224	325	232	230	209	229	222	213	72	33	325

3.7.6 眼軸長の変化量の推移

眼軸長の変化量の推移をそれぞれ Figure 3-6, Table 3-21 に示す。

眼軸長の変化量は 11 眼で評価され、実測値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時が 28.903 ± 1.9212 mm、最終測定時点が 53.035 ± 83.6892 mm であり、最終測定時点の変化量は 24.133 ± 84.8929 mm であった。眼軸長の変化量については、評価眼数が少なく検討が困難であった。

Figure 3-6 眼軸長のベースラインからの変化量の推移（有効性評価対象眼）

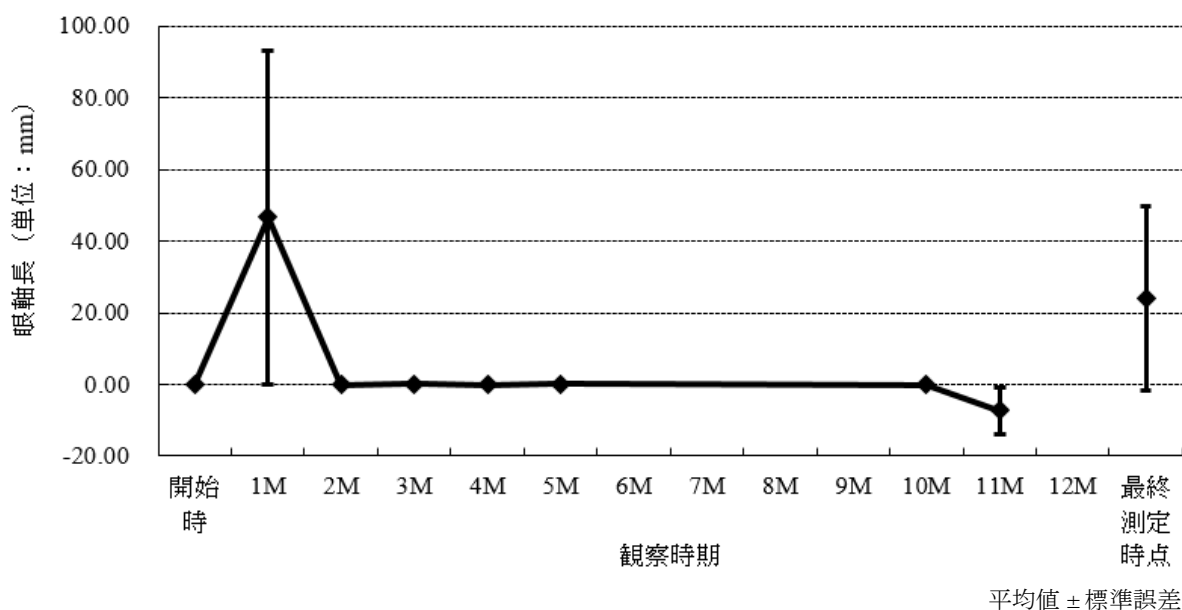


Table 3-21 眼軸長のベースラインからの変化量の推移（有効性評価対象眼）

観察時期	眼軸長（単位：mm）													
	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	最終測定時点
眼数	11	6	2	2	2	2	0	0	0	0	1	2	0	11
平均値	0.000	46.663	-0.045	0.050	0.005	0.100					0.000	-7.315		24.133
標準誤差	0.0000	46.6253	0.0450	0.1900	0.0050	0.2100						6.5050		25.5962
標準偏差	0.0000	114.2083	0.0636	0.2687	0.0071	0.2970						9.1995		84.8929
最小値	0.00	0.00	-0.09	-0.14	0.00	-0.11					0.00	-13.82		-13.82
25%点	0.000	0.000	-0.090	-0.140	0.000	-0.110					0.000	-13.820		-0.140
中央値	0.000	0.010	-0.045	0.050	0.005	0.100					0.000	-7.315		0.000
75%点	0.000	0.170	0.000	0.240	0.010	0.310					0.000	-0.810		0.240
最大値	0.00	279.79	0.00	0.24	0.01	0.31					0.00	-0.81		279.79

3.7.7 屈折率の変化量の推移

屈折率の変化量の推移をそれぞれ Figure 3-7, Table 3-22 に示す。

屈折率の変化量は 127 眼で評価され、実測値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始時が -7.404 ± 7.0666 D、最終測定時点が -7.472 ± 5.7668 D であり、最終測定時点の変化量は -0.068 ± 6.0299 D であった。投与開始時から投与開始後 12 ヶ月まで、屈折率の変化量に明確な変化は認められなかった。

Figure 3-7 屈折率の変化量の推移（有効性評価対象眼）

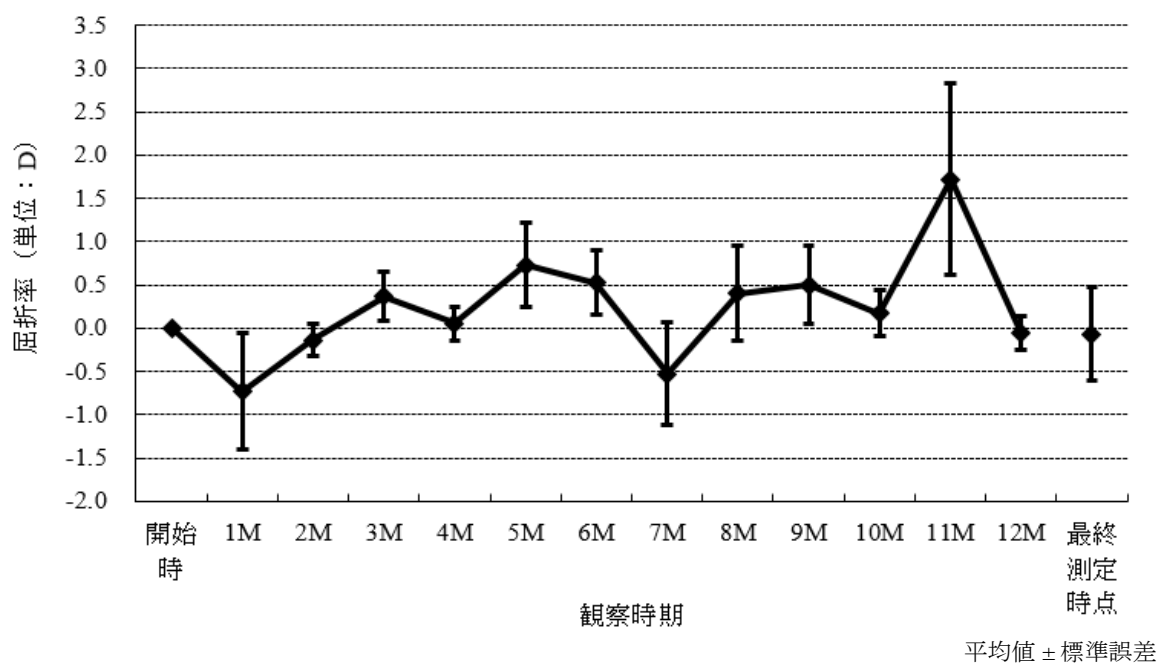


Table 3-22 屈折率の変化量の推移（有効性評価対象眼）

観察時期	屈折率（単位：D）													
	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	最終測定時点
眼数	127	79	64	56	43	37	43	36	30	36	33	34	20	127
平均値	0.000	-0.734	-0.142	0.364	0.050	0.729	0.526	-0.528	0.402	0.494	0.168	1.722	-0.060	-0.068
標準誤差	0.0000	0.6703	0.1867	0.2799	0.1911	0.4932	0.3737	0.5909	0.5466	0.4522	0.2645	1.0981	0.1965	0.5351
標準偏差	0.0000	5.9575	1.4933	2.0949	1.2533	3.0003	2.4503	3.5451	2.9938	2.7132	1.5194	6.4031	0.8786	6.0299
最小値	0.00	-51.63	-8.00	-1.50	-6.75	-2.00	-2.00	-17.00	-3.00	-3.75	-2.00	-6.50	-2.00	-51.63
25%点	0.000	0.000	-0.125	0.000	0.000	-0.250	-0.250	-0.500	-0.500	-0.500	-0.500	-0.300	-0.600	-0.250
中央値	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.125	0.000	0.000
75%点	0.000	0.250	0.250	0.250	0.250	0.500	0.750	0.250	0.500	1.000	0.250	0.630	0.375	0.500
最大値	0.00	4.00	3.00	14.75	2.00	15.25	15.25	9.75	15.25	15.00	7.50	31.00	2.00	31.00

3.7.8 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、すべての患者要因において、各カテゴリ内の有効眼の割合に統計学的な有意差は認められなかった。また、改善眼についても同様に各カテゴリ内の改善眼の割合に統計学的な有意差は認められなかった。

Table 3-23 患者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	
有効性評価対象眼		216	202	(93.52)	--	--	
性別	男	39	35	(89.74)	p=0.2876		
	女	177	167	(94.35)			
		妊娠（分母は女性）	177	167	(94.35)	-	-
		なしあり	0	-			
不明・未記載		0	-				
年齢	15歳未満		1	1	(100.00)	p=1.0000	
	15歳以上		215	201	(93.49)		
	不明・未記載		0	-			
	18歳未満		1	1	(100.00)	p=1.0000	
	18歳以上		215	201	(93.49)		
	不明・未記載		0	-			
	50歳未満		22	20	(90.91)	p=0.6402	
	50歳以上		194	182	(93.81)		
	不明・未記載		0	-			
	65歳未満		76	70	(92.11)	p=0.5696	
	65歳以上		140	132	(94.29)		
	不明・未記載		0	-			
本剤使用理由	病的近視における脈絡膜新生血管		216	202	(93.52)	p=-	
	その他		0	-			
	不明・未記載		0	-			
受診区分	外来		210	197	(93.81)	p=0.3343	
	入院		6	5	(83.33)		
	不明・未記載		0	-			
病的近視における脈絡膜新生血管の罹病有無	なし		0	-		p=-	
	あり		216	202	(93.52)		
	不明・未記載		0	-			

患者背景要因		眼数	有効		検定結果	
			有効眼数 (%)		Fisher	Mann-Whitney
有効性評価対象眼		216	202	(93.52)	--	--
病的近視における脈絡膜新生血管の罹病期間	3ヵ月未満	53	52	(98.11)		p=0.3851
	3ヵ月以上 6ヵ月未満	6	5	(83.33)		
	6ヵ月以上 1年未満	3	2	(66.67)		
	1年以上 3年未満	12	12	(100.00)		
	3年以上	3	3	(100.00)		
	不明・未記載	139	128	(92.09)		
強度近視の罹病有無	なし	33	29	(87.88)	p=0.2379	
	あり	183	173	(94.54)		
	不明・未記載	0	-			
強度近視の罹病期間	3ヵ月未満	0	-		p=1.0000	
	3ヵ月以上 6ヵ月未満	0	-			
	6ヵ月以上 1年未満	0	-			
	1年以上 3年未満	1	1	(100.00)		
	3年以上	8	6	(75.00)		
	不明・未記載	174	166	(95.40)		
眼合併症の有無	なし	159	150	(94.34)	p=0.2649	
	あり	36	32	(88.89)		
	不明・未記載	21	20	(95.24)		
眼以外合併症の有無	なし	117	107	(91.45)	p=0.2499	
	あり	78	75	(96.15)		
	不明・未記載	21	20	(95.24)		
合併症：肝機能障害の有無	なし	188	175	(93.09)	p=1.0000	
	あり	7	7	(100.00)		
	不明・未記載	21	20	(95.24)		
合併症：腎機能障害の有無	なし	194	181	(93.30)	p=1.0000	
	あり	1	1	(100.00)		
	不明・未記載	21	20	(95.24)		
既往歴の有無	なし	103	94	(91.26)	p=0.3886	
	あり	86	82	(95.35)		
	不明・未記載	27	26	(96.30)		
BMI (kg/m ²)	18.5未満	5	4	(80.00)		p=0.4978
	18.5以上 25未満	21	20	(95.24)		
	25以上	7	5	(71.43)		
	不明・未記載	183	173	(94.54)		
飲酒歴	飲まない	38	34	(89.47)	p=1.0000	
	過去に飲んでいた	2	2	(100.00)		
	現在も飲んでいる	7	7	(100.00)		
	不明・未記載	169	159	(94.08)		

患者背景要因		眼数	有効		検定結果	
			有効眼数 (%)		Fisher	Mann-Whitney
有効性評価対象眼		216	202	(93.52)	--	--
喫煙習慣	吸わない	68	65	(95.59)	p=0.2997	
	過去に吸っていた	7	7	(100.00)		
	現在も吸っている	6	5	(83.33)		
	不明・未記載	135	125	(92.59)		
前治療薬の有無	なし	173	162	(93.64)	p=1.0000	
	あり	43	40	(93.02)		
	不明・未記載	0	-	-		
投与開始時点の併用薬の有無	なし	174	163	(93.68)	p=0.7383	
	あり	42	39	(92.86)		
	不明・未記載	0	-	-		
過敏性素因の有無	なし	141	131	(92.91)	p=1.0000	
	あり	9	9	(100.00)		
	不明・未記載	66	62	(93.94)		

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。

3.7.9 特別な背景を有する患者

有効性評価対象眼 216 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）。

3.7.9.1 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）の評価対象眼数は 1 眼（0.46%）で、最終測定時点にて有効眼と評価された。

3.7.9.2 高齢者

高齢者（65 歳以上）の評価対象眼数は 140 眼（64.81%）であった。最終測定時点の有効眼の割合は 94.29%（132 眼）であった。

3.7.9.3 妊産婦

妊産婦への使用例はなかった。

3.7.9.4 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評価対象眼数は 1 眼（0.46%）で、最終測定時点にて有効眼と評価された。

3.7.9.5 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評価対象眼数は 7 眼（3.24%）で、いずれも最終測定時点にて有効眼と評価された。

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 投与の有無の判断指標と判断した理由

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、本剤を投与する際の判断理由は「疾患の活動性あり」に多く、「疾患の活動性なし」と判断した場合には、漫然と本剤が投与されていないことが示唆された。なお、「疾患の活動性あり」の内訳は「脈絡膜新生血管」が大部分を占めた。

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*1	観察眼数 (%)	投与の有無を判断した理由	眼数	本剤投与「有」の眼数
Month1	318	199 (62.58)	疾患の活動性なし	127	16
			疾患の活動性あり	63	51
			脈絡膜新生血管	58	47
			視力低下	13	13
			その他	3	2
			その他	9	7
Month2	310	142 (45.81)	疾患の活動性なし	94	15
			疾患の活動性あり	43	33
			脈絡膜新生血管	39	30
			視力低下	8	8
			その他	3	2
			その他	5	5
Month3	302	138 (45.70)	疾患の活動性なし	105	3
			疾患の活動性あり	33	26
			脈絡膜新生血管	31	24
			視力低下	10	8
			その他	1	1
			その他	0	0
Month4	298	86 (28.86)	疾患の活動性なし	67	2
			疾患の活動性あり	19	15
			脈絡膜新生血管	18	14
			視力低下	7	6
			その他	0	0
			その他	0	0

観察期間	評価眼数*1	観察眼数 (%)		投与の有無を判断した理由	眼数	本剤投与「有」の眼数
Month5	292	80	(27.40)	疾患の活動性なし	62	0
				疾患の活動性あり	17	13
				脈絡膜新生血管	15	11
				視力低下	4	4
				その他	1	1
				その他	1	1
Month6	290	83	(28.62)	疾患の活動性なし	71	1
				疾患の活動性あり	12	9
				脈絡膜新生血管	10	8
				視力低下	4	3
				その他	1	1
				その他	0	0
Month7	287	82	(28.57)	疾患の活動性なし	64	2
				疾患の活動性あり	18	17
				脈絡膜新生血管	17	16
				視力低下	8	8
				その他	0	0
				その他	0	0
Month8	282	66	(23.40)	疾患の活動性なし	49	1
				疾患の活動性あり	16	14
				脈絡膜新生血管	14	13
				視力低下	3	2
				その他	1	1
				その他	1	0
Month9	280	69	(24.64)	疾患の活動性なし	55	2
				疾患の活動性あり	14	11
				脈絡膜新生血管	11	8
				視力低下	6	5
				その他	2	2
				その他	0	0
Month10	275	68	(24.73)	疾患の活動性なし	56	1
				疾患の活動性あり	11	7
				脈絡膜新生血管	9	5
				視力低下	5	4
				その他	1	0
				その他	1	0

観察期間	評価眼数*1	観察眼数 (%)		投与の有無を判断した理由	眼数	本剤投与「有」の眼数
Month11	271	76	(28.04)	疾患の活動性なし	58	2
				疾患の活動性あり	18	14
				脈絡膜新生血管	17	13
				視力低下	4	3
				その他	0	0
				その他	0	0
Month12	270	51	(18.89)	疾患の活動性なし	47	1
				疾患の活動性あり	4	3
				脈絡膜新生血管	2	2
				視力低下	2	1
				その他	1	1
				その他	0	0

*1：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2月14日より本調査を開始し、73施設から329例が症例登録され、このうち調査票収集不能症例4例を除いた325例の調査票を固定した。

- 安全性解析対象症例は322例、有効性解析対象症例は216例であり、有効性評価対象眼は216眼であった。
- 安全性解析対象症例の平均年齢は65.7歳、平均観察期間は326.2日、中央値は360.0日であった。
- 本剤の平均投与回数は、安全性解析対象眼で2.0回、有効性評価対象眼で2.3回であった。

4.1.1 安全性

安全性解析対象症例322例のうち、1例(0.31%)に1件の副作用が認められた。副作用の事象は硝子体出血で、1例に2回発現した。初発の発現については、初回の本剤投与日から発現までの日数は2日、転帰が軽快するまでの日数は7日であった。2度目の発現については、初回の本剤投与日から発現までの日数は51日、直近投与日から発現までの日数は2日、転帰が回復するまでの日数は50日であった。いずれも非重篤な事象であり、本剤の長期投与とはかかわらず発現したと考えられる。また、本剤のPMにおけるCNVに対する患者で実施した国際共同第III相臨床試験(以下、F2301試験)では硝子体出血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に対する承認時までの海外臨床試験では1.7%(15/874例)発現してお

り、本剤の新たなリスクとは考えられない。また、硝子体出血は、添付文書の【使用上の注意】の項に重大な副作用として記載し、医療現場に注意喚起している。

F2301 試験では、安全性解析対象集団の投与 12 ヶ月間における本剤の平均投与回数は 3 回、中央値は 2 回をそれぞれ超えており、すべての有害事象の発現割合は 60%以上であった。一方で、本調査の安全性解析対象症例の 83.85%の症例が観察期間 12 ヶ月を満了し、投与回数は 2.0 ± 1.51 回、中央値は 1.0 回であり、すべての有害事象の発現割合は 4.04% (13/322 例) であった。

F2301 試験と本調査における患者背景を比較すると、平均年齢が F2301 試験では 55 歳前後であったのに対して、本調査では 65 歳と違いがみられたが、性別の割合や PM における CNV の病態に関連する眼軸長及び中心領域網膜厚のベースライン値は類似していた。そのため、投与開始後 12 ヶ月の長期観察時において、F2301 試験と本調査とで安全性の結果に違いが認められたのは、本剤の投与回数の違いによる可能性が示唆される。

本調査の結果より、PM における CNV を有する患者に対する本剤の投与開始後 12 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 216 眼であり、ベースライン時の最高矯正視力 (logMAR 換算値) は 0.509 ± 0.4294 、中心領域網膜厚の平均値 \pm 標準偏差は $331.6 \pm 161.66 \mu\text{m}$ であった。

有効性評価対象眼 216 眼の最終測定時点の有効眼は 202 眼 (93.52%) 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変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、 -0.143 ± 0.3277 ($p < 0.0001$) であり、統計学的に有意な低下が認められた。また、投与開始時から投与開始 3 ヶ月後まで継続的な視力改善がみられ、投与開始後 12 ヶ月まで視力は維持された。

ベースラインの小数視力別での、最高矯正視力の投与開始時から最終測定時点までの変化量は、ベースラインの小数視力が最も低値の 0.3 未満のカテゴリでのみ有意差が認められた。F2301 試験にて、ベースラインにおける BCVA スコアが低い日本人集団で視力改善した割合が、全集団と比較して高い結果が得られており、本調査の結果もベースラインの小数視力が低い症例で視力の改善がみられたことと、同様の傾向であると考えた。

F2301 試験では、有効性を評価した Full Analysis Set の投与 12 ヶ月間の平均投与投与回数は 3 回を超え、投与後 12 ヶ月後まで視力は安定していた。一方、本調査の有効性解析対象症例の平均観察期間は 331.4 ± 81.23 日で、有効性評価対象眼の投与回数は 2.3 ± 1.64 回、中央値は 2.0 回であり、F2301 試験に比べて投与回数は少なかったが、日常診療下における投与開始後 12 ヶ月の長期観察時でも、F2301 試験と同様に、本剤投与によって視力が維持されることが示唆された。

なお、患者背景要因別での有効眼の割合については、承認時まで実施した F2301 試験と同様に、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる背景要因については認められなかった。

また、中心領域網膜厚の投与開始時から最終測定時点までの変化量は $-68.5 \pm 136.57 \mu\text{m}$ であり、F2301 試験の投与 12 ヶ月後までの変化量と同様の結果であった。

本調査の結果より、PMにおけるCNVを有する患者に対する本剤の投与開始後12ヵ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、新たな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は、本調査で発現した有害事象は、本剤投与により発現が予測される事象であった。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は改善が認められた。以上より、本剤の日常診療下での安全性及び有効性が示されたと考えられる。

4.4 一般化可能性

本調査では、PMの診断基準を定めておらず、各調査責任/分担医師による診断によって症例を登録されたため、統一された診断基準を使用されているかを判断できない。しかし、本調査での眼軸長及び屈折率の平均値は、一般的なPMの診断基準を満たす結果であり、本調査での患者背景と久山町研究とで年齢や性別に類似する傾向がみられた (Arakawa et al. 2012)。

以上より、本調査の結果は、必ずしもPMにおけるCNVを有する患者に対して、本剤の安全性及び有効性を一般的に反映していると結論づけることはできないが、患者背景の分布より、ある程度、日常診療下の状況を反映する結果であると示唆される。

5 結論

本調査の結果から、PMにおけるCNV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。

6 参考文献

[Arakawa S, Asakuma T, Hashimoto S, et al. (2012)] Prevalence and risk factors for myopic retinopathy in a Japanese population: the Hisayama Study. *Ophthalmology*; 119:1760-5.