

**ルセンティスの長期特定使用成績調査  
(CRFB002A1401, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変  
性症)の最終集計結果(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ルセンティス硝子体内注射液10 mg/mL、ルセンティス硝子体内注射用キット10 mg/mLの長期特定使用成績調査(CRFB002A1401, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症)の最終集計結果(再審査終了)を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト(DR's Net)に掲載致しました。

<留意点>

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

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

**【効能又は効果】**

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

**【用法及び用量】**

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニビズマブ(遺伝子組換え)として0.5mg(0.05mL)を1ヵ月毎に連続3ヵ月間(導入期)硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

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

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

未熟児網膜症\*

ラニビズマブ(遺伝子組換え)として1回、0.2mg(0.02mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

\*未熟児網膜症は硝子体注射液のみの適応となります。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## 目次

目次	2
表一覧	4
図一覧	5
1 調査の要約	6
2 略号一覧	8
3 結果	9
3.1 対象患者及び施設数（症例番号 3500 までの症例）	9
3.2 症例構成（症例番号 3500 までの症例）	10
3.3 患者背景（症例番号 3500 までの症例）	12
3.4 本剤の投与状況（症例番号 3500 までの症例）	16
3.4.1 導入期の投与回数（新規投与開始症例）	17
3.4.2 中止・脱落症例	18
3.5 安全性（症例番号 3500 までの症例）	19
3.5.1 有害事象発現状況	19
3.5.2 重篤な有害事象発現状況	24
3.5.3 副作用発現状況	27
3.5.4 重篤な副作用	31
3.5.5 死亡例	32
3.5.6 安全性検討事項	36
3.5.7 患者背景要因別安全性解析	48
3.5.8 特別な背景を有する患者	51
3.6 有効性（症例番号 3500 までの症例）	52
3.6.1 有効眼割合	52
3.6.2 投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力（logMAR 換算値）の推移	52
3.6.3 患者背景要因別有効性解析	54
3.6.4 特別な背景を有する患者	60
3.7 その他の解析	60
3.7.1 全症例	60
3.7.2 抗ラニビズマブ抗体測定	93
4 考察	93
4.1 調査結果及び結論	93
4.1.1 安全性	93
4.1.2 有効性	96
4.2 調査方法等の限界	97
4.3 結果の解釈	97
4.4 一般化可能性	97

---

5	結論 .....	97
6	参考文献 .....	97

## 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）	9
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）	12
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象眼）	14
Table 3-4	本剤の投与状況及び観察状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-5	導入期での投与回数（新規投与開始症例）	18
Table 3-6	中止・脱落症例内訳	18
Table 3-7	有害事象発現状況（SOC, PT 別）	19
Table 3-8	重篤な有害事象発現状況	25
Table 3-9	副作用発現状況	28
Table 3-10	重篤な副作用発現状況	31
Table 3-11	死亡症例の一覧	34
Table 3-12	重要な有害事象の発現状況	36
Table 3-13	抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象の発現状況	38
Table 3-14	本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象の発現状況	38
Table 3-15	過敏症に該当する有害事象の発現状況	39
Table 3-16	本剤との因果関係が否定されなかった過敏症の該当する有害事象の発現状況	40
Table 3-17	投与手技に起因する有害事象の発現状況	41
Table 3-18	PDT 併用有無別の有害事象発現状況	43
Table 3-19	患者背景要因別の副作用発現状況	48
Table 3-20	有効眼割合（第一治療眼）	52
Table 3-21	投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力の推移（測定した小数視力の logMAR 換算値）	54
Table 3-22	患者背景要因別有効眼割合	55
Table 3-23	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（PDT 併用あり）	58
Table 3-24	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量（PDT 併用なし）	59
Table 3-25	人口統計学的特性及び疾患特性（全症例の安全性解析対象症例）	64
Table 3-26	本剤の投与状況及び観察状況（全症例の安全性解析対象症例）	66
Table 3-27	中止・脱落症例内訳（全症例）	67
Table 3-28	有害事象発現状況（全症例）	68
Table 3-29	重篤な有害事象発現状況（全症例）	76
Table 3-30	副作用発現状況（全症例）	81
Table 3-31	重篤な副作用の発現状況（全症例）	85
Table 3-32	死亡例の一覧（症例番号 3501 以降の症例）	89

**図一覧**

Figure 3-1	症例構成 .....	11
Figure 3-2	投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力の推移（測定した小数視力の logMAR 換算値） .....	53
Figure 3-3	症例構成（全症例） .....	62

## 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（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症）
キーワード	日本, ラニビズマブ（遺伝子組換え）, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症, 非介入, 製造販売後調査
根拠及び背景	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 又はルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL（以下, 本剤）は, 国内での治験症例が限られていることから, 製造販売後, 一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は, 全症例を対象とした使用成績調査を実施することが承認条件として付与された。2009年3月13日から全症例を対象とした, 症例ごとの観察期間を2年間とする長期使用に関する特定使用成績調査を実施した。
調査の課題及び目的	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者を対象に, 本剤の使用実態下での安全性及び有効性の確認, 並びに問題点等を迅速に把握し, 使用者（調査責任医師, 薬剤師等）を含め医療機関へ評価結果等を遅滞なく情報提供することを目的とする。
調査デザイン	本調査は, 製造販売後一定期間に本剤を投与された全症例を対象とし, 比較対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）で, 症例登録は中央登録方式により実施した。1症例あたりの標準的な観察期間は本剤投与開始から2年間とした。
調査の要件	硝子体内投与に関する十分な経験のある眼科医が所属する医療機関として, 調査施設数を400程度とした。
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症を有する患者
主な調査項目	患者背景, 妊娠の有無, 加齢黄斑変性症に対する併用療法, 中止・脱落, 臨床経過（左眼と右眼）, 継続投与の要否とその理由, 加齢黄斑変性症治療薬以外の併用薬剤, 治療眼での有害事象, 非治療眼での有害事象, 眼以外での有害事象, 臨床検査（有害事象関連項目）, 抗ラニビズマブ抗体, 医薬品副作用歴（有害事象発現の場合）, 剖検の有無（患者死亡の場合）, フィルター付き採液針の不具合の有無
結果	<p>【調査の概要】</p> <p>本調査では, 症例番号 3500 までの登録症例は本剤使用症例すべての調査票を回収対象としたのに対し, 症例番号 3501 以降の登録症例は有害事象発現症例等の理由で調査票の回収が必要な症例に限り回収対象とした。</p> <p>以上のように, 全例調査として実施したのは症例番号 3500 までであることから, 要約では, 「症例番号 3500 までの症例」を記述する。</p> <p>[症例番号 3500 までの症例]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2009年3月13日より本調査を開始し, 登録期間終了日（2013年3月11日）までに, 3,468例の症例が登録された。</li> <li>安全性解析対象症例 3,431例中, 男性が 67.44%（2,314例）, 女性が 32.56%（1,117例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 74.1 ± 9.01 歳, 中央値（範囲）は 75.0（26~99）歳であった。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例 3,431 例の、平均観察期間は 612.5 日、平均総投与期間は 305.5 日、本剤の平均投与回数は 5.3 回であった。</li> </ul> <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性解析対象症例 3,431 例中、副作用は 98 例に 126 件認められ、その発現割合は 2.86%であった。主な副作用は、眼圧上昇が 14 例、硝子体出血が 13 例、網膜出血、視力低下及び網膜色素上皮裂孔が各 11 例、脳梗塞が 5 例であった。</li> <li>重篤な有害事象は 140 例に認められ、その発現割合は 4.08%であった。</li> </ul> <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象眼の有効眼割合は単位期間における本剤投与開始前視力と評価時点の視力との変化量が logMAR 変化量で <math>\log\text{MAR} \leq -0.3</math> の場合を「3 行以上改善（改善）」、<math>-0.3 &lt; \log\text{MAR} &lt; 0.3</math> の場合を「3 行未満の変化（維持）」に該当する測定値の症例を「有効」と定義した。有効性解析対象眼の 3,345 眼の有効眼割合は投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、投与開始 24 ヶ月後で、それぞれ 90.29%、82.87%、78.06%であった。</li> </ul>
考察	<p>安全性では、安全性解析対象症例の副作用発現状況を検討した他、安全性検討事項として重要な有害事象、抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象、過敏症に該当する有害事象、投与手技に起因する有害事象、PDT 併用有無別の有害事象、治療眼での眼圧上昇について検討した結果、本調査で認められた副作用の発現割合、重篤度や転帰について新たな対応が必要な事項は認められなかった。</p> <p>有効性では、症例番号 3500 までの有効性解析対象眼の 3,345 眼の投与開始 24 ヶ月の有効眼割合及び最高矯正視力の推移を確認した結果、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆され、投与開始時と比較して最高矯正視力が投与開始 24 ヶ月後まで維持されていることが確認された。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

## 2 略号一覧

略号	省略していない語（英）	省略していない語（日）
AMD	Age-related Macular Degeneration	加齢黄斑変性症
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小視角
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
PDT	Photodynamic Therapy	光線力学的療法
PT	Preferred Term	基本語
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
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（2009年3月13日）より調査終了日（2018年9月26日）までに得られたデータに基づき、調査結果を詳述した。

本調査では「調査協力が得られ契約締結に至った医療機関からは、症例番号 3500 までの本剤を使用した全症例の調査票を収集する。症例番号 3501 以降の登録は、全例調査が解除されるまで継続する。さらにそれらの登録症例は、症例番号 3500 までの解析結果及びそれに対する PMDA の評価が得られた後に、収集情報の見直しや患者登録及びデータ収集の打ち切り等を PMDA との合意に基づいて行うが、有害事象発現症例等の情報が必要な場合には情報を収集する。」旨の手順で実施したことから、症例番号 3500 までの本剤使用症例すべての調査票を回収対象とした。その後、症例番号 3500 までの回収症例の結果を基に承認条件の解除申請を行い、2013年3月11日に承認条件が解除されたことから、症例登録を終了した。また、症例番号 3501 以降の登録症例は、有害事象発現症例等の理由で調査票の回収が必要な症例に限り調査票を回収した。

以上のことから、本調査結果は、「症例番号 3500 までの症例」を中心に報告する。

#### 3.1 対象患者及び施設数（症例番号 3500 までの症例）

本調査では、214 施設から 3,468 例が登録された。そのうち、調査票が固定された症例数は 3,456 例であった（Figure 3-1）。

固定した調査票を得た設立主体別医療機関数及び症例数を Table 3-1 に示す。なお、医療機関の設立主体を「分類 A：国立・府県立・市立・私立大学病院」，「分類 B：厚生労働省開設の国立病院」，「分類 C：都道府県立・市町村立病院」，「分類 D：分類 A～C 以外の公的病院」，「分類 E：分類 A～D 以外の法人・個人等の開設病院」，及び「分類 F：開業医・診療所」と分類した。

主な設立主体の内訳は、分類 A が 47 施設（21.96%）から 1,585 例（45.86%）と患者数が最も多く、次いで分類 F が 90 施設（42.06%）で 781 例（22.60%）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	調査施設数* (%)	症例数** (%)
A	国立・府県立・市立・私立大学病院	47 (21.96)	1585 (45.86)
B	厚生労働省開設の国立病院	3 (1.40)	43 (1.24)
C	都道府県立・市町村立病院	13 (6.07)	203 (5.87)
D	A～C 以外の公的病院	24 (11.21)	235 (6.80)
E	A～D 以外の法人・個人等の開設病院	37 (17.29)	609 (17.62)

設立主体分類	設立主体	調査施設数* (%)	症例数** (%)
F	開業医・診療所	90 (42.06)	781 (22.60)
	計	214	3456

\* 施設数でのカウント，診療科ごとにはカウントせず

\*\* 転院症例で転院前後で設立主体が異なる場合は，それぞれで1症例としてカウントとした。

### 3.2 症例構成（症例番号 3500 までの症例）

症例番号 3500 までの症例の症例構成を Figure 3-1 に示す。

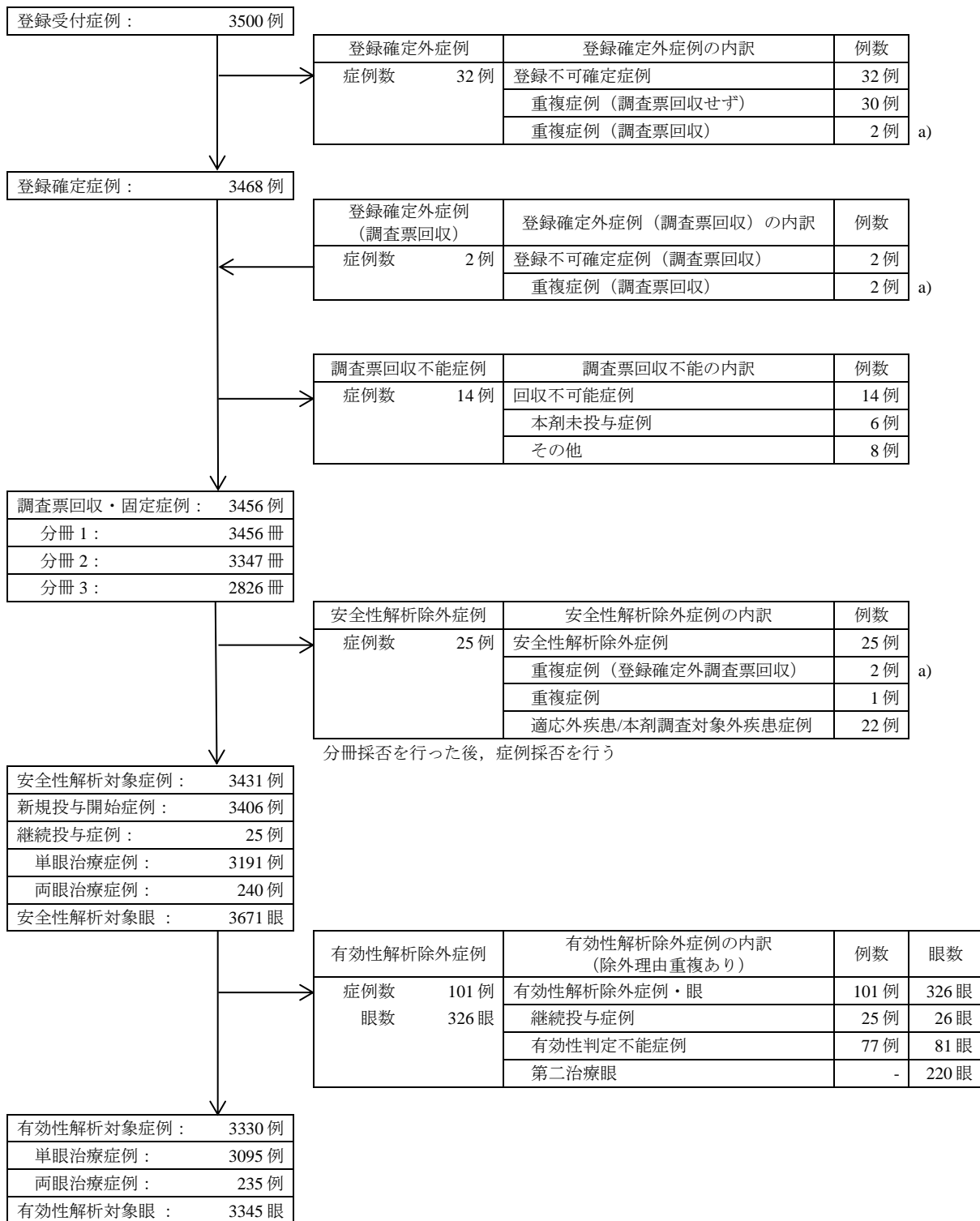
登録受付症例 3,500 例から重複症例による登録確定外症例 32 例を除く 3,468 例を登録確定症例とした。

本調査では，調査票回収後に重複症例であることが判明し登録不可とした症例が 2 例あったことから，登録確定症例に登録確定外症例（調査票回収）2 例を加えた 3,470 例から調査票回収不能 14 例を除いた 3,456 例が調査票回収症例であり，そこから重複症例及び適応外疾患/本剤調査対象外疾患症例 25 例を除外した 3,431 例を安全性解析対象症例とした。なお，調査票回収後に重複症例であることが判明し登録不可とした 2 例は安全性解析除外症例〔重複症例（登録確定外調査票回収）〕として除外した。

安全性解析対象症例 3,431 例のうち，新規投与開始症例は 3,406 例で，継続投与症例は 25 例であった。本剤は両眼に使用されることがあるため，眼を対象とした検討を一部の集計・解析において実施した。単眼治療症例は 3,191 例，両眼治療症例は 240 例であり，安全性解析対象眼は 3,671 眼であった。

有効性解析対象は安全性解析対象症例のうちの新規投与開始症例とし，安全性解析対象症例 3,431 例から継続投与症例及び有効性評価判定不能症例 101 例を除外した 3,330 例であった。単眼治療症例数は 3,095 例，両眼治療症例数は 235 例であった。眼を対象とした有効性検討は第一治療眼を対象とし，有効性解析対象眼は安全性解析対象眼 3,671 眼から有効性解析除外眼 326 眼を除いた 3,345 眼であった。

**Figure 3-1 症例構成**



a) 同一症例

### 3.3 患者背景（症例番号 3500 までの症例）

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例及び有効性解析対象症例 3,330 例（有効性解析対象眼 3,345 眼）の人口統計学的特性及び疾患特性を Table 3-2 及び Table 3-3 に示す。

安全性解析対象症例 3,431 例中、男性が 67.44%（2,314 例）、女性が 32.56%（1,117 例）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値±標準偏差）は 74.1±9.01 歳、中央値（範囲）は 75.0（26~99）歳であり、65 歳以上の高齢者が 86.59%（2,971 例）で大部分を占め、このうち 75 歳以上 85 歳未満の年齢層が 42.93%（1,473 例）で最も多かった。受診区分は外来が 84.17%（2,888 例）で、罹病期間（平均値±標準偏差）は 476.4±732.33 日であった。肝機能障害を合併した症例は 0.99%（34 例）、腎機能障害を合併した症例は 1.08%（37 例）、緑内障を合併した症例は 6.44%（221 例）、高眼圧症を合併した症例は 0.73%（25 例）、脳卒中を合併した症例は 2.48%（85 例）であった。過敏性素因「有」は 4.98%（171 例）、PDT 併用「有」は 21.95%（753 例）であった。

有効性解析対象眼 3,345 眼中、男性が 67.20%（2,248 眼）、女性が 32.80%（1,097 眼）であった。本剤投与開始時の年齢（平均値±標準偏差）は 74.1±9.03 歳、中央値（範囲）は 75.0（26~99）歳であり、65 歳以上の高齢者が 86.70%（2,900 眼）で大部分を占め、このうち 75 歳以上 85 歳未満の年齢層が 42.84%（1,433 眼）で最も多かった。受診区分は外来が 83.77%（2,802 眼）で、罹病期間（平均値±標準偏差）は 475.5±731.67 日であった。肝機能障害を合併した症例の眼の割合は 0.93%（31 眼）、腎機能障害を合併した症例の眼の割合は 1.08%（36 眼）、緑内障を合併した症例の眼の割合は 6.01%（201 眼）、高眼圧症の合併した症例の眼の割合 0.72%（24 眼）であった。過敏性素因「有」の症例の眼の割合は 4.84%（162 眼）、PDT 併用「有」の症例の眼の割合は 21.26%（711 眼）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）**

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
全体		3431	100.00%
性別	男	2314	67.44%
	女	1117	32.56%
	妊娠 (分母は女性)	なし あり 不明・未記載	984 0 133
年齢	65 歳未満（非高齢者）	460	13.41%
	65 歳以上（高齢者）	2971	86.59%
	症例数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	3431 74.1±9.01 75.0 [26～99]	
年齢 2	15 歳未満（小児）	0	0.00%
	15 歳以上	3431	100.00%
年齢 3	18 歳未満（EU/小児）	0	0.00%

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
	18歳以上	3431	100.00%
年齢 4	65歳未満	460	13.41%
	65歳以上 75歳未満	1163	33.90%
	75歳以上 85歳未満	1473	42.93%
	85歳以上	335	9.76%
受診区分	入院	540	15.74%
	外来	2888	84.17%
	不明・未記載	3	0.09%
本剤使用理由 <sup>※1</sup>	加齢黄斑変性症	3430	99.97%
	その他	0	0.00%
	不明・未記載	1	0.03%
罹病期間 <sup>※2</sup> (要約統計量は日数で算出)	1年未満	2076	60.51%
	1年以上 5年未満	1011	29.47%
	5年以上 10年未満	130	3.79%
	10年以上	34	0.99%
	不明・未記載	180	5.25%
	症例数	3251	
	平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	476.4 ± 732.33 165.0 [0 ~ 7147]	
前治療薬有無	無	1705	49.69%
	有	1723	50.22%
	不明・未記載	3	0.09%
肝機能障害有無	無	3391	98.83%
	有	34	0.99%
	不明・未記載	6	0.17%
腎機能障害有無	無	3388	98.75%
	有	37	1.08%
	不明・未記載	6	0.17%
合併症（緑内障）有無	無	3205	93.41%
	有	221	6.44%
	不明・未記載	5	0.15%
合併症（高眼圧症）有無	無	3401	99.13%
	有	25	0.73%
	不明・未記載	5	0.15%
合併症（脳卒中）有無	無	3341	97.38%
	有	85	2.48%
	不明・未記載	5	0.15%

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
喫煙の傾向	無	1220	35.56%
	過去に喫煙有	233	6.79%
	喫煙中	228	6.65%
	不明・未記載	1750	51.01%
過敏性素因有無	無	2727	79.48%
	有	171	4.98%
	不明・未記載	533	15.53%
PDT 併用有無	無	2585	75.34%
	有	753	21.95%
	不明・未記載	93	2.71%

※1,2：両眼治療症例については第一治療眼を集計した。

※1：両眼が第一治療眼の症例については、「加齢黄斑変性症」を優先して集計した。

※2：両眼が第一治療眼の症例については、罹病期間の長い眼を優先して集計した。

**Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象眼）**

患者背景要因		有効性解析対象眼		
		眼数	眼数構成比	
全体		3345	100.00%	
性別	男	2248	67.20%	
	女	1097	32.80%	
	妊娠	なし	963	87.78%
	(分母は女性)	あり	0	0.00%
		不明・未記載	134	12.22%
年齢	65歳未満（非高齢者）	445	13.30%	
	65歳以上（高齢者）	2900	86.70%	
	眼数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	3345 74.1 ± 9.03 75.0 [26 ~ 99]		
年齢 2	15歳未満（小児）	0	0.00%	
	15歳以上	3345	100.00%	
年齢 3	18歳未満（EU/小児）	0	0.00%	
	18歳以上	3345	100.00%	
年齢 4	65歳未満	445	13.30%	
	65歳以上 75歳未満	1136	33.96%	
	75歳以上 85歳未満	1433	42.84%	
	85歳以上	331	9.90%	
受診区分	入院	540	16.14%	
	外来	2802	83.77%	
	不明・未記載	3	0.09%	
本剤使用理由※	加齢黄斑変性症	3344	99.97%	

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
	その他	0	0.00%
	不明・未記載	1	0.03%
罹病期間※ (要約統計量は日数で算出)	1年未満	2034	60.81%
	1年以上5年未満	984	29.42%
	5年以上10年未満	129	3.86%
	10年以上	34	1.02%
	不明・未記載	164	4.90%
	眼数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	3181 475.5 ± 731.67 162.0 [0 ~ 7147]	
前治療薬有無※	無	1646	49.21%
	有	1695	50.67%
	不明・未記載	4	0.12%
肝機能障害有無	無	3308	98.89%
	有	31	0.93%
	不明・未記載	6	0.18%
腎機能障害有無	無	3303	98.74%
	有	36	1.08%
	不明・未記載	6	0.18%
合併症（緑内障）有無※	無	3143	93.96%
	有	201	6.01%
	不明・未記載	1	0.03%
合併症（高眼圧症）有無※	無	3320	99.25%
	有	24	0.72%
	不明・未記載	1	0.03%
合併症（脳卒中）有無	無	3256	97.34%
	有	84	2.51%
	不明・未記載	5	0.15%
喫煙の傾向	無	1187	35.49%
	過去に喫煙有	221	6.61%
	喫煙中	220	6.58%
	不明・未記載	1717	51.33%
過敏性素因有無	無	2651	79.25%
	有	162	4.84%
	不明・未記載	532	15.90%
PDT 併用有無※	無	2558	76.47%
	有	711	21.26%
	不明・未記載	76	2.27%
投与開始時の最高矯正視力 1※	小数視力（logMAR : 0.8）未満	2115	63.23%
	小数視力（logMAR : 0.8）以上	1230	36.77%

患者背景要因		有効性解析対象眼	
		眼数	眼数構成比
	不明・未記載	0	0.00%
投与開始時の最高矯正視力 2 <sup>※</sup>	小数視力 (logMAR : 0.6) 未満	1751	52.35%
	小数視力 (logMAR : 0.6) 以上	1594	47.65%
	不明・未記載	0	0.00%
CNV 病変サブタイプ <sup>※</sup>	Classic CNV	815	24.36%
	Classic CNV + Occult CNV	253	7.56%
	Occult CNV	824	24.63%
	出血, その他	1368	40.90%
	不明・診断せず・未確認	85	2.54%

※「※」のついている項目は、治療眼ごとの判定

### 3.4 本剤の投与状況（症例番号 3500 までの症例）

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例における本剤の投与状況及び観察状況を Table 3-4 に示す。

安全性解析対象症例 3,431 例における観察期間の平均値±標準偏差（中央値）は 607.6 ± 234.68（720.0）日，総投与期間の平均値±標準偏差（中央値）は 304.3 ± 271.46（197.0）日，本剤の投与回数の平均値±標準偏差（中央値）は 5.3 ± 3.89（4.0）回であった。

**Table 3-4 本剤の投与状況及び観察状況（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
全体		3431	100.00%
投与回数 <sup>※1</sup>	1回	303	8.83%
	2回	185	5.39%
	3回	1040	30.31%
	4回	414	12.07%
	5回	298	8.69%
	6回	288	8.39%
	6回超	903	26.32%
	症例数		3431
平均値±標準偏差		5.3 ± 3.89	
中央値 [最小～最大]		4.0 [1 ~ 39]	



患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
観察期間 <sup>※2</sup> (要約統計量は日数で算出)	0～3 ヶ月未満	115	3.35%
	3～12 ヶ月未満	478	13.93%
	12～24 ヶ月未満	416	12.12%
	24 ヶ月以上	2375	69.22%
	不明・未記載	47	1.37%
	症例数	3384	
平均値±標準偏差	607.6 ± 234.68		
中央値 [最小～最大]	720.0 [1 ～ 1433]		
総投与期間 <sup>※3</sup> (要約統計量は日数で算出)	0～3 ヶ月未満	1379	40.19%
	3～12 ヶ月未満	710	20.69%
	12～24 ヶ月未満	1003	29.23%
	24 ヶ月以上	339	9.88%
	症例数	3431	
	平均値±標準偏差	304.3 ± 271.46	
中央値 [最小～最大]	197.0 [1 ～ 1107]		

※1：両眼治療の症例については両眼の合計とした。

※2：両眼治療の症例については、本剤の初回投与開始日から症例としての最終観察日までの期間とした。

※3：両眼治療の症例については、本剤の初回投与開始日から症例としての最終投与日までの期間とした。

### 3.4.1 導入期の投与回数（新規投与開始症例）

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の新規投与開始症例における導入期の投与回数を Table 3-5 に示す。なお、導入期の投与回数を算出するため、本集計は、新規投与開始症例かつ導入期終了日まで観察されている症例の第一治療眼を対象とした。

安全性解析対象症例の新規投与開始症例 3,406 例の安全性解析対象眼 3,645 眼のうち、第一治療眼で導入期まで観察されている症例の第一治療眼 3,355 眼における導入期での投与回数は、3 回が 2,503 眼（74.61%）、2 回が 348 眼（10.37%）、1 回が 504 眼（15.02%）であり、多くの症例で添付文書に規定した用法及び用量の範囲内で使用されていた。

#### 【添付文書の用法及び用量】

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症

ラニビズマブ（遺伝子組換え）として 0.5 mg（0.05 mL）を 1 ヶ月ごとに連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。

**Table 3-5 導入期での投与回数（新規投与開始症例）**

	合計	導入期 <sup>※1</sup> での投与回数		
		1回	2回	3回
眼数 <sup>※2</sup>	3355	504	348	2503
構成比 (%)	100	15.02	10.37	74.61

※1：「導入期の定義」に従う

※2：第一治療眼を対象。ただし、導入期脱落症例（脱落日が導入期終了日までの日付の症例）を除く

### 3.4.2 中止・脱落症例

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例における中止・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 3,431 例中、342 例（9.97%）が中止し、その内訳は症状の軽快が 134 例（3.91%）、治療法の変更が 57 例（1.66%）、有害事象の発現が 37 例（1.08%）、その他が 122 例（3.56%）であった。

安全性解析対象症例 3,431 例中、931 例（27.13%）が脱落し、その内訳は来院せずが 500 例（14.57%）、転院が 318 例（9.27%）、その他が 114 例（3.32%）であった。

**Table 3-6 中止・脱落症例内訳**

中止理由	症例数(%)	
安全性解析対象症例	3431	--
中止有	342	(9.97)
<b>【中止理由】</b>		
有害事象の発現	37	(1.08)
症状の軽快	134	(3.91)
治療法の変更	57	(1.66)
その他	122	(3.56)

中止理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

脱落理由	症例数(%)	
安全性解析対象症例	3431	--
脱落有	931	(27.13)
<b>【脱落理由】</b>		
転院	318	(9.27)
来院せず	500	(14.57)
その他	114	(3.32)

脱落理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

### 3.5 安全性（症例番号 3500 までの症例）

#### 3.5.1 有害事象発現状況

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の有害事象発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,431 例中、319 例に有害事象を認め、その発現割合は 9.30%（319/3,431 例）であった。

主な有害事象（5 例以上）は、硝子体出血が 37 例（1.08%）、網膜出血が 36 例（1.05%）、視力低下が 34 例（0.99%）、眼圧上昇が 20 例（0.58%）、白内障が 18 例（0.52%）、眼乾燥が 16 例（0.47%）、アレルギー性結膜炎が 13 例（0.38%）、緑内障が 12 例（0.35%）、網膜色素上皮裂孔及び結膜炎が各 11 例（0.32%）、高眼圧症が 9 例（0.26%）、脳梗塞及び後嚢部混濁が各 8 例（0.23%）、結膜出血、網膜剥離、無力症、及び白内障手術が各 6 例（0.17%）、虹彩炎が 5 例（0.15%）であった。

SOC 別（5 例以上）では、眼障害が 211 例（6.15%）で最も多く、次いで、感染症および寄生虫症が 23 例（0.67%）、臨床検査が 21 例（0.61%）、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）、一般・全身障害および投与部位の状態、及び傷害、中毒および処置合併症が各 16 例（0.47%）、神経系障害が 14 例（0.41%）、心臓障害、及び外科および内科処置が各 9 例（0.26%）、皮膚および皮下組織障害が 7 例（0.20%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害、胃腸障害、及び肝胆道系障害が各 5 例（0.15%）であった。

**Table 3-7 有害事象発現状況（SOC, PT 別）**

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率（%）	9.30	
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	23	(0.67)
結膜炎	11	(0.32)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.03)
眼内炎	2	(0.06)
トキソプラズマ性眼感染	1	(0.03)
帯状疱疹	2	(0.06)
腹膜炎	1	(0.03)
肺炎	1	(0.03)
腎盂炎	1	(0.03)
足部白癬	1	(0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.03)
細菌性腸炎	1	(0.03)

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率 (%)	9.30	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
ウイルス性ぶどう膜炎	1	(0.03)
眼部単純ヘルペス	2	(0.06)
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)	16	(0.47)
乳癌	1	(0.03)
結腸癌	1	(0.03)
胆嚢癌	1	(0.03)
胃癌	2	(0.06)
喉頭癌	1	(0.03)
再発肺癌, 細胞タイプ不明	1	(0.03)
骨髄異形成症候群	1	(0.03)
食道癌	2	(0.06)
肺の悪性新生物	4	(0.12)
前立腺癌	1	(0.03)
遠隔転移を伴う新生物	1	(0.03)
肝癌	1	(0.03)
肝細胞癌	1	(0.03)
免疫系障害	2	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.03)
過敏症	1	(0.03)
代謝および栄養障害	3	(0.09)
糖尿病	1	(0.03)
マラスムス	1	(0.03)
高脂血症	1	(0.03)
精神障害	1	(0.03)
失見当識	1	(0.03)
神経系障害	14	(0.41)
脳梗塞	8	(0.23)
浮動性めまい	2	(0.06)
顔面麻痺	1	(0.03)
出血性卒中	1	(0.03)
頭痛	1	(0.03)
被殻出血	1	(0.03)

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率 (%)	9.30	
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	211	(6.15)
眼精疲労	4	(0.12)
眼瞼炎	1	(0.03)
白内障	18	(0.52)
嚢下白内障	2	(0.06)
結膜出血	6	(0.17)
アレルギー性結膜炎	13	(0.38)
角膜びらん	4	(0.12)
角膜浮腫	1	(0.03)
眼乾燥	16	(0.47)
眼脂	1	(0.03)
眼痛	1	(0.03)
緑内障	12	(0.35)
虹彩炎	5	(0.15)
角膜炎	3	(0.09)
流涙増加	1	(0.03)
黄斑変性	1	(0.03)
黄斑浮腫	4	(0.12)
高眼圧症	9	(0.26)
後嚢部混濁	8	(0.23)
点状角膜炎	2	(0.06)
網膜剥離	6	(0.17)
網膜滲出物	1	(0.03)
網膜出血	36	(1.05)
網膜裂孔	2	(0.06)
網膜静脈閉塞	3	(0.09)
増殖性網膜症	2	(0.06)
漿液性網膜剥離	1	(0.03)
ぶどう膜炎	1	(0.03)
視力低下	34	(0.99)
一過性視力低下	2	(0.06)
硝子体浮遊物	1	(0.03)
硝子体出血	37	(1.08)
黄斑円孔	3	(0.09)
結膜充血	1	(0.03)

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率 (%)	9.30	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
眼球浮腫	1	(0.03)
眼そう痒症	1	(0.03)
網膜色素上皮剥離	1	(0.03)
眼血管障害	1	(0.03)
前房の炎症	2	(0.06)
網膜血管新生	1	(0.03)
嚢胞様黄斑浮腫	1	(0.03)
脈絡膜血管新生	1	(0.03)
水晶体障害	1	(0.03)
角膜障害	2	(0.06)
網膜色素上皮裂孔	11	(0.32)
後囊破裂	1	(0.03)
角膜落屑	2	(0.06)
加齢黄斑変性	3	(0.09)
裂孔原性網膜剥離	2	(0.06)
正常眼圧緑内障	2	(0.06)
黄斑線維症	1	(0.03)
牽引性網膜剥離	1	(0.03)
心臓障害	9	(0.26)
狭心症	2	(0.06)
不整脈	2	(0.06)
心不全	1	(0.03)
急性心不全	1	(0.03)
心筋梗塞	2	(0.06)
頻脈	1	(0.03)
血管障害	3	(0.09)
大動脈解離	1	(0.03)
高血圧	2	(0.06)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	5	(0.15)
喘息	1	(0.03)
咳嗽	1	(0.03)
発声障害	1	(0.03)
誤嚥性肺炎	1	(0.03)
呼吸不全	1	(0.03)

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率 (%)	9.30	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
胃腸障害	5	(0.15)
胃腸出血	1	(0.03)
腸閉塞	1	(0.03)
悪心	1	(0.03)
肛門出血	1	(0.03)
大腸ポリープ	1	(0.03)
肝胆道系障害	5	(0.15)
胆嚢炎	1	(0.03)
アルコール性肝硬変	1	(0.03)
肝硬変	1	(0.03)
肝不全	1	(0.03)
肝機能異常	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	7	(0.20)
湿疹	2	(0.06)
そう痒症	1	(0.03)
発疹	1	(0.03)
蕁麻疹	3	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.03)
脊柱管狭窄症	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(0.47)
無力症	6	(0.17)
死亡	2	(0.06)
倦怠感	1	(0.03)
末梢性浮腫	1	(0.03)
発熱	2	(0.06)
全身健康状態低下	1	(0.03)
多臓器障害	1	(0.03)
疾患再発	2	(0.06)
臨床検査	21	(0.61)
血圧上昇	1	(0.03)
眼圧上昇	20	(0.58)
傷害, 中毒および処置合併症	16	(0.47)
外傷性白内障	2	(0.06)
角膜擦過傷	1	(0.03)
転倒	1	(0.03)

	有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	319	
発現件数	441	
発現症例率 (%)	9.30	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
大腿骨骨折	2	(0.06)
股関節部骨折	1	(0.03)
上腕骨骨折	1	(0.03)
多発骨折	1	(0.03)
交通事故	2	(0.06)
脊椎骨折	1	(0.03)
硬膜下出血	1	(0.03)
白内障手術合併症	1	(0.03)
硝子体損傷	2	(0.06)
頸部損傷	1	(0.03)
眼処置合併症	1	(0.03)
外科および内科処置	9	(0.26)
涙嚢鼻腔吻合	1	(0.03)
外科手術	1	(0.03)
眼レーザー手術	1	(0.03)
眼瞼手術	1	(0.03)
白内障手術	6	(0.17)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.5.2 重篤な有害事象発現状況

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現を [Table 3-8](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,431 例中、140 例に重篤な有害事象を認め、その発現割合は 4.08% (140/3,431 例) であった。

主な重篤な有害事象 (5 例以上) は、硝子体出血が 23 例 (0.67%)、網膜出血が 20 例 (0.58%)、視力低下が 16 例 (0.47%)、白内障が 10 例 (0.29%)、網膜色素上皮裂孔が 8 例 (0.23%)、脳梗塞及び網膜剥離が各 6 例 (0.17%)、白内障手術が 5 例 (0.15%) であった。

SOC 別 (5 例以上) では、眼障害が 70 例 (2.04%) で最も多く、次いで、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) が 16 例 (0.47%)、傷害、中毒および処置合併症が 12 例 (0.35%)、神経系障害が 10 例 (0.29%)、一般・全身障害および投与部位の状態及び外科および内科処置が各 7 例 (0.20%)、感染症および寄生虫症が 6 例 (0.17%)、肝胆道系障害が 5 例で (0.15%) あった。



Table 3-8 重篤な有害事象発現状況

	重篤な有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	140	
発現件数	183	
発現症例率 (%)	4.08	
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	6	(0.17)
眼内炎	2	(0.06)
トキソプラズマ性眼感染	1	(0.03)
腹膜炎	1	(0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.03)
細菌性腸炎	1	(0.03)
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)	16	(0.47)
乳癌	1	(0.03)
結腸癌	1	(0.03)
胆嚢癌	1	(0.03)
胃癌	2	(0.06)
喉頭癌	1	(0.03)
再発肺癌、細胞タイプ不明	1	(0.03)
骨髄異形成症候群	1	(0.03)
食道癌	2	(0.06)
肺の悪性新生物	4	(0.12)
前立腺癌	1	(0.03)
遠隔転移を伴う新生物	1	(0.03)
肝癌	1	(0.03)
肝細胞癌	1	(0.03)
免疫系障害	2	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.03)
過敏症	1	(0.03)
代謝および栄養障害	2	(0.06)
糖尿病	1	(0.03)
マラスムス	1	(0.03)
精神障害	1	(0.03)
失見当識	1	(0.03)
神経系障害	10	(0.29)
脳梗塞	6	(0.17)
浮動性めまい	1	(0.03)
顔面麻痺	1	(0.03)
出血性卒中	1	(0.03)
被殻出血	1	(0.03)

	重篤な有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	140	
発現件数	183	
発現症例率 (%)	4.08	
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	70	(2.04)
白内障	10	(0.29)
緑内障	4	(0.12)
後嚢部混濁	1	(0.03)
網膜剥離	6	(0.17)
網膜出血	20	(0.58)
増殖性網膜症	2	(0.06)
漿液性網膜剥離	1	(0.03)
視力低下	16	(0.47)
硝子体出血	23	(0.67)
黄斑円孔	1	(0.03)
網膜色素上皮剥離	1	(0.03)
水晶体障害	1	(0.03)
網膜色素上皮裂孔	8	(0.23)
加齢黄斑変性	2	(0.06)
裂孔原性網膜剥離	1	(0.03)
心臓障害	4	(0.12)
不整脈	1	(0.03)
心不全	1	(0.03)
急性心不全	1	(0.03)
心筋梗塞	1	(0.03)
血管障害	2	(0.06)
大動脈解離	1	(0.03)
高血圧	1	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.06)
誤嚥性肺炎	1	(0.03)
呼吸不全	1	(0.03)
胃腸障害	4	(0.12)
胃腸出血	1	(0.03)
腸閉塞	1	(0.03)
肛門出血	1	(0.03)
大腸ポリープ	1	(0.03)
肝胆道系障害	5	(0.15)
胆嚢炎	1	(0.03)
アルコール性肝硬変	1	(0.03)

	重篤な有害事象	
調査症例数	3431	
発現症例数	140	
発現件数	183	
発現症例率 (%)	4.08	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
肝硬変	1	(0.03)
肝不全	1	(0.03)
肝機能異常	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(0.20)
無力症	1	(0.03)
死亡	2	(0.06)
末梢性浮腫	1	(0.03)
発熱	1	(0.03)
疾患再発	2	(0.06)
臨床検査	1	(0.03)
眼圧上昇	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	12	(0.35)
外傷性白内障	1	(0.03)
転倒	1	(0.03)
大腿骨骨折	2	(0.06)
股関節部骨折	1	(0.03)
上腕骨骨折	1	(0.03)
多発骨折	1	(0.03)
交通事故	2	(0.06)
脊椎骨折	1	(0.03)
硬膜下出血	1	(0.03)
白内障手術合併症	1	(0.03)
頸部損傷	1	(0.03)
眼処置合併症	1	(0.03)
外科および内科処置	7	(0.20)
涙嚢鼻腔吻合	1	(0.03)
外科手術	1	(0.03)
眼瞼手術	1	(0.03)
白内障手術	5	(0.15)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.5.3 副作用発現状況

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 3-9](#) 示す。

安全性解析対象症例 3,431 例中、98 例に副作用を認め、その発現割合は 2.86% (98/3,431 例) であった。

主な副作用 (5 例以上) は、眼圧上昇が 14 例 (0.41%)、硝子体出血が 13 例 (0.38%)、網膜出血、視力低下及び網膜色素上皮裂孔が各 11 例 (0.32%)、脳梗塞が 5 例 (0.15%) であった。

SOC 別 (5 例以上) では、眼障害が 61 例 (1.78%) で最も多く、次いで、臨床検査が 14 例 (0.41%)、神経系障害が 7 例 (0.20%)、一般・全身障害および投与部位の状態が 5 例 (0.15%) の順であった。

**Table 3-9 副作用発現状況**

	副作用	
調査症例数	3431	
発現症例数	98	
発現件数	126	
発現症例率 (%)	2.86	
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	4	(0.12)
結膜炎	1	(0.03)
眼内炎	1	(0.03)
肺炎	1	(0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.03)
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	(0.03)
食道癌	1	(0.03)
免疫系障害	2	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.03)
過敏症	1	(0.03)
神経系障害	7	(0.20)
脳梗塞	5	(0.15)
顔面麻痺	1	(0.03)
出血性卒中	1	(0.03)
眼障害	61	(1.78)
白内障	4	(0.09)
嚢下白内障	2	(0.06)
結膜出血	4	(0.12)
角膜びらん	2	(0.06)
角膜浮腫	1	(0.03)
緑内障	1	(0.03)
虹彩炎	3	(0.09)
高眼圧症	3	(0.09)

	副作用	
調査症例数	3431	
発現症例数	98	
発現件数	126	
発現症例率 (%)	2.86	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
網膜剥離	1	(0.03)
網膜滲出物	1	(0.03)
網膜出血	11	(0.32)
網膜裂孔	1	(0.03)
視力低下	11	(0.32)
硝子体出血	13	(0.38)
黄斑円孔	3	(0.09)
結膜充血	1	(0.03)
眼球浮腫	1	(0.03)
眼血管障害	1	(0.03)
前房の炎症	2	(0.06)
水晶体障害	1	(0.03)
網膜色素上皮裂孔	11	(0.32)
後囊破裂	1	(0.03)
角膜落屑	2	(0.06)
心臓障害	3	(0.09)
不整脈	1	(0.03)
急性心不全	1	(0.03)
心筋梗塞	1	(0.03)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(0.03)
咳嗽	1	(0.03)
胃腸障害	1	(0.03)
悪心	1	(0.03)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.09)
湿疹	1	(0.03)
そう痒症	1	(0.03)
蕁麻疹	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(0.15)
無力症	3	(0.09)
死亡	1	(0.03)
多臓器障害	1	(0.03)
臨床検査	14	(0.41)
眼圧上昇	14	(0.41)

	副作用	
調査症例数	3431	
発現症例数	98	
発現件数	126	
発現症例率 (%)	2.86	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
傷害, 中毒および処置合併症	4	(0.12)
外傷性白内障	1	(0.03)
角膜擦過傷	1	(0.03)
硝子体損傷	2	(0.06)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.5.3.1 眼局所及び眼以外の副作用の発現状況

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の眼局所及び眼以外の副作用の発現状況を以下に示す。

眼局所の副作用は医師が眼の副作用と判定した事象 (調査票の「治療眼での有害事象」または「非治療眼での有害事象」に記載された副作用), 眼以外の副作用は医師が眼以外と判定した副作用 (調査票の「眼以外での有害事象」に記載された副作用) に基づき抽出した。

安全性解析対象症例 3,431 例中, 眼局所の副作用は 78 例に認められ, 発現割合は 2.27% (78/3,431 例) であった。主な副作用 (3 例以上) は, 眼圧上昇が 14 例 (0.41%), 硝子体出血が 13 例 (0.38%), 網膜出血, 視力低下, 及び網膜色素上皮裂孔が各 11 例 (0.32%), 結膜出血及び白内障が各 4 例 (0.12%), 虹彩炎, 高眼圧症, 及び黄斑円孔が各 3 例 (0.09%) であった。

安全性解析対象症例 3,431 例中, 眼以外の副作用は 21 例に認められ, 発現割合は 0.61% (21/3,431 例) であった。主な副作用 (3 例以上) は, 脳梗塞が 5 例 (0.15%), 無力症が 3 例 (0.09%) であった。

### 3.5.3.2 両眼治療症例の副作用の発現状況

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例のうち, 左右両方の眼が治療眼である両眼治療症例 240 例の副作用の発現状況を以下に示す。

安全性解析対象症例の両眼治療症例 240 例中, 副作用は 12 例に認められ, 発現割合は 5.00% (12/240 例) であった。

PT 別では, 眼圧上昇が 3 例 (1.25%), 白内障, 虹彩炎, 高眼圧症が各 2 例 (0.83%), 角膜びらん, 視力低下, 網膜色素上皮裂孔, 及び心筋梗塞が各 1 例 (0.42%) であった。

両眼治療症例の副作用発現割合は本調査全体の副作用の発現割合と比較して高いものの, 添付文書の【用法及び用量に関連する使用上の注意】の項に「両眼に治療対象となる病変がある場合

は、両眼同時治療の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与する」旨を記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

### 3.5.4 重篤な副作用

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例の重篤な副作用発現状況を Table 3-10 に示す。

安全性解析対象症例 3,431 例中、44 例に重篤な副作用を認め、その発現割合は 1.28% (44/3,431 例) であった。

主な重篤な副作用 (5 例以上) は、硝子体出血が 10 例 (0.29%)、網膜出血及び網膜色素上皮裂孔が各 8 例 (0.23%)、視力低下が 6 例 (0.17%) であった。

SOC 別では、眼障害が 28 例 (0.82%) で最も多く、次いで神経系障害が 6 例 (0.17%)、感染症および寄生虫症、免疫系障害、心臓障害、及び一般・全身障害および投与部位の状態が各 2 例 (0.06%) の順であった。

**Table 3-10 重篤な副作用発現状況**

	重篤な副作用	
調査症例数	3431	
発現症例数	44	
発現件数	55	
発現症例率 (%)	1.28	
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	(0.06)
眼内炎	1	(0.03)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.03)
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	(0.03)
食道癌	1	(0.03)
免疫系障害	2	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.03)
過敏症	1	(0.03)
神経系障害	6	(0.17)
脳梗塞	4	(0.12)
顔面麻痺	1	(0.03)
出血性卒中	1	(0.03)
眼障害	28	(0.82)
白内障	3	(0.09)
緑内障	1	(0.03)
網膜剥離	1	(0.03)
網膜出血	8	(0.23)
視力低下	6	(0.17)

	重篤な副作用	
調査症例数	3431	
発現症例数	44	
発現件数	55	
発現症例率 (%)	1.28	
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	10	(0.29)
黄斑円孔	1	(0.03)
水晶体障害	1	(0.03)
網膜色素上皮裂孔	8	(0.23)
心臓障害	2	(0.06)
急性心不全	1	(0.03)
心筋梗塞	1	(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.06)
無力症	1	(0.03)
死亡	1	(0.03)
臨床検査	1	(0.03)
眼圧上昇	1	(0.03)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.5.5 死亡例

死亡例 (転帰が死亡の有害事象が認められた症例) の一覧を [Table 3-11](#) 示す。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中、22 例の死亡症例を認めた。その内訳は、死亡及び肺の悪性新生物が各 3 例、交通事故が 2 例、遠隔転移を伴う新生物、急性心不全、誤嚥性肺炎、頸部損傷、マラズムス、胆嚢癌、アルコール性肝硬変、心筋梗塞、結腸癌、呼吸不全、肝不全、胃癌、前立腺癌、及び肝癌が各 1 例であった。

死亡例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった有害事象により死亡した症例は 3 例であった。内訳は急性心不全、心筋梗塞、死亡が各 1 例であった。

「急性心不全」 (急性心不全の疑い) の 1 例は、本剤投与開始時に 86 歳の男性で、本剤の 10 回目投与後 42 日目に心肺停止となり同日死亡された。調査担当医師は、既往に上室性心室性期外収縮あり、内服等特になし、本剤使用との因果関係を否定するのが難しく関連なしとは言えないため、本剤との因果関係は関連ありと判断した。

「心筋梗塞」の 1 例は、本剤投与開始時に 78 歳の男性で、本剤の 5 回目投与後 1 ヶ月未満に心筋梗塞が発現し、死亡された。調査担当医師は、基礎疾患として心疾患はなく、最終投与から 1 ヶ月未満に生じた事象であり、また突発的に起こっており、本剤使用との因果関係が否定できないことから、本剤との因果関係は関連ありと判断した。



---

「死亡」の1例は、本剤投与開始時に79歳の男性で、本剤の初回投与5ヵ月後に死亡された。死亡原因や状況は不明であった。調査担当医師は、詳細が不明であることから、本剤使用との因果関係は関連不明と判断した。

Table 3-11 死亡症例の一覧

番号	PT名	調査票記載		発現日	発現までの日数	投与時期	調査票記載			採否	
		重篤度	因果関係				転帰	転帰日	転帰までの日数	安全性採否	安全性除外理由
1	死亡	重篤	関連なし	2011/02/14	374	4回目	死亡	2011/02/14	0	採用	
2	遠隔転移を伴う新生物	重篤	関連なし	2011/2/頃			死亡	2011/05/06		採用	
3	急性心不全	重篤	関連あり	2010/04/07	42	10回目	死亡	2010/04/07	0	採用	
4	誤嚥性肺炎	重篤	関連なし	2011//			死亡	2011//		採用	
4	誤嚥性肺炎	重篤	関連なし	2011//			死亡	2011//		採用	
5	交通事故	重篤	関連なし	2009/07/01	13	3回目	死亡	2009/07/01	0	採用	
6	肺の悪性新生物	重篤	関連なし	2009/12/中旬			死亡	2010/2/頃		採用	
7	頸部損傷	重篤	関連なし				死亡	2009/06/06		採用	
8	マラスムス	重篤	関連なし	2010/05/11	161	4回目	死亡			採用	
9	胆嚢癌	重篤	関連なし	不明			死亡	2010/12/04		採用	
10	肺の悪性新生物	重篤	関連なし	不明			死亡			採用	
11	アルコール性肝硬変	重篤	関連なし	不明			死亡	2009/06/27		採用	
12	心筋梗塞	重篤	関連あり	2009/10/末			死亡			採用	
13	肺の悪性新生物	重篤	関連なし	2009/11/			死亡	2009/11/		採用	
14	交通事故	重篤	関連なし	2010/12/21	260	6回目	死亡	2010/12/21	0	採用	
15	結腸癌	重篤	関連なし	2009/12/29	84	3回目	死亡	2009/12/30	1	採用	
16	呼吸不全	重篤	関連なし				死亡			採用	
17	死亡	重篤	関連なし	2010/12/10	308	4回目	死亡	2010/12/10	0	採用	
18	肝不全	重篤	関連なし	2010/06/18	304	3回目	死亡	2010/07/03	15	採用	
19	胃癌		関連なし	2009/07/09	15	1回目	死亡	2009/07/09	0	採用	
20	前立腺癌	重篤	関連なし	2008/9/			死亡	2010/11/11		採用	
21	肝癌	重篤	関連なし	不明			死亡	2011/03/03		採用	

---

番号	PT名	調査票記載		発現日	発現までの日数	投与時期	調査票記載			採否	
		重篤度	因果関係				転帰	転帰日	転帰までの日数	安全性採否	安全性除外理由
22	死亡	重篤	不明	2009/9/ごろ			死亡	2009/9/ごろ		採用	

### 3.5.6 安全性検討事項

#### 3.5.6.1 重要な有害事象

重要な有害事象の発現状況を Table 3-12 に示す。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中、重要な有害事象は、硝子体出血が 37 例 (1.08%)、眼圧上昇が 29 例 (0.85%)、眼内炎症が 12 例 (0.35%)、緑内障が 13 例 (0.38%)、網膜色素上皮裂孔が 11 例 (0.32%)、網膜剥離または網膜裂孔が 8 例 (0.23%)、網膜血流量悪化が 4 例 (0.12%)、感染性眼内炎及び外傷性白内障が各 3 例 (0.09%) であった。このうち重篤と判断された有害事象は硝子体出血が 23 例 (0.67%)、網膜色素上皮裂孔が 8 例 (0.23%)、網膜剥離または網膜裂孔が 6 例 (0.17%)、緑内障が 4 例 (0.12%)、感染性眼内炎が 2 例 (0.06%)、外傷性白内障、及び眼圧上昇が各 1 例 (0.03%) であった。

本剤との因果関係が否定されなかった重要な有害事象 (副作用) は、眼圧上昇が 17 例 (0.50%)、硝子体出血が 13 例 (0.38%)、網膜色素上皮裂孔が 11 例 (0.32%)、眼内炎症が 5 例 (0.15%)、網膜剥離または網膜裂孔及び外傷性白内障が各 2 例 (0.06%)、感染性眼内炎及び緑内障が各 1 例 (0.03%) であり、このうち重篤と判断された有害事象 (重篤な副作用) は、硝子体出血が 10 例 (0.29%)、網膜色素上皮裂孔が 8 例 (0.23%)、感染性眼内炎、網膜剥離または網膜裂孔、眼圧上昇、及び緑内障が各 1 例 (0.03%) であった。

**Table 3-12 重要な有害事象の発現状況**

	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	3431			
発現症例数	114	43	49	21
発現件数	121	45	52	22
発現症例率 (%)	3.32	1.25	1.43	0.61
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 (%)			
網膜色素上皮裂孔	11 (0.32)	8 (0.23)	11 (0.32)	8 (0.23)
網膜色素上皮裂孔	11 (0.32)	8 (0.23)	11 (0.32)	8 (0.23)
感染性眼内炎	3 (0.09)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)
眼内炎	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)
ウイルス性ぶどう膜炎	1 (0.03)	-	-	-
網膜剥離, 網膜裂孔	8 (0.23)	6 (0.17)	2 (0.06)	1 (0.03)
網膜剥離	6 (0.17)	6 (0.17)	1 (0.03)	1 (0.03)
網膜裂孔	2 (0.06)	-	1 (0.03)	-
外傷性白内障	3 (0.09)	1 (0.03)	2 (0.06)	-
外傷性白内障	2 (0.06)	1 (0.03)	1 (0.03)	-
後囊破裂	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-

	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	3431			
発現症例数	114	43	49	21
発現件数	121	45	52	22
発現症例率 (%)	3.32	1.25	1.43	0.61
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	12 (0.35)	-	5 (0.15)	-
虹彩炎	5 (0.15)	-	3 (0.09)	-
黄斑浮腫	4 (0.12)	-	-	-
ぶどう膜炎	1 (0.03)	-	-	-
前房の炎症	2 (0.06)	-	2 (0.06)	-
眼圧上昇	29 (0.85)	1 (0.03)	17 (0.50)	1 (0.03)
眼圧上昇	20 (0.58)	1 (0.03)	14 (0.41)	1 (0.03)
高眼圧症	9 (0.26)	-	3 (0.09)	-
硝子体出血	37 (1.08)	23 (0.67)	13 (0.38)	10 (0.29)
硝子体出血	37 (1.08)	23 (0.67)	13 (0.38)	10 (0.29)
網膜血流量悪化	4 (0.12)	-	-	-
網膜静脈閉塞	3 (0.09)	-	-	-
網膜血管新生	1 (0.03)	-	-	-
緑内障	13 (0.38)	4 (0.12)	1 (0.03)	1 (0.03)
緑内障	12 (0.35)	4 (0.12)	1 (0.03)	1 (0.03)
正常眼圧緑内障	2 (0.06)	-	-	-

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一重点調査項目（重要な有害事象分類）、同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした。

### 3.5.6.2 抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象

抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象の発現状況を Table 3-13 に、本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象を Table 3-14 に示す。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例のうち、抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 19 例に発現し、その発現割合は 0.55% (19/3,431 例) であった。PT 別では、脳梗塞が 8 例 (0.23%)、高血圧、心筋梗塞、及び一過性視力低下が各 2 例 (0.06%)、血圧上昇、胃腸出血、出血性卒中、硬膜下出血、肛門出血、及び被殻出血が各 1 例 (0.03%) であった。このうち重篤と判断された有害事象は、脳梗塞が 6 例 (0.17%)、高血圧、心筋梗塞、胃腸出血、出血性卒中、硬膜下出血、肛門出血、及び被殻出血が各 1 例 (0.03%) であった。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 7 例に発現し、その発現割合は 0.20% (7/3,431 例) であった。PT 別では、脳梗塞が 5 例 (0.15%)、出血性卒中及び心筋梗塞が各 1 例 (0.03%) であり、このうち重篤と判断された有害事象は脳梗塞が 4 例 (0.12%)、出血性卒中及び心筋梗塞が

各 1 例 (0.03%) であった。転帰は、脳梗塞 2 例が後遺症有または未回復、心筋梗塞 1 例が死亡であり、その他は回復または軽快であった。

本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 7 例と少なく、現時点で全身性の有害事象の発現リスクは特に大きいものではないと考える。

**Table 3-13 抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象の発現状況**

PT	N=3431	Events=164	重篤度			転帰					
			重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明
	発現症例数 (%)	発現件数 (%)									
抗 VEGF 作用に起因する有害事象	19 (0.55)	20 (0.58)	13(0.38)	6(0.17)	1(0.03)	6(0.17)	6(0.17)	1(0.03)	2(0.06)	1(0.03)	4(0.12)
脳梗塞	8 (0.23)	8 (0.23)	6(0.17)	1(0.03)	1(0.03)	2(0.06)	3(0.09)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)
高血圧	2 (0.06)	2 (0.06)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
心筋梗塞	2 (0.06)	2 (0.06)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
一過性視力低下	2 (0.06)	2 (0.06)	0(0.00)	2(0.06)	0(0.00)	2(0.06)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
血圧上昇	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
胃腸出血	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)
出血性卒中	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
硬膜下出血	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
肛門出血	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)
被殻出血	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1 例としてカウントした。

**Table 3-14 本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象の発現状況**

PT	N=3431	Events=65	重篤度			転帰					
			重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明
	発現症例数 (%)	発現件数 (%)									
抗 VEGF 作用に起因する副作用	7 (0.20)	7 (0.20)	6(0.17)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)	3(0.09)	1(0.03)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)
脳梗塞	5 (0.15)	5 (0.15)	4(0.12)	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)	2(0.06)	1(0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)
出血性卒中	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
心筋梗塞	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

### 3.5.6.3 過敏症に該当する有害事象

過敏症に該当する有害事象の発現状況を [Table 3-15](#) に、本剤との因果関係が否定されなかった過敏症に該当する有害事象の発現状況を [Table 3-16](#) に示す。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例のうち、過敏症に該当する有害事象は 22 例に発現し、その発現割合は 0.64%（22/3,431 例）であった。PT 別では、アレルギー性結膜炎が 13 例（0.38%）、蕁麻疹が 3 例（0.09%）、湿疹が 2 例（0.06%）、アナフィラキシー様反応、角膜浮腫、過敏症、発疹、及び眼球浮腫が各 1 例（0.03%）であった。このうち重篤と判断された有害事象はアナフィラキシー様反応及び過敏症が各 1 例（0.03%）であった。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった過敏症に該当する有害事象は 5 例に発現し、その発現割合は 0.15%（5/3431 例）であった。PT 別では、アナフィラキシー様反応、角膜浮腫、湿疹、過敏症、蕁麻疹、及び眼球浮腫が各 1 例（0.03%）であった。このうち重篤と判断された有害事象はアナフィラキシー様反応及び過敏症が各 1 例（0.03%）であり、転帰は回復または軽快であった。

過敏症に該当する有害事象は 22 例と少なく、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌となっており、また、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「硝子体内注射に際し使用される薬剤（消毒薬、麻酔薬、抗菌点眼薬及び散瞳薬等）への過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うこと」を記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

**Table 3-15 過敏症に該当する有害事象の発現状況**

PT	N=3431	Events=164	重篤度			転帰					
			重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明
	発現症例数 (%)	発現件数 (%)									
過敏症	22 (0.64)	23 (0.67)	2(0.06)	21(0.61)	0(0.00)	9(0.26)	12(0.35)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)
アレルギー性結膜炎	13 (0.38)	13 (0.38)	0(0.00)	13(0.38)	0(0.00)	5(0.15)	7(0.20)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)
蕁麻疹	3 (0.09)	3 (0.09)	0(0.00)	3(0.09)	0(0.00)	2(0.06)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
湿疹	2 (0.06)	2 (0.06)	0(0.00)	2(0.06)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
アナフィラキシー様反応	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
角膜浮腫	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
過敏症	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
発疹	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

PT	N=3431	Events=164	重篤度			転帰					
			重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明
	発現症例数 (%)	発現件数 (%)									
眼球浮腫	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

**Table 3-16 本剤との因果関係が否定されなかった過敏症の該当する有害事象の発現状況**

PT	N=3431	Events=65	重篤度			転帰					
			重篤	非重篤	不明	回復	軽快	未回復	後遺症有	死亡	不明
	発現症例数 (%)	発現件数 (%)									
過敏症	5 (0.15)	6 (0.17)	2(0.06)	4(0.12)	0(0.00)	3(0.09)	3(0.09)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
アナフィラキシー様反応	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
角膜浮腫	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
湿疹	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
過敏症	1 (0.03)	1 (0.03)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
蕁麻疹	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
眼球浮腫	1 (0.03)	1 (0.03)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.03)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1例としてカウントした。

### 3.5.6.4 投与手技に起因する有害事象

投与手技に起因する治療眼での有害事象の発現状況を Table 3-17 に示す。投与手技に起因する有害事象については明確な定義がないことから、本調査では、治療眼での有害事象の本剤以外の原因欄に「硝子体内投与手技」を設定することで、投与手技に起因する有害事象（副作用）を特定した。本集計では、本剤との因果有無にかかわらず、本剤以外の原因として「硝子体内投与手技」が選択された事象を抽出した。

症例番号 3500 までの安全性解析対象例 3,431 例のうち、本剤以外の原因として硝子体内投与手技が選択された有害事象（投与手技に起因する副作用）は 23 例認められ、発現割合は 0.67% (23/3,431 例) であった。PT 別では、眼圧上昇が 5 例 (0.15%) と最も多く、次いで結膜出血及び高眼圧症が各 3 例 (0.09%)、囊下白内障、角膜びらん、網膜出血、硝子体出血、網膜色素上皮裂孔、及び硝子体損傷が各 2 例 (0.06%)、網膜裂孔、視力低下、結膜充血、前房の炎症、水晶体障害、及び後囊破裂が各 1 例 (0.03%) であった。このうち重篤と判断された有害事象（投



与手技に起因する重篤な副作用)は、網膜色素上皮裂孔が 2 例 (0.06%)、網膜出血及び水晶体障害が各 1 例 (0.03%) であった。

投与手技に起因する有害事象は 23 例と少なく、投与手技に起因する有害事象 (副作用)は、添付文書の【重要な基本的注意】の項に記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

**Table 3-17 投与手技に起因する有害事象の発現状況**

	「本剤との因果関係」が「関連なし」以外の副作用	「本剤との因果関係」が「関連なし」以外の重篤な副作用	投与手技に起因する副作用	投与手技に起因する重篤な副作用
調査施設数	213	213	213	213
調査症例数	3431	3431	3431	3431
副作用の発現症例数	78	31	23	3
副作用の発現件数	103	42	29	4
副作用の発現症例率 (%)	2.27	0.90	0.67	0.09
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
感染症および寄生虫症	3 (0.09)	2 (0.06)	-	-
結膜炎	1 (0.03)	-	-	-
眼内炎	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-
免疫系障害	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-
過敏症	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-
眼障害	61 (1.78)	27 (0.79)	18 (0.52)	3 (0.09)
白内障	4 (0.12)	3 (0.09)	-	-
囊下白内障	2 (0.06)	-	2 (0.06)	-
結膜出血	4 (0.12)	-	3 (0.09)	-
角膜びらん	2 (0.06)	-	2 (0.06)	-
角膜浮腫	1 (0.03)	-	-	-
虹彩炎	3 (0.09)	-	-	-
高眼圧症	3 (0.09)	-	3 (0.09)	-
網膜剥離	1 (0.03)	1 (0.03)	-	-
網膜滲出物	1 (0.03)	-	-	-
網膜出血	11 (0.32)	8 (0.23)	2 (0.06)	1 (0.03)
網膜裂孔	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-
視力低下	11 (0.32)	6 (0.17)	1 (0.03)	-
硝子体出血	13 (0.38)	10 (0.29)	2 (0.06)	-
黄斑円孔	3 (0.09)	1 (0.03)	-	-
結膜充血	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-
眼球浮腫	1 (0.03)	-	-	-
眼血管障害	1 (0.03)	-	-	-

	「本剤との因果関係」が「関連なし」以外の副作用	「本剤との因果関係」が「関連なし」以外の重篤な副作用	投与手技に起因する副作用	投与手技に起因する重篤な副作用
調査施設数	213	213	213	213
調査症例数	3431	3431	3431	3431
副作用の発現症例数	78	31	23	3
副作用の発現件数	103	42	29	4
副作用の発現症例率 (%)	2.27	0.90	0.67	0.09
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
前房の炎症	2 (0.06)	-	1 (0.03)	-
水晶体障害	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
網膜色素上皮裂孔	11 (0.32)	8 (0.23)	2 (0.06)	2 (0.06)
後嚢破裂	1 (0.03)	-	1 (0.03)	-
角膜落屑	2 (0.06)	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	1 (0.03)	-	-	-
そう痒症	1 (0.03)	-	-	-
臨床検査	14 (0.41)	1 (0.03)	5 (0.15)	-
眼圧上昇	14 (0.41)	1 (0.03)	5 (0.15)	-
傷害, 中毒および処置合併症	4 (0.12)	-	2 (0.06)	-
外傷性白内障	1 (0.03)	-	-	-
角膜擦過傷	1 (0.03)	-	-	-
硝子体損傷	2 (0.06)	-	2 (0.06)	-

MedDRA/J Version 21.0

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。

### 3.5.6.5 PDT 併用有無別の有害事象

PDT 併用有無別の有害事象の発現状況を [Table 3-18](#) に示す。

症例番号 3500 までの安全性解析対象例 3,431 例のうち、PDT 併用ありの症例 753 例に 59 例の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 7.84% (59/753 例) であった。PDT 併用なしの症例 2,585 例には 242 例の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 9.36% (242/2,585 例) であった。

PT 別の有害事象は、PDT 併用ありの症例では、視力低下が 10 例 (1.33%) と最も多く、次いで網膜出血が 9 例 (1.20%)、網膜色素上皮裂孔が 6 例 (0.80%)、硝子体出血が 5 例 (0.66%)、眼乾燥が 4 例 (0.53%) であった。PDT 併用なしの症例では、硝子体出血が 30 例 (1.16%) と最も多く、次いで網膜出血が 23 例 (0.89%)、視力低下が 21 例 (0.81%)、白内障及び眼圧上昇が各 15 例 (0.58%) であった。

SOC 別では、いずれも眼障害が最も多く、PDT 併用ありの症例では 45 例 (5.98%) で、PDT 併用なしの症例では 156 例 (6.03%) であった。PDT 併用ありの症例のみに複数認められた有害事象は疾患再発 2 例のみであり、PDT 併用有無で有害事象の発現状況に違いは認められなかった。

Table 3-18 PDT 併用有無別の有害事象発現状況

SOC PT	PDT 併用	
	あり N=753 発現症例数 (%)	なし N=2585 発現症例数 (%)
合計	59 (7.84)	242 (9.36)
感染症および寄生虫症	2 (0.27)	21 (0.81)
結膜炎	1 (0.13)	10 (0.39)
爪の皮膚糸状菌症	-	1 (0.04)
眼内炎	1 (0.13)	1 (0.04)
トキソプラズマ性眼感染	-	1 (0.04)
帯状疱疹	-	2 (0.08)
腹膜炎	-	1 (0.04)
肺炎	-	1 (0.04)
腎盂炎	-	1 (0.04)
足部白癬	-	1 (0.04)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	-	1 (0.04)
細菌性腸炎	-	1 (0.04)
ウイルス性ぶどう膜炎	-	1 (0.04)
眼部単純ヘルペス	-	2 (0.08)
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）	5 (0.66)	11 (0.43)
乳癌	-	1 (0.04)
結腸癌	1 (0.13)	-
胆嚢癌	1 (0.13)	-
胃癌	-	2 (0.08)
喉頭癌	-	1 (0.04)
再発肺癌，細胞タイプ不明	-	1 (0.04)
骨髄異形成症候群	-	1 (0.04)
食道癌	1 (0.13)	1 (0.04)
肺の悪性新生物	1 (0.13)	3 (0.12)
前立腺癌	-	1 (0.04)
遠隔転移を伴う新生物	-	1 (0.04)
肝癌	-	1 (0.04)
肝細胞癌	1 (0.13)	-
免疫系障害	-	2 (0.08)
アナフィラキシー様反応	-	1 (0.04)
過敏症	-	1 (0.04)
代謝および栄養障害	-	3 (0.12)
糖尿病	-	1 (0.04)
マラスムス	-	1 (0.04)
高脂血症	-	1 (0.04)

SOC PT	PDT 併用	
	あり	なし
	N=753 発現症例数 (%)	N=2585 発現症例数 (%)
合計	59 (7.84)	242 (9.36)
精神障害	-	1 (0.04)
失見当識	-	1 (0.04)
神経系障害	2 (0.27)	11 (0.43)
脳梗塞	1 (0.13)	6 (0.23)
浮動性めまい	-	2 (0.08)
顔面麻痺	-	1 (0.04)
出血性卒中	-	1 (0.04)
頭痛	-	1 (0.04)
被殻出血	1 (0.13)	-
眼障害	45 (5.98)	156 (6.03)
眼精疲労	-	4 (0.15)
眼瞼炎	-	1 (0.04)
白内障	3 (0.40)	15 (0.58)
嚢下白内障	-	2 (0.08)
結膜出血	2 (0.27)	4 (0.15)
アレルギー性結膜炎	2 (0.27)	11 (0.43)
角膜びらん	2 (0.27)	2 (0.08)
角膜浮腫	-	1 (0.04)
眼乾燥	4 (0.53)	12 (0.46)
眼脂	-	1 (0.04)
眼痛	-	1 (0.04)
緑内障	2 (0.27)	10 (0.39)
虹彩炎	2 (0.27)	3 (0.12)
角膜炎	-	3 (0.12)
流涙増加	-	1 (0.04)
黄斑変性	-	1 (0.04)
黄斑浮腫	-	3 (0.12)
高眼圧症	3 (0.40)	6 (0.23)
後囊部混濁	1 (0.13)	7 (0.27)
点状角膜炎	-	2 (0.08)
網膜剥離	1 (0.13)	5 (0.19)
網膜滲出物	-	1 (0.04)
網膜出血	9 (1.20)	23 (0.89)
網膜裂孔	-	1 (0.04)
網膜静脈閉塞	-	3 (0.12)
増殖性網膜症	-	2 (0.08)
漿液性網膜剥離	-	1 (0.04)

SOC PT	PDT 併用	
	あり	なし
	N=753 発現症例数 (%)	N=2585 発現症例数 (%)
合計	59 (7.84)	242 (9.36)
ぶどう膜炎	-	1 (0.04)
視力低下	10 (1.33)	21 (0.81)
一過性視力低下	-	2 (0.08)
硝子体浮遊物	-	1 (0.04)
硝子体出血	5 (0.66)	30 (1.16)
黄斑円孔	2 (0.27)	1 (0.04)
結膜充血	-	1 (0.04)
眼球浮腫	-	1 (0.04)
眼そう痒症	-	1 (0.04)
網膜色素上皮剥離	1 (0.13)	-
眼血管障害	-	1 (0.04)
前房の炎症	-	2 (0.08)
網膜血管新生	-	1 (0.04)
嚢胞様黄斑浮腫	-	1 (0.04)
脈絡膜血管新生	-	1 (0.04)
角膜障害	-	2 (0.08)
網膜色素上皮裂孔	6 (0.80)	5 (0.19)
後囊破裂	-	1 (0.04)
角膜落屑	-	2 (0.08)
加齢黄斑変性	1 (0.13)	1 (0.04)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.13)	1 (0.04)
正常眼圧緑内障	1 (0.13)	1 (0.04)
黄斑線維症	-	1 (0.04)
牽引性網膜剥離	1 (0.13)	-
心臓障害	-	8 (0.31)
狭心症	-	2 (0.08)
不整脈	-	2 (0.08)
心不全	-	1 (0.04)
急性心不全	-	1 (0.04)
心筋梗塞	-	1 (0.04)
頻脈	-	1 (0.04)
血管障害	-	3 (0.12)
大動脈解離	-	1 (0.04)
高血圧	-	2 (0.08)

SOC PT	PDT 併用	
	あり	なし
	N=753 発現症例数 (%)	N=2585 発現症例数 (%)
合計	59 (7.84)	242 (9.36)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.13)	4 (0.15)
喘息	1 (0.13)	-
咳嗽	-	1 (0.04)
発声障害	-	1 (0.04)
誤嚥性肺炎	-	1 (0.04)
呼吸不全	-	1 (0.04)
胃腸障害	1 (0.13)	4 (0.15)
胃腸出血	-	1 (0.04)
腸閉塞	-	1 (0.04)
悪心	-	1 (0.04)
肛門出血	1 (0.13)	-
大腸ポリープ	-	1 (0.04)
肝胆道系障害	1 (0.13)	4 (0.15)
胆嚢炎	-	1 (0.04)
アルコール性肝硬変	-	1 (0.04)
肝硬変	1 (0.13)	-
肝不全	-	1 (0.04)
肝機能異常	-	1 (0.04)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.13)	5 (0.19)
湿疹	1 (0.13)	-
そう痒症	-	1 (0.04)
発疹	-	1 (0.04)
蕁麻疹	-	3 (0.12)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (0.04)
脊柱管狭窄症	-	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.53)	9 (0.35)
無力症	2 (0.27)	1 (0.04)
死亡	-	2 (0.08)
倦怠感	-	1 (0.04)
末梢性浮腫	-	1 (0.04)
発熱	-	2 (0.08)
全身健康状態低下	-	1 (0.04)
多臓器障害	-	1 (0.04)
疾患再発	2 (0.27)	-
臨床検査	2 (0.27)	16 (0.62)
血圧上昇	-	1 (0.04)
眼圧上昇	2 (0.27)	15 (0.58)

SOC PT	PDT 併用	
	あり	なし
	N=753 発現症例数 (%)	N=2585 発現症例数 (%)
合計	59 (7.84)	242 (9.36)
傷害, 中毒および処置合併症	2 (0.27)	13 (0.50)
外傷性白内障	-	1 (0.04)
角膜擦過傷	-	1 (0.04)
転倒	-	1 (0.04)
大腿骨骨折	1 (0.13)	1 (0.04)
股関節部骨折	-	1 (0.04)
上腕骨骨折	-	1 (0.04)
多発骨折	1 (0.13)	-
交通事故	-	2 (0.08)
脊椎骨折	-	1 (0.04)
硬膜下出血	-	1 (0.04)
白内障手術合併症	-	1 (0.04)
硝子体損傷	-	2 (0.08)
頸部損傷	-	1 (0.04)
眼処置合併症	-	1 (0.04)
外科および内科処置	-	9 (0.35)
涙嚢鼻腔吻合	-	1 (0.04)
外科手術	-	1 (0.04)
眼レーザー手術	-	1 (0.04)
眼瞼手術	-	1 (0.04)
白内障手術	-	6 (0.23)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウントした。

SOC は国際合意順, PT は PT コード順に表示

### 3.5.6.6 治療眼での眼圧が 30 mmHg 以上の値を示した症例

本剤の硝子体内注射により眼圧を一過的に上昇させるおそれがあることから, 本調査の回収症例の状況を確認した。

治療眼での眼圧が 30 mmHg 以上の値を示した症例の検討は, 症例番号 3500 までの症例の新規投与開始症例を対象とし, 新規投与開始症例 3,406 例のうち, 一度でも治療眼での眼圧が 30 mmHg 以上の値を示した症例は 35 例であった。

本剤投与以降の眼圧の上昇は確認されたものの, その例数は多くなかったこと, 硝子体内注射による眼圧上昇の恐れは, 添付文書の【重要な基本的注意】の項にその旨を記載し, 医療現場に注意喚起しており, 現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

### 3.5.7 患者背景要因別安全性解析

症例番号 3500 までの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状況を Table 3-19 に示す。

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

#### 【患者背景要因】

性別，年齢，受診区分，本剤使用理由，罹病期間（年），前治療薬有無，肝機能障害有無，腎機能障害有無，合併症（緑内障）有無，合併症（高眼圧症）有無，合併症（脳卒中）有無，喫煙の傾向，過敏性素因有無，及び PDT 併用有無

症例番号 3500 までの副作用発現割合について、有意水準を 5% として要因有無別で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、性別（ $p=0.0043$ ），合併症（緑内障）有無（ $p=0.0318$ ）の 2 要因であった。これらの要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果、有意水準 5% で副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

**Table 3-19 患者背景要因別の副作用発現状況**

患者背景要因		症例数	症例構成比	副作用		検定結果	
				発現症例数	発現率	Fisher	Mann-Whitney
全体		3431	100.00%	98	2.86%	-	-
性別	男	2314	67.44%	79	3.41%	p= 0.0043	-
	女	1117	32.56%	19	1.70%		
	妊娠 (分母は女性)	なし あり	984 0	88.09% 0.00%	17 0	1.73% -	-
	不明・未記載	133	11.91%	2	1.50%		
年齢	65歳未満（非高齢者）	460	13.41%	15	3.26%	p= 0.5482	-
	65歳以上（高齢者）	2971	86.59%	83	2.79%		
年齢 2	15歳未満（小児）	0	0.00%	0	-	-	-
	15歳以上	3431	100.00%	98	2.86%		
年齢 3	18歳未満（EU/小児）	0	0.00%	0	-	-	-
	18歳以上	3431	100.00%	98	2.86%		
年齢 4	65歳未満	460	13.41%	15	3.26%	-	p= 0.7028
	65歳以上 75歳未満	1163	33.90%	32	2.75%		
	75歳以上 85歳未満	1473	42.93%	35	2.38%		
	85歳以上	335	9.76%	16	4.78%		



患者背景要因		症例数	症例構成比	副作用		検定結果	
				発現症例数	発現率	Fisher	Mann-Whitney
受診区分	入院	540	15.74%	18	3.33%	p= 0.4812	-
	外来	2888	84.17%	80	2.77%		
	不明・未記載	3	0.09%	0	0.00%	-	-
本剤使用理由 <sup>※1</sup>	加齢黄斑変性症	3430	99.97%	97	2.83%	-	-
	その他	0	0.00%	0	-	-	-
	不明・未記載	1	0.03%	1	100.00%	-	-
罹病期間 <sup>※2</sup>	1年未満	2076	60.51%	55	2.65%	-	p= 0.4020
	1年以上5年未満	1011	29.47%	34	3.36%		
	5年以上10年未満	130	3.79%	4	3.08%		
	10年以上	34	0.99%	0	0.00%		
	不明・未記載	180	5.25%	5	2.78%	-	-
前治療薬有無	無	1705	49.69%	45	2.64%	p= 0.4739	-
	有	1723	50.22%	53	3.08%		
	不明・未記載	3	0.09%	0	0.00%	-	-
肝機能障害有無	無	3391	98.83%	95	2.80%	p= 0.2503	-
	有	34	0.99%	2	5.88%		
	不明・未記載	6	0.17%	1	16.67%	-	-
腎機能障害有無	無	3388	98.75%	94	2.77%	p= 0.0856	-
	有	37	1.08%	3	8.11%		
	不明・未記載	6	0.17%	1	16.67%	-	-
合併症（緑内障）有無	無	3205	93.41%	85	2.65%	p= 0.0318	-
	有	221	6.44%	12	5.43%		
	不明・未記載	5	0.15%	1	20.00%	-	-
合併症（高眼圧症）有無	無	3401	99.13%	97	2.85%	p= 1.0000	-
	有	25	0.73%	0	0.00%		
	不明・未記載	5	0.15%	1	20.00%	-	-
合併症（脳卒中）有無	無	3341	97.38%	93	2.78%	p= 0.3036	-
	有	85	2.48%	4	4.71%		
	不明・未記載	5	0.15%	1	20.00%	-	-
喫煙の傾向	無	1220	35.56%	25	2.05%	p= 0.1653	-
	過去に喫煙有	233	6.79%	9	3.86%		
	喫煙中	228	6.65%	3	1.32%		
	不明・未記載	1750	51.01%	61	3.49%	-	-

患者背景要因		症例数	症例構成比	副作用		検定結果	
				発現症例数	発現率	Fisher	Mann-Whitney
過敏性素因有無	無	2727	79.48%	68	2.49%	p= 0.4465	-
	有	171	4.98%	6	3.51%		
	不明・未記載	533	15.53%	24	4.50%	-	-
PDT 併用有無	無	2585	75.34%	68	2.63%	p= 1.0000	-
	有	753	21.95%	19	2.52%		
	不明・未記載	93	2.71%	11	11.83%	-	-

※1,2：両眼治療症例については第一治療眼を集計した。

※1：両眼が第一治療眼の症例については、「加齢黄斑変性症」を優先して集計した。

※2：両眼が第一治療眼の症例については、罹病期間の長い眼を優先して集計した。

### 3.5.7.1 患者背景要因別安全性解析（眼の副作用）

症例番号 3500 までの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状況（眼の副作用）を以下に示す。

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

#### 【患者背景要因】

性別、年齢、受診区分、本剤使用理由、罹病期間（年）、前治療薬有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、合併症（緑内障）有無、合併症（高眼圧症）有無、合併症（脳卒中）有無、喫煙の傾向、過敏性素因有無、PDT 併用有無、投与開始時の最高矯正視力 1、投与開始時の最高矯正視力 2、CNV 病変サブタイプ

症例番号 3500 までの眼の副作用発現割合について、有意水準を 5% として要因有無別で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、性別（ $p=0.0204$ ）の 1 要因であった。

この要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果、有意水準 5% で副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

### 3.5.7.2 患者背景要因別安全性解析（眼以外の副作用）

症例番号 3500 までの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状況（眼の副作用）を以下に示す。

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

#### 【患者背景要因】

性別、年齢、受診区分、本剤使用理由、罹病期間（年）、前治療薬有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、合併症（緑内障）有無、合併症（高眼圧症）有無、合併症（脳卒中）有無、喫煙の傾向、過敏性素因有無、PDT 併用有無

症例番号 3500 までの眼以外の副作用発現割合について、有意水準を 5%として要因有無別で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、合併症（緑内障）有無（ $p=0.0074$ ）の 1 要因であった。

この要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果、有意水準 5%で副作用発現割合に統計学的な有意差は認められなかった。

### 3.5.8 特別な背景を有する患者

#### 3.5.8.1 小児（15 歳未満）

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例において、15 歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 3.5.8.2 小児（18 歳未満）

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例において、18 歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 3.5.8.3 高齢者

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中、高齢者（65 歳以上）は 2,971 例（86.59%）であった。

高齢者における副作用発現割合は 2.79%（83/2,971 例）であり、非高齢者の副作用の発現割合 3.26%（15/460 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.7028$ , Fisher 直接確率計算法）。

#### 3.5.8.4 妊産婦

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例において、妊産婦への使用例はなかった。

#### 3.5.8.5 腎機能障害を合併する患者

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中、37 例（1.08%）が、投与開始時点で腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例の副作用の発現割合は 8.11%（3/37 例）であり、腎機能障害を合併しない症例の副作用の発現割合 2.77%（94/3,388 例）と比較して有意な差は認められなかった（ $p=0.0856$ , Fisher 直接確率計算法）。

腎機能障害を合併する症例の副作用は、食道癌、高眼圧症、及び網膜出血が各 1 例であった。腎機能障害を合併する患者のみに認められた副作用は、食道癌（2.70%, 1/37 例）であった。腎機能障害を合併する患者で認められた食道癌は、発現日・転帰・転帰日ともに詳細不明であり、本剤との因果関係も不明であった。

#### 3.5.8.6 肝機能障害を合併する患者

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中、34 例（0.99%）が、投与開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例の発現割合は 5.88% (2/34 例) であり、肝機能障害を合併しない症例の副作用の発現割合 2.80% (95/3,391 例) と有意な差は認められなかった ( $p=0.2503$ , Fisher 直接確率計算法)。

肝機能障害を合併する症例の副作用は、虹彩炎、網膜出血、及び硝子体出血が各 1 例であった。肝機能障害を合併する患者のみに認められた副作用はなかった。

### 3.6 有効性 (症例番号 3500 までの症例)

#### 3.6.1 有効眼割合

各評価時期における対象眼は、有効性解析対象症例の「1 ヶ月を 30 日として算出し、評価時点  $\pm 30$  日時点で視力が測定されている眼」及び「本剤投与開始時の視力の値が得られている眼」の両方の条件を満たした「第一治療眼」とした。

症例番号 3500 までの有効眼割合対象眼 3,345 眼における、投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、投与開始 24 ヶ月後の最高矯正視力 (測定した小数視力の logMAR 換算値) をその変化量に基づき「改善」、「維持」、「悪化」に分類して算出した有効眼割合をそれぞれ [Table 3-20](#) に示す。

第一治療眼 3,345 眼の各評価時期における有効眼割合は、投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、及び投与開始 24 ヶ月後で、それぞれ 90.29% (2,781/3,067 眼)、82.87% (1,911/2,297 眼)、及び 78.06% (893/1,135 眼) であった。

**Table 3-20 有効眼割合 (第一治療眼)**

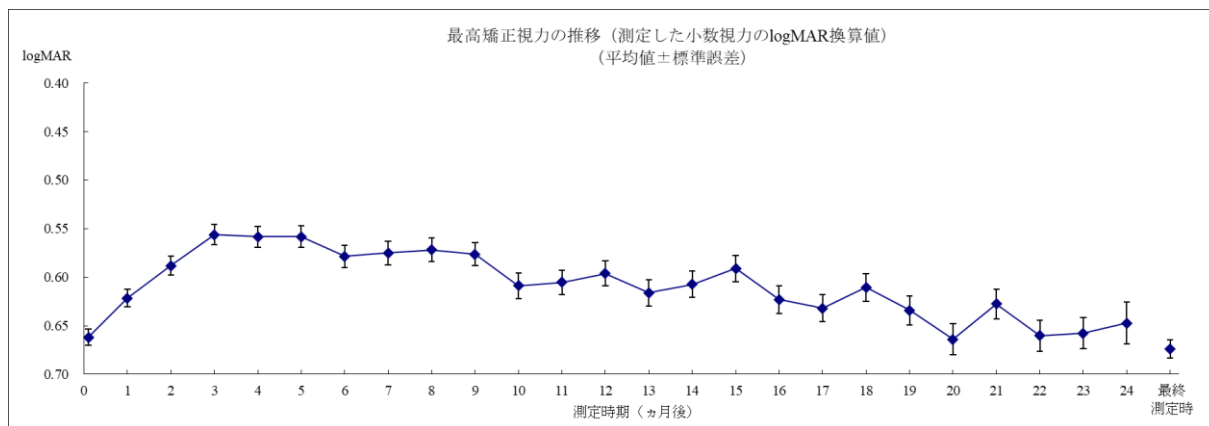
評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量			
			logMAR $\leq$ -0.3 (改善) 眼数(%)	-0.3<logMAR<0.3 (維持) 眼数(%)	0.3 $\leq$ logMAR (悪化) 眼数(%)	有効 (=改善+維持) 眼数(%)
投与開始 3 ヶ月後	3067	3080	700(22.73)	2081(67.56)	299(9.71)	2781(90.29)
投与開始 12 ヶ月後	2297	2306	501(21.73)	1410(61.14)	395(17.13)	1911(82.87)
投与開始 24 ヶ月後	1135	1144	220(19.23)	673(58.83)	251(21.94)	893(78.06)
最終 測定時	3330	3345	722(21.58)	1915(57.25)	708(21.17)	2637(78.83)

#### 3.6.2 投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力 (logMAR 換算値) の推移

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼における最高矯正視力 (測定した小数視力の logMAR 換算値) の投与開始 24 ヶ月後までの推移をそれぞれ [Figure 3-2](#), [Table 3-21](#) に示す。

投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力（logMAR 換算値）は、投与開始時と比較して低値（改善傾向）を示し、視力は投与開始 24 ヶ月後まで維持されていた。

**Figure 3-2 投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力の推移（測定した小数視力の logMAR 換算値）**



**Table 3-21 投与開始 24 ヶ月後までの最高矯正視力の推移（測定した小数視力の logMAR 換算値）**

評価項目	統計量	測定時期												
		投与開始時	1 ヶ月後	2 ヶ月後	3 ヶ月後	4 ヶ月後	5 ヶ月後	6 ヶ月後	7 ヶ月後	8 ヶ月後	9 ヶ月後	10 ヶ月後	11 ヶ月後	12 ヶ月後
logMAR	眼数	3345	2785	2464	2287	2059	1912	1887	1768	1700	1679	1590	1582	1573
	平均値	0.66	0.62	0.59	0.56	0.56	0.56	0.58	0.58	0.57	0.58	0.61	0.61	0.60
	標準偏差	0.48	0.48	0.49	0.49	0.50	0.49	0.51	0.51	0.50	0.49	0.52	0.51	0.51
変化量	眼数	-	2785	2464	2287	2059	1912	1887	1768	1700	1679	1590	1582	1573
	平均値	-	0.0	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.06	-0.04	-0.04	-0.03
	標準偏差	-	0.28	0.30	0.32	0.33	0.34	0.35	0.36	0.36	0.37	0.37	0.39	0.39
評価項目	統計量	13 ヶ月後	14 ヶ月後	15 ヶ月後	16 ヶ月後	17 ヶ月後	18 ヶ月後	19 ヶ月後	20 ヶ月後	21 ヶ月後	22 ヶ月後	23 ヶ月後	24 ヶ月後	最終測定時
logMAR	眼数	1414	1417	1325	1296	1312	1246	1175	1114	1178	1102	1070	598	3345
	平均値	0.62	0.61	0.59	0.62	0.63	0.61	0.63	0.66	0.63	0.66	0.66	0.65	0.67
	標準偏差	0.51	0.51	0.49	0.51	0.52	0.51	0.51	0.53	0.52	0.53	0.53	0.53	0.54
変化量	眼数	1414	1417	1325	1296	1312	1246	1175	1114	1178	1102	1070	598	3345
	平均値	-0.02	-0.02	-0.03	0.00	0.01	-0.01	0.03	0.03	0.01	0.05	0.04	0.04	0.01
	標準偏差	0.40	0.41	0.38	0.42	0.41	0.39	0.42	0.43	0.42	0.44	0.44	0.42	0.43

※グラフは各測定時期に存在するすべての視力測定値で作成

※測定時期：1 ヶ月を 30 日として算出（±14 日以内を採用）。

### 3.6.3 患者背景要因別有効性解析

有効性（有効眼割合）に影響を及ぼすと考えられる要因についての患者背景要因別の有効眼割合を Table 3-22 に示す。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に有効眼割合の解析を行った。解析は、有効性解析対象眼を対象に、「患者背景要因」の眼数及びその有効眼数、有効眼割合を算出し、実施した。有効性解析対象眼ごとに観察期間が異なるため、有効眼割合の判定は最終評価時点の最高矯正視力を用いた。

#### 【患者背景要因】

性別、年齢、受診区分、本剤使用理由、罹病期間（年）、前治療薬有無、肝機能障害有無、腎機能障害有無、合併症（緑内障）有無、合併症（高眼圧症）有無、合併症（脳卒中）有無、喫煙の傾向、過敏性素因有無、PDT 併用有無、投与開始時の最高矯正視力 1、投与開始時の最高矯正視力 2、CNV 病変サブタイプ

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼における、最終評価時点（有効性解析対象症例 3,330 例 3,345 眼の平均観察期間  $612.5 \pm 229.86$  日）での有効眼割合は「改善」が 21.58%（722 眼）、「維持」が 57.25%（1,915 眼）、「悪化」が 21.17%（708 眼）と判定され、有効眼割合は 78.83%（2,637 眼）であった。

症例番号 3500 までの有効眼割合について、有意水準を 5%として要因有無別で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、年齢 ( $p<0.0001$ )、年齢 4 ( $p<0.0001$ )、罹病期間 ( $p<0.0001$ )、前治療薬有無 ( $p=0.0003$ )、肝機能障害有無 ( $p=0.0248$ )、合併症 (脳卒中) 有無 ( $p=0.0302$ )、PDT 併用有無 ( $p=0.0003$ )、投与開始時の最高矯正視力 1 ( $p<0.0001$ )、投与開始時の最高矯正視力 2 ( $p<0.0001$ ) の 9 要因であった。

これらの要因に対して他の要因を考慮した調整解析を行った結果、年齢、年齢 4、罹病期間、PDT 併用有無、投与開始時の最高矯正視力 1、の 5 要因に有意水準 5%で有効眼割合に統計学的な有意差が認められた。

**Table 3-22 患者背景要因別有効眼割合**

患者背景要因		眼数	有効判定 (有効=改善+維持)				検定結果	
			改善(%) logMAR $\leq$ -0.3	維持(%) -0.3< logMAR<0.3	悪化(%) 0.3 $\leq$ logMAR	有効(%) (=改善+維持)	Fisher	Mann-Whitney
全体		3345	722(21.58)	1915(57.25)	708(21.17)	2637(78.83)	-	-
性別	男	2248	452(20.11)	1302(57.92)	494(21.98)	1754(78.02)	p= 0.1047	-
	女	1097	270(24.61)	613(55.88)	214(19.51)	883(80.49)		
	妊娠 なし	963	248(25.75)	538(55.87)	177(18.38)	786(81.62)	-	-
	(分母は女性) あり	0	-	-	-	-		
	不明・未記載	134	22(16.42)	75(55.97)	37(27.61)	97(72.39)		
年齢	65歳未満 (非高齢者)	445	135(30.34)	256(57.53)	54(12.13)	391(87.87)	p< 0.0001	-
	65歳以上 (高齢者)	2900	587(20.24)	1659(57.21)	654(22.55)	2246(77.45)		
年齢 2	15歳未満 (小児)	0	-	-	-	-	-	-
	15歳以上	3345	722(21.58)	1915(57.25)	708(21.17)	2637(78.83)		
年齢 3	18歳未満 (EU/小児)	0	-	-	-	-	-	-
	18歳以上	3345	722(21.58)	1915(57.25)	708(21.17)	2637(78.83)		
年齢 4	65歳未満	445	135(30.34)	256(57.53)	54(12.13)	391(87.87)	-	p< 0.0001
	65歳以上 75歳未満	1136	242(21.30)	656(57.75)	238(20.95)	898(79.05)		
	75歳以上 85歳未満	1433	284(19.82)	817(57.01)	332(23.17)	1101(76.83)		
	85歳以上	331	61(18.43)	186(56.19)	84(25.38)	247(74.62)		
受診区分	入院	540	124(22.96)	307(56.85)	109(20.19)	431(79.81)	p= 0.5655	-
	外来	2802	597(21.31)	1607(57.35)	598(21.34)	2204(78.66)		
	不明・未記載	3	1(33.33)	1(33.33)	1(33.33)	2(66.67)	-	-

患者背景要因		眼数	有効判定（有効=改善+維持）				検定結果	
			改善(%) logMAR≤ -0.3	維持(%) -0.3< logMAR<0.3	悪化(%) 0.3≤ logMAR	有効(%) (=改善+維持)	Fisher	Mann-Whitney
罹病期間*	1年未満	2034	504(24.78)	1156(56.83)	374(18.39)	1660(81.61)	-	p< 0.0001
	1年以上5年未満	984	160(16.26)	565(57.42)	259(26.32)	725(73.68)		
	5年以上10年未満	129	16(12.40)	80(62.02)	33(25.58)	96(74.42)		
	10年以上	34	8(23.53)	19(55.88)	7(20.59)	27(79.41)		
	不明・未記載	164	34(20.73)	95(57.93)	35(21.34)	129(78.66)	-	-
前治療薬有無*	無	1646	394(23.94)	947(57.53)	305(18.53)	1341(81.47)	p= 0.0003	-
	有	1695	326(19.23)	967(57.05)	402(23.72)	1293(76.28)		
	不明・未記載	4	2(50.00)	1(25.00)	1(25.00)	3(75.00)	-	-
肝機能障害有無	無	3308	712(21.52)	1902(57.50)	694(20.98)	2614(79.02)	p= 0.0248	-
	有	31	8(25.81)	11(35.48)	12(38.71)	19(61.29)		
	不明・未記載	6	2(33.33)	2(33.33)	2(33.33)	4(66.67)	-	-
腎機能障害有無	無	3303	712(21.56)	1893(57.31)	698(21.13)	2605(78.87)	p= 0.8385	-
	有	36	8(22.22)	20(55.56)	8(22.22)	28(77.78)		
	不明・未記載	6	2(33.33)	2(33.33)	2(33.33)	4(66.67)	-	-
合併症（緑内障）有無*	無	3143	689(21.92)	1797(57.17)	657(20.90)	2486(79.10)	p= 0.1820	-
	有	201	33(16.42)	118(58.71)	50(24.88)	151(75.12)		
	不明・未記載	1	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	-	-
合併症（高眼圧症）有無*	無	3320	720(21.69)	1900(57.23)	700(21.08)	2620(78.92)	p= 0.3205	-
	有	24	2(8.33)	15(62.50)	7(29.17)	17(70.83)		
	不明・未記載	1	0(0.00)	0(0.00)	1(100.00)	0(0.00)	-	-
合併症（脳卒中）有無	無	3256	708(21.74)	1868(57.37)	680(20.88)	2576(79.12)	p= 0.0302	-
	有	84	12(14.29)	46(54.76)	26(30.95)	58(69.05)		
	不明・未記載	5	2(40.00)	1(20.00)	2(40.00)	3(60.00)	-	-
喫煙の傾向	無	1187	272(22.91)	672(56.61)	243(20.47)	944(79.53)	p= 0.6054	-
	過去に喫煙有	221	50(22.62)	124(56.11)	47(21.27)	174(78.73)		
	喫煙中	220	47(21.36)	134(60.91)	39(17.73)	181(82.27)		
	不明・未記載	1717	353(20.56)	985(57.37)	379(22.07)	1338(77.93)	-	-
過敏性素因有無	無	2651	574(21.65)	1492(56.28)	585(22.07)	2066(77.93)	p= 0.4339	-
	有	162	28(17.28)	103(63.58)	31(19.14)	131(80.86)		
	不明・未記載	532	120(22.56)	320(60.15)	92(17.29)	440(82.71)	-	-



患者背景要因		眼数	有効判定 (有効=改善+維持)				検定結果	
			改善(%) logMAR≤ -0.3	維持(%) -0.3< logMAR<0.3	悪化(%) 0.3≤ logMAR	有効(%) (=改善+維持)	Fisher	Mann-Whitney
PDT 併用 有無*	無	2558	574(22.44)	1475(57.66)	509(19.90)	2049(80.10)	p= 0.0003	-
	有	711	131(18.42)	393(55.27)	187(26.30)	524(73.70)		
	不明・未記載	76	17(22.37)	47(61.84)	12(15.79)	64(84.21)		
投与開始時の 最高矯正視力 1**	小数視力 (logMAR : 0.8) 未満	2115	292(13.81)	1264(59.76)	559(26.43)	1556(73.57)	p< 0.0001	-
	小数視力 (logMAR : 0.8) 以上	1230	430(34.96)	651(52.93)	149(12.11)	1081(87.89)		
投与開始時の 最高矯正視力 2**	小数視力 (logMAR : 0.6) 未満	1751	186(10.62)	1114(63.62)	451(25.76)	1300(74.24)	p< 0.0001	-
	小数視力 (logMAR : 0.6) 以上	1594	536(33.63)	801(50.25)	257(16.12)	1337(83.88)		
CNV 病変サブ タイプ**	Classic CNV	815	202(24.79)	464(56.93)	149(18.28)	666(81.72)	p= 0.0866	-
	Classic CNV + Occult CNV	253	59(23.32)	143(56.52)	51(20.16)	202(79.84)		
	Occult CNV	824	134(16.26)	506(61.41)	184(22.33)	640(77.67)		
	出血, その他	1368	309(22.59)	750(54.82)	309(22.59)	1059(77.41)		
	不明・診断せず・未確認	85	18(21.18)	52(61.18)	15(17.65)	70(82.35)		

※「※」のついている項目は、治療眼ごとの判定

※有効性判定は、最終の logMAR 増減にて判定／ 改善：≤-0.3 維持：-0.3< <0.3 悪化：0.3≤

### 患者背景要因別有効眼割合状況結果

以下に、調整解析を行った結果、有効眼割合に統計学的な有意差が認められた要因について、区分間の相違による新たな対応の必要性を検討した結果を示す。

#### 1. 年齢

症例番号 3500 までの年齢 65 歳未満（非高齢者）の患者における有効眼割合は 87.87%（391/445 眼）で、65 歳以上（高齢者）の有効眼割合 77.45%（2,246/2,900 眼）と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p < 0.0001$ , Fisher 直接確率計算法）。調整した解析でも有意差が認められたことから年齢の有効性に対する影響については統計的に否定できなかった。65 歳未満の非高齢者における本剤の有効性が高齢者に比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考える。

#### 2. 年齢 4

症例番号 3500 までの年齢 65 歳未満（非高齢者）の患者における有効眼割合が 87.87%（391/445 眼）、65 歳以上 75 歳未満で 79.05%（898/1,136 眼）、75 歳以上 85 歳未満で 76.83%（1,101/1,433 眼）、85 歳以上で 74.62%（247/331 例）と年齢が低い集団で有効眼割合が高い傾向を示し、有意差が認められた（ $p < 0.0001$ , Mann-Whitney 検定）。調整した解析でも有意差が認められたことから年齢 4 の有効性に対する影響については統計的に否定できなかった。65 歳未満の非高齢者に

おける本剤の有効性が他の年齢区分に比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないとする。

### 3. 罹病期間

症例番号 3500 までの罹病期間 1 年未満の患者における有効眼割合は 81.61% (1,660/2,034 眼) で 1 年以上 5 年未満で 73.68% (725/984 眼), 5 年以上 10 年未満で 74.42% (96/129 眼), 10 年以上で 79.41% (27/34 眼) と 2 つのグループでより有効眼割合が高い傾向を示し、有意差が認められた ( $p < 0.0001$ , Mann-Whitney 検定)。調整した解析でも有意差が認められたことから罹病期間に対する影響については統計学的に否定できなかった。罹病期間が 1 年未満のグループ及び 10 年以上の 2 つのグループにおける本剤の有効性が他の罹病期間のグループに比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないとする。

### 4. PDT 併用有無

症例番号 3500 までの PDT 併用ありの患者における有効眼割合は 73.70% (524/711 眼) で、PDT 併用なしの有効眼割合 80.10% (2,049/2,558 眼) と比較して統計学的な有意差が認められた ( $p = 0.0003$ , Fisher 直接確率計算法)。PDT 併用なしの症例での有効眼割合が高い傾向にあった。

各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用有無別) を Table 3-23 及び Table 3-24 に示す。いずれの評価時期でも、PDT 併用なしの症例での有効眼割合が高い傾向になった。本調査では、本剤投与開始時の詳細な病変の状態を収集しておらず PDT 併用有無別の病変タイプの相違は検討ができなかったが、2012 年に作成された加齢黄斑変性の治療指針では、中心窩を含む病変を持つ PCV では PDT あるいは抗 VEGF 薬または両者の併用療法を行うこととし、RAP に対しては PDT-抗 VEGF 薬併用療法が推奨治療とされている。

PDT 併用なしの症例での有効眼割合が高い傾向が確認されたが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないとする。なお、本剤の添付文書では、【その他の注意】の項に、「本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない」旨を記載している。

**Table 3-23 各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用あり)**

評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用あり)			
			logMAR ≤ -0.3 (改善) 眼数(%)	-0.3 < logMAR < 0.3 (維持) 眼数(%)	0.3 ≤ logMAR (悪化) 眼数(%)	有効 (=改善+維持) 眼数(%)
投与開始 3 ヶ月後	659	659	126(19.12)	453(68.74)	80(12.14)	579(87.86)
投与開始 12 ヶ月後	522	522	97(18.58)	314(60.15)	111(21.26)	411(78.74)

評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用あり)			
			logMAR $\leq$ -0.3 (改善) 眼数(%)	-0.3<logMAR<0.3 (維持) 眼数(%)	0.3 $\leq$ logMAR (悪化) 眼数(%)	有効 (=改善+維持) 眼数(%)
投与開始 24 ヶ月後	273	273	40(14.65)	157(57.51)	76(27.84)	197(72.16)
最終 測定時	711	711	131(18.42)	393(55.27)	187(26.30)	524(73.70)

**Table 3-24 各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用なし)**

評価時期	症例数	眼数	各評価時期における投与開始時からの logMAR 変化量 (PDT 併用なし)			
			logMAR $\leq$ -0.3 (改善) 眼数(%)	-0.3<logMAR<0.3 (維持) 眼数(%)	0.3 $\leq$ logMAR (悪化) 眼数(%)	有効 (=改善+維持) 眼数(%)
投与開始 3 ヶ月後	2342	2352	552(23.47)	1586(67.43)	214(9.10)	2138(90.90)
投与開始 12 ヶ月後	1738	1747	395(22.61)	1073(61.42)	279(15.97)	1468(84.03)
投与開始 24 ヶ月後	843	852	176(20.66)	504(59.15)	172(20.19)	680(79.81)
最終 測定時	2546	2558	574(22.44)	1475(57.66)	509(19.90)	2049(80.10)

#### 5. 投与開始時の最高矯正視力 1

症例番号 3500 までの投与開始時の最高矯正視力が低値 (logMAR : 0.8 以上) の患者の有効眼割合は 87.89% (1,081/1,230 眼) で、投与開始時の最高矯正視力が高値 (logMAR : 0.8 未満, 小数視力 0.158 より高値) の患者の有効眼割合 73.57% (1,556/2,115 眼) と比較して統計学的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ , Fisher 直接確率計算法)。調整した解析でも有意差が認められたことから投与開始時の最高矯正視力 1 の有効性に対する影響については統計的に否定できなかった。

承認時までの国内臨床試験 (RFB002A1201 試験) では、最高矯正視力スコア 55 文字 (logMAR 値 0.6 に相当) 以上のグループに比べ、最高矯正視力スコア 54 文字以下のグループの最高矯正視力のスコア変化量 (平均値) が大きいとの結果が得られている。

本調査では小数視力 (logMAR 値 0.8) 未満・以上での有効眼割合の違いであったものの、承認時と類似の傾向が認められており、最高矯正視力が低値の患者における本剤の有効性が高値の患者に比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考える。

### 3.6.4 特別な背景を有する患者

#### 3.6.4.1 小児（15歳未満）

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼での有効眼割合について、15歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 3.6.4.2 小児（18歳未満）

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼での有効眼割合について、18歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 3.6.4.3 高齢者

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼中 2,900 眼が 65 歳以上の高齢者における有効性解析対象眼であった。高齢者における有効眼割合は 77.45% (2,246/2,900 眼) であり、非高齢者における有効眼率 87.87% (391/445 眼) と比較して有意に低かった ( $p < 0.0001$ , Fisher 直接確率計算法)。これは患者背景要因別有効性解析結果 (3.6.3 項) の「1 年齢」の項で述べたとおりである。

#### 3.6.4.4 妊産婦

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼での有効眼割合について、妊産婦への使用例はなかった。

#### 3.6.4.5 腎機能障害を合併する患者

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼中、腎機能障害を合併する症例の治療眼数は 36 眼であった。腎機能障害を合併する症例における有効眼割合は 77.78% (28/36 眼) であり、腎機能障害を合併しない症例の有効眼割合 78.87% (2,605/3,303 眼) と有意な差は認められなかった ( $p = 0.8385$ , Fisher 直接確率計算法)。

#### 3.6.4.6 肝機能障害を合併する患者

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼中、肝機能障害を合併する症例の治療眼数は 31 眼であった。肝機能障害を合併する症例における有効眼割合は 61.29% (19/31 眼) であり、肝機能障害のない患者の有効眼割合 79.02% (2,614/3,308 眼) と比較して有意に低かった ( $p = 0.0248$ , Fisher 直接確率計算法)。

### 3.7 その他の解析

#### 3.7.1 全症例

症例番号 3501 以降の登録症例は、有害事象発現症例等の理由で調査票の回収が必要な症例に限り調査票を回収した。そのため、本調査結果は「症例番号 3500 までの症例」を中心に報告す

ることとしているが、本項にて、症例番号 3500 までの症例を含む、全症例の安全性に関する調査結果を述べる。

### 3.7.1.1 患者及び施設数

本調査全体では、1,086 施設から 65,592 例が登録され、登録症例のうち 4,818 例の調査票データが固定された。

### 3.7.1.2 症例構成

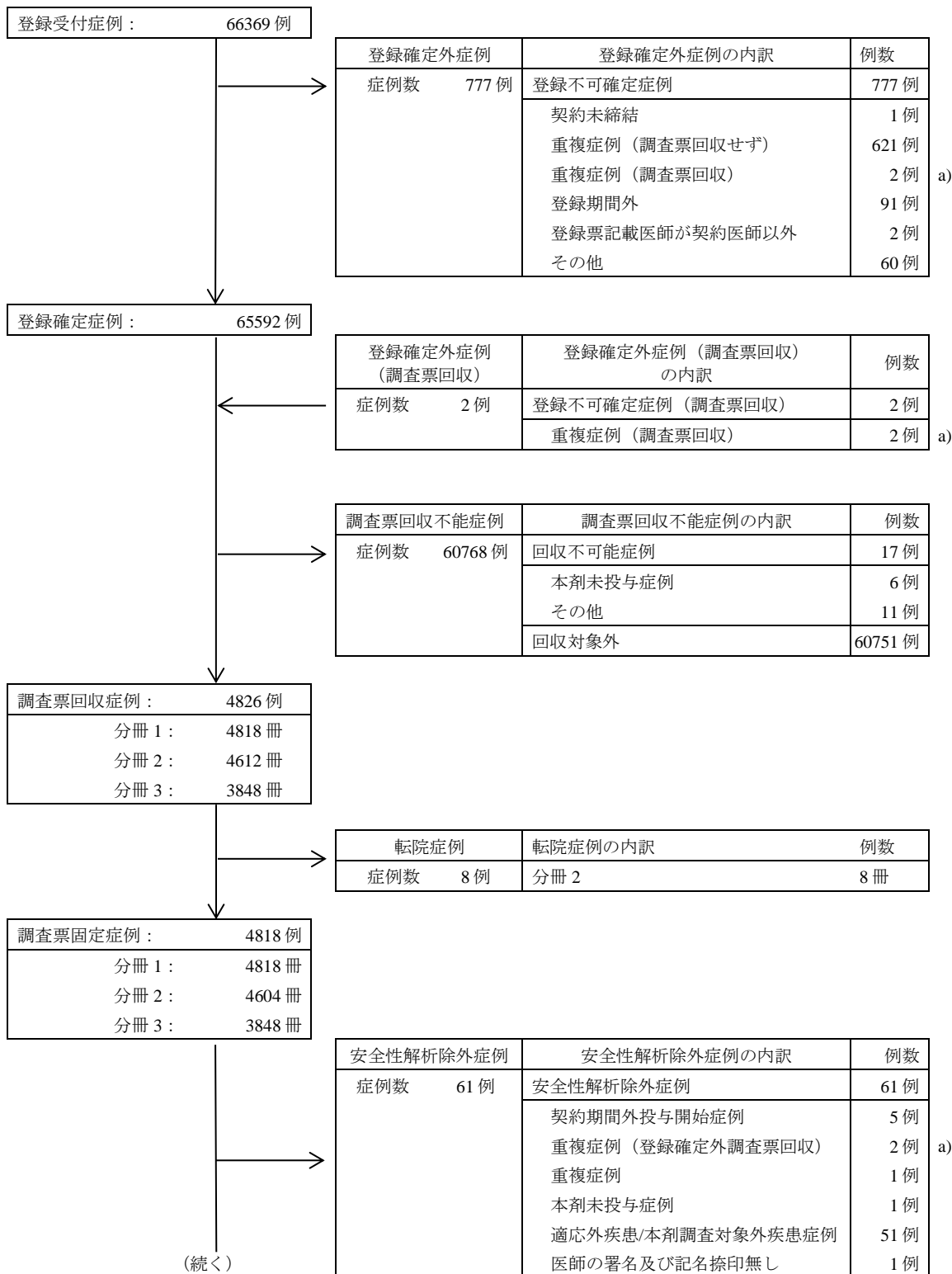
全症例の症例構成を [Figure 3-3](#) に示す。

登録確定症例 65,592 例のうち、調査票回収症例は 4,826 例であり、そのうち転院症例 8 例、契約期間外投与開始症例、重複症例、本剤未投与症例、適応外疾患/本剤調査対象外疾患症例、及び医師の署名及び記名捺印無し症例 61 例を除外した 4,757 例を安全性解析対象症例とした。

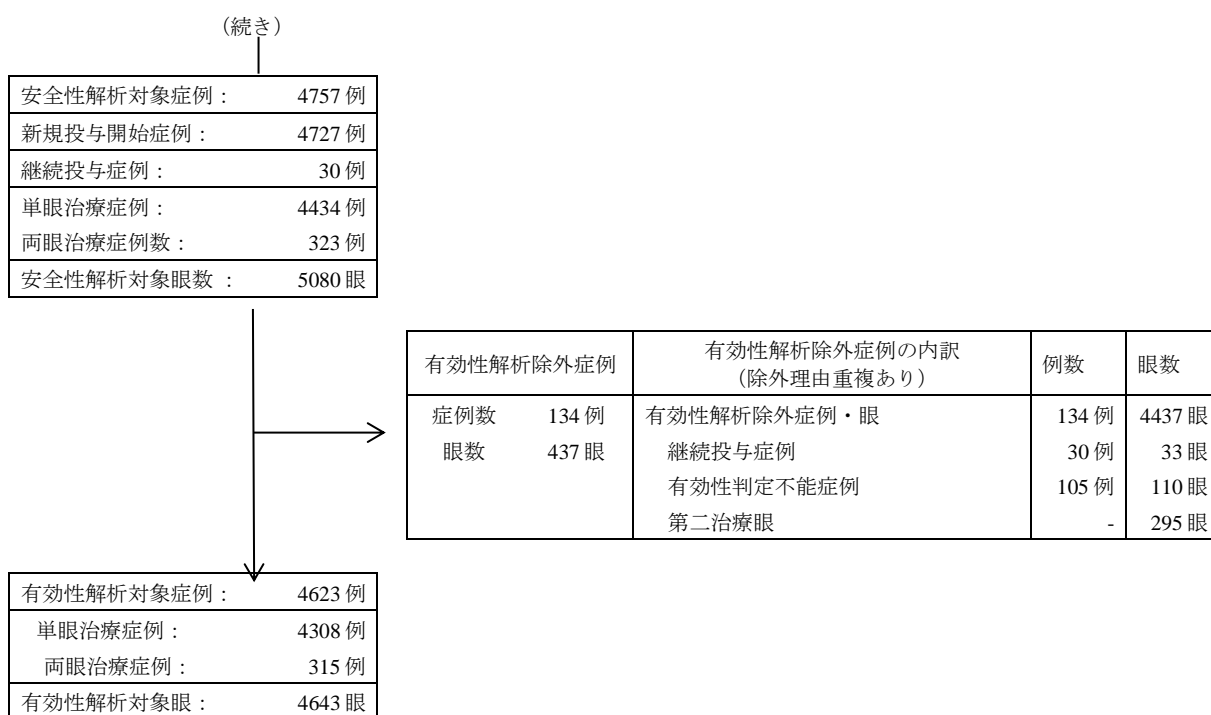
本剤は両眼に使用されることがあるため、眼を対象とした検討を一部の集計・解析において実施した。単眼治療症例数は 4,434 例、両眼治療症例数は 323 例であった。

有効性解析対象は安全性解析対象症例のうちの新規投与開始症例とし、安全性解析対象症例 4,757 例から継続投与症例及び有効性評価判定不能症例 134 例を除外した 4,623 例（4,643 眼）であった。単眼治療症例数は 4,308 例、両眼治療症例数は 315 例であった。

**Figure 3-3 症例構成（全症例）**



分冊採否を行った後、症例採否を行う



a) 同一症例

### 3.7.1.3 患者背景

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-25](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中、男性が 68.95% (3,280 例)、女性が 31.05% (1,477 例)であった。本剤投与開始時の年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 74.0 ± 8.90 歳、中央値 (範囲) は 75.0 (26~99) 歳、65 歳以上の高齢者が 86.08% (4,095 例) で大部分を占め、このうち 75 歳以上 85 歳未満の年齢層が 42.44% (2,019 例) で最も高かった。受診区分は外来が 85.62% (4,073 例) で、罹病期間 (平均値 ± 標準偏差) は 438.9 ± 691.45 日であった。肝機能障害を合併した症例は 0.99% (47 例)、腎機能障害を合併した症例は 1.26% (60 例)、緑内障を合併した症例は 5.99% (285 例)、高眼圧症の合併した症例は 0.69% (33 例)、脳卒中を合併した症例は 2.44% (116 例) であった。過敏性素因「有」は 4.62% (220 例)、PDT 併用「有」は 21.34% (1,015 例) であった。

Table 3-25 人口統計学的特性及び疾患特性（全症例の安全性解析対象症例）

患者背景要因		安全性解析対象症例		
		症例数	症例構成比	
全体		4757	100.00%	
性別	男	3280	68.95%	
	女	1477	31.05%	
	妊娠 (分母は女性)	なし あり	1286 1	87.07% 0.07%
		不明・未記載	190	12.86%
年齢	65歳未満（非高齢者）	662	13.92%	
	65歳以上（高齢者）	4095	86.08%	
	症例数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	4757 74.0 ± 8.90 75.0 [26 ~ 99]		
年齢 2	15歳未満（小児）	0	0.00%	
	15歳以上	4757	100.00%	
年齢 3	18歳未満（EU/小児）	0	0.00%	
	18歳以上	4757	100.00%	
年齢 4	65歳未満	662	13.92%	
	65歳以上 75歳未満	1629	34.24%	
	75歳以上 85歳未満	2019	42.44%	
	85歳以上	447	9.40%	
受診区分	入院	681	14.32%	
	外来	4073	85.62%	
	不明・未記載	3	0.06%	
本剤使用理由 <sup>※1</sup>	加齢黄斑変性症	4749	99.83%	
	その他	7	0.15%	
	不明・未記載	1	0.02%	
罹病期間 <sup>※2</sup> (要約統計量は日数で算出)	1年未満	2973	62.50%	
	1年以上 5年未満	1333	28.02%	
	5年以上 10年未満	164	3.45%	
	10年以上	38	0.80%	
	不明・未記載	249	5.23%	
	症例数 平均値±標準偏差 中央値 [最小～最大]	4508 438.9 ± 691.45 131.0 [0 ~ 7147]		
前治療薬有無	無	2573	54.09%	
	有	2181	45.85%	
	不明・未記載	3	0.06%	



患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
肝機能障害有無	無	4693	98.65%
	有	47	0.99%
	不明・未記載	17	0.36%
腎機能障害有無	無	4680	98.38%
	有	60	1.26%
	不明・未記載	17	0.36%
合併症（緑内障）有無	無	4456	93.67%
	有	285	5.99%
	不明・未記載	16	0.34%
合併症（高眼圧症）有無	無	4708	98.97%
	有	33	0.69%
	不明・未記載	16	0.34%
合併症（脳卒中）有無	無	4625	97.23%
	有	116	2.44%
	不明・未記載	16	0.34%
喫煙の傾向	無	1645	34.58%
	過去に喫煙有	311	6.54%
	喫煙中	309	6.50%
	不明・未記載	2492	52.39%
過敏性素因有無	無	3685	77.46%
	有	220	4.62%
	不明・未記載	852	17.91%
PDT 併用有無	無	3569	75.03%
	有	1015	21.34%
	不明・未記載	173	3.64%

※1,2：両眼治療症例については第一治療眼を集計した。

※1：両眼が第一治療眼の症例については、「加齢黄斑変性症」を優先して集計した。

※2：両眼が第一治療眼の症例については、罹病期間の長い眼を優先して集計した。

### 3.7.1.4 本剤の投与状況

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例における本剤の投与状況及び観察状況を [Table 3-26](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例における観察期間の平均値±標準偏差（中央値）は  $596.7 \pm 241.72$  (720.0) 日，総投与期間の平均値±標準偏差（中央値）は  $300.9 \pm 270.48$  (197.0) 日，本剤の投与回数の平均値±標準偏差（中央値）は  $5.2 \pm 3.78$  (4.0) 回であった。

**Table 3-26 本剤の投与状況及び観察状況（全症例の安全性解析対象症例）**

患者背景要因		安全性解析対象症例	
		症例数	症例構成比
全体		4757	100.00%
投与回数 <sup>※1</sup>	1回	411	8.64%
	2回	283	5.95%
	3回	1451	30.50%
	4回	560	11.77%
	5回	416	8.75%
	6回	406	8.53%
	6回超	1230	25.86%
症例数		4757	
平均値±標準偏差		5.2 ± 3.78	
中央値 [最小～最大]		4.0 [1 ~ 39]	
観察期間 <sup>※2</sup> (要約統計量は日数で算出)	0～3ヵ月未満	188	3.95%
	3～12ヵ月未満	710	14.93%
	12～24ヵ月未満	601	12.63%
	24ヵ月以上	3209	67.46%
	不明・未記載	49	1.03%
	症例数	4708	
平均値±標準偏差		596.7 ± 241.72	
中央値 [最小～最大]		720.0 [1 ~ 1433]	
総投与期間 <sup>※3</sup> (要約統計量は日数で算出)	0～3ヵ月未満	1933	40.63%
	3～12ヵ月未満	989	20.79%
	12～24ヵ月未満	1384	29.09%
	24ヵ月以上	451	9.48%
	症例数	4757	
	平均値±標準偏差		300.9 ± 270.48
中央値 [最小～最大]		197.0 [1 ~ 1107]	

※1：両眼治療の症例については両眼の合計とした。

※2：両眼治療の症例については、本剤の初回投与開始日から症例としての最終観察日までの期間とした。

※3：両眼治療の症例については、本剤の初回投与開始日から症例としての最終投与日までの期間とした。

### 3.7.1.4.1 中止・脱落症例

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例における中止・脱落症例数及びその理由の内訳を [Table 3-27](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中、490 例（10.30%）が中止し、その内訳は、症状の軽快が 158 例（3.32%）、有害事象の発現が 98 例（2.06%）、治療法の変更が 73 例（1.53%）、その他が 173 例（3.64%）であった。

安全性解析対象症例 4,757 例中、1,336 例（28.08%）が脱落し、その内訳は、来院せずが 692 例（14.55%）、転院が 472 例（9.92%）、その他が 173 例（3.64%）であった。

**Table 3-27 中止・脱落症例内訳（全症例）**

中止理由	症例数(%)	
安全性解析対象症例	4757	--
中止有	490	(10.30)
<b>【中止理由】</b>		
有害事象の発現	98	(2.06)
症状の軽快	158	(3.32)
治療法の変更	73	(1.53)
その他	173	(3.64)

中止理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

脱落理由	症例数(%)	
安全性解析対象症例	4757	--
脱落有	1336	(28.08)
<b>【脱落理由】</b>		
転院	472	(9.92)
来院せず	692	(14.55)
その他	173	(3.64)

脱落理由を複数有していた症例は、それぞれの理由でカウントした。

### 3.7.1.5 安全性

本調査は、症例番号 3500 までの全症例及び症例番号 3501 以降は必要な症例のみを回収対象として実施し、症例番号 3501 以降の登録症例は、有害事象発現症例等の理由で調査票の回収が必要な症例に限り調査票を回収した。そのため、便宜上、有害事象等の発現割合は算出したが、その数字に意味がないことから本文中では記述しない。

#### 3.7.1.5.1 有害事象発現状況

全症例の安全性解析対象症例の有害事象発現状況を [Table 3-28](#) に示す。安全性解析対象症例 4,757 例中、647 例に有害事象を認めた。

主な有害事象（10 例以上）は、視力低下が 78 例、網膜出血が 75 例、硝子体出血が 55 例、眼圧上昇が 45 例、結膜出血が 41 例、網膜色素上皮裂孔及び脳梗塞が各 25 例、白内障が 24 例、眼内炎及び眼乾燥が各 17 例、アレルギー性結膜炎が 16 例、結膜炎が 15 例、緑内障が 13 例、網膜剥離が 11 例、高眼圧症が 10 例であった。

SOC 別（10 例以上）では、眼障害が 403 例で最も多く、次いで感染症および寄生虫症が 50 例、神経系障害が 47 例、臨床検査が 46 例、一般・全身障害および投与部位の状態及び傷害、中毒および処置合併症が各 27 例、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）及び心臓障害が各 25 例、皮膚および皮下組織障害が 20 例、胃腸障害が 15 例、外科および内科処置が 10 例であった。

**Table 3-28 有害事象発現状況（全症例）**

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率（%）	13.60	
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	50	(1.05)
結膜炎	15	(0.32)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.02)
眼内炎	17	(0.36)
トキソプラズマ性眼感染	1	(0.02)
帯状疱疹	4	(0.08)
細菌性髄膜炎	1	(0.02)
腹膜炎	1	(0.02)
肺炎	4	(0.08)
腎盂炎	1	(0.02)
腎盂腎炎	1	(0.02)
足部白癬	1	(0.02)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.02)
細菌性結膜炎	1	(0.02)
細菌性腸炎	1	(0.02)
ウイルス性ぶどう膜炎	1	(0.02)
眼部単純ヘルペス	2	(0.04)
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）	25	(0.53)
乳癌	1	(0.02)
結腸癌	2	(0.04)
胆嚢癌	1	(0.02)
胃癌	5	(0.11)
喉頭癌	1	(0.02)
再発肺癌、細胞タイプ不明	1	(0.02)
骨髓異形成症候群	1	(0.02)
悪性新生物	1	(0.02)
食道癌	2	(0.04)
遠隔転移を伴う肺癌	1	(0.02)
肺の悪性新生物	6	(0.13)
前立腺癌	2	(0.04)
遠隔転移を伴う新生物	1	(0.02)
肝癌	1	(0.02)
肝細胞癌	1	(0.02)
血液およびリンパ系障害	2	(0.04)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
貧血	1	(0.02)
腎性貧血	1	(0.02)
免疫系障害	3	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.02)
薬物過敏症	1	(0.02)
過敏症	1	(0.02)
内分泌障害	1	(0.02)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.02)
代謝および栄養障害	5	(0.11)
糖尿病	1	(0.02)
高血糖	1	(0.02)
低ナトリウム血症	1	(0.02)
マラスムス	1	(0.02)
高脂血症	1	(0.02)
精神障害	3	(0.06)
抑うつ気分	1	(0.02)
失見当識	1	(0.02)
気力低下	1	(0.02)
徘徊癖	1	(0.02)
落ち着きのなさ	1	(0.02)
異常行動	1	(0.02)
神経系障害	47	(0.99)
意識変容状態	1	(0.02)
小脳梗塞	2	(0.04)
脳出血	1	(0.02)
脳梗塞	25	(0.53)
脳血栓症	1	(0.02)
認知症	1	(0.02)
浮動性めまい	6	(0.13)
顔面麻痺	1	(0.02)
出血性卒中	1	(0.02)
頭痛	2	(0.04)
感覚鈍麻	1	(0.02)
ラクナ梗塞	2	(0.04)
視床出血	1	(0.02)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
被殻出血	1	(0.02)
低血糖性意識消失	1	(0.02)
脳室穿破	1	(0.02)
眼障害	403	(8.47)
眼精疲労	5	(0.11)
眼瞼炎	1	(0.02)
白内障	24	(0.50)
囊下白内障	3	(0.06)
網脈絡膜萎縮	2	(0.04)
脈絡膜出血	1	(0.02)
結膜出血	41	(0.86)
結膜浮腫	1	(0.02)
アレルギー性結膜炎	16	(0.34)
角膜びらん	8	(0.17)
角膜浮腫	1	(0.02)
眼乾燥	17	(0.36)
眼瞼紅斑	1	(0.02)
眼脂	1	(0.02)
眼痛	5	(0.11)
眼瞼浮腫	1	(0.02)
緑内障	13	(0.27)
低眼圧	1	(0.02)
虹彩毛様体炎	1	(0.02)
虹彩離断	1	(0.02)
虹彩炎	6	(0.13)
角膜炎	3	(0.06)
流涙増加	2	(0.04)
黄斑変性	1	(0.02)
黄斑浮腫	4	(0.08)
高眼圧症	10	(0.21)
後囊部混濁	8	(0.17)
点状角膜炎	5	(0.11)
網膜動脈閉塞	1	(0.02)
網膜色素脱失	1	(0.02)
網膜剥離	11	(0.23)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
網膜滲出物	1	(0.02)
網膜出血	75	(1.58)
網膜浮腫	1	(0.02)
網膜裂孔	6	(0.13)
網膜静脈閉塞	6	(0.13)
増殖性網膜症	2	(0.04)
漿液性網膜剥離	2	(0.04)
ぶどう膜炎	2	(0.04)
視力低下	78	(1.64)
一過性視力低下	3	(0.06)
硝子体浮遊物	7	(0.15)
硝子体出血	55	(1.16)
硝子体混濁	1	(0.02)
黄斑円孔	3	(0.06)
眼の異物感	1	(0.02)
結膜充血	2	(0.04)
結膜濾過胞	1	(0.02)
前房のフレア	1	(0.02)
眼球浮腫	1	(0.02)
眼そう痒症	1	(0.02)
網膜色素上皮剥離	3	(0.06)
眼血管障害	1	(0.02)
前房の炎症	7	(0.15)
網膜血管新生	1	(0.02)
嚢胞様黄斑浮腫	1	(0.02)
黄斑偽円孔	1	(0.02)
脈絡膜血管新生	1	(0.02)
水晶体障害	2	(0.04)
角膜障害	2	(0.04)
網膜色素上皮裂孔	25	(0.53)
黄斑部瘢痕	1	(0.02)
後囊破裂	1	(0.02)
角膜落屑	3	(0.06)
加齢黄斑変性	5	(0.11)
裂孔原性網膜剥離	6	(0.13)
正常眼圧緑内障	2	(0.04)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
脈絡膜血腫	1	(0.02)
非感染性眼内炎	2	(0.04)
黄斑線維症	2	(0.04)
網膜下血腫	5	(0.11)
牽引性網膜剥離	1	(0.02)
耳および迷路障害	1	(0.02)
頭位性回転性めまい	1	(0.02)
心臓障害	25	(0.53)
急性心筋梗塞	1	(0.02)
狭心症	2	(0.04)
不安定狭心症	2	(0.04)
不整脈	2	(0.04)
心房細動	1	(0.02)
心不全	2	(0.04)
急性心不全	1	(0.02)
うっ血性心不全	1	(0.02)
心筋梗塞	7	(0.15)
心筋虚血	1	(0.02)
動悸	1	(0.02)
心膜炎	1	(0.02)
頻脈	1	(0.02)
心室細動	1	(0.02)
心室性頻脈	1	(0.02)
血管障害	9	(0.19)
大動脈解離	1	(0.02)
血圧変動	1	(0.02)
高血圧	5	(0.11)
側頭動脈炎	1	(0.02)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(0.13)
喘息	1	(0.02)
慢性呼吸不全	1	(0.02)
咳嗽	1	(0.02)
発声障害	1	(0.02)
誤嚥性肺炎	1	(0.02)



	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
呼吸不全	1	(0.02)
胃腸障害	15	(0.32)
腹部不快感	1	(0.02)
急性腹症	1	(0.02)
虚血性大腸炎	1	(0.02)
便秘	1	(0.02)
胃腸出血	2	(0.04)
腸閉塞	1	(0.02)
悪心	2	(0.04)
膵炎	1	(0.02)
口内炎	1	(0.02)
嘔吐	1	(0.02)
肛門出血	1	(0.02)
大腸ポリープ	1	(0.02)
腹部ヘルニア	1	(0.02)
肝胆道系障害	6	(0.13)
胆嚢炎	1	(0.02)
アルコール性肝硬変	1	(0.02)
肝硬変	1	(0.02)
肝不全	1	(0.02)
肝機能異常	1	(0.02)
肝障害	1	(0.02)
皮膚および皮下組織障害	20	(0.42)
蕁麻疹	2	(0.04)
湿疹	2	(0.04)
多形紅斑	1	(0.02)
爪の障害	1	(0.02)
そう痒症	1	(0.02)
発疹	4	(0.08)
顔面腫脹	2	(0.04)
蕁麻疹	7	(0.15)
皮膚陥凹	1	(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.08)
関節拘縮	1	(0.02)
四肢痛	1	(0.02)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
多発性関節炎	1	(0.02)
脊柱管狭窄症	1	(0.02)
腎および尿路障害	1	(0.02)
急性腎障害	1	(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	27	(0.57)
無力症	7	(0.15)
状態悪化	2	(0.04)
死亡	2	(0.04)
溺死	1	(0.02)
異常感	1	(0.02)
倦怠感	1	(0.02)
末梢性浮腫	1	(0.02)
発熱	2	(0.04)
全身健康状態低下	1	(0.02)
分泌物分泌	1	(0.02)
多臓器障害	1	(0.02)
有害事象	1	(0.02)
ポリープ	1	(0.02)
異物感	3	(0.06)
疾患再発	3	(0.06)
臨床検査	46	(0.97)
血圧上昇	1	(0.02)
眼圧上昇	45	(0.95)
傷害、中毒および処置合併症	27	(0.57)
外傷性白内障	8	(0.17)
角膜擦過傷	1	(0.02)
転倒	1	(0.02)
大腿骨骨折	2	(0.04)
股関節部骨折	1	(0.02)
上腕骨骨折	1	(0.02)
前房出血	1	(0.02)
多発骨折	1	(0.02)
交通事故	2	(0.04)
脊椎骨折	1	(0.02)
硬膜下血腫	1	(0.02)

	有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	647	
発現件数	865	
発現症例率 (%)	13.60	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
硬膜下出血	1	(0.02)
白内障手術合併症	1	(0.02)
硝子体損傷	2	(0.04)
眼外傷	1	(0.02)
頸部損傷	1	(0.02)
水晶体損傷	1	(0.02)
妊娠時曝露	1	(0.02)
眼処置合併症	1	(0.02)
外科および内科処置	10	(0.21)
涙嚢鼻腔吻合	1	(0.02)
外科手術	1	(0.02)
眼レーザー手術	1	(0.02)
眼瞼手術	1	(0.02)
白内障手術	7	(0.15)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.7.1.5.2 重篤な有害事象発現状況

全症例の安全性解析対象症例の重篤な有害事象発現状況を [Table 3-29](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中、291 例に重篤な有害事象を認めた。

主な重篤な有害事象 (10 例以上) は、網膜出血が 37 例、硝子体出血が 31 例、視力低下が 29 例、脳梗塞が 22 例、眼内炎が 17 例、網膜色素上皮裂孔及び白内障が各 15 例、網膜剥離が 10 例であった。

SOC 別 (10 例以上) では、眼障害が 135 例で最も多く、次いで神経系障害が 36 例、感染症および寄生虫症が 26 例、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) が 25 例、傷害、中毒および処置合併症が 21 例、心臓障害が 18 例、胃腸障害及び一般・全身障害および投与部位の状態が各 10 例であった。

Table 3-29 重篤な有害事象発現状況（全症例）

	重篤な有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	291	
発現件数	368	
発現症例率（%）	6.12	
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	26	(0.55)
眼内炎	17	(0.36)
トキソプラズマ性眼感染	1	(0.02)
帯状疱疹	1	(0.02)
細菌性髄膜炎	1	(0.02)
腹膜炎	1	(0.02)
肺炎	2	(0.04)
腎盂腎炎	1	(0.02)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.02)
細菌性腸炎	1	(0.02)
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）	25	(0.53)
乳癌	1	(0.02)
結腸癌	2	(0.04)
胆嚢癌	1	(0.02)
胃癌	5	(0.11)
喉頭癌	1	(0.02)
再発肺癌，細胞タイプ不明	1	(0.02)
骨髄異形成症候群	1	(0.02)
悪性新生物	1	(0.02)
食道癌	2	(0.04)
遠隔転移を伴う肺癌	1	(0.02)
肺の悪性新生物	6	(0.13)
前立腺癌	2	(0.04)
遠隔転移を伴う新生物	1	(0.02)
肝癌	1	(0.02)
肝細胞癌	1	(0.02)
血液およびリンパ系障害	2	(0.04)
貧血	1	(0.02)
腎性貧血	1	(0.02)
免疫系障害	2	(0.04)
アナフィラキシー様反応	1	(0.02)
過敏症	1	(0.02)
内分泌障害	1	(0.02)

	重篤な有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	291	
発現件数	368	
発現症例率 (%)	6.12	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.02)
代謝および栄養障害	4	(0.08)
糖尿病	1	(0.02)
高血糖	1	(0.02)
低ナトリウム血症	1	(0.02)
マラスムス	1	(0.02)
精神障害	2	(0.04)
失見当識	1	(0.02)
徘徊癖	1	(0.02)
落ち着きのなさ	1	(0.02)
異常行動	1	(0.02)
神経系障害	36	(0.76)
意識変容状態	1	(0.02)
小脳梗塞	2	(0.04)
脳出血	1	(0.02)
脳梗塞	22	(0.46)
脳血栓症	1	(0.02)
認知症	1	(0.02)
浮動性めまい	1	(0.02)
顔面麻痺	1	(0.02)
出血性卒中	1	(0.02)
ラクナ梗塞	2	(0.04)
視床出血	1	(0.02)
被殻出血	1	(0.02)
低血糖性意識消失	1	(0.02)
脳室穿破	1	(0.02)
眼障害	135	(2.84)
白内障	15	(0.32)
角膜びらん	1	(0.02)
緑内障	4	(0.08)
虹彩毛様体炎	1	(0.02)
虹彩離断	1	(0.02)
高眼圧症	1	(0.02)
後嚢部混濁	1	(0.02)
網膜動脈閉塞	1	(0.02)

	重篤な有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	291	
発現件数	368	
発現症例率 (%)	6.12	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
網膜色素脱失	1	(0.02)
網膜剥離	10	(0.21)
網膜出血	37	(0.78)
網膜浮腫	1	(0.02)
網膜裂孔	3	(0.06)
網膜静脈閉塞	1	(0.02)
増殖性網膜症	2	(0.04)
漿液性網膜剥離	1	(0.02)
視力低下	29	(0.61)
硝子体出血	31	(0.65)
黄斑円孔	1	(0.02)
網膜色素上皮剥離	1	(0.02)
前房の炎症	1	(0.02)
黄斑偽円孔	1	(0.02)
水晶体障害	1	(0.02)
網膜色素上皮裂孔	15	(0.32)
加齢黄斑変性	3	(0.06)
裂孔原性網膜剥離	5	(0.11)
脈絡膜血腫	1	(0.02)
非感染性眼内炎	2	(0.04)
黄斑線維症	1	(0.02)
網膜下血腫	4	(0.08)
心臓障害	18	(0.38)
急性心筋梗塞	1	(0.02)
不安定狭心症	2	(0.04)
不整脈	1	(0.02)
心不全	2	(0.04)
急性心不全	1	(0.02)
うっ血性心不全	1	(0.02)
心筋梗塞	6	(0.13)
心筋虚血	1	(0.02)
心膜炎	1	(0.02)
心室細動	1	(0.02)
心室性頻脈	1	(0.02)
血管障害	5	(0.11)

	重篤な有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	291	
発現件数	368	
発現症例率 (%)	6.12	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
大動脈解離	1	(0.02)
高血圧	2	(0.04)
側頭動脈炎	1	(0.02)
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.02)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3	(0.06)
慢性呼吸不全	1	(0.02)
誤嚥性肺炎	1	(0.02)
呼吸不全	1	(0.02)
胃腸障害	10	(0.21)
急性腹症	1	(0.02)
虚血性大腸炎	1	(0.02)
便秘	1	(0.02)
胃腸出血	2	(0.04)
腸閉塞	1	(0.02)
膵炎	1	(0.02)
肛門出血	1	(0.02)
大腸ポリープ	1	(0.02)
腹部ヘルニア	1	(0.02)
肝胆道系障害	6	(0.13)
胆嚢炎	1	(0.02)
アルコール性肝硬変	1	(0.02)
肝硬変	1	(0.02)
肝不全	1	(0.02)
肝機能異常	1	(0.02)
肝障害	1	(0.02)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.02)
蕁麻疹	1	(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.02)
多発性関節炎	1	(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	10	(0.21)
無力症	2	(0.04)
死亡	2	(0.04)
溺死	1	(0.02)
末梢性浮腫	1	(0.02)
発熱	1	(0.02)

	重篤な有害事象	
調査症例数	4757	
発現症例数	291	
発現件数	368	
発現症例率 (%)	6.12	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
疾患再発	3	(0.06)
臨床検査	2	(0.04)
眼圧上昇	2	(0.04)
傷害, 中毒および処置合併症	21	(0.44)
外傷性白内障	7	(0.15)
転倒	1	(0.02)
大腿骨骨折	2	(0.04)
股関節部骨折	1	(0.02)
上腕骨骨折	1	(0.02)
前房出血	1	(0.02)
多発骨折	1	(0.02)
交通事故	2	(0.04)
脊椎骨折	1	(0.02)
硬膜下血腫	1	(0.02)
硬膜下出血	1	(0.02)
白内障手術合併症	1	(0.02)
頸部損傷	1	(0.02)
水晶体損傷	1	(0.02)
眼処置合併症	1	(0.02)
外科および内科処置	7	(0.15)
涙嚢鼻腔吻合	1	(0.02)
外科手術	1	(0.02)
眼瞼手術	1	(0.02)
白内障手術	5	(0.11)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.7.1.5.3 副作用発現状況

全症例の安全性解析対象症例の副作用発現状況を [Table 3-30](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中, 300 例に副作用を認めた。

主な副作用 (10 例以上) は, 結膜出血が 39 例, 眼圧上昇が 32 例, 視力低下が 28 例, 網膜出血が 27 例, 網膜色素上皮裂孔が 25 例, 硝子体出血が 19 例, 脳梗塞が 16 例, 眼内炎が 13 例であった。



SOC 別（10 例以上）では、眼障害が 178 例と最も高く、次いで臨床検査が 32 例、神経系障害が 26 例、感染症および寄生虫症が 20 例、一般・全身障害および投与部位の状態が 13 例、皮膚および皮下組織障害が 12 例、心臓障害が 10 例の順であった。

**Table 3-30 副作用発現状況（全症例）**

	副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	300	
発現件数	362	
発現症例率（%）	6.31	
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	20	(0.42)
結膜炎	3	(0.06)
眼内炎	13	(0.27)
肺炎	1	(0.02)
腎盂腎炎	1	(0.02)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.02)
細菌性結膜炎	1	(0.02)
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	(0.02)
食道癌	1	(0.02)
免疫系障害	3	(0.06)
アナフィラキシー様反応	1	(0.02)
薬物過敏症	1	(0.02)
過敏症	1	(0.02)
内分泌障害	1	(0.02)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.02)
代謝および栄養障害	1	(0.02)
低ナトリウム血症	1	(0.02)
精神障害	2	(0.04)
抑うつ気分	1	(0.02)
気力低下	1	(0.02)
徘徊癖	1	(0.02)
落ち着きのなさ	1	(0.02)
異常行動	1	(0.02)
神経系障害	26	(0.55)
小脳梗塞	1	(0.02)
脳出血	1	(0.02)
脳梗塞	16	(0.34)

	副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	300	
発現件数	362	
発現症例率 (%)	6.31	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
脳血栓症	1	(0.02)
認知症	1	(0.02)
浮動性めまい	1	(0.02)
顔面麻痺	1	(0.02)
出血性卒中	1	(0.02)
頭痛	1	(0.02)
ラクナ梗塞	2	(0.04)
眼障害	178	(3.74)
白内障	4	(0.08)
囊下白内障	3	(0.06)
網脈絡膜萎縮	2	(0.04)
結膜出血	39	(0.82)
結膜浮腫	1	(0.02)
角膜びらん	2	(0.04)
角膜浮腫	1	(0.02)
眼痛	4	(0.08)
緑内障	1	(0.02)
虹彩毛様体炎	1	(0.02)
虹彩炎	4	(0.08)
流涙増加	1	(0.02)
高眼圧症	3	(0.06)
点状角膜炎	2	(0.04)
網膜動脈閉塞	1	(0.02)
網膜色素脱失	1	(0.02)
網膜剥離	4	(0.08)
網膜滲出物	1	(0.02)
網膜出血	27	(0.57)
網膜浮腫	1	(0.02)
網膜裂孔	4	(0.08)
網膜静脈閉塞	1	(0.02)
ぶどう膜炎	1	(0.02)
視力低下	28	(0.59)
一過性視力低下	1	(0.02)

	副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	300	
発現件数	362	
発現症例率 (%)	6.31	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
硝子体浮遊物	6	(0.13)
硝子体出血	19	(0.40)
黄斑円孔	3	(0.06)
眼の異物感	1	(0.02)
結膜充血	2	(0.04)
結膜濾過胞	1	(0.02)
前房のフレア	1	(0.02)
眼球浮腫	1	(0.02)
眼血管障害	1	(0.02)
前房の炎症	7	(0.15)
黄斑偽円孔	1	(0.02)
水晶体障害	1	(0.02)
網膜色素上皮裂孔	25	(0.53)
黄斑部瘢痕	1	(0.02)
後囊破裂	1	(0.02)
角膜落屑	3	(0.06)
裂孔原性網膜剥離	2	(0.04)
脈絡膜血腫	1	(0.02)
非感染性眼内炎	2	(0.04)
黄斑線維症	1	(0.02)
網膜下血腫	1	(0.02)
耳および迷路障害	1	(0.02)
頭位性回転性めまい	1	(0.02)
心臓障害	10	(0.21)
不整脈	1	(0.02)
心房細動	1	(0.02)
心不全	1	(0.02)
急性心不全	1	(0.02)
心筋梗塞	5	(0.11)
心筋虚血	1	(0.02)
血管障害	1	(0.02)
高血圧	1	(0.02)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1	(0.02)

	副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	300	
発現件数	362	
発現症例率 (%)	6.31	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
咳嗽	1	(0.02)
胃腸障害	5	(0.11)
虚血性大腸炎	1	(0.02)
悪心	2	(0.04)
嘔吐	1	(0.02)
腹部ヘルニア	1	(0.02)
皮膚および皮下組織障害	12	(0.25)
薬疹	2	(0.04)
湿疹	1	(0.02)
爪の障害	1	(0.02)
そう痒症	1	(0.02)
発疹	3	(0.06)
顔面腫脹	1	(0.02)
蕁麻疹	3	(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.06)
関節拘縮	1	(0.02)
四肢痛	1	(0.02)
多発性関節炎	1	(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(0.27)
無力症	3	(0.06)
状態悪化	1	(0.02)
死亡	1	(0.02)
溺死	1	(0.02)
異常感	1	(0.02)
分泌物分泌	1	(0.02)
多臓器障害	1	(0.02)
有害事象	1	(0.02)
異物感	3	(0.06)
臨床検査	32	(0.67)
眼圧上昇	32	(0.67)
傷害, 中毒および処置合併症	8	(0.17)
外傷性白内障	5	(0.11)
角膜擦過傷	1	(0.02)

	副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	300	
発現件数	362	
発現症例率 (%)	6.31	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例 (件数) 率 (%)	
硝子体損傷	2	(0.04)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.7.1.5.4 重篤な副作用

全症例の安全性解析対象症例の重篤な副作用の発現状況を [Table 3-31](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中, 121 例に重篤な副作用を認めた。

主な重篤な副作用 (10 例以上) は, 網膜出血が 16 例, 脳梗塞及び網膜色素上皮裂孔が各 15 例, 硝子体出血が 14 例, 眼内炎が 13 例, 視力低下が 11 例であった。

SOC 別 (10 例以上) では, 眼障害が 61 例で最も多く, 次いで神経系障害が 23 例, 感染症および寄生虫症が 15 例であった。

**Table 3-31 重篤な副作用の発現状況 (全症例)**

	重篤な副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	121	
発現件数	147	
発現症例率 (%)	2.54	
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	15	(0.32)
眼内炎	13	(0.27)
腎盂腎炎	1	(0.02)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1	(0.02)
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	(0.02)
食道癌	1	(0.02)
免疫系障害	2	(0.04)
アナフィラキシー様反応	1	(0.02)
過敏症	1	(0.02)
内分泌障害	1	(0.02)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	(0.02)
代謝および栄養障害	1	(0.02)
低ナトリウム血症	1	(0.02)

	重篤な副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	121	
発現件数	147	
発現症例率 (%)	2.54	
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
精神障害	1	(0.02)
徘徊癖	1	(0.02)
落ち着きのなさ	1	(0.02)
異常行動	1	(0.02)
神経系障害	23	(0.48)
小脳梗塞	1	(0.02)
脳出血	1	(0.02)
脳梗塞	15	(0.32)
脳血栓症	1	(0.02)
認知症	1	(0.02)
顔面麻痺	1	(0.02)
出血性卒中	1	(0.02)
ラクナ梗塞	2	(0.04)
眼障害	61	(1.28)
白内障	3	(0.06)
緑内障	1	(0.02)
虹彩毛様体炎	1	(0.02)
網膜動脈閉塞	1	(0.02)
網膜色素脱失	1	(0.02)
網膜剥離	3	(0.06)
網膜出血	16	(0.34)
網膜浮腫	1	(0.02)
網膜裂孔	3	(0.06)
視力低下	11	(0.23)
硝子体出血	14	(0.29)
黄斑円孔	1	(0.02)
前房の炎症	1	(0.02)
黄斑偽円孔	1	(0.02)
水晶体障害	1	(0.02)
網膜色素上皮裂孔	15	(0.32)
裂孔原性網膜剥離	2	(0.04)
脈絡膜血腫	1	(0.02)
非感染性眼内炎	2	(0.04)
黄斑線維症	1	(0.02)
網膜下血腫	1	(0.02)

	重篤な副作用	
調査症例数	4757	
発現症例数	121	
発現件数	147	
発現症例率 (%)	2.54	
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	8	(0.17)
心不全	1	(0.02)
急性心不全	1	(0.02)
心筋梗塞	5	(0.11)
心筋虚血	1	(0.02)
胃腸障害	2	(0.04)
虚血性大腸炎	1	(0.02)
腹部ヘルニア	1	(0.02)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.02)
蕁麻疹	1	(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.02)
多発性関節炎	1	(0.02)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.06)
無力症	1	(0.02)
死亡	1	(0.02)
溺死	1	(0.02)
臨床検査	1	(0.02)
眼圧上昇	1	(0.02)
傷害, 中毒および処置合併症	4	(0.08)
外傷性白内障	4	(0.08)

MedDRA/J Version 21.0

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合は 1 件とカウントした。

### 3.7.1.5.5 死亡例

症例番号 3501 以降の回収症例の死亡例 (転帰が死亡の有害事象が認められた症例) の一覧を [Table 3-32](#) に示す。

安全性解析対象症例 4,757 例中, 症例番号 3501 以降で 10 例の死亡症例を認めた。

転帰が死亡の有害事象は 10 例に 12 件認められ, その内訳は, 心筋梗塞が 3 例, 脳梗塞及び肺の悪性新生物が各 2 例, 溺死, 急性腹症, 急性腎障害, 細菌性髄膜炎, 及び心筋虚血が各 1 例であった。

死亡症例のうち, 本剤との因果関係が否定されなかった有害事象により死亡した症例は 4 例であった。内訳は心筋梗塞が 2 例, 溺死及び心筋虚血が各 1 例であった。

「心筋梗塞」の1例は、本剤投与開始時に74歳の女性で、本剤の4回目投与後4日目に心筋梗塞が発現し同日死亡された。調査担当医師は、投与後4日目の発症であり本剤使用との因果関係がないとはいききれないため、本剤との因果関係は関連ありと判断した。

「心筋梗塞」の他の1例は、本剤投与開始時に68歳の女性で、本剤の3回目投与後33日目に心筋梗塞が発現し、翌日死亡された。調査担当医師は、抗 VEGF 剤である本剤が心筋に関する VEGF 阻害に関与することも考えられるため、本剤使用との因果関係は関連あり（疑い）と判断した。

「溺死」の1例は、本剤投与開始時に70歳の男性で、本剤の初回投与後8日目に船から転落し死亡されたことが確認された。調査担当医師は、船の上で急に何か起こったりしたかわからない（事故か病気かも不明）ことから、本剤との因果関係は不明と判断した。

「心筋虚血」の1例は、本剤投与開始時に78歳の男性で、本剤の初回投与後3日目に死亡された。原因は不明であった。本剤投与開始時に心疾患を合併しており、死亡時の行政解剖にて、虚血性心疾患の所見が認められた。調査担当医師は、死因の詳細が不明であることから、本剤使用との因果関係は不明と判断した。



Table 3-32 死亡例の一覧（症例番号 3501 以降の症例）

番号	PT名	調査票記載		発現日	発現までの日数	投与時期	調査票記載		転帰までの日数	採否	
		重篤度	因果関係				転帰	転帰日		安全性採否	安全性除外理由
1	肺の悪性新生物		関連なし				死亡	2010/04/07		採用	
2	心筋梗塞	重篤	関連あり	2009/09/20	4	4回目	死亡	2009/09/20	0	採用	
3	溺死	重篤	不明	2009/09/16	8	1回目	死亡	2009/09/16	0	採用	
4	心筋梗塞	重篤	関連あり	2010/04/03	33	3回目	死亡	2010/04/04	1	採用	
5	急性腹症	重篤	関連なし	2009/09/19	44	1回目	死亡	2009/09/20	1	採用	
5	脳梗塞	重篤	関連なし	2009/08/19	13	1回目	死亡	2009/09/20	32	採用	
5	急性腎障害	重篤	関連なし	2009/09/19	44	1回目	死亡	2009/09/20	1	採用	
6	細菌性髄膜炎	重篤	関連なし	2010/05/06	24	2回目	死亡	2010/06/18	43	採用	
7	脳梗塞	重篤	関連なし	2009/10/11	26	2回目	死亡	2009/10/15	4	採用	
8	心筋虚血	重篤	不明	2010/09/03	3	1回目	死亡	2010/09/03	0	採用	
9	肺の悪性新生物	重篤	関連なし	2010/12/16	59	4回目	死亡			採用	
10	心筋梗塞	重篤	関連なし	2011/08/30	49	1回目	死亡	2011/08/30	0	採用	

### 3.7.1.5.6 安全性検討事項

#### 重要な有害事象

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例中、重要な有害事象は、眼圧上昇及び硝子体出血が各 55 例、網膜色素上皮裂孔が 25 例、眼内炎症が 24 例、感染性眼内炎が 18 例、網膜剥離または網膜裂孔が 17 例、緑内障が 14 例、網膜血流量悪化が 13 例、外傷性白内障が 10 例であった。このうち重篤と判断された有害事象は硝子体出血が 31 例、感染性眼内炎が 17 例、網膜色素上皮裂孔が 15 例、網膜剥離または網膜裂孔が 13 例、外傷性白内障が 8 例、網膜血流量悪化が 6 例、眼内炎症が 5 例、緑内障が 4 例、眼圧上昇が 3 例であった。

本剤との因果関係が否定されなかった重要な有害事象（副作用）は、眼圧上昇が 35 例、網膜色素上皮裂孔が 25 例、硝子体出血が 19 例、眼内炎症が 17 例、感染性眼内炎が 13 例、網膜剥離または網膜裂孔が 8 例、外傷性白内障が 6 例、網膜血流量悪化が 3 例、緑内障が 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象（重篤な副作用）は、網膜色素上皮裂孔が 15 例、硝子体出血が 14 例、感染性眼内炎が 13 例、網膜剥離または網膜裂孔が 6 例、眼内炎症が 5 例、外傷性白内障が 4 例、網膜血流量悪化が 2 例、眼圧上昇、及び緑内障が各 1 例であった。

#### 抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 57 例に認められた。PT 別では、脳梗塞が 25 例、心筋梗塞が 7 例、高血圧が 5 例、一過性視力低下が 3 例、不安定狭心症、小脳梗塞、胃腸出血、及びラクナ梗塞が各 2 例、急性心筋梗塞、血圧上昇、脳出血、脳血栓症、出血性卒中、硬膜下血腫、硬膜下出血、肛門出血、視床出血、被殻出血、及び末梢動脈閉塞性疾患が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象は、脳梗塞が 22 例、心筋梗塞が 6 例、高血圧、不安定狭心症、小脳梗塞、胃腸出血、及びラクナ梗塞が各 2 例、急性心筋梗塞、脳出血、脳血栓症、出血性卒中、硬膜下血腫、硬膜下出血、肛門出血、視床出血、被殻出血、及び末梢動脈閉塞性疾患が各 1 例であった。

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 29 例に発現した。PT 別では、脳梗塞が 16 例、心筋梗塞が 5 例、ラクナ梗塞が 2 例、小脳梗塞、脳出血、脳血栓症、出血性卒中、高血圧、及び一過性視力低下が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象は、脳梗塞が 15 例、心筋梗塞が 5 例、ラクナ梗塞が 2 例、小脳梗塞、脳出血、脳血栓症、及び出血性卒中が各 1 例であった。転帰は、心筋梗塞の 3 例が死亡、脳梗塞の 2 例及びラクナ梗塞の 1 例が後遺症有、脳梗塞の 2 例が未回復、その他は回復・軽快・不明であった。

### 過敏症に該当する有害事象

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち、過敏症に該当する有害事象は 39 例に発現した。PT 別では、アレルギー性結膜炎が 16 例、蕁麻疹が 7 例、発疹が 4 例、薬疹、湿疹及び顔面腫脹が各 2 例、アナフィラキシー様反応、結膜浮腫、角膜浮腫、薬物過敏症、多形紅斑、眼瞼浮腫、過敏症、及び眼球浮腫が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象は、蕁麻疹、アナフィラキシー様反応及び過敏症が各 1 例であった。

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち、本剤との因果関係が否定されなかった過敏症に該当する有害事象は 15 例に発現した。PT 別では、発疹及び蕁麻疹が各 3 例、薬疹が 2 例、アナフィラキシー様反応、結膜浮腫、角膜浮腫、薬物過敏症、湿疹、過敏症、顔面腫脹、及び眼球浮腫が各 1 例であった。このうち重篤例は蕁麻疹、アナフィラキシー様反応及び過敏症の各 1 例であった。転帰は発疹の 1 例が未回復、その他は回復または軽快であった。

### 投与手技に起因する有害事象

投与手技に起因する有害事象は、本剤との因果有無にかかわらず、本剤以外の要因として投与手技が選択された事象を抽出した。

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち、本剤以外の要因として投与手技が選択された有害事象（投与手技に起因する副作用）は 77 例に認められた。PT 別の副作用では結膜出血が 29 例と最も多く、次いで眼圧上昇が 11 例、眼内炎及び外傷性白内障が各 4 例、嚢下白内障、眼痛、高眼圧症、及び異物感が各 3 例、角膜びらん、点状角膜炎、網膜出血、網膜裂孔、硝子体浮遊物、硝子体出血、結膜充血、網膜色素上皮裂孔、及び硝子体損傷が各 2 例、細菌性結膜炎、結膜浮腫、流涙増加、網膜剥離、ぶどう膜炎、視力低下、前房の炎症、水晶体障害、後嚢破裂、及び裂孔原性網膜剥離が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象（投与手技に起因する重篤な副作用）は、眼内炎及び外傷性白内障が各 4 例、網膜色素上皮裂孔が 2 例、網膜剥離、網膜出血、網膜裂孔、水晶体障害、及び裂孔原性網膜剥離が各 1 例であった。

### PDT 併用有無別の副作用

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例のうち、PDT 併用ありの症例 1,015 例に 117 例の副作用が認められ、PDT 併用なしの症例 3,569 例には 497 例の副作用が認められた。

PDT 併用ありの症例の PT 別の副作用では網膜出血及び視力低下が各 21 例と最も多く、次いで網膜色素上皮裂孔が 14 例、硝子体出血が 8 例であった。PDT 併用なしの症例の PT 別の副作用では視力低下が 54 例と最も多く、次いで網膜出血が 50 例、硝子体出血が 44 例であった。

#### 3.7.1.5.7 背景要因別安全性解析

全症例の安全性解析対象症例において、患者背景要因別の安全性解析の検討は実施していない。

### 3.7.1.5.8 特別な背景を有する患者

#### 小児（15歳未満）

全症例の安全性解析対象症例において、15歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 小児（18歳未満）

全症例の安全性解析対象症例において、18歳未満の小児への使用例はなかった。

#### 高齢者

全症例の高齢者（65歳以上）は安全性解析対象症例 4,757 例中、4,095 例であった。

高齢者 256 例に副作用が認められた。

#### 妊産婦

全症例の回収症例の安全性解析対象症例において、妊産婦への使用例は 1 例であった。当該症例は、本剤投与開始時 29 歳の女性で、2011 年 6 月 9 日から本剤の投与を開始し、2011 年 9 月 1 日に暗点の拡大を認めたことから 2 回目の投与が行われた。その後 2011 年 9 月 16 日の来院時に妊娠が判明したことから、脱落（本剤投与中止）となった。調査期間中の有害事象はなく、また、2012 年 1 月 5 日の産科受診時までには妊娠経過に異常は認められなかったことを確認した。2012 年 6 月に再度妊娠転帰を確認したが、患者の来院がなくこれ以上の調査が不能であったため、妊娠転帰は不明である。

#### 腎機能障害を合併する患者

全症例の回収症例の安全性解析対象症例 4,757 例中、60 例が投与開始時点で腎機能障害を合併する症例であった。

腎機能障害を合併する症例 7 例に副作用が認められた。

#### 肝機能障害を合併する患者

全症例の安全性解析対象症例 4,757 例中、47 例が投与開始時点で肝機能障害を合併する症例であった。

肝機能障害を合併する症例 2 例に副作用が認められた。

### 3.7.1.5.9 解析から除外した有害事象

安全性解析対象症例で認められた有害事象のうち各症例の安全性解析期間外で確認された有害事象、及び安全性解析対象除外症例で認められた有害事象は集計に含めなかった。そのため、これらの有害事象の一覧を作成し、以下に述べる。

症例番号 3501 以降の回収症例の安全性解析対象症例において、安全性解析対象期間外に発現した有害事象を以下に示す。症例番号 3501 以降の回収症例の安全性解析対象症例において、5 例に安全性解析期間外に有害事象が認められた。重篤な副作用は 2 例に認められ、PT 別では角膜び

らん、角膜混濁、網膜剥離、及び網膜出血が各 1 例であった。転帰は角膜びらん及び角膜混濁が軽快、網膜剥離及び網膜出血が未回復であった。症例番号 3501 以降の回収症例の安全性解析対象除外症例 12 例で認められた有害事象を以下に示す。症例番号 3501 以降の回収症例の安全性解析対象除外症例のうち、12 例に有害事象が認められた。重篤な副作用は 3 例に認められ、PT 別では眼内炎が 2 例、非感染性眼内炎が 1 例であった。転帰は、眼内炎 1 例が不明、その他は軽快であった。

### 3.7.1.6 有効性

有効性は、症例番号 3500 までの症例についてのみ解析結果を記載した。症例番号 3501 以降の回収症例に限られることから、全症例については検討しなかった。

### 3.7.2 抗ラニズマブ抗体測定

使用実態下では測定されなかった。

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

本調査は、症例番号 3500 までの全症例及び症例番号 3501 以降は必要な症例のみを回収対象として実施したことから、本剤の安全性及び有効性の確認・検討は主に症例番号 3500 までの症例で実施した。以下の状況より、本調査で長期使用時の安全性及び有効性を検討できるデータが集積された。

- 2009年3月13日より全例調査として本調査を開始し、65,592例の症例が登録された。
- 症例番号 3500 までの調査票回収症例は 3,456 例で、安全性解析対象症例は 3,431 例、有効性解析対象症例は 3,330 例であった。
- 安全性解析対象症例での平均年齢は 74.1 歳、平均の罹病期間は 476.4 日であった。また本剤の平均投与回数は 5.3 回で、観察期間の平均値は 612.5 日、中央値は 720.0 日であった。

#### 4.1.1 安全性

安全性では、安全性解析対象症例の副作用発現状況を検討した他、安全性検討事項として重要な有害事象、抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象、過敏症に該当する有害事象、投与手技に起因する有害事象、PDT 併用有無別の有害事象、治療眼での眼圧上昇について検討し、安全性に関する新たな注意喚起等の必要性を考察した。

#### 安全性解析対象症例での検討

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例中 98 例に副作用を認め、副作用発現割合は 2.86% であった。主な副作用は眼圧上昇、硝子体出血、網膜出血、視力低下及び網膜色素上皮裂孔、脳梗塞であった。

承認時までの国内臨床試験（RFB002A1201 試験）では、解析対象症例 88 例中 21 例に副作用を認め、副作用発現割合は 23.86%であった。本調査の副作用発現割合は臨床試験より低かったが、最も多く認められた副作用は SOC 別でいずれも眼障害であり、類似していた。

症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例で認められた副作用のうち、承認時までの国内臨床試験（RFB002A1201 試験）で認められなかった副作用で 3 例以上集積された副作用は、硝子体出血が 13 例、網膜色素上皮裂孔が 11 例、脳梗塞が 5 例、結膜出血及び白内障が各 4 例、虹彩炎、高眼圧症、黄斑円孔、及び無力症が各 3 例であった。これらのうち、現行の使用上の注意に記載がない事象は、黄斑円孔、無力症の 2 種類であり、いずれの事象も 1 例が重篤、2 例が非重篤であった。また、症例番号 3501 以降の回収症例の有害事象発現状況にも特別な傾向は認められなかった。

承認時までの国内臨床試験（RFB002A1201 試験）で認められなかった副作用についても、発現件数が少なく、発現状況にも特別な傾向は認められていないため、現時点で新たな注意喚起は必要ないと考えている。

### 安全性検討事項に関する検討

重要な有害事象、抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象、過敏症に該当する有害事象、投与手技に起因する有害事象、PDT 併用有無別の有害事象、治療眼での眼圧上昇について、症例番号 3500 までの症例の安全性解析対象症例 3,431 例で検討した。

- 重要な有害事象：重要な有害事象は、硝子体出血が 37 例、眼圧上昇が 29 例、緑内障が 13 例、眼内炎症が 12 例、網膜色素上皮裂孔が 11 例、網膜剥離または網膜裂孔が 8 例、網膜血流量悪化が 4 例、感染性眼内炎及び外傷性白内障が各 3 例認められた。本剤との因果関係が否定されなかった重要な有害事象（副作用）は、眼圧上昇が 17 例、硝子体出血が 13 例、網膜色素上皮裂孔が 11 例、眼内炎症が 5 例、網膜剥離または網膜裂孔及び外傷性白内障が各 2 例、感染性眼内炎及び緑内障が各 1 例であった。
- 抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象：抗 VEGF 作用に起因する全身性の有害事象は 19 例に発現し、その発現割合は 0.55%であった。本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 7 例に発現し、脳梗塞が 5 例、出血性卒中及び心筋梗塞が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象は脳梗塞が 4 例、出血性卒中及び心筋梗塞が各 1 例であり、転帰は、脳梗塞 2 例が後遺症有または未回復、心筋梗塞 1 例が死亡、その他は回復または軽快であった。本剤との因果関係が否定されなかった抗 VEGF 作用に関連する全身性の有害事象は 7 例と少なく、現時点で全身性の有害事象の発現リスクは特に大きいものではないと考える。
- 過敏症に該当する有害事象：過敏症に該当する有害事象は 22 例に発現し、その発現割合は 0.64%であった。本剤との因果関係が否定されなかった過敏症に該当する有害事象は 5 例に発現し、アナフィラキシー様反応、角膜浮腫、湿疹、過敏症、蕁麻疹、及び眼球浮腫が各 1 例

であった。このうち重篤と判断された有害事象はアナフィラキシー様反応及び過敏症が各 1 例であり、転帰は回復または軽快であった。過敏症に該当する有害事象は 22 例と少なく、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌となっており、また、添付文書の【重要な基本的注意】の項に過敏症の既往歴について事前に十分な問診を行うことを記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。

- 投与手技に起因する有害事象：本剤以外の原因として投与手技が選択された事象は 23 例認められ、発現割合は 0.67%であった。PT 別では、眼圧上昇が 5 例と最も多く、次いで結膜出血及び高眼圧症が各 3 例、嚢下白内障、角膜びらん、網膜出血、硝子体出血、網膜色素上皮裂孔、及び硝子体損傷が各 2 例、網膜裂孔、視力低下、結膜充血、前房の炎症、水晶体障害、及び後嚢破裂が各 1 例であった。このうち重篤と判断された有害事象（副作用）は、網膜色素上皮裂孔が 2 例、網膜出血及び水晶体障害が各 1 例であった。投与手技に起因する有害事象（副作用）は、添付文書の【重要な基本的注意】の項に記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考える。
- PDT 併用有無別の有害事象：PDT 併用ありの症例 753 例に 59 例の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 7.84%であった。PDT 併用なしの症例 2,585 例には 242 例の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 9.36%であった。PDT 併用ありの症例のみに複数認められた有害事象は疾患再発 2 例のみであり、PDT 併用有無で有害事象の発現状況に違いは認められなかった。
- 治療眼での眼圧上昇：一度でも治療眼での眼圧が 30 mmHg 以上の値を示した症例は 35 例であった。本剤投与以降の眼圧の上昇は確認されたものの、その例数は多くなかったこと、硝子体内注射による眼圧上昇の恐れは、添付文書の【重要な基本的注意】の項にその旨を記載し、医療現場に注意喚起しており、現時点で新たな対応を講ずる必要はないと考えている。

### 安全性に影響を及ぼす背景因子の検討

患者背景要因別では各患者背景要因のカテゴリ間で副作用発現割合を比較した。症例番号 3500 までの安全性解析対象症例 3,431 例における、カテゴリ間で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。

その他、特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、肝機能障害及び腎機能障害）で特異的に発現する副作用は認めなかった。

### まとめ

本剤を長期投与したときの安全性及び注目すべき有害事象の発現状況を検討した結果、新たな注意喚起等の対応が必要となる結果は得られなかった。

#### 4.1.2 有効性

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼の 3,345 眼の有効眼割合は投与開始 3 ヶ月後、投与開始 12 ヶ月後、投与開始 24 ヶ月後で、それぞれ 90.29%、82.87%、及び 78.06%であった。

承認時までの国内外臨床試験における投与開始 3 ヶ月後の ETDRS 最高矯正視力スコアの減少がベースラインから 15 文字未満であった被験者の割合は、FVF2598 g 試験、FVF2587 g 試験及び FVF3192 g 試験でそれぞれ 97.9% (228/233 例)、98.5% (132/134 例) 及び 96.7% (59/61 例) であった。RFB002A1201 試験では投与開始 3 ヶ月後の同割合は集計されていないが、投与開始 6 ヶ月後では 100.0% (38/38 例) であった。ETDRS 最高矯正視力スコアの 15 文字未満の減少を logMAR で表示すると「logMAR < 0.3」に相当する。したがって、本調査における投与開始 3 ヶ月後の有効眼割合 90.38%は、承認時までの国内外臨床試験とほぼ同程度であることが確認された。

本調査における投与 3 ヶ月後以降、投与 24 ヶ月後までの有効眼割合の推移は、投与開始 3 ヶ月後はわずかに低下する傾向が認められた。承認時までの国内外臨床試験における投与開始 12 ヶ月後の ETDRS 最高矯正視力スコアの減少がベースラインから 15 文字未満であった被験者の割合は、FVF2598 g 試験、FVF2587 g 試験及び FVF3192 g 試験でそれぞれ 94.7% (213/225 例)、97.7% (127/130 例) 及び 89.7% (52/58 例) であり、用法が月 1 回投与であった FVF2598 g 試験及び FVF2587 g 試験に比べ、月 1 回連続 3 回投与後は 3 ヶ月に 1 回投与であった FVF3192 g 試験の有効眼割合は低くなっていた。投与開始 3 ヶ月以降は用法が月 1 回投与であった FVF2598 g 試験及び FVF2587 g 試験に比べ有効眼割合は低くなったが、本調査の結果は導入期以降は症状に応じて投与する用法によるものと考えられ、使用実態下でも一定の本剤の有効性が示唆された。なお、承認時までの国内外臨床試験では ETDRS 最高矯正視力スコアについて欠測値がある場合は last observation carried forward (LOCF) 法で補填した上で、ベースラインからの平均変化量を有効性の主要評価変数としていたが、本調査では同様なデータ補填は採用していないため、有効眼割合は、国内外臨床試験についても同様に補填しないデータでの結果と比較した。

症例番号 3500 までの有効性解析対象眼 3,345 眼における最高矯正視力（測定した小数視力の logMAR 換算値）の投与開始 24 ヶ月後までの推移は、投与開始時と比較して低値（改善傾向）を示し、視力は投与開始 24 ヶ月後まで維持されていた。FVF3192 g 試験では、投与開始 12 ヶ月後の最高矯正視力スコアは、本剤 0.5 mg の投与によりベースラインから  $0.2 \pm 13.1$  文字の減少であったが、 $16.3 \pm 22.3$  文字減少したシャム群に比べて、スコアの減少は有意に抑制されていた。本調査での最高矯正視力の推移では投与開始 24 ヶ月後まで視力が維持されており、使用実態下の長期使用においても本剤の有効性が示唆された。

患者背景要因別では各患者背景要因のカテゴリ間で有効眼割合を比較した。カテゴリ間で有効眼割合に統計学的な有意差が認められた年齢、年齢 4、罹病期間、PDT 併用有無、投与開始時の最高矯正視力 1 の 5 要因について、カテゴリ間の有効眼割合を確認した。

年齢は、65 歳未満の非高齢者における本剤の有効性が他の年齢区分に比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考え



る。罹病期間別では、罹病期間が1年未満及び10年以上のグループでの有効眼割合が高い傾向が確認されたが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考える。PDT併用有無別では、PDT併用なしの症例での有効眼割合が高い傾向が確認されたが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考える。なお、本剤の添付文書では、【その他の注意】の項に、「本剤単独とベルテポルフィンによる光線力学的療法の併用を比較した試験は実施されておらず、本剤とベルテポルフィンを併用した場合の有効性及び安全性が本剤単独時に比べて優れているとの結果は得られていない」旨を記載している。投与開始時の最高矯正視力は、最高矯正視力が低値の患者における本剤の有効性が最高矯正小数視力高値の患者に比べて高い可能性が考えられるが、いずれのグループでも一定の有効性が認められており、新たな対応は必要ないと考える。

以上より、本剤を長期投与したときの有効性について、新たな対応が必要な事項は認められなかった。

## 4.2 調査方法等の限界

本調査は、比較対照群を設定しない観察研究であって、本剤に曝露していない患者についての情報を収集しない。このため、得られた結果が本剤への曝露による効果か否かについて明らかにすることが困難である。

交絡に対しては、解析の段階で層別化、調整解析を講じた。

## 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、本調査の結果は承認時までの臨床試験の結果と比較して大きな乖離はなく、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を反映していると考えられた。

## 4.4 一般化可能性

本調査は一定期間に本剤を投与した患者の全例を症例登録の対象とし、症例番号 3500 まではその全症例を調査票回収対象としていることから、症例番号 3500 までの結果は本邦での本剤使用患者の安全性及び有効性を一般的に反映していると考えられる。

## 5 結論

本調査の結果から、中心窩下 CNV を伴う AMD の患者に対する本剤の安全性及び有効性に関して、問題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

加齢黄斑変性の治療指針 (2012) 日眼会誌 116:1150-1155