

**ルセンティスの特定使用成績調査  
(CRFB002AJP01, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変  
性症)の最終集計結果(再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、ルセンティス硝子体内注射液10 mg/mL、ルセンティス硝子体内注射用キット10 mg/mLの特定使用成績調査(CRFB002AJP01, 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\*

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。

\*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	9
3.2 症例構成	9
3.3 患者背景	11
3.3.1 患者背景別統計量	13
3.4 本剤の投与状況	14
3.4.1 導入期の遵守状況	14
3.4.2 病型分類別導入期遵守状況及び遵守状況ごとの維持期投与回数	15
3.4.3 中止・脱落症例	16
3.5 安全性	16
3.5.1 副作用発現状況	16
3.5.2 患者要因別安全性解析	17
3.5.3 特別な背景を有する患者	18
3.6 有効性	18
3.6.1 全例の視力の推移	18
3.6.2 患者背景別の視力の推移	19
3.6.3 病型分類別の有効性	22
3.6.4 典型 AMD 症例の病変タイプ別網膜病態推移	27
3.6.5 PCV 症例特有の病態の進行	28
3.6.6 PDT 併用の影響	29
3.6.7 眼底所見別の部分集団解析	36
3.6.8 特別な背景を有する患者	40
3.7 その他の解析	40
3.7.1 日常診療下における再投与実施の実態	40
4 考察	43
4.1 調査結果及び結論	43
4.1.1 導入期の連続 3 ヶ月間硝子体内投与の遵守状況	44
4.1.2 日常診療下における再投与実施基準	44
4.1.3 安全性	44
4.1.4 有効性	44
4.2 調査方法等の限界	45

---

4.3	結果の解釈 .....	45
4.4	一般化可能性 .....	45
5	結論 .....	45
6	参考文献 .....	45

## 表一覧

Table 3-1	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性及び有効性解析対象眼）	11
Table 3-2	患者背景別統計量（安全性及び有効性解析対象眼）	14
Table 3-3	導入期での投与回数（安全性解析対象眼・新規投与開始症例）	15
Table 3-4	導入期投与回数別の12ヵ月の維持期投与回数（安全性解析対象眼・新規投与開始症例）	15
Table 3-5	導入期投与回数別の24ヵ月の維持期投与回数（安全性解析対象眼・新規投与開始症例）	16
Table 3-6	全体の副作用発現状況（SOC, PT別）（安全性解析対象症例）	17
Table 3-7	患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）	18
Table 3-8	12ヵ月の視力測定値の推移（logMAR）	19
Table 3-9	年齢（65歳以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）	20
Table 3-10	病変最大直径（3000 micro metre以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）	21
Table 3-11	術前視力（logMAR 視力0.6以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）	22
Table 3-12	病型分類別最高矯正視力の推移	24
Table 3-13	病型分類別中心窩網膜厚の推移	25
Table 3-14	病型分類別の病変最大直径の推移	26
Table 3-15	病型分類別蛍光色素漏出の推移	27
Table 3-16	典型AMDでの病変タイプ別中心窩網膜厚の開始時からの変化量推移	28
Table 3-17	ポリープ状病巣の進行	28
Table 3-18	PDT併用有無別12ヵ月の視力測定値の推移（logMAR）	29
Table 3-19	PDT併用有無別12ヵ月の中心窩網膜厚の推移	30
Table 3-20	PDT併用有無別12ヵ月の視力測定値の推移（logMAR）（PCV症例）	31
Table 3-21	PDT併用有無別12ヵ月の中心窩網膜厚の推移（PCV症例）	32
Table 3-22	PDT併用有無別12ヵ月の視力測定値の推移（logMAR）（RAP症例）	33
Table 3-23	PDT併用有無別12ヵ月の中心窩網膜厚の推移（RAP症例）	34
Table 3-24	病型分類別の投与回数（PDT併用あり症例）	35
Table 3-25	病型分類別の投与回数（PDT併用なし症例）	35
Table 3-26	眼底所見別の部分集団解析（最高矯正視力）	36
Table 3-27	眼底所見別の部分集団解析（最高矯正視力）	37
Table 3-28	眼底所見別の部分集団解析（中心窩網膜厚）	39
Table 3-29	眼底所見別の部分集団解析（病変最大直径）	40
Table 3-30	再投与の基準	41
Table 3-31	維持期における視力測定値の推移（logMAR）	42

Table 3-32	維持期における中心窩網膜厚の推移 .....	43
------------	------------------------	----

## 図一覧

Figure 3-1	症例構成図 .....	10
Figure 3-2	12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) .....	19
Figure 3-3	年齢 (65 歳以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移 (logMAR) .....	20
Figure 3-4	病変最大直径 (3000 micro metre 以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移 (logMAR) .....	21
Figure 3-5	術前視力 (logMAR 視力 0.6 以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移 (logMAR) .....	22
Figure 3-6	病型分類別最高矯正視力の推移 .....	23
Figure 3-7	病型分類別中心窩網膜厚の推移 .....	25
Figure 3-8	病型分類別の病変最大直径の推移 .....	26
Figure 3-9	典型 AMD での病変タイプ別中心窩網膜厚の開始時からの変化量推移 .....	28
Figure 3-10	PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) .....	29
Figure 3-11	PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 .....	30
Figure 3-12	PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (PCV 症例) .....	31
Figure 3-13	PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (PCV 症例) .....	32
Figure 3-14	PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (RAP 症例) .....	33
Figure 3-15	PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (RAP 症例) .....	34
Figure 3-16	維持期における視力測定値の推移 (logMAR) .....	42
Figure 3-17	維持期における中心窩網膜厚の推移 .....	43

## 1 調査の要約

調査の標題	ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL, ルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL の特定使用成績調査（中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症）
キーワード	日本, ラニビズマブ（遺伝子組換え）, 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	<p>ルセンティス硝子体内注射液 10 mg/mL 又はルセンティス硝子体内注射用キット 10 mg/mL（以下、本剤）の用法は、導入期は本剤を 1 ヶ月ごとに連続 3 ヶ月間硝子体内に投与し、維持期では視力低下、網膜浮腫の悪化等の症状の悪化を認めた場合に再投与を行うフレキシブルな投与方法が採用されている。外国比較対照試験では、投与開始後 3 ヶ月間で視力改善がほぼプラトーに達していることから、導入期の連続 3 ヶ月間硝子体内投与の遵守が鍵となり、最終視力を改善させると考えられる。よって、導入期の連続 3 ヶ月間硝子体内投与の遵守率の実情を確認することとした。また、維持期中の再投与の基準となる網膜病態の悪化及び視力の悪化の明確な基準は設定されておらず、投与の要否についてある程度は使用する医師の判断に委ねられる。よって日常診療下における再投与実施基準の実態を確認することとした。</p> <p>さらに、近年では狭義の加齢黄斑変性症に加えてポリープ状脈絡膜血管症や網膜内血管腫状増殖の二つの特殊病型を含めたものが加齢黄斑変性症として広く認知されている。よって副次的に、日常診療下における広義の加齢黄斑変性症に対する有効性を患者背景別に検討する。</p> <p>これらの調査を目的として加齢黄斑変性症の詳細病態に関する特定使用成績調査を、本剤の販売開始日（2009年3月13日）より実施した。</p>
調査の課題及び目的	導入期の連続 3 ヶ月間硝子体内投与の遵守率の実情の確認、日常診療下における再投与実施基準の実態の確認及び日常診療下における広義の加齢黄斑変性症に対する有効性の患者背景別検討
調査デザイン	<p>本調査は、対照群を設定しない多施設共同の観察研究（特定使用成績調査）である。</p> <p>中央登録方式により実施し、各症例の観察期間は本剤投与開始から 1 年間とした。</p>
調査の要件	光干渉断層計に加え、フルオレセイン蛍光眼底造影及びインドシアニンググリーン蛍光眼底造影を用いて病型を判断するため日常診療として測定を行っている専門性の高い医療機関であること。
対象患者	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を有する患者
主な調査項目	患者背景, 病型分類, 中心窩網膜厚, 病変最大直径, 眼底所見, 臨床経過（左眼と右眼）

結果	<p>【調査の概要】</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（2011年3月31日）までに558例の症例が登録確定された。</li> <li>安全性解析対象症例は544例、有効性解析対象症例は540例であった。</li> <li>安全性解析対象眼544眼のうち、男性が71.32%（388眼）、女性が28.68%（156眼）であった。AMDの3病型のうち、典型AMDが55.70%（303眼）、PCVは37.13%（202眼）、RAPは5.15%（28眼）であった。</li> </ul> <p>【導入期の連続3ヵ月間硝子体内投与の遵守状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規投与症例の安全性解析対象眼543眼のうち、導入期脱落症例を除く540眼の導入期での投与回数は、3回が418眼（77.41%）、2回が73眼（13.52%）、1回が49眼（9.07%）であり、多くの症例で添付文書の規定どおりに実施されていた。</li> </ul> <p>【日常診療下における再投与実施基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性解析対象眼540眼のうち、維持期に再投与があった対象眼は281眼であった。</li> <li>再投与があった281眼のうち、約9割が「眼底所見あり」であった。その眼底所見は、網膜色素上皮剥離が最も多く、次いで中心窩網膜下液、黄斑浮腫であった。「その他」を除く眼底所見が見られた対象眼は、その視力の悪化度合も、「眼底所見なし」の対象眼と比較して大きかった。これらの結果より、医師は視力測定値の変化と、認められた眼底所見に基づいて再投与を実施したものとする。</li> </ul> <p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>病型分類ごとに最高矯正視力、中心窩網膜厚、病変最大直径及びフルオレセイン蛍光色素漏出の推移を確認した。病型分類ごとに特記する問題点はなく、それぞれの評価項目で改善又は維持し、本剤はすべての病型分類に対して有効であることを確認した。また、典型AMDについては病変タイプ別に中心窩網膜厚の変化量の推移を確認したが、病変タイプ別に特記する問題点はなく、すべての病変タイプに有効であることを確認した。</li> <li>PDT併用による有効性への影響を全例及び病型分類ごとに確認したが、症例数が少ないRAP症例を除き、全例及び病型にかかわらず、視力及び中心窩網膜厚は投与開始時から改善又は維持しており、PDT併用による有効性への影響はないと考える。</li> </ul>
考察	<p>本調査の目的である導入期の連続3ヵ月間硝子体内投与の遵守状況、本剤の再投与実施基準及び広義のAMDに対する有効性について、特段問題なく、新たな対応が必要な事項は認められなかった。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

## 2 略号一覧

略号	省略していない語 (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
FA	Fluorescein Angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GLD	Greatest Linear Dimension	病変最大直径
MAR	Minimum Angle of Resolution	最小分離角度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OCT	Optical Coherence Tomography	光干渉断層計
PCV	Polypoidal Choroidal Vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PDT	Photo Dynamic therapy	光線力学的療法
PT	Preferred Term	基本語
RAP	Retinal Angiomatous Proliferation	網膜内血管腫状増殖
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

調査開始日（2009年3月13日）から調査終了日（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。また、本調査は A1401 調査に登録された患者を対象として実施しているため、副作用の発現状況等の安全性情報は A1401 調査で報告し、本報告では詳細病態に関する本調査で収集した項目（要因）のみを用いて要因別の安全性を検討した。

#### 3.1 対象患者及び施設数

本調査では、19 施設から 558 例の登録が確定され、そのうち、調査票が回収された症例数は 557 例であった（Figure 3-1）。

#### 3.2 症例構成

症例構成を Figure 3-1 に示す。

登録確定症例から調査票未回収症例 1 例及び転院症例 8 例を除いた症例が調査票固定症例であり、そのうち A1401 調査にて安全性解析除外となった 1 例及び A1401 調査の第一治療眼と本調査で情報収集した眼が不一致であった 4 例を除外した 544 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 544 例のうち、1 例は継続投与症例であった。

安全性解析対象症例 544 例 544 眼のうち、A1401 調査にて有効性解析除外となった 4 例 4 眼を除外した 540 眼を有効性解析対象眼とした。

なお、安全性及び有効性ともに解析対象眼は第一治療眼としており、本調査では両眼が第一治療眼に該当する症例はいなかった。

Figure 3-1 症例構成図



### 3.3 患者背景

安全性及び有効性解析対象眼の人口統計学的特性及び疾患特性を [Table 3-1](#) に示す。

安全性解析対象眼 544 眼のうち、男性が 71.32% (388 眼)，女性が 28.68% (156 眼) であった。本剤投与開始時の年齢は、65 歳以上が 84.38% (459 眼) と大部分を占め、15 歳未満及び欧州規制に基づく 18 歳未満の小児はいなかった。

滲出型加齢黄斑変性は 3 病型あり、本調査では典型 AMD が 55.70% (303 眼)，PCV は 37.13% (202 眼)，RAP は 5.15% (28 眼) であった。なお、PCV「無」かつ RAP「無」の症例を典型 AMD とした。

また典型 AMD は、病変中の classic CNV の存在比によって predominantly classic CNV, minimally classic CNV, occult with no classic CNV の病変タイプに分類され、本調査ではそれぞれ 29.70% (90/303 眼)，19.14% (58/303 眼)，49.50% (150/303 眼) であった。また、本調査では PDT 併用あり症例が 24.82% (135 眼) であった。なお、PDT 併用の有無は、A1401 調査の観察期間内の情報で判断した (観察期間：A1401 調査は 2 年間／本調査は 1 年間)。

有効性解析対象眼 540 眼の患者背景要因分布は、安全性解析対象眼と同様の傾向であった。

**Table 3-1 人口統計学的特性及び疾患特性 (安全性及び有効性解析対象眼)**

患者背景要因		安全性解析対象眼		有効性解析対象眼	
		眼数	構成比	眼数	構成比
全体		544	100.00%	540	100.00%
PCV 有無	無	330	60.66%	327	60.56%
	有	202	37.13%	201	37.22%
	不明・未記載	12	2.21%	12	2.22%
橙赤色隆起病巣有無	無	57	28.22%	57	28.36%
	有	144	71.29%	143	71.14%
	不明・未記載	1	0.50%	1	0.50%
ポリープ状病巣有無	無	14	6.93%	14	6.97%
	有	187	92.57%	186	92.54%
	不明・未記載	1	0.50%	1	0.50%
異常血管網有無	無	35	17.33%	35	17.41%
	有	166	82.18%	165	82.09%
	不明・未記載	1	0.50%	1	0.50%
RAP 有無	無	507	93.20%	504	93.33%
	有	28	5.15%	28	5.19%
	不明・未記載	9	1.65%	8	1.48%
RAP ステージ	Stage 1	2	7.14%	2	7.14%
	Stage 2	16	57.14%	16	57.14%
	Stage 3	6	21.43%	6	21.43%
	不明・未記載	4	14.29%	4	14.29%

患者背景要因		安全性解析対象眼		有効性解析対象眼	
		眼数	構成比	眼数	構成比
典型 AMD	典型 AMD	303	55.70%	301	55.74%
	典型 AMD 以外	228	41.91%	227	42.04%
	不明・未記載	13	2.39%	12	2.22%
典型 AMD 病変タイプ	predominantly classic CNV	90	29.70%	88	29.24%
	minimally classic CNV	58	19.14%	58	19.27%
	occult with no classic CNV	150	49.50%	150	49.83%
	不明・未記載	5	1.65%	5	1.66%
投与開始時の最高矯正視力 1	小数視力 (logMAR : 0.8) 未満	422	77.57%	421	77.96%
	小数視力 (logMAR : 0.8) 以上	119	21.88%	119	22.04%
	不明・未記載	3	0.55%	0	0.00%
投与開始時の最高矯正視力 2	小数視力 (logMAR : 0.6) 未満	366	67.28%	365	67.59%
	小数視力 (logMAR : 0.6) 以上	175	32.17%	175	32.41%
	不明・未記載	3	0.55%	0	0.00%
前治療有無	無	375	68.93%	372	68.89%
	有	169	31.07%	168	31.11%
性別	男	388	71.32%	386	71.48%
	女	156	28.68%	154	28.52%
年齢	高齢者	459	84.38%	456	84.44%
	非高齢者	85	15.63%	84	15.56%
年齢 2	15歳未満 (小児)	0	0.00%	0	0.00%
	15歳以上	544	100.00%	540	100.00%
年齢 3	18歳未満 (EU/小児)	0	0.00%	0	0.00%
	18歳以上	544	100.00%	540	100.00%
年齢 4	65歳未満	85	15.63%	84	15.56%
	65歳以上 75歳未満	201	36.95%	200	37.04%
	75歳以上 85歳未満	228	41.91%	227	42.04%
	85歳以上	30	5.51%	29	5.37%
受診区分	入院	77	14.15%	77	14.26%
	外来	467	85.85%	463	85.74%
本剤使用理由	加齢黄斑変性症	541	99.45%	537	99.44%
	その他	3	0.55%	3	0.56%
罹病期間	1年未満	381	70.04%	378	70.00%
	1年以上 5年未満	127	23.35%	127	23.52%
	5年以上 10年未満	14	2.57%	14	2.59%
	10年以上	3	0.55%	3	0.56%
	不明・未記載	19	3.49%	18	3.33%
前治療薬有無	無	387	71.14%	384	71.11%
	有	157	28.86%	156	28.89%

患者背景要因		安全性解析対象眼		有効性解析対象眼	
		眼数	構成比	眼数	構成比
肝機能障害有無	無	526	96.69%	522	96.67%
	有	7	1.29%	7	1.30%
	不明・未記載	11	2.02%	11	2.04%
腎機能障害有無	無	522	95.96%	518	95.93%
	有	11	2.02%	11	2.04%
	不明・未記載	11	2.02%	11	2.04%
合併症（緑内障）有無	無	526	96.69%	523	96.85%
	有	18	3.31%	17	3.15%
合併症（高眼圧症）有無	無	541	99.45%	537	99.44%
	有	3	0.55%	3	0.56%
合併症（脳卒中）有無	無	524	96.32%	520	96.30%
	有	9	1.65%	9	1.67%
	不明・未記載	11	2.02%	11	2.04%
喫煙の傾向	無	133	24.45%	131	24.26%
	過去に喫煙有	40	7.35%	40	7.41%
	喫煙中	33	6.07%	33	6.11%
	不明・未記載	338	62.13%	336	62.22%
過敏性素因有無	無	415	76.29%	411	76.11%
	有	28	5.15%	28	5.19%
	不明・未記載	101	18.57%	101	18.70%
PDT 併用有無	無	378	69.49%	375	69.44%
	有	135	24.82%	135	25.00%
	不明・未記載	31	5.70%	30	5.56%

※PDT 併用の有無は、A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した

### 3.3.1 患者背景別統計量

安全性及び有効性解析対象眼の患者背景別統計量を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象眼 544 眼の本剤投与開始時の中心窩網膜厚（平均値 ± 標準偏差）は  $399.9 \pm 143.05 \mu\text{m}$ ，GLD（平均値 ± 標準偏差）は  $3710.2 \pm 1889.35 \mu\text{m}$ ，小数視力（平均値 ± 標準偏差）は  $0.47 \pm 0.322$  であった。

有効性解析対象眼 540 眼の本剤投与開始時の中心窩網膜厚（平均値 ± 標準偏差）は  $339.7 \pm 143.27 \mu\text{m}$ ，GLD（平均値 ± 標準偏差）は  $3706.6 \pm 1890.62 \mu\text{m}$ ，小数視力（平均値 ± 標準偏差）は  $0.47 \pm 0.322$  であった。

**Table 3-2 患者背景別統計量（安全性及び有効性解析対象眼）**

患者背景要因		安全性解析対象眼	有効性解析対象眼
全体		544	540
開始時中心窩網膜厚（ $\mu\text{m}$ ）	対象眼数	389	385
	不明・未記載	155	155
	平均	339.9	339.7
	標準偏差	143.05	143.27
	最小 最大	82 1035	82 1035
開始時病変最大直径（ $\mu\text{m}$ ）	対象眼数	383	380
	不明・未記載	161	160
	平均	3710.2	3706.6
	標準偏差	1889.35	1890.62
	最小 最大	180 11005	180 11005
開始時小数視力	対象眼数	540	539
	不明・未記載	4	1
	平均	0.47	0.47
	標準偏差	0.322	0.322
	最小 最大	0.0 1.5	0.0 1.5

### 3.4 本剤の投与状況

添付文書では以下のとおり、用法及び用量が規定されているため、日常診療下の用法の遵守状況を確認した。

#### 【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 ヶ月毎に連続 3 ヶ月間（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては、症状により投与間隔を適宜調節するが、1 ヶ月以上の間隔をあけること。

#### 3.4.1 導入期の遵守状況

導入期の遵守状況は安全性解析対象症例 544 例のうち、継続投与症例 1 例を除いた新規投与症例 543 例で確認した。

新規投与症例の安全性解析対象眼の導入期投与回数を [Table 3-3](#) に示す。なお、本集計は、導入期終了日まで観察された眼を対象とした。

新規投与症例の安全性解析対象眼 543 眼のうち、導入期脱落症例を除く 540 眼の導入期での投与回数は、3 回が 418 眼（77.41%）、2 回が 73 眼（13.52%）、1 回が 49 眼（9.07%）であり、多くの症例で添付文書の規定とおりに実施されていた。

**Table 3-3 導入期での投与回数（安全性解析対象眼・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>	540	49	73	418
構成比 (%)	100	9.07	13.52	77.41

※1：「導入期の定義」に従う

※2：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 病型分類別導入期遵守状況及び遵守状況ごとの維持期投与回数

病型分類ごとに導入期投与回数別の維持期投与回数を確認した。なお、維持期に1回以上視力検査又は投与された眼を対象とし、維持期の投与回数はA1401調査の観察期間1年間及び2年間の情報で算出した（Table 3-4, Table 3-5）。

導入期に3回投与された（遵守できている）症例割合は、典型AMD（235/299眼）とPCV（154/199眼）で同程度であり、RAP（16/26眼）で低かった。なお、PCV及びRAPを有する症例は1眼であり、導入期に2回以下の投与であった。

導入期投与回数別の維持期投与回数は、A1401調査の観察期間1年では、導入期投与回数別に維持期投与回数の違いは見られず、また病型別でも異なる傾向は見られなかった（Table 3-4）。一方、A1401調査の観察期間2年では、PCVでのみ、「導入期に3回投与」及び「導入期に2回以下投与」でそれぞれ維持期投与回数が3.6回、2.9回と違いが見られたものの、特記すべき問題はなかった（Table 3-5）。

**Table 3-4 導入期投与回数別の12ヵ月の維持期投与回数（安全性解析対象眼・新規投与開始症例）**

病型	導入期 <sup>※1</sup> の投与回数	維持期の投与回数 <sup>※3</sup>					
		対象眼数	(%)	平均	標準偏差	最小値	最大値
PCV	全体 <sup>※2</sup>	199	(36.65)	1.7	1.86	0	8
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	154	(28.36)	1.7	1.95	0	8
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	45	(8.29)	1.4	1.49	0	7
RAP	全体 <sup>※2</sup>	26	(4.79)	1.5	2.32	0	8
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	16	(2.95)	1.4	2.55	0	8
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	10	(1.84)	1.7	2.00	0	6
典型AMD	全体 <sup>※2</sup>	299	(55.06)	1.5	1.72	0	9
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	235	(43.28)	1.4	1.69	0	9
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	64	(11.79)	1.5	1.85	0	8
PCV/RAP	全体 <sup>※2</sup>	1	(0.18)	0.0	-	0	0
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	0	(0.00)	-	-	-	-
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	1	(0.18)	0.0	-	0	0

※1：「導入期の定義」に従う

※2：維持期に1回以上視力検査されたか、又は投与された眼

※3：A1401調査の観察期間1年間の情報で算出した

**Table 3-5 導入期投与回数別の 24 ヶ月の維持期投与回数（安全性解析対象眼・新規投与開始症例）**

病型	導入期 <sup>※1</sup> の投与回数	維持期の投与回数 <sup>※3</sup>					
		対象眼数	(%)	平均	標準偏差	最小値	最大値
PCV	全体 <sup>※2</sup>	199	(36.65)	3.4	3.67	0	20
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	154	(28.36)	3.6	3.73	0	20
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	45	(8.29)	2.9	3.41	0	18
RAP	全体 <sup>※2</sup>	26	(4.79)	3.3	4.55	0	18
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	16	(2.95)	3.3	5.11	0	18
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	10	(1.84)	3.4	3.75	0	9
典型 AMD	全体 <sup>※2</sup>	299	(55.06)	2.9	3.19	0	15
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	235	(43.28)	3.0	3.19	0	15
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	64	(11.79)	2.7	3.20	0	14
PCV/RAP	全体 <sup>※2</sup>	1	(0.18)	0.0	-	0	0
	導入期 <sup>※1</sup> に3回投与	0	(0.00)	-	-	-	-
	導入期 <sup>※1</sup> に2回以下投与	1	(0.18)	0.0	-	0	0

※1：「導入期の定義」に従う

※2：維持期に1回以上視力検査されたか、又は投与された眼

※3：A1401 調査の観察期間2年間の情報で算出した

### 3.4.3 中止・脱落症例

安全性解析対象症例の中止・脱落症例数及びその理由については A1401 調査で報告しており、本報告書では集計していない。

## 3.5 安全性

### 3.5.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例の副作用発現状況を Table 3-6 に示す。なお、副作用情報はすべて A1401 調査からの引用であり、A1401 調査の観察期間2年間の情報である。

安全性解析対象症例 544 例のうち、9 例に副作用を認め、その発現割合は 1.65% (9/544 例) であった。そのうち、8 例に眼の副作用を認め、その発現割合は 1.47% (8/544 例) であった。

副作用は、網膜色素上皮裂孔が 0.92%、網膜出血が 0.37%、結膜炎、視力低下、有害事象及び眼圧上昇が各 0.18% であった。



**Table 3-6 全体の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）**

	合計
調査症例数	544
副作用の発現症例数	9
副作用の発現件数	11
副作用の発現症例数率（%）	1.65
副作用の種類	発現症例数又は件数（%）
感染症および寄生虫症	1（0.18）
結膜炎	1（0.18）
眼障害	6（1.10）
網膜出血	2（0.37）
視力低下	1（0.18）
網膜色素上皮裂孔	5（0.92）
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.18）
有害事象	1（0.18）
臨床検査	1（0.18）
眼圧上昇	1（0.18）

MedDRA/J VERSION 21.0

### 3.5.2 患者要因別安全性解析

安全性解析対象症例 544 例（544 眼）の患者要因別の副作用発現状況を [Table 3-7](#) に示す。

なお、患者背景別の副作用発現状況は A1401 調査にて報告し、本報告書では病型分類ごとの安全性の検討を目的として解析項目は以下の要因に限定した。また、副作用についても眼に限定して要因別解析を実施した。

#### 【患者要因】

PCV 有無，RAP 有無，典型 AMD

#### 患者背景要因別副作用発現状況結果

副作用発現割合について、有意水準を 5%とした場合に、有意差が認められた項目について、それぞれ他の患者背景要因で調整解析（Mantel-Haenszel test）を行った。調整解析の結果でも、有意差を認めた要因は以下の 1 要因であった。

1. PCV 有無（ $p = 0.0270$ ）

**Table 3-7 患者要因別の副作用発現状況（安全性解析対象症例）**

患者背景要因		対象症例		眼の副作用発現※		検定	
		症例数	構成比	症例数	症例割合	Fisher	Mann-Whitney
全体		544	100.00%	8	1.47%	-	-
PCV 有無	無	330	60.66%	8	2.42%	p= 0.0270	-
	有	202	37.13%	0	0.00%		
	不明・未記載	12	2.21%	0	0.00%		
RAP 有無	無	507	93.20%	7	1.38%	p= 0.3514	-
	有	28	5.15%	1	3.57%		
	不明・未記載	9	1.65%	0	0.00%		
典型 AMD	典型 AMD	303	55.70%	7	2.31%	p= 0.1464	-
	典型 AMD 以外	228	41.91%	1	0.44%		
	不明・未記載	13	2.39%	0	0.00%		

※：副作用情報はすべて A1401 調査からの引用であり，A1401 調査の観察期間 2 年間の情報である

### 3.5.2.1 PCV の有無

安全性解析対象症例 544 例のうち，PCV 「有」の症例は 202 例，PCV 「無」の症例は 330 例が報告された。副作用発現割合は PCV 「無」の症例で 2.42%（8/330 例）であり，PCV 「有」の症例で副作用の発現はなかった。PCV 「無」症例の眼の副作用発現割合（2.42%）は，A1401 調査（全例調査）の眼の副作用発現割合（2.27%）と変わりなく，PCV 「有」症例で副作用の発現が認められなかったために有意差がついたと考える。PCV 「有」症例で副作用の発現が認められなかった理由は不明であるが，A1401 調査（全例調査）と比べて発現割合に差もなく，PCV 「無」症例に対し，追加の対応は必要ないものとする。

### 3.5.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する検討は，A1401 調査で報告しているため，本報告書では別途検討しない。

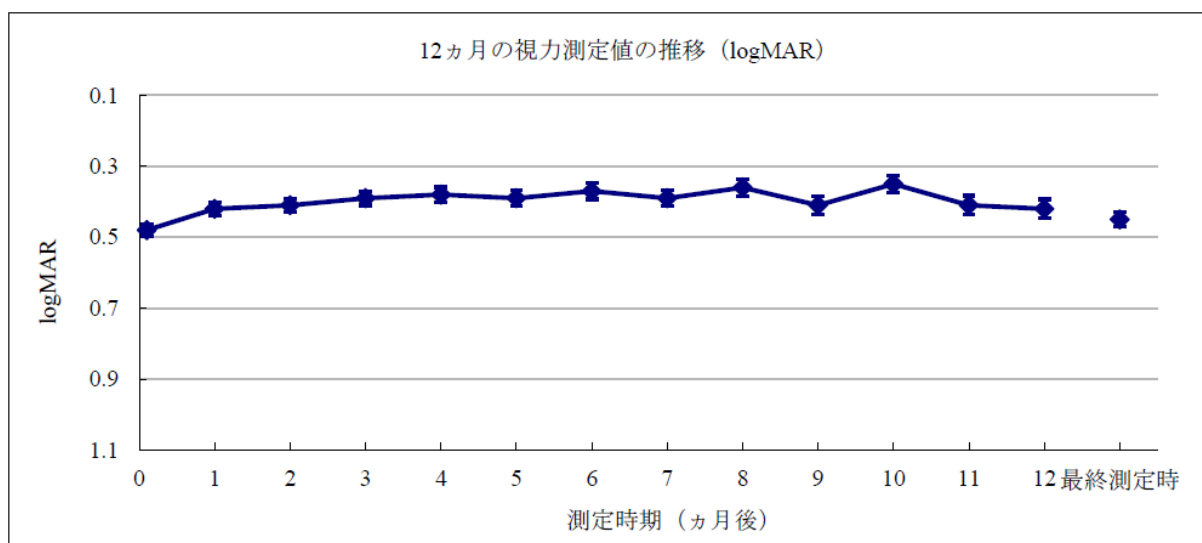
## 3.6 有効性

有効性解析対象眼 540 眼の全例及び病型分類別の有効性を確認した。

### 3.6.1 全例の視力の推移

12 ヶ月視力測定値の推移を Figure 3-2 及び Table 3-8 に示す。なお，この視力評価については logMAR 換算値を用いた。

有効性解析対象眼 540 眼の視力は本剤投与開始時から投与後 5～6 ヶ月かけて緩やかに改善した。その後，投与後 10 ヶ月からやや悪化したが，投与後 12 ヶ月及び最終測定時点では，投与開始時より改善していた。

**Figure 3-2 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR)****Table 3-8 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR)**

logMAR	測定時期													最終測定時
	投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	
眼数	540	443	414	420	356	321	323	321	299	305	288	271	273	540
平均	0.48	0.42	0.41	0.39	0.38	0.39	0.37	0.39	0.36	0.41	0.35	0.41	0.42	0.45
標準偏差	0.416	0.408	0.410	0.417	0.402	0.401	0.407	0.418	0.408	0.431	0.402	0.444	0.446	0.455

※1 ヶ月は 30 日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14 日とした

※最終測定時は、12 ヶ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.6.2 患者背景別の視力の推移

全体集団の本剤投与開始時の年齢別、GLD 別、及び術前視力別の視力の推移を確認した。なお、10.6.2 項の視力評価については logMAR 換算値を用いた。

#### 3.6.2.1 年齢 (65 歳以上・未満)

年齢 (65 歳以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移を Figure 3-3 及び Table 3-9 に示す。

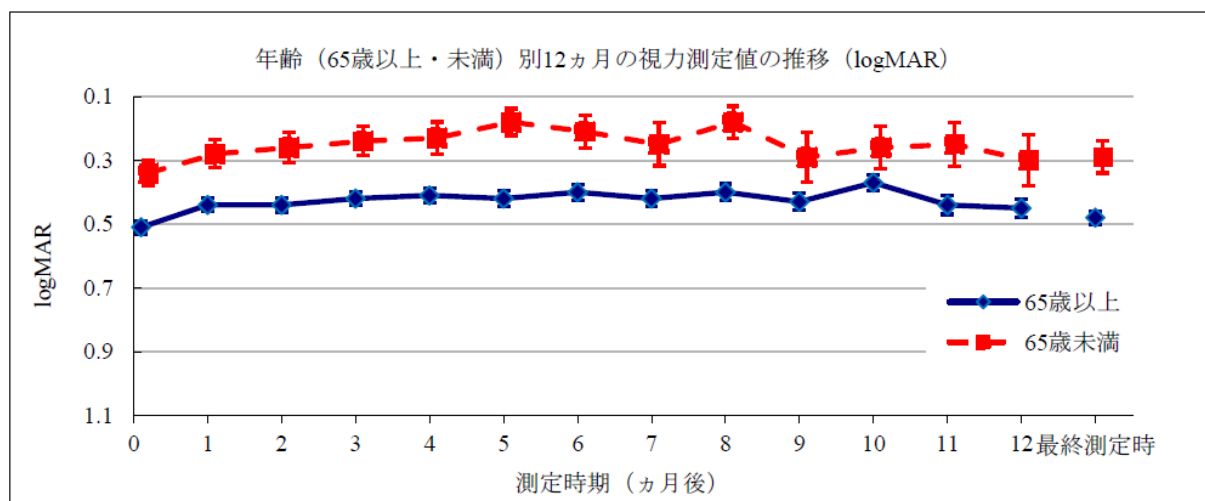
有効性解析対象眼 540 眼のうち、65 歳以上は 456 眼、65 歳未満は 84 眼であり、65 歳以上の症例は、65 歳未満と比べて本剤投与開始時から 12 ヶ月までの観察期間中の平均視力測定値が低かった。

65 歳以上の症例では、投与開始時から投与後 1 ヶ月にかけて視力が改善し、その後は一定の値を示した。一方、65 歳未満の症例では、投与開始後から投与後 5 ヶ月にかけて改善し、その後は悪化と改善を繰り返すが、投与後 12 ヶ月及び最終測定時の視力測定値は投与開始時より改善していた。

65歳以上の症例では65歳未満と比べて投与開始後の視力改善傾向が小さいものの、投与1ヵ月後から投与12ヵ月後まで視力測定値は一定の値を示した。

両カテゴリともに特記する問題点はなく、本剤投与開始時の視力が改善又は維持された。

**Figure 3-3 年齢（65歳以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）**



**Table 3-9 年齢（65歳以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）**

年齢	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
65歳以上	眼数	456	373	350	359	299	272	272	272	253	262	239	225	230	456
	平均	0.51	0.44	0.44	0.42	0.41	0.42	0.40	0.42	0.40	0.43	0.37	0.44	0.45	0.48
	標準偏差	0.422	0.411	0.409	0.420	0.400	0.408	0.408	0.404	0.411	0.414	0.388	0.434	0.427	0.448
65歳未満	眼数	84	70	64	61	57	49	51	49	46	43	49	46	43	84
	平均	0.34	0.28	0.26	0.24	0.23	0.18	0.21	0.25	0.18	0.29	0.26	0.25	0.30	0.29
	標準偏差	0.352	0.365	0.383	0.361	0.379	0.293	0.366	0.470	0.340	0.515	0.459	0.463	0.527	0.460

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.6.2.2 病変最大直径（3000 micro metre 以上・未満）

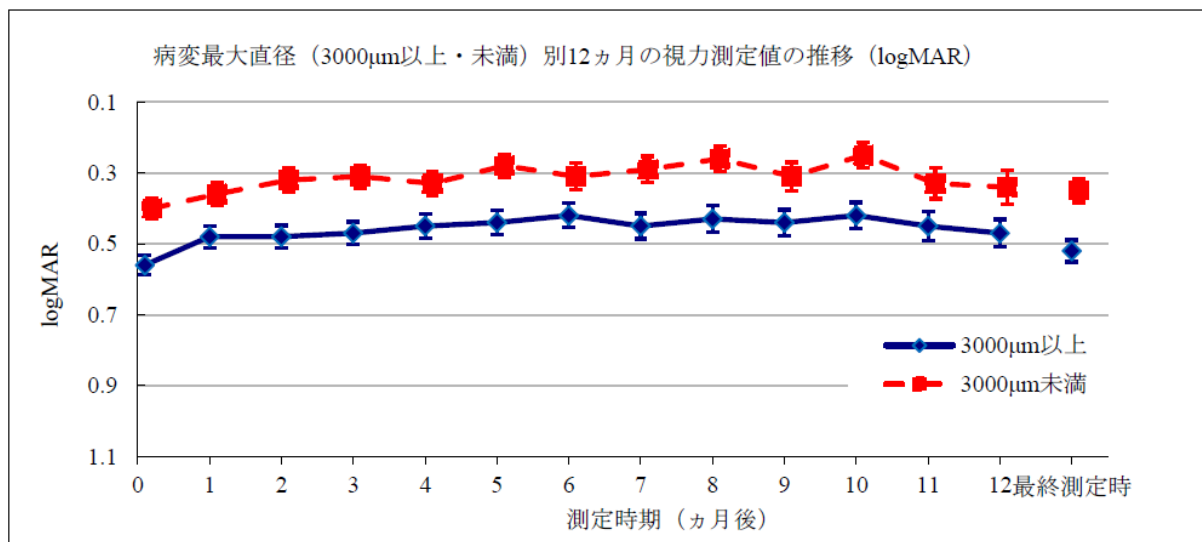
病変最大直径（3000 μm 以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移を Figure 3-4 及び Table 3-10 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、投与開始時に GLD の測定値が収集されたのは、3000 μm 以上で 224 眼、3000 μm 未満で 156 眼であり、3000 μm 以上の症例は 3000 μm 未満と比べて本剤投与開始時から 12ヵ月までの観察期間中の視力測定値が低かった。

両カテゴリの視力測定値の推移は類似しており、投与開始後から投与後 5~6ヵ月にかけて緩やかに視力が改善し、その後は一定の値を示した。投与後 10ヵ月以降にやや悪化したのが、投与後 12ヵ月及び最終測定時点では、投与開始時より改善していた。

両カテゴリともに特記する問題点はなく、本剤投与開始時の視力が改善又は維持された。

**Figure 3-4 病変最大直径（3000 micro metre 以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）**



**Table 3-10 病変最大直径（3000 micro metre 以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移（logMAR）**

病変最大直径	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
3000 µm 以上	眼数	224	184	176	178	153	144	145	133	129	145	126	112	122	224
	平均	0.56	0.48	0.48	0.47	0.45	0.44	0.42	0.45	0.43	0.44	0.42	0.45	0.47	0.52
	標準偏差	0.411	0.422	0.423	0.423	0.420	0.418	0.414	0.412	0.423	0.428	0.415	0.446	0.433	0.459
3000 µm 未満	眼数	156	134	116	127	105	89	92	96	87	87	87	80	79	156
	平均	0.40	0.36	0.32	0.31	0.33	0.28	0.31	0.29	0.26	0.31	0.25	0.33	0.34	0.35
	標準偏差	0.358	0.368	0.354	0.362	0.352	0.310	0.357	0.360	0.333	0.373	0.344	0.386	0.428	0.415

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.6.2.3 術前視力（logMAR 視力 0.6 以上・未満）

術前視力（logMAR 視力 0.6 以上・未満）別の12ヵ月視力測定値の推移を Figure 3-5 及び Table 3-11 に示す。

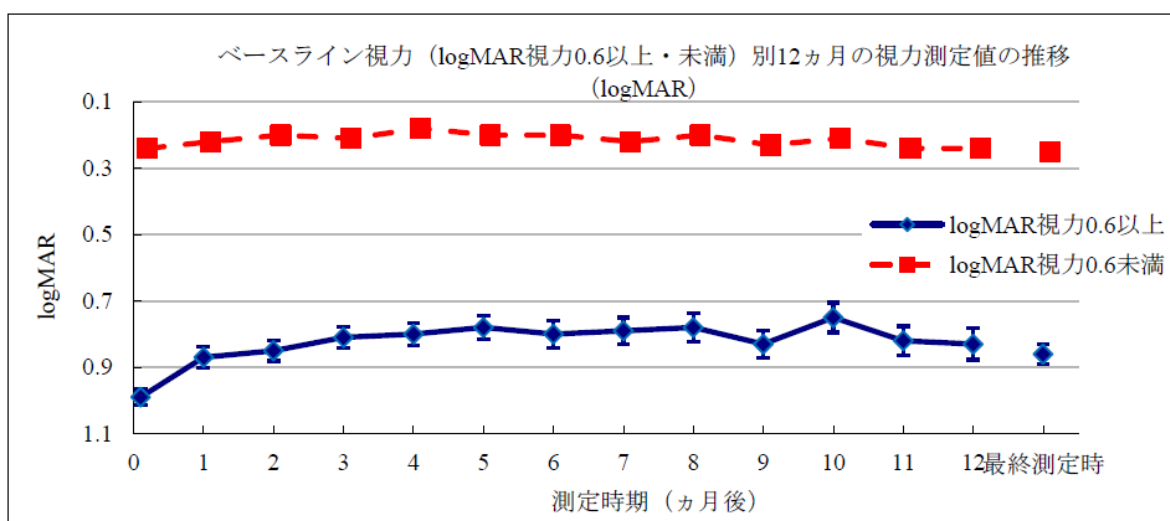
有効性解析対象眼 540 眼のうち、ベースラインの術前視力 logMAR 視力 0.6 以上は 175 眼、logMAR 視力 0.6 未満は 365 眼であり、logMAR 視力 0.6 未満の症例は logMAR 視力 0.6 以上と比べて本剤投与開始時から 12ヵ月までの観察期間中の視力測定値が低かった。

logMAR 視力 0.6 以上の症例の視力測定値は、投与開始後から投与後 3 ヶ月までに改善傾向を示し、その後は一定の値を示した。一方、logMAR 視力 0.6 未満の症例の視力測定値は投与開始後から投与後 12 ヶ月までほぼ一定の値を示した。

logMAR 視力 0.6 未満の症例では logMAR 視力 0.6 以上と比べて投与開始後の視力改善傾向が小さいものの、視力測定値は投与開始時から投与 12 ヶ月後まで一定の値を示した。

両カテゴリともに特記する問題点はなく、本剤投与開始時の視力が改善又は維持された。

**Figure 3-5 術前視力 (logMAR 視力 0.6 以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移 (logMAR)**



**Table 3-11 術前視力 (logMAR 視力 0.6 以上・未満) 別の 12 ヶ月視力測定値の推移 (logMAR)**

ベースライン視力	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
logMAR 視力 0.6 以上	眼数	175	133	132	129	116	103	89	98	85	91	77	79	84	175
	平均	0.99	0.87	0.85	0.81	0.80	0.78	0.80	0.79	0.78	0.83	0.75	0.82	0.83	0.86
	標準偏差	0.301	0.373	0.354	0.359	0.361	0.351	0.384	0.392	0.394	0.392	0.397	0.393	0.431	0.403
logMAR 視力 0.6 未満	眼数	365	310	282	291	240	218	234	223	214	214	211	192	189	365
	平均	0.24	0.22	0.20	0.21	0.18	0.20	0.20	0.22	0.20	0.23	0.21	0.24	0.24	0.25
	標準偏差	0.180	0.225	0.232	0.287	0.224	0.265	0.271	0.292	0.274	0.304	0.292	0.345	0.315	0.332

※1 ヶ月は 30 日換算した

※各評価時点のアローアンスは±14 日とした

※最終測定時は、12 ヶ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.6.3 病型分類別の有効性

病型分類ごとの有効性を検討するため、病型分類別に最高矯正視力、中心窩網膜厚、GLD、及び FA 蛍光色素漏出の推移について確認した。

### 3.6.3.1 最高矯正視力の推移

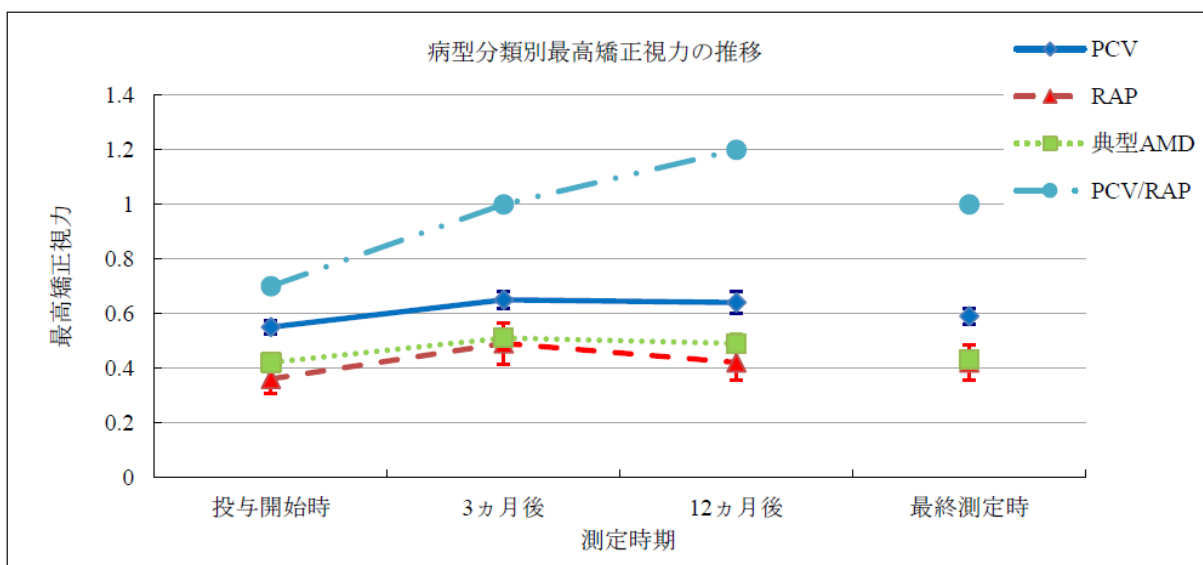
病型分類別の最高矯正視力の推移を Figure 3-6 及び Table 3-12 に示す。なお、この視力評価は小数視力を用いた。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、投与開始時及び各測定時期の 1 時点（2 時点以上）で最高矯正視力の測定値が収集されたのは、典型 AMD 症例で 301 眼、PCV 症例で 199 眼、RAP 症例で 26 眼、PCV 及び RAP を有する症例で 1 眼であった。

最高矯正視力（平均値）は、すべての病型で、投与開始時から投与後 3 ヶ月にかけて改善し、PCV/RAP 症例の 1 眼を除き、投与後 12 ヶ月でやや悪化した。しかし、投与後 12 ヶ月及び最終測定時点で、投与開始時より最高矯正視力が悪化した病型はなかった。なお、PCV/RAP 症例は 1 眼と少なく、他の病型と比較することは困難であった。

最高矯正視力について、病型分類ごとに特記する問題点はなかった。

Figure 3-6 病型分類別最高矯正視力の推移



**Table 3-12 病型分類別最高矯正視力の推移**

病型分類	最高矯正視力	測定時期			
		投与開始時	3ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
PCV	眼数	199	159	114	199
	平均	0.55	0.65	0.64	0.59
	標準偏差	0.358	0.396	0.423	0.407
RAP	眼数	26	20	16	26
	平均	0.36	0.49	0.42	0.42
	標準偏差	0.270	0.336	0.254	0.325
典型 AMD	眼数	301	229	136	301
	平均	0.42	0.51	0.49	0.43
	標準偏差	0.288	0.348	0.370	0.365
PCV/RAP	眼数	1	1	1	1
	平均	0.70	1.00	1.20	1.00
	標準偏差	-	-	-	-

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.6.3.2 中心窩網膜厚の推移

病型分類別の中心窩網膜厚の推移を [Figure 3-7](#) 及び [Table 3-13](#) に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、投与開始時及び各測定時期の 1 時点（2 時点以上）で中心窩網膜厚の値が収集されたのは、典型 AMD 症例で 217 眼、PCV 症例で 132 眼、RAP 症例で 21 眼、PCV 及び RAP を有する症例で 0 眼であった。

中心窩網膜厚（平均値）は、データが得られなかった PCV 及び RAP を有する症例を除くすべての病型で、投与開始時から投与後 3 ヶ月にかけて薄くなり（改善）、投与後 12 ヶ月でやや増大した（悪化）。しかし、投与後 12 ヶ月及び最終測定時点で、投与開始時より中心窩網膜厚が悪化した病型はなかった。

中心窩網膜厚について、病型分類ごとに特記する問題点はなかった。



Figure 3-7 病型分類別中心窩網膜厚の推移

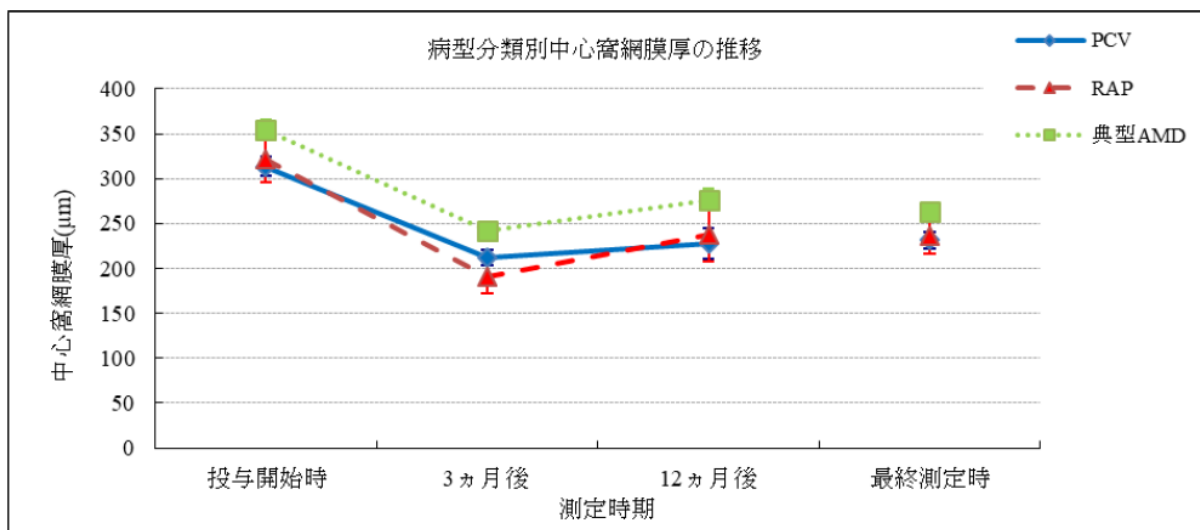


Table 3-13 病型分類別中心窩網膜厚の推移

病型分類	中心窩網膜厚(μm)	測定時期			
		投与開始時	3ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
PCV	眼数	132	99	70	132
	平均	313.7	212.2	227.7	231.4
	標準偏差	122.42	86.81	140.42	112.76
RAP	眼数	21	14	12	21
	平均	322.3	190.2	237.7	236.4
	標準偏差	121.99	65.14	103.41	92.41
典型AMD	眼数	217	149	96	217
	平均	354.7	242.5	276.7	263.0
	標準偏差	152.63	110.20	117.29	116.60
PCV/RAP	眼数	0	0	0	0
	平均	-	-	-	-
	標準偏差	-	-	-	-

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚とした

### 3.6.3.3 病変最大直径の推移

病型分類別の病変最大直径の推移を Figure 3-8 及び Table 3-14 に示す。

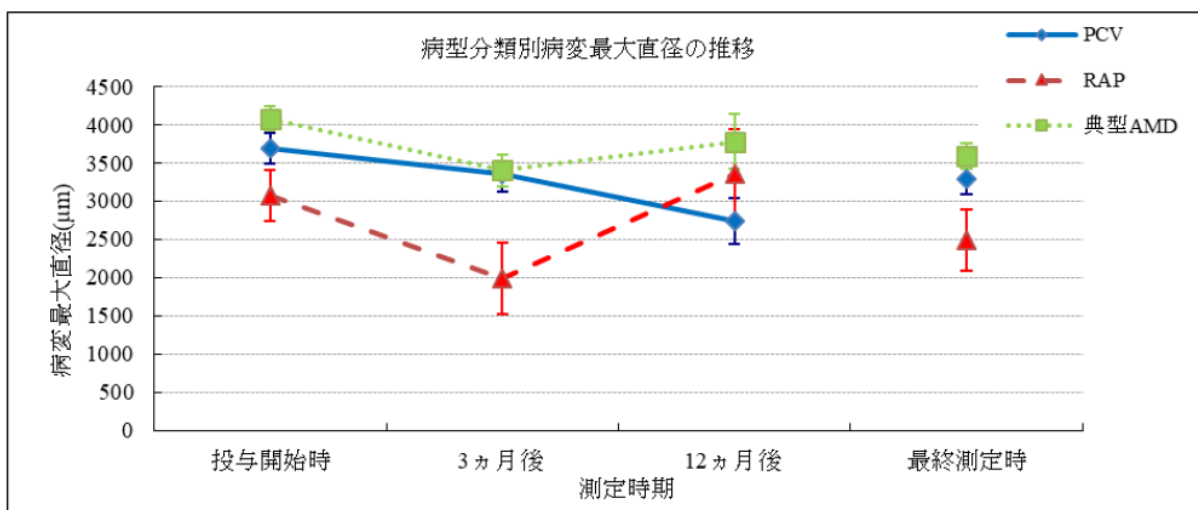
有効性解析対象眼 540 眼のうち、投与開始時及び各測定時期の1時点（2時点以上）で GLD の値が収集されたのは、典型 AMD 症例で 163 眼、PCV 症例で 106 眼、RAP 症例で 14 眼、PCV 及び RAP を有する症例で 0 眼であった。

GLD（平均値）は、データが得られなかった PCV 及び RAP を有する症例を除くすべての病型で、投与開始時から投与後 3 ヶ月にかけて縮小（改善）したが、典型 AMD 症例及び RAP 症例は

投与後 12 ヶ月で拡大（悪化）し、PCVのみ投与後 12 ヶ月でも改善した。しかし、投与後 12 ヶ月及び最終測定時点で、投与開始時より GLD が悪化する病型はなかった。

GLD について、病型分類ごとに特記する問題点はなかった。

**Figure 3-8 病型分類別の病変最大直径の推移**



**Table 3-14 病型分類別の病変最大直径の推移**

病型分類	病変最大直径(μm)	測定時期			
		投与開始時	3 ヶ月後	12 ヶ月後	最終測定時
PCV	眼数	106	80	30	106
	平均	3696.6	3364.2	2742.1	3289.1
	標準偏差	2053.43	2156.17	1620.03	2065.88
RAP	眼数	14	9	3	14
	平均	3070.2	1990.2	3357.7	2492.4
	標準偏差	1233.75	1411.41	1007.84	1504.97
典型 AMD	眼数	163	104	36	163
	平均	4080.0	3398.5	3781.3	3584.4
	標準偏差	1955.73	2057.88	2170.18	2131.51
PCV/RAP	眼数	0	0	0	0
	平均	-	-	-	-
	標準偏差	-	-	-	-

※1 ヶ月は 30 日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14 日とした

※最終測定時は、12 ヶ月後までの評価のうちの最終の病変最大直径とした

### 3.6.3.4 FA 蛍光色素漏出の推移

病型分類別の FA 蛍光色素漏出の推移を Table 3-15 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、各測定時期の 1 時点以上で FA が測定されたのは、典型 AMD 症例で 161 眼、PCV 症例で 128 眼、RAP 症例で 12 眼、PCV 及び RAP を有する症例で 0 眼であった。

FA 蛍光色素漏出は、すべての病型で投与開始時から投与開始後 12 ヶ月にかけて減少する症例が多く、異なる傾向を示す病型はなかった。

FA 蛍光色素漏出について、病型分類ごとに特記する問題点はなかった。

**Table 3-15 病型分類別蛍光色素漏出の推移**

病型分類	測定時期	対象眼数	蛍光漏出			
			増大	変化なし	減少	消失
PCV	3 ヶ月後	128	3	28	75	22
	12 ヶ月後	47	6	22	10	9
RAP	3 ヶ月後	12	1	2	6	3
	12 ヶ月後	4	-	-	-	4
典型 AMD	3 ヶ月後	161	7	30	79	45
	12 ヶ月後	48	3	15	15	15
PCV/RAP	3 ヶ月後	-	-	-	-	-
	12 ヶ月後	-	-	-	-	-

※1 ヶ月は 30 日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14 日とした

### 3.6.4 典型 AMD 症例の病変タイプ別網膜病態推移

典型 AMD での病変タイプ別中心窩網膜厚の開始時からの変化量推移を Figure 3-9 及び Table 3-16 に示す。

中心窩網膜厚の推移は、すべての病変タイプで投与開始時から投与開始後 3 ヶ月にかけて改善傾向を示した。その後は病変ごとに変化量の推移はそれぞれ異なるものの、投与開始時から 12 ヶ月後まで中心窩網膜厚の変化量が 0 以上を示すことはなかった。3 病変のうち、中心窩網膜厚の変化量の改善傾向が一番大きかったのは predominantly classic CNV であった。

中心窩網膜厚について、病変タイプごとに特記する問題点はなかった。

Figure 3-9 典型AMDでの病変タイプ別中心窩網膜厚の開始時からの変化量推移

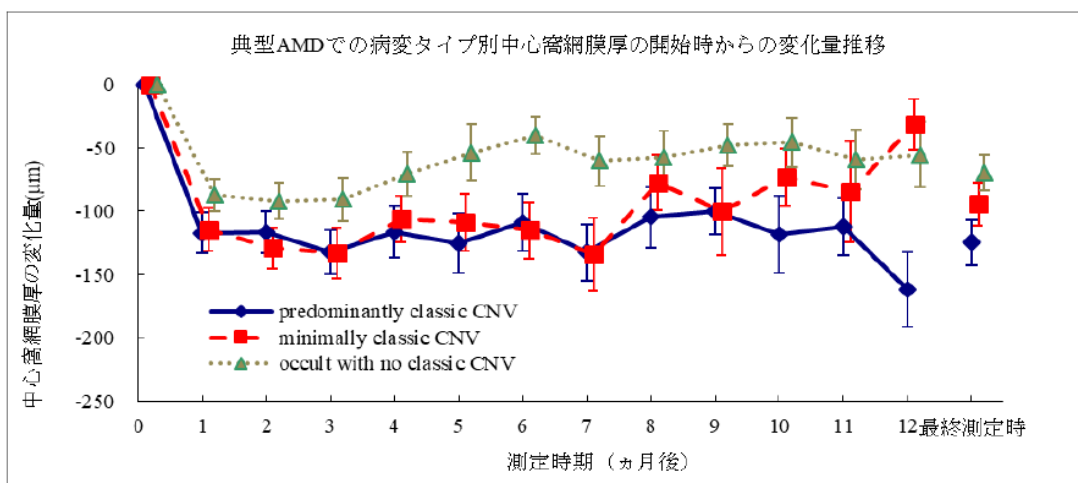


Table 3-16 典型AMDでの病変タイプ別中心窩網膜厚の開始時からの変化量推移

病変タイプ	中心窩網膜厚 の変化量 (μm)	測定時期													
		投与 開始時	1ヵ 月後	2ヵ 月後	3ヵ 月後	4ヵ 月後	5ヵ 月後	6ヵ 月後	7ヵ 月後	8ヵ 月後	9ヵ 月後	10ヵ 月後	11ヵ 月後	12ヵ 月後	最終測 定時
predominantly classic CNV	眼数	63	49	44	47	27	34	31	28	26	31	22	26	30	63
	平均	0.0	-117.0	-116.2	-132.3	-116.2	-125.2	-108.6	-132.3	-104.5	-100.1	-118.3	-112.3	-161.6	-124.6
	標準偏差	0.00	114.91	109.99	117.80	107.44	134.67	124.52	117.75	121.92	101.80	142.94	116.49	163.33	140.69
minimally classic CNV	眼数	44	38	37	32	29	24	25	18	20	16	21	15	18	44
	平均	0.0	-114.4	-128.8	-132.7	-106.0	-108.5	-114.8	-133.9	-77.4	-100.4	-73.2	-84.3	-31.7	-94.3
	標準偏差	0.00	105.43	97.25	113.38	97.60	111.57	110.73	123.04	98.23	137.95	103.87	155.30	84.42	110.41
occult with no classic CNV	眼数	105	90	87	68	59	50	55	50	47	57	48	43	45	105
	平均	0.0	-87.1	-91.9	-90.9	-70.8	-53.9	-40.3	-60.5	-57.6	-47.8	-45.6	-59.1	-55.7	-69.8
	標準偏差	0.00	119.42	135.22	140.95	132.70	157.35	110.34	140.14	145.98	125.06	136.23	153.62	171.42	144.93

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚の開始時からの変化量とした

### 3.6.5 PCV 症例特有の病態の進行

PCV 症例に特有のポリープ状病巣の進行について Table 3-17 に示す。

PCV のポリープ状病巣は投与開始から投与後 12 ヶ月にかけて、多くの症例が変化なし、縮小又は消失であった。なお、PCV 及び RAP を有する症例の情報は収集されなかった。

Table 3-17 ポリープ状病巣の進行

病型分類	測定時期	対象眼数	ポリープ状病巣			
			進展	変化なし	縮小	消失
PCV	3ヵ月後	127	1	41	53	32
	12ヵ月後	52	2	26	9	15
PCV/RAP	3ヵ月後	-	-	-	-	-
	12ヵ月後	-	-	-	-	-

※1カ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

### 3.6.6 PDT 併用の影響

有効性解析対象眼 540 眼について、PDT 併用による有効性への影響を全例及び病型分類ごとに確認した。なお、10.6.6 項の視力評価には logMAR 換算値を用いた。

本調査の解析対象眼は第一治療眼であり、PDT が 1 年以降に併用された症例は限定的であったため、PDT 併用の有無は A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した。

#### 3.6.6.1 全体症例

##### 視力の推移

PDT 併用有無別の 12 カ月の視力測定値の推移を Figure 3-10 及び Table 3-18 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、PDT 併用情報の不明未記載の 30 眼を除き、PDT 併用ありは 135 眼、PDT 併用なしは 375 眼であった。

PDT 併用ありは、PDT 併用なしと比べて、本剤投与開始時から 12 カ月後までの観察期間中の平均視力測定値は低かったが、PDT 併用ありと併用なしで視力測定値の推移に大きな違いはなかった。両カテゴリとも投与開始時の視力が改善又は維持された。

Figure 3-10 PDT 併用有無別 12 カ月の視力測定値の推移 (logMAR)

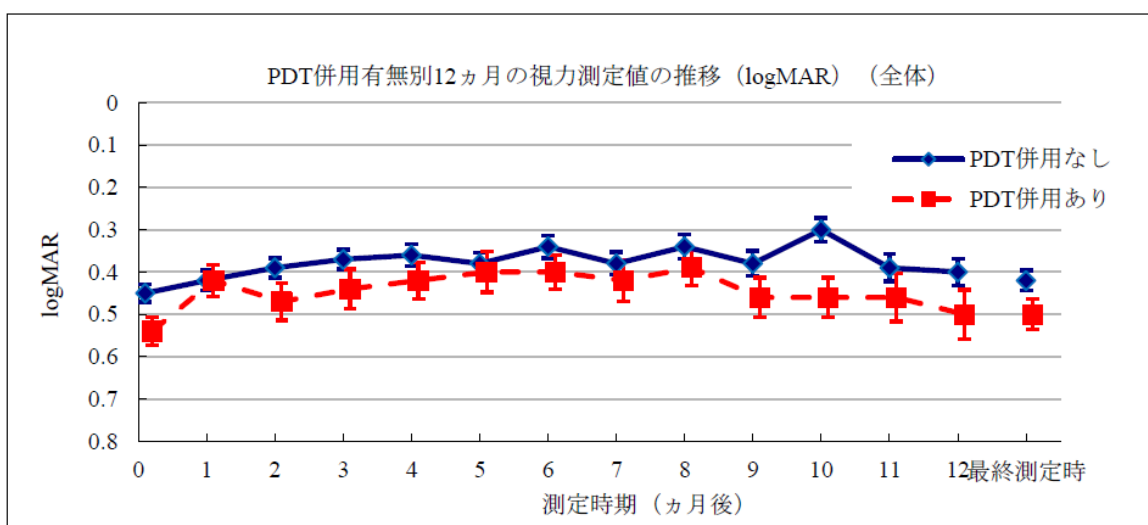


Table 3-18 PDT 併用有無別 12 カ月の視力測定値の推移 (logMAR)

PDT 併用の有無	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用なし	眼数	375	318	303	303	244	232	227	229	214	215	195	194	197	375
	平均	0.45	0.42	0.39	0.37	0.36	0.38	0.34	0.38	0.34	0.38	0.30	0.39	0.40	0.42
	標準偏差	0.410	0.420	0.404	0.407	0.396	0.395	0.407	0.416	0.421	0.441	0.392	0.446	0.451	0.464

PDT併用の有無	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用あり	眼数	135	102	89	94	88	74	78	73	67	74	77	60	58	135
	平均	0.54	0.42	0.47	0.44	0.42	0.40	0.40	0.42	0.39	0.46	0.46	0.46	0.50	0.50
	標準偏差	0.392	0.385	0.412	0.451	0.400	0.415	0.359	0.415	0.338	0.402	0.416	0.440	0.439	0.422

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※PDT併用の有無は、A1401調査の観察期間2年間の情報で判断した

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 中心窩網膜厚の推移

PDT併用有無別の12ヵ月の中心窩網膜厚の推移を Figure 3-11 及び Table 3-19 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、各測定時期の1時点以上で中心窩網膜厚の測定値が収集されたのは、PDT併用ありで108眼、PDT併用なしで285眼であった。

PDT併用ありと併用なしで中心窩網膜厚の推移は類似していた。両カテゴリとも投与開始時の中心窩網膜厚が縮小又は維持された。

Figure 3-11 PDT併用有無別12ヵ月の中心窩網膜厚の推移

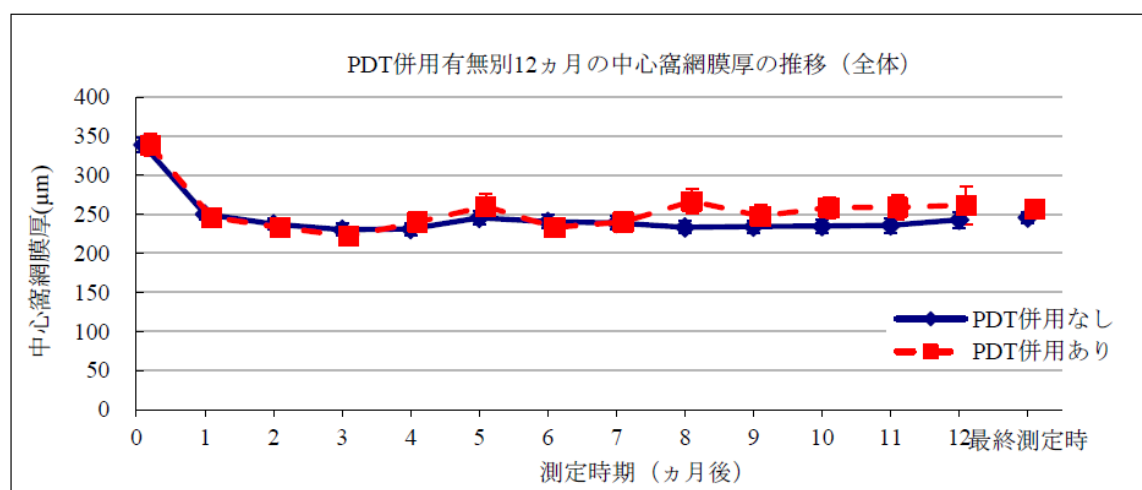


Table 3-19 PDT併用有無別12ヵ月の中心窩網膜厚の推移

PDT併用の有無	中心窩網膜厚(μm)	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用なし	眼数	270	233	223	199	162	167	157	151	143	151	131	123	139	285
	平均	339.0	250.1	237.4	230.2	231.2	245.4	240.5	239.0	233.2	234.3	234.9	235.8	243.0	245.7
	標準偏差	148.74	101.59	102.63	108.71	96.32	106.25	106.24	106.63	92.11	92.96	104.43	104.20	118.70	110.63
併用あり	眼数	92	70	76	64	59	47	56	47	47	48	53	41	41	108
	平均	338.6	246.1	232.9	221.8	240.2	260.2	233.2	240.2	266.7	247.7	258.8	258.9	261.9	256.9
	標準偏差	134.85	96.11	98.87	75.81	100.92	107.93	85.07	73.60	105.35	96.01	96.29	96.74	155.34	124.24

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※PDT併用の有無は、A1401調査の観察期間2年間の情報で判断した

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚とした

### 3.6.6.2 PCV 症例

有効性解析対象眼 540 眼のうち、PCV を有する症例は 201 眼であり、そのうち RAP を併発している 1 例を除き、PCV 症例を 200 眼とした。

#### 視力の推移

PCV 症例の PDT 併用有無別の 12 ヶ月の視力測定値の推移を Figure 3-12 及び Table 3-20 に示す。

PCV 症例 200 眼のうち、PDT 併用情報が不明未記載の 9 眼を除き、PDT 併用ありは 56 眼、PDT 併用なしは 135 眼であった。

PDT 併用ありと併用なしで推移は異なっているが、特記する問題点はなかった。両カテゴリとも投与開始時の視力が改善又は維持された。

Figure 3-12 PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (PCV 症例)

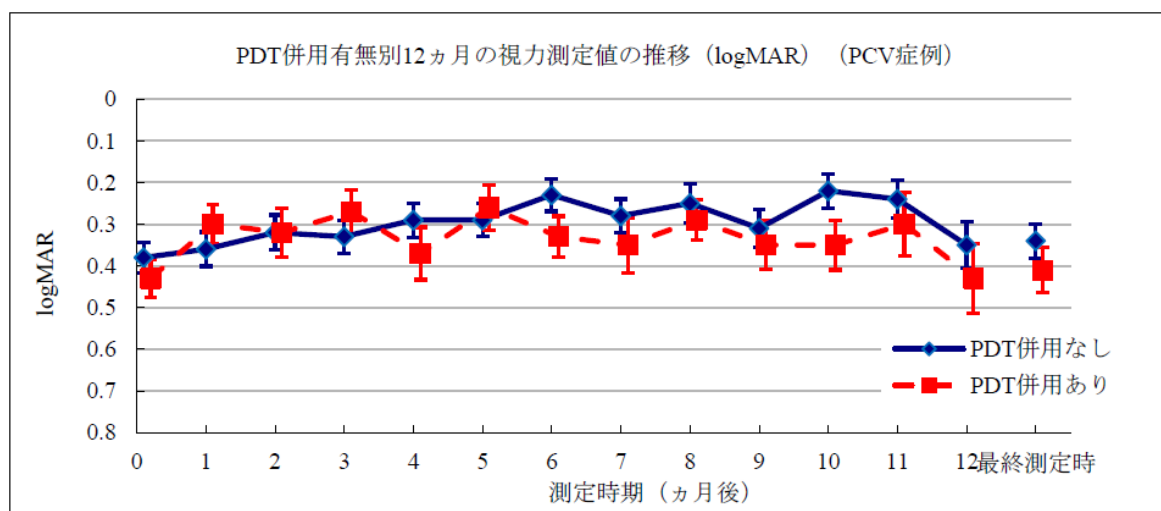


Table 3-20 PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (PCV 症例)

PDT 併用の有無	logMAR	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用なし	眼数	135	119	112	111	92	89	89	87	82	81	78	73	82	135
	平均	0.38	0.36	0.32	0.33	0.29	0.29	0.23	0.28	0.25	0.31	0.22	0.24	0.35	0.34
	標準偏差	0.426	0.445	0.446	0.426	0.390	0.367	0.368	0.372	0.413	0.414	0.363	0.382	0.498	0.479
併用あり	眼数	56	42	37	41	37	35	40	31	30	32	34	27	27	56
	平均	0.43	0.30	0.32	0.27	0.37	0.26	0.33	0.35	0.29	0.35	0.35	0.30	0.43	0.41
	標準偏差	0.347	0.299	0.353	0.342	0.385	0.328	0.312	0.369	0.262	0.332	0.350	0.392	0.436	0.413

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※PDT 併用の有無は、A1401調査の観察期間2年間の情報で判断した

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

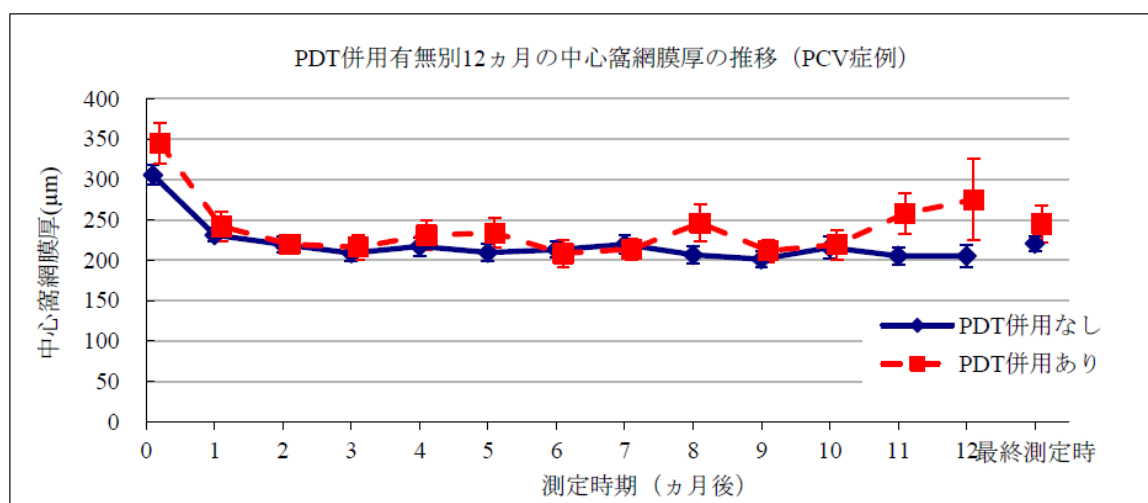
### 中心窩網膜厚の推移

PCV 症例の PDT 併用有無別の 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移を Figure 3-13 及び Table 3-21 に示す。

PCV 症例 200 眼のうち、各測定時期の 1 時点以上で中心窩網膜厚の測定値が収集されたのは、PDT 併用ありは 41 眼、PDT 併用なしは 101 眼であった。

PDT 併用なしで投与後 10 ヶ月から悪化傾向が見られたが、PDT 併用ありと併用なしで、中心窩網膜厚の推移は類似していた。両カテゴリとも投与開始時の中心窩網膜厚が縮小又は維持された。

**Figure 3-13 PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (PCV 症例)**



**Table 3-21 PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (PCV 症例)**

PDT 併用の有無	中心窩網膜厚 (µm)	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用なし	眼数	96	87	85	76	67	65	66	65	62	58	62	54	55	101
	平均	305.5	231.3	219.7	209.0	217.3	209.7	213.2	219.8	206.9	201.3	215.9	205.5	205.4	220.9
	標準偏差	117.05	79.24	90.61	90.98	93.57	81.56	80.65	91.46	81.01	79.20	105.13	80.75	101.18	91.80
併用あり	眼数	33	24	25	24	23	20	26	22	17	22	19	15	18	41
	平均	345.2	242.0	220.0	216.2	231.3	233.9	208.5	214.0	246.2	211.8	219.7	257.9	275.2	245.2
	標準偏差	145.82	92.63	58.57	75.04	85.96	81.97	88.37	62.05	92.92	63.35	80.12	95.87	212.43	149.08

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※PDT 併用の有無は、A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚とした



### 3.6.6.3 RAP 症例

有効性解析対象眼 540 眼のうち、RAP を有する症例は 28 眼であり、そのうち PCV を併発している 1 眼及び PCV の情報が不明・未記載の 1 眼を除き、RAP 症例を 26 眼とした。

#### 視力の推移

RAP 症例の PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移を Figure 3-14 及び Table 3-22 に示す。

RAP 症例 26 眼のうち、PDT 併用情報が不明未記載の 1 眼を除き、PDT 併用ありは 10 眼、PDT 併用なしは 15 眼であった。

PDT 併用ありと併用なしで推移は異なっているが、両カテゴリとも投与開始時より改善と悪化を繰り返す傾向は類似していた。また、両カテゴリとも投与開始時の視力が改善又は維持された。

なお、RAP 症例は全体で 26 眼と少なく、PDT 併用有無別に視力測定値の推移の傾向を確認することは困難であった。

Figure 3-14 PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (RAP 症例)

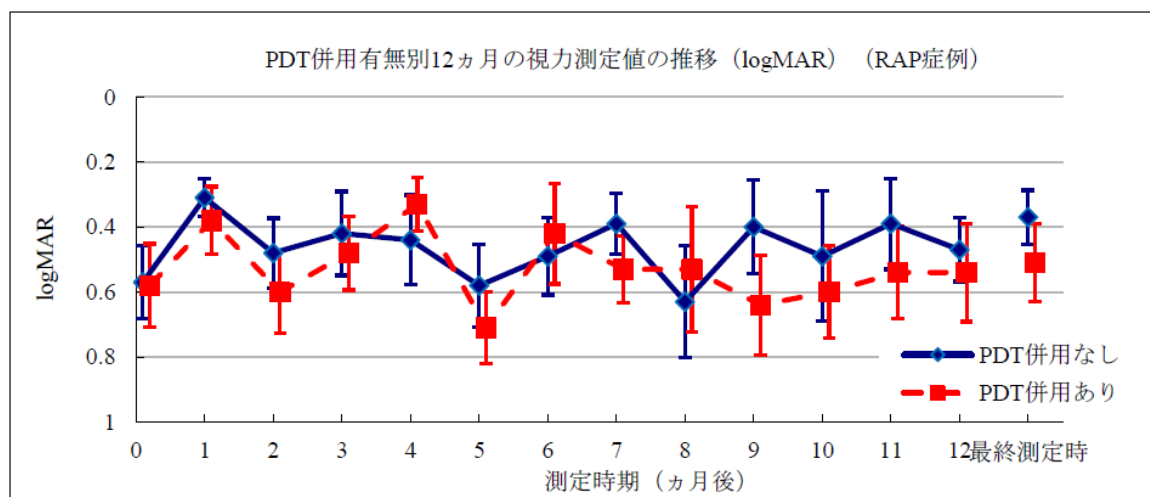


Table 3-22 PDT 併用有無別 12 ヶ月の視力測定値の推移 (logMAR) (RAP 症例)

PDT 併用の有無	logMAR	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	最終測定時
併用なし	眼数	15	11	13	11	10	9	11	13	7	10	8	10	9	15
	平均	0.57	0.31	0.48	0.42	0.44	0.58	0.49	0.39	0.63	0.40	0.49	0.39	0.47	0.37
	標準偏差	0.438	0.193	0.388	0.427	0.436	0.382	0.393	0.339	0.458	0.454	0.567	0.443	0.294	0.321
併用あり	眼数	10	5	9	8	6	3	5	7	5	4	8	3	6	10
	平均	0.58	0.38	0.60	0.48	0.33	0.71	0.42	0.53	0.53	0.64	0.60	0.54	0.54	0.51
	標準偏差	0.404	0.232	0.383	0.322	0.200	0.190	0.347	0.275	0.429	0.308	0.404	0.248	0.369	0.380

※1 ヶ月は 30 日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14 日とした

※PDT 併用の有無は、A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した

※最終測定時は、12 ヶ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 中心窩網膜厚の推移

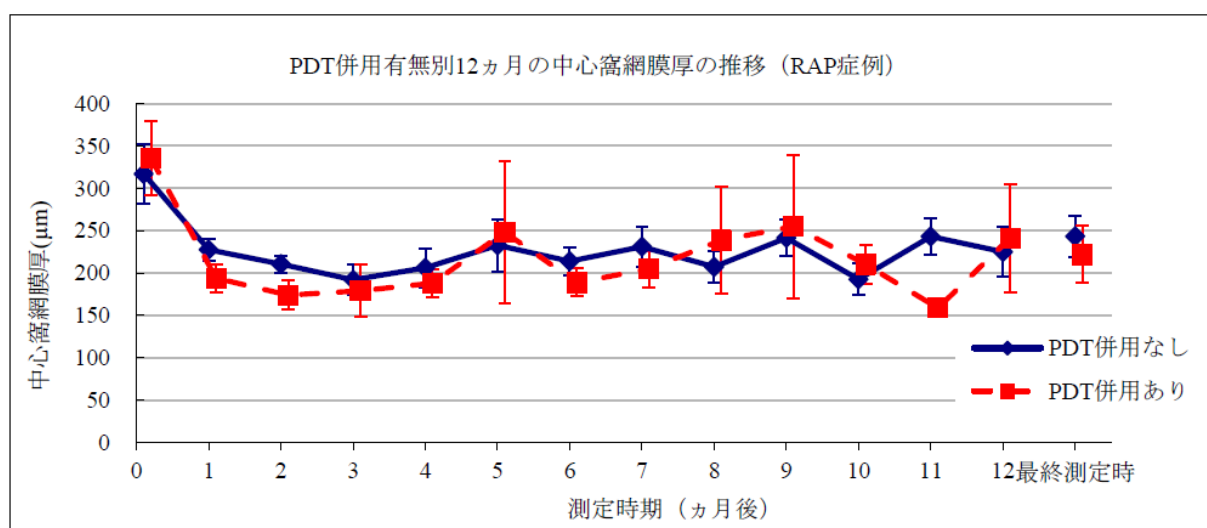
RAP 症例の PDT 併用有無別の 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移を Figure 3-15 及び Table 3-23 に示す。

RAP 症例 26 眼のうち、各測定時期の 1 時点以上で中心窩網膜厚の測定値が収集されたのは、PDT 併用ありで 10 眼、PDT 併用なしで 11 眼であった。

PDT 併用ありと併用なしで投与後 11 ヶ月時点を除き、中心窩網膜厚の推移は類似していた。また、両カテゴリとも投与開始時の中心窩網膜厚が縮小又は維持された。

なお、RAP 症例は全体で 26 眼と少なく、PDT 併用有無別に中心窩網膜厚の推移の傾向を確認することは困難であった。

**Figure 3-15 PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (RAP 症例)**



**Table 3-23 PDT 併用有無別 12 ヶ月の中心窩網膜厚の推移 (RAP 症例)**

PDT 併用の有無	中心窩網膜厚 (µm)	測定時期													
		投与開始時	1ヵ月後	2ヵ月後	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
併用なし	眼数	11	9	10	6	7	8	5	8	6	6	5	5	7	11
	平均	316.9	227.6	210.6	192.0	206.1	232.8	214.0	231.1	207.3	241.5	192.6	243.2	225.0	243.4
	標準偏差	118.09	38.92	31.77	44.95	59.58	87.53	36.87	66.69	45.64	52.14	41.33	47.75	77.61	82.11
併用あり	眼数	10	4	9	7	6	3	4	5	4	4	8	4	5	10
	平均	335.2	194.0	174.0	179.1	188.2	248.3	188.8	205.0	238.8	255.0	210.3	158.8	241.4	221.8
	標準偏差	138.01	33.68	50.44	81.37	39.50	144.35	33.03	47.96	125.96	169.60	64.45	16.11	142.62	106.24

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※PDT 併用の有無は、A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚とした

### 3.6.6.4 病型別投与回数

病型分類別の12ヵ月後までの本剤の投与回数を、PDT併用の有無別で確認した。

PDT併用あり及びPDT併用なし症例の病型分類別投与回数をTable 3-24及びTable 3-25に示す。

PDT併用あり症例は全体で135眼であり、投与回数（平均値±標準偏差）は $4.0 \pm 2.28$ 回であった。一方、PDT併用なし症例は全体で375眼であり、投与回数（平均値±標準偏差）は $4.2 \pm 1.83$ 回であった。全体ではPDT併用有無別の投与回数に差はなかったが、病型分類別、病変タイプ別では、RAP症例で差が見られた（PDT併用あり； $2.6 \pm 1.26$ 回、PDT併用なし； $4.7 \pm 2.79$ 回）。なお、その他の病型、病変タイプ別ではPDT併用有無別で投与回数に大きな差はなかった。

本調査では収集したRAP症例の例数が少なく、PDT併用有無別の投与回数に差が出たことについて検討するのは困難であった。

**Table 3-24 病型分類別の投与回数（PDT併用あり症例）**

要因	分類	対象眼数	投与開始～12ヵ月後までの投与回数			
			平均	標準偏差	最小値	最大値
全体 <sup>※1</sup>		135	4.0	2.28	1	12
PCV/RAP/ 典型AMD <sup>※1</sup>	PCV	56	4.1	2.46	1	11
	RAP	10	2.6	1.26	1	4
	典型AMD	68	4.3	2.16	1	12
	PCV/RAP	0	-	-	-	-
	不明・未記載	1	1.0	-	1	1
典型AMDで の病変タイプ	predominantly classic CNV	17	3.8	1.99	1	9
	minimally classic CNV	11	3.5	2.02	1	7
	occult with no classic CNV	39	4.7	2.25	1	12
	不明・未記載	1	4.0	-	4	4

※1：PCV：PCV「あり」かつ、RAP「なし」 RAP：PCV「なし」かつ、RAP「あり」 典型AMD：PCV「なし」かつ、RAP「なし」 PCV/RAP：PCV「あり」かつ、RAP「あり」

※各分類において重複は存在していない

※PDT併用の有無は、A1401調査の観察期間2年間の情報で判断した

**Table 3-25 病型分類別の投与回数（PDT併用なし症例）**

要因	分類	対象眼数	投与開始～12ヵ月後までの投与回数			
			平均	標準偏差	最小値	最大値
全体 <sup>※1</sup>		375	4.2	1.83	1	11
PCV/RAP/ 典型AMD <sup>※1</sup>	PCV	135	4.4	1.88	2	11
	RAP	15	4.7	2.79	2	11
	典型AMD	214	4.1	1.72	1	11
	PCV/RAP	1	2.0	-	2	2
	不明・未記載	10	3.2	1.03	2	6
典型AMDで の病変タイプ	predominantly classic CNV	64	3.8	1.52	1	9
	minimally classic CNV	43	4.0	1.47	2	8

要因	分類	対象眼数	投与開始～12ヵ月後までの投与回数			
			平均	標準偏差	最小値	最大値
	occult with no classic CNV	103	4.4	1.90	1	11
	不明・未記載	4	4.5	1.29	3	6

※1：PCV：PCV「あり」かつ、RAP「なし」 RAP：PCV「なし」かつ、RAP「あり」 典型AMD：PCV「なし」かつ、RAP「なし」 PCV/RAP：PCV「あり」かつ、RAP「あり」

※各分類において重複は存在していない

※PDT併用の有無は、A1401調査の観察期間2年間の情報で判断した

### 3.6.7 眼底所見別の部分集団解析

有効性解析対象眼 540 眼について、各眼底所見の有無別に有効性を確認した。

#### 3.6.7.1 最高矯正視力

眼底所見別の部分集団解析（最高矯正視力）を Table 3-26 及び Table 3-27 に示す。なお、最高矯正視力の最終変化量は、本調査で収集した情報として観察期間 1 年間の情報、及びより長期的な視力を確認するため、A1401 調査の観察期間 2 年間の情報でそれぞれ算出した。また、視力評価には小数視力を用いた。

眼底所見の種類、所見の有無によって最高矯正視力の最終の変化量に違いは見られたが、最終の小数視力の変化量が+0.5\*を超えるカテゴリはなく、すべてのカテゴリで投与開始時の視力を維持した。

\*A1401調査にて、有効眼割合を算出する際、 $\log\text{MAR} \leq -0.3$ を改善、 $-0.3 < \log\text{MAR} < 0.3$ を維持としており、 $\log\text{MAR}$ の0.3は小数視力に換算すると0.5である。

**Table 3-26 眼底所見別の部分集団解析（最高矯正視力）**

投与開始時の眼底所見		対象眼数	(%)	最高矯正視力		t 検定
				ベースライン	最終の変化量	
全体		417	(77.22)	0.49	0.07	p< 0.0001
中心窩網膜下液	無	122	(22.59)	0.44	0.05	p= 0.0999
	有	294	(54.44)	0.50	0.08	p< 0.0001
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
線維性瘢痕	無	345	(63.89)	0.52	0.09	p< 0.0001
	有	70	(12.96)	0.33	0.00	p= 1.0000
	不明・未記載	2	(0.37)	0.33	0.05	-
網膜萎縮	無	342	(63.33)	0.51	0.08	p< 0.0001
	有	73	(13.52)	0.38	0.02	p= 0.5889
	不明・未記載	2	(0.37)	0.33	0.05	-

投与開始時の眼底所見	対象眼数	(%)	最高矯正視力		t 検定	
			ベースライン	最終の変化量		
出血	無	196	(36.30)	0.50	0.07	p= 0.0002
	有	220	(40.74)	0.47	0.07	p= 0.0011
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
網膜色素上皮裂孔	無	410	(75.93)	0.49	0.07	p< 0.0001
	有	6	(1.11)	0.36	0.08	p= 0.1021
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
黄斑浮腫	無	222	(41.11)	0.57	0.07	p= 0.0002
	有	194	(35.93)	0.38	0.07	p= 0.0012
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
網膜色素上皮剥離	無	187	(34.63)	0.44	0.10	p< 0.0001
	有	229	(42.41)	0.52	0.04	p= 0.0252
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
その他	無	408	(75.56)	0.49	0.07	p< 0.0001
	有	6	(1.11)	0.48	0.03	p= 0.7575
	不明・未記載	3	(0.56)	0.20	0.03	-

※最高矯正視力の最終変化量は A1401 調査の観察期間 1 年間の情報で算出した

**Table 3-27 眼底所見別の部分集団解析（最高矯正視力）**

投与開始時の眼底所見	対象眼数	(%)	最高矯正視力		t 検定	
			ベースライン	最終の変化量		
全体	539	(99.81)	0.47	0.03	p= 0.0507	
中心窩網膜下液	無	166	(30.74)	0.42	0.00	p= 0.9979
	有	372	(68.89)	0.49	0.04	p= 0.0213
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
線維性瘢痕	無	446	(82.59)	0.50	0.04	p= 0.0157
	有	91	(16.85)	0.31	-0.02	p= 0.3645
	不明・未記載	2	(0.37)	0.33	0.02	-
網膜萎縮	無	438	(81.11)	0.49	0.04	p= 0.0165
	有	99	(18.33)	0.35	-0.02	p= 0.5134
	不明・未記載	2	(0.37)	0.33	0.02	-
出血	無	249	(46.11)	0.50	0.00	p= 0.9524
	有	289	(53.52)	0.43	0.05	p= 0.0111
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-

投与開始時の眼底所見	対象眼数	(%)	最高矯正視力		t 検定	
			ベースライン	最終の変化量		
網膜色素上皮裂孔	無	529	(97.96)	0.47	0.03	p= 0.0572
	有	9	(1.67)	0.38	0.03	p= 0.5961
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
黄斑浮腫	無	284	(52.59)	0.56	0.02	p= 0.2394
	有	254	(47.04)	0.36	0.03	p= 0.1089
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
網膜色素上皮剥離	無	246	(45.56)	0.42	0.08	p< 0.0001
	有	292	(54.07)	0.50	-0.02	p= 0.3083
	不明・未記載	1	(0.19)	0.50	0.10	-
その他	無	526	(97.41)	0.47	0.03	p= 0.0350
	有	9	(1.67)	0.39	-0.13	p= 0.0324
	不明・未記載	4	(0.74)	0.17	0.03	-

※最高矯正視力の最終変化量は A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で算出した

### 3.6.7.2 中心窩網膜厚

眼底所見別の部分集団解析（中心窩網膜厚）を [Table 3-28](#) に示す。なお、中心窩網膜厚の最終変化量は、本調査で収集した情報として観察期間 1 年間の情報で算出した。

その他及び不明・未記載を除き、各眼底所見の有無にかかわらず、中心窩網膜厚のベースラインと最終の変化量に有意な差を認めており、すべてのカテゴリで投与開始時の中心窩網膜厚が縮小した。

**Table 3-28 眼底所見別の部分集団解析（中心窩網膜厚）**

投与開始時の眼底所見	対象眼数	(%)	中心窩網膜厚(μm)		t 検定	
			ベースライン	最終の変化量		
全体	373	(69.07)	336.8	-87.2	p< 0.0001	
中心窩網膜下液	無	119	(22.04)	346.4	-86.2	p< 0.0001
	有	254	(47.04)	332.3	-87.6	p< 0.0001
線維性瘢痕	無	317	(58.70)	334.3	-86.5	p< 0.0001
	有	55	(10.19)	353.5	-92.8	p< 0.0001
	不明・未記載	1	(0.19)	213.0	22.0	-
網膜萎縮	無	308	(57.04)	339.1	-93.3	p< 0.0001
	有	64	(11.85)	327.5	-59.4	p< 0.0001
	不明・未記載	1	(0.19)	213.0	22.0	-
出血	無	172	(31.85)	321.0	-64.1	p< 0.0001
	有	201	(37.22)	350.3	-106.9	p< 0.0001
網膜色素上皮裂孔	無	369	(68.33)	335.9	-86.7	p< 0.0001
	有	4	(0.74)	420.0	-127.3	p= 0.0385
黄斑浮腫	無	201	(37.22)	293.1	-64.3	p< 0.0001
	有	172	(31.85)	387.8	-113.9	p< 0.0001
網膜色素上皮剥離	無	183	(33.89)	329.7	-97.9	p< 0.0001
	有	190	(35.19)	343.6	-76.8	p< 0.0001
その他	無	362	(67.04)	336.6	-87.0	p< 0.0001
	有	8	(1.48)	309.5	-45.6	p= 0.1394
	不明・未記載	3	(0.56)	428.3	-213.7	-

※中心窩網膜厚の最終変化量は A1401 調査の観察期間 1 年間の情報で算出した

### 3.6.7.3 病変最大直径

眼底所見別の部分集団解析（最大病変直径）を [Table 3-29](#) に示す。なお、病変最大直径の最終変化量は、本調査で収集した情報として観察期間 1 年間の情報で算出した。

眼底所見のうち、網膜色素上皮裂孔の所見「なし」の症例で病変最大直径のベースラインと最終の変化量に有意な差を認めた。それ以外の眼底所見では、その他を除き、所見の有無にかかわらず、病変最大直径のベースラインと最終の変化量に有意な差を認めた。

眼底所見の種類、所見の有無によって病変最大直径の最終の変化量に違いは見られたが、その他を除き、すべてカテゴリで投与開始時の病変最大直径が縮小した。

**Table 3-29 眼底所見別の部分集団解析（病変最大直径）**

投与開始時の眼底所見	対象眼数	（%）	病変最大直径(μm)		t 検定	
			ベースライン	最終の変化量		
全体	285	(52.78)	3891.5	-464.4	p< 0.0001	
中心窩網膜下液	無	93	(17.22)	4401.5	-460.4	p< 0.0001
	有	192	(35.56)	3644.5	-466.3	p< 0.0001
線維性瘢痕	無	240	(44.44)	3782.6	-435.1	p< 0.0001
	有	45	(8.33)	4472.3	-620.8	p= 0.0032
網膜萎縮	無	231	(42.78)	3775.0	-440.6	p< 0.0001
	有	54	(10.00)	4389.9	-566.2	p= 0.0109
出血	無	128	(23.70)	3859.0	-315.5	p= 0.0012
	有	157	(29.07)	3918.0	-585.8	p< 0.0001
網膜色素上皮裂孔	無	282	(52.22)	3897.3	-462.4	p< 0.0001
	有	3	(0.56)	3353.0	-655.0	p= 0.4226
黄斑浮腫	無	143	(26.48)	3649.6	-353.0	p< 0.0001
	有	142	(26.30)	4135.2	-576.5	p< 0.0001
網膜色素上皮剥離	無	140	(25.93)	3419.1	-471.6	p< 0.0001
	有	145	(26.85)	4347.6	-457.5	p< 0.0001
その他	無	280	(51.85)	3860.1	-476.7	p< 0.0001
	有	3	(0.56)	6673.0	466.3	p= 0.1469
	不明・未記載	2	(0.37)	4125.5	-132.5	-

※病変最大直径の最終変化量は A1401 調査の観察期間 1 年間の情報で算出した

### 3.6.8 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者に対する検討は、A1401 で報告しているため、本報告書では別途検討しない。

## 3.7 その他の解析

### 3.7.1 日常診療下における再投与実施の実態

再投与時の眼底所見及び視力の変化量を確認した。なお、再投与があった症例について、1 回目の再投与時（再投与日の 30 日前から再投与日まで）の眼底所見の眼数を集計した（重複を可とした）。また、視力の変化量は再投与前に最も改善していた視力と再投与 1 回目の視力の変化量とし、眼底所見が見られなかった症例の視力の変化量も算出した。

#### 3.7.1.1 再投与の基準

有効性解析対象眼 540 眼のうち、維持期に再投与があった対象眼は 281 眼であった。

再投与の基準について Table 3-30 に示す。



再投与があった 281 眼のうち、約 9 割 (265/281 眼) が「眼底所見あり」であった。その眼底所見は、網膜色素上皮剥離が 153 眼と最も多く、次いで中心窩網膜下液が 152 眼、黄斑浮腫が 89 眼であった。「その他」を除く眼底所見が見られた対象眼は、その視力の悪化度合 (平均変化量として logMAR で 0.12727~0.20388) も、「眼底所見なし」対象眼 (0.06764) と比較して大きかった。

**Table 3-30 再投与の基準**

解析対象	眼数 (%)	臨床経過		視力 (logMAR)	
		眼底所見*1	眼数	変化量*2	眼数
有効性解析対象眼	540 (100.00)	-	-	-	-
再投与あり	281 (52.04)	中心窩網膜下液	152	0.12727	142
		線維性瘢痕	67	0.17177	58
		網膜萎縮	63	0.20133	55
		出血	60	0.20388	55
		網膜色素上皮裂孔	4	0.18136	3
		黄斑浮腫	89	0.14865	83
		網膜色素上皮剥離	153	0.15403	140
		その他	5	0.01339	5
眼底所見なし*3	16	0.06764	12		

\*1：一度でも再投与した第一治療眼のうち、再投与 1 回目の眼底所見とした

\*2：視力の変化量は再投与前に最も改善していた視力と再投与 1 回目の視力の変化量とした

\*3：眼底所見なしとは、いずれの眼底所見も見られなかったものとした

### 3.7.1.2 非投与群と再投与群の視力・中心窩網膜厚

有効性解析対象眼 540 眼のうち、1 度でも維持期に投与された (再投与) 症例を再投与群、導入期のみで再投与のなかった症例を非投与群とした。なお、維持期の投与情報は A1401 調査の観察期間 2 年間の情報で判断した。

非投与群と再投与群で維持期の視力及び中心窩網膜厚の推移に違いがあるか確認した。

#### 3.7.1.2.1 視力の推移

維持期の視力測定値の推移を Figure 3-16 及び Table 3-31 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、再投与群は 372 眼、非投与群は 168 眼であった。再投与群では、視力測定値がほぼ一定なのに対し、非投与群は悪化と改善を繰り返した。いずれの群も投与後 12 ヶ月及び最終測定時点では、投与開始時より改善しており、特段問題はないが、両群の視力測定値の推移は異なっていた。

Figure 3-16 維持期における視力測定値の推移 (logMAR)

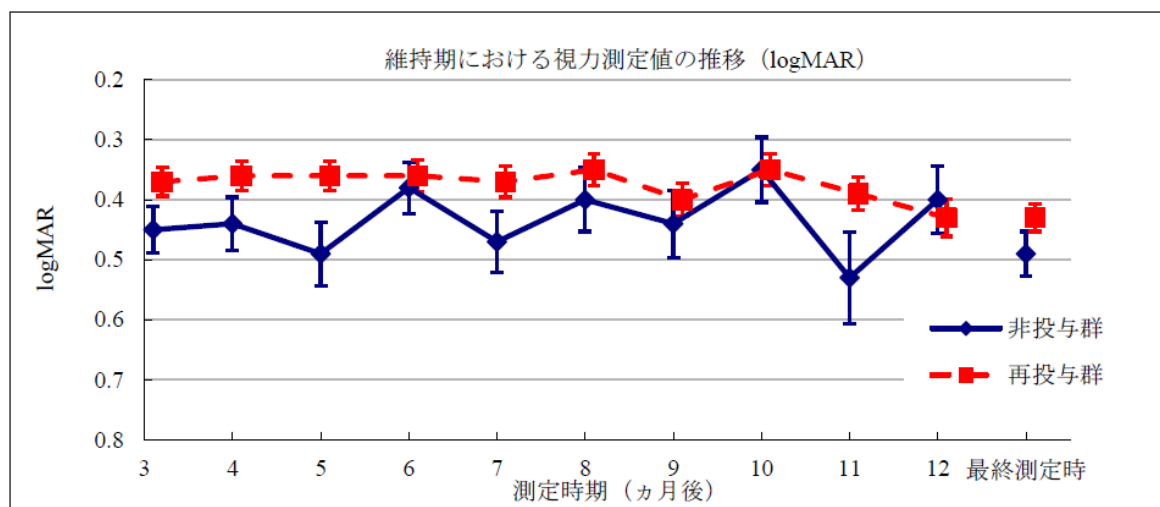


Table 3-31 維持期における視力測定値の推移 (logMAR)

投与有無	logMAR	測定時期											
		投与開始時	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
非投与群	眼数	168	123	99	77	84	75	69	72	63	45	58	168
	平均	0.55	0.45	0.44	0.49	0.38	0.47	0.40	0.44	0.35	0.53	0.40	0.49
	標準偏差	0.439	0.430	0.435	0.463	0.396	0.440	0.441	0.476	0.425	0.511	0.424	0.474
再投与群	眼数	372	297	257	244	239	246	230	233	225	226	215	372
	平均	0.45	0.37	0.36	0.36	0.36	0.37	0.35	0.40	0.35	0.39	0.43	0.43
	標準偏差	0.403	0.410	0.387	0.375	0.412	0.409	0.398	0.417	0.396	0.427	0.453	0.445

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※維持期の投与有無はA1401調査の観察期間2年間の情報で判断とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の視力値とした

### 3.7.1.2.2 中心窩網膜厚

維持期の中心窩網膜厚の推移を Figure 3-17 及び Table 3-32 に示す。

有効性解析対象眼 540 眼のうち、各測定時期の1時点以上で中心窩網膜厚が測定された再投与群は 254 眼、非投与群は 119 眼であった。再投与群では、維持期に入った後も投与後 5 ヶ月までは中心窩網膜厚が悪化し、その後一定の値を示すが、投与後 12 ヶ月で再び悪化した。一方、非投与群は悪化と改善を繰り返したが、再投与群と異なり改善傾向を示している。いずれの群も投与後 12 ヶ月及び最終測定時点では、投与開始時より改善しており、特段問題はないが、両群の中心窩網膜厚の推移は異なっていた。

Figure 3-17 維持期における中心窩網膜厚の推移

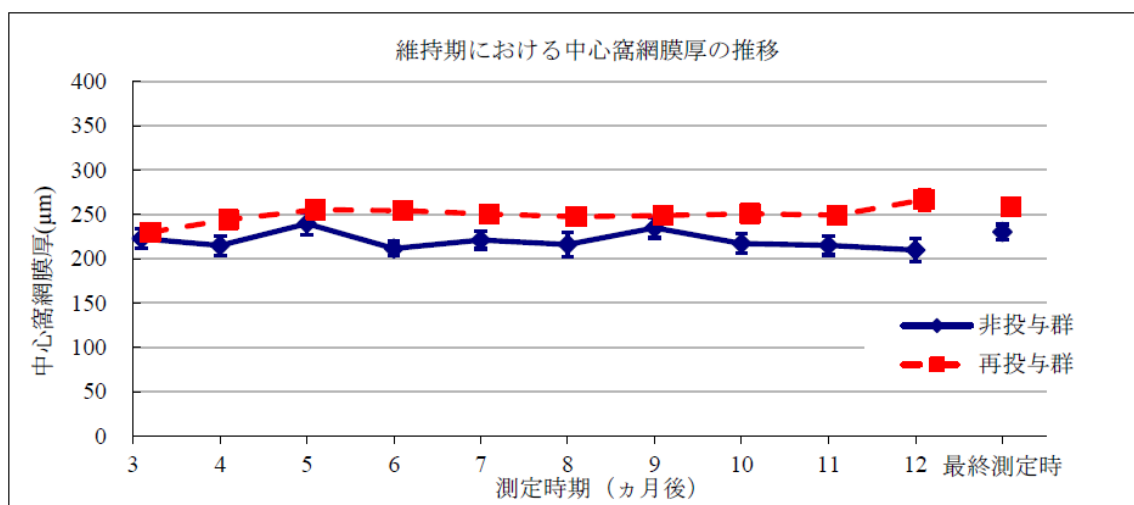


Table 3-32 維持期における中心窩網膜厚の推移

投与有無	logMAR	測定時期											
		投与開始時	3ヵ月後	4ヵ月後	5ヵ月後	6ヵ月後	7ヵ月後	8ヵ月後	9ヵ月後	10ヵ月後	11ヵ月後	12ヵ月後	最終測定時
非投与群	眼数	119	76	61	48	57	51	41	49	43	32	41	119
	平均	332.9	222.8	214.9	239.5	211.4	221.0	216.0	234.9	217.2	215.0	209.7	230.1
	標準偏差	138.56	98.38	85.55	87.86	60.67	69.68	90.71	80.04	71.77	60.34	80.52	91.74
再投与群	眼数	254	189	160	161	152	145	145	144	140	131	139	254
	平均	338.6	230.0	244.1	255.2	254.2	250.4	247.3	248.8	250.8	249.1	266.6	258.8
	標準偏差	144.33	102.43	99.05	109.25	109.58	107.40	94.86	99.68	104.55	109.14	135.85	122.89

※1ヵ月は30日換算とした

※各評価時点のアローアンスは±14日とした

※維持期の投与有無はA1401調査の観察期間2年間の情報で判断とした

※最終測定時は、12ヵ月後までの評価のうちの最終の中心窩網膜厚とした

## 4 考察

### 4.1 調査結果及び結論

- 2009年3月13日より本調査を開始し、558例の症例の登録が確定された。
- 安全性解析対象症例は544例、有効性解析対象症例は540例であった。
- 安全性解析対象眼544眼のうち、男性が71.32% (388眼)、女性が28.68% (156眼)であった。AMDの3病型のうち、典型AMDが55.70% (303眼)、PCVは37.13% (202眼)、RAPは5.15% (28眼)であった。

以上より、本調査の実施計画書で定めた症例数を収集でき、本調査の目的である導入期遵守状況、本剤の再投与実施基準及び広義のAMDに対する有効性を検討できるデータが集積された。なお、安全性についても収集されたデータに基づき本報告書で報告した。

#### 4.1.1 導入期の連続3ヵ月間硝子体内投与の遵守状況

新規投与症例の安全性解析対象眼 543 眼のうち、導入期脱落症例を除く 540 眼の導入期での投与回数は、3 回が 418 眼 (77.41%)、2 回が 73 眼 (13.52%)、1 回が 49 眼 (9.07%) であり、多くの症例で添付文書の規定どおりに実施されていた。

#### 4.1.2 日常診療下における再投与実施基準

有効性解析対象眼 540 眼のうち、維持期に再投与があった対象眼は 281 眼であった。

再投与があった 281 眼のうち、約 9 割 (265/281 眼) が「眼底所見あり」であった。その眼底所見は、網膜色素上皮剥離が 153 眼と最も多く、次いで中心窩網膜下液が 152 眼、黄斑浮腫が 89 眼であった。「その他」を除く眼底所見が見られた対象眼は、その視力の悪化度合 (平均変化量として logMAR で 0.12727~0.20388) も、「眼底所見なし」対象眼 (0.06764) と比較して大きかった。

これらの結果より、医師は視力測定値の変化と、認められた眼底所見に基づいて再投与を実施したものとする。現在の再投与ガイドラインでは視力悪化や網膜病態 (出血あるいは滲出性変化) を判断基準として設定しており、本調査で得られた結果は、視力悪化や、滲出性変化と考えられる眼底所見により再投与されている症例が多くみられ、当該再投与ガイドラインの判定基準に概ね沿うものと考えられる。

#### 4.1.3 安全性

安全性解析対象症例 544 例のうち、9 例に副作用を認め、副作用発現割合は 1.65% (9/544 例) であった。そのうち、8 例に眼の副作用を認め、副作用発現割合は 1.47% (8/544 例) であった。副作用は、網膜色素上皮裂孔が 0.92%、網膜出血が 0.37%、結膜炎、視力低下、有害事象及び眼圧上昇が各 0.18% であった。

以上より、安全性につい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。

#### 4.1.4 有効性

本調査では、広義の AMD (典型 AMD, PCV, RAP) 患者の有効性を確認した。

病型分類ごとに最高矯正視力、中心窩網膜厚、GLD 及び FA 蛍光色素漏出の推移を確認したが、病型分類ごとに特記する問題点はなく、本剤はすべての病型に対して有効であることを確認した。また、典型 AMD については病変タイプ別に中心窩網膜厚の変化量の推移を確認したが、病変タイプ別に特記する問題点はなく、すべての病変タイプに有効であることを確認した。

PDT 併用による有効性への影響を全例及び病型分類ごとに確認したが、症例数が少ない RAP 症例を除き、全例及び病型にかかわらず、視力及び中心窩網膜厚は投与開始時から改善又は維持しており、PDT 併用による有効性への影響はないと考える。

以上より、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。

## 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、日常診療下の調査では発生し得る内容であり、本調査の結果は日常診療下での本剤の遵守状況、再投与実施基準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、日常診療下では一般的に実施されていない OCT に加え、FA 及びインドシアニングリーン蛍光眼底造影を用いて病型を判断できる専門性の高い医療機関で実施したため、本調査の結果を一般医療機関での結果として、そのまま外挿することができない可能性がある。

## 5 結論

本調査の結果から、多くの症例で添付文書の規定どおりに実施されていることを確認した。また、医師は視力測定値の変化と、認められた眼底所見に基づいて再投与を実施していた。現在の再投与ガイドラインでは視力悪化や網膜病態を判断基準として設定しており、本調査で得られた結果は当該再投与ガイドラインの判定基準に概ね沿うものと考えられる。

中心窩下 CNV を伴う広義の AMD 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。

## 6 参考文献

田野保雄(2009) ラニビズマブ (遺伝子組換え) の維持期における再投与ガイドライン.日眼会誌; 113: 1098-1103