

**ルセンティス特定使用成績調査：国際共同観察調査  
(LUMINOUS)  
(CRFB002A2406, 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の国際共同観察調査(LUMINOUS)(CRFB002A2406, 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>

- 2013年5月～2016年3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(遺伝子組み換え)として1回、0.2mg(0.02mL)を硝子体内投与する。なお、必要な場合は再投与できるが、1ヵ月以上の間隔をあけること。

\*未熟児網膜症は硝子体注射液のみの適応となります。

**※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。**

ノバルティスファーマ株式会社

## 目 次

目 次 .....	2
表一覧 .....	3
図一覧 .....	3
1 調査の要約 .....	4
2 略号一覧 .....	6
3 結果 .....	7
3.1 全体の結果.....	7
3.1.1 症例構成（wAMD 患者） .....	7
3.1.2 本剤投与（wAMD 患者） .....	7
3.1.3 安全性（wAMD 患者） .....	8
3.1.4 有効性（wAMD 患者） .....	9
3.2 日本症例の結果.....	9
3.2.1 症例構成 .....	9
3.2.2 本剤投与 .....	10
3.2.3 安全性 .....	10
3.2.4 有効性 .....	14
3.3 考察.....	15
3.3.1 調査結果と結論 .....	15

**表一覧**

Table 3-1	患者背景因子別の副作用発現状況 .....	11
Table 3-2	本剤投与中止症例内訳 .....	13
Table 3-3	本調査中止・脱落症例内訳 .....	14
Table 3-4	ETDRS 視力の推移.....	15
Table 3-5	中心窩網膜厚の推移 .....	15

**図一覧**

Figure 3-1	症例構成図 .....	10
------------	-------------	----

## 1 調査の要約

調査の標題	LUMINOUS：個々の患者の治療及びその転帰を通してラニビズマブの有効性及び安全性を観察する調査
根拠及び背景	第 III 相臨床試験でラニビズマブ（本剤）の有効性及び安全性が確立されているが、現実世界での長期の安全性及び有効性については、種々の地域の大規模な集団で幅広く確認されているわけではない。また、現実世界の臨床現場において個々の治療の有効性を改善する可能性のある患者管理方法はいまだ確立されていない。さらに、本剤投与患者における健康関連の QOL（health-related quality of life, HRQoL）の転帰については限られたデータしかない。このため、各国の添付文書に記載されているいずれかの承認済み適応症に対する本剤投与の長期の安全性及び有効性、治療パターン並びに HRQoL をさらに検討・記述するために、本剤が市販されている特定の国で 5 年間の非ランダム化、多施設共同、観察調査を実施した。
調査の課題及び目的	<p>主要目的：</p> <p>各国の添付文書に記載されているすべての承認済み適応症に対する安全性をこの 5 年間の調査期間中に記述し、すべての全身性及び眼の有害事象の種類、発現頻度、重症度及び治療との因果関係により評価する。</p> <p>各国の添付文書に記載されているすべての承認済み適応症に対する本剤の実際の臨床現場での有効性をこの 5 年間の調査期間中に記述し、視力スコアの平均変化量の推移、及び中心網膜厚（central retinal subfield thickness, CRT）の平均変化量の推移（データにより可能な場合）により評価する。</p> <p>副次目的：</p> <p>各国の添付文書に記載されているすべての承認済み適応症に対する本剤の実際の臨床現場での治療パターンを総投与回数、来院回数、投与間隔、投与期間の長さ、再投与回数、再投与の理由、及び投与終了の理由により評価する。</p> <p>各国の添付文書に記載されているすべての承認済み適応症のために実際の臨床現場で本剤を投与した患者の HRQoL をアメリカ国立眼研究所（national eye institute, NEI）視機能関連 QOL 調査票-25（visual function questionnaire-25, VFQ-25）の統合スコア及びサブスケールスコアのベースラインからの変化量により評価する。</p>
調査デザイン	本調査は、各国の添付文書に記載されているいずれかの承認済み適応症にて本剤の投与を受けている患者を対象とする非介入、多施設共同、非盲検、単群、観察調査としてデザインした。承認済み適応症ごとの最少患者数は設定していない。なお、日本では滲出型加齢黄斑変性症 [neovascular (wet) age-related macular degeneration, wAMD] のみの患者登録とした。
調査の要件	患者は、ラニビズマブが市販されている特定の国の施設から前向きに登録する。世界約 40 カ国の約 600 施設で最高 30,000 名を組み入れすることを目標とする。
対象患者	wAMD、糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema, DME）による視力障害、網膜静脈閉塞症（RVO）に伴う黄斑浮腫による視力障害 [網膜静脈分

	枝閉塞症（branch RVO, BRVO）及び網膜中心静脈閉塞症（central RVO, CRVO）] , 病的近視における脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia, mCNV）による視力障害
主な調査項目	人口統計学的データ, 眼以外の既往歴/合併症, 眼の既往歴を含む重要な既往歴及び合併症, 喫煙歴, 調査前及び調査中に使用した薬剤/重要な非薬物療法, 本剤の投与開始に至った主な適応症, 調査前の眼治療, 眼科学的検査
結果	<p>国際共同観察調査の全体の安全性解析対象症例 30,138 例中, wAMD 患者は 22,717 例 (75.4%) で, 日本では wAMD 患者のみを本調査の対象とし, 安全性解析対象症例は 2,073 例であった。</p> <p>全体の安全性解析対象症例のうち, 本調査から中止・脱落した症例は 51.76% で, そのうち wAMD 患者では 56.00% であった。日本の wAMD 患者での本調査の中止・脱落の症例割合は 59.24% (1,228/2,073 例) で, 調査全体での症例割合とほぼ同様の結果であった。</p> <p>全体の安全性解析対象症例のうち, wAMD 患者での副作用（本剤と投与手技の関連性を含む）発現割合は 3.57% (810/22,717 例) で, 日本の wAMD 患者での副作用発現割合は 1.16% (24/2,073 例) であった。</p> <p>全体での wAMD 患者の重篤な有害事象の発現割合は 12.88% (2,925/22,717 例) で, 日本での wAMD 患者の重篤な有害事象の発現割合は 3.23% (67/2,073 例) であった。</p> <p>日本での wAMD 患者の副作用並びに重篤な有害事象の発現割合は, 全体の症例に比べて低い傾向にあった。</p> <p>全体での有効性は, 投与前の状態による 3 つの集団別（眼治療薬未投与群, ラニビズマブ既投与群, 及び他の眼治療薬既投与群）に解析した。眼治療薬未投与群では 12 ヶ月後に視力平均値のベースラインからの改善が認められた後, 視力は概ね維持され, 時間の経過とともに緩徐な低下が認められた。ラニビズマブ既投与群では視力は 12 ヶ月後まで概ね維持され, 12 ヶ月後時点以降は調査終了時点まで徐々に低下した。他の眼治療薬既投与群では, 他の群に比べて例数が少なく直接比較することは難しいが, 12 ヶ月後に視力平均値のベースラインからの改善が認められた後, 36 ヶ月後にかけて徐々に低下しており, 概ね他の投与群と同様の傾向がみられた。</p> <p>日本での wAMD 患者の有効性評価では, ETDRS 視力の平均は, 調査開始時が 60.16, 最終観察時が 59.98 であり, 調査開始時の ETDRS 視力の平均を維持した。また, CRT の平均は, 調査開始時が 321.9 <math>\mu\text{m}</math>, 最終観察時が 280.9 <math>\mu\text{m}</math> であり, 統計学的に有意に減少した。</p>
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	略していない語 (英)	略していない語 (日)
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性症
BRVO	branch retinal vein occlusion	網膜静脈分枝閉塞症
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CRT	central retinal subfield thickness	中心網膜厚
CRVO	central retinal vein occlusion	網膜中心静脈閉塞症
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	-
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の QOL
LLT	lowest level term	下層語
mCNV	CNV secondary to pathologic myopia	病的近視における CNV ア
NEI	national eye institute	アメリカ国立眼研究所
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
RVO	retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SOC	system organ class	器官別大分類
VEGF	vascular endothelial growth factor visual	血管内皮増殖因子
VFQ-25	function questionnaire-25 neovascular	視機能関連 QOL 調査票-25
wAMD	(wet) AMD	滲出型加齢黄斑変性症

## 3 結果

### 3.1 全体の結果

LUMINOUS 調査では、30,489 例の患者がスクリーニングされ、そのうち 30,153 例の患者が登録された。安全性解析対象症例は 30,138 例であり、wAMD 患者が 75.4% (22,717/30,138 例)、DME 患者が 15.6% (4,710/30,138 例)、BRVO 患者が 4.5% (1,366/30,138 例)、CRVO 患者が 3.5% (1,048/30,138 例)、mCNV 患者が 0.98% (297/30,138 例) であった。主要な治療対象眼のデータセットに含まれた眼数は、安全性解析対象症例の患者数と同じであった。

日本では「中心窩下 CNV を伴う AMD 患者」を対象として実施したことから、LUMINOUS 調査における wAMD 患者の結果を以下に示す。

なお、本調査においては、統計解析はすべて安全性解析対象集団で実施することを実施計画書で規定している。安全性解析対象集団には、情報の収集に同意し、本調査中又は調査開始前に本剤の投与を 1 回以上受け、なおかつ初回投与後に安全性評価を 1 回以上受けた患者を含める。

実施計画書で規定した調査対象眼の定義を、以下に記載する。

- 主要な治療対象眼  
調査開始後（調査開始時含む）に本剤を投与した眼。
- 副次的な治療対象眼  
「主要な治療対象眼」として判定されなかった眼のうち、調査開始前を含めて本剤投与した眼。
- 対側眼  
「主要な治療対象眼」として判定されなかった眼のうち、「副次的な治療対象眼」と判定されなかった眼。

上記の調査対象眼の定義は、以下の理由から設定された。

主要な治療対象眼は、調査中に本剤を最初に投与した方の眼とする。もう一方の眼に対して、過去に本剤が投与されている場合、又は調査中に本剤が投与された場合は、その眼を副次的な治療対象眼とみなし、それ以外の場合はもう一方の眼を対側眼とみなす。したがって、対側眼とは、調査組入れ来院前の治療歴を含む情報より本剤が投与されていない眼のことを指す。

#### 3.1.1 症例構成（wAMD 患者）

データセット全体中の wAMD 患者の平均年齢は 77.4 歳であった。性別は 57.7%が女性で、人種別では患者の大部分（75.7%）が白人であり、次いでアジア人（19.4%）であった。

#### 3.1.2 本剤投与（wAMD 患者）

主要な治療対象眼に対し、wAMD 患者には、全観察期間中に合計 166,301 回本剤が投与された。

投与間隔の平均値は 12.1 週であった。調査期間中、主要な治療対象眼の本剤平均投与回数は 7.3 回（標準偏差：7.4 回）であり、最も少ない投与回数は 0 回、最も多い投与回数は 58 回であった。投与回数（平均値）が最も多かったのは調査期間の最初の 12 ヶ月間で 4.2 回であり、その後の 12 ヶ月間の平均投与回数は 2.5 回以下に減少した。

### 3.1.3 安全性（wAMD 患者）

#### 眼の有害事象及び副作用（主要な治療対象眼のデータセット）

wAMD 患者の安全性解析対象症例 22,717 例中、主要な治療対象眼で発現した眼の有害事象の発現割合は、11.84%（2,690/22,717 例）であった。そのうち、発現割合が 1.00% 以上の有害事象は、白内障 2.09%（474/22,717 例）、眼圧上昇 1.25%（283/22,717 例）、及び眼痛 1.07%（242/22,717 例）であった。

主要な治療対象眼で発現した眼の副作用（本剤と投与手技の関連性を含む）の発現割合は、3.57%（810/22,717 例）であった。そのうち、発現割合が 0.50% 以上の副作用は、眼痛 0.81%（185/22,717 例）、眼圧上昇 0.61%（139/22,717 例）、及び硝子体浮遊物 0.59%（133/22,717 例）であった。

主要な治療対象眼で発現した眼の有害事象の重症度は、多くが軽度又は中等度であり、高度な有害事象の発現割合は 0.75%（170/22,717 例）であった。また、重篤な有害事象の発現割合は、0.86%（196/22,717 例）であり、発現割合が 0.10% 以上の治療対象眼での重篤な有害事象は、眼内炎 0.15%（34/22,717 例）及び結膜出血 0.10%（23/22,717 例）のみであった。

本剤の投与中止に至った主要な治療対象眼に発現した眼の有害事象の発現割合は、0.22%（50/22,717 例）であり、各有害事象の発現は 1～6 例であった。

#### 眼以外の有害事象及び副作用（安全性解析対象症例）

wAMD 患者の安全性解析対象症例 22,717 例中、眼以外の有害事象の発現割合は、20.03%（4,550/22,717 例）であった。そのうち、発現割合が 1.00% 以上の有害事象は、転倒 1.48%（335/22,717 例）、死亡 1.19%（271/22,717 例）、下気道感染 1.13%（256/22,717 例）、及び肺炎 1.10%（250/22,717 例）であった。

眼以外の副作用（本剤と投与手技の関連性を含む）の発現割合は、1.05%（239/22,717 例）であった。最も発現割合が高かった眼以外の副作用は、脳血管発作 0.23%（51/22,717 例）であり、その他の副作用の発現割合は 0.10% 以下であった。重篤な有害事象の発現割合は 11.82%（2,686/22,717 例）であった。

眼以外の有害事象が認められた患者の過半数は、その有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度の眼以外の有害事象の発現割合は 8.51%（1,932/22,717 例）であった。本剤の投与中止に至った眼以外の有害事象の発現割合は、4.17%（947/22,717 例）であった。最も発現割合が高かった投与中止に至った眼以外の有害事象は死亡 1.13%（256/22,717 例）であった。



## 死亡

安全性観察期間中に認められた wAMD 患者の死亡症例の発現割合は、4.46% (1,013/22,717 例) であった。

## 健康関連の QOL (HRQoL) (安全性解析対象症例)

HRQoL は本調査の期間を通して概ね安定しており、NEI VFQ-25 スコア平均値がベースラインから経時的に、わずかに数値上増加又は減少を示したのみであった。

### 3.1.4 有効性 (wAMD 患者)

有効性は、投与前の状態による 3 つの集団別 (眼治療薬未投与群、ラニビズマブ既投与群、及び他の眼治療薬既投与群) に解析した。

視力は 3 ヶ月、1 年、その後は 1 年ごとに評価し、各集団の投与前値が得られている例数は眼治療薬未投与群が 5,797 例、ラニビズマブ既投与群が 15,165 例、他の眼治療薬既投与群が 290 例であった。

投与前視力の平均値は、ラニビズマブ既投与群 (56.5 文字) の方が、眼治療薬未投与群 (49.7 文字) 又は他の眼治療薬既投与群 (49.7 文字) よりも高かった。

眼治療薬未投与群では、視力のベースラインからの平均変化量 (平均 ± 標準偏差) が、3 ヶ月後に  $4.9 \pm 13.91$ 、12 ヶ月後に  $3.1 \pm 16.54$  と改善が認められた後、24 ヶ月後に  $0.2 \pm 18.36$ 、36 ヶ月後に  $-0.1 \pm 19.26$ 、48 ヶ月後に  $-2.0 \pm 21.50$  と時間の経過とともに緩徐な低下が認められた。

ラニビズマブ既投与群では、3 ヶ月後に  $0.2 \pm 9.80$  とわずかに改善した後、12 ヶ月後に  $-1.6 \pm 12.60$  と変化量の平均値は低下したものの視力は概ね維持され、24 ヶ月後に  $-3.8 \pm 14.64$ 、36 ヶ月後に  $-5.6 \pm 15.65$ 、48 ヶ月後に  $-6.4 \pm 16.08$  と調査終了時点まで徐々に低下した。

他の眼治療薬既投与群では、3 ヶ月後に  $2.3 \pm 12.33$ 、12 ヶ月後に  $2.3 \pm 15.33$  と改善が認められた後、24 ヶ月後に  $0.7 \pm 20.31$ 、36 ヶ月後に  $-0.3 \pm 15.78$  と徐々に低下した。なお、48 ヶ月後の患者は 1 例のみであった。

## 3.2 日本症例の結果

日本においては、「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症患者 (wAMD 患者)」を対象とし、調査期間は 2013 年 5 月～2016 年 3 月であった。患者登録期間は 2014 年 7 月に終了した。集計は、最終解析時のデータから日本で収集されたデータを抽出して実施した。

結果を以下に示す。

### 3.2.1 症例構成

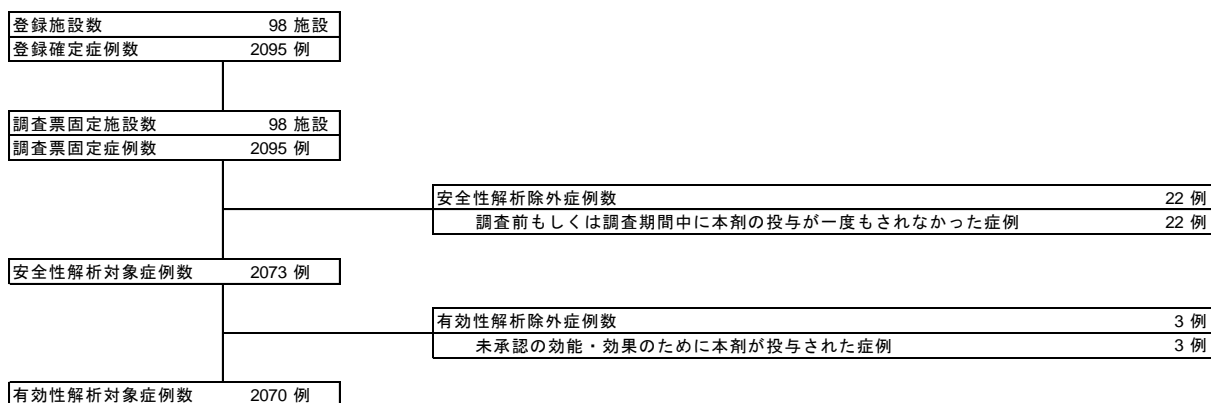
本調査では、98 施設から 2,095 例が登録確定し、98 施設 2,095 例の調査票が固定された (Figure 3-1)。

安全性解析対象症例は、「調査前もしくは調査期間中に本剤の投与が一度もされなかった症例」22 例を除く 2,073 例であった。

安全性解析対象症例 2,073 例のうち、「未承認の効能・効果のために本剤が投与された症例」3 例を除外した 2,070 例を有効性解析対象症例とした。

全体の結果と同様、特に断りがない限り、主要な治療対象眼に対し評価を行った。主要な治療対象眼の眼数は、安全性・有効性解析対象症例の数と同じであった。

**Figure 3-1 症例構成図**



### 3.2.2 本剤投与

#### 3.2.2.1 本剤投与回数

調査期間中、主要な治療対象眼 2,073 眼の本剤平均投与回数は 4.3 回（標準偏差：3.62 回）であり、最も少ない投与回数は 0 回、最も多い投与回数は 28 回であった。

### 3.2.3 安全性

#### 3.2.3.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 2,073 例中、24 例に 25 件の副作用（本剤と投与手技の関連性を含む）を認め、副作用発現割合は 1.16%（24/2,073 例）であった。なお、同一の SOC 内で複数の PT を発現した場合 SOC での発現症例数は 1 例とカウントし、同様に同一の PT 内で複数の下層語（以下、LLT）を発現した場合、PT での発現症例数は 1 例とカウントした。

PT 別では、眼の副作用は、結膜出血が 3 例、緑内障及び硝子体出血が各 2 例、虹彩炎、点状角膜炎、網膜剥離、網膜出血、ぶどう膜炎、硝子体浮遊物、眼内炎、視野欠損、及び眼圧上昇が各 1 例であった。眼以外の副作用は、脳梗塞が 3 例、悪液質、脳血管発作、頭痛、記憶障害、心筋梗塞、及びくも膜下出血が各 1 例であった。

SOC 別では、眼障害が 0.63%（13/2,073 例）で最も多く、次いで神経系障害が 0.34%（7/2,073 例）、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害、心臓障害、臨床検査、及び傷害、中毒および処置合併症が各 0.05%（1/2,073 例）であった。

### 3.2.3.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 2,073 例中、67 例に 73 件重篤な有害事象を認め、重篤な有害事象発現割合は 3.23% (67/2,073 例) であった。

PT 別 (2 例以上) では、眼の重篤な有害事象は、網膜剥離、緑内障及び網膜出血が各 3 例、白内障及び硝子体出血が各 2 例であった。眼以外の重篤な有害事象は、脳梗塞及び死亡が各 5 例、胃癌、自殺既遂、心筋梗塞、腎不全、及びくも膜下出血が各 2 例であった。これらのうち、本剤との関連性が否定されなかったのは、脳梗塞が 2 例 (2/5 例)、緑内障、網膜剥離、硝子体出血、心筋梗塞、及びくも膜下出血各 1 例であり、それ以外の事象はすべて本剤との関連性が否定された。

SOC 別では、眼障害が 0.87% (18/2,073 例) で最も多く、神経系障害が 0.48% (10/2,073 例)、傷害、中毒および処置合併症が 0.39% (8/2,073 例)、良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む) 及び一般・全身障害および投与部位の状態が 0.29% (6/2,073 例)、感染症および寄生虫症及び心臓障害が各 0.19% (4/2,073 例)、呼吸器、胸郭および縦隔障害、及び胃腸障害が各 0.14% (3/2,073 例)、精神障害、血管障害、肝胆道系障害、及び腎および尿路障害が各 0.10% (2/2,073 例)、代謝および栄養障害が 0.05% (1/2,073 例) であった。

### 3.2.3.3 患者背景因子別の副作用発現状況

患者背景因子別の副作用発現状況を Table 3-1 に示す。

以下の患者背景因子 10 項目について要因別解析を実施した。

検定には Fisher 直接確率計算法、順序のある要因には Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は両側 5% とした。

[患者背景因子]

- 性別
- 年齢
- 既往歴若しくは合併症として以下の疾患の罹患有無

心筋梗塞、脳卒中、その他の血栓塞栓事象、肥満、高コレステロール血症又は高脂血症、高血圧、糖尿病

- 冠動脈疾患の家族歴有無

**Table 3-1 患者背景因子別の副作用発現状況**

患者背景要因		安全性解析対象症例		副作用		検定結果	
		症例数	症例構成比	発現症例数	発現率	Fisher	Mann-Whitney
全体		2073	100%	24	1.16%	-	-
性別	男性	1426	68.79%	19	1.33%	p= 0.3758	-
	女性	647	31.21%	5	0.77%		
年齢	65 歳未満 (非高齢者)	189	9.12%	4	2.12%	p= 0.2799	-
	65 歳以上 (高齢者)	1783	86.01%	20	1.12%		

患者背景要因		安全性解析対象症例		副作用		検定結果	
		症例数	症例構成比	発現症例数	発現率	Fisher	Mann-Whitney
	不明・未記載	101	4.87%	0	0.00%	-	-
年齢 2	65 歳未満（非高齢者）	189	9.12%	4	2.12%	-	p= 0.8761
	65 歳以上 75 歳未満	576	27.79%	5	0.87%		
	75 歳以上	1207	58.22%	15	1.24%		
	不明・未記載	101	4.87%	0	0.00%		
年齢 3	18 歳未満（EU 小児）	0	0.00%	0	-	p= -	-
	18 歳以上	1972	95.13%	24	1.22%		
	不明・未記載	101	4.87%	0	0.00%		
心筋梗塞有無	無	1975	95.27%	20	1.01%	p= 0.0241	-
	有	98	4.73%	4	4.08%		
脳卒中有無	無	1940	93.58%	21	1.08%	p= 0.1963	-
	有	133	6.42%	3	2.26%		
その他の血栓塞栓事象	無	2010	96.96%	22	1.09%	p= 0.1639	-
	有	63	3.04%	2	3.17%		
肥満有無	無	2032	98.02%	23	1.13%	p= 0.3825	-
	有	41	1.98%	1	2.44%		
冠動脈疾患の家族歴	無	2010	96.96%	22	1.09%	p= 0.1639	-
	有	63	3.04%	2	3.17%		
高コレステロール血症/ 高脂血症有無	無	1753	84.56%	17	0.97%	p= 0.0815	-
	有	320	15.44%	7	2.19%		
高血圧有無	無	1121	54.08%	11	0.98%	p= 0.4198	-
	有	952	45.92%	13	1.37%		
糖尿病有無	無	1795	86.59%	18	1.00%	p= 0.1221	-
	有	278	13.41%	6	2.16%		

<sup>1)</sup>表中のブランクは検定の実施を規定していない項目である。

<sup>2)</sup>表中の p=-は検定不要であったことを示す。

### 患者背景要因別の副作用発現状況の結果

副作用発現割合の有意水準 5%とした場合に、「心筋梗塞の有無」に統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0241$ , Fisher 直接確率計算法）。心筋梗塞有の患者における本剤の副作用発現割合 4.08%（4/98 例）が無の患者 1.01%（20/1,975 例）に比べて高く、このうち、本剤との関連性がなく、投与手技による副作用と判断された副作用発現症例は 4 例中 2 例あった。

本剤との関連性が否定されなかった副作用は、心筋梗塞及び記憶障害の各 1 例であったが、心筋梗塞無の患者においても脳梗塞等の動脈血栓塞栓に関連する事象が認められており、新たな対応が必要と考えられる事項は認められなかった。なお、調整解析は実施していない。

### 3.2.3.4 中止症例

#### 3.2.3.4.1 本剤の投与を中止した症例の内訳

安全性解析対象症例 2,073 例における投与中止症例を [Table 3-2](#) に示す。

安全性解析対象症例 2,073 例中 1,081 例 (52.15%) に本剤投与中止が認められた。

中止理由は、「医師の判断」が 682 例 (32.90%) , 「被験者/保護者の判断」が 245 例 (11.82%) , 「被験者の病状から、その後の本剤投与が不要となった」が 75 例 (3.62%) , 「治療効果に不満足」が 47 例 (2.27%) , 「有害事象の発現」が 30 例 (1.45%) であった。左眼及び右眼は、同様の結果であった。

**Table 3-2 本剤投与中止症例内訳**

	左眼眼数(%)	右眼眼数(%)	症例数(%)
安全性解析対象症例	1037 --	1036 --	2073 --
投与中止有	531 (51.21)	550 (53.09)	1081 (52.15)
<b>【中止理由】</b>			
有害事象の発現	15 (1.45)	15 (1.45)	30 (1.45)
検査処置の結果の異常	2 (0.19)	0 (0.00)	2 (0.10)
治療効果に不満足	22 (2.12)	25 (2.41)	47 (2.27)
被験者の病状から、その後の調査薬の投与が不要となった	35 (3.38)	40 (3.86)	75 (3.62)
被験者/保護者の判断	105 (10.13)	140 (13.51)	245 (11.82)
妊娠	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
医師の判断	352 (33.94)	330 (31.85)	682 (32.90)

### 3.2.3.4.2 本調査を中止・脱落した症例の内訳

安全性解析対象症例 2,073 例における本調査中止・脱落症例の内訳を [Table 3-3](#) に示す。

本調査では以下に該当した場合、患者脱落と定義している。

- 同意を撤回した場合
- 妊娠した場合
- VEGF 阻害薬の硝子体内投与以外の治療に変更し、いずれの眼にも本剤の投与をそれ以上受けない場合（少なくとも一方の眼に本剤の投与を受けている限りは、VEGF 阻害薬の硝子体内投与以外の治療を受けてもよい）
- いずれかの眼に本剤以外の VEGF 阻害薬の硝子体内投与を受ける場合（いずれかの眼で本剤の投与を継続しているかどうかは問わない）
- 1年に1回以上来院しない場合

安全性解析対象症例 2,073 例中、1,228 例 (59.24%) が本調査を中止・脱落した。

中止理由で最も多かったのは「本剤以外の抗 VEGF に切り替え」が 572 例 (27.59%) であり、「有害事象の発現」による中止は 13 例 (0.63%) , 「死亡」は 16 例 (0.77%) であった。

**Table 3-3 本調査中止・脱落症例内訳**

	症例数(%)	
安全性解析対象症例	2073	--
調査中止・脱落有	1228	(59.24)
<b>【中止・脱落理由】</b>		
有害事象の発現	13	(0.63)
検査値の異常	1	(0.05)
検査処置の結果の異常	1	(0.05)
治療効果に不満足	38	(1.83)
被験者の病状から、その後の調査薬の投与が不要となった	84	(4.05)
被験者の同意撤回	52	(2.51)
追跡調査消失	283	(13.65)
管理上の問題	89	(4.29)
死亡	16	(0.77)
実施計画書の逸脱	79	(3.81)
妊娠	0	(0.00)
本剤以外の抗 VEGF に切り替え	572	(27.59)

### 3.2.4 有効性

#### 3.2.4.1 ETDRS 視力の推移及び変化量

ETDRS 視力を算出する場合は、以下の手順とした。

1. ETDRS 視力に記載がある場合は、記載の ETDRS 視力を採用する。
2. ETDRS 視力に記載がない場合は、小数視力から ETDRS 視力に換算する。
3. ETDRS 視力、小数視力に記載がない場合は、スネレン指標から ETDRS 視力に換算する。

換算式は以下とする。

- 小数視力を ETDRS 視力に換算する場合

10進法 AV (小数視力) を X として、 $ETDRS \text{ 視力} = (\text{Log}10(1/X) - 1.7) / (-0.02)$  で求める。

- スネレン指標を ETDRS 視力に換算する場合

スネレン指標を小数換算 (分子文字数 / 分母文字数) して、10進法 AV (小数視力) を算出。

算出された 10進法 AV (小数視力) から、上記 ETDRS 視力算出式で求める。

主要な治療対象眼 2,070 眼のうち、調査開始時と調査開始後に ETDRS 視力のある対象眼数 1,831 眼について、上記換算により調査開始時及び最終観察時の ETDRS 視力及び推移を算出した。結果を [Table 3-4](#) に示す。

ETDRS 視力の平均 (平均 ± 標準偏差) は、調査開始時  $60.16 \pm 22.099$ 、最終観察時  $59.98 \pm 24.070$  であり、平均変化量 (平均 ± 標準偏差) は  $-0.18 \pm 17.430$  であった。また、最終観察

時と調査開始時の ETDRS 視力にて、有意水準を片側 5%として対応のある t 検定を実施したが有意差は認められず、調査開始時の ETDRS 視力は概ね維持された。

**Table 3-4 ETDRS 視力の推移**

観察時期	対象眼数	ETDRS 視力				対応のある t 検定
		平均	標準偏差	最小値	最大値	
調査開始時	1831	60.16	22.099	-15.0	93.8	
最終観察時	1831	59.98	24.070	-15.0	140.7	
変化量（最終観察時－調査開始時）	1831	-0.18	17.430	-100.0	81.8	p=0.658

### 3.2.4.2 中心窩網膜厚の推移及び変化量

主要な治療対象眼 2,070 眼のうち、調査開始時と調査開始後に CRT の測定値のある対象眼数 1,322 眼について、調査開始時及び最終観察時の CRT の推移を算出した。結果を Table 3-5 に示す。

CRT の平均（平均 ± 標準偏差）は、調査開始時  $321.9 \pm 137.30 \mu\text{m}$ 、最終観察時  $280.9 \pm 126.46 \mu\text{m}$  であり、平均変化量（平均 ± 標準偏差）は  $-41.1 \pm 140.93 \mu\text{m}$  であった。最終観察時の CRT の平均は調査開始時と比較して減少し、最終観察時と調査開始時の CRT にて、有意水準を片側 5%として対応のある t 検定を実施したところ、統計学的に有意差が認められた。

**Table 3-5 中心窩網膜厚の推移**

観察時期	対象眼数	中心窩網膜厚				対応の ある t 検定
		平均	標準偏差	最小値	最大値	
調査開始時	1322	321.9	137.30	63	1486	
最終観察時	1322	280.9	126.46	21	1500	
変化量（最終観察時－調査開始時）	1322	-41.1	140.93	-1144	640	p<0.001

## 3.3 考察

### 3.3.1 調査結果と結論

国際共同観察調査の全体の安全性解析対象症例は 30,138 例で、そのうち wAMD 患者は 22,717 例（75.38%）であった（Final Study Report Table 10-13）。日本では wAMD 患者のみを本調査の対象とし、安全性解析対象症例 2,073 例であった。

全体の安全性解析対象症例のうち本調査から中止・脱落した症例は 51.76%（15,598/30,138 例）で、そのうち wAMD 患者では 56.00%（12,721/22,717 例）であった（Final Study Report Table 14.1-1.1.e）。日本の wAMD 患者での本調査の中止・脱落の症例割合は 59.24%（1,228/2,073 例）で調査全体での症例割合とほぼ同様の結果であった。

全体の安全性解析対象症例のうち wAMD 患者での副作用（本剤と投与手技の関連性を含む）発現割合は 3.57%（810/22,717 例）で（Final Study Report Table 14.3.1-1.5.e），日本の wAMD 患者での副作用発現割合は 1.16%（24/2,073 例）であった。

全体での wAMD 患者の重篤な有害事象の発現割合は 12.88%（2,925/22,717 例）で（Final Study Report Table 10-83），日本での wAMD 患者の重篤な有害事象の発現割合は 3.23%（67/2,073 例）であった。

日本での wAMD 患者の副作用並びに重篤な有害事象の発現割合は全体の症例に比べて低い傾向にあった。

全体での有効性は、投与前の状態による 3 つの集団別（眼治療薬未投与群，ラニビズマブ既投与群，及び他の眼治療薬既投与群）に解析した。眼治療薬未投与群では 12 ヶ月後に視力平均値のベースラインからの改善が認められた後，視力は概ね維持され，時間の経過とともに緩徐な低下が認められた。ラニビズマブ既投与群では視力は 12 ヶ月後まで概ね維持され，12 ヶ月後時点以降は調査終了時点まで徐々に低下した。他の眼治療薬既投与群では，他の群に比べて例数が少なく直接比較することは難しいが，12 ヶ月後に視力平均値のベースラインからの改善が認められた後，36 ヶ月後にかけて徐々に低下しており，概ね他の投与群と同様の傾向がみられた。

日本の wAMD 患者での有効性は，ETDRS 視力の平均は，調査開始時が 60.16，最終観察時が 59.98 であり，調査開始時の ETDRS 視力の平均を維持した。また，CRT の平均は，調査開始時が 321.9  $\mu\text{m}$ ，最終観察時が 280.9  $\mu\text{m}$  であり，統計学的に有意に減少した。