2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 5
1 背景及び概観 6
1.1 背景 6
1.2 概観 6
1.2.1 製剤開発の経緯 6
1.2.2 分析方法 6
1.2.3 薬物動態 7
1.3 物理化学的データ/製剤 7
1.4 分析方法 8
1.4.1 ヒト血清中の遊離 BRO の測定 8
1.4.2 ヒト血清中の抗 BRO 抗体の測定 10
2 個々の試験結果の要約 15
2.1 健康被験者における試験 16
2.2 患者における試験 16
3 全試験と通しての結果の比較と解析 18
3.1 *in vitro* 溶出 18
3.2 バイオアベイラビリティ 18
3.3 被験者間及び被験者内変動 18

表 一 覧

Table 1-1 臨床試験に用いた製剤処方の要約 8
Table 1-2 臨床試験に用いた分析法の概要 14
Table 2-1 nAMD 患者における生物薬剤学的試験の要約 15
Table 2-2 単回硝子体内投与後の血清中 BRO の PK パラメータ（E003 試験） 17

図 一 覧

Figure 1-1 測定法 A：ELISA 法の模式図 9
Figure 1-2 測定法 C：IA-LC-MS/MS 法の模式図 10
Figure 1-3 測定法 B：抗 BRO 抗体検査法の模式図 11
Figure 1-4 測定法 D：抗 BRO 抗体検査法の模式図 12
Figure 1-5 測定法 E：抗 BRO 中和抗体検査法の模式図 13
Figure 2-1 単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度-時間推移（E003 試験） 17
Figure 3-1 血清中 BRO の AUCinf の個体間分布（E003 試験） 19

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	Anti-drug antibody/antibodies	抗薬物抗体
AUC	The area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	The area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
Cmax	The observed maximum serum concentration following drug administration	薬物投与後に観察された最高血清中濃度
CLB	Competitive ligand binding	競合的リガンド結合
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
HRP	Horse radish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IA-LC-MS/MS	Immunoaffinity liquid chromatography mass spectrometry-mass spectrometry	免疫親和性液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
kDa	kilodalton	キロダルトン
LC-MS/MS	liquid chromatography mass spectrometry-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRD	minimum required dilution	最低限必要な希釈
MSD	Meso Scale Discovery	-
nAb	Neutralizing antibody/antibodies	中和抗体
nAMD	Neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
NC	Negative control（s）	陰性対照
OD	Optical Density	吸光度
PC	Positive control（s）	陽性対照
PK	Pharmacokinetic（s）	薬物動態
QC	Quality control	品質管理
$rhVEGF_{165}$	recombinant human vascular endothelial growth factor 165	組換えヒト血管内皮増殖因子 165
RLU	Relative Light Units	相対光量単位
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
T1/2	The terminal elimination half-life	終末相消失半減期
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	各薬剤名は，本書では以下のとおり表記した。 ・国際一般的名称：Aflibercept，日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL ・国際一般的名称：Brolucizumab，日本の医薬品一般的名称：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液，開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008，AL-86810）→BRO
試験名	各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 ・RTH258-C001 試験→C001 試験 ・RTH258-C002 試験→C002 試験 ・RTH258-E003 試験→E003 試験 ・CRTH258A2301E1 試験→A2301E1 試験

1 背景及び概観

1.1 背景

ブロルシズマブ（以下 BRO，開発コード：ESBA1008，AL-86810，RTH258）は，分子量約 26 kDa のヒト化一本鎖抗体フラグメントであり，硝子体内注射により溶液で投与される。BRO の作用機序は，VEGF 経路阻害による血管新生病変の進行抑制及び網膜浮腫の改善である。BRO が硝子体内に投与され，局所的に作用することを考慮し，バイオアベイラビリティ（BA），比較 BA，生物学的同等性及び低分子薬剤に対して一般的に行われる *in vitro* 溶出試験等の生物製剤学的評価は実施していない。

ヒトでの眼内組織検体の採取は困難であることから，眼内分布及び眼内の薬物動態の評価はヒトでは実施していない。動物における BRO の眼内薬物動態の結果は， CTD2.6.4-4 項を参照のこと。

1.2 概観

ヒトにおける BRO の生物学的製剤の概要を以下に示す。

1.2.1 製剤開発の経緯

BRO の製造プロセスは，本製品の臨床開発を通じて開発された。原薬の製造工程は，4 種類の工程（A，C，F，G）と 3 種類の製剤（第 I 相，A 製剤，B 製剤）を用いて開発し，投与経路は硝子体内投与とした。製造工程開発の詳細は，CTD3.2.S.2.を参照のこと。BRO の投与方法が硝子体内投与であり，異なるプロセス及び製剤間の比較のための全身曝露量データは限られている。

nAMD 患者を対象とした臨床試験において，薬物動態（PK），薬力学，有効性及び安全性に関して，BRO の製造工程及び種々の製剤を評価した。各原薬製造プロセスと市販用原薬製造プロセス G で得られた原薬の同等性・同質性については 2.3.S.2.6 の項に，また市販用処方 B と処方 A の製剤の同等性・同質性については 2.3.P.2.3 の項に示しており 6 ヵ月間治療を受けた nAMD 患者 107 例の臨床データ（C001 試験の継続試験 A2301E1 試験）により市販用処方 B の有効性及び安全性が確認された。治験薬として BRO の 3 つの製剤処方が用いられ，その詳細を Table 1-1 に示す。

1.2.2 分析方法

開発初期において酵素免疫測定（ELISA）法による遊離 BRO（VEGF に結合していない BRO）濃度の測定法がバリデートされた。ビオチン化組換えヒト $VEGF_{165}$（$rhVEGF_{165}$）コートプレートを用いて遊離 BRO を捕捉[TDOC-0017387]し，あるいはビオチン化 BRO コートプレートにより抗 BRO 抗体を捕捉[TDOC-0017570]し，ストレプトアビジン-西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）結合体を用いてビオチン検出システムで分光学的に遊離 BRO 濃度又は抗 BRO 抗体をそ

れぞれ検出した。主要な第 III 相試験 C001 試験及び C002 試験実施に先立って，当時の分析法の指針に合わせて遊離 BRO 濃度測定の ELISA 法のパーシャルバリデーションを実施した。さらに，試験参加者に投与される可能性のある他の VEGF 阻害薬の測定系に対する影響を評価した。重要な試薬の変更に伴い当時の ELISA 法では検量線の頑健性と選択性が十分ではなかったことから，新たな測定系としてイムノアフィニティー液体クロマトグラフィー□タンデム質量分析（IA-LC-MS/MS）法を開発した（TDOC-0054943）。その後の臨床試験 E003 試験，C001 試験，C002 試験及び A2301E1 試験では，IA-LC-MS/MS 法が用いられた。

抗 BRO 抗体検出法は ELISA 法（TDOC-0017570）であり，続いてヒト血清中の抗薬物抗体（ADA）測定のための均質架橋リガンド結合電気化学発光（ECL）アッセイを開発した（TDOC-0054944）。抗 BRO 抗体をビオチン化 BRO 及びスルホタグ標識 BRO で捕捉した。得られた複合体を，Meso Scale Discovery（MSD）Sector™ Imager 2400 を用いて検出し，定量した。

また，競合的リガンド結合（CLB）ECL を利用して，ヒト血清中の BRO に対する中和抗体（nAb）を検出する中和抗体アッセイ（TDOC-0054944）を開発した。スルホタグ BRO:rhVEGF$_{165}$ 複合体は，MSD QuickPlex SQ120 を用いて検出した。

1.2.3 薬物動態

BRO は硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。ヒトの眼内組織検体の採取は困難であることから，詳細な眼内分布及び眼内の薬物動態はヒトでは評価していない。

血清中 BRO 濃度は低かったが（E003 試験：BRO 3 mg 及び BRO 6 mg 群の Cmax の幾何平均はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において単回硝子体内投与後に定量可能であった。

曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加したが，その増加は用量比例性を上回った。

単回硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度は一相性の消失を示し，消失半減期の調和平均は 4.4 日であった（E003 試験）。

1.3 物理化学的データ/製剤

臨床試験に用いた BRO の製剤処方を，Table 1-1 に示す。製剤は保存剤を含有せず，単回投与のみに使用し，注射用溶液として硝子体内投与用に製剤化した。

Table 1-1 臨床試験に用いた製剤処方の要約

製剤処方	組成	バイアル容量	投与容量	投与濃度	臨床試験
第 I 相用処方	Brolucizumab, 20 mM クエン酸ナトリウム緩衝液, 125 mM 塩化ナトリウム 0.001%ポリソルベート 20, 注射用水，pH 約 6.5	0.2 mL	50, 75 または 100 µL	10～60 mg/mL	C-10-083
処方 A	Brolucizumab, 10 mM クエン酸ナトリウム緩衝液, 0.05%ポリソルベート 80, 5.8%精製白糖, 注射用水，pH 約 6.8	0.2 mL	50 µL	60 mg/mL または 120 mg/mL	C-12-006, C-13-001, E003, C-001 及び C-002
処方 B （市販用処方）	Brolucizumab, 10 mM クエン酸ナトリウム緩衝液, 0.02%ポリソルベート 80, 5.8%精製白糖, 注射用水，pH 約 7.2	0.2 mL	50 µL	120 mg/mL	A2301E1

Source: 5.3.5.1-4-C-10-083 試験，5.3.5.1-3-C-12-006 試験，5.3.5.4-1-C-13-001 試験，5.3.3.3-1-E003 試験，5.3.5.1-1-C001 試験，5.3.5.1-2-C002 試験，5.3.5.2-1-A2301E1 試験

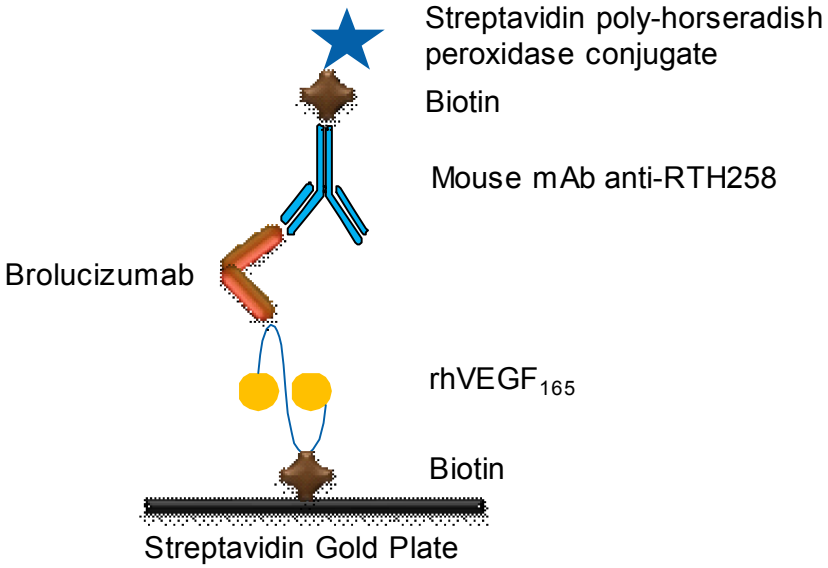
1.4 分析方法

1.4.1 ヒト血清中の遊離 BRO の測定

ヒト血清中の遊離 BRO の定量は，ELISA または IA-LC-MS/MS により行った。IA-LC-MS/MS 法では，併用療法の可能性のある薬剤との測定系への影響を評価した。ラニビズマブ，アフリベルセプト及びベバシズマブを，臨床で報告された最大濃度でヒト血清に添加したが，これらの併用薬で IA-LC-MS/MS での干渉は認められなかった。ELISA 法及び IA-LC-MS/MS 法は，内因性 VEGF 又は ADA の干渉を受ける可能性がある。ELISA 法では，VEGF または ADA の干渉は評価しなかった。IA-LC-MS/MS 法の分析バリデーション時に，BRO 測定に対する ADA 及び VEGF 及び罹患状態の効果を，ADA（+）及び ADA（-）ヒト血清，VEGF 添加ヒト血清及び患者血清のプールを用いて評価した。その結果，IA-LC-MS/MS 法は ADA 及び VEGF の影響を受けなかった。

ELISA では，プレート上に $rhVEGF_{165}$ をコーティングした標的捕捉段階と，ビオチン化マウスモノクローナル抗 BRO 抗体による結合 BRO の検出を利用した。市販のストレプトアビジン-HRP 結合体を用いて吸光光度検出を行った [TDOC-0017387]。

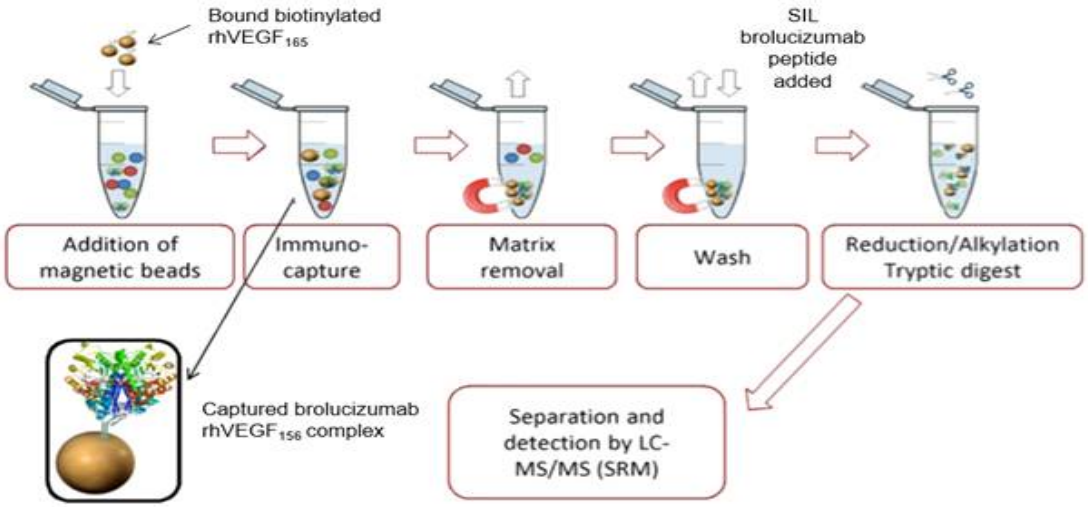
Figure 1-1　　測定法 A：ELISA 法の模式図



測定法 A：ヒト血清中の遊離 BRO 濃度測定のための ELISA は，PPD 社（Richmond, VA)でバリデートされ，0.500～15.0 ng/mL の範囲で測定可能であった。分析単位内及び分析単位間の精度は，QC 試料（低濃度-2.00 ng/mL，中濃度-5.00 ng/mL，高濃度-8.00 ng/mL，バックアップ ULOQ-10.0 ng/mL，ULOQ-15.0 ng/mL）で 20%以下であり，真度は理論値の±20%以内であった。LLOQ（0.500 ng/mL）及びバックアップ LLOQ（1.00 ng/mL）の精度及び真度は許容範囲内であり，それぞれ 25%以下及び理論値の±25%以内であった（TDOC-0017387）。

測定法 C：ヒト血清中の遊離 BRO 濃度測定のための IA-LC-MS/MS 法は，ストレプトアビジン被覆磁気ビーズに結合したビオチン化 $rhVEGF_{165}$ による標的捕捉を利用した。結合した BRO を，標準的なタンパク質変性，還元，及びアルキル化処理工程の後，磁気ビーズに結合したまま，トリプシンでタンパク質を分解した。BRO の切断したシグネチャーペプチドを，LC-MS/MS により検出し，遊離 BRO 濃度を定量した（TDOC-0054943）。

Figure 1-2　　測定法 C：IA-LC-MS/MS 法の模式図



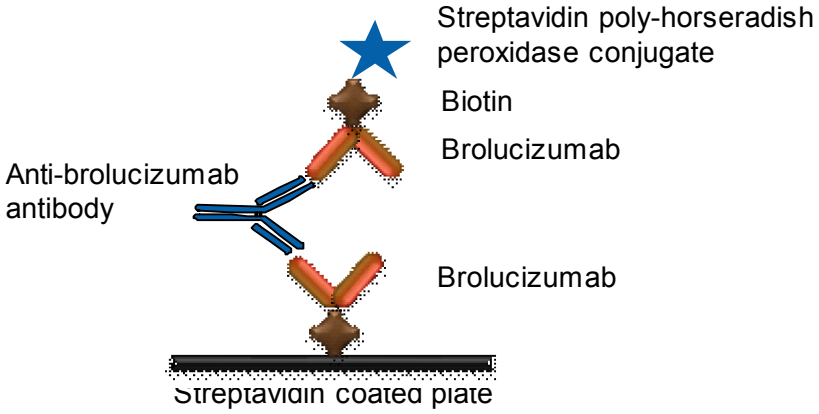
ヒト血清中 BRO の測定のための IA-LC-MS/MS 法は，PPD 社（Richmond VA）でバリデートされ，0.500～80.0 ng/mL の範囲で定量可能であった。分析単位内及び分析単位間の精度は，QC 試料（低濃度-1.00 ng/mL，中濃度-32.0 ng/mL 及び高濃度-60.0 ng/mL）で 15%以下であり，真度は理論値の±15%以内であった。LLOQ（0.500 ng/mL）及び ULOQ（80.0 ng/mL）の分析単位内及び分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 20%以下及び理論値の±20%以内であった。BRO の測定系に対するベバシズマブ，ラニビズマブまたはアフリベルセプトの影響を評価するために，干渉試験を実施した。各薬剤について報告された Cmax 濃度で BRO の QC 試料（低濃度及び高濃度）に添加した。ベバシズマブ，ラニビズマブまたはアフリベルセプトのいずれの存在下でも，BRO の定量に対する影響は認められなかった。（TDOC-0054943）

ヒト血清中の BRO の長期保存安定性は，ELISA (TDOC-0017387)では-70°C（QC 試料）で 614 日まで，IA-LC-MS/MS （TDOC-0054943-ad1）では-70°C（QC 試料）で 18 ヵ月まで示された。

1.4.2　　ヒト血清中の抗 BRO 抗体の測定

測定法 B：ヒト血清中の抗 BRO 抗体（抗薬物抗体：ADA）検査は，半定量的固相アッセイを用いた。ビオチン化 BRO を用いて ADA を検出し，これをストレプトアビジン-ポリ HRP 複合体に結合させた（TDOC-0017570）。

Figure 1-3　　測定法 B：抗 BRO 抗体検査法の模式図

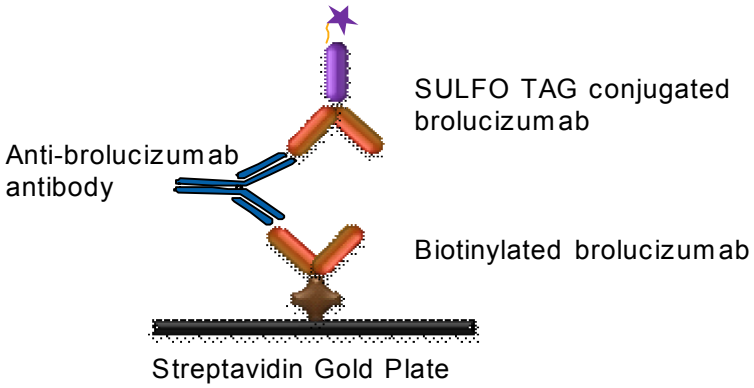


ヒト血清中の抗 BRO 抗体検出のための ELISA アッセイは，PPD 社（Richmond VA）でバリデートした。アッセイ感度は，一貫してカットオフ値を上回る低陽性対照（PC：ウサギ抗 RTH258 ポリクローナル抗体）に基づき 250 ng/mL 以下と設定した。スクリーニングアッセイのフローティングカットオフ値は，平均プレート陰性対照（NC）の吸光度（OD）に 0.029 を加算して設定した。このカットオフ値は 5%の偽陽性率を示した。OD450 がスクリーニングフローティングカットオフ値以上のサンプルについて追加アッセイ（第 2 段階の確認アッセイ及び第 3 段階の抗体価評価）を実施した。

OD450 がスクリーニングフローティングカットオフ値未満の場合は ADA 陰性と判定し，特異性は偽陽性率が 1%であることを考慮して 44.7%阻害と設定した。第 2 段階の確認アッセイにおいて BRO 50.0 µg/mL で 44.7%以上阻害された検体は，ADA 陽性であると判定し，第 3 段階の抗体価評価を実施した。第 3 段階の抗体価測定試料は，必要最低限の希釈（MRD=10）及び追加希釈 1:3，1:9，1:27，1:81，1:243，1:729，1:2187，1:6561 で調製した。平均 OD450 がスクリーニングフローティングカットオフ値を上回る最大希釈を試料の最終抗体価とした。抗体価は希釈に MRD を掛けた数値として報告した。250 ng/mL（低濃度），1000 ng/mL（中濃度）及び 2500 ng/mL（高濃度）の PC 濃度における精度は 30%以下であり，許容範囲内であった。（TDOC-0017570）。

測定法 D：抗 BRO 抗体（ADA）検査は，ヒト血清中の抗 BRO 抗体を検出するためのリガンド結合フォーマットであるブリッジングアッセイであり，検出法として ECL を用いた。サンプルを希釈し（MRD=10），酢酸で酸処理して存在する複合体を解離させた。ビオチン化 BRO 及びスルホタグ BRO を試料とともにインキュベートした。得られたビオチン化 BRO-ADA-スルホタグ BRO 複合体をストレプトアビジンプレート上で捕捉し，ECL シグナルから ADA を検出した(TDOC-0054944)。

Figure 1-4　　測定法 D：抗 BRO 抗体検査法の模式図



ヒト血清中の抗 BRO 抗体検出のためのリガンド結合 ECL アッセイは，Intertek Pharmaceuticals Services 社 (San Diego CA)でバリデートした。架橋アッセイフォーマットは，一般的に標的結合治療薬に起因する偽陽性シグナルがあることが知られていることから，BRO の標的（$rhVEGF_{165}$）干渉の可能性，さらに対照治療薬（アフリベルセプト）について評価した。$rhVEGF_{165}$ については 1280 pg/mL まで，アフリベルセプトについては 2000 ng/mL まで，偽陽性シグナルは観察されなかった。

測定感度（ウサギ抗 BRO ポリクローナル抗体）は 39.1 ng/mL であった。アッセイの薬剤耐性は，カットオフ値の 250 ng/mL の PC に基づいて BRO 濃度 25.0 µg/mL と設定した。スクリーニングアッセイのカットオフ係数は，偽陽性率が 5%であることを考慮して，1.32 と設定した。RLU（相対光単位）がスクリーニングカットオフ値（陰性対照のシグナルにスクリーニングカットオフ係数を乗じた値）以上の検体は追加アッセイ（第 2 段階の確認アッセイ，第 3 段階の抗体価評価）を実施した。スクリーニングアッセイでカットオフ値未満の RLU を示した検体は ADA 陰性と判定した。特異性は 1%の偽陽性率を考慮して 49.2%阻害作用と判定し，第 2 段階の確認アッセイで BRO で 49.2%以上阻害作用を示した検体はいずれも ADA 陽性とし，第 3 段階の抗体価評価を実施した。

第 3 段階の抗体価測定試料は，必要最低限の希釈（MRD=10）及び追加希釈 1:3，1:9，1:27，1:81，1:243，1:729，1:2187，1:6561 で調製した。抗体価のカットオフ値は，健康被験者又は患者（nAMD 患者）集団について，それぞれ 1.69 または 1.79 を乗じた平均 RLU 反応として設定した。平均 ECL シグナルが抗体価カットオフ値以上である最大希釈を試料の最終抗体価として評価した。抗体価は希釈倍率に MRD を掛けた数値として報告した。150 ng/mL，250 ng/mL（低濃度-1，2），1000 ng/mL（中濃度），5000 ng/mL（高濃度）の各 PC レベルにおける分析内及び分析間の精度は 30%以内であった（TDOC-0054944）。

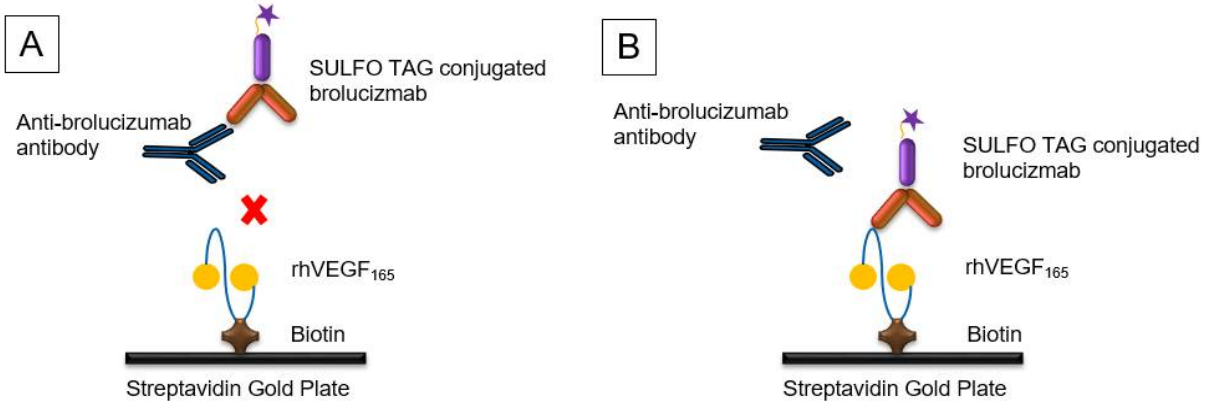
抗 BRO 抗体は，測定法 D（ECL）（TDOC-0054944-ad1）の結果に基づいて，548 日間までヒト血清中で安定であった。標的分子による干渉は，組換えヒト $VEGF_{165}$ を用いた抗 BRO 抗体アッセイで検討した。

1.4.2.1 ヒト血清中の中和抗 BRO 抗体の測定

確認された ADA 陽性検体をさらに評価するために，競合的リガンド結合アッセイフォーマットを用いる nAb 測定法を開発した。

測定法 E：ヒト血清中の BRO に対する中和抗体（nAb）アッセイは，競合的リガンド結合 ECL を利用して，ヒト血清中の BRO に対する中和抗体を検出する。検体を緩衝液中で 1:5 に希釈し，スルホタグ標識 BRO とともにインキュベートした。その後，試料の一部を，ビオチン化 rhVEGF$_{165}$ でコーティングした MSD ストレプトアビジン金プレートに添加した。MSD QuickPlex SQ120 に MSD Read Buffer T（2X）を添加した後，ECL シグナルを読み取った。BRO に対する中和抗体は，Sulfo-Tag brolucizumab:rhVEGF$_{165}$ 複合体の反応の低下（阻害作用）によって間接的に定量した。（TDOC-0054944）。

Figure 1-5 測定法 E：抗 BRO 中和抗体検査法の模式図



パネル A-中和条件，パネル B-非中和条件

ヒト血清中の BRO に対する中和抗体を検出するための競合的リガンド結合（CLB）-ECL フォーマットは，Intertek Pharmaceuticals Services 社（San Diego CA）でバリデートした。

アッセイのカットオフ値は，1%の偽陽性率を考慮して，パラメトリック統計解析により，治療歴のない健康被験者及び患者（nAMD）試料を用いて決定した。確立されたカットオフ値よりも低い S/N 比値を示すサンプルは，BRO に対する中和抗体陽性として判断した。統計学的に同定された外れ値を除外した後，健康被験者試料の 0.75%は 1%パラメトリックカットオフ値の 0.891 未満であった。同様に，nAMD 患者試料の 0.54%が 1%カットオフ値の 0.676 未満であった。

ウサギ抗 BRO ポリクローナル抗体陽性対照（PC）に基づく補間アッセイ感度は，487.8 ng/mL と決定された。このアッセイは，5,000 ng/mL の PC 濃度で 100 µg/mL の BRO 及び 1,250 ng/mL の PC 濃度で 50.0 µg/mL の BRO に耐容性を示した。BRO は 312.5 ng/mL 以下の PC では忍容性が認められなかった。625 ng/mL（低濃度），1250 ng/mL（中濃度）及び 5000 ng/mL（高濃度）の PC

濃度における分析単位内及び分析単位間の精度は 30%以下であり，許容範囲内であった（TDOC-0054944）。

1.4.2.2 BRO の臨床試験で使用された生物学的分析法の要約

Table 1-2 臨床試験に用いた分析法の概要

分析対象物質	試料	測定法 ID	LLOQ (1)，感度 (2) 又は薬 耐性 (3)	バリデーション 報告書	臨床試験
遊離 BRO	血清	A-PK	0.500 ng/mL (1)	TDOC-0017387	C-10-083
抗 BRO 抗体	血清	B-ADA	250 ng/mL (2)	TDOC-0017570	C-10-083
遊離 BRO	血清	C-PK	0.500 ng/mL (1)	TDOC-0054943	E003，C-001，C-002，A2301E1
抗 BRO 抗体	血清	D□ADA	39.1 ng/mL (2) >100.0 µg/mL of drug at 5000 ng/mL antibody (3) 50.0 µg/mL of drug at 1000 ng/mL antibody (3) 25.0 µg/mL of drug at 250.0 ng/mL antibody (3) 10.0 µg/mL of drug at 125 ng/mLantibody (3)	TDOC-0054944	E003，C-001，C-002，A2301E1
抗 BRO 中和抗体	血清	E-nAb	487.8 ng/mL (2) 100 µg/mL of drug at 5000.0 ng/mL antibody (3) 50.0 µg/mL µg/mL of drug at 1250.0 ng/mL antibody (3) 0 µg/mL of drug at ≤ 312.5 ng/mL antibody (3)	TDOC-0054944	E003，C-001，C-002，A2301E1

PK:薬物動態:ADA:抗薬物抗体;nAb:中和抗体

注： C-12-006 試験及び C-13-001 試験では PK または ADA の評価は実施していない

Source: 5.3.1.4-1-TDOC-0017387，5.3.1.4-2-TDOC-0017570，5.3.1.4-3-TDOC-0054943，5.3.1.4-4-TDOC-0054944，5.3.5.1-4-C-10-083，5.3.3.3-1-E003，5.3.5.1-1-C-001，5.3.5.1-2-C-002，5.3.5.2-1-A2301E1

2 個々の試験結果の要約

生物薬剤学的試験の一覧を Table 2-1 に示す。

Table 2-1 nAMD 患者における生物薬剤学的試験の要約

試験	相	デザインと目的	投与法	年齢（範囲）	登録症例数	BRO 投与群
C-10-083	第 I 相	nAMD 患者を対象に BROvs ラニビズマブの安全性及び有効性を評価したランダム化，二重遮蔽，多施設，単回漸増用量，実薬対照，並行群間試験	0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg の硝子体内単回投与	51-95	194	133
E003	第 II 相	nAMD 患者を対象に BRO の薬物動態，安全性及び免疫原性を評価した多施設共同，ランダム化，二重遮蔽，並行群間比較試験	3 mg，6 mg の硝子体内反復投与（3）	55-88	50	50

Source: 5.3.5.1-C-10-083 試験，5.3.3.3-1-E003 試験

2.1 健康被験者における試験

BRO は硝子体内注射により投与される。健康被験者に硝子体内投与を行うのは倫理的ではないため，BRO の PK 評価はすべて nAMD 患者を対象に実施した。

2.2 患者における試験

BRO の全身 PK は，C-10-083 試験及び E003 試験で評価した。

C-10-083 試験は，BRO を用いた最初の PoC 試験であった。この試験は，単回投与試験であり薬物動態の評価時点は限定されていた。得られた PK パラメータは，将来の試験をデザインするための参考データとした。さらに，当時の ELISA 法では，ビオチン化検出抗体のロットが利用できなくなり，検量線の頑健性及び選択性に問題があることが判明したことから，本試験のデータは，血清中 BRO の PK パラメータの総合評価には含めなかった。血清中 BRO 濃度は低値であったが，BRO の単回硝子体内投与後のほとんどの被験者において投与後 2 週間まで定量可能であった。Cmax 及び AUC は用量とともに増加した。血清中 BRO 濃度は一相性の消失を示した（CTD2.7.6-C10-083 試験）。

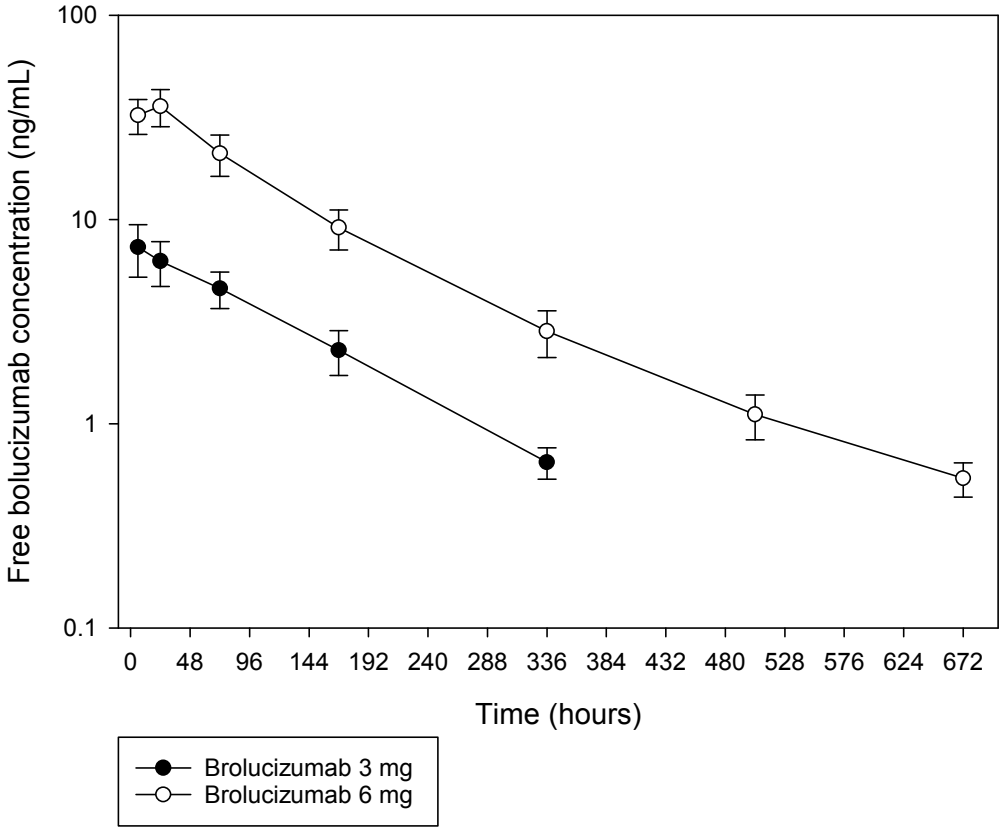
BRO の主要な薬物動態は，E003 試験で評価した。BRO 3 mg 及び 6 mg を硝子体内単回投与後，血清中 BRO 濃度を IA-LC-MS/MS 法（測定方法 C）を用いて測定した。平均血清中 BRO 濃度-時間推移を Figure 2-1 に， PK パラメータの要約統計量を Table 2-2 に示す。

血清中 BRO 濃度は低かったが（BRO 3 mg 及び BRO 6 mg の Cmax の幾何平均値はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において血清中濃度は定量可能であった。

曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加したが，その増加は用量比例性を上回った。

単回硝子体内投与後，血清中遊離 BRO 濃度は一相性の消失を示し，消失半減期の調和平均は 4.4 日であった。

Figure 2-1　　単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度-時間推移（E003 試験）



幾何平均値±SE を表す。定量下限値=0.500 ng/mL
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-10

Table 2-2　　単回硝子体内投与後の血清中 BRO の PK パラメータ（E003 試験）

PK パラメータ	N	幾何平均値	最小値	中央値	最大値	調和平均（SD）*
BRO 6 mg						
Cmax（ng/mL）	25	49.0	8.97	59.2	548	--
AUCinf （ng*h/mL）	24	6000	1420	5580	60400	--
T1/2 （h） *	24	113	38.0	122	245	103 （52.5）
BRO 3 mg						
Cmax（ng/mL）	25	9.76	0.514	8.33	105	--
AUCinf （ng*h/mL）	17	1710	634	1330	29400	--
T1/2 （h） *	18	115	57.6	117	223	108 （40.7）
BRO 全体						
T1/2 （h）	42	114	38.0	121	245	105 （47.2）

n = 非欠測値の被験者数
* 調和平均は T1/2 に対してのみ計算した。SD のジャックナイフ推定値を提示した。
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Table 11-5, -addendum-Table 3-2

3 全試験と通しての結果の比較と解析

第 I 相試験 C-10-083 試験における遊離 BRO 濃度の測定は，ELISA 法（測定法 A）を用いて実施し，主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）を開始する前に，ELISA 法の部分的バリデーションを開始し，その時点で ELISA 法の指針に合わせて，他の抗 VEGF 抗体製剤の測定系への影響を検討した。パーシャルバリデーション中，検量線の曲線性能（0.500 ng/mL の LLOQ の基準を満たさない）の低下，シグナル/バックグラウンド比の一時的な有意な減少，中及び高濃度での QC 試料の真度，及び選択性の低下がみられた。第 I 相試験と第 III 相試験の間に，以前用いていた試薬の入手ができなくなったことから，新しいブランクマトリックスロット，ビオチン化検出抗体の新しいロット，異なる溶媒（製剤）中の高濃度の新しい標準物質を使用した。

ELISA 法における再現性の不備の根本的な原因は明らかにできなかったが，ビオチン化検出抗体ロットの違いが原因であることが強く示唆された。したがって，当時の ELISA 法では検量線の頑健性及び選択性の欠如のために信頼性を有する測定ができなかったことから，ビオチン化検出抗体を必要としない IA-LC-MS/MS 法（測定法 C）を開発し，その後の臨床試験 E003 試験，C001 試験， C002 試験及び A2301E1 試験で使用した。IA-LC-MS/MS 法は，クロマトグラフィーの精度及び真度の許容基準±15%（LLOQ で±20%）[TDOC-0054943]を満たすと同時に，事前に定義したすべてのバリデーション項目及び実試料の再分析（ISR）の許容基準を満たした。以上より，血清中 BRO アッセイを ELISA から IA-LC-MS/MS 法に変更した結果，C-10-083 試験と E003 試験間での PK データの直接比較は適切ではないと考えられた。

3.1 *in vitro* 溶出

BRO は溶液として硝子体内注射により投与される。したがって，*in vitro* 溶出試験は適切ではないことから実施していない。

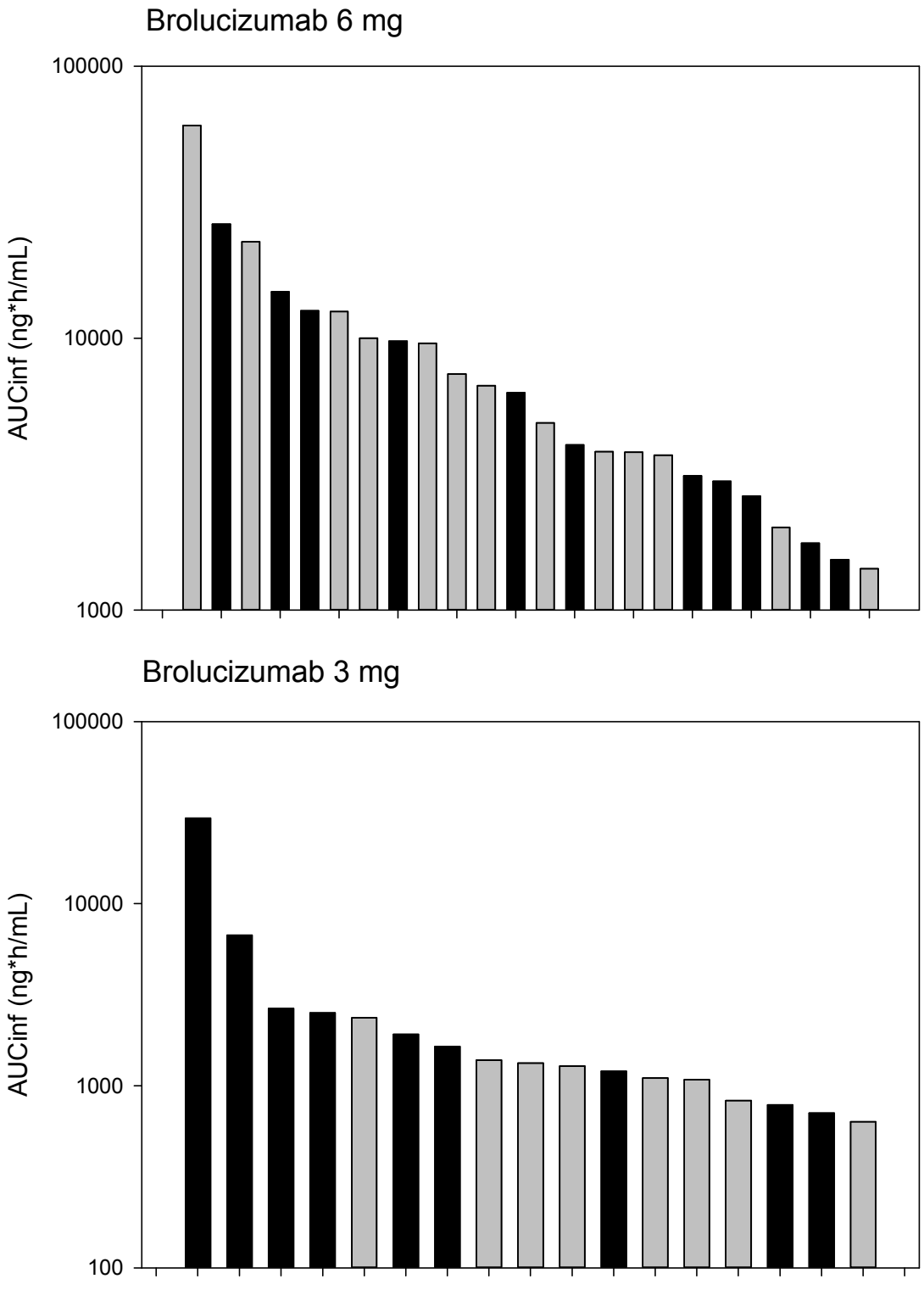
3.2 バイオアベイラビリティ

眼組織におけるバイオアベイラビリティは，硝子体以外では測定できず，定義上，バイオアベイラビリティは 100%となる。作用部位は眼内であり，遊離 BRO の血清中濃度は眼組織中濃度と直接関連しないため，静脈内投与による BRO の PK は評価していない。BRO の全身循環でのバイオアベイラビリティは評価していない。

3.3 被験者間及び被験者内変動

BRO の PK データの個体間変動は， E003 試験データで検討した。Figure 3-1 に示したように，硝子体内投与後の全身曝露量は個体間でのばらつきがみられた。BRO 6 mg を硝子体内投与後，AUCinf は 1420 ng*h/mL から 60400 ng*h/mL の範囲であった。同様に，BRO 3 mg を硝子体内投与後，AUCinf は 634 ng*h/mL から 29400 ng*h/mL の範囲であった。

Figure 3-1　　血清中 BRO の AUCinf の個体間分布（E003 試験）



日本人患者は灰色，白人患者は黒色のバーで示す。
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-17

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 6
用語の定義一覧 7
1 背景及び概観 8
1.1 総括 8
1.2 総合的結論の要約 8
1.2.1 薬物動態 8
1.2.2 薬力学 9
1.2.3 免疫原性 9
2 個々の試験結果の要約 10
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.1.1 結合化学量論とエピトープ 12
2.1.2 ヒト $VEGF_{165}$ への結合親和性 12
2.1.3 RTH258 による VEGFR1 及び VEGFR2 に対する結合阻害作用 12
2.1.4 *In vitro* における管内皮細胞増殖及び細胞遊走抑制作用 12
2.1.5 アイソフォーム選択性 13
2.2 有効性を裏付ける *in vivo* 試験 13
2.3 健康被験者における試験 13
2.4 患者における試験 13
2.4.1 C-10-083 試験 13
2.4.2 E003 試験（SHRIKE） 14
2.4.3 C001 試験（HAWK） 17
2.4.4 C002 試験（HARRIER） 19
2.4.5 A2301E1 試験（HAWK 継続試験） 20
3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1 薬物動態 22
3.1.1 吸収とバイオアベイラビリティ 22
3.1.2 食事の影響 22
3.1.3 用量比例性 22
3.1.4 反復投与後の薬物動態 24
3.1.5 分布とタンパク結合 25
3.1.6 代謝 25
3.1.7 排泄 25

3.2 部分集団における薬物動態 26
3.2.1 患者と健康被験者 26
3.2.2 性別 26
3.2.3 体重 27
3.2.4 人種 27
3.2.5 高齢者（65 歳以上） 30
3.2.6 小児（18 歳未満） 30
3.2.7 腎機能障害 30
3.2.8 肝機能障害 31
3.3 薬物相互作用 31
3.3.1 *In vitro* における薬物相互作用 31
3.3.2 *In vivo* における薬物相互作用 31
3.4 薬力学 31
3.4.1 有効性評価 32
3.4.2 安全性評価 32
3.4.3 曝露量-反応性 32
4 特別な試験 32
4.1 免疫原性の統合的評価 32
4.1.1 序文 32
4.1.2 危険因子 33
4.1.3 リスクに基づく免疫原性評価 33
4.1.4 免疫原性の結果 35
4.1.5 結論 66
4.2 臨床微生物学 67
4.3 ECG への影響 67

表 一 覧

Table 2-1 nAMD 患者を対象とした薬物動態又は免疫原性を評価した臨床試験の概要 11
Table 2-2 単回硝子体内投与後の血清中 BRO の PK パラメータ（E003 試験） 16
Table 2-3 C001 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL） 18
Table 2-4 C002 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL） 20
Table 2-5 A2301E1 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL） 21
Table 3-1 BRO の全身クリアランスに対する腎機能障害の影響 31
Table 4-1 BRO の臨床試験における免疫原性評価 34
Table 4-2 試験間の投与前 ADA の発現状況 36

Table 4-3 試験間の投与前 nAb の発現状況 36
Table 4-4 試験間の投与前 ADA の抗体価の頻度分布 37
Table 4-5 BRO 投与被験者における 48 週目の ADA 発現状況 40
Table 4-6 BRO 投与被験者における 88 週目の ADA 発現状況 41
Table 4-7 BRO 投与被験者における 88 週目の nAb 発現状況 42
Table 4-8 A2301E1 試験におけるベースラインでの投与前 ADA 及び nAb の発現状況 45
Table 4-9 A2301E1 試験におけるベースラインでの投与前 ADA の抗体価の頻度分布 45
Table 4-10 A2301E1 試験における投与後 ADA 発現状況 45
Table 4-11 薬剤投与前 ADA と眼内炎症の有無 47
Table 4-12 薬剤投与前 nAb と眼内炎症の有無 47
Table 4-13 薬剤投与後の ADA と眼内炎症の発現率 48
Table 4-14 C001 試験において IOI 有害事象を発現した BRO 群の ADA 状態の概要 49
Table 4-15 C002 試験で IOI 有害事象を発現した BRO 群の ADA 状態の概要 55
Table 4-16 ADA 発現と 48 週目の q12w 投与例の割合 66
Table 4-17 12 誘導ホルター心電図の ECG パラメータ 68

図 一 覧

Figure 2-1 単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度-時間推移（E003 試験） 16
Figure 2-2 初回及び 3 回目の硝子体内投与の 24 時間後の血清中 BRO 濃度の幾何平均の比（57 日/1 日）及び 95%信頼区間 17
Figure 3-1 BRO の硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の用量補正 Cmax 23
Figure 3-2 BRO の硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の用量補正 AUCinf 24
Figure 3-3 初回及び 3 回目の硝子体内投与から 24 時間後に測定した 1 日目及び 57 日目の血清中 BRO 濃度の散布図 25
Figure 3-4 用量及び性別ごとの血清中 BRO の Cmax 26
Figure 3-5 用量及び性別ごとの血清中 BRO の AUCinf 27
Figure 3-6 BRO を単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の人種ごとの推移（日本人対白人，E003 試験） 28
Figure 3-7 日本人及び白人被験者の PK パラメータの幾何平均値の比（日本人/白人）及び 95%信頼区間（E003 試験） 29
Figure 3-8 血清中 BRO の AUCinf の人種（日本人 vs 白人）ごとのウォーターフォールプロット（E003 試験） 29
Figure 4-1 E003 試験，C001 試験及び C002 試験における投与前 ADA の抗体価の分布 38

Figure 4-2 C001 試験及び C002 試験の来院日別 ADA の抗体価の分布 43
Figure 4-3 投与前 ADA の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者） 58
Figure 4-4 投与前 nAb の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象の認められなかった被験者） 59
Figure 4-5 薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 発現の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者） 60
Figure 4-6 薬剤投与後 nAb の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者） 62
Figure 4-7 治験薬投与下での一過性又は持続性 ADA 発現の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者） 64

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse events	有害事象
AUC	The area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUCinf	The area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BCVA	Best corrected visual acuity	最高矯正視力
BLQ	Below limit of quantitation	定量下限未満
Cmax	The observed maximum serum concentration following drug administration	薬物投与後に観察された最高血清中濃度
CNV	Choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FA	Fluorescein angiography	蛍光眼底造影
Fab	Antibody fragment	抗体フラグメント
HREC	Human retinal endothelial cells	ヒト網膜内皮細胞
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍静脈内皮細胞
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IOI	Intraocular inflammation	眼内炎症
K_D	Binding affinity	結合親和性
kDa	Kilodalton	キロダルトン
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
nAMD	Neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PK	Pharmacokinetic（s）	薬物動態
scFv	Single-chain Fv antibody fragment	一本鎖抗体フラグメント
SE	Standard error	標準誤差
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
T1/2	The terminal elimination half-life	終末相消失半減期
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	各薬剤名は，本書では以下のとおり表記した。 ・国際一般的名称：Aflibercept，日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL ・国際一般的名称：Brolucizumab，日本の医薬品一般的名称：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液，開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008，AL-86810）→BRO
試験名	各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 ・RTH258-C001 試験→C001 試験 ・RTH258-C002 試験→C002 試験 ・RTH258-E003 試験→E003 試験 ・CRTH258A2301E1 試験→A2301E1 試験
ADA 陰性	以下の場合，被験者を ADA 陰性とした。 全時点（投与前及び投与後）の ADA 陰性。 投与前 ADA 陰性で，他のすべての時点において 10 以上の抗体価が認められない。 投与前 ADA 抗体価は 10 であるが，それ以外のすべての時点では陰性である。
抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	抗体価上昇を伴わない ADA 陽性は，投与前 ADA 陽性で，投与後の抗体価は投与前からどの時点でも 1 段階の希釈（3 倍）以上に上昇しなかった。
薬剤誘発性 ADA	薬剤誘発性 ADA は，投与前 ADA 陰性で，投与後の抗体価がいずれかの時点でも 30 以上の場合と定義した。
抗体価上昇を伴う ADA	抗体価上昇を伴う ADA は，投与前 ADA 陽性で，投与後の抗体価はいずれの時点においてもそれぞれの投与前値から少なくとも 2 段階希釈（9 倍）以上に上昇した場合と定義した。
nAb 陽性	ADA サンプルは，*in vitro* 競合的リガンド結合アッセイにおいて，中和抗 BRO 抗体に対して陽性であると判定された場合。
持続性	最終評価時に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められた場合。
一過性	最終評価前に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められたが，最終評価時に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められなかった場合。
ADA の発現状況	ADA の発現状態は，48 週目又は 88 週目まで統合され，48 週目も含まれる。 これらの期間内に少なくとも 1 回，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴る ADA 陽性が認められた場合は，48 週目又は 88 週目にそれぞれ統合された薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発現を有するとみなされる。

1 背景及び概観

1.1 総括

Brolucizumab（以下 BRO，開発コード：RTH258，ESBA1008 又は AL-86810）は，分子量約 26 kDa のヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）に対するヒト化一本鎖抗体フラグメント（scFv）であり，VEGF 受容体の VEGFR-1 及び VEGFR-2 への VEGF-A の結合を阻害する。BRO の投与経路は硝子体内投与であり，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）を対象とした臨床試験での評価が実施されている。

BRO を硝子体内投与後の全身薬物動態（PK）及び免疫原性について，白人及び日本人 nAMD 患者を対象に検討した（E003 試験）。また，第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）において nAMD 患者での血清中トラフ濃度及び免疫原性について評価した。

1.2 総合的結論の要約

1.2.1 薬物動態

BRO は硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。ヒトでは眼内組織の採取は困難であったことから，BRO の眼内分布及び眼内の薬物動態はウサギ及びサルで評価した。その結果，BRO は硝子体から網膜及び網膜色素上皮細胞（RPE）-脈絡膜の眼内組織に速やかに分布し，眼内から全身循環へ移行後に消失した[CTD2.6.4-4 項]。

白人及び日本人 nAMD 患者を対象に BRO を硝子体内投与後の全身薬物動態（PK）を E003（SHRIKE）試験において評価した。血清中 BRO 濃度は概して低かったが（BRO 3 mg 及び BRO 6 mg を硝子体内投与後，血清中 Cmax の幾何平均値はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において単回硝子体内投与後に定量可能であった。

曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加し，その増加は用量比例性を上回った。6 mg の用量では 3 mg に比べて Cmax の中央値は 7 倍に増加したが，AUCinf の中央値は 4 倍に増加した。ヒトにおける単回硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度は，4.4 日の消失半減期（調和平均）で消失した。BRO を 3 mg 又は 6 mg で反復硝子体内投与（4 週間ごとに 3 回）後， BRO の全身曝露に累積は認められなかった。

白人と日本人の nAMD 被験者間又は性別間で血清中 BRO 濃度推移にわずかに違いが認められたが，人種間での背景因子による違いを示唆するものではなかった。たとえば，血清中 BRO 濃度は BRO 3 mg 投与では白人被験者で日本人被験者よりも高かったが，BRO 6 mg 投与では日本人被験者で高かった。腎機能の軽度から中等度の低下は，BRO の薬物動態に影響を及ぼさなかった。重度の腎障害については検討していない。全身の安全性及び有効性データを考慮すると，腎障害による全身曝露への影響は臨床的に意味のある違いを示さず，腎障害を有する被験者での BRO の用量調整は必要ないと考えられた。肝障害を有する被験者を対象とした試験は実施して

いない。しかし，BRO の薬物動態は主に眼から全身循環への分布と腎排泄によって決定されるため，肝機能障害が BRO の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる。肝障害を有する被験者での投与量の調節も不要であると考えられた。BRO と併用薬との直接的又は間接的な薬物間相互作用も予想されないことから，*in vivo* DDI 試験は実施しなかった。

1.2.2 薬力学

BRO は，ヒト VEGF-A に結合し，その活性を中和することによって効果を示す。BRO は VEGF に対する阻害活性と親和性の向上を期待して，新たに開発したヒト scFV 骨格に抗ヒト VEGF 抗体の相補性決定領域を導入した。BRO の scFv 構造が，他の抗 VEGF 薬よりも高いモル用量での投与を可能とすることで治療効果がより持続し，投与間隔を延長できる可能性がある。

BRO が疾患活動性の薬力学的側面に及ぼす影響は，主に 2 つの第 III 相臨床試験（C001 試験，C002 試験）で評価された。C001 試験及び C002 試験において，BRO 6 mg はアフリベルセプト（以下 AFL）と比較して視力及び形態変化の強い改善効果を示し，48 週目の主要評価項目で BRO 投与被験者が 12 週間隔（q12w）投与を維持した割合は，C001 試験で 55.6%， C002 試験で 51.0%であった。最高矯正視力（BCVA）で測定した有効性は AFL に非劣性で，試験期間を通じて維持された。

眼内及び全身循環血中における BRO と VEGF 間での直接的な標的結合は評価していない。

1.2.3 免疫原性

薬剤投与前に，抗 BRO 抗体（抗薬物抗体：ADA）が，検討したすべての試験（C-10-083 試験，E003 試験，C001 試験及び C002 試験）及び投与群で検出され，治療歴のない被験者の半分弱（43.7%）で見出されている。薬剤投与前に ADA が陽性であった被験者の平均 15.6%で中和抗体（nAb）が陽性であると考えられた。

薬剤投与前の ADA が臨床的有効性に影響を与える可能性について評価した結果，投与前 ADA 及び nAb 陽性であっても，投与初期の BCVA 反応に影響を及ぼさなかった。さらに，これらの薬剤投与前の ADA は，C001 試験又は C002 試験のいずれにおいても，全身性過敏症及び眼内炎症（IOI）に関連した安全性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

ex vivo CD4 T 細胞アッセイ結果から，BRO を投与した被験者において治療下で免疫原性を発現する可能性は低いことが示唆された。しかしながら，主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）で BRO を投与された被験者の平均 21.6%で，48 週目に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められ，88 週目においては平均 26.0%に増加した。薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発現は，全身性過敏症に関連した眼以外の有害事象の発現率に影響を及ぼさなかった。

IOI 有害事象の発現率は，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者において高かった。C001 試験では，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者のうち BRO 3 mg 群の被験者 108 名中 14 名（13.0%），BRO 6 mg 群の被験者 87 名のうち 15 名（17.2%）において，被験

眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない BRO 3 mg 群の 248 名中 3 名（1.2%）及び BRO 6 mg 群の 266 名のうち 5 名（1.9%）において被験眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。同様に， C002 試験では， BRO 6 mg 群で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者 81 名のうち 5 名（6.2%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。BRO 6 mg 群の ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者 270 名のうち 5 名（1.9%）で被験眼に 1 件以上の IOI 有害事象が認められた。しかしながら，2 つの主要第 III 相臨床試験において，BRO 投与被験者における全 IOI 有害事象の約 90%は軽度又は中等度であり，標準的な治療で消失した。

IOI 有害事象により視力低下を示した被験者，又は IOI 有害事象を示し，他の有害事象により視力低下を示した一部の被験者を除外した後，ADA 発現状況による BCVA のベースラインからの平均変化量の経時的推移は，ADA や nAb が BCVA に対して影響を及ぼさないことを示した。

C001 試験で BRO 6 mg を投与した被験者のサブグループにおいて，ベースラインからの BCVA 変化の非定型的な BCVA 経時変化が観察され，一部の被験者では薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 発現が持続した。この影響は，C001 試験の BRO 3 mg 群及び C002 試験の BRO 6 mg 群では認められなかった。さらに， q12w 投与を維持する割合に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 又は nAb の発現状況の影響は認められなかった。

2 個々の試験結果の要約

本項では，試験デザイン，並びにそれぞれの臨床試験から得られた薬物動態及びは免疫原性の結果を要約する。免疫原性の結果の総合評価は 4.1 項に示す。nAMD における BRO の薬力学，臨床的有効性及び安全性に関する詳細は， CTD2.7.3 及び CTD2.7.4 に示す。

Table 2-1 nAMD 患者を対象とした薬物動態又は免疫原性を評価した臨床試験の概要

試験	相	デザインと目的	投与量	年齢（範囲）	登録症例数	BRO 投与群
nAMD 患者における薬物動態及び免疫原性を評価した試験						
C-10-083	第 I 相	nAMD 患者を対象に BROvs ラニビズマブの安全性及び有効性を評価したランダム化，二重遮蔽，多施設共同，単回漸増用量，実薬対照，並行群間比較試験	0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg	51-95	194	133
E003	第 II 相	nAMD 患者を対象に BRO の薬物動態，安全性及び免疫原性を評価した多施設共同，ランダム化，二重遮蔽，並行群間比較試験	3 mg，6 mg	55-88	50	50
nAMD 患者における免疫原性エンドポイントに関する試験						
C001	第 III 相	nAMD 患者を対象に BRO vs AFL の有効性及び安全性を評価した多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験	3 mg，6 mg	50-97	N=1082 BRO 3 mg: N=360 BRO 6 mg: N=361 AFL 2 mg: N=361	721
C002	第 III 相	nAMD 患者を対象に BRO vs AFL の有効性及び安全性を評価した多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験	6 mg	50-95	N=743 BRO 6 mg: N=372 AFL 2 mg: N=371	372
A2301E1	第 III 相	C001 試験で投与を受けた被験者で市販予定製剤 BRO 6 mg の安全性及び有効性を評価した多施設共同，二重遮蔽，並行群間比較試験	6 mg	52-98	N=150 BRO 6 mg: N=107 AFL 2 mg: N=43	107
nAMD 患者における薬物動態又は免疫原性評価のない臨床試験						
C-12-006	第 II 相	nAMD 患者を対象に BRO vs AFL の有効性/安全性を評価した多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験	6 mg	55-96	90	45
C-13-001	第 II 相	nAMD 患者を対象に BRO vs ラニビズマブの安全性及び有効性を評価した多施設共同単遮蔽，ランダム化試験（2 stage, 4 cohorts）	1.2 mg+6 mg 0.6 mg+6 mg 1.0 mg+6 mg 0.5 mg+6 mg	56-94	52	40

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

BRO は，ヒト VEGF-A に結合し，VEGF 受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）に対する VEGF-A の結合を妨げ，活性を中和する。*In vitro* 機能アッセイは，BRO が，培養ヒト網膜内皮細胞（HREC）及びヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC）における VEGF の生物学的活性を，ラニビズマブと同程度の力価で中和することを示した。詳細は，[CTD2.6.2-2 項]に示す。

2.1.1 結合化学量論とエピトープ

BRO は，受容体結合部位への競合的結合によって VEGF-受容体結合を阻害する。BRO と VEGF-A 結合の複合体の分子量は，VEGF-A がその配列中にトリプトファンを含まないことから，内因性蛍光分光法によって決定した。BRO 溶液への VEGF-A の添加に依存するシグナルの増加をモニターした。滴定曲線から，*in vitro* では二量体として存在する 1 分子の VEGF-A が 2 分子の BRO に結合すると考えられた。

2.1.2 ヒト $VEGF_{165}$ への結合親和性

BRO は VEGF-A の受容体結合部位への競合的結合によって VEGF-A-受容体の結合を阻害する（CTD2.6.2-2.1 項）。表面プラズモン共鳴（SPR）を用いて，VEGF□A の最も豊富なアイソフォームの 1 つである $VEGF_{165}$ に対する BRO の結合能を評価した。BRO の $VEGF_{165}$ はへの結合定数 K_D は 28.4 pM であった。BRO の $VEGF_{165}$ への結合の k_{on} 及び k_{off} は，それぞれ 1.68 x 10^6 MOE s^{-1} 及び 4.78 x 10^{-5} s^{-1} であった。

2.1.3 RTH258 による VEGFR1 及び VEGFR2 に対する結合阻害作用

競合酵素免疫測定法（ELISA）を用いて，BRO が $VEGF_{165}$ と VEGFR1 及び VEGFR2 との相互作用を阻害する能力を評価した。さまざまな濃度の BRO をビオチン化 $VEGF_{165}$ と室温で 24 時間インキュベートした。BRO は VEGFR2（IC_{50} BRO=0.86 nM（226.2 ng/mL））及び VEGFR1（IC_{50} BRO=4.03 nM（106 ng/mL））への $VEGF_{165}$ の結合を阻害した。（CTD2.6.2-2.1 項）

2.1.4 *In vitro* における管内皮細胞増殖及び細胞遊走抑制作用

培養細胞における $VEGF_{165}$ の生物活性の中和能は，HUVEC 及び HREC を用いて検討した。これらの初代培養細胞は，VEGFR1 と VEGFR2 の両方を発現し，$VEGF_{165}$ に曝露されると，増殖又はフィルター膜を通過して移動する。BRO は，用量依存的に $VEGF_{165}$ に誘発された HUVEC の増殖を阻害した。HUVEC 増殖抑制作用の IC_{50} 値は，グリコシル化 $VEGF_{165}$ で 0.19 nM（4.9 ng/mL）であった。増殖アッセイと一致して，BRO は，HREC における $VEGF_{165}$ 誘導遊走を阻害した（IC_{50}：0.09 nM（2.3 ng/mL））。（CTD2.6.2-2.2 項）

2.1.5 アイソフォーム選択性

3 種類の VEGF-A アイソフォームに対する BRO の結合親和性の評価を SPR 分析により行った（CTD2.6.2-2.1 項）。BRO は，$VEGF_{165}$，$VEGF_{121}$ 及び $VEGF_{110}$ に対してそれぞれ 28.4 pM，25.2 pM 及び 34.1 pM の親和性を示した。したがって，BRO は，検討したすべての VEGF-A アイソフォームに対して同程度の結合親和性を有する。

2.2 有効性を裏付ける *in vivo* 試験

BRO 及び $VEGF_{165}$ の眼への直接的な関与を示す *in vivo* 薬理試験は，ヒトでは実施されていない。動物における有効性を裏付ける *in vivo* 薬理試験については，CTD2.6.2-2.3 項を参照のこと。

2.3 健康被験者における試験

BRO は硝子体内注射により投与される。健康被験者に硝子体内投与を行うのは倫理的ではないため，BRO の薬物動態試験はすべて nAMD 患者を対象に実施した。

2.4 患者における試験

BRO が疾患活動性に及ぼす影響は，，初期の第 I 相及び第 II 相試験（C-10-083 試験及び C-12-006 試験）で検討され，主に第 III 相臨床試験（C001 試験，及び C002 試験）で評価されている。それぞれの臨床試験での薬物動態及び免疫原性の結果を以下に示す。

2.4.1 C-10-083 試験

目的

本試験の目的は， 中心窩下脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）を伴う nAMD 患者を対象に，BRO の単回硝子体内投与後の安全性，忍容性，治療効果をラニビズマブと比較することであった。

試験デザイン

本試験は，原発性の CNV を伴う nAMD 患者を対象に，RTH258 の単回硝子体内投与の安全性及び有効性をラニビズマブを対照に検討することを目的とした，前向き，多施設共同，ランダム化，二重遮蔽，単回漸増投与，実薬対照，並行群間比較試験である。抗 VEGF 薬剤の硝子体内単回注射のために，BRO 0.5 mg 群（10 mg/mL BRO, 0.05 mL），BRO 3.0 mg 群（60 mg/mLBRO, 0.05 mL），BRO 4.5 mg 群（60 mg/mL BRO, 0.075 mL），BRO 6 mg 群（60 mg/mL BRO, 0.10 mL）及びラニビズマブ 0.5 mg 群に被験者をランダムに割り付けた。

194 名の被験者がランダムに割り付けられ（BRO 0.5 mg 群 10 名，BRO 3.0 mg 群 35 名，BRO 4.5 mg 群 48 名，BRO 6.0 mg 群 40 名，ラニビズマブ群 61 名），191 名が試験を完了した。スクリーニング時，投与前，投与 14 日目，30 日目，60 日目，90 日目及び試験終了時の 180 日目に免疫原性評価用のサンプルを採取した

人口統計学的特性及び背景特性

194 名のうち，大部分は 65 歳以上[177 名(91.2%);平均年齢：76.5 歳]であった。登録された女性[106 人(54.6%)]は，男性[88 人(45.4%)]よりもわずかに多かった。登録された被験者のほとんどは白人[193 人(99.5%)]であった。投与群間には人口統計学的な違いがいくつか認められたが，臨床的に意味のある違いではないと考えられた。

薬物動態

本試験は，BRO を用いた最初の PoC 試験であった。この試験は，薬物動態の評価時点が限定された単回投与試験として計画した。得られた PK パラメータは，その後の試験をデザインするための参考データとした。さらに，当時の ELISA 法では，ビオチン化検出抗体のロットが利用できなくなり，検量線の頑健性及び選択性に問題があることが判明したことから，本試験のデータは，血清中 BRO の PK パラメータを要約する際の総合評価には含めなかった。血清中 BRO は低値であったが，BRO の単回硝子体内投与後のほとんどの被験者において投与後 2 週間まで定量可能であった。Cmax 及び AUC 値は用量とともに増加した。血清中 BRO 濃度は一相性の消失を示した。

免疫原性

治験薬投与前の時点で抗 BRO 抗体が 194 名中 111 名（57%）に認められた。投与後，194 名中 14 名（7%）の被験者が，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった。詳細は 4.1 項に示す。

2.4.2 E003 試験（SHRIKE）

目的

本試験の目的は，日本人及び白人 nAMD 患者に BRO を硝子体内投与後の全身 PK，眼及び全身の安全性及び免疫原性を評価することであった。

試験デザイン

本試験は， nAMD 被験者を対象に，BRO を 4 週間隔で 3 回硝子体内投与後の安全性及び薬物動態を評価するランダム化，二重遮蔽，多施設共同試験であった。計 50 名の被験者を BRO 3 mg 群及び BRO 6 mg 群にランダムに割り付け，被験者は 28 日（1 ヵ月）間隔で 3 回の硝子体内投与を受けた。薬物動態解析のための血清検体を以下の時点において採取した。投与前，初回投与から 6 時間，1，3，7，14，21，28 日後，及び 3 回目の投与から 24 時間以内（57 日目）。血清中 BRO 濃度は，定量下限を 0.500 ng/mL とし，バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。免疫原性（抗 BRO 抗体及び抗 BRO 中和抗体）は，投与前，28 日目及び試験終了時の 84 日目に評価した。

人口統計学的特性及び背景特性

計 50 名（各群 25 名）をランダムに割り付け，そのうち 26 名（各投与群 13 名）は日本人被験者であった。被験者の平均年齢は 72.4 歳であった（範囲：55～88 歳）。被験者は米国又は日本在住であった。人種，人口統計学的特性及びベースライン特性における違いは，PK，ADA 又は安全性評価の結果に大きな影響を及ぼさないと考えられた。ランダムに割り付けられた被験者は全員，少なくとも 1 回の硝子体内投与を受け，PK，安全性及び免疫原性の評価を受けた。

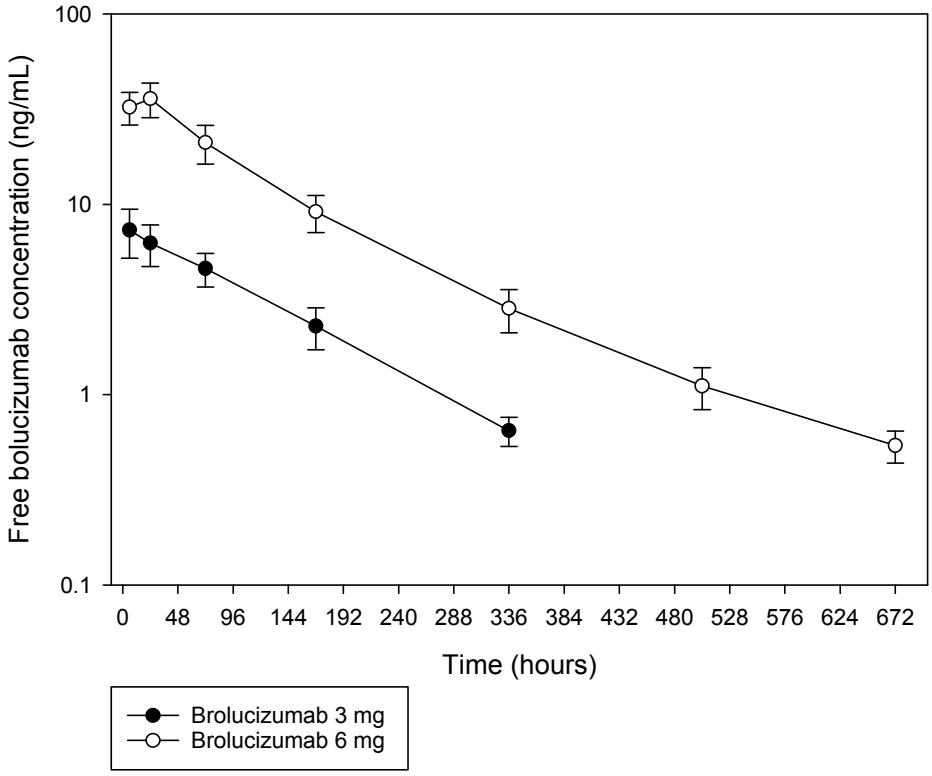
試験対象集団は，被験眼の中心サブフィールド（CNV 成分を有する網膜血管腫性増殖病変を含む）に活動性 CNV 病変を有する 50 歳以上の AMD 患者であった。ベースラインの最高矯正視力（BCVA）は，被験眼（ETDRS（早期治療糖尿病網膜症試験）の視力表を用いて評価）で 23 文字以上であった。

薬物動態の結果

BRO の単回及び反復投与後の血清中 BRO 濃度を測定し，解析に十分な濃度データが得られた場合に，初回投与後の血清中濃度データから PK パラメータを算出した。

日本人及び白人患者を合わせた平均血清中 BRO 濃度-時間推移を Figure 2-1 に，PK パラメータの要約統計量を Table 2-2 に示す。最高血清中 BRO 濃度は低く，投与後 1 日以内（投与後 6 又は 24 時間）に認められた。その後血清中 BRO 濃度は一相性の消失を示し，消失半減期の調和平均は 4.4 日（105 ± 47 時間）であった。用量補正した Cmax 及び AUCinf 値から， BRO の全身曝露量は検討した 2 用量間では用量比を上回ると考えられた。BRO 6 mg は BRO 3 mg に比べて Cmax の中央値は 7 倍に増加したが，AUCinf の中央値は 4 倍に増加した。

Figure 2-1　　単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度-時間推移（E003 試験）



幾何平均値±幾何平均 SE を表す。定量下限値=0.500 ng/mL
Source: [5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-10]

Table 2-2　　単回硝子体内投与後の血清中 BRO の PK パラメータ（E003 試験）

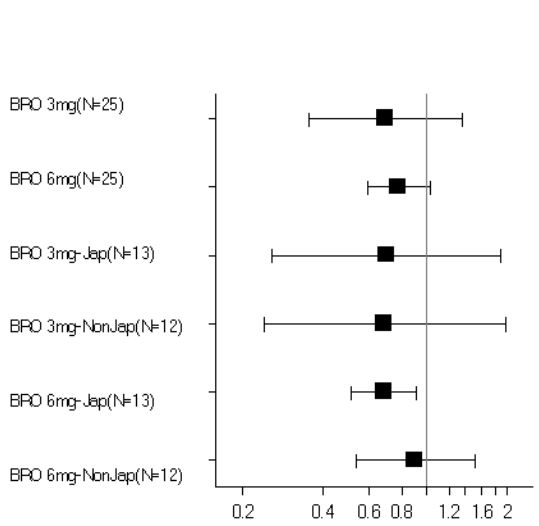
PK パラメータ	n	幾何平均値	最小値	中央値	最大値	調和平均（SD）*
BRO 6 mg						
Cmax（ng/mL）	25	49.0	8.97	59.2	548	--
AUCinf （ng*h/mL）	24	6000	1420	5580	60400	--
T1/2 （h） *	24	113	38.0	122	245	103 （52.5）
BRO 3 mg						
Cmax（ng/mL）	25	9.76	0.514	8.33	105	--
AUCinf （ng*h/mL）	17	1710	634	1330	29400	--
T1/2 （h） *	18	115	57.6	117	223	108 （40.7）
BRO 全体						
T1/2 （h）	42	114	38.0	121	245	105 （47.2）

n = 非欠測値の被験者数
* 調和平均は T1/2 に対してのみ計算した。SD のジャックナイフ推定値を提示した。
Source: [5.3.3.3-1-E003 試験-Table 11-5, -addendum-Table 3-2]

反復硝子体内投与時の累積性を評価するために，3 回目の投与から 24 時間後の血清中 BRO 濃度を，初回投与から 24 時間後と比較した。57 日目/1 日目の幾何平均の比は 1 未満であり，用量

（3 mg 及び 6 mg）に依存せず，1 回目と 3 回目の投与間で BRO の全身曝露に累積性がないことが示唆された（Figure 2-2）。

Figure 2-2　初回及び 3 回目の硝子体内投与の 24 時間後の血清中 BRO 濃度の幾何平均の比（57 日/1 日）及び 95%信頼区間



	n	Geo.Mean of Ratios (D57/D1)	Q1	Q3	Median	Min	Max	Geo.SE	LCL	UCL
BRO 3mg(N=25)	24	0.69	0.66	1.51	1.01	0.00	3.39	0.22	0.35	1.35
BRO 6mg(N=25)	25	0.78	0.51	1.14	0.82	0.11	3.33	0.10	0.59	1.02
BRO 3mg-Jap(N=13)	13	0.70	0.79	1.23	0.92	0.00	2.93	0.32	0.26	1.91
BRO 3mg-NonJap(N=12)	11	0.69	0.26	2.34	1.21	0.02	3.39	0.32	0.24	1.97
BRO 6mg-Jap(N=13)	13	0.68	0.47	1.00	0.56	0.39	1.52	0.09	0.52	0.90
BRO 6mg-NonJap(N=12)	12	0.90	0.75	1.24	1.00	0.11	3.33	0.21	0.53	1.51

- 幾何平均の 95%CI は，対数変換データの 95%CI に基づいて計算し，対応する境界を指数化する。
Source: [5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-12]

免疫原性の結果

治験薬投与前の ADA 陽性の割合は 64%であり，白人被験者（24 名中 18 名，75%）の方が日本人被験者（26 名中 14 名，54%）よりも高かった。この試験では投与期間が比較的短いことから，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発生率は低く，3 mg 及び 6 mg の用量でそれぞれ 25 名中 4 名（16%）及び 25 名中 1 名（4%）であった。ADA 陽性の割合は，人種間で同程度であった。詳細は 4.1 項に示す。

2.4.3　C001 試験（HAWK）

目的

本試験の主要な目的は，ベースラインから 48 週目までの BCVA の変化に関して，AFL に対する BRO の非劣性を検証することであった。副次的目的は，中心サブフィールド厚（CSFT）及び CNV 領域を含む疾患活動性の解剖学的パラメータにおける BRO の有効性及び AFL との比較を含む。さらに， BRO の安全性及び忍容性を AFL と比較した。

試験デザイン

本試験は，nAMD 患者を対象に BRO 3 mg 及び 6 mg と AFL 2 mg の有効性及び安全性を比較するためにデザインされた第 III 相，前向き，多施設共同，ランダム化，二重遮蔽，実薬対照，並行群間比較試験であった。

免疫原性を投与前，4 週目，12 週目，24 週目，36 週目，48 週目，68 週目及び 88 週目に評価した。被験者が 88 週目以前に試験を中止した場合，早期中止時点での検体も採取した。免疫原性評価には，抗 BRO 抗体及び抗 BRO 中和抗体評価を含めた。さらに，免疫原性評価時点で血清中 BRO 濃度を測定した。中間解析の免疫原性評価には，48 週目まで採取した検体を含み，最終解析には 88 週目までの全検体を含めた。

人口統計学的特性及び背景特性

人口統計学的特性は，投与群間で概ね同様であった。平均年齢は 76.5 歳（範囲:50-97 歳）で，被験者の半数以上（60.9%）が試験登録時に 75 歳以上であった。女性の割合が高く（56.5% vs 43.5%），人種は主に白人（81.1%）であった。154 名（14.3%）の日本人患者が参加し，そのうち 2 名が米国又はカナダ在住であった。

血清中 BRO 濃度

BRO 3 mg 又は BRO 6 mg のいずれかを投与した被験者の血清中 BRO 濃度を免疫原性評価の一部として評価した。試験期間を通して血清中 BRO 濃度は低く，最小値，中央値及び幾何平均値は定量限界（0.500 ng/mL）を下回った（Table 2-3）。各時点で認められた最高血清中濃度は 2.70 ng/mL～117 ng/mL の範囲であり，評価時点を通して一貫した変化は認められなかった。

Table 2-3 C001 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL）

投与/時点	n	定量可能な検体数	幾何平均値	中央値	最小値	最大値
BRO 3 mg						
4 週目	239	47	BLQ	BLQ	BLQ	11.2
12 週目	350	62	BLQ	BLQ	BLQ	7.18
24 週目	334	57	BLQ	BLQ	BLQ	9.13
36 週目	327	54	BLQ	BLQ	BLQ	3.82
48 週目	317	53	BLQ	BLQ	BLQ	7.57
68 週目	300	28	BLQ	BLQ	BLQ	5.11
88 週目	293	14	BLQ	BLQ	BLQ	2.70

投与/時点	n	定量可能な検体数	幾何平均値	中央値	最小値	最大値
BRO 6 mg						
4 週目	251	71	BLQ	BLQ	BLQ	27.2
12 週目	343	121	BLQ	BLQ	BLQ	12.3
24 週目	336	94	BLQ	BLQ	BLQ	41.0
36 週目	327	114	BLQ	BLQ	BLQ	117
48 週目	319	98	BLQ	BLQ	BLQ	56.8
68 週目	294	21	BLQ	BLQ	BLQ	3.31
88 週目	288	21	BLQ	BLQ	BLQ	8.88

- BLQ：定量限界未満（<0.500 ng/mL）
- 要約統計量の計算では，BLQ 値を LLOQ の 1/2（0.250 ng/mL）とした。算出値が 0.500 ng/mL 未満の場合は「BLQ」と示した。
- 来院期間外に採取した血清サンプルは集計から除外した。

Source: [5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.4-1.1]

免疫原性の結果

被験者の 396/1067（37.1%）が治験薬投与前に抗 BRO 抗体陽性であった。BRO を投与する被験者では，57/713（8.0%）が投与前の抗 BRO 中和抗体が陽性であった。治験薬投与後，BRO 投与被験者において，195/710（27.5%）が 88 週目までに薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった。88 週までの ADA 陽性の頻度分布は，日本人（N=101）及び外国人（N=617）被験者間で同程度であった（5.3.5.1-1-C001 Table14.3-10.4.3_y2）。詳細は 4.1 項に示す。

2.4.4 C002 試験（HARRIER）

目的

C001 試験と同様に，本試験の主要目的は，ベースラインから 48 週目までの BCVA の変化に関して，BRO の AFL に対する非劣性の検証であった。副次的目的は，CSFT 及び CNV 領域を含む疾患活動性の解剖学的パラメータにおける BRO の有効性及び AFL との比較を含めた。さらに，AFL 2 mg と比較した BRO 6 mg の安全性及び忍容性を評価した。

試験デザイン

本試験は，nAMD 患者を対象に BRO 6 mg と AFL 2 mg の有効性及び安全性を比較するためにデザインされた第 III 相，前向き，ランダム化，二重遮蔽，多施設共同試験であった。

免疫原性は投与前，12 週，24 週，36 週，48 週，68 週及び 88 週に評価した。88 週目以前に被験者が試験を中止した場合，早期中止時点での検体も採取した。免疫原性評価には，抗 BRO 抗体及び抗 BRO 中和抗体の検出を含めた。免疫原性評価時点で血清中 BRO 濃度も測定した。中間解析の免疫原性評価には，48 週目まで採取した検体を含み，最終解析には 88 週目まで採取した全検体を含めた。

人口統計学的特性及び背景特性

人口統計学的特性は，治療群間で同様であった。平均年齢は 75.1 歳（範囲：50～95 歳）で，被験者の 56.4%が試験登録時に 75 歳以上であった。被験者の多くは女性（57.1% vs 42.9%）であり，被験者は主に白人（92.2%）又はアジア人（6.1%）であった。

血清中 BRO 濃度

BRO 3 mg 又は BRO 6 mg を投与した被験者の血清中 BRO 濃度を免疫原性評価時点で評価した。試験期間中の時期にかかわらず，血清中 BRO 濃度は低く，各時点での最小値及び中央値はすべて定量限界（0.500 ng/mL）を下回った（Table 2-4）。幾何平均値も概ね定量限界未満であり，12 週時点における値は 0.537±0.0319 ng/mL であった。各時点の最大血清中濃度は 3.18～44.3 ng/mL の範囲であり，投与期間を通して一貫した変化はなかった。

Table 2-4 C002 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL）

投与/時点	n	定量可能な検体数	幾何平均値	中央値	最小値	最大値
BRO 6 mg						
12 週目	353	141	0.537	BLQ	BLQ	38.9
24 週目	351	106	BLQ	BLQ	BLQ	34.0
36 週目	348	107	BLQ	BLQ	BLQ	24.9
48 週目	346	96	BLQ	BLQ	BLQ	19.9
68 週目	337	33	BLQ	BLQ	BLQ	3.18
88 週目	322	46	BLQ	BLQ	BLQ	44.3

- BLQ：定量限界未満（<0.500 ng/mL）
- 要約統計量の計算では，BLQ 値を LLOQ の 1/2（0.250 ng/mL）とした。算出値が 0.500 ng/mL 未満の場/合は「BLQ」と示した。
- 来院期間外に採取した血清サンプルは集計から除外した。

Source: [5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.4-1.1]

免疫原性の結果

被験者の 345/712（48.5%）は，投与群（BRO 6 mg 又は AFL 2 mg）にかかわらず，治験薬投与前に抗 BRO 抗体が陽性であった。BRO 6 mg を投与した被験者では，105/354（29.7%）で投与前 nAb 陽性であった。BRO を投与した被験者のうち，81/351（23.1%）が 88 週まで薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった。詳細は 4.1 項に示す。

2.4.5 A2301E1 試験（HAWK 継続試験）

目的

本試験の目的は， C001 試験で薬剤投与を受けた nAMD 患者で市販用の BRO 6 mg 製剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し，第 III 相試験で使用した 6 mg 製剤と比較することであった。

試験デザイン

本試験は 24 週間の二重遮蔽，多施設共同，継続試験であった。

96 週間の C001 コア試験を完了した米国の被験者で，コア試験の Visit 26/Week 96 から継続試験のベースライン来院が 12 週間以内である場合に本継続試験参加に適格とした。試験期間中，被験者に BRO 6 mg（コア試験で BRO 3 mg 又は BRO 6 mg 投与を受けた場合）又は AFL 2 mg（コア試験で AFL 投与を受けた場合）を投与した。

投与前，8 週目，16 週目及び 24 週目に免疫原性を評価した。被験者が 24 週以前に試験を中止した場合，早期終了時の検体も採取した。免疫原性評価には，抗 BRO 抗体及び抗 BRO 中和抗体の検査を含めた。さらに，免疫原性評価時点で血清中 BRO 濃度を測定した。

人口統計学的特性及び背景特性

平均年齢は 80.6 歳（範囲：52～98 歳）で，被験者の半数以上（75.7%）は試験登録時（継続試験のベースライン）に 75 歳以上であった。女性の割合が高く（64.5% vs 35.5%），被験者は主に白人（96.3%）であった。BRO 6 mg 群の継続投与試験に登録された被験者のうち，コア試験では 62/107（57.9%）に BRO 3 mg が投与され，45/107（42.1%）に BRO 6 mg が投与された。

血清中 BRO 濃度

BRO 6 mg を投与した被験者の血清中 BRO 濃度を免疫原性評価の一部として評価した。継続試験でのベースライン及び 8 週目， 16 週目，試験終了時 24 週目に投与前に採血した。Table 2-5 に示したように，血清中 BRO 濃度は低く，最小値及び中央値は定量限界（0.500 ng/mL）を下回った。同様に，幾何平均値は 24 週目でしか算出できず，他の時点では定量限界未満であった。各時点での最大値は 0.755～35.6 ng/mL であった。

Table 2-5　　A2301E1 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL）

投与/時点	n	定量可能な検体数	幾何平均値	中央値	最小値	最大値
BRO 6 mg						
8 週目	99	5	BLQ	BLQ	BLQ	2.08
16 週目	103	2	BLQ	BLQ	BLQ	0.755
24 週目	104	40	0.516	BLQ	BLQ	35.6

- BLQ：定量限界未満（<0.500 ng/mL）
- 要約統計量の計算では，BLQ 値を LLOQ の 1/2（0.250 ng/mL）とした。算出値が 0.500 ng/mL 未満の場/合は「BLQ」と示した。
- 来院期間外に採取した血清サンプルは集計から除外する。

Source: [5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.14]

免疫原性の結果

本継続投与試験において，106 名中 54 名（50.9%）に継続試験のベースラインで ADA 陽性が認められた。継続試験のベースラインでは，被験者の 106 名中 21 名（19.8%）に nAb 陽性が認め

られた。継続投与試験で BRO 6 mg 投与開始後，被験者の 105 名中 4 名（3.8%）に薬剤誘発性（1 名）又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性（3 名）が認められた。詳細は 4.1 項に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

C-10-083 試験と E003 試験で薬物動態が評価されたが，それぞれの試験で用いた分析法が異なり，分析法間のクロースバリデーションがとられていない。C-10-083 試験で用いられた ELISA 法はバリデートされたが，重要な試薬の変更後に再現性が得られなかった。C001 試験及び C002 試験でも LC-MS/MS 法を用いてトラフ濃度を確認したが，PK パラメータは算出しなかった。したがって，PK パラメータ及び総合的な薬物動態結果の試験間の比較は実施しなかった。

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収とバイオアベイラビリティ

BRO は硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。房水及び硝子体液は被験者から採取可能ではあるが，網膜，RPE-脈絡膜及びその他の眼組織検体を採取することはできない。したがって，ヒトにおける眼内分布及び薬物動態は評価していない。作用部位は眼内であり，静脈内投与による BRO の PK は評価しなかったことから，BRO の全身バイオアベイラビリティは決定していない。

3.1.2 食事の影響

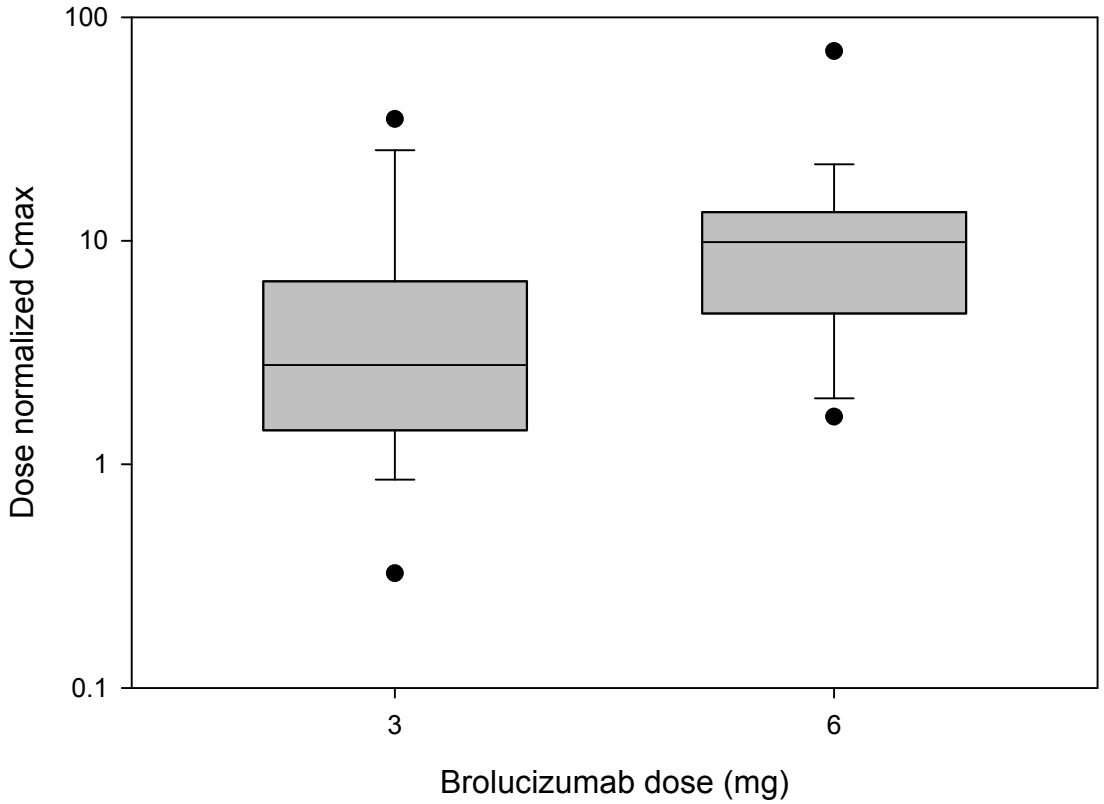
BRO は硝子体内注射により投与されることから，該当しない。

3.1.3 用量比例性

C-10-083 試験では，BRO 0.5，3，4.5 又は 6 mg を硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度を ELISA 法を用いて測定した。曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加した。

主要な薬物動態評価は E003 試験で実施した。血清中 BRO 濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法を用いて測定した。平均血清中 BRO 濃度-時間推移を Figure 2-1 に示し，薬物動態パラメータを Table 2-2 に示す。用量補正した Cmax（Figure 3-1）及び AUCinf（Figure 3-2）から，検討した 2 用量間では BRO の全身曝露量は用量比例性を上回っていた。BRO 6 mg での Cmax の中央値は BRO 3 mg の 7 倍に増加したが，AUCinf の中央値は用量が 2 倍に増加すると 4 倍に増加した。

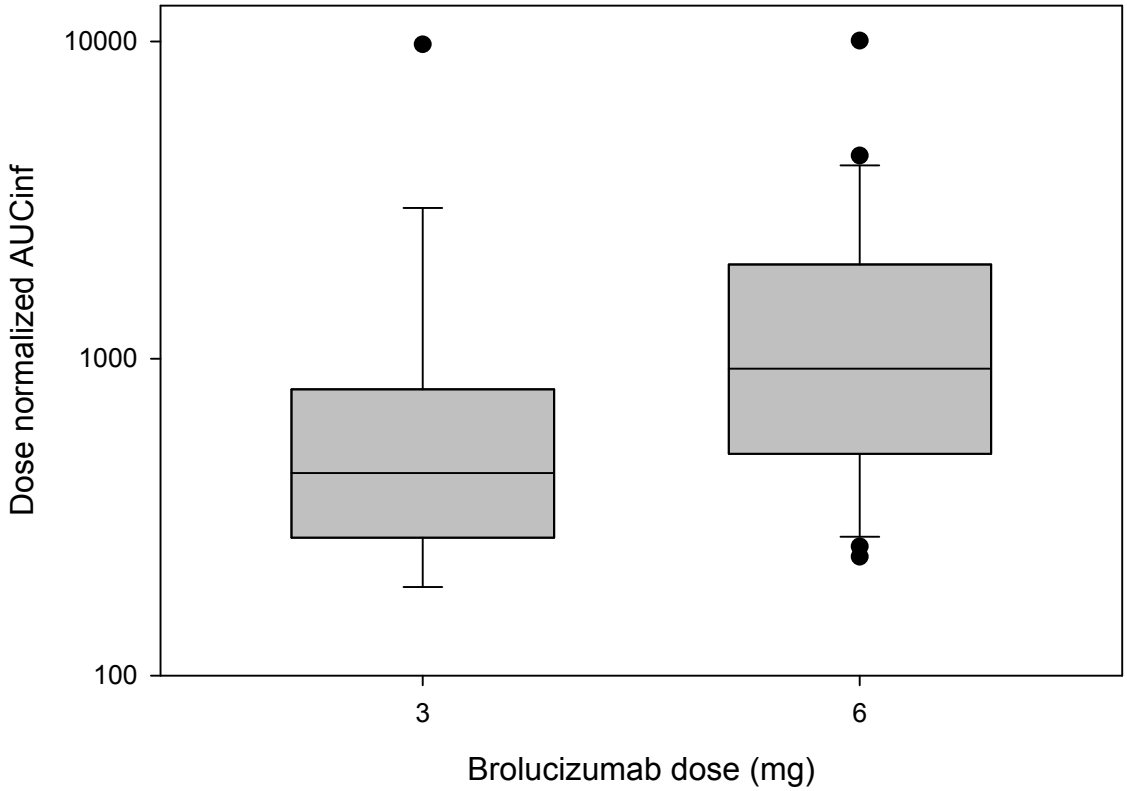
Figure 3-1 BRO の硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の用量補正 Cmax



ゼロに最も近いボックスの境界は 25 パーセンタイル，ボックス内の線は中央値，ゼロから最も遠いボックスの境界は 75 パーセンタイルを示す。ボックスの上下のエラーバーは，90 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を示す。

Source: 5.3.3.3-1-E003 試験

Figure 3-2 BRO の硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の用量補正 AUCinf



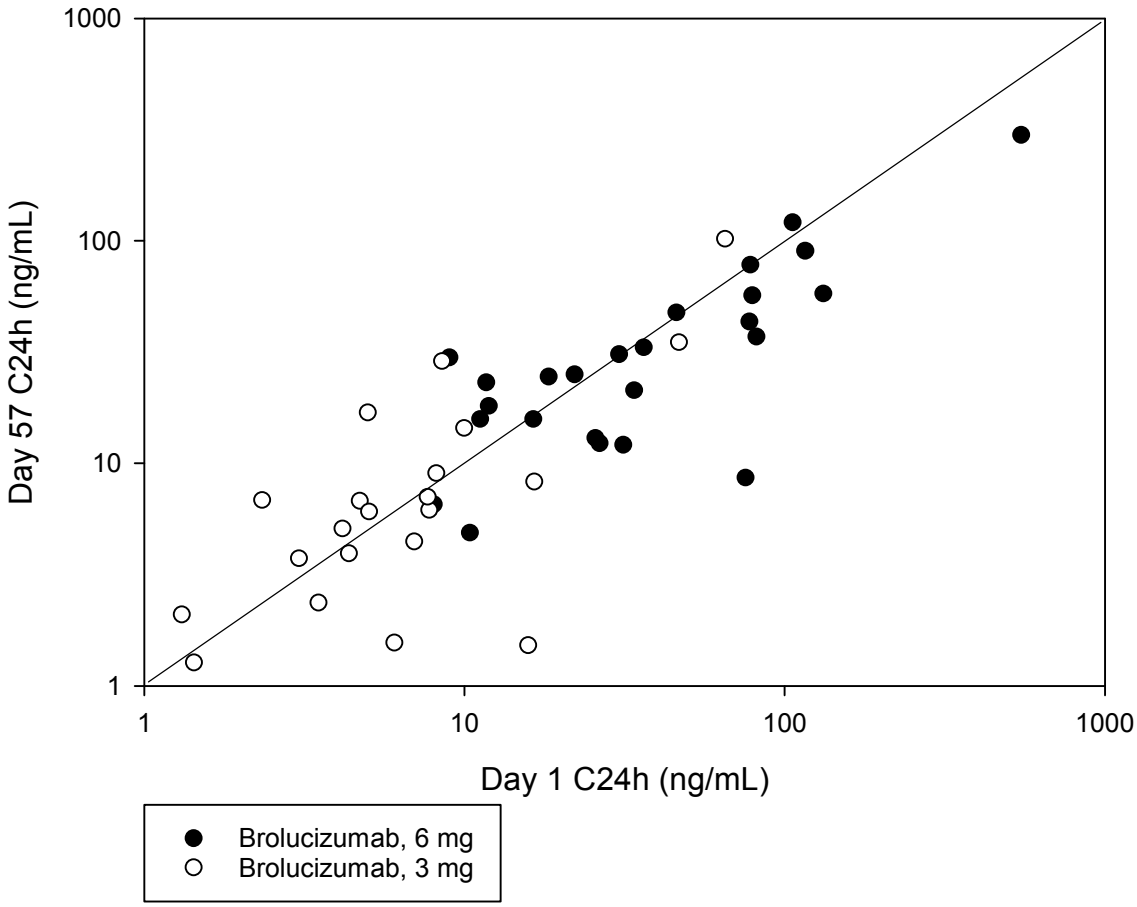
ゼロに最も近いボックスの境界は 25 パーセンタイル，ボックス内の線は中央値，ゼロから最も遠いボックスの境界は 75 パーセンタイルを示す。ボックスの上下のエラーバーは，90 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を示す。

Source: 5.3.3.3-1-E003 試験

3.1.4 反復投与後の薬物動態

E003 試験で 3 回目の投与から 24 時間後（57 日目）の血清中 BRO 濃度を，1 回目の投与から 24 時間後の濃度と比較した。血清中 BRO 濃度の 57 日目/1 日目の幾何平均の比は，すべてのサブグループで 1 を下回った（Figure 2-2）。3 回目の投与から 24 時間後の 57 日目の濃度値と，1 回目の投与から 24 時間後の 1 日目の濃度値との相関は，y=x の直線付近に分布していた（Figure 3-3）。以上より，用量に依存せず（3 mg 及び 6 mg），初回及び 3 回目の投与で BRO の全身曝露に累積性がないことが示唆された。

Figure 3-3　初回及び 3 回目の硝子体内投与から 24 時間後に測定した 1 日目及び 57 日目の血清中 BRO 濃度の散布図



Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-19

3.1.5　分布とタンパク結合

ヒトにおける眼内及び全身分布試験は実施していない。

血漿蛋白結合の評価は，硝子体内注射により投与される生物学的製剤には関係がないため，実施していない。

3.1.6　代謝

生物学的製剤・抗体製剤の予想される代謝経路は，ペプチド及びアミノ酸への分解であることから，代謝試験は実施していない。

3.1.7　排泄

ヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab，分子量～45 kDa）である Idarucizumab は，ヒト及び動物モデルの両方において，高分子蛋白質 IgG とは対照的に，主に腎臓を介して排泄されることが示されている[Glund et al. 2018]。さらに分子量の小さい scFv（~26 kDa）も同様に腎濾過

による排泄を受けることが予想される。scFv 及び Fab 等の抗体フラグメントの消失半減期は，典型的な IgG の約 2～4 週間と比較して短く，数時間程度である。サルにおける静脈内投与後の BRO の初期相半減期は 0.483 時間であり，終末相半減期は 5.64 時間で消失した。ヒトにおいて，硝子体内投与後の血清中 BRO の消失半減期の調和平均は 4.4 日であった。

3.2 部分集団における薬物動態

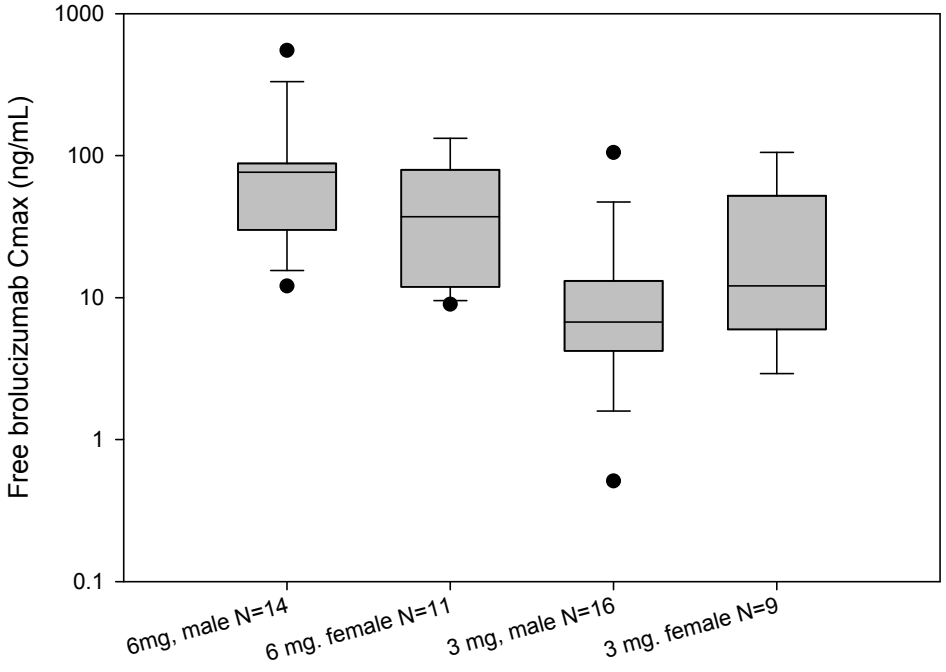
3.2.1 患者と健康被験者

BRO は硝子体内注射により投与されるため，BRO の薬物動態試験はすべて nAMD 患者で実施された。

3.2.2 性別

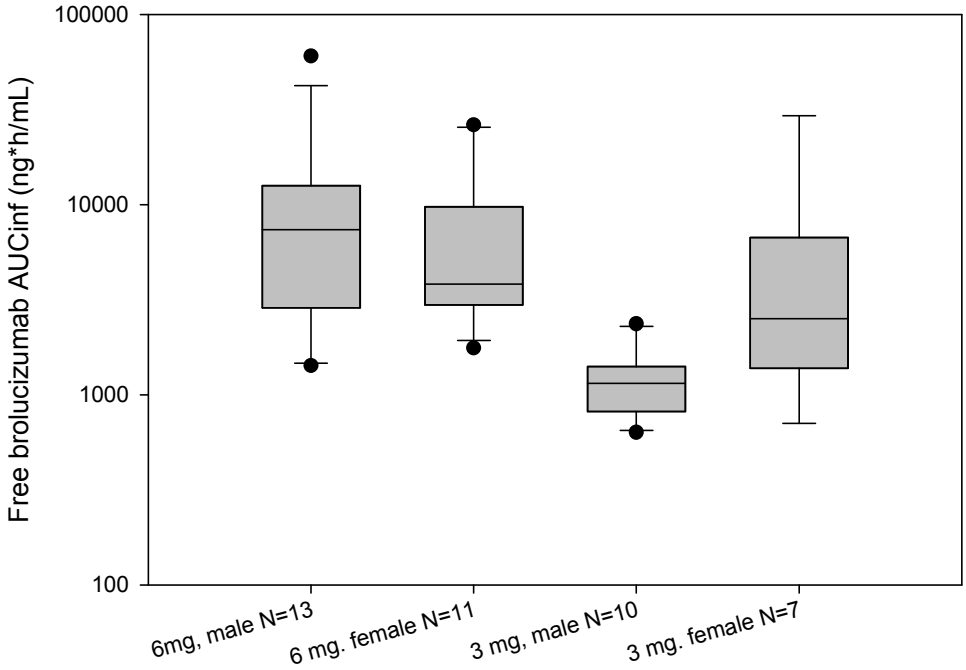
BRO の薬物動態は硝子体内投与後，眼内から全身循環への移行に寄与していることから，性別が BRO の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。さらに，体重の違いを考慮に入れた場合にも，性別による BRO の薬物動態への影響は小さいと考えられた。投与量と性別ごとの Cmax と AUCinf の要約を，それぞれ Figure 3-4 と Figure 3-5 に示す。結果として，Cmax 及び AUCinf ともに性別による明らかな違いは認められなかった。

Figure 3-4 用量及び性別ごとの血清中 BRO の Cmax



ゼロに最も近いボックスの境界は 25 パーセンタイルを示し，ボックス内の線は中央値，ゼロから最も遠いボックスの境界は 75 パーセンタイルを示す。ボックスの上下のエラーバーは，90 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を示す。
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験

Figure 3-5　　用量及び性別ごとの血清中 BRO の AUCinf



ゼロに最も近いボックスの境界は 25 パーセンタイルを示し，ボックス内の線は中央値，ゼロから最も遠いボックスの境界は 75 パーセンタイルを示す。ボックスの上下のエラーバーは，90 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を示す。
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験

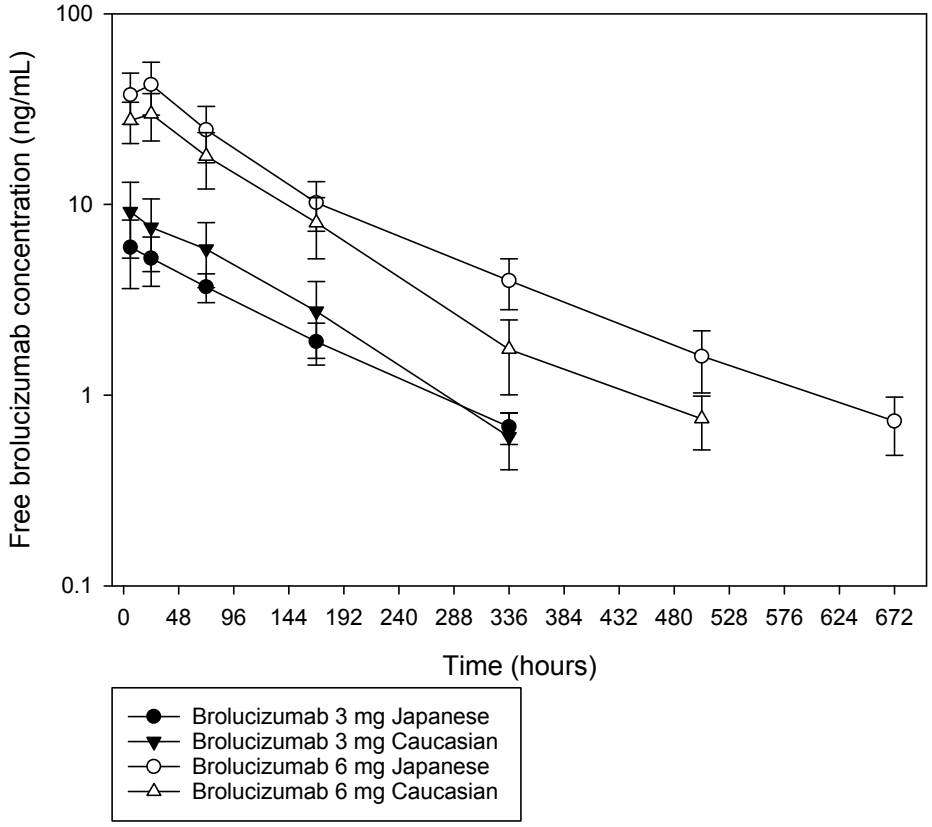
3.2.3　　体重

体重が BRO の薬物動態に及ぼす影響は評価していない。

3.2.4　　人種

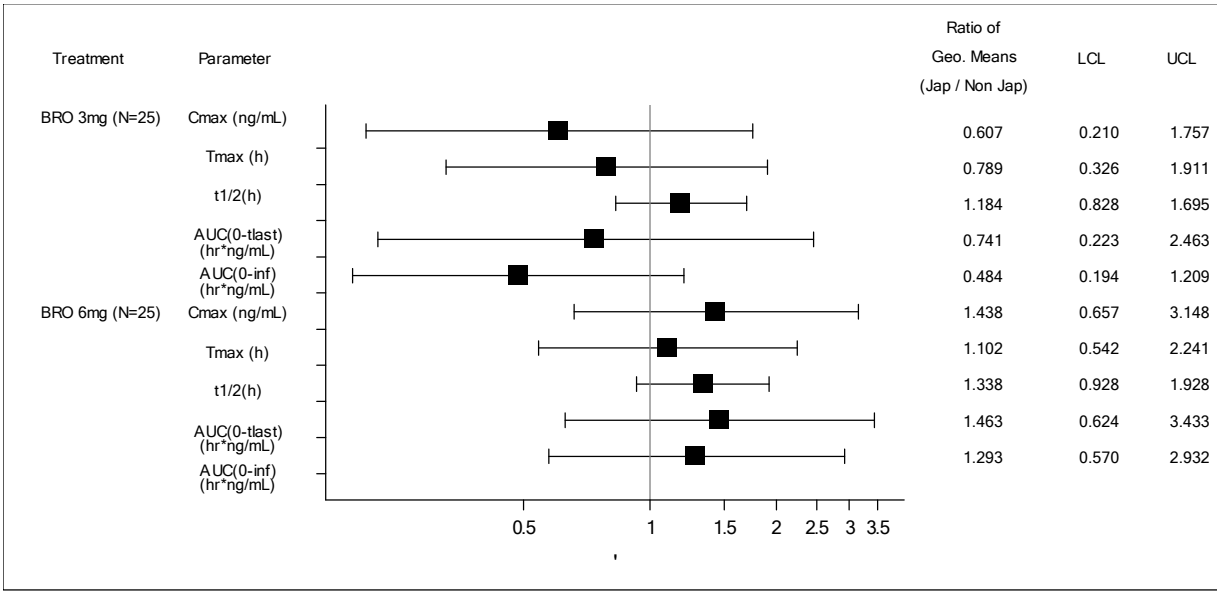
BRO の薬物動態に対する人種の影響を評価するために，E003 試験において日本人及び白人患者で評価した。人種ごとの平均血清中 BRO 濃度-時間推移（Figure 3-6）に明らかな違いは見られなかった。平均血清中 BRO 濃度は，BRO 3 mg では白人被験者で高く，一方，BRO 6 mg では日本人被験者で高かった。同様に，PK パラメータの人種ごとの幾何平均の比（Figure 3-7）並びに AUCinf のウォーターフォールプロット（Figure 3-8）での個別パラメータの分布においても，人種による大きな違いは見られなかった。曝露量（Cmax 及び AUC）の違いが日本人と白人被験者間で認められたが，これらの違いは一貫しておらず，BRO の薬物動態に対する人種の影響は示唆されなかった。

Figure 3-6 BRO を単回硝子体内投与後の血清中 BRO 濃度の人種ごとの推移（日本人対白人，E003 試験）



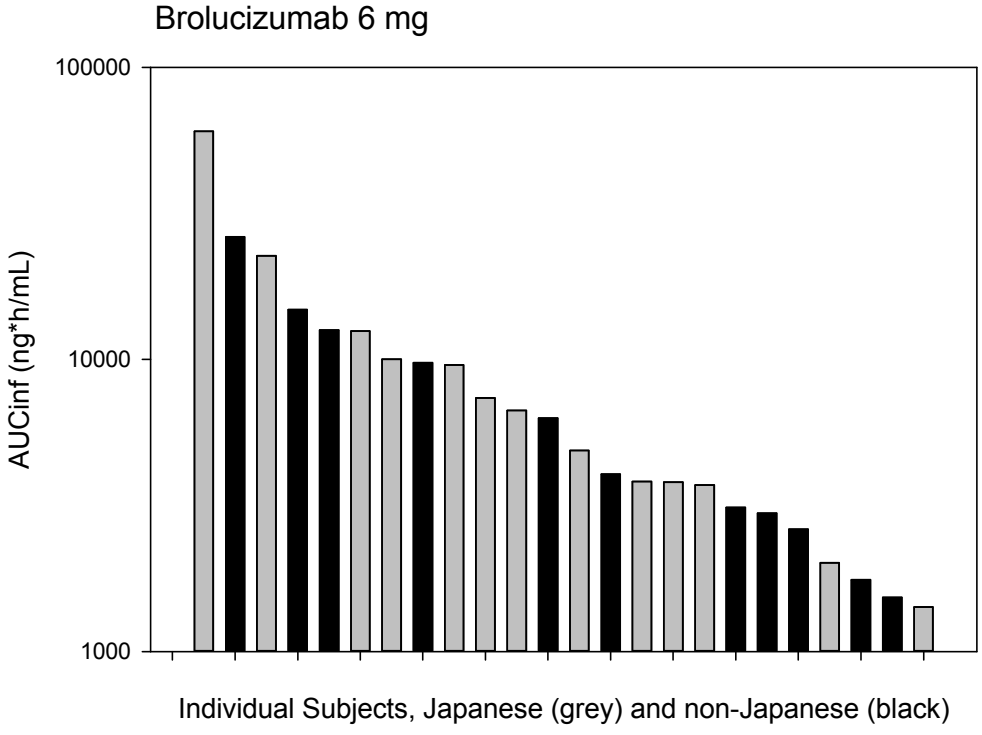
幾何平均値±SE
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 11-3

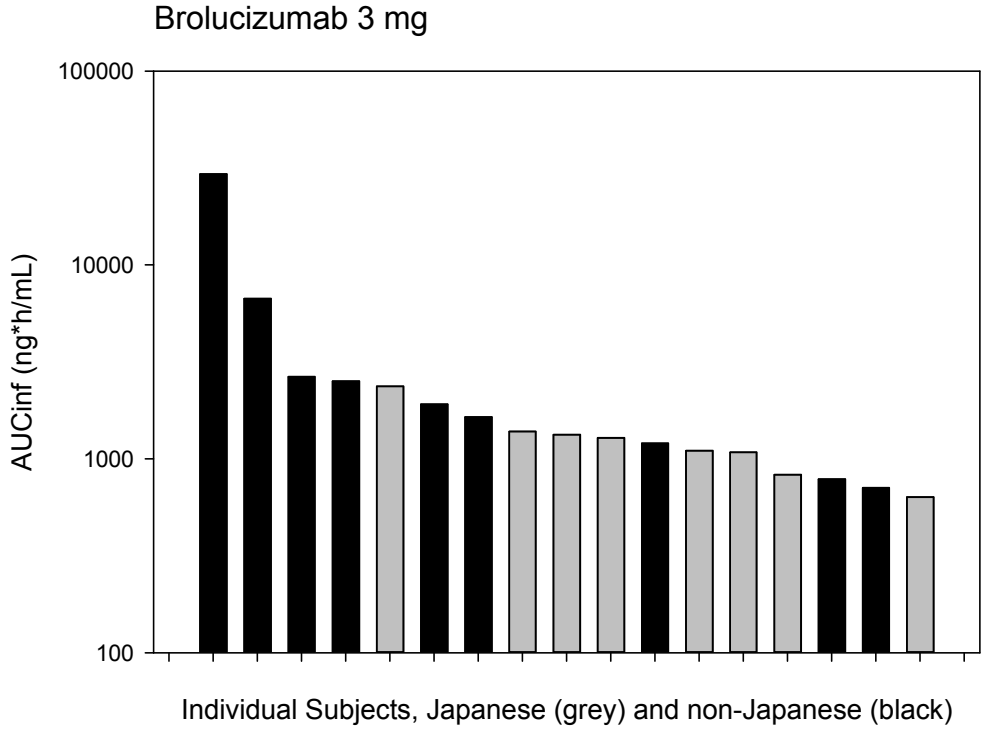
Figure 3-7　日本人及び白人被験者の PK パラメータの幾何平均値の比（日本人/白人）及び 95%信頼区間（E003 試験）



- BRO = Brolucizumab. Jap=Japanese, Non Jap=non-Japanese.
Source: 5.3.3.3-1--E003 試験-Figure 14-13

Figure 3-8　血清中 BRO の AUCinf の人種（日本人 vs 白人）ごとのウォーターフォールプロット（E003 試験）





Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Figure 14-17

3.2.5 高齢者（65 歳以上）

BRO は，高齢者での nAMD の治療を目的としている。E003 試験は 50 歳以上の nAMD 被験者を対象に実施したが，被験者の多くは 65 歳以上であった。平均年齢は 72.4 歳であった（範囲：55～88 歳）。試験に登録された 50 名の被験者のうち，7 名は 50～64 歳，22 名は 65～74 歳，18 名は 75～84 歳，3 名は 85 歳以上であった。若年被験者と高齢被験者の比較は実施していない。

3.2.6 小児（18 歳未満）

BRO は高齢者の nAMD 治療を目的としている。小児被験者を対象とした試験は実施していない。

3.2.7 腎機能障害

E003 試験において，血清中 BRO 濃度及びクレアチニンクリアランスデータが入手できた被験者を対象に，BRO の全身クリアランスを評価した。軽度の腎障害を有する被験者[GFR: 50～79 mL/分（n=13）]は，正常な腎機能の被験者[GFR ≥ 80 mL/分（n=25）]と BRO の平均全身クリアランスが 15%以内の違いであった。中等度[GFR: 30～49 mL/分（n=3）]の腎障害を有する被験者は，正常な腎機能の被験者よりも BRO の平均全身クリアランスが低かったが，被験者数が少なかったことから結論付けられなかった。重度の腎障害（GFR: 30 mL/分未満）を有する被験者は評価しなかった。全身の安全性及び有効性データを考慮すると，腎障害を有する被験者での全身曝露量は臨床的に意味のある違いを示さず， BRO の用量調整は必要ないと考えられた。

Table 3-1 BRO の全身クリアランスに対する腎機能障害の影響

パラメータ	なし >= 80 mL/分	軽度 50 – 79 mL/min	中等度 30 – 49 mL/min
N	25	13	3
平均クリアランス（mL/h）	1910	1690	1320
標準偏差	1360	1300	149
中央値	1620	1230	1270
（最小，最大）	（102, 4730）	（99.3, 4220）	（1200, 1480）

Source: 5.3.3.3-1--E003 試験-addendum-Table 3-1

3.2.8 肝機能障害

低分子化合物は通常，肝代謝，腎排泄，胆汁排泄等の経路によって排泄されるが，分子量約 26 kDa の BRO は，サイトカイン，増殖因子，及び分子量 69 kDa 未満の他の低分子蛋白と同様に，標的を介した体内動態及び腎排泄を介して排泄されると予想される[Yang et al. 2013]。したがって，肝障害を有する被験者を対象とした BRO の特別な薬物動態評価試験は不要であると考えられた。

3.3 薬物相互作用

モノクローナル抗体の体内動態は，CYP を介した代謝やトランスポーターのような非異化経路を介さず，他の低分子化合物の代謝や排泄と直接競合しない。したがって，他の併用薬投与中に対して相互作用薬として影響を及ぼす可能性は低く，抗体製剤が肝臓，腎臓，又は胆汁への低分子化合物の排泄に直接的に影響を及ぼすことはないと予測される。

一部の抗体製剤は，薬理学的特性により他剤の肝クリアランスに間接的な影響を及ぼす可能性がある。たとえば，ある種のサイトカインは CYP や薬物トランスポーターの発現に影響する場合がある。しかしながら，BRO 及び VEGF は，CYP 又は薬物トランスポーターの発現調節に関するサイトカインに影響しないため，間接的な薬物相互作用を起こす可能性は低い。

3.3.1 *In vitro* における薬物相互作用

In vitro 薬物相互作用試験は実施していない。

3.3.2 *In vivo* における薬物相互作用

BRO と低分子化合物の薬物間相互作用は生じないと考えられるため，*in vivo* 薬物相互作用試験は実施していない。

3.4 薬力学

VEGF 経路を介したシグナル伝達の亢進は，病的眼血管新生及び網膜浮腫と関連している。ラニビズマブ及び AFL 等の硝子体内投与による抗 VEGF 療法は，血管新生病変を進行抑制し，網膜浮腫を改善することが示されている[Rosenfeld et al. 2006]，[Brown et al. 2006]。BRO は，ヒト

VEGF-A に結合してその活性を中和することにより機能する。BRO の作用は，他の抗 VEGF 療法に匹敵し，scFv として構造的に他の抗 VEGF 薬より高いモル用量での投与を可能にする。したがって，より長い治療効果の持続によって，より長い投与間隔での投与を可能とすると考えられた。

3.4.1 有効性評価

第 III 相試験での有効性評価には機能的評価と解剖学的評価が含まれた。臨床薬力学的エンドポイントは，SD-OCT，フルオレセイン血管造影（FA）及びカラー眼底（CF）写真で測定した最高矯正視力及び病変の形態学的変化（CSFT，SRF，IRF，sub-RPE 液）とした。本試験では，SD-OCT，FA，及び CF 画像を評価するために中央リーディングセンターを用いた。

C001 試験及び C002 試験において，BRO は AFL と比較して頑健な視力回復及び優れた解剖学的転帰を示し，BRO 被験者の多くは 12 週間隔での投与を維持していた。BCVA で測定した有効性は AFL に非劣性であり，試験期間を通じて効果が持続した（CTD2.7.3）。

3.4.2 安全性評価

第 III 相試験での安全性評価では，曝露の程度，有害事象，一般的な身体診察，バイタルサイン，血液生化学/血液学/尿検査，眼科検査を実施した。詳細については，CTD2.7.4 に示す。

3.4.3 曝露量-反応性

BRO は硝子体内注射により投与され，その作用部位は眼内である。眼房水及び硝子体液以外の眼組織を被験者から採取することは不可能であり，曝露量として血清中濃度のみを評価した。BCVA 及び有効性の他の指標は早期の薬物動態試験では評価しなかった。さらに，BRO は血液中の遊離 VEGF に結合するが，血清中 BRO 濃度は比較的低いため，遊離 BRO の薬物動態は非線形で，眼内動態と全身での薬物動態を正確に評価するためのデータは限られていた。血清中濃度と眼内濃度の関係は不明であり，全身循環の血清中濃度と眼内局所作用（有効性）の直接的な関係は明らかではない。全身性過敏症に関する副作用の考察については（4.1.4.6 項）を参照のこと。

4 特別な試験

4.1 免疫原性の統合的評価

4.1.1 序文

BRO は，分子量約 26 kDa のヒト一本鎖抗体フラグメント（scFv）であり，硝子体内注射により投与される。

4.1.2 危険因子

4.1.2.1 製品クラスでの報告

ラニビズマブ（Fab フラグメント，48 kDa）又は AFL（VEGFR-Fc 融合タンパク質，97 kDa）のような nAMD を対象として市販されている抗 VEGF 薬剤とは異なり，BRO は分子量約 26 kDa の scFv である。BRO と類似の構造を有する他の抗体フラグメントには，ナノボディ及び一本鎖抗体フラグメントが含まれる[Holland et al. 2013]，[Papadopoulos et al. 2015]。いずれのタイプの抗体フラグメントも，これらのタンパク構造中のエピトープが免疫グロブリンの異化/分解を通して既存の抗薬物抗体の高保有率（50%以上）を示すことが報告されている[Brezski et al. 2010]，[Rispens et al. 2012]，[Kim et al. 2016]。

4.1.2.2 生理化学的及び構造的性質

BRO は，VEGF-A に対する scFv 抗体断片である。BRO は大腸菌で組換えタンパクとして産生される。眼科用製剤は，BRO 溶液をガラスバイアル又はプレフィルドシリンジに充てんしたものである。製剤処方の詳細は CTD2.7.1-1.3 項に示す。

4.1.3 リスクに基づく免疫原性評価

4.1.3.1 *ex vivo* 免疫原性解析

ex vivo T 細胞増殖アッセイを実施し，BRO 中に免疫優性 T 細胞エピトープが存在するかどうかを検討した（CTD2.6.2-3 項）。最初の試験では，125 種類のペプチドを用いて免疫原性の可能性を検討し，50 名のヒトドナー末梢血単核細胞（PBMC）のうち 3 名で弱い CD4+ T 細胞増殖反応が誘発された。83 種類のペプチドを用いた追加試験において，いずれのドナーにおいても反応を示すペプチドは認められなかった。これらのデータから，BRO 由来のペプチドが *in vivo* で CD4+ T 細胞応答を誘導する可能性は低いことが示唆された。したがって，*in vitro* 試験結果からは BRO が臨床で ADA を産生する可能性は低いと考えられた。しかし，臨床試験（C001 試験及び C002 試験）で ADA を検討したところ，BRO を投与した被験者の 21.6%で 48 週目までに治療誘発性又は追加投与による ADA 陽性が認められ，88 週目までは 26.0%で陽性あった（4.1.4.2 項）。

4.1.3.2 生物学的分析法

BRO の免疫原性評価に用いた生物学的分析法は [CTD2.7.1-1.4.2] に示す。

4.1.3.3 臨床試験における免疫原性評価

BRO の免疫原性は，Table 4-1 に示した臨床試験で評価した。

Table 4-1 BRO の臨床試験における免疫原性評価

試験	患者集団	投与	用量	評価		評価時点
				ADA 力価	nAb	
C-10-083	治療未経験（被験眼）	単回	0.5 mg，3.0 mg，4.5 mg 又は 6.0 mg	Y	N	スクリーニング，投与前，14 日目，30 日目，60 日目，90 日目，試験終了時 (180 日目)
C-12-006	治療未経験（被験眼）	反復	6 mg	N	N	免疫原性評価なし
C-13-001	治療未経験（被験眼）	反復	1.2 mg+6 mg, 0.6 mg+6 mg, 1.0 mg+6 mg，又は 0.5 mg+6 mg	N	N	免疫原性評価なし
E003（SHRIKE）	治療経験あり（SoC）又は未経験	反復	6 mg 又は 3 mg	Y	Y	投与前，28 日目及び試験終了時 (84 日目)
C001（HAWK）	治療未経験（被験眼）	反復	6 mg 又は 3 mg	Y	Y	投与前，第 4 週，第 12 週，第 24 週，第 36 週，第 48 週，第 68 週，第 88 週
C002（HARRIER）	治療未経験（被験眼）	反復	6 mg	Y	Y	投与前，第 12 週，第 24 週，第 36 週，第 48 週，第 68 週，第 88 週
A2301E（HAWK 継続試験）	治療経験あり（継続試験）	反復	6 mg	Y	Y	延長開始前（投与前）及び 8 週目，16 週目，試験終了時（24 週目）

4.1.4 免疫原性の結果

4.1.4.1 薬剤投与前の ADA

治験薬投与前の抗 BRO 抗体を，データが入手できた全被験者で評価した（Table 4-2）。いずれの試験でも投与群の 43.7%（884/2023）の被験者で，投与群にかかわらず，薬剤投与前の抗 BRO 抗体が陽性であった。

生物学的製剤に対する既存の抗体が，ナノボディ及び単一領域抗体のような類似構造の種々の抗体断片に関して，薬剤未治療の被験者において検出されるという報告がある[Holland et al. 2013]，[Papadopoulos et al. 2015]。両タイプの抗体断片は，構造中のアミノ酸配列が，免疫グロブリンの異化/分解を通して潜在的エピトープとして機能する可能性が予想される[Brezski et al. 2010]，[Rispens et al. 2012]，[Kim et al. 2016]。

E003 試験，C001 及び C002 試験では，BRO を投与した全被験者の投与前検体から，中和抗体（nAb）の有無を検査した。その結果，投与前の被験者の 15.6%（174/1117）で nAb が陽性であった（Table 4-3）。

Table 4-4 及び Figure 4-1 に示したように，投与前 ADA の抗体価は広く分布していた。75%を超える被験者で投与前 ADA の抗体価が 30 以下であったが，一部の被験者では抗体価が高かった。E003 試験，C001 及び C002 試験では，被験者の 42.2%に投与前 ADA が認められた。投与前の抗体価が 10 又は 30 の被験者の割合は類似していた。抗体価が上昇するにつれて，当該被験者の割合が低下し，被験者の 33.8%が 90 以下の抗体価を示し，7.6%が 270 又は 810 の抗体価を示し，被験者の 1%未満で 2430 以上の抗体価を示した。

Table 4-2 試験間の投与前 ADA の発現状況

ADA	C-10-083 （N = 194） n/M （%）	E003 （N = 50） n/M （%）	C001 （N = 1078） n/M （%）	C002 （N = 739） n/M （%）	合計 （N = 2061） n/M （%）
陽性	111/194 （57）	32/50 （64.0）	396/1067 （37.1）	345/712 （48.5）	884/2023 （43.7）
陰性	83/194 （43）	18/50 （36.0）	671/1067 （62.9）	367/712 （51.5）	1139/2023 （56.3）

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=ADA/nAb データの総被験者数。
- ADA の発現状況：陰性：投与前の力価の値なし，陽性：投与前の力価の陽性値。
Source: 5.3.5.1-4-C-10-083 試験-Section 12.5.11.1，5.3.3.3-1-E003 試験-Table 14.-89，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.1_y2

Table 4-3 試験間の投与前 nAb の発現状況

nAb	E003 （N = 50） n/M （%）	C001 （N = 718） n/M （%）	C002 （N = 370） n/M （%）	合計 （N = 1138） n/M （%）
陽性	12/50 （24.0）	57/713 （8.0）	105/354 （29.7）	174/1117 （15.6）
陰性	38/50 （76.0）	656/713 （92.0）	249/354 （70.3）	943/1117 （84.4）

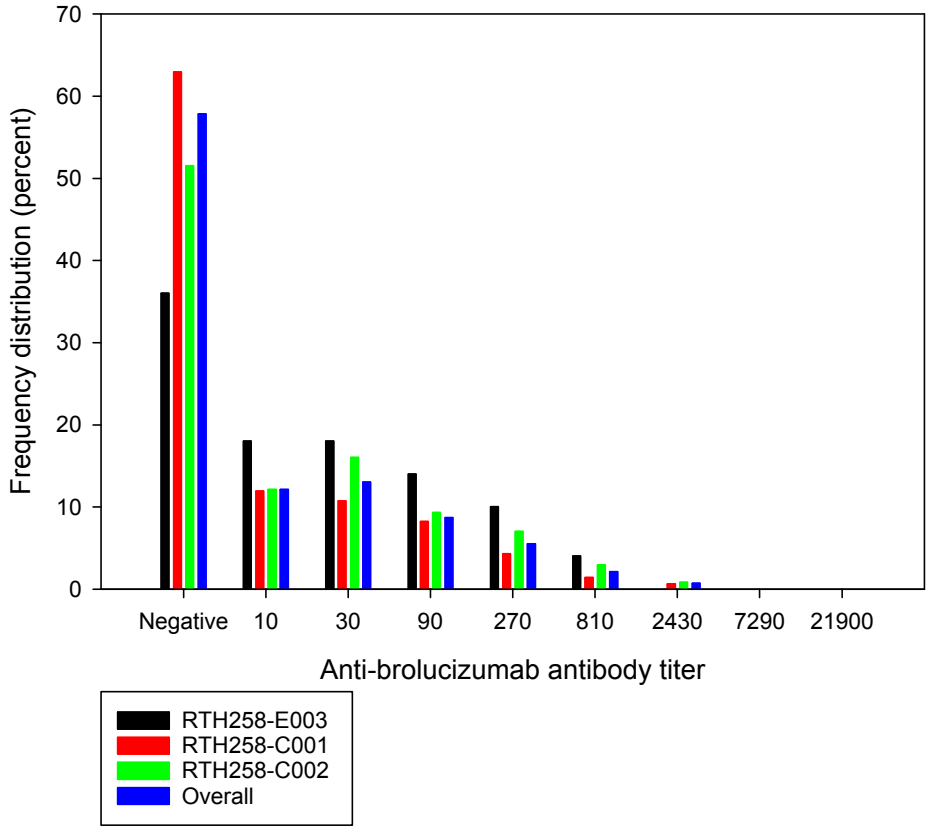
-N=総被験者数
- nAb は RTH258-C-10-083 では評価されなかった
- n=当該被験者数。
- M = nAb データの総被験者数。
Source: 5.3.3.3-1-E003 試験-Listing 1_1，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.1_y2 ，5.3.5.1-1-2-C002 試験-Table 14.3-10.1_y2

Table 4-4 試験間の投与前 ADA の抗体価の頻度分布

	抗体価	E003 （N = 50） n/M （%）	C001 （N = 1078） n/M （%）	C002 （N = 739） n/M （%）	合計 （N = 1867） n/M （%）
ベースライン（投与前）	陰性	18/50 （36.0）	671/1067 （62.9）	367/712 （51.5）	1056/1829 （57.7）
	10	9/50 （18.0）	127/1067 （11.9）	86/712 （12.1）	222/1829 （12.1）
	30	9/50 （18.0）	114/1067 （10.7）	114/712 （16.0）	237/1829 （13.0）
	90	7/50 （14.0）	87/1067 （8.2）	66/712 （9.3）	160/1829 （8.7）
	270	5/50 （10.0）	46/1067 （4.3）	50/712 （7.0）	101/1829 （5.5）
	810	2/50 （4.0）	15/1067 （1.4）	21/712 （2.9）	38/1829 （2.1）
	2430	0/50 （0.0）	6/1067 （0.6）	6/712 （0.8）	12/1829 （0.7）
	7290	0/50 （0.0）	0/1067 （0.0）	1/712 （0.1）	1/1829 （0.05）
	21900	0/50 （0.0）	1/1067 （0.09）	1/712 （0.1）	2/1829 （0.1）

-N=総被験者数
- n=来院時の当該被験者数。
- M=来院時の総被験者数。
Source: 5.3.3.3-1--E003 試験-Table 14-87，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.7_y2

Figure 4-1　　E003 試験，C001 試験及び C002 試験における投与前 ADA の抗体価の分布



Source: 5.3.3.3-1--E003 試験-Table 14-87，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.7_y2

4.1.4.2 薬剤投与後の ADA

BRO を長期投与後の薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発生率は，第 III 相試験で評価した。C001 試験及び C002 試験で BRO の投与開始後，48 週の主要評価時点において，被験者の 21.6%（229/1060）に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA の発現が認められた（Table 4-5）。試験終了時の 88 週では 26.0%（276/1061）であった（Table 4-6）。BRO を投与後，88 週目の nAb の検査は，薬剤誘発又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者で実施した。これらの被験者の 76.4%（210/275）が，少なくとも 1 時点で nAb 陽性であった（Table 4-7）。

抗体価の経時的変化を Figure 4-2 に示す。全集団において，ADA 陰性被験者の割合は経時的に減少したが，対応する ADA 陽性被験者の増加は主として抗体価の低下によるものであり，高抗体価の被験者の割合に顕著な増加は認められなかった。

Table 4-5 BRO 投与被験者における 48 週目の ADA 発現状況

ADA 発現状況	C001 BRO 3 mg N = 358 n/M （%）	C001 BRO 6 mg N = 360 n/M （%）	C002 BRO 6 mg N = 370 n/M （%）	合計 N = 1088 n/M （%）
ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	265/356 （74.4）	281/353 （79.6）	285/351 （81.2）	831/1060 （78.4）
ADA 陰性	161/270 （59.6）	175/270 （64.8）	127/212 （59.9）	463/752 （61.6）
抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	104/139 （74.8）	106/126 （84.1）	158/185 （85.4）	368/450 （81.8）
薬剤誘導性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	91/356 （25.6）	72/353 （20.4）	66/351 （18.8）	229/1060 （21.6）
薬剤誘発性 ADA 陽性（投与前 ADA 陰性）	66/217 （30.4）	61/231 （26.4）	47/169 （27.8）	174/617 （28.2）
抗体価上昇を伴う ADA 陽性（投与前 ADA 陽性）	25/139 （18.0）	11/216 （8.7）	19/185 （10.3）	55/540 （10.2）
投与前の ADA データの欠如	2	3	16	21
投与後の ADA の欠測，投与前の ADA は入手可能	0	4	3	7

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=投与前及び少なくとも 1 回の投与後の ADA データが利用可能で，適切なサブグループを満たす被験者の総数。
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.3.1_y2，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.3.2_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.3.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.3.2_y2

Table 4-6 BRO 投与被験者における 88 週目の ADA 発現状況

ADA 発現状況	C001 BRO 3 mg N = 358 n/M （%）	C001 BRO 6 mg N = 360 n/M （%）	C002 BRO 6 mg N = 370 n/M （%）	合計 N = 1088 n/M （%）
ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	248/356 （69.7）	266/354 （75.1）	270/351 （76.9）	784/1061 （73.9）
ADA 陰性	147/270 （54.4）	165/270 （61.1）	117/212 （55.2）	429/752 （57.0）
抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	101/139 （72.7）	101/126 （80.2）	153/185 （82.7）	355/450 （78.9）
薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	108/356 （30.3）	87/354 （24.6）	81/351 （23.1）	276/1061 （26.0）
薬剤誘発性 ADA 陽性（投与前 ADA 陰性）	77/217 （35.5）	71/231 （30.7）	57/169 （33.7）	205/617 （33.2）
一過性	28/217 （12.9）	36/231 （15.6）	34/169 （20.1）	98/617 （15.9）
持続性	49/217 （22.6）	35/231 （15.2）	23/169 （13.6）	107/617 （17.3）
抗体価上昇を伴う ADA 陽性（投与前 ADA 陽性）	31/139 （22.3）	16/126 （12.7）	24/185 （13.0）	71/450 （15.8）
一過性	11/139 （7.9）	6/126 （4.8）	14/185 （7.6）	31/450 （6.9）
持続性	20/139 （14.4）	10/126 （7.9）	10/185 （5.4）	40/450 （8.9）
投与前の ADA データの欠如	2	3	16	21
投与後の ADA の欠測，投与前の ADA は入手可能	0	3	3	6

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=投与前及び少なくとも 1 回の投与後の ADA データが利用可能で，適切なサブグループを満たす被験者の総数。
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.4.1_y2，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.4.2_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.4.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.4.2_y2

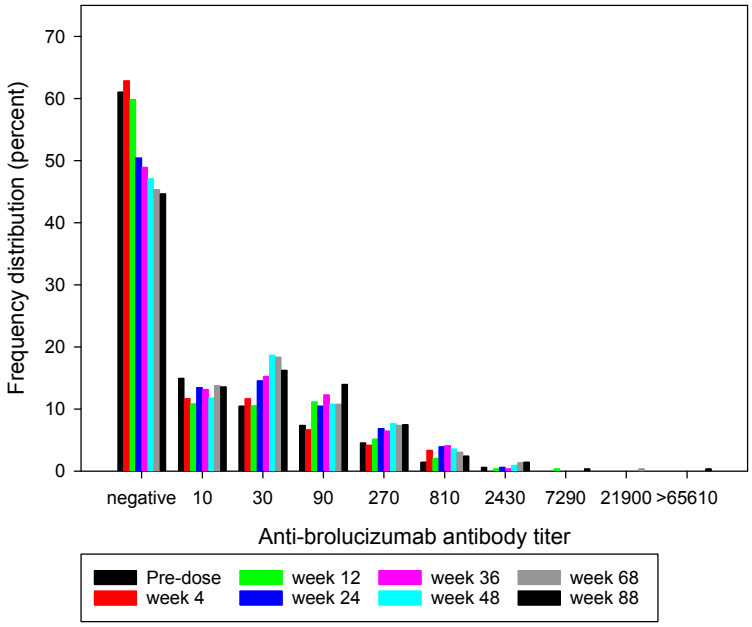
Table 4-7 BRO 投与被験者における 88 週目の nAb 発現状況

nAb 発現状況	C001 BRO 3 mg N = 358 n/M （%）	C001 BRO 6 mg N = 360 n/M （%）	C002 BRO 6 mg N = 370 n/M （%）	合計 N = 1088 n/M （%）
陽性	79/108 （73.1）	68/86 （79.1）	63/81 （77.8）	210/275 （76.4）
陰性	29/108 （26.9）	18/86 （20.9）	18/81 （22.2）	65/275 （23.6）

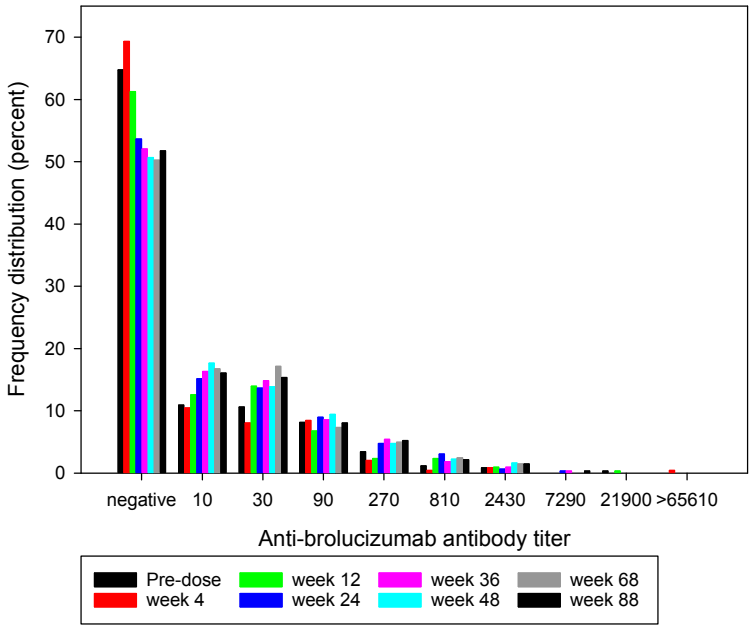
-N：総被験者数
- n：当該被験者数。
- M：薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の総数。
- 投与後の nAb 状態；陽性：来院時に nAb 陽性，陰性：全来院時に nAb 陰性。
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.8_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.8_y2

Figure 4-2 C001 試験及び C002 試験の来院日別 ADA の抗体価の分布

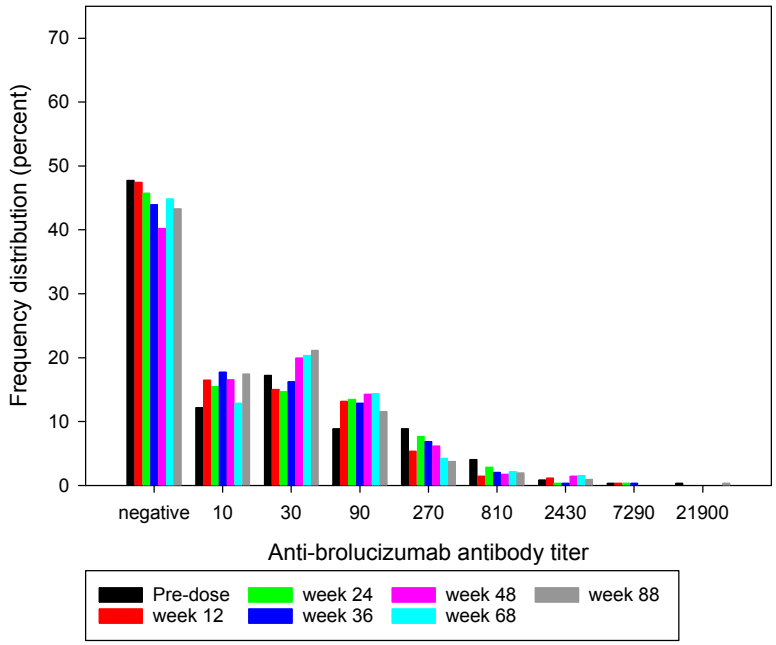
C001 試験 BRO 3 mg



C001 試験 BRO 6 mg



C002 試験 BRO 6 mg



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.7_y2

4.1.4.3 既治療被験者の ADA 結果

A2301E1 試験は， C001 試験の継続試験である。C001 の試験で BRO 3 mg 又は 6 mg を 96 週間投与した被験者には，この継続試験でさらに 6 mg の BRO を投与した。これらの被験者では，50.9%（54/106）に継続試験でのベースライン（exBL）時点で ADA 陽性が認められた（Table 4-8）。exBL での ADA の抗体価は広く分布していた。75%を超える被験者で，投与前の抗体価が 30 以下（Table 4-9）であり，多くの症例において，継続試験のベースラインでの抗体価は，本試験の投与前 ADA 抗体価の 3 倍以内であった（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.12）。

中和抗体（nAb）は，exBL ADA 陽性の BRO を投与した全被験者の継続試験でのベースライン時点で評価した。exBL では，被験者の 19.8%（21/106）に中和抗 BRO 抗体が認められた。

継続試験における BRO 6 mg 投与開始後，被験者の 105 名中 4 名（3.8%）に薬剤誘発性の ADA 陽性又は抗体価上昇を伴う ADA が認められた（Table 4-10）。さらに，継続試験で認められた最大 ADA 力価は，概して，本試験の最大力価の 3 倍以内であった（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.13）。

Table 4-8 A2301E1 試験におけるベースラインでの投与前 ADA 及び nAb の発現状況

	BRO 6 mg （N = 107） n/M （%）
ADA 発現状況	
陰性	52/106 （49.1）
陽性	54/106 （50.9）
nAb 発現状況	
陰性	33/106 （31.1）
陽性	21/106 （19.8）

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=来院時の総被験者数。
Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.1

Table 4-9 A2301E1 試験におけるベースラインでの投与前 ADA の抗体価の頻度分布

	抗体価	BRO 6 mg （N = 107） n/M （%）
exBL（投与前）	陰性	52/106 （49.1）
	10	16/106 （15.1）
	30	17/106 （16.0）
	90	14/106 （13.2）
	270	5/106 （4.7）
	810	2/106 （1.9）
	2430	0/106 （0.0）

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=来院時の総被験者数。
Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.11

Table 4-10 A2301E1 試験における投与後 ADA 発現状況

ADA 発現状況	BRO 6 mg N = 107 n/M （%）
ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	101/105 （96.2）
薬剤誘導性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	4/105 （3.8）
投与前又は投与後の ADA データの欠如	1
投与後の ADA 欠損，投与前の ADA は入手可能	1

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
- M=投与前及び少なくとも 1 回の投与後の ADA データが利用可能な被験者の総数。
Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3-4.8

4.1.4.4 対照薬投与群での抗 BRO 抗体

ADA アッセイは，BRO で治療された被験者における抗 BRO 抗体を分析するために開発及びバリデーションされたが，AFL 治療を受けた被験者の評価は意図していなかった。しかしながら，プラセボ対照群の代わりに，ADA の発現状況及び抗体価の変動を検討するために，AFL 投与群での抗 BRO 抗体の評価も行った。AFL 投与患者の大多数は，AFL 投与後，抗 BRO 抗体が陽性（投与誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性：70.2%及び 63.9%）であった。しかしながら，AFL 群での BRO に対する高い ADA 陽性率は測定系での VFGF 複合体による干渉であることが示唆された。各試験での結果は， C001 試験及び C002 試験の報告書（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.4.2_y2, 5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.4.2_y2）に示す。

4.1.4.5 安全性と有効性に対する ADA の影響

4.1.4.6 眼内炎症有害事象への影響

C001 試験及び C002 試験における BRO の安全性評価の一環として，抗 VEGF 薬を硝子体内投与したときに懸念される臨床的に注目すべき有害事象を定義した。眼及び全身性の過敏症及び眼内炎症（IOI）は，本定義に含まれる有害事象の 2 つのカテゴリーである。

薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者と，ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者との間で，治療誘発性全身性過敏症の発生率に差は認められなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.28_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table14.3-10.28_y2）。

第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）において，薬剤投与前の ADA の有無又は抗体価（Table 4-11）及び薬剤投与前 nAb の有無（Table 4-12）は，その後の治験薬投与後の IOI の発現率に影響を及ぼさなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-10.15.1_y2， 5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-10.15.1_y2）。

Table 4-11 薬剤投与前 ADA と眼内炎症の有無

試験・投与群（被験者数）	投与前 ADA	眼内炎症の有無		
		少なくとも 1 回の IOI 有害事象	IOI イベントなし	合計
C001				
BRO 3 mg	陰性	9 （4.1%）	208 （95.9%）	217 （100%）
（N=358）	陽性	8 （5.8%）	131 （94.2%）	139 （100%）
	合計	17 （4.8%）	339 （95.2%）	356 （100%）
BRO 6 mg	陰性	12 （5.2%）	219 （94.8%）	231 （100%）
（N=360）	陽性	9 （7.1%）	117 （92.9%）	126 （100%）
	合計	21 （5.9%）	336 （94.1%）	357 （100%）
C002				
BRO 6 mg	陰性	5 （3.0%）	164 （97.0%）	169 （100%）
（N=370）	陽性	5 （2.7%）	180 （97.3%）	185 （100%）
	合計	10 （2.8%）	344 （97.2%）	354 （100%）

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
-%は各分類の合計に基づく。
IOI: 眼内炎症
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.21.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.21.1_y2

Table 4-12 薬剤投与前 nAb と眼内炎症の有無

試験・治療（被験者数）	投与前 nAb	眼内炎症の有無		
		少なくとも 1 回の IOI 有害事象 n (%)	IOI イベントなし n (%)	合計 n (%)
C001 試験				
BRO 3 mg	陰性	14（4.5%）	300 （95.5%）	314 （100%）
（N=358）	陽性	3 （7.1%）	39 （92.9%）	42 （100%）
	合計	17 （4.8%）	339 （95.2%）	356 （100%）
BRO 6 mg	陰性	19 （5.6%）	323 （94.4%）	342 （100%）
（N=360）	陽性	2 （13.3%）	13 （86.7%）	15 （100%）
	合計	21 （5.9%）	336 （94.1%）	357 （100%）
C002 試験				
BRO 6 mg	陰性	5 （2.0%）	244 （98.0%）	249 （100%）
（N=370）	陽性	5 （4.8%）	100 （95.2%）	105 （100%）
	合計	10 （2.8%）	344 （97.2%）	354 （100%）

-N=総被験者数
- n=当該被験者数。
-%は各分類の合計に基づく。
IOI: 眼内炎症
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.22_y2，5.3.5.1-2-C002-Table 14.3-10.22_y2

一方，治験薬投与後の薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者では，IOI の発現率が高かった（Table 4-13）。C001 試験での薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者において，被験眼に少なくとも 1 件の IOI を発現した症例は，BRO 3 mg 群 108 名中 14 名（13.0%）及び BRO 6 mg 群 87 名中 15 名（17.2%）であった。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者では，BRO 3 mg 群 248 名中 3 名（1.2%）及び BRO 6 mg 群 266 名中 5 名（1.9%）で 1 件以上の IOI が発現した。C002 試験では，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者において，BRO 6 mg 群 81 名中 5 名（6.2%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI が認められた。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者においては，BRO 6 mg 群 270 名中 5 名（1.9%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI が認められた。

Table 4-13　　薬剤投与後の ADA と眼内炎症の発現率

試験・治療 N	ADA の状況	IOI なし	IOI あり
C001 試験			
BRO 3 mg （N = 356）	ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	98.8% （245/248）	1.2% （3/248）
	薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	87.0% （94/108）	13.0% （14/108）
BRO 6 mg （N = 353）	ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	98.1% （261/266）	1.9% （5/266）
	薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	82.8% （72/87）	17.2% （15/87）
C002 試験			
BRO 6 mg （N = 351）	ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性	98.1% （265/270）	1.9% （5/270）
	薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性	93.8% （76/81）	6.2% （5/81）

-N=総被験者数
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.23_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.23_y2

治療下で発現した ADA 陽性及び IOI を有する被験者の大多数は，ADA の抗体価が 270 以上であった。BRO 3 mg 群の 14 名中 13 名，C001 群の 6 mg 群の 15 名中 11 名（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.23.1_y2），RTH258-C002 群の 6 mg 群の 5 名中 4 名（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.23.1_y2）で高抗体価（≥270）が観察された。IOI の発現率も，ADA 発現が一過性であった被験者と比べて，ADA が持続性であった被験者で高い傾向が見られた（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.3-10.25_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.3-10.25_y2）。

被験眼に少なくとも 1 件の IOI を発現した被験者の概要を，薬剤投与後の ADA 及び nAb 状態とともに C001 試験結果を Table 4-14 に，C002 試験結果を Table 4-15 に示す。

Table 4-14 C001 試験において IOI 有害事象を発現した BRO 群の ADA 状態の概要

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
BRO 3 mg								
3239.00004	米国	ぶどう膜炎	810	810 85 日目	101 日目	270 169 日目	270 260 日目	いいえ
3943.00001	米国	角膜後面沈着物	30	90 92 日目	173 日目	270 173 日目 **ブースト**	検体なし	はい
		角膜後面沈着物	30	270 173 日目 **ブースト**	233 日目	検体なし	検体なし	不明
4075.00005	米国	虹彩毛様体炎	陰性	陰性 29 日目	77 日目	270 85 日目 **誘発性**	810 169 日目 **誘発性**	不明
		虹彩毛様体炎	陰性	270 85 日目 **誘発性**	113 日目	810 169 日目 **誘発性**	810 247 日目 **誘発性**	はい
		ぶどう膜炎	陰性	270 85 日目 **誘発性**	164 日目	810 169 日目 **誘発性**	810 247 日目 **誘発性**	はい
		ぶどう膜炎	陰性	30 470 日目	603 日目	10 610 日目	検体なし	いいえ
6872.00007	日本	網膜血管炎	陰性	30 26 日目 **誘発性**	57 日目	90 89 日目 **誘発性**	270 176 日目 **誘発性**	はい
6878.00002	日本	硝子体炎	陰性	10 29 日目	62 日目	10 89 日目	270 168 日目 **誘発性**	いいえ

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
		虹彩炎	陰性	270 168 日目 **誘発性**	228 日目	810 252 日目 **誘発性**	270 336 日目 **誘発性**	はい
6878.00005	日本	ぶどう膜炎	陰性	90 27 日目 **誘発性**	58 日目	810 85 日目 **誘発性**	810 169 日目 **誘発性**	はい
6998.00003	米国	虹彩炎	陰性	90 344 日目 **誘発性**	451 日目	90 484 日目 **誘発性**	270 624 日目 **誘発性**	はい
7007.00012	米国	眼の炎症	陰性	陰性 投与前	60 日目	90 90 日目 **誘発性**	270 125 日目 **誘発性**	不明
7043.00010	米国	硝子体炎	陰性	270 85 日目 **誘発性**	85 日目	90 176 日目 **誘発性**	90 246 日目 **誘発性**	はい
7068.00010	米国	前房の炎症	30	810 28 日目 **ブースト**	29 日目	270 84 日目 **ブースト**	270 168 日目 **ブースト**	はい
		硝子体炎	30	270 84 日目 **ブースト**	122 日目	270 168 日目 **ブースト**	90 252 日目	はい
7142.00001	米国	ぶどう膜炎	30	810 340 日目 **ブースト**	460 日目	810 480 日目 **ブースト**	270 620 日目 **ブースト**	はい
		ぶどう膜炎	30	810 480 日目 **ブースト**	560 日目	270 620 日目 **ブースト**	検体なし	はい

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
7301.00011	米国	虹彩炎	陰性	810 484 日目 **誘発性**	486 日目	2430 617 日目 **誘発性**	検体なし	はい
7474.00001	日本	ぶどう膜炎	90	810 247 日目 **ブースト**	293 日目	810 337 日目 **ブースト**	2430 477 日目 **ブースト**	はい
		前房の炎症	90	810 337 日目 **ブースト**	477 日目	2430 477 日目 **ブースト**	810 617 日目 **ブースト**	はい
7481.00001	ニュージーランド	眼の炎症	90	270 480 日目	507 日目	270 620 日目	検体なし	いいえ
7461.00003	日本	角膜裏面沈降物	10	10 29 日目	80 日目	10 80 日目	10 171 日目	いいえ
6996.00004	米国	脈絡網膜炎	10	10 29 日目	60 日目	10 86 日目	10 164 日目	いいえ
		ぶどう膜炎	10	10 86 日目	164 日目	10 164 日目	力価なし 260 日目	いいえ
7287.00010	米国	虹彩毛様体炎	陰性	陰性 92 日目	148 日目	陰性 176 日目	陰性 260 日目	いいえ
BRO 6 mg								
5897.00001	米国	脈絡網膜炎	陰性	90 92 日目 **誘発性**	159 日目	810 176 日目 **誘発性**	810 352 日目 **誘発性**	はい
6767.00001	米国	虹彩炎	270	270 173 日目	201 日目	810 251 日目	810 336 日目	いいえ
		虹彩炎	270	810 336 日目	474 日目	2430 474 日目 **ブースト**	2430 620 日目 **ブースト**	はい

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
		虹彩炎	270	2430 474 日目 **ブースト**	557 日目	2430 620 日目 **ブースト**	検体なし	はい
		硝子体炎	270	2430 474 日目 **ブースト**	620 日目	2430 620 日目 **ブースト**	検体なし	はい
6838.00003	日本	前房の炎症	陰性	陰性 1 日目	17 日目	陰性 29 日目	陰性 85 日目	いいえ
7007.00006	米国	虹彩毛様体炎	陰性	30 490 日目 **誘発性**	492 日目	30 616 日目 **誘発性**	検体なし	はい
7071.00035	米国	ぶどう膜炎	陰性	10 30 日目	85 日目	2430 85 日目 **誘発性**	検体なし	はい
7082.00002	米国	ぶどう膜炎	陰性	270 162 日目 **誘発性**	246 日目	270 246 日目 **誘発性**	90 344 日目 **誘発性**	はい
7200.00010	カナダ	ぶどう膜炎	10	10 1 日目	18 日目	810 47 日目 **ブースト**	検体なし	不明
7310.00014	米国	ぶどう膜炎	陰性	陰性 162 日目	252 日目	2430 252 日目 **誘発性**	810 345 日目 **誘発性**	はい
3239.00001	米国	虹彩炎	陰性	陰性 257 日目	328 日目	陰性 343 日目	陰性 483 日目	いいえ
		虹彩炎	陰性	陰性 483 日目	553 日目	陰性 623 日目	検体なし	いいえ

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
7358.00009	米国	硝子体炎	陰性	10 86 日目	100 日目	10 247 日目	90 337 日目 **誘発性**	いいえ
		硝子体炎（悪化）	陰性	10 86 日目	135 日目	10 247 日目	90 337 日目 **誘発性**	いいえ
7085.00005	米国	前房内細胞	30	30 1 日目	92 日目	810 92 日目 **ブースト**	810 127 日目 **ブースト**	はい
		虹彩炎	30	810 92 日目 **ブースト**	100 日目	810 127 日目 **ブースト**	検体なし	はい
7474.00003	日本	ぶどう膜炎	21900	>65610 28 日目 **ブースト**	51 日目	21900 85 日目	7290 169 日目	はい
7476.00003	日本	虹彩炎	陰性	90 29 日目 **誘発性**	50 日目	2430 84 日目 **誘発性**	810 169 日目 **誘発性**	はい
7513.00010	米国	虹彩炎	陰性	270 476 日目 **誘発性**	481 日目	270 611 日目 **誘発性**	検体なし	はい
		虹彩炎	陰性	270 476 日目 **誘発性**	556 日目	270 611 日目 **誘発性**	検体なし	はい
		虹彩炎	陰性	270 611 日目 **誘発性**	652 日目	検体なし	検体なし	はい

被験者	治験実施国	有害事象	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
7655.00011	日本	虹彩炎	陰性	90 85 日目 **誘発性**	145 日目	810 169 日目 **誘発性**	270 246 日目 **誘発性**	はい
7656.00004	日本	ぶどう膜炎	陰性	陰性 1 日目	12 日目	陰性 26 日目	30 82 日目 **誘発性**	いいえ
6895.00001	日本	虹彩炎	10	10 1 日目	29 日目	10 29 日目	10 88 日目	いいえ
7017.00001	イスラエル	ぶどう膜炎	810	810 169 日目	182 日目	810 330 日目	810 484 日目	いいえ
7070.00002	米国	ぶどう膜炎	90	270 168 日目	249 日目	90 249 日目	270 336 日目	いいえ
7071.00021	米国	虹彩炎	30	30 1 日目	32 日目	30 32 日目	30 90 日目	いいえ
7541.00009	日本	虹彩炎	10	10 1 日目	14 日目	力価なし 28 日目	検体なし	いいえ

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Listing 14.3.2-1.10ad_y2, 5.3.5.1-1-C001 試験-Listing 16.2.9-5.2_y2

誘発性：薬剤誘発性 ADA 陽性，ブースト：抗体価上昇を伴う ADA 陽性

Table 4-15 C002 試験で IOI 有害事象を発現した BRO 群の ADA 状態の概要

被験者	治験実施国	有害事象種類	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
BRO 6 mg								
5543.00005	フランス	虹彩毛様体炎	検体なし	検体なし	28 日目	検体なし	検体なし	不明
5543.00010	フランス	前房の炎症	30	30 1 日目	65 日目	30 345 日目	検体なし	いいえ
6089.0000	フランス	脈絡網膜炎	30	30 1 日目	56 日目	810 84 日目 **ブースト**	90 260 日目	不明
		ぶどう膜炎	30	810 84 日目 **ブースト**	116 日目	90 260 日目	検体なし	不明
6961.00001	フランス	前房のフレア	90	90 173 日目	180 日目	270 257 日目		いいえ
7431.00005	スイス	ぶどう膜炎	陰性	30 90 日目 **誘発性**	156 日目	810 167 日目 **誘発性**	270 258 日目 **誘発性**	はい
7467.00003	ポルトガル	前房の炎症	陰性	陰性 1 日目	1 日目	陰性 85 日目	陰性 174 日目	いいえ
7529.00002	スペイン	眼の炎症	30	90 176 日目	260 日目	30 260 日目	90 344 日目	いいえ
7553.00002	台湾	前房内細胞	検体なし	検体なし	479 日目	検体なし	検体なし	不確定
7644.00003	ベトナム	虹彩毛様体炎	陰性	30 190 日目 **誘発性**	260 日目	30 260 日目 **誘発性**	90 330 日目 **誘発性**	はい

被験者	治験実施国	有害事象種類	ベースライン時の抗体価	抗体価/日/状態	有害事象発現日	抗体価/日/状態	抗体価/日/状態	AE 発現時点で ADA 陽性（誘発性又はブースト）
		硝子体炎	陰性	30 260 日目 **誘発性**	309 日目	90 330 日目 **誘発性**	30 470 日目 **誘発性**	はい
		前房のフレア	陰性	90 330 日目 **誘発性**	393 日目	30 470 日目 **誘発性**	30 624 日目 **誘発性**	はい
		前房のフレア	陰性	90 330 日目 **誘発性**	456 日目	30 470 日目 **誘発性**	30 624 日目 **誘発性**	はい
7644.00004	ベトナム	前房内細胞	陰性	陰性 1 日目	29 日目	陰性 85 日目	陰性 176 日目	いいえ
7808.00008*	フランス	ぶどう膜炎	30	270 85 日目 **ブースト**	176 日目	90 176 日目	90 260 日目	いいえ

Source: 5.3.5.1-2-C002 試験-Listing 14.3.2-1.10ad_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Listing 16.2.9-5.2_y2

誘発性：薬剤誘発性 ADA 陽性，ブースト：抗体価上昇を伴う ADA 陽性

4.1.4.7 ADA 発現と BCVA 転帰及び 12 週間隔継続との関係

ADA 発現と BCVA に関する有効性及び 88 週目までに 12 週間隔（q12w）投与を維持した被験者の割合に及ぼす影響を評価した。なお，IOI が視機能に直接影響を及ぼすことが知られているため，IOI 有害事象の有無（96 週目まで）別に解析を実施した。

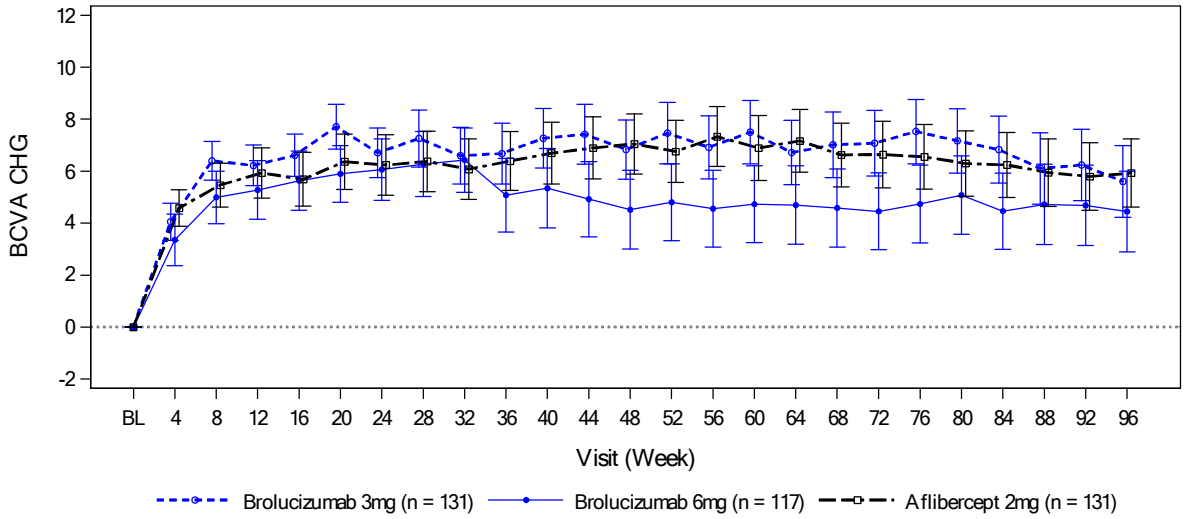
ADA 発現と有効性の関係を評価するため，本項での要約は IOI 有害事象のない被験者の結果を示した。IOI 有害事象を発現した被験者における BCVA の推移は， C001 試験及び C002 試験の個々の試験報告書に示す。

BCVA の経時的変化を，薬剤投与前の ADA 及び nAb の有無によって解析した。投与前 ADA 発現の影響があれば，投与初期（12 週間以内）の BCVA への影響が予想された。

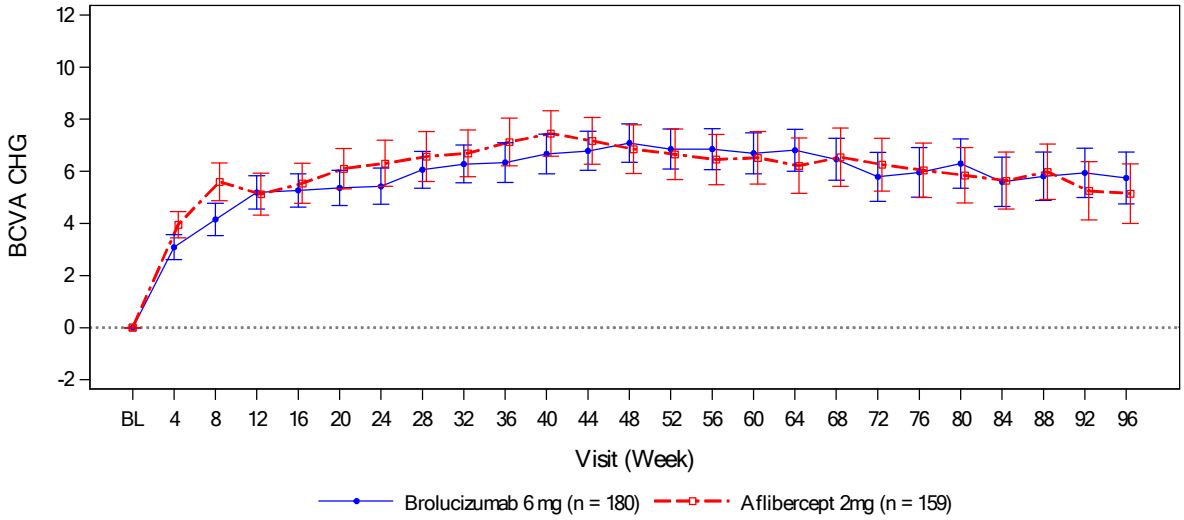
投与前 ADA が陽性で IOI が認められなかった被験者において，BRO 投与群は AFL 群と比べて初期の BCVA に影響は認められなかった（Figure 4-3）。C001 試験では，12 週目の BCVA のベースラインからの平均変化量は，BRO 3 mg，BRO 6 mg，AFL 2 mg でそれぞれ 6.2，5.3，5.9 文字であった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-10.15.1_y2）。C002 試験では，12 週目の BCVA のベースラインからの平均変化は，BRO 6 mg 及び AFL 2 mg でそれぞれ 5.2 文字及び 5.1 文字であった（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-10.15.1_y2）。

Figure 4-3　投与前 ADA の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者）

C001 試験



C002 試験

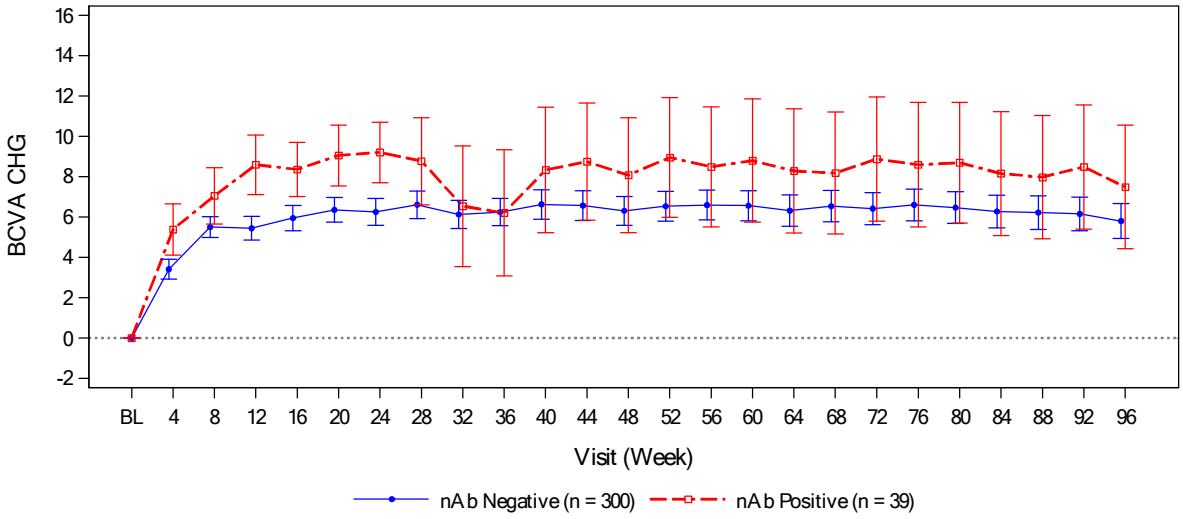


平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-10.6.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-10.6.1_y2

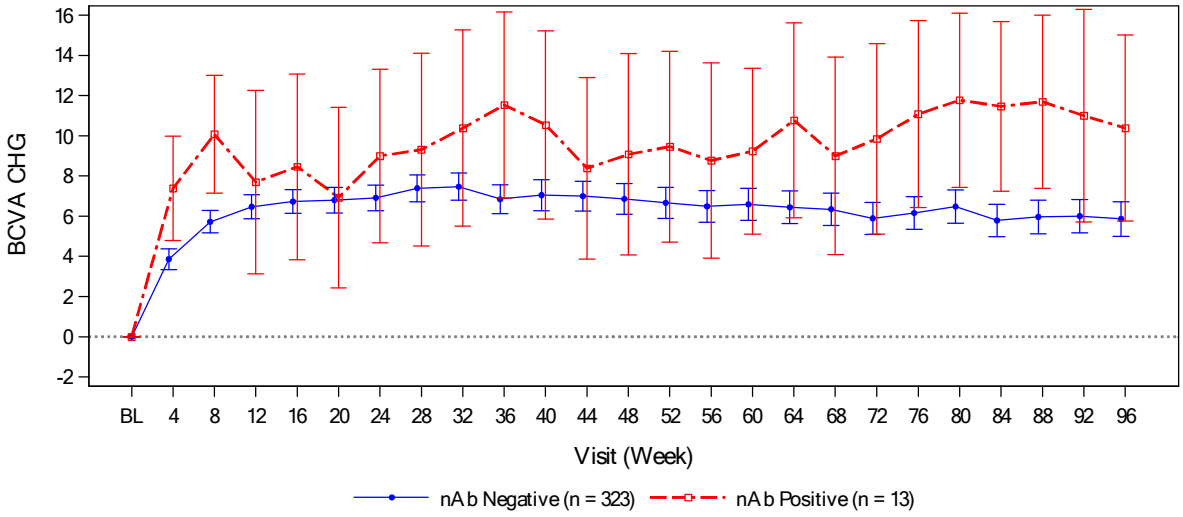
投与前 nAb 陽性被験者数は少なく，BCVA のベースラインからの平均変化の経時的変化に対して，nAb 陽性により BCVA の変化量を低下させる傾向は認められなかった（Figure 4-4）。投与前 nAb 陰性被験者と陽性被験者の BCVA の経時的変化は，C001 試験では，陽性被験者数が少ないことからばらつきが大きかったものの，C002 試験と同様に nAb の有無で BCVA の推移に明らかな違いは認められなかった。。

Figure 4-4　投与前 nAb の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象の認められなかった被験者）

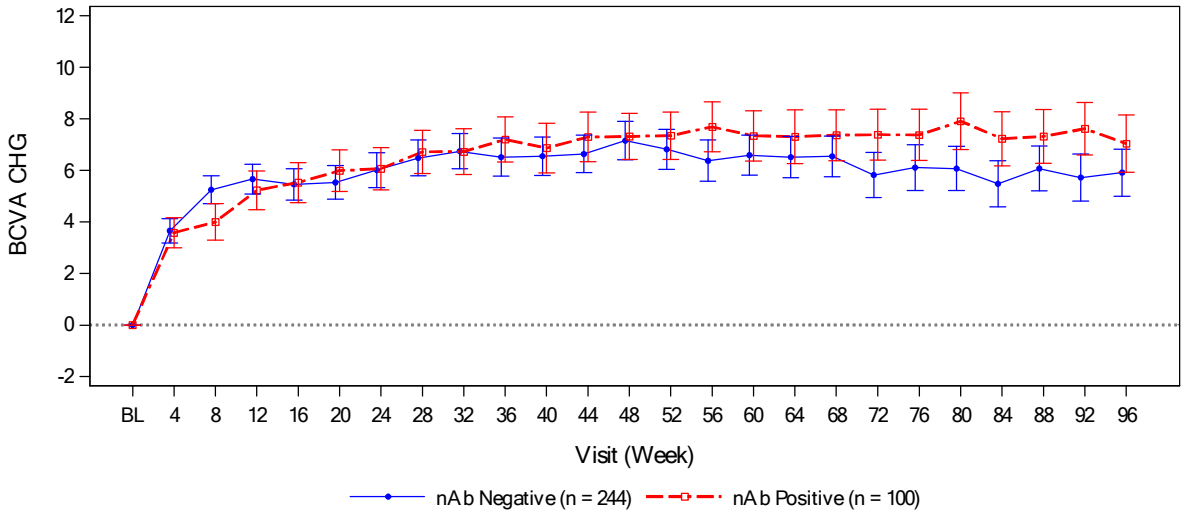
C001 試験 BRO 3 mg



C001 試験 BRO 6 mg



C002 試験 BRO 6 mg

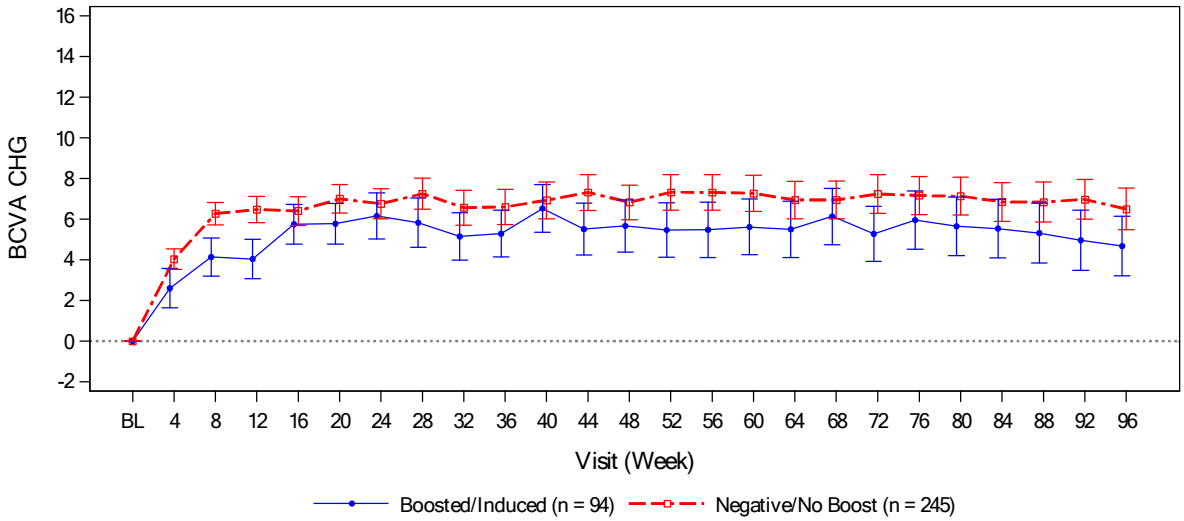


平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-10.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-10.7_y2

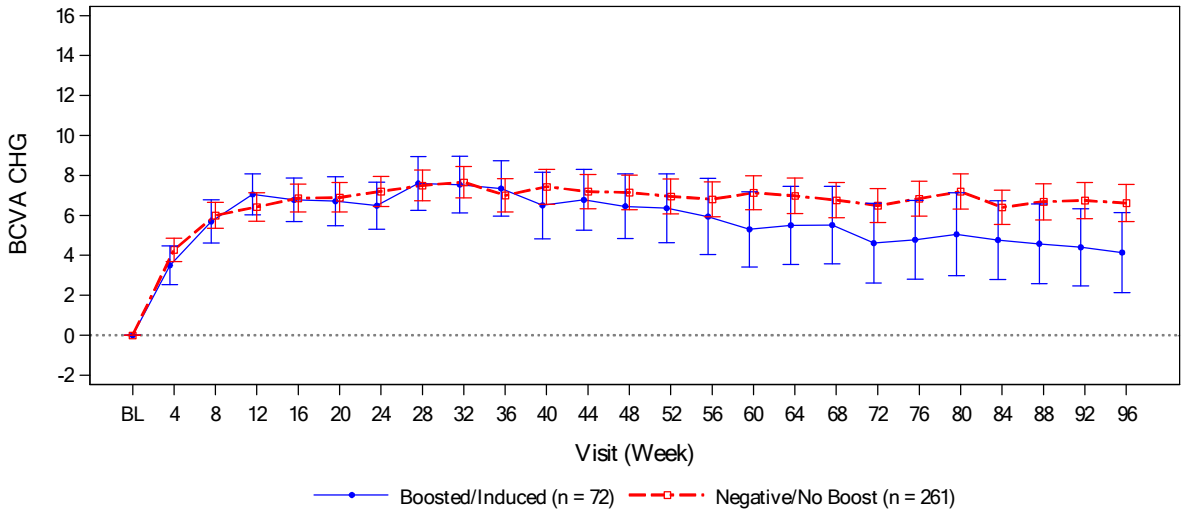
IOI が認められない被験者で，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 発現の BCVA への影響を検討した。BCVA のベースラインからの変化量の経時的推移は，ADA 発現により有効性が明らかに低下するという一貫した結果は認められなかった（Figure 4-5）。C001 試験では， BRO 3 mg の ADA 陽性群で BCVA の経時的変化が投与初期では ADA 陰性群よりも低い傾向があった。BRO 6 mg 群では，初期の変化量低下は観察されなかった。同様に，C002 試験では，BCVA の推移に ADA 陽性と陰性の群で違いはみられなかった。

Figure 4-5　　薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 発現の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者）

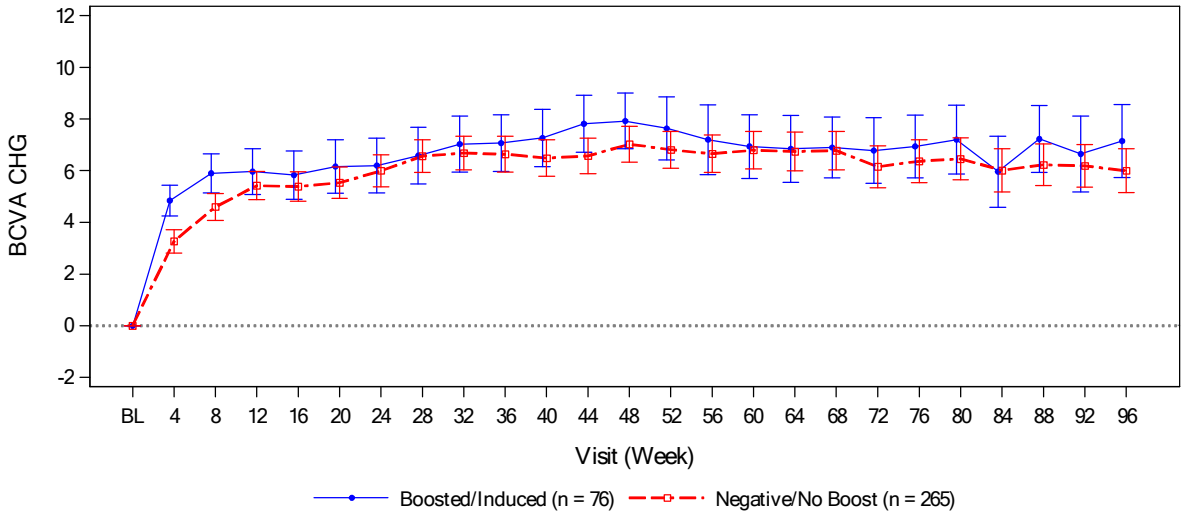
C001 試験 BRO 3 mg



C001 試験 BRO 6 mg



C002 試験 BRO 6 mg

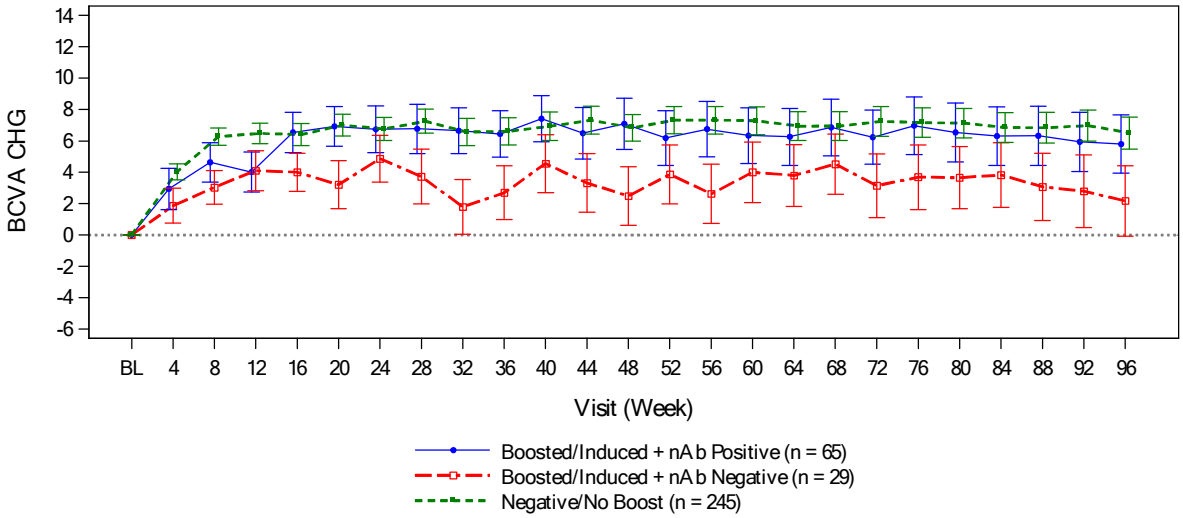


平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-10.8_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-10.8_y2

薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA が陽性で，薬剤投与後の nAb が陽性（ベースライン後の評価時点で少なくとも 1 回陽性）の被験者を対象としたサブグループ解析でも，ADA と nAb ともに陽性である場合も BCVA の推移に影響を及ぼす傾向は認められなかった（Figure 4-6）。

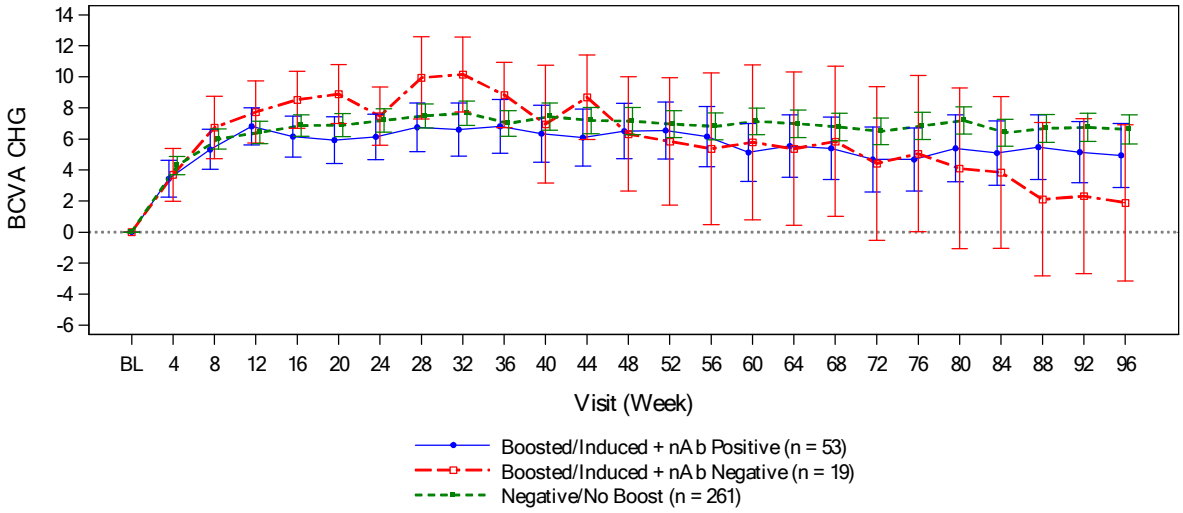
Figure 4-6　　薬剤投与後 nAb の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者）

C001 試験 BRO 3 mg



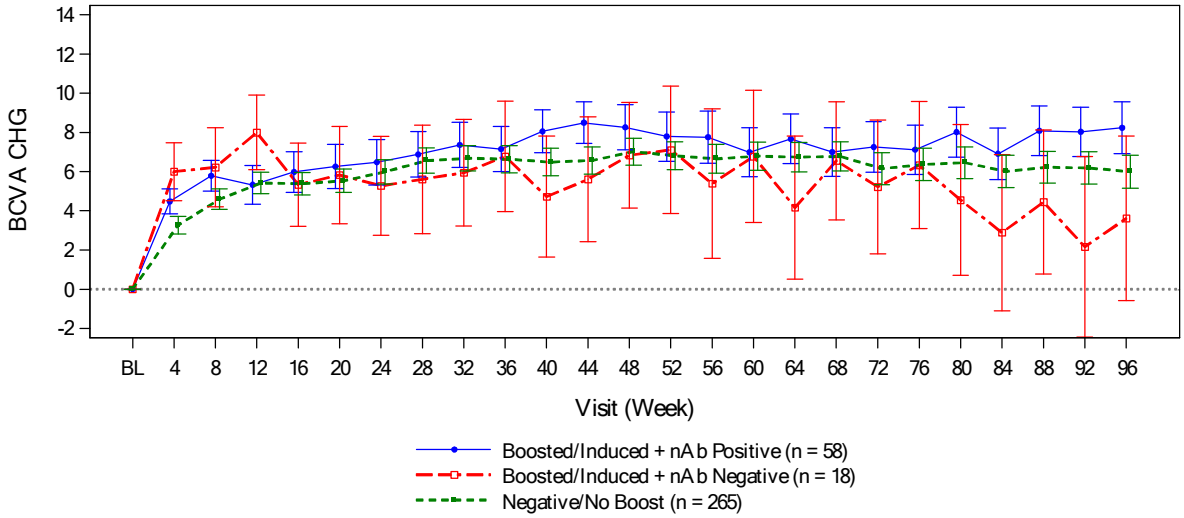
nAb Positive = At least one positive nAb status post-baseline; nAb Negative = Negative nAb at all post-basline visits.

C001 試験 BRO 6 mg



nAb Positive = At least one positive nAb status post-baseline; nAb Negative = Negative nAb at all post-basline visits.

C002 試験 BRO 6 mg

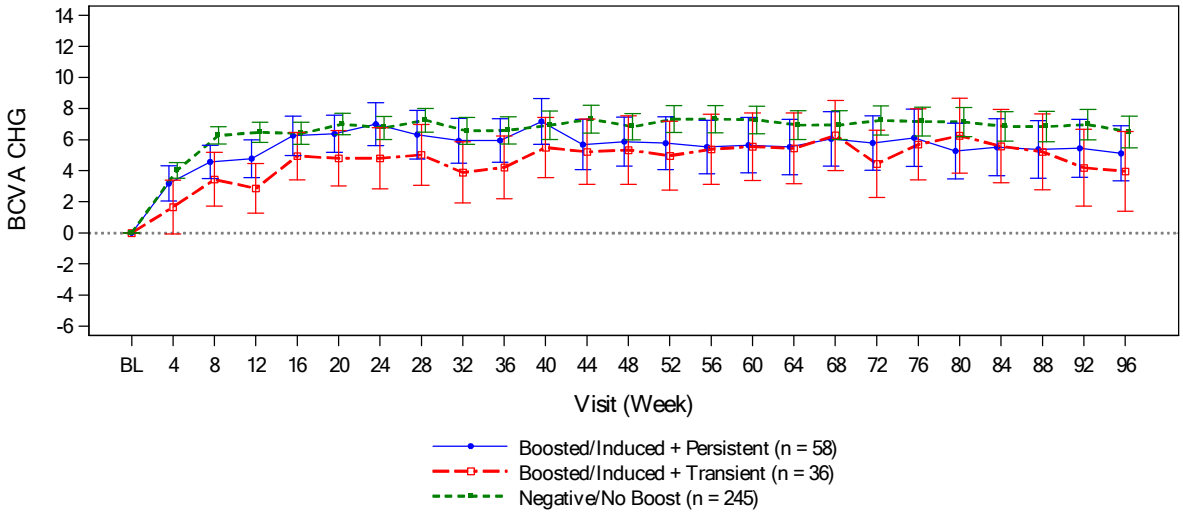


平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-10.9_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-10.9_y2

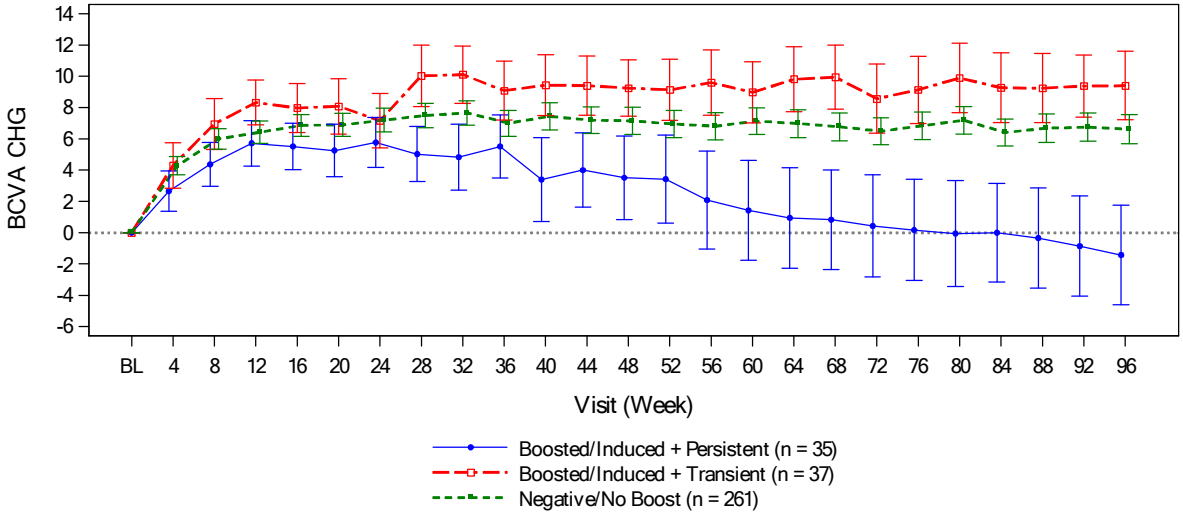
薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA が持続的に陽性であった被験者のサブグループの一部で，BCVA の低下傾向が認められた（Figure 4-7）。C001 試験の BRO 6 mg 群に関して，ベースラインからの BCVA 変化の非定型的 BCVA 推移が示され，投与 2 年目で低下傾向が認められた。持続性が定義され，BCVA が観察されたと報告されていたため，BRO 投与の中止例もサブグループに含まれた。この経時的変化は投与群や試験間で一貫しておらず，BCVA の変化は対応する BRO 3 mg 群のサブグループでは観察されなかった。同様に，C002 試験では，このサブグループ解析では，有効性に影響を及ぼす徴候は示されなかった。

Figure 4-7　治験薬投与下での一過性又は持続性 ADA 発現の BCVA への影響（被験眼，IOI 有害事象が認められなかった被験者）

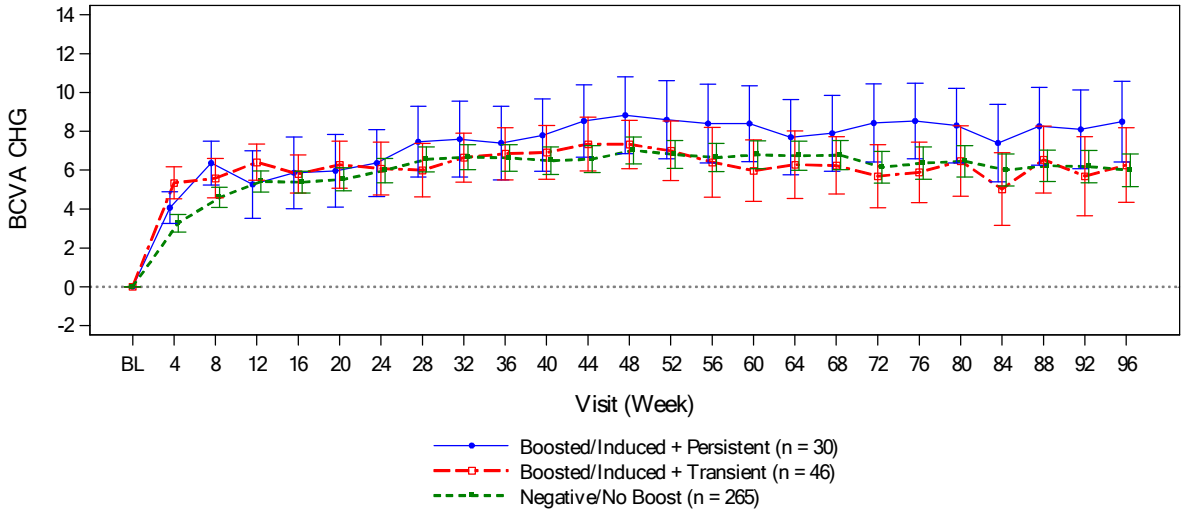
C001 試験 BRO 3 mg



C001 試験 BRO 6 mg



C002 試験 BRO 6 mg



平均値±標準誤差
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-10.10_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-10.10_y2

BCVA に対する ADA の直接的影響の評価は，眼内炎症有害事象のない被験者で実施したが，q12w での投与継続割合に関する解析には，眼内炎症を有する被験者を含めた。結果として，ADA の状態（投与前又は投与後のいずれか）にかかわらず q12w 投与が維持された割合は同程度であった（Table 4-16）。

Table 4-16 ADA 発現と 48 週目の q12w 投与例の割合

カテゴリー	評価例数	q12w 投与を維持した割合
C001 試験 BRO 3 mg		
投与前 ADA 陽性	139	0.5684
投与前 nAb 陽性	42	0.5095
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA 陽性	108	0.3949
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA と nAb 陽性	79	0.4166
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA が持続性	69	0.4354
C001 試験 BRO 6 mg		
投与前 ADA 陽性	126	0.5183
投与前 nAb 陽性	15	0.5333
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA 陽性	87	0.5977
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA と nAb 陽性	68	0.6049
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA が持続性	45	0.4762
C002 試験 BRO 6 mg		
投与前 ADA 陽性	185	0.5012
投与前 nAb 陽性	105	0.5291
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA 陽性	81	0.6057
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA と nAb 陽性	63	0.6362
薬剤誘導又は抗体価上昇 ADA が持続性	33	0.5543

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-10.20_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-10.20_y2

4.1.5 結論

ナノボディやシングルドメイン抗体等の類似構造の他の抗体断片と同様に，薬剤投与前の抗 BRO 抗体が全試験（C-10-083 試験， E003 試験， C001 試験及び C002 試験）で薬剤投与前の被験者の半数弱（43.7%）で認められた。その後 BRO 投与群おいて，投与前の抗 BRO 抗体の平均 15.6%が *in vitro* 中和抗体検査で陽性であった。初回投与から 12 週間，薬剤投与前の ADA 陽性が有効性に与える影響を評価した結果，投与前 ADA 陽性及び中和抗体 nAb 陽性も初期の BCVA 反応に影響を及ぼさなかった。

さらに，これらの投与前の抗 BRO 抗体の存在は中和能の有無にかかわらず，C001 試験又は C002 試験のいずれにおいても，全身性過敏症及び眼内炎症の発現に影響を及ぼさなかった。

ex vivo CD4 T 細胞アッセイでは，BRO を投与した被験者において治療下での免疫原性の発現の可能性は低いことが示唆された。主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）で BRO を投与した被験者の平均 21.6%が，48 週目に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性（試験期間中に少なくとも 1 回薬剤誘発性又は抗体価上昇が認められた被験者と定義）で，88 週目では平均 26.0%であった。薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性は，全身性過敏症を含む眼以外の有害事象の発現率に影響を及ぼさなかった。

一方，眼内炎症性の有害事象の発現率は，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者において高かった。C001 試験では，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の BRO 3 mg

群 108 名中 14 名（13.0%），BRO 6 mg 群 87 名中 15 名（17.2%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者では，BRO 3 mg 群 248 名中 3 名（1.2%）及び BRO 6 mg 群 266 名中 5 名（1.9%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。

同様に，C002 試験では，BRO 6 mg 群の薬剤誘発又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者 81 名中 5 名（6.2%）で被験眼に少なくとも 1 件の IOI 有害事象が認められた。BRO 6 mg 群の ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者 270 名のうち，5 名（1.9%）で被験眼に 1 件以上の IOI 有害事象が認められた。しかしながら，2 つの主要第 III 相臨床試験において，BRO 投与被験者における全 IOI 有害事象の約 90%は軽度又は中等度であり，一般的な処置で有害事象は消失した。

ADA の BCVA の平均変化量に対する影響を検討した結果，投与前及び薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が BCVA に対して影響を及ぼさないことが示された。これは，薬剤投与後の nAb 陽性の被験者においても同様な結果であった。

C001 試験で BRO 6 mg を投与した被験者のサブグループにおいて，ベースラインからの非定型的な BCVA の経時的変化が観察されたが，BRO 3 mg 群や C002 試験の 6 mg 群では認められなかった。さらに，被験者が 12 週間隔投与を維持する割合に対して ADA 又は nAb の影響は認められなかった。

4.2 臨床微生物学

BRO は抗菌薬又は抗ウイルス薬ではない。臨床微生物学的試験は実施していない。VEGF 発現の亢進は，カポジ肉腫及びエプスタイン-バーウイルスのような発がん性ウイルス及び単純ヘルペスウイルス及びデングウイルスのような非発がん性ウイルスによる感染後に確認されている [Alkharsah 2018]。しかしながら，この全身性 VEGF 発現の亢進は，VEGF との結合による遊離 BRO 濃度の低下を引き起こす可能性はあるものの，眼内分布に影響を及ぼすことはないと予想される。

4.3 ECG への影響

A2309 試験において nAMD 患者に本剤 6 mg を単回硝子体内投与後 20～24 時間における ECG パラメータ（HR, PR, QRS, QTcF）を評価した。E003 試験で 4 週間隔で反復硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度に累積性が認めらなかったことから，本試験では単回硝子体内投与による評価を実施した。また，Tmax が約 22 時間であったことから，ECG 評価時点として投与後 20～24 時間で設定した。

本剤 6 mg を単回硝子体内投与後 20，22 及び 24 時間時点で 12 誘導ホルター心電図から得られた心拍数及び他の ECG パラメータ（PR, QRS, QTcF）は，いずれも正常範囲内であった（Table 4-17）。また，QTcF は 450 ms を上回ることはなく，ベースラインから 30 ms を上回る変

化もなかった。さらに，標準 12 誘導心電図においても同様にスクリーニング，ベースライン及び投与後 48 時間時点において ECG パラメータに異常は認められなかった。硝子体内投与による投与部位での有害事象が 1 件報告されたが，心血管系の事象を含む全身性の有害事象は報告されなかった。

Table 4-17　　12 誘導ホルター心電図の ECG パラメータ

		BRO 6 mg N=14			
Visit/Time	Statistics	PR interval (msec)	QRS duration (msec)	QTcF interval (msec)	Heart rate (beats/minute)
Baseline	Mean (SD)	175.4 (22.58)	89.0 (11.96)	419.0 (16.38)	72.2 (11.85)
	Median	169.0	88.0	418.0	71.2
	Range	129-223	75-125	388-444	55-96
20 h post-injection	Mean (SD)	165.7 (25.36)	88.4 (11.43)	412.2 (14.28)	82.8 (15.24)
	Median	167.8	86.5	411.0	80.3
	Range	126-204	76-123	393-441	51-104
22 h post-injection	Mean (SD)	170.2 (23.01)	88.7 (11.61)	417.4 (20.56)	78.9 (10.53)
	Median	167.5	87.0	420.2	78.3
	Range	132-208	73-123	371-444	62-94
24 h post-injection	Mean (SD)	175.3 (28.26)	89.5 (10.88)	419.0 (17.71)	75.9 (10.25)
	Median	175.0	88.8	422.2	78.5
	Range	134-232	76-123	383-442	61-93

Source: 5.3.5.4-2-Table 14.3-5.1

N = 投与被験者数
12 誘導ホルター心電図パラメータは，ベースライン，BRO 6 mg の硝子体内投与 20，22，24 時間後に測定した。
各測定時点において 3 回ずつホルター心電図パラメータを抽出し，平均値を算出した。
ベースライン値は，Day 1 の BRO 6 mg の硝子体内投与 1 時間前に測定した。

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 5
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 9
1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠 16
1.2 有効性の評価方法 17
1.2.1 測定項目 17
1.2.2 評価項目 19
1.2.3 解析対象 20
1.2.4 データの取扱い 20
1.2.5 解析方法 21
1.2.6 部分集団の検討 24
2 個々の試験結果の要約 25
2.1 C001 試験 25
2.2 C002 試験 26
3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1 試験対象集団 27
3.1.1 選択・除外基準の比較 27
3.1.2 被験者の内訳 27
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 29
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
3.2.1 BCVA 33
3.2.2 q12w 投与継続状況 42
3.2.3 DA 発現状況 49
3.2.4 CSFT 54
3.2.5 病変の形態学的評価項目 59
3.2.6 VFQ-25 68
3.3 部分集団における結果の比較 68
3.3.1 日本人／日本人以外の部分集団解析 68
3.3.2 その他の部分集団解析 84
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 88

4.1 用法・用量の検討 88
4.1.1 用量－反応関係 88
4.1.2 血中濃度－反応関係 90
4.1.3 部分集団での検討 90
4.2 有効性に関連する免疫原性評価 91
5 効果の持続，耐薬性 92
5.1 効果の持続 92
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 92
6 付録 93

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 10
Table 1-2 DA の評価基準 12
Table 1-3 参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略 16
Table 1-4 本書で示した有効性評価項目 19
Table 1-5 解析対象集団の定義 20
Table 1-6 優越性を検証した副次評価項目 24
Table 3-1 Week 48 までの被験者の内訳（登録解析対象集団） 28
Table 3-2 人口統計学的特性（FAS） 30
Table 3-3 被験眼の眼の症状に関する疾患特性（FAS） 31
Table 3-4 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF） 34
Table 3-5 Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF） 36
Table 3-6 Week 48 までのその他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF） 40
Table 3-7 Week 96 までのその他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF） 42
Table 3-8 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） 43
Table 3-9 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） 45
Table 3-10 Week 96 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） 47
Table 3-11 24 週ごとの q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） 48
Table 3-12 Week 16 に q8w 投与が必要とされた被験者の割合（FAS） 50
Table 3-13 DA 判断への影響が考えられる 5 項目 50
Table 3-14 DA 評価の概要（FAS，observed） 51
Table 3-15 初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者（FAS，observed） 52
Table 3-16 Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（FAS，observed） 53
Table 3-17 Week 20 より後の評価時点で DA ありと判断された回数（FAS，observed） 53
Table 3-18 評価間隔別（q8w，q12w）の Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（C002 試験，FAS，observed） 54
Table 3-19 Week 48 までのその他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF） 58
Table 3-20 Week 96 までのその他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF） 59
Table 3-21 CNV 病変サイズのベースラインからの変化量（FAS，LOCF） 59

Table 3-22 CNV を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 60
Table 3-23 Week 16，48 に SRF 又は IRF がみられた被験者の割合（FAS，LOCF） 63
Table 3-24 Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数（FAS，LOCF） 64
Table 3-25 Week 16，48 に RPE 下滲出液がみられた被験者の割合（FAS，LOCF） 67
Table 3-26 Week 36～48 の 4 回の来院時に RPE 下滲出液がみられた回数（FAS，LOCF） 67
Table 3-27 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） 70
Table 3-28 Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） 71
Table 3-29 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） 72
Table 3-30 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） 74
Table 3-31 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF） 79
Table 3-32 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人集団，BRO 群） 81
Table 4-1 Week 16／Week 12 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF） 89
Table 4-2 Week 48 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF） 89
Table 4-3 Week 96 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF） 90
Table 6-1 VFQ-25 の質問とその回答選択肢 93
Table 6-2 選択・除外基準一覧（C001 試験，C002 試験） 99

図一覧

Figure 1-1 投与スケジュール（C001 試験，C002 試験） 12
Figure 1-2 試験デザイン 13
Figure 1-3 投与スケジュール 14
Figure 1-4 投与スケジュール 15
Figure 3-1 Week 48 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF） 38

Figure 3-2 Week 96 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF） 39
Figure 3-3 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS, BRO 群） 44
Figure 3-4 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で, Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS, BRO 群） 46
Figure 3-5 Week 48 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF） 55
Figure 3-6 Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF） 56
Figure 3-7 Week 48 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 61
Figure 3-8 Week 96 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 62
Figure 3-9 Week 48 までの評価時点別に，中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 65
Figure 3-10 Week 96 までの評価時点別に，中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF） 66
Figure 3-11 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） 73
Figure 3-12 Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） 75
Figure 3-13 Week 48 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF） 77
Figure 3-14 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人集団，BRO 群） 82
Figure 3-15 Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF） 83
Figure 3-16 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF） 84
Figure 3-17 Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS, LOCF） 86
Figure 6-1 PCV なしの BRO 3 mg 群の Week 16，44，BRO 6 mg 群の Week 36 で，BCVA がベースラインと比べて 20 文字以上低下した被験者の BCVA の推移（C001 試験，日本人集団） 101

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	AUC0-inf (area under the concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DA	disease activity	疾患活動性
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRC	intraretinal cysts	網膜内嚢胞
IRF	intraretinal fluid	網膜内の滲出液
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	—
LS Mean	least squares mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PD	pharmacodynamics	薬力学
PED	pigment epithelial detachment	網膜色素上皮剥離

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
q4w	once every 4 weeks	4 週ごと
q8w	once every 8 weeks	8 週ごと
QOL	quality of life	生活の質
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SRF	subretinal fluid	網膜下液
UCL	upper confidence limit	上限信頼限界
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VFQ	Visual Function Questionnaire	視覚機能についてのアンケート
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	• 各薬剤名は，本書では以下のとおり表記した。 • 国際一般的名称：Aflibercept，日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL • 国際一般的名称：Brolucizumab，日本の医薬品一般的名称：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液，開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008，AL-86810）→BRO
試験名	• 各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258-C001 試験→C001 試験 • RTH258-C002 試験→C002 試験 • RTH258-E003 試験→E003 試験 • CRTH258A2301E1 試験→A2301E1 試験
群名	• C001 試験，C002 試験の各群は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258 3 mg/50 µL 群→BRO 3 mg 群 • RTH258 6 mg/50 µL 群→BRO 6 mg 群 • アフリベルセプト 2 mg/50 µL 群→AFL 2 mg 群

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

臨床的有効性（以下，本書）では，中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性（AMD）患者に対する Brolucizumab（開発コード：RTH258，以下，BRO）の有効性の成績を示す。

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対する BRO の有効性は，主に，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う滲出型 AMD（nAMD）患者を対象に，BRO のアフリベルセプト（以下，AFL）に対する非劣性を検討した第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 C001 試験，外国試験 C002 試験）の結果に基づき評価した。また，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に市販用製剤を用いて実施された第 III 相試験（A2301E1 試験），第 II 相試験（C-12-006 試験），及び第 I 相試験（C-10-083 試験）の合計 5 試験の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの 5 試験を有効性の「評価資料」として取り扱った。

その他，外国で中心窩下 CNV を伴う nAMD 患者を対象に実施した第 II 相試験 1 試験（C-13-001 試験）を有効性の「参考資料」とし，これらの試験結果も参照した。参考資料とした試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

BRO の有効性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

試験番号	デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	FAS[a]の被験者数	試験期間	有効性の主要評価項目	添付資料番号
C001	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 3 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 3 mg: 358 BRO 6 mg: 360 AFL 2 mg: 360	スクリーニング期：13 日 治療期：96 週	Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量	5.3.5.1-1
C002	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 370 AFL 2 mg: 369	スクリーニング期：13 日 治療期：96 週	Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量	5.3.5.1-2
C-12-006	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w+3 × q8w + 1 × q12w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + 5 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 44 AFL 2 mg: 45	スクリーニング期：13 日 治療期：56 週	Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量	5.3.5.1-3
C-10-083	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 単回漸増投与 並行群間比較 /ラニビズマブ対照	BRO 0.5 mg BRO 3 mg BRO 4.5 mg BRO 6 mg /単回 /硝子体内 ラニビズマブ 0.5 mg /単回 /硝子体内	BRO 0.5 mg: 10 BRO 3 mg: 35 BRO 4.5 mg: 48 BRO 6 mg: 40 ラニビズマブ: 61	スクリーニング期：13 日 用量漸増期，又は MTD 拡張期：各 1 日 追跡調査期：24 週	Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量	5.3.5.1-4
A2301E1	多施設共同 二重遮蔽 /AFL 対照	BRO 6 mg /2 × q8w + 1 × q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 107 AFL 2 mg: 43	治療期：24 週	Week 24 の BCVA のベースラインからの変化量等	5.3.5.2-1

Source: 5.2
q4w：4 週ごと，q8w：8 週ごと，q12w：12 週ごと，BCVA：最高矯正視力，MTD：最大耐容量，CSFT：中心サブフィールド厚
a) C-12-006 試験では FAS のうち実際に投与された治験薬に基づき解析した被験者数，A2301E1 試験では Extension safety set 集団の被験者数を示した。

1.1.1.1 評価資料の試験デザインの概略

1.1.1.1.1 第 III 相試験

第 III 相試験のうち，C001 試験，C002 試験の 2 試験は同様のデザインであったが，以下の 3 点について大きく異なった。

1. C001 試験では，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群に加え，BRO 3 mg 群を追加し，BRO の投与量の違いが有効性，安全性の結果に及ぼす影響を評価した。

2. C001 試験は北アメリカ，ラテンアメリカ，日本，オーストラリア，ニュージーランド，イスラエルで実施したのに対し，C002 試験は欧州連合，中東，アジア（日本は参加せず），ロシアで実施した。
3. C002 試験では，EMA からの要望を受け，C001 試験の評価時点に加えて Week 28，40，52，64，76，88 で疾患活動性（DA）を評価した。

第 III 相試験 3 試験の遮蔽化の要件を満たすため，いずれの試験でも，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付は遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付は遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価については，硝子体内投与中，投与直後の有害事象の因果関係評価を除き実施してはならない。

なお，非遮蔽下で治験薬の交付，管理等を行うため，非遮蔽協力者も指名した。非遮蔽医師及び非遮蔽協力者は，各被験者の割付に関する情報を他者に一切漏洩しないこととした。

C001 試験，C002 試験

いずれの試験も，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者を対象に，BRO の AFL に対する非劣性を検討した，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験である。有効性主要評価項目は，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量であった。本試験は，スクリーニング期（13 日間），治療期（96 週間）の 2 期で構成された。投与スケジュールを Figure 1-1 に示す。

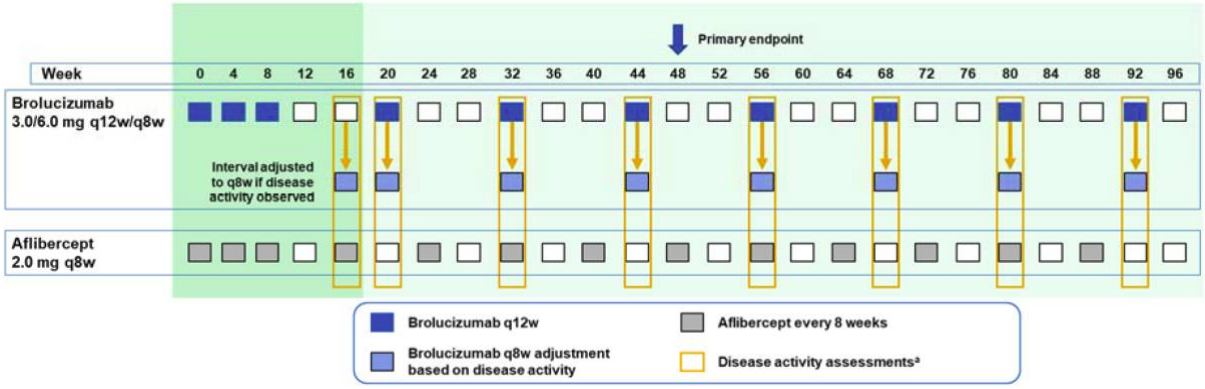
目標被験者数は C001 試験で 990 名（330 名／群），C002 試験で 660 名（330 名／群）とし，スクリーニング評価で適格と判断された被験者を，C001 試験では Day 0 に BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で，C002 試験では Day 0 に BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。いずれの試験の被験者も Day 0，Week 4，Week 8 と 4 週ごと（q4w）の導入投与を行った後，BRO 3 mg 群，6 mg 群では，Week 96 まで 12 週ごと（q12w）投与した。ただし，遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，8 週ごと（q8w）投与に変更した。AFL 2 mg 群では，Week 16 以降，Week 96 まで q8w 投与した。

DA の評価は Week 16，20 以降，C001 試験では Week 92 まで q12w 間隔で実施した。C002 試験では C001 試験の評価時点に加えて Week 28，40，52，64，76，88 でも，BRO 群で q8w 投与が必要な被験者を特定するため実施した。評価基準を Table 1-2 に示す。

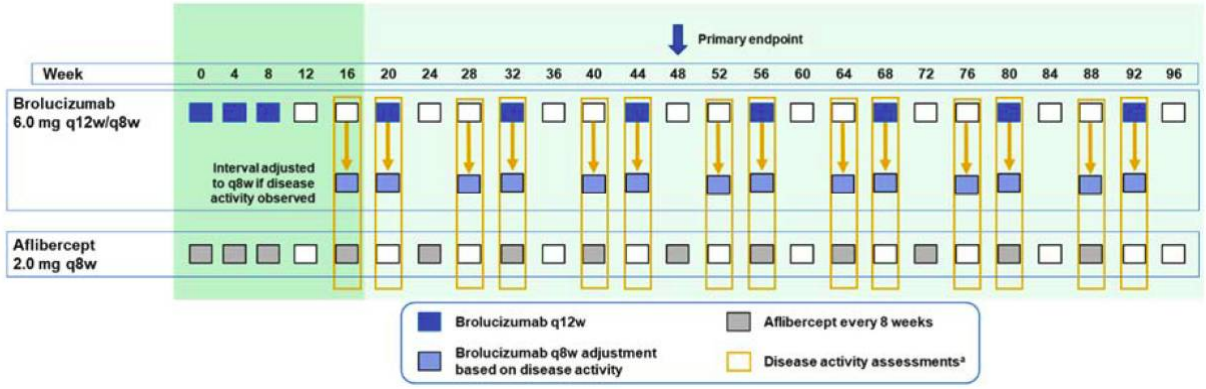
遮蔽性を維持するため，試験中に q8w 投与が必要と判断され投与間隔を変更した場合にも，各被験者は試験期間を通じて，予定されたすべての評価時点で DA を評価した。なお，ひとたび q8w 投与を行った被験者では，その後再度 q12w 投与に戻すことは不可とされた。

Figure 1-1　投与スケジュール（C001 試験，C002 試験）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 9-1（改編），5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 9-1
Brolucizumab：BRO，Aflibercept：AFL

Table 1-2　DA の評価基準

評価時点	評価基準
Week 16	• BCVA の低下（ベースラインと比較して 5 文字以上の低下）が認められる。 • Week 12 と比較して，BCVA の低下（3 文字以上の低下）及び 75 µm 以上の CSFT の増加が認められる。 • nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 12 と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。 • Week 12 と比較して，網膜内嚢胞（IRC）／網膜内の滲出液（IRF）の発現又は悪化が認められる。
Week 20, (28), 32, (40), 44	• nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 12 [a)] と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。
Week (52), 56, (64), 68, (76), 80, (88), 92	• nAMD の活動に起因した BCVA の低下（Week 48 [b)] と比較して 5 文字以上の低下）が認められる。

評価時点( )内の時点は C002 試験のみ
a) 被験者が Week 12 に来院しなかった場合，Week 44 を含む来院日まで Week 8 の値を DA 評価の基準値として適用
b) 被験者が Week 48 に来院しなかった場合，Week 44 の値を 2 年目の DA 評価の基準値として適用

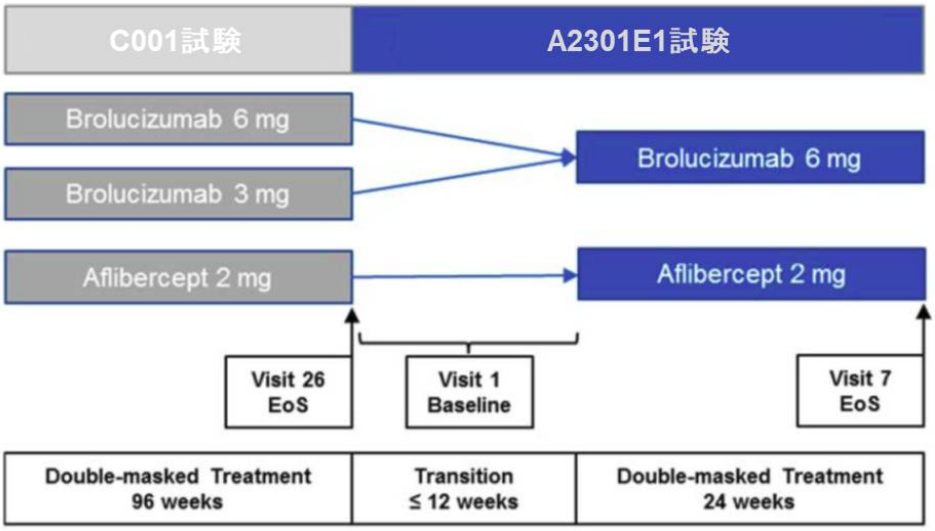
1.1.1.1.2 第 III 相試験継続試験

A2301E1 試験

本試験は，C001 試験からの継続試験である。96 週間の C001 試験を完了した米国の nAMD 患者を対象に，BRO 6 mg（市販用製剤）又は AFL 2 mg を投与し，C001 試験で使用した薬剤との有効性及び安全性を比較する，多施設共同，二重遮蔽試験である。C001 試験からの移行期間は 12 週間以内とし，本試験は，治療期（24 週間，ベースライン時，以降 4 週ごとに来院）の 1 期で構成された。試験デザインを Figure 1-2 に，投与スケジュールを Figure 1-3 に示す。

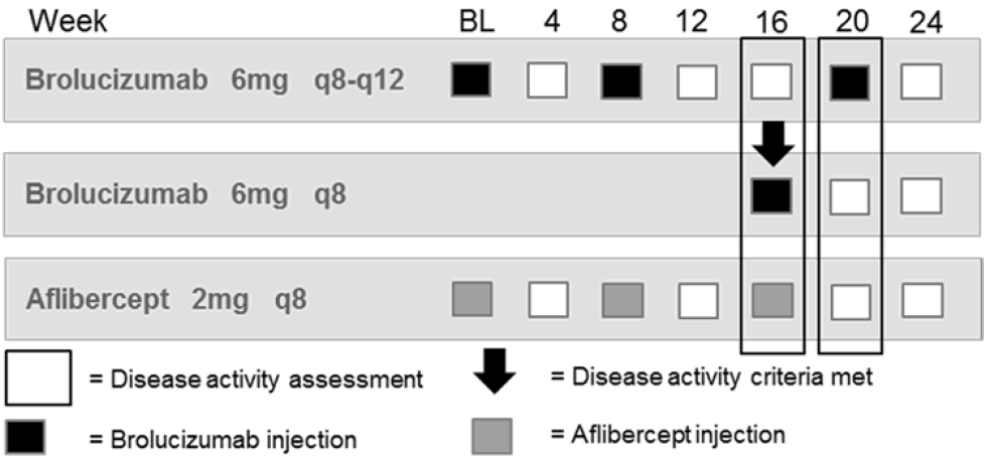
本試験では，被験者の同意取得後，適格性を確認し，C001 試験で BRO 3 mg 又は 6 mg に割り付けられた被験者は BRO 6 mg，AFL 2 mg に割り付けられた被験者は AFL 2 mg が C001 試験と同じ被験眼に投与された。BRO 6 mg 群ではベースライン，Week 8 に BRO 6 mg を投与し，Week 16 の評価で DA ありの被験者に対しては Week 16 に，DA なしの被験者に対しては Week 20 に BRO 6 mg を投与した。AFL 2 mg 群ではベースライン，Week 8，16 に投与した。

Figure 1-2　　試験デザイン



Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Figure 9-1（改編）
Brolucizumab：BRO，Aflibercept：AFL，EoS：試験終了時

Figure 1-3　　投与スケジュール



Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Figure 9-2
Brolucizumab：BRO，Aflibercept：AFL

1.1.1.1.3 第 I/II 相試験

C-10-083 試験

50 歳以上で，被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者を対象に，BRO の単回硝子体内投与の安全性，忍容性及び有効性についてラニビズマブを対照に検討し，最大耐容量（MTD）を決定するための多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，単回漸増投与，並行群間比較第 I 相試験である。有効性主要評価項目は，Month 1 の中心サブフィールド厚（CSFT）のベースラインからの変化量であった。本試験は，スクリーニング期（13 日間），BRO 単回投与の用量漸増期，又は用量漸増期で特定された MTD を投与する MTD 拡張期（各 1 日），及び追跡調査期（180 日）の 4 期で構成された。

目標被験者数は，試験開始時 90 名（用量漸増期 21 名，MTD 拡張期の BRO 4.5 mg 群 35 名，ラニビズマブ群 34 名）であった。スクリーニング評価で適格と判断された被験者を用量漸増期へと移行し，Day 0 に BRO 群（0.5，3，4.5 mg 群）それぞれの用量に対して，ラニビズマブ群（0.5 mg）が 5：2 の比になるようランダム化し，同日に割り付けられた治験薬を単回投与した。用量漸増期では，BRO 3 用量の中で最大耐容量（MTD）を決定した。なお，MTD は，用量漸増中止基準（BRO と関連ありとされた同一の有害事象が 2 名以上にみられた場合，又は BRO と関連ありとされた重篤な有害事象が 2 名以上にみられた場合）に合致した被験者が報告された用量より低い用量，又は用量漸増中止基準に合致する被験者がいない場合には，評価された最も高い用量とした。MTD 決定後，MTD 拡張期として，被験者を BRO 群（MTD 用量）又はラニビズマブ群（0.5 mg）に 1：1 の比でランダム化し，評価した。

データベースロック前に治験実施計画書を改訂し，高用量群（BRO 6 mg 群）の追加と，MTD 拡張期の低用量群（BRO 0.5 mg 群と 3 mg 群）の被験者数を追加した。その結果，本試験での最終的な目標被験者数は合計 174 名（用量漸増期 28 名，MTD 拡張期の BRO 0.5 mg 群 5 名，BRO

3 mg 群 30 名，BRO 4.5 mg 群 35 名，BRO 6 mg 群 35 名，ラニビズマブ群 41 名）となった。高用量群（BRO 6 mg 群）追加の理由は，本試験実施中に非臨床試験で BRO 6 mg の安全性及び忍容性が確認されたためであり，MTD 拡張期と並行して BRO 6 mg 群を評価した。また，低用量群（BRO 0.5 mg 群と 3 mg 群）の被験者数追加は，CSFT のベースラインからの平均変化量の推定値，及び低用量群での効果持続期間の推定値のより正確な評価，用量–反応関係の確認，そして今後の臨床試験デザインの検討が目的であった。

C-12-006 試験

50 歳以上で，被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者を対象に，AFL に対する BRO の非劣性を検討した，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較第 II 相試験である。有効性主要評価項目は，Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量であった。本試験は，スクリーニング期（13 日間），治療期（56 週間）の 2 期で構成された。投与スケジュールを Figure 1-4 に示す。

目標被験者数は 84 名（42 名／群）とし，スクリーニング評価で適格と判断された被験者を，Day 0 に BRO 6 mg 群又は AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。いずれの被験者も Day 0，Week 4，Week 8 と q4w の導入投与を行った後，維持投与として Week 32 まで q8w 投与した。Week 32 以降は，AFL 2 mg 群の被験者はそのまま q8w 投与を継続（Week 40 及び Week 48 に投与）し，BRO 6 mg 群の被験者は q12w 投与に変更した（Week 44 に投与）。遮蔽性維持のため，BRO 6 mg 群では Week 40 と 48 に，AFL 2 mg 群では Week 44 にシャム注射を実施した。また，維持投与の途中で遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，投与間隔を変更し，レスキュー治療として割り付けられた治験薬を投与することが可能であった。

Figure 1-4　　投与スケジュール



Source: 5.3.5.1-3-C-12-006 試験-Figure 9-1
黒色は実薬投与。灰色はシャム注射。白色は実薬投与及びシャム注射のいずれも実施せず，検査のみ実施。
ESBA1008：BRO，EYLEA：AFL

1.1.1.2　併合解析に使用した試験の要約

C001 試験と C002 試験は，いずれも十分な被験者数，投与期間を有していることや，2 試験から一貫したデータが得られることを確認するため，併合解析は実施しなかった。

1.1.1.3 参考資料の概略

参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略を Table 1-3 に，試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-3 参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 (FAS [a])	対象	投与期間	資料区分
その他の試験	C-13-001	外国	有効性 安全性	多施設共同 単遮蔽 ランダム化 2 stage, 4 cohorts /ラニビズマブ対照	BRO: 1 回目 Cohort 1: 1.2 mg/10 µL/INJ Cohort 2: 1 mg/8.3 µL/INF Cohort 3: 0.6 mg/10 µL/INJ Cohort 4: 0.5 mg/8.3 µL/INF 2 回目 全 Cohort 6 mg/50 µL/INJ ラニビズマブ /2 × 0.5 mg/50 µL /硝子体内	Cohort 1: BRO: 10 ラニビズマブ:3 Cohort 2: BRO: 10 ラニビズマブ:3 Cohort 3: BRO: 10 ラニビズマブ:3 Cohort 4: BRO: 10 ラニビズマブ:3	nAMD	56 日	参考

Source: 5.2
INF: 硝子体内注入，INJ: 硝子体内注射
a) FAS のうち実際に投与された治験薬に基づき解析した被験者数を示した。

1.1.1.4 その他の情報源

有効性評価に用いたその他の情報源はない。

1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

本項では，第 III 相試験の C001 試験，C002 試験で検討した用法・用量の設定根拠を示す。この 2 試験の用法・用量は，第 I 相試験の C-10-083 試験，及び第 II 相試験の C-12-006 試験の結果に基づき設定した。

第 I 相試験の C-10-083 試験では，nAMD 患者を対象に，BRO 0.5 mg，3 mg，4.5 mg，6 mg 単回投与時の安全性，忍容性及び有効性をラニビズマブと比較した（1.1.1.3 項）。その結果，主要評価項目である Month 1 の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − ラニビズマブ 0.5 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 19.40（90%CI：−9.00，47.80） µm，BRO 4.5 mg 群で 22.86（90%CI：−9.28，54.99） µm であり，いずれの 90%CI の下限値も非劣性マージンの−40 µm を上回り，BRO 6 mg 群，4.5 mg 群のラニビズマブ 0.5 mg に対する非劣性が示された。非劣性は検討していないものの，BRO 3 mg 群では 23.82（90%CI：−6.59，54.23） µm と BRO 6 mg 群及び 4.5 mg 群と同程度で，BRO 0.5 mg 群では−17.06（90%CI：−77.67，43.55） µm であった（5.3.5.1-4-C-10-083 試験-Table 11.4.1.1-1，Table 11.4.1.1-2）。また，副次評価項目である効果持続期間（ランダム化後の単回投与から標準治療開始までの期間の中央値）は，ラニビズマブ群及び BRO 0.5 mg 群（各 45 日）と比べて BRO 3 mg 群（75 日），4.5 mg 群（67.5 日），6 mg 群（75 日）で長かった（5.3.5.1-4-C-10-083 試験-Table 14.2-6，Table 14.2-9，Table 14.2-12，Table 14.2-15）。なお，補助的評価項目である Month 1.5 の BCVA のベースラインからの変化量（平均

値）は BRO 6 mg 群で 10.4 文字，他の BRO 群で 6.0～7.2 文字であり，その他の評価時点でも BRO 6 mg 群の変化量は他の BRO 群と比べて大きかった（5.3.5.1-4-C-10-083 試験-Table 11.4.1.4-6）。さらに，いずれの BRO 用量でも安全性の懸念がみられなかったことから（5.3.5.1-4-C-10-083 試験-12.6 項），以降の臨床試験では BRO 6 mg を検討することとした。

続く第 II 相試験の C-12-006 試験では，nAMD 患者を対象に BRO 6 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 3 回，q12w で 1 回投与）の AFL 2 mg（投与方法は q4w で 3 回投与後，q8w で 5 回投与）に対する非劣性及び安全性を検討した（1.1.1.1.3 項）。その結果，主要評価項目である Week 12 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は−1.13（80%CI：−4.19，1.93）文字で，80%CI の下限値は非劣性マージンの−5 文字を上回り，BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性が示された（5.3.5.1-3-C-12-006 試験-Table 11-5）。また，BRO 6 mg 群では，q8w から q12w に変更後も約半数の被験者が追加治療を要することなく，改善した視力を維持した（5.3.5.1-3-C-12-006 試験-11.4.1.5.4.1 項）。

以上より，第 III 相試験で検討する BRO の用量を 6 mg とした。なお，FDA から[redacted]するよう助言されたのを受け，C001 試験では，C-10-083 試験で有効性が確認されている最低用量である BRO 3 mg も併せて検討することとした。また，C-12-006 試験の結果を踏まえ，BRO を q4w に 3 回導入投与した後，q12w 投与を基本とした上で DA 発現状況に応じて q8w 投与も可能な q12w/q8w 投与レジメンを採用することとした。

また，日本人では第 III 相試験前に薬物動態（PK）試験を実施せず，第 III 相試験と並行して実施した。並行して実施した PK 試験である E003 試験の結果，血清中 BRO 濃度推移について日本人と白人で大きな違いはみられず，日本人に対して全被験者と同様の BRO の用法・用量を検討することは妥当と考えた。

1.2 有効性の評価方法

本項では，C001 試験と C002 試験の有効性の評価方法の概要を示す。なお，特に記載がない場合，いずれの試験も同一の方法を用いた。

1.2.1 測定項目

1.2.1.1 BCVA

BCVA は，ETDRS チャートを用い，被験者が正確に読み取った文字数に基づき測定した。この視力検査では，BCVA スコアが高い（可読文字数が多い）ほど良い視力であることを示す。ETDRS チャートを用いた BCVA スコアの測定は，網膜疾患の臨床研究や臨床試験で長年にわたる使用経験があり，視機能を評価する方法として妥当性が確認された方法である。BCVA の測定にあたっては，測定の標準化のため実施手順に関する知識，BCVA の測定手技に関する認定試験に合格した者のみが測定を行った。

1.2.1.2 病変の形態学的変化及び CSFT の評価

CSFT，網膜滲出液，RPE 下滲出液はスペクトラルドメイン光干渉断層計で評価した。CNV はフルオレセイン蛍光眼底造影で評価した。なお，評価の標準化のため，スペクトラルドメイン光干渉断層計での撮影，フルオレセイン蛍光眼底造影は，各中央リーディングセンターの認定を取得した検査担当者のみが実施し，その後すべてのデータは中央リーディングセンター（C001 試験：Duke Reading Center, Durham, USA，C002 試験：Vienna Reading Center, Vienna, Austria）で評価された。

1.2.1.3 VFQ-25

アメリカ国立眼研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート（VFQ-25）により被験者の視機能関連の生活の質を評価した。VFQ-25 は当該国の言語でバリデートされた調査票を用い，遮蔽医師又は遮蔽協力者によって，各評価時点で他の検査を行う前に実施された。質問及びその回答選択肢を Table 6-1 に示す。

VFQ-25 は，12 項目（全体的健康感，全体の見え方，眼の痛み，近見視力による行動，遠見視力による行動，見え方による社会生活機能，見え方による心の健康，見え方による役割制限，見え方による自立，運転，色覚及び周辺視力）に関する 25 種類の質問で構成される調査票で，簡便で再現性の高い評価方法である[Mangione et al. 2001]。VFQ-25 の質問に対する被験者の回答から，12 項目それぞれのスコアと総合的な視機能を示す合成スコアを算出した。スコアは 0 から 100 の範囲で，スコアが高いほど視覚機能が良好であることを示した。

また，12 項目の下位尺度のうち，日常生活での毎日の行動に関連する特に重要な項目である，近見視力による行動，及び遠見視力による行動の 2 項目を調査した。

1.2.2 評価項目

本書で示した有効性評価項目を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 本書で示した有効性評価項目

評価項目	評価変数	C001 試験	C002 試験
BCVA	BCVA のベースラインからの変化量		
	・Week 48	◎	◎
	・Week 96，各評価時点	△	△
	BCVA のベースラインからの平均変化量		
	・Week 36～48	○	○
	・Week 4～48，Week 12～48，Week 84～96，Week 4～96，Week 12～96	△	△
	BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
	BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
	BCVA が 73 文字以上の被験者の割合		
	・Week 48，Week 96	△	△
q12w 投与継続状況（BRO 群のみ）	q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 48 まで，Week 96 まで	○[a)]	○[a)]
	初回 q12w 投与期間に q8w へ切替えが不要であった被験者での q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 48 まで	○	○
	Week 20, 32, 44, 56, 68 まで q8w へ切替えが不要であった被験者での q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 96 まで（24 週ごと）	△	△
	Week 48 まで q8w へ切替えが不要であった被験者での q12w で投与継続可能な被験者の割合		
	・Week 96 まで	△	△
DA 発現状況	Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合	△	△
	DA 発現状況に対する探索的評価	▲	▲
CSFT	CSFT のベースラインからの変化量		
	・Week 16，Week 48，Week 96，各評価時点	△	△
	CSFT のベースラインからの平均変化量		
	・Week 36～48，Week 4～48，Week 12～48，Week 4～96，Week 84～96	△	△
病変の形態学的評価項目	CNV 病変サイズのベースラインからの変化量		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
	CNV を有する被験者の割合		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
	SRF 又は IRF を有する被験者の割合		
	・Week 16，Week 48，各評価時点	△	△
	Week 36～48 に SRF 又は IRF がみられた回数	△[b)]	△[b)]
	RPE 下滲出液を有する被験者の割合		
	・Week 16，Week 48，各評価時点	△	△
	Week 36～48 に RPE 下滲出液がみられた回数	△[b)]	△[b)]
	網膜下又は網膜内出血を有する被験者の割合		
	・Week 12，Week 48，Week 96	△	△
VFQ-25	VFQ-25 の合計スコア及び下位尺度スコア変化量		
	・Week 24，Week 48，Week 72，Week 96	△	△

◎：主要評価項目，○：重要な副次評価項目，△：その他の副次評価項目，▲：探索的評価（事後解析）
a) Week 96 は△
b) 事後解析

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）

C001 試験及び C002 試験は，国内外で nAMD に対し高頻度に使用されている VEGF 阻害薬である AFL に対する BRO の非劣性を検証することを目的とした。そのため，主要評価項目は，AFL の第 III 相試験と同様[Heier et al. 2012]，1 年後の BCVA を評価するため，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量とした。

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最も重要な副次評価項目）

C001 試験及び C002 試験の BRO 群では，q4w で 3 回投与後 q12w で投与し，DA がみられた場合には q8w へと変更とした。AFL 群では q4w で 3 回投与後 q8w で投与した。したがって，被験者ごとに直前の治験薬投与から評価時点までの期間が異なるため，測定時点によってその結果が異なる可能性がある。

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，Week 48 の単一時点の BCVA のみを評価変数とする場合に比べて，12 週間の視力変化量を総合的に評価可能であると考え，被験者ごとにベースラインから Week 36，40，44，48 それぞれの評価時点までの BCVA 変化量を平均し，Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量として評価した。

1.2.3 解析対象

解析対象集団の定義を Table 1-5 に示す。

Table 1-5 解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
登録解析対象集団	同意書に署名し，被験者識別番号を割り当てられたすべての被験者。
ランダム化解析対象集団	ランダム化されたすべての被験者。
最大の解析対象集団（FAS）	ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上硝子体内投与された被験者。 Intention-to-treat の原則に従い，ランダム化時に割り付けられた群に基づいて解析した。
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）	FAS のうち，Week 48 の有効性評価に影響するような治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。
安全性解析対象集団（SAF）	ランダム化された被験者のうち，治験薬が 1 回以上硝子体内投与された被験者。 万が一，被験者が 2 種類以上の治験薬を投与された場合には，Week 44 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした。

1.2.4 データの取扱い

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の主要解析では，last observation carried forward（LOCF）法を適用し，欠測値を欠測直前の実測値で補填した。ベースライン後の測定値がない被験者ではベースライン値を用い，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，治験薬以外の VEGF 阻害薬を用いる直前の実測値を用いた。

1.2.5 解析方法

1.2.5.1 主要評価項目

主要評価項目は Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量で，BRO（3 mg，6 mg）の AFL（2 mg）に対する非劣性を検証した。FAS を解析対象集団とし，解析方法は，群，ベースラインの BCVA 区分（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上），及び年齢区分（75 歳未満，75 歳以上）を固定効果とした分散分析（ANOVA）を行い，群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）の 95%両側信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンの−4 文字より大きい場合に，AFL 2 mg 群に対する BRO 群の非劣性が示されるものとした。

1.2.5.2 最も重要な副次評価項目

最も重要な副次評価項目は Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量で，BRO（3 mg，6 mg）の AFL（2 mg）に対する非劣性を検証した。FAS を解析対象集団とし，主要評価項目と同じ解析方法により解析した（1.2.5.1 項）。

1.2.5.3 非劣性マージンを 4 文字とした根拠

非劣性マージンは，[redacted]年[redacted]月に FDA と米国アルコン社で実施した[redacted]の協議により設定した。

実対照薬の AFL はラニビズマブと同じ VEGF 阻害薬であり，VIEW 1 試験と VIEW 2 試験の結果から，両薬剤の効果は同程度であることが報告されている[Heier et al. 2012]。また，ラニビズマブの有効性は，シャム投与対照の MARINA 試験[Rosenfeld et al. 2006]，ベルテポルフィンを用いた光線力学療法対照の ANCHOR 試験[Brown et al. 2006]で有意な視力改善効果が認められている。これらの 2 試験の主要評価項目は，いずれも Month 12 の BCVA のベースラインからの変化量であり，MARINA 試験ではシャムと比べてラニビズマブで 17.5（95%CI：14.8，20.2）文字，ANCHOR 試験では光線力学療法と比べてラニビズマブで 21.1（95%CI：17.5，24.6）文字の増加（改善）が認められた。ラニビズマブの治療効果をこれら 2 試験の 95%CI の下限値程度と想定した場合でも，AFL とラニビズマブの治療効果が同程度であると仮定すると，非劣性マージン 4 文字で BRO が AFL に対して非劣性を示す場合には，BRO はシャム又は光線力学療法に比べ 10 文字以上効果が大きいことが保証される。よって，C001 試験，C002 試験において非劣性マージンを 4 文字と設定することは妥当であると考えた。また，C001 試験，C002 試験において，被験者数を 1 群 300 名，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）の標準偏差を 15 文字と仮定すると，BRO と AFL の差（BRO 群－AFL 群）が−1.6 文字超となった場合にのみ，非劣性マージン 4 文字の下で非劣性を示すことができる。すなわち，BRO 群の BCVA 平均変化量は AFL 群に比べて 1.6 文字以上，下回ることはない。また，各試験の検出力は BRO と AFL の差を 0 文字と仮定し約 90%となるように設定しており，両試験ともに非劣性が示される確率は約 80%であった。

1.2.5.4 被験者数の設定根拠

主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量に対し，BRO 群（3 mg，6 mg）と AFL 2 mg 群の平均値の差を 0 文字，標準偏差を 15 文字，非劣性マージンを 4 文字と仮定すると，両側有意水準 5%，検出力 90%で AFL 2 mg に対する BRO の非劣性を示すために必要な被験者数は，1 群 297 名である。この被験者数で，最も重要な副次評価項目でも標準偏差を 15 文字と仮定した場合に，90%以上の検出力が期待された。よって，10%の脱落率を考慮した上で，1 群 330 名の被験者をランダム化することとした。

そのうち，C001 試験での日本人の被験者数は，[redacted]年[redacted]月に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と日本アルコン株式会社が実施した[redacted]相談の内容を踏まえ，「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」に基づいて，全体の日本人被験者数を 150 名（BRO 群に 100 名）と設定した。

1.2.5.5 多重性の調整

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について，事前に規定した階層的手順に従い，以下のとおり C001 試験では 1～4 の順，C002 試験では 1～2 の順で非劣性を検証し，多重性を調整した。先行する評価項目について非劣性が検証された場合に，次の評価項目の非劣性を検証できることとした。各々の非劣性検定の有意水準は片側 0.025 とし，試験全体の第 1 種の過誤率は片側 0.025 に保たれた。

1. Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
2. Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
3. Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性
4. Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性

1.2.5.6 補助的解析

主要評価項目，最も重要な副次評価項目にて，有効性の主要解析の結果の頑健性を検討するため，以下の補助的解析を行った。

- PPS を対象に，欠測値や打切りを LOCF で補完し，主要解析と同様の解析を行った。また，打ち切り後のデータを除いた観測値（observed data）を記述的に示した。
- FAS を対象に，打切りの有無にかかわらずすべての observed data を記述的に要約した。
- FAS と PPS を対象に，欠測値や打切りを LOCF で補完し，記述統計量を示した。また，observed data を用いて反復測定混合モデル（MMRM）解析を実施した。ただし，治験薬以外の VEGF 阻害薬を使用した時点で打切りとみなした。

1.2.5.7 その他の重要な副次評価項目

FAS，及び FAS のうち初回 q12w 投与期間に q8w 投与へ切替えが不要であった BRO 群の被験者を対象に，Week 48 に q12w で投与継続可能な被験者の割合を，DA の評価基準（Table 1-2）に該当し q8w 投与に移行するまでの期間を指標として，Kaplan Meier 法で推定した。なお，この評価項目では，以下のイベントが交絡する可能性が否定できないことが示唆されたため，Confounding effect を考慮した解析として，以下のイベントに該当した被験者は，該当した時点で q8w 投与へ切替えたものとして解析した。本書では，Confounding effect を考慮した解析結果を示す。

- 治療又は試験の早期中止
- 来院しなかった評価日
- 併用禁止薬の使用
- DA 評価と実際の投与の不一致（q8w 投与不要の被験者に q8w 投与実施等の逸脱）
- 治験薬の誤投与（BRO 群の被験者に AFL 投与）

1.2.5.8 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は FAS を解析対象集団とした。各評価時点の BCVA のベースラインからの変化量，及び各評価時点の CSFT のベースラインからの変化量については，主要評価項目と同様 ANOVA で解析した。Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合，及び初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者での，Week 96 まで q12w で投与継続可能な被験者の割合は，その他の重要な副次評価項目と同様 Kaplan Meier 法にて推定した。

副次評価項目に対する優越性検定

C002 試験の 1 年成績に基づき，C001 試験の主要評価項目，最も重要な副次評価項目で非劣性が検証された場合には，追加解析として副次評価項目 3 項目（CSFT，SRF 又は IRF，DA）に対する優越性検定を実施する計画としていた。

Table 1-6 に示す 3 つの副次評価項目に対して項目ごと，番号順（階層的）に BRO 6 mg 又は BRO 3 mg と AFL 2 mg を比較した。先行する仮説検定の帰無仮説が棄却された場合に，次の検定を実施できることとした。

試験全体の第一種の過誤率は片側 0.025 とし，これら 3 つの評価項目を同時に検定するため，CSFT のベースラインからの変化量に対する仮説検定の有意水準を 0.005，SRF 又は IRF の有無及び DA 評価の有無に対する仮説検定の有意水準をそれぞれ 0.01 に設定した。

Table 1-6 優越性を検証した副次評価項目

評価項目	CSFT のベースラインからの変化量	SRF 又は IRF の有無 [a)]	DA 発現の有無 [b)]
第一種の過誤率	α = 0.005	α = 0.01	α = 0.01
BRO 6 mg 群	1. Week 16 2. Week 48 3. Week 36～48	1. Week 16 2. Week 48 3. Week 36～48 の SRF と IRF がない評価時点数	1. Week 16
BRO 3 mg 群	4. Week 16 5. Week 48 6. Week 36～48	4. Week 16 5. Week 48 6. Week 36～48 の SRF と IRF がない評価時点数	2. Week 16

a) 無し：SRF と IRF がない
b) 有り：DA 評価により q8w 投与が必要と判断された

1.2.6 部分集団の検討

主要評価項目及び重要な副次評価項目について，以下の部分集団ごとに解析，評価した。また，C001 試験の日本人／日本人以外については，副次評価項目のうち CSFT 変化量も解析，評価した。

- 日本人（日本人，日本人以外）：C001 試験のみ
  - ポリープ状脈絡膜血管症（PCV）の有無（PCV あり，PCV なし）
- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- ベースラインの BCVA（55 文字以下，56～70 文字，71 文字以上）
- ベースラインの CSFT（400 μm 未満，400 μm 以上）
- ベースラインの病変の種類（predominantly classic，minimally classic，occult）
- ベースラインの CNV 病変サイズ（三分位数）
- ベースラインでの滲出液の有無（IRF， SRF，RPE 下滲出液）

2 個々の試験結果の要約

本書では，評価資料のうち，申請用法・用量（案）で試験を実施した第 III 相試験の C001 試験，C002 試験の結果を要約する。その他の評価資料の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.1 C001 試験

治験の標題：	A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Three-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration
目的：	Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量に関して，BRO の AFL に対する非劣性を検証する。
治験デザイン：	多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験
実施国：	アルゼンチン，オーストラリア，カナダ，コロンビア，イスラエル，日本，メキシコ，ニュージーランド，パナマ，プエルトリコ，米国
対象：	50 歳以上で，被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者
用法・用量：	BRO 3 mg，BRO 6 mg：50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 0，Week 4，8 と q4w の導入投与を行った後，Week 96 まで q12w 投与した。ただし，遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，q8w 投与に変更した。 AFL 2 mg：2 mg/50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 0，Week 4，8 と q4w の導入投与を行った後，Week 96 まで q8w 投与した。
目標/ランダム化/完了 被験者数：	BRO 3 mg 群 330/360/310 名，BRO 6 mg 群 330/361/304 名，AFL 2 mg 群 330/361/297 名（完了被験者数は Week 96 の評価を完了した被験者数）
投与期間：	スクリーニング期（13 日間），治療期（96 週間）
評価項目：	主要評価項目：Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量 最も重要な副次評価項目：Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量
有効性の結果：	主要評価項目 • Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.6（95%CI：−2.5，1.3）文字，BRO 6 mg 群で−0.2（95%CI：−2.1，1.8）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 3 mg 群 $p = 0.0003$，BRO 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA）。 最も重要な副次評価項目 • Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.5（95%CI：−2.4，1.3）文字，BRO 6 mg 群で 0.0（95%CI：−1.9，1.9）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 3 mg 群 $p = 0.0001$，BRO 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA）。

2.2 C002 試験

治験の標題：	A Two-Year, Randomized, Double-Masked, Multicenter, Two-Arm Study Comparing the Efficacy and Safety of RTH258 6 mg Versus Aflibercept in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration
目的：	Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量に関して，BRO の AFL に対する非劣性を検証する。
治験デザイン：	多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験
実施国：	オーストリア，ベルギー，クロアチア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，アイルランド，イタリア，韓国，ラトビア，リトアニア，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，ロシア，シンガポール，スロバキア，スペイン，スイス，台湾，トルコ，イギリス，ベトナム
対象：	50 歳以上で，被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者
用法・用量：	BRO 6 mg：50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 0，Week 4，8 と q4w の導入投与を行った後，Week 96 まで q12w 投与した。ただし，遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，q8w 投与に変更した。 AFL 2 mg：2 mg/50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 0，Week 4，8 と q4w の導入投与を行った後，Week 96 まで q8w 投与した。
目標/ランダム化/完了 被験者数：	BRO 6 mg 群 330/372/342 名，AFL 2 mg 群 330/371/329 名 （完了被験者数は Week 96 の評価を完了した被験者数）
投与期間：	スクリーニング期（13 日間），治療期（96 週間）
評価項目：	主要評価項目：Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量 最も重要な副次評価項目：Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量
有効性の結果：	主要評価項目 • Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−0.7（95%CI：−2.4，1.0）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.0001$，ANOVA）。 最も重要な副次評価項目 • Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.2（95%CI：−2.8，0.5）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p = 0.0003$，ANOVA）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，評価資料のうち，申請時の用法・用量で試験を実施した第 III 相試験の C001 試験，C002 試験の結果を示す。結果を比較しやすいよう，可能な限り 2 試験の結果を並列に提示した。その他の評価資料の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

C001 試験，C002 試験の対象集団は，いずれも 50 歳以上で，被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う nAMD 患者とした。両試験の選択・除外基準の一覧を Table 6-2 に示す。いずれの試験でも，両眼ともに選択基準に適合する場合，ベースライン検査時の BCVA が悪い方の眼を被験眼とした。なお，BCVA が両眼で等しい場合は，右眼を被験眼とすることが望ましいと規定した。

両試験間で異なる選択・除外基準は，以下の項目であった。

- C001 試験では，「ベースライン検査前 90 日以内」に，脳卒中又は心筋梗塞を発症した被験者（除外基準 22）を除外とした。当初，C002 試験でも同様の基準を設けていたが，規制当局からの要望を受け，試験開始前に「ベースライン検査前 6 ヵ月以内」に，脳卒中又は心筋梗塞を発症した被験者を除外することとした。

3.1.2 被験者の内訳

Week 48 までの被験者の内訳

Week 48 までの被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

- C001 試験

1082 名がランダム化され，そのうちの 1078 名が治験薬を投与された。Week 48 までに試験を中止した被験者の割合は 7.2%～9.4%，Week 48 までに投与を中止した被験者の割合は 8.6%～12.7%で，いずれも群間に大きな違いはなかった。両中止理由ともに，各群で「同意撤回」が最も多く，次いで「有害事象」であった。また，Week 48 までに投与中止した被験者のうち，有効性に関連した中止は，効果不十分で中止した AFL 2 mg 群の 3 名，疾患進行で中止した BRO 3 mg 群の 3 名，AFL 2 mg 群の 7 名であった。BRO 6 mg 群では，効果不十分及び疾患進行で中止した被験者はいなかった。いずれの割合も群間に大きな違いはなかった。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 1078 名全員が最大の解析対象集団（FAS）に含まれ，有効性の解析対象となった。

- C002 試験

743 名がランダム化され，そのうちの 739 名が治験薬を投与された。Week 48 までに試験を中止した被験者の割合は 4.8%～5.1%，Week 48 までに投与を中止した被験者の割合は 6.5%～6.7%で，いずれも群間に大きな違いはなかった。試験中止理由は，各群で「同意撤回」が最も多く，

次いで BRO 6 mg 群では「有害事象」，AFL 2 mg では「死亡」及び「追跡不能」と傾向が異なったが，いずれの割合も群間で大きな違いはなかった。投与中止理由は，BRO 6 mg 群では「有害事象」が最も多く，次いで「同意撤回」，AFL 2 mg 群では「同意撤回」が最も多く，次いで「有害事象」，「死亡」，「追跡不能」と傾向が異なったが，いずれの割合も群間に大きな違いはなかった。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 739 名全員が FAS に含まれ，有効性の解析対象となった。

Table 3-1　　Week 48 までの被験者の内訳（登録解析対象集団）

	C001 試験			C002 試験	
内訳／理由	BRO 3 mg n (%)	BRO 6 mg n (%)	AFL 2 mg n (%)	BRO 6 mg n (%)	AFL 2 mg n (%)
ランダム化された被験者	360 (100)	361 (100)	361 (100)	372 (100)	371 (100)
ランダム化され治験薬を投与された被験者	358 (99.4)	360 (99.7)	360 (99.7)	370 (99.5)	369 (99.5)
Week 48 まで完了	334 (92.8)	333 (92.2)	327 (90.6)	354 (95.2)	352 (94.9)
Week 48 より前に試験中止	26 (7.2)	28 (7.8)	34 (9.4)	18 (4.8)	19 (5.1)
有害事象	6 (1.7)	7 (1.9)	8 (2.2)	5 (1.3)	1 (0.3)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師による判断	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患進行	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
技術上の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	10 (2.8)	15 (4.2)	11 (3.0)	9 (2.4)	7 (1.9)
死亡	4 (1.1)	3 (0.8)	6 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.1)
追跡不能	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.1)
その他	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Week 48 までに投与中止	31 (8.6)	37 (10.2)	46 (12.7)	25 (6.7)	24 (6.5)
有害事象	8 (2.2)	11 (3.0)	8 (2.2)	12 (3.2)	4 (1.1)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)
服薬不遵守	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医師による判断	2 (0.6)	1 (0.3)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患進行	3 (0.8)	0 (0.0)	7 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
技術上の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
同意撤回	10 (2.8)	19 (5.3)	11 (3.0)	7 (1.9)	7 (1.9)
死亡	4 (1.1)	3 (0.8)	6 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.1)
追跡不能	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.1)
その他	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-1.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。
Week 48 まで完了 = Week 48 の来院をした被験者
C001 試験では，BRO 6 mg 群の 1 名が重篤な有害事象（治験薬との関連なし）を試験中止前に発現し，同意撤回により試験を中止した。試験中止後，当該被験者は重篤な事象により死亡した。

Week 96 までの被験者の内訳

- C001 試験

1082 名中 911 名（82.3%～86.1%）が Week 96 を完了した。Week 96 までに試験を中止した被験者の割合は 13.9%～17.7%，Week 96 までに投与を中止した被験者の割合は 17.5%～22.2%で，いずれも群間に大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-1.2_y2）。

- C002 試験

743 名中 671 名（88.7%～91.9%）が Week 96 を完了した。Week 96 までに試験を中止した被験者の割合は 8.1%～11.3%，Week 96 までに投与を中止した被験者の割合は 11.6%～14.0%で，いずれも群間に大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-1.2_y2）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性

FAS での，ベースラインの人口統計学的特性を Table 3-2 に示す。

- C001 試験

FAS のうち，半数以上の被験者が 75 歳以上で，各群での年齢平均値は 76.2～76.7 歳であった。性別は男性が 41.3%～46.1%，女性が 53.9%～58.7%で，女性の割合が多かった。被験者の 79.2%～84.4%が白人で，次いで 12.3%～16.9%がアジア人であった。主な人口統計学的特性に，群間で不均衡はなかった。

- C002 試験

FAS のうち，半数以上の被験者が 75 歳以上で，各群での年齢平均値は 74.8～75.5 歳であった。性別は男性が 42.5%～43.2%，女性が 56.8%～57.5%で，女性の割合が多かった。被験者の 91.9%～92.4%が白人で，次いで 5.9%～6.2%がアジア人であった。主な人口統計学的特性に，群間で不均衡はなかった。

2 試験を比較すると，C002 試験と比べ，日本人が 11.5%～16.7%含まれた C001 試験でアジア人が多かったが，その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

Table 3-2 人口統計学的特性（FAS）

人口統計学的特性	C001 試験 BRO 3 mg (N = 358)	C001 試験 BRO 6 mg (N = 360)	C001 試験 AFL 2 mg (N = 360)	C002 試験 BRO 6 mg (N = 370)	C002 試験 AFL 2 mg (N = 369)
年齢（歳）					
n	358	360	360	370	369
平均値（SD）	76.7 (8.28)	76.7 (8.95)	76.2 (8.80)	74.8 (8.58)	75.5 (7.87)
中央値	78.0	78.0	77.0	75.0	76.0
最小値 – 最大値	50-96	51-97	51-96	50-94	52-95
年齢グループ – m (%)					
n	358	360	360	370	369
< 50 歳	0	0	0	0	0
50～64 歳	31 (8.7)	35 (9.7)	37 (10.3)	44 (11.9)	28 (7.6)
65～74 歳	103 (28.8)	103 (28.6)	112 (31.1)	124 (33.5)	126 (34.1)
75～84 歳	162 (45.3)	155 (43.1)	148 (41.1)	150 (40.5)	167 (45.3)
≥ 85 歳	62 (17.3)	67 (18.6)	63 (17.5)	52 (14.1)	48 (13.0)
性別 – m (%)					
n	358	360	360	370	369
男性	148 (41.3)	155 (43.1)	166 (46.1)	160 (43.2)	157 (42.5)
女性	210 (58.7)	205 (56.9)	194 (53.9)	210 (56.8)	212 (57.5)
人種 – m (%)					
n	358	360	360	370	369
白人	302 (84.4)	285 (79.2)	287 (79.7)	340 (91.9)	341 (92.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
アジア人	44 (12.3)	61 (16.9)	53 (14.7)	22 (5.9)	23 (6.2)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0
その他	9 (2.5)	9 (2.5)	17 (4.7)	5 (1.4)	4 (1.1)
混血	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
民族 – m (%)					
n	358	360	360	370	369
ヒスパニック系／ラテン系	32 (8.9)	29 (8.1)	40 (11.1)	23 (6.2)	25 (6.8)
ヒスパニック系／ラテン系以外	323 (90.2)	329 (91.4)	319 (88.6)	321 (86.8)	322 (87.3)
報告なし	1 (0.3)	1 (0.3)	0	8 (2.2)	5 (1.4)
不明	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	18 (4.9)	17 (4.6)
日本人 – m (%)					
n	358	360	360	—	—
日本人	41 (11.5)	60 (16.7)	53 (14.7)	—	—
日本人以外	317 (88.5)	300 (83.3)	307 (85.3)	—	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-3.2, 5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-3.2
n：評価された被験者数
m：カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数
括弧内の数字は各群での n に対する割合を示す。
—：該当なし

被験眼の眼の症状に関する疾患特性

FAS での，ベースラインの被験眼の眼の症状に関する疾患特性を Table 3-3 に示す。

- C001 試験

nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が全群で 90%以上で，片側性が 74.4%～75.3%を占めた。BCVA の平均値は 60.0～61.0 文字で，71 文字以上の被験者の割合は 25.3%～31.0%であった。なお，選択基準では「スクリーニング及びベースライン検査時に，BCVA が ETDRS 可読文字数 78 文字から 23 文字の間のもの」と規定されていたが，治験薬を投与された被験者の BCVA の範囲は 16～85 文字であった。BCVA が 78 文字より多い，又は 23 文字より少ない被験者が 11 名存在した。CSFT の平均値は各群で同程度（457.9 µm～466.6 µm）で，400 µm 以上の被験者の割合は 56.1%～59.4%であった。CNV 病変は occult が最も多く 57.0%～58.2%で，CNV 病変サイズの平均値は 4.4～4.6 mm^2 であった。SRF 又は IRF を有する被験者の割合は 92.2%～93.3%，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は 41.1%～46.7%で，いずれの滲出液を有する被験者の割合も群間で同程度であった。被験眼の眼の症状に関する疾患特性に，群間で不均衡はなかった。

- C002 試験

nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が全群で約 90%で，片側性が 69.1%～72.4%を占めた。BCVA の平均値は 60.8～61.5 文字で，71 文字以上の被験者の割合は 24.9%～26.2%であった。なお，選択基準では「スクリーニング及びベースライン検査時に，BCVA が ETDRS 可読文字数 78 文字から 23 文字の間のもの」と規定されていたが，治験薬を投与された被験者の BCVA の範囲は 22～79 文字であった。BCVA が 78 文字より多い，又は 23 文字より少ない被験者が 2 名存在した。CSFT の平均値は各群で同程度（465.3 µm～473.6 µm）で，400 µm 以上の被験者の割合は 60.0%～64.8%であった。CNV 病変は occult が最も多く 49.5%～51.2%で，CNV 病変サイズの平均値は 2.6～2.9 mm^2 であった。SRF 又は IRF を有する被験者の割合は 89.2%～90.0%，RPE 下滲出液を有する被験者の割合は 33.8%～34.4%で，いずれの滲出液を有する被験者の割合も群間で同程度であった。被験眼の眼の症状に関する疾患特性に，群間で不均衡はなかった。

2 試験を比較すると，CNV 病変のサイズは全群で一貫して C001 試験より C002 試験で小さかった。また，RPE 下滲出液を有する被験者の割合も，全群で一貫して C001 試験より C002 試験で少なかった。その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

Table 3-3　被験眼の眼の症状に関する疾患特性（FAS）

ベースラインの被験眼の眼の症状に関する疾患特性	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
nAMD の罹病期間 − m (%)					
n	358	360	360	369	369
< 1 ヵ月	155 (43.3)	159 (44.2)	154 (42.8)	136 (36.9)	139 (37.7)
1～3 ヵ月	183 (51.1)	184 (51.1)	190 (52.8)	191 (51.8)	197 (53.4)
> 3 ヵ月	20 (5.6)	17 (4.7)	16 (4.4)	42 (11.4)	33 (8.9)

ベースラインの被験眼の眼の症状に関する疾患特性	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
片側性又は両側性 nAMD − m (%)					
n	358	360	360	370	369
片側性	269 (75.1)	271 (75.3)	268 (74.4)	268 (72.4)	255 (69.1)
両側性	89 (24.9)	89 (24.7)	92 (25.6)	102 (27.6)	114 (30.9)
BCVA（可読文字数）					
n	358	360	360	370	369
平均値（SD）	61.0 (13.57)	60.8 (13.66)	60.0 (13.92)	61.5 (12.59)	60.8 (12.93)
中央値	64.5	64.0	63.0	64.0	64.0
最小値 − 最大値	23-85	23-85	16-83	22-78	23-79
BCVA（可読文字数）− m (%)					
n	358	360	360	370	369
≤ 55 文字	109 (30.4)	101 (28.1)	116 (32.2)	102 (27.6)	107 (29.0)
56～70 文字	138 (38.5)	157 (43.6)	153 (42.5)	171 (46.2)	170 (46.1)
≥ 71 文字	111 (31.0)	102 (28.3)	91 (25.3)	97 (26.2)	92 (24.9)
CSFT-total（µm）					
n	358	360	360	370	369
平均値（SD）	466.6 (167.42)	463.1 (166.62)	457.9 (146.37)	473.6 (171.39)	465.3 (151.21)
中央値	426.5	416.5	425.0	433.5	442.0
最小値 − 最大値	168-1392	217-1204	215-1082	200-1192	206-1319
CSFT-total（µm）− m (%)					
n	358	360	360	370	369
< 400 µm	157 (43.9)	157 (43.6)	146 (40.6)	148 (40.0)	130 (35.2)
≥ 400 µm	201 (56.1)	203 (56.4)	214 (59.4)	222 (60.0)	239 (64.8)
CNV 病変タイプ − m (%)					
n	358	360	359	370	365
Predominantly classic	122 (34.1)	113 (31.4)	116 (32.3)	154 (41.6)	144 (39.5)
Minimally classic	32 (8.9)	39 (10.8)	34 (9.5)	33 (8.9)	34 (9.3)
Occult	204 (57.0)	208 (57.8)	209 (58.2)	183 (49.5)	187 (51.2)
CNV 病変のサイズ（mm^2）					
n	358	360	359	370	369
平均値（SD）	4.5 (4.70)	4.6 (4.08)	4.4 (3.72)	2.6 (2.76)	2.9 (3.95)
中央値	3.2	3.4	3.7	1.5	1.6
最小値 − 最大値	0-28	0-20	0-19	0.022-14	0-34
SRF の有無 − m (%)					
n	358	360	360	370	369
あり	244 (68.2)	250 (69.4)	245 (68.1)	251 (67.8)	268 (72.6)
なし	114 (31.8)	110 (30.6)	115 (31.9)	119 (32.2)	101 (27.4)
IRF／嚢胞の有無 − m (%)					
n	358	360	360	369	369
あり	196 (54.7)	194 (53.9)	194 (53.9)	149 (40.4)	139 (37.7)
なし	162 (45.3)	166 (46.1)	166 (46.1)	220 (59.6)	230 (62.3)
SRF 又は IRF の有無 − m (%)					
n	358	360	360	370	369
あり	330 (92.2)	334 (92.8)	336 (93.3)	330 (89.2)	332 (90.0)
なし	28 (7.8)	26 (7.2)	24 (6.7)	40 (10.8)	37 (10.0)

ベースラインの被験眼の眼の症状に関する疾患特性	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
RPE 下滲出液の有無 − m (%)					
n	358	360	360	370	369
あり	147 (41.1)	168 (46.7)	158 (43.9)	125 (33.8)	127 (34.4)
なし	211 (58.9)	192 (53.3)	202 (56.1)	245 (66.2)	242 (65.6)
PCV の有無（日本人被験者のみ）					
n	40	59	53	—	—
あり	20 (50.0)	39 (66.1)	30 (56.6)	—	—
なし	20 (50.0)	20 (33.9)	23 (43.4)	—	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-3.5，Table 14.1-4.3，Table 14.2-34.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-4.3，Table 14.2-34.1
n：評価された被験者数
m：カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数
括弧内の数字は各群での n に対する割合を示す。
3 つのサブタイプ［線維血管系網膜色素上皮剥離（PED），漿液性 PED 及び後期漏出］のうち少なくとも 1 つが存在する場合に Occult と判断される。
“Predominantly classic”カテゴリーには“Predominantly classic”と“Pure classic”の両方のサブカテゴリーが含まれる。
—：該当なし

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 BCVA

3.2.1.1 主要評価項目：Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

C001 試験，C002 試験ともに，主要評価項目である Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量について，BRO 3 mg，6 mg ともに，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

- C001 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.6（95%CI：−2.5，1.3）文字，BRO 6 mg 群で−0.2（95%CI：−2.1，1.8）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 3 mg 群 $p = 0.0003$，BRO 6 mg 群 $p < 0.0001$，ANOVA）（Table 3-4）。

- C002 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−0.7（95%CI：−2.4，1.0）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.0001$，ANOVA）（Table 3-4）。

Table 3-4 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）

	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
記述統計量					
n	358	360	360	370	369
Mean (SD)	5.9 (13.49)	6.4 (14.40)	7.0 (13.16)	6.9 (11.47)	7.6 (12.47)
SE	0.71	0.76	0.69	0.60	0.65
Median	7.0	7.5	8.0	8.0	8.0
Min, Max	−57, 51	−69, 52	−57, 54	−57 , 38	−37 , 50
95% CI for mean[a)]	(4.5, 7.3)	(4.9, 7.9)	(5.6, 8.3)	(5.8, 8.1)	(6.3, 8.9)
Pairwise ANOVA [b)]					
LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群）					
LS mean (SE)	6.1 (0.69)	—	6.8 (0.69)	—	—
95% CI for LS mean	(4.8, 7.5)	—	(5.4, 8.1)	—	—
LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）					
LS mean (SE)	—	6.6 (0.71)	6.8 (0.71)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)
95% CI for LS mean	—	(5.2, 8.0)	(5.4, 8.2)	(5.7 , 8.1)	(6.4 , 8.8)
LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群）					
Difference (SE)	−0.6 (0.98)	−0.2 (1.00)	—	−0.7 (0.86)	—
95% CI for treatment difference	(−2.5,1.3)	(−2.1,1.8)	—	(−2.4 , 1.0)	—
p-value for treatment difference (2-sided)	0.5237	0.8695	—	0.4199	—
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0003	< 0.0001	—	< 0.0001	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-1.1
n：ANOVA モデルに用いた被験者数，—：該当なし
a) 平均値の 95%CI は t 分布に基づき算出した。
b) ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

主要有効性評価項目の補助的解析

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を確認した。その結果，C001 試験，C002 試験ともに FAS 対象の主要解析と同様，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された。

- C001 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.6（95%CI：−2.6，1.4）文字，BRO 6 mg 群で−0.3（95%CI：−2.4，1.8）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（BRO 3 mg 群 p = 0.0005，BRO 6 mg 群 p = 0.0003，ANOVA）（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-1.2）。

- C002 試験

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−0.8（95%CI：−2.5，1.0）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回

り，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（p = 0.0001，ANOVA）（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-1.2）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，BRO 3 mg 群，6 mg 群と AFL 2 mg 群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-1.3，Table 14.2-1.4）。

非劣性の分析感度の評価

非劣性試験実施に関連する指針である「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（平成 13 年 2 月 27 日，医薬審発第 136 号）」では，非劣性試験として実施した臨床試験の特性として「分析感度の存在」が求められている。分析感度の存在は，1）「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」，及び 2）「試験の適切な実施」の両方が満たされることが必要とされる。

1）に関しては，1.2.5.3 項に示したとおり，C001 試験，C002 試験の実対照薬である AFL は，同じく nAMD 治療薬であるラニビズマブに対する非劣性が検証されており[Heier et al. 2012]，ラニビズマブではシャム投与（無治療）に対する優越性が検証されている[Rosenfeld at al. 2006]。また，ベースラインで BCVA が 73 文字以下であった被験者での AFL 2 mg 群の Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は，C001 試験で 8.1 文字，C002 試験で 8.4 文字であり（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-3.1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-3.1.1），AFL のラニビズマブに対する非劣性を検証した試験での AFL 2 mg 群の Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）（VIEW 1 試験 7.9 文字，VIEW 2 試験 8.9 文字）[Heier et al. 2012]と違いはなかった。

2）に関しては，本試験は二重遮蔽下で医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいた適切なモニタリングが実施された。その結果，治験実施計画書からの重大な逸脱及び中止等 PPS から除外された被験者の割合が，C001 試験，C002 試験ともに少なかったことから，いずれの試験も十分管理された条件下で適切に実施されたと考える（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-2.3，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-2.3）。

以上より，C001 試験，C002 試験での「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」及び「治験の適切な実施」はいずれも満たされ，分析感度が存在するものと考えた。

3.2.1.2 最も重要な副次評価項目：Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

C001 試験，C002 試験ともに，最も重要な副次評価項目である Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，BRO 3 mg，6 mg ともに，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

- C001 試験

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.5（95%CI：−2.4，1.3）文字，BRO 6 mg 群で 0.0（95%CI：−1.9，1.9）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 3 mg 群 p = 0.0001，BRO 6 mg 群 p < 0.0001，ANOVA）（Table 3-5）。

- C002 試験

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 – AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.2（95%CI：−2.8，0.5）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（p = 0.0003，ANOVA）（Table 3-5）。

Table 3-5　　Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF）

	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
記述統計量					
n	358	360	360	370	369
Mean (SD)	6.0 (13.37)	6.5 (13.85)	6.9 (12.61)	6.6 (11.10)	7.7 (11.81)
SE	0.71	0.73	0.66	0.58	0.61
Median	7.0	7.3	7.6	7.5	8.3
Min, Max	−64,54	−67,50	−53,52	−58 , 37	−38 , 47
95% CI for mean[a)]	(4.6,7.4)	(5.1,8.0)	(5.6,8.2)	(5.4, 7.7)	(6.5, 8.9)
Pairwise ANOVA [b)]					
LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群）					
LS mean (SE)	6.2 (0.67)	—	6.7 (0.67)	—	—
95% CI for LS mean	(4.9,7.5)	—	(5.4,8.0)	—	—
LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）					
LS mean (SE)	—	6.7 (0.68)	6.7 (0.68)	6.5 (0.58)	7.7 (0.58)
95% CI for LS mean	—	(5.4,8.0)	(5.4,8.1)	(5.4 , 7.7)	(6.6 , 8.9)
LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群）					
Difference (SE)	−0.5 (0.95)	0.0 (0.96)	—	−1.2 (0.82)	—
95% CI for treatment difference	(−2.4,1.3)	(−1.9,1.9)	—	(−2.8 , 0.5)	—
p-value for treatment difference (2-sided)	0.5829	0.9791	—	0.1582	—
p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided)	0.0001	< 0.0001	—	0.0003	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-2.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-2.1
n：ANOVA モデルに用いた被験者数，—：該当なし
a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づき算出した。
b) ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

最も重要な副次評価項目の補助的解析

PPS を対象に，FAS による非劣性評価の頑健性を確認した。その結果，C001 試験，C002 試験ともに FAS 対象の主要解析と同様，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された。

- C001 試験

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−0.4（95%CI：−2.3，1.5）文字，BRO 6 mg 群で−0.1（95%CI：−2.0，1.9）文字で，95%CI の下限値は BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（BRO 3 mg 群 p = 0.0001，BRO 6 mg 群 p < 0.0001，ANOVA）（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-2.2）。

- C002 試験

Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.2（95%CI：−2.8，0.5）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（p = 0.0004，ANOVA）（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-2.2）。

さらに，FAS 及び PPS を対象に実施した MMRM 解析の結果でも，BRO 3 mg 群，6 mg 群と AFL 2 mg 群の群間差の 95%CI の下限値はいずれも非劣性マージンの−4 文字を上回り，BRO 3 mg と 6 mg の，AFL 2 mg に対する非劣性が確認された（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.4，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-2.3，Table 14.2-2.4）。

3.2.1.3 その他の BCVA の副次評価項目

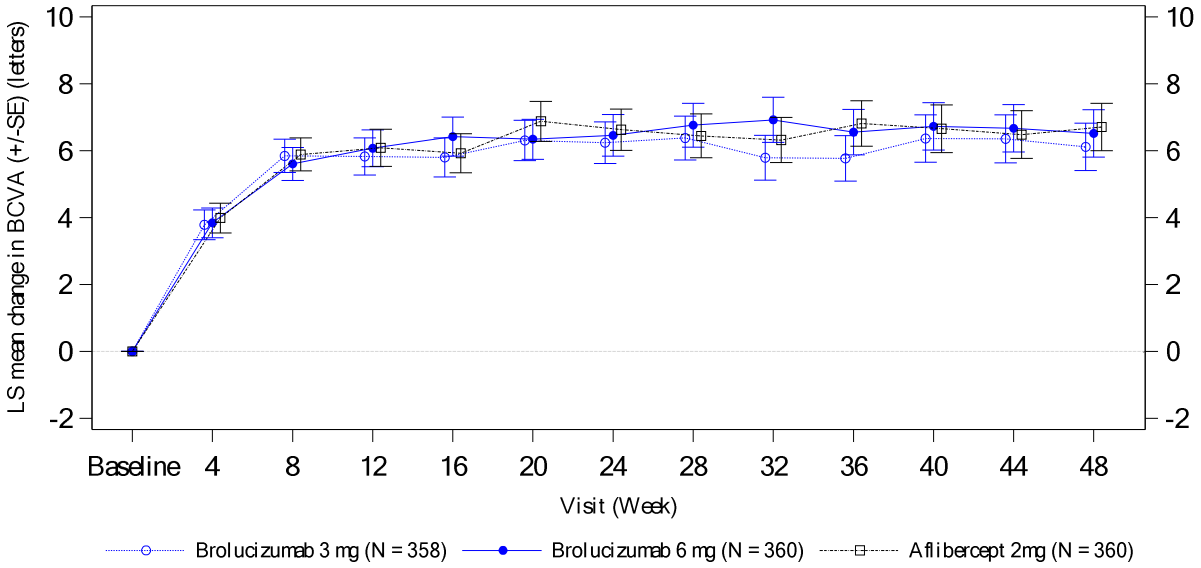
3.2.1.3.1 BCVA のベースラインからの変化量の推移

Week 48 まで

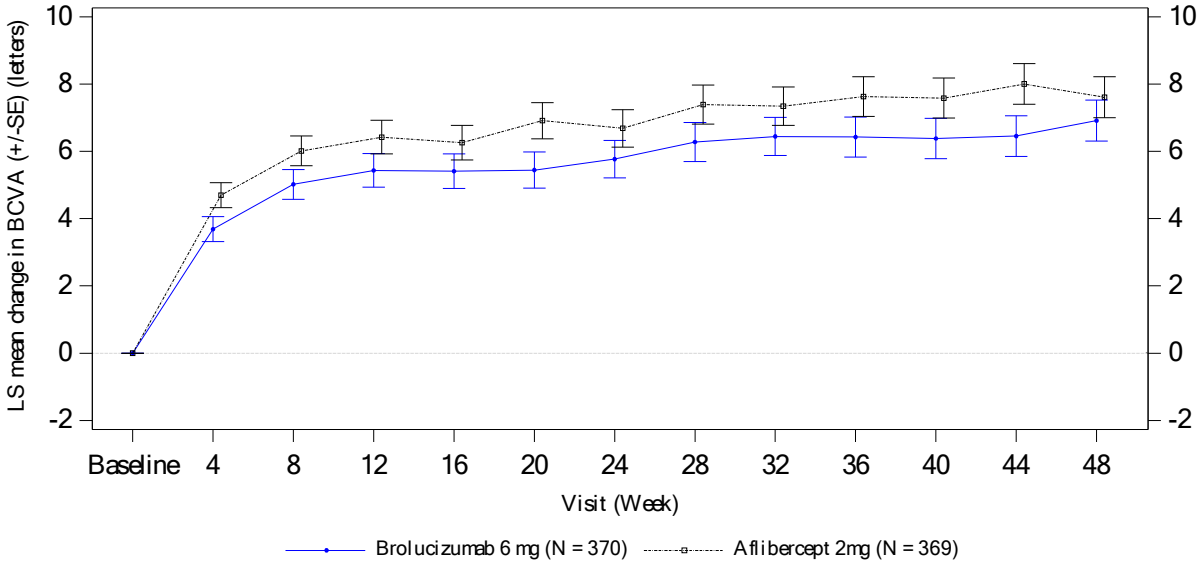
C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，Week 4 で最も大きく増加（改善）した後 Week 12 まで緩徐に増加し，その効果は Week 48 までほぼ一定で推移し改善を維持した（Figure 3-1）。ベースラインから Week 48 までの BCVA 変化量に，群間での違いはなかった。

Figure 3-1　Week 48 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF）

C001 試験



C002 試験



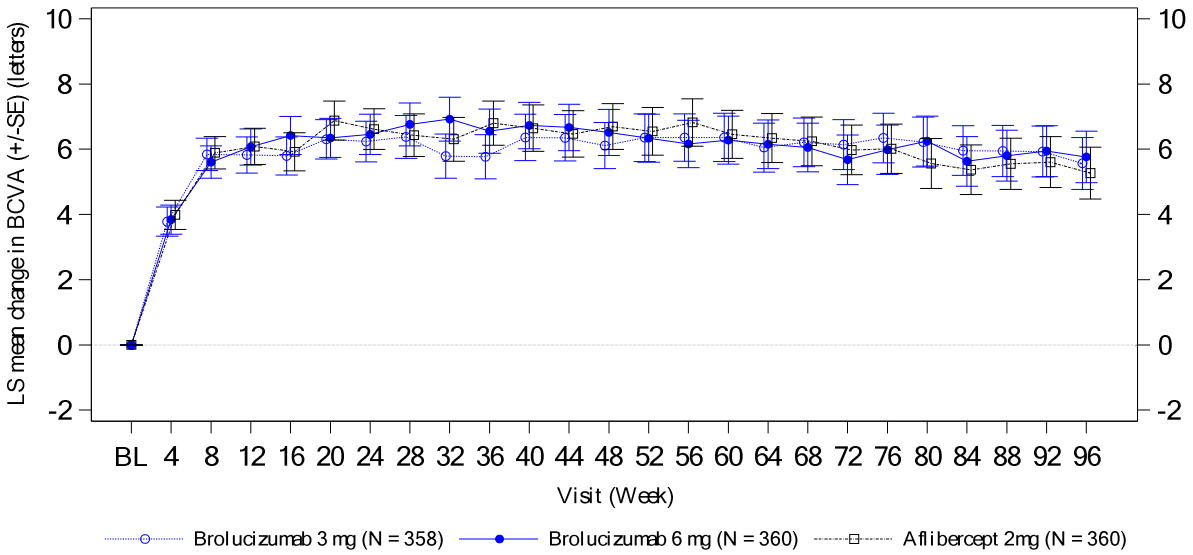
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-9.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-9.1
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの BCVA 区分（≤55 文字，56～70 文字，≥71 文字），年齢区分（<75 歳，≥75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

Week 96 まで

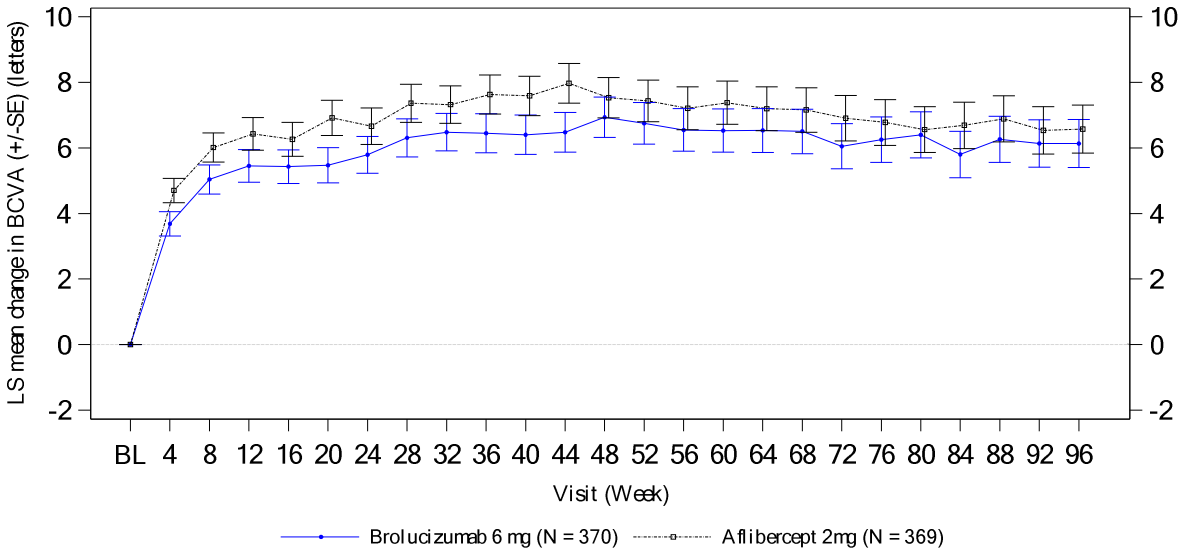
C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，Week 48 以降 Week 96 までに BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）はわずかに減少したが，その推移は大きな変動ではなかった。ベースラインから Week 96 までの BCVA 変化量に，群間での違いはなかった（Figure 3-2）。

Figure 3-2　　Week 96 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-9.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-9.1_y2
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

3.2.1.3.2 その他の BCVA の副次評価項目

Week 48 まで

Week 48 までの，その他の BCVA の副次評価項目の結果を Table 3-6 に示す。

群間に大きな違いがみられたのは，C001 試験の，Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合のみであった。C002 試験の同項目を含め，いずれの試験でも，その他の項目では群間に違いはなかった。

- C001 試験

Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（33.6%）では AFL 2 mg 群（25.4%）に比べて多く，BRO 3 mg 群（25.2%）と AFL 2 mg 群（25.5%）は同程度であった。これらの傾向は，Week 32，36，40，44，48 と継続的にみられた（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-25.1.1）。

- C002 試験

Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（29.3%）と AFL 2 mg 群（29.9%）で同程度であった。

Table 3-6 Week 48 までのその他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF）

BCVA の副次評価項目	BRO Dose	BRO LS mean	AFL 2 mg LS mean	LS mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)
C001 試験						
Week 4～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	3 mg	5.9	6.3	−0.4	(−1.9, 1.1)	0.6275
	6 mg	6.3	6.3	0.0	(−1.5, 1.6)	0.9647
Week 12～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	3 mg	6.1	6.5	−0.4	(−2.0, 1.2)	0.6185
	6 mg	6.6	6.6	0.1	(−1.6, 1.8)	0.9235
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	25.2	25.5	−0.2	(−6.8, 6.1)	0.9480
	6 mg	33.6	25.4	8.2	(2.2, 15.0)	0.0136
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	3 mg	5.9	5.6	0.3	(−3.2, 3.9)	0.8583
	6 mg	6.4	5.5	0.9	(−2.7, 4.3)	0.6198
Week 48 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	48.5	52.0	−3.5	(−9.5, 2.3)	0.2455
	6 mg	49.5	51.9	−2.4	(−8.6, 3.6)	0.4442
C002 試験						
Week 4～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	6 mg	5.8	6.9	−1.1	(−2.4, 0.3)	0.1191
Week 12～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	6 mg	6.1	7.2	−1.1	(−2.5, 0.4)	0.1429
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	6 mg	29.3	29.9	−0.6	(−7.1, 5.8)	0.8600
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	6 mg	3.8	4.8	−1.0	(−3.9, 2.2)	0.5079
Week 48 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	6 mg	50.7	50.3	0.4	(−5.4, 6.1)	0.8922

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-11.1，Table 14.2-13.3，Table 14.2-25.1.1，Table 14.2-26.1，Table 14.2-27.1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-11.1，Table 14.2-13.3，Table 14.2-25.1.1，Table 14.2-26.1，Table 14.2-27.1.1
ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデル（連続変数）とロジスティック回帰モデル（カテゴリー変数）を用いて解析した。
群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

Week 96 まで

Week 96 までの，その他の BCVA の副次評価項目の結果を Table 3-7 に示す。

群間に大きな違いがみられたのは，C001 試験の，Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合のみであった。C002 試験の同項目を含め，いずれの試験でも，その他の項目では群間に違いはなかった。

- C001 試験

Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（34.2%）では AFL 2 mg 群（27.0%）に比べて多かった。同様の傾向は，Week 48 前から継続的にみられていた（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-25.1.1_y2）。また，同項目について，BRO 3 mg 群（32.6%）でも AFL 2 mg 群（27.1%）に比べて多かった。

- C002 試験

Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（29.1%）と AFL 2 mg 群（31.5%）で同程度であった。

Table 3-7 Week 96 までのその他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF）

BCVA の副次評価項目	BRO Dose	BRO LS mean	AFL 2 mg LS mean	LS mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)
C001 試験						
Week 96 の BCVA のベースラインからの変化量（文字）	3 mg	5.6	5.3	0.3	(−1.9, 2.5)	0.8062
	6 mg	5.9	5.3	0.5	(−1.6, 2.7)	0.6326
Week 84～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	3 mg	5.9	5.5	0.4	(−1.7, 2.5)	0.7242
	6 mg	5.9	5.5	0.4	(−1.7, 2.5)	0.7289
Week 4～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	3 mg	6.0	6.2	−0.1	(−1.8, 1.6)	0.8892
	6 mg	6.2	6.2	0.0	(−1.7, 1.8)	0.9554
Week 12～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	3 mg	6.2	6.3	−0.1	(−1.9, 1.7)	0.8974
	6 mg	6.3	6.3	0.1	(−1.7, 1.9)	0.9379
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	32.6	27.1	5.5	(−1.2, 12.3)	0.1023
	6 mg	34.2	27.0	7.2	(1.4, 13.8)	0.0313
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	3 mg	8.6	7.5	1.1	(−2.9, 4.9)	0.5769
	6 mg	8.1	7.4	0.7	(−3.6, 4.6)	0.7210
Week 96 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	3 mg	48.1	46.4	1.7	(−4.7, 7.8)	0.5950
	6 mg	48.6	46.3	2.3	(−3.8, 9.0)	0.4820
C002 試験						
Week 96 の BCVA のベースラインからの変化量（文字）	6 mg	6.1	6.6	−0.4	(−2.5, 1.6)	0.6708
Week 84～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	6 mg	6.1	6.7	−0.6	(−2.5, 1.4)	0.5532
Week 4～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	6 mg	6.1	6.9	−0.8	(−2.4, 0.7)	0.2915
Week 12～96 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）	6 mg	6.2	7.0	−0.8	(−2.4, 0.8)	0.3228
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	6 mg	29.1	31.5	−2.4	(−8.8, 4.1)	0.4765
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	6 mg	7.1	7.5	−0.4	(−3.8, 3.3)	0.8377
Week 96 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	6 mg	47.6	49.6	−2.0	(−8.1, 4.1)	0.5295

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-9.1_y2，Table 14.2-10.1_y2，Table 14.2-12.1_y2，Table 14.2-14.1_y2，Table 14.2-25.1.1_y2，Table 14.2-26.1_y2，Table 14.2-27.1.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-9.1_y2，Table 14.2-10.1_y2，Table 14.2-12.1_y2，Table 14.2-14.1_y2，Table 14.2-25.1.1_y2，Table 14.2-26.1_y2，Table 14.2-27.1.1_y2
ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデル（連続変数）とロジスティック回帰モデル（カテゴリー変数）を用いて解析した。
群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

3.2.2 q12w 投与継続状況

q12w 投与継続状況は BRO 群のみを対象とした。また，本項では，Confounding effect を考慮し実施した解析結果を示した。

3.2.2.1 Week 48 まで

C001 試験，C002 試験の BRO 群で，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

- C001 試験

BRO 群で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 3 mg 群で 49.4%，BRO 6 mg 群で 55.6%と推定された。BRO 6 mg 群で，Week 44 までに q8w 投与へ切り替えた被験者 151 名のうち 120 名（79.5%）が，Week 16 又は 20 に q8w 投与に切り替えた（Table 3-8，Figure 3-3）。

- C002 試験

BRO 群で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 51.0%と推定された。BRO 6 mg 群で，Week 44 までに q8w 投与へ切り替えた被験者 174 名のうち 135 名（77.6%）が，Week 16 又は 20 に q8w 投与に切り替えた（Table 3-8，Figure 3-3）。

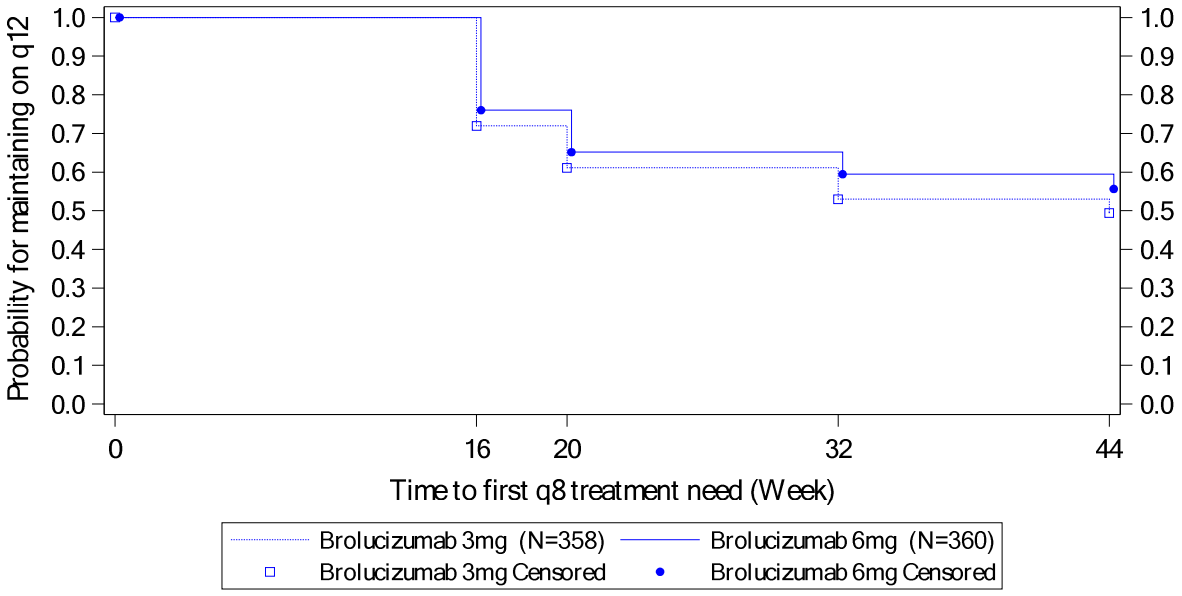
Table 3-8　Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
C001 試験	BRO 3 mg (N = 358)				
0	0	358	5	1.0000	1.0000, 1.0000
16	99	353	9	0.7195	0.6695, 0.7633
20	37	245	12	0.6109	0.5575, 0.6598
32	26	196	8	0.5298	0.4754, 0.5813
44	11	162	151	0.4939	0.4393, 0.5461
	BRO 6 mg (N = 360)				
0	0	360	14	1.0000	1.0000, 1.0000
16	83	346	4	0.7601	0.7115, 0.8017
20	37	259	5	0.6515	0.5986, 0.6993
32	19	217	11	0.5945	0.5404, 0.6444
44	12	187	175	0.5563	0.5016, 0.6075
C002 試験	BRO 6 mg (N = 370)				
0	0	370	6	1.0000	1.0000, 1.0000
16	83	364	9	0.7720	0.7253, 0.8117
20	52	272	1	0.6244	0.5720, 0.6723
28	13	219	6	0.5873	0.5344, 0.6364
32	11	200	1	0.5550	0.5017, 0.6050
40	6	188	4	0.5373	0.4839, 0.5877
44	9	178	169	0.5101	0.4567, 0.5610

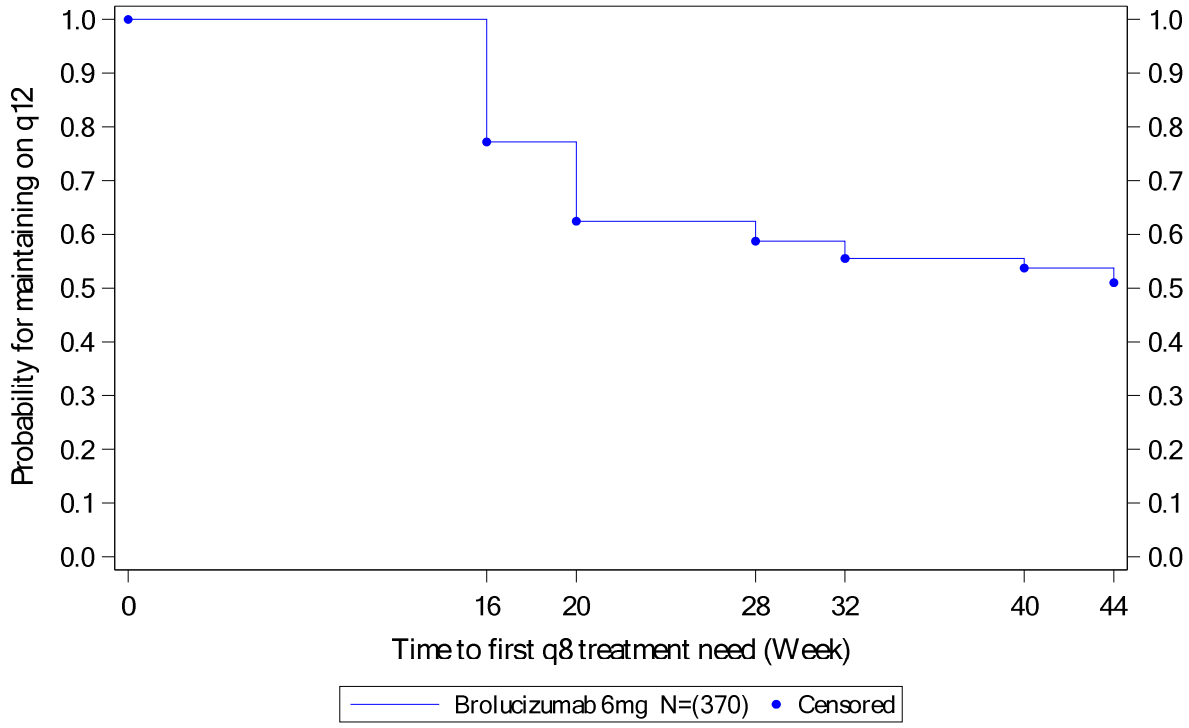
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.1

Figure 3-3　Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-6.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-6.1

初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした BRO 群の被験者での，Week 48 までの q12w 投与継続状況

C001 試験，C002 試験の BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）に q8w 投与への切替えを不要とした被験者のうち，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，C001 試験の BRO 3 mg 群で 80.9%，BRO 6 mg 群で 85.4%，C002 試験の BRO 6 mg 群で 81.7%と推定された（Table 3-9，Figure 3-4）。

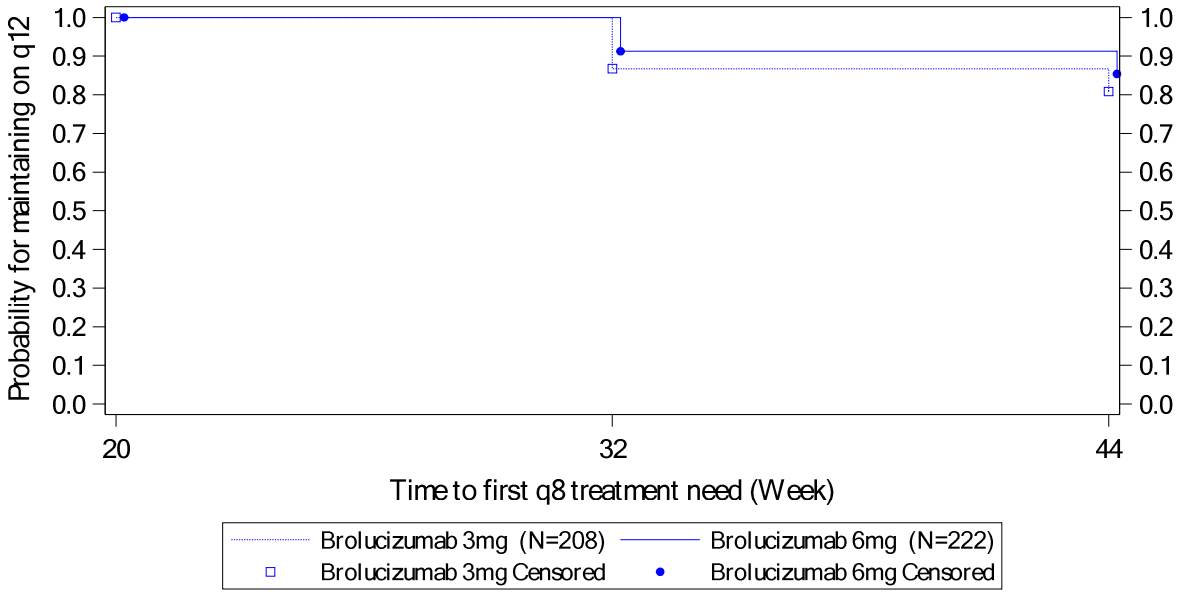
Table 3-9　初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
C001 試験	BRO 3 mg (N = 208)				
20	0	208	12	1.0000	1.0000, 1.0000
32	26	196	8	0.8673	0.8113, 0.9077
44	11	162	151	0.8085	0.7454, 0.8574
	BRO 6 mg (N = 222)				
20	0	222	5	1.0000	1.0000, 1.0000
32	19	217	11	0.9124	0.8662, 0.9432
44	12	187	175	0.8539	0.7987, 0.8950
C002 試験	BRO 6 mg (N = 220)				
20	0	220	1	1.0000	1.0000, 1.0000
28	13	219	6	0.9406	0.9000, 0.9651
32	11	200	1	0.8889	0.8388, 0.9241
40	6	188	4	0.8605	0.8066, 0.9004
44	9	178	169	0.8170	0.7582, 0.8629

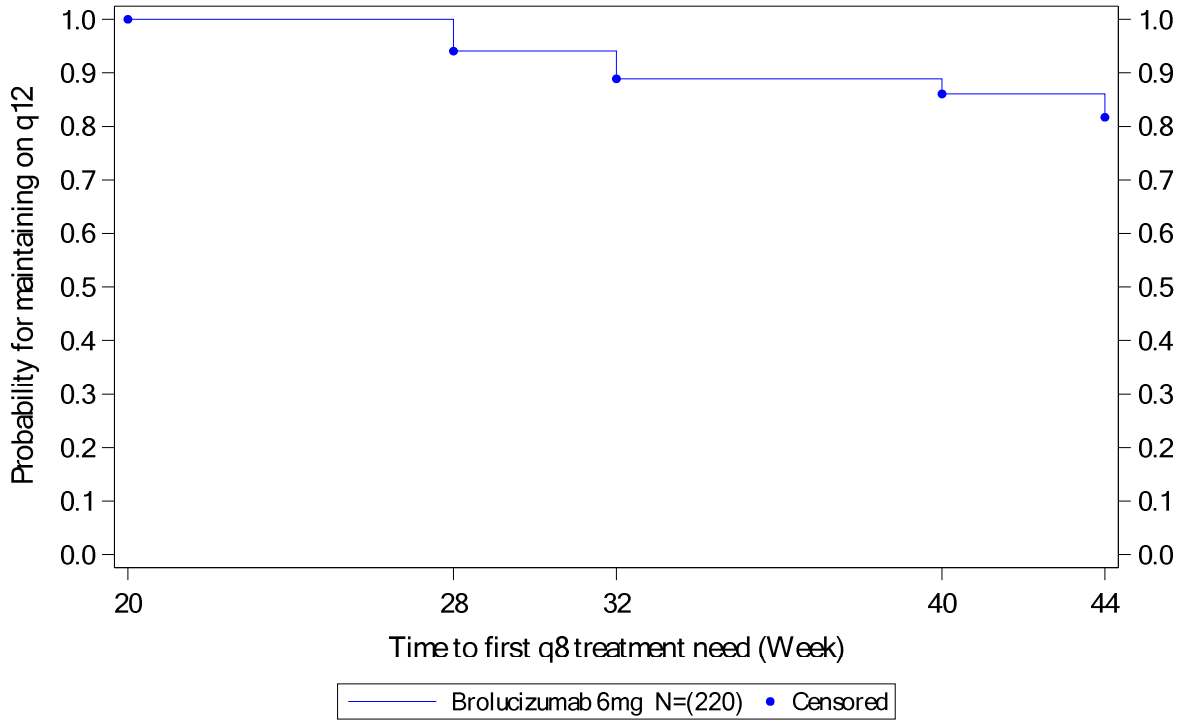
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.3，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.3

Figure 3-4　初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-6.6，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-6.6

3.2.2.2 Week 96 まで

C001 試験，C002 試験の BRO 群で，Week 96 前最後の DA 評価時点である Week 92 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

- C001 試験

BRO 群で，Week 96 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 3 mg 群で 39.7%，BRO 6 mg 群で 45.4%と推定された。BRO 6 mg 群で，Week 92 までに q8w 投与へ切り替えた被験者 181 名のうち 120 名（66.3%）が，Week 16 又は 20 に q8w 投与に切り替えた（Table 3-10）。

- C002 試験

BRO 群で，Week 96 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 38.6%と推定された。BRO 6 mg 群で，Week 92 までに q8w 投与へ切り替えた被験者 214 名のうち 135 名（63.1%）が，Week 16 又は 20 に q8w 投与に切り替えた（Table 3-10）。

Table 3-10 Week 96 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
C001 試験	BRO 3 mg (N = 358)				
0	0	358	5	1.0000	1.0000, 1.0000
16	99	353	9	0.7195	0.6695, 0.7633
20	37	245	12	0.6109	0.5575, 0.6598
32	26	196	8	0.5298	0.4754, 0.5813
44	11	162	10	0.4939	0.4393, 0.5461
56	5	141	6	0.4764	0.4216, 0.5290
68	10	130	4	0.4397	0.3849, 0.4931
80	8	116	6	0.4094	0.3547, 0.4632
92	3	102	99	0.3973	0.3427, 0.4514
	BRO 6 mg (N = 360)				
0	0	360	14	1.0000	1.0000, 1.0000
16	83	346	4	0.7601	0.7115, 0.8017
20	37	259	5	0.6515	0.5986, 0.6993
32	19	217	10	0.5945	0.5404, 0.6444
44	12	188	8	0.5565	0.5019, 0.6077
56	18	168	8	0.4969	0.4418, 0.5495
68	4	142	5	0.4829	0.4277, 0.5358
80	6	133	3	0.4611	0.4059, 0.5145
92	2	124	122	0.4537	0.3984, 0.5072
C002 試験	BRO 6 mg (N = 370)				
0	0	370	6	1.0000	1.0000, 1.0000
16	83	364	8	0.7720	0.7253, 0.8117
20	52	273	1	0.6249	0.5726, 0.6727
28	13	220	6	0.5880	0.5351, 0.6370
32	11	201	1	0.5558	0.5026, 0.6057
40	6	189	4	0.5382	0.4849, 0.5884
44	9	179	1	0.5111	0.4577, 0.5619
52	5	169	2	0.4960	0.4426, 0.5470

評価時点（Week）	各評価時点で初めてq8w投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w投与継続の割合	q12w投与継続割合の95%CI
56	10	162	2	0.4654	0.4122, 0.5168
64	6	150	1	0.4468	0.3938, 0.4983
68	4	143	1	0.4343	0.3815, 0.4858
76	4	138	2	0.4217	0.3691, 0.4733
80	6	132	7	0.4025	0.3503, 0.4541
88	5	119	0	0.3856	0.3336, 0.4372
92	0	114	114	0.3856	0.3336, 0.4372

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.1_y2

24 週ごとの q12w 投与継続状況

Week 96 までの q12w 投与継続状況を，Week 20 以降 24 週ごと推定した。具体的には，Week 20，32，44，56，68 まで q12w 投与が継続可能であった被験者のうち，その後 24 週間（q12w 投与間隔 2 回分）q12w 投与を継続可能である被験者の割合を推定した。

- C001 試験

Week 68～92 に q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 3 mg 群で 90.4%，BRO 6 mg で 94.0%と推定され，Week 20～44 に q12w 投与が継続可能な被験者の割合（BRO 3 mg：80.9%，BRO 6 mg：85.4%）より高かった（Table 3-11）。

- C002 試験

Week 68～92 に q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，BRO 6 mg で 88.8%と推定され，Week 20～44 に q12w 投与が継続可能な被験者の割合（BRO 6 mg：81.8%）より高かった（Table 3-11）。

Table 3-11　24 週ごとの q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）

予測期間	BRO 3 mg %	BRO 6 mg %
C001 試験	N = 358	N = 360
Week 20～Week 44	80.9	85.4
Week 32～Week 56	89.9	83.6
Week 44～Week 68	89.0	86.8
Week 56～Week 80	85.9	92.8
Week 68～Week 92	90.4	94.0
C002 試験		N = 370
Week 20～Week 44	—	81.8
Week 32～Week 56	—	83.7
Week 44～Week 68	—	85.0
Week 56～Week 80	—	86.5
Week 68～Week 92	—	88.8

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.17_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.17_y2
—：該当なし

また，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者のうち，Week 96 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，Week 44～92 に q12w 投与が継続可能な被験者の割合から，C001 試験の BRO 3 mg 群で 80.5%，BRO 6 mg で 81.5%，C002 試験の BRO 6 mg で 75.4%と推定された（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.17_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.17_y2）。

3.2.3 DA 発現状況

3.2.3.1 Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合

Week 16 は，全群で最後の導入投与から評価までの期間が 8 週間であり，同一条件下で DA の発現状況を比較できる唯一の評価時点であった。

C001 試験では，主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で BRO 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性がすべて検証された場合に，追加解析として DA 発現の有無について，BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準 0.01）。C002 試験では，優越性検定は実施しなかった。

- C001 試験

Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合の推定値は，BRO 6 mg 群で 24.0%と AFL 2 mg 群の 34.5%に比べて低く，有意差がみられた（片側 p = 0.0013，ロジスティック回帰）。また，BRO 3 mg 群では 28.1%で，AFL 2 mg 群の 34.5%と比べて低かったが，両群間には有意差はみられなかった（片側 p = 0.0331，ロジスティック回帰）（Table 3-12）。

- C002 試験

Week 16 に DA を発現し，q8w への切替えが必要となる被験者の割合の推定値は，BRO 6 mg 群で 22.7%で，AFL 2 mg 群の 32.2%と比べて低かった（片側 p = 0.0021，ロジスティック回帰）（Table 3-12）。

Table 3-12　　Week 16 に q8w 投与が必要とされた被験者の割合（FAS）

			BRO 群と AFL 2 mg 群の比較 [b]			
群	n/M (%)	95%CI (%) [a]	BRO (%)	AFL (%)	Difference (95% CI) (%)	p-value (1-sided* /2-sided)
C001 試験						
BRO 3 mg（N = 358）	99/353 (28.0)	(23.4, 33.0)	28.1	34.5	−6.5 (−13.2, 0.3)	0.0331 / 0.0662
BRO 6 mg（N = 360）	83/346 (24.0)	(19.6, 28.8)	24.0	34.5	−10.5 (−17.1, −3.5)	0.0013 / 0.0025
AFL 2 mg（N = 360）	119/344 (34.6)	(29.6, 39.9)	—	—	—	—
C002 試験						
BRO 6 mg（N = 370）	83/364 (22.8)	(18.6, 27.5)	22.7	32.2	−9.5 (−15.8, −3.1)	0.0021 / 0.0042
AFL 2 mg（N = 369）	115/358 (32.1)	(27.3, 37.2)	—	—	—	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.1.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.1.1
*片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
n：反応変数の基準を満たす被験者数
M：評価基準を判定した被験者数
—：該当なし
a) 二項割合の 95%CI は Clopper-Pearson の正確法に基づき算出した。
b) 年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳）と群を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

3.2.3.2　探索的評価：DA の評価基準，DA 発現状況の群間比較

C001 試験，C002 試験では，Table 1-2 に示す基準に従って DA 評価を行ったものの，遮蔽医師が実際どの基準で DA ありと判断し，q12w 投与から q8w 投与への変更を行ったかの確認はしていない。よって，遮蔽医師が DA ありと考えた要因を探索するため，事後解析を実施した。

主要な有効性評価項目のうち，DA 判断への影響が考えられる 5 項目を Table 3-13 のとおり設定し，C001 試験，C002 試験の被験者のデータに基づき，各項目に該当する回数及び割合を算出した。

Table 3-13　　DA 判断への影響が考えられる 5 項目

項目	基準
機能学的基準	Week 12 又は 48 と比べて，BCVA が 5 文字以上減少
解剖学的基準	IRF あり SRF あり RPE 下滲出液あり Week 12 又は 48 と比べて，CSFT が 40 μm 以上増加

BCVA は Week 48 までは Week 12 と比べて，Week 48 超では Week 48 と比べて減少を判断
CSFT は Week 48 までは Week 12 と比べて，Week 48 超では Week 48 と比べて増加を判断

3.2.3.2.1 DA 解析の要約

C001 試験，C002 試験で，試験期間（Week 96 まで）の全群の DA 評価時点の合計回数は，C001 試験で 7018 回，C002 試験で 9005 回で，そのうち遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数は，C001 試験で 1084 回，C002 試験で 1421 回であった（Table 3-14）。これら遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数のうち，Table 3-13 に示す基準に該当した回数及び割合を Table 3-14 に示す。

- C001 試験

遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数の 91.1%は，Table 3-13 に示す DA 判断基準の 1 項目以上に該当した。項目別に最も多く合致した基準は「BCVA が 5 文字以上減少」（55.3%）で，次いで「SRF あり」（39.7%），「IRF あり」（35.6%）であった。

「解剖学的基準のみ」への合致が最も多く（35.8%），次いで「機能学的及び解剖学的基準」（35.6%）であった。また，71.4%が解剖学的基準（解剖学的基準のみ，又は機能学的及び解剖学的基準）に該当した。

- C002 試験

遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数の 82.6%は，Table 3-13 に示す DA 判断基準の 1 項目以上に該当した。項目別に最も多く合致した基準は「SRF あり」（42.7%）で，次いで「BCVA が 5 文字以上減少」（40.5%），「CSFT が 40 µm 以上増加」（28.6%）であった。

「解剖学的基準のみ」への合致が最も多く（41.9%），次いで「機能学的及び解剖学的基準」（25.8%）であった。また，67.7%が解剖学的基準（解剖学的基準のみ，又は機能学的及び解剖学的基準）に該当した。

C001 試験，C002 試験では，遮蔽医師が q12w 投与から q8w 投与へ切り替えた際の明確な理由（DA ありと判断した理由）は確認していないものの，本結果から，投与間隔の決定にあたり「解剖学的基準」を重要な判断基準としていたことが予想された。

Table 3-14 DA 評価の概要（FAS，observed）

	C001 試験	C002 試験
全群の DA 評価時点の合計回数	7018	9005
遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数（M）	1084	1421
以下の基準の 1 項目以上に該当した割合- n/M(%)	988/1084(91.1)	1174/1421(82.6)
機能学的基準		
• BCVA が 5 文字以上減少に該当した割合- n/M(%)	599/1084(55.3)	576/1421(40.5)
解剖学的基準		
• IRF ありに該当した割合- n/M(%)	386/1084(35.6)	261/1421(18.4)
• SRF ありに該当した割合- n/M(%)	430/1084(39.7)	607/1421(42.7)
• RPE 下滲出液ありに該当した割合- n/M(%)	310/1084(28.6)	392/1421(27.6)
• CSFT 増加に該当した割合 - n/M(%)	380/1084(35.1)	407/1421(28.6)
機能学的基準のみに該当した割合- n/M(%)	213/1084(19.6)	209/1421(14.7)
解剖学的基準のみに該当した割合 [a]- n/M(%)	388/1084(35.8)	595/1421(41.9)
機能学的及び解剖学的基準に該当した割合 [b]- n/M(%)	386/1084(35.6)	367/1421(25.8)
いずれも該当なしの割合- n/M(%)	96/1084(8.9)	247/1421(17.4)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-8.10_y2，Table 14.2-8.12_y2，Table 14.2-29.7_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.10_y2，Table 14.2-8.12_y2，Table 14.2-29.7_y2
M = 遮蔽医師が判断した DA ありの合計回数
n = 各基準に該当した回数
a) 解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

3.2.3.2.2 BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の DA 発現状況の比較

本項では，主に BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の DA 発現状況を比較し，C001 試験の BRO 3 mg の結果の詳細は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 11-43）。

初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）の評価

C001 試験，C002 試験で，Week 16 又は 20 に初めて DA ありと判断された被験者数は，BRO 6 mg 群（C001 試験：116 名，C002 試験：130 名，以下同順）と AFL 2 mg 群（122 名，116 名）で同程度であった（Table 3-15）。

AFL 2 mg 群では全被験者が q8w 投与であったのに対し，BRO 6 mg 群では多くの被験者が q12w 投与であったが，投与間隔の長さが DA 発現リスクを増加させる傾向はなかった。また，BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群ともに，Week 16，20 に DA ありと判断された被験者のうち，大多数の被験者が Week 16 に DA ありと判断された。

Table 3-15 初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者（FAS, observed）

	BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験		
初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者-n (Week 16，Week 20 内訳) Kaplan-Meier 法で推定した割合	116 (81，35) 34.9%	122 (115，7) 36.7%
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 a)-n (Week 16，Week 20 内訳)	33 (13，20)	32 (31，1)
C002 試験		
初回 q12w 投与期間に初めて DA ありと判断された被験者-n (Week 16，Week 20 内訳) Kaplan-Meier 法で推定した割合	130 (79，51) 37.6%	116 (111，5) 33.5%
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 a)-n (Week 16，Week 20 内訳)	35 (12，23)	37 (35，2)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.1a，Table 14.2-8.14_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.1，Table 14.2-6.1a，Table 14.2-8.14_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

初回 q12w 投与期間後（Week 20 より後）の評価

C001 試験，C002 試験で，Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者数，及び DA 評価 1 回あたりの平均被験者数を，BRO 6 mg の全 DA 評価（C001 試験：全 6 回，C002 試験：全 12 回，以下同順），及び AFL 2 mg の一部の DA 評価［3 回（Week 32，56，80），6 回（Week 32，40，56，64，80，88）］の結果を用いて比較した。AFL 2 mg 群の全評価時点から C001 試験の 3 時点（Week 44，68，92），C002 試験の 6 時点（Week 28，44，52，68，76，92）を省いた理由は，それらの評価時点が直前の投与から 4 週しか経過しておらず，全被験者で直前の評価から 12 週が経過している BRO 6 mg 群と比べ，投与から評価の期間の乖離が大きいためであった。

Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者数は，いずれの試験でも AFL 2 mg 群（C001 試験：39 名，C002 試験：45 名，以下同順）より BRO 6 mg 群（54 名，75 名）で多かった。一方で，DA 評価 1 回あたりの平均被験者数でみると，AFL 2 mg 群［13 名（39 名／3 評価時点），7.5 名（45 名／6 評価時点）］より BRO 6 mg 群［9 名（54 名／6 評価時点），6.3 名（75 名／12 評価時点）］で少なかった（Table 3-16）。

Table 3-16 Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（FAS, observed）

		BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験			
本評価の対象とした DA 評価時点数		6	3 [b]
Week 20 より後で初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	9	13
	全評価時点の合計	54	39
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [a]	DA 評価 1 回あたり	4.5	5.7
	全評価時点の合計	27	17
C002 試験			
本評価の対象とした DA 評価時点数		12	6 [b]
Week 20 より後で初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	6.3	7.5
	全評価時点の合計	75	45
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [a]	DA 評価 1 回あたり	2.4	3.5
	全評価時点の合計	29	21

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-8.15_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.15_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) AFL 2 mg の評価時点は，直前の投与からの期間が 4 週と短期間である時点を除く。C001 試験では Week 32, 56, 80，C002 試験では Week 32, 40, 56, 64, 80, 88 を本評価の対象とした。

次に，本評価の対象とした DA 評価時点の合計回数に対して，Week 20 より後に DA ありと判断された合計回数の割合を比較した。その結果，BRO 6 mg 群（C001 試験：10.9%，C002 試験：14.6%，以下同順）の割合は，AFL 2 mg 群（17.4%，17.4%）と比べて低かった（Table 3-17）。

Table 3-17 Week 20 より後の評価時点で DA ありと判断された回数（FAS, observed）

	BRO 6 mg (overall)	AFL 2 mg (overall)
C001 試験		
本評価の対象とした DA 評価時点数	6	3 [b]
Week 20 より後で DA ありと判断された合計回数／DA 評価時点の合計回数（%）	183/1685 (10.9)	146/837 (17.4)
機能学的及び解剖学的基準に該当した合計回数 [a]／DA 評価時点の合計回数（%）	81/1685 (4.8)	70/837 (8.4)
C002 試験		
本評価の対象とした DA 評価時点数	12	6 [b]
Week 20 より後で DA ありと判断された合計回数／DA 評価時点の合計回数（%）	552/3788 (14.6)	333/1912 (17.4)
機能学的及び解剖学的基準に該当した合計回数 [a]／DA 評価時点の合計回数（%）	116/3788 (3.1)	109/1912 (5.7)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-29.6_y2，Table 14.2-29.9.2_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-29.6_y2，Table 14.2-29.9.2_y2
a) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) AFL 2 mg の評価時点は，直前の投与からの期間が 4 週と短期間である時点を除く。C001 試験では Week 32, 56, 80，C002 試験では Week 32, 40, 56, 64, 80, 88 を本評価の対象とした。

C001 試験では，初回 q12w 投与期間後（Week 20 より後），q12w の評価時点で DA を評価したが，C002 試験では q12w の評価時点に加えて q8w の評価時点でも評価した。

C002 試験の BRO 6 mg 群で，Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数は，q8w 評価では 36 名，q12w 評価では 39 名と同程度であった。また，DA 評価 1 回あたりの平均被験者数でみても，q8w 評価で 6 名（36 名／6 評価時点），q12w 評価で 6.5 名（39 名／6 評価時点）と同程度で，投与間隔の長さが DA 発現リスクを増加させる傾向はなかった（Table 3-18）。

Table 3-18　評価間隔別（q8w，q12w）の Week 20 より後の評価時点で初めて DA ありと判断された被験者（C002 試験，FAS，observed）

		BRO 6 mg (q8w)	BRO 6 mg (q12w)
本評価の対象とした DA 評価時点数		6	6
Week 20 より後に初めて DA ありと判断された被験者数	DA 評価 1 回あたり	6	6.5
	全評価時点の合計	36	39
解剖学的基準のみに該当した被験者数 [a]	DA 評価 1 回あたり	0.7	2.2
	全評価時点の合計	4	13
機能学的及び解剖学的基準に該当した被験者数 [b]	DA 評価 1 回あたり	1.7	3.2
	全評価時点の合計	10	19
機能学的基準のみに該当した被験者数	DA 評価 1 回あたり	3.3	0.5
	全評価時点の合計	20	3

Source: 5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-8.15_y2
q8w 評価時点：Week 28, 40, 52, 64, 76, 88
q12w 評価時点：Week 32, 44, 56, 68, 80, 92
a) 解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当
b) 機能学的基準に加え，解剖学的基準 4 項目の 1 つ以上に該当

3.2.4　CSFT

3.2.4.1　CSFT のベースラインからの変化量の推移

C001 試験，C002 試験の各群で，CSFT のベースラインの平均値は同程度であった（C001 試験：457.9～466.6 µm，C002 試験：465.3～473.6 µm）（Table 3-3）。

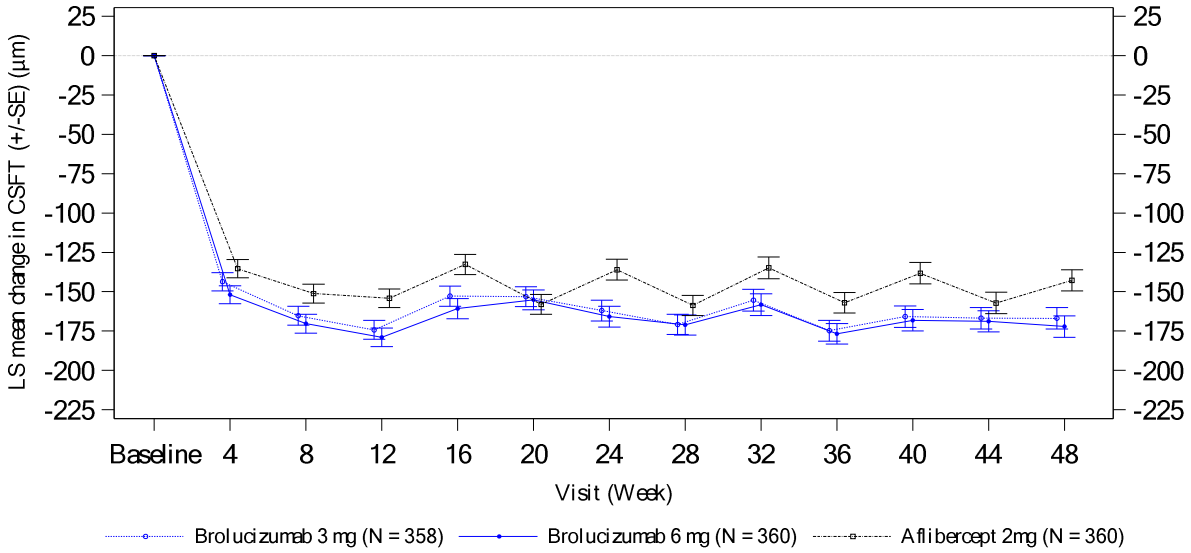
Week 48 まで

C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，Week 4 で最も大きく減少（改善）した後 Week 12 まで緩徐に減少し，その効果は Week 48 までほぼ一定で推移し改善を維持した（Figure 3-5）。

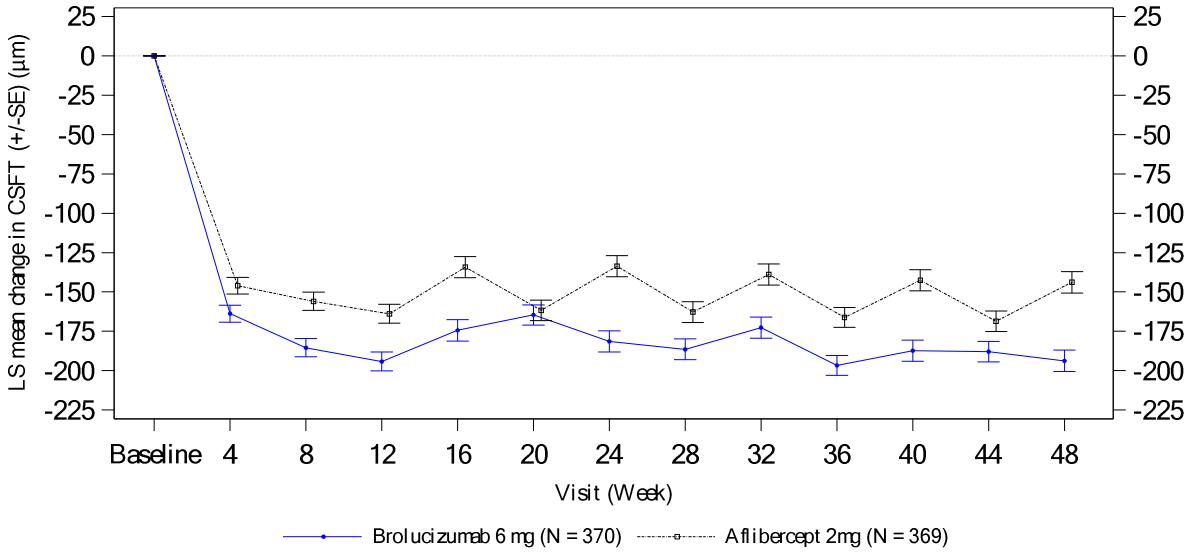
いずれの試験でも，ほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群，6 mg 群で CSFT は大きく減少した。しかし，両試験とも Week 20 は例外で，各群の CSFT のベースラインからの変化量は同程度であった。その理由は，Week 20 が BRO 群では多くの被験者が直前の投与から 12 週経過していたのに対し，AFL 2 mg 群では全被験者が 4 週しか経過しておらず，投与から評価までの期間が BRO 群と AFL 2 mg 群で大きく異なっていたことが原因であると考えられた。

Figure 3-5　Week 48 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-15.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-15.1
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 400 µm，≥ 400 µm），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

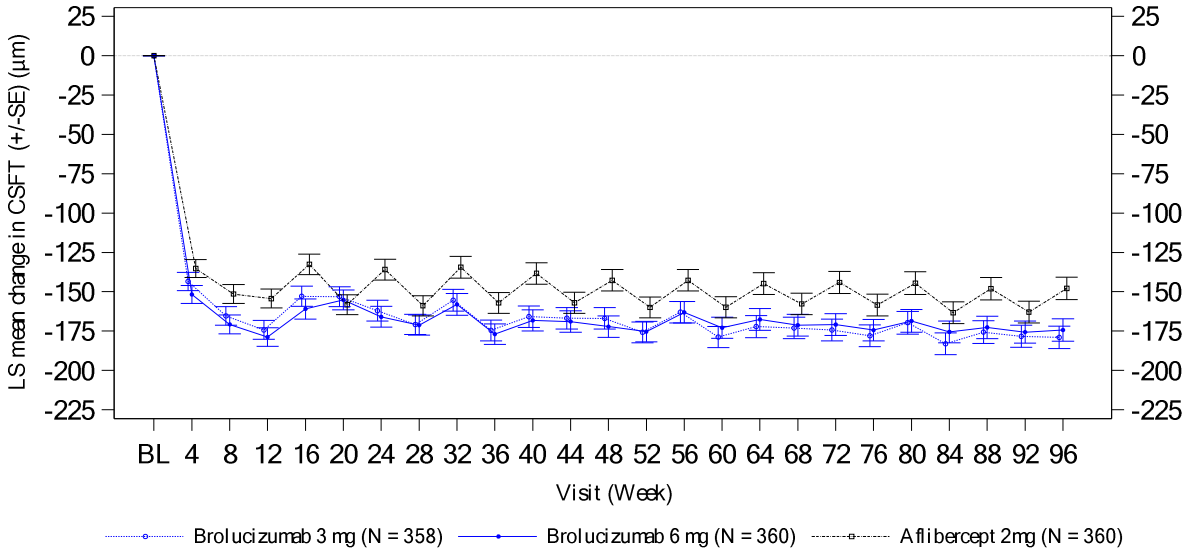
Week 96 まで

C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は Week 48 から 96 までほぼ一定で推移し，Week 12 までにみられた CSFT の減少（改善）

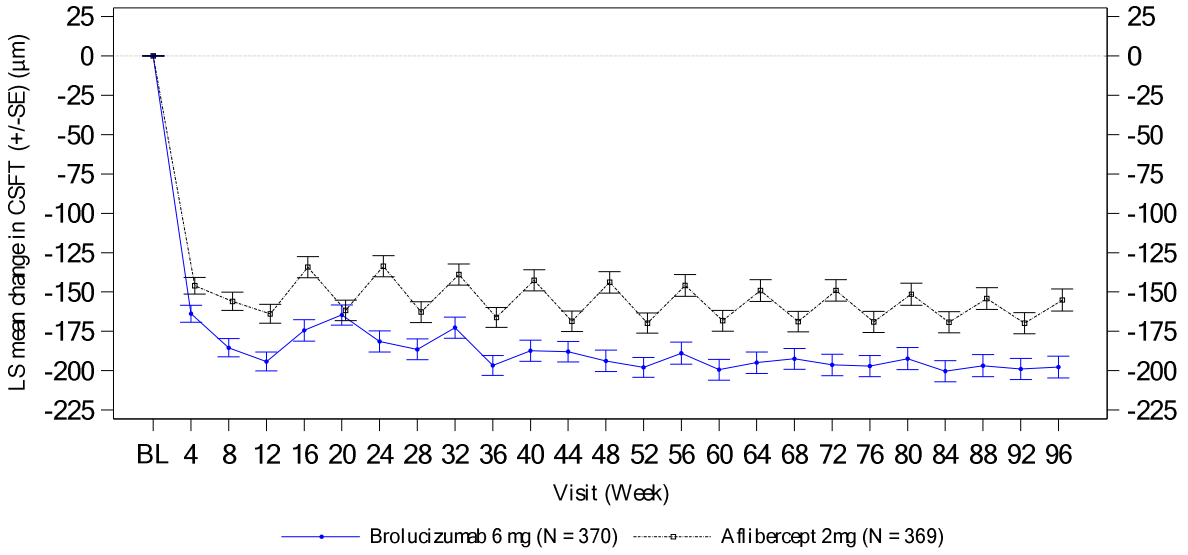
は Week 96 まで維持された。Week 48 から Week 96 までの全評価時点で，AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群，6 mg 群の CSFT のベースラインからの変化量は大きかった（Figure 3-6）。

Figure 3-6　　Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS, LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-15.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-15.1_y2
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 400 µm，≥ 400 µm），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

3.2.4.2 その他の CSFT の副次評価項目

Week 48 まで

Week 48 までの，その他の CSFT の副次評価項目の結果を Table 3-19 に示す。

C001 試験では，主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で BRO 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性がすべて検証された場合に，追加解析として CSFT について Table 3-19 の 1～3，BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準 0.005）。C002 試験では，優越性検定は実施しなかった。

- C001 試験

1）Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量，2）Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量，3）Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量のうち，1）での群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は−27.8（95%CI：−45.1，−10.5） μm（p = 0.0008，ANOVA），2）での群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は−29.0（95%CI：−47.6，−10.4） μm（p = 0.0012，ANOVA）であった。群間比較の結果，いずれも有意差がみられ，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の優越性が確認された。3）では，BRO 6 mg 群は AFL 2 mg 群より減少したが優越性は示されなかった（p = 0.0075，ANOVA）。

- C002 試験

CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，Week 16 で−40.2（95%CI：−58.9，−21.6）μm，Week 48 で−49.9（95%CI：−68.9，−30.9） μm であった。Week 16，48 ともに，BRO 6 mg 群では AFL 2 mg 群と比べて CSFT が減少した。また，Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）も−36.1（95%CI：−54.0，−18.1） μm と，BRO 6 mg 群では AFL 2 mg 群と比べて CSFT が減少した。

Table 3-19 Week 48 までのその他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF）

CSFT の副次評価項目	BRO Dose	BRO LS mean	AFL 2 mg LS mean	LS Mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)	p-value (1-sided)*
C001 試験							
1）Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	3 mg	−153.3	−133.4	−19.9	−38.0, −1.7	0.0318	0.0159
	6 mg	−161.4	−133.6	−27.8	−45.1, −10.5	0.0016	0.0008
2）Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	3 mg	−167.4	−143.6	−23.9	−43.1, −4.6	0.0150	0.0075
	6 mg	−172.8	−143.7	−29.0	−47.6, −10.4	0.0023	0.0012
3）Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	3 mg	−169.1	−149.6	−19.5	−37.7, −1.2	0.0365	0.0183
	6 mg	−172.2	−149.8	−22.4	-40.4, −4.4	0.0150	0.0075
Week 4～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	3 mg	−163.1	−147.2	−16.0	−32.6, 0.7	0.0611	0.0306
	6 mg	−167.2	−147.3	−19.9	−36.5, −3.3	0.0186	0.0093
Week 12～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	3 mg	−164.8	−147.8	−17.0	−34.2, 0.3	0.0535	0.0268
	6 mg	−168.3	−147.9	−20.4	−37.5, −3.3	0.0198	0.0099
C002 試験							
Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	6 mg	−174.4	−134.2	−40.2	−58.9, −21.6	< 0.0001	< 0.0001
Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	6 mg	−193.8	−143.9	−49.9	−68.9, −30.9	< 0.0001	< 0.0001
Week 36～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	6 mg	−191.4	−155.3	−36.1	−54.0, −18.1	< 0.0001	< 0.0001
Week 4～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	6 mg	−182.4	−151.5	−30.8	−47.6, −14.1	0.0003	0.00015
Week 12～48 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	6 mg	−183.9	−151.6	−32.3	−49.6, −14.9	0.0003	0.00015

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-15.1，Table 14.2-18.1，Table 14.2-19.1，Table 14.2-21.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-15.1，Table 14.2-18.1，Table 14.2-19.1，Table 14.2-21.1
*片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
ベースラインの CSFT 区分（< 400 µm，≥ 400 µm），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき解析した。
C001 試験では，1～3 の順に優越性検定を実施した（片側有意水準 0.005）。

Week 96 まで

Week 96 までの，その他の CSFT の副次評価項目の結果を Table 3-20 に示す。

C001 試験，C002 試験ともに，Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量，Week 4～96 及び Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量は，いずれの群も減少した。いずれの項目も BRO 3 mg 群，6 mg 群の変化量は AFL 2 mg 群と比べて大きかった。

Table 3-20　　Week 96 までのその他の CSFT の副次評価項目（FAS，LOCF）

CSFT の副次評価項目	BRO Dose	BRO LS mean	AFL 2 mg LS mean	LS mean difference	95% CI for difference	p-value (2-sided)
C001 試験						
Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	3 mg	−179.7	−148.8	−30.9	−50.6, −11.3	0.0021
	6 mg	−174.8	−148.7	−26.0	−46.2, −5.9	0.0115
Week 4～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	3 mg	−169.4	−150.5	−18.9	−36.4, −1.5	0.0330
	6 mg	−169.7	−150.4	−19.3	−36.9, −1.8	0.0308
Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	3 mg	−179.7	−156.4	−23.2	−42.4, −4.1	0.0176
	6 mg	−175.0	−156.4	−18.6	−38.3, 1.0	0.0629
C002 試験						
Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量（µm）	6 mg	−197.7	−155.1	−42.6	−62.0, −23.3	< 0.0001
Week 4～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	6 mg	−189.2	−155.8	−33.5	−50.8, −16.1	0.0002
Week 84～96 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm）	6 mg	−198.5	−162.1	−36.3	−55.1, −17.6	0.0002

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-15.1_y2，Table 14.2-20.1_y2，Table 14.2-22.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-15.1_y2，Table 14.2-20.1_y2，Table 14.2-22.1_y2
ベースラインの CSFT 区分（< 400 µm，≥ 400 µm），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき解析した。

3.2.5　病変の形態学的評価項目

3.2.5.1　CNV

3.2.5.1.1 CNV 病変サイズのベースラインからの変化量

C001 試験，C002 試験ともに，CNV 病変サイズは，Week 12，48，96 のいずれの評価時点でも，各群でベースラインから減少した（Table 3-21）。CNV 病変サイズのベースラインからの変化量は，すべての評価時点で C002 試験と比べ C001 試験で大きかったが，その理由は，ベースライン時の CNV 病変サイズが C002 試験（2.6～2.9 mm^2）より C001 試験（4.4～4.6 mm^2）で大きかったことに起因したものと考えた（Table 3-3）。いずれの試験でも，BRO 群と AFL 2 mg 群のベースラインからの変化量に大きな違いはなかった。

Table 3-21　　CNV 病変サイズのベースラインからの変化量（FAS，LOCF）

	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
Week 12					
記述統計量					
n	358	360	359	370	369
Mean (SD)	−3.3 (4.15)	−3.8 (3.89)	−3.2 (3.45)	−2.2 (2.71)	−2.5 (4.02)
SE	0.22	0.21	0.18	0.14	0.21
Median	−1.9	−2.5	−2.1	−1.3	−1.1
Min, Max	−28, 11	−19, 1	−18, 5	−14, 9	−34, 8
95% CI for mean [a)]	(−3.7, −2.9)	(−4.2, −3.4)	(−3.6, −2.9)	(−2.5, −1.9)	(−2.9, −2.1)

	C001 試験			C002 試験	
	BRO 3 mg (N = 358)	BRO 6 mg (N = 360)	AFL 2 mg (N = 360)	BRO 6 mg (N = 370)	AFL 2 mg (N = 369)
Week 48					
記述統計量					
n	358	360	359	370	369
Mean (SD)	−3.9 (4.59)	−4.0 (3.89)	−3.5 (4.03)	−2.3 (2.76)	−2.5 (4.04)
SE	0.24	0.20	0.21	0.14	0.21
Median	−2.3	−2.9	−2.6	−1.4	−1.3
Min, Max	−28, 11	−20, 8	−19, 12	−14, 10	−34, 8
95% CI for mean [a)]	(−4.3, −3.4)	(−4.4, −3.6)	(−3.9, −3.1)	(−2.6, −2.0)	(−3.0, −2.1)
Week 96					
記述統計量					
n	358	360	359	370	369
Mean (SD)	−3.9 (4.62)	−4.1 (4.07)	−3.5 (4.17)	−2.5 (2.77)	−2.7 (4.03)
SE	0.24	0.21	0.22	0.14	0.21
Median	−2.3	−3.0	−2.6	−1.4	−1.4
Min, Max	−28, 8	−20, 3	−19, 16	−14, 3	−34, 8
95% CI for mean [a)]	(−4.4, −3.5)	(−4.6, −3.7)	(−3.9, −3.0)	(−2.8, −2.2)	(−3.2, −2.3)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-24.1，Table 14.2-24.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験- Table 14.2-24.1，Table 14.2-24.1_y2
n：ANOVA モデルに用いた被験者数
a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づき算出した。

3.2.5.1.2 CNV を有する被験者の割合

C001 試験，C002 試験ともに，CNV を有する（病変サイズ > 0 mm^2）被験者の割合は，Week 12，48，96 のいずれの評価時点でも，AFL 2 mg 群と比べ BRO 群で少なかった（Table 3-22）。

Table 3-22　CNV を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

	BRO 3 mg n/M (%)	BRO 6 mg n/M (%)	AFL 2 mg n/M (%)
C001 試験	N = 358	N = 360	N = 360
Week 12	151/358 (42.2)	133/360 (36.9)	162/360 (45.0)
Week 48	82/358 (22.9)	77/360 (21.4)	104/360 (28.9)
Week 96	67/358 (18.7)	64/360 (17.8)	97/360 (26.9)
C002 試験	—	N = 370	N = 369
Week 12	—	75/370 (20.3)	86/369 (23.3)
Week 48	—	45/370 (12.2)	67/369 (18.2)
Week 96	—	22/370 (5.9)	32/369 (8.7)

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-24.3_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-24.3_y2
n：反応変数の基準を満たす被験者数
M：判定基準の評価対象例数
—：該当なし

3.2.5.2　中心サブフィールドの SRF，IRF

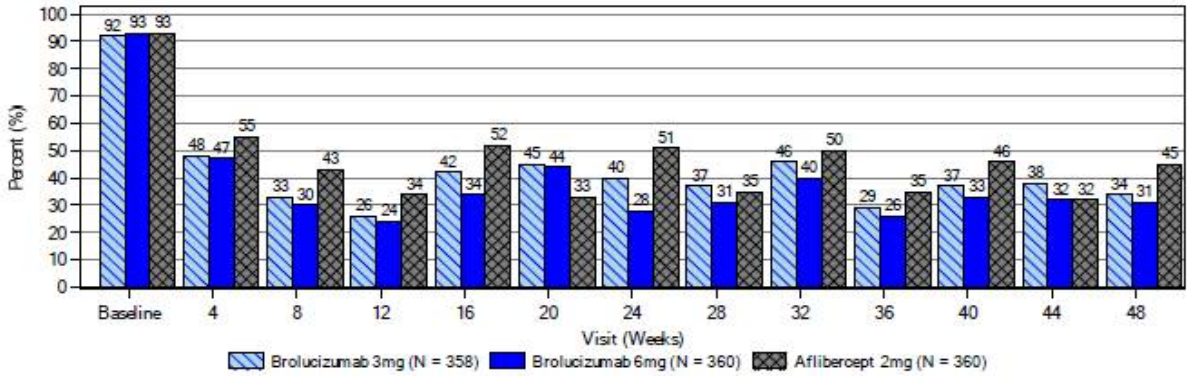
3.2.5.2.1 評価時点別の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合

C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，Week 4 で最も大きく低下した後 Week 12 まで緩徐に低下し，その低下は Week 48 まで維持された（Figure 3-7）。

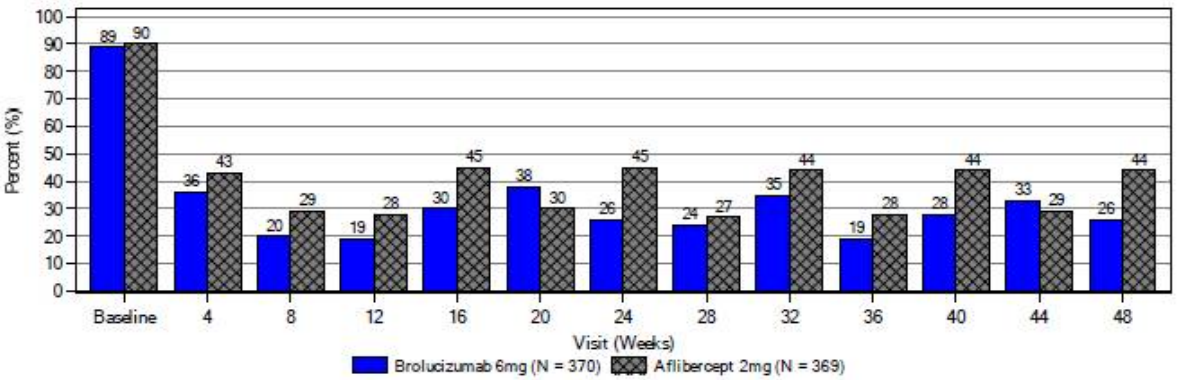
いずれの試験でも，ほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群，6 mg 群で SRF 又は IRF を有する被験者の割合は低かった。しかし，両試験とも Week 20，44 は例外で，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群で割合が高かった。その理由は，Week 20，44 で BRO 群では多くの被験者が直前の投与から 12 週経過していたのに対し，AFL 2 mg 群では全被験者が 4 週しか経過しておらず，投与から評価までの期間が BRO 群と AFL 2 mg 群で大きく異なっていたことが原因であると考えられた。

Figure 3-7　Week 48 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験

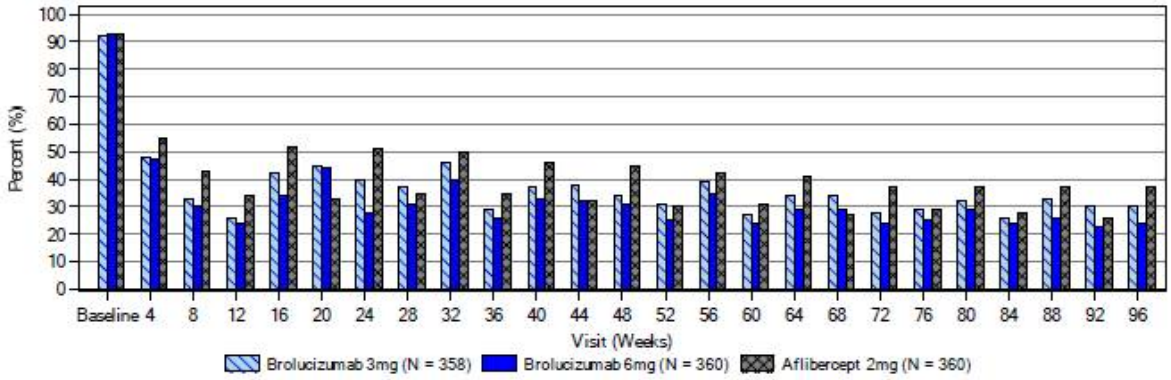


Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-33.3，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-33.3

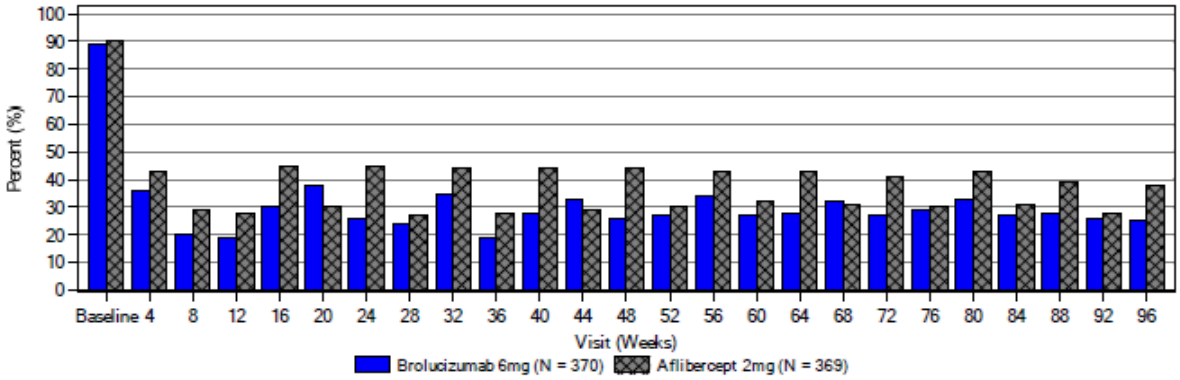
C001 試験，C002 試験ともに，BRO 群の SRF 又は IRF を有する被験者の割合の低下は，Week 96 までの期間を通じて維持された（Figure 3-8）。

Figure 3-8　Week 96 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-33.3_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-33.3_y2

3.2.5.2.2 その他の中心サブフィールドの SRF 又は IRF の副次評価項目

Week 16，48 に中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有した被験者の割合を Table 3-23 に示す。

C001 試験では，主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で BRO 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性がすべて検証された場合に，追加解析として SRF 又は IRF について Table 3-23 の 1～2，及び Table 3-24 の SRF 又は IRF がみられた回数について，BRO 6 mg，BRO 3 mg の順に AFL 2 mg に対する優越性を検定することとした（片側有意水準 0.01）。C002 試験では，優越性検定は実施しなかった。

- C001 試験

BRO 6 mg 群では，1）Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合，2）Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合のうち，1）での群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は−18.2%

（95%CI：−25.3，−10.9）（p＜0.0001，ロジスティック回帰），2）での群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は−13.5%（95%CI：−20.7，−6.1）（p＝0.0001，ロジスティック回帰）であった。群間比較の結果，いずれも有意差がみられ，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の優越性が確認された。

また，BRO 3 mg 群では，1）での群間差（BRO 3 mg 群－AFL 2 mg 群）は−10.2%（95%CI：−17.3，−2.8）（p＝0.0030，ロジスティック回帰），2）での群間差（BRO 3 mg 群－AFL 2 mg 群）は−10.5%（95%CI：−17.4，−3.3）（p＝0.0020，ロジスティック回帰）で，群間比較の結果，いずれも有意差がみられ，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の優越性が確認された。

- C002 試験

SRF 又は IRF を有する被験者の割合の群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は，Week 16 で−15.7%（95%CI：−22.9，−9.0），Week 48 で−18.1%（95%CI：−24.9，−11.8）であった。Week 16，48 ともに，BRO 6 mg 群では AFL 2 mg 群と比べて SRF 又は IRF を有する被験者の割合が低かった。

Table 3-23　　Week 16，48 に SRF 又は IRF がみられた被験者の割合（FAS，LOCF）

SRF 又は IRF の副次評価項目	BRO Dose	BRO	AFL	difference	95% CI for difference	p-value* (2-sided / 1-sided)
C001 試験						
1）Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	3 mg	41.8	52.0	−10.2	(−17.3, −2.8)	0.0059/0.0030
	6 mg	33.9	52.2	−18.2	(−25.3, −10.9)	< 0.0001/< 0.0001
2）Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	3 mg	34.1	44.7	−10.5	(−17.4, −3.3)	0.0039/0.0020
	6 mg	31.2	44.6	−13.5	(−20.7, −6.1)	0.0002/0.0001
C002 試験						
Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	6 mg	29.4	45.1	−15.7	(−22.9, −9.0)	< 0.0001/ < 0.0001
Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	6 mg	25.8	43.9	−18.1	(−24.9, −11.8)	< 0.0001/ < 0.0001

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-34.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-34.1
*片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
ベースラインの SRF 又は IRF の有無，年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
C001 試験では，1～2 の順に優越性検定を実施した（片側有意水準 0.01）。

Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数を Table 3-24 に示す。

- C001 試験

SRF 又は IRF がみられた回数は，BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに，0 又は 1 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より高く，逆に 3 又は 4 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より低かった。群間比較の結果，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の間に有意差がみられたが（片側有意水準 0.01，p＝0.0012，CMH 検定），BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の間には有意差はみられなかった（片側 p＝0.0574，CMH 検定）。

- C002 試験

SRF 又は IRF がみられた回数は，BRO 6 mg 群では，0 又は 1 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より高く，逆に 3 又は 4 であった被験者の割合は AFL 2 mg 群より低かった（片側 p = 0.0001，CMH 検定）。

Table 3-24　Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数（FAS，LOCF）

群	Week 36～48 の 4 回の来院時に SRF 又は IRF がみられた回数					p-value* (2-sided/1-sided)
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
C001 試験						
BRO 3 mg (N = 358)	154 (43.0)	67 (18.7)	47 (13.1)	26 (7.3)	64 (17.9)	0.1148/0.0574
BRO 6 mg (N = 360)	171 (47.5)	73 (20.3)	39 (10.8)	22 (6.1)	55 (15.3)	0.0023/0.0012
AFL 2 mg (N = 360)	153 (42.5)	48 (13.3)	39 (10.8)	40 (11.1)	80 (22.2)	—
C002 試験						
BRO 6 mg (N = 370)	196 (53.0)	63 (17.0)	44 (11.9)	24 (6.5)	43 (11.6)	0.0002/0.0001
AFL 2 mg (N = 369)	168 (45.5)	42 (11.4)	50 (13.6)	40 (10.8)	69 (18.7)	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-38.2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-38.2
*片側 p 値は両側 p 値に基づき算出した。
p 値は，ベースラインの SRF 又は IRF の有無，年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳）を因子とした CMH 検定に基づき算出した。
C001 試験では，Table 3-23 の 1，2 の項目で優越性が確認された場合に優越性検定を実施した（片側有意水準 0.01）。
— : 該当なし

なお，SRF，IRF ごとの解析結果は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した（5.3.5.1-1-C001 試験-11.4.3.6 項，5.3.5.1-2-C002 試験-11.4.3.6 項）。

3.2.5.3　中心サブフィールドの RPE 下滲出液

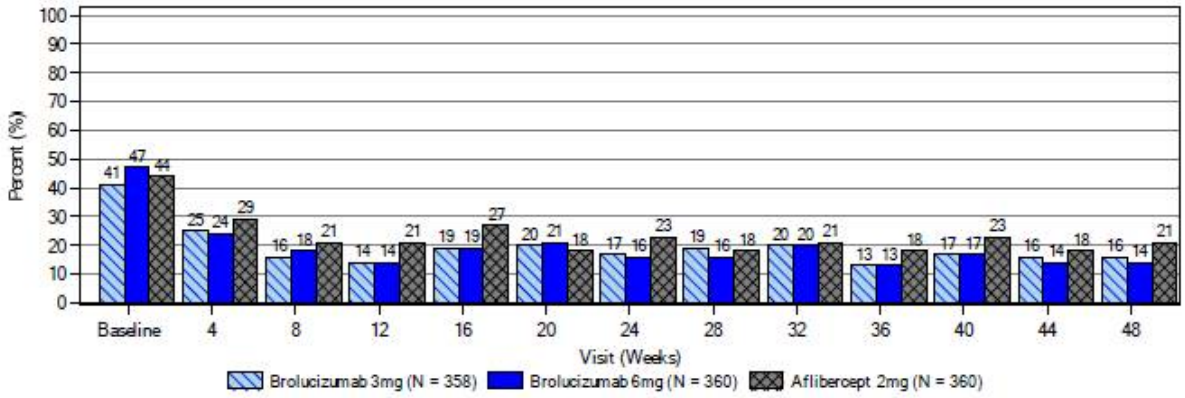
3.2.5.3.1 評価時点別の中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合

C001 試験，C002 試験ともに，いずれの群も，被験眼の中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，Week 4 で最も大きく低下した後 Week 12 まで緩徐に低下し，その低下は Week 48 まで維持された（Figure 3-9）。

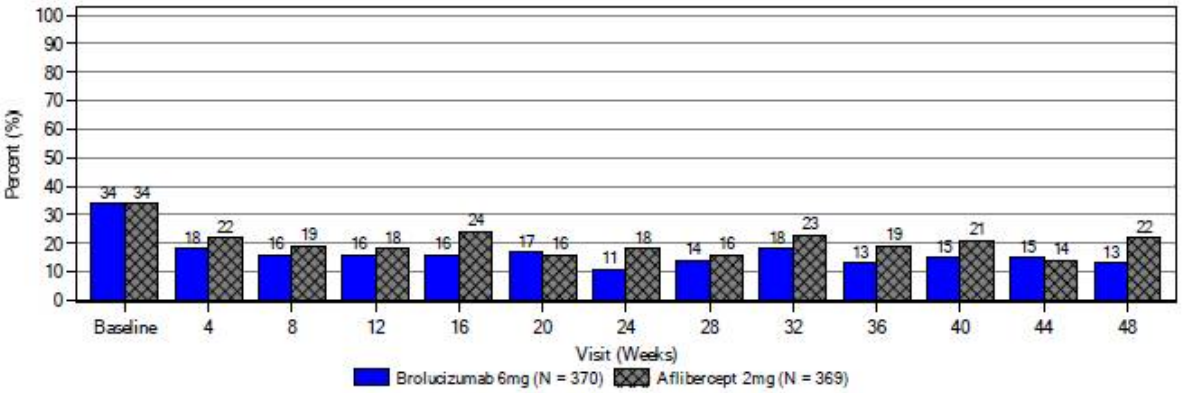
いずれの試験でも，ほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群，6 mg 群で RPE 下滲出液を有する被験者の割合は低かった。しかし，両試験の Week 20，C002 試験の Week 44 は例外で，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群では割合が高かった。その理由は，3.2.5.2.1 項に示した SRF 又は IRF を有する被験者の割合と同様で，両試験の Week 20，C002 試験の Week 44 で，BRO 群では多くの被験者が直前の投与から 12 週経過していたのに対し，AFL 2 mg 群では全被験者が 4 週しか経過しておらず，投与から評価までの期間が BRO 群と AFL 2 mg 群で大きく異なっていたことが原因であると考えられた。

Figure 3-9　Week 48 までの評価時点別に，中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験

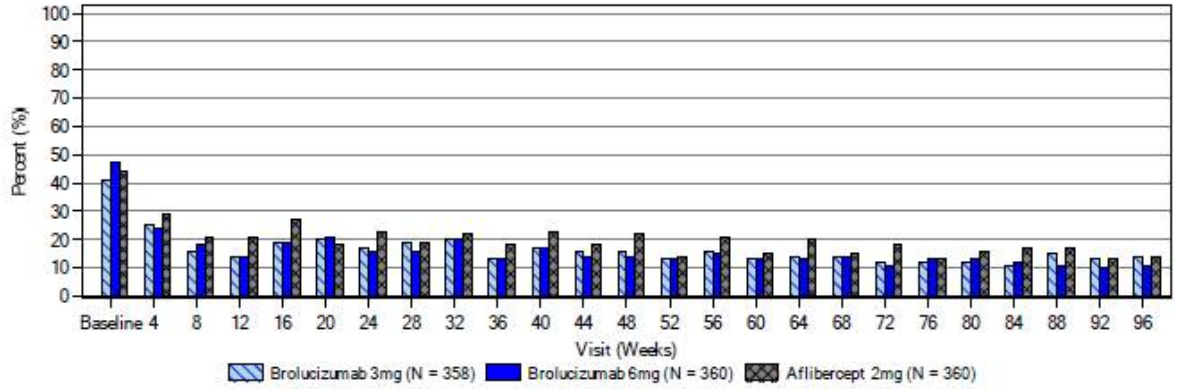


Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-32.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-32.1

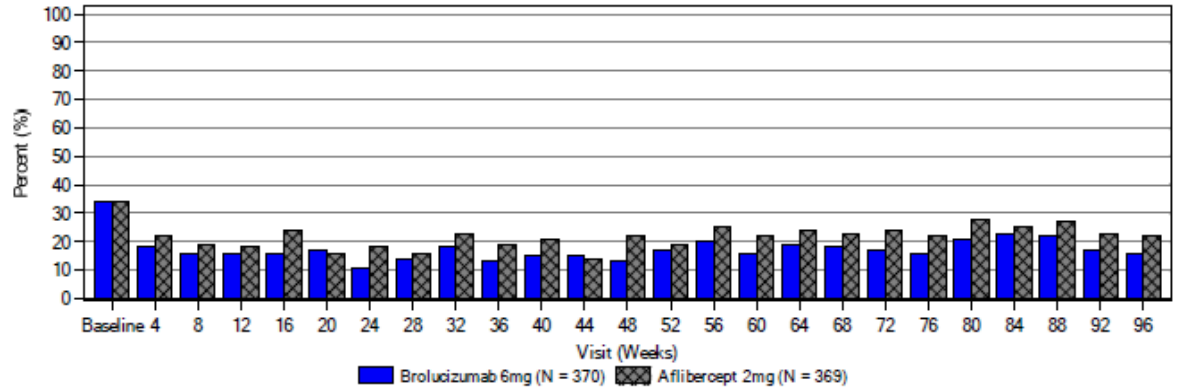
Week 96 までの被験眼に RPE 下滲出液を有する被験者の割合は，C001 試験，C002 試験ともに，多くの評価時点で AFL 2 mg 群より BRO 3 mg 群で低く，BRO 6 mg 群ではさらに下回った（Figure 3-10）。

Figure 3-10　Week 96 までの評価時点別に，中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-32.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-32.1_y2

3.2.5.3.2 その他の中心サブフィールドの RPE 下滲出液の副次評価項目

Week 16，48 に中心サブフィールドに RPE 下滲出液を有する被験者の割合を Table 3-25 に示す。

- C001 試験

Week 16，48 ともに，BRO 3 mg 群，6 mg 群では，AFL 2 mg 群と比べて RPE 下滲出液を有する被験者の割合が低かった。

- C002 試験

Week 16，48 ともに，BRO 6 mg 群では，AFL 2 mg 群と比べて RPE 下滲出液を有する被験者の割合が低かった。

Table 3-25　Week 16，48 に RPE 下滲出液がみられた被験者の割合（FAS，LOCF）

RPE 下滲出液の副次評価項目	BRO Dose	BRO	AFL	Difference	95% CI for Difference	p-value (2-sided)
C001 試験						
Week 16 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（%）	3 mg	19.8	26.3	−6.5	(−11.8, −1.1)	0.0271
	6 mg	18.7	27.3	−8.6	(−14.4, −2.9)	0.0030
Week 48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（%）	3 mg	16.9	20.9	−4.0	(−9.4, 1.4)	0.1538
	6 mg	13.5	21.6	−8.1	(−13.6, −2.7)	0.0035
C002 試験						
Week 16 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（%）	6 mg	16.0	23.8	−7.8	(−13.0, −2.7)	0.0041
Week 48 に RPE 下滲出液を有する被験者の割合（%）	6 mg	12.9	22.0	−9.1	(−13.8, −3.9)	0.0007

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-32.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-32.1
ベースラインの RPE 下滲出液の有無，年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

Week 36～48 の 4 回の来院時に RPE 下滲出液がみられた回数を Table 3-26 に示す。

- C001 試験

RPE 下滲出液がみられた回数について，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群を比較した p 値は 0.0043 で，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群を比較した p 値は 0.1130 であった（両側，CMH 検定）。

- C002 試験

RPE 下滲出液がみられた回数について，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群を比較した p 値は 0.0151（両側，CMH 検定）であった。

Table 3-26　Week 36～48 の 4 回の来院時に RPE 下滲出液がみられた回数（FAS，LOCF）

	Week 36～48 の 4 回の来院時に RPE 下滲出液がみられた回数					
群	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	p-value (2-sided)
C001 試験						
BRO 3 mg (N = 358)	262 (73.2)	35 (9.8)	19 (5.3)	17 (4.7)	25 (7.0)	0.1130
BRO 6 mg (N = 360)	263 (73.1)	39 (10.8)	23 (6.4)	19 (5.3)	16 (4.4)	0.0043
AFL 2 mg (N = 360)	235 (65.3)	45 (12.5)	30 (8.3)	17 (4.7)	33 (9.2)	—
C002 試験						
BRO 6 mg (N = 370)	277 (74.9)	33 (8.9)	23 (6.2)	18 (4.9)	19 (5.1)	0.0151
AFL 2 mg (N = 369)	252 (68.3)	39 (10.6)	26 (7.0)	17 (4.6)	35 (9.5)	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-39.3，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-39.3
p 値は，ベースラインの RPE 下滲出液の有無，年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳）を因子とした CMH 検定に基づき算出した。
— : 該当なし

3.2.5.4　中心サブフィールドの網膜下又は網膜内出血

ベースラインに，C001 試験で中心サブフィールドに網膜内出血を有する被験者数，C002 試験で中心サブフィールドに網膜下出血を有する被験者数は少なく，群間比較は困難であったものの，いずれの群でも各出血を有する被験者の割合はベースラインと比べ Week 12 で大きく低下し，そ

の後 Week 48，96 でもさらに低下した。Week 12，48，96 での中心サブフィールドの網膜下又は網膜内出血の発現率はいずれの群でも低く，群間に一貫した違いはなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-4.3，Table 14.3-9.9，Table 14.3-9.9_y2，Table 14.3-9.13，Table 14.3-9.13_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.1-4.3，Table 14.3-9.9，Table 14.3-9.9_y2，Table 14.3-9.13，Table 14.3-9.13_y2）。結果の詳細は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した（5.3.5.1-1-C001 試験-11.4.3.7 項，5.3.5.1-2-C002 試験-11.4.3.7 項）。

3.2.6 VFQ-25

C001 試験，C002 試験ともに，総合的な視機能を示す VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（平均値）は，各群ともにすべての評価時点で増加（改善）した。いずれの評価時点でも，ベースラインからの変化量に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-36.1，Table 14.2-36.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-36.1，Table 14.2-36.1_y2）。12 項目の下位尺度スコアは，ベースラインからの変化量に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-37.1，Table 14.2-37.1_y2，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-37.1，Table 14.2-37.1_y2）。結果の詳細は，第 5 部に添付した治験総括報告書に示した（5.3.5.1-1-C001 試験-11.4.4 項，5.3.5.1-2-C002 試験-11.4.4 項）。

3.3 部分集団における結果の比較

日本人／日本人以外の集団での結果を 3.3.1 項に，1.2.6 項に示す部分集団別の主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を 3.3.2 項に示す。

3.3.1 日本人／日本人以外の部分集団解析

主要評価項目，重要な副次評価項目及び CSFT の変化量について，C001 試験に組み入れられた日本人／日本人以外別に解析した。また，日本人集団を対象に PCV 有無別の比較を行い，その結果を 3.3.1.3.5 項に示す。

3.3.1.1 被験者の内訳

C001 試験では日本人 154 名（14.3%）が登録され，全員が治験薬を投与され FAS に含まれた。

日本人 154 名のうち BRO 3 mg 群に 41 名，BRO 6 mg 群に 60 名，AFL 2 mg 群に 53 名が割り付けられ，全員に治験薬が投与された。Week 96 までに投与を中止した被験者の割合は，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で同程度であったが，BRO 3 mg 群はその他の 2 群より 5%以上高かった（BRO 3 mg 群：19.5%，BRO 6 mg 群：13.3%，AFL 2 mg 群：13.2%，以下同順）。最も多くみられた中止理由は，いずれの群も「有害事象」（7.3%，8.3%，7.5%）で，次いで BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群では「同意撤回」（4.9%，5.0%，3.8%）であった。BRO 3 mg 群では「疾患進行」（4.9%，0%，0%）も多かった（5.3.5.3-2-Table 1.2-2jRTHP2）。

治験薬を投与した日本人以外の 924 名は BRO 3 mg 群に 317 名，BRO 6 mg 群に 300 名，AFL 2 mg 群に 307 名が割り付けられた。Week 96 までに投与を中止した被験者の割合は，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で同程度であったが，BRO 3 mg 群では AFL 2 mg 群より 5%以上低かった（BRO 3 mg 群：16.7%，BRO 6 mg 群：19.7%，AFL 2 mg 群：23.5%，以下同順）。最も多くみられた中止理由は，いずれの群も「同意撤回」で（6.9%，11.0%，6.5%），次いで BRO 群では「有害事象」（3.5%，2.7%，3.3%），AFL 2 mg 群では「死亡」（2.8%，2.0%，3.9%）であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-2jRTHP2）。

3.3.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人（154 名）の年齢平均値は 71.6 歳で，65 歳以上が約 80%を占めた。男性が 77.3%であった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-3.5）。nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が約 90%，片側性が 88.3%を占めた。BCVA の平均値は 61.5 文字で，71 文字以上を示した被験者の割合は 29.9%であった。CSFT が 400 µm 以上の被験者の割合は 50.0%，CSFT の平均値は 436.0 µm であった。群別では，BRO 6 mg 群の CSFT の平均値は他の 2 群と比べて薄かった（BRO 3 mg 群：463.2 µm，BRO 6 mg 群：408.7 µm，AFL 2 mg 群：445.9 µm）。CNV 病変のタイプのうち，Predominantly classic を有する被験者が BRO 群（BRO 3 mg 群：26.8%，BRO 6 mg 群：23.3%）に比べ，AFL 2 mg 群（13.2%）で少なく，Occult を有する被験者が BRO 群（BRO 3 mg 群：65.9%，BRO 6 mg 群：70.0%）に比べ，AFL 2 mg 群（79.2%）で多かった。CSFT 及び CNV 病変のタイプを除き，その他の人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-4.10）。

日本人以外（924 名）の年齢平均値は 77.4 歳で，65 歳以上が約 90%を占めた。男性は 37.9%で，日本人と比べて少なかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-3.5）。nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内は日本人同様に多く約 95%であったが，片側性は 72.7%と日本人より少なかった。BCVA の平均値は 60.4 文字で，71 文字以上を示した被験者の割合は 27.9%であった。CSFT が 400 µm 以上の被験者の割合は 58.5%であった。CSFT の平均値は 466.9 µm で，群間で同程度であった。人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-4.10）。

3.3.1.3 結果

3.3.1.3.1 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 3-27 に示す。

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は，日本人では BRO 3 mg 群で 6.9 文字，BRO 6 mg 群で 7.7 文字，AFL 2 mg 群で 10.4 文字，日本人以外では BRO 3 mg 群で 5.8 文字，BRO 6 mg 群で 6.2 文字，AFL 2 mg 群で 6.4 文字であった。Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，日本人では BRO 3 mg 群で−2.9（95%CI：−7.5，1.6）文字，BRO 6 mg 群で−2.8（95%CI：−7.2，1.6）文字，日本人以外

では BRO 3 mg 群で−0.2（95%CI：−2.3，1.9）文字，BRO 6 mg 群で 0.3（95%CI：−1.9，2.5）文字であった。

日本人／日本人以外での，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL に対する BRO の結果は一貫していた。

Table 3-27　Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）

	日本人			日本人以外		
	BRO 3 mg (N = 41)	BRO 6 mg (N = 60)	AFL 2 mg (N = 53)	BRO 3 mg (N = 317)	BRO 6 mg (N = 300)	AFL 2 mg (N = 307)
記述統計量						
n	41	60	53	317	300	307
Mean (SD)	6.9 (12.79)	7.7 (13.46)	10.4 (9.16)	5.8 (13.60)	6.2 (14.59)	6.4 (13.66)
SE	2.00	1.74	1.26	0.76	0.84	0.78
Median	6.0	9.0	11.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	−26 , 42	−69 , 26	−21 , 30	−57 , 51	−62 , 52	−57 , 54
95% CI for mean [a)]	(2.8 , 10.9)	(4.2 , 11.2)	(7.9 , 12.9)	(4.3 , 7.3)	(4.5 , 7.8)	(4.8 , 7.9)
Pairwise ANOVA [b)]						
LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群）						
LS mean (SE)	7.2 (1.72)	—	10.1 (1.51)	6.0 (0.75)	—	6.2 (0.76)
95% CI for LS mean	(3.8 , 10.6)	—	(7.2 , 13.1)	(4.5 , 7.5)	—	(4.7 , 7.7)
LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）						
LS mean（SE）	—	7.7 (1.51)	10.5 (1.61)	—	6.4 (0.79)	6.1 (0.78)
95% CI for LS mean	—	(4.7 , 10.7)	(7.3 , 13.7)	—	(4.8 , 8.0)	(4.6 , 7.7)
LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群）						
Difference (SE)	−2.9 (2.31)	−2.8 (2.23)	—	−0.2 (1.07)	0.3 (1.12)	—
95% CI for treatment difference	(−7.5 , 1.6)	(−7.2 , 1.6)	—	(−2.3, 1.9)	(−1.9 , 2.5)	—
p-value for treatment difference (2-sided)	0.2048	0.2142	—	0.8683	0.8152	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-3.23
n：ANOVA モデルに用いた被験者数，—：該当なし
a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づき算出した。
b) ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56〜70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

3.3.1.3.2 Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量を Table 3-28 に示す。

Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（平均値）は，日本人では BRO 3 mg 群で 7.0 文字，BRO 6 mg 群で 7.5 文字，AFL 2 mg 群で 10.1 文字，日本人以外では BRO 3 mg 群で 5.9 文字，BRO 6 mg 群で 6.3 文字，AFL 2 mg 群で 6.4 文字であった。Week 36〜48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，日本人では BRO 3 mg 群で−2.4（95%CI：−6.8，2.0）文字，BRO 6 mg 群で−2.6（95%CI：−6.9，1.6）文字，日本人以外では BRO 3 mg 群で−0.1（95%CI：−2.2，1.9）文字，BRO 6 mg 群で 0.4（95%CI：−1.7，2.5）文字であった。

日本人／日本人以外での，Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL に対する BRO の結果は一貫していた。

Table 3-28　Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）

	日本人			日本人以外		
	BRO 3 mg (N = 41)	BRO 6 mg (N = 60)	AFL 2 mg (N = 53)	BRO 3 mg (N = 317)	BRO 6 mg (N = 300)	AFL 2 mg (N = 307)
記述統計量						
n	41	60	53	317	300	307
Mean (SD)	7.0 (12.60)	7.5 (13.23)	10.1 (8.70)	5.9 (13.48)	6.3 (13.99)	6.4 (13.10)
SE	1.97	1.71	1.20	0.76	0.81	0.75
Median	6.0	9.5	10.0	7.0	7.0	7.0
Min, Max	−30 , 46	−67 , 25	−21 , 28	−64 , 54	−62 , 50	−53 , 52
95% CI for mean [a)]	(3.0 , 11.0)	(4.1 , 11.0)	(7.7 , 12.5)	(4.4 , 7.3)	(4.7 , 7.9)	(4.9 , 7.9)
Pairwise ANOVA [b)]						
LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群）						
LS mean（SE）	7.4 (1.65)	—	9.8 (1.45)	6.0 (0.73)	—	6.2 (0.74)
95% CI for LS mean	(4.1 , 10.6)	—	(6.9 , 12.6)	(4.6 , 7.5)	—	(4.7 , 7.6)
LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）						
LS mean（SE）	—	7.5 (1.47)	10.1 (1.56)	—	6.6 (0.76)	6.1 (0.75)
95% CI for LS mean	—	(4.6 , 10.4)	(7.0 , 13.2)	—	(5.1 , 8.0)	(4.7 , 7.6)
LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群）						
Difference (SE)	−2.4 (2.22)	−2.6 (2.16)	—	−0.1 (1.04)	0.4 (1.07)	—
95% CI for treatment difference	(−6.8 , 2.0)	(−6.9 , 1.6)	—	(−2.2 , 1.9)	(−1.7 , 2.5)	—
p-value for treatment difference (2-sided)	0.2808	0.2219	—	0.8879	0.7057	—

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-4.23
n：ANOVA モデルに用いた被験者数，—：該当なし
a) 平均値の 95% CI は t 分布に基づき算出した。
b) ベースラインの BCVA 区分（≤55 文字，56～70 文字，≥71 文字），年齢区分（<75 歳，≥75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

3.3.1.3.3 Week 48 までの q12w 投与継続状況

BRO 群で，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，日本人では BRO 3 mg 群で 56.1%，BRO 6 mg 群で 66.1%，日本人以外では BRO 3 mg 群で 48.5%，BRO 6 mg 群で 53.4%と推定された。また，BRO 6 mg 群で Week 44 までに q8w 投与へ切り替えた被験者のうち，日本人では 20 名のうち 14 名（70.0%），日本人以外では 131 名のうち 106 名（80.9%）が，Week 16 又は 20 に q8w 投与に切り替えた（Table 3-29，Figure 3-11）。

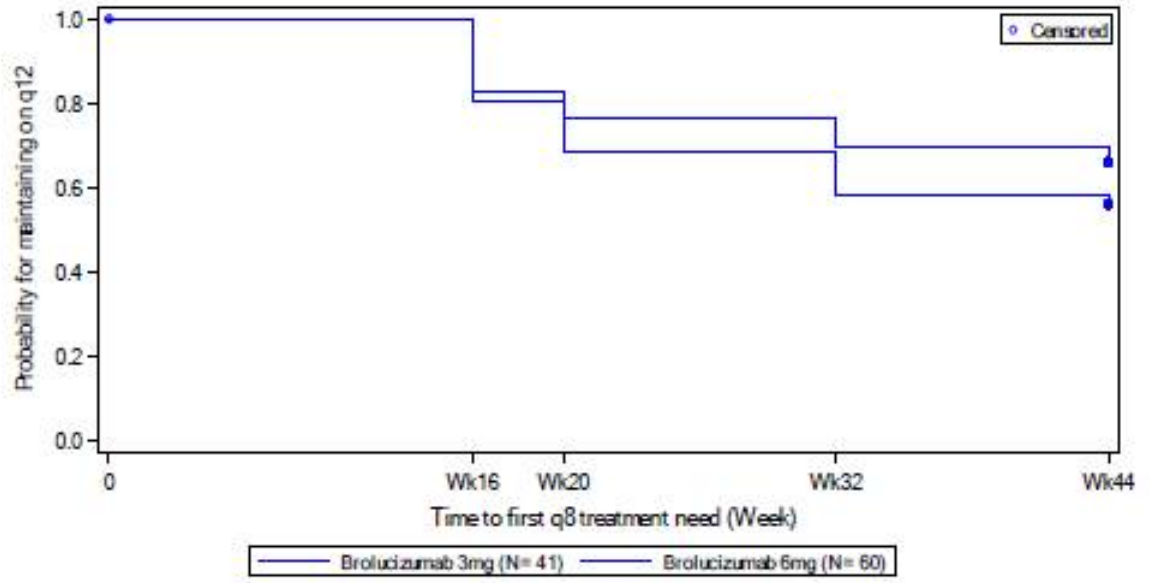
Table 3-29 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めてq8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
日本人	BRO 3 mg (N = 41)				
0	0	41	0	1.0000	1.0000, 1.0000
16	8	41	0	0.8049	0.6475, 0.8973
20	5	33	0	0.6829	0.5174, 0.8019
32	4	28	0	0.5854	0.4205, 0.7182
44	1	24	23	0.5610	0.3971, 0.6964
	BRO 6 mg (N = 60)				
0	0	60	1	1.0000	1.0000, 1.0000
16	10	59	0	0.8305	0.7079, 0.9050
20	4	49	0	0.7627	0.6325, 0.8520
32	4	45	0	0.6949	0.5604, 0.7955
44	2	41	39	0.6610	0.5254, 0.7663
日本人以外	BRO 3 mg (N = 317)				
0	0	317	5	1.0000	1.0000, 1.0000
16	91	312	9	0.7083	0.6545, 0.7554
20	32	212	12	0.6014	0.5443, 0.6537
32	22	168	8	0.5227	0.4645, 0.5775
44	10	138	128	0.4848	0.4265, 0.5405
	BRO 6 mg (N = 300)				
0	0	300	13	1.0000	1.0000, 1.0000
16	73	287	4	0.7456	0.6911, 0.7920
20	33	210	5	0.6285	0.5695, 0.6817
32	15	172	11	0.5737	0.5138, 0.6289
44	10	146	136	0.5344	0.4740, 0.5910

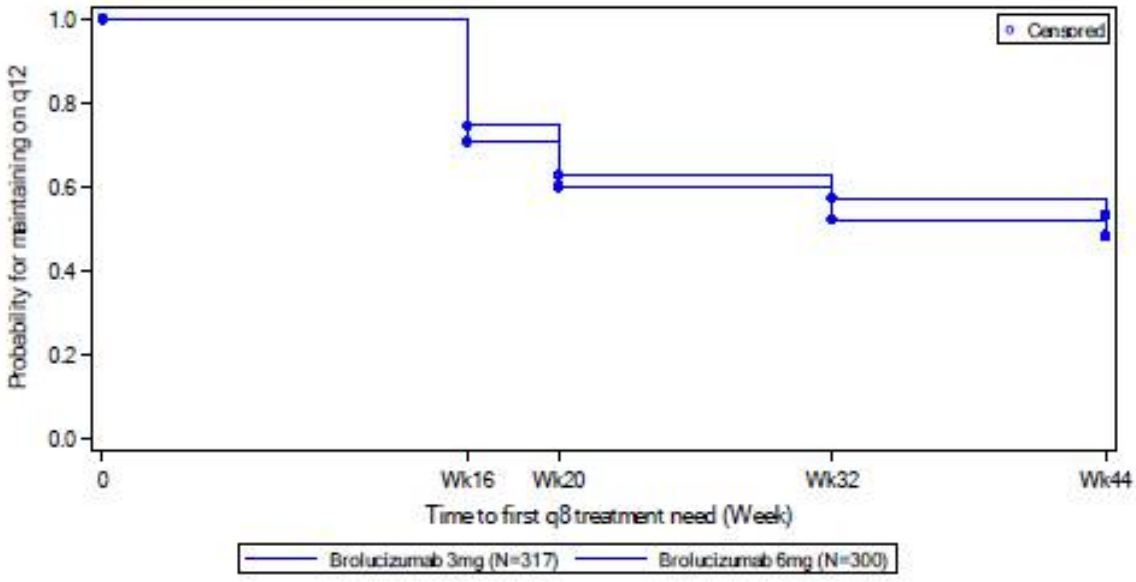
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.9.1

Figure 3-11　Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）

日本人



日本人以外



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-6.3.1

初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした BRO 群の被験者での，Week 48 までの q12w 投与継続状況

BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 16 又は 20）に q8w 投与への切替えを不要とした被験者のうち，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，日本人では BRO 3 mg 群で 82.1%，BRO 6 mg 群で 86.7%，日本人以外では BRO 3 mg 群で 80.6%，BRO 6 mg 群で 85.0%と推定された（Table 3-30）。

Table 3-30　初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者で，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
日本人	BRO 3 mg (N = 28)				
20	0	28	0	1.0000	1.0000, 1.0000
32	4	28	0	0.8571	0.6629, 0.9438
44	1	24	23	0.8214	0.6230, 0.9215
	BRO 6 mg (N = 45)				
20	0	45	0	1.0000	1.0000, 1.0000
32	4	45	0	0.9111	0.7803, 0.9657
44	2	41	39	0.8667	0.7271, 0.9378
日本人以外	BRO 3 mg (N = 180)				
20	0	180	12	1.0000	1.0000, 1.0000
32	22	168	8	0.8690	0.8080, 0.9118
44	10	138	128	0.8061	0.7369, 0.8588
	BRO 6 mg (N = 177)				
20	0	177	5	1.0000	1.0000, 1.0000
32	15	172	11	0.9128	0.8595, 0.9465
44	10	146	136	0.8503	0.7864, 0.8963

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.9.2

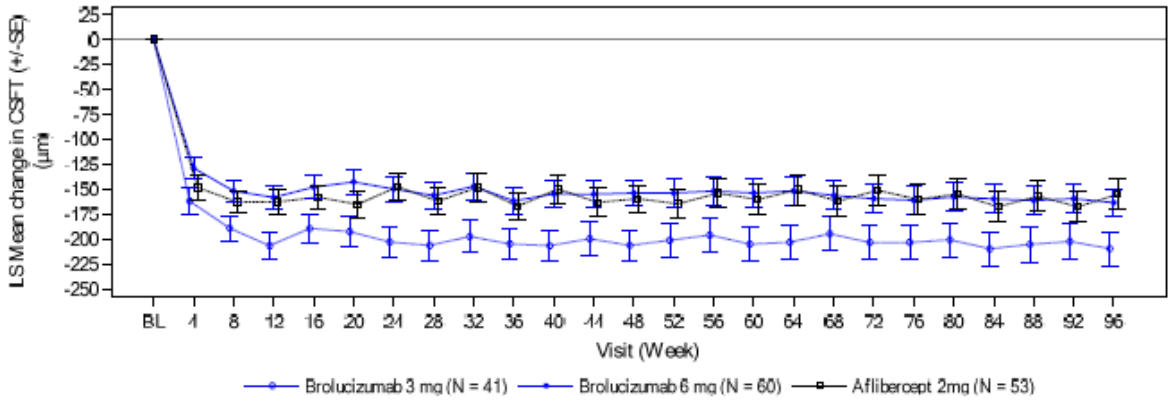
3.3.1.3.4 CSFT 変化量

Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移を Figure 3-12 に示す。

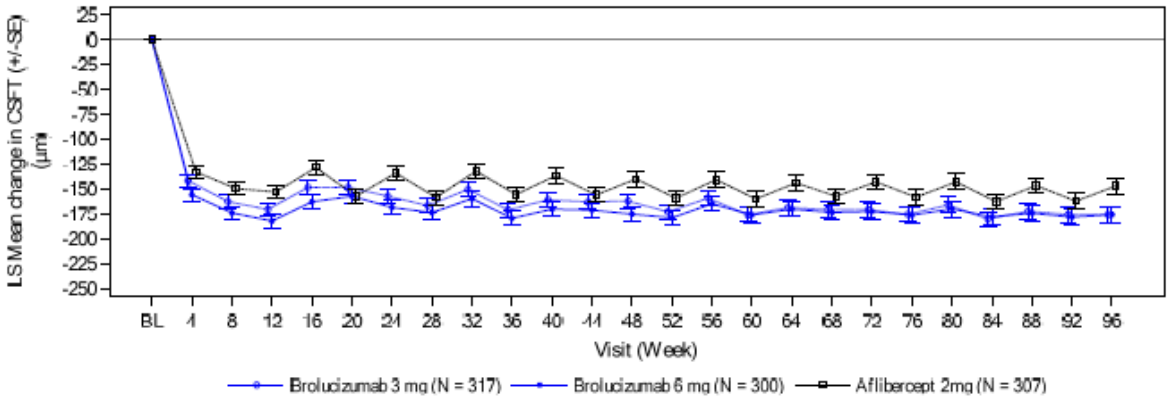
日本人／日本人以外ともに，いずれの群も，CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は Week 4 で最も大きく減少（改善）した後 Week 12 まで緩徐に減少し，その効果は Week 96 までほぼ一定で推移し改善を維持した。日本人では，治療期間を通じて，BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群で変化量が大きく減少した。BRO 3 mg 群に比べ，BRO 6 mg 群で減少がみられなかった理由は，BRO 6 mg 群でのベースラインの CSFT（408.7 µm）が，他の群（BRO 3 mg 群：463.2 µm，AFL 2 mg 群：445.9 µm）と比べて薄かったことが原因であると考えられた（3.3.1.2 項）。日本人以外では，治療期間を通じて，各群で同様の変化量の減少及び推移を示した。

Figure 3-12　Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）

日本人



日本人以外



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-15.3.5_y2
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 400 µm，≥ 400 µm），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。

3.3.1.3.5 PCV 有無別の評価

日本人の被験者を対象に実施された PCV 有無別の結果を本項に示す。

日本の治験実施医療機関では，スクリーニング時にインドシアニングリーン画像を用いて PCV の有無を評価した。なお，評価の標準化のため，インドシアニングリーン眼底造影は各中央リーディングセンターの認定を取得した検査担当者のみが実施し，その後すべてのデータは中央リーディングセンター（Duke Reading Center, Durham, USA）で評価された。

ベースラインの PCV 有無別の被験者数は，PCV ありでは，BRO 3 mg 群が 20 名，BRO 6 mg 群が 39 名，AFL 2 mg 群が 30 名と群間に不均衡がみられた。PCV なしでは，BRO 3 mg 群と 6 mg 群で各 20 名，AFL 2 mg 群で 23 名と群間で同程度であった。

（1）被験眼の眼の症状に関するベースラインの疾患特性

PCV ありでは，nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 88.8%，片側性が 89.9%であった。BCVA の平均値は 62.2 文字で，71 文字以上の被験者の割合は 31.5%であった。CSFT が 400 µm 以上の被験者の割合は 50.6%，CSFT の平均値は 422.5 µm であった。群別では，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度であったが，BRO 6 mg 群で薄かった（BRO 3 mg 群：446.9 µm，BRO 6 mg 群：392.8 µm，AFL 2 mg 群：444.8 µm）（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-4.6）。

PCV なしでは，nAMD の罹病期間 3 ヵ月以内が 87.3%，片側性が 85.7%であった。BCVA の平均値は 60.3 文字で，71 文字以上の被験者の割合は 27.0%であった。群別では，BRO 3 mg 群の BCVA の平均値は他の 2 群と比べて少なかった（BRO 3 mg 群：56.4 文字，BRO 6 mg 群：63.4 文字，AFL 2 mg 群：61.0 文字）。CSFT が 400 µm 以上の被験者の割合は 50.8%，CSFT の平均値は 458.6 µm であった。群別では，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度であったが，BRO 3 mg 群で厚かった（BRO 3 mg 群：484.8 µm，BRO 6 mg 群：445.3 µm，AFL 2 mg 群：447.3 µm）（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.1-4.6）。

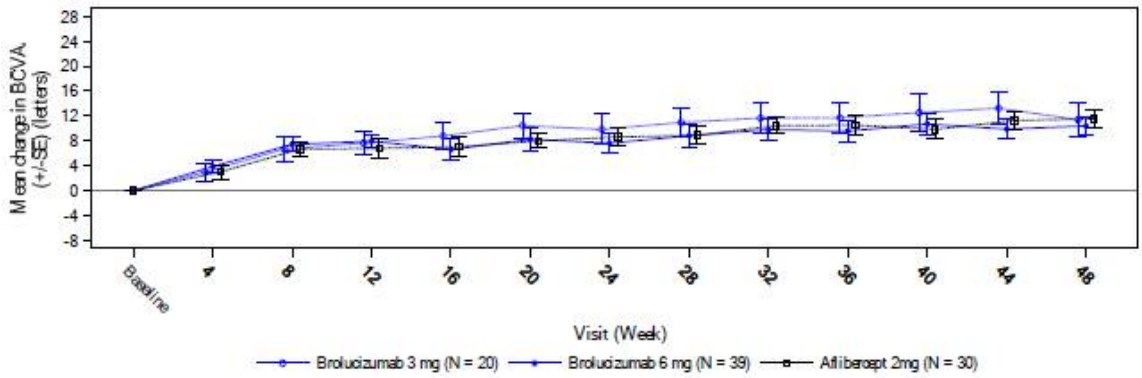
（2）BCVA 変化量

Week 48 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移を Figure 3-13 に示す。

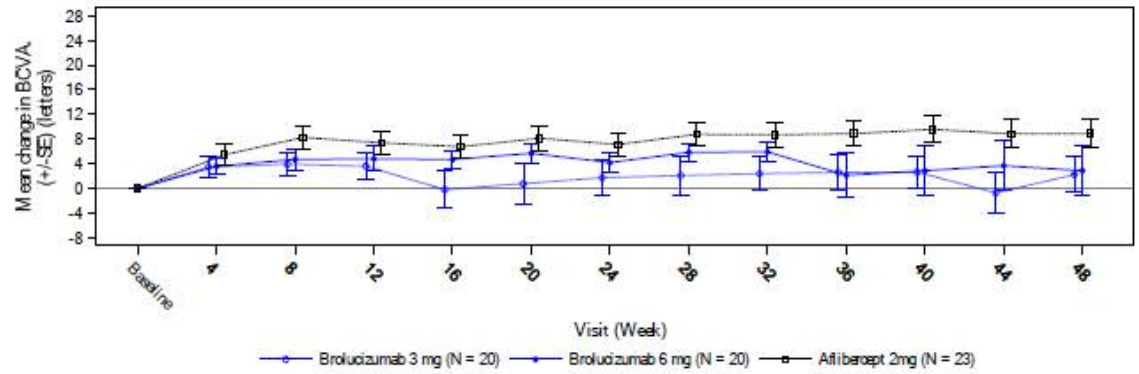
Week 48 までの PCV 有無別の BCVA の推移は，PCV ありでは，いずれの群も，Week 8 まで最も大きく増加（改善）した後 Week 12 まで緩徐に増加し，その効果は Week 48 までほぼ一定で推移し改善を維持した。PCV なしでは，BRO 6 mg 群では Week 4 まで最も大きく増加（改善）し，Week 12 まで緩徐に増加した後ほぼ一定で推移し改善を維持したが，Week 36 で変化量が大きく減少した。また BRO 3 mg 群では，Week 4 まで最も大きく増加（改善）し，Week 12 まで緩徐に増加した後 Week 16 で減少し，その後 Week 40 まで再度緩徐に増加したが，Week 44 で再度減少した。

Figure 3-13　Week 48 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF）

PCV あり



PCV なし



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-9.5

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量を Table 3-31 に示す。

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（平均値）は，PCV ありでは BRO 3 mg 群で 11.4 文字，BRO 6 mg 群で 10.4 文字，AFL 2 mg 群で 11.6 文字，PCV なしでは BRO 3 mg 群で 2.3 文字，BRO 6 mg 群で 2.9 文字，AFL 2 mg 群で 8.9 文字と，いずれの群でも PCV なしに比べ，PCV ありで BCVA が改善した。Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量が，PCV なしの BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群で AFL 2 mg 群と比べて少なかった理由は，Figure 3-13 の推移が示すとおり，BRO 3 mg 群の Week 16，44，BRO 6 mg 群の Week 36 で BCVA が大きく低下したことが原因と考えられた。これらの低下は，該当した被験者の絶対数は少なかったものの，BRO 3 mg 群の Week 16，44，BRO 6 mg 群の Week 36 で BCVA がベースラインと比べて 20 文字以上低下した，以下の被験者の BCVA の推移が影響しているものと考えられた。なお，BRO 6 mg 群の BCVA 低下に影響した 1 名では，治験薬との関連なしの有害事象によって BCVA が低下した（Figure 6-1，5.3.5.1-1-C001 試験-Listing 14.2-1.2，Patient-Profile）。

- BRO 3 mg 群
  - 被験者番号：6878.00005
    ベースライン時に 51 文字であった BCVA が，Week 16 で 19 文字（ベースラインから−32 文字）に大きく減少した。当該被験者では，Week 8 に中等度のぶどう膜炎（治験薬との関連あり）が発現し，Week 48 に回復した。Week 16 でみられた BCVA の減少は，次の評価時点である Week 20 では 66 文字（ベースラインから + 15 文字）まで回復し，一過性であった。Week 48 での BCVA は 61 文字（ベースラインから + 10 文字）であった。
  - 被験者番号：7461.00003
    ベースライン時に 66 文字であった BCVA が，Week 16 で 40 文字（ベースラインから−26 文字）に大きく減少した。当該被験者では，Week 12 に角膜後面沈着物（治験薬との関連なし）が発現した後，Week 16 に治験担当医師より nAMD の悪化，nAMD に関連する視力低下と診断された。Week 48 での BCVA は 40 文字（ベースラインから−26 文字）であった。
  - 被験者番号：7474.00001
    ベースライン時に 38 文字であった BCVA が，Week 44 で 10 文字（ベースラインから−28 文字）に大きく減少した。当該被験者では，Day 293（Week 40～44 の間）に中等度のぶどう膜炎（治験薬との関連あり）が発現した。Week 48 ではぶどう膜炎は未回復で，BCVA は 23 文字（ベースラインから−15 文字）であった。
  - 被験者番号：7479.00003
    ベースライン時に 72 文字であった BCVA が，Week 44 で 38 文字（ベースラインから−34 文字）に大きく減少した。当該被験者では，Week 44 に視力障害，SRF（増加）（いずれも治験薬との関連あり）が発現した。Week 48 では視力障害，SRF（増加）ともに未回復で，BCVA は 53 文字（ベースラインから−19 文字）であった。当該被験者は Week 48 で SRF（増加）により治験薬の投与を中止した。
- BRO 6 mg 群
  - 被験者番号：7654.00005
    ベースライン時に 69 文字であった BCVA が，Week 36 で 9 文字（ベースラインから−60 文字）に大きく減少した。当該被験者では，Day 227（Week 32～36 の間）に眼内炎［治験薬との関連なし（細菌培養陽性），治験薬の投与手技と関連あり］が発現し，その後 Week 36 に同意撤回により投与を中止した。BCVA は Week 32 で 70 文字あったが，Week 36 で 9 文字（ベースラインより−60 文字），Week 40～48 で 0 文字（ベースラインから−69 文字）と，Week 36 以降 Week 48 まで大きく低下した。

Table 3-31　Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF）

	BRO 3 mg			BRO 6 mg			AFL 2 mg		
	BL	投与後	BL からの変化量	BL	投与後	BL からの変化量	BL	投与後	BL からの変化量
PCV あり									
n	20	20	20	39	39	39	30	30	30
Mean	61.5	72.9	11.4	62.4	72.7	10.4	62.4	73.9	11.6
SD	15.91	11.60	11.72	13.87	13.75	9.51	10.76	8.89	7.47
SE	3.56	2.59	2.62	2.22	2.20	1.52	1.96	1.62	1.36
Minimum	26	45	−5	25	33	−21	41	49	−1
1st quartile	50.5	65.5	4.0	56.0	70.0	5.0	53.0	70.0	6.0
Median	68.0	76.0	8.0	68.0	78.0	10.0	65.5	74.5	11.0
3rd quartile	74.0	80.5	16.5	72.0	84.0	17.0	70.0	79.0	15.0
Maximum	78	90	42	78	88	26	78	90	30
95% LCL	54.0	67.4	5.9	57.9	68.3	7.3	58.4	70.6	8.8
95% UCL	68.9	78.3	16.9	66.9	77.2	13.5	66.4	77.3	14.4
PCV なし									
n	20	20	20	20	20	20	23	23	23
Mean	56.4	58.6	2.3	63.4	66.3	2.9	61.0	69.9	8.9
SD	15.62	18.38	12.76	12.84	21.00	18.43	13.03	19.36	10.98
SE	3.49	4.11	2.85	2.87	4.70	4.12	2.72	4.04	2.29
Minimum	27	16	−26	30	0	−69	27	17	−21
1st quartile	44.5	49.0	−6.0	53.0	52.5	0.0	55.0	65.0	6.0
Median	59.0	62.5	4.0	68.5	72.0	4.5	61.0	75.0	10.0
3rd quartile	69.5	74.0	11.0	73.0	81.0	13.0	70.0	83.0	15.0
Maximum	76	82	20	76	90	22	78	93	28
95% LCL	49.0	50.0	−3.7	57.4	56.5	−5.7	55.4	61.5	4.2
95% UCL	63.7	67.2	8.2	69.4	76.1	11.5	66.6	78.3	13.7

Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-9.10
LCL = 下限信頼限界，UCL = 上限信頼限界，BL：ベースライン
来院 1 回あたりの被験者数 n：ベースライン時及びベースライン後の特定の来院時の両方の測定値をもつ被験者数

PCV 有無別の，Week 96 の BCVA のベースラインからの変化量は，PCV ありでは BRO 3 mg 群で 12.8 文字，BRO 6 mg 群で 11.4 文字，AFL 2 mg 群で 11.1 文字，PCV なしでは BRO 3 mg 群で 1.3 文字，BRO 6 mg 群で 4.0 文字，AFL 2 mg 群で 5.7 文字と，いずれの群でも PCV なしに比べ，PCV ありで BCVA が改善した（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-9.10_y2）。

PCV なしの各群で，Week 96 の BCVA のベースラインからの変化量を比較すると，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の差は引き続きみられたものの，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の差は，Week 48（Table 3-31）と比べて小さかった。PCV なしの各群で，Week 96 の BCVA 平均値は BRO 3 mg 群で 57.7 文字，BRO 6 mg 群で 67.4 文字，AFL 2 mg 群で 66.7 文字と，平均値でみても BRO 3 mg 群の BCVA 値は AFL 2 mg 群より低かったが，BRO 6 mg 群の BCVA 値は Week 96 までに AFL 2 mg 群と同程度まで回復した（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-9.10_y2）。

なお，Week 48 までに BCVA が大きく低下し，Week 48 で回復がみられなかった被験者の Week 96 の BCVA は以下のとおりであった（5.3.5.1-1-C001 試験-Listing 14.2-1.2_y2，Patient-Profile）。

- BRO 3 mg 群
  - 被験者番号：7461.00003

    Week 16 に診断された nAMD の悪化，nAMD に関連する視力低下は Week 96 でも未回復で，Week 48 で 40 文字（ベースラインから−26 文字）であった BCVA は，Week 96 では 38 文字（ベースラインから−28 文字）と引き続き低かった。
  - 被験者番号：7474.00001

    Day 293（Week 40～44 の間）に発現した中等度のぶどう膜炎は Day 358（Week 48～52 の間）に回復した。回復後，BCVA は Week 84 までほぼ一定で推移したが，Week 60～64 に網膜出血，Week 68～84 に眼圧上昇と前房の炎症（3 事象ともに治験薬との関連なし）の発現，回復を経て，Week 84 以降 BCVA は回復の傾向で，Week 48 で 23 文字（ベースラインから−15 文字）であった BCVA は，Week 96 では 34 文字（ベースラインから−4 文字）であった。
  - 被験者番号：7479.00003

    Week 44 に発現した視力障害は Week 68 で回復したが，SRF（増加）は Week 96 でも未回復であった。Week 48 で 53 文字（ベースラインから−19 文字）であった BCVA は，Week 96 では 43 文字（ベースラインから−29 文字）であった。
- BRO 6 mg 群
  - 被験者番号：7654.00005

    Week 48 で 0 文字であった BCVA は，最後 Week 64 で 8 文字（ベースラインから−61 文字）であることが確認されたが，Week 68 以降のデータは測定されていない。Day 227（Week 32～36 の間）に発現した眼内炎は，Week 96 でも未回復であった。

（3）BRO 群での Week 48 までの q12w 投与継続状況

BRO 群で，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，PCV ありでは BRO 3 mg 群で 70.0%，BRO 6 mg 群で 76.3%，PCV なしでは BRO 3 mg 群で 40.0%，BRO 6 mg 群で 45.0%と推定された。BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに PCV なしより PCV ありで 10%以上高かった（Table 3-32，Figure 3-14）。

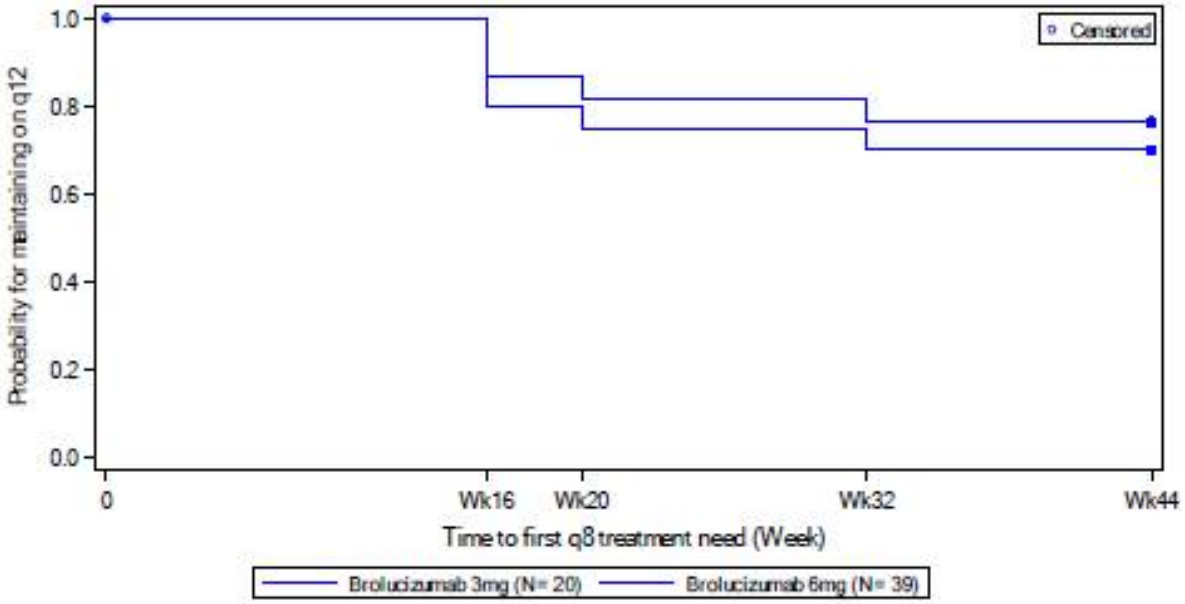
Table 3-32 Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人集団，BRO 群）

評価時点（Week）	各評価時点で初めてq8w 投与を必要とされた被験者数	各評価時点の被験者数（at risk 数）	各評価時点の打ち切り被験者数	q12w 投与継続の割合	q12w 投与継続割合の 95%CI
PCV あり	BRO 3 mg (N = 20)				
0	0	20	0	1.0000	1.0000, 1.0000
16	4	20	0	0.8000	0.5511, 0.9198
20	1	16	0	0.7500	0.4999, 0.8875
32	1	15	0	0.7000	0.4505, 0.8525
44	0	14	14	0.7000	0.4505, 0.8525
	BRO 6 mg (N = 39)				
0	0	39	1	1.0000	1.0000, 1.0000
16	5	38	0	0.8684	0.7123, 0.9430
20	2	33	0	0.8158	0.6521, 0.9076
32	2	31	0	0.7632	0.5942, 0.8690
44	0	29	29	0.7632	0.5942, 0.8690
PCV なし	BRO 3 mg (N = 20)				
0	0	20	0	1.0000	1.0000, 1.0000
16	4	20	0	0.8000	0.5511, 0.9198
20	4	16	0	0.6000	0.3573, 0.7760
32	3	12	0	0.4500	0.2311, 0.6471
44	1	9	8	0.4000	0.1928, 0.6005
	BRO 6 mg (N = 20)				
0	0	20	0	1.0000	1.0000, 1.0000
16	5	20	0	0.7500	0.4999, 0.8875
20	2	15	0	0.6500	0.4030, 0.8153
32	2	13	0	0.5500	0.3134, 0.7349
44	2	11	9	0.4500	0.2311, 0.6471

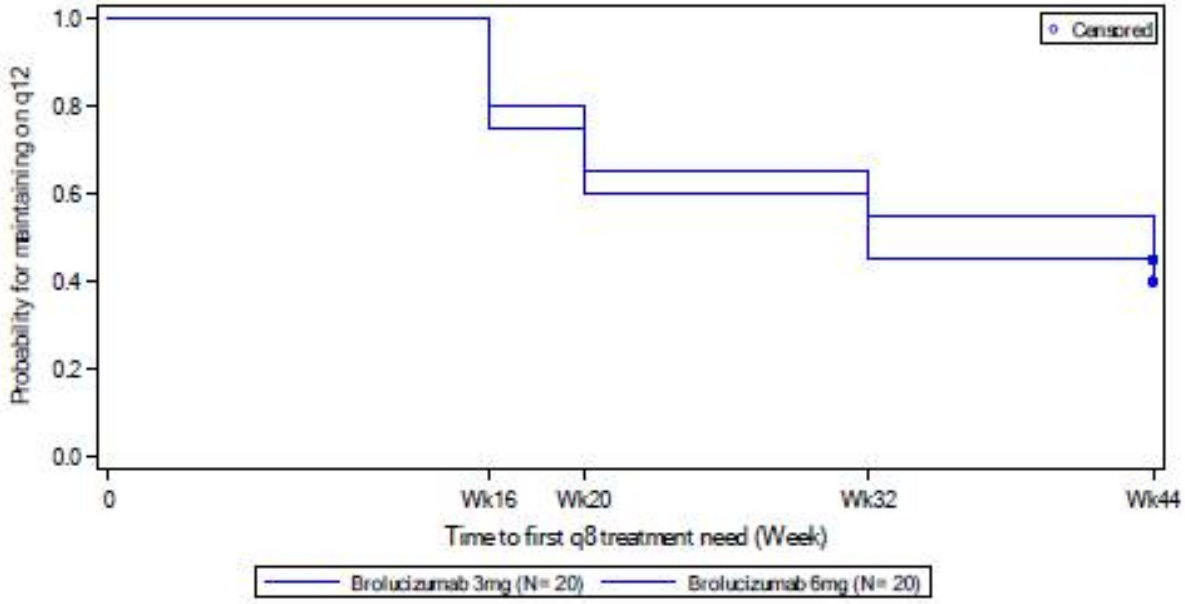
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.9

Figure 3-14　Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合の推定値（C001 試験，FAS，日本人集団，BRO 群）

PCV あり



PCV なし



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-6.3

（4）CSFT 変化量

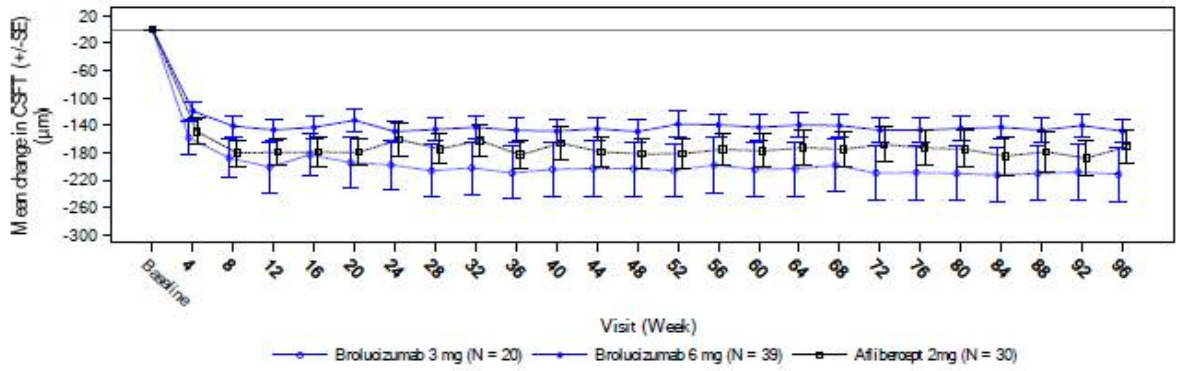
Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移を Figure 3-15 に示す。

PCV の有無を問わず，いずれの群も，CSFT のベースラインからの変化量は，Week 4 で最も大きく減少（改善）した後 Week 12 まで緩徐に減少し，その効果は Week 96 までほぼ一定で推移し改善を維持した。

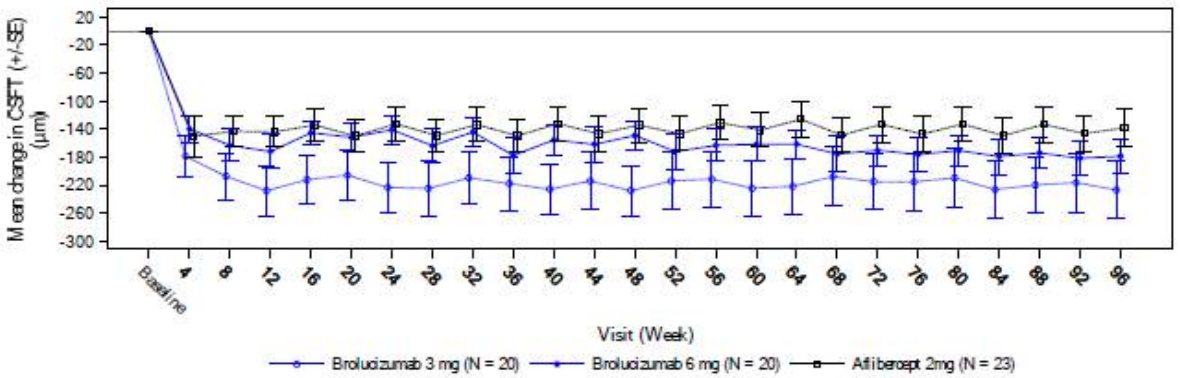
PCV ありでは，治療期間を通じて，BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群と比べ BRO 6 mg 群で変化量の減少が小さかったが，その理由は 3.3.1.3.4 項と同様，BRO 6 mg 群でのベースラインの CSFT 値（408.7 µm）が，他の群（BRO 3 mg 群：463.2 µm，AFL 2 mg 群：445.9 µm）と比べて薄かったことが原因であると考えられた（3.3.1.2 項）。PCV なしでは，治療期間を通じて BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群と比べ BRO 3 mg 群で変化量が大きく減少した。その理由は，BRO 3 mg 群でのベースラインの CSFT 値（463.2 µm）が，他の群（BRO 6 mg 群：408.7 µm，AFL 2 mg 群：445.9 µm）と比べて厚かったことが原因であると考えられた（3.3.1.2 項）。

Figure 3-15　Week 96 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（C001 試験，FAS，日本人集団，LOCF）

PCV あり



PCV なし



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-15.4_y2

3.3.2 その他の部分集団解析

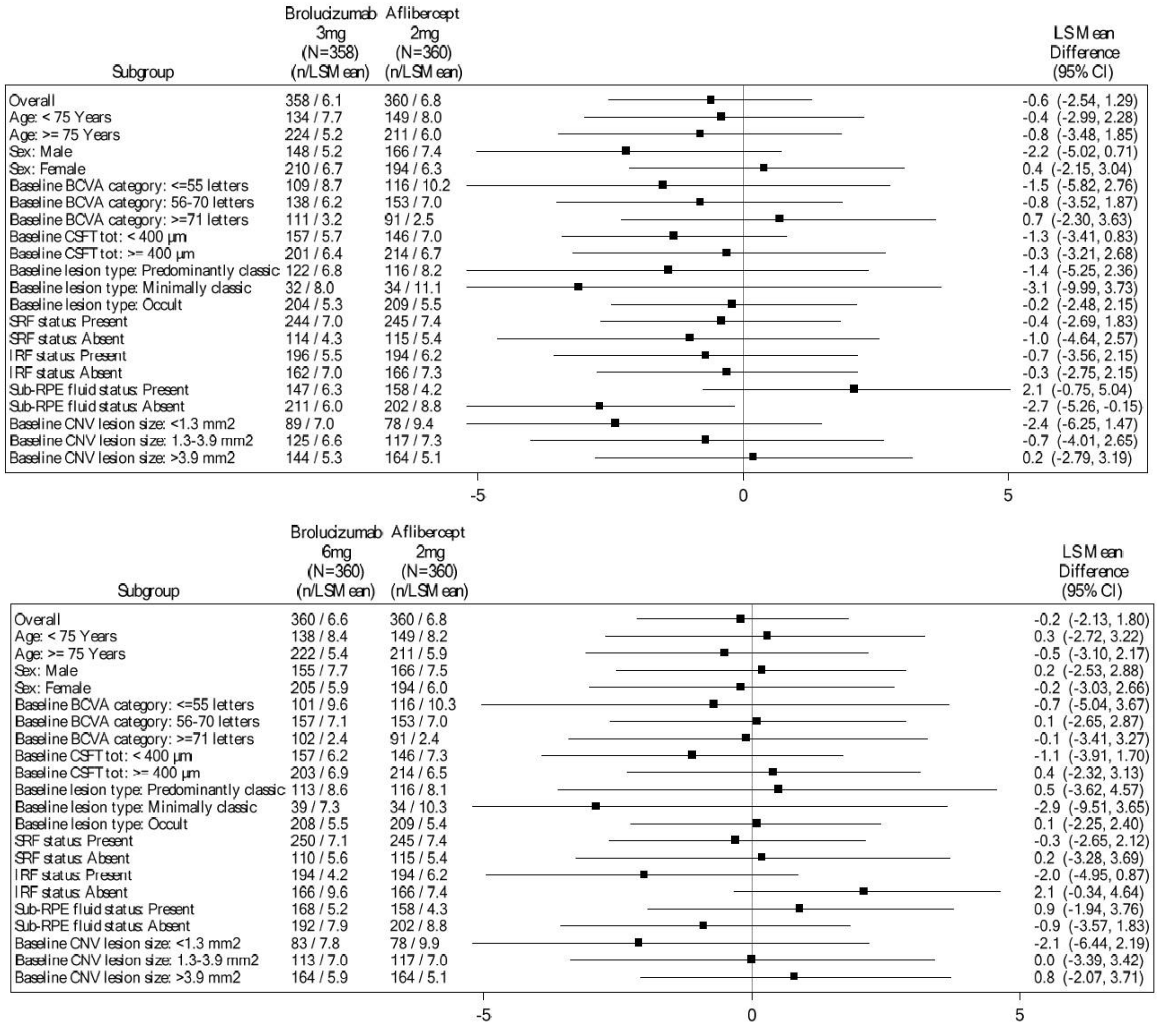
主要評価項目及び重要な副次評価項目について，人口学的特性（年齢，性別），及び疾患特性（いずれもベースラインの BCVA，CSFT，病変の種類，CNV 病変サイズ，滲出液の有無）別の有効性を，C001 試験，C002 試験別に解析した。

3.3.2.1 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量

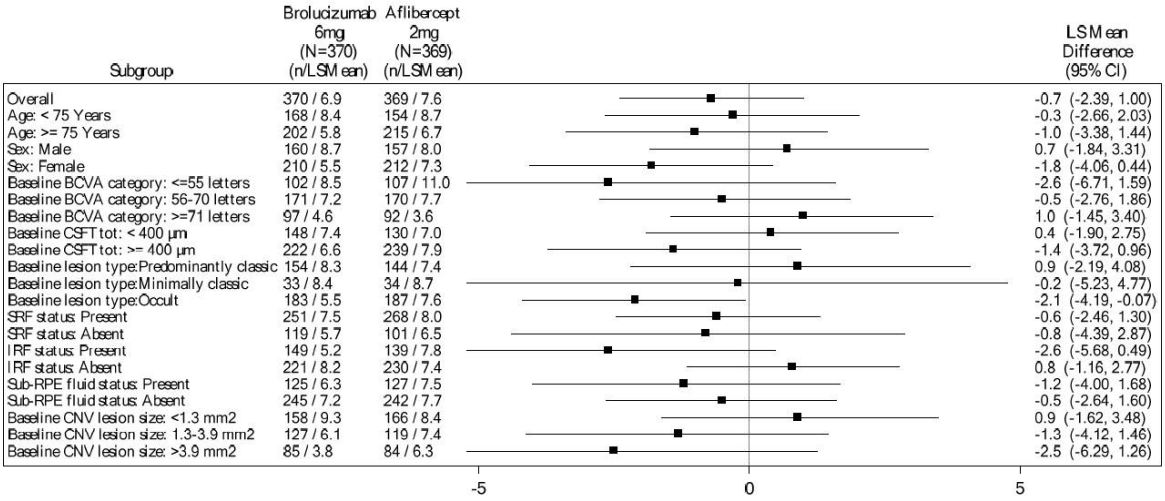
Minimally classic 病変を有する被験者数が少なく，病変の種類の集団間では厳密な解釈が困難であったものの，C001 試験，C002 試験ともに，いずれの部分集団でも，Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は BRO 3 mg 群，6 mg 群と AFL 2 mg 群の間に大きな違いはなかった（Figure 3-16）。

Figure 3-16 Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験



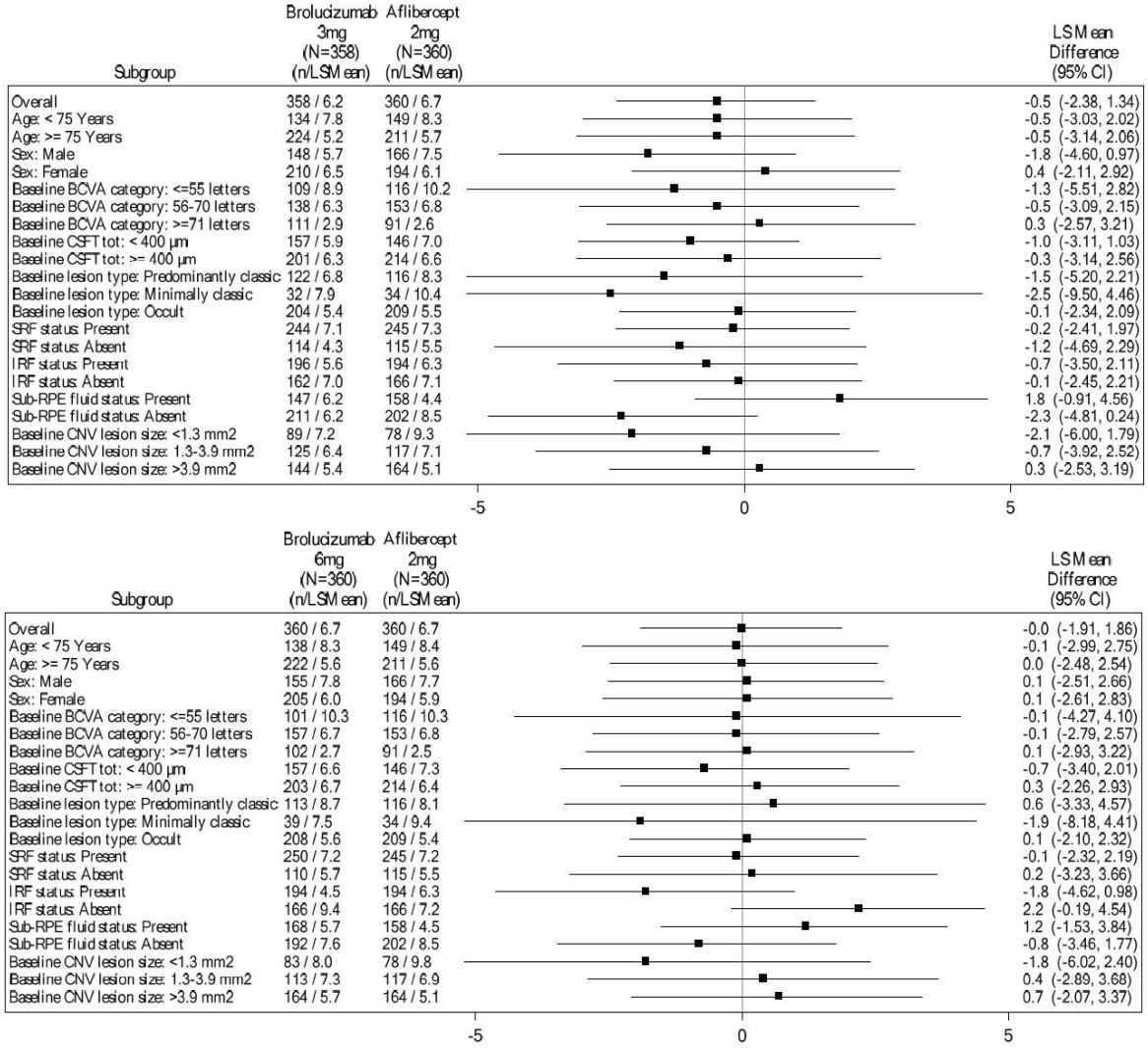
Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-4.1，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-4.1
ベースラインの BCVA 区分（≤ 55 文字，56～70 文字，≥ 71 文字），年齢区分（< 75 歳，≥ 75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
BCVA，年齢の部分集団解析では，ANOVA モデルの因子から BCVA 区分又は年齢区分を除いた。

3.3.2.2 Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量

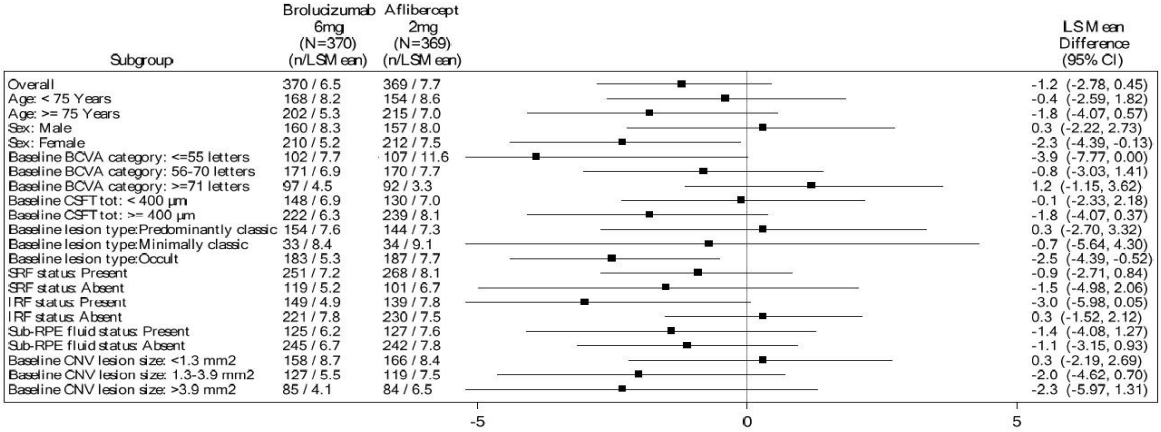
Minimally classic 病変を有する被験者数が少なく，病変の種類の集団間では厳密な解釈が困難であったものの，C001 試験，C002 試験ともに，いずれの部分集団でも，Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）は BRO 3 mg 群，6 mg 群と AFL 2 mg 群の間に大きな違いはなかった（Figure 3-17）。

Figure 3-17　　Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF）

C001 試験



C002 試験



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Figure 14.2-4.3，5.3.5.1-2-C002 試験-Figure 14.2-4.3
ベースラインの BCVA 区分（≤55 文字，56～70 文字，≥71 文字），年齢区分（<75 歳，≥75 歳），群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
BCVA，年齢の部分集団解析では，ANOVA モデルの因子から BCVA 区分又は年齢区分を除いた。

3.3.2.3 BRO 群での Week 48 までの q12w 投与継続状況

BRO 群で，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，C001 試験，C002 試験の BRO 6 mg 群で Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，すべての部分集団にて 40%超と推定された。Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合に最も違いがみられた集団は，C001 試験，C002 試験ともにベースラインの CSFT で，C001 試験の BRO 6 mg 群ではベースラインで 400 µm 未満であった集団で 70.3%，400 µm 以上の集団で 44.3%，C002 試験の BRO 6 mg 群では，ベースラインで 400 µm 未満であった集団で 66.0%，400 µm 以上の部分集団で 41.3%の割合と推定された（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.5，5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.5）。

初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした BRO 群の被験者での，Week 48 までの q12w 投与継続状況

BRO 群で，Week 16 又は 20 に q8w 投与への切替えを不要とした被験者のうち，Week 48 前最後の DA 評価時点である Week 44 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を，Kaplan Meier 法を用いて推定した。

その結果，Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，C001 試験の BRO 6 mg 群では，いずれの部分集団でも 80%超と推定された。また，Minimally classic 病変を有する被験者数が少なく，病変の種類の集団間では厳密な解釈が困難であったものの，BRO 3 mg では，Minimally classic 病変を有する集団（68.8%）を除く，すべての部分集団で 70%以上と推定された（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.6）。また，C002 試験の BRO 6 mg 群で Week 48 まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合は，いずれの部分集団でも 70%超と推定された（5.3.5.1-2-C002 試験-Table 14.2-6.6）。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

第 III 相試験の C001 試験，C002 試験の結果に基づいて，用量－反応関係，及び部分集団の結果を評価し，推奨用法・用量を決定した。なお，投与間隔の決定に関しては，第 III 相試験に加え，第 II 相試験の結果も併せて評価した。

用法・用量（案）

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 4 週ごとに 1 回，連続 3 回（導入期）硝子体内投与する。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 用量－反応関係

4.1.1.1 第 III 相試験での用量－反応関係

C001 試験の結果に基づき，BRO 3 mg 群と 6 mg 群の有効性を比較した。その結果，BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに有効性が確認されたが，特に BRO 6 mg 群では，機能学的評価項目（BCVA），q12w 投与が継続可能な被験者の割合，解剖学的評価項目（CSFT，CNV 病変サイズ，網膜滲出液）及び DA コントロール等の全般的な項目で，Week 96 までの期間を通じて，BRO 3 mg 群と比べてより高い有効性が示された。

Week 16 までは各被験者の投与間隔が同じであったが，Week 16 以降は各群に投与間隔が異なる被験者（q12w 又は q8w）が含まれたため，単純な比較は困難であった。よって，用量－反応関係を評価するにあたり，Week 16 まで及び Week 16 より後に分けて評価した。

Week 16 での用量－反応関係

投与間隔が同じ Week 16 までの有効性を BRO 3 mg 群と 6 mg 群で比較した結果，Table 4-1 に示すすべての有効性評価項目で，BRO 3 mg 群と比べ 6 mg 群で数値的に良い結果が得られた。

Table 4-1　Week 16／Week 12 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF）

Week 16／Week 12 の用量－反応関係	BRO 3 mg	BRO 6 mg	群間差 (6 mg − 3 mg)
Week 16 の DA（q8w 投与が必要と判断された）（%）	28.1	24.0	−4.1
Week 16 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（文字数）	5.8	6.5	0.7
Week 16 の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（μm）	−153.3	−161.4	−8.1
Week 16 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	41.8	33.9	−7.9
Week 12#の CNV 病変サイズのベースラインからの変化量（mm^2）	−3.3	−3.8	−0.5
Week 12#に CNV を有する被験者の割合（%）	42.6	37.0	−5.6

Source: Table 3-12，Table 3-19，Table 3-21，Table 3-23，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-9.1，Table 14.2-24.3
評価は，プロトコルに従って Week 16 ではなく Week 12 の来診時に実施された。

Week 16 より後の用量－反応関係

Week 16 より後は DA に応じて投与間隔が変更できたことから，結果の解釈には注意が必要であるが，Week 48 の用量－反応関係の結果からも，BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群で概ね高い有効性が示された（Table 4-2）。そのうち，Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合は，BRO 3 mg 群（5.9%）に比べ 6 mg 群（6.4%）で 0.5%高かったが，Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合も BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群で 8.4%高く，総合的に BRO 3 mg 群より 6 mg 群で高い視力改善効果が認められた。

Table 4-2　Week 48 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF）

Week 48 の用量－反応関係	BRO 3 mg	BRO 6 mg	群間差 (6 mg – 3 mg)
Week 44#まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合（%）	49.4	55.6	6.2
Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（文字数）	6.1	6.6	0.5
Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）（文字数）	6.2	6.7	0.5
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	25.2	33.6	8.4
Week 48 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	5.9	6.4	0.5
Week 48 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	48.5	49.5	1.0
Week 48 の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（μm）	−167.4	−172.8	−5.4
Week 48 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	34.1	31.2	−2.9
Week 48 の CNV 病変サイズのベースラインからの変化量（mm^2）	−3.9	−4.0	−0.1
Week 48 に CNV を有する被験者の割合（%）	22.9	21.4	−1.5

Source: Table 3-4，Table 3-5，Table 3-6，Table 3-8，Table 3-19，Table 3-21，Table 3-22，Table 3-23
評価は，プロトコルに従って Week 48 ではなく Week 44 の来診時に実施された。

Week 48 までにみられた効果の多くは，Week 96 まで維持された。BRO 6 mg 群では，3 mg 群と比べ多くの被験者が Week 96 まで q12w 投与を継続するものと推定され（BRO 3 mg：39.7%，BRO 6 mg：45.4%），網膜滲出液を有する被験者の割合は BRO 3 mg 群より 6 mg 群で低かった（BRO 3 mg：30.5%，BRO 6 mg：24.0%）（Table 4-3）。

Table 4-3　Week 96 での BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応（C001 試験，FAS，LOCF）

Week 96 の用量－反応関係	BRO 3 mg	BRO 6 mg	群間差 (6 mg − 3 mg)
Week 92[#]まで q12w 投与が継続可能な被験者の割合（%）	39.7	45.4	5.7
Week 96 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（文字数）	5.6	5.9	0.3
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）	32.6	34.2	1.6
Week 96 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）	8.6	8.1	−0.5
Week 96 の BCVA が 73 文字以上の被験者の割合（%）	48.1	48.6	0.5
Week 96 の CSFT のベースラインからの変化量（最小二乗平均）（μm）	−179.7	−174.8	4.9
Week 96 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%）	30.5	24.0	−6.5
Week 96 の CNV 病変サイズのベースラインからの変化量（mm^2）	−3.9	−4.1	−0.2
Week 96 に CNV を有する被験者の割合（%）	18.9	17.8	−1.1

Source: Table 3-7，Table 3-10，Table 3-20，Table 3-21，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-24.3_y2，Table 14.2-34.1_y2
評価は，プロトコルに従って Week 96 ではなく Week 92 の来診時に実施された。

4.1.1.2　投与間隔の決定

第 II 相試験（C-12-006 試験）での BRO 6 mg 群の被験者は，治験薬を q4w で 3 回導入投与した後，Week 32 まで q8w 投与，その後 q12w 投与に変更して Week 44 に投与された。その結果，BCVA は 3 回の q4w 投与で大きく改善がみられ，その後 q12w 投与下でも，Week 56 の最終観察時点まで約 50%の被験者で改善された BCVA が維持された（5.3.5.1-3-C-12-006 試験-11.4.1.5.4.1 項）。また，第 III 相試験の C001 試験，C002 試験での BRO 6 mg 群の被験者は，q4w で 3 回導入投与した後，それぞれ 55.6%，51.0%の被験者が Week 48 まで q12w 投与を継続可能と推定された（3.2.2.1 項）。

以上より，nAMD 治療として BRO 6 mg を q4w に 3 回導入投与した後，q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与に変更できるという投与レジメンは，視力を改善，維持する上で適切であるものと考えられた。

4.1.2　血中濃度－反応関係

被験者に硝子体内投与された BRO の作用部位は眼内である。眼のサンプルを被験者から収集することは不可能であるため，ヒトでの BRO の眼の PK は評価不能である。また，作用部位が眼内であることから，BRO の全身曝露は有効性とは無関係であると考えられ，臨床試験にて BRO の血中濃度と効果の関係は評価していない。

4.1.3　部分集団での検討

C001 試験，C002 試験の人口学的特性（年齢，性別），及び疾患特性（ベースラインの BCVA，CSFT，病変の種類，CNV 病変サイズ，滲出液の有無）別，C001 試験の日本人／日本人以外別に，BCVA 変化量と q12w 投与継続状況を評価した。C001 試験の日本人／日本人以外別には，CSFT 変化量も評価した。

Week 48 の BCVA のベースラインからの変化量，及び Week 36～48 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，いずれも多くの部分集団で BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群で大きい傾向がみられた（Figure 3-16，Figure 3-17，Table 3-27，Table 3-28）。

多くの部分集団で，BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群の被験者の多くが，Week 48 まで q12w 投与を継続可能であるものとされた。CSFT が 400 µm 未満，minimally classic，日本人といった一部の集団では，BRO 3 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で 10%以上多くの被験者が q12w 投与を継続可能と推定された。また，初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えを不要とした被験者でも，すべての部分集団で，BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群の被験者のより多くが Week 48 まで q12w 投与を継続可能であるものとされ，minimally classic，CNV 病変サイズ 1.3 mm^2 未満の集団では，BRO 3 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で 10%以上多くの被験者が q12w 投与を継続可能と推定された（Table 3-29，Table 3-30，5.3.5.1-1-C001 試験-Table 14.2-6.5，Table 14.2-6.6）。

CSFT 変化量では，日本人以外と異なり日本人で BRO 3 mg 群に比べ BRO 6 mg 群での CSFT 減少がみられなかったが，その理由は，BRO 6 mg 群でのベースラインの CSFT が，他の群と比べて薄かったことが原因であると考えられた（3.3.1.3.4 項）。

以上より，ほとんどの部分集団で BRO 3 mg 群に比べ 6 mg 群での高い有効性が示された。

4.2 有効性に関連する免疫原性評価

他の治療用タンパク質と同様，BRO で治療された被験者には免疫応答の可能性が考えられる。BRO の免疫原性測定には血清サンプルを用い，イムノアッセイで BRO 抗体陽性とされた被験者の割合を評価した。なお，免疫応答の検出は，使用されるアッセイの感度と特異性，サンプルの取扱いや収集のタイミング，併用薬，及び原疾患に大きく依存するため，BRO の抗体発現率と他製品の抗体発現率を比較することは必ずしも適切ではない。

治療前抗体として，一本鎖抗体を含むさまざまなバイオテクノロジー由来の治療用タンパク質に対する抗体が，BRO 未治療の被験者で検出された。BRO 投与前の抗 BRO 抗体陽性率は 35%～52%であった。BRO を 88 週間投与した後，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う BRO 抗体の発現率は 23%～25%であった。BRO 投与前の抗 BRO 抗体が中和抗体か否かにかかわらず，それらが BRO の有効性に影響を及ぼす傾向はみられなかった。また同様に，BRO 投与後に確認された薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う BRO 抗体でも，BRO の有効性に対する明確かつ一貫した影響はみられなかった。

免疫原性の総合的な評価は，[2.7.2-4.1 項]に示した。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

申請時の用法・用量で実施した 2 つの第 III 相試験の結果から，BRO を Week 96 まで投与した場合の耐薬性，及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

第 III 相試験 2 試験では，いずれも BRO を Week 96 まで投与した。Week 48 に主要及び最も重要な副次評価項目が評価され，対照薬の AFL と同様に視力の改善が認められた後，Week 96 まで効果が持続した（3.2.1.1 項～3.2.1.3 項）。また，Week 48 までにみられた解剖学的パラメータ（CSFT や網膜滲出液の有無）の改善も Week 96 まで維持された（3.2.4 項，3.2.5.2 項）。さらに，長期投与に伴い新たな DA が確認された被験者は少なく，多くの被験者が，試験期間を通じて q12w 投与を継続できる可能性が示された（3.2.2 項）。これらの結果は，BRO 6 mg の効果の持続を支持するものであると考えた。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。

6 付録

Table 6-1 VFQ-25 の質問とその回答選択肢

質問票		
VFQ-25 2000 年版	これからあなたの視力についての問題点または視力について感じていることに関する記述をいくつか読み上げます。それぞれの質問の後に，あなたに回答選択肢を読み上げます。あなたの状態に一番よくあてはまるものを一つ選んで下さい。 もし，眼鏡やコンタクトレンズをお使いの方は，使っているときのことを考えて全ての質問に答えて下さい。 それぞれの質問の回答には，充分に時間をかけて下さい。お答えいただいた内容は，他に知られることはありませんので，安心して下さい。この調査は，視力障害および，それが生活の質にどのような影響があるかをより良く知るためのものですから，できるだけ正確に答えていただきたいのです。特定の活動のためにもし，眼鏡やコンタクトレンズをお使いの方は，使っているときのことを答えて下さい。時々しか使わない場合でも，全ての質問に，使っているものとして答えて下さい。	
	第一部： 全身の健康状態と視力	
	1. 一般的に，あなたの全身の健康状態はどうですか？ 選択肢を読み上げる：	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 最高に良い：1 とても良い：2 良い：3 普通：4 悪い：5
	2. 現在，あなたの両眼での視力は，どうですか？眼鏡やコンタクトレンズをお使いの方は使っているときのことを考えて，「最高に良い」「良い」「普通」「悪い」「とても悪い」「全く見えない」の中から一つ選んで回答して下さい。 選択肢を読み上げる：	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 最高に良い：1 良い：2 普通：3 悪い：4 とても悪い：5 全く見えない ：6
	3. 自分の視力について，どのくらい頻繁に不安を感じますか？ 選択肢を読み上げる：	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く不安でない：1 まれに不安：2 ときどき不安：3 ほとんどいつも不安：4 いつも不安：5
	4. これまでに，目または目のまわりに，痛みや不快感，例えば熱っぽさ，かゆみ，うずく痛みは，どの程度ありますか？ 選択肢を読み上げる：	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全くない：1 かすかにある：2 中くらいにある：3 かなりある：4 非常にある：5

質問票	
第二部： 日常活動の難しさ 次の質問は，あなたがふだん特定の活動をするときの難しさについてお尋ねするものです。 眼鏡やコンタクトレンズをお使いの方は，使っているときのことをお答え下さい。	
5. 新聞の，通常の大きさの活字を読むのは，どのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいので読むのをやめた：5 別の理由で読むのをやめた，または，読むのに興味がない：6
6. 物を近くでよく見る作業や趣味（例えば料理や裁縫をしたり，家の中で修理をしたり工具を使ったり）をするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
7. ものが見えにくいために，混雑した棚から何かを見つけるのは，どのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
8. 道路標識や商店の看板の文字を読むのは，どのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
9. ものが見えにくいために，夜や薄暗いところで，階段をおりたり，段差や歩道の縁石をおりたりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6

質問票		
	10. ものが見えにくいために，歩いているときに，左右のものに気が付くのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	11. ものが見えにくいために，あなたが何か言うことに相手がどう反応するかを見るのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	12. ものが見えにくいために，着る服を自分で選んだり，組み合わせたりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	13. ものが見えにくいために，誰かに会いに家を訪ねたり，パーティーやレストランに行ったりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	14. ものが見えにくいために，映画や芝居を観たり，スポーツを観戦しに行ったりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	15. それでは，車の運転について伺います。現在，あなたは車を運転することがありますか？	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） はい：1　問 15c へ いいえ：2
	15a.（「いいえ」の場合）それはあなたが今まで車を運転したことがないのですか？ それとも運転するのをやめたのですか？	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 運転したことがない：1　第三部，問 17 へ 運転するのをやめた：2

質問票		
	15b.（「運転するのをやめた」の場合）車の運転をやめたのは，ものが見えにくいことが主な原因ですか，他の理由が主な原因ですか，あるいはその両方が原因ですか？	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） ものが見えにくいのが主な原因で：1　第三部，問17へ 他の理由が主な原因で：2　第三部，問17へ その両方：3　第三部，問17へ
	15c.（現在，運転する場合）昼間，走り慣れた所で運転するのは，どのくらい難しいですか？	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4
	16. 夜間の運転はどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	16a. 難しい状況，例えば天気が悪いときやラッシュアワーのときに運転したり，高速道路や都心を運転したりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	第三部： 視力障害の影響 次の質問は，あなたが何かをするとき，ものが見えにくいせいでどのくらい支障があるかをお尋ねするものです。「いつも」「ほとんどいつも」「ときどき」「まれに」「全くない」の中から一つ選んで回答して下さい。 選択肢を読み上げる：	（それぞれの質問について一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい）
	17. ものが見えにくいために，物事を思いどおりにやりとげられないですか？	いつも：1 ほとんどいつも：2 ときどき：3 まれに：4 全くない：5
	18. ものが見えにくいために，仕事やその他の活動ができる時間が制限されますか？	いつも：1 ほとんどいつも：2 ときどき：3 まれに：4 全くない：5
	19. 目または目のまわりの痛みや不快感，例えば熱っぽさ，かゆみ，うずく痛みが原因で，やりたいことができないですか？	いつも：1 ほとんどいつも：2 ときどき：3 まれに：4 全くない：5

質問票		
	次のそれぞれの記述には，「全くそのとおり」「ほぼあてはまる」「ほとんどあてはまらない」「ぜんぜんあてはまらない」「わからない」の中から回答して下さい。	（それぞれの質問について一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい）
	20. ものが見えにくいために，ほとんど家にいる。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
	21. ものが見えにくいために，欲求不満を感じることが多い。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
	22. ものが見えにくいために，したいことが思うようにできない。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
	23. ものが見えにくいために，他の人が話すことにたよりすぎなければならない。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
	24. ものが見えにくいために，他の人から多くの助けを必要とする。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
	25. ものが見えにくいために，自分や他の人が困ることをするのではないかと心配である。	全くそのとおり：1 ほぼあてはまる：2 わからない：3 ほとんどあてはまらない：4 ぜんぜんあてはまらない：5
下位尺度 2000 年版	近見視力	
	A3. 眼鏡をかけて電話帳，薬のビン，あるいは法令書式の小さい活字を読むのはどれくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6

質問票		
	A4. ものが見えにくいために，受け取った請求書が正確かどうか判断するのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	A5. ものが見えにくいために，ひげをそったり，髪を整えたり，化粧をしたりするのはどのくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
下位尺度 2000 年版	遠見視力	
	A6. ものが見えにくいために，部屋の反対側から知り合いを認識するのはどれくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	A7. ものが見えにくいために，激しいスポーツをしたり，あなたが楽しんでいるその他の屋外活動（例えば，ゴルフ，ボーリング，ジョギング，ウォーキング）をしたりするのはどれくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい： 4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6
	A8. ものが見えにくいために，テレビ番組を観て楽しむのはどれくらい難しいですか？ （選択肢を読み上げる）	（一番よくあてはまる番号に○をつけて下さい） 全く難しくない：1 あまり難しくない：2 中くらいに難しい：3 極めて難しい：4 見えにくいのでするのをやめた：5 別の理由でするのをやめた，または，するのに興味がない：6

Table 6-2 選択・除外基準一覧（C001 試験，C002 試験）

		C001 試験	C002 試験
選択基準			
1.	治験に関連する検査実施前に，本人の意思により文書による同意が得られたもの。	○	○
2.	スクリーニング検査時に 50 歳以上であるもの。	○	○
3.	被験眼：スクリーニング検査時に，AMD に起因した中心サブフィールドに影響を及ぼす活動性の CNV（CNV 成分を有する網膜血管腫状増殖を含む）があると中央リーディングセンターが判定したもの。	○	○
4.	被験眼：スクリーニング検査時に，CNV 領域（classic と occult の両方を含む）が全病変面積の 50%を上回ると中央リーディングセンターが判定したもの。	○	○
5.	被験眼：スクリーニング検査時に，IRF／SRF が中心サブフィールドに及んでいると中央リーディングセンターが判定したもの。	○	○
6.	被験眼：スクリーニング及びベースライン検査時に，BCVA が ETDRS 可読文字数 78 文字から 23 文字の間のもの。	○	○
除外基準			
1.	被験眼又は対側眼：ベースライン検査時に，眼内又は眼周囲に活動性の感染症を合併している又は活動性の眼内炎を合併しているもの（感染性結膜炎，角膜炎，強膜炎，眼内炎，感染性の眼瞼炎等）。	○	○
2.	被験眼：スクリーニング検査時に，中心サブフィールドが線維化又は地図状萎縮の影響を受けていると中央リーディングセンターがカラー眼底写真から判定したもの。	○	○
3.	被験眼：スクリーニング検査時に，全病変面積の 50%以上が線維化していると中央リーディングセンターが判定したもの。	○	○
4.	被験眼：スクリーニング検査時に，網膜下出血が中心窩の中心点に影響を及ぼしている，かつ／もしくは全病変面積の 50%以上であると中央リーディングセンターが判定したもの。	○	○
5.	被験眼：ビタミン補充療法以外の nAMD に対する治療（治験薬を含む）の経験があるもの。	○	○
6.	被験眼：内眼疾患（nAMD 以外の網膜疾患を含む）の既往又は所見があり，治験担当医師が視力低下の予防又は治療のため治験期間中に薬剤治療や外科治療を必要と判断する，又は治験薬の投与による視力回復の可能性が限定されるもの。	○	○
7.	被験眼：スクリーニング検査時又はベースライン検査時に，RPE 裂孔（rip/tear）があるもの。	○	−
	被験眼：スクリーニング検査時に，RPE 裂孔（rip/tear）があるもの。	−	○
8.	被験眼：硝子体出血があるもの，又はベースライン検査前 4 週間以内に硝子体出血の既往があるもの。	○	○
9.	被験眼：以下の手術歴があるもの。	○	○
	• ベースライン検査の 90 日以内の内眼手術又は屈折矯正手術	○	○
	• 全層角膜移植又は硝子体手術	○	○
	• 汎網膜光凝固	○	○
	• 黄斑下手術又は AMD に対するその他の外科的治療又はレーザー治療	○	○
10.	被験眼：スクリーニング検査時又はベースライン検査時に，コントロール不良の緑内障であるもの（薬物治療下の眼圧が 25 mmHg を上回る，又は治験担当医師の判断）。	○	−
	被験眼：スクリーニング検査時に，コントロール不良の緑内障であるもの（薬物治療下の眼圧が 25 mmHg を上回る，又は治験担当医師の判断）。	−	○
11.	被験眼：スクリーニング検査時又はベースライン検査時に，無水晶体眼又は後嚢がないもの。	○	−
	被験眼：スクリーニング検査時に，無水晶体眼又は後嚢がないもの。	−	○
12.	被験眼：ベースライン検査前 6 ヵ月以内に眼内又は眼周囲へ副腎皮質ステロイドを使用したもの。	○	○

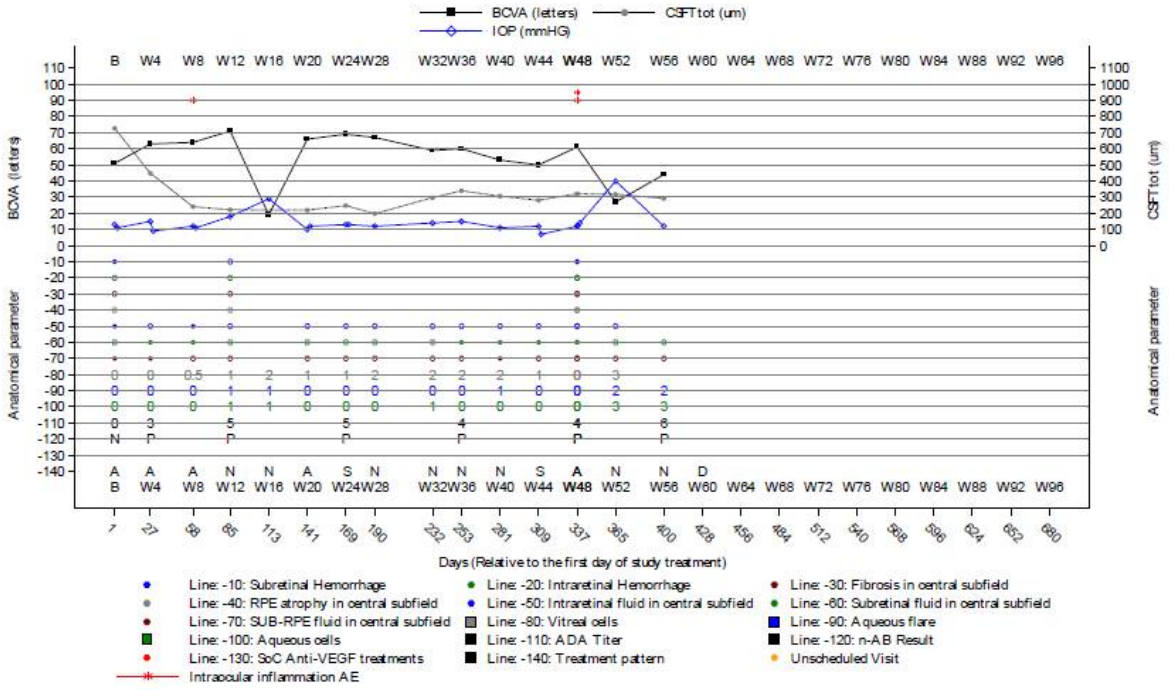
		C001 試験	C002 試験
13.	被験眼：ベースライン検査前 90 日以内に 60 日以上連続して眼局所の副腎皮質ステロイドを使用したもの。	○	○
14.	ベースライン検査前 90 日以内に 30 日以上連続して全身投与の副腎皮質ステロイドを使用したもの［ただし，一定した低用量（10 mg 以下のプレドニゾロン又は同力価のものを 90 日以上使用）の場合を除く］。吸入，点鼻，又は皮膚外用のステロイドは使用可能。	○	○
15.	被験眼：病変部付近への放射線治療歴があるもの。	○	○
16.	対側眼：ベースライン検査前 4 週以内にアフリベルセプト（アイリーア®），ベバシズマブ（アバスチン®），又はペガプタニブ（マクジェン®）の投与を受けた，若しくはベースライン検査前 2 週以内にラニビズマブ（ルセンティス®）の投与を受けたもの。	○	○
17.	治験担当医師が治験の来院，治験の完了，又は治験薬の安全な投与ができないと判断する医学的状態（疾患，代謝機能不全，身体検査所見，又は臨床検査所見）の既往があるもの。	○	○
18.	被験薬や対照薬の含有成分に対して過敏症の既往があるもの，又は治験担当医師によりフルオレセイン色素（又は日本の被験者はインドシアニングリーン色素）に過敏症があると判断されるもの。	○	−
	被験薬や対照薬の含有成分に対して過敏症の既往があるもの，又は治験担当医師によりフルオレセイン色素に過敏症があると判断されるもの。	−	○
19.	授乳中の女性，又は妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査）で陽性が確認された妊娠している女性（妊娠は受胎から出産までと定義）。妊娠可能な女性（定義：ベースライン検査時に，閉経後 1 年未満のすべての女性，又は避妊手術後 6 週間未満の女性）は，治験期間中妊娠しないようにし，下記のような適切な避妊を行わなければならない。	○	○
	• 禁欲（被験者が好む日常のライフスタイルに合っている場合）。定期的な禁欲（例えば，カレンダー法，排卵法，徴候体温法，post-ovulation 法）と膣外射精は，避妊方法としては認められない。	○	○
	• 女性の避妊手術（子宮摘出の有無にかかわらず外科的両側卵巣摘出術を行った）又は卵管結紮術を少なくともベースライン検査の 6 週間前までに行った。卵巣摘出術のみの場合，女性の生殖能力の確認をホルモン量測定にて確認する。	○	○
	• 男性の避妊手術（少なくともベースライン検査日から 6 ヵ月以前）。精管切除術を行った男性パートナーは，本治験に参加する女性被験者にとっての特定のパートナーでなければならない。	○	○
	• バリア法：殺精子剤（ジェル／フィルム／クリーム／膣坐剤）とコンドーム又は子宮頸管キャップ（diaphragmor cervical/vault caps）の併用	○	−
	• 避妊薬（経口，注射，又は埋込み）又はこれらの避妊薬と有効性が同等（妊娠率 1%未満）の薬物による避妊法（例えば，子宮内リングや経皮剤）	○	○
	• 子宮内避妊器具又は子宮内避妊システム	○	○
20	ベースライン検査前 30 日以内又はその治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に他の治験（薬物，機器）へ参加したもの（ただし，観察のみを行う臨床試験，一般用医薬品のビタミン剤，サプリメント又は食事療法の臨床試験は除く）。	○	○
21.	ベースライン検査前 90 日以内に，抗 VEGF 薬の全身投与を受けたもの。	○	○
22.	ベースライン検査前 90 日以内に，脳卒中又は心筋梗塞を発症したもの。	○	−
	ベースライン検査前 6 ヵ月以内に，脳卒中又は心筋梗塞を発症したもの。	−	○
23.	スクリーニング検査時に，コントロール不良の高血圧であるもの（定義：スクリーニング検査時の収縮期血圧が 160 mmHg 以上，又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上）。	○	○

Figure 6-1　PCV なしの BRO 3 mg 群の Week 16，44，BRO 6 mg 群の Week 36 で，BCVA がベースラインと比べて 20 文字以上低下した被験者の BCVA の推移（C001 試験，日本人集団）

BRO 3 mg 群

被験者番号：6878.00005

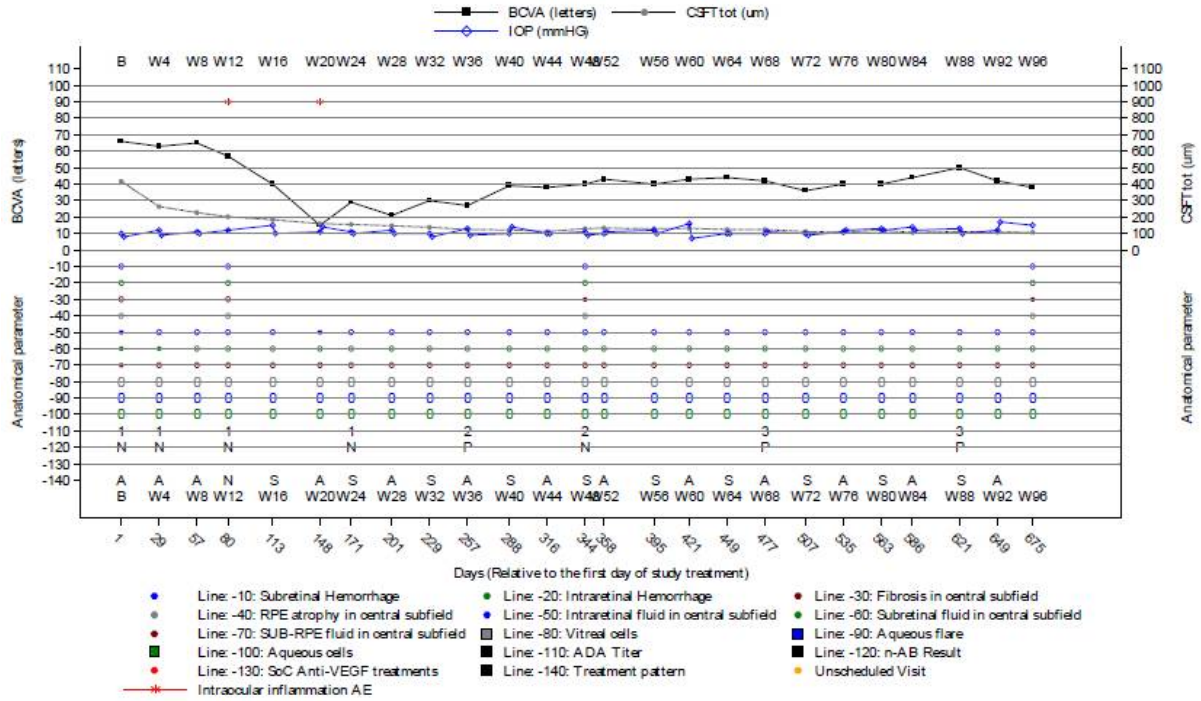
Country: JPN **Investigator:** 6878 **Subject:** 5	**Study ID:** RTH258-C001
Actual Treatment: RTH258 3mg	**Age:** 60 **Gender:** M **Race:** ASIAN **Japanese Ancestry:** Yes
Study Eye: LEFT	**ADA Status:** Boosted **CNV lesion size (mm2):** 2.09
Discontinued Treatment prior to:	**Discontinued/Completed Study prior to:** Week 60



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Patient-Profile

被験者番号：7461.00003

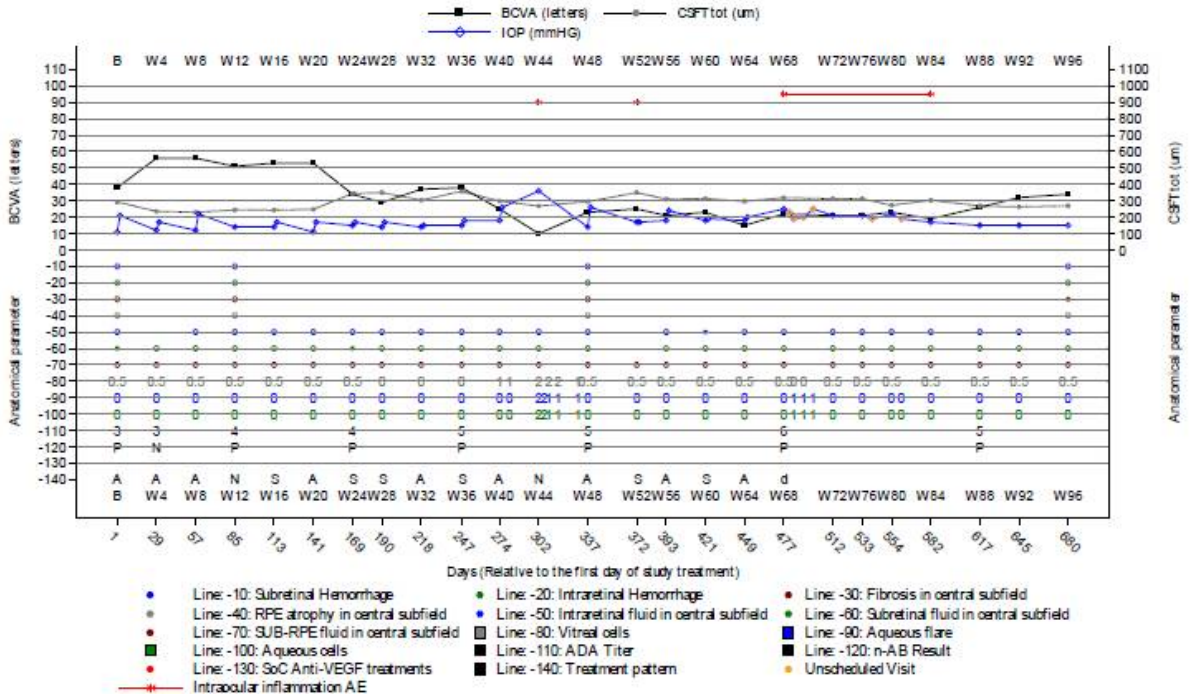
Country: JPN **Investigator:** 7461 **Subject:** 3	**Study ID:** RTH258-C001
Actual Treatment: RTH258 3mg	**Age:** 79 **Gender:** F **Race:** ASIAN **Japanese Ancestry:** Yes
Study Eye: RIGHT	**ADA Status:** Induced **CNV lesion size (mm2):** 6.89
Discontinued Treatment prior to:	**Discontinued/Completed Study prior to:** Completed Study



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Patient-Profile

被験者番号：7474.00001

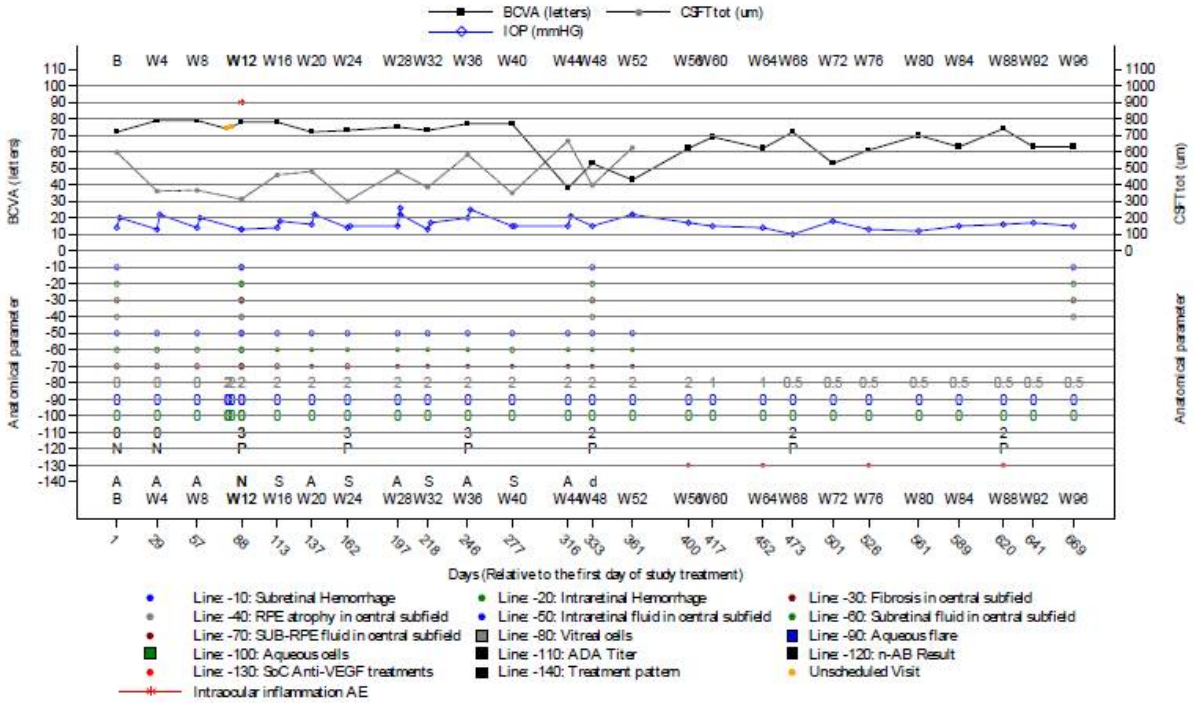
Country: JPN **Investigator:** 7474 **Subject:** 1	**Study ID:** RTH258-C001
Actual Treatment: RTH258 3mg	**Age:** 75 **Gender:** F **Race:** ASIAN **Japanese Ancestry:** Yes
Study Eye: RIGHT	**ADA Status:** Induced **CNV lesion size (mm2):** 1.68
Discontinued Treatment prior to: Week 68	**Discontinued/Completed Study prior to:** Completed Study



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Patient-Profile

被験者番号：7479.00003

Country: JPN **Investigator:** 7479 **Subject:** 3	**Study ID:** RTH258-C001
Actual Treatment: RTH258 3mg	**Age:** 68 **Gender:** M **Race:** ASIAN **Japanese Ancestry:** Yes
Study Eye: LEFT	**ADA Status:** Boosted **CNV lesion size (mm2):** 13.81
Discontinued Treatment prior to: Week 48	**Discontinued/Completed Study prior to:** Completed Study

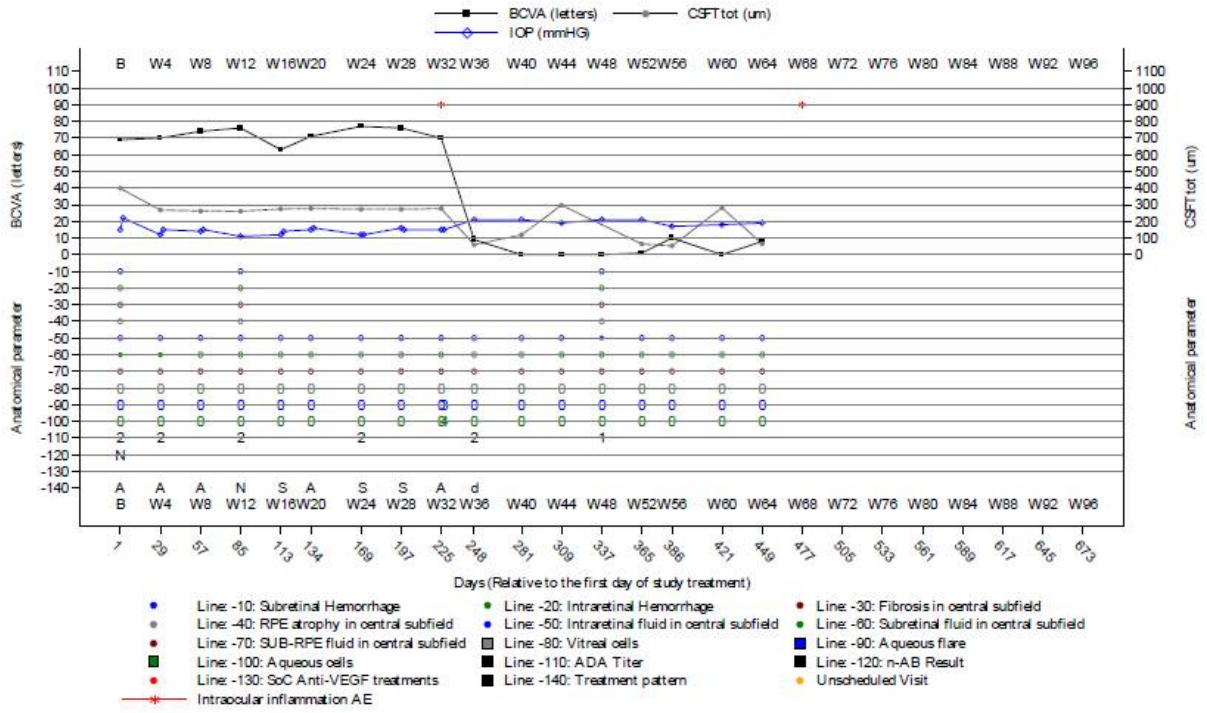


Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Patient-Profile

BRO 6 mg 群

被験者番号：7654.00005

Country: JPN **Investigator:** 7654 **Subject:** 5	**Study ID:** RTH258-C001
Actual Treatment: RTH258 6mg	**Age:** 74 **Gender:** M **Race:** ASIAN **Japanese Ancestry:** Yes
Study Eye: LEFT	**ADA Status:** **CNV lesion size (mm2):** 0.22
Discontinued Treatment prior to: Week 36	**Discontinued/Completed Study prior to:** Week 68



Source: 5.3.5.1-1-C001 試験-Patient-Profile

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 安全性の評価方法 11
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 13
1.2 全般的な曝露状況 17
1.2.1 被験者の内訳 17
1.2.2 総合的な曝露の程度 18
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性 20
1.3.2 前治療及び併用療法 25
2 有害事象 27
2.1 有害事象の解析 27
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 27
2.1.2 死亡 44
2.1.3 その他の重篤な有害事象 46
2.1.4 その他の重要な有害事象 49
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 53
2.2 個別有害事象の文章による説明 64
3 臨床検査値の評価 65
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 65
4.1 バイタルサイン 65
4.2 眼科学的検査 67
4.2.1 BCVA 67
4.2.2 眼底検査 68
4.2.3 眼圧 70
4.3 免疫原性 71
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 72
5.1 内因性要因 72
5.1.1 日本人集団 72

5.1.2 部分集団 76
5.2 外因性要因 80
5.3 薬物相互作用 80
5.4 妊娠及び授乳時の使用 80
5.5 過量投与 81
5.6 薬物乱用 81
5.7 離脱症状及び反跳現象 81
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 81
6 市販後データ 81
7 付録 82

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 9
Table 1-2 評価資料とした 6 試験の試験デザインの概略 10
Table 1-3 参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略 11
Table 1-4 有害事象の判定基準（重症度，因果関係） 12
Table 1-5 臨床的に注目すべき有害事象 13
Table 1-6 臨床検査項目の一覧 13
Table 1-7 安全性データを併合した試験 14
Table 1-8 併合解析の各群に含めたデータの一覧 14
Table 1-9 安全性解析対象集団の定義 14
Table 1-10 部分集団の定義 16
Table 1-11 本書に提示した安全性データの一覧 16
Table 1-12 被験者の内訳（導入期：RTHP1，SAF） 17
Table 1-13 被験者の内訳（長期投与：RTHP2，SAF） 18
Table 1-14 治験薬曝露状況（導入期：RTHP1，SAF） 19
Table 1-15 治験薬曝露状況（長期投与：RTHP2，SAF） 20
Table 1-16 人口統計学的特性（導入期：RTHP1，SAF） 21
Table 1-17 疾患特性（導入期：RTHP1，SAF） 22
Table 1-18 人口統計学的特性（長期投与：RTHP2，SAF） 23
Table 1-19 疾患特性（長期投与：RTHP2，SAF） 24
Table 2-1 有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF） 27
Table 2-2 有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF） 28
Table 2-3 SOC 別の被験眼の有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 29
Table 2-4 PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの併合群で発現率 2%以上 （導入期：RTHP1，SAF） 29

Table 2-5 SOC 別の被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 30
Table 2-6 PT 別の被験眼の有害事象：C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上（長期投与：RTHP2，SAF） 31
Table 2-7 SOC 別の眼以外の有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 32
Table 2-8 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの併合群で発現率 2%以上 （導入期：RTHP1，SAF） 33
Table 2-9 SOC 別の眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 34
Table 2-10 PT 別の眼以外の有害事象：C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上（長期投与：RTHP2，SAF） 34
Table 2-11 被験眼の副作用（導入期：RTHP1，SAF） 36
Table 2-12 被験眼の副作用（長期投与：RTHP2，SAF） 37
Table 2-13 眼以外の副作用（導入期：RTHP1，SAF） 37
Table 2-14 眼以外の副作用（長期投与：RTHP2，SAF） 38
Table 2-15 重症度別の被験眼の有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 38
Table 2-16 重症度別の被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 39
Table 2-17 重症度別の眼以外の有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 39
Table 2-18 重症度別の眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 40
Table 2-19 発現時期別（Week 12 ごと）の被験眼の有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 41
Table 2-20 発現時期別（Week 12 ごと）の眼以外の有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 42
Table 2-21 被験眼の有害事象の概要（A2301E1 試験，Extension SAF） 43
Table 2-22 眼以外の有害事象の概要（A2301E1 試験，Extension SAF） 44
Table 2-23 BRO 群で死亡した被験者一覧（導入期：RTHP1，SAF） 44
Table 2-24 BRO 群で死亡した被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF） 45
Table 2-25 被験眼の重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 46
Table 2-26 被験眼の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 47
Table 2-27 眼以外の重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 48
Table 2-28 眼以外の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 49
Table 2-29 被験眼の投与中止に至った有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 50
Table 2-30 被験眼の投与中止に至った有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 51
Table 2-31 眼以外の投与中止に至った有害事象（導入期：RTHP1，SAF） 52
Table 2-32 眼以外の投与中止に至った有害事象（長期投与：RTHP2，SAF） 52
Table 2-33 抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 54
Table 2-34 抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 55
Table 2-35 動脈血栓塞栓イベント（長期投与：RTHP2，SAF） 55

Table 2-36 BRO 群での被験眼の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧 （長期投与：RTHP2，SAF） 57
Table 2-37 BRO 群での眼以外の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧 （長期投与：RTHP2，SAF） 58
Table 2-38 眼内炎症又は眼内炎（長期投与：RTHP2，SAF） 59
Table 2-39 被験眼の眼内炎症（長期投与：RTHP2，SAF） 60
Table 2-40 性別の被験眼の眼内炎症（長期投与：RTHP2，SAF） 62
Table 2-41 民族別（日本人，全被験者）の被験眼の眼内炎症 （C001 試験，SAF） 62
Table 2-42 BRO 群での被験眼に眼内炎症を発現した日本人被験者一覧 （長期投与：RTHP2，SAF） 63
Table 2-43 BRO 群での被験眼に眼内炎を発現した被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF） 64
Table 4-1 被験眼で Week 12 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字，30 文字以上低下した被験者の割合（導入期：RTHP1，SAF） 67
Table 4-2 被験眼で治療期の BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字，30 文字以上低下した被験者の割合（長期投与：RTHP2，SAF） 68
Table 4-3 被験眼の地図状萎縮（中心サブフィールド）：ベースラインと最終評価時の sift table（長期投与：RTHP2，SAF） 69
Table 4-4 被験眼の線維化（中心サブフィールド）：ベースラインと最終評価時の sift table（長期投与：RTHP2，SAF） 70
Table 5-1 被験眼の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF） 73
Table 5-2 眼以外の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF） 74
Table 5-3 被験眼の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF） 75
Table 5-4 眼以外の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF） 76
Table 5-5 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象 （導入期：RTHP1，SAF） 77
Table 5-6 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 78
Table 5-7 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象 （導入期：RTHP1，SAF） 79
Table 5-8 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象 （長期投与：RTHP2，SAF） 80

図 一 覧

Figure 4-1 収縮期血圧のベースラインからの平均変化量の推移 （長期投与：RTHP2，SAF） 66
Figure 4-2 拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の推移 （長期投与：RTHP2，SAF） 66
Figure 4-3 脈拍数のベースラインからの平均変化量の推移 （長期投与：RTHP2，SAF） 67
Figure 4-4 被験眼での投与前の眼圧のベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（長期投与：RTHP2，SAF） 71

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCinf	AUC0-inf (area under the concentration-time curve from time zero to infinity	薬物投与から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCVA	best-corrected visual acuity	最高矯正視力
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
CSFT	central subfield thickness	中心サブフィールド厚
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DA	disease activity	疾患活動性
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IRC	intraretinal cysts	網膜内嚢胞
IRF	intraretinal fluid	網膜内の滲出液
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	last observation carried forward	—
LS Mean	least squares mean	最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MMRM	mixed model with repeated measures	反復測定混合モデル
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	滲出型加齢黄斑変性
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PD	pharmacodynamics	薬力学
PED	pigment epithelial detachment	網膜色素上皮剥離

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
q12w	once every 12 weeks	12 週ごと
q4w	once every 4 weeks	4 週ごと
q8w	once every 8 weeks	8 週ごと
QOL	quality of life	生活の質
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
RPE	retinal pigment epithelium	網膜色素上皮
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
scFv	single-chain Fv (antibody fragment)	一本鎖抗体フラグメント
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SRF	subretinal fluid	網膜下液
UCL	upper confidence limit	上限信頼限界
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子 A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
VFQ	Visual Function Questionnaire	視覚機能についてのアンケート
γ-GTP	gamma-glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名	• 各薬剤名は，本書では以下のとおり表記した。 • 国際一般的名称：Aflibercept，日本の医薬品一般的名称：アフリベルセプト（遺伝子組換え）硝子体内注射液→AFL • 国際一般的名称：Brolucizumab，日本の医薬品一般的名称：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）硝子体内注射液，開発コード：RTH258（アルコン社で使用した開発コード：ESBA1008，AL-86810）→BRO
試験名	• 各試験名は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258-C001 試験→C001 試験 RTH258-C002 試験→C002 試験 • RTH258-E003 試験→E003 試験 • CRTH258A2301E1 試験→A2301E1 試験
群名	• C001 試験，C002 試験の各群は，本書では以下のとおり表記した。 • RTH258 3 mg/50 µL 群→BRO 3 mg 群 • RTH258 6 mg/50 µL 群→BRO 6 mg 群 • アフリベルセプト 2 mg/50 µL 群→AFL 2 mg 群

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

臨床的安全性（以下，本書）では，中心窩下脈絡膜新生血管（CNV）を伴う加齢黄斑変性（AMD）患者に対する Brolucizumab（開発コード RTH258，以下，BRO）の安全性の成績を示す。

中心窩下 CNV を伴う AMD 患者に対する RTH258 の安全性は，主に，50 歳以上で被験眼が未治療の活動性 CNV を伴う滲出型 AMD（nAMD）患者を対象に RTH258 のアフリベルセプト（以下，AFL）に対する非劣性を検討した第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 C001 試験，外国試験 C002 試験）の結果に基づき評価した。また，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に市販用製剤を用いて実施された第 III 相試験（A2301E1 試験），第 II 相試験 2 試験（E003 試験，C-12-006 試験），及び第 I 相試験（C-10-083 試験）の合計 6 試験の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの 6 試験を安全性の「評価資料」として取り扱った。

その他，外国で中心窩下 CNV を伴う nAMD 患者を対象に実施した第 II 相試験 1 試験（C-13-001 試験）を安全性の「参考資料」とし，これらの試験結果も参照した。参考資料とした試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

RTH258 の安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

評価/参考	試験の種類		対照薬	日本を含む国際共同試験 (試験期間)	外国試験 (試験期間)
評価資料	第 III 相試験	検証	AFL	C001 試験 (96 週)	C002 試験 (96 週)
		市販用製剤検討	AFL	—	A2301E1 試験 (24 週)
	第 II 相試験		なし	E003 試験 (12 週)	—
			AFL	—	C-12-006 試験 (56 週)
	第 I 相試験		ラニビズマブ	—	C-10-083 試験 (24 週)
参考資料	第 II 相試験		ラニビズマブ	—	C-13-001 試験 (単回，8 週)

1.1.1.1 評価資料の概略

本書では，RTH258 の安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性データを包括的に検討することが必要であること，導入期（毎月 1 回 3 回投与後の 1 ヵ月後まで）の安全性を検討する目的で，治験デザインが類似した試験ごとに安全性データを併合し，導入期，長期投与の 2 グループについて，記述的な手法で要約した（併合解析の詳細は 1.1.3 項参照）。本書では，主に，データベースの規模が大きい全集団での安全性の成績を示し，日本人集団の結果は 5.1.1 項に示す。

なお，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に市販用製剤を用いて実施された A2301E1 試験は併合解析には含めず，その結果を 2.1.1.4.2 項に示す。

安全性の評価資料とした 6 試験の試験デザインの概略を Table 1-2 に，個々の試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-2　　評価資料とした 6 試験の試験デザインの概略

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 (SAF)	対象	投与期間	資料区分
臨床 PK 試験									
内因性要因を検討した PK 試験報告書	E003	国際共同	PK 安全性 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較	BRO 3 mg/3 × q4w /硝子体内 BRO 6 mg/3 × q4w /硝子体内	BRO 3 mg: 25 BRO 6 mg: 25	nAMD	12 週	評価
有効性及び安全性試験									
比較対照試験	C001	国際共同	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 3 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 3 mg: 358 BRO 6 mg: 360 AFL 2 mg: 360	nAMD	96 週	評価
	C002	外国	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w + q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 370 AFL 2 mg: 369	nAMD	96 週	評価
	C−10−083	外国	安全性 有効性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 単回漸増投与 並行群間比較 /ラニビズマブ対照	BRO 0.5, 3, 4.5, 6 mg /単回/硝子体内 ラニビズマブ 0.5 mg /単回/硝子体内	BRO 0.5 mg: 10 BRO 3 mg: 35 BRO 4.5 mg: 48 BRO 6 mg: 40 ラニビズマブ: 61	nAMD	単回	評価
	C−12−006	外国	有効性 安全性	多施設共同 二重遮蔽 ランダム化 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /3 × q4w + 3 × q8w + 1 × q12w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q4w + 5 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 44 AFL 2 mg: 45	nAMD	56 週	評価
非対照試験	A2301E1	外国	有効性 安全性 PK 免疫原性	多施設共同 二重遮蔽 並行群間比較 /AFL 対照	BRO 6 mg /2 × q8w + 1 × q12w/q8w /硝子体内 AFL 2 mg /3 × q8w /硝子体内	BRO 6 mg: 107 AFL 2 mg: 43	nAMD	24 週	評価

PK = 薬物動態，q4w = 4 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと

1.1.1.2 参考資料の概略

参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略を Table 1-3 に，個々の試験の詳細を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-3 参考資料とした 1 試験の試験デザインの概略

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路	被験者数 (SAF)	対象	投与期間	資料区分
その他の試験	C−13−001	外国	有効性 安全性	多施設共同 単遮蔽 ランダム化 2 stage, 4 cohorts /ラニビズマブ対照	BRO: 1 回目 Cohort 1: 1.2 mg/10 µL/INJ Cohort 2: 1 mg/8.3 µL/INF Cohort 3: 0.6 mg/10 µL/INJ Cohort 4: 0.5 mg/8.3 µL/INF BRO: 2 回目 全 Cohort 6 mg/50 µL/INJ ラニビズマブ /2 × 0.5 mg/50 µL/INJ	Cohort 1: BRO: 10 ラニビズマブ: 3 Cohort 2: BRO: 10 ラニビズマブ: 3 Cohort 3: BRO: 10 ラニビズマブ: 3 Cohort 4: BRO: 10 ラニビズマブ: 3	nAMD	56 日	参考

q4w = 4 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと，INJ = 硝子体内注射，INF = 硝子体内注入

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源はない。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，評価資料のうち，第 III 相試験，並びに併合解析での安全性評価項目及び評価方法を要約し，その他の試験の安全性評価項目及び評価方法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.2.1 安全性の評価項目

本書での安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼科学的検査とした。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象の定義

有害事象とは，治験薬を投与した被験者に生じる好ましくない医療上の出来事であり，治験薬の因果関係を問わない。そのため，いずれの試験も，有害事象を治験期間中に生じた「あらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合に有害事象とした。

有害事象の収集方法

いずれの第 III 相試験も，治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験担当医師）は，被験者の報告，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

いずれの第 III 相試験も，Table 1-4 に示す有害事象の判定基準（重症度，因果関係）を用いた。

なお，因果関係判定は，遮蔽された治験担当医師が全般的に評価したが，投与手技との関連は非遮蔽の治験担当医師が評価した。

Table 1-4　　有害事象の判定基準（重症度，因果関係）

項目	基準	定義
重症度	軽度	症状に気付かないか，気付いても大した苦痛はない程度
	中等度	日常生活に支障を及ぼす程度に不快
	重度	日常生活又は仕事が不可能
因果関係	関連あり	治験薬との関連性があるとみなされる有害事象。「関連あり」に分類される有害事象には，明らかに関連がある事象及び関連があるかもしれない事象が含まれる。関連があるかもしれない事象とは，治験薬との直接的な因果関係は明らかではないが，治験薬により発現した合理的な可能性がある事象をいう。
	関連なし	治験薬との関連性はないとみなされる有害事象。「関連なし」に分類される有害事象には，明らかに関連がない事象及び関連性は低い事象（すなわち，他の原因が推察される場合）が含まれる。

使用した有害事象の辞書

いずれの第 III 相試験，併合解析も，有害事象の標準化は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1 を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。

重篤な有害事象

いずれの第 III 相試験も，以下のいずれかの基準に合致する場合に重篤な有害事象と定義した。

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害又は機能不全に陥るもの
- 先天異常又は出産時欠損
- 医学的に重要な医学的事象

重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を重要な有害事象として定義した。

臨床的に注目すべき有害事象

RTH258 は抗血管内皮増殖因子（VEGF）薬であることから，抗 VEGF 薬を硝子体内投与したときに懸念される，Table 1-5 に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象とした。各事象の定義は 5.3.5.3-1-Listing 2.1-3 に示す。

Table 1-5　　臨床的に注目すべき有害事象

事象
硝子体出血，緑内障，眼圧上昇，外傷性白内障，網膜動脈閉塞イベント，網膜剥離及び網膜裂孔，網膜色素上皮裂孔，眼内炎症，眼内炎，ぶどう膜炎，前部ぶどう膜炎，後部ぶどう膜炎，動脈血栓塞栓イベント，静脈血栓塞栓イベント，高血圧，過敏症，眼以外の出血

1.1.2.1.2 臨床検査

第 III 相試験で測定した臨床検査項目の一覧を Table 1-6 に示す。

Table 1-6　　臨床検査項目の一覧

検査区分	評価項目
血液学的検査	赤血球数，白血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球分画，血小板数
血液生化学的検査	BUN，血清クレアチニン，BUN／クレアチニン比，尿酸，コレステロール，トリグリセリド，アルブミン，総グロブリン，アルブミン／グロブリン比，総血清鉄，総タンパク，血清電解質（ナトリウム，カリウム，重炭酸塩，塩化物，カルシウム，マグネシウム），リン，グルコース，AST，ALT，γ-GTP，ALP，総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，LDH
尿検査	比重，pH，色，尿糖，潜血，ケトン体，ビリルビン，顕微鏡的検査（赤血球数，白血球数，上皮細胞，細菌，粘液，尿円柱，結晶）

1.1.2.1.3 バイタルサイン

バイタルサインは，血圧及び脈拍数を測定した。

1.1.2.1.4 眼科学的検査

眼科学的検査として，最高矯正視力（BCVA）測定，眼底検査，眼圧を測定した。眼底検査は，3-field カラー眼底画像撮影とし，その結果は中央読影センターで評価された。

1.1.2.1.5 免疫原性

血清中抗 BRO 抗体を測定した。

1.1.3　　安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1　　安全性データの併合

データベースの規模を拡大し，RTH258 の安全性プロファイルをより精度の高い条件下で検討することを目的として，治験デザインが類似した試験ごとに安全性データを併合し，以下の 2 つの併合グループについて，記述的な手法で要約した。安全性を併合した試験を Table 1-7 に，併合解析の各群に含めたデータの一覧を Table 1-8 に示す。

- 導入期：RTHP1
  導入期併合は，BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を毎月 1 回 3 回投与（Day 0，Week 4，Week 8）後の 1 ヵ月までの合計 3 ヵ月間の安全性を評価することを目的として，C001 試験，C002 試験，E003 試験，C-12-006 試験の Week 12 までの期間の安全性データを併合した。
- 長期投与：RTHP2
  長期投与併合は，申請用法で BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を毎月 1 回 3 回投与（Day 0，Week 4，Week 8）後に，疾患活動性の有無に応じて 3 又は 2 ヵ月ごとに長期投与（治療期間 24 ヵ月，Week 96 まで）したときの安全性を評価することを目的として，C001 試験，C002 試験のすべての安全性データを併合した。

Table 1-7　安全性データを併合した試験

併合	目的	試験	群
導入期：RTHP1	導入期（3 ヵ月，月 1 回硝子体内投与）の BRO の安全性評価	E003 C-12-006 C001 C002	BRO：3 mg/50 µL, 3 × q4w BRO：6 mg/50 µL, 3 × q4w AFL：2 mg/50 µL, 3 × q4w
長期投与：RTHP2	長期投与時（24 ヵ月，申請用法・用量）の BRO の安全性評価	C001 C002	BRO：3 mg/50 µL, 3 × q4w + q12w/q8w BRO：6 mg/50 µL, 3 × q4w + q12w/q8w AFL：2 mg/50 µL, 3 × q4w + q8w

q4w: once every 4 weeks, q8w: once every 8 weeks, q12w: once every 12 weeks

Table 1-8　併合解析の各群に含めたデータの一覧

併合	試験	BRO 3 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg
導入期：RTHP1	E003	x	x	—
	C-12-006	—	x (Screening to Week 12)	x (Screening to Week 12)
	C001	x (Screening to Week 12)	x (Screening to Week 12)	x (Screening to Week 12)
	C002	—	x (Screening to Week 12)	x (Screening to Week 12)
長期投与：RTHP2	C001	x	x	x
	C002	—	x	x

—: 該当なし

1.1.3.2　安全性の解析方法

1.1.3.2.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）の定義を Table 1-9 に示す。

Table 1-9　安全性解析対象集団の定義

併合又は試験	定義
併合 C001 試験，C002 試験	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者。被験者は実際に投与された治験薬の群で評価された。万が一，被験者が 2 種類以上の治験薬が投与された場合には，Week 44 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした。
A2301E1 試験	A2301E1 試験に組み入れられたすべての被験者のうち，A2301E1 試験期間中に治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者。本書では，Extension SAF と示す。

1.1.3.2.2 有害事象

有害事象は，被験眼，対側眼，及び眼以外の有害事象に分けて，群別，重症度別，治験薬との関連別に要約し，有害事象発現被験者数及び発現率を示した。有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別の頻度分布表で示す。各有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。また，同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

1.1.2.1.1 項で定義した臨床的に注目すべき有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率に加え，発現率の 95%信頼区間，及びリスク差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）とその 95%信頼区間も算出した。95%信頼区間は 1 群の発現被験者数が 5 名以上の場合は bootstrap approach，5 名未満の場合は exact Clopper-Pearson 法を用いて推定した。

なお，併合解析では，被験眼に治験薬以外の標準治療が実施された後に発現した有害事象は集計には含めていない。標準治療実施後に発現した有害事象も含めた評価は第 5 部の治験総括報告書に示す。

1.1.3.2.3 臨床検査値

臨床検査値は，連続変数に対してはベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を，群別に算出した。

1.1.3.2.4 バイタルサイン

バイタルサインは，ベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を群別に算出し，図示した。

1.1.3.2.5 眼科学的検査

- **BCVA**

各評価時点の BCVA，期間中の BCVA 最低値がベースラインと比べて 15 文字以上，30 文字以上低下した被験者の割合を算出した。

- **眼底検査**

3-field カラー眼底画像に基づき，地図状萎縮，線維化を 3 段階（Present，Absent，Cannot Grade）で評価した。被験眼の結果に対し，ベースラインと Week 48，Week 96，最終評価時との shift table を作成した。

- **眼圧**

眼圧は，Week 96 を除き，いずれの評価時点も治験薬投与前後に測定した。眼圧は，ベースライン，最終評価時，及び各評価時点の実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を群別に算出した。

1.1.3.2.6 部分集団

有害事象及び重篤な有害事象を対象に，Table 1-10 の要因別に，部分集団解析を実施した。

Table 1-10　　部分集団の定義

要因	ベースライン時のカテゴリー
年齢	< 65，65-74，75-84，≥ 85 歳
性	男性，女性
人種	White，Black or African American，Asian，Other Other には，American Indian，Alaska Native，Native Hawaiian or Other Pacific Islander，Other，Multiple を含めた。
民族	Hispanic/Latino，Not Hispanic or Latino，Other，Not reported

1.1.3.3　安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-11 に示す。

Table 1-11　　本書に提示した安全性データの一覧

	併合データ		個別の試験		
	導入期	長期投与	C001 試験 C002 試験	A2301E1 試験	その他の試験
曝露情報	○	○	○	○	—
人口統計学的データ	○	○	○	○	—
有害事象（眼，眼以外）					
有害事象	○	○	○	○	—
副作用	○	○	○	—	—
重症度別	○	○	○	—	—
死亡	○	○	○	○	○
重篤な有害事象（眼，眼以外）	○	○	○	○	—
投与中止に至った有害事象（眼，眼以外）	○	○	○	○	—
器官別又は症候群別の有害事象	○	○	—	—	—
臨床検査	—	—	○	—	—
バイタルサイン	○	○	—	—	—
眼科的検査					
BCVA	○	○	—	—	—
眼底検査	—	○	—	—	—
眼圧検査	○	○	—	—	—

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での被験者の内訳を Table 1-12 に示す。

導入期併合 SAF は全体で 1956 名（BRO 3 mg 群 383 名，BRO 6 mg 群 799 名，AFL 2 mg 群 744 名，以下同順）であり，いずれの群も 95%以上の被験者が Week 12 を完了した。Week 12 より前に治験薬投与を中止した被験者の割合に群間で違いはなかった（2.1%，3.3%，3.7%）。投与中止理由は，全体で同意撤回の割合が最も高く，次いで有害事象の順であった。C001 試験及び C002 試験でも，導入期併合 SAF と同様の結果であった。

Table 1-12 被験者の内訳（導入期：RTHP1，SAF）

	C001			C002		併合			
Disposition Reason	BRO 3 mg N = 358 n (%)	BRO 6 mg N = 360 n (%)	AFL 2 mg N = 360 n (%)	BRO 6 mg N = 370 n (%)	AFL 2 mg N = 369 n (%)	BRO 3 mg N = 383 n (%)	BRO 6 mg N = 799 n (%)	AFL 2 mg N = 774 n (%)	Overall N = 1956 n (%)
Treated	358 (100)	360 (100)	360 (100)	370 (100)	369 (100)	383 (100)	799 (100)	774 (100)	1956 (100)
Completed Week 12	351 (98.0)	345 (95.8)	343 (95.3)	360 (97.3)	358 (97.0)	375 (97.9)	773 (96.7)	745 (96.3)	1893 (96.8)
Discontinued study treatment prior to Week 12	7 (2.0)	15 (4.2)	17 (4.7)	10 (2.7)	11 (3.0)	8 (2.1)	26 (3.3)	29 (3.7)	63 (3.2)
Withdrawal by Subject	2 (0.6)	10 (2.8)	5 (1.4)	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.5)	12 (1.5)	9 (1.2)	23 (1.2)
Adverse Event	3 (0.8)	4 (1.1)	2 (0.6)	5 (1.4)	2 (0.5)	4 (1.0)	9 (1.1)	4 (0.5)	17 (0.9)
Death	0	0	2 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	3 (0.4)	4 (0.5)	7 (0.4)
Lack of Efficacy	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.1)	4 (0.5)	5 (0.3)
Protocol Deviation	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)
Lost to Follow-Up	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (0.3)	3 (0.2)
Physician Decision	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	3 (0.2)
Other Reason	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2-2RTHP1
中止理由は治験担当医師評価とし，表示は BRO 6 mg 群，3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に割合の降順とした。
E003 試験：治験薬投与中止していない被験者を Week 12 完了とした。
C-12-006 試験，C001 試験， C002 試験：Week 12 以降の試験継続の有無にかかわらず，Week 12 以降も追跡調査され，かつ Week 12 より前に治験薬投与を中止していない被験者を Week 12 完了とした。すなわち，Week 12 に治験薬投与を中止した被験者は Week 12 完了と取り扱った。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での被験者の内訳を Table 1-13 に示す。

長期投与併合 SAF は全体で 1817 名（C001 試験 BRO 3 mg 群 358 名，併合 BRO 6 mg 群 730 名，併合 AFL 2 mg 群 729 名，以下同順）であり，いずれの群も 80%以上の被験者が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合に群間で違いはなかった（17.0%，14.8%，17.7%）。投与中止理由は，全体で同意撤回の割合が最も高く，次いで有害事象の順であった。いずれの中止理由もその割合に群間で違いはなかった。C001 試験及び C002 試験でも，長期投与併合 SAF と同様の結果であった。

Table 1-13　被験者の内訳（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001			C002		併合		
Disposition Reason	BRO 3 mg N = 358 n (%)	BRO 6 mg N = 360 n (%)	AFL 2 mg N = 360 n (%)	BRO 6 mg N = 370 n (%)	AFL 2 mg N = 369 n (%)	BRO 6 mg N = 730 n (%)	AFL 2 mg N = 729 n (%)	Overall N = 1817 n (%)
Treated	358 (100)	360 (100)	360 (100)	370 (100)	369 (100)	730 (100)	729 (100)	1817 (100)
Completed	297 (83.0)	293 (81.4)	281 (78.1)	329 (88.9)	319 (86.4)	622 (85.2)	600 (82.3)	1519 (83.6)
Discontinued study treatment	61 (17.0)	67 (18.6)	79 (21.9)	41 (11.1)	50 (13.6)	108 (14.8)	129 (17.7)	298 (16.4)
Withdrawal by Subject	24 (6.7)	36 (10.0)	22 (6.1)	10 (2.7)	20 (5.4)	46 (6.3)	42 (5.8)	112 (6.2)
Adverse Event	14 (3.9)	13 (3.6)	14 (3.9)	19 (5.1)	8 (2.2)	32 (4.4)	22 (3.0)	68 (3.7)
Death	9 (2.5)	6 (1.7)	12 (3.3)	4 (1.1)	7 (1.9)	10 (1.4)	19 (2.6)	38 (2.1)
Lost to Follow-Up	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (1.7)	1 (0.3)	6 (1.6)	6 (0.8)	12 (1.6)	19 (1.0)
Other Reason	1 (0.3)	0	1 (0.3)	4 (1.1)	0	4 (0.5)	1 (0.1)	6 (0.3)
Lack of Efficacy	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.5)	5 (1.4)	3 (0.4)	9 (1.2)	16 (0.9)
Progressive Disease	4 (1.1)	3 (0.8)	8 (2.2)	0	0	3 (0.4)	8 (1.1)	15 (0.8)
Physician Decision	3 (0.8)	2 (0.6)	10 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.4)	13 (1.8)	19 (1.0)
Protocol Deviation	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)	5 (0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2-2RTHP2
中止理由は治験担当医師評価とし，表示は BRO 6 mg 群，3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に割合の降順とした。

1.2.2　総合的な曝露の程度

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での導入期の治験薬曝露状況を Table 1-14 に示す。いずれの群も，治験実施計画書で規定されたとおり，治験薬が 3 回投与された被験者が 95%以上であった。C001 試験及び C002 試験でも，導入期併合 SAF と同様の結果であった。

Table 1-14 治験薬曝露状況（導入期：RTHP1，SAF）

	C001			C002		併合		
Extent of exposure	BRO 3 mg N = 358	BRO 6 mg N = 360	AFL 2 mg N = 360	BRO 6 mg N = 370	AFL 2 mg N = 369	BRO 3 mg N = 383	BRO 6 mg N = 799	AFL 2 mg N = 774
Number of injections - m (%)								
n	358	360	360	370	369	383	799	774
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	3 (0.8)	8 (2.2)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.5)	11 (1.4)
2	7 (2.0)	5 (1.4)	5 (1.4)	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.8)	9 (1.1)	8 (1.0)
3	350 (97.8)	352 (97.8)	347 (96.4)	365 (98.6)	364 (98.6)	374 (97.7)	783 (98.0)	750 (96.9)
4	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.6)
Number of injections								
n	358	360	360	370	369	383	799	774
Mean	3.0	3.0	2.9	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
SD	0.15	0.22	0.32	0.15	0.17	0.18	0.19	0.27
Minimum	2	1	1	1	1	1	1	1
Q1	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Q3	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Maximum	4	3	3	3	3	4	4	4

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2-1RTHP1
Week 12 の投与は集計に含めた。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での治験薬曝露状況を Table 1-15 に示す。治験薬投与回数の中央値は，C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群ではいずれも 10 回，併合 AFL 2 mg 群では 13 回であった。いずれの群も，最頻投与回数は中央値と同じであった。C001 試験及び C002 試験でも，長期投与併合 SAF と同様の結果であった。

Table 1-15 治験薬曝露状況（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001			C002		併合	
	BRO 3 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg	BRO 6 mg	AFL 2 mg
Extent of exposure	N = 358	N = 360	N = 360	N = 370	N = 369	N = 730	N = 729
Number of injections - m (%)							
n	358	360	360	370	369	730	729
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	3 (0.8)	8 (2.2)	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (0.5)	10 (1.4)
2	3 (0.8)	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.8)	6 (0.8)	6 (0.8)
3	8 (2.2)	9 (2.5)	6 (1.7)	11 (3.0)	6 (1.6)	20 (2.7)	12 (1.6)
4	6 (1.7)	8 (2.2)	14 (3.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	10 (1.4)	15 (2.1)
5	11 (3.1)	10 (2.8)	6 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.1)	13 (1.8)	10 (1.4)
6	6 (1.7)	9 (2.5)	9 (2.5)	4 (1.1)	4 (1.1)	13 (1.8)	13 (1.8)
7	5 (1.4)	8 (2.2)	8 (2.2)	4 (1.1)	3 (0.8)	12 (1.6)	11 (1.5)
8	9 (2.5)	8 (2.2)	4 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.4)	12 (1.6)	9 (1.2)
9	12 (3.4)	12 (3.3)	5 (1.4)	12 (3.2)	8 (2.2)	24 (3.3)	13 (1.8)
10	122 (34.1)	141 (39.2)	9 (2.5)	127 (34.3)	4 (1.1)	268 (36.7)	13 (1.8)
11	27 (7.5)	20 (5.6)	13 (3.6)	34 (9.2)	11 (3.0)	54 (7.4)	24 (3.3)
12	42 (11.7)	40 (11.1)	32 (8.9)	40 (10.8)	27 (7.3)	80 (11.0)	59 (8.1)
13	107 (29.9)	88 (24.4)	243 (67.5)	126 (34.1)	290 (78.6)	214 (29.3)	533 (73.1)
14	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Number of injections							
n	358	360	360	370	369	730	729
Mean	10.5	10.2	11.3	10.9	12.1	10.5	11.7
SD	2.55	2.74	3.21	2.38	2.32	2.59	2.82
Minimum	2	1	1	1	1	1	1
Q1	10.0	10.0	12.0	10.0	13.0	10.0	12.0
Median	10.0	10.0	13.0	11.0	13.0	10.0	13.0
Q3	13.0	12.0	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
Maximum	13	13	13	13	14	13	14

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2-1RTHP2

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及び疾患特性

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での人口統計学的特性を Table 1-16 に，疾患特性を Table 1-17 に，C001 試験及び C002 試験の結果をそれぞれ 5.3.5.3-1-Table 1.3-1RTHP1，Table 1.3-2RTHP1 に示す。

全体では，年齢の中央値は 76.0 歳であり，65 歳以上が約 9 割を占めた。また，男性が 43.6%を占め，人種は白人が最も多く（85.1%），次いでアジア人が多かった（11.8%）。

nAMD の罹病期間は 3 ヵ月以下が約 9 割，片側性が 73.4%を占めた。BCVA の平均値は 60.6 文字であり，71 文字以上であった被験者の割合は 26.5%であった。中心サブフィールド厚（CSFT）の平均値は 464.6 µm であり，400 µm 以上の被験者の割合は 59.6%であった。

人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった。

Table 1-16 人口統計学的特性（導入期：RTHP1，SAF）

Demographic characteristic	併合 BRO 3 mg N = 383	併合 BRO 6 mg N = 799	併合 AFL 2 mg N = 774	Overall N = 1956
Age (years)				
n	383	799	774	1956
Mean(SD)	76.3 (8.40)	75.9 (8.84)	75.9 (8.39)	76.0 (8.58)
Q1-Median-Q3	71.0-77.0-83.0	70.0-76.0-82.0	71.0-76.0-82.0	70.0-76.0-82.0
Min-Max	50-96	50-97	51-96	50-97
Age group - m (%)				
n	383	799	774	1956
< 50 years	0	0	0	0
50-64 years	36 (9.4)	87 (10.9)	71 (9.2)	194 (9.9)
65-74 years	115 (30.0)	243 (30.4)	248 (32.0)	606 (31.0)
75-84 years	168 (43.9)	336 (42.1)	333 (43.0)	837 (42.8)
≥ 85 years	64 (16.7)	133 (16.6)	122 (15.8)	319 (16.3)
Gender - m (%)				
n	383	799	774	1956
Male	164 (42.8)	345 (43.2)	343 (44.3)	852 (43.6)
Female	219 (57.2)	454 (56.8)	431 (55.7)	1104 (56.4)
Race - m (%)				
n	383	799	774	1956
White	314 (82.0)	679 (85.0)	672 (86.8)	1665 (85.1)
Black Or African American	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)
American Indian Or Alaska Native	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Asian	57 (14.9)	97 (12.1)	77 (9.9)	231 (11.8)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	9 (2.3)	14 (1.8)	21 (2.7)	44 (2.2)
Multiple	1 (0.3)	5 (0.6)	2 (0.3)	8 (0.4)
Ethnicity - m (%)				
n	383	799	774	1956
Hispanic/Latino	33 (8.6)	52 (6.5)	65 (8.4)	150 (7.7)
Not Hispanic Or Latino	347 (90.6)	720 (90.1)	689 (89.0)	1756 (89.8)
Not Reported	1 (0.3)	9 (1.1)	5 (0.6)	15 (0.8)
Unknown	2 (0.5)	18 (2.3)	15 (1.9)	35 (1.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3-1RTHP1
% = m (各カテゴリーの該当被験者数)/n (評価被験者数) × 100

Table 1-17 疾患特性（導入期：RTHP1，SAF）

Baseline characteristic	併合 BRO 3 mg N = 383	併合 BRO 6 mg N = 799	併合 AFL 2 mg N = 774	Overall N = 1956
Time since diagnosis of nAMD - m (%)				
n	379	793	774	1946
< 1 month	156 (41.2)	321 (40.5)	312 (40.3)	789 (40.5)
1 - 3 months	186 (49.1)	398 (50.2)	414 (53.5)	998 (51.3)
> 3 months	37 (9.8)	74 (9.3)	48 (6.2)	159 (8.2)
Unilateral versus bilateral nAMD - m (%)				
n	383	799	774	1956
Unilateral	286 (74.7)	588 (73.6)	562 (72.6)	1436 (73.4)
Bilateral	97 (25.3)	211 (26.4)	212 (27.4)	520 (26.6)
BCVA (letters read)				
n	383	799	774	1956
Mean(SD)	61.3 (13.81)	60.8 (13.28)	60.1 (13.40)	60.6 (13.43)
Q1-Median-Q3	53.0-65.0-73.0	54.0-64.0-71.0	53.0-63.0-70.0	54.0-64.0-71.0
Min-Max	23-85	22-87	16-83	16-87
BCVA (letters read) - m (%)				
n	383	799	774	1956
≤ 55 letters	115 (30.0)	227 (28.4)	242 (31.3)	584 (29.9)
56-70 letters	143 (37.3)	365 (45.7)	345 (44.6)	853 (43.6)
≥ 71 letters	125 (32.6)	207 (25.9)	187 (24.2)	519 (26.5)
CSFT - total (µm)				
n	358	774	774	1906
Mean(SD)	466.9 (167.24)	466.8 (166.64)	461.3 (147.75)	464.6 (159.29)
Q1-Median-Q3	350.0-426.5-543.0	353.0-426.0-538.0	362.0-436.5-536.0	354.0-430.0-538.0
Min-Max	168-1392	200-1204	206-1319	168-1392
CSFT - total (µm) - m (%)				
n	358	774	774	1906
< 400 µm	156 (43.6)	323 (41.7)	291 (37.6)	770 (40.4)
≥ 400 µm	202 (56.4)	451 (58.3)	483 (62.4)	1136 (59.6)
Presence of subretinal fluid - m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	244 (68.2)	501 (68.6)	513 (70.4)	1258 (69.2)
Absent	114 (31.8)	229 (31.4)	216 (29.6)	559 (30.8)
Presence of intraretinal fluid - m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	196 (54.7)	343 (47.0)	333 (45.7)	872 (48.0)
Absent	162 (45.3)	387 (53.0)	396 (54.3)	945 (52.0)
Presence of subretinal fluid and/or intraretinal fluid – m (%)				
N	358	730	729	1817
Present	330 (92.2)	664 (91.0)	668 (91.6)	1662 (91.5)
Absent	28 (7.8)	66 (9.0)	61 (8.4)	155 (8.5)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3-2RTHP1
% = m (各カテゴリーの該当被験者数)／n (評価被験者数) × 100
E003 試験では，CSFT，網膜下液，網膜内液の有無は未実施

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での人口統計学的特性を Table 1-18 に，疾患特性を Table 1-19 に，C001 試験及び C002 試験の結果をそれぞれ 5.3.5.3-1-Table 1.3-1RTHP2，Table 1.3-2RTHP2 に示す。

全体では，年齢の中央値は 76.0 歳であり，65 歳以上が約 9 割を占めた。また，男性が 43.3%を占め，人種は白人が最も多く（85.6%），次いでアジア人が多かった（11.2%）。

nAMD の罹病期間は 3 ヵ月未満が 9 割，片側性が 73.3%を占めた。BCVA の平均値は 60.8 文字であり，71 文字以上であった被験者の割合は 27.1%であった。CSFT の平均値は 465.4 µm であり，400 µm 以上の被験者の割合は 59.4%であった。また，CNV 型は occult CNV が 54.6%を占め，CNV 領域の平均値は約 3.8 mm^2 であった。網膜下，網膜内，網膜色素上皮下に滲出液がみられた被験者はそれぞれ 69.2%，48.0%，39.9%であった。

人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった。

Table 1-18　人口統計学的特性（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001	併合		
Demographic characteristic	BRO 3 mg N = 358	BRO 6 mg N = 730	AFL 2 mg N = 729	Overall N = 1817
Age (years)				
n	358	730	729	1817
Mean(SD)	76.7 (8.28)	75.8 (8.81)	75.9 (8.35)	76.0 (8.53)
Q1-Median-Q3	72.0-78.0-83.0	70.0-76.0-82.0	70.0-76.0-82.0	70.0-76.0-82.0
Min-Max	50-96	50-97	51-96	50-97
Age group - m (%)				
n	358	730	729	1817
< 50 years	0	0	0	0
50-64 years	31 (8.7)	79 (10.8)	65 (8.9)	175 (9.6)
65-74 years	103 (28.8)	227 (31.1)	238 (32.6)	568 (31.3)
75-84 years	162 (45.3)	305 (41.8)	315 (43.2)	782 (43.0)
≥ 85 years	62 (17.3)	119 (16.3)	111 (15.2)	292 (16.1)
Gender - m (%)				
n	358	730	729	1817
Male	148 (41.3)	315 (43.2)	323 (44.3)	786 (43.3)
Female	210 (58.7)	415 (56.8)	406 (55.7)	1031 (56.7)
Race - m (%)				
n	358	730	729	1817
White	302 (84.4)	625 (85.6)	628 (86.1)	1555 (85.6)
Black Or African American	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)
American Indian Or Alaska Native	1 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
Asian	44 (12.3)	83 (11.4)	76 (10.4)	203 (11.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	9 (2.5)	14 (1.9)	21 (2.9)	44 (2.4)
Multiple	1 (0.3)	5 (0.7)	2 (0.3)	8 (0.4)
Ethnicity - m (%)				
n	358	730	729	1817
Hispanic/Latino	32 (8.9)	51 (7.0)	64 (8.8)	147 (8.1)
Not Hispanic Or Latino	323 (90.2)	652 (89.3)	645 (88.5)	1620 (89.2)
Not Reported	1 (0.3)	9 (1.2)	5 (0.7)	15 (0.8)

Demographic characteristic	C001 BRO 3 mg N = 358	併合 BRO 6 mg N = 730	併合 AFL 2 mg N = 729	Overall N = 1817
Unknown	2 (0.6)	18 (2.5)	15 (2.1)	35 (1.9)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3-1RTHP2
% = m (各カテゴリーの該当被験者数)/n (評価被験者数) × 100

Table 1-19 疾患特性（長期投与：RTHP2，SAF）

Baseline characteristic	C001 BRO 3 mg N = 358	併合 BRO 6 mg N = 730	併合 AFL 2 mg N = 729	Overall N = 1817
Time since diagnosis of nAMD - m (%)				
n	358	729	729	1816
< 1 month	155 (43.3)	295 (40.5)	293 (40.2)	743 (40.9)
1 - 3 months	183 (51.1)	375 (51.4)	388 (53.2)	946 (52.1)
> 3 months	20 (5.6)	59 (8.1)	48 (6.6)	127 (7.0)
Unilateral versus bilateral nAMD - m (%)				
n	358	730	729	1817
Unilateral	269 (75.1)	539 (73.8)	524 (71.9)	1332 (73.3)
Bilateral	89 (24.9)	191 (26.2)	205 (28.1)	485 (26.7)
BCVA (letters read)				
n	358	730	729	1817
Mean(SD)	61.0 (13.57)	61.2 (13.14)	60.4 (13.43)	60.8 (13.34)
Q1-Median-Q3	53.0-64.5-72.0	54.0-64.0-71.0	53.0-64.0-71.0	54.0-64.0-71.0
Min-Max	23-85	22-85	16-83	16-85
BCVA (letters read) - m (%)				
n	358	730	729	1817
≤ 55 letters	109 (30.4)	203 (27.8)	223 (30.6)	535 (29.4)
56-70 letters	138 (38.5)	328 (44.9)	323 (44.3)	789 (43.4)
≥ 71 letters	111 (31.0)	199 (27.3)	183 (25.1)	493 (27.1)
CSFT - total (µm)				
n	358	730	729	1817
Mean(SD)	466.9 (167.24)	468.4 (169.02)	461.7 (148.78)	465.4 (160.78)
Q1-Median-Q3	350.0-426.5-543.0	353.0-426.0-540.0	362.0-437.0-535.0	354.0-430.0-538.0
Min-Max	168-1392	200-1204	206-1319	168-1392
CSFT - total (µm) - m (%)				
n	358	730	729	1817
< 400 µm	156 (43.6)	305 (41.8)	276 (37.9)	737 (40.6)
≥ 400 µm	202 (56.4)	425 (58.2)	453 (62.1)	1080 (59.4)
Type of CNV - m (%)				
n	358	730	728	1816
Predominantly classic	122 (34.1)	267 (36.6)	260 (35.7)	649 (35.7)
Classic	109 (30.4)	212 (29.0)	210 (28.8)	531 (29.2)
Predominant	13 (3.6)	55 (7.5)	50 (6.9)	118 (6.5)
Minimally classic	32 (8.9)	72 (9.9)	68 (9.3)	172 (9.5)
Occult	204 (57.0)	391 (53.6)	396 (54.4)	991 (54.6)
Fibrovascular PED	168 (46.9)	205 (28.1)	224 (30.8)	597 (32.9)
Serous PED	6 (1.7)	3 (0.4)	5 (0.7)	14 (0.8)
Late leakage	30 (8.4)	183 (25.1)	167 (22.9)	380 (20.9)

Baseline characteristic	C001 BRO 3 mg N = 358	併合 BRO 6 mg N = 730	併合 AFL 2 mg N = 729	Overall N = 1817
Area of lesion associated with CNV (mm^2)				
n	358	730	728	1816
Mean(SD)	4.5 (4.70)	3.6 (3.61)	3.7 (3.90)	3.8 (3.98)
Q1-Median-Q3	1.3-3.2-6.3	0.9-2.3-5.3	0.9-2.4-5.1	1.0-2.5-5.4
Min-Max	0-28	0-20	0-34	0-34
Presence of subretinal fluid - m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	244 (68.2)	501 (68.6)	513 (70.4)	1258 (69.2)
Absent	114 (31.8)	229 (31.4)	216 (29.6)	559 (30.8)
Presence of intraretinal fluid - m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	196 (54.7)	343 (47.0)	333 (45.7)	872 (48.0)
Absent	162 (45.3)	387 (53.0)	396 (54.3)	945 (52.0)
Presence of subretinal fluid and/or intraretinal fluid – m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	330 (92.2)	664 (91.0)	668 (91.6)	1662 (91.5)
Absent	28 (7.8)	66 (9.0)	61 (8.4)	155 (8.5)
Presence of sub RPE fluid - m (%)				
n	358	730	729	1817
Present	147 (41.1)	293 (40.1)	285 (39.1)	725 (39.9)
Absent	211 (58.9)	437 (59.9)	444 (60.9)	1092 (60.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3-2RTHP2
% = m (各カテゴリーの該当被験者数)/n (評価被験者数) × 100
CNV 型：Occult は，Fibrovascular PED，Serous PED，Late Leakage が 1 つ以上みられた場合と定義した。Predominantly classic は，Predominantly classic と Pure classic を含めた。

1.3.2 前治療及び併用療法

本書では，前治療を治験薬初回投与前に開始した治療，併用療法を治療期に実施した治療（治験薬初回投与前に開始され，治療期も継続して使用された薬剤を含む）と定義し，集計した。

1.3.2.1 前治療

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF（N = 1956）では，424 名（21.7%）が被験眼に眼の前治療を実施しており，うち 378 名が治療期も。治療を継続した。また，1798 名（91.9%）が眼以外の前治療を実施しており，1787 名が治療期も治療を継続した（5.3.5.3-1-Table 1.3-5RTHP1，Table 1.3-6RTHP1）。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF（N = 1817）では，366 名（20.1%）が被験眼に眼の前治療を実施しており，うち 337 名が治療期も治療を継続した。また，1709 名（94.1%）が眼以外の前治療を実施しており，1702 名が治療期も治療を継続した（5.3.5.3-1-Table 1.3-5RTHP2，Table 1.3-6RTHP2）。

1.3.2.2 併用療法

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF（N = 1956）では，809 名（41.4%）が被験眼に対し併用療法を実施しており，うち 568 名は治療期に新たな併用治療を開始した。また，1905 名（97.4%）が眼以外の併用療法を実施しており，1490 名が治療期に新たな併用治療を開始した（5.3.5.3-1-Table 1.3-7RTHP1，Table 1.3-8RTHP1）。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF（N = 1817）では，714 名（39.3%）が被験眼に対し併用療法を実施しており，うち 482 名は治療期に新たな併用治療を開始した。また，1769 名（97.4%）が眼以外の併用療法を実施しており，1385 名が治療期に新たな併用治療を開始した（5.3.5.3-1-Table 1.3-7RTHP2，Table 1.3-8RTHP2）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は 1.1.2 項，1.1.3 項に示す。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本書では，比較的よくみられる有害事象をいずれかの群（導入期：併合群，長期投与：C001 試験 3 mg 群，併合 6 mg 群，併合 AFL 群，以下同様）で発現率が 2%以上の有害事象，比較的よくみられる副作用をいずれかの群で発現率が 2%以上の治験薬又は投与手技と関連ありと判断された事象と定義した。

2.1.1.1 有害事象

導入期併合，長期投与併合での有害事象の概要をそれぞれ Table 2-1，Table 2-2 に示す。

本項では，特に断りのない限り，導入期併合，長期投与併合の順で，被験眼及び眼以外の有害事象を示し，対側眼の結果は第 5 部（5.3.5.3-1）に，日本人部分集団の結果は 5 項に，各試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 2-1 有害事象の概要（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
死亡	0		0		1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	0		3	(0.4)	2	(0.3)
有害事象	193	(53.9)	201	(55.8)	191	(53.1)	150	(40.5)	153	(41.5)	208	(54.3)	390	(48.8)	366	(47.3)
被験眼	102	(28.5)	115	(31.9)	84	(23.3)	56	(15.1)	62	(16.8)	115	(30.0)	202	(25.3)	161	(20.8)
対側眼	29	(8.1)	43	(11.9)	45	(12.5)	26	(7.0)	23	(6.2)	30	(7.8)	76	(9.5)	72	(9.3)
眼以外	124	(34.6)	116	(32.2)	126	(35.0)	96	(25.9)	103	(27.9)	134	(35.0)	229	(28.7)	239	(30.9)
治験薬との関連あり	12	(3.4)	14	(3.9)	8	(2.2)	14	(3.8)	10	(2.7)	13	(3.4)	30	(3.8)	18	(2.3)
被験眼	11	(3.1)	13	(3.6)	8	(2.2)	13	(3.5)	10	(2.7)	12	(3.1)	27	(3.4)	18	(2.3)
眼以外	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	3	(0.4)	0	
投与手技と関連あり	42	(11.7)	43	(11.9)	30	(8.3)	21	(5.7)	22	(6.0)	52	(13.6)	75	(9.4)	52	(6.7)
被験眼	42	(11.7)	43	(11.9)	30	(8.3)	19	(5.1)	22	(6.0)	52	(13.6)	73	(9.1)	52	(6.7)
眼以外	0		0		0		2	(0.5)	0		0		2	(0.3)	0	
重篤な有害事象	14	(3.9)	21	(5.8)	13	(3.6)	15	(4.1)	18	(4.9)	16	(4.2)	40	(5.0)	32	(4.1)
被験眼	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.8)	8	(1.0)	3	(0.4)
対側眼	0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)	0	
眼以外	12	(3.4)	17	(4.7)	12	(3.3)	11	(3.0)	16	(4.3)	13	(3.4)	31	(3.9)	29	(3.7)
治験薬投与中止	3	(0.8)	6	(1.7)	3	(0.8)	4	(1.1)	2	(0.5)	4	(1.0)	10	(1.3)	5	(0.6)
被験眼	3	(0.8)	5	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.5)	4	(1.0)	8	(1.0)	4	(0.5)
眼以外	0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.12RTHP1

Table 2-2 有害事象の概要（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
死亡	9	(2.5)	8	(2.2)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	12	(1.6)	19	(2.6)
有害事象	328	(91.6)	331	(91.9)	332	(92.2)	324	(87.6)	321	(87.0)	655	(89.7)	653	(89.6)
被験眼	217	(60.6)	219	(60.8)	197	(54.7)	171	(46.2)	175	(47.4)	390	(53.4)	372	(51.0)
対側眼	135	(37.7)	145	(40.3)	154	(42.8)	120	(32.4)	125	(33.9)	265	(36.3)	279	(38.3)
眼以外	300	(83.8)	285	(79.2)	299	(83.1)	280	(75.7)	270	(73.2)	565	(77.4)	569	(78.1)
治験薬との関連あり	29	(8.1)	30	(8.3)	14	(3.9)	29	(7.8)	25	(6.8)	59	(8.1)	39	(5.3)
被験眼	23	(6.4)	28	(7.8)	11	(3.1)	26	(7.0)	24	(6.5)	54	(7.4)	35	(4.8)
眼以外	6	(1.7)	2	(0.6)	3	(0.8)	4	(1.1)	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.5)
投与手技と関連あり	81	(22.6)	81	(22.5)	72	(20.0)	61	(16.5)	67	(18.2)	142	(19.5)	139	(19.1)
被験眼	81	(22.6)	80	(22.2)	69	(19.2)	58	(15.7)	67	(18.2)	138	(18.9)	136	(18.7)
眼以外	0		1	(0.3)	6	(1.7)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	7	(1.0)
重篤な有害事象	92	(25.7)	94	(26.1)	114	(31.7)	79	(21.4)	89	(24.1)	173	(23.7)	203	(27.8)
被験眼	6	(1.7)	12	(3.3)	5	(1.4)	13	(3.5)	6	(1.6)	25	(3.4)	11	(1.5)
対側眼	0		4	(1.1)	1	(0.3)	0		0		4	(0.5)	1	(0.1)
眼以外	87	(24.3)	84	(23.3)	110	(30.6)	69	(18.6)	84	(22.8)	153	(21.0)	194	(26.6)
治験薬投与中止	14	(3.9)	15	(4.2)	20	(5.6)	18	(4.9)	9	(2.4)	33	(4.5)	29	(4.0)
被験眼	11	(3.1)	10	(2.8)	10	(2.8)	11	(3.0)	6	(1.6)	21	(2.9)	16	(2.2)
眼以外	3	(0.8)	5	(1.4)	10	(2.8)	8	(2.2)	3	(0.8)	13	(1.8)	13	(1.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.12RTHP2

2.1.1.1.1 被験眼の有害事象

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，SOC 別及び PT 別（いずれかの併合群で発現率 2%以上）の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれ Table 2-3 及び Table 2-4 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 30.0%（115/383 名），BRO 6 mg 群で 25.3%（202/799 名），AFL 2 mg 群で 20.8%（161/774 名）であった。SOC 別では，いずれの群も眼障害の発現率が最も高かった。PT 別では，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群で結膜出血及び硝子体浮遊物，AFL 2 mg 群で結膜出血及び視力低下の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。

- **試験別**
  - C001 試験：

    C001 試験での被験眼の有害事象発現率は C002 試験より高かった。また，被験眼の有害事象発現率は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群で高かったが，BRO 群間では違いはなかった。SOC 別では，いずれの群も眼障害，PT 別では，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群で結膜出血及び硝子体浮遊物，AFL 2 mg 群で視力低下及び眼乾燥の発現率が高かった。

- C002 試験：
  被験眼の有害事象発現率は群間で違いはなかった。SOC 別では，いずれの群も眼障害，PT 別では，BRO 6 mg 群で硝子体浮遊物，網膜色素上皮裂孔及び硝子体剥離，AFL 2 mg 群で結膜出血及び視力低下の発現率が高かった。

Table 2-3　　SOC 別の被験眼の有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	102	(28.5)	115	(31.9)	84	(23.3)	56	(15.1)	62	(16.8)	115	(30.0)	202	(25.3)	161	(20.8)
眼障害	95	(26.5)	110	(30.6)	82	(22.8)	49	(13.2)	58	(15.7)	107	(27.9)	187	(23.4)	155	(20.0)
臨床検査	4	(1.1)	4	(1.1)	1	(0.3)	5	(1.4)	5	(1.4)	5	(1.3)	10	(1.3)	6	(0.8)
感染症および寄生虫症	4	(1.1)	5	(1.4)	1	(0.3)	5	(1.4)	4	(1.1)	5	(1.3)	10	(1.3)	5	(0.6)
神経系障害	5	(1.4)	6	(1.7)	0		0		0		5	(1.3)	6	(0.8)	0	
傷害，中毒および処置合併症	3	(0.8)	0		3	(0.8)	2	(0.5)	0		3	(0.8)	3	(0.4)	3	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		0		3	(0.4)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		0		2	(0.3)	1	(0.1)
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	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	2	(0.3)
精神障害	0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)	0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

Table 2-4　　PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの併合群で発現率 2%以上（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	102	(28.5)	115	(31.9)	84	(23.3)	56	(15.1)	62	(16.8)	115	(30.0)	202	(25.3)	161	(20.8)
結膜出血	14	(3.9)	16	(4.4)	8	(2.2)	4	(1.1)	9	(2.4)	22	(5.7)	32	(4.0)	24	(3.1)
硝子体浮遊物	13	(3.6)	12	(3.3)	7	(1.9)	8	(2.2)	1	(0.3)	15	(3.9)	26	(3.3)	10	(1.3)
網膜色素上皮裂孔	5	(1.4)	10	(2.8)	3	(0.8)	6	(1.6)	3	(0.8)	5	(1.3)	17	(2.1)	7	(0.9)
視力低下	11	(3.1)	10	(2.8)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	12	(3.1)	16	(2.0)	20	(2.6)
硝子体剥離	9	(2.5)	6	(1.7)	3	(0.8)	6	(1.6)	1	(0.3)	10	(2.6)	14	(1.8)	4	(0.5)
眼痛	10	(2.8)	7	(1.9)	8	(2.2)	2	(0.5)	5	(1.4)	12	(3.1)	10	(1.3)	15	(1.9)
眼乾燥	5	(1.4)	5	(1.4)	10	(2.8)	2	(0.5)	4	(1.1)	6	(1.6)	8	(1.0)	16	(2.1)
霧視	8	(2.2)	1	(0.3)	3	(0.8)	0		2	(0.5)	8	(2.1)	1	(0.1)	7	(0.9)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，SOC 別及び PT 別（C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上）の被験眼の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれ Table 2-5 及び Table 2-6 に示す。

被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 60.6%（217/358 名），併合 BRO 6 mg 群で 53.4%（390/730 名），併合 AFL 2 mg 群で 51.0%（372/729 名）であった。SOC 別では，いずれの群も眼障害の発現率が最も高かった。PT 別では，C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群で視力低下及び結膜出血，併合 AFL 2 mg 群で白内障及び視力低下の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。

- **試験別**
  - C001 試験：
    C001 試験の有害事象発現率は C002 試験より高く，被験眼の有害事象発現率は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群で高かったが，BRO 群間では違いはなかった。いずれの群も，SOC 別では眼障害，PT 別では視力低下及び結膜出血の発現率が高かった。
  - C002 試験：被験眼の有害事象発現率は群間で違いはなかった。SOC 別では，いずれの群も眼障害，PT 別では，BRO 6 mg 群で視力低下及び結膜出血，AFL 2 mg 群で白内障及び視力低下の発現率が高かった。

Table 2-5　　SOC 別の被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	217	(60.6)	219	(60.8)	197	(54.7)	171	(46.2)	175	(47.4)	390	(53.4)	372	(51.0)
眼障害	204	(57.0)	213	(59.2)	187	(51.9)	156	(42.2)	163	(44.2)	369	(50.5)	350	(48.0)
感染症および寄生虫症	10	(2.8)	17	(4.7)	3	(0.8)	23	(6.2)	11	(3.0)	40	(5.5)	14	(1.9)
臨床検査	17	(4.7)	12	(3.3)	17	(4.7)	14	(3.8)	15	(4.1)	26	(3.6)	32	(4.4)
傷害，中毒および処置合併症	13	(3.6)	11	(3.1)	17	(4.7)	4	(1.1)	1	(0.3)	15	(2.1)	18	(2.5)
神経系障害	11	(3.1)	9	(2.5)	5	(1.4)	1	(0.3)	2	(0.5)	10	(1.4)	7	(1.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	0		3	(0.8)	2	(0.6)	0		0		3	(0.4)	2	(0.3)
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	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(0.3)	2	(0.6)	0		1	(0.3)	1	(0.1)	3	(0.4)
肝胆道系障害	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
精神障害	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(0.3)	0		2	(0.5)	0		3	(0.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

Table 2-6 PT 別の被験眼の有害事象：C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	217	(60.6)	219	(60.8)	197	(54.7)	171	(46.2)	175	(47.4)	390	(53.4)	372	(51.0)
視力低下	32	(8.9)	22	(6.1)	28	(7.8)	31	(8.4)	26	(7.0)	53	(7.3)	54	(7.4)
結膜出血	39	(10.9)	29	(8.1)	32	(8.9)	17	(4.6)	19	(5.1)	46	(6.3)	51	(7.0)
硝子体浮遊物	26	(7.3)	22	(6.1)	16	(4.4)	15	(4.1)	5	(1.4)	37	(5.1)	21	(2.9)
白内障	18	(5.0)	20	(5.6)	13	(3.6)	11	(3.0)	43	(11.7)	31	(4.2)	56	(7.7)
眼痛	28	(7.8)	17	(4.7)	21	(5.8)	13	(3.5)	19	(5.1)	30	(4.1)	40	(5.5)
網膜出血	14	(3.9)	19	(5.3)	19	(5.3)	11	(3.0)	4	(1.1)	30	(4.1)	23	(3.2)
硝子体剥離	24	(6.7)	19	(5.3)	16	(4.4)	10	(2.7)	8	(2.2)	29	(4.0)	24	(3.3)
眼乾燥	20	(5.6)	19	(5.3)	26	(7.2)	9	(2.4)	11	(3.0)	28	(3.8)	37	(5.1)
眼圧上昇	15	(4.2)	12	(3.3)	15	(4.2)	14	(3.8)	15	(4.1)	26	(3.6)	30	(4.1)
眼瞼炎	8	(2.2)	12	(3.3)	12	(3.3)	13	(3.5)	5	(1.4)	25	(3.4)	17	(2.3)
結膜炎	3	(0.8)	9	(2.5)	3	(0.8)	15	(4.1)	8	(2.2)	24	(3.3)	11	(1.5)
後嚢部混濁	16	(4.5)	14	(3.9)	11	(3.1)	7	(1.9)	5	(1.4)	21	(2.9)	16	(2.2)
網膜色素上皮裂孔	5	(1.4)	12	(3.3)	4	(1.1)	8	(2.2)	4	(1.1)	20	(2.7)	8	(1.1)
霧視	16	(4.5)	11	(3.1)	9	(2.5)	3	(0.8)	3	(0.8)	14	(1.9)	12	(1.6)
水晶体混濁	7	(2.0)	1	(0.3)	4	(1.1)	12	(3.2)	12	(3.3)	13	(1.8)	16	(2.2)
眼刺激	10	(2.8)	10	(2.8)	11	(3.1)	3	(0.8)	1	(0.3)	13	(1.8)	12	(1.6)
乾性加齢黄斑変性	7	(2.0)	5	(1.4)	3	(0.8)	7	(1.9)	4	(1.1)	12	(1.6)	7	(1.0)
点状角膜炎	11	(3.1)	9	(2.5)	10	(2.8)	1	(0.3)	7	(1.9)	10	(1.4)	17	(2.3)
視力障害	15	(4.2)	9	(2.5)	14	(3.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	10	(1.4)	17	(2.3)
黄斑線維症	10	(2.8)	5	(1.4)	4	(1.1)	3	(0.8)	1	(0.3)	8	(1.1)	5	(0.7)
視野欠損	9	(2.5)	7	(1.9)	4	(1.1)	1	(0.3)	0		8	(1.1)	4	(0.5)
流涙増加	7	(2.0)	4	(1.1)	5	(1.4)	3	(0.8)	3	(0.8)	7	(1.0)	8	(1.1)
眼の異物感	8	(2.2)	4	(1.1)	9	(2.5)	1	(0.3)	4	(1.1)	5	(0.7)	13	(1.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.1.1.2 眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，SOC 別及び PT 別（いずれかの併合群で発現率 2%以上）の眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれ Table 2-7 及び Table 2-8 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 35.0%，BRO 6 mg 群で 28.7%，AFL 2 mg 群で 30.9%であった。いずれの群も，SOC 別では感染症および寄生虫症，PT 別では上咽頭炎及び尿路感染の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。

C001 試験での有害事象発現率は C002 試験より高かったが，各試験の群間では有害事象発現率，PT 別の有害事象発現率に大きな違いはなかった。

Table 2-7 SOC 別の眼以外の有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 383		N = 799		N = 774	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	124	(34.6)	116	(32.2)	126	(35.0)	96	(25.9)	103	(27.9)	134	(35.0)	229	(28.7)	239	(30.9)
感染症および寄生虫症	40	(11.2)	37	(10.3)	47	(13.1)	27	(7.3)	34	(9.2)	45	(11.7)	72	(9.0)	85	(11.0)
臨床検査	12	(3.4)	19	(5.3)	14	(3.9)	14	(3.8)	18	(4.9)	13	(3.4)	35	(4.4)	32	(4.1)
筋骨格系および結合組織障害	18	(5.0)	15	(4.2)	12	(3.3)	16	(4.3)	11	(3.0)	22	(5.7)	32	(4.0)	23	(3.0)
胃腸障害	15	(4.2)	13	(3.6)	20	(5.6)	13	(3.5)	10	(2.7)	16	(4.2)	28	(3.5)	32	(4.1)
神経系障害	14	(3.9)	14	(3.9)	16	(4.4)	7	(1.9)	11	(3.0)	14	(3.7)	22	(2.8)	29	(3.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15	(4.2)	11	(3.1)	9	(2.5)	5	(1.4)	2	(0.5)	16	(4.2)	16	(2.0)	12	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	6	(1.7)	7	(1.9)	11	(3.1)	7	(1.9)	4	(1.1)	7	(1.8)	16	(2.0)	17	(2.2)
傷害，中毒および処置合併症	13	(3.6)	8	(2.2)	13	(3.6)	5	(1.4)	3	(0.8)	16	(4.2)	15	(1.9)	17	(2.2)
代謝および栄養障害	7	(2.0)	6	(1.7)	7	(1.9)	8	(2.2)	4	(1.1)	7	(1.8)	14	(1.8)	12	(1.6)
心臓障害	7	(2.0)	6	(1.7)	4	(1.1)	5	(1.4)	7	(1.9)	7	(1.8)	14	(1.8)	11	(1.4)
血管障害	14	(3.9)	3	(0.8)	7	(1.9)	9	(2.4)	7	(1.9)	14	(3.7)	12	(1.5)	15	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.8)	6	(1.7)	6	(1.7)	3	(0.8)	7	(1.9)	4	(1.0)	9	(1.1)	13	(1.7)
腎および尿路障害	5	(1.4)	3	(0.8)	3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)	5	(1.3)	7	(0.9)	6	(0.8)
血液およびリンパ系障害	3	(0.8)	2	(0.6)	3	(0.8)	4	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.8)	7	(0.9)	5	(0.6)
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）	2	(0.6)	4	(1.1)	4	(1.1)	3	(0.8)	2	(0.5)	2	(0.5)	7	(0.9)	8	(1.0)
免疫系障害	1	(0.3)	6	(1.7)	5	(1.4)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	7	(0.9)	7	(0.9)
精神障害	9	(2.5)	3	(0.8)	4	(1.1)	0		3	(0.8)	10	(2.6)	3	(0.4)	7	(0.9)
肝胆道系障害	2	(0.6)	2	(0.6)	0		1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.8)	3	(0.4)	2	(0.3)
耳および迷路障害	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(1.4)	4	(1.0)	2	(0.3)	8	(1.0)
生殖系および乳房障害	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	2	(0.5)	2	(0.3)	2	(0.3)
外科および内科処置	0		1	(0.3)	0		0		0		0		2	(0.3)	0	
妊娠，産褥および周産期の状態 [a)]	0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	0	
製品の問題	0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)	0	
内分泌障害	1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) C002 試験 BRO 6 mg 群の 1 名（被験者 7416.00008）は，医師記載名 morning sickness を発現し，PT として妊娠嘔吐がコードされたが，本被験者は妊娠していない。

Table 2-8 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの併合群で発現率 2%以上（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	124	(34.6)	116	(32.2)	126	(35.0)	96	(25.9)	103	(27.9)	134	(35.0)	229	(28.7)	239	(30.9)
上咽頭炎	10	(2.8)	7	(1.9)	15	(4.2)	6	(1.6)	5	(1.4)	13	(3.4)	14	(1.8)	20	(2.6)
尿路感染	10	(2.8)	8	(2.2)	6	(1.7)	5	(1.4)	3	(0.8)	10	(2.6)	13	(1.6)	10	(1.3)
高血圧	9	(2.5)	1	(0.3)	2	(0.6)	8	(2.2)	4	(1.1)	9	(2.3)	9	(1.1)	6	(0.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，SOC 別及び PT 別（C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上）の眼以外の有害事象発現被験者数及び発現率をそれぞれ Table 2-9 及び Table 2-10 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 83.8%，併合 BRO 6 mg 群で 77.4%，併合 AFL 2 mg 群で 78.1%であった。いずれの群も，SOC 別では感染症および寄生虫症，PT 別では C001 試験 BRO 3 mg 群及び併合 AFL 群では上咽頭炎及び尿路感染，併合 BRO 6 mg 群では上咽頭炎及び高血圧の発現率が特に高かったが，いずれの事象も群間で大きな違いはなかった。

C001 試験での有害事象発現率は C002 試験より高かったが，各試験の群間では有害事象発現率，PT 別の有害事象発現率に大きな違いはなかった。

Table 2-9 SOC 別の眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	300	(83.8)	285	(79.2)	299	(83.1)	280	(75.7)	270	(73.2)	565	(77.4)	569	(78.1)
感染症および寄生虫症	178	(49.7)	148	(41.1)	172	(47.8)	142	(38.4)	143	(38.8)	290	(39.7)	315	(43.2)
筋骨格系および結合組織障害	87	(24.3)	88	(24.4)	93	(25.8)	86	(23.2)	80	(21.7)	174	(23.8)	173	(23.7)
胃腸障害	86	(24.0)	68	(18.9)	79	(21.9)	61	(16.5)	55	(14.9)	129	(17.7)	134	(18.4)
傷害，中毒および処置合併症	72	(20.1)	60	(16.7)	75	(20.8)	45	(12.2)	48	(13.0)	105	(14.4)	123	(16.9)
神経系障害	62	(17.3)	54	(15.0)	64	(17.8)	50	(13.5)	55	(14.9)	104	(14.2)	119	(16.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	65	(18.2)	54	(15.0)	67	(18.6)	41	(11.1)	35	(9.5)	95	(13.0)	102	(14.0)
臨床検査	54	(15.1)	53	(14.7)	58	(16.1)	36	(9.7)	52	(14.1)	89	(12.2)	110	(15.1)
血管障害	58	(16.2)	44	(12.2)	41	(11.4)	42	(11.4)	42	(11.4)	86	(11.8)	83	(11.4)
代謝および栄養障害	48	(13.4)	42	(11.7)	42	(11.7)	37	(10.0)	33	(8.9)	79	(10.8)	75	(10.3)
心臓障害	40	(11.2)	37	(10.3)	41	(11.4)	30	(8.1)	32	(8.7)	67	(9.2)	73	(10.0)
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）	30	(8.4)	36	(10.0)	35	(9.7)	26	(7.0)	23	(6.2)	62	(8.5)	58	(8.0)
皮膚および皮下組織障害	35	(9.8)	33	(9.2)	38	(10.6)	21	(5.7)	18	(4.9)	54	(7.4)	56	(7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	34	(9.5)	31	(8.6)	41	(11.4)	18	(4.9)	22	(6.0)	49	(6.7)	63	(8.6)
腎および尿路障害	24	(6.7)	28	(7.8)	34	(9.4)	10	(2.7)	19	(5.1)	38	(5.2)	53	(7.3)
精神障害	40	(11.2)	17	(4.7)	28	(7.8)	15	(4.1)	14	(3.8)	32	(4.4)	42	(5.8)
血液およびリンパ系障害	17	(4.7)	13	(3.6)	21	(5.8)	10	(2.7)	15	(4.1)	23	(3.2)	36	(4.9)
免疫系障害	13	(3.6)	19	(5.3)	15	(4.2)	4	(1.1)	4	(1.1)	23	(3.2)	19	(2.6)
肝胆道系障害	11	(3.1)	10	(2.8)	10	(2.8)	12	(3.2)	9	(2.4)	22	(3.0)	19	(2.6)
耳および迷路障害	18	(5.0)	10	(2.8)	12	(3.3)	10	(2.7)	20	(5.4)	20	(2.7)	32	(4.4)
生殖系および乳房障害	15	(4.2)	12	(3.3)	11	(3.1)	8	(2.2)	6	(1.6)	20	(2.7)	17	(2.3)
内分泌障害	9	(2.5)	5	(1.4)	6	(1.7)	4	(1.1)	5	(1.4)	9	(1.2)	11	(1.5)
外科および内科処置	1	(0.3)	1	(0.3)	0		3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.1)
製品の問題	3	(0.8)	3	(0.8)	0		0		0		3	(0.4)	0	
眼障害	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
妊娠，産褥および周産期の状態 [a)]	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
先天性，家族性および遺伝性障害	2	(0.6)	0		0		0		0		0		0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) C002 試験 BRO 6 mg 群の 1 名（被験者 7416.00008）は，医師記載名 morning sickness を発現し，PT として妊娠嘔吐がコードされたが，本被験者は妊娠していない。

Table 2-10 PT 別の眼以外の有害事象：C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	300	(83.8)	285	(79.2)	299	(83.1)	280	(75.7)	270	(73.2)	565	(77.4)	569	(78.1)
上咽頭炎	44	(12.3)	37	(10.3)	44	(12.2)	43	(11.6)	31	(8.4)	80	(11.0)	75	(10.3)

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 730		N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
高血圧	32	(8.9)	25	(6.9)	22	(6.1)	28	(7.6)	25	(6.8)	53	(7.3)	47	(6.4)
尿路感染	41	(11.5)	26	(7.2)	39	(10.8)	16	(4.3)	18	(4.9)	42	(5.8)	57	(7.8)
インフルエンザ	17	(4.7)	17	(4.7)	20	(5.6)	24	(6.5)	27	(7.3)	41	(5.6)	47	(6.4)
肺炎	17	(4.7)	32	(8.9)	20	(5.6)	7	(1.9)	12	(3.3)	39	(5.3)	32	(4.4)
気管支炎	12	(3.4)	13	(3.6)	22	(6.1)	23	(6.2)	21	(5.7)	36	(4.9)	43	(5.9)
背部痛	25	(7.0)	14	(3.9)	15	(4.2)	16	(4.3)	28	(7.6)	30	(4.1)	43	(5.9)
関節痛	19	(5.3)	14	(3.9)	20	(5.6)	14	(3.8)	13	(3.5)	28	(3.8)	33	(4.5)
変形性関節症	14	(3.9)	9	(2.5)	10	(2.8)	19	(5.1)	6	(1.6)	28	(3.8)	16	(2.2)
咳嗽	20	(5.6)	12	(3.3)	17	(4.7)	12	(3.2)	8	(2.2)	24	(3.3)	25	(3.4)
上気道感染	17	(4.7)	18	(5.0)	15	(4.2)	6	(1.6)	14	(3.8)	24	(3.3)	29	(4.0)
四肢痛	14	(3.9)	15	(4.2)	9	(2.5)	9	(2.4)	4	(1.1)	24	(3.3)	13	(1.8)
下痢	11	(3.1)	14	(3.9)	13	(3.6)	10	(2.7)	6	(1.6)	24	(3.3)	19	(2.6)
頭痛	10	(2.8)	12	(3.3)	13	(3.6)	12	(3.2)	8	(2.2)	24	(3.3)	21	(2.9)
膀胱炎	9	(2.5)	5	(1.4)	4	(1.1)	17	(4.6)	4	(1.1)	22	(3.0)	8	(1.1)
便秘	11	(3.1)	13	(3.6)	13	(3.6)	5	(1.4)	2	(0.5)	18	(2.5)	15	(2.1)
慢性閉塞性肺疾患	6	(1.7)	12	(3.3)	12	(3.3)	6	(1.6)	4	(1.1)	18	(2.5)	16	(2.2)
高コレステロール血症	5	(1.4)	4	(1.1)	4	(1.1)	13	(3.5)	8	(2.2)	17	(2.3)	12	(1.6)
関節炎	4	(1.1)	12	(3.3)	13	(3.6)	4	(1.1)	3	(0.8)	16	(2.2)	16	(2.2)
挫傷	7	(2.0)	11	(3.1)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	15	(2.1)	19	(2.6)
失神	6	(1.7)	7	(1.9)	6	(1.7)	8	(2.2)	8	(2.2)	15	(2.1)	14	(1.9)
転倒	18	(5.0)	10	(2.8)	7	(1.9)	3	(0.8)	7	(1.9)	13	(1.8)	14	(1.9)
悪心	17	(4.7)	12	(3.3)	12	(3.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	13	(1.8)	15	(2.1)
心房細動	13	(3.6)	8	(2.2)	15	(4.2)	5	(1.4)	9	(2.4)	13	(1.8)	24	(3.3)
浮動性めまい	9	(2.5)	8	(2.2)	6	(1.7)	5	(1.4)	9	(2.4)	13	(1.8)	15	(2.1)
副鼻腔炎	17	(4.7)	11	(3.1)	14	(3.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	12	(1.6)	17	(2.3)
貧血	12	(3.4)	7	(1.9)	14	(3.9)	5	(1.4)	8	(2.2)	12	(1.6)	22	(3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(2.2)	8	(2.2)	6	(1.7)	4	(1.1)	5	(1.4)	12	(1.6)	11	(1.5)
血圧上昇	9	(2.5)	9	(2.5)	9	(2.5)	2	(0.5)	11	(3.0)	11	(1.5)	20	(2.7)
良性前立腺肥大症	8	(2.2)	5	(1.4)	5	(1.4)	6	(1.6)	4	(1.1)	11	(1.5)	9	(1.2)
胃食道逆流性疾患	11	(3.1)	7	(1.9)	3	(0.8)	2	(0.5)	5	(1.4)	9	(1.2)	8	(1.1)
嘔吐	7	(2.0)	6	(1.7)	4	(1.1)	3	(0.8)	5	(1.4)	9	(1.2)	9	(1.2)
不安	13	(3.6)	5	(1.4)	10	(2.8)	3	(0.8)	3	(0.8)	8	(1.1)	13	(1.8)
不眠症	11	(3.1)	5	(1.4)	10	(2.8)	2	(0.5)	3	(0.8)	7	(1.0)	13	(1.8)
うつ病	7	(2.0)	5	(1.4)	7	(1.9)	2	(0.5)	4	(1.1)	7	(1.0)	11	(1.5)
呼吸困難	9	(2.5)	6	(1.7)	8	(2.2)	0		1	(0.3)	6	(0.8)	9	(1.2)
裂傷	9	(2.5)	4	(1.1)	6	(1.7)	1	(0.3)	0		5	(0.7)	6	(0.8)
冠動脈疾患	9	(2.5)	3	(0.8)	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	4	(0.5)
血中尿酸増加	7	(2.0)	3	(0.8)	4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.5)	4	(0.5)	6	(0.8)
血中尿素増加	10	(2.8)	1	(0.3)	5	(1.4)	2	(0.5)	6	(1.6)	3	(0.4)	11	(1.5)
無力症	7	(2.0)	3	(0.8)	2	(0.6)	0		3	(0.8)	3	(0.4)	5	(0.7)
血腫	7	(2.0)	2	(0.6)	4	(1.1)	0		1	(0.3)	2	(0.3)	5	(0.7)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.1.2 治験薬又は投与手技と関連ありと判断された有害事象（副作用）

2.1.1.2.1 被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での被験眼の副作用を Table 2-11 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の有害事象のうち，治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 15.9%，BRO 6 mg 群で 11.6%，AFL 2 mg 群で 8.5%，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率はそれぞれ 3.1%，3.4%，2.3%であり，ほとんどが投与手技との関連ありと判断された。PT 別では，いずれの群も結膜出血の発現率が高かったが，いずれの事象も治験薬との関連ありと判断された事象は 1%未満であり，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1-1.5RTHP1）。

C001 試験での被験眼の副作用発現率は C002 試験より高かったが，各試験の群間では副作用発現率，PT 別の副作用発現率に大きな違いはなかった。

Table 2-11 被験眼の副作用（導入期：RTHP1，SAF）

	C001			C002		併合		
	BRO 3 mg N = 358	BRO 6 mg N = 360	AFL 2 mg N = 360	BRO 6 mg N = 370	AFL 2 mg N = 369	BRO 3 mg N = 383	BRO 6 mg N = 799	AFL 2 mg N = 774
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬又は投与手技と関連あり	50 (14.0)	53 (14.7)	35 (9.7)	28 (7.6)	31 (8.4)	61 (15.9)	93 (11.6)	66 (8.5)
治験薬と関連あり	11 (3.1)	13 (3.6)	8 (2.2)	13 (3.5)	10 (2.7)	12 (3.1)	27 (3.4)	18 (2.3)
投与手技と関連あり	42 (11.7)	43 (11.9)	30 (8.3)	19 (5.1)	22 (6.0)	52 (13.6)	73 (9.1)	52 (6.7)
治験薬及び投与手技と関連あり	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.5)	5 (0.6)	3 (0.4)
比較的よくみられた副作用 a)								
結膜出血	12 (3.4)	14 (3.9)	7 (1.9)	3 (0.8)	9 (2.4)	20 (5.2)	25 (3.1)	16 (2.1)
硝子体浮遊物	6 (1.7)	8 (2.2)	3 (0.8)	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (1.8)	16 (2.0)	4 (0.5)
眼痛	6 (1.7)	6 (1.7)	5 (1.4)	1 (0.3)	5 (1.4)	8 (2.1)	8 (1.0)	10 (1.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.5RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) いずれかの併合群で発現率 2%以上の治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での被験眼の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-12 に示す。

長期投与併合 SAF での被験眼の有害事象のうち，治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 27.1%，併合 BRO 6 mg 群で 23.2%，併合 AFL 2 mg 群で 22.1%，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率はそれぞれ 6.4%，7.4%，4.8%であり，ほとんどが投与手技との関連ありと判断された。PT 別では，いずれの群も結膜出血，眼痛の発現率が高かった。なお，いずれかの群で発現率が 1%以上であった治験薬との関連ありと判断された事象は，ぶどう膜炎（1.4%，1.2%，0%）と網膜色素上皮裂孔（0.8%，1.1%，1.0%）のみであった（5.3.5.3-1-Table 2.1-1.5RTHP2）。

C001 試験での被験眼の副作用発現率は C002 試験より高かったが，各試験の群間では副作用発現率，PT 別の副作用発現率に大きな違いはなかった。

Table 2-12　被験眼の副作用（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬又は投与手技と関連あり	97	(27.1)	97	(26.9)	77	(21.4)	72	(19.5)	84	(22.8)	169	(23.2)	161	(22.1)
治験薬と関連あり	23	(6.4)	28	(7.8)	11	(3.1)	26	(7.0)	24	(6.5)	54	(7.4)	35	(4.8)
投与手技と関連あり	81	(22.6)	80	(22.2)	69	(19.2)	58	(15.7)	67	(18.2)	138	(18.9)	136	(18.7)
治験薬及び投与手技と関連あり	3	(0.8)	4	(1.1)	2	(0.6)	9	(2.4)	5	(1.4)	13	(1.8)	7	(1.0)
比較的よくみられた副作用 [a]														
結膜出血	36	(10.1)	26	(7.2)	24	(6.7)	13	(3.5)	18	(4.9)	39	(5.3)	42	(5.8)
眼痛	18	(5.0)	15	(4.2)	14	(3.9)	9	(2.4)	12	(3.3)	24	(3.3)	26	(3.6)
硝子体浮遊物	9	(2.5)	14	(3.9)	8	(2.2)	7	(1.9)	4	(1.1)	21	(2.9)	12	(1.6)
眼圧上昇	9	(2.5)	5	(1.4)	10	(2.8)	12	(3.2)	12	(3.3)	17	(2.3)	22	(3.0)
眼刺激	7	(2.0)	8	(2.2)	6	(1.7)	3	(0.8)	1	(0.3)	11	(1.5)	7	(1.0)
霧視	9	(2.5)	5	(1.4)	3	(0.8)	2	(0.5)	1	(0.3)	7	(1.0)	4	(0.5)
視野欠損	7	(2.0)	5	(1.4)	0		0		0		5	(0.7)	0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.5RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) C001 試験 BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で発現率 2%以上の治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象

2.1.1.2.2 眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での眼以外の副作用発現被験者数及び発現率を Table 2-13 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の有害事象のうち治験薬又は投与手技と関連ありと判断された事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 0.3%，BRO 6 mg 群で 0.5%，AFL 2 mg 群で 0%であった。PT 別では，BRO 3 mg 群では心室性期外収縮が 1 名，BRO 6 mg 群では心筋虚血，頭痛，発疹，高血圧が各 1 名であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-13　眼以外の副作用（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬又は投与手技と関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0		2	(0.5)	0		1	(0.3)	4	(0.5)	0	
治験薬と関連あり	1	(0.3)	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	3	(0.4)	0	
投与手技と関連あり	0		0		0		2	(0.5)	0		0		2	(0.3)	0	
治験薬及び投与手技と関連あり	0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.6RTHP1

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での眼以外の副作用を Table 2-14 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の有害事象のうち治験薬又は投与手技と関連ありと判断された事象の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.7%，併合 BRO 6 mg 群で 1.2%，併合 AFL 2 mg 群で 1.5%であった。PT 別でいずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，BRO 6 mg 群では頭痛，高血圧が各 2 名，AFL 2 mg 群では悪心，頭痛，虚血性脳卒中が各 2 名であり，ほとんどの事象が 1 名のみの発現であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-14　眼以外の副作用（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
治験薬又は投与手技と関連あり	6	(1.7)	3	(0.8)	9	(2.5)	6	(1.6)	2	(0.5)	9	(1.2)	11	(1.5)
治験薬と関連あり	6	(1.7)	2	(0.6)	3	(0.8)	4	(1.1)	1	(0.3)	6	(0.8)	4	(0.5)
投与手技と関連あり	0		1	(0.3)	6	(1.7)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	7	(1.0)
治験薬及び投与手技と関連あり	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.6RTHP2

2.1.1.3　有害事象の重症度

2.1.1.3.1 被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での被験眼の重症度別の有害事象を Table 2-15 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 0.5%，BRO 6 mg 群で 1.0%，AFL 2 mg 群で 0.4%のみであり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で 2 名以上で発現した重度の有害事象は BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名）のみであり，その他の事象は 1 名のみでの発現であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-15　重症度別の被験眼の有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合				
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	79	(22.1)	92	(25.6)	71	(19.7)	39	(10.5)	43	(11.7)	91	(23.8)	159	(19.9)	127	(16.4)
中等度	21	(5.9)	20	(5.6)	12	(3.3)	13	(3.5)	17	(4.6)	22	(5.7)	35	(4.4)	31	(4.0)
重度	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(1.1)	2	(0.5)	2	(0.5)	8	(1.0)	3	(0.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.9RTHP1
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での被験眼の重症度別の有害事象を Table 2-16 に示す。

長期投与併合 SAF での被験眼の重度の有害事象の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 3.1%，併合 BRO 6 mg 群で 2.6%，併合 AFL 2 mg 群で 1.5%のみであり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で 2 名以上で発現した重度の有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群では，網膜動脈閉塞（3 名），視力低下及び失明（各 2 名），併合 BRO 6 mg 群では，眼内炎，失明（3 名），視力低下，網膜出血，ぶどう膜炎，網膜剥離，網膜動脈血栓症（各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみでの発現であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-16　重症度別の被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	143	(39.9)	151	(41.9)	138	(38.3)	102	(27.6)	114	(30.9)	253	(34.7)	252	(34.6)
中等度	63	(17.6)	60	(16.7)	55	(15.3)	58	(15.7)	54	(14.6)	118	(16.2)	109	(15.0)
重度	11	(3.1)	8	(2.2)	4	(1.1)	11	(3.0)	7	(1.9)	19	(2.6)	11	(1.5)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.9RTHP2
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

2.1.1.3.2 眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での眼以外の重症度別の有害事象を Table 2-17 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 2.3%，BRO 6 mg 群で 2.3%，AFL 2 mg 群で 1.7%のみであり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群では 2 名以上で発現した重度の有害事象はなく，いずれの事象も 1 名のみでの発現であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-17　重症度別の眼以外の有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	73	(20.4)	65	(18.1)	81	(22.5)	61	(16.5)	69	(18.7)	81	(21.1)	138	(17.3)	157	(20.3)
中等度	42	(11.7)	42	(11.7)	39	(10.8)	28	(7.6)	28	(7.6)	44	(11.5)	73	(9.1)	69	(8.9)
重度	9	(2.5)	9	(2.5)	6	(1.7)	7	(1.9)	6	(1.6)	9	(2.3)	18	(2.3)	13	(1.7)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.10RTHP1
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での眼以外の重症度別の有害事象を Table 2-18 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の重度の有害事象の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 16.8%，併合 6 mg 群で 11.6%，併合 AFL 2 mg 群で 15.6%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。PT 別では，BRO 群で発現率が 1%以上の重度の有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群では尿路感染症及び低ナトリウム血症（各 1.1%），併合 6 mg 群では肺炎（1.1%）であり，その他の事象はいずれも 1%未満の発現であった。

試験別（C001 試験，C002 試験）の結果も，併合解析の結果と同様であった。

Table 2-18　重症度別の眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	108	(30.2)	98	(27.2)	98	(27.2)	149	(40.3)	132	(35.8)	247	(33.8)	230	(31.6)
中等度	132	(36.9)	139	(38.6)	130	(36.1)	94	(25.4)	95	(25.7)	233	(31.9)	225	(30.9)
重度	60	(16.8)	48	(13.3)	71	(19.7)	37	(10.0)	43	(11.7)	85	(11.6)	114	(15.6)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.10RTHP2
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

2.1.1.4　用量，投与期間，又はその他の因子との関係

本項では，投与期間別の検討として，長期投与併合を対象に，発現時期別（12 weeks ごと）の解析を実施した。なお，複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，Week 12 ごとの集計では全治験期間を通じた初回の時期でのみ 1 名とカウントした。

2.1.1.4.1 発現時期別の有害事象

（1）被験眼

発現時期別（Week 12 ごと）の被験眼の有害事象発現率を Table 2-19 に示す。その結果，被験眼の有害事象発現率は BRO 3 mg，6 mg ともに投与期間の延長に伴い発現率が増加する傾向はみられなかった。なお，被験眼の有害事象の初発時期は，Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2jRTHP2）。また，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象については，発現時期に一定の傾向はなかった（Table 2-19）。

Table 2-19 発現時期別（Week 12 ごと）の被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		Total	Week							
			≤ 12	> 12～≤ 24	> 24～≤ 36	> 36～≤ 48	> 48～≤ 60	> 60～≤ 72	> 72～≤ 84	> 84～≤ 96	> 96
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
C001 BRO 3 mg	評価被験者数	358	358	355	348	338	330	323	317	312	2
	有害事象	217 (60.6)	102 (28.5)	36 (10.1)	21 (6.0)	16 (4.7)	13 (3.9)	17 (5.3)	9 (2.8)	3 (1.0)	0
	重篤な有害事象	6 (1.7)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
	治験薬投与中止	11 (3.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
併合 BRO 6 mg	評価被験者数	730	730	716	708	693	683	668	657	651	1
	有害事象	390 (53.4)	171 (23.4)	61 (8.5)	38 (5.4)	33 (4.8)	29 (4.2)	27 (4.0)	15 (2.3)	16 (2.5)	0
	重篤な有害事象	25 (3.4)	7 (1.0)	8 (1.1)	4 (0.6)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0
	治験薬投与中止	21 (2.9)	8 (1.1)	5 (0.7)	3 (0.4)	0	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0
併合 AFL 2 mg	評価被験者数	729	729	710	696	687	671	658	644	633	1
	有害事象	372 (51.0)	146 (20.0)	75 (10.6)	35 (5.0)	35 (5.1)	23 (3.4)	26 (4.0)	17 (2.6)	15 (2.4)	0
	重篤な有害事象	11 (1.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0
	治験薬投与中止	16 (2.2)	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.2jRTHP2
複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，Week 12 ごとの集計では治験期間を通じた初発の時期でのみ 1 名とカウント
%は各時期での評価被験者数に対する発現被験者数の割合

（2）眼以外

発現時期別（Week 12 ごと）の眼以外の有害事象発現率を Table 2-20 に示す。その結果，眼以外の有害事象発現率は BRO 3 mg，6 mg ともに投与期間の延長に伴い発現率が増加する傾向はみられなかった。なお，眼以外の有害事象の初発時期は，Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.4jRTHP2）。また，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象については，発現時期に一定の傾向はなかった（Table 2-20）。

Table 2-20 発現時期別（Week 12 ごと）の眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		Total	Week							
			≤ 12	> 12～≤ 24	> 24～≤ 36	> 36～≤ 48	> 48～≤ 60	> 60～≤ 72	> 72～≤ 84	> 84～≤ 96	> 96
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
C001 BRO 3 mg	評価被験者数	358	358	355	348	338	330	323	317	312	2
	有害事象	300 (83.8)	125 (34.9)	61 (17.2)	33 (9.5)	26 (7.7)	24 (7.3)	15 (4.6)	11 (3.5)	5 (1.6)	0
	重篤な有害事象	84 (23.5)	12 (3.4)	11 (3.1)	11 (3.2)	12 (3.6)	7 (2.1)	17 (5.3)	7 (2.2)	7 (2.2)	0
	治験薬投与中止	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0
併合 BRO 6 mg	評価被験者数	730	730	716	708	693	683	668	657	651	1
	有害事象	565 (77.4)	212 (29.0)	101 (14.1)	85 (12.0)	56 (8.1)	42 (6.1)	31 (4.6)	18 (2.7)	20 (3.1)	0
	重篤な有害事象	148 (20.3)	27 (3.7)	17 (2.4)	19 (2.7)	16 (2.3)	21 (3.1)	20 (3.0)	12 (1.8)	16 (2.5)	0
	治験薬投与中止	13 (1.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.4)	0	4 (0.6)	0	1 (0.2)	0
併合 AFL 2 mg	評価被験者数	729	729	710	696	687	671	658	644	633	1
	有害事象	569 (78.1)	229 (31.4)	97 (13.7)	69 (9.9)	78 (11.4)	41 (6.1)	19 (2.9)	19 (3.0)	17 (2.7)	0
	重篤な有害事象	182 (25.0)	27 (3.7)	25 (3.5)	24 (3.4)	30 (4.4)	20 (3.0)	13 (2.0)	17 (2.6)	26 (4.1)	0
	治験薬投与中止	13 (1.8)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.4jRTHP2
複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，Week 12 ごとの集計では治験期間を通じた初発の時期でのみ 1 名とカウント
%は各時期での評価被験者数に対する発現被験者数の割合

2.1.1.4.2 市販用製剤での安全性

本項では，C001 試験を完了した米国の被験者を対象に市販用製剤を用いて実施された第 III 相試験（A2301E1 試験）の安全性の概要を示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部の治験総括報告書に示す。

総合的な曝露の程度

A2301E1 試験では，C001 試験で BRO 3 mg 又は 6 mg が投与された被験者には BRO 6 mg を A2301E1 試験のベースライン及び Week 8 に投与し，その後被験者の疾患活動性に応じて Week 16 又は Week 20 に投与することとした。A2301E1 試験では 107 名の被験者に BRO 6 mg が投与され，100 名が治験実施計画書に従って治験期間中 3 回投与された（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-12.1 項）。

人口統計学的特性及び疾患特性

A2301E1 試験での BRO 6 mg 群（N = 107）では，A2301E1 試験開始時の年齢の中央値は 82.0 歳であり，65 歳以上が約 95%以上を占めた。また，男性が約 4 割であった。C001 試験開始時の nAMD の罹病期間は 1 名を除き 3 ヵ月以下であり，片側性が約 8 割を占めた。BCVA の平均値は 60.7 文字であり，71 文字以上であった被験者の割合は 32.7%であった。CSFT の平均値は

467.1 µm であり，400 µm 以上の被験者の割合は 59.8%であった（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-10.4 項）。

有害事象

A2301E1 試験では，1 名が死亡した。死亡の詳細は，2.1.2 項に示す。以下に，A2301E1 試験での被験眼，眼以外の有害事象を示す。

- **被験眼**

A2301E1 試験の被験眼の有害事象の概要を Table 2-21 に示す。

A2301E1 試験での被験眼の有害事象発現率は，BRO 6 mg 群で 18.7%（20/107 名）であった。SOC 別では眼障害の発現率が高く，PT 別で 2%以上に発現した事象は，白内障，新生血管加齢黄斑変性，網膜出血であった。重篤な有害事象は 1 名に網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞が発現した。また，1 名の被験者が新生血管加齢黄斑変性により治験薬投与中止に至ったが，その他の被験者は，被験眼の有害事象に対しては BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-12.3 項）。

Table 2-21 被験眼の有害事象の概要（A2301E1 試験，Extension SAF）

	BRO 6 mg N = 107	
PT	n	(%)
有害事象	20	(18.7)
重篤な有害事象	1	(0.9)
投与中止に至った有害事象	1	(0.9)
比較的よくみられた事象 a)		
白内障	3	(2.8)
新生血管加齢黄斑変性	3	(2.8)
網膜出血	3	(2.8)

Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-1.1
a) 2%以上に被験眼に発現した有害事象

- **眼以外**

A2301E1 試験の眼以外の有害事象の概要を Table 2-22 に示す。

A2301E1 試験での眼以外の有害事象発現率は，BRO 6 mg 群で 47.7%であった。PT 別で 2%以上に発現した事象は，Table 2-22 に示すとおりであった。重篤な有害事象は 6 名に発現したが，いずれの事象も 1 名のみでの発現であり，また治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。また，1 名の被験者が多臓器機能不全症候群により死亡したが，その他の被験者は，眼以外の有害事象に対しては BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.2-1-A2301E1 試験-12.3 項）。

Table 2-22 眼以外の有害事象の概要（A2301E1 試験，Extension SAF）

PT	BRO 6 mg N = 107 n	(%)
有害事象	51	(47.7)
重篤な有害事象	6	(0.9)
投与中止に至った有害事象	1	(0.9)
比較的よくみられた事象 [a)]		
上咽頭炎	5	(4.7)
高血圧	4	(3.7)
尿路感染	4	(3.7)
気管支炎	3	(2.8)
脱水	3	(2.8)
肺炎	3	(2.8)
副鼻腔炎	3	(2.8)

Source: 5.3.5.2-1-A2301E1 試験-Table 14.3.1-3.2，Table 14.3.1-1.3
a) 2%以上に眼以外に発現した有害事象

2.1.2 死亡

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，BRO 群で死亡した被験者一覧を Table 2-23 に示す。

導入期併合 SAF での死亡した被験者は，BRO 3 mg 群で 0 名，BRO 6 mg 群で 3 名，AFL 2 mg 群で 2 名であった。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（C-12-006 試験-被験者 5050.1098）のみであり，BRO 6 mg の 3 回目投与 19 日後に心筋虚血のため突然死亡した。

Table 2-23 BRO 群で死亡した被験者一覧（導入期：RTHP1，SAF）

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	治験薬最終投与日	死亡日	死因 PT	治験薬との関連
C002	BRO 6 mg	GRC/7668.00010	80/F/WH	58	70	心筋梗塞	NO
		HUN/5660.00013	64/F/WH	56	79	心肺不全	NO
C-12-006	BRO 6 mg	USA/5050.1098	80/M/WH	59	77	心筋虚血	YES

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.3RTHP1
M = 男性，F = 女性，WH = White

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，BRO 群で死亡した被験者一覧を Table 2-24 に示す。

長期投与併合 SAF での死亡した被験者は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 9 名，併合 BRO 6 mg 群で 12 名，併合 AFL 2 mg 群で 19 名であった。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され

た被験者は，C001 試験 BRO 3 mg 群の 1 名（C001 試験-被験者 7146.00010）のみであり，BRO 3 mg 投与開始 591 日後に脳血管発作のため死亡した。

Table 2-24 BRO 群で死亡した被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF）

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	治験薬最終投与日	死亡日	死因 PT	治験薬との関連
C001	BRO 3 mg	USA/2627.00007	73/F/WH	537	593	肺の悪性新生物	NO
		USA/6176.00004	90/M/WH	585	667	インフルエンザ	NO
						肺炎	NO
		USA/7007.00011	81/M/WH	398	442	心停止	NO
		USA/7069.00011	84/F/WH	225	272	死亡	NO
		USA/7134.00003	83/M/WH	449	507	敗血症	NO
		USA/7146.00010	87/M/WH	563	591	脳血管発作	YES
		USA/7340.00007	91/F/WH	55	121	一過性脳虚血発作	NO
		USA/7340.00014	80/F/WH	139	154	栄養障害	NO
		USA/7704.00003	84/M/WH	192	244	各種物質毒性	NO
	BRO 6 mg	AUS/6831.00003	82/M/WH	420	473	非小細胞肺癌	NO
		JPN/7654.00005	74/M/AS	225	477	肺気腫	NO
		USA/3913.00005	79/F/WH	555	626	動脈硬化症	NO
		USA/5050.00008	94/M/WH	106	192	脳血管発作	NO
		USA/5773.00003	77/F/WH	393	466	敗血症	NO
		USA/5897.00006	85/F/WH	202	230	脳血管発作	NO
		USA/6001.00016	85/F/WH	232	325	肺癌第 4 期，細胞タイプ不明	NO
		USA/7007.00008	65/M/WH	220	270	心停止	NO
C002	BRO 6 mg	GRC/7668.00005	80/F/WH	220	283	肺水腫	NO
		GRC/7668.00010	80/F/WH	58	70	心筋梗塞	NO
		HUN/5660.00013	64/F/WH	56	79	心肺不全	NO
		ITA/7771.00002	88/M/WH	394	481	出血	NO

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.3RTHP2
M = 男性，F = 女性，WH = White，AS = Asian

併合解析に含まれなかった試験

評価資料のうち，併合解析に含まれなかった評価資料 3 試験（C-12-006 試験の Week 12 以降，C-10-083 試験，A2301E1 試験），参考資料 1 試験（C-13-001 試験）のうち，BRO が投与された C-13-001 試験 1 名，A2301E1 試験の 1 名が死亡した。

- **C-13-001 試験**

  コホート 3（BRO 0.6 mg/10 μL 硝子体内注射）の 1 名が治験薬最終投与 25 日後に肺炎を発現し，その 91 日後に死亡した。肺炎は治験薬と関連なしと治験担当医師に判断された。

- **A2301E1 試験**

  BRO 6 mg 群の 1 名が多臓器機能不全症候群により，A2301E1 試験の治験薬投与開始 163 日後に死亡した。当該事象は，治験薬と関連なしと治験担当医師に判断された。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での被験眼の重篤な有害事象を Table 2-25 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 0.8%，BRO 6 mg 群で 1.0%，AFL 2 mg 群で 0.4%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は眼内炎（BRO 3 mg 群 3 名），網膜動脈血栓症（BRO 6 mg 群 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で眼内炎（3 名），BRO 6 mg 群で網膜動脈血栓症（2 名），前房の炎症，網膜動脈塞栓症，網膜色素上皮裂孔，ぶどう膜炎，外傷性白内障（各 1 名），AFL 2 mg 群で乾性加齢黄斑変性，黄斑円孔が各 1 名であった。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 2 名，BRO 6 mg 群で 5 名，AFL 2 mg 群で 1 名であり，残る被験者は発現した被験眼の重篤な有害事象に対し，休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP1）。

Table 2-25 被験眼の重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

		C001					C002				併合				
		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg
		N = 358		N = 360		N = 360	N = 370		N = 369		N = 383		N = 799		N = 774
PT		n	(%)	n	(%)	n	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(1.1)	2	(0.5)	3	(0.8)	8	(1.0)	3	(0.4)
関連あり	治験薬又は投与手技	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.1)	1	(0.3)	3	(0.8)	6	(0.8)	2	(0.3)
	治験薬	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	5	(0.6)	2	(0.3)
	投与手技	2	(0.6)	0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		2	(0.5)	1	(0.1)	1	(0.1)
治験薬投与中止		1	(0.3)	2	(0.6)	0		3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	5	(0.6)	1	(0.1)
転帰	回復	1	(0.3)	0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
	回復（後遺症あり）	1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.3)	0		0	
	未回復	0		3	(0.8)	0		3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(0.8)	1	(0.1)
比較的よくみられた事象 [a)]																	
網膜動脈血栓症		0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	0	
眼内炎		2	(0.6)	0		0		0		0		3	(0.8)	0		0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.1RTHP1，Table 2.1-2.5RTHP1，Table 2.1-2.12RTHP1，Table 2.1-2.18RTHP1
a) 比較的よくみられた事象はいずれかの併合群で 2 名以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，被験眼の重篤な有害事象を Table 2-26 に示す。

長期投与併合 SAF での被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.7%，併合 BRO 6 mg 群で 3.4%，併合 AFL 2 mg 群で 1.5%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な

有害事象は Table 2-26 に示す事象であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。2 名以上に発現した治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で眼内炎（3 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（5 名），眼内炎（4 名），網膜裂孔，網膜動脈血栓症，網膜色素上皮裂孔（各 2 名）であった。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 4 名，併合 BRO 6 mg 群で 14 名，併合 AFL 2 mg 群で 4 名であり，残る被験者は発現した被験眼の重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP2）。

Table 2-26　　被験眼の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
		N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 730		N = 729	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		6	(1.7)	12	(3.3)	5	(1.4)	13	(3.5)	6	(1.6)	25	(3.4)	11	(1.5)
関連あり	治験薬又は投与手技	4	(1.1)	8	(2.2)	2	(0.6)	11	(3.0)	3	(0.8)	19	(2.6)	5	(0.7)
	治験薬	3	(0.8)	5	(1.4)	1	(0.3)	8	(2.2)	2	(0.5)	13	(1.8)	3	(0.4)
	投与手技	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.6)	4	(1.1)	1	(0.3)	7	(1.0)	3	(0.4)
治験薬投与中止		4	(1.1)	5	(1.4)	0		9	(2.4)	4	(1.1)	14	(1.9)	4	(0.5)
転帰	回復	4	(1.1)	8	(2.2)	5	(1.4)	5	(1.4)	2	(0.5)	13	(1.8)	7	(1.0)
	回復（後遺症あり）	1	(0.3)	0		0		4	(1.1)	0		4	(0.5)	0	
	未回復	1	(0.3)	4	(1.1)	0		4	(1.1)	4	(1.1)	8	(1.1)	4	(0.5)
比較的よくみられた事象 [a)]															
ぶどう膜炎		1	(0.3)	2	(0.6)	0		3	(0.8)	0		5	(0.7)	0	
眼内炎		3	(0.8)	3	(0.8)	0		1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.5)	1	(0.1)
網膜剥離		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
視力低下		0		1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	3	(0.4)
網膜裂孔		0		0		0		2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
網膜動脈血栓症		0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
網膜色素上皮裂孔		0		0		0		2	(0.5)	0		2	(0.3)	0	
網膜動脈閉塞		3	(0.8)	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.1RTHP2，Table 2.1-2.5RTHP2，Table 2.1-2.12RTHP2，Table 2.1-2.18RTHP2
a) 比較的よくみられた事象は，BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で 2 名以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.3.2　眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，眼以外の重篤な有害事象を Table 2-27 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 3.4%， BRO 6 mg 群で 3.9%，AFL 2 mg 群で 3.7%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群，各 2 名），うっ血性心不全，失神，不整脈（BRO 6 mg 群各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。治験薬又は投与手技との関連あ

りと判断された事象は，BRO 6 mg 群の心筋虚血（1 名）のみであった（5.3.5.3-1-Table 2.1-2.6RTHP1）。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 6 mg 群で 2 名（健忘 1 名，結腸癌 1 名），AFL 2 mg 群で 1 名（脊椎骨折）であり，死亡した被験者は BRO 6 mg 群で 3 名（心筋梗塞 1 名，心肺不全 1 名，心筋虚血 1 名），AFL 2 mg 群で 2 名（心筋梗塞 1 名，死亡 1 名）であったが，残る被験者は発現した眼以外の重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP1）。

Table 2-27　　眼以外の重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

		C001					C002				併合				
		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg
		N = 358		N = 360		N = 360	N = 370		N = 369		N = 383		N = 799		N = 774
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		12	(3.4)	17	(4.7)	12	(3.3)	11	(3.0)	16	(4.3)	13	(3.4)	31	(3.9)	29	(3.7)
関連あり	治験薬又は投与手技	0		0		0		0		0		0		1	(0.1)	0	
	治験薬	0		0		0		0		0		0		1	(0.1)	0	
	投与手技	0		0		0		0		0		0		0		0	
治験薬投与中止		0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	1	(0.1)
転帰	回復	9	(2.5)	12	(3.3)	8	(2.2)	7	(1.9)	12	(3.3)	9	(2.3)	20	(2.5)	21	(2.7)
	回復（後遺症あり）	0		1	(0.3)	0		0		3	(0.8)	0		1	(0.1)	3	(0.4)
	未回復	2	(0.6)	4	(1.1)	3	(0.8)	2	(0.5)	0		3	(0.8)	7	(0.9)	3	(0.4)
	不明	1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.3)	0		0	
	死亡	0		0		1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	0		3	(0.4)	2	(0.3)
比較的よくみられた事象 [a)]																	
うっ血性心不全		1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		0		1	(0.3)	2	(0.3)	0	
失神		0		2	(0.6)	0		0		1	(0.3)	0		2	(0.3)	1	(0.1)
不整脈		0		2	(0.6)	0		0		0		0		2	(0.3)	0	
肺炎		2	(0.6)	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.1)	2	(0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.3RTHP1，Table 2.1-2.6RTHP1，Table 2.1-2.12RTHP1，Table 2.1-2.19RTHP1
a) 比較的よくみられた事象はいずれかの併合群で 2 名以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，眼以外の重篤な有害事象を Table 2-28 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の重篤な有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 24.3%，併合 BRO 6 mg 群で 21.0%，併合 AFL 2 mg 群で 26.6%であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は Table 2-28 に示す事象であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。治験薬又は投与手技との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で冠動脈疾患，虚血性大腸炎，脳梗塞，脳血管発作（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群で一過性脳虚血発作（1 名），併合 AFL 2 mg 群で不安定狭心症，心室血栓症，心筋梗塞，アナフィラキシー反応，虚血性脳卒中（各 1 名）であった（5.3.5.3-1-Table 2.1-2.6RTHP2）。また，重篤な有害事象により投与中止した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 2 名，併合 BRO 6 mg 群で 11 名，併合 AFL 2 mg 群

で 12 名，死亡した被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群で 9 名，併合 BRO 6 mg 群で 12 名，併合 AFL 2 mg 群で 19 名，であったが，残る被験者は発現した眼以外の重篤な有害事象に対し，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-2.1RTHP2）。

Table 2-28　眼以外の重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

		C001						C002				併合			
		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象		87	(24.3)	84	(23.3)	110	(30.6)	69	(18.6)	84	(22.8)	153	(21.0)	194	(26.6)
関連あり	治験薬又は投与手技	4	(1.1)	0		4	(1.1)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	5	(0.7)
	治験薬	4	(1.1)	0		3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	4	(0.5)
	投与手技	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
治験薬投与中止		2	(0.6)	4	(1.1)	9	(2.5)	7	(1.9)	3	(0.8)	11	(1.5)	12	(1.6)
転帰	回復	51	(14.2)	51	(14.2)	69	(19.2)	41	(11.1)	52	(14.1)	92	(12.6)	121	(16.6)
	回復（後遺症あり）	4	(1.1)	5	(1.4)	4	(1.1)	7	(1.9)	11	(3.0)	12	(1.6)	15	(2.1)
	未回復	20	(5.6)	19	(5.3)	23	(6.4)	14	(3.8)	13	(3.5)	33	(4.5)	36	(4.9)
	不明	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.5)	3	(0.4)
	死亡	9	(2.5)	8	(2.2)	12	(3.3)	4	(1.1)	7	(1.9)	12	(1.6)	19	(2.6)
比較的よくみられた事象 [a)]															
肺炎		7	(2.0)	10	(2.8)	9	(2.5)	2	(0.5)	8	(2.2)	12	(1.6)	17	(2.3)
慢性閉塞性肺疾患		1	(0.3)	6	(1.7)	4	(1.1)	2	(0.5)	1	(0.3)	8	(1.1)	5	(0.7)
うっ血性心不全		4	(1.1)	6	(1.7)	4	(1.1)	0		1	(0.3)	6	(0.8)	5	(0.7)
心房細動		4	(1.1)	4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		5	(0.7)	2	(0.3)
脳血管発作		3	(0.8)	4	(1.1)	3	(0.8)	0		4	(1.1)	4	(0.5)	7	(1.0)
尿路感染		4	(1.1)	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.4)	3	(0.4)
胆石症		4	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.5)	0		3	(0.4)	2	(0.3)
低ナトリウム血症		4	(1.1)	2	(0.6)	1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	1	(0.1)
冠動脈疾患		6	(1.7)	1	(0.3)	3	(0.8)	0		0		1	(0.1)	3	(0.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-2.3RTHP2，Table 2.1-2.6RTHP2，Table 2.1-2.12RTHP2，Table 2.1-2.19RTHP2
a) 比較的よくみられた事象は，BRO 3 mg 群，いずれかの併合群で 1%以上に発現
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，被験眼の投与中止に至った有害事象を Table 2-29 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の投与中止に至った有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 1.0%，BRO 6 mg 群で 1.0%，AFL 2 mg 群で 0.5%であった。2 名以上が投与中止に至った有害事象は，BRO

3 mg 群で眼内炎（3 名），BRO 6 mg 群で虹彩炎，網膜動脈血栓症，ぶどう膜炎（各 2 名）であり，ほとんどの事象が 1 名での発現であった。BRO 群では，BRO 3 mg 群の眼の炎症，眼内炎（各 1 名），BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名），ぶどう膜炎，網膜動脈塞栓症，網膜色素上皮裂孔（各 1 名）は最終評価時点で未回復であったが，その他の被験者は回復又は後遺症を伴うものの回復した（5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.1RTHP1）。

Table 2-29　被験眼の投与中止に至った有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 383		N = 799		N = 774	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(0.8)	5	(1.4)	2	(0.6)	3	(0.8)	2	(0.5)	4	(1.0)	8	(1.0)	4	(0.5)
虹彩炎	0		2	(0.6)	0		0		0		0		2	(0.3)	0	
網膜動脈血栓症	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	0	
ぶどう膜炎	0		2	(0.6)	0		0		0		0		2	(0.3)	0	
網膜色素上皮裂孔	0		0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
前房の炎症	0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	0	
網膜動脈塞栓症	0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	0	
眼内炎	2	(0.6)	0		0		0		0		3	(0.8)	0		0	
眼の炎症	1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.3)	0		0	
乾性加齢黄斑変性	0		0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)
新生血管加齢黄斑変性	0		0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)
網膜線維症	0		0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.7RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，被験眼の投与中止に至った有害事象を Table 2-30 に示す。

長期投与併合 SAF での被験眼の投与中止に至った有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 3.1%，併合 BRO 6 mg 群で 2.9%，併合 AFL 2 mg 群で 2.2%であった。2 名以上が投与中止に至った有害事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群で眼内炎（3 名），網膜動脈閉塞（2 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（6 名），虹彩炎，網膜動脈血栓症（各 2 名），併合 AFL 2 mg 群で視力低下（3 名），網膜色素上皮裂孔，視力障害，乾性加齢黄斑変性（各 2 名）であり，ほとんどの事象が 1 名での発現であった。BRO 群では，C001 試験 BRO 3 mg 群の網膜下液，視野欠損，網膜動脈閉塞，眼の炎症，ぶどう膜炎（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名），ぶどう膜炎，網膜動脈塞栓症，網膜色素上皮裂孔，視力障害，加齢黄斑変性，網膜血管周囲鞘形成（各 1 名）は最終評価時点で未回復であったが，その他の被験者は回復又は後遺症を伴うものの回復した（5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.1RTHP2）。

Table 2-30 被験眼の投与中止に至った有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	11	(3.1)	10	(2.8)	10	(2.8)	11	(3.0)	6	(1.6)	21	(2.9)	16	(2.2)
ぶどう膜炎	1	(0.3)	3	(0.8)	0		3	(0.8)	0		6	(0.8)	0	
虹彩炎	0		2	(0.6)	0		0		0		2	(0.3)	0	
網膜動脈血栓症	0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		2	(0.3)	0	
網膜剥離	0		0		0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
眼内炎	3	(0.8)	0		0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
網膜色素上皮裂孔	0		0		2	(0.6)	1	(0.3)	0		1	(0.1)	2	(0.3)
視力障害	0		1	(0.3)	2	(0.6)	0		0		1	(0.1)	2	(0.3)
硝子体炎	0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
加齢黄斑変性	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
前房の炎症	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
失明	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
網膜動脈塞栓症	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
網膜血管周囲鞘形成	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
網膜裂孔	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
増殖性網膜症	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
視力低下	0		0		1	(0.3)	0		2	(0.5)	0		3	(0.4)
乾性加齢黄斑変性	0		0		1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		2	(0.3)
網膜線維症	0		0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)
網膜出血	1	(0.3)	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
新生血管加齢黄斑変性	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
網膜機能検査異常	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
網膜動脈閉塞	2	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
眼の炎症	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
緑内障	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
網膜下液	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
前房出血	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
視野欠損	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.7RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.4.1.2 眼以外

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF での，眼以外の投与中止に至った有害事象を Table 2-31 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の投与中止に至った有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 0%，BRO 6 mg 群で 0.3%，AFL 2 mg 群で 0.1%であった。PT 別の投与中止に至った有害事象は，BRO 6 mg 群で結腸癌，健忘，AFL 2 mg 群では脊椎骨折が各 1 名であった。BRO 群では，BRO 6 mg 群の健忘，結腸癌は最終評価時点で未回復であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.1RTHP1）。

Table 2-31 眼以外の投与中止に至った有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						C002				併合					
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 3 mg N = 383		BRO 6 mg N = 799		AFL 2 mg N = 774	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	0		1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		2	(0.3)	1	(0.1)
結腸癌	0		0		0		1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	0	
健忘	0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)	0	
脊椎骨折	0		0		1	(0.3)	0		0		0		0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.8RTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF での，眼以外の投与中止に至った有害事象を Table 2-32 に示す。

長期投与併合 SAF での眼以外の投与中止に至った有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 0.8%，併合 BRO 6 mg 群で 1.8%，併合 AFL 2 mg 群で 1.8%であった。2 名以上が投与中止に至った有害事象は，併合 BRO 6 mg 群の虚血性脳卒中（2 名）のみであり，ほとんどの事象が 1 名での発現であった。BRO 群では，C001 試験 BRO 3 mg 群の脳梗塞，認知症（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群の健忘，膀胱癌，脳血管発作，認知症，遠隔転移を伴う新生物，結腸癌（各 1 名）は最終評価時点で未回復，併合 BRO 6 mg 群の妄想性パーソナリティ障害は転帰不明であったが，その他の被験者は回復又は後遺症を伴うものの回復した（5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.1RTHP2）。

Table 2-32 眼以外の投与中止に至った有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	3	(0.8)	5	(1.4)	10	(2.8)	8	(2.2)	3	(0.8)	13	(1.8)	13	(1.8)
虚血性脳卒中	0		0		1	(0.3)	2	(0.5)	0		2	(0.3)	1	(0.1)
認知症	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.3)	0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
脳血管発作	0		1	(0.3)	1	(0.3)	0		0		1	(0.1)	1	(0.1)
椎間板炎	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
膀胱癌	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
結腸癌	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
遠隔転移を伴う新生物	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
健忘	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
脳出血	0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)	0	
一過性脳虚血発作	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
妄想性パーソナリティ障害	0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)	0	
認知障害	1	(0.3)	0		0		0		0		0		0	
不安定狭心症	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
心室血栓症	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
心筋梗塞	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)

	C001						C002				併合			
	BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	N = 358		N = 360		N = 360		N = 370		N = 369		N = 730		N = 729	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
頚部損傷	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
脊椎骨折	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
消化器癌	0		0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)
遠隔転移を伴う肺癌	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
悪性新生物	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
頭痛	0		0		1	(0.3)	0		0		0		1	(0.1)
血尿	0		0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0		0		0		0		1	(0.3)	0		1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.8RTHP2
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，BRO 投与に関連する安全性上のリスクを見極めるために，抗 VEGF 薬を硝子体内投与したときに懸念される Table 1-5 に示す事象を臨床的に注目すべき有害事象とし，主に長期投与併合データを評価した。特に安全性上の懸念となる，動脈血栓塞栓イベント，眼内炎症（Intraocular Inflammation）又は眼内炎（Endophthalmitis）については，その詳細をそれぞれ 2.1.5.1 項，2.1.5.2 項に示す。

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象を Table 2-33 に示す。

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 16.5%，併合 BRO 6 mg 群で 14.4%，併合 AFL 2 mg 群で 11.8%，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.7%，2.5%，0.7%であった。事象別では，眼内炎症又は眼内炎の発現率は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群で高かったが，その他の事象は，群間で大きな違いはなかった。眼内炎症又は眼内炎については，その詳細を 2.1.5.2 項に示す。

Table 2-33 抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される被験眼の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	有害事象			重篤な有害事象		
	C001	併合		C001	併合	
事象	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]
合計	59 (16.5) [96]	105 (14.4) [161]	86 (11.8) [110]	6 (1.7) [8]	18 (2.5) [21]	5 (0.7) [6]
眼内炎症又は眼内炎	19 (5.3) [29]	37 (5.1) [49]	7 (1.0) [11]	4 (1.1) [4]	11 (1.5) [11]	1 (0.1) [1]
眼内炎症	16 (4.5) [25]	32 (4.4) [44]	6 (0.8) [10]	1 (0.3) [1]	7 (1.0) [7]	0
ぶどう膜炎	14 (3.9) [23]	31 (4.2) [43]	6 (0.8) [10]	1 (0.3) [1]	7 (1.0) [7]	0
眼内炎	4 (1.1) [4]	5 (0.7) [5]	1 (0.1) [1]	3 (0.8) [3]	4 (0.5) [4]	1 (0.1) [1]
眼圧上昇	18 (5.0) [33]	28 (3.8) [41]	33 (4.5) [44]	0	0	0
過敏症	11 (3.1) [11]	18 (2.5) [22]	19 (2.6) [20]	0	0	0
網膜色素上皮裂孔	5 (1.4) [6]	20 (2.7) [20]	8 (1.1) [9]	0	2 (0.3) [2]	0
網膜剥離及び網膜裂孔	2 (0.6) [2]	12 (1.6) [14]	7 (1.0) [9]	1 (0.3) [1]	3 (0.4) [4]	3 (0.4) [4]
緑内障	5 (1.4) [5]	4 (0.5) [4]	9 (1.2) [9]	0	0	0
動脈血栓塞栓イベント	4 (1.1) [5]	9 (1.2) [9]	3 (0.4) [3]	3 (0.8) [3]	3 (0.4) [3]	1 (0.1) [1]
網膜動脈閉塞イベント	4 (1.1) [5]	6 (0.8) [6]	1 (0.1) [1]	3 (0.8) [3]	3 (0.4) [3]	1 (0.1) [1]
静脈血栓塞栓イベント	3 (0.8) [3]	0	0	0	0	0
硝子体出血	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]	3 (0.4) [3]	0	0	0
高血圧	1 (0.3) [1]	0	0	0	0	0
眼以外の出血	0	0	2 (0.3) [2]	0	0	0
外傷性白内障	0	1 (0.1) [1]	0	0	1 (0.1) [1]	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.11RTHP2，Table 2.1-1.17RTHP2，Table 2.1-2.7RTHP2，Table 2.1-2.13RTHP2
E = 発現件数

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象を Table 2-34 に示す。

抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 26.8%，併合 BRO 6 mg 群で 22.3%，併合 AFL 2 mg 群で 24.6%，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 7.0%，4.7%，5.6%であった。事象別で，群間で大きな違いがみられたものはなかった。特に安全性上の懸念となる動脈血栓塞栓イベントについては，その詳細を 2.1.5.1 項に示す。

なお，過敏症は，生物製剤投与時に懸念される事象であるが，BRO 群で発現した事象は，いずれも軽度又は中等度であった。治験薬との関連ありと判断された事象は BRO 3 mg 群の結膜浮腫のみ，重篤と判断された事象は，BRO 6 mg 群の過敏症，皮膚壊死のみであり，アナフィラキシー反応等の発現はなかった（5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2）。

Table 2-34 抗 VEGF 薬の硝子体内投与で懸念される眼以外の有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

	有害事象			重篤な有害事象		
	C001	併合		C001	併合	
事象	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]
合計	96 (26.8) [139]	163 (22.3) [224]	179 (24.6) [259]	25 (7.0) [26]	34 (4.7) [35]	41 (5.6) [47]
高血圧	42 (11.7) [53]	67 (9.2) [78]	72 (9.9) [84]	1 (0.3) [1]	1 (0.1) [1]	3 (0.4) [3]
眼以外の出血	33 (9.2) [38]	52 (7.1) [68]	57 (7.8) [86]	9 (2.5) [9]	13 (1.8) [13]	13 (1.8) [17]
過敏症	21 (5.9) [26]	41 (5.6) [50]	44 (6.0) [47]	0	2 (0.3) [2]	1 (0.1) [1]
動脈血栓塞栓イベント	16 (4.5) [19]	22 (3.0) [23]	30 (4.1) [31]	13 (3.6) [13]	17 (2.3) [17]	21 (2.9) [21]
静脈血栓塞栓イベント	4 (1.1) [4]	5 (0.7) [5]	9 (1.2) [11]	4 (1.1) [4]	2 (0.3) [2]	4 (0.5) [5]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.13RTHP2，Table 2.1-2.9RTHP2
E = 発現件数

2.1.5.1 動脈血栓塞栓イベント

動脈血栓塞栓イベントを Table 2-35 に示す。

Table 2-35 動脈血栓塞栓イベント（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001			併合					
	BRO 3 mg N = 358			BRO 6 mg N = 730			AFL 2 mg N = 729		
SOC PT	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]
被験眼	4	(1.1)	[5]	9	(1.2)	[9]	3	(0.4)	[3]
対側眼	1	(0.3)	[1]	2	(0.3)	[2]	2	(0.3)	[2]
眼以外	16	(4.5)	[19]	22	(3.0)	[23]	30	(4.1)	[31]
合計	21	(5.9)	[25]	33	(4.5)	[34]	34	(4.7)	[36]
神経系障害	10	(2.8)	[13]	14	(1.9)	[15]	22	(3.0)	[23]
一過性脳虚血発作	4	(1.1)	[7]	5	(0.7)	[5]	5	(0.7)	[5]
脳血管発作	3	(0.8)	[3]	4	(0.5)	[4]	8	(1.1)	[8]
虚血性脳卒中	0			2	(0.3)	[2]	2	(0.3)	[2]
脳梗塞	1	(0.3)	[1]	1	(0.1)	[1]	0		
脳血管障害	0			1	(0.1)	[1]	2	(0.3)	[3]
脳虚血	0			1	(0.1)	[1]	0		
不全片麻痺	0			1	(0.1)	[1]	0		
頚動脈閉塞	1	(0.3)	[1]	0			3	(0.4)	[3]
出血性脳梗塞	1	(0.3)	[1]	0			0		
脳血管不全	0			0			1	(0.1)	[1]
ラクナ梗塞	0			0			1	(0.1)	[1]
眼障害	5	(1.4)	[6]	11	(1.5)	[11]	4	(0.5)	[5]
網膜動脈閉塞	4	(1.1)	[5]	3	(0.4)	[3]	1	(0.1)	[1]
網膜動脈塞栓症	1	(0.3)	[1]	3	(0.4)	[3]	0		
網膜動脈血栓症	0			2	(0.3)	[2]	0		
一過性黒内障	0			1	(0.1)	[1]	1	(0.1)	[1]

SOC / PT	C001 BRO 3 mg N = 358 n	(%)	[E]	併合 BRO 6 mg N = 730 n	(%)	[E]	併合 AFL 2 mg N = 729 n	(%)	[E]
一過性視力低下	0			1	(0.1)	[1]	1	(0.1)	[1]
黒内障	0			1	(0.1)	[1]	0		
一過性失明	0			0			1	(0.1)	[2]
心臓障害	4	(1.1)	[4]	7	(1.0)	[7]	5	(0.7)	[5]
心筋梗塞	2	(0.6)	[2]	4	(0.5)	[4]	3	(0.4)	[3]
急性心筋梗塞	2	(0.6)	[2]	2	(0.3)	[2]	1	(0.1)	[1]
冠動脈閉塞	0			1	(0.1)	[1]	0		
心室血栓症	0			0			1	(0.1)	[1]
血管障害	2	(0.6)	[2]	1	(0.1)	[1]	3	(0.4)	[3]
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	[1]	1	(0.1)	[1]	2	(0.3)	[2]
動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	[1]	0			0		
末梢動脈閉塞	0			0			1	(0.1)	[1]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.11RTHP2，Table 2.1-1.13RTHP2，Table 2.1-1.15RTHP2，Table 2.1-1.26RTHP2
PT の%は SOC 内で BRO 6 mg 群の発現率の降順
E = 発現件数

被験眼

BRO 群での被験眼の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧を Table 2-36 に示す。

被験眼の動脈血栓塞栓イベント発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.1%，併合では BRO 6 mg 群で 1.2%（95%信頼区間：0.42，2.05），AFL 2 mg 群で 0.4%（95%信頼区間：0.00，0.96）であり，併合群間のリスク差 0.8（95%信頼区間：−0.00，1.78）であり，群間に違いはなかった（Table 2-33，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率もそれぞれ 0.8%，0.4%，0.1%と群間で違いはなかった（Table 2-33）。

BRO 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群の網膜動脈閉塞（4 名），併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈閉塞，網膜動脈塞栓症，網膜動脈血栓症（各 2 名）であり，その他の事象は 1 名のみでの発現であった。治験薬との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群の網膜動脈閉塞（1 名），併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈血栓症（2 名），網膜動脈塞栓症（1 名）であった。動脈血栓塞栓イベントの初回発現時期は，初回投与後 29～386 日の範囲であり，初回発現時期に一定の傾向はなかった。C001 試験 BRO 3 mg 群の 2 名，併合 BRO 6 mg 群の 3 名が動脈血栓塞栓イベントの発現により治験薬投与を中止したが，その他の被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。

Table 2-36 BRO 群での被験眼の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF）

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日(日)	消失日(日)	持続期間	重症度	重篤	関連		処置	転帰
										治験薬	手技		
C001	BRO 3 mg	USA/4075.00005	78/M/WH	網膜動脈閉塞	119	119	1SECONDS	重度	Yes	Yes	No	5	2
		USA/5050.00009	75/M/WH	網膜動脈閉塞	57	—	—	軽度	No	No	No	4	1
		USA/6001.00004	84/M/WH	網膜動脈閉塞	371	414	44DAYS	軽度	No	No	No	1	2
				網膜動脈閉塞	414	421	8DAYS	重度	Yes	No	No	1	2
		USA/6846.00005	82/M/WH	網膜動脈閉塞	217	—	—	重度	Yes	No	No	5	1
	BRO 6 mg	CAN/7200.00010	81/F/WH	網膜動脈血栓症	33	—	—	重度	Yes	Yes	No	5	1
		JPN/7656.00004	69/M/AS	網膜動脈閉塞	47	653	607DAYS	軽度	No	No	No	1	2
		USA/6767.00001	96/F/WH	網膜動脈閉塞	109	—	—	中等度	No	No	No	1	6
		USA/7071.00021	86/F/WH	網膜動脈塞栓症	202	—	—	中等度	No	No	No	1	1
C002	BRO 6 mg	ESP/7450.00002	74/M/WH	黒内障	359	359	25MINUTES	軽度	No	No	Yes	1	2
		FRA/5543.00005	79/F/OT	網膜動脈血栓症	49	—	—	重度	Yes	Yes	No	5	1
		FRA/5543.00010	83/F/OT	網膜動脈塞栓症	65	—	—	重度	Yes	Yes	No	5	1
		FRA/7808.00005	74/F/WH	一過性視力低下	29	30	12HOURS	軽度	No	No	Yes	1	2
		POL/5383.00004	76/F/WH	一過性黒内障	386	386	2MINUTES	重度	No	No	Yes	1	2

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2
M = 男性，F = 女性，WH = White，AS = Asian，OT = Other，— = Ongoing
処置：1 = Dose not changed, 2 = Dose reduced, 3 = Dose increased, 4 = Drug interrupted, 5 = Drug withdrawn, 6 = Not applicable, 7 = Unknown
転帰：1 = Not recovered/not resolved, 2 = Recovered/resolved, 3 = Recovering/resolving, 4 = Recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

眼以外

BRO 群での眼以外の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧を Table 2-37 に示す。

眼以外の動脈血栓塞栓イベント発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 4.5%，併合では BRO 6 mg 群で 3.0%（95%信頼区間：1.67，4.25），AFL 2 mg 群で 4.1%（95%信頼区間：2.64，5.69）であり，併合群間のリスク差−1.1（95%信頼区間：−3.19，0.82）であり，群間に違いはなかった（Table 2-34，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.28RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率もそれぞれ 3.6%，2.3%，2.9%と群間で違いはなかった（Table 2-34）。

BRO 群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群の一過性脳虚血発作（4 名），脳血管発作（3 名），急性心筋梗塞，心筋梗塞（各 2 名），併合 BRO 6 mg 群の一過性脳虚血発作（5 名），脳血管発作，心筋梗塞（各 4 名），虚血性脳卒中，急性心筋梗塞（各 2 名）であり，その他の事象は 1 名のみでの発現であった。治験薬との関連ありと判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群の脳梗塞，脳血管発作（各 1 名），併合 6 mg 群の一過性脳虚血発作（1 名）のみであった。動脈血栓塞栓イベントの初回発現時期は，初回投与後 6～641 日の範囲であり，初回発現時期に一定の傾向はなかった。C001 試験 BRO 3 mg 群の 1 名，併合 BRO 群の 5 名が動脈血栓塞栓イベントの発現により治験薬投与を中止し，また，C001 試験 BRO 3 mg 群の 2

名，併合 BRO 群の 3 名の転帰が死亡であったが，その他の被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。

Table 2-37 BRO 群での眼以外の動脈血栓塞栓イベントの発現被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF）

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日(日)	消失日(日)	持続期間	重症度	重篤	関連		処置	転帰
										治験薬	手技		
C001	BRO 3 mg	JPN/7656.00005	68/M/AS	脳梗塞	536	—	—	中等度	Yes	Yes	No	5	1
		USA/2338.00001	82/F/WH	心筋梗塞	139	141	3DAYS	重度	Yes	No	No	4	2
		USA/2821.00002	81/M/WH	一過性脳虚血発作	527	532	6DAYS	重度	Yes	No	No	6	2
		USA/3943.00003	74/M/WH	心筋梗塞	623	623	1DAYS	軽度	No	No	No	1	2
		USA/4070.00009	86/F/WH	出血性脳梗塞	641	659	19DAYS	重度	Yes	No	No	4	2
		USA/4839.00005	79/F/WH	動脈閉塞性疾患	303	304	2DAYS	軽度	No	No	No	1	2
		USA/6222.00010	75/F/WH	一過性脳虚血発作	35	36	2DAYS	軽度	Yes	No	No	1	2
		USA/6226.00008	68/M/WH	急性心筋梗塞	139	141	3DAYS	重度	Yes	No	No	4	2
		USA/6830.00008	67/M/WH	急性心筋梗塞	6	34	29DAYS	重度	Yes	No	No	1	2
		USA/7071.00034	92/F/WH	脳血管発作	42	55	14DAYS	中等度	Yes	No	No	1	2
		USA/7085.00002	79/F/WH	末梢動脈閉塞性疾患	147	148	2DAYS	中等度	Yes	No	No	1	2
		USA/7146.00010	87/M/WH	脳血管発作	590	591	2DAYS	重度	Yes	Yes	No	6	5
		USA/7160.00003	72/F/WH	脳血管発作	136	136	2HOURS	中等度	Yes	No	No	1	2
		USA/7340.00007	91/F/WH	一過性脳虚血発作	90	90	90MINUTES	中等度	No	No	No	1	2
			91/F/WH	一過性脳虚血発作	91	91	1HOURS	中等度	No	No	No	1	2
			91/F/WH	一過性脳虚血発作	93	93	45MINUTES	中等度	No	No	No	1	2
			91/F/WH	一過性脳虚血発作	117	121	5DAYS	重度	Yes	No	No	6	5
		USA/7358.00006	85/F/WH	一過性脳虚血発作	205	284	80DAYS	中等度	No	No	No	4	4
		USA/7360.00015	78/F/WH	頚動脈閉塞	254	310	57DAYS	中等度	Yes	No	No	1	2
	BRO 6 mg	AUS/6847.00004	87/M/WH	一過性脳虚血発作	536	543	8DAYS	中等度	Yes	No	No	4	2
		CAN/7200.00019	70/F/WH	冠動脈閉塞	504	—	—	重度	Yes	No	No	1	1
		ISR/6351.00009	65/F/WH	心筋梗塞	635	640	6DAYS	中等度	Yes	No	No	4	2
		USA/5050.00008	94/M/WH	脳血管発作	155	192	38DAYS	重度	Yes	No	No	4	5
		USA/5897.00006	85/F/WH	脳血管発作	210	230	21DAYS	中等度	Yes	No	No	6	5
		USA/6150.00007	76/M/WH	脳血管発作	303	303	1DAYS	重度	Yes	No	No	1	4
		USA/6222.00012	87/F/WH	末梢動脈閉塞性疾患	249	253	5DAYS	重度	No	No	No	1	4
		USA/7336.00006	82/F/WH	脳血管発作	184	—	—	重度	Yes	No	No	5	1
		USA/7342.00015	87/F/WH	急性心筋梗塞	141	147	7DAYS	重度	Yes	No	No	1	4
		USA/7355.00003	78/F/WH	心筋梗塞	409	413	5DAYS	重度	Yes	No	No	1	2
C002	BRO 6 mg	ESP/6151.00002	79/M/WH	心筋梗塞	381	398	18DAYS	重度	Yes	No	No	1	2
		ESP/7484.00005	84/M/WH	虚血性脳卒中	331	402	72DAYS	重度	Yes	No	No	5	4
		FRA/2597.00004	86/F/WH	一過性脳虚血発作	144	144	3HOURS	重度	No	No	No	1	2
		GBR/6959.00002	80/M/WH	一過性脳虚血発作	176	177	2DAYS	軽度	No	No	No	1	2
		GBR/7559.00006	90/M/WH	一過性脳虚血発作	610	611	2DAYS	軽度	No	No	No	1	2
		GRC/7668.00010	80/F/WH	心筋梗塞	70	70	10MINUTES	重度	Yes	No	No	6	5
		HRV/7502.00007	85/F/WH	脳虚血	391	405	15DAYS	中等度	Yes	No	No	4	2
		HUN/6769.00012	74/M/WH	脳梗塞	484	492	9DAYS	重度	Yes	No	No	5	4

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日(日)	消失日(日)	持続期間	重症度	重篤	関連		処置	転帰
										治験薬	手技		
		ITA/6964.00003	77/M/WH	急性心筋梗塞	261	266	6DAYS	中等度	Yes	No	No	1	2
		LTU/7605.00009	79/F/WH	脳血管障害	640	—	—	軽度	No	No	No	1	1
		NOR/7675.00006	75/F/WH	一過性脳虚血発作	121	121	5SECONDS	軽度	Yes	Yes	No	5	2
		POL/7586.00006	65/F/WH	虚血性脳卒中	443	700	258DAYS	重度	Yes	No	No	5	4
			65/F/WH	不全片麻痺	443	—	—	中等度	No	No	No	6	1

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2
M = 男性，F = 女性，WH = White，AS = Asian，— = Ongoing
処置：1 = Dose not changed, 2 = Dose reduced, 3 = Dose increased, 4 = Drug interrupted, 5 = Drug withdrawn, 6 = Not applicable, 7 = Unknown
転帰：1 = Not recovered/not resolved, 2 = Recovered/resolved, 3 = Recovering/resolving, 4 = Recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

2.1.5.2 眼内炎症（Intraocular Inflammation）又は眼内炎（Endophthalmitis）

被験眼の眼内炎症又は眼内炎の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 5.3%，併合では BRO 6 mg 群で 5.1%（95%信頼区間：2.57，8.33），AFL 2 mg 群で 1.0%（95%信頼区間：0.14，1.90）であり，併合群間のリスク差 4.1（95%信頼区間：1.08，7.78）であり，併合 BRO 6 mg 群の発現率は併合 AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 2-33，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 1.1%，1.5%，0.1%であり，重篤に至る被験者は少ないものの，BRO 群の方が AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 2-33）。眼内炎症及び眼内炎の詳細をそれぞれ 2.1.5.2.1 項及び 2.1.5.2.2 項に示す。

Table 2-38 眼内炎症又は眼内炎（長期投与：RTHP2，SAF）

	有害事象			重篤な有害事象		
	C001	併合		C001	併合	
Category	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]	BRO 3 mg N = 358 n (%) [E]	BRO 6 mg N = 730 n (%) [E]	AFL 2 mg N = 729 n (%) [E]
眼内炎症又は眼内炎	19 (5.3) [29]	37 (5.1) [49]	7 (1.0) [11]	4 (1.1) [4]	11 (1.5) [11]	1 (0.1) [1]
眼内炎症	16 (4.5) [25]	32 (4.4) [44]	6 (0.8) [10]	1 (0.3) [1]	7 (1.0) [7]	0
ぶどう膜炎	14 (3.9) [23]	31 (4.2) [43]	6 (0.8) [10]	1 (0.3) [1]	7 (1.0) [7]	0
前部ぶどう膜炎	9 (2.5) [11]	18 (2.5) [26]	3 (0.4) [5]	0	1 (0.1) [1]	0
後部ぶどう膜炎	5 (1.4) [5]	5 (0.7) [6]	4 (0.5) [4]	0	1 (0.1) [1]	0
その他	5 (1.4) [7]	11 (1.5) [11]	1 (0.1) [1]	1 (0.3) [1]	5 (0.7) [5]	0
ぶどう膜炎以外	2 (0.6) [2]	1 (0.1) [1]	0	0	0	0
眼内炎	4 (1.1) [4]	5 (0.7) [5]	1 (0.1) [1]	3 (0.8) [3]	4 (0.5) [4]	1 (0.1) [1]

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.17RTHP2，Table 2.1-2.13RTHP2
E = 発現件数

2.1.5.2.1 眼内炎症（Intraocular Inflammation）

被験眼の眼内炎症の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 4.5%，併合では BRO 6 mg 群で 4.4%（95%信頼区間：2.30，7.08），AFL 2 mg 群で 0.8%（95%信頼区間：0.14，1.63）であり，併合群間のリスク差 3.6（95%信頼区間：1.08，6.53）であり，併合 BRO 6 mg 群の発現率は併合 AFL 2 mg 群と比べて高かった（Table 2-38，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。また，重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.3%，1.0%，0%であり，重篤に至る被験者は少なかった（Table 2-38）。

PT 別では，いずれかの BRO 群で発現率が 1%以上の事象は，ぶどう膜炎（C001 試験 BRO 3 mg 群 1.4%，併合 BRO 6 mg 群 1.5%，併合 AFL 2 mg 群 0.1%，以下同順），虹彩炎（0.8%，1.2%，0.3%）であった。治験薬との関連ありと判断された被験者が多かったが，重度と判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群の虹彩毛様体炎（1 名），併合 BRO 6 mg 群のぶどう膜炎（2 名），前房の炎症（1 名）のみであり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。眼内炎症の初回発現時期は，Week 12 までに発現した被験者が多かった（5.3.5.3-1-Table 2.1-1.24RTHP2）。C001 試験 BRO 3 mg 群の 2 名（ぶどう膜炎 1 名，眼の炎症 1 名），併合 BRO 6 mg 群の 10 名（ぶどう膜炎 6 名，虹彩炎 2 名，硝子体炎 1 名，前房の炎症 1 名）が治験薬投与中止に至ったが，その他の被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。また，C001 試験 BRO 3 mg 群 3 名（ぶどう膜炎 2 名，眼の炎症 1 名），併合 BRO 6 mg 群 3 名（ぶどう膜炎 3 名）の最終評価時の転帰は未回復であったが，その他の被験者は，回復又は後遺症を伴うものの回復した（Table 2-39，5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2）。

なお，C001 試験での眼内炎症の有害事象発現率は C002 試験より高く，眼内炎症の発現率は，AFL 2 mg 群と比べて BRO 群で高かったが，BRO 群間では違いはなかった。

Table 2-39　被験眼の眼内炎症（長期投与：RTHP2，SAF）

Category		C001						C002				併合			
SOC		BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
PT		n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]
眼内炎症		16 (4.5)	[25]	21 (5.8)	[29]	2 (0.6)	[5]	11 (3)	[15]	4 (1.1)	[5]	32 (4.4)	[44]	6 (0.8)	[10]
重症度	軽度	8 (2.2)	—	9 (2.5)	—	0	—	7 (1.9)	—	1 (0.3)	—	16 (2.2)	—	1 (0.1)	—
	中等度	7 (2.0)	—	11 (3.1)	—	2 (0.6)	—	2 (0.5)	—	3 (0.8)	—	13 (1.8)	—	5 (0.7)	—
	重度	1 (0.3)	—	1 (0.3)	—	0	—	2 (0.5)	—	0	—	3 (0.4)	—	0	—
関連あり	治験薬又は投与手技	13 (3.6)	—	14 (3.9)	—	1 (0.3)	—	9 (2.4)	—	2 (0.5)	—	23 (3.2)	—	3 (0.4)	—
	治験薬と関連あり	13 (3.6)	—	14 (3.9)	—	0	—	9 (2.4)	—	2 (0.5)	—	23 (3.2)	—	2 (0.3)	—
	投与手技と関連あり	2 (0.6)	—	2 (0.6)	—	1 (0.3)	—	2 (0.5)	—	0	—	4 (0.5)	—	1 (0.1)	—
	治験薬及び投与手技	2 (0.6)	—	2 (0.6)	—	0	—	2 (0.5)	—	0	—	4 (0.5)	—	0	—
処置	無処置	10 (2.8)	—	14 (3.9)	—	2 (0.6)	—	7 (1.9)	—	2 (0.5)	—	21 (2.9)	—	4 (0.5)	—
	投与中止	2 (0.6)	—	6 (1.7)	—	1 (0.3)	—	4 (1.1)	—	0	—	10 (1.4)	—	1 (0.1)	—
	休薬	7 (2.0)	—	3 (0.8)	—	0	—	1 (0.3)	—	2 (0.5)	—	4 (0.5)	—	2 (0.3)	—
	該当なし	2 (0.6)	—	1 (0.3)	—	0	—	0	—	0	—	1 (0.1)	—	0	—

Category		C001						C002				併合			
	SOC	BRO 3 mg N = 358		BRO 6 mg N = 360		AFL 2 mg N = 360		BRO 6 mg N = 370		AFL 2 mg N = 369		BRO 6 mg N = 730		AFL 2 mg N = 729	
	PT	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]
転帰	回復	12 (3.4)	—	17 (4.7)	—	1 (0.3)	—	9 (2.4)	—	4 (1.1)	—	26 (3.6)	—	5 (0.7)	—
	回復（後遺症あり）	2 (0.6)	—	1 (0.3)	—	0	—	2 (0.5)	—	0	—	3 (0.4)	—	0	—
	未回復	2 (0.6)	—	3 (0.8)	—	1 (0.3)	—	0	—	0	—	3 (0.4)	—	1 (0.1)	—
	死亡	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—
事象別															
	眼障害	16 (4.5)	[24]	20 (5.6)	[28]	2 (0.6)	[5]	11 (3)	[14]	4 (1.1)	[5]	31 (4.2)	[42]	6 (0.8)	[10]
	ぶどう膜炎	5 (1.4)	[7]	8 (2.2)	[8]	1 (0.3)	[1]	3 (0.8)	[3]	0		11 (1.5)	[11]	1 (0.1)	[1]
	虹彩炎	3 (0.8)	[3]	9 (2.5)	[14]	1 (0.3)	[3]	0		1 (0.3)	[1]	9 (1.2)	[14]	2 (0.3)	[4]
	硝子体炎	3 (0.8)	[3]	2 (0.6)	[3]	1 (0.3)	[1]	1 (0.3)	[1]	2 (0.5)	[2]	3 (0.4)	[4]	3 (0.4)	[3]
	前房の炎症	2 (0.6)	[2]	1 (0.3)	[1]	0		2 (0.5)	[2]	0		3 (0.4)	[3]	0	
	虹彩毛様体炎	2 (0.6)	[3]	1 (0.3)	[1]	0		2 (0.5)	[2]	1 (0.3)	[1]	3 (0.4)	[3]	1 (0.1)	[1]
	前房内細胞	0		1 (0.3)	[1]	0		2 (0.5)	[2]	0		3 (0.4)	[3]	0	
	前房のフレア	0		0		0		2 (0.5)	[3]	0		2 (0.3)	[3]	0	
	眼の炎症	2 (0.6)	[2]	0		0		1 (0.3)	[1]	0		1 (0.1)	[1]	0	
	角膜後面沈着物	2 (0.6)	[3]	0		0		0		0		0		0	
	網膜血管炎	1 (0.3)	[1]	0		0		0		0		0		0	
	硝子体ヘイズ	0		0		0		0		1 (0.3)	[1]	0		1 (0.1)	[1]
	感染症および寄生虫症	1 (0.3)	[1]	1 (0.3)	[1]	0		1 (0.3)	[1]	0		2 (0.3)	[2]	0	
	脈絡網膜炎	1 (0.3)	[1]	1 (0.3)	[1]	0		1 (0.3)	[1]	0		2 (0.3)	[2]	0	

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.11RTHP2，Table 2.1-1.18RTHP2～Table 2.1-1.21RTHP2
PT の%は SOC 内で併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順
— = 該当なし，E = 発現件数

BRO 群の眼内炎症の発現率は，AFL 2 mg 群と比べて高かったことから，眼内炎症のリスクとなる要因を検討するために，部分集団別（年齢，性別，人種，民族），抗 BRO 抗体と視力及び眼内炎症の関係を検討した。ほとんどの部分集団では，集団間で違いはみられなかったが，わずかに発現率の違いがみられた，性別（男性，女性），民族（日本人，全被験者）の結果を以下に示す。なお，抗 BRO 抗体と視力及び眼内炎症の関係については，[2.7.2-4.1.4 項]に示す。

部分集団別の検討

（1）性別

BRO 群の眼内炎症の発現率は，C001 試験では男性と比べて女性が高かったが，C002 試験では男女で違いはなく，一定の傾向はみられなかった（Table 2-40）。

Table 2-40 性別の被験眼の眼内炎症（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001						C002						併合					
	BRO 3 mg N = 358			BRO 6 mg N = 360			AFL 2 mg N = 360			BRO 6 mg N = 370			AFL 2 mg N = 369			BRO 6 mg N = 730			AFL 2 mg N = 729		
	N’	n	(%)	N’	n	(%)	N’	n	(%)	N’	n	(%)	N’	n	(%)	N’	n	(%)	N’	n	(%)
男性	148	3	(2.0)	155	6	(3.9)	166	1	(0.6)	160	4	(2.5)	157	2	(1.3)	315	10	(3.2)	323	3	(0.9)
女性	210	13	(6.2)	205	15	(7.3)	194	1	(0.5)	210	7	(3.3)	212	2	(0.9)	415	22	(5.3)	406	3	(0.7)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.17aRTHP2
N’ = 各集団の被験者数

（2）民族

C001 試験及び C002 試験のうち，日本は C001 試験のみに参加し，合計 154 名の日本人が参加した。日本人被験者数は全被験者と比べて少なく，単純な比較は困難であるものの，C001 試験での，日本人の被験眼の眼内炎症の発現率は BRO 3 mg 群で 12.2%，BRO 6 mg 群で 11.7%，AFL 2 mg 群で 0%，全被験者の発現率それぞれ 4.5%，5.8%，0.6%であり，BRO 群の発現率は全被験者と比べて日本人で高かった（Table 2-41，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.28RTHP2）。

Table 2-41 民族別（日本人，全被験者）の被験眼の眼内炎症（C001 試験，SAF）

	日本人									全被験者								
	BRO 3 mg N = 41			BRO 6 mg N = 60			AFL 2 mg N = 53			BRO 3 mg N = 358			BRO 6 mg N = 360			AFL 2 mg N = 360		
SOC PT	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]	n	(%)	[E]
眼内炎症	5	(12.2)	[7]	7	(11.7)	[7]	0			16	(4.5)	[25]	21	(5.8)	[29]	2	(0.6)	[5]
眼障害	5	(12.2)	[7]	7	(11.7)	[7]	0			16	(4.5)	[24]	20	(5.6)	[28]	2	(0.6)	[5]
虹彩炎	1	(2.4)	[1]	4	(6.7)	[4]	0			3	(0.8)	[3]	9	(2.5)	[14]	1	(0.3)	[3]
ぶどう膜炎	2	(4.9)	[2]	2	(3.3)	[2]	0			5	(1.4)	[7]	8	(2.2)	[8]	1	(0.3)	[1]
前房の炎症	1	(2.4)	[1]	1	(1.7)	[1]	0			2	(0.6)	[2]	1	(0.3)	[1]	0		
角膜後面沈着物	1	(2.4)	[1]	0			0			2	(0.6)	[3]	0			0		
硝子体炎	1	(2.4)	[1]	0			0			3	(0.8)	[3]	2	(0.6)	[3]	1	(0.3)	[1]
網膜血管炎	1	(2.4)	[1]	0			0			1	(0.3)	[1]	0			0		
眼の炎症	0			0			0			2	(0.6)	[2]	0			0		
虹彩毛様体炎	0			0			0			2	(0.6)	[3]	1	(0.3)	[1]	0		
前房内細胞	0			0			0			0			1	(0.3)	[1]	0		
感染症および寄生虫症	0			0			0			1	(0.3)	[1]	1	(0.3)	[1]	0		
脈絡網膜炎	0			0			0			1	(0.3)	[1]	1	(0.3)	[1]	0		

Source: 5.3.5.3-1- Table 2.1-1.11 RTHP2，5.3.5.3-2- Table 2.1-1.11jRTHP2
PT は日本人 BRO 6 mg 群の発現率の降順
E = 発現件数

PT 別では，日本人のいずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した事象は，虹彩炎（BRO 3 mg 群 1 名，BRO 6 mg 群 4 名，AFL 2 mg 群 0 名，以下同順），ぶどう膜炎（2 名，2 名，0 名）であった。治験薬との関連ありと判断された被験者が多かったが，いずれの事象もその重症度は軽度又は中

等度であった。BRO 6 mg 群の 3 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名）が治験薬投与中止に至ったが，その他の被験者は，治験薬の休薬，又は休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。また，いずれの被験者も最終評価時までに回復しており，後遺症を伴った被験者は 1 名のみであった（Table 2-42）。

Table 2-42　BRO 群での被験眼に眼内炎症を発現した日本人被験者一覧（長期投与：RTHP2，SAF）

群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日(日)	消失日(日)	持続期間	重症度	重篤	関連		処置	転帰
									治験薬	手技		
Bro 3 mg	JPN/6872.00007	68/F/AS	網膜血管炎	57	334	278DAYS	中等度	No	Yes	Yes	4	2
	JPN/6878.00002	67/M/AS	硝子体炎	62	140	79DAYS	軽度	No	No	No	1	4
			虹彩炎	228	308	81DAYS	軽度	No	Yes	No	4	4
	JPN/6878.00005	60/M/AS	ぶどう膜炎	58	337	280DAYS	中等度	No	Yes	No	4	2
	JPN/7461.00003	79/F/AS	角膜後面沈着物	80	148	69DAYS	軽度	No	No	No	1	2
	JPN/7474.00001	75/F/AS	ぶどう膜炎	293	358	66DAYS	中等度	No	Yes	No	4	2
			前房の炎症	477	582	106DAYS	軽度	No	No	No	4	2
Bro 6 mg	JPN/6838.00003	67/M/AS	前房の炎症	17	37	21DAYS	軽度	No	Yes	No	1	2
	JPN/6895.00001	65/M/AS	虹彩炎	29	57	29DAYS	軽度	No	Yes	No	1	2
	JPN/7474.00003	68/F/AS	ぶどう膜炎	51	337	287DAYS	中等度	No	Yes	No	5	2
	JPN/7476.00003	78/F/AS	虹彩炎	50	232	183DAYS	中等度	No	No	No	5	2
	JPN/7541.00009	75/M/AS	虹彩炎	14	121	108DAYS	中等度	No	Yes	Yes	5	2
	JPN/7655.00011	59/F/AS	虹彩炎	145	513	369DAYS	軽度	No	No	No	1	2
	JPN/7656.00004	69/M/AS	ぶどう膜炎	12	225	214DAYS	軽度	No	Yes	No	1	2

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2
M = 男性，F = 女性，AS = Asian
処置：1 = Dose not changed, 2 = Dose reduced, 3 = Dose increased, 4 = Drug interrupted, 5 = Drug withdrawn, 6 = Not applicable, 7 = Unknown
転帰：1 = Not recovered/not resolved, 2 = Recovered/resolved, 3 = Recovering/resolving, 4 = Recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

なお，眼内炎症発現直前と比べて発現期間中に BCVA が 10 文字以上低下した日本人被験者は，BRO 3 mg 群，6 mg 群ともに 3 名であり，うち 1 名は事象の消失時点でも 10 文字以上低下していた（5.3.5.1-1-C001 試験-Table 12-44）。

2.1.5.2.2 眼内炎（Endophthalmitis）

被験眼の眼内炎の発現率は，C001 試験 BRO 3 mg 群で 1.1%，併合では BRO 6 mg 群で 0.7%（95%信頼区間：0.00，1.67），AFL 2 mg 群で 0.1%（95%信頼区間：0.00，0.54）であり，併合群間のリスク差 0.5（95%信頼区間：−0.27，1.67）であった（Table 2-38，5.3.5.3-1-Table 2.1-1.27RTHP2）。重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.8%，0.5%，0.1%であった（Table 2-38）。

治験薬との関連ありと判断された被験者は C001 試験 BRO 3 mg 群 2 名のみであり，重度と判断された事象は，C001 試験 BRO 3 mg 群 1 名，併合 BRO 6 mg 群 3 名であり，半数の事象は軽度又は中等度であった。眼内炎の発現時期は，2 件を除き，直近の硝子体内投与から 8 日以内であ

った（5.3.5.1-1-C001 試験-Listing 16.2.5-1.8，5.3.5.1-2-C002 試験-Listing 16.2.5-1.8，Table 2-43）。C001 試験 BRO 3 mg 群の 3 名，併合 BRO 6 mg 群の 1 名が治験薬投与中止に至ったが，その他の被験者は，休薬を要することなく，治験薬の投与継続が可能であった。また，BRO 6 mg 群 1 名の最終評価時の転帰は未回復であったが，その他の被験者は回復しており，後遺症を伴った被験者は 3 名のみであった（Table 2-43，5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2）。

Table 2-43 BRO 群での被験眼に眼内炎を発現した被験者一覧（長期投与：RTHP2, SAF）

試験	群	国/被験者番号	年齢/性別/人種	PT	発現日(日)	消失日(日)	持続期間	重症度	重篤	関連		処置	転帰
										治験薬	手技		
C001	BRO 3 mg	ISR/5500.00012	78/M/WH	眼内炎	56	113	58DAYS	重度	Yes	No	Yes	5	4
		JPN/6878.00005	60/M/AS	眼内炎	337	512	176DAYS	中等度	Yes	Yes	No	5	2
		JPN/7479.00003	68/M/AS	眼内炎	75	81	7DAYS	中等度	Yes	Yes	Yes	1	2
		USA/3239.00004	78/F/WH	眼内炎	38	204	167DAYS	軽度	No	No	Yes	5	2
	BRO 6 mg	JPN/7654.00005	74/M/AS	眼内炎	227	—	—	重度	Yes	No	Yes	1	1
		USA/3947.00012	72/M/WH	眼内炎	120	142	23DAYS	中等度	Yes	No	Yes	1	2
		USA/6144.00004	74/F/WH	眼内炎	369	395	27DAYS	中等度	No	No	Yes	1	4
		USA/6990.00004	80/F/WH	眼内炎	339	365	27DAYS	重度	Yes	No	Yes	1	2
C002	BRO 6 mg	ESP/7412.00020	75/M/WH	眼内炎	231	254	24DAYS	重度	Yes	No	Yes	5	4

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1-1.2RTHP2
M = 男性，F = 女性，WH = White，AS = Asian，— = Ongoing
処置：1 = Dose not changed, 2 = Dose reduced, 3 = Dose increased, 4 = Drug interrupted, 5 = Drug withdrawn, 6 = Not applicable, 7 = Unknown
転帰：1 = Not recovered/not resolved, 2 = Recovered/resolved, 3 = Recovering/resolving, 4 = Recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は，すべて各治験総括報告書に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では，臨床検査値は併合解析を実施せず，C001 試験，C002 試験結果を試験ごとに示し，その他の試験の結果は第 5 部の治験総括報告書に示す。

C001 試験， C002 試験ともに，いずれの臨床検査項目も，Week 96 までの各評価時点のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，また，群間に臨床的に意味のある違いはなかった。SOC 別で臨床検査の発現率は，いずれの試験のいずれの群も Week 48 までで 2%以下，Week 96 までで 3%以下と低く，長期投与に伴い著しく発現率が高くなる傾向もなかった（5.3.5.1-1-C001 試験-12.4.1 項，5.3.5.1-2-C002 試験-12.4.1 項）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

本項では，導入期併合，長期投与併合の順でバイタルサインの結果を示し，各試験の結果は第 5 部の治験総括報告書に示す。

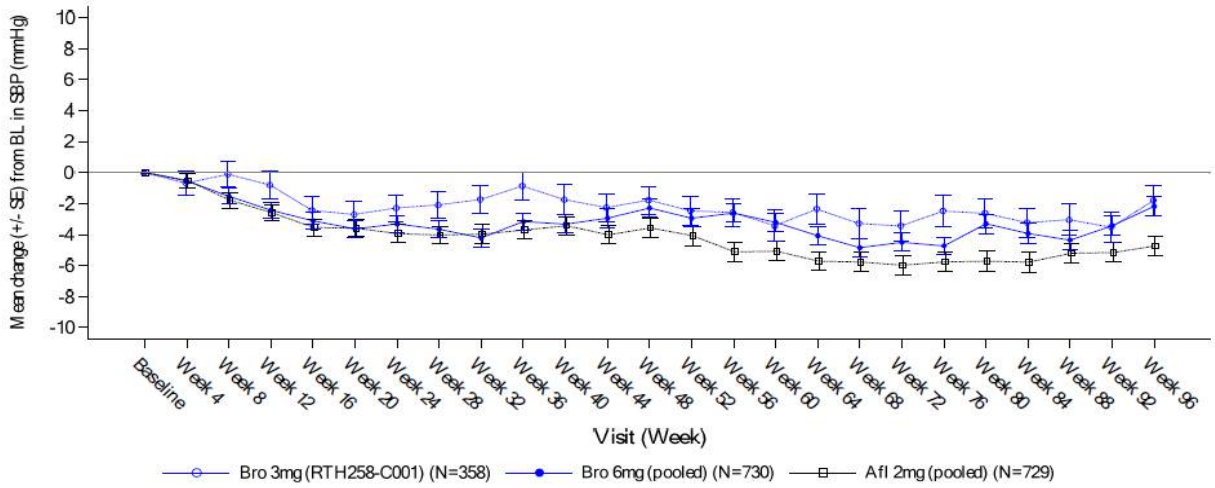
導入期：RTHP1

導入期併合 SAF では，Week 12 の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Figure 4.1-1RTHP1，Figure 4.1-2RTHP1，Figure 4.1-3RTHP1）。

長期投与：RTHP2

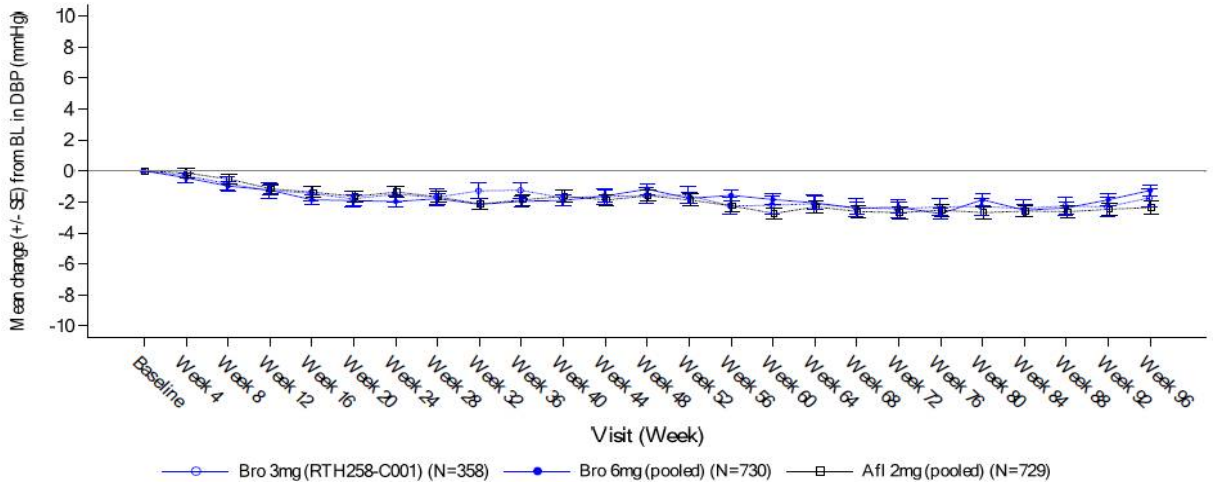
長期投与併合 SAF では，Week 96 までの各評価時点の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，また，群間で大きな違いはなかった（Figure 4-1～Figure 4-3）。

Figure 4-1　収縮期血圧のベースラインからの平均変化量の推移（長期投与：RTHP2，SAF）



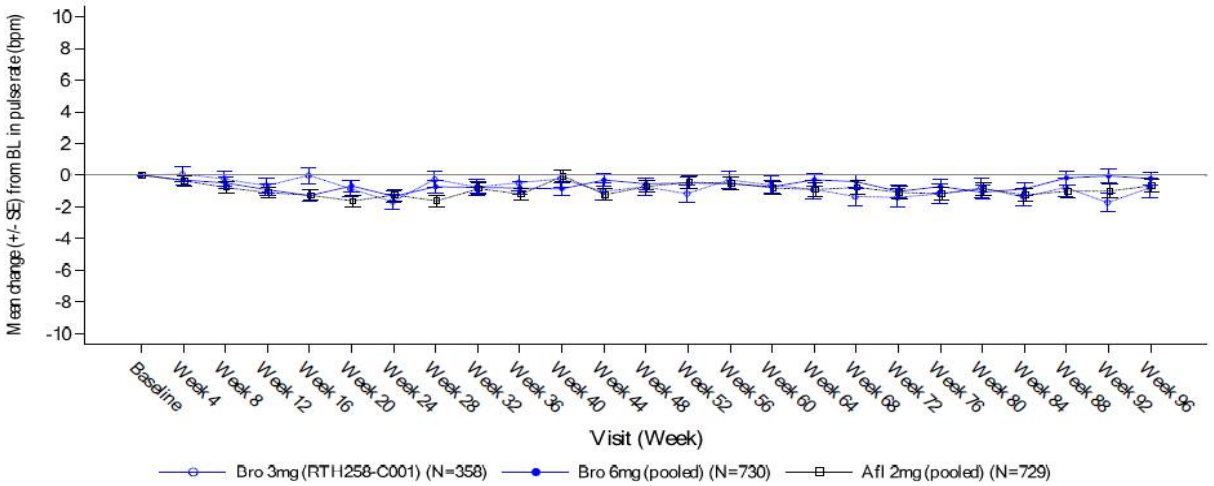
Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.1-1RTHP2
Afl = aflibercept，BL = ベースライン，Bro = RTH258，SE = 標準誤差，単位 = mmHg
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

Figure 4-2　拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の推移（長期投与：RTHP2，SAF）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.1-2RTHP2
Afl = aflibercept，BL = ベースライン，Bro = RTH258，SE = 標準誤差，単位 = mmHg
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

Figure 4-3　脈拍数のベースラインからの平均変化量の推移（長期投与：RTHP2，SAF）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 4.1-3RTHP2
Afl = aflibercept，BL = ベースライン，Bro = RTH258，SE = 標準誤差，単位 = bpm
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

4.2　眼科学的検査

4.2.1　BCVA

本項では，導入期併合，長期投与併合の順で BCVA の結果を示し，各試験の結果は第 5 部の治験総括報告書に示す。

導入期：RTHP1

導入期併合 SAF では，Week 12 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字以上低下した被験者の割合（BRO 3 mg 群 5.5%，BRO 6 mg 群 3.9%，AFL 2 mg 群 3.9%，以下同順），30 文字以上低下した被験者の割合（1.6%，1.4%，0.8%）に群間で大きな違いはなかった（Table 4-1）。また評価時点別（Week 4，Week 8，Week 12）でみても，いずれの評価時点も，ベースラインと比べて 15 文字以上低下した被験者の割合，30 文字以上減少した被験者の割合に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1-4.1RTHP1）。

Table 4-1　被験眼で Week 12 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字，30 文字以上低下した被験者の割合（導入期：RTHP1，SAF）

	BRO 3 mg N = 383	BRO 6 mg N = 799	AFL 2 mg N = 774
	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
≥ 15 letter loss	21/383 (5.5)	31/797 (3.9)	30/767 (3.9)
≥ 30 letter loss	6/383 (1.6)	11/797 (1.4)	6/767 (0.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-4.2RTHP1
M = ベースライン後に BCVA が評価された被験者，n = 各カテゴリーに該当した被験者
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF では，Week 96 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字以上低下した被験者の割合（C001 試験 BRO 3 mg 群 15.6%，併合 6 mg 群 14.7%，併合 AFL 2 mg 群 14.1%，以下同順），30 文字以上低下した被験者の割合（7.8%，4.9%，5.4%）に群間で大きな違いはなかった（Table 4-2）。また，評価時点別でみても，いずれの評価時点も，ベースラインと比べて 15 文字以上低下した被験者の割合，30 文字以上低下した被験者の割合に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1-4.1RTHP2）。

Table 4-2 被験眼で治療期の BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字，30 文字以上低下した被験者の割合（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001	併合	
	BRO 3 mg N = 358	BRO 6 mg N = 730	AFL 2 mg N = 729
	n/M (%)	n/M (%)	n/M (%)
≥ 15 letter loss	56/358 (15.6)	107/728 (14.7)	102/722 (14.1)
≥ 30 letter loss	28/358 (7.8)	36/728 (4.9)	39/722 (5.4)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-4.2RTHP2
M = ベースライン後に BCVA が評価された被験者，n = 各カテゴリーに該当した被験者
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

4.2.2 眼底検査

本項では，カラー眼底画像に基づく地図状萎縮，線維化の有無について，長期投与併合の結果を示し，各試験の結果は第 5 部の治験総括報告書に示す。

4.2.2.1 地図状萎縮

長期投与併合 SAF では，いずれの群も，ベースラインの中心サブフィールドに地図状萎縮がみられた被験者はいなかった。最終評価時に中心サブフィールドに地図状萎縮がみられなかった被験者の割合はいずれの群も 85%を超えており，最終評価時に中心サブフィールドに地図状萎縮がみられた被験者の割合も群間で違いはなかった（C001 試験 BRO 3 mg 群 9.0%，併合 BRO 6 mg 群 11.4%，併合 AFL 2 mg 群 9.1%，以下同順）（Table 4-3）。また，ベースライン，最終評価時ともに中心サブフィールド外に地図状萎縮がみられなかった被験者の割合も，中心サブフィールドと同様にいずれの群も 85%を超えており，ベースラインなしから最終評価時に中心サブフィールド外に地図状萎縮がみられた被験者の割合に群間で違いはなかった（12.4%，13.9%，11.0%）（5.3.5.3-1-Table 2.1-3.2RTHP2）。

また評価時点別（Week 48，96）でも，最終評価時と同様に，中心サブフィールド，中心サブフィールド外に地図状萎縮がみられた被験者の割合に群間で違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1-3.1RTHP2）。

Table 4-3 被験眼の地図状萎縮（中心サブフィールド）：ベースラインと最終評価時の sift table（長期投与：RTHP2，SAF）

群	ベースライン	最終評価時 Present n (%)	Absent n (%)	Cannot Grade n (%)	Total non-missing n (%)	Missing n
BRO 3 mg (C001) N = 358	Present	0	0	0	0	0
	Absent	31 (9.0)	306 (88.4)	9 (2.6)	346 (100)	11
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	31 (9.0)	306 (88.4)	9 (2.6)	346 (100)	11
	Missing	0	1	0	1	0
BRO 6 mg (併合) N = 730	Present	0	0	0	0	0
	Absent	81 (11.4)	624 (87.5)	8 (1.1)	713 (100)	17
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	81 (11.4)	624 (87.5)	8 (1.1)	713 (100)	17
	Missing	0	0	0	0	0
AFL 2 mg (併合) N = 729	Present	0	0	0	0	0
	Absent	64 (9.1)	630 (89.7)	8 (1.1)	702 (100)	25
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	64 (9.1)	630 (89.7)	8 (1.1)	702 (100)	25
	Missing	0	1	0	1	1

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-3.2RTHP2
n = 各カテゴリーに該当した被験者
% = n／Total non-missing × 100
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

4.2.2.2 線維化

長期投与併合 SAF では，いずれの群も，ベースラインの中心サブフィールドに線維化がみられた被験者はいなかった。最終評価時に中心サブフィールドに線維化がみられなかった被験者の割合はいずれの群も約 80%であり，最終評価時に中心サブフィールドに線維化がみられた被験者の割合も群間で違いはなかった（C001 試験 BRO 3 mg 群 18.8%，併合 BRO 6 mg 群 20.5%，併合 AFL 2 mg 群 17.2%，以下同順）（Table 4-4）。また，ベースライン，最終評価時ともにサブフィールド内に線維化がみられなかった被験者の割合も，中心サブフィールドと同様，いずれの群も 70%を超えており，ベースラインなしから最終評価時にサブフィールド内に線維化がみられた被験者の割合も群間で大きな違いはなかった（23.9%，25.2%，20.5%）（5.3.5.3-1-Table 2.1-3.4RTHP2）

また評価時点別（Week 48，96）でも，最終評価時と同様に，中心サブフィールド，サブフィールド内で線維化がみられた被験者の割合に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1-3.3RTHP2）。

Table 4-4 被験眼の線維化（中心サブフィールド）：ベースラインと最終評価時の sift table（長期投与：RTHP2，SAF）

群	ベースライン	最終評価時				
		Present n (%)	Absent n (%)	Cannot Grade n (%)	Total non-missing n (%)	Missing n
BRO 3 mg (C001) N = 358	Present	0	0	0	0	0
	Absent	65 (18.8)	271 (78.3)	10 (2.9)	346 (100)	11
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	65 (18.8)	271 (78.3)	10 (2.9)	346 (100)	11
	Missing	0	1	0	1	0
BRO 6 mg (併合) N = 730	Present	0	0	0	0	0
	Absent	146 (20.5)	558 (78.3)	9 (1.3)	713 (100)	17
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	146 (20.5)	558 (78.3)	9 (1.3)	713 (100)	17
	Missing	0	0	0	0	0
AFL 2 mg (併合) N = 729	Present	0	0	0	0	0
	Absent	121 (17.2)	574 (81.7)	8 (1.1)	703 (100)	25
	Cannot Grade	0	0	0	0	0
	Total non-missing	121 (17.2)	574 (81.7)	8 (1.1)	703 (100)	25
	Missing	0	1	0	1	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-3.4RTHP2
n = 各カテゴリーに該当した被験者
% = n／Total non-missing × 100
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

4.2.3 眼圧

本項では，導入期併合，長期投与併合の順で眼圧の結果を示し，各試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

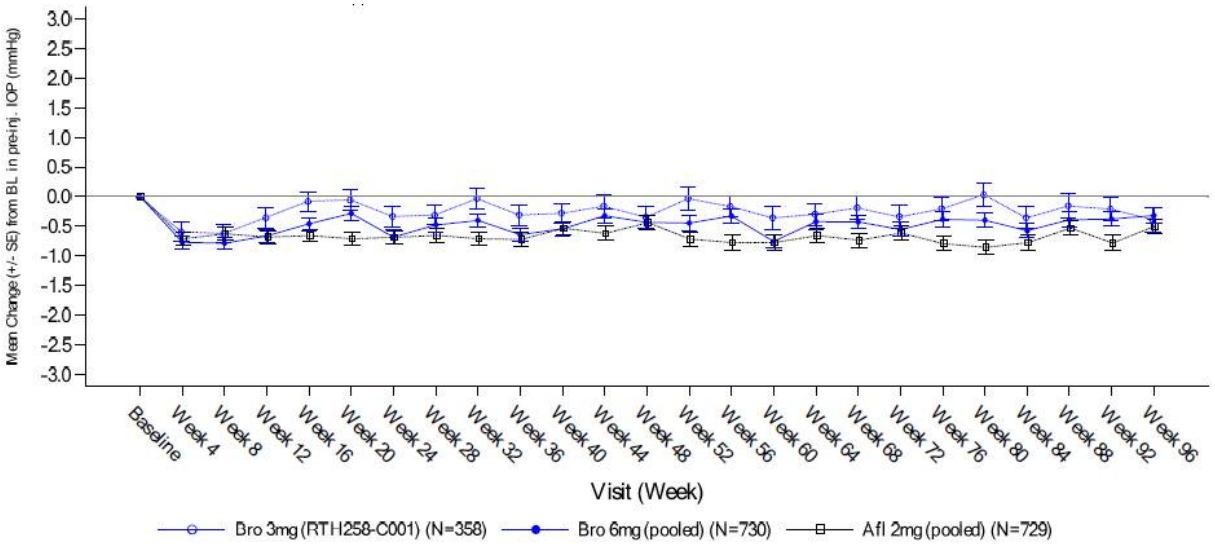
導入期：RTHP1

導入期併合 SAF では，Week 12 の投与前の眼圧のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Figure 2.1-5.1RTHP1）。

長期投与：RTHP2

長期投与併合 SAF では，Week 96 までの各評価時点の投与前の眼圧のベースラインからの平均変化量はいずれの群も小さく，群間で大きな違いはなかった。また，いずれの群も，長期投与に伴い投与前の眼圧が上昇する傾向はなかった（Figure 4-4）。

Figure 4-4　被験眼での投与前の眼圧のベースラインからの平均変化量（標準誤差）の推移（長期投与：RTHP2，SAF）



Source: 5.3.5.3-1-Figure 2.1-5.1RTHP2
Afl = aflibercept，BL = ベースライン，Bro = RTH258，SE = 標準誤差，単位 = mmHg
各評価時点，ベースラインと各評価時点の測定値を有する被験者を評価対象とした。また，いずれの群も他の抗 VEGF 薬が投与された期間の測定値は評価対象外とした。

4.3　免疫原性

免疫グロブリンのようなタンパク質を投与する場合，免疫原性やアレルギーを誘発する可能性がある。BRO は約 26 kDa の低分子ヒト化モノクロナール一本鎖 Fv 抗体であり，他の抗体製剤と同様に，免疫原性（抗 BRO 抗体の産生）を誘発する可能性がある。そのため，評価又は参考資料としたすべての臨床試験で血清中の抗 BRO 抗体濃度を測定した。

抗薬物抗体の評価は，測定方法（感度及び特異性），サンプルの取り扱い，採血のタイミング，併用薬及び合併症等の状況に依存するため，BRO 投与時と他の薬剤投与時の抗薬物抗体の発現割合を比較することは困難である。そのため，C001 試験，C002 試験の BRO 投与開始前後の抗 BRO 抗体を比較した結果，投与開始前はそれぞれ 37.1%，48.5%の被験者が陽性であった。Week 88 に薬剤誘導性（開始時陰性から陽性）又は抗体価上昇（開始時陽性で抗体価上昇）を伴う抗 BRO 抗体陽性の割合は，C001 試験 BRO 3 mg 群及び 6 mg 群でそれぞれ 30.3%及び 24.6%，C002 試験 BRO 6 mg 群で 23.1%であった。また，投与後に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う抗 BRO 抗体陽性の被験者では，眼内炎症の発現率が高い傾向がみられた。免疫原性の結果及び，抗 BRO 抗体と安全性の関係の詳細は[2.7.2-4.1.4 項]に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本項では，導入期併合，長期投与併合を対象に，日本人集団での安全性，及び 1.1.3.2.6 項に示す部分集団（年齢，性，人種，民族）別の安全性を示す。本項では，主に有害事象，重篤な有害事象の結果を示す。

5.1.1 日本人集団

導入期併合，長期投与併合での日本人集団の安全性を示す。

（1）導入期：RTHP1

総合的な曝露の程度

導入期併合日本人 SAF は全体で 180 名（BRO 3 mg 群 54 名，BRO 6 mg 群 73 名，AFL 2 mg 群 53 名，以下同順）であり，いずれの群も 95%以上の被験者が治験薬投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合に群間で違いはなかった（1.9%，2.7%，1.9%）（5.3.5.3-2-Table 1.2-2jRTHP1）。治験薬投与回数は，いずれの群も，治験実施計画書で規定されたとおり，治験薬が 3 回投与された被験者が 95%以上であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-1jRTHP1）。

人口統計学的特性及び疾患特性

導入期併合日本人 SAF での，年齢の中央値は 72.0 歳であり，65 歳以上が約 8 割を占めた。また，男性が 77.2%であった（5.3.5.3-2-Table 1.3-1jRTHP1）。nAMD の罹病期間は 3 ヵ月以下が約 8 割，片側性が 85.0%を占めた。BCVA の平均値は 61.3 文字であり，71 文字以上であった被験者の割合は 30.6%であった。CSFT の平均値は 436.0 µm であり，400 µm 以上の被験者の割合は 50.0%であった（5.3.5.3-2-Table 1.3-2jRTHP1）。人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった。

有害事象

Week 12 までに，日本人で死亡した被験者はいなかった。以下に，日本人被験者での被験眼，眼以外の有害事象を示す。

- **被験眼**

日本人の被験眼の有害事象の概要を Table 5-1 に示す。

導入期併合 SAF での被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 31.5%（17/54 名），BRO 6 mg 群で 24.7%（18/73 名），AFL 2 mg 群で 7.5%（4/53 名）であり，BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かったが，BRO 群間で大きな違いはなかった。SOC 別では眼障害の発現率がいずれの群も高く，PT 別で 3 名以上に発現した事象は，BRO 3 mg 群では結膜出血，網膜出血，

視力低下，BRO 6 mg 群では結膜出血，虹彩炎であり，いずれも全集団でも発現した事象であった。重篤な有害事象は BRO 3 mg 群で眼内炎（2 名）が発現した。BRO 3 mg 群で 1 名（眼内炎），BRO 6 mg 群で 3 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名）が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP1，Table 2.1-1.7jRTHP1，Table 2.1-2.1jRTHP1）。

Table 5-1　　被験眼の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						併合					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53		BRO 3 mg N = 54		BRO 6 mg N = 73		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	12	(29.3)	15	(25.0)	4	(7.5)	17	(31.5)	18	(24.7)	4	(7.5)
重篤な有害事象	1	(2.4)	0		1	(1.9)	2	(3.7)	0		1	(1.9)
投与中止に至った有害事象	0		3	(5.3)	1	(1.9)	1	(1.9)	3	(4.1)	1	(1.9)
比較的よくみられた事象 [a)]												
結膜出血	1	(2.4)	2	(3.3)	0	(0.0)	3	(5.6)	3	(4.1)	0	(0.0)
虹彩炎	0	(0.0)	3	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.1)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	1	(2.4)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(2.7)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(2.7)	0	(0.0)
眼乾燥	2	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.7)	1	(1.4)	0	(0.0)
網膜出血	2	(4.9)	1	(1.7)	0	(0.0)	3	(5.6)	1	(1.4)	0	(0.0)
眼圧上昇	1	(2.4)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.7)	1	(1.4)	0	(0.0)
視力低下	2	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼内炎	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP1，Table 2.1-1.7jRTHP1，Table 2.1-2.1jRTHP1
事象は併合 BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) いずれかの併合群で 2 名以上に発現した有害事象

- **眼以外**

日本人の眼以外の有害事象の概要を Table 5-2 に示す。

導入期併合 SAF での眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 33.3%，BRO 6 mg 群で 28.8%，AFL 2 mg 群で 34.0%であり，群間で大きな違いはなかった。PT 別でいずれかの群で 3 名以上に発現した事象は上咽頭炎であり，全集団でも発現率の高い事象であった。重篤な有害事象は BRO 6 mg 群で良性前立腺肥大症（1 名）が発現した。眼以外の有害事象により投与中止に至った被験者はなく，いずれの被験者も，眼以外の有害事象に対しては BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP1，Table 2.1-1.8jRTHP1，Table 2.1-2.3jRTHP1）。

Table 5-2 眼以外の有害事象の概要：日本人（導入期：RTHP1，SAF）

	C001						併合					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53		BRO 3 mg N = 54		BRO 6 mg N = 73		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	12	(29.3)	18	(30.0)	18	(34.0)	18	(33.3)	21	(28.8)	18	(34.0)
重篤な有害事象	0		1	(1.7)	2	(3.8)	0		1	(1.4)	2	(3.8)
投与中止に至った有害事象	0		0		0		0		0		0	
比較的よくみられた事象 a)												
上咽頭炎	5	(12.2)	4	(6.7)	9	(17.0)	7	(13.0)	5	(6.8)	9	(17.0)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP1，Table 2.1-1.8jRTHP1，Table 2.1-2.3jRTHP1
a) いずれかの併合群で 3 名以上で発現した有害事象

（2）長期投与：RTHP2

総合的な曝露の程度

日本人 SAF は全体で 154 名（BRO 3 mg 群 41 名，BRO 6 mg 群 60 名，AFL 2 mg 群 53 名，以下同順）であり，いずれの群も 80%以上の被験者が治験薬投与を完了した。BRO 3 mg 群の治験薬投与を中止した被験者の割合は，他群と比べて 5%以上高かった（19.5%，13.3%，13.2%）（5.3.5.3-2-Table 1.2-2jRTHP2）。治験薬投与回数の中央値は，BRO 3 mg 群及び 6 mg 群ではいずれも 10 回，AFL 2 mg 群では 13 回であった。最頻投与回数も BRO 3 mg 群及び 6 mg 群ではいずれも 10 回，AFL 2 mg 群では 13 回であった（5.3.5.3-2-Table 1.2-1jRTHP2）。

人口統計学的特性及び疾患特性

日本人 SAF での，年齢の中央値は 71.5 歳であり，65 歳以上が約 8 割を占めた。また，男性が 77.3%であった（5.3.5.3-2-Table 1.3-1jRTHP2）。nAMD の罹病期間は 3 ヵ月以下が約 9 割，片側性が 88.3%を占めた。BCVA の平均値は 61.5 文字であり，71 文字以上であった被験者の割合は 29.9%であった。CSFT の平均値は 436.0 µm であり，400 µm 以上の被験者の割合は 50.0%であった（5.3.5.3-2-Table 1.3-2jRTHP2）。人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はなかった。

有害事象

Week 96 までに，C001 試験の BRO 6 mg 群の 1 名が肺気腫のため死亡した。当該被験者の概要は Table 2-24 に示す。以下に，C001 試験日本人被験者での被験眼，眼以外の有害事象を示す。

- **被験眼**

日本人の被験眼の有害事象の概要を Table 5-3 に示す。

日本人 SAF での被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 51.2%（21/41 名），BRO 6 mg 群で 58.3%（35/60 名），AFL 2 mg 群で 39.6%（21/53 名）であり，BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かったが，BRO 群間で大きな違いはなかった。SOC 別では眼障害の発現率がいずれ

の群も高かった。PT 別では，BRO 3 mg 群では，眼乾燥の発現率が最も高く，次いで網膜出血及び視力低下の順，BRO 6 mg 群では，白内障の発現率が最も高く，次いで結膜炎の順であり，いずれも全集団でも発現した事象であった。重篤な有害事象は BRO 3 mg 群で眼内炎（2 名），BRO 6 mg 群で白内障，網膜剥離，眼内炎（各 1 名）が発現した。BRO 3 mg 群で 2 名（眼内炎 1 名，緑内障 1 名，網膜下液 1 名），BRO 6 mg 群で 4 名（虹彩炎 2 名，ぶどう膜炎 1 名，網膜血管周囲鞘形成 1 名）が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP2，Table 2.1-1.7jRTHP2，Table 2.1-2.1jRTHP2）。

Table 5-3　被験眼の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	21	(51.2)	35	(58.3)	21	(39.6)
重篤な有害事象	2	(4.9)	2	(3.3)	2	(3.8)
投与中止に至った有害事象	2	(4.9)	4	(6.7)	1	(1.9)
比較的よくみられた事象 a)						
白内障	1	(2.4)	7	(11.7)	1	(1.9)
結膜炎	0	(0.0)	5	(8.3)	0	(0.0)
眼乾燥	5	(12.2)	4	(6.7)	1	(1.9)
虹彩炎	1	(2.4)	4	(6.7)	0	(0.0)
網膜出血	4	(9.8)	3	(5.0)	1	(1.9)
眼圧上昇	2	(4.9)	3	(5.0)	3	(5.7)
結膜出血	2	(4.9)	3	(5.0)	2	(3.8)
眼痛	1	(2.4)	3	(5.0)	1	(1.9)
網膜裂孔	0	(0.0)	3	(5.0)	1	(1.9)
加齢黄斑変性	2	(4.9)	2	(3.3)	1	(1.9)
ぶどう膜炎	2	(4.9)	2	(3.3)	0	(0.0)
睫毛乱生	1	(2.4)	2	(3.3)	0	(0.0)
強膜炎	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
視力低下	4	(9.8)	1	(1.7)	2	(3.8)
眼内炎	2	(4.9)	1	(1.7)	0	(0.0)
緑内障	3	(7.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.7)
眼の異物感	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)
正常眼圧緑内障	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.1jRTHP2，Table 2.1-1.7jRTHP2，Table 2.1-2.1jRTHP2
事象は BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象

- **眼以外**

日本人の眼以外の有害事象の概要を Table 5-4 に示す。

日本人 SAF での眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 90.2%，BRO 6 mg 群で 83.3%，AFL 2 mg 群で 79.2%であった。PT 別では，いずれの群も上咽頭炎の発現率が最も高く，上咽頭炎は全集団でも最も発現率の高い事象であった。重篤な有害事象のうち BRO 群で 2 名以上で発現した事象は BRO 6 mg 群の大腸ポリープ，良性前立腺肥大症（各 2 名）で，残る事象はいずれも 1 名での発現であった。BRO 3 mg 群で 2 名（脳梗塞，認知障害），BRO 6 mg 群で 1 名（脳出血）が眼以外の有害事象により投与中止に至ったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP2，Table 2.1-1.8jRTHP2，Table 2.1-2.3jRTHP2）。

Table 5-4　　眼以外の有害事象の概要：日本人（長期投与：RTHP2，SAF）

	C001					
	BRO 3 mg N = 41		BRO 6 mg N = 60		AFL 2 mg N = 53	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
有害事象	37	(90.2)	50	(83.3)	42	(79.2)
重篤な有害事象	7	(17.1)	12	(20.0)	15	(28.3)
投与中止に至った有害事象	2	(4.9)	1	(1.7)	3	(5.7)
比較的よくみられた事象 a)						
上咽頭炎	17	(41.5)	16	(26.7)	21	(39.6)
高血圧	2	(4.9)	5	(8.3)	1	(1.9)
齲歯	3	(7.3)	4	(6.7)	3	(5.7)
悪心	1	(2.4)	4	(6.7)	2	(3.8)
インフルエンザ	1	(2.4)	4	(6.7)	2	(3.8)
良性前立腺肥大症	3	(7.3)	3	(5.0)	2	(3.8)
糖尿病	1	(2.4)	3	(5.0)	0	
肺炎	0		3	(5.0)	3	(5.7)
関節炎	0		3	(5.0)	1	(1.9)
便秘	1	(2.4)	1	(1.7)	3	(5.7)
脱水	1	(2.4)	1	(1.7)	3	(5.7)

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1-1.3jRTHP2，Table 2.1-1.8jRTHP2，Table 2.1-2.3jRTHP2
事象は BRO 6 mg 群の発現率の降順で表示
a) いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象

5.1.2　部分集団

本項では，有害事象及び重篤な有害事象を対象に，Table 1-10 の要因別の部分集団解析の結果を，導入期併合，長期投与併合の順に示す。

5.1.2.1　被験眼

導入期：RTHP1

導入期併合では，いずれの部分集団（年齢，性，人種，民族）も，ほとんどの被験者が，治験実施計画書で規定どおり治験薬が 3 回投与されていた（5.3.5.3-1-Table 1.2-1aRTHP1～Table 1.2-1dRTHP1）。一部の部分集団［年齢（65 歳未満），人種（Black or African American，Other），

民族（Hispanic/Latino）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，被験眼の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に一定の傾向はみられなかった（Table 5-5）。

長期投与：RTHP2

一部の部分集団［年齢（65 歳未満），人種（Black or African American，Other），民族（Hispanic/Latino）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，治験薬投与回数に部分集団間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 1.2-1aRTHP2～Table 1.2-1dRTHP2）。また，被験眼の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率も，部分集団間で一定の傾向はみられなかった（Table 5-6）。

Table 5-5　部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

			BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	カテゴリー		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
年齢	有害事象	< 65 years	36	12(33.3)	87	20(23.0)	71	17(23.9)
		65-74 years	115	34(29.6)	243	63(25.9)	248	44(17.7)
		75-84 years	168	49(29.2)	336	89(26.5)	333	69(20.7)
		≥ 85 years	64	20(31.3)	133	30(22.6)	122	31(25.4)
	重篤な有害事象	< 65 years	36	0	87	1(1.1)	71	0
		65-74 years	115	2(1.7)	243	1(0.4)	248	0
		75-84 years	168	1(0.6)	336	6(1.8)	333	3(0.9)
		≥ 85 years	64	0	133	0	122	0
性	有害事象	男性	164	39(23.8)	345	84(24.3)	343	61(17.8)
		女性	219	76(34.7)	454	118(26.0)	431	100(23.2)
	重篤な有害事象	男性	164	3(1.8)	345	3(0.9)	343	1(0.3)
		女性	219	0	454	5(1.1)	431	2(0.5)
人種	有害事象	White	314	97(30.9)	679	171(25.2)	672	150(22.3)
		Black or African American	1	0	3	0	1	1(100)
		Asian	57	17(29.8)	97	26(26.8)	77	10(13.0)
		Other	11	1(9.1)	20	5(25.0)	24	0
	重篤な有害事象	White	314	1(0.3)	679	6(0.9)	672	2(0.3)
		Black or African American	1	0	3	0	1	0
		Asian	57	2(3.5)	97	0	77	1(1.3)
		Other	11	0	20	2(10.0)	24	0
民族	有害事象	Hispanic/Latino	33	11(33.3)	52	6(11.5)	65	8(12.3)
		Not Hispanic or Latino	347	104(30.0)	720	190(26.4)	689	147(21.3)
		Unknown	2	0	18	3(16.7)	15	5(33.3)
		Not reported	1	0	9	3(33.3)	5	1(20.0)
	重篤な有害事象	Hispanic/Latino	33	0	52	0	65	0
		Not Hispanic or Latino	347	3(0.9)	720	5(0.7)	689	2(0.3)
		Unknown	2	0	18	2(11.1)	15	0
		Not reported	1	0	9	1(11.1)	5	1(20.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1aRTHP1～Table 2.1-1.1dRTHP1，Table 2.1-2.1aRTHP1～Table 2.1-2.1dRTHP1

Table 5-6　　部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

			BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	カテゴリー		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
年齢	有害事象	< 65 years	31	19(61.3)	79	44(55.7)	65	32(49.2)
		65-74 years	103	65(63.1)	227	117(51.5)	238	117(49.2)
		75-84 years	162	99(61.1)	305	167(54.8)	315	165(52.4)
		≥ 85 years	62	34(54.8)	119	62(52.1)	111	58(52.3)
	重篤な有害事象	< 65 years	31	1(3.2)	79	2(2.5)	65	1(1.5)
		65-74 years	103	1(1.0)	227	7(3.1)	238	3(1.3)
		75-84 years	162	4(2.5)	305	13(4.3)	315	7(2.2)
		≥ 85 years	62	0	119	3(2.5)	111	0
性	有害事象	男性	148	80(54.1)	315	177(56.2)	323	161(49.8)
		女性	210	137(65.2)	415	213(51.3)	406	211(52.0)
	重篤な有害事象	男性	148	6(4.1)	315	9(2.9)	323	4(1.2)
		女性	210	0	415	16(3.9)	406	7(1.7)
人種	有害事象	White	302	187(61.9)	625	331(53.0)	628	327(52.1)
		Black or African American	1	0	2	0	1	1(100)
		Asian	44	22(50.0)	83	49(59.0)	76	33(43.4)
		Other	11	8(72.7)	20	10(50.0)	24	11(45.8)
	重篤な有害事象	White	302	4(1.3)	625	20(3.2)	628	9(1.4)
		Black or African American	1	0	2	0	1	0
		Asian	44	2(4.5)	83	3(3.6)	76	2(2.6)
		Other	11	0	20	2(10.0)	24	0
民族	有害事象	Hispanic/Latino	32	17(53.1)	51	21(41.2)	64	25(39.1)
		Not Hispanic or Latino	323	198(61.3)	652	357(54.8)	645	335(51.9)
		Unknown	2	1(50.0)	18	8(44.4)	15	11(73.3)
		Not reported	1	1(100)	9	4(44.4)	5	1(20.0)
	重篤な有害事象	Hispanic/Latino	32	0	51	0	64	0
		Not Hispanic or Latino	323	6(1.9)	652	22(3.4)	645	10(1.6)
		Unknown	2	0	18	2(11.1)	15	0
		Not reported	1	0	9	1(11.1)	5	1(20.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.1aRTHP2～Table 2.1-1.1dRTHP2，Table 2.1-2.1aRTHP2～Table 2.1-2.1dRTHP2

5.1.2.2　眼以外

導入期併合，長期投与併合ともに，一部の部分集団［年齢（65 歳未満），人種（Black or African American，Other），民族（Hispanic/Latino）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，眼以外の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に一定の傾向はみられなかった（Table 5-7，Table 5-8）。

Table 5-7 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（導入期：RTHP1，SAF）

			BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	カテゴリー		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
年齢	有害事象	< 65 years	36	15(41.7)	87	21(24.1)	71	22(31.0)
		65-74 years	115	36(31.3)	243	73(30.0)	248	74(29.8)
		75-84 years	168	64(38.1)	336	96(28.6)	333	101(30.3)
		≥ 85 years	64	19(29.7)	133	39(29.3)	122	42(34.4)
	重篤な有害事象	< 65 years	36	1(2.8)	87	3(3.4)	71	2(2.8)
		65-74 years	115	2(1.7)	243	11(4.5)	248	8(3.2)
		75-84 years	168	8(4.8)	336	10(3.0)	333	14(4.2)
		≥ 85 years	64	2(3.1)	133	7(5.3)	122	5(4.1)
性	有害事象	男性	164	52(31.7)	345	99(28.7)	343	100(29.2)
		女性	219	82(37.4)	454	130(28.6)	431	139(32.3)
	重篤な有害事象	男性	164	4(2.4)	345	16(4.6)	343	15(4.4)
		女性	219	9(4.1)	454	15(3.3)	431	14(3.2)
人種	有害事象	White	314	112(35.7)	679	195(28.7)	672	202(30.1)
		Black or African American	1	1(100)	3	1(33.3)	1	0
		Asian	57	18(31.6)	97	28(28.9)	77	26(33.8)
		Other	11	3 (27.3)	20	5 (25.0)	24	11 (45.8)
	重篤な有害事象	White	314	13(4.1)	679	29(4.3)	672	26(3.9)
		Black or African American	1	0	3	0	1	0
		Asian	57	0	97	1(1.0)	77	3(3.9)
		Other	11	0	20	1(5.0)	24	0
民族	有害事象	Hispanic/Latino	33	8(24.2)	52	15(28.8)	65	19(29.2)
		Not Hispanic or Latino	347	125(36.0)	720	210(29.2)	689	211(30.6)
		Unknown	2	1(50.0)	18	4(22.2)	15	7(46.7)
		Not reported	1	0	9	0	5	2(40.0)
	重篤な有害事象	Hispanic/Latino	33	0	52	1(1.9)	65	1(1.5)
		Not Hispanic or Latino	347	13(3.7)	720	30(4.2)	689	27(3.9)
		Unknown	2	0	18	0	15	1(6.7)
		Not reported	1	0	9	0	5	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3aRTHP1～Table 2.1-1.3dRTHP1，Table 2.1-2.3aRTHP1～Table 2.1-2.3dRTHP1

Table 5-8 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（長期投与：RTHP2，SAF）

			BRO 3 mg		BRO 6 mg		AFL 2 mg	
	カテゴリー		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
年齢	有害事象	< 65 years	31	26(83.9)	79	57(72.2)	65	49(75.4)
		65-74 years	103	84(81.6)	227	178(78.4)	238	183(76.9)
		75-84 years	162	138(85.2)	305	238(78.0)	315	244(77.5)
		≥ 85 years	62	52(83.9)	119	92(77.3)	111	93(83.8)
	重篤な有害事象	< 65 years	31	4(12.9)	79	8(10.1)	65	11(16.9)
		65-74 years	103	19(18.4)	227	45(19.8)	238	46(19.3)
		75-84 years	162	47(29.0)	305	65(21.3)	315	90(28.6)
		≥ 85 years	62	17(27.4)	119	35(29.4)	111	47(42.3)
性	有害事象	男性	148	120(81.1)	315	240(76.2)	323	249(77.1)
		女性	210	180(85.7)	415	325(78.3)	406	320(78.8)
	重篤な有害事象	男性	148	37(25.0)	315	69(21.9)	323	91(28.2)
		女性	210	50(23.8)	415	84(20.2)	406	103(25.4)
人種	有害事象	White	302	251(83.1)	625	483(77.3)	628	489(77.9)
		Black or African American	1	1(100)	2	2(100)	1	1(100)
		Asian	44	39(88.6)	83	65(78.3)	76	57(75.0)
		Other	11	9(81.8)	20	15(75.0)	24	22(91.7)
	重篤な有害事象	White	302	77(25.5)	625	135(21.6)	628	164(26.1)
		Black or African American	1	1(100)	2	2(100)	1	1(100)
		Asian	44	7(15.9)	83	14(16.9)	76	23(30.3)
		Other	11	2(18.2)	20	2(10.0)	24	6(25.0)
民族	有害事象	Hispanic/Latino	32	24(75.0)	51	37(72.5)	64	51(79.7)
		Not Hispanic or Latino	323	273(84.5)	652	509(78.1)	645	501(77.7)
		Unknown	2	2(100)	18	13(72.2)	15	12(80.0)
		Not reported	1	1(100)	9	6(66.7)	5	5(100)
	重篤な有害事象	Hispanic/Latino	32	5(15.6)	51	8(15.7)	64	14(21.9)
		Not Hispanic or Latino	323	81(25.1)	652	141(21.6)	645	178(27.6)
		Unknown	2	1(50.0)	18	3(16.7)	15	2(13.3)
		Not reported	1	0	9	1(11.1)	5	0

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1-1.3aRTHP2～Table 2.1-1.3dRTHP2，Table 2.1-2.3aRTHP2～Table 2.1-2.3dRTHP2

5.2 外因性要因

BRO 硝子体内投与時の全身曝露量は低いことから，食事等の外因性要因の影響を検討する試験，及び部分集団の検討は実施しなかった。

5.3 薬物相互作用

BRO では，薬物間相互作用を検討するための試験は実施しなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

BRO では，妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施していない。RTH258 硝子体内投与時の全身曝露量は低いが，その作用機序（VEGF 阻害作用）から潜在的に催奇形性，及び胚／

胎児毒性を有している可能性があることから，一般に妊娠可能な女性，特に妊娠中の女性に対して慎重に投与する必要がある。

5.5 過量投与

BRO の臨床試験で，過量投与に関する報告はなかった。

5.6 薬物乱用

BRO では，薬物乱用を検討するための試験は実施しなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

BRO では，離脱症状及び反跳現象を検討するための試験は実施しなかった。また，投与中止後の有害事象も集計していない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BRO 硝子体内注射により，自動車運転及び機械操作等の視覚依存的な能力に影響を及ぼすおそれがある眼の有害事象が生じることがある。nAMD を対象とした臨床試験で発現した被験眼での有害事象の詳細は 2.1.1.1.1 項に記載した。

6 市販後データ

承認申請時点，BRO はいずれの国でも上市されていない。

7 付録

Table 7-1 重篤な有害事象の一覧（C001 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.2_y2 Listing of Serious Adverse Events Safety Analysis Set

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 1 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/3553.00001/N	82/F/WH	E Coli Urinary tract infection / Escherichia urinary tract infection (大腸菌性尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	607	615	9 DAYS	Mild	No	No	1	2
AUS/6824.00020/N	81/M/OT	Atrioventrical heart block / Atrioventricular block (房室ブロック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	16	24	9 DAYS	Sev	No	No	1	2
AUS/6831.00003/N	82/M/WH	Sixth nerve palsy / VIth nerve paralysis (第６脳神経麻痺) / Nervous system disorders (神経系障害)	O/FE/L	448	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		patient had a fall, bruised and scraped face / Face injury (顔面損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	226	238	13 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 2 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6831.00003/N	82/M/WH	Lymphocytic B-cell lymphoma (Grade 1-2 follicular lymphoma) / B-cell small lymphocytic lymphoma (B細胞性小リンパ球性リンパ腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	295	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		non small cell lung cancer / Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	349	473	125 DAYS	Sev	No	No	1	5
AUS/6847.00004/N	87/M/WH	Suspected TIA / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	536	543	8 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 3 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7200.00010/N	81/F/WH	57 letter decrease in BCVA due to retinal artery thrombosis / Retinal artery thrombosis (網膜動脈血栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	33	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
CAN/7200.00019/N	70/F/WH	Blocked coronary arteries / Coronary artery occlusion (冠動脈閉塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	504	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
CAN/7359.00004/N	74/F/WH	Traumatic Subdural hematoma / Subdural haematoma (硬膜下血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	369	416	48 DAYS	Sev	No	No	1	2
CAN/7375.00002/N	89/M/WH	memory loss and Alzheimer's symptoms / Amnesia (健忘) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	82	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 4 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
COL/7138.00001/N	92/M/WH	bile duct obstruction / Bile duct obstruction (胆管閉塞) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	33	38	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
ISR/6351.00009/N	65/F/WH	Miocardial infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	635	640	6 DAYS	Mod	No	No	4	2
ISR/6351.00011/N	91/M/WH	fracture of rib / Rib fracture (肋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	195	219	25 DAYS	Mod	No	No	1	2
ISR/6921.00006/N	77/F/WH	MACULAR HOLE / Macular hole (黄斑円孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	95	97	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	372	377	6 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 5 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ISR/7017.00001/N	62/F/WH	UVEITIS (PAN UVEITIS) / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	182	246	65 DAYS	Sev	Yes	No	5	2
ISR/7661.00003/N	89/F/WH	CARDIAC ARYTHMIA / Arrhythmia (不整脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	72	74	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/3341.00005/Y	74/M/AS	Worsening of Large intestine polyp / Large intestine polyp (大腸ポリープ) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	612	613	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/6838.00003/Y	67/M/AS	Large intestine polyp / Large intestine polyp (大腸ポリープ) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	546	546	1 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/6839.00005/Y	70/M/AS	Age-Related Macular Degeneration(wet) / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/FE/R	477	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 6 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/6839.00005/Y	70/M/AS	Intra-cerebral haemorrhage / Cerebral haemorrhage (脳出血) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	511	673	163 DAYS	Sev	No	No	5	4
JPN/6840.00004/Y	70/M/AS	Lower limb fracture <right> / Lower limb fracture (下肢骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	371	405	35 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/6895.00007/Y	79/M/AS	Mantle cell lymphoma recurrent / Mantle cell lymphoma recurrent (再発マントル細胞リンパ腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	229	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 7 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7463.00009/Y	80/M/AS	Worsening of Anaemia megaloblastic / Anaemia megaloblastic (巨赤芽球性貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	142	158	17 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Worsening of Prostatic hypertrophy / Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	432	437	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7471.00006/Y	73/M/AS	gastric cancer / Gastric cancer (胃癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	325	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
JPN/7476.00003/Y	78/F/AS	Cataract aggravated / Cataract (白内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	120	211	92 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 8 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7654.00005/Y	74/M/AS	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	227	ONGOING	MISSING	Sev	No	Yes	1	1
		Macular hole retinal detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	238	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Worsening of Emphysema / Emphysema (肺気腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	469	477	9 DAYS	Sev	No	No	6	5
JPN/7655.00005/Y	70/M/AS	Prostatic hyperplasia / Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	61	141	81 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 9 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7656.00003/Y	78/M/AS	pseudogout / Chondrocalcinosis pyrophosphate (ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	204	209	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7656.00008/Y	81/M/AS	High grade atrioventricular block / Atrioventricular block second degree (第二度房室ブロック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	243	275	33 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/2338.00007/N	95/F/WH	Chest Pain - Cardiac / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	156	157	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/2627.00008/N	76/M/WH	Community Acquired Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	412	416	5 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 10 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3910.00001/N	73/M/WH	Metastatic Carcinoma of unknown primary / Metastatic neoplasm (遠隔転移を伴う新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	596	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
USA/3913.00005/N	79/F/WH	Psychotic disorder, w/ hallucinations sec. to mul med Hx. / Psychotic disorder (精神病性障害) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	84	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	1	1
		atherosclerotic heart disease terminal diagnosis / Arteriosclerosis (動脈硬化症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	616	626	11 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 11 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3943.00005/N	74/F/WH	Right Femur Fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	645	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
USA/3947.00005/N	85/F/WH	Worsening of Pancreatitis / Pancreatitis (膵炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	286	288	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/3947.00012/N	72/M/WH	ENDOPHALMITIS / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	120	142	23 DAYS	Mod	No	Yes	1	2
		CERVICAL STENOSIS / Cervical spinal stenosis (頚部脊柱管狭窄症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	-2	26	28 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 12 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3947.00012/N	72/M/WH	Cervical Spondylosis / Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	-2	26	28 DAYS	Mod	No	No	6	2
		Synovial CYST / Synovial cyst (滑液嚢腫) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	-2	26	28 DAYS	Mod	No	No	6	2
USA/3947.00038/N	67/M/WH	Prostate Cancer / Prostate cancer (前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	637	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 13 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4075.00002/N	87/M/WH	Left lung pneumothorax / Pneumothorax (気胸) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	78	83	6 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/4790.00005/N	74/F/WH	Hospitalization due to fall / Fall (転倒) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	678	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
USA/5050.00008/N	94/M/WH	CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	155	192	38 DAYS	Sev	No	No	4	5
USA/5773.00003/N	77/F/WH	obstructive kidney stone / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	459	462	4 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 14 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00003/N	77/F/WH	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Mod	No	No	6	6
		Respiratory failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	No	No	6	6
		Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	No	No	6	5
		Septic shock / Septic shock (敗血症性ショック) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	No	No	6	6
		Escherichia coli / Escherichia infection (大腸菌感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	463	466	4 DAYS	Mod	No	No	6	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 15 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00005/N	90/M/WH	Interstitial Pulmonary Edema Cardiogenic in Etiology / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	92	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/5773.00007/N	94/F/WH	Generalized weakness / Asthenia (無力症) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	391	401	11 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	391	401	11 DAYS	Mild	No	No	1	2
		mild constipation / Constipation (便秘) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	391	401	11 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 16 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5891.00009/N	69/M/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	264	274	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		septic shock / Septic shock (敗血症性ショック) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	264	274	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		acute kidney failure / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	267	274	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/5894.00002/N	69/M/WH	worsening of cataract / Cataract (白内障) / Eye disorders (眼障害)	O/FE/L	3	44	42 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/5897.00001/N	84/F/WH	non-diabetic proliferative retinopathy / Retinopathy proliferative (増殖性網膜症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	228	235	8 DAYS	Mod	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 17 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5897.00006/N	85/F/WH	cerebral vascular accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	210	230	21 DAYS	Mod	No	No	6	5
USA/5897.00010/N	88/F/WH	sciatica / Sciatica (坐骨神経痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	488	493	6 DAYS	Mild	No	No	1	2
		KIDNEY INFECTION / Kidney infection (腎感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	609	617	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/5897.00019/N	81/F/WH	conjestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	374	379	6 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 18 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6001.00016/N	85/F/WH	Stage 4 Lung Cancer / Lung carcinoma cell type unspecified stage IV (肺癌第４期、細胞タイプ不明) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	262	325	64 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/6144.00003/Y	86/F/AS	SMALL BOWEL TEAR, UNSPECIFIED / Small intestinal perforation (小腸穿孔) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	455	457	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		UMBILICAL HERNIA / Umbilical hernia (臍ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	455	457	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		VOMITING / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	459	461	3 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 19 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6146.00003/N	78/F/WH	Right shoulder cuff tear arthropathy / Rotator cuff syndrome (肩回旋筋腱板症候群) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	584	585	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6150.00007/N	76/M/WH	bladder cancer / Bladder cancer (膀胱癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	178	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		stroke / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	303	303	1 DAYS	Sev	No	No	1	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 20 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6221.00028/N	80/F/WH	Invasive Ductal Breast Cancer, Right / Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	272	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/6222.00008/N	79/M/WH	30 LETTER DECREASE IN BCVA COMPARED WITH BASELINE VISUAL ACUITY AS A RESULT OF WORSENING OF RETINAL PIGMENT EPTHITHELIAL ATROPHY-STUDY EYE / Retinal depigmentation (網膜色素脱失) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	55	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/6222.00009/N	87/F/WH	RETROPERITONEAL BLEED / Retroperitoneal haemorrhage (後腹膜出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	137	143	7 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 21 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6222.00017/N	83/F/WH	TRANSIENT EPISODE OF CONGESTIVE HEART FAILURE / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	346	347	2 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/6782.00006/N	81/F/WH	exacerbation of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	373	377	5 DAYS	Sev	No	No	1	4
USA/6808.00002/N	89/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	308	320	13 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6830.00006/N	84/M/WH	Failing of urinary artificial sphincter / Device failure (医療機器不具合) / Product issues (製品の問題)	NO/--/--	403	474	72 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 22 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6990.00004/N	80/F/WH	Acute Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	339	365	27 DAYS	Sev	No	Yes	1	2
USA/6996.00002/N	81/F/WH	Kidney Stone / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	258	337	80 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/6997.00009/N	65/M/WH	Atrial Fibrillation with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	443	472	30 DAYS	Mod	No	No	1	2
		CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	448	455	8 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 23 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6997.00009/N	65/M/WH	EXACERBATION COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	448	455	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	448	455	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7000.00004/N	73/F/WH	Cardiac Syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	20	131	112 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	279	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 24 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7000.00004/N	73/F/WH	Non-small cell lung cancer / Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	286	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
USA/7007.00008/N	65/M/WH	Right Lung Adenocarcinoma / Lung adenocarcinoma (肺腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	28	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Metabolic failure / Metabolic disorder (代謝障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Neurological failure / Neurological decompensation (神経学的代償不全) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 25 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7007.00008/N	65/M/WH	Renal failure / Renal failure (腎不全) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Respiratory Failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		septic shock / Septic shock (敗血症性ショック) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Peripheral ischemia / Peripheral ischaemia (末梢性虚血) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	267	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
		Acute deep vein thrombosis / Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	268	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
		Coagulopathy / Coagulopathy (凝血異常) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	270	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 26 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7007.00008/N	65/M/WH	Hepatic failure / Hepatic failure (肝不全) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	270	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Cardiac Arrests / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	270	270	8 HOURS	Sev	No	No	6	5
USA/7020.00001/N	82/F/BL	Hospitalization due to cardiac complications / Cardiac disorder (心障害) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	394	400	7 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Hospitalization due to Cardiac Complications / Cardiac disorder (心障害) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	473	482	10 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/7037.00012/N	93/F/WH	Patient hospitalized for trip and fall / Fall (転倒) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	528	558	31 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 27 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7057.00003/N	74/F/WH	Worsening of Anemia / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	300	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Rapid ventricular response secondary to Atrial Fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	301	309	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Acute diastolic congestive heart failure exaserbation / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	387	392	6 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Left gluteal hematoma secondary to fall / Traumatic haematoma (外傷性血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	397	400	4 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 28 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7057.00003/N	74/F/WH	Severe Back Pain / Back pain (背部痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	402	422	21 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/7069.00012/N	87/F/WH	hospitalization due to cardiac arrhythmia pacemaker 5/28/16 / Arrhythmia (不整脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	65	68	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7070.00001/N	89/M/WH	ACUTE CONGESTIVE HEART FAILURE WORSENING / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	85	102	18 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 29 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7070.00007/N	81/M/WH	ACUTE COPD EXACERBATION / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	521	530	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7071.00001/N	73/F/WH	Inferior Subretinal Hemorrhage / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/FE/R	104	105	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Headache Right Forehead / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	103	104	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7071.00002/N	80/F/AM	Bruise due to fall / Contusion (挫傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	497	500	4 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 30 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7071.00009/N	60/F/WH	LEFT BREAST INVASIVE DUCTIAL CARCINOMA. / Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	57	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/7071.00023/N	77/M/WH	Exacerbation of Chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	468	470	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		atrial flutter / Atrial flutter (心房粗動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	468	470	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 31 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7071.00023/N	77/M/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	468	470	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		shingles (right torso) / Herpes zoster (帯状疱疹) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	468	470	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7071.00035/N	77/M/WH	Pan uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	85	ONGOING	MISSING	Mild	Yes	No	5	1
USA/7082.00005/N	70/F/WH	Worsening Coronary Artery Disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	191	198	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Worsening R Groin Hematoma / Haematoma (血腫) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	212	214	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7116.00001/N	80/M/WH	Cholelithiasis of the intestines / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	247	248	2 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 32 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7116.00001/N	80/M/WH	Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	251	256	6 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	284	300	17 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Liver cancer / Hepatic cancer (肝癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	308	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
USA/7122.00004/N	69/F/WH	worsening osteoarthritic low back pain / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	101	138	38 DAYS	Mod	No	No	1	4
		worsening back pain / Back pain (背部痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	446	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 33 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00008/N	87/M/WH	Greater than 30 letter decrease in BCVA compared with Baseline Visit / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	142	162	21 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Throat Infection / Pharyngitis (咽頭炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	431	441	11 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7146.00015/N	90/F/WH	Right Femur Fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	632	661	30 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 34 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00021/N	83/F/WH	Oral Squamous Cell Carcinoma / Squamous cell carcinoma of the oral cavity (口腔内扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	378	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/7287.00007/N	92/F/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	441	454	14 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Left rib contusion / Contusion (挫傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	507			Mild	No	No	1	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 35 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7310.00002/N	53/M/WH	Elective hospitalization for Benign Left Parotid Mass Removal / Mass excision (腫瘤切除) / Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	NO/--/--	70	70	23 HOURS	Mild	No	No	1	2
		Polysubstance Overdose / Overdose (過量投与) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	650	654	5 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Worsening of Pnuemonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	650	673	24 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7336.00006/N	82/F/WH	CerebroVascular Accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	184	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
USA/7342.00015/N	87/F/WH	Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	132	147	16 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 36 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7342.00015/N	87/F/WH	Acute Myocardial Infarction / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	141	147	7 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Atrial Fibrillation with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	141	147	7 DAYS	Sev	No	No	1	4
USA/7354.00006/N	72/M/WH	Dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	448	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
USA/7354.00014/N	85/F/WH	Urinary Tract Infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	633	649	17 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 37 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7354.00020/N	74/M/WH	Urinary Tract Infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	569	578	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7355.00003/N	78/F/WH	Non-Cardiac Chest Pain / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	214	215	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Myocardial Infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	409	413	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7358.00007/N	79/F/WH	Syncope of Unknown Etiology / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	4	92	89 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 38 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7358.00009/N	82/F/WH	Worsening of Vitritis OD post injection / Vitritis (硝子体炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	135	190	56 DAYS	Mod	Yes	No	5	2
USA/7360.00009/N	79/M/WH	Perineal Cellulitis / Perineal cellulitis (会陰蜂巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	245	253	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7426.00013/N	69/F/WH	Acute Pyelonephritis / Pyelonephritis acute (急性腎盂腎炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	29	39	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	29	39	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	309	316	8 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 39 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00002/N	84/F/WH	Acute Kidney injury / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	83	86	4 DAYS	Sev	No	No	4	4
		Narcotizing Glomerulonenepharitis / Glomerulonephritis (糸球体腎炎) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	90	135	46 DAYS	Sev	No	No	1	4
USA/7658.00003/N	84/F/WH	Vasovagal episode / Presyncope (失神寸前の状態) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	164	166	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7733.00003/N	71/M/WH	Worsening of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	33	36	4 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 40 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7733.00003/N	71/M/WH	Worsening of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	173	176	4 DAYS	Mild	No	No	1	2
		worsening of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	236	240	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
		worsening of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	265	269	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
		worsening of constipation / Constipation (便秘) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	333	334	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 41 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7778.00001/N	81/F/WH	worsening congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	94	115	22 DAYS	Mod	No	No	1	4
		Atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	127	129	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Worsening congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	127	137	11 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 42 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6824.00009/N	80/M/WH	Syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	316	317	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
AUS/7257.00001/N	81/F/WH	Motor Vehicle Accident with fractured Left pelvis PRIOR baseline visit. / Pelvic fracture (骨盤骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	-8	262	270 DAYS	Mod	No	No	6	2
AUS/7425.00003/N	75/F/WH	Atrial Fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	518	519	11 HOURS	Mod	No	No	1	2
CAN/6956.00001/N	89/M/WH	Bilateral subdural Hematomas from a fall and head injury / Subdural haematoma (硬膜下血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	514	520	7 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 43 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7200.00014/N	83/F/WH	Hyponatramia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	650	668	19 DAYS	Mod	No	No	1	2
CAN/7410.00007/N	67/M/AM	neovascular glaucoma / Glaucoma (緑内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	611	639	29 DAYS	Sev	No	No	5	2
ISR/5500.00012/N	78/M/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	56	113	58 DAYS	Sev	No	Yes	5	4
		Retinal Detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	109	113	5 DAYS	Sev	No	Yes	6	2
ISR/6351.00007/N	86/F/WH	closed fracture of pubis / Pubis fracture (恥骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	433	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 44 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ISR/7730.00001/N	85/F/WH	General weakness / Asthenia (無力症) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	555	559	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
ISR/7730.00009/N	84/F/WH	Maligment Neoplasm of colon / Colon cancer (結腸癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	91	99	9 DAYS	Sev	No	No	1	4
JPN/6838.00004/Y	73/M/AS	exacerbation of Cholelithiasis / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	495	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 45 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/6838.00005/Y	68/M/AS	Renal failure chronic aggravated / Chronic kidney disease (慢性腎臓病) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	457	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
JPN/6878.00005/Y	60/M/AS	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	337	512	176 DAYS	Mod	Yes	No	5	2
JPN/6907.00004/Y	76/M/AS	gastric cancer / Gastric cancer (胃癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	449	598	150 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/6907.00007/Y	88/F/AS	Ischemic colitis / Colitis ischaemic (虚血性大腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	298	313	16 DAYS	Mod	Yes	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 46 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/6907.00007/Y	88/F/AS	Heart failures / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	566	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Bronchitis / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	566	582	17 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Lower gastrointestinal hemorrhage / Lower gastrointestinal haemorrhage (下部消化管出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	647	673	27 DAYS	Mod	No	No	6	2
JPN/7479.00003/Y	68/M/AS	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	75	81	7 DAYS	Mod	Yes	Yes	1	2
JPN/7654.00002/Y	60/M/AS	Internal hemorrhoids / Haemorrhoids (痔核) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	658	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 47 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7656.00001/Y	86/M/AS	left buccal abscess / Abscess oral (口腔膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	341	404	64 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7656.00005/Y	68/M/AS	Brain infarction / Cerebral infarction (脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	536	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	No	5	1
		Cerebral arterial aneurysm / Intracranial aneurysm (頭蓋内動脈瘤) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	536	666	131 DAYS	Mod	No	No	6	2
USA/2338.00001/N	82/F/WH	exacerbation of Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	72	75	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Myocardial Infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	139	141	3 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 48 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/2338.00001/N	82/F/WH	Acute congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	143	145	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/2627.00007/N	73/F/WH	Lung Cancer / Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	228	593	366 DAYS	Mod	No	No	4	5
		Complete Occlusion of Inferior Vena Cava / Inferior vena caval occlusion (下大静脈閉塞) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	443	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 49 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/2627.00009/N	74/F/WH	Gastrointestinal Bleed / Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	358	368	11 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Exacerbation of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	417	419	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Exacerbation of Congestive Heart Failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	417	419	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/2821.00002/N	81/M/WH	transient ischemic Attack / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	527	532	6 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 50 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/2821.00002/N	81/M/WH	mass on aorta / Mass (腫瘤) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	532	539	8 DAYS	Sev	No	No	6	2
USA/2855.00005/N	63/F/OT	Choledocholithiasis / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	669	669	6 HOURS	Mod	No	No	6	2
		cholelithiasis / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	669	669	6 HOURS	Mod	No	No	6	2
USA/3025.00004/N	83/F/WH	hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	302	306	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Attempted Suicide via Drug Overdose / Suicide attempt (自殺企図) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	352	352	1 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 51 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3025.00004/N	83/F/WH	Major Depressive Disorder, recurrent / Major depression (大うつ病) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	352	360	9 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/3239.00010/N	76/F/WH	Exacerbation of Microscopic Colitis / Colitis microscopic (顕微鏡的大腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	329	332	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/3243.00008/N	82/M/WH	Worsening of Coronary Artery Disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	498	499	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Chest Pain / Chest pain (胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	669	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
USA/3250.00001/N	67/F/WH	Systolic Heart Failure / Left ventricular failure (左室不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	401	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 52 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3250.00009/N	86/F/WH	Altered Mental Status of unclear etiology / Mental status changes (精神状態変化) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	12	15	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Dehydration (Worsening of) / Dehydration (脱水) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	33	36	4 DAYS	Mod	No	No	6	2
		Bilateral pleural effusion / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	60			Mod	No	No	6	6
USA/3250.00010/N	92/F/WH	left hip pain / Arthralgia (関節痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	181	183	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 53 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3913.00014/N	66/M/WH	renal cell carcinoma / Renal cell carcinoma (腎細胞癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	59	61	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		worseining of nephrolithiasis / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	59	61	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Acute left limb ischemia / Peripheral ischaemia (末梢性虚血) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	353	354	23 HOURS	Sev	No	No	1	2
		persistent Lumbar Radiculaopathy / Lumbar radiculopathy (腰髄神経根障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	507	508	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
		worsening persistent lumbosacral radiculopathy / Lumbosacral radiculopathy (腰仙部神経根障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	510	516	7 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 54 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3943.00003/N	74/M/WH	Stage 4 Lung Cancer / Lung carcinoma cell type unspecified stage IV (肺癌第４期、細胞タイプ不明) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	623			Sev	No	No	1	6
USA/4046.00006/N	81/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	23	28	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/4046.00017/N	80/M/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	77	80	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		retrosternal hematoma / Mediastinal haematoma (縦隔血腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	193	202	10 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 55 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4046.00017/N	80/M/WH	pericardial effusion / Pericardial effusion (心嚢液貯留) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	193	211	19 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/4046.00019/N	62/F/WH	bowel obstruction / Intestinal obstruction (腸閉塞) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	498	505	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/4070.00009/N	86/F/WH	SYNCOPE / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	491	492	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		LEFT PONTINE INFARCTION; HEMORRHAGIC / Haemorrhagic cerebral infarction (出血性脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	641	659	19 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/4075.00004/N	79/M/WH	spinal stenosis / Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	216	217	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 56 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4075.00004/N	79/M/WH	Bilateral Pulmonary Emboli / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	331	332	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	476	479	4 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/4075.00005/N	78/M/WH	Retinal Artery Occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	119	119	1 SECONDS	Sev	Yes	No	5	2
		Panuveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	164	365	202 DAYS	Mod	Yes	No	6	2
USA/5050.00010/N	84/M/OT	atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	354	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 57 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5444.00004/N	81/F/WH	Bleeding Duodenal Ulcer / Duodenal ulcer haemorrhage (出血性十二指腸潰瘍) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	197	201	5 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/5447.00007/N	81/F/WH	UTI / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	183	224	42 DAYS	Mod	No	No	1	2
		UTI / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	392	399	8 DAYS	Mod	No	No	1	1
		Hospitalization from UTI / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	399	404	6 DAYS	Sev	No	No	4	2
		accidental synthroid overdose / Accidental overdose (偶発的過量投与) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	543	544	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 58 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00012/N	63/M/WH	severe single vessel and branch coronary artery disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	256	256	1 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Ventricular Tachycardia / Ventricular tachycardia (心室性頻脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	256	257	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/5773.00015/N	73/M/WH	Gallbladder Attack / Cholecystitis (胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	-9	-6	4 DAYS	Sev	No	No	6	2
USA/5897.00017/N	72/M/WH	coronary artery disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	99	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	1	1
USA/6001.00004/N	84/M/WH	central retinal artery occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	414	421	8 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 59 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6001.00004/N	84/M/WH	Endocardia! fibroelastosis of left ventricle / Endocardial fibroelastosis (心内膜線維弾性症) / Congenital, familial and genetic disorders (先天性、家族性および遺伝性障害)	NO/--/--	398			Sev	No	No	1	6
		Acute Cholecystitis / Cholecystitis acute (急性胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	473	474	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/6146.00005/N	80/F/WH	Worsening of paranoid schizophrenia / Schizophrenia (統合失調症) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	78	79	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/6146.00006/N	83/F/WH	Fall-Fracture of left femoral neck / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	298	300	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 60 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6146.00006/N	83/F/WH	Traumatic subarachnoid hemorrhage w/out loss of consciousness, initial encounter (HCC) / Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	397	401	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6150.00006/N	78/F/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	643	654	12 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6154.00002/N	80/F/WH	Left Comminuted Interochanteric Hip Fracture / Hip fracture (股関節部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	16	30	15 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 61 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6176.00004/N	90/M/WH	Influenza / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	648	667	20 DAYS	Mod	No	No	6	5
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	652	667	16 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/6221.00004/N	78/M/WH	Basaloid Squamous cell carcinoma, hypopharynx left / Squamous cell carcinoma of the hypopharynx (下咽頭扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	415	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/6221.00019/N	69/F/WH	Atrial Fibrillation, UNSPECIFIED TYPE / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	268	268	5 HOURS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 62 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6221.00027/N	75/F/BL	Closed fracture of multiple pubic rami / Pubis fracture (恥骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	498	651	154 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/6222.00010/N	75/F/WH	transient ischemic attack / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	35	36	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/6226.00008/N	68/M/WH	Non ST elevated Myocardial infarction / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	139	141	3 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/6328.00002/N	82/M/WH	dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	160	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 63 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6763.00001/N	76/M/WH	Worsening Kidney Stones / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	-7	-5	3 DAYS	Mod	No	No	6	2
		Worsening of Osteoarthritis Left Knee / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	303	345	43 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening of Osteoarthritis Right Knee / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	597	600	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6768.00004/N	86/F/WH	Choledocholithiosis / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	-8	-2	7 DAYS	Sev	No	No	6	2
USA/6768.00006/N	68/M/WH	Cardiac Stent Failure / Device failure (医療機器不具合) / Product issues (製品の問題)	NO/--/--	597	601	5 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 64 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6830.00008/N	67/M/WH	Congestive Heart Failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	1	29	29 DAYS	Mild	No	No	1	1
		Non-ST-segment elevation myocardial infarction. / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	6	34	29 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening of Acute Congestive Heart Failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	29	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Pulmonary edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	89	91	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6846.00005/N	82/M/WH	Central Retinal Artery Occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	217	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 65 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6997.00014/N	75/F/WH	Gastric Cancer / Gastric cancer（胃癌） / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)（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））	NO/--/--	660	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
USA/7007.00011/N	81/M/WH	Cardiac Arrest / Cardiac arrest（心停止） / Cardiac disorders（心臓障害）	NO/--/--	441	442	2 DAYS	Sev	No	No	6	5
		cardiogenic shock / Cardiogenic shock（心原性ショック） / Cardiac disorders（心臓障害）	NO/--/--	441	442	2 DAYS	Sev	No	No	6	6
USA/7007.00015/N	76/M/WH	Worsening of Coronary artery disease / Coronary artery disease（冠動脈疾患） / Cardiac disorders（心臓障害）	NO/--/--	217	222	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Health care associated Pneumonia / Pneumonia（肺炎） / Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	NO/--/--	224	228	5 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 66 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7037.00011/N	80/M/WH	Active Bleed from sigmoid colon / Large intestinal haemorrhage (大腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	570	590	21 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Possible Pulmonary Embolism / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	660	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
USA/7068.00009/N	86/F/WH	Delirium / Delirium (譫妄) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	405	406	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7068.00010/N	78/F/WH	Acute incarcerated paraesophageal hernia / Hiatus hernia (裂孔ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	138	142	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Esophageal Stricture / Oesophageal stenosis (食道狭窄) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	278	281	4 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 67 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7068.00010/N	78/F/WH	Migration of esophageal stent / Device dislocation (医療機器位置異常) / Product issues (製品の問題)	NO/--/--	337	338	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7068.00011/N	78/F/WH	Acute chest pain, non-cardiac / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	151	153	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Intercerebral Hemorrhage / Cerebral haemorrhage (脳出血) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	353	355	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7069.00011/N	84/F/WH	Hospitalization due to possible kidney infection / Kidney infection (腎感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	215	217	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 68 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7069.00011/N	84/F/WH	subject died in her sleep cause of death is unknown / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	272	272	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7071.00013/N	88/M/WH	Appendicitis / Appendicitis (虫垂炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	263	272	10 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/7071.00034/N	92/F/WH	Stroke / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	42	55	14 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7085.00002/N	79/F/WH	femoral artery disease / Peripheral arterial occlusive disease (末梢動脈閉塞性疾患) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	147	148	2 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 69 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7116.00004/N	70/F/WH	cancer, unknown type / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	120	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/7132.00004/N	88/F/WH	Aortic valve insufficiency / Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	191	193	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	191	193	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		aortic valve insufficiency / Aortic valve incompetence (大動脈弁閉鎖不全症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	374	375	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 70 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7134.00002/N	68/F/WH	Overnight hospitalization due to a fall with head injury. / Head injury (頭部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	577	579	3 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Hypertensive Urgency / Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	624	627	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Intractable nausea / Nausea (悪心) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	624	627	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Vomiting / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	624	627	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Intractable Nausea / Nausea (悪心) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	628	629	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		vomiting / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	628	629	2 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 71 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7134.00003/N	83/M/WH	Closed non-displaced fracture of right ilium / Ilium fracture (腸骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	475	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1
		Severe Sepsis due to Pneumonia / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	507	507	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7145.00001/N	77/M/WH	Cholangitis worsening / Cholangitis (胆管炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	434	441	8 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Sepsis second to Cholangitis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	434	441	8 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 72 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00003/N	84/F/WH	Exacerbation of chronic kidney disease / Chronic kidney disease (慢性腎臓病) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	15	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
		Cholecystitis (Biliary colic) / Cholecystitis (胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	15	26	12 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Cholelithiasis / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	15	26	12 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Fracture of C2 vertebra in neck / Cervical vertebral fracture (頚椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	92	209	118 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Infection of a Chest catheter / Device related infection (医療機器関連感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	272	281	10 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 73 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00003/N	84/F/WH	BRONCHITIS / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	524	533	10 DAYS	Mod	No	No	6	2
USA/7146.00010/N	87/M/WH	Cerebrovascular Accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	590	591	2 DAYS	Sev	Yes	No	6	5
USA/7146.00020/N	80/F/WH	Coronary Artery Disease resolved with a Stent implant. / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	470	471	2 DAYS	Mod	Yes	No	1	2
USA/7160.00003/N	72/F/WH	Patient had a stroke on Friday 5/27/2016 / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	136	136	2 HOURS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 74 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7174.00007/N	81/F/WH	Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	469	472	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Urinary Tract Infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	469	485	17 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Pyelonephritis / Pyelonephritis (腎盂腎炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	471	485	15 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7284.00001/N	81/F/WH	Gallstones / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	327	381	55 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7287.00010/N	79/F/WH	Concussion / Concussion (脳振盪) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	203	207	5 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 75 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7287.00010/N	79/F/WH	Congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	344	361	18 DAYS	Mod	No	No	1	4
		dyspnea on exertion / Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	388	391	4 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Increased dyspnea on exertion / Dyspnoea exertional (労作性呼吸困難) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	436	440	5 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	436	440	5 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/7340.00007/N	91/F/WH	Worsening dementia resulting in patient being placed on hospice / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	98	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 76 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7340.00007/N	91/F/WH	Possible thromboembolic events/TIAs / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	117	121	5 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7340.00014/N	80/F/WH	Delirium and periods of hallucinations / Delirium (譫妄) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	118	121	4 DAYS	Sev	No	No	4	4
		Malnourishment / Malnutrition (栄養障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	147	154	8 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7354.00001/N	79/F/WH	New Onset Seizure / Seizure (痙攣発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	327	330	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
		VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE / Embolism venous (静脈塞栓症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	567	571	5 DAYS	Sev	No	No	1	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 77 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7354.00015/N	84/M/WH	Atrial Fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	82	85	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
		worsening of atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	455	457	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7354.00023/N	65/F/WH	Common Bile Duct Calculus / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	210	213	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7360.00015/N	78/F/WH	Worsening of Carotid Artery blockage / Carotid artery occlusion (頚動脈閉塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	254	310	57 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 78 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7376.00009/N	72/M/WH	Rectum Adenocarcinoma- Colonic Mass / Rectal adenocarcinoma (直腸腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	269	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/7493.00004/N	72/F/WH	Elective hospitalization / Hospitalisation (入院) / Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	NO/--/--	636	640	5 DAYS	Mod	No	No	6	2
USA/7493.00007/N	87/F/WH	anxiety / Anxiety (不安) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	364	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	373	380	8 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 79 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7493.00008/N	89/M/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	445	453	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Influenza A / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	625	631	7 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7513.00003/N	80/F/WH	Worsening of Osteoarthritis of shoulder and back / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	494	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/7513.00006/N	78/M/WH	Urinary Track Infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	248	255	8 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 80 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7513.00006/N	78/M/WH	pyelonephritis / Pyelonephritis (腎盂腎炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	248	255	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Influenza / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	336	344	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Acute Hypoxic respiratory failure secondary to Influenza / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	338	344	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
		worsening of coronary Artery Disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	625	628	4 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 81 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7704.00003/N	84/M/WH	Death caused by Combined Morphine, Codeine, Hydrocodone, Acetaminophen, and Tramadol Intoxication. / Toxicity to various agents (各種物質毒性) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	244	244	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 82 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6824.00014/N	65/F/WH	Kidney stones / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	350	351	8 HOURS	Mod	No	No	1	2
		Kidney stones / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	356	356	6 HOURS	Mod	No	No	1	2
AUS/6824.00015/N	87/F/WH	Shortness of breath from heart valve regurgitation / Dyspnoea (呼吸困難) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	206	208	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Heart failure / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	249	252	4 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Angina Pectoris / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	298	298	8 HOURS	Sev	No	No	1	2
		Abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	392	393	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Abdominal Pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	398	399	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 83 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6824.00015/N	87/F/WH	Atypical non-cardiac chest pain / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	600	600	13 HOURS	Mild	No	No	1	2
AUS/6824.00023/N	86/M/WH	Subdural haematoma / Subdural haematoma (硬膜下血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	101	109	9 DAYS	Sev	No	No	1	2
AUS/6831.00004/N	66/M/WH	High grade bladder cancer requiring immunotherapy treatment / Bladder cancer (膀胱癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	266	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 84 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6938.00004/N	73/M/WH	Fall causing left orbital fracture / Facial bones fracture (顔面骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	O/FE/L	117	118	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Critically low platelet level / Platelet count decreased (血小板数減少) / Investigations (臨床検査)	NO/--/--	400	527	128 DAYS	Sev	No	No	4	2
AUS/7425.00004/N	82/F/WH	reduction in visio 21 letters from previous visit / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	205	285	81 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Exacerbation of COPD / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	466	474	9 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 85 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7034.00002/N	82/F/WH	Anaphylaxis to fluorescein dye / Anaphylactic reaction (アナフィラキシー反応) / Immune system disorders (免疫系障害)	NO/--/--	674	674	5 HOURS	Sev	No	Yes	6	2
CAN/7106.00009/N	85/F/WH	Hospitalization- Dementia/Failure to Cope / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	277	294	18 DAYS	Sev	No	No	4	2
CAN/7106.00011/N	66/F/WH	Hernia in bowel / Abdominal hernia (腹部ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	77	88	12 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Kidney Stone / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	519	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
CAN/7200.00021/N	73/M/WH	Heart palpitations / Palpitations (動悸) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	580	581	2 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 86 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7410.00008/N	54/F/WH	retinal detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	442	446	5 DAYS	Mod	No	Yes	4	2
CAN/7542.00005/N	82/F/WH	CVA / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	275	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1
COL/6761.00001/N	86/M/OT	Community Acquired Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	252	269	18 DAYS	Mild	No	No	1	2
COL/6761.00005/N	71/F/OT	ischemic vascular disease stroke / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	188	191	4 DAYS	Mod	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 87 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
COL/6761.00006/N	82/F/OT	abscess of pretibial soft tissue in left leg / Abscess soft tissue (軟部組織膿瘍) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	104	148	45 DAYS	Mod	No	No	1	2
COL/7156.00001/N	78/M/OT	RESPIRATORY INFECTION OF INFERIOR AIR WAYS BY AH1N1 / H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	285	308	24 DAYS	Sev	No	No	6	5
ISR/5500.00010/N	67/F/WH	Hospitalization due to severe headache / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	154	163	10 DAYS	Sev	No	No	5	2
		Hospitalization due to severe headache / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	165	171	7 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 88 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ISR/6351.00002/N	79/F/WH	diffuse large cells lymphoma / Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	372	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
ISR/6351.00004/N	82/F/WH	urinary bladder inflammation / Cystitis noninfective (非感染性膀胱炎) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	-4	71	75 DAYS	Mod	No	No	6	2
		macrohematuria in urinary bladder / Haematuria (血尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	41	44	4 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 89 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ISR/7730.00006/N	90/M/WH	tissue mass from the left arm / Soft tissue mass (軟部組織腫瘤) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	179	180	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
ISR/7730.00011/N	77/M/WH	transcervical fracture of femur / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	118	223	106 DAYS	Mod	No	No	4	2
JPN/4862.00003/Y	68/M/AS	Trochanteric left femoral fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	179	287	109 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/6839.00003/Y	80/M/AS	Posterior subcapsular cataract / Cataract subcapsular (嚢下白内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	456	575	120 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 90 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/6840.00002/Y	81/M/AS	Chronic subdural hematoma<right> / Subdural haematoma (硬膜下血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	333	354	22 DAYS	Sev	No	No	1	2
JPN/6872.00003/Y	78/M/AS	Macular hole / Macular hole (黄斑円孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	78	141	64 DAYS	Mild	Yes	Yes	1	2
JPN/6872.00006/Y	78/M/AS	left Hernia inguinal / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	175	272	98 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Acute abdomen / Acute abdomen (急性腹症) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	543	587	45 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7460.00006/Y	69/M/AS	Hepatitis acute / Hepatitis acute (急性肝炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	167	191	25 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 91 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7461.00006/Y	72/M/AS	cholecystitis acute / Cholecystitis acute (急性胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	374	650	277 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	463	650	188 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7463.00003/Y	77/M/AS	Left Ureteral calculus / Ureterolithiasis (尿管結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	111	143	33 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/7468.00002/Y	89/F/AS	Dehydration / Dehydration (脱水) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	266	271	6 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Hypoglycemia / Hypoglycaemia (低血糖) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	266	271	6 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 92 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7470.00001/Y	77/M/AS	progression of chronic renal failure. / Chronic kidney disease (慢性腎臓病) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	211	225	15 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Left kidney cyst / Renal cyst (腎嚢胞) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	320	347	28 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Large intestine polyp / Large intestine polyp (大腸ポリープ) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	372	376	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7471.00002/Y	81/M/AS	Site unspecified malignant tumor / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--				Sev	No	No	5	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 93 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7471.00002/Y	81/M/AS	Chronic subdural hematoma(traumatic,right) / Subdural haematoma (硬膜下血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	142	174	33 DAYS	Mod	No	No	1	2
		gastric adenoma / Gastric adenoma (胃腺腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	314	319	6 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/7655.00001/Y	84/M/AS	Angina unstable / Angina unstable (不安定狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	335	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
		thrombus in the left ventricle / Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	345	646	302 DAYS	Sev	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 94 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7655.00009/Y	88/M/AS	Pneumonia bacterial / Pneumonia bacterial (細菌性肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	28	46	19 DAYS	Mod	No	No	1	2
JPN/7656.00002/Y	60/F/AS	Right femur subtrochanteric fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	44	368	325 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Rectal polyp / Rectal polyp (直腸ポリープ) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	619	657	39 DAYS	Mild	No	No	1	2
JPN/7656.00010/Y	74/M/AS	acute Prostatitis / Prostatitis (前立腺炎) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	178	208	31 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 95 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7720.00001/Y	74/M/AS	Cervicofacial trauma due to traffic accident / Neck injury (頚部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	316	469	154 DAYS	Sev	No	No	5	2
JPN/7721.00010/Y	81/M/AS	Stomach atypical epithelium adenoma / Gastric adenoma (胃腺腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	410	676	267 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/0391.00005/N	87/M/WH	Mild stroke / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	432	432	3 HOURS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 96 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/2137.00001/N	90/F/WH	bowel obstruction / Intestinal obstruction (腸閉塞) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	380	390	11 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/2137.00008/N	83/M/WH	small lacunar infarct right frontal lobe / Lacunar infarction (ラクナ梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	86	86	23 HOURS	Mod	No	No	1	4
		urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	268	284	17 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/2338.00002/N	86/F/WH	coronary artery disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	546	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 97 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3913.00007/N	76/M/WH	worsening Right exudative pleural effusion / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	527	529	3 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/3947.00019/N	74/M/WH	Worsening of Benign Prostate Hyperplasia / Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	191	206	16 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/4070.00001/N	83/M/WH	Elevated Blood pressure / Blood pressure increased (血圧上昇) / Investigations (臨床検査)	NO/--/--	50	52	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 98 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4790.00004/N	83/F/WH	Left suprapubic fracture secondary to Accidental Fall / Pubis fracture (恥骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	565	571	7 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	635	641	7 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/4839.00010/N	74/F/WH	Death of unknown cause / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	469	469	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/5444.00014/N	91/M/WH	Progressive Disabling Claudication of the left lower extremity / Intermittent claudication (間欠性跛行) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	106	108	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 99 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5447.00004/N	88/M/WH	Community acquired pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	243	250	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	467	469	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Hospitalization due to Anemia / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	545	552	8 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/5773.00006/N	77/M/WH	Death / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	589	589	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 100 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00008/N	93/M/WH	L4-L5 disc herniation / Intervertebral disc protrusion (椎間板突出) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	299	305	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/5773.00011/N	82/M/WH	non cardiac right sided chest pain after auto accident / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	333	335	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
USA/5773.00018/N	85/F/WH	Cellulitis / Cellulitis (蜂巣炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	190	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/5891.00005/N	72/F/WH	acute ischemic colitis / Colitis ischaemic (虚血性大腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	38	56	19 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 101 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5891.00005/N	72/F/WH	large symptomatic incisional hernia / Incisional hernia (瘢痕ヘルニア) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	219	289	71 DAYS	Sev	No	No	6	2
USA/5897.00007/N	61/F/WH	Carotid Stenosis / Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	517	519	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/5897.00016/N	78/F/WH	brain tumor / Brain neoplasm (脳新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 102 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5897.00016/N	78/F/WH	cancer of the lymph nodes / Lymphoma (リンパ腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		lung cancer / Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/5897.00020/N	77/M/WH	syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	597	597	1 HOURS	Mild	No	No	1	2
USA/6222.00011/N	93/F/WH	DEATH DUE TO CRITICAL AORTIC STENOSIS / Aortic stenosis (大動脈狭窄) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	117	117	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 103 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6766.00001/N	88/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	385	388	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		small pneumothorax / Pneumothorax (気胸) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	385	388	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		lung cancer metastasized / Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	410	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	5	1
USA/6773.00004/N	79/F/WH	worsening arthritis right hip / Arthritis (関節炎) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	496	499	4 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 104 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6773.00004/N	79/F/WH	Acute bilateral pulmonary embolism / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	550	555	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Deep Vein Thrombosis / Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	550	555	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6773.00007/N	87/F/WH	diverticular bleeding / Diverticulum intestinal haemorrhagic (出血性腸憩室) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	180	182	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/6782.00008/N	86/F/WH	numbness in left hand post shunt placement / Hypoaesthesia (感覚鈍麻) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	316	319	4 DAYS	Mild	No	No	1	2
		worsening of osteoarthritis in hip / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	450	464	15 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 105 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6803.00002/N	84/M/WH	METASTATIC PROSTATE CANCER / Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	630	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/6830.00003/N	85/M/WH	Parathyroid Hormone Excess due to benign tumor on parathyroid / Blood parathyroid hormone increased (血中副甲状腺ホルモン増加) / Investigations (臨床検査)	NO/--/--	260	280	21 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 106 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6990.00001/N	69/F/WH	Malignant Melanoma of left side of neck / Malignant melanoma (悪性黒色腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	616	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/6997.00002/N	90/F/WH	Pulmonary Hypertension / Pulmonary hypertension (肺高血圧症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	556	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
		Respiratory Infection / Respiratory tract infection (気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	556	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Acute Congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	556	570	15 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 107 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6999.00004/N	79/M/WH	syncopal episode / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	665	668	4 DAYS	Mild	No	No	6	2
USA/7037.00002/N	91/M/WH	Mini stroke / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	310	312	3 DAYS	Sev	No	No	1	4
USA/7037.00005/N	73/F/WH	Fractured Hip LT / Hip fracture (股関節部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	285	394	110 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Fractured LT Wrist / Wrist fracture (手首関節骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	285	394	110 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7037.00014/N	79/M/WH	Worsening Coronary Artery Disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	73	74	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 108 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7037.00014/N	79/M/WH	Worsening Coronary Artery Disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	190	191	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Excessive Fluid Retention / Fluid retention (体液貯留) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	283	287	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7057.00002/N	75/F/WH	Right Leg Hematoma secondary to falling out of bed / Haematoma (血腫) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	158	176	19 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Heart Attack / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	191	192	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7068.00008/N	58/M/WH	TIA (Transient Ischemic Attack) / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	225	225	1 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 109 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7068.00008/N	58/M/WH	Respiratory Flu / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	413	422	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7068.00016/N	91/M/WH	Broken ribs / Rib fracture (肋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	631	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
USA/7071.00016/N	77/M/WH	Congestive Heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	533	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
USA/7071.00025/N	73/F/WH	Abdominal hernia- Worsening / Abdominal hernia (腹部ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	121	125	5 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 110 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7071.00028/N	88/F/WH	Broken Right Forearm / Forearm fracture (前腕骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	14	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Fractured Vertebrae / Spinal fracture (脊椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	14	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
USA/7071.00029/N	83/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	633	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
USA/7087.00005/N	84/F/WH	L4-L5 anterolisthesis / Spondylolisthesis (脊椎すべり症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	637	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 111 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00008/N	71/F/WH	cholelithiasis / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	578	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/7087.00009/N	89/F/WH	Left Femoral fracture / Hip fracture (股関節部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	90			Mod	No	No	6	6
		Acute congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	No	No	6	6
		Acute non-st elevation myocardial infarction / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	No	No	6	6
		Psroxysmal Atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	No	No	6	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 112 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00009/N	89/F/WH	Pulmonary Edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	93			Sev	No	No	6	6
		Acute Respiratory failure / Acute respiratory failure (急性呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	93	99	7 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7087.00010/N	78/F/WH	Exacerbation of atrial fibrillation with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	3	5	3 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Exacerbation of Atrial Fibrillation with ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	33	34	2 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 113 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00010/N	78/F/WH	Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	51	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Acute hypoxic respiratory failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	51	61	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Exacerbation of Atrial Fibrillation with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	51	61	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	51	61	11 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 114 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00010/N	78/F/WH	Exacerbation of atrial fibrillation with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	376	377	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Acute Chest pain / Chest pain (胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	564	576	13 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening A-fib with rapid ventricular response / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	571	590	20 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Exacerbation of Congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	578	582	5 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Questionable underlying Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	578	582	5 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 115 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00010/N	78/F/WH	Arrythmias / Arrhythmia (不整脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	588	590	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Exacerbation of chronic obstructive pulmonary diasease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	588	591	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7115.00006/N	66/F/OT	Back pain / Back pain (背部痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	308	310	3 DAYS	Sev	No	No	4	2
USA/7116.00005/N	91/F/WH	Heart failure / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	263	310	48 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 116 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7116.00008/N	88/F/WH	Malignant tumor of the sigmoid colon / Colon cancer (結腸癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	250	291	42 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7116.00010/N	86/M/WH	Cardiac arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	473	473	1 DAYS	Mod	No	No	6	5
USA/7124.00002/N	82/F/WH	worsening of coronary artery disease / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	214	215	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7134.00005/N	63/M/BL	Osteomylitis / Osteomyelitis (骨髄炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	736	778	43 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 117 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7134.00008/N	86/F/OT	Urinary Tract Infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	108	110	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7146.00007/N	75/M/WH	Bowel Perforation / Intestinal perforation (腸管穿孔) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	250	250	96 MINUTES	Sev	No	No	6	6
		Bowel obstruction / Intestinal obstruction (腸閉塞) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	250	250	96 MINUTES	Sev	No	No	6	6
		Cardiovascular arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	250	250	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 118 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7150.00003/N	78/F/WH	Metastatic pancreatic cancer / Pancreatic carcinoma metastatic (遠隔転移を伴う膵癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	512	512	23 HOURS	Sev	No	No	6	5
USA/7284.00002/N	68/M/WH	Decrease of visual acuity to finger count. / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	88	108	21 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7287.00008/N	88/M/WH	Left intertrochanteric fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	467	473	7 DAYS	Mod	No	No	4	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 119 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7290.00002/N	81/M/WH	Worsening of intermittant Rectal Bleeding / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	176	177	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening of intermittent Rectal Bleeding / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	290	291	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening of intermittant Rectal Bleeding / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	387	388	2 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Worsening of intermittent rectal bleeding / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	600	603	4 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 120 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7341.00003/N	86/F/WH	left distal ulnar fracture / Ulna fracture (尺骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	103	147	45 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7341.00009/N	66/F/WH	Myocardial Infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	469	473	5 DAYS	Mod	Yes	No	5	2
USA/7342.00009/N	79/M/WH	Heart Attack which resulted in death / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	17	20	4 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7344.00002/N	87/F/WH	Bronchitis / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	475	478	4 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 121 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7344.00003/N	82/M/WH	Multiple Right Rib Fractures due to car accident. / Rib fracture (肋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	136	143	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Retrosternal Hematoma / Traumatic haematoma (外傷性血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	136	143	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Sternal Fracture due to car accident. / Sternal fracture (胸骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	136	143	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7353.00002/N	84/F/WH	Hospitalized for Bowel Obstruction / Intestinal obstruction (腸閉塞) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	397	401	5 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 122 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7353.00002/N	84/F/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	483	486	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Broken Left Femur / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	555	609	55 DAYS	Mod	No	No	4	2
USA/7354.00018/N	65/F/WH	Worsening of Mitral Valve Insufficiency / Mitral valve incompetence (僧帽弁閉鎖不全症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	330	347	18 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Hyperkalemia / Hyperkalaemia (高カリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	424			Sev	No	No	4	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 123 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7354.00022/N	75/M/WH	Febrile Illness / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	598	600	3 DAYS	Sev	No	No	1	4
USA/7355.00001/N	76/M/WH	Primary Pulmonary Adenocarcinoma / Lung adenocarcinoma (肺腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	396	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/7355.00002/N	90/M/WH	Hypervolemia / Hypervolaemia (血液量増加症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	547	549	3 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 124 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7358.00001/N	89/F/WH	Stroke, Paralytic / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	138	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
USA/7360.00004/N	67/F/WH	Possible Cancer / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	481	492	12 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7376.00016/N	91/F/WH	Deep Venous Thrombosis / Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	91	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
USA/7426.00010/N	63/F/WH	Acute on chronic diastolic conjestive heart failure / Acute left ventricular failure (急性左室不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	420	425	6 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 125 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7426.00014/N	84/F/WH	Atypical Chest Pain (test revealed non-cardiac related) / Non-cardiac chest pain (非心臓性胸痛) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	268	269	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
USA/7426.00016/N	55/M/WH	Encephalopathy / Encephalopathy (脳症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	116	118	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	604	610	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Necrotizing Fasciitis / Necrotising fasciitis (壊死性筋膜炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	604	645	42 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Osteomyelitis / Osteomyelitis (骨髄炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	604	645	42 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 126 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	Pulmonary Edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163			Sev	No	No	6	6
		COPD exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	No	No	6	5
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	No	No	6	5
		Respiratory Failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 127 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7658.00001/N	73/M/WH	C2 Cervical Fracture / Cervical vertebral fracture (頚椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	22	241	220 DAYS	Sev	No	No	1	2
USA/7704.00004/N	79/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	153	163	11 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	292	296	5 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	323	341	19 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 128 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7704.00004/N	79/F/WH	Acute COPD Exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	383	387	5 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Worsening Hypertension / Hypertension (高血圧) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	383	387	5 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Acute COPD Exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	414	420	7 DAYS	Sev	No	No	1	4
		COPD Exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	524	528	5 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 129 of 129)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7704.00004/N	79/F/WH	COPD Exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	563	568	6 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Death caused by cardiac arrest secondary respiratory arrest / Cardio-respiratory arrest (心肺停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	653	653	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
USA/7733.00001/N	76/F/WH	syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	449	450	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Diastolic Heart Failure / Left ventricular failure (左室不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	500	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
USA/7765.00004/N	67/F/WH	Cholelithiasis (passed gallstones) / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	592	594	3 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-2　　試験中止に至った有害事象の一覧（C001 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.3_y2 Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation Safety Analysis Set

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 1 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUS/6831.00003/N	82/M/WH	non small cell lung cancer / Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	349	473	125 DAYS	Sev	Yes	No	No	1	5
CAN/7200.00010/N	81/F/WH	57 letter decrease in BCVA due to retinal artery thrombosis / Retinal artery thrombosis (網膜動脈血栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	33	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 2 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7375.00002/N	89/M/WH	memory loss and Alzheimer's symptoms / Amnesia (健忘) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	82	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	No	No	5	1
JPN/7463.00004/Y	62/M/AS	White Sheathing of Retinal Artery / Retinal perivascular sheathing (網膜血管周囲鞘形成) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	167	ONGOING	MISSING	Mild	No	Yes	No	5	1
JPN/7541.00009/Y	75/M/AS	iritis / Iritis (虹彩炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	14	121	108 DAYS	Mod	No	Yes	Yes	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 3 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7654.00005/Y	74/M/AS	Worsening of Emphysema / Emphysema (肺気腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	469	477	9 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/3913.00005/N	79/F/WH	atherosclerotic heart disease terminal diagnosis / Arteriosclerosis (動脈硬化症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	616	626	11 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/5050.00008/N	94/M/WH	CEREBROVASCULAR ACCIDENT / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	155	192	38 DAYS	Sev	Yes	No	No	4	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 4 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00003/N	77/F/WH	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	6
		Respiratory failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	6
		Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 5 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5773.00003/N	77/F/WH	Septic shock / Septic shock (敗血症性ショック) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	462	466	5 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	6
		Escherichia coli / Escherichia infection (大腸菌感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	463	466	4 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	6
USA/5897.00001/N	84/F/WH	non-diabetic proliferative retinopathy / Retinopathy proliferative (増殖性網膜症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	228	235	8 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 6 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/5897.00006/N	85/F/WH	cerebral vascular accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	210	230	21 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	5
USA/6150.00007/N	76/M/WH	worsening of bladder cancer / Bladder cancer (膀胱癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	342	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1
USA/7007.00008/N	65/M/WH	Cardiac Arrests / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	270	270	8 HOURS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 7 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7336.00006/N	82/F/WH	CerebroVascular Accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	184	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7354.00006/N	72/M/WH	Vitamin D Deficiency / Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	434	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	1	1
		Dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	448	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 8 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ISR/5500.00012/N	78/M/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	56	113	58 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	5	4
		Retinal Detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	109	113	5 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	6	2
JPN/6878.00005/Y	60/M/AS	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	337	512	176 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
		secondary glaucoma / Glaucoma (緑内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	365	512	148 DAYS	Mild	No	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 9 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7656.00001/Y	86/M/AS	cognitive function decline / Cognitive disorder (認知障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	344	621	278 DAYS	Mild	No	No	No	5	2
USA/2627.00007/N	73/F/WH	Lung Cancer / Lung neoplasm malignant (肺の悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	228	593	366 DAYS	Mod	Yes	No	No	4	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 10 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/3025.00004/N	83/F/WH	Macular Hemorrhage / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	454	617	164 DAYS	Mild	No	No	No	5	2
USA/3943.00001/N	79/F/WH	Keratic Precipitates / Keratic precipitates (角膜後面沈着物) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	233	261	29 DAYS	Mild	No	Yes	No	6	2
USA/5773.00012/N	63/M/WH	constriction of visual field / Visual field defect (視野欠損) / Nervous system disorders (神経系障害)	O/SE/R	390	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 11 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6176.00004/N	90/M/WH	Influenza / Influenza (インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	648	667	20 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	5
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	652	667	16 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/6328.00002/N	82/M/WH	dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	160	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/6846.00005/N	82/M/WH	Central Retinal Artery Occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	217	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 12 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6846.00007/N	80/M/WH	Hyphema / Hyphaema (前房出血) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	O/SE/L	175	209	35 DAYS	Sev	No	No	Yes	5	2
USA/7007.00011/N	81/M/WH	Cardiac Arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	441	442	2 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
		cardiogenic shock / Cardiogenic shock (心原性ショック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	441	442	2 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	6
USA/7007.00012/N	76/F/WH	Intraocular Inflamation / Eye inflammation (眼の炎症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	60	ONGOING	MISSING	Mild	No	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 13 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7069.00011/N	84/F/WH	subject died in her sleep cause of death is unknown / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	272	272	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/7134.00003/N	83/M/WH	Severe Sepsis due to Pneumonia / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	507	507	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 14 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00010/N	87/M/WH	Cerebrovascular Accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	590	591	2 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	6	5
USA/7340.00007/N	91/F/WH	Possible thromboembolic events/TIAs / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	117	121	5 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/7340.00014/N	80/F/WH	Malnourishment / Malnutrition (栄養障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	147	154	8 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 15 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7704.00003/N	84/M/WH	Death caused by Combined Morphine, Codeine, Hydrocodone, Acetaminophen, and Tramadol Intoxication. / Toxicity to various agents (各種物質毒性) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	244	244	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 16 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
COL/7156.00001/N	78/M/OT	RESPIRATORY INFECTION OF INFERIOR AIR WAYS BY AH1N1 / H1N1 influenza (Ｈ１Ｎ１インフルエンザ) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	285	308	24 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
ISR/5500.00010/N	67/F/WH	Hospitalization due to severe headache / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	154	163	10 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2
		Hospitalization due to severe headache / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	165	171	7 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 17 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7462.00002/Y	73/M/AS	Retinal pigment epithelial Tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	34	ONGOING	MISSING	Mod	No	Yes	No	5	1
JPN/7471.00002/Y	81/M/AS	Site unspecified malignant tumor / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--				Sev	Yes	No	No	5	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 18 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7655.00001/Y	84/M/AS	Angina unstable / Angina unstable (不安定狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	335	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
		thrombus in the left ventricle / Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	345	646	302 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	5	2
JPN/7720.00001/Y	74/M/AS	Cervicofacial trauma due to traffic accident / Neck injury (頚部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	316	469	154 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 19 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4839.00010/N	74/F/WH	Death of unknown cause / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	469	469	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/5773.00006/N	77/M/WH	Death / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	589	589	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 20 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6222.00011/N	93/F/WH	DEATH DUE TO CRITICAL AORTIC STENOSIS / Aortic stenosis (大動脈狭窄) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	117	117	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/6226.00006/N	84/M/WH	Worsening of dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	197	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
USA/6226.00009/N	79/F/WH	Worsening of wet age related macular degeneration / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	102	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 21 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6766.00001/N	88/F/WH	lung cancer metastasized / Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	410	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	No	No	5	1
USA/7071.00016/N	77/M/WH	Congestive Heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	533	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 22 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7071.00028/N	88/F/WH	Fractured Vertebrae / Spinal fracture (脊椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	14	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7087.00009/N	89/F/WH	Acute congestive heart failure / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	Yes	No	No	6	6
		Acute non-st elevation myocardial infarction / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	Yes	No	No	6	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 23 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7087.00009/N	89/F/WH	Psroxysmal Atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	93			Sev	Yes	No	No	6	6
		Pulmonary Edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	93			Sev	Yes	No	No	6	6
		Acute Respiratory failure / Acute respiratory failure (急性呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	93	99	7 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 24 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7116.00010/N	86/M/WH	Cardiac arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	473	473	1 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	5
USA/7122.00005/N	71/F/WH	increased wavy lines on Amsler grid(study eye)due to disease progression of wet AMD / Retinal function test abnormal (網膜機能検査異常) / Investigations (臨床検査)	O/SE/L	83	86	4 DAYS	Mild	No	No	No	5	4
USA/7146.00007/N	75/M/WH	Bowel Perforation / Intestinal perforation (腸管穿孔) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	250	250	96 MINUTES	Sev	Yes	No	No	6	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 25 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7146.00007/N	75/M/WH	Bowel obstruction / Intestinal obstruction (腸閉塞) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	250	250	96 MINUTES	Sev	Yes	No	No	6	6
		Cardiovascular arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	250	250	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 26 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7150.00003/N	78/F/WH	Metastatic pancreatic cancer / Pancreatic carcinoma metastatic (遠隔転移を伴う膵癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	512	512	23 HOURS	Sev	Yes	No	No	6	5
USA/7342.00009/N	79/M/WH	Heart Attack which resulted in death / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	17	20	4 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 27 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7358.00001/N	89/F/WH	Stroke, Paralytic / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	138	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7360.00004/N	67/F/WH	Possible Cancer / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	481	492	12 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 28 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	Pulmonary Edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163			Sev	Yes	No	No	6	6
		Acute Kidney injury / Acute kidney injury (急性腎障害) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Acute Metabolic Encephalopathy / Metabolic encephalopathy (代謝性脳症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 29 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	COPD exacerbation / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
		Dysphagia / Dysphagia (嚥下障害) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Hypoalbuminemia / Hypoalbuminaemia (低アルブミン血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 30 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	Hyponatremia / Hyponatraemia (低ナトリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Hypotension / Hypotension (低血圧) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 31 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	Respiratory Failure / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
		Right Calf deep Vein thrombosis / Deep vein thrombosis (深部静脈血栓症) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Thrombocytopenia / Thrombocytopenia (血小板減少症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	163	180	18 DAYS	Mod	No	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 32 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7515.00001/N	82/F/WH	Acute blood loss Anemia / Haemorrhagic anaemia (出血性貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	178	180	3 DAYS	Mod	No	No	No	6	1
		Bleeding from Left Piriform Fossa / Pharyngeal haemorrhage (咽頭出血) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	178	180	3 DAYS	Mod	No	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 33 of 33)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7704.00004/N	79/F/WH	Death caused by cardiac arrest secondary respiratory arrest / Cardio-respiratory arrest (心肺停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	653	653	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-3　　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（C001 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.4_y2 Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation Safety Analysis Set

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 1 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7200.00010/N	81/F/WH	57 letter decrease in BCVA due to retinal artery thrombosis / Retinal artery thrombosis (網膜動脈血栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	33	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
CAN/7375.00002/N	89/M/WH	memory loss and Alzheimer's symptoms / Amnesia (健忘) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	82	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	No	No	5	1
ISR/7017.00001/N	62/F/WH	UVEITIS (PAN UVEITIS) / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	182	246	65 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 2 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/6839.00005/Y	70/M/AS	Intra-cerebral haemorrhage / Cerebral haemorrhage (脳出血) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	511	673	163 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4
JPN/7463.00004/Y	62/M/AS	White Sheathing of Retinal Artery / Retinal perivascular sheathing (網膜血管周囲鞘形成) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	167	ONGOING	MISSING	Mild	No	Yes	No	5	1
JPN/7474.00003/Y	68/F/AS	Uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	51	337	287 DAYS	Mod	No	Yes	No	5	2
JPN/7476.00003/Y	78/F/AS	iritis / Iritis (虹彩炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	50	232	183 DAYS	Mod	No	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 3 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7541.00009/Y	75/M/AS	iritis / Iritis (虹彩炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	14	121	108 DAYS	Mod	No	Yes	Yes	5	2
USA/5897.00001/N	84/F/WH	non-diabetic proliferative retinopathy / Retinopathy proliferative (増殖性網膜症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	228	235	8 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
USA/6150.00007/N	76/M/WH	worsening of bladder cancer / Bladder cancer (膀胱癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	342	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 4 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6808.00002/N	89/F/WH	retinal macular hemorrhage / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	394	419	26 DAYS	Mild	No	No	No	5	2
USA/7071.00035/N	77/M/WH	Pan uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	85	ONGOING	MISSING	Mild	Yes	Yes	No	5	1
USA/7336.00006/N	82/F/WH	CerebroVascular Accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	184	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7354.00006/N	72/M/WH	Dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	448	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 5 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7358.00009/N	82/F/WH	Worsening of Vitritis OD post injection / Vitritis (硝子体炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	135	190	56 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
USA/7377.00004/N	85/M/WH	Significant Vision worsening / Visual impairment (視力障害) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	362	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 6 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7410.00007/N	67/M/AM	neovascular glaucoma / Glaucoma (緑内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	611	639	29 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2
ISR/5500.00012/N	78/M/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	56	113	58 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	5	4
JPN/6878.00005/Y	60/M/AS	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	337	512	176 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
		secondary glaucoma / Glaucoma (緑内障) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	365	512	148 DAYS	Mild	No	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 7 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7473.00004/Y	69/M/AS	Worsening of Exudative age-related macular degeneration / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	246	470	225 DAYS	Mod	No	No	No	5	2
JPN/7479.00003/Y	68/M/AS	increased subretinal fluid / Subretinal fluid (網膜下液) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	316	ONGOING	MISSING	Mod	No	Yes	No	5	1
JPN/7656.00001/Y	86/M/AS	cognitive function decline / Cognitive disorder (認知障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	344	621	278 DAYS	Mild	No	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 8 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7656.00005/Y	68/M/AS	Brain infarction / Cerebral infarction (脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	536	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	Yes	No	5	1
USA/3025.00004/N	83/F/WH	Macular Hemorrhage / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	454	617	164 DAYS	Mild	No	No	No	5	2
USA/3239.00004/N	78/F/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	38	204	167 DAYS	Mild	No	No	Yes	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 9 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/4075.00005/N	78/M/WH	Retinal Artery Occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	119	119	1 SECONDS	Sev	Yes	Yes	No	5	2
USA/5773.00012/N	63/M/WH	constriction of visual field / Visual field defect (視野欠損) / Nervous system disorders (神経系障害)	O/SE/R	390	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
USA/6328.00002/N	82/M/WH	dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	160	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/6846.00005/N	82/M/WH	Central Retinal Artery Occlusion / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	217	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 10 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6846.00007/N	80/M/WH	Hyphema / Hyphaema (前房出血) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	O/SE/L	175	209	35 DAYS	Sev	No	No	Yes	5	2
USA/7007.00012/N	76/F/WH	Intraocular Inflamation / Eye inflammation (眼の炎症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	60	ONGOING	MISSING	Mild	No	Yes	No	5	1
USA/7142.00001/N	82/F/WH	Granulomatous Uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	560	ONGOING	MISSING	Mod	No	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 11 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 3mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7342.00002/N	76/M/WH	Decrease in ETDRS >30 from baseline / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	372	428	57 DAYS	Mod	No	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 12 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CAN/7011.00005/N	88/F/WH	Retinal pigment epithelial tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	136	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	No	5	1
COL/6761.00005/N	71/F/OT	ischemic vascular disease stroke / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	188	191	4 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
ISR/5500.00010/N	67/F/WH	Hospitalization due to severe headache / Headache (頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	154	163	10 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 13 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7462.00002/Y	73/M/AS	Retinal pigment epithelial Tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	34	ONGOING	MISSING	Mod	No	Yes	No	5	1
JPN/7471.00002/Y	81/M/AS	Site unspecified malignant tumor / Neoplasm malignant (悪性新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--				Sev	Yes	No	No	5	6

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 14 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
JPN/7655.00001/Y	84/M/AS	Angina unstable / Angina unstable (不安定狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	335	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
		thrombus in the left ventricle / Cardiac ventricular thrombosis (心室血栓症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	345	646	302 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	5	2
JPN/7720.00001/Y	74/M/AS	Cervicofacial trauma due to traffic accident / Neck injury (頚部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	316	469	154 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 15 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/2338.00002/N	86/F/WH	geographic atrophy / Dry age-related macular degeneration (乾性加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	283	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
USA/5444.00013/N	81/M/WH	Worsening of Wet AMD Condition / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	85	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	No	5	1
USA/6226.00006/N	84/M/WH	Worsening of dementia / Dementia (認知症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	197	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 16 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/6226.00009/N	79/F/WH	Worsening of wet age related macular degeneration / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	102	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1
USA/6766.00001/N	88/F/WH	lung cancer metastasized / Lung cancer metastatic (遠隔転移を伴う肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	410	ONGOING	MISSING	Mod	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 17 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7071.00028/N	88/F/WH	Fractured Vertebrae / Spinal fracture (脊椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	14	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7122.00005/N	71/F/WH	increased wavy lines on Amsler grid(study eye)due to disease progression of wet AMD / Retinal function test abnormal (網膜機能検査異常) / Investigations (臨床検査)	O/SE/L	83	86	4 DAYS	Mild	No	No	No	5	4
USA/7163.00002/N	72/M/WH	decrease in vision acuity / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	310	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 18 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7290.00001/N	81/M/WH	Persistent subretinal fluid / Subretinal fluid (網膜下液) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	202	230	29 DAYS	Mod	No	No	No	5	2
USA/7303.00002/N	73/M/WH	Vision worsening / Visual impairment (視力障害) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	326	363	38 DAYS	Mod	No	Yes	No	5	2
USA/7340.00012/N	73/F/WH	Retinal Hemorrhage with corresponding 56 letter drop in BCVA. / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	186	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
USA/7341.00009/N	66/F/WH	Myocardial Infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	469	473	5 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C001 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 19 of 19)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject/ Japanese ancestry	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
USA/7355.00002/N	90/M/WH	Vitritis / Vitritis (硝子体炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	498	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
USA/7358.00001/N	89/F/WH	Stroke, Paralytic / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	138	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
USA/7464.00001/N	63/M/WH	Decrease of vision / Visual impairment (視力障害) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	533	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-4　　重篤な有害事象の一覧（C002 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.2_y2 Listing of Serious Adverse Events Safety Analysis Set

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 1 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUT/2933.00008	76/M/WH	Fracture of the nose and orbita left / Facial bones fracture (顔面骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	92	123	32 DAYS	Sev	No	No	4	2
		cerebral haemorrhage / Cerebral haemorrhage (脳出血) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	92	123	32 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Fracture of both legs / Lower limb fracture (下肢骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	92	133	42 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Pancreatitis / Pancreatitis (膵炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	315	324	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
CHE/7416.00008	75/F/WH	Hospitalisation due hysterectomie after menopause bleeding / Postmenopausal haemorrhage (閉経後出血) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	609	615	7 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 2 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CHE/7416.00008	75/F/WH	Endometrial Carcinoma / Endometrial cancer (子宮内膜癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	641	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
CHE/7431.00003	78/F/WH	Hospitalisation due to allergic reaction / Hypersensitivity (過敏症) / Immune system disorders (免疫系障害)	NO/--/--	31	32	13 HOURS	Mod	No	No	1	2
		Prolongation of hospitalisation because of suspicion of skin infection / Skin infection (皮膚感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	48	50	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
CHE/7431.00005	74/F/WH	Panuveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	156	285	130 DAYS	Sev	Yes	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 3 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CHE/7448.00008	85/M/WH	fracture of the leg / Lower limb fracture (下肢骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	363	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
CZE/7639.00009	80/F/WH	aseptical release of artificial hip joint / Hip surgery (股関節手術) / Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	NO/--/--	79	80	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		left knee pain / Arthralgia (関節痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	218	224	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
DEU/1833.00002	60/M/WH	horseshoe tear / Retinal tear (網膜裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	373	431	59 DAYS	Sev	Yes	Yes	5	4
		associated detachment of retina / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	392	431	40 DAYS	Mod	Yes	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 4 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
DEU/7194.00002	76/M/WH	leg fracture / Lower limb fracture (下肢骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	569	654	86 DAYS	Mod	No	No	1	2
DEU/7623.00001	83/F/WH	broken rips right site / Rib fracture (肋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	413	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		pneumothorax / Pneumothorax (気胸) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	428	440	13 DAYS	Sev	No	No	1	2
DEU/7695.00006	80/F/WH	fracture of the femur neck / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	573	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 5 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
DEU/7695.00007	63/M/WH	Diverticulitis with hospitalization / Diverticulitis (憩室炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	135	150	16 DAYS	Mod	No	No	1	2
DNK/4150.00002	87/F/ML	Digoxin toxicity / Toxicity to various agents (各種物質毒性) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	386	386	7 HOURS	Sev	No	No	1	2
		Digoxin toxicity / Toxicity to various agents (各種物質毒性) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	476	486	11 DAYS	Sev	No	No	1	2
ESP/3451.00002	80/F/WH	Spondylodiscitis D6 due S.intermedius / Intervertebral discitis (椎間板炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	616	658	43 DAYS	Sev	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 6 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/3451.00002	80/F/WH	bilateral pulmonary embolism of major arteries / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	648	654	7 DAYS	Sev	No	No	6	2
ESP/3451.00007	84/F/WH	femur fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	274	289	16 DAYS	Mod	No	No	4	4
		Migraine / Migraine (片頭痛) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	410	415	6 DAYS	Mild	No	No	1	2
ESP/6151.00002	79/M/WH	Myocardial infarction / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	381	398	18 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 7 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/6151.00005	75/F/WH	Broken sternon (car accident) / Sternal fracture (胸骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	425	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
ESP/6187.00004	81/F/WH	Urinary tract infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	608	615	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
ESP/6187.00009	81/F/WH	hypertensive crisis / Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	43	50	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
ESP/6975.00010	63/F/WH	WORSENING OF VARICOSE VEINS / Varicose vein (静脈瘤) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	430	431	2 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 8 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7411.00005	88/F/WH	posible paranoid personality disorder / Paranoid personality disorder (妄想性パーソナリティ障害) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	333			Mod	No	No	5	6
ESP/7412.00008	80/F/WH	Breast Neoplasm / Breast neoplasm (乳房新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	164	165	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
ESP/7412.00020	75/M/WH	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	231	254	24 DAYS	Sev	No	Yes	5	4
ESP/7412.00024	77/M/WH	PROBABLY DRUG INDUCED LIVER INJURY / Drug-induced liver injury (薬物性肝障害) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	598	604	7 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 9 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7412.00024	77/M/WH	PROSTATE ADENOCARCINOMA GLEASON 3+4 / Prostate cancer (前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	628			Sev	No	No	1	6
ESP/7427.00005	87/F/WH	Acute gastroenteritis / Gastroenteritis (胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	204	208	5 DAYS	Mild	No	No	1	2
ESP/7445.00001	71/M/WH	acute appendicitis / Appendicitis (虫垂炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	540	547	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
ESP/7484.00005	84/M/WH	ICTUS / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	331	402	72 DAYS	Sev	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 10 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7791.00001	88/F/WH	decompensated cardiac insufficiency / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	128	137	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
		rectorrhagia due to diverticulitis / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	248	255	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	617	629	13 DAYS	Sev	No	No	1	2
FRA/5543.00005	79/F/OT	retinal arterial thrombo embolic event left eye with decrease vision acuity / Retinal artery thrombosis (網膜動脈血栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	49	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
		Sever visual acuity decrease due to retinal occlusive arterits / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	156	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 11 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/5543.00010	83/F/OT	retinal arterial thrombo embolic event with > to 30 letter decrease in BCVA / Retinal artery embolism (網膜動脈塞栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	65	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
		anterior segment inflammation / Anterior chamber inflammation (前房の炎症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	65	681	617 DAYS	Sev	Yes	No	5	2
FRA/6089.00003	81/F/WH	Pan uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	116	232	117 DAYS	Mod	Yes	No	5	2
		Dislocation of the 5th finger of the right hand / Joint dislocation (関節脱臼) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	474	489	16 DAYS	Mod	No	No	6	2
FRA/6089.00004	90/F/WH	Cardiac decompensation / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	352	359	8 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 12 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/6234.00002	83/F/WH	Biliary Colic / Biliary colic (胆道仙痛) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	108	111	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
FRA/6234.00005	74/M/BL	SYNCOPATION / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	177	180	4 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Osteoarthritis of the left knee / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	514	522	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
FRA/6547.00001	70/F/WH	retinal pigment epithelial tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	29	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
FRA/7808.00008	87/F/WH	PANUVEITIS / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	176	379	204 DAYS	Mod	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 13 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
GBR/6959.00003	82/F/WH	Patient fainted while attending an appointment for the fellow eye. / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	670	671	2 DAYS	Mod	No	No	6	2
GBR/7528.00001	84/M/WH	Early post-operative haematoma following left Total Hip Replacement / Post procedural haematoma (処置後血腫) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	534	540	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
GBR/7528.00006	69/M/WH	Retinal Tear, left eye / Retinal tear (網膜裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	423	431	9 DAYS	Mild	No	Yes	4	2
GBR/7564.00001	79/F/WH	traumatic cataract caused by needle stick injury during intravitreal injection / Cataract traumatic (外傷性白内障) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	O/SE/R	65	72	8 DAYS	Mild	No	Yes	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 14 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
GRC/7668.00005	80/F/WH	respiratory failure due to old tuberculosis / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	252	252	8 HOURS	Mod	No	No	1	2
		pulmonary edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	283	283	4 HOURS	Sev	No	No	6	5
GRC/7668.00010	80/F/WH	heart attack / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	70	70	10 MINUTES	Sev	No	No	6	5
HRV/7502.00007	85/F/WH	patient taken into hospital on 22/MAY/2017 with the diagnosis of Insultus vascularis cerebri - ischemic nature / Cerebral ischaemia (脳虚血) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	391	405	15 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 15 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/2881.00001	73/F/WH	Cholecystitis acuta / Cholecystitis acute (急性胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	263	271	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
HUN/3843.00002	74/M/WH	Rupture of bladder / Urinary bladder rupture (膀胱破裂) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	66	73	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Ruptura of Achilles tendon of the right leg / Tendon rupture (腱断裂) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	579	653	75 DAYS	Sev	No	No	1	2
HUN/4915.00002	63/M/WH	paroxysmal atrial flutter / Atrial flutter (心房粗動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	130	140	11 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 16 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/4915.00004	76/M/WH	Adenocarcinoma of the Prostate / Prostate cancer (前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	425	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
HUN/5660.00013	64/F/WH	Hospitalization due to skin necrosis in heel region (l.d.) / Skin necrosis (皮膚壊死) / Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	NO/--/--	56	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Cardiorespiratory insufficiency resulting death / Cardiopulmonary failure (心肺不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	79	79	7 HOURS	Sev	No	No	6	5
HUN/6769.00009	71/M/WH	Hospitalization due to varicectomy of left leg / Varicose vein operation (静脈瘤手術) / Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	NO/--/--	482	483	2 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 17 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/6769.00012	74/M/WH	Loss of vision of left eye / Blindness (失明) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	483	483	5 SECONDS	Sev	No	No	5	4
		Hospitalization due to left occipital infarction / Cerebral infarction (脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	484	492	9 DAYS	Sev	No	No	5	4
HUN/7531.00004	73/M/WH	Lung squamous cell carcinoma / Squamous cell carcinoma of lung (肺扁平上皮癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	583	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
ITA/5142.00007	69/F/WH	esophagus carcinoma / Oesophageal carcinoma (食道癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	323	331	9 DAYS	Mod	No	No	1	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 18 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ITA/6964.00001	78/M/WH	acute cholecystitis / Cholecystitis acute (急性胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	210	240	31 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	211	267	57 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Laparocelic hernia post-cholecystectomy / Incisional hernia (瘢痕ヘルニア) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	562	564	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
ITA/6964.00003	77/M/WH	Acute Myocardial Infarction (NSTEMI) / Acute myocardial infarction (急性心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	261	266	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Pulmonary Edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	269	275	7 DAYS	Mod	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 19 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ITA/6964.00003	77/M/WH	Angina subsequent to hypertensive crisis / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	278	278	15 MINUTES	Mod	No	No	6	2
		Hyperkalemia / Hyperkalaemia (高カリウム血症) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	287	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
ITA/7771.00002	88/M/WH	accidental trauma / Injury (損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	83	130	48 DAYS	Sev	No	No	1	2
		spontaneous left leg femoral fracture / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	455	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		internal bleeding / Haemorrhage (出血) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	481	481	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 20 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
KOR/7548.00001	76/M/AS	Worsening of Hyperplasia of prostate. / Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	376	385	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Early gastric adenocarcinoma. / Adenocarcinoma gastric (胃腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	430	592	163 DAYS	Mod	No	No	1	2
KOR/7691.00003	74/F/AS	Retinal pigment epithelial tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	280	ONGOING	MISSING	Mild	Yes	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 21 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
LTU/7605.00008	65/M/WH	Suspected bacterial infection. / Bacterial infection (細菌感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	46	54	9 DAYS	Mild	No	No	1	2
		metastatic disease with no identified primary tumor cTx Nx M1 G3 st.IV. / Metastatic neoplasm (遠隔転移を伴う新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	54	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
LVA/3738.00013	71/F/WH	Peritoneal carcinomatosis / Metastases to peritoneum (腹膜転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	435	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 22 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
NLD/6272.00003	87/F/WH	rectal haemorrhage / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	207	208	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
NOR/7675.00006	75/F/WH	transient ischemic attack / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	121	121	5 SECONDS	Mild	Yes	No	5	2
NOR/7675.00007	85/F/WH	dacryocystitis left side / Dacryocystitis (涙嚢炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	589	650	62 DAYS	Sev	No	No	4	2
		atrial fibrillation / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	594	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1
		pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	597	623	27 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 23 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/5382.00003	66/F/WH	Mood disorders - worsening / Mood disorder due to a general medical condition (身体疾患による気分障害) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	443	479	37 DAYS	Mild	No	No	1	2
POL/5382.00010	69/M/WH	infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (Citrobacter freundii) / Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease (感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	29	50	22 DAYS	Sev	No	No	4	2
		exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	450	463	14 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 24 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/5382.00014	55/F/WH	Left Metatarsal bone fracture / Foot fracture (足骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	411	436	26 DAYS	Mod	No	No	1	2
POL/5382.00015	80/M/WH	Tumor of left pulmony / Lung neoplasm (肺新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	343	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	4	1
POL/5383.00001	80/M/WH	atrioventricular block 1st degree / Atrioventricular block first degree (第一度房室ブロック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	603	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		left anterior hemiblock / Bundle branch block left (左脚ブロック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	603	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 25 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/5383.00001	80/M/WH	osteoporosis / Osteoporosis (骨粗鬆症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	603	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		right bundle branch block / Bundle branch block right (右脚ブロック) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	603	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		vitamin D deficiency / Vitamin D deficiency (ビタミンD欠乏) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	603			Mild	No	No	1	6
		syncope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	603	603	2 MINUTES	Sev	No	No	1	2
POL/5383.00004	76/F/WH	Hospitalisation and cholecystectomy due to calculus of gallbladder with other cholecystitis / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	258	265	8 DAYS	Mod	No	No	1	4
		parasystole / Parasystole (副収縮) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	303	304	2 DAYS	Mod	No	No	1	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 26 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/5383.00004	76/F/WH	Diarrhoea - Other gastroenteritis and colitis of infectious and unspecified origin / Gastroenteritis (胃腸炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	322	328	7 DAYS	Mod	No	No	1	4
		Unspecified protein-energy malnutrition / Malnutrition (栄養障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	322	328	7 DAYS	Mod	No	No	1	4
		meningioma medially to temporal lobe in medial fossa of left hemisphere(11x13x7mm) / Meningioma (髄膜腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	412	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
POL/7586.00006	65/F/WH	Medulla oblongata ischaemic stroke. / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	443	700	258 DAYS	Sev	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 27 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/7802.00010	78/F/WH	abdominal pain / Abdominal pain (腹痛) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	262	268	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
PRT/7467.00002	68/M/WH	Acute bronchitis / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	230	243	14 DAYS	Mod	No	No	1	2
RUS/6508.00001	76/F/WH	Chronic obstructive pulmonary disease (acute form) / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	240	248	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
RUS/6508.00002	74/F/WH	Iron deficiency anemia / Iron deficiency anaemia (鉄欠乏性貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	59	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 28 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
RUS/6508.00002	74/F/WH	Sigmoid Colon Cancer / Colon cancer (結腸癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
SVK/7506.00003	65/M/WH	Hernia inquinalis directa / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	468	483	16 DAYS	Mild	No	No	1	2
SVK/7506.00006	69/M/WH	bladder polyp hospilalizacion / Urinary bladder polyp (膀胱ポリープ) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	370	375	6 DAYS	Mild	No	No	1	2
SVK/7506.00011	77/M/WH	calicolithiasis, obstruction of caliculus - type of nephrolithiasis' / Nephrolithiasis (腎結石症) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	50	55	6 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 29 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
SVK/7582.00002	67/M/WH	Cholelithiasis worsening / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	368	436	69 DAYS	Mild	No	No	1	2
SVK/7743.00007	67/F/WH	inguinal hernia on the left side / Inguinal hernia (鼠径ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	82	83	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
TUR/7556.00003	81/M/WH	Worsening of Benign prostat hyperplasia / Benign prostatic hyperplasia (良性前立腺肥大症) / Reproductive system and breast disorders (生殖系および乳房障害)	NO/--/--	624	626	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
TWN/7551.00002	55/M/AS	Left Acromioclavicular joint dislocation / Joint dislocation (関節脱臼) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	215	347	133 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 30 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
AUT/2933.00001	86/M/WH	Femoral Neck Fracture left / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	606	615	10 DAYS	Sev	No	No	6	4
CHE/7416.00002	81/M/WH	Worsening of Prostate Carcinoma / Prostate cancer (前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	260	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
CHE/7431.00004	80/F/WH	Vision loss of 41 letters / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	57	106	50 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Severe Vision loss preexisting, now again two lines of loss / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	449	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 31 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CHE/7448.00009	73/M/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	58	65	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
CZE/7637.00004	67/F/WH	Ischemic disease of the lower limbs / Peripheral ischaemia (末梢性虚血) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	511	519	9 DAYS	Mod	No	No	4	2
CZE/7637.00007	75/F/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	393	448	56 DAYS	Sev	No	Yes	5	2
		pulmonary embolism / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	419	428	10 DAYS	Mod	No	No	1	2
CZE/7637.00014	77/M/WH	hypotension / Hypotension (低血圧) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	367	369	3 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 32 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CZE/7639.00001	74/M/WH	urosepsis / Urosepsis (尿路性敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	264	271	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
CZE/7640.00003	77/M/WH	Chest injury causing death under investigation / Chest injury (胸部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	122	139	18 DAYS	Sev	No	No	6	5
DEU/3734.00001	77/F/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	636	647	12 DAYS	Mod	No	No	1	2
DEU/7206.00001	78/F/WH	intestinal polyp / Intestinal polyp (腸管ポリープ) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	468	469	2 DAYS	Mod	No	No	1	2
		piles / Haemorrhoids (痔核) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	468	469	2 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 33 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
DEU/7624.00002	67/F/WH	hospitalization due to fall / Fall (転倒) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	635	638	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
DEU/7626.00002	80/M/WH	hospitalisation due to fall / Fall (転倒) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	175	192	18 DAYS	Sev	No	No	4	2
DEU/7695.00003	81/M/WH	shoulder arthrosis / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	47	49	3 DAYS	Sev	No	No	1	2
DEU/7783.00001	66/F/WH	Arterial occlusion of retinal artery in the lower hemisphere of the left eye / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	105	231	127 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 34 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
DEU/7783.00002	67/F/WH	Diagnosis of 2 meningiomas / Meningioma (髄膜腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	164	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
DNK/4150.00004	74/M/WH	Lumbal disc herniation / Intervertebral disc protrusion (椎間板突出) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	2	7	6 DAYS	Sev	No	No	1	4
		Lumbal disc herniation / Intervertebral disc protrusion (椎間板突出) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	484	489	6 DAYS	Sev	No	No	1	4
ESP/6151.00001	80/F/WH	Presumed colon perforation / Large intestine perforation (大腸穿孔) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	33	39	7 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 35 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/6151.00011	79/M/WH	Confusion syndrome due to a respiratory infection / Respiratory tract infection (気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	244	253	10 DAYS	Mild	No	No	1	2
ESP/6187.00010	83/M/WH	Sincope / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	83	85	3 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Rectal bleeding / Rectal haemorrhage (直腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	511	518	8 DAYS	Mod	No	No	1	2
		acute anemia / Anaemia (貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	513	518	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
ESP/6954.00007	86/M/WH	HEMATURIA / Haematuria (血尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	388	391	4 DAYS	Sev	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 36 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/6975.00003	72/M/WH	ISCHEMIC CARDIOPATHY / Myocardial ischaemia (心筋虚血) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	666	670	5 DAYS	Mod	No	No	6	2
ESP/7412.00004	87/F/WH	TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	485	485	1 HOURS	Mild	No	No	1	2
ESP/7412.00019	81/M/WH	Non Small Cell Lung Cancer / Non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	411	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 37 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7412.00019	81/M/WH	BRAIN METASTASES / Metastases to central nervous system (中枢神経系転移) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	509	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Hyperglycemia / Hyperglycaemia (高血糖) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	NO/--/--	639	644	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
ESP/7484.00014	84/F/WH	SINCOPE VASOVAGAL / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	299	302	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
ESP/7529.00008	78/M/WH	heart failure secondary to Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	111	118	8 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 38 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7529.00008	78/M/WH	Acute prerenal failure due to acute gastroenteritis / Acute prerenal failure (急性腎前性腎不全) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	139	142	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
		PNEUMONIA / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	537	551	15 DAYS	Sev	No	No	1	2
FRA/2597.00001	87/M/WH	pulmonary infection / Lung infection (肺感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	645	657	13 DAYS	Sev	No	No	4	2
FRA/6234.00001	80/F/WH	suden and rapid progressionto geographic area atrophy / Dry age-related macular degeneration (乾性加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	86	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	5	1
		transverse colitis / Colitis (大腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	196	204	9 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 39 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/6234.00001	80/F/WH	pleurisy / Pleurisy (胸膜炎) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	224	235	12 DAYS	Sev	No	No	6	2
		melanoma at the right arm / Malignant melanoma (悪性黒色腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	504	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
FRA/6234.00011	87/F/WH	cerebrovascular accident / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	675	679	5 DAYS	Sev	No	No	6	2
FRA/6543.00003	85/M/WH	acute pulmonary edema / Acute pulmonary oedema (急性肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	573	581	9 DAYS	Sev	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 40 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/6543.00008	69/F/WH	stroke / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	601	634	34 DAYS	Sev	No	No	4	4
FRA/6961.00003	85/F/WH	fracture of the humeral head / Humerus fracture (上腕骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	351	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
FRA/7585.00011	84/F/WH	bowel cancer / Gastrointestinal carcinoma (消化器癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	614			Sev	No	No	5	6
FRA/7808.00007	74/F/WH	THROMBOPENIA / Thrombocytopenia (血小板減少症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	NO/--/--	668	677	10 DAYS	Sev	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 41 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/7808.00012	89/F/WH	HEART FAILURE / Cardiac failure (心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	20	30	11 DAYS	Mod	No	No	1	2
FRA/7808.00013	84/F/WH	DEATH BY NATURAL CAUSES (VASCULAR) / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	59	59	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
GBR/7561.00004	66/F/WH	Fractured Left Humerous / Humerus fracture (上腕骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	252	349	98 DAYS	Sev	No	No	4	2
GBR/7563.00001	76/F/WH	patient admitted to hospital due to chest infection / Lower respiratory tract infection (下気道感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	597	611	15 DAYS	Sev	No	No	4	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 42 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
GBR/7568.00002	68/M/WH	Retinal tear / Retinal tear (網膜裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	589	ONGOING	MISSING	Mild	No	No	4	1
GRC/7668.00007	84/F/WH	chronic joint pain (right hip) / Arthralgia (関節痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	273	273	2 HOURS	Mild	No	No	1	2
HRV/7502.00004	86/M/WH	Charles Bonnet syndrome / Charles Bonnet syndrome (シャルル・ボネ症候群) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	268	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		damage of the brain vascular system / Cerebrovascular disorder (脳血管障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	268	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
HUN/5128.00007	75/F/WH	Fructure of the 6th vertebra / Spinal fracture (脊椎骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	623	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	4	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 43 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/5660.00008	69/M/WH	Hospitalization due to CMV infection / Cytomegalovirus infection (サイトメガロウイルス感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	571	582	12 DAYS	Mod	No	No	1	2
HUN/5660.00009	84/M/WH	Hospitalization due to dysphagia / Dysphagia (嚥下障害) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	99	108	10 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Cardiorespiratory insufficiency resulting death / Cardiopulmonary failure (心肺不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	108	108	1 HOURS	Sev	No	No	6	5
HUN/5660.00016	75/F/WH	Hospitalization due to polyarthrosis / Polyarthritis (多発性関節炎) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	263	267	5 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 44 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/5660.00016	75/F/WH	Hospitalization due to cerebral vascular disorder / Cerebrovascular disorder (脳血管障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	333	338	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Hospitalization for complex rehabilitation due to lumbval discopathia and vertebrobasilar syndrome / Investigation (検査) / Investigations (臨床検査)	NO/--/--	519	535	17 DAYS	Mod	No	No	1	2
HUN/5966.00009	76/M/WH	DEATH / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	607	607	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
HUN/5966.00018	69/M/WH	Arrhythmia / Arrhythmia (不整脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	639	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 45 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/5966.00022	84/F/WH	Right hemisphere ischaemic stroke / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	437	444	8 DAYS	Sev	Yes	No	4	2
HUN/6399.00010	79/M/WH	Diffuse large B-cell lymphoma / Diffuse large B-cell lymphoma (びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	371	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	501	521	21 DAYS	Sev	No	No	4	2
HUN/6769.00005	69/M/WH	Hospitalization due to mental exhaustion / Mental fatigue (精神疲労) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	234	236	3 DAYS	Mild	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 46 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/6769.00008	62/M/WH	Hernia of Lumbar II., III., IV., V. intervertebral disk / Lumbar hernia (腰ヘルニア) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	585	654	70 DAYS	Sev	No	No	1	2
HUN/6769.00010	76/F/WH	Hospitalization due to suspected tumor detection / Neoplasm (新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	462	475	14 DAYS	Sev	No	No	1	4
IRL/7567.00002	77/M/WH	exacerbation of chronic obstructive airways disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	341	367	27 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 47 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
IRL/7567.00002	77/M/WH	exacerbation of CCF / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	537	565	29 DAYS	Mod	No	No	6	4
		exacerbation of Chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	537	565	29 DAYS	Mod	No	No	5	4
IRL/7567.00005	75/M/WH	hospitalised with vomiting secondary to hernia / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	591	596	6 DAYS	Mod	No	No	4	2
		vomiting secondary to hernia / Vomiting (嘔吐) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	599	601	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 48 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ITA/5142.00001	78/F/WH	right breast carcinoma / Breast cancer (乳癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	310	357	48 DAYS	Sev	No	No	1	4
		common bile duct calcolosis and gallstones / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	NO/--/--	439	456	18 DAYS	Mod	No	No	4	2
		pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	502	525	24 DAYS	Mod	No	No	4	2
ITA/5142.00004	81/M/WH	death due to renal failure / Renal failure (腎不全) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	678	678	1 DAYS	Sev	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 49 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ITA/5142.00005	75/M/WH	hospitalization for vertiginous syndrome associated to electrolyte imbalance in patients suffering from celiac disease and likely cerebellar ataxia / Vertigo (回転性めまい) / Ear and labyrinth disorders (耳および迷路障害)	NO/--/--	13	22	10 DAYS	Mod	No	No	1	4
		Intracardial defibrillation replacement / Implantable defibrillator replacement (植込み型除細動器置換) / Surgical and medical procedures (外科および内科処置)	NO/--/--	286	289	4 DAYS	Mod	No	No	4	2
ITA/7516.00004	86/F/WH	rectal prolapse / Rectal prolapse (直腸脱) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	311	326	16 DAYS	Mod	No	No	4	2
		rectal prolapse / Rectal prolapse (直腸脱) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	504	515	12 DAYS	Mod	No	No	6	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 50 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
KOR/7548.00003	67/M/AS	Traumatic amputation of Right 4th digit / Limb traumatic amputation (四肢外傷性切断) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	239	259	21 DAYS	Sev	No	No	1	2
KOR/7816.00001	75/M/AS	spinal stenosis / Spinal column stenosis (脊柱管狭窄症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	377	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
LTU/7606.00002	77/F/WH	Symptomatic radiculopathy / Radiculopathy (神経根障害) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	48	57	10 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Fractura radii sinistri in locotypico / Radius fracture (橈骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	146	640	495 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 51 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
NLD/3926.00001	81/M/WH	neuropatic ulcus hallux left / Neuropathic ulcer (神経障害性潰瘍) / Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害)	NO/--/--	470	471	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
NLD/6272.00004	86/M/WH	due to loss of blood during hip replacement surgery recording to ICU / Procedural haemorrhage (処置による出血) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	301	303	3 DAYS	Mild	No	No	1	2
NLD/6272.00005	91/F/WH	fever with unknown cause / Pyrexia (発熱) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	66	82	17 DAYS	Sev	No	No	1	2
		fever due to urinary infection / Urinary tract infection (尿路感染) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	268	275	8 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 52 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
NLD/6272.00005	91/F/WH	Death / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	571	571	1 DAYS	Sev	No	No	6	5
NOR/7675.00010	75/F/WH	Bilateral pulmonary embolism. This happened a couple of days after the patient returned from a long flight from Thailand. / Pulmonary embolism (肺塞栓症) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	648	659	12 DAYS	Sev	No	No	1	2
POL/5382.00001	78/F/WH	Acute duodenitis haemorrhagica / Duodenitis haemorrhagic (出血性十二指腸炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	641	651	11 DAYS	Mod	No	No	4	2
		Acute gastritis haemorrhagica / Gastritis haemorrhagic (出血性胃炎) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	641	651	11 DAYS	Mod	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 53 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/5382.00008	84/F/WH	Sepsis / Sepsis (敗血症) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	544	557	14 DAYS	Sev	No	No	1	2
		inflammation of the small and large intestines / Gastrointestinal inflammation (胃腸の炎症) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	608	624	17 DAYS	Sev	No	No	1	2
POL/5382.00012	63/F/WH	tachycardia attacks / Tachycardia (頻脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	404	409	6 DAYS	Sev	No	No	1	2
POL/5382.00018	78/F/WH	Pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	421	435	15 DAYS	Mod	No	No	4	2
POL/6253.00005	67/F/WH	stroke of left cerebral hemisphere (subacute, left fronto-parietal area) / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	166	177	12 DAYS	Sev	No	No	4	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 54 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/7511.00004	81/M/WH	gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer disease / Gastrointestinal haemorrhage (胃腸出血) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	55	64	10 DAYS	Mod	No	No	1	2
POL/7607.00003	88/M/WH	cerebral stroke / Cerebrovascular accident (脳血管発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	46	57	12 DAYS	Mod	No	No	6	4
POL/7802.00018	77/F/WH	retinal detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	197	203	7 DAYS	Sev	No	No	4	2
		Retinal detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	230	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	5	1
RUS/6510.00002	70/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	319	330	12 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 55 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
RUS/6510.00002	70/F/WH	residual cyst 2.2 foreign matter / Cyst (嚢胞) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	546	557	12 DAYS	Mild	No	No	1	2
SGP/7544.00002	78/F/AS	Pharyngitis / Pharyngitis (咽頭炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	442	449	8 DAYS	Sev	No	No	1	2
SGP/7604.00002	76/F/AS	Minor Head Injury / Head injury (頭部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	246	247	2 DAYS	Mild	No	No	1	2
		Fracture Neck of Femur / Femoral neck fracture (大腿骨頚部骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	483	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 56 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
SVK/7504.00006	60/M/WH	Transient ischemic attack / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	75	80	6 DAYS	Mod	No	No	1	2
SVK/7506.00001	65/F/WH	is worser of dyspeptic syndrom / Dyspepsia (消化不良) / Gastrointestinal disorders (胃腸障害)	NO/--/--	85	89	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Organic depresive syndrome / Depression (うつ病) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	143	159	17 DAYS	Mild	No	No	4	2
SVK/7506.00009	76/M/WH	Scald of both shines / Thermal burn (熱傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	224	232	9 DAYS	Mod	No	No	1	2
SVK/7506.00010	52/F/WH	allergic reaction to bee sting / Allergy to arthropod sting (節足動物刺傷アレルギー) / Immune system disorders (免疫系障害)	NO/--/--	544	545	2 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 57 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
SVK/7507.00001	70/M/WH	tumor coli sigmoidei / Colon neoplasm (結腸新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	70	76	7 DAYS	Mod	No	No	1	2
		myasthenia gravis / Myasthenia gravis (重症筋無力症) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	617	621	5 DAYS	Mod	No	No	1	2
SVK/7507.00005	75/F/WH	serious internal carotid artery stenosis treated with stent implantation / Carotid artery stenosis (頚動脈狭窄) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	382	384	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 58 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
SVK/7507.00008	62/F/WH	breast tumor / Breast neoplasm (乳房新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	204	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	1	1
		Adenoma folikular lobus dx of the thyroid gland / Thyroid adenoma (甲状腺腺腫) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	438	441	4 DAYS	Mod	No	No	1	2
SVK/7742.00014	84/F/WH	acute vertebrobasilar ischemia / Vertebrobasilar insufficiency (椎骨脳底動脈不全) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	206	223	18 DAYS	Sev	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 59 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
SVK/7742.00014	84/F/WH	Coxarthrosis worsening / Osteoarthritis (変形性関節症) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	526	533	8 DAYS	Sev	No	No	6	2
TUR/7554.00003	82/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	335	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	1	1
		Respiratory arrest / Respiratory arrest (呼吸停止) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	337	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1
		Cardiac Arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	337	337	75 MINUTES	Sev	No	No	6	5
VNM/7644.00001	72/M/AS	cervical scapulohumeral pain / Neck pain (頚部痛) / Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害)	NO/--/--	169	171	3 DAYS	Mod	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.2_y2 (Page 60 of 60)
Listing of Serious Adverse Events
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
VNM/7644.00002	77/F/AS	Acute bronchitis / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	662	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	6	1
VNM/7644.00005	73/F/AS	Angina Pectoris / Angina pectoris (狭心症) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	68	78	11 DAYS	Mod	No	No	1	2
		Bronchitis / Bronchitis (気管支炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	272	280	9 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Arrhythmia / Arrhythmia (不整脈) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	301	315	15 DAYS	Sev	No	No	1	2
		Hypertensive crisis / Hypertensive crisis (高血圧クリーゼ) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	403	414	12 DAYS	Sev	No	No	1	2
VNM/7644.00006	66/F/AS	Right tibial plateau fracture / Tibia fracture (脛骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	668	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-5　　試験中止に至った有害事象の一覧（C002 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.3_y2 Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation Safety Analysis Set

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 1 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/3451.00002	80/F/WH	Spondylodiscitis D6 due S.intermedius / Intervertebral discitis (椎間板炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	616	658	43 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4
ESP/7411.00005	88/F/WH	posible paranoid personality disorder / Paranoid personality disorder (妄想性パーソナリティ障害) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	333			Mod	Yes	No	No	5	6
ESP/7412.00020	75/M/WH	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	231	254	24 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 2 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7484.00005	84/M/WH	ICTUS / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	331	402	72 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4
GRC/7668.00005	80/F/WH	pulmonary edema / Pulmonary oedema (肺水腫) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	283	283	4 HOURS	Sev	Yes	No	No	6	5
GRC/7668.00010	80/F/WH	heart attack / Myocardial infarction (心筋梗塞) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	70	70	10 MINUTES	Sev	Yes	No	No	6	5
HUN/5660.00013	64/F/WH	Cardiorespiratory insufficiency resulting death / Cardiopulmonary failure (心肺不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	79	79	7 HOURS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 3 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/6769.00012	74/M/WH	Loss of vision of left eye / Blindness (失明) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	483	483	5 SECONDS	Sev	Yes	No	No	5	4
		Hospitalization due to left occipital infarction / Cerebral infarction (脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	484	492	9 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4
ITA/7771.00002	88/M/WH	internal bleeding / Haemorrhage (出血) / Vascular disorders (血管障害)	NO/--/--	481	481	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 4 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
LTU/7605.00008	65/M/WH	worsening of metastatic disease / Metastatic neoplasm (遠隔転移を伴う新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	118	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1
RUS/6508.00002	74/F/WH	Sigmoid Colon Cancer / Colon cancer (結腸癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 5 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to		Action taken	Outcome
									SM	AP		
TUR/7555.00005	75/M/WH	Worsening of AMD / Age-related macular degeneration (加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	391	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 6 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CZE/7640.00003	77/M/WH	Chest injury causing death under investigation / Chest injury (胸部損傷) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	NO/--/--	122	139	18 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
ESP/6954.00007	86/M/WH	HEMATURIA / Haematuria (血尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	388	391	4 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 7 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/7585.00011	84/F/WH	bowel cancer / Gastrointestinal carcinoma (消化器癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	614			Sev	Yes	No	No	5	6
FRA/7808.00013	84/F/WH	DEATH BY NATURAL CAUSES (VASCULAR) / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	59	59	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 8 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
HUN/5660.00009	84/M/WH	Cardiorespiratory insufficiency resulting death / Cardiopulmonary failure (心肺不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	108	108	1 HOURS	Sev	Yes	No	No	6	5
HUN/5966.00009	76/M/WH	DEATH / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	607	607	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
IRL/7567.00002	77/M/WH	exacerbation of CCF / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	537	565	29 DAYS	Mod	Yes	No	No	6	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 9 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
IRL/7567.00002	77/M/WH	exacerbation of Chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	537	565	29 DAYS	Mod	Yes	No	No	5	4
ITA/5142.00004	81/M/WH	death due to renal failure / Renal failure (腎不全) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	678	678	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.3_y2 (Page 10 of 10)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
NLD/6272.00005	91/F/WH	Death / Death (死亡) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	NO/--/--	571	571	1 DAYS	Sev	Yes	No	No	6	5
TUR/7554.00003	82/F/WH	pneumonia / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	335	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	1	1
		Respiratory arrest / Respiratory arrest (呼吸停止) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	337	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	6	1
		Cardiac Arrest / Cardiac arrest (心停止) / Cardiac disorders (心臓障害)	NO/--/--	337	337	75 MINUTES	Sev	Yes	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-6　　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（C002 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.4_y2 Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 1 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CHE/7431.00005	74/F/WH	Panuveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	156	285	130 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	5	4
DEU/1833.00002	60/M/WH	horseshoe tear / Retinal tear (網膜裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	373	431	59 DAYS	Sev	Yes	Yes	Yes	5	4
ESP/3451.00002	80/F/WH	Spondylodiscitis D6 due S.intermedius / Intervertebral discitis (椎間板炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	NO/--/--	616	658	43 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 2 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
ESP/7411.00005	88/F/WH	posible paranoid personality disorder / Paranoid personality disorder (妄想性パーソナリティ障害) / Psychiatric disorders (精神障害)	NO/--/--	333			Mod	Yes	No	No	5	6
ESP/7412.00020	75/M/WH	endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/R	231	254	24 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	5	4
ESP/7484.00005	84/M/WH	ICTUS / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	331	402	72 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 3 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/5543.00005	79/F/OT	retinal arterial thrombo embolic event left eye with decrease vision acuity / Retinal artery thrombosis (網膜動脈血栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	49	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
FRA/5543.00010	83/F/OT	retinal arterial thrombo embolic event with > to 30 letter decrease in BCVA / Retinal artery embolism (網膜動脈塞栓症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	65	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
		anterior segment inflammation / Anterior chamber inflammation (前房の炎症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	65	681	617 DAYS	Sev	Yes	Yes	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 4 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/5723.00002	81/F/WH	recurrence of serous retinal detachement / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	498	527	30 DAYS	Mild	No	Yes	Yes	5	2
FRA/6089.00003	81/F/WH	Pan uveitis / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	116	232	117 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
FRA/6234.00013	83/M/WH	Visual Acuity decrease / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	95	308	214 DAYS	Mod	No	No	No	5	2
FRA/6547.00001	70/F/WH	retinal pigment epithelial tear / Retinal pigment epithelial tear (網膜色素上皮裂孔) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	29	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 5 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/7808.00002	68/F/WH	RETINAL HEMORRHAGE / Retinal haemorrhage (網膜出血) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	477	600	124 DAYS	Mild	No	No	No	5	2
FRA/7808.00008	87/F/WH	PANUVEITIS / Uveitis (ぶどう膜炎) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	176	379	204 DAYS	Mod	Yes	Yes	No	5	2
HUN/6769.00012	74/M/WH	Loss of vision of left eye / Blindness (失明) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	483	483	5 SECONDS	Sev	Yes	No	No	5	4
		Hospitalization due to left occipital infarction / Cerebral infarction (脳梗塞) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	484	492	9 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 6 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
LTU/7605.00008	65/M/WH	worsening of metastatic disease / Metastatic neoplasm (遠隔転移を伴う新生物) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	118	ONGOING	MISSING	Sev	No	No	No	5	1
NOR/7675.00006	75/F/WH	transient ischemic attack / Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	121	121	5 SECONDS	Mild	Yes	Yes	No	5	2
POL/7586.00006	65/F/WH	Medulla oblongata ischaemic stroke. / Ischaemic stroke (虚血性脳卒中) / Nervous system disorders (神経系障害)	NO/--/--	443	700	258 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 7 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
RUS/6508.00002	74/F/WH	Sigmoid Colon Cancer / Colon cancer (結腸癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	NO/--/--	64	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1
TUR/7555.00005	75/M/WH	Worsening of AMD / Age-related macular degeneration (加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	391	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 8 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
CHE/7431.00004	80/F/WH	Severe Vision loss preexisting, now again two lines of loss / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	449	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1
CZE/7637.00007	75/F/WH	Endophthalmitis / Endophthalmitis (眼内炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	O/SE/L	393	448	56 DAYS	Sev	Yes	No	Yes	5	2
DEU/6718.00001	86/F/WH	fibrosis retina / Retinal fibrosis (網膜線維症) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/L	29	ONGOING	MISSING	Mod	No	Yes	No	5	1
ESP/6954.00007	86/M/WH	HEMATURIA / Haematuria (血尿) / Renal and urinary disorders (腎および尿路障害)	NO/--/--	388	391	4 DAYS	Sev	Yes	No	No	5	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 9 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
EST/7642.00010	67/F/WH	visual acuity dropped 20 points / Visual acuity reduced (視力低下) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	288	ONGOING	MISSING	Mod	No	No	No	5	1
FRA/6234.00001	80/F/WH	suden and rapid progressionto geographic area atrophy / Dry age-related macular degeneration (乾性加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	86	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	Yes	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 10 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
FRA/7585.00011	84/F/WH	bowel cancer / Gastrointestinal carcinoma (消化器癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	NO/--/--	614			Sev	Yes	No	No	5	6
IRL/7567.00002	77/M/WH	exacerbation of Chronic obstructive pulmonary disease / Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	NO/--/--	537	565	29 DAYS	Mod	Yes	No	No	5	4

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

RTH258-C002 Week 96 Analysis

Listing 14.3.2-1.4_y2 (Page 11 of 11)
Listing of Adverse Events Leading to Permanent Study Treatment Discontinuation
Safety Analysis Set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/ Center.Subject	Age/ Sex/ Race	Adverse Event (Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class)	Site	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Related to SM	Related to AP	Action taken	Outcome
POL/7802.00018	77/F/WH	Retinal detachment / Retinal detachment (網膜剥離) / Eye disorders (眼障害)	O/SE/R	230	ONGOING	MISSING	Sev	Yes	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown; Age in years; Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day # Start day + 1. Ongoing events: 'ONGOING' replaces end date, 'MISSING' replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA version 20.1 has been used for reporting.

Table 7-7　　重篤な有害事象の一覧（A2301E1 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.2 Listing of serious adverse events Extension safety set

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 1 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/3947.00038/N	69/M/WH	BRO6	ACUTE CHOLECYSTITIS / Cholecystitis acute (急性胆嚢炎) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	168	170	3 DAYS	Moderate	NO/--/--	No	No	6	2
			PROSTATE CANCER / Prostate cancer (前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))	-78	ONGOING	MISSING	Moderate	NO/--/--	No	No	1	1
			WORSENING CHOLEDOCHOLITHIASIS / Bile duct stone (胆管結石) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	168	170	3 DAYS	Moderate	NO/--/--	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 2 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject/Japanese Ancestry	Age/Sex/Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/6221.00028/N	82/F/WH	BRO6	INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER, RIGHT / Invasive ductal breast carcinoma (浸潤性乳管癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	-399	ONGOING	MISSING	Severe	NO/--/--	No	No	1	1
USA/7426.00015/N	90/F/WH	BRO6	BROKEN LEFT FEMUR / Femur fracture (大腿骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	3	148	146 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	4	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 3 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/2627.000 09/N	77/F/WH	BRO3	ACUTE CONGESTIVE HEART FAILURE / Cardiac failure congestive (うっ血性心不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	55	57	3 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	4	2
			ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE / Respiratory failure (呼吸不全) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	132	135	4 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	6	2
			MULTI-SYSTEM ORGAN FAILURE / Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	157	163	7 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	5	5
USA/5050.000 09/N	77/M/WH	BRO3	ACUTE INTRACRANIAL HEMORRHAGE / Haemorrhage intracranial (頭蓋内出血) / Nervous system disorders (神経系障害)	101	101	1 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	1	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 4 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject/Japanese Ancestry	Age/Sex/Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/5050.00010/N	86/M/OT	BRO3	ATRIAL FIBRILLATION / Atrial fibrillation (心房細動) / Cardiac disorders (心臓障害)	-333	ONGOING	MISSING	Severe	NO/--/--	No	No	1	1
USA/5101.00014/N	88/F/WH	BRO3	PNEUMONIA / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	141	146	6 DAYS	Moderate	NO/--/--	No	No	4	2
USA/5897.00017/N	74/M/WH	BRO3	CORONARY ARTERY DISEASE / Coronary artery disease (冠動脈疾患) / Cardiac disorders (心臓障害)	-655	ONGOING	MISSING	Mild	NO/--/--	No	No	1	1
USA/6221.00024/N	71/F/WH	BRO3	BRANCH RETINAL ARTERY OCCLUSION / Retinal artery occlusion (網膜動脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	78	ONGOING	MISSING	Severe	O/SE/R	No	No	1	1
			BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION / Retinal vein occlusion (網膜静脈閉塞) / Eye disorders (眼障害)	78	ONGOING	MISSING	Severe	O/SE/R	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 5 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject/Japanese Ancestry	Age/Sex/Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/6996.00004/N	77/F/WH	BRO3	WORSENING OF HYPERTENSION / Hypertension (高血圧) / Vascular disorders (血管障害)	113	148	36 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	4	2
USA/7493.00007/N	89/F/WH	BRO3	ANXIETY / Anxiety (不安) / Psychiatric disorders (精神障害)	-303	ONGOING	MISSING	Moderate	NO/--/--	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 6 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/Center.Subject/Japanese Ancestry	Age/Sex/Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/5447.00009/N	92/M/WH	AFL2	SEVERE PROTEIN-CALORIE MALNUTRITION REQUIRING HOSPITALIZATION / Malnutrition (栄養障害) / Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)	89	92	4 DAYS	Moderate	NO/--/--	No	No	1	2
			SYNCOPE / Syncope (失神) / Nervous system disorders (神経系障害)	32	35	4 DAYS	Moderate	NO/--/--	No	No	1	2
USA/6803.00002/N	86/M/WH	AFL2	METASTATIC PROSTATE CANCER / Prostate cancer metastatic (遠隔転移を伴う前立腺癌) / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)	-48	ONGOING	MISSING	Moderate	NO/--/--	No	No	1	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 7 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/7354.000 18/N	66/F/WH	AFL2	PLEURAL EFFUSION / Pleural effusion (胸水) / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)	105	108	4 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	1	2
			PNEUMONIA / Pneumonia (肺炎) / Infections and infestations (感染症および寄生虫症)	32	36	5 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	1	2
			SYMPTOMATIC MACROCYTIC ANEMIA / Anaemia macrocytic (大球性貧血) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	65	70	6 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	4	2
USA/7426.000 14/N	86/F/WH	AFL2	ABDOMINOPELVIC LYMPHADENOPATHY / Lymphadenopathy (リンパ節症) / Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害)	185	190	6 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	6	5
			ENCEPHALOPATHY / Encephalopathy (脳症) / Nervous system disorders (神経系障害)	185	190	6 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	6	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.2 (Page 8 of 8)
Listing of serious adverse events
Extension safety set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/7426.00014/N	86/F/WH	AFL2	RIGHT PATELLA FRACTURE / Patella fracture (膝蓋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	156	ONGOING	MISSING	Severe	NO/--/--	No	No	6	1
USA/7733.00001/N	78/F/WH	AFL2	DIASTOLIC HEART FAILURE / Left ventricular failure (左室不全) / Cardiac disorders (心臓障害)	-180	ONGOING	MISSING	Severe	NO/--/--	No	No	1	1
USA/7765.00004/N	69/F/WH	AFL2	WORSENING OF CHOLELITHIASIS / Cholelithiasis (胆石症) / Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)	158	161	4 DAYS	Severe	NO/--/--	No	No	6	2

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

Table 7-8　　試験中止に至った有害事象の一覧（A2301E1 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.3 Listing of adverse events leading to permanent study discontinuation Extension safety set

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.3 (Page 1 of 2)
Listing of adverse events leading to permanent study discontinuation
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/2627.00009/N	77/F/WH	BRO3	MULTI-SYSTEM ORGAN FAILURE / Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	157	163	7 DAYS	Severe	Yes	NO/--/--	No	No	5	5

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.3 (Page 2 of 2)
Listing of adverse events leading to permanent study discontinuation
Extension safety set

Treatment: Aflibercept 2mg

Country/Center.Subject /Japanese Ancestry	Age/Sex/ Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/7426.00014/N	86/F/WH	AFL2	RIGHT PATELLA FRACTURE / Patella fracture (膝蓋骨骨折) / Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)	156	ONGOING	MISSING	Severe	Yes	NO/--/--	No	No	6	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

Table 7-9　　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（A2301E1 試験，SAF）

Listing 14.3.2-1.4 Listing of adverse events leading to permanent study treatment discontinuation Extension safety set

RTH258A2301E1 Week 24 Analysis

Listing 14.3.2-1.4 (Page 1 of 1)
Listing of adverse events leading to permanent study treatment discontinuation
Extension safety set

Treatment: Brolucizumab 6mg

Country/Center.Subject/Japanese Ancestry	Age/Sex/Race	Core treatment group	Adverse Event (Reported Term) / Preferred Term / System Organ Class	Start Day	End Day	Duration	Severity	SAE	Site	Related to SM	Related to AP	Action Taken	Outcome
USA/2627.000 09/N	77/F/WH	BRO3	MULTI-SYSTEM ORGAN FAILURE / Multiple organ dysfunction syndrome (多臓器機能不全症候群) / General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)	157	163	7 DAYS	Severe	Yes	NO/--/--	No	No	5	5
USA/6997.000 18/N	76/F/WH	BRO3	WORSENING OF EXUDATIVE AMD / Neovascular age-related macular degeneration (新生血管加齢黄斑変性) / Eye disorders (眼障害)	29	ONGO ING	MISSING	Moderate	No	O/SE/R	No	No	5	1

- Sex: M=Male, F=Female, U=Unknown Age in years Race: WH=White, BL=Black or African American, AM=American Indian or Alaska native, AS=Asian, NH=Native Hawaiian or other Pacific Islander, OT=Other, ML=Multiple.
- Day: Relative to the first day of study treat. Relationship: SM=Study treat, AP=Study treat Procedure.
- Duration = End day - Start day + 1. Ongoing events: "ONGOING" replaces end date, "MISSING" replaces the duration.
- Site: O = Ocular, NO = Non-ocular, SE = Study Eye, FE = Fellow eye, R = Right Eye, L = Left Eye.
- Action taken: 1=Dose Not Changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 6=Not Applicable.
- Outcome: 1=Not Recovered/Not Resolved, 2=Recovered/Resolved, 4=Recovered/Resolved with Sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown.
- MedDRA Version 20.1 has been used for reporting. BRO6=Brolucizumab 6mg, BRO3=Brolucizumab 3mg, AFL2=Aflibercept 2mg.

Table 7-10　　重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の一覧（E003 試験，SAF）

Listing 14-21 Listing of Subjects with Deaths, Other Serious or Clinically Significant Adverse Events (Safety Analysis Set)

CRTH258A2201

Listing 14-21
Listing of Subjects with Deaths, Other Serious or Clinically Significant Adverse Events (Safety Analysis Set)

Treatment	Subject Number	Age/ Sex/ Race	Location	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation ship	Action Taken	SAE?	D/C
Brolucizumab 3 mg	7645.00006	64/F/WH		Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Rib fracture (肋骨骨折)/BILATERAL RIB FRACTURE	30	1		1	MODERATE	NR	1	Y	N
Brolucizumab 3 mg	7700.00002	72/M/AS	OD	Eye disorders (眼障害)/Endophthalmitis (眼内炎)/Endophthalmitis	14	14		1	MODERATE	R	5	Y	N
Brolucizumab 6 mg	5897.00004	76/F/WH		Cardiac disorders (心臓障害)/Cardiac failure congestive (うっ血性心不全)/congestive heart failure	83	27		1	MODERATE	NR	6	Y	N
Brolucizumab 6 mg	5897.00004	76/F/WH		Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/Pneumonia (肺炎)/pneumonia	83	27	13 DAYS	2	MODERATE	NR	6	Y	N

Location: * = Non-study eye; D/C = discontinued from the study, Tx = Treatment.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=Recovered/resolved, 3=Recovering/resolving, 4=Recovered/resolved with sequelae, 5=Fatal, 6=Unknown..
Relationship: R = Related to investigational product, RP = Related to investigational product administration procedure, NR = Not related to investigational product/procedure.
Action taken: 1=Dose not changed, 2=Dose reduced, 3=Dose increased, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 6=concomitant medication taken, 7=Non-drug therapy, 8=Hospitalization/prolonged hospitalization.
Adverse events are coded using MedDRA version 17.0

Table 7-11　　重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の一覧（C-12-006 試験，SAF）

Listing AEPL3 C-12-006, Safety Set Listing of Subjects with Deaths, Other Serious or Clinically Significant Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)

Listing AEPL3
C-12-006, Safety Set
Listing of Subjects with Deaths, Other Serious or Clinically Significant Treatment Emergent Adverse Events (TEAE)

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.2338.1160	73/F		ESBA 1008	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)/chronic obstructive pulmonary disease	251	21	.	ongw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.2338.1160	73/F		ESBA 1008	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/Chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)/exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease	327	20	18	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.2627.1152	73/M		ESBA 1008	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Arthropod bite (節足動物咬傷)/Exacerbation of cellulitis right leg secondary to a spider bite.	31	3	5	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.3250.1026	62/M	OS	ESBA 1008	Eye disorders (眼障害)/Retinal tear (網膜裂孔)/RETINAL TEAR	209	35	15	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.3910.1037	62/M	OS	ESBA 1008	Investigations (臨床検査)/Intraocular pressure increased (眼圧上昇)/Increased ocular pressure	1	1	1	resw	Moderate	RP	Nochg	Y	N
C12006.3910.1037	62/M		ESBA 1008	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/Endocarditis (心内膜炎)/Endocarditis	347	39	54	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.4046.1055	89/F		ESBA 1008	Gastrointestinal disorders (胃腸障害)/Colitis (大腸炎)/Acute distal colitis- resolving	192	26	6	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.4046.1126	75/M		ESBA 1008	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Lower limb fracture (下肢骨折)/Fractured Right Leg	367	52	84	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.4070.1129	86/M		ESBA 1008	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/Pneumonia (肺炎)/pneumonia	351	43	8	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.4070.1185	85/F		EYLEA	Nervous system disorders (神経系障害)/Cerebrovascular accident (脳血管発作)/cerebravascular accident	320	12	4	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.5050.1046	88/F		EYLEA	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/Pneumonia escherichia (大腸菌性肺炎)/Multi-drug resistant Eschericia Coli Pneumonia	89	33	16	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.5050.1046	88/F		EYLEA	Nervous system disorders (神経系障害)/Transient ischaemic attack (一過性脳虚血発作)/Transient Ischemic attack	202	34	4	resw	Moderate	R	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.5050.1046	88/F		EYLEA	Infections and infestations (感染症および寄生虫症)/Cellulitis (蜂巣炎)/CELLULITIS RIGHT LEG	225	2	4	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.5050.1098	80/M		ESBA 1008	Cardiac disorders (心臓障害)/Myocardial ischaemia (心筋虚血)/Ischemic heart disease	77	19	1	Fatal	Severe	R	Nochg	Y	Y
C12006.5894.1079	83/M		ESBA 1008	Vascular disorders (血管障害)/Aortic aneurysm (大動脈瘤)/worsening of thoracoabdominal aortic aneurysm	369	4	4	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.6176.1096	92/F		EYLEA	Cardiac disorders (心臓障害)/Atrial fibrillation (心房細動)/worsening atrial fibrillation	345	16	2	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.6221.1080	77/M		EYLEA	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Subdural haematoma (硬膜下血腫)/Subdural Hematoma	68	14	35	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.6221.1080	77/M		EYLEA	Nervous system disorders (神経系障害)/Subarachnoid haemorrhage (くも膜下出血)/subarachnoid hemorrhage	85	31	52	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.6221.1080	77/M		EYLEA	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Humerus fracture (上腕骨骨折)/left-humerus fracture	143	25	4	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.6221.1112	84/M		EYLEA	Injury, poisoning and procedural complications (傷害、中毒および処置合併症)/Incisional hernia (瘢痕ヘルニア)/Incisional midline hernia	147	38	17	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.6222.1188	76/M		EYLEA	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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）)/Thyroid cancer (甲状腺癌)/Thyroid Cancer	170	2	.	ongw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.6763.1054	59/M	OS	EYLEA	Eye disorders (眼障害)/Retinal detachment (網膜剥離)/Retinal Detachment	276	51	1	resw	Severe	NR	Disc	Y	Y
C12006.6765.1032	88/M		EYLEA	Investigations (臨床検査)/Heart rate irregular (心拍数不整)/irregular heart beat	145	33	7	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.6765.1032	88/M		EYLEA	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/Dyspnoea (呼吸困難)/Shortness of breath	371	28	4	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N
C12006.6782.1173	76/M		ESBA 1008	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害)/Dyspnoea (呼吸困難)/shortness of breath	262	36	7	resw	Severe	NR	Nochg	Y	N
C12006.6783.1088	87/F		ESBA 1008	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (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))/Pancreatic carcinoma (膵癌)/Pancreatic Cancer	388	85	.	ongw	Moderate	NR	Nochg	Y	Y
C12006.6783.1117	71/F		EYLEA	Cardiac disorders (心臓障害)/Atrial fibrillation (心房細動)/Atrial Fibrillation with Rapid Ventricle Response	219	45	2	resw	Moderate	NR	Nochg	Y	N

Subject Number	Age(Y)/ Sex	AE Site	Treatment	System Organ Class/ Preferred Term/ Adverse Event Description	Onset Day	Days from last Tx	AE Dur	Out-come	Severity	Relation-ship	Action Taken	SAE?	D/C
C12006.6783.1117	71/F		EYLEA	General disorders and administration site conditions (一般・全身障害および投与部位の状態)/Chest pain (胸痛)/Chest Pain	340	4	2	res	Moderate	NR	Nochg	Y	N

ESBA 1008 = ESBA 1008 6 mg/50uL
EYLEA = EYLEA 2 mg/50uL
AE Site: *Indicates nonstudy eye; D/C = discontinued from the study due to AE, Tx = Treatment
Outcome: ong = Ongoing without treatment, ongw = Ongoing with treatment, res = Resolved without treatment, resw = resolved with treatment, lfup = Lost-to-followup, unk = Unknown
Relationship: R = Related to investigational product, RP = Related to investigational product administration procedure, NR = Not related to investigational product/procedure
Action taken: Nochg = Investigational product dose not changed, Reduc = Investigational product dose reduced, Incr = Investigational product dose increased, Inter = Investigational product dose interrrupted, Disc = Investigational product discontinued, Unk=Unknown
Adverse events are coded using MedDRA version 15.0

Table 7-12　重篤な有害事象，臨床的に注目すべき有害事象の一覧（C-10-083 試験）

Inv	Sub	Age	Sex	Race	Treatment	PT	Onset Day	Intensity	Duration of Event	Outcome of Event	Serious	C/A	DC'D Due AE
2933	2001	83Y	M	White	ESBA1008 3 mg	脳血管発作	136	Severe	23 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
						肺水腫	153	Severe	3 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
5444	4603	71Y	M	White	ESBA1008 3 mg	失神	5	Moderate	3 Seconds	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
6328	4452	78Y	M	White	ESBA1008 3 mg	一過性脳虚血発作	58	Severe	3 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
6297	4251	70Y	F	White	ESBA1008 3 mg	視力低下	8	Moderate	24 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
5894	4502	83Y	M	White	ESBA1008 4.5 mg	水疱	88	Mild	2 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
						慢性閉塞性肺疾患	84	Moderate	4 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
3544	5002	74Y	F	White	ESBA1008 4.5 mg	肝炎	66	Moderate	8 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
6231	8601	73Y	F	White	ESBA1008 4.5 mg	椎骨脳底動脈不全	80	Moderate	8 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
5775	9002	68Y	F	White	ESBA1008 6.0 mg	視力低下	1	Moderate	30 Seconds	Resolved w/Tx	Yes	RP	No
5444	4602	84Y	M	White	ESBA1008 6.0 mg	急性心筋梗塞	36	Moderate	22 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
						急性呼吸不全	36	Moderate	22 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
						多臓器不全	36	Moderate	22 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
						急性膵炎	36	Moderate	22 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
6328	4451	60Y	F	White	ESBA1008 6.0 mg	処置後血腫	54	Moderate	6 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
4879	8201	76Y	M	White	LUCENTIS	大動脈バイパス	38	Mild	7 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
6222	3603	74Y	M	White	LUCENTIS	蜂巣炎	83	Moderate	6 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
6274	9404	83Y	M	White	LUCENTIS	脳血管発作	128	Severe	2 Hours	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
6187	7002	79Y	M	White	LUCENTIS	呼吸困難	92	Moderate	10 Days	Resolved wo/Tx	Yes	NR	No
6272	9601	78Y	M	White	LUCENTIS	眼内炎	143	Severe	105 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	Yes
4790	1007	85Y	M	White	LUCENTIS	肺炎	101	Moderate	7 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No
5775	9001	88Y	F	White	LUCENTIS	肺炎	64	Moderate	4 Days	Resolved w/Tx	Yes	NR	No

Source: Tablez Deaths, Other Serious or Clinically Significant Adverse Events
Inv = Investigator, Sub = Subject. C/A = Causality Assessment, DC'D Due AE = Subject discontinued from study due to adverse event
M = Male F = Female, N/A = Not Available
* Event occurred intermittently, w/Tx = With treatment, wo/Tx = Without treatment
Related to Test Article (RTA) = Event was assessed as related to the use of test article
Related to Procedure (RP) = Event was assessed as related to the administration procedure
Not Related (NR) = Event was assessed as unrelated to the use of test article
Age expressed as D (Days), M (Months), and Y (Years)

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Alkharsah KR (2018)] VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications. Int J Mol Sci; 19(6). pii: E1642.

[Brezski RJ and Jordan RE (2010)] Cleavage of IgGs by proteases associated with invasive diseases: an evasion tactic against host immunity? MAbs; 2(3):212-20.

[Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006)] Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1432-44.

[Glund S, Gan G, Moschetti V, et al. (2018)] The Renal Elimination Pathways of the Dabigatran Reversal Agent Idarucizumab and its Impact on Dabigatran Elimination. Clin Appl Thromb Hemost; 24(5):724-33.

[Holland MC, Wurthner JU, Morley PJ, et al. (2013)] Autoantibodies to variable heavy (VH) chain Ig sequences in humans impact the safety and clinical pharmacology of a VH domain antibody antagonist of TNF-α receptor 1. J Clin Immunol; 33(7):1192-203.

[Kim HS, Kim I, Zheng L, et al. (2016)] Evading pre-existing anti-hinge antibody binding by hinge engineering. MAbs; 8(8):1536-47.

[Papadopoulos KP, Isaacs R, Bilic S, et al. (2015)] Unexpected hepatotoxicity in a phase I study of TAS266, a novel tetravalent agonistic Nanobody® targeting the DR5 receptor. Cancer Chemother Pharmacol; 75(5):887-95.

[Rispens T, de Vrieze H, de Groot E, et al. (2012)] Antibodies to constant domains of therapeutic monoclonal antibodies: anti-hinge antibodies in immunogenicity testing. J Immunol Methods; 375(1-2):93-9.

[Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. (2006)] Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1419-31.

[Yang J, Shord S, Zhao H, et al. (2013)] Are hepatic impairment studies necessary for therapeutic proteins? Clin Ther; 35(9):1444-51.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. (2006)] Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1432-44.

[Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. (2012)] Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology; 119(12):2537-48.

[Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. (2001)] Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol; 119(7):1050-8.

[Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. (2006)] Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med; 355(14):1419-31.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし