目次

2.7.3 臨床的有効性 9
2.7.3.1 背景及び概観 9
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 9
2.7.3.2 試験の概略 11
2.7.3.2.1 nAMD 患者を対象とした試験デザイン，試験方法及び試験結果 11
2.7.3.2.1.1 試験デザインの主な特徴 11
2.7.3.2.1.1.1 GR40306 試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び GR40844 試験（海外第 III 相臨床試験） 11
2.7.3.2.1.1.2 BP29647 試験（海外第 II 相臨床試験） 15
2.7.3.2.1.1.3 CR39521 試験（海外第 II 相臨床試験） 16
2.7.3.2.1.1.4 BP28936 試験（海外第 I 相臨床試験） 17
2.7.3.2.1.2 試験の対象集団 17
2.7.3.2.1.3 遮蔽化 19
2.7.3.2.1.4 GR40306 試験及び GR40844 試験における有効性の評価項目の解析手法とデータの取扱い 19
2.7.3.2.1.5 GR40306 試験の結果の要約 21
2.7.3.2.1.5.1 試験対象集団 21
2.7.3.2.1.5.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 21
2.7.3.2.1.5.3 有効性評価項目における結果の要約 22
2.7.3.2.1.6 GR40844 試験の結果の要約 26
2.7.3.2.1.6.1 試験対象集団 26
2.7.3.2.1.6.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 26
2.7.3.2.1.6.3 有効性評価項目における結果の要約 27
2.7.3.2.1.7 BP29647 試験の結果の要約 31
2.7.3.2.1.7.1 試験対象集団 31
2.7.3.2.1.7.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 31
2.7.3.2.1.7.3 有効性評価項目における結果の要約 32
2.7.3.2.1.8 CR39521 試験の結果の要約 35
2.7.3.2.1.8.1 試験対象集団 35
2.7.3.2.1.8.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 36
2.7.3.2.1.8.3 有効性評価項目における結果の要約 36
2.7.3.2.1.9 BP28936 試験の概略 38
2.7.3.2.1.9.1 試験対象集団 38
2.7.3.2.1.9.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 38
2.7.3.2.2 DME 患者を対象とした試験のデザイン，試験方法及び試験結果 38
2.7.3.2.2.1 試験デザインの主な特徴 38
2.7.3.2.2.1.1 GR40349 試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び GR40398 試験（海外第 III 相臨床試験） 38

2.7.3.2.2.1.2 BP30099 試験（海外第 II 相臨床試験） 41
2.7.3.2.2.2 試験の対象集団 41
2.7.3.2.2.3 遮蔽化 43
2.7.3.2.2.4 眼の有効性の評価項目 43
2.7.3.2.2.4.1 BCVA 43
2.7.3.2.2.4.2 Enhanced Depth Imaging SD-OCT 43
2.7.3.2.2.4.3 CFP 43
2.7.3.2.2.4.4 FFA 43
2.7.3.2.2.4.5 任意の眼画像評価 43
2.7.3.2.2.5 患者報告アウトカム（PRO） 43
2.7.3.2.2.6 有効性の評価項目の解析手法とデータの取扱い 44
2.7.3.2.2.6.1 GR40349 試験及び GR40398 試験 44
2.7.3.2.2.6.2 BP30099 試験 47
2.7.3.2.2.6.3 GR40349 試験及び GR40398 試験の DME 統合解析 47
2.7.3.2.2.7 GR40349 試験の結果の要約 48
2.7.3.2.2.7.1 試験対象集団 48
2.7.3.2.2.7.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 48
2.7.3.2.2.7.3 有効性評価項目における結果の要約 49
2.7.3.2.2.8 GR40398 試験の結果の要約 55
2.7.3.2.2.8.1 試験対象集団 55
2.7.3.2.2.8.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 55
2.7.3.2.2.8.3 有効性評価項目における結果の要約 56
2.7.3.2.2.9 BP30099 試験の結果の要約 62
2.7.3.2.2.9.1 試験対象集団 62
2.7.3.2.2.9.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 62
2.7.3.2.2.9.3 有効性評価項目における結果の要約 63
2.7.3.2.3 JP39844 試験の概略 68
2.7.3.2.3.1 試験デザイン 68
2.7.3.2.3.2 試験対象集団 71
2.7.3.2.3.3 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 71
2.7.3.3 全有効性評価試験での比較検討 71
2.7.3.3.1 試験対象集団 71
2.7.3.3.1.1 nAMD 患者を対象とした有効性試験の対象集団の比較 71
2.7.3.3.1.2 DME 患者を対象とした有効性試験の対象集団の比較 83
2.7.3.3.2 COVID-19 による影響 95
2.7.3.3.2.1 nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 95
2.7.3.3.2.2 DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験 95
2.7.3.3.3 有効性試験の結果の比較検討 96
2.7.3.3.3.1 nAMD 患者を対象とした有効性試験の結果 96
2.7.3.3.3.1.1 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値 96
2.7.3.3.3.1.2 その他の BCVA における結果 99

2.7.3.3.3.1.3 A 群における本剤の硝子体内投与間隔 105
2.7.3.3.3.1.4 OCT を用いた解剖学的評価 107
2.7.3.3.3.1.5 FFA を用いた解剖学的評価 110
2.7.3.3.3.1.6 NEI VFQ-25 スコアの変化 110
2.7.3.3.3.2 DME 患者を対象とした有効性試験の結果 112
2.7.3.3.3.2.1 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値 112
2.7.3.3.3.2.2 重要な副次的評価項目：ETDRS DRSS において 2 段階以上の改善が認められた患者の割合 115
2.7.3.3.3.2.3 その他の BCVA における結果 117
2.7.3.3.3.2.4 DR に対する有効性評価 125
2.7.3.3.3.2.5 B 群における本剤の硝子体内投与間隔 128
2.7.3.3.3.2.6 OCT を用いた解剖学的評価 130
2.7.3.3.3.2.7 NEI VFQ-25 スコアの変化 135
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 139
2.7.3.3.4.1 nAMD 患者を対象とした有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較 139
2.7.3.3.4.2 DME 患者を対象とした有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較 139
2.7.3.3.4.3 DME 患者を対象とした有効性試験の部分集団における重要な副次的評価項目の結果の比較 141
2.7.3.3.4.4 nAMD 患者を対象とした有効性試験における日本部分集団と全体集団の結果の比較 143
2.7.3.3.4.5 DME 患者を対象とした有効性試験における日本部分集団と全体集団の結果の比較 144
2.7.3.3.5 有効性に対する ADA の影響 147
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 148
2.7.3.4.1 nAMD 148
2.7.3.4.2 DME 148
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 149
2.7.3.6 参考文献 149

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要（nAMD） 10
表 2.7.3.1.1-2 本剤の有効性評価に用いた試験の概要（DME） 11
表 2.7.3.2.1.1.1-1 nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験の主な特徴 14
表 2.7.3.2.1.1.1-2 20週時及び24週時の疾患活動性の評価 14
表 2.7.3.2.1.1.1-3 Personalized treatment interval regimen のアルゴリズム 15
表 2.7.3.2.1.2-1 GR40306試験，GR40844試験，BP29647試験及び CR39521試験の主な選択基準及び除外基準 18
表 2.7.3.2.1.5.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40306試験，ITT） 24
表 2.7.3.2.1.6.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40844試験，ITT） 29
表 2.7.3.2.1.7.3-1 主な有効性評価項目の結果の一覧（BP29647試験，ITT） 33
表 2.7.3.2.1.8.3-1 主な有効性評価項目の結果の一覧（CR39521試験，ITT） 37

表 2.7.3.2.2.1.1-1 DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験の主な特徴 40
表 2.7.3.2.2.2-1 GR40349試験，GR40398試験及び BP30099試験の主な選択基準及び除外基準 42
表 2.7.3.2.2.7.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40349試験，ITT） 52
表 2.7.3.2.2.8.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40398試験，ITT） 59
表 2.7.3.2.2.9.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（BP30099試験） 65
表 2.7.3.2.3.1-1 JP39844試験の主な選択基準 70
表 2.7.3.3.1.1-1 組み入れ例及び中止例の内訳（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 72
表 2.7.3.3.1.1-2 人口統計学的特性（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 74
表 2.7.3.3.1.1-3 ベースライン時の眼の疾患特性（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 77
表 2.7.3.3.1.2-1 組み入れ例及び中止例の内訳（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 84
表 2.7.3.3.1.2-2 人口統計学的特性（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 86
表 2.7.3.3.1.2-3 ベースライン時の眼の疾患特性（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 93
表 2.7.3.3.3.1.1-1 BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 98
表 2.7.3.3.3.1.1-2 BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（nAMD 統合解析，主要解析及び補足的解析） 99
表 2.7.3.3.3.1.2-1 40/44/48週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 101
表 2.7.3.3.3.1.2-2 40/44/48週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 103
表 2.7.3.3.3.1.3-1 A 群において，20週又は48週に到達した患者の20/24週時点又は48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 106
表 2.7.3.3.3.1.4-1 40/44/48週時点の中心領域網膜厚の変化量（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 108
表 2.7.3.3.3.1.6-1 24，48週時点の NEI VFQ-25スコアの変化（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT） 111
表 2.7.3.3.3.2.1-1 BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 113
表 2.7.3.3.3.2.1-2 BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（DME 統合解析，主要解析及び補足的解析） 114
表 2.7.3.3.3.2.2-1 ETDRS DRSS において2段階以上の改善が認められた患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 116
表 2.7.3.3.3.2.3-1 48/52/56週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 119
表 2.7.3.3.3.2.3-2 48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 122
表 2.7.3.3.3.2.5-1 20，32，52週時点の B 群における本剤投与間隔ごとの患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 129
表 2.7.3.3.3.2.5-2 52週時点の B 群における本剤の硝子体内投与間隔が，12週間隔未満に短

縮することなく12週間以上であった患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及びDME 統合解析，ITT） 130
表 2.7.3.3.3.2.6-1 48/52/56週時点の中心領域網膜厚の変化量（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 131
表 2.7.3.3.3.2.6-2 48/52/56週時点で DME が認められなかった患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 133
表 2.7.3.3.3.2.7-1 ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 136
表 2.7.3.3.3.2.7-2 ベースライン時から52週時までに NEI VFQ-25スコアが4以上改善した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT） 138
表 2.7.3.3.4.4-1 BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（日本部分集団，ITT） 144
表 2.7.3.3.4.5-1 BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（日本部分集団，ITT） 145
表 2.7.3.3.4.5-2 ETDRS DRSS においてベースライン時から16週時及び52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合（日本部分集団，ITT） 146

図一覧

図 2.7.3.2.1.1.1-1 試験デザイン（GR40306試験） 12
図 2.7.3.2.1.1.1-2 試験デザイン（GR40844試験） 13
図 2.7.3.2.1.1.2-3 試験デザイン（BP29647試験） 16
図 2.7.3.2.1.1.3-4 試験デザイン（CR39521試験） 16
図 2.7.3.2.1.5.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40306試験，ITT） 25
図 2.7.3.2.1.5.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40306試験，ITT） 26
図 2.7.3.2.1.6.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40844試験，ITT） 30
図 2.7.3.2.1.6.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40844試験，ITT） 31
図 2.7.3.2.1.7.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP29647試験，TN，ITT） 35
図 2.7.3.2.1.7.3-2 BCVA の12週時からの平均変化量の推移（BP29647試験，不完全応答集団，ITT） 35
図 2.7.3.2.1.8.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（CR39521試験，ITT） 38
図 2.7.3.2.2.1.1-1 試験デザイン（GR40349試験） 39
図 2.7.3.2.2.1.1-2 試験デザイン（GR40398試験） 40
図 2.7.3.2.2.1.2-3 試験デザイン（BP30099試験） 41
図 2.7.3.2.2.6-1 主要評価項目における Graph-Based Testing Procedure 45
図 2.7.3.2.2.7.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40349試験，ITT） 54
図 2.7.3.2.2.7.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40349試験，ITT） 55
図 2.7.3.2.2.8.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40398試験，ITT） 61
図 2.7.3.2.2.8.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40398試験，ITT） 62
図 2.7.3.2.2.9.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP30099試験，ITT，TN） 66

図 2.7.3.2.2.9.3-2 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP30099試験，ITT，PT） 66
図 2.7.3.2.2.9.3-3 疾患活動性再燃までの期間（BP30099試験，ITT，TN） 67
図 2.7.3.2.2.9.3-4 疾患活動性再燃までの期間（BP30099試験，ITT，PT） 68
図 2.7.3.2.3.1-1 試験デザイン（JP39844試験） 69
図 2.7.3.3.3.1.2-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（nAMD 統合解析，ITT） 100
図 2.7.3.3.3.1.2-2 BCVA が15文字以上改善した患者の割合（nAMD 統合解析，ITT） 102
図 2.7.3.3.3.1.2-3 BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（nAMD 統合解析，ITT） 104
図 2.7.3.3.3.1.4-1 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（nAMD 統合解析，ITT） 109
図 2.7.3.3.3.2.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（DME 統合解析，ITT） 117
図 2.7.3.3.3.2.3-2 BCVA が15文字以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT） 120
図 2.7.3.3.3.2.3-3 BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（DME 統合解析，ITT） 123
図 2.7.3.3.3.2.4-1 ETDRS DRSS が2段階以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT） 125
図 2.7.3.3.3.2.4-2 ETDRS DRSS が3段階以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT） 127
図 2.7.3.3.3.2.6-1 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（DME 統合解析，ITT） 132
図 2.7.3.3.3.2.6-2 試験期間を通じて DME が認められなかった患者の割合（DME 統合解析，ITT） 134
図 2.7.3.3.4.1-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（nAMD 統合解析，ITT） 139
図 2.7.3.3.4.2-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME 統合解析，ITT） 140
図 2.7.3.3.4.3-1 重要な副次的評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME 統合解析，ITT） 142

略語一覧

略号	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CFP	color fundus photograph	カラー眼底写真
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	—
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FFA	fundus fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICGA	indocyanine green angiography	インドシアニングリーン蛍光眼底造影
ITT	intent-to-treat	—
IVT	intravitreal	硝子体内
LLD	low luminance deficit	低輝度条件下での視力低下
LS	least squares	—
MMRM	mixed-effect models for repeated measures	経時測定データに対する混合効果モデル
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25	—
NPDR	non-proliferative diabetic retinopathy	非増殖性糖尿病網膜症
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
OCT-A	optical coherence tomography-angiography	OCT アンギオグラフィー
PCV	polypoidal choroidal vasculopathy	ポリープ状脈絡膜血管症
PDR	proliferative diabetic retinopathy	増殖性糖尿病網膜症
PP	per protocol	—
PT	previously treated patients	抗 VEGF 薬による既治療の患者集団

略号	英名	和名
PTI	personalized treatment interval	—
RAP	retinal angiomatous proliferation	網膜血管腫状増殖
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SD-OCT	spectral domain-optical coherence tomography	スペクトラルドメイン型光干渉断層計
SS-OCT	swept source-optical coherence tomography	波長掃引型光干渉断層計
TN	treatment-naïve patients	抗 VEGF 薬による未治療患者
UWF	ultrawide field	超広角
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）は，加齢に伴い脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）が脈絡膜に発現し，網膜外層に浸出液，血液等が漏出し，網膜浮腫や網膜下の浸出液貯留が起こることで，視力障害又は失明に至る疾患である。糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema，DME）は，糖尿病網膜症（diabetic retinopathy，DR）の合併症であり，黄斑部に浮腫又は血漿成分の漏出が起こることで，視力障害又は失明に至る疾患である。いずれの疾患も，疾患の進行に血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF-A）及びアンジオポエチン-2（angiopoietin-2，Ang-2）の関与が示唆されている。

ファリシマブ（遺伝子組換え）（以降，ファリシマブ又は別名 RO6867461）は，F. Hoffmann-La Roche, Ltd.（以降，Roche 社）で創製された，VEGF-A 及び Ang-2に選択的に結合するヒト化二重特異性免疫グロブリン（IgG）1抗体である。ファリシマブ製剤（以降，本剤）の硝子体内投与により，VEGF-A 及び Ang-2に同時に結合することで，眼内病的血管構造の安定化，効率的な血管新生の阻害，及びこれらの結果として視力改善及び視力の長期維持が期待される。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要

本剤の nAMD 患者における有効性評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1.1-1に，DME 患者における有効性評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1.1-2に示した。

nAMD 患者に対する本剤投与の有効性は，日本人を含む nAMD 患者を対象とした GR40306試験（国際共同第 III 相臨床試験），日本人を含まない nAMD 患者を対象とした GR40844試験（海外第 III 相臨床試験），BP29647試験（海外第 II 相臨床試験）及び CR39521試験（海外第 II 相臨床試験）の成績で評価した。

また，DME 患者に対する本剤投与の有効性は，日本人を含む DME 患者を対象とした GR40349試験（国際共同第 III 相臨床試験），日本人を含まない DME 患者を対象とした GR40398試験（海外第 III 相臨床試験）及び BP30099試験（海外第 II 相臨床試験）の成績で評価した。

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要（nAMD）

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	割付・解析例数
海外	BP29647 第 II 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-1	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD 患者	有効性，安全性，忍容性及び薬物動態	A 群：ラニビズマブ0.5 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） B 群：本剤1.5 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） C 群：本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） D 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を28週時まで Q8W で IVT 投与。（36週時に最終来院） E 群：ラニビズマブ0.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を32週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院）	計273例 A 群：68例 B 群：46例 C 群：39例 D 群：46例 E 群：64例 （10例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）
海外	CR39521 第 II 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-2	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD 患者	有効性，安全性及び薬物動態	A 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を48週時まで Q12W で IVT 投与。（52週時に最終来院） B 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を48週時まで Q12W～Q16W で IVT 投与。（52週時に最終来院） C 群：ラニビズマブ0.5 mg を48週時まで Q4W で IVT 投与。（52週時に最終来院）	計76例 A 群：29例 B 群：31例 C 群：16例 （5例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）
国際	GR40306 第 III 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-3	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	nAMD 患者	有効性，安全性，作用持続性及び薬物動態	A 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。20週時，24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週時まで Q8W～Q16W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を108週時まで PTI で IVT 投与。（112週時に最終来院） B 群：アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降，アフリベルセプト2.0 mg を108週時まで Q8W で IVT 投与。（112週時に最終来院）	計671例 A 群：334例 B 群：337例
海外	GR40844 第 III 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-4					計658例 A 群：331例 B 群：327例

nAMD = neovascular age-related macular degeneration; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.

表 2.7.3.1.1-2　本剤の有効性評価に用いた試験の概要（DME）

地域	試験番号 相 資料区分 資料番号	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	割付・解析例数
海外	BP30099 第 II 相 評価資料 5.3.5.1-DME-1	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME 患者	有効性，安全性，忍容性及び薬物動態	A 群：ラニビズマブ0.3 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） B 群：本剤1.5 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院） C 群：本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。（36週時に最終来院）	未治療患者 計168例 A 群：59例 B 群：54例 C 群：55例 抗 VEGF 薬既治療患者 計61例 A 群：31例 B 群：1例 C 群：29例 （2例［1施設］は GCP 違反により解析から除外）
国際	GR40349 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-DME-2	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	DME 患者	有効性，安全性及び薬物動態	A 群：本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。（100週時に最終来院） B 群：本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。（100週時に最終来院） C 群：アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降はアフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。（100週時に最終来院）	計940例 A 群：315例 B 群：313例 C 群：312例
海外	GR40398 第 III 相 評価資料 5.3.5.1-DME-3					計951例 A 群：317例 B 群：319例 C 群：315例

DME = diabetic macular edema; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.7.3.2　試験の概略

2.7.3.2.1　nAMD 患者を対象とした試験デザイン，試験方法及び試験結果

2.7.3.2.1.1　試験デザインの主な特徴

2.7.3.2.1.1.1　GR40306試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び GR40844試験（海外第 III 相臨床試験）

GR40306試験及び GR40844試験の試験デザインは類似しており，いずれも nAMD 患者における有効性，安全性，作用持続性及び薬物動態の評価を目的とした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。GR40306試験及び GR40844試験の試験デザインを図 2.7.3.2.1.1.1-1及び図 2.7.3.2.1.1.1-2に，両試験の試験デザインの主な特徴を表 2.7.3.2.1.1.1-1に示した。

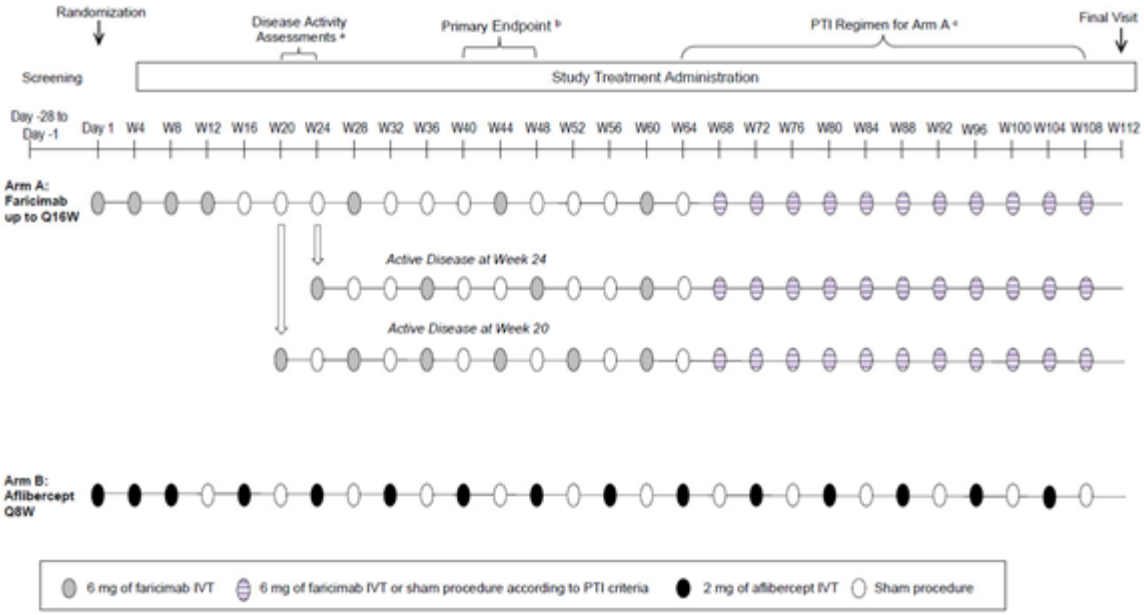
いずれの試験においても nAMD 患者を A 群又は B 群に1:1の比でランダムに割り付けた。割付因子は，ベースラインの最高矯正視力（best corrected visual acuity，BCVA）の文字スコア（Early Treatment Diabetic Retinopathy Study［ETDRS］チャートで74文字以上，73～55文字，54文字以下），低輝度条件下での視力低下（LLD）（33文字未満，33文字以上），及び地域（米国・カナダ，アジア，その他の地域）とした。A 群の患者（約320例）には，本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，20週時，24週時に疾患活動性の評価）の結果により，8週間隔，12週間隔又は16週間隔で本剤6.0 mg の硝子体内投与を60週時まで継続した。60週時以降108週時までは，治験薬注射来院時の光干渉断層計（optical coherence tomography，OCT）検査，BCVA 検査及び臨床評価の結果に基づき投与間隔を4週間単位で最短8週間から最

長16週間で調整する personalized treatment interval（PTI）レジメン（表 2.7.3.2.1.1.1-3）にて，本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。B 群の患者（約320例）には，アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，108週時まで8週間隔でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した。両群間の遮蔽を維持するため，治験薬を注射しない来院時には，両群の患者に対しシャム注射を行った。いずれの群も最終投与から4週間後の112週時に最終検査を実施した。

本試験に組み入れられた全体集団671例（A 群：334例，B 群：337例）のうち，日本部分集団は計52例（A 群：26例，B 群：26例）であり，日本部分集団のデータと GR40306試験における全体集団のデータを比較した。

GR40306試験では，日本における安全性評価例数確保のため，日本延長コホートとして患者を追加登録した。目標症例数は，グローバル登録症例及び日本延長コホート登録症例をあわせて，計100例以上とした。日本延長コホート期間中に追加登録した患者から得たデータは，GR40306試験の主要解析に含めなかった。

図 2.7.3.2.1.1.1-1 試験デザイン（GR40306試験）



BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; W = Week

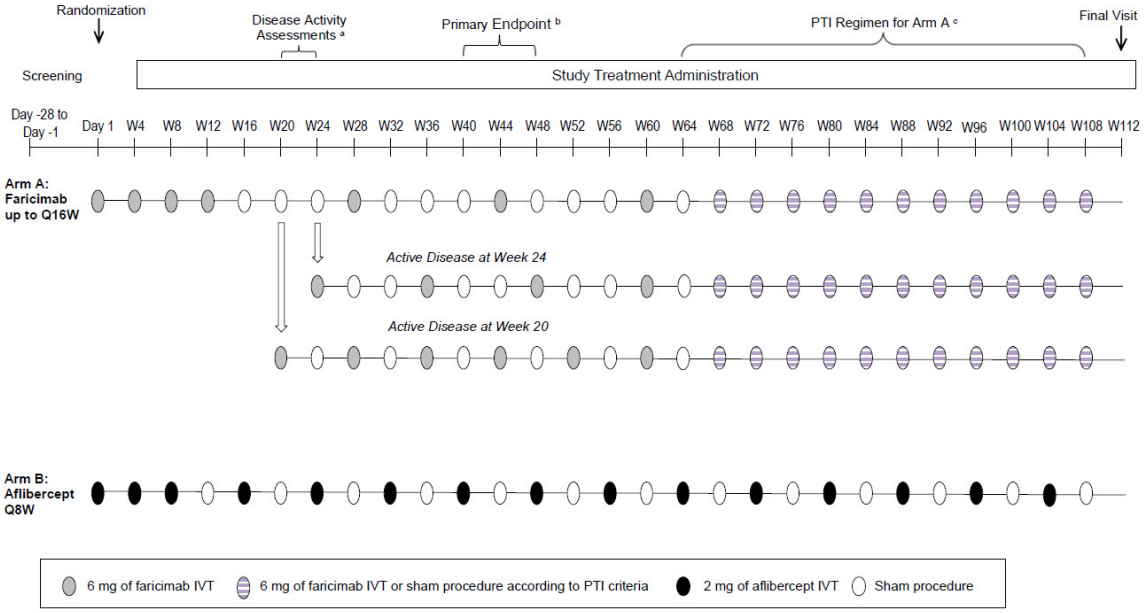
[a] At Weeks 20 and 24, patients underwent a disease activity assessment. Patients with anatomic or functional signs of disease activity at these timepoints received Q8W or Q12W dosing, respectively, up until Week 60. Patients with no disease activity at these two timepoints received Q16W dosing up until Week 60.

[b] The primary endpoint was the change from baseline in BCVA (as assessed on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters) based on an average at Weeks 40, 44, and 48.

[c] From Week 60 (when all patients in Arm A are scheduled to receive faricimab) onward, patients in Arm A are treated according to a PTI dosing regimen (between Q8W and Q16W).

[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 1を再掲]

図 2.7.3.2.1.1.1-2 試験デザイン（GR40844試験）



BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; W = Week.

[a] At Weeks 20 and 24, patients underwent a disease activity assessment. Patients with anatomic or functional signs of disease activity at these time points received Q8W or Q12W dosing, respectively, up until Week 60. Patients with no disease activity at these two time points received Q16W dosing up until Week 60.

[b] The primary endpoint was the change from baseline in BCVA (as assessed on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters) based on an average at Weeks 40, 44, and 48.

[c] From Week 60 (when all patients in Arm A are scheduled to receive faricimab) onward, patients in Arm A are treated according to a PTI dosing regimen (between Q8W and Q16W).

[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 1を再掲]

表 2.7.3.2.1.1.1-1 nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験の主な特徴

	GR40306試験	GR40844試験
相	III	
試験デザイン	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	
試験期間	112週間	
患者集団	nAMD 患者	
主要解析の割り付け例数	約640例	約640例
地域	日本を含む	日本を含まない
本剤の用法・用量	本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週時まで最長 Q16W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を108週時まで PTI で IVT 投与。	
対照薬の用法・用量	アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降，アフリベルセプト2.0 mg を108週時まで Q8W で IVT 投与。	
主要評価項目	BCVA におけるベースライン値から40，44，48週時の各時点の平均変化量の平均値（以降，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値）	
主な有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目	・BCVA の経時変化及び BCVA が改善した患者の割合 ・A 群における本剤の硝子体内投与間隔 ・OCT 及び FFA による解剖学的評価 ・NEI VFQ-25スコアの変化	

BCVA = best corrected visual acuity; FFA = fundus fluorescein angiography; IVT = intravitreal; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; Q16W = every 16 weeks.

表 2.7.3.2.1.1.1-2 20週時及び24週時の疾患活動性の評価

20週時及び24週時の検査において，以下のいずれかの基準に該当する場合「疾患活動性あり」と判定した。

- CST が直近2回のいずれかの来院時（20週の来院時は12週時と16週時，24週の来院時は16週時と20週時）の平均値と比べて50 μm を超える増加を示した
- CST が直近2回のいずれかの来院時に記録された最小の CST 値と比べて75 μm 以上の増加を示した
- BCVA が直近2回の来院時の平均値と比べて5文字以上減少し，この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した
- BCVA が直近2回の来院時に記録された最高 BCVA と比べて10文字以上減少し，この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した
- 新たな黄斑出血が認められ，この原因が nAMD の疾患活動性によると治験担当医師が判断した

BCVA = best corrected visual acuity; CST = central subfield thickness.
20週時に疾患活動性の基準を満たした A 群の患者は，8週ごとの注射を継続し，24週時は本剤を注射しなかった。24週時に上記基準のいずれにも非該当だが顕著な nAMD の疾患活動性が認められ，治療が必要であると治験担当医師により判断された A 群の患者は，24週時に本剤6.0 mg を注射したのち，12週ごとに反復注射することとした。

表 2.7.3.2.1.1.1-3 Personalized treatment interval regimen のアルゴリズム

投与間隔	基準
投与間隔延長 （最長で16週間隔） 右のすべての基準を満たす場合，投与間隔を4週間延長する。	• 直近2回の治験薬注射来院時の平均値と比較して CST が安定 [a] しており，CST がこれまでの治験薬注射来院時の最小 CST 値から50 µm 以上増加していない • BCVA[b] が直近2回の治験薬注射来院時の平均値と比べて5文字以上減少しておらず，かつこれまでの治験薬注射来院時の最高 BCVA[b] と比べて10文字以上減少していない • 新たな黄斑出血がない [c]
投与間隔短縮 （最短で8週間隔） 右の基準を1つ満たす場合，投与間隔を4週間短縮する。 右の基準を2つ以上満たす場合又は新たな黄斑出血が認められた場合，投与間隔を8週間に短縮する [d]。	• CST が直近2回の治験薬注射来院時の平均値と比べて50 µm 以上，又は過去の治験薬注射来院時の最小 CST 値と比べて75 µm 以上増加した • BCVA[b] が直近2回の治験薬注射来院時の平均値と比べて5文字以上減少した，又は過去の治験薬注射来院時の最高 BCVA[b] と比べて10文字以上減少した • 新たな黄斑出血がある [c]
投与間隔維持	「投与間隔延長」及び「投与間隔短縮」のいずれの基準にも該当しない場合

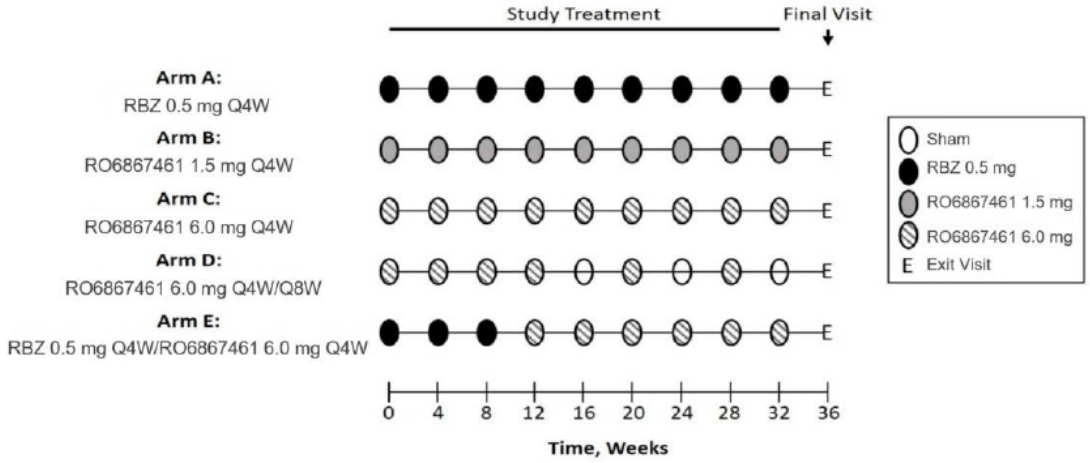
BCVA = best corrected visual acuity; CST = central subfield thickness.
[a] CST の変化が30 µm 未満
[b] BCVA の変化の原因が nAMD の疾患活動性によると，治験担当医師が判断した場合
[c] 黄斑出血の原因が nAMD の疾患活動性によると，治験担当医師が判断した場合
[d] 投与間隔を16週間隔から8週間隔に変更した患者においては，本治験中は再度の16週間隔までの延長を禁止した

2.7.3.2.1.1.2 BP29647試験（海外第 II 相臨床試験）

BP29647試験は，本剤の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態の評価を目的とした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。BP29647試験の試験デザインを図2.7.3.2.1.1.2-3に示した。

本試験では，nAMD 患者を A～E 群の5群に，3:2:2:2:3の比でランダムに割り付けた。A 群の患者（68例）にはラニビズマブ0.5 mg を32週時まで4週間隔で硝子体内投与した。B 群の患者（46例）には本剤1.5 mg を32週時まで4週間隔で硝子体内投与した。C 群の患者（39例）には本剤6.0 mg を32週時まで4週間隔で硝子体内投与した。D 群の患者（46例）には本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg を28週時まで8週間隔で硝子体内投与した。E 群の患者（64例）にはラニビズマブ0.5 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg を32週時まで4週間隔で硝子体内投与した。いずれの群も36週時に最終検査を実施した。すべての群の遮蔽を維持するため，治験薬を注射しない来院時には，両群の患者に対しシャム注射を行った。A 群及び E 群の患者のうち，12週目の BCVA が68文字以下の患者集団を抗 VEGF 薬治療に対する不完全応答集団とした。主要評価項目は，A～D 群の患者の BCVA におけるベースラインから36週時の平均変化量，及び不完全応答集団の BCVA における12週時から36週時の平均変化量であった。副次的評価項目及び探索的評価項目は5.3.5.1-nAMD-1 2に示した。

図 2.7.3.2.1.1.2-3 試験デザイン（BP29647試験）



Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; RBZ = ranibizumab.

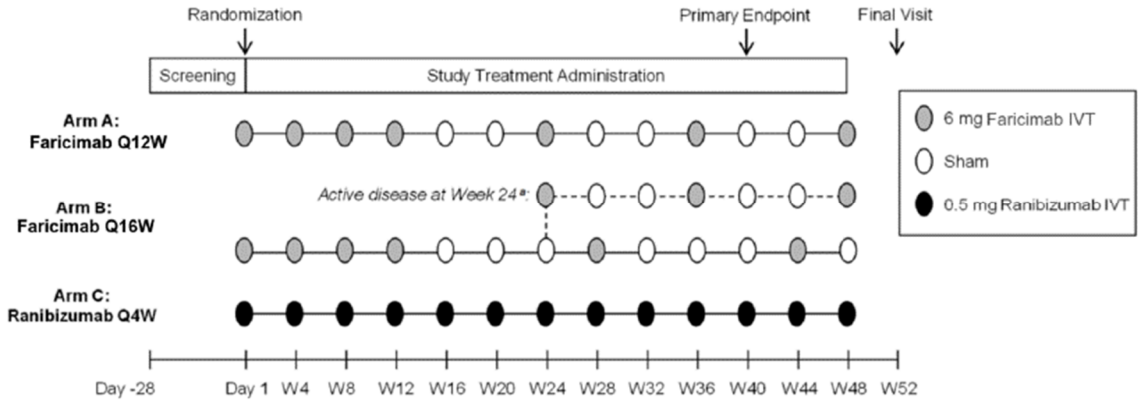
[5.3.5.1-nAMD-1 Figure 1を再掲]

2.7.3.2.1.1.3 CR39521試験（海外第 II 相臨床試験）

CR39521試験は，本剤の有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした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。CR39521試験の試験デザインを図2.7.3.2.1.1.3-4に示した。

本試験では，nAMD 患者を A～C 群の3群に，2:2:1の比でランダムに割り付けた。A 群の患者（24例）には本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で，その後本剤6.0 mg を48週時まで12週間隔で，硝子体内投与した。B 群の患者（31例）には本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で，その後本剤6.0 mg を44週時まで16週間隔で，硝子体内投与した。24週時検査で疾患活動性ありと評価された B 群の患者は，以降は本剤6.0 mg の12週間隔での硝子体内投与に変更した。C 群の患者（16例）にはラニビズマブ0.5 mg を48週時まで4週間隔で硝子体内投与した。主要評価項目は，BCVA におけるベースラインから40週時の平均変化量であった。副次的評価項目及び探索的評価項目は5.3.5.1-nAMD-2 Table 1に示した。

図 2.7.3.2.1.1.3-4 試験デザイン（CR39521試験）



IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; W = week.
a All patients were assessed for disease activity at Week 24. Patients in Arm B who were assessed with active disease at Week 24 then received a faricimab Q12W dosing interval for the remainder of the study.

[5.3.5.1-nAMD-2 Figure 1を再掲]

2.7.3.2.1.1.4 BP28936試験（海外第Ⅰ相臨床試験）

BP28936試験は，本剤の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の評価を目的とした多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増単回及び反復投与並行群間比較試験であった。

本試験は，過去にいずれかの抗 VEGF 薬の単剤投与を受けた50歳以上の nAMD 患者を対象とし，0.5 mg，1.5 mg，3.0 mg 及び6.0 mg の単回投与用量漸増（single-ascending dose，SAD）コホートであるパート A，及び3.0 mg 及び6.0 mg の反復投与用量漸増（multiple-ascending dose，MAD）コホートであるパート B で構成された。パート A では投与前4週間に適格と判断された患者を0.5 mg コホートから順に，1コホート当たり3例，計12例を登録した。本剤を硝子体内投与したのち，12週時まで安全性，忍容性，及び最大耐用量（maximum tolerated dose，MTD）を評価した。パート B では投与前4週間に適格と判断された患者を3.0 mg コホートから順に，1コホート当たり6例，計12例を登録した。8週時まで4週間隔で本剤を硝子体内投与したのち，20週時まで安全性及び忍容性を評価した。

BP28936試験の詳細は，5.3.3.2-1に記載した。

2.7.3.2.1.2 試験の対象集団

GR40306試験及び GR40844試験，BP29647試験及び CR39521試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.2.1.2-1に，GR40306試験の選択基準及び除外基準を5.3.5.1-nAMD-3 3.5に，GR40844試験の選択基準及び除外基準を5.3.5.1-nAMD-4 3.5に，BP29647試験の選択基準及び除外基準を5.3.5.1-nAMD-1 3.5に，CR39521試験の選択基準及び除外基準を5.3.5.1-nAMD-2 3.5に示した。

GR40306試験及び GR40844試験の主な選択基準及び除外基準は同じであり，BP29647試験及び CR39521試験の選択基準及び除外基準とも類似していた。

表 2.7.3.2.1.2-1　GR40306試験，GR40844試験，BP29647試験及び CR39521試験の主な選択基準及び除外基準

	GR40306試験	GR40844試験	BP29647試験	CR39521試験
一般的な主な選択基準	・50歳以上の患者		・50歳以上の患者	・50歳以上の患者
試験眼の選択基準	・未治療の CNV を伴う AMD（nAMD） ・FFA 又は OCT により CNV 活動性に関連する中心窩下成分が確認された，中心窩下 CNV 又は傍中心窩/中心窩外 CNV ・以下のすべての特徴を示す CNV 病変： - FFA による（血液，萎縮，線維症，新生血管を含む）病変全体の大きさが乳頭面積の9倍以下 - FFA による CNV 領域の面積が病変全体の大きさの50%以上 - FFA による活動性 CNV（漏出の証拠） - OCT による CNV からの滲出（漿液の存在） ・開始距離4 m で評価する ETDRS 視力検査において，BCVA が78～24文字（Snellen 式ではほぼ20/32～20/320に相当） ・確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能な，充分にクリアな中間透光体及び充分な瞳孔散大		・未治療の CNV を伴う AMD（nAMD） ・FFA 又は SD-OCT により CNV 活動性に関連する中心窩下成分が確認された，中心窩下 CNV 又は傍中心窩 CNV ・以下のすべての特徴を示す CNV 病変： - FFA による（血液，萎縮，線維症，新生血管を含む）病変全体の大きさが乳頭面積の6倍以下 - FFA による CNV 領域の面積が病変全体の大きさの50%以上 - FFA による活動性 CNV（漏出の証拠） - OCT による CNV からの滲出（漿液の存在） ・開始距離4 m で評価する ETDRS 視力検査において，BCVA が73～24文字（Snellen 式ではほぼ20/40～20/320に相当）[a] ・確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能な，充分にクリアな中間透光体及び充分な瞳孔散大	
一般的な主な除外基準	・全身状態が重篤な患者（癌，感染症等） ・コントロール不良の高血圧（SBP >180 mmHg/DBP >100 mmHg） ・Day 1前6カ月以内に脳卒中（脳血管系イベント）又は心筋梗塞を発症した患者 ・妊娠，授乳中，又は妊娠の意向がある患者		・コントロール不良の高血圧（SBP >180/DBP mmHg>100 mmHg） ・Day 1前12カ月以内に脳卒中を発症した患者 ・血液妊娠検査陽性又は授乳中の患者	・コントロール不良の高血圧（SBP >180 mmHg /DBP >100 mmHg） ・Day 1前3カ月以内に脳卒中又は心筋梗塞を発症した患者 ・妊娠，授乳中，又は妊娠の意向がある患者
試験眼の除外基準	・AMD 以外の原因による CNV ・視力に影響がある，又は網膜内液又は網膜下液の存在に寄与する，AMD とは無関係の黄斑病変の病歴 ・スクリーニング時点の中心性漿液性脈絡網膜症 ・黄斑を含む網膜色素上皮の裂傷 ・FFA，CFP 検査における，総病変面積の50%超又は中心窩を伴う網膜下出血，又は総病変面積の50%超又は中心窩を伴う線維症又は萎縮 ・治験責任医師が視力改善の可能性を減らす，又は治験中に医学的又は外科的介入が必要となると判断する眼内状態 ・硝子体内治療，眼周囲の薬理学的介入，アルゴンレーザー光凝固，ベルテポルフィン光線力学療法，ダイオードレーザー療法，経瞳孔温熱療法，又は眼の外科的介入を含むがこれらに限定されない，CNV 又は vitreomacular-interface 異常に対する治療歴又は併用治療		・AMD 以外の原因による CNV ・スクリーニング時点の中心性漿液性脈絡網膜症 ・黄斑を含む網膜色素上皮の裂傷 ・FFA 検査における，総病変面積の50%超又は中心窩を伴う網膜下出血，又は総病変面積の50%超又は中心窩を伴う線維症又は萎縮 ・治験責任医師が視力改善の可能性を減らす，又は治験中に医学的又は外科的介入が必要となると判断する眼内状態 ・硝子体内治療，眼周囲の薬理学的介入，アルゴンレーザー光凝固，ベルテポルフィン光線力学療法，ダイオードレーザー療法，経瞳孔温熱療法，又は眼の外科的介入を含むがこれらに限定されない，CNV に対する治療歴又は併用治療	

AMD = age-related macular degeneration; BCVA = best corrected visual acuity; CFP = color fundus photograph; CNV = choroidal neovascularization; DBP = diastolic blood pressure; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FFA = fundus fluorescein angiography; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; OCT = optical coherence tomography, SBP = systolic blood pressure.
[a] In BP29647, the proportion of patients with BCVA letter score of 73 to 69 letters inclusive (20/40 Snellen equivalent) on Day 1 was limited to a maximum of 40% of the planned sample size.

[5.3.5.1-nAMD-3 3.5，5.3.5.1-nAMD-4 3.5，5.3.5.1-nAMD-1 3.5，5.3.5.1-nAMD-2 3.5を改変]

2.7.3.2.1.3 遮蔽化

試験期間を通じ，治験の遮蔽要件を満たすために，予定される来院時に少なくとも2人の治験担当医師及びスタッフを配し，それぞれ遮蔽下の役割及び非遮蔽下の役割を担った。遮蔽下で割り付け，視力検査を含む有効性の評価，及び有害事象の因果関係の評価を行い，非遮蔽下で治験薬の注射，有害事象の治療を行った。

2.7.3.2.1.4 GR40306試験及び GR40844試験における有効性の評価項目の解析手法とデータの取扱い

有効性の主な解析対象集団は intent-to-treat（ITT）集団とした。ITT 集団はグローバル登録期間中に登録した患者のみを対象とし，GR40306試験における日本延長コホート期間中に登録した日本人患者を含めなかった。

1) 主要評価項目

主要有効性評価項目は，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値とした。BCVA は ETDRS チャートで開始距離4 m で評価した。

主要比較は，ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する本剤の非劣性の検定とした。

非劣性検定は非劣性マージンを4文字とし，片側有意水準を0.025として実施した。帰無仮説 H_0：$\mu^{faricimab}$-$\mu^{aflibercept} \leq -4$文字，及び対立仮説 Ha：$\mu^{faricimab}$-$\mu^{aflibercept} > -4$文字とした検定を行った。ここで，$\mu^{faricimab}$ 及び $\mu^{aflibercept}$ は A 群（本剤，最長16週間隔）及び B 群（アフリベルセプト，8週間隔）の BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値である。

ベースライン値から40/44/48週時点の変化量を，mixed-effect models for repeated measures（MMRM）を用いて A 群及び B 群間で比較した。モデルには，応答変数として4週時～48週時のベースラインからの変化量を，固定効果として，カテゴリ共変量である投与群，Visit，Visit × 投与群の交互作用，連続的な応答変数のベースライン値（この場合はベースラインの BCVA），割付層別因子を含めた。2つの投与群の比較は，40週時，44週時及び48週時の複合対比によって行った。MMRM では，無構造共分散構造を仮定した。モデルの収束に問題がある場合は，異質な複合対称又は AR（1）共分散構造を当てはめてもよいものとした。

欠測データは，ランダムな欠測データメカニズムによる欠測（すなわち，欠測データが他の観測変数に依存するが，欠測データには依存していない）を仮定した。中間事象及びその取り扱いは以下の通りとした。COVID-19に関連しない有害事象又は効果不十分による試験治療中止・併用禁止療法の使用は治療方針ストラテジーを適用し，観察されたすべてのデータを使用した。COVID-19に関連する試験治療中止，併用禁止療法の使用，有効性の評価に潜在的に重大な影響がある投与機会の逸失は仮想ストラテジーを適用し，中間事象以降のデータを打ち切りとした。COVID-19による死亡は仮想ストラテジーを適用した。

欠測データに対して別の補完法を採用する感度分析，COVID-19に関連しない中間事象を発現した患者は最悪のアウトカムと仮定するトリム平均法を用いる解析，per-protocol 集団を対象とする解析，主要評価項目の結果の頑健性を評価するサブグループ解析についての詳細は，統計解析計画書（5.3.5.1-nAMD-3 16.1.9，5.3.5.1-nAMD-4 16.1.9）に記載した。

主要評価項目における非劣性マージンの4文字は，nAMD を対象としたラニビズマブのピボタル試験（MARINA）のデータに基づいており，nAMD を対象としたラニビズマブの別のピボタル試験（ANCHOR），並びに nAMD を対象としたアフリベルセプトのピボタル試験（VIEW1及び VIEW2）のデータによって裏付けられている。

MARINA 試験では患者716例を対象に，ラニビズマブをシャム（プラセボ）対照と比較した。MARINA 試験の1年目に，ラニビズマブ0.5 mg を月1回注射した患者はベースラインから6.3文字の改善が得られたのに対し，対照群の患者では11.0文字の減少が認められた。4文字の非劣

性マージンは，MARINA 試験でのシャム対照群に対するラニビズマブのベネフィットの最小推定値の約70%を維持している。

更に，ANCHOR 試験では患者423例を対象に，ラニビズマブをベルテポルフィンによる光線力学的療法を行う対照群と比較した。ANCHOR 試験の1年目に，ラニビズマブ0.5 mg を月1回注射した患者はベースラインから11.0文字の改善が得られたのに対し，対照群の患者では8.5文字の減少が認められた。

VIEW1及び VIEW2試験では患者2,412例を対象に，さまざまな用量及び投与レジメンのアフリベルセプトを実薬対照（ラニビズマブ0.5 mg）と比較した。VIEW1試験は米国及びカナダで，VIEW2試験は欧州，中南米，中東及びアジア太平洋地域で実施した。VIEW1及び VIEW2試験の1年目に，ラニビズマブ0.5 mg の月1回注射を受けた患者はベースラインからそれぞれ8.1文字，9.4文字の改善，アフリベルセプト2 mg の注射を8週間隔で受けた患者の群はベースラインからそれぞれ7.9文字，9.4文字の改善が得られ，これらの治療は臨床的に同様であることが示された。

非劣性マージンは，臨床的判断と統計学的推論を総合して新たな治療が実薬対照に対して許容できないほど劣ってはいないと結論する上で充分に低い水準とすべきである。治療間の5文字（ETDRS の1ライン）の減少は臨床的に重要とみなされることを考えると，臨床的観点から，非劣性マージンは5文字未満とすべきである。

2) 副次的評価項目

二値変数の副次的評価項目については，各群の患者の割合及び投与群間の差は割付層別因子の各層における観察された割合及び群間差の Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）の重みを用いた重み付け平均として推定した。各群での患者の割合及び投与群間の割合の差の信頼区間は，重み付け割合への正規近似を用いて算定した[1)]。アジアにおける登録患者数が少なかったため，CMH 解析のために，層別因子の地域は，アジア及びその他地域を併合した。

3) 患者数の決定

患者数は，グローバル登録期間には，約640例を登録予定であった。

各群の患者数を約320例とすると，ITT 集団を解析対象集団として，主要評価項目における非劣性マージンを4文字として以下の仮定でアフリベルセプトに対する本剤の非劣性を示す場合の検出力は90%超となる。

- BCVA のベースラインからの平均変化量に群間差がない
- BCVA におけるベースラインから 40/44/48 週時点の変化量平均値の標準偏差は 14 文字である
- 第 1 種の過誤の確率を片側 2.5%とする
- 脱落率を 10%とする

4) 部分集団解析

nAMD 統合解析の主要評価項目において，以下の部分集団解析を実施し，要約をフォレストプロットで示した。部分集団における例数が充分でない場合，部分集団のカテゴリを組み合わせた。

- ベースライン時 BCVA（74 文字以上，73～55 文字，54 文字以下）
- 地域（米国及びカナダ，アジア，その他地域）
- 低輝度条件下での視力低下（low luminance deficit，LLD，33 文字以上，33 文字未満）
- CNV のサブタイプ（Classic Type，Predominantly Classic Type，Minimally Classic Type，Occult Type）
- CNV 病変領域（1 mm^2 未満，1～3 mm^2，3 mm^2 超）
- CNV 病変の総面積（1 mm^2 未満，1～3 mm^2，3 mm^2 超）

- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，アジア人，その他）

2.7.3.2.1.5 GR40306試験の結果の要約

本申請では48週時までのデータを含めた。

2.7.3.2.1.5.1 試験対象集団

本試験に登録された671例の治療歴のない nAMD 患者を，ベースライン時 BCVA ETDRS スコア，LLD，及び地域を層別因子として，層別置換ブロック法により1:1の比でランダムに，A 群に334例，B 群に337例，割り付けた（表 2.7.3.3.1.1-1）。全体で4例が誤った BCVA スコアカテゴリにより，9例（誤った BCVA スコアカテゴリによる1例を含む）が誤った LLD により，割り付けられた（5.3.5.1-nAMD-3 4.1）。

2例（A 群1例，B 群1例）は割り付けられたが，医師の判断により治験薬の投与を受けなかった。

全体として4.3%（671例中29例，A 群の15例及び B 群の14例）が48週時より前に試験を中止した（表 2.7.3.3.1.1-1）。詳細は5.3.5.1-nAMD-3 4.2に示した。

2.7.3.2.1.5.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

ITT 集団では，ベースライン時の人口統計学的患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3.1.1-2，表 2.7.3.3.1.1-3）。年齢の平均値（SD）は A 群では75.9歳（8.6歳），B 群では76.7歳（8.8歳）であり，全患者の62.1%が75歳以上であった。全患者の59.9%が女性で，主に白人（90.2%），米国及びカナダ地域（54.5%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（91.1%）であった。アジア人の割合は A 群では334例中26例（7.8%），B 群では337例中28例（8.3%），うち日本人は A 群の26例及び B 群の27例であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 5）。

per-protocol 集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は，ITT 集団と同様であり，各群で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-nAMD-3 t_dm_PP_26OCT2020_40306）。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では61.3文字（12.5文字），B 群では61.5文字（12.9文字）であった。ベースライン時 LLD は，A 群では25.3文字（12.9文字），B 群では26.1文字（13.2文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では360.5 µm（124.1 µm），B 群では356.1 µm（107.0 µm）であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では1.5カ月（4.8カ月），B 群では1.1カ月（2.7カ月）であった。患者全体の56.2%が有水晶体眼，43.8%が偽水晶体眼であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 6）。

網膜内液が認められなかった患者は53.4%，網膜下液が認められなかった患者は32.8%，網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は8.2%であった。CNV 領域は，中心窩下が57.7%，傍中心窩が26.2%，中心窩外が14.3%であった。CNV は，Occult Type が52.3%，Classic Type が23.4%，Minimally Classic Type が9.2%であった。CNV 領域の面積の平均値は，A 群で4.7 mm^2，B 群で4.5 mm^2であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 6）。

ベースライン時の任意検査であるインドシアニングリーン蛍光眼底造影（indocyanine green angiography，ICGA）画像診断及び OCT アンギオグラフィー（optical coherence tomography-angiography，OCT-A）イメージング検査を実施した患者は少なかった。ICGA 画像診断を受けた153例中7例がポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy，PCV）であり，152例中17例において網膜血管腫状増殖（retinal angiomatous proliferation，RAP）を確認した。OCT-A イメージング検査を実施した患者91例中42例が1型 CNV，38例が混合型 CNV であった

（5.3.5.1-nAMD-3 Table 6）。

試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の9.9%，B 群の8.9%であった。主な過去に受けた治療は，栄養補助食品（A 群の4.8%，B 群の5.6%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 t_cm_SOCUL_POTT_IT_26OCT2020_40306）。

ベースライン時の眼の疾患特性は各群で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-nAMD-3 4.5.2，4.6.2.1）。

2.7.3.2.1.5.3 有効性評価項目における結果の要約

主要評価項目及び副次的評価項目の95%CI は95.03%CI の丸めである。

1) 主要評価項目

ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値で定義された主要評価項目が達成された。最長16週間隔で本剤を投与した患者群（A 群）では，8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群（B 群）に対して，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値の差の95%CI（MMRM method）の下限が非劣性マージンである−4文字より大きいため，非劣性が確認された。BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は，A 群では5.8文字（95%CI：4.6，7.1文字），B 群では5.1文字（95%CI：3.9，6.4文字）であった。A 群及び B 群の差は0.7文字（95%CI：−1.1，2.5文字）であった（表 2.7.3.2.1.5.3-1）。

主要解析の結果は ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，感度分析及び補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-nAMD-3 Table 8）。

2) 副次的評価項目

- BCVA のベースラインからの平均変化量の推移：A 群は B 群と同様であった（図 2.7.3.2.1.5.3-1）
- ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：A 群では 20.0%（95%CI：15.6，24.4%），B 群では 15.7%（95%CI：11.9，19.6%）であり，A 群は B 群と同様であった（表 2.7.3.2.1.5.3-1）。
- ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：A 群では 95.4%（95%CI：93.0，97.7%），B 群では 94.1%（95%CI：91.5，96.7%）であり，A 群は B 群と同様であった（表 2.7.3.2.1.5.3-1）。
- 40/44/48 週時点で BCVA の 15 文字以上の改善又は Snellen 視標で 20/20 以上（ETDRS 視力で 84 文字以上）を達成した患者の割合：A 群では 24.3%（95%CI：19.5，29.1%），B 群では 21.3%（95%CI：16.8，25.7%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 12）。
- 40/44/48 週時点で Snellen 視標で 20/40 以上（ETDRS 視力で 69 文字以上）を達成した患者の割合：A 群では 56.4%（95%CI：51.5，61.4%），B 群では 57.0%（95%CI：51.9，62.1%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 13）。
- 40/44/48 週時点で Snellen 視標で 20/200 以下（ETDRS 視力で 38 文字以下）となった患者の割合：A 群では 6.4%（95%CI：3.7，9.1%），B 群では 6.9%（95%CI：4.2，9.5%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 14）。
- ベースライン時から 40/44/48 週時までの中心領域網膜厚の変化量：A 群では−136.8 μm（95%CI：−142.6，−131.0 μm），B 群では−129.4 μm（95%CI：−135.2，−123.5 μm）であり，A 群では B 群と比べて，40/44/48 週時点の中心領域網膜厚の同程度の減少が認められた（表 2.7.3.2.1.5.3-1）。試験眼における中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移は図 2.7.3.2.1.5.3-2 に示した。

- A 群において 48 週に到達した患者の 48 週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合：8 週間隔が 20.3%，12 週間隔が 34.0%，16 週間隔が 45.7%であった（表 2.7.3.2.1.5.3-1）。
- 48 週時点までの治験薬の平均投与回数：A 群では 6.9 回（中央値：7.0 回），B 群では 7.8 回（中央値：8.0 回）であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 16）。
- 40 週時，44 週時，48 週時点で網膜下液，網膜内液，網膜下液及び網膜内液，又は網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合：網膜下液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 78.5%（95%CI：73.9，83.1%），B 群 67.3%（95%CI：61.9，72.7%），44 週時では A 群 69.6%（95%CI：64.3，74.9%），B 群 78.0%（95%CI：73.1，82.8%），48 週時では A 群 75.7%（95%CI：70.7，80.8%），B 群 65.8%（95%CI：60.4，71.1%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 18）。網膜内液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 82.1%（95%CI：77.7，86.5%），B 群 77.2%（95%CI：72.5，81.9%），44 週時では A 群 75.5%（95%CI：70.6，80.3%），B 群 84.9%（95%CI：80.7，89.1%），48 週時では A 群 82.1%（95%CI：77.7，86.5%），B 群 74.4%（95%CI：69.4，79.5%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 18）。網膜下液及び網膜内液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 64.8%（95%CI：59.3，70.3%），B 群 52.1%（95%CI：46.3，57.9%），44 週時では A 群 51.4%（95%CI：45.6，57.2%），B 群 65.5%（95%CI：59.8，71.1%），48 週時では A 群 63.3%（95%CI：57.6，68.9%），B 群 47.1%（95%CI：41.3，52.9%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 18）。網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 7.8%（95%CI：4.7，10.9%），B 群 9.6%（95%CI：6.3，13.0%），44 週時では A 群 3.6%（95%CI：1.5，5.8%），B 群 8.8%（95%CI：5.5，12.2%），48 週時では A 群 3.0%（95%CI：1.0，5.1%），B 群 7.7%（95%CI：4.6，10.7%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 18）。
- CNV 領域の総面積の変化：ベースライン時の試験眼の CNV 領域の総面積は，A 群で 4.7 mm^2，B 群で 4.5 mm^2 であった。48 週時点の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量は，A 群で 0.0 mm^2，B 群で 0.4 mm^2 であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 19）。
- 漏出領域の総面積の変化：ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は，A 群で 7.0 mm^2，B 群で 7.0 mm^2 であった。48 週時点の試験眼の漏出領域の総面積の変化量は A 群で−3.8 mm^2，B 群で−3.0 mm^2 であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 20）。

表 2.7.3.2.1.5.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40306試験，ITT）

	A 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔）	B 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W）	A 群と B 群の差
主要評価項目			
BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（文字，MMRM method）	5.8 (95%CI: 4.6, 7.1)	5.1 95%CI: (3.9, 6.4)	0.7 (95%CI: −1.1, 2.5)[a]
副次的評価項目			
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, CMH Weighted %）	20.0% (95%CI: 15.6%, 24.4%)	15.7% (95%CI: 11.9%, 19.6%)	4.3% (95%CI: −1.6%, 10.1%)
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%, CMH Weighted %）	95.4% (95%CI: 93.0%, 97.7%)	94.1% (95%CI: 91.5%, 96.7%)	1.3% (95%CI: −2.2%, 4.8%)
A 群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合（%）	Q8W: 20.3% Q12W: 34.0% Q16W: 45.7%	—	—
ベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，MMRM method）	−136.8 (95%CI: −142.6, −131.0)	−129.4 (95%CI: −135.2, −123.5)	−7.4 (95%CI: −15.7, 0.8)
探索的評価項目			
ベースライン時から48週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（MMRM method）	4.82 (95%CI: 3.53, 6.11)	2.54 (95%CI: 1.25, 3.84)	—

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; LLD = low luminance deficit; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.

For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit by treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA score (≥74 letters, 73–55 letters, and ≤54 letters), LLD (<33 letters and ≥33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. 95% CI is a rounding of 95.03% CI.

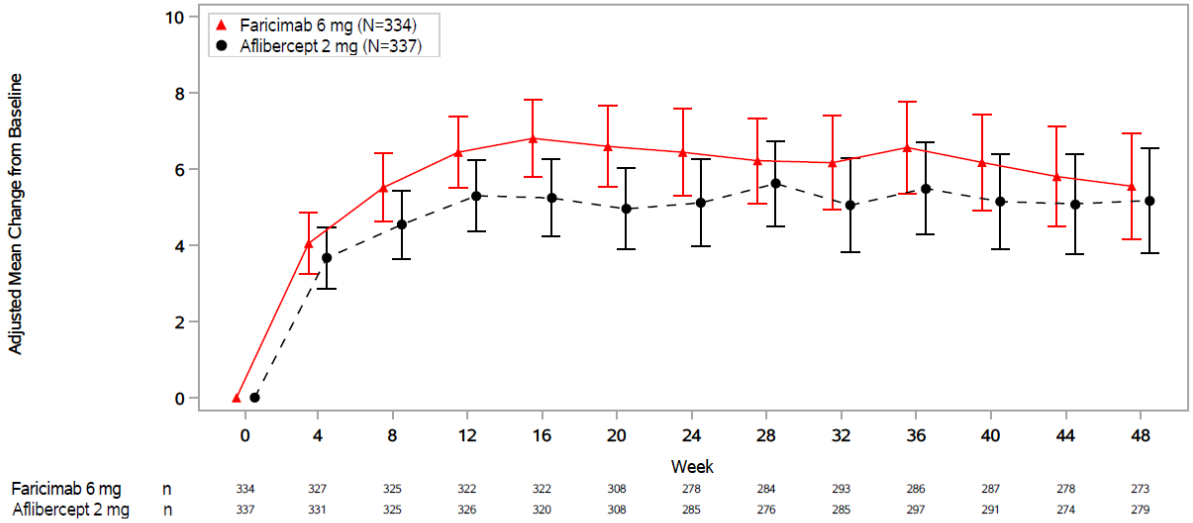
For the CMH analysis, the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA (≥74 letters, 73–55 letters, and ≤54 letters), baseline LLD (<33 letters and ≥33 letters), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.03% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively.

[a] For the primary analysis, if the lower bound of a two-sided 95.03% CI for the difference in adjusted means of the two treatments is greater than −4 letters (the non-inferiority margin), then faricimab is considered non-inferior to aflibercept.

[5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_26OCT2020_40306,
t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_26OCT2020_40306,
t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_26OCT2020_40306,
t_int_prop_COMPW_IT_26OCT2020_40306,
t_ef_mmrm_yr1_SSRCST_PREST_IT_26OCT2020_40306,
t_ef_cb_QCSCORE_PREST_IT_26OCT2020_40306を改変]

図 2.7.3.2.1.5.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40306試験，ITT）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306
Clinical Cutoff Date: 26OCT2020



Faricimab 6 mg	n	334	327	325	322	322	308	278	284	293	286	287	278	273
Aflibercept 2 mg	n	337	331	325	326	320	308	285	276	285	297	291	274	279

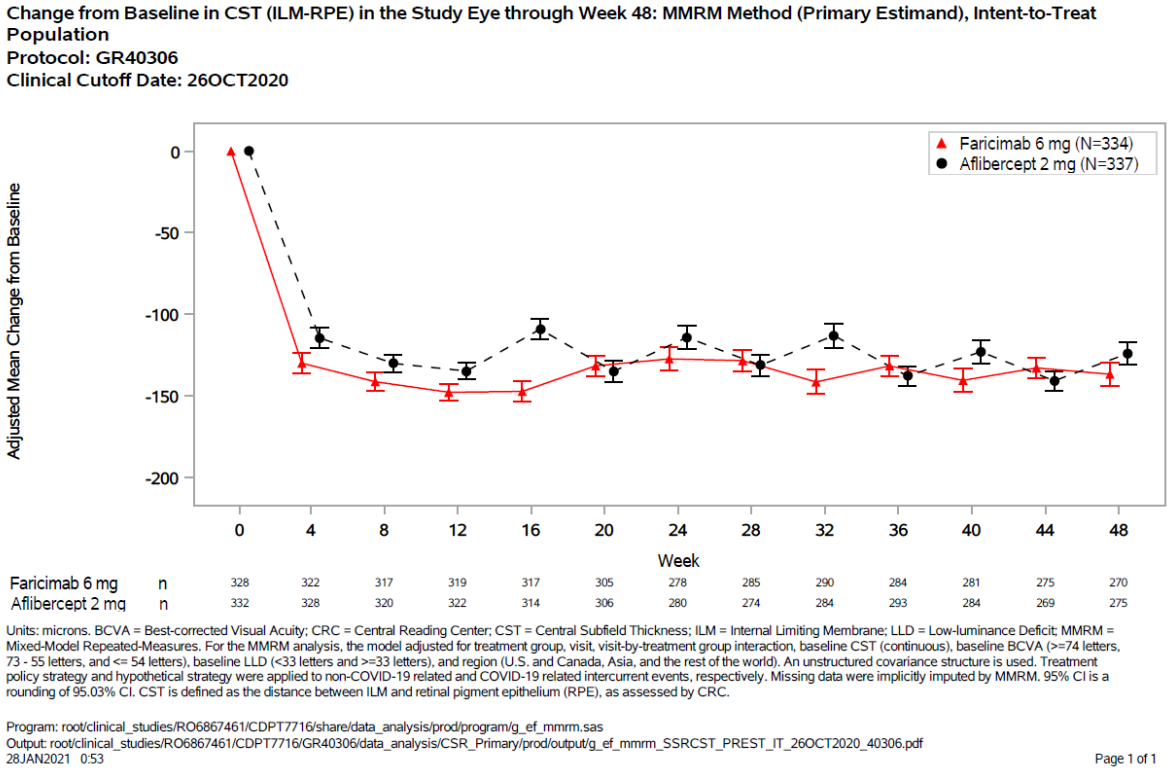
Units: letters. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; LLD = Low-luminance Deficit. For the MMRM analysis, the model is adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.03% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/g_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40306/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_26OCT2020_40306.pdf
28JAN2021 0:49

Page 1 of 1

[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 3を再掲]

図 2.7.3.2.1.5.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40306試験，ITT）



[5.3.5.1-nAMD-3 Figure 9を再掲]

2.7.3.2.1.6 GR40844試験の結果の要約

本申請では48週時までのデータを含めた。

2.7.3.2.1.6.1 試験対象集団

本試験に登録された658例の治療歴のない nAMD 患者を，ベースライン時 BCVA ETDRS スコア，LLD，及び地域を層別因子として，層別置換ブロック法により1:1の比でランダムに，A 群に331例，B 群に327例，割り付けた（表 2.7.3.3.1.1-1）。全体で8例が誤った BCVA スコアカテゴリにより，7例が誤った LLD により，割り付けられた（5.3.5.1-nAMD-4 4.1）。

1例（B 群1例）は割り付けられたが，「その他」の理由により治験薬の投与を受けなかった。

全体として4.3%（658例中28例，A 群の10例及び B 群の18例）が48週時より前に試験を中止した（表 2.7.3.3.1.1-1）。詳細は5.3.5.1-nAMD-4 4.2に示した。

2.7.3.2.1.6.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

ITT 集団では，ベースライン時の人口統計学的患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3.1.1-2，表 2.7.3.3.1.1-3）。年齢の平均値（SD）は A 群では74.8歳（8.4歳），B 群では76.1歳（8.6歳）であり，全患者の56.4%が75歳以上であった。全患者の59.4%が女性で，主に白人（83.3%），その他地域（米国及びカナダ地域及びアジア地域以外の地域，49.1%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（85.3%）であった。アジア人の割合は A 群では331例中38例（11.5%），B 群では327例中34例（10.4%），うち韓国人は A 群の17例及び B 群の19例，台湾人は A 群の11例及び B 群の8例，中国人は A 群の8例及び B 群の6例であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 5）。

per-protocol 集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は，ITT 集団と同様であり，各群

で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-nAMD-4 t_dm_PP_05OCT2020_40844）。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では58.7文字（14.0文字），B 群では58.9文字（13.3文字）であった。ベースライン時 LLD は，A 群では25.0文字（12.6文字），B 群では25.8文字（13.5文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では353.1 μm（120.1 μm），B 群では359.0 μm（131.1 μm）であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では3.2カ月（14.5カ月），B 群では1.7カ月（4.5カ月）であった。患者全体の57.0%が有水晶体眼，43.0%が偽水晶体眼であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 6）。

網膜内液が認められなかった患者は54.0%，網膜下液が認められなかった患者は31.9%，網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は7.6%であった。CNV 領域は，中心窩下が60.8%，傍中心窩が23.9%，中心窩外が13.1%であった。CNV は，Occult Type が47.3%，Classic Type が31.5%，Minimally Classic Type が9.3%であった。CNV 領域の面積の平均値は，A 群で4.7 mm^2，B 群で4.3 mm^2であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 6）。

ベースライン時の任意検査である ICGA 画像診断及び OCT-A イメージング検査を実施した患者は少なかった。ICGA 画像診断を受けた158例中9例が PCV であり，158例中17例において RAP を確認した。OCT-A イメージング検査を実施した患者144例中78例が1型 CNV，48例が混合型 CNV であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 6）。

試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の5.1%，B 群の3.1%であった。主な過去に受けた治療は，栄養補助食品（A 群の4.8%，B 群の2.4%）であった（5.3.5.1-nAMD-4 t_cm_SOCUL_POTT_IT_05OCT2020_40844）。

ベースライン時の眼の疾患特性は各群で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-nAMD-4 4.5.2，4.6.2.1）。

2.7.3.2.1.6.3 有効性評価項目における結果の要約

主要評価項目及び副次的評価項目の95%CI は95.03%CI の丸めである。

1) 主要評価項目

ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値で定義された主要評価項目が達成された。最長16週間隔で本剤を投与した患者群（A 群）では，8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群（B 群）に対して，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値の差の95%CI（MMRM method）の下限が非劣性マージンである−4文字より大きいため，非劣性が確認された。BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は，A 群では6.6文字（95%CI：5.3，7.8文字），B 群では6.6文字（95%CI：5.3，7.8文字）であった。A 群及び B 群の差は0.0文字（95%CI：−1.7，1.8文字）であった（表 2.7.3.2.1.6.3-1）。

主要解析の結果は ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，感度分析及び補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-nAMD-4 Table 8）。

2) 副次的評価項目

- BCVA のベースラインからの平均変化量の推移：A 群は B 群と同様であった（図 2.7.3.2.1.6.3-1）
- ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：A 群では 20.2%（95%CI：15.9，24.6%），B 群では 22.2%（95%CI：17.7，26.8%）であり，A 群は B 群と同様であった（表 2.7.3.2.1.6.3-1）。

- ベースライン時から 40/44/48 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：A 群では 95.8%（95%CI：93.6，98.0%），B 群では 97.3%（95%CI：95.5，99.1%）であり，A 群は B 群と同様であった（表 2.7.3.2.1.6.3-1）。
- 40/44/48 週時点で BCVA の 15 文字以上の改善又は Snellen 視標で 20/20 以上（ETDRS 視力で 84 文字以上）を達成した患者の割合：A 群では 24.5%（95%CI：19.8，29.2%），B 群では 26.2%（95%CI：21.2，31.1%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 12）。
- 40/44/48 週時点で Snellen 視標で 20/40 以上（ETDRS 視力で 69 文字以上）を達成した患者の割合：A 群では 55.2%（95%CI：50.1，60.2%），B 群では 49.4%（95%CI：44.4，54.4%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 13）。
- 40/44/48 週時点で Snellen 視標で 20/200 以下（ETDRS 視力で 38 文字以下）となった患者の割合：A 群では 7.9%（95%CI：5.0，10.8%），B 群では 7.5%（95%CI：4.7，10.3%）であり，A 群は B 群と同様であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 14）。
- ベースライン時から 40/44/48 週時までの中心領域網膜厚の変化量：A 群では−137.1 μm（95%CI：−143.1，−131.2 μm），B 群では−130.8 μm（95%CI：−136.8，−124.8 μm）であり，A 群では B 群と比べて，40/44/48 週時点の中心領域網膜厚の同程度の減少が認められた（表 2.7.3.2.1.6.3-1）。試験眼における中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移は図 2.7.3.2.1.6.3-2 に示した。
- A 群において 48 週に到達した患者の 48 週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合：8 週間隔が 22.2%，12 週間隔が 32.9%，16 週間隔が 44.9%であった（表 2.7.3.2.1.6.3-1）。
- 48 週時点までの治験薬の平均投与回数：A 群では 7.0 回（中央値：7.0 回），B 群では 7.9 回（中央値：8.0 回）であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 16）。
- 40 週時，44 週時，48 週時点で網膜下液，網膜内液，網膜下液及び網膜内液，又は網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合：網膜下液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 77.6%（95%CI：72.9，82.3%），B 群 64.3%（95%CI：58.8，69.8%），44 週時では A 群 65.8%（95%CI：60.5，71.1%），B 群 76.4%（95%CI：71.4，81.5%），48 週時では A 群 72.5%（95%CI：67.5，77.5%），B 群 62.1%（95%CI：56.5，67.7%）であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 18）。網膜内液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 84.5%（95%CI：80.3，88.7%），B 群 77.5%（95%CI：72.7，82.3%），44 週時では A 群 78.2%（95%CI：73.4，82.9%），B 群 84.2%（95%CI：79.9，88.5%），48 週時では A 群 84.1%（95%CI：79.8，88.4%），B 群 77.7%（95%CI：72.8，82.5%）であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 18）。網膜下液及び網膜内液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 65.8%（95%CI：60.3，71.2%），B 群 49.3%（95%CI：43.6，55.1%），44 週時では A 群 49.3%（95%CI：43.5，55.1%），B 群 64.5%（95%CI：58.8，70.2%），48 週時では A 群 62.2%（95%CI：56.6，67.8%），B 群 46.1%（95%CI：40.3，52.0%）であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 18）。網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 6.3%（95%CI：3.5，9.0%），B 群 7.3%（95%CI：4.4，10.3%），44 週時では A 群 3.9%（95%CI：1.7，6.1%），B 群 8.9%（95%CI：5.6，12.2%），48 週時では A 群 3.3%（95%CI：1.2，5.3%），B 群 6.5%（95%CI：3.7，9.3%）であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 18）。
- CNV 領域の総面積の変化：ベースライン時の試験眼の CNV 領域の総面積は，A 群で 4.7 mm^2，B 群で 4.3 mm^2 であった。48 週時点の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量は，A 群で 0.3 mm^2，B 群で 1.1 mm^2 であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 19）。
- 漏出領域の総面積の変化：ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は，A 群で 7.2 mm^2，B 群で 6.4 mm^2 であった。48 週時点の試験眼の漏出領域の総面積の変化量は A 群で−3.3 mm^2，B 群で−2.1 mm^2 であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 20）。

表 2.7.3.2.1.6.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40844試験，ITT）

	A 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔）	B 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W）	A 群と B 群の差
主要評価項目			
BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（文字，MMRM method）	6.6 (95%CI: 5.3, 7.8)	6.6 (95%CI: 5.3, 7.8)	0.0 (95%CI: −1.7, 1.8)[a]
副次的評価項目			
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, CMH Weighted %）	20.2% (95%CI: 15.9%, 24.6%)	22.2% (95%CI: 17.7%, 26.8%)	−2.0% (95%CI: −8.3%, 4.3%)
ベースライン時から40/44/48週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%, CMH Weighted %）	95.8% (95%CI: 93.6%, 98.0%)	97.3% (95%CI: 95.5%, 99.1%)	−1.5% (95%CI: −4.4%, 1.3%)
A 群において48週に到達した患者の48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合（%）	Q8W: 22.2% Q12W: 32.9% Q16W: 44.9%	—	—
ベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，MMRM method）	−137.1 (95%CI: −143.1, −131.2)	−130.8 (95%CI: −136.8, −124.8)	−6.4 (95%CI: −14.8, 2.1)
探索的評価項目			
ベースライン時から48週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（MMRM method）	4.35 (95%CI: 3.09, 5.62)	5.55 (95%CI: 4.22, 6.89)	—

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; LLD = low luminance deficit; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks.

For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit by treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA score (≥74 letters, 73–55 letters, and ≤54 letters), LLD (<33 letters and ≥33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. 95% CI is a rounding of 95.03% CI.

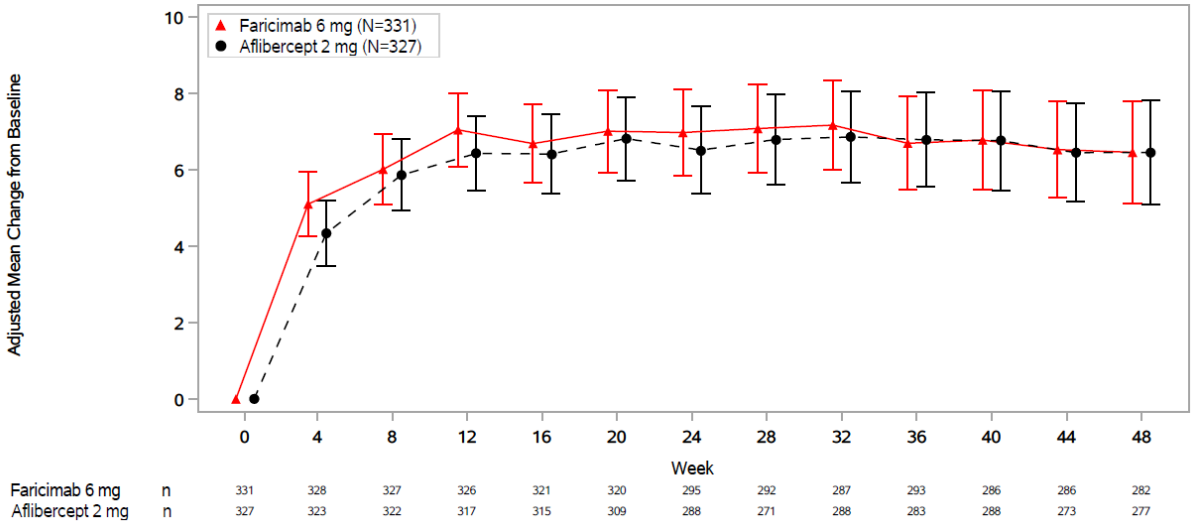
For the CMH analysis, the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA (≥74 letters, 73–55 letters, and ≤54 letters), baseline LLD (<33 letters and ≥33 letters), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.03% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively.

[a] For the primary analysis, if the lower bound of a two-sided 95.03% CI for the difference in adjusted means of the two treatments is greater than −4 letters (the non-inferiority margin), then faricimab is considered non-inferior to aflibercept.

[5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_05OCT2020_40844,
t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_05OCT2020_40844,
t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_05OCT2020_40844,
t_int_prop_COMPW_IT_05OCT2020_40844,
t_ef_mmrm_yr1_SSRCST_PREST_IT_05OCT2020_40844,
t_ef_cb_QCSCORE_PREST_IT_05OCT2020_40844を改変]

図 2.7.3.2.1.6.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40844試験，ITT）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40844
Clinical Cutoff Date: 05OCT2020



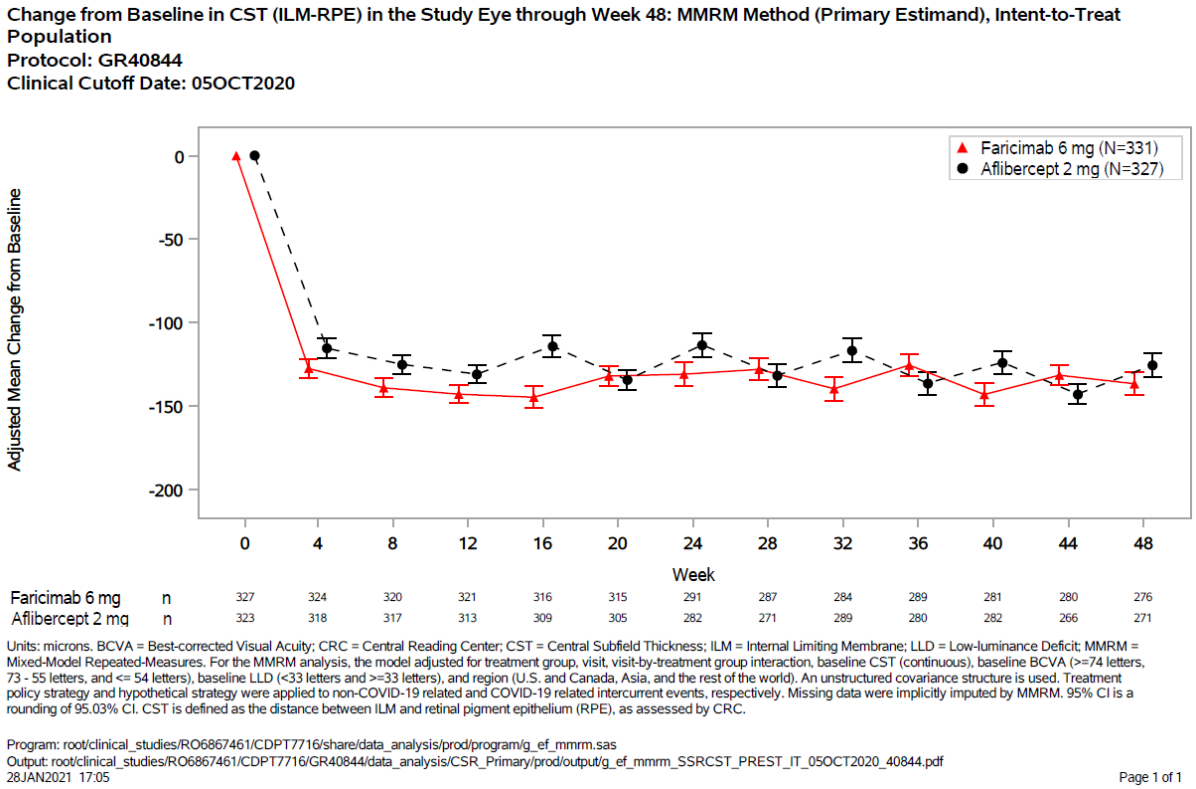
Faricimab 6 mg	n	331	328	327	326	321	320	295	292	287	293	286	286	282
Aflibercept 2 mg	n	327	323	322	317	315	309	288	271	288	283	288	273	277

Units: letters. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; LLD = Low-luminance Deficit. For the MMRM analysis, the model is adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95.03% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/g_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40844/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_05OCT2020_40844.pdf
28JAN2021 17:01 Page 1 of 1

[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 3を再掲]

図 2.7.3.2.1.6.3-2 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40844試験，ITT）



[5.3.5.1-nAMD-4 Figure 9を再掲]

2.7.3.2.1.7 BP29647試験の結果の要約

2.7.3.2.1.7.1 試験対象集団

本試験に登録された273例の CNV を伴う未治療の AMD 患者を3:2:2:2:3の比でランダムに，A 群に68例，B 群に47例，C 群に42例，D 群に47例，E 群に69例，割り付けた。GCP 違反が判明した施設での計10例（A 群の0例，B 群の1例，C 群の3例，D 群の1例，E 群の5例）を解析から除外し，解析対象を計263例（A 群の68例，B 群の46例，C 群の39例，D 群の46例，E 群の64例）とした。安全性の解析から除外された10例は，安全性の評価に加えた。本試験の結果に対し，これら10例のデータの除外による明らかな影響は認められなかった（5.3.5.1-nAMD-1 4.1）。

263例中21例（A 群の4例，B 群の6例，C 群の3例，D 群の2例，E 群の6例）が試験を中止し，242例が試験を完了した。E 群の91歳の1例は，Day 139の治験薬投与後，Day 174に心肺停止による自然死が確認された（5.3.5.1-nAMD-1 4.2）。

2.7.3.2.1.7.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

年齢の中央値は A 群で75.5歳（範囲：56～93歳），B 群で79.5歳（範囲：56～91歳），C 群で80.0歳（範囲：58～92歳），D 群で80.0歳（範囲：61～96歳），E 群で80.5歳（範囲：55～93歳）であった（5.3.5.1-nAMD-1 Table 5）。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，A 群で57.0文字（範囲：25～73文字），B 群で59.5文字（範囲：31～73文字），C 群で59.0文字（範囲：24～73文字），D 群で56.5文字（範囲：34～83文字）（5.3.5.1-nAMD-1 Table 6），平均中心領域網膜厚の中央値は A 群で418.00 μm（範囲：217.0～821.0 μm），B 群で428.50 μm（範囲：230.0～761.0 μm），C 群で442.00 μm（範囲：266.0～813.0 μm），D 群で466.00 μm（範囲：241.0～774.0 μm）（5.3.5.1-

nAMD-1 t_oct_cst_cb_POPA），試験眼の眼圧の中央値は，A 群で15.00 mmHg（範囲：6.0～23.0 mmHg），B 群で14.00 mmHg（範囲：9.0～21.0 mmHg），C 群で14.00 mmHg（範囲：9.0～29.0 mmHg），D 群で14.00 mmHg（範囲：9.0～22.0 mmHg）（5.3.5.1-nAMD-1 t_iop_cb_SAF）であった。また，不完全応答集団における12週時の試験眼の BCVA の中央値は，A 群（n = 37）で60.0文字（範囲：23～68文字），E 群（n = 38）で59.0文字（範囲：29～68文字）（5.3.5.1-nAMD-1 t_bcva_cb_POPC），平均中心領域網膜厚の中央値は A 群で266.00 µm（範囲：179.0～452.0 µm），E 群で 282.00 µm（範囲：209.0 ～ 590.0 µm）（5.3.5.1-nAMD-1 t_oct_cst_cb_POPC），試験眼の眼圧の中央値は，A 群で15.00 mmHg（範囲：10.0～20.0 mmHg），E 群で14.50 mmHg（範囲：10.0～21.0 mmHg）（5.3.5.1-nAMD-1 t_iop_cb_POPC）であった。

各群の人口統計学的背景及びベースライン時の眼の疾患特性は概して均衡がとれていた。

2.7.3.2.1.7.3 有効性評価項目における結果の要約

主な有効性評価項目の結果の一覧を表 2.7.3.2.1.7.3-1に，BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.1.7.3-1に，不完全応答集団の BCVA の12週時からの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.1.7.3-2に示した。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから36週時の変化量においては，A 群の4週間隔のラニビズマブ0.5 mg の硝子体内投与と比べて，本剤の明らかな差は認められなかった（5.3.5.1-nAMD-1 5.1）。

本剤6.0 mg を8週間隔で硝子体内投与した D 群では，本剤6.0 mg を4週間隔で硝子体内投与した C 群と同様の BCVA の変化量であった。また，OCT による解剖学的解析結果は A 群と比べて D 群では良好であった（5.3.5.1-nAMD-1 5.1）。

不完全応答集団の BCVA 又は OCT による解剖学的解析結果において，ラニビズマブ0.5 mg を4週間隔で硝子体内投与を継続した A 群と比べて，ラニビズマブ0.5 mg を4週間隔で8週時まで硝子体内投与したのち，本剤6.0 mg の4週間隔の硝子体内投与に切り替えた E 群で，更なる有効性は認められなかった（5.3.5.1-nAMD-1 5.1）。

表 2.7.3.2.1.7.3-1 主な有効性評価項目の結果の一覧（BP29647試験，ITT）

		A 群（ラニビズマブ0.5 mg，Q4W） (TN: N = 68, PT: N = 37)	B 群（本剤1.5 mg，Q4W）[a] (TN: N = 46)	C 群（本剤6.0 mg，Q4W） (TN: N = 39)	D 群（本剤6.0 mg，Q8W） (TN: N = 46)[a]	E 群（［ラニビズマブ0.5 mg，Q4W］＋［本剤6.0 mg，Q4W］）(PT: N = 38)
主要評価項目						
BCVA における36週時点の変化量の調整平均値（文字，LS mean）	TN	7.6 (80%CI: 5.4, 9.8) n = 64	9.2 (80%CI: 6.5, 11.8) n = 40	6.0 (80%CI: 3.2, 8.8) n = 37	6.1 (80%CI: 3.6, 8.6) n = 44	NA
Difference (vs. Ranibizumab)		—	1.6 (80%CI: −1.6, 4.7)	−1.6 (80%CI: −4.9, 1.7)	−1.5 (80%CI: −4.6, 1.6)	NA
BCVA における36週時点の変化量の調整平均値（文字，LS mean）	PT[b]	1.7 (80%CI: −0.7, 4.1) n = 35	NA	NA	NA	0.04 (80%CI: −2.3, 2.4) n = 37
Difference (vs. Ranibizumab)		—	NA	NA	NA	−1.7 (80%CI: −3.8, 0.4)
副次的評価項目						
ベースライン時から36週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, LS mean）	TN	31.0 (80%CI: 24.1, 38.8)	36.6 (80%CI: 27.6, 46.7)	27.9 (80%CI: 19.6, 38.0)	23.7 (80%CI: 16.5, 32.7)	NA
Difference (vs. Ranibizumab)		—	5.6 (80%CI: −6.5, 17.8)	−3.1 (80%CI: −15.0, 8.8)	−7.3 (80%CI: −18.3, 3.7)	NA
ベースライン時から36週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, Observed）	PT	5.7	NA	NA	NA	0
Difference (vs. Ranibizumab)		—	NA	NA	NA	−5.7 (80%CI: −10.7, −0.7)
ベースライン時から36週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，LS mean）	TN	−176.2 (80%CI: −188.9, −163.4) n = 64	−156.7 (80%CI: −171.9, −141.6) n = 40	−173.4 (80%CI: −189.4, −157.4) n = 37	−147.7 (80%CI: −162.3, −133.1) n = 44	NA
Difference (vs. Ranibizumab)		—	19.5 (80%CI: 1.6, 37.3)	2.8 (80%CI: −15.8, 21.4)	28.5 (80%CI: 10.9, 46.1)	NA
ベースライン時から36週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，LS mean）	PT	−17.0 (80%CI: −33.1, −0.9) n = 35	NA	NA	NA	−31.4 (80%CI: −46.8, −16.0) n = 37
Difference (vs. Ranibizumab)		—	NA	NA	NA	−14.4 (80%CI: −29.1, 0.29)

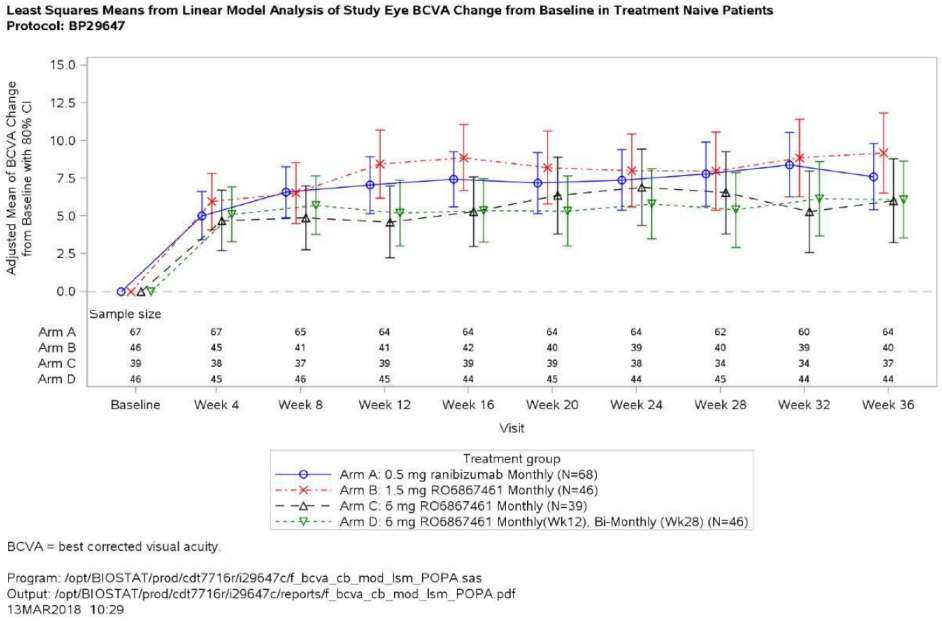
BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; NA = not applicable; PT = previously treated patients; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks; TN = treatment-naïve patients; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] The 6 mg faricimab Q8W arm included patients randomized to receive 6 mg faricimab Q4W up to Week 12 (4 injections), followed by 6 mg faricimab Q8W on Weeks 20 and 28.

[b] PT comprised the anti-VEGF-incomplete-responder population, which is a subgroup of patients from the treatment arms, 0.5 mg ranibizumab Q4W and 0.5 mg ranibizumab Q4W + 6 mg faricimab Q4W, who had a BCVA score of ≤68 letters at Week 12.

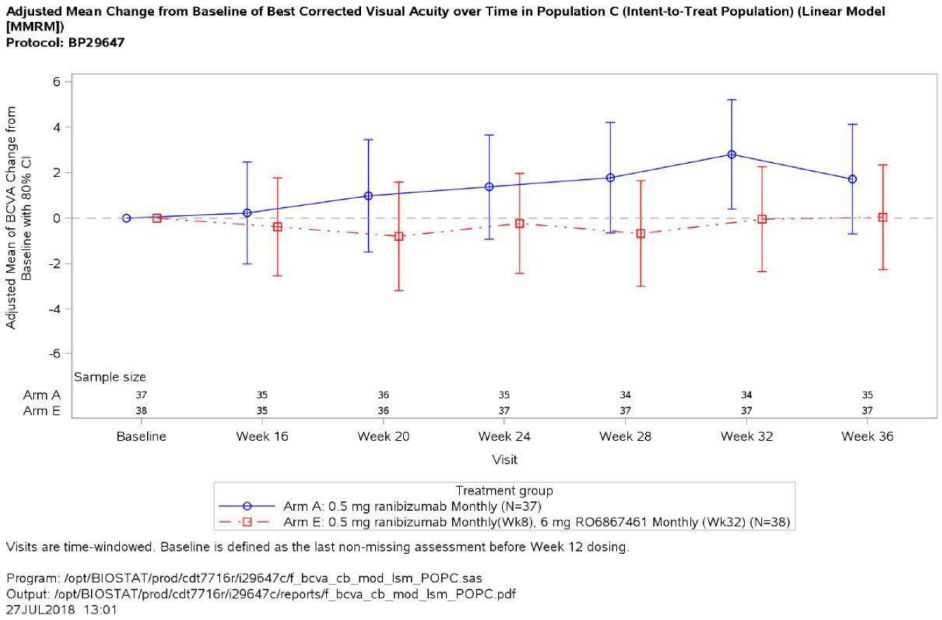
[5.3.5.1-nAMD-1 Tables 10，11，12，13，20，21を改変]

図 2.7.3.2.1.7.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP29647試験，TN，ITT）



[5.3.5.1-nAMD-1 Figure 3を再掲]

図 2.7.3.2.1.7.3-2 BCVA の12週時からの平均変化量の推移（BP29647試験，不完全応答集団，ITT）



[5.3.5.1-nAMD-1 Figure 4を再掲]

2.7.3.2.1.8 CR39521試験の結果の要約

2.7.3.2.1.8.1 試験対象集団

本試験に登録された76例の未治療の nAMD 患者を2:2:1の比でランダムに，A 群に29例，B 群に31例，C 群に16例，割り付けた。GCP 違反が判明した施設での計5例（全例 A 群）を解析から除外し，解析対象を計71例（A 群の24例，B 群の31例，C 群の16例）とした（5.3.5.1-nAMD-2 4.1）。本試験の結果に対し，これら5例のデータの除外による明らかな影響は認められなかった（5.3.5.1-nAMD-2 4.3）。

71例中6例（A 群の3例，B 群の3例）が試験を中止し，このうち死亡例は3例（A 群の90歳の1例，B 群の94歳及び87歳の2例）認められた。71例中65例が試験を完了した（5.3.5.1-nAMD-2 4.2）。

2.7.3.2.1.8.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

年齢の中央値は A 群で81.5歳（範囲：63～92歳），B 群で78.0歳（範囲：60～94歳），C 群で77.5歳（範囲：56～91歳）であった（5.3.5.1-nAMD-2 Table 6）。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，A 群で58.0文字（範囲：30～73文字），B 群で63.0文字（範囲：30～73文字），C 群で57.0文字（範囲：30～73文字）（5.3.5.1-nAMD-2 Table 7），平均中心領域網膜厚の中央値は A 群で412.0 μm（範囲：282～572 μm），B 群で354.0 μm（範囲：223～533 μm），C 群で429.0 μm（範囲：232～697 μm）（5.3.5.1-nAMD-2 Table 7）であった。

2.7.3.2.1.8.3 有効性評価項目における結果の要約

主な有効性評価項目の結果の一覧を表 2.7.3.2.1.8.3-1に，BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.1.8.3-1に示した。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから40週時の変化量及び52週の試験終了時の変化量は，A 群及び B 群では臨床的に意味のある BCVA の改善及び維持が認められた。A 群及び B 群の BCVA の推移は，試験期間を通じて C 群と同程度であり，解剖学的結果においても支持された（5.3.5.1-nAMD-2 5.1.1）。

BCVA におけるベースラインから40週時の変化量では，MMRM による調整平均値の A 群と C 群の差は−2.1文字（80%CI：−6.8，2.6），B 群と C 群の差は1.1文字（80%CI：−3.4，5.5）であった。52週時点では，A 群と C 群の差は0.5文字（80%CI：−4.3，5.3），B 群と C 群の差は1.8文字（80%CI：−2.7，6.4）であった。これらの結果は，ベースライン時から52週時までに BCVA の0，5，10，15文字以上の改善又は悪化を回避した患者の割合，ベースライン時から52週時までの中心領域網膜厚の変化量，40週時及び52週時の CNV 総面積，CNV 領域面積及び漏出領域面積の変化といった，視力及びスペクトラルドメイン型光干渉断層計（spectral domain-optical coherence tomography，SD-OCT），フルオレセイン蛍光眼底造影（fundus fluorescein angiography，FFA）所見による副次的評価項目においても支持された（5.3.5.1-nAMD-2 5.1.1）。

有効性の評価項目ではないものの，52週までの平均投与回数が12.9回であった C 群で認められた臨床的に意味のある視機能の改善及び維持を，A 群では6.7回，B 群では6.2回で達成した点は重要である（5.3.5.1-nAMD-2 5.1.1）。

表 2.7.3.2.1.8.3-1 主な有効性評価項目の結果の一覧（CR39521試験，ITT）

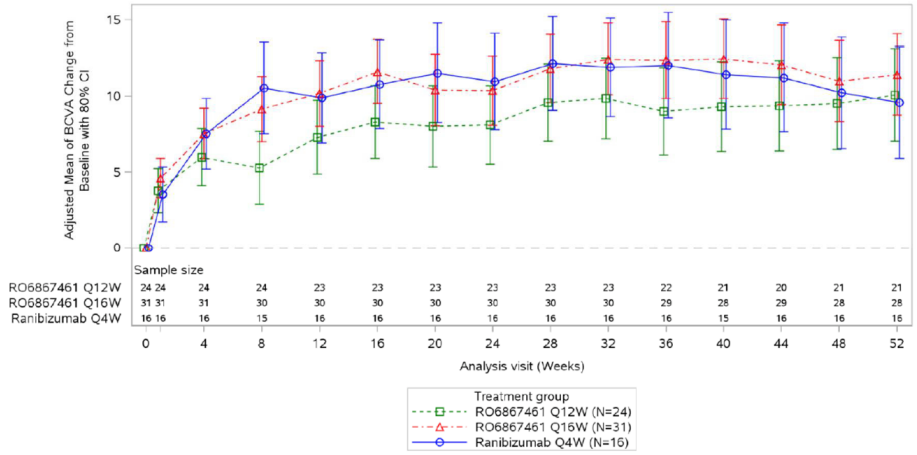
		A 群（本剤 6.0 mg，Q12W） (N = 24)	B 群（本剤 6.0 mg，Q16W）[a] (N = 31)	C 群（ラニビズマブ 0.5 mg，Q4W） (N = 16)	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
主要評価項目						
BCVA における40週時点の変化量の調整平均値（文字，LS mean）	ITT	9.3 (80%CI: 6.4, 12.3) n = 21	12.5 (80%CI: 9.9, 15.1) n = 28	11.4 (80%CI: 7.8, 15) n = 15	−2.1 (80%CI: −6.8, 2.6)	1.1 (80%CI: −3.4, 5.5)
副次的評価項目						
BCVA における52週時点の変化量の調整平均値（文字，LS mean）	ITT	10.1 (80%CI: 7.1, 13.1) n = 21	11.4 (80%CI: 8.8, 14.1) n = 28	9.6 (80%CI: 5.9, 13.3) n = 16	0.5 (80%CI: −4.3, 5.3)	1.8 (80%CI: −2.7, 6.4)
ベースライン時から52週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, Observed mean）	ITT	33.3 (80%CI: 20.2, 46.5) n = 21	46.4 (80%CI: 34.4, 58.5) n = 28	37.5 (80%CI: 22.0, 53.0) n = 16	−4.2 (80%CI: −24.5, 16.2)	8.9 (80%CI: −10.7, 28.6)
ベースライン時から52週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%, Observed mean）	ITT	100 80%CI: (100, 100) n = 21	96.4 (80%CI: 91.9, 100) n = 28	100 (80%CI: 100, 100) n = 16	0	−3.6 (80%CI: −8.1, 0.9)
ベースライン時から52週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，LS mean）	ITT	−138.5 (80%CI: −152.4, −124.7) n = 21	−122.5 (80%CI: −134.8, −110.3) n = 28	−129.9 (80%CI: −146.7, −113.0) n = 16	−8.6 (80%CI: −30.4, 13.1)	7.36 (80%CI: −13.7, 28.4)

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks

[a] Includes patients who had disease activity at Week 24 and subsequently switched to a faricimab 6 mg Q12W dosing regimen for the remainder of the study.

[5.3.5.1-nAMD-2 Tables 8，9，10，11，15を改変]

図 2.7.3.2.1.8.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（CR39521試験，ITT）



BCVA = best corrected visual acuity; MMRM = mixed model for repeated measurement. Visits are time windowed. Model includes categorical covariates of treatment group, visit, visit by treatment group interaction and the continuous covariate of baseline BCVA. Unstructured covariance was used.

Note: Change from baseline up to Week 52 was analyzed with use of a linear model (MMRM), including categorical covariates of treatment group, visit, and visit by treatment group interaction, and the continuous covariate of baseline BCVA to adjust for baseline imbalances. Unstructured residual covariance was allowed in order to account for repeated measures.

[5.3.5.1-nAMD-2 Figure 3を再掲]

2.7.3.2.1.9 BP28936試験の概略

2.7.3.2.1.9.1 試験対象集団

過去にいずれかの抗 VEGF 薬の単剤投与を受けた50歳以上の CNV を伴う AMD 患者24例（パート A：12例；0.5 mg，1.5 mg，3.0 mg 及び6.0 mg に各3例，パート B：12例；3.0 mg 及び 6.0 mg に各6例）が登録された。パート A の6.0 mg コホートの1例は，薬物動態データからは治験薬の投与が確認できなかった。3.0 mg コホートの1例は，冠動脈疾患のために Day 48に試験を中止した。その他のパート A の患者及びパート B のすべての患者がフォローアップ検査を完遂した（5.3.3.2-1 4.1.1, 4.1.2）。

2.7.3.2.1.9.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

年齢の中央値はパート A で79.5歳（範囲：63～90歳），パート B で75.5歳（範囲：59～84歳）であった（5.3.3.2-1 Table 5, Table 6）。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，パート A で58.0文字（範囲：39～72文字），パート B で58.5文字（範囲：35～76文字）（5.3.3.2-1 5.2.1），平均中心領域網膜厚の中央値はパート A で304 µm（範囲：272～762 µm），パート B で348 µm（範囲：265～605 µm）（5.3.3.2-1 5.2.1）であった。また，試験眼の眼圧の中央値は，パート A で16.5 mmHg（範囲：8～20 mmHg），パート B で14.0 mmHg（範囲：9～23 mmHg）（5.3.3.2-1 t_iop_AP_SAD, t_iop_AP_MAD 5.2.1）であった。

2.7.3.2.2 DME 患者を対象とした試験のデザイン，試験方法及び試験結果

2.7.3.2.2.1 試験デザインの主な特徴

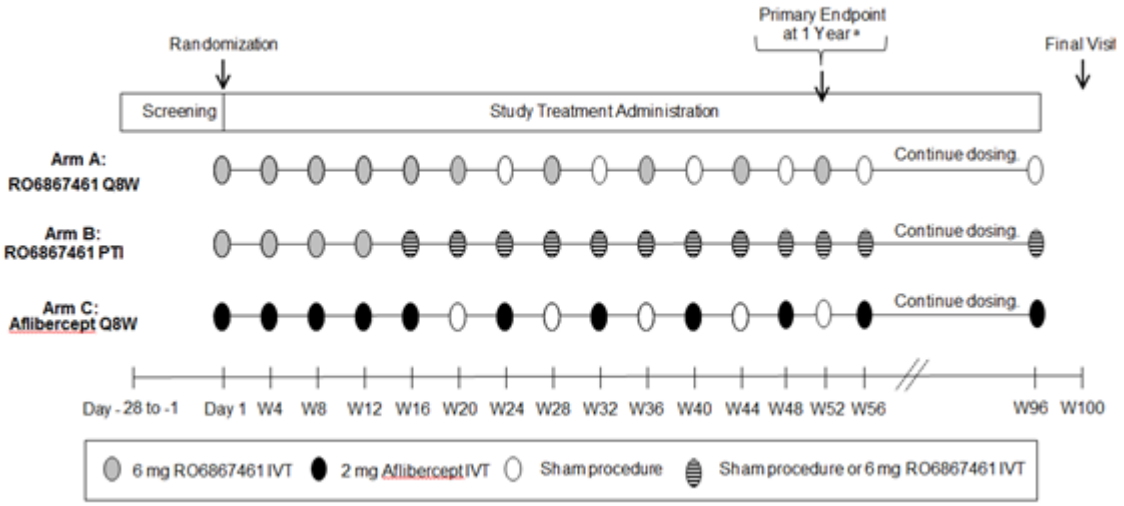
2.7.3.2.2.1.1 GR40349試験（国際共同第 III 相臨床試験）及び GR40398試験（海外第 III 相臨床試験）

GR40349試験及び GR40398試験の試験デザインは類似しており，いずれも DME 患者における有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした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。GR40349試験及び GR40398試験の試験デザインを図 2.7.3.2.2.1.1-1及び図 2.7.3.2.2.1.1-2に，両試験の試験デザインの主な特徴を表 2.7.3.2.2.1.1-1に示した。

いずれの試験においても DME 患者を A 群，B 群，又は C 群に1:1:1の比でランダムに割り付けた。割付因子は，ベースラインの BCVA（ETDRS）の文字スコア（64文字以上 vs 63文字以下），抗 VEGF 薬による治療歴（あり vs なし），及び地域（米国及びカナダ，アジア，その他の地域）とした。A 群の患者（約300例）には，本剤6.0 mg を20週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，96週時まで8週間隔で本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。B 群の患者（約300例）には，本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，96週時まで PTI レジメン（表 2.7.3.2.1.1.1-3）にて，本剤6.0 mg の硝子体内投与を継続した。C 群の患者（約300例）には，アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで4週間隔で硝子体内投与したのち，96週時まで8週間隔でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を継続した。いずれの群も最終投与から4週間後の100週時に最終検査を実施した。両群間の遮蔽を維持するため，治験薬を注射しない来院時には，両群の患者に対しシャム注射を行った。

本試験に組み入れられた全体集団940例（A 群：315例，B 群：313例，C 群：312例）のうち，日本部分集団は計60例（A 群：21例，B 群：19例，C 群：20例）であり，日本部分集団のデータと GR40349試験における全体集団のデータを比較した。

図 2.7.3.2.2.1.1-1 試験デザイン（GR40349試験）

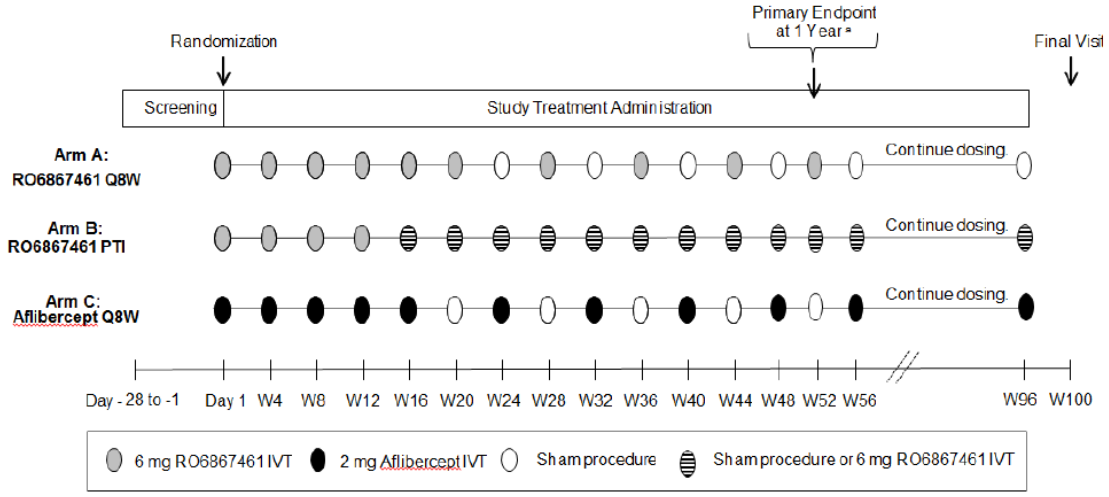


ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; Q8W = every 8 weeks; PTI = personalized treatment interval; W = week.

[a] The definition of 1 year used for the primary efficacy endpoint— defined as the change from baseline in BCVA, as measured on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters at 1 year— is the average of the Week 48, 52, and 56 visits.

[5.3.5.1-DME-2 Figure 1を再掲]

図 2.7.3.2.2.1.1-2 試験デザイン（GR40398試験）



ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; W = week.

[a] The definition of 1 year used for the primary efficacy endpoint—defined as the change from baseline in BCVA, as measured on the ETDRS chart at a starting distance of 4 meters at 1 year—is the average of the Week 48, 52, and 56 visits.

[5.3.5.1-DME-3 Figure 1を再掲]

表 2.7.3.2.2.1.1-1 DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験の主な特徴

	GR40349試験	GR40398試験
相	III	
試験デザイン	多施設共同ランダム化二重遮蔽実薬対照並行群間比較	
試験期間	100週間	
患者集団	DME 患者	
主要解析の割り付け例数	約940例	約940例
地域	日本を含む	日本を含まない
本剤の用法・用量	・本剤6.0 mg を20週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。 ・本剤6.0 mg を12週時まで Q4W で IVT 投与。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で IVT 投与。	
対照薬の用法・用量	アフリベルセプト2.0 mg を16週時まで Q4W で IVT 投与。以降，アフリベルセプト2.0 mg を96週時まで Q8W で IVT 投与。	
主要評価項目	BCVA におけるベースライン値から48，52，56週時の各時点の平均変化量の平均値（以降，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値）	
重要な有効性の副次的評価項目	ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合	
主な有効性の副次的評価項目	・BCVA の経時変化及び BCVA が改善した患者の割合 ・ETDRS DRSS が改善した患者の割合 ・B 群における本剤の硝子体内投与間隔 ・OCT による解剖学的評価 ・NEI VFQ-25スコアの変化	

BCVA = best corrected visual acuity; DME = diabetic macular edema; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = intravitreal; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25;OCT =

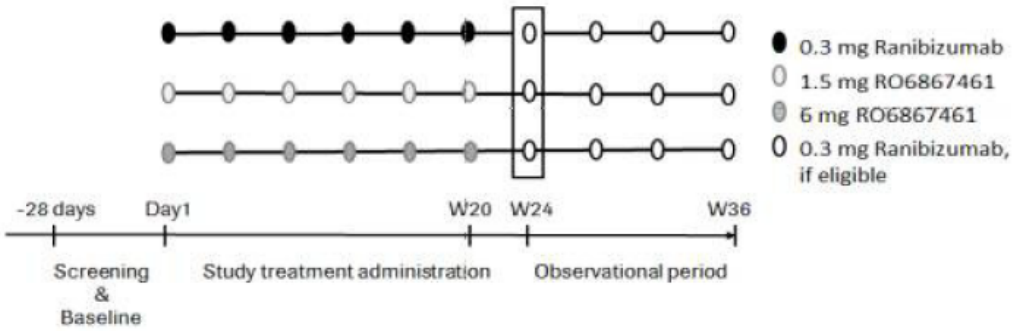
optical coherence tomography; PTI = personalized treatment interval; Q4W = every 4 weeks; Q8W = every 8 weeks.

2.7.3.2.2.1.2 BP30099試験（海外第 II 相臨床試験）

BP30099試験は，本剤の有効性，安全性，忍容性及び薬物動態の評価を目的とした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。BP30099試験の試験デザインを図2.7.3.2.2.1.2-3に示した。

本試験では，未治療の DME 患者（168例）を A～C 群の3群に1:1:1の比でランダムに，それぞれ59例，54例，55例，割り付けた。また，抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者（61例）を A 及び C 群の2群に1:1の比でランダムに，それぞれ31例，29例，割り付けた。A 群の患者にはラニビズマブ0.3 mg を20週時まで4週間隔で，B 群の患者には本剤1.5 mg を20週時まで4週間隔で，C 群の患者には本剤6.0 mg を20週時まで4週間隔で，硝子体内投与した。24週時から36週時まではすべての患者に対し，4週間隔で経過観察を実施した。観察期間において事前に設定した基準に達した患者は，ラニビズマブ0.3 mg を硝子体内に単回投与し，試験を終了した。主要評価項目は，未治療の DME 患者の BCVA におけるベースラインから24週時の変化量であった。副次的評価項目及び探索的評価項目は5.3.5.1-DME-1 2に示した。

図 2.7.3.2.2.1.2-3 試験デザイン（BP30099試験）



Note: Arm A: 0.3 mg ranibizumab IVT; Arm B: 1.5 mg RO6867461 IVT; Arm C: 6 mg RO6867461 IVT.

[5.3.5.1-DME-1 Figure 1を再掲]

2.7.3.2.2.2 試験の対象集団

GR40349試験，GR40398試験及び BP30099試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.2.2.2-1に，GR40349試験の選択基準及び除外基準の詳細を5.3.5.1-DME-2 3.5に，GR40398試験の選択基準及び除外基準の詳細を5.3.5.1-DME-3 3.5に，BP30099試験の選択基準及び除外基準の詳細を5.3.5.1-DME-1 3.5に示した。

GR40349試験及び GR40398試験の主な選択基準及び除外基準は同じであり，BP30099試験の選択基準及び除外基準とも類似していた。

表 2.7.3.2.2.2-1　GR40349試験，GR40398試験及び BP30099試験の主な選択基準及び除外基準

	GR40349試験	GR40398試験	BP30099試験
一般的な主な選択基準	・18歳以上の1型又は2型糖尿病患者 ・HbA1c が10%以下であった患者		・18歳以上の1型又は2型糖尿病患者 ・HbA1c が12%以下であった患者
試験眼の主な選択基準	・抗 VEGF 薬による未治療又は過去に抗 VEGF 薬による治療を受けた患者 ・BCVA が73～25文字（Snellen 式では20/40～20/320に相当） ・Spectralis SD-OCT で325 µm 以上，又は Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で315 µm 以上の中心窩を含む黄斑の肥厚		・抗 VEGF 薬による未治療又は過去に抗 VEGF 薬による治療を受けた患者 ・BCVA が73～25文字（Snellen 式では20/40～20/320に相当） ・Spectralis SD-OCT で325 µm 以上， Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で315 µm，又は Optovue SD-OCT で295 µm 以上の中心窩を含む黄斑の肥厚
一般的な主な除外基準	・未治療の糖尿病患者又は全身状態が重篤な患者（癌，感染症等） ・コントロール不良の高血圧（SBP >180 mmHg/DBP >100 mmHg） ・Day 1前6カ月以内に脳卒中（脳血管系イベント）心血管系イベント又は心筋梗塞を発症した患者 ・妊娠，授乳中，又は妊娠の意向がある患者		・Day 1前6カ月以内に全身性の抗 VEGF 薬による治療を受けた患者 ・未治療の糖尿病患者又は全身状態が重篤な患者（癌，感染症等） ・コントロール不良の高血圧（SBP >180 mmHg/DBP >100 mmHg） ・Day 1前12カ月以内に脳卒中又は心筋梗塞を発症した患者 ・妊娠又は授乳中の患者
試験眼の主な除外基準	・高リスクの増殖性糖尿病網膜症患者 ・Day 1前3カ月以内に汎網膜光凝固術又は黄斑レーザー治療を受けた患者 ・Day 1前6カ月以内に硝子体内又は眼周囲（テノン嚢下）へのステロイド投与を受けた患者 ・Day 1前6カ月以内にデキサメタゾン又は Day 1前にフルオシノロンアセトニドのインプラントが使用された患者 ・黄斑部を病変とする治験薬の評価に影響を及ぼす可能性がある眼疾患患者		・高リスクの増殖性糖尿病網膜症患者 ・Day 1前に汎網膜光凝固術又は Day 1前3カ月以内に黄斑レーザー治療を受けた患者 ・Day 1前にデキサメタゾン又はフルオシノロンアセトニドのインプラントが使用された患者 ・黄斑部を病変とする治験薬の評価に影響を及ぼす可能性がある眼疾患患者

BCVA = best corrected visual acuity; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure, SD-OCT = spectral domain-optical coherence tomography; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[5.3.5.1-DME-2 3.5，5.3.5.1-DME-3 3.5，5.3.5.1-DME-1 3.5を改変]

2.7.3.2.2.3 遮蔽化

試験期間を通じ，治験の遮蔽要件を満たすために，予定される来院時に少なくとも2人の治験担当医師及びスタッフを配し，それぞれ遮蔽下の役割及び非遮蔽下の役割を担った。遮蔽下で割り付け，視力検査を含む有効性の評価，及び有害事象の因果関係の評価を行い，非遮蔽下で治験薬の注射，有害事象の治療を行った。

2.7.3.2.2.4 眼の有効性の評価項目

2.7.3.2.2.4.1 BCVA

BCVA は，散瞳検査前に，両眼ともに距離4メートルから ETDRS チャートを使用して測定した。BCVA は，試験眼及び治験群の割付けを遮蔽した測定者が測定した。BCVA 測定者は，他の治験関連作業の実施を許可されなかった。

2.7.3.2.2.4.2 Enhanced Depth Imaging SD-OCT

GR40349試験及び GR40398試験では，Spectralis（Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany）Cirrus，Topcon，又は Optovue の SD-OCT の使用を許可した。波長掃引型光干渉断層計（swept source-optical coherence tomography，SS-OCT）も許可されており，実施医療機関は，SD-OCT の代替として SS-OCT の使用を CRC に相談可能であった。個々の患者においては，全期間にわたり同じ装置の使用を必須とした。

BP30099試験では，TrueTrack Active Eye Tracking，AutoRescan 及び EDI を実装した Spectralis（Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany）を用いて，Enhanced Depth Imaging SD-OCT を実施した。

2.7.3.2.2.4.3 CFP

GR40349試験及び GR40398試験では，改訂7方向カラー眼底写真（7-modified-field CFP）撮影又は4方向広視野カラー眼底写真（4-wide field CFP）撮影を実施した。

BP30099試験では，改訂7方向カラー眼底写真撮影又は Optos 超広角（ultrawide field，UWF）CFP 撮影のいずれかを収集した。

2.7.3.2.2.4.4 FFA

GR40349試験及び GR40398試験では，Optos device を用いた7方向 FFA 又は UWF FFA を実施医療機関にて実施した。両装置が利用可能であった場合，UWF FFA が推奨された。

BP30099試験では，7方向 FFA，Optos UWF 又は Heidelberg UWF のいずれかが FFA 画像取得のために使用された。

2.7.3.2.2.4.5 任意の眼画像評価

GR40349試験及び GR40398試験では，UWF CFP 及び OCT-A を持つ実施医療機関において，これらの画像の撮影が可能であった。

2.7.3.2.2.5 患者報告アウトカム（PRO）

GR40349試験及び GR40398試験では，National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25（NEI VFQ-25）を用いて PRO を評価した。NEI VFQ-25は、患者の視力関連機能及び視力関連 QOL に関する認識を捉える。コア尺度は，視力関連の11の下位尺度と全身状態に関する項目で構成される25項目が含まれた。Near Activities 及び Distance Activities の下位尺度においては，6つの追加評価項目が含まれた。NEI VFQ-25スコア及び下位尺度は0～100の範囲であり，スコアが高いほど視力関連機能が良好となる。下位尺度には，General Vision，Ocular Pain，Near Activities，Distance Activities，Social Functioning，Mental Health，Role Difficulties，Dependency，Driving，Color Vision，及び Peripheral Vision が含まれた。

NEI VFQ-25は，1日目，24週時，52週時（又は試験の早期終了時）の来院時の他の検査実施前に，遮蔽下の実施医療機関の BCVA 検査者を除くスタッフがインタビューした。来院時に充分な時間がなかった場合又は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックにより来院ができなかった場合には，Drug Development（DD）pandemic instructions（詳細は DD の FAQ を参照）に記載の通り，実施医療機関は電話により NEI VFQ-25を評価した。

BP30099試験では，PRO の評価は実施しなかった。

2.7.3.2.2.6 有効性の評価項目の解析手法とデータの取扱い

2.7.3.2.2.6.1 GR40349試験及び GR40398試験

有効性の解析対象集団は，ITT 集団，未治療の患者集団及び per-protocol 集団とした。

未治療の患者集団は，本治験でランダム化され，Day 1以前に試験眼に抗 VEGF 薬の硝子体内投与を受けたことのない全患者とした。この患者集団に基づく解析では，ランダム化時に割り付けられた治療に従って患者を分類した。

1) 主要評価項目

主要有効性評価項目は，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値とした。BCVA は ETDRS チャートで開始距離4 m で評価した。

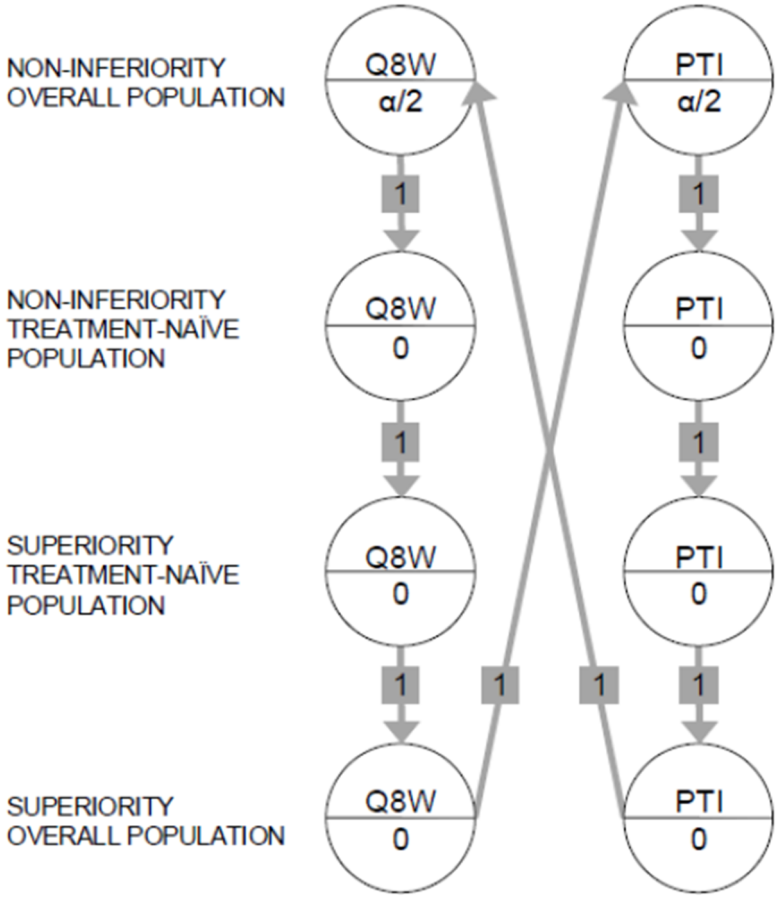
主要比較は，ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する本剤を注射した2群の対比較とした。per-protocol 集団における解析も実施した。

本剤を注射した2群について，以下の4つの仮説に関して第1種の過誤確率を制限するため，Graph-Based Testing Procedure[2),3)] を用いて，全体の有意水準を α = 0.05として各群の検定を個別に行った。

・ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する本剤の非劣性
・未治療の患者集団でのアフリベルセプトに対する本剤の非劣性（GR40349試験のみ）
・未治療の患者集団におけるアフリベルセプトに対する本剤の優越性
・ITT 集団におけるアフリベルセプトに対する本剤の優越性

主要評価項目における Graph-Based Testing Procedure を図 2.7.3.2.2.6-1に示す。図中の矢印は α 伝播の方向を示しており，1つの治療群においてすべての検定で帰無仮説が棄却された場合は，もう1つの治療群では最初に α/2が伝播し，有意水準 α = 0.05で検定を実施した。非劣性の検定においては半分の有意水準での片側検定とした。

図 2.7.3.2.2.6-1 主要評価項目における Graph-Based Testing Procedure



NON-INFERIORITY TREATMENT-NAÏVE POPULATION は GR40349試験のみ。
PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks.
α = 0.05.
Non-inferiority will be tested one sided at half of the designated significance level.

[5.3.5.1-DME-2 Protocol Addendum 図8-1を再掲]

C 群（アフリベルセプト，8週間隔）に対する A 群及び B 群（本剤，8週間隔又は最長16週間隔）の非劣性検定は，非劣性マージンを4文字として行う。A 群及び B 群に対し，帰無仮説 H_0：$\mu^{faricimab}$-$\mu^{aflibercept}$ ≤ −4文字，及び対立仮説 H_a：$\mu^{faricimab}$-$\mu^{aflibercept}$ ＞ −4文字とした検定を行った。ここで，$\mu^{faricimab}$ 及び $\mu^{aflibercept}$ は A 群又は B 群及び C 群の BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値である。

ベースライン値から48/52/56週時点の変化量を，MMRM を用いて A 群又は B 群と C 群間で比較した。モデルには，応答変数として Week 4～Week 56のベースラインからの変化量を，固定効果として，カテゴリ共変量である投与群，Visit，Visit × 投与群の交互作用，連続的な応答変数のベースライン値（この場合はベースラインの BCVA），割付層別因子を含めた。A 群又は B 群と C 群の比較は，Week 48，Week 52，及び Week 56の複合対比によって行った。MMRM では，無構造共分散構造を仮定した。モデルの収束に問題がある場合は，異質な複合対称又は AR（1）共分散構造を当てはめてもよいものとした。

欠測データは，ランダムな欠測データメカニズムによる欠測（すなわち，欠測データが他の観測変数に依存するが，欠測データには依存していない）を仮定した。中間事象及びその取り扱いは以下の通りとした。COVID-19に関連しない有害事象又は効果不十分による試験治療中止・併用禁止療法の使用は治療方針ストラテジーを適用し，観察されたすべてのデータを使用した。COVID-19に関連する試験治療中止，併用禁止療法の使用，有効性の評価に潜在的に重

大な影響がある投与機会の逸失は仮想ストラテジーを適用し，中間事象以降のデータを打ち切りとした。COVID-19による死亡は仮想ストラテジーを適用した。

計画した解析のほか，欠測データに対して別の補完法を採用する感度分析，併用禁止療法を受けた又は有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬を中止した患者に関するトリム平均法を用いる感度分析，per-protocol 集団の感度分析，主要評価項目の結果の頑健性を評価するサブグループ解析についての詳細は，統計解析計画書（5.3.5.1-DME-2 16.1.9，5.3.5.1-DME-3 16.1.9）に記載した。

主要評価項目における非劣性マージンの4文字は，DME を対象としたアフリベルセプトとレーザー治療を比較したピボタル試験（VISTA 及び VIVID）の結果に基づいており，VISTA 試験及び VIVID 試験での対照群に対するアフリベルセプトのベネフィットの最小推定値の約50%を維持している。

VISTA 試験では米国において466例が，VIVID 試験では欧州，日本，及びオーストラリアにおいて406例がランダム化された。VISTA 試験では，アフリベルセプト2 mg を8週間隔で注射を受けた患者は52週時にベースラインから10.7文字の改善が得られたのに対し，対照群の患者でみられた改善は0.2文字であった。VIVID 試験での対応する結果は，アフリベルセプトでの10.7文字の改善に対し，対照群では1.2文字の改善であった。

非劣性マージンは，臨床的判断と統計学的推論を総合して新たな治療が実薬対照に対して許容できないほど劣ってはいないと結論する上で充分に低い水準とすべきである。治療間の5文字（ETDRS の1ライン）の減少は臨床的に重要とみなされることを考えると，臨床的観点から，非劣性マージンは5文字未満とすべきである。

2) 重要な有効性の副次的評価項目

重要な有効性の副次的評価項目は，ETDRS diabetic retinopathy severity scale（DRSS）においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合とした。

3) 主な有効性の副次的評価項目

連続尺度で測定するすべての副次的評価項目については，主要評価項目と同じ解析法及びデータの取扱い規則を適用した。二値変数の副次的評価項目については，各群での患者の割合及び投与群間の差は割付層別因子の各層における観察された割合及び群間差の CMH の重みを用いた重み付け平均として推定した。各群での患者の割合及び投与群間の割合の差の信頼区間は，重み付け割合への正規近似を用いて算定した[1)]。アジアにおける登録患者数が少なかったため，CMH 解析のために，層別因子の地域は，アジア及びその他地域を併合した。

4) 患者数の決定

患者数は，グローバル登録期間には，約900例を登録予定であった。

各群の患者数を約300例とすると，ITT 集団を解析対象集団として，主要評価項目における非劣性マージンを4文字として以下の仮定でアフリベルセプトに対する本剤の非劣性（A 群又は B 群と C 群の対比較）を示す場合の検出力は90%超となる。

- BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値の標準偏差は 11 文字である
- 第 1 種の過誤の確率を片側 1.25%とする
- 脱落率を 10%とする

選択除外基準に合致する患者の75～90%が未治療の患者集団と仮定すると，各群の未治療患者は225～270例となる。この場合，上記の標準偏差，検定，脱落率，及び第1種の過誤の確率を両側2.5%の仮定で，アフリベルセプトに対する本剤の3.5文字の優越性（A 群又は B 群と C

群の対比較）を示す場合の検出力は80%超となる。

更に，各群の患者数が300例の ITT 集団に対し，上記の標準偏差，検定，脱落率，及び第1種の過誤の確率を両側2.5%の仮定で，アフリベルセプトに対する本剤の3.0文字の優越性（A 群又は B 群と C 群の対比較）を示す場合の検出力は80%超となる。

ベースラインからの BCVA の変化量におけるプールした標準偏差の遮蔽下の評価に基づき，患者数を調整する場合があった。しかしながら，患者登録が想定よりも早かったため，患者数を再設定せず，患者数を変更しなかった。

2.7.3.2.2.6.2 BP30099試験

主要有効性評価項目は，未治療患者における BCVA の24週時点の平均変化量とした。

その他の副次的評価項目及び探索的評価項目は5.3.5.1-DME-1 2に，統計学的解析方法の詳細は BP30099試験の5.3.5.1-DME-1 3.9.3に示した。

2.7.3.2.2.6.3 GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析

人口統計学的特性，ベースライン時の眼の疾患特性，治験薬の内訳を個々の試験ごとに示す。更に，GR40349試験及び GR40398試験の第 III 相臨床試験の統合解析についても示す。

個々の試験及び第 III 相臨床試験の統合解析における有効性の結果を示す。実対照薬（アフリベルセプト8週間隔）に対する各ファリシマブ群（ファリシマブ8週間隔及びファリシマブ最長16週間隔）の2試験の第48/52/56週までのデータを比較した。

以下の解析対象集団における有効性の結果を示した：

- 第 III 相臨床試験でいずれかの試験群に割付けられたすべての患者と定義される ITT 集団
- 第 III 相臨床試験でいずれかの試験群に割付けられた，Day 1 以前に抗 VEGF 薬の硝子体内投与を受けた経験がないすべての患者と定義される treatment- naïve 集団
- 第 III 相臨床試験でいずれかの試験群に割付けられ，少なくとも 1 回の治験薬の投与を受け，有効性評価又は投与間隔の決定に影響を及ぼす重大な治験実施計画書逸脱がないすべての患者と定義される per-protocol 集団

統合解析では，解析モデルに試験をカテゴリ共変量として追加した以外は，個々の試験と同じ解析手法を用いた。

DME 統合解析の主要評価項目において，以下の部分集団解析を実施し，要約をフォレストプロットで示した。部分集団における例数が充分でない場合，部分集団のカテゴリを組み合わせた。部分集団がランダム化層別因子である場合，MMRM 又は CMH 解析にてそれらの因子を除外した。

- ベースライン時 BCVA（64 文字以上，63 文字以下）
- 地域（米国及びカナダ，アジア，その他地域）
- 抗 VEGF 薬治療歴別（Yes，No）
- ベースライン時の DR 重症度（ETDRS DRSS が 47 未満，47～53，53 超）
- ベースライン時の HbA1c（8%以下，8%超）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 人種（白人，アジア人，その他）

更に，ETDRS DRSS が2段階以上，3段階以上，4段階以上改善した患者の割合を，重要な副次的評価項目と同様の方法で，以下の部分集団解析を実施し，要約した。

- ベースライン時の DRSS が 47 以下
- ベースライン時の DRSS が 53 以下
- 汎網膜光凝固の有無を問わないベースライン時の増殖性糖尿病網膜症（proliferative diabetic retinopathy，PDR，DRSS が 61 以下）
- 汎網膜光凝固が認められなかった患者におけるベースライン時の PDR（DRSS が 61 以下）

2.7.3.2.2.7 GR40349試験の結果の要約

本申請では56週時までのデータを含めた。

2.7.3.2.2.7.1 試験対象集団

本試験に登録された940例の DME 患者を，ベースライン時 BCVA ETDRS スコア，抗 VEGF 薬による治療歴，及び地域を層別因子として，層別置換ブロック法により1:1:1の比でランダムに，A 群に315例，B 群に313例，C 群に312例，割り付けた（5.3.5.1-DME-2 Figure 4，Table 3）。全体で39例が誤った BCVA スコアカテゴリにより，24例が誤った抗 VEGF 薬による治療歴カテゴリにより，割り付けられた。

3例（A 群2例，C 群1例）は割り付けられたが，A 群の2例は患者による同意撤回及び除外基準の逸脱（試験眼における牽引性網膜剥離，網膜前線維症，又は黄斑上膜），C 群の1例は除外基準の逸脱（Day 1前6カ月以内に眼内インプラントによる薬剤治療）により，治験薬の投与を受けなかった。詳細は5.3.5.1-DME-2 4.2に示した。

2.7.3.2.2.7.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

ITT 集団では，ベースライン時の人口統計学的患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3.1.2-2，表 2.7.3.3.1.2-3）。年齢の平均値（SD）は A 群では61.6歳（9.5歳），B 群では62.8歳（10.0歳），C 群では62.2歳（9.6歳）であり，全患者の57.1%が65歳未満であった。全患者の59.8%が男性で，主に白人（78.1%），米国及びカナダ地域（53.5%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（86.5%）であった。アジア人の割合は A 群では315例中31例（9.8%），B 群では313例中26例（8.3%），C 群では312例中27例（8.7%），うち日本人は A 群の24例，A 群の19例，及び C 群の21例であった（5.3.5.1-DME-2 Table 5）。

未治療の患者集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は，ITT 集団と同様であり，各群で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-DME-2 t_dm_TN_20OCT2020_40349）。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では62.0文字（9.9文字），B 群では61.9文字（10.2文字），C 群では62.2文字（9.5文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では492.3 μm（135.8 μm），B 群では485.8 μm（130.8 μm），C 群では484.5 μm（131.1 μm）であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では14.0カ月（21.7カ月），B 群では17.6カ月（36.2カ月），C 群では17.5カ月（27.6カ月）であった（5.3.5.1-DME-2 Table 6）。

網膜内液が認められなかった患者は A 群では1.3%，B 群では1.9%，C 群では1.3%，網膜下液が認められなかった患者は A 群では62.7%，B 群では60.8%，C 群では61.6%，網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は A 群では1.0%，B 群では1.3%，C 群では0.7%であった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_SNOIRF_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_SNOSRF_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_SNORF_PREST_IT_20OCT2020_40349）。

試験眼の77.1%が過去に抗 VEGF 治療を受けていなかった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値（SD）は，A 群では20.5カ月（20.5カ月），B 群では17.6カ月（17.2カ月），C 群では16.6カ月（12.6カ月）であった（5.3.5.1-DME-2 t_blc_SOCULCH_IT_20OCT2020_40349）。ベースライン時の DR の特性は概して均衡がとれていた。全体では，中等度から重度の非増殖性糖尿病網膜症（non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR）患者（DRSS 43/47/53）は60.6%，軽度の NPDR 患者（DRSS <43）は27.6%，PDR 患者（DRSS >53）は6.4%であった（5.3.5.1-DME-2 Table 6）。

ITT 集団の77.1%が治療歴のない患者であったため，DME 診断からの期間に影響が認められた。未治療の患者集団における DME 診断時からの期間の平均値（SD）は9.7カ月（23.4カ月）であったが，中央値は1.6カ月（範囲：0～304カ月）であった。この他の未治療の患者集団におけるベースライン時の眼の疾患特性は ITT 集団と類似していた（5.3.5.1-DME-2 t_blc_SOCULCH_TN_20OCT2020_40349）。

患者の 50.6% が白内障，患者の 7.4% がドライアイであった（5.3.5.1-DME-2 t_mh_SOMH_IT_20OCT2020_40349）

ITT 集団では，試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の38.7%，B 群の37.7%，C 群の38.1%であった。ITT 集団全体における主な過去に受けた治療は，抗 VEGF 薬の硝子体内投与（22.9%），非汎網膜光凝固レーザー治療（14.1%），汎網膜光凝固術（13.5%）であった（5.3.5.1-DME-2 t_cm_SOCUL_POTT_IT_20OCT2020_40349）。

未治療の患者集団においては，過去に抗 VEGF 薬による治療を受けた患者が除外されているため，ITT 集団と比べて前治療を受けた患者は少なく，試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の18.9%，B 群の20.4%，C 群の20.2%であった。未治療の患者集団全体における主な過去に受けた治療は，非汎網膜光凝固レーザー治療（9.8%），汎網膜光凝固術（8.6%），ステロイド療法（2.6%）であった（5.3.5.1-DME-2 t_cm_SOCUL_POTT_TN_20OCT2020_40349）。

2.7.3.2.2.7.3 有効性評価項目における結果の要約

ITT 集団（未治療の患者集団及び抗 VEGF 薬による既治療の患者集団）及び未治療の患者集団における主な有効性評価項目の結果の一覧を表 2.7.3.2.2.7.3-1に示した。主要評価項目及び重要な副次的評価項目の97.5%CI は97.52%CI の丸めであり，副次的評価項目の95%CI は95.04%CI の丸めである。

1) 主要評価項目

- ITT 集団では，BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値は，A 群では 10.7 文字（97.5%CI：9.4，12.0 文字），B 群では 11.6 文字（97.5%CI：10.3，12.9 文字），C 群では 10.9 文字（97.5%CI：9.6，12.2 文字）であった。A 群及び B 群では，C 群に対して，BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値の差の 97.5%CI の下限が−4 文字より大きいため，非劣性が示された。48/52/56 週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ−0.2 文字（97.5%CI：−2.0，1.6 文字）及び 0.7 文字（97.5%CI：−1.1，2.5 文字）であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.7.3-1 に示した。
- 未治療の患者集団では，A 群及び B 群の BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値は，C 群に対して非劣性が検証され，優越性は示されなかった。48/52/56 週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ−0.7 文字（97.5%CI：−2.8，1.4 文字）及び 0.0 文字（97.5%CI：−2.1，2.2 文字）であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。

- 主要評価項目では ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，感度分析及び補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-DME-2 Table 10）。補足的解析の結果は，中間事象に対する処理方法間及び患者集団間で一貫していた。

2) 重要な副次的評価項目
- ITT 集団では，ETDRS DRSS においてベースライン時から 52 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合は，A 群と C 群の間では A 群は 46.0%（97.5%CI：38.8，53.1%），C 群は 35.8%（97.5%CI：29.1，42.5%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 42.5%（97.5%CI：35.5，49.5%），C 群は 36.4%（97.5%CI：29.6，43.1%）であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。
- ETDRS DRSS においてベースライン時から 52 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合の差は，A 群及び C 群の間では 10.2%（97.5%CI：0.3，20.0%），B 群及び C 群の間では 6.1%（97.5%CI：−3.6，15.8%）であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。これらの結果は ITT 集団及び per-protocol 集団で一貫しており，補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-DME-2 5.3.1）。

3) 副次的評価項目
- BCVA のベースラインからの平均変化量の推移：A 群及び B 群は，C 群と同様であった（図 2.7.3.2.2.7.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：A 群と C 群の間では A 群は 29.2%（95%CI：23.9，34.5%），C 群は 31.8%（95%CI：26.6，37.0%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 35.5%（95%CI：30.1，40.9%），C 群は 32.0%（95%CI：26.7，37.2%）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：A 群と C 群の間では A 群は 98.1%（95%CI：96.5，99.7%），C 群では 98.9%（95%CI：97.6，100.0%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 98.6%（95%CI：97.2，100.0%），C 群は 98.9%（95%CI：97.7，100.0%）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までの中心領域網膜厚の変化量：A 群では−206.6 µm（95%CI：−214.7，−198.4 µm），B 群では−196.5 µm（95%CI：−204.7，−188.4 µm），C 群では−170.3 µm（95%CI：−178.5，−162.2 µm）であり，A 群及び B 群は，C 群と比べて，同程度の減少であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。試験眼における中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移は図 2.7.3.2.2.7.3-2 に示した。
- 52 週時の最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群（B 群）における本剤の硝子体内投与が 4 週間隔，8 週間隔，12 週間隔，16 週間隔であった患者の割合：それぞれ 10.8%，15.4%，21.0%，52.8%であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。なお，最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群における 52 週時の本剤の硝子体内投与が，12 週間隔未満に短縮することなく 12 週間隔以上を達成した患者の割合は 67.8%であった（5.3.5.1-DME-2 Table 17）。
- ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの変化量：A 群では 7.6（95%CI：6.3，9.0），B 群では 7.9（95%CI：6.6，9.3），C 群では 7.8（95%CI：6.4，9.2）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.7.3-1）。
- 16 週時及び 52 週時に新たに PDR となった患者の割合：16 週時は A 群では 1.9%（95%CI：0.2，3.6%），B 群では 0.4%（95%CI：0.0，1.1%），C 群では 0.0%（95%CI：0.0，0.0%），52 週時は A 群では 0.9%（95%CI：0.0，2.2%），B 群では 0.9%（95%CI：0.0，2.1%），C 群では 0.5%（95%CI：0.0，1.4%）であった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_sub_PDR_NOBPDR_PREST_IT_20OCT2020_40349）。

- 48/52/56 週時に DME が認められなかった患者の割合：DME の消失を中心領域網膜厚が Spectralis の SD-OCT で 325 μm 未満，Cirrus 又は Topcon の SD-OCT で 315 μm 未満と定義した。A 群では 81.3%（95%CI：76.6，85.9%），B 群では 77.9%（95%CI：73.0，82.8%），C 群では 65.1%（95%CI：59.4，70.7%）であり，A 群及び B 群では C 群と比べて高かった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_SNODME_YR1_PREST_IT_20OCT2020_40349）。
- 48 週時，52 週時，56 週時点で網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合：48 週時に網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は，A 群 45.8%（95%CI：39.7，52.0%），B 群 32.8%（95%CI：27.1，38.5%），C 群 21.7%（95%CI：16.7，26.7%），52 週時では A 群 42.1%（95%CI：36.0，48.2%），B 群 38.5%（95%CI：32.5，44.5%），C 群 24.8%（95%CI：19.4，30.2%），56 週時では A 群 46.6%（95%CI：40.2，53.0%），B 群 42.0%（95%CI：35.8，48.2%），C 群 22.9%（95%CI：17.6，28.1%）であった。A 群及び B 群では C 群と比べて，網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は，48 週時，52 週時，56 週時で一貫して高かった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_SNORF_PREST_IT_20OCT2020_40349）。

4) 探索的評価項目

- ベースライン時からの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量：A 群，B 群のベースライン時からの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量は C 群と同様であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では 10.31（95%CI：8.00，12.63），B 群では 9.70（95%CI：7.22，12.17），C 群では 9.87（95%CI：7.59，12.14）であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの遠見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では 9.53（95%CI：7.46，11.59），B 群では 9.52（95%CI：7.41，11.64），C 群では 8.11（95%CI：6.02，10.20）であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの運転の下位尺度における変化量は，A 群では 7.74（95%CI：4.83，10.65），B 群では 6.11（95%CI：3.49，8.74），C 群では 5.86（95%CI：2.88，8.84）であった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_cb_QSSCOR_PREST_IT_20OCT2020_40349）。
- ベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合：A 群，B 群のベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合は C 群と同様であった。ベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合は，A 群では 57.3%（95%CI：51.2，63.4%），B 群では 59.4%（95%CI：53.3，65.4%），C 群では 57.3%（95%CI：51.1，63.4%）であった（5.3.5.1-DME-2 t_ef_prop_QCSCOR4I_PREST_IT_20OCT2020_40349）。

表 2.7.3.2.2.7.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40349試験，ITT）

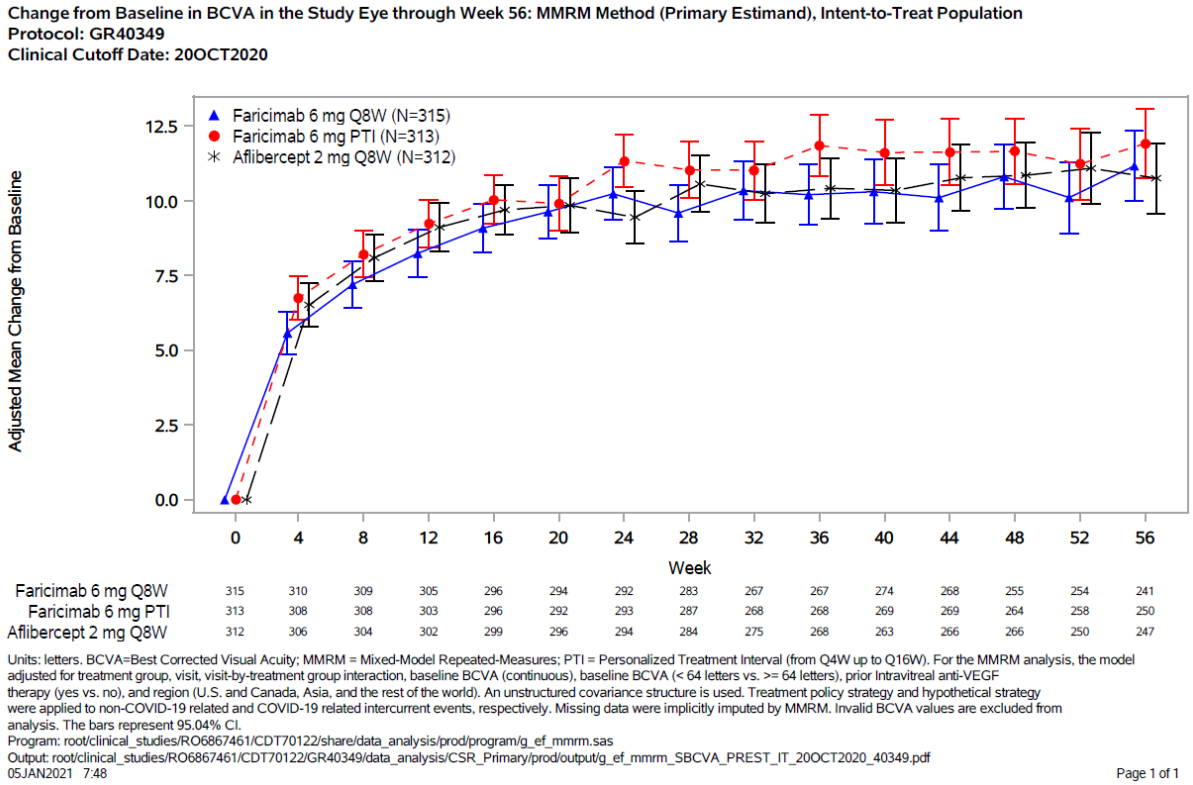
		A 群（本剤6.0 mg，Q8W） (ITT: N = 315, TN: N = 238)	B 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔） (ITT: N = 313, TN: N = 245)	C 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W） (ITT: N = 312, TN: N = 242)	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
主要評価項目						
BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（文字，MMRM method）	ITT	10.7 (97.5%CI: 9.4, 12.0)	11.6 (97.5%CI: 10.3, 12.9)	10.9 (97.5%CI: 9.6, 12.2)	−0.2 (97.5%CI: −2.0, 1.6)	0.7 (97.5%CI: −1.1, 2.5)
	TN	10.6 (97.5%CI: 9.1, 12.1)	11.4 (97.5%CI: 9.9, 12.8)	11.3 (97.5%CI: 9.8, 12.8)	−0.7 (97.5%CI: −2.8, 1.4)	0.0 (97.5%CI: −2.1, 2.2)
重要な副次的評価項目						
ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	46.0 (97.5%CI: 38.8, 53.1)	42.5 (97.5%CI: 35.5, 49.5)	35.8 (97.5%CI: 29.1, 42.5) 36.4 (97.5%CI: 29.6, 43.1)	10.2 (97.5%CI: 0.3, 20.0)	6.1 (97.5%CI: −3.6, 15.8)
	TN	49.7 (97.5%CI: 41.2, 58.2)	47.6 (97.5%CI: 39.5, 55.8)	42.5 (97.5%CI: 34.4, 50.6) 42.8 (97.5%CI: 34.7, 50.9)	7.2 (97.5%CI: −4.6, 18.9)	4.8 (97.5%CI: −6.7, 16.3)
副次的評価項目						
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	29.2 (95%CI: 23.9, 34.5)	35.5 (95%CI: 30.1, 40.9)	31.8 (95%CI: 26.6, 37.0) 32.0 (95%CI: 26.7, 37.2)	−2.6 (95%CI: −10.0, 4.9)	3.5 (95%CI: −4.0, 11.1)
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	98.1 (95%CI: 96.5, 99.7)	98.6 (95%CI: 97.2, 100.0)	98.9 (95%CI: 97.6, 100.0) 98.9 (95%CI: 97.7, 100.0)	−0.8 (95%CI: −2.8, 1.3)	−0.3 (95%CI: −2.2, 1.5)
ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm, MMRM method）	ITT	−206.6 (95%CI: −214.7, −198.4)	−196.5 (95%CI: −204.7, −188.4)	−170.3 (95%CI: −178.5, −162.2)	−36.2 (95%CI: −47.8, −24.7)	−26.2 (95%CI: −37.7, −14.7)
52週時の B 群における本剤の硝子体内投与が4週間隔，8週間隔，12週間隔，16週間隔であった患者の割合（%）	ITT	—	Q4W: 10.8 Q8W: 15.4 Q12W: 21.0 Q16W: 52.8	—	—	—
ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（MMRM method）	ITT	7.6 (95%CI: 6.3, 9.0)	7.9 (95%CI: 6.6, 9.3)	7.8 (95%CI: 6.4, 9.2)	−0.2 (95%CI: −2.1, 1.7)	0.1 (95%CI: −1.8, 2.1)

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT =

intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; TN = treatment-naïve patients; VEGF = vascular endothelial growth factor.
Note: For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA (<64 letters vs. ≥ 64 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and for the ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.
Note: CMH weighted % for aflibercept arm presented for faricimab Q8W vs. aflibercept comparison, however the corresponding CMH weighted % for faricimab PTI vs. aflibercept comparison is similar to the one shown above; the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (<64 letters vs. ≥64 letters), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world), and for ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
97.5% CI is a rounding of 97.52% CI; 95% CI is a rounding of 95.04% CI.

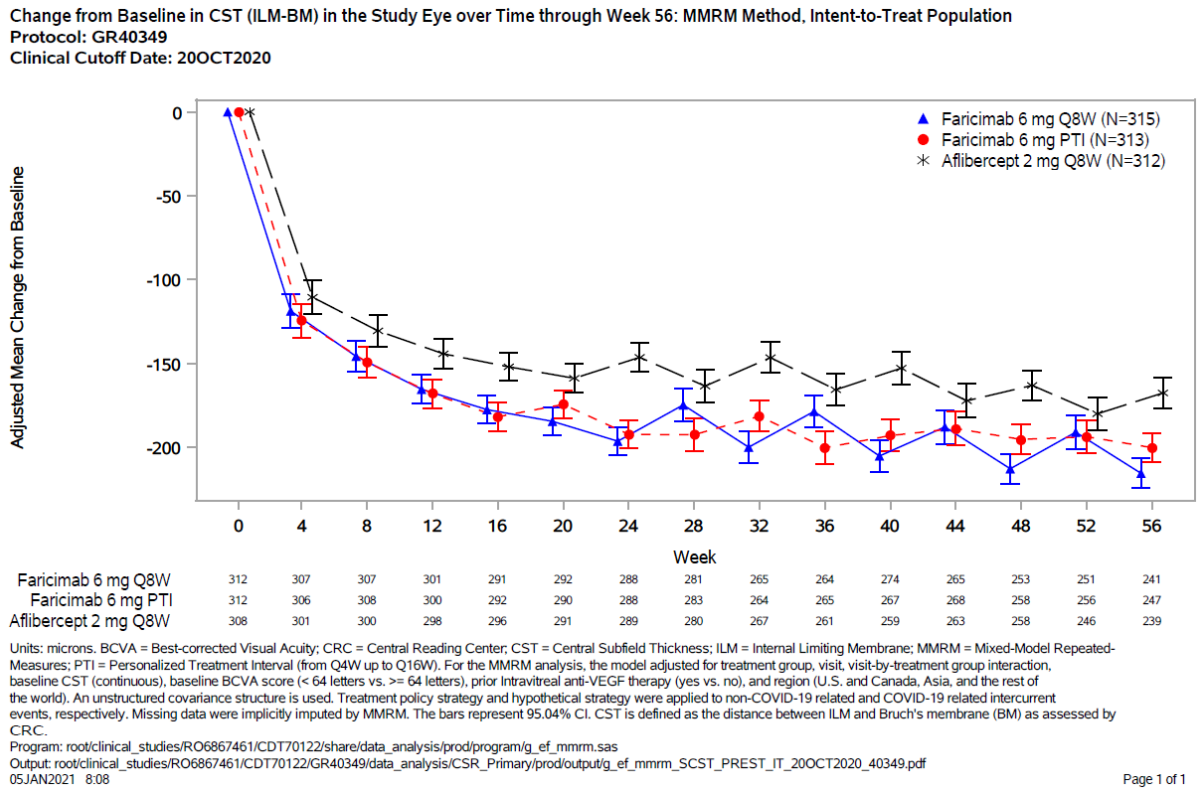
[5.3.5.1-DME-2 t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_TN_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_TN_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_ef_mmrm_yr1_SCST_PREST_IT_20OCT2020_40349，t_int_prop_IT_20OCT2020_40349，t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_20OCT2020_40349を改変]

図 2.7.3.2.2.7.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40349試験，ITT）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 5を再掲]

図 2.7.3.2.2.7.3-2　中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40349試験，ITT）



[5.3.5.1-DME-2 Figure 21を再掲]

2.7.3.2.2.8　GR40398試験の結果の要約

本申請では56週時までのデータを含めた。

2.7.3.2.2.8.1　試験対象集団

本試験に登録された951例の DME 患者を，ベースライン時 BCVA ETDRS スコア，抗 VEGF 薬による治療歴，及び地域を層別因子として，層別置換ブロック法により1:1:1の比でランダムに，A 群に317例，B 群に319例，C 群に315例，割り付けた（5.3.5.1-DME-3 Figure 4，Table 3）。全体で35例が誤った BCVA スコアカテゴリにより，33例が誤った抗 VEGF 薬による治療歴カテゴリにより，割り付けられた。C 群の1例は割り付けられたが，誤って IxRS に登録されたため，治験薬の投与を受けなかった。詳細は5.3.5.1-DME-3 4.2に示した。

2.7.3.2.2.8.2　ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

ITT 集団では，ベースライン時の人口統計学的患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.3.3.1.2-2，表 2.7.3.3.1.2-3）。年齢の平均値（SD）は A 群では62.5歳（10.1歳），B 群では61.6歳（10.1歳），C 群では62.3歳（10.1歳）であり，全患者の57.0%が65歳未満であった。全患者の60.9%が男性で，主に白人（79.1%），その他地域（米国及びカナダ地域及びアジア地域以外の地域，56.5%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（76.1%）であった。アジア人の割合は A 群では317例中34例（10.7%），B 群では319例中36例（11.3%），C 群では315例中32例（10.2%），うち韓国人は A 群の14例，B 群の11例，C 群の5例，中国人は A 群の4例，B 群の4例，C 群の13例，台湾人は A 群の8例，B 群の7例，C 群の4例であった（5.3.5.1-DME-3 Table 5）。

未治療の患者集団のベースライン時の人口統計学的患者背景は，ITT 集団と同様であり，各

群で概して均衡がとれていた（5.3.5.1-DME-3 t_dm_TN_19OCT2020_40398）。

ITT 集団の試験眼のベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では61.9文字（10.1文字），B 群では62.5文字（9.3文字），C 群では62.1文字（9.4文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では466.2 μm（119.4 μm），B 群では471.3 μm（127.0 μm），C 群では477.3 μm（129.4 μm）であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では18.9カ月（32.2カ月），B 群では20.7カ月（33.0カ月），C 群では20.3カ月（37.1カ月）であった（5.3.5.1-DME-3 Table 6）。

網膜内液が認められなかった患者は A 群では1.3%，B 群では0.3%，C 群では1.0%，網膜下液が認められなかった患者は A 群では69.2%，B 群では63.8%，C 群では63.1%，網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は A 群では1.0%，B 群では0.0%，C 群では1.0%であった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_cmh_SNOIRF_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_SNOSRF_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_SNORF_PREST_IT_19OCT2020_40398）。

試験眼の79.6%が過去に抗 VEGF 治療を受けていなかった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値（SD）は，A 群では20.7カ月（20.8カ月），B 群では15.5カ月（19.5カ月），C 群では19.9カ月（17.4カ月）であった（5.3.5.1-DME-3 t_blc_SOCULCH_IT_19OCT2020_40398）。ベースライン時の DR の特性は概して均衡がとれていた。全体では，中等度から重度の NPDR 患者（DRSS 43/47/53）は58.0%，軽度の NPDR 患者（DRSS <43）は29.0%，PDR 患者（DRSS >53）は8.1%であった（5.3.5.1-DME-3 Table 6）。

ITT 集団の79.6%が治療歴のない患者であったため，DME 診断からの期間に影響が認められた。未治療の患者集団における DME 診断時からの期間の平均値（SD）は15.9カ月（34.1カ月）であったが，中央値は3.5カ月（範囲：0～380カ月）であった。この他の未治療の患者集団におけるベースライン時の眼の疾患特性は ITT 集団と類似していた（5.3.5.1-DME-3 t_blc_SOCULCH_TN_19OCT2020_40398）。

患者の 41.2% が白内障，患者の 5.2% がドライアイであった（5.3.5.1-DME-3 t_mh_SOMH_IT_19OCT2020_40398）。

ITT 集団では，試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の42.3%，B 群の43.6%，C 群の43.8%であった。ITT 集団全体における主な過去に受けた治療は，抗 VEGF 薬の硝子体内投与（20.4%），非汎網膜光凝固レーザー治療（17.2%），汎網膜光凝固術（16.5%）であった（5.3.5.1-DME-3 t_cm_SOCUL_POTT_IT_19OCT2020_40398）。

未治療の患者集団においては，過去に抗 VEGF 薬による治療を受けた患者が除外されているため，ITT 集団と比べて前治療を受けた患者は少なく，試験眼に対して少なくとも1回の治療を受けた患者の割合は A 群の28.0%，B 群の29.4%，C 群の28.6%であった。未治療の患者集団全体における主な過去に受けた治療は，非汎網膜光凝固レーザー治療（15.1%），汎網膜光凝固術（12.8%）であった（5.3.5.1-DME-3 t_cm_SOCUL_POTT_TN_19OCT2020_40398）。

2.7.3.2.2.8.3 有効性評価項目における結果の要約

ITT 集団（未治療の患者集団及び抗 VEGF 薬による既治療の患者集団）及び未治療の患者集団における主な有効性評価項目の結果の一覧を表 2.7.3.2.2.8.3-1に示した。主要評価項目及び重要な副次的評価項目の97.5%CI は97.52%CI の丸めであり，副次的評価項目の95%CI は95.04%CI の丸めである。

1) 主要評価項目

- ITT 集団では，BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値は，A 群では 11.8 文字（97.5%CI：10.6，13.0 文字），B 群では 10.8 文字（97.5%CI：9.6，11.9 文字），C 群では 10.3 文字（97.5%CI：9.1，11.4 文字）であった。A 群及び B 群では，

C 群に対して，BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値の差の 97.5%CI の下限が−4 文字より大きいため，非劣性が示された。48/52/56 週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ 1.5 文字（97.5%CI：−0.1，3.2 文字）及び 0.5 文字（97.5%CI：−1.1，2.1 文字）であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.8.3-1 に示した。

- 未治療の患者集団では，A 群及び B 群の BCVA におけるベースラインから 48/52/56 週時点の変化量平均値は，C 群に対して，優越性は示されなかった。未治療の患者集団における結果は，ITT 集団における結果と同様であり，48/52/56 週時点の変化量平均値における A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ 1.1 文字（97.5%CI：−0.7，3.0 文字）及び 0.6 文字（97.5%CI：−1.2，2.4 文字）であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- 主要評価項目では ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，感度分析及び補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-DME-3 Table 8）。補足的解析の結果は，中間事象に対する処理方法間及び患者集団間で一貫していた。

2) 重要な副次的評価項目

- ITT 集団では，ETDRS DRSS においてベースライン時から 52 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合は，A 群と C 群の間では A 群は 44.2%（97.5%CI：37.1，51.4%），C 群では 46.8%（97.5%CI：39.8，53.8%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 43.7%（97.5%CI：36.8，50.7%），C 群は 47.3%（97.5%CI：40.2，54.3%）であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- ETDRS DRSS においてベースライン時から 52 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合の差は，A 群及び C 群の間では−2.6%（97.5%CI：−12.6，7.4%），B 群及び C 群の間では−3.5%（97.5%CI：−13.4，6.3%）であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。これらの結果は ITT 集団及び per-protocol 集団で一貫しており，補足的解析により裏付けられた（5.3.5.1-DME-3 5.3.1）。

3) 副次的評価項目

- BCVA のベースラインからの平均変化量の推移：A 群及び B 群は，C 群と同様であった（図 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：A 群と C 群の間では A 群は 33.8%（95%CI：28.4，39.2%），C 群では 30.3%（95%CI：25.0，35.5%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 28.5%（95%CI：23.6，33.3%），C 群は 30.4%（95%CI：25.2，35.7%）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：A 群と C 群の間では A 群は 98.9%（95%CI：97.6，100.0%），C 群では 98.6%（95%CI：97.2，99.9%）であり，B 群と C 群の間では B 群は 98.7%（95%CI：97.4，100.0%），C 群は 98.6%（95%CI：97.3，99.9%）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- ベースライン時から 48/52/56 週時までの中心領域網膜厚の変化量：A 群では−195.8 μm（95%CI：−204.1，−187.5 μm），B 群では−187.6 μm（95%CI：−195.8，−179.5 μm），C 群では−170.1 μm（95%CI：−178.3，−161.8 μm）であり，A 群及び B 群は，C 群と比べて，同程度の減少であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。試験眼における中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移は図 2.7.3.2.2.8.3-2 に示した。
- 52 週時の最長 16 週間隔で本剤を投与した患者群（B 群）における本剤の硝子体内投与が 4 週間隔，8 週間隔，12 週間隔，16 週間隔であった患者の割合：それぞれ 13.3%，15.6%，20.1%，51.0%であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。なお，最長 16 週間隔で本剤を投

与した患者群における 52 週時の本剤の硝子体内投与が，12 週間隔未満に短縮することなく 12 週間隔以上を達成した患者の割合は 64.3%であった（5.3.5.1-DME-3 Table 17）。

- ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの変化量：A 群では 6.9（95%CI：5.5，8.2），B 群では 7.0（95%CI：5.7，8.2），C 群では 7.6（95%CI：6.3，8.9）であり，A 群及び B 群は，C 群と同様であった（表 2.7.3.2.2.8.3-1）。
- 16 週時及び 52 週時に新たに PDR となった患者の割合：16 週時は A 群では 1.1%（95%CI：0.0，2.4%），B 群では 0.4%（95%CI：0.0，1.2%），C 群では 0.8%（95%CI：0.0，1.9%），52 週時は A 群では 0.9%（95%CI：0.0，2.2%），B 群では 0.9%（95%CI：0.0，2.2%），C 群では 0.5%（95%CI：0.0，1.3%）であった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_cmh_sub_PDR_NOBPDR_PREST_IT_19OCT2020_40398）。
- 48/52/56 週時に DME が認められなかった患者の割合：DME の消失を中心領域網膜厚が Spectralis の SD-OCT で 325 μm 未満，Cirrus 又は Topcon の SD-OCT で 315 μm 未満と定義した。A 群では 85.4%（95%CI：81.2，89.7%），B 群では 81.6%（95%CI：77.2，86.1%），C 群では 73.1%（95%CI：67.9，78.3%）であり，A 群及び B 群では C 群と比べて高かった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_cmh_SNODME_YR1_PREST_IT_19OCT2020_40398）。
- 48 週時，52 週時，56 週時点で網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合：48 週時に網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は，A 群 40.4%（95%CI：34.2，46.6%），B 群 31.9%（95%CI：26.3，37.4%），C 群 22.9%（95%CI：17.9，28.0%），52 週時では A 群 39.3%（95%CI：33.2，45.4%），B 群 36.2%（95%CI：30.4，41.9%），C 群 29.1%（95%CI：23.6，34.6%），56 週時では A 群 42.6%（95%CI：36.3，48.8%），B 群 40.3%（95%CI：34.4，46.2%），C 群 27.1%（95%CI：21.6，32.7%）であった。A 群及び B 群では C 群と比べて，網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合は，48 週時，52 週時，56 週時で一貫して高かった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_cmh_SNORF_PREST_IT_19OCT2020_40398）。

4) 探索的評価項目

- ベースライン時からの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量：A 群，B 群のベースライン時からの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量は C 群と同様であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では 9.60（95%CI：7.22，11.97），B 群では 11.09（95%CI：9.04，13.13），C 群では 10.20（95%CI：8.02，12.37）であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの遠見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では 6.96（95%CI：4.63，9.30），B 群では 8.40（95%CI：6.53，10.27），C 群では 8.94（95%CI：6.71，11.16）であった。ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの運転の下位尺度における変化量は，A 群では 5.32（95%CI：2.70，7.95），B 群では 3.35（95%CI：1.02，5.69），C 群では 6.04（95%CI：3.52，8.56）であった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_cb_QSSCOR_PREST_IT_19OCT2020_40398）。
- ベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合：A 群，B 群のベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合は C 群と同様であった。ベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合は，A 群では 53.0%（95%CI：46.8，59.2%），B 群では 52.6%（95%CI：46.6，58.5%），C 群では 49.8%（95%CI：43.7，55.9%）であった（5.3.5.1-DME-3 t_ef_prop_QCSCOR4I_PREST_IT_19OCT2020_40398）。

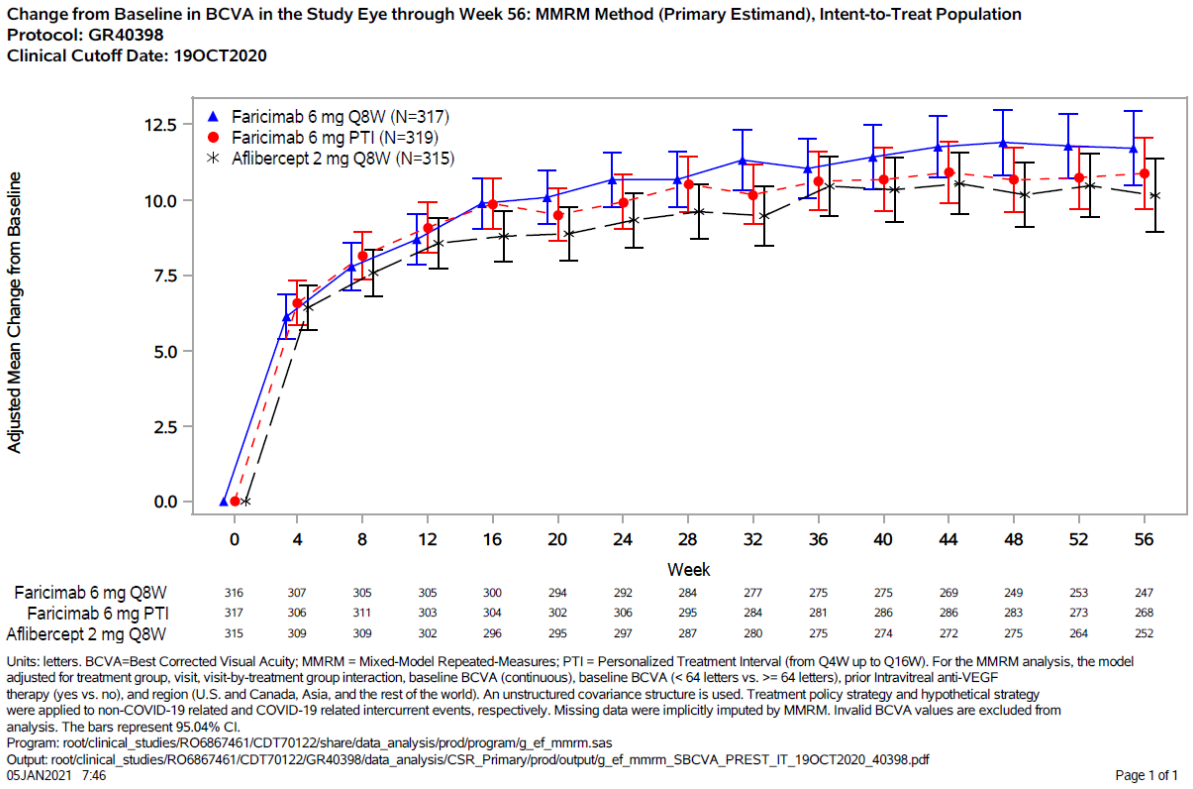
表 2.7.3.2.2.8.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（GR40398試験，ITT）

		A 群（本剤6.0 mg，Q8W） (ITT: N = 317, TN: N = 254)	B 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔） (ITT: N = 319, TN: N = 255)	C 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W） (ITT: N = 315, TN: N = 248)	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
主要評価項目						
BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（文字，MMRM method）	ITT	11.8 (97.5%CI: 10.6, 13.0)	10.8 (97.5%CI: 9.6, 11.9)	10.3 (97.5%CI: 9.1, 11.4)	1.5 (97.5%CI: −0.1, 3.2)	0.5 (97.5%CI: −1.1, 2.1)
	TN	11.7 (97.5%CI: 10.4, 13.0)	11.2 (97.5%CI: 9.9, 12.4)	10.5 (97.5%CI: 9.2, 11.9)	1.1 (97.5%CI: −0.7, 3.0)	0.6 (97.5%CI: −1.2, 2.4)
重要な副次的評価項目						
ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	44.2 (97.5%CI: 37.1, 51.4)	43.7 (97.5%CI: 36.8, 50.7)	46.8 (97.5%CI: 39.8, 53.8) 47.3 (97.5%CI: 40.2, 54.3)	−2.6 (97.5%CI: −12.6, 7.4)	−3.5 (97.5%CI: −13.4, 6.3)
	TN	46.9 (97.5%CI: .38.7, 55.1)	45.7 (97.5%CI: 37.8, 53.7)	52.3 (97.5%CI: 44.2, 60.4) 52.7 (97.5%CI: 44.6, 60.8)	−5.4 (97.5%CI: −16.9, 6.1)	−6.9 (97.5%CI: −18.3, 4.4)
副次的評価項目						
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	33.8 (95%CI: 28.4, 39.2)	28.5 (95%CI: 23.6, 33.3)	30.3 (95%CI: 25.0, 35.5) 30.4 (95%CI: 25.2, 35.7)	3.5 (95%CI: −4.0, 11.1)	−2.0 (95%CI: −9.1, 5.2)
ベースライン時から48/52/56週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%, CMH Weighted %）	ITT	98.9 (95%CI: 97.6, 100.0)	98.7 (95%CI: 97.4, 100.0)	98.6 (95%CI: 97.2, 99.9) 98.6 (95%CI: 97.3, 99.9)	0.3 (95%CI: −1.6, 2.1)	0.0 (95%CI: −1.8, 1.9)
ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm, MMRM method）	ITT	−195.8 (95%CI: −204.1, −187.5)	−187.6 (95%CI: −195.8, −179.5)	−170.1 (95%CI: −178.3, − 161.8)	−25.7 (95%CI: −37.4, −14.0)	−17.6 (95%CI: −29.2, −6.0)
52週時の B 群における本剤の硝子体内投与が4週間隔，8週間隔，12週間隔，16週間隔であった患者の割合（%）	ITT	—	Q4W: 13.3 Q8W: 15.6 Q12W: 20.1 Q16W: 51.0	—	—	—
ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（MMRM method）	ITT	6.9 (95%CI: 5.5, 8.2)	7.0 (95%CI: 5.7, 8.2)	7.6 (95%CI: 6.3, 8.9)	−0.7 (95%CI: −2.6, 1.1)	−0.6 (95%CI: −2.5, 1.2)
BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT =						

intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PTI = personalized treatment interval; Q8W = every 8 weeks; Q12W = every 12 weeks; Q16W = every 16 weeks; TN = treatment-naïve patients; VEGF = vascular endothelial growth factor..
Note: For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, the continuous baseline value for the response variable, baseline BCVA (<64 letters vs. ≥64 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and for the ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.
Note: CMH weighted % for aflibercept arm presented for faricimab Q8W vs. aflibercept comparison, however the corresponding CMH weighted % for faricimab PTI vs. aflibercept comparison is similar to the one shown above; the weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (<64 letters vs. ≥64 letters), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world), and for ITT population prior intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
97.5% CI is a rounding of 97.52% CI; 95% CI is a rounding of 95.04% CI.

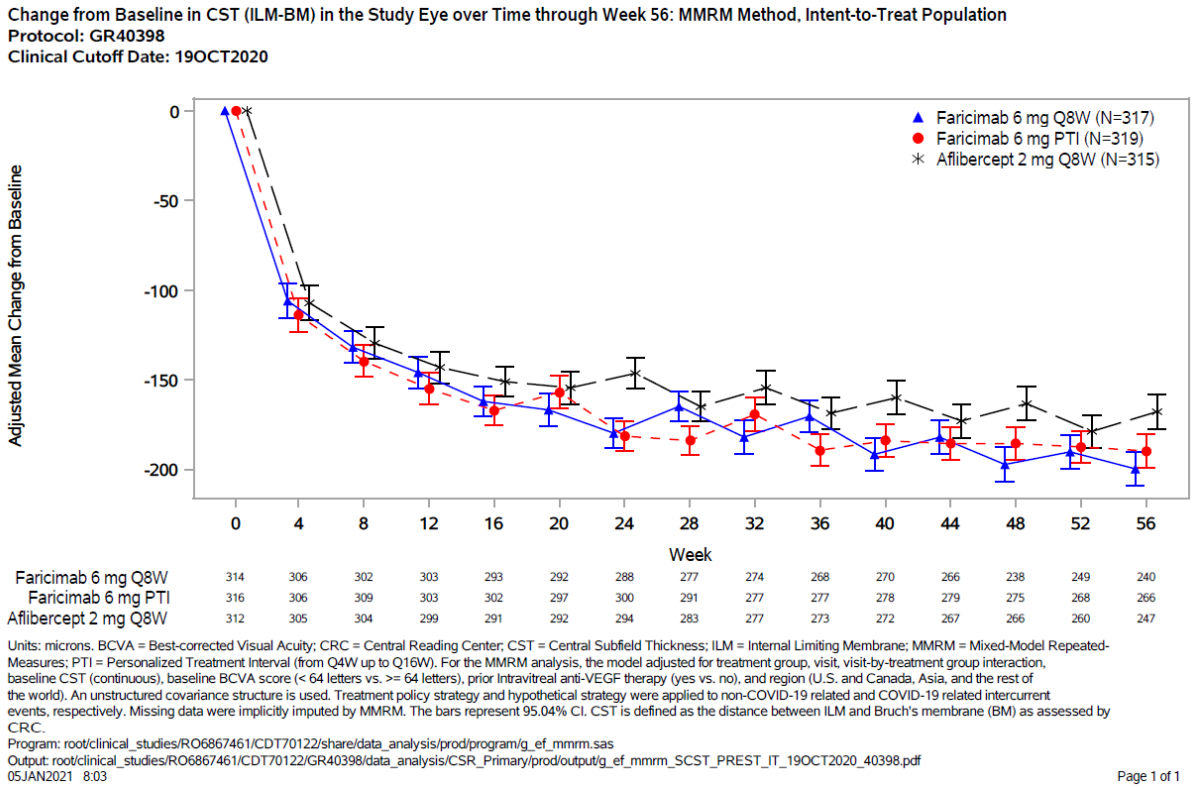
[5.3.5.1-DME-3 t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_TN_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_TN_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_ef_mmrm_yr1_SCST_PREST_IT_19OCT2020_40398，t_int_prop_IT_19OCT2020_40398，t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_19OCT2020_40398を改変]

図 2.7.3.2.2.8.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（GR40398試験，ITT）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 5を再掲]

図 2.7.3.2.2.8.3-2　中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（GR40398試験，ITT）



[5.3.5.1-DME-3 Figure 21を再掲]

2.7.3.2.2.9　BP30099試験の結果の要約

2.7.3.2.2.9.1　試験対象集団

本試験に登録された未治療の DME 患者168例を1:1:1の比でランダムに，A 群に59例，B 群に54例，C 群に55例，割り付けた。本試験に登録された抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者61例のうち，60例は1:1の比でランダムに A 群に31例，C 群に29例に，1例は誤って B 群に，割り付けた。この1例は，有効性の解析からは除外したが，安全性の解析対象とした（5.3.5.1-DME-1 4.1）。GCP 違反が判明した施設での2例（いずれも C 群の未治療の DME 患者）を解析から除外し（5.3.5.1-DME-1 3.4），解析対象を未治療の DME 患者計166例（A 群の59例，B 群の54例，C 群の53例）及び抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者計61例（A 群の31例，B 群の1例，C 群の29例）とした（5.3.5.1-DME-1 4.1）。本試験の結果に対し，これら2例のデータの除外による明らかな影響は認められなかった（5.3.5.1-DME-1 3.4）。

24週時までに，GCP 違反の2例を除く未治療の DME 患者15例（A 群の7例，B 群の2例，C 群の6例）及び抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者5例（A 群の2例，C 群の3例）が試験を中止し， 未治療の DME 患者では166例中139例，抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者では61例中53例が試験を完了した（5.3.5.1-DME-1 4.2）。

2.7.3.2.2.9.2　ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

未治療の DME 患者における年齢の中央値は A 群で62.0歳（範囲：29～81歳），B 群で61.0歳（範囲：41～79歳），C 群で59.0歳（範囲：34～77歳）であった（5.3.5.1-DME-1 Table 9）。抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者における年齢の中央値は A 群で64.0歳（範囲：39～75歳），B 群で63.0歳（範囲：63～63歳），C 群で62.0歳（範囲：38～86歳）であった（5.3.5.1-DME-1 Table 10）。

未治療の DME 患者におけるベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，A 群で64.00文字（範囲：33.0～73.0文字），B 群で63.50文字（範囲：35.0～85.0文字），C 群で63.00文字（範囲：25.0～73.0文字），平均中心領域網膜厚の中央値は A 群で476.00 μm（範囲：316.0～999.0 μm），B 群で489.00 μm（範囲：302.0～1000.0 μm），C 群で466.00 μm（範囲：234.0～825.0 μm）であった（5.3.5.1-DME-1 Table 11）。抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者におけるベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，A 群で65.00文字（範囲：27.0～73.0文字），B 群で73.00文字（範囲：73.0～73.0文字），C 群で63.00文字（範囲：15.0～73.0文字），平均中心領域網膜厚の中央値は A 群で481.00 μm（範囲：258.0～827.0 μm），B 群で395.00 μm（範囲：395.0～395.0 μm），C 群で429.00 μm（範囲：305.0～728.0 μm）であった（5.3.5.1-DME-1 Table 12）。

各群の人口統計学的背景及びベースライン時の眼の疾患特性は，未治療の DME 患者の群間，抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者の群間，及び未治療の DME 患者と抗 VEGF 薬による既治療の DME 患者の間で，概して均衡がとれていた（5.3.5.1-DME-1 4.5.2）。

2.7.3.2.2.9.3 有効性評価項目における結果の要約

未治療の患者集団，抗 VEGF 薬による既治療の患者集団，ITT 集団における主な有効性評価項目の結果の一覧を表 2.7.3.2.2.9.3-1に示した。

1) 主要評価項目

未治療の患者集団の BCVA における24週時点の変化量は，B 群（本剤1.5 mg，Q4W）では11.7文字（80%CI：10.1，13.3文字），C 群（本剤6.0 mg，Q4W）では13.9文字（80%CI：12.2，15.6文字），A 群（ラニビズマブ0.3 mg，Q4W）では10.3文字（80%CI：8.8，11.9文字）であった。24週時点の変化量における B 群及び C 群の A 群との差はそれぞれ，1.41文字（80%CI：−0.59，3.41文字），3.57文字（80%CI：1.53，5.61文字）であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。未治療の患者集団の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.9.3-1に示した。

2) 副次的評価項目

- 抗 VEGF 薬による既治療の患者集団の BCVA における 24 週時点の変化量は，C 群では 9.6 文字（80%CI：7.0，12.3 文字），A 群では 8.3 文字（80%CI：5.7，10.8 文字）であった。24 週時点の変化量における C 群の A 群との差は 1.33 文字（80%CI：−2.29，4.95 文字）であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。抗 VEGF 薬による既治療の患者集団の BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.9.3-2 に示した。ITT 集団の BCVA における 24 週時点の変化量は，B 群では 11.7 文字（80%CI：10.0，13.4 文字），C 群では 12.3 文字（80%CI：10.9，13.7 文字），A 群では 9.4 文字（80%CI：8.1，10.7 文字）であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。
- 未治療の患者集団におけるベースライン時から 24 週時までに BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合は，B 群では 36.0%（80%CI：27.9，45.0%），C 群では 42.5%（80%CI：33.5，52.1%），A 群では 35.3%（80%CI：27.3，44.1%）であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。抗 VEGF 薬による既治療の患者集団においては，C 群では 23.2%（80%CI：14.1，35.7%），A 群では 16.8%（80%CI：9.6，27.8%）であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。
- 未治療の患者集団におけるベースライン時から 24 週時までに BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合は，B 群では 100.0%，C 群では 100.0%，A 群では 98.0%であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。抗 VEGF 薬による既治療の患者集団においては，C 群では 95.7%，A 群では 100.0%であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。

- 未治療の患者集団におけるベースライン時から 24 週時までの中心領域網膜厚の変化量は，B 群では−217.1 μm（80%CI：−223.0，−201.2 μm），C 群では−225.8 μm（80%CI：−242.5，−209.1 μm），A 群では−204.7 μm（80%CI：−219.6，−189.8 μm）であり，B 群及び C 群では A 群と比べて，中心領域網膜厚の数値は減少した（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。

3) 重要な探索的評価項目

- ETDRS DRSS においてベースライン時から 24 週時までに 2 段階以上の改善が認められた患者の割合は，未治療の患者集団の B 群では 27.7%，C 群では 38.6%，A 群では 12.2%であった。抗 VEGF 薬による既治療の患者集団の C 群では 22.7%，A 群では 23.1%であった（表 2.7.3.2.2.9.3-1）。
- 最終投与時以降の，中心領域網膜厚の 50 μm 以上の肥厚及び BCVA の 5 文字以上の喪失で定義する疾患活動性再燃までの期間は，未治療の患者集団の B 群及び C 群では A 群と比べてより長期であった（図 2.7.3.2.2.9.3-3）。抗 VEGF 薬による既治療の患者集団においても同様であった（図 2.7.3.2.2.9.3-4）。

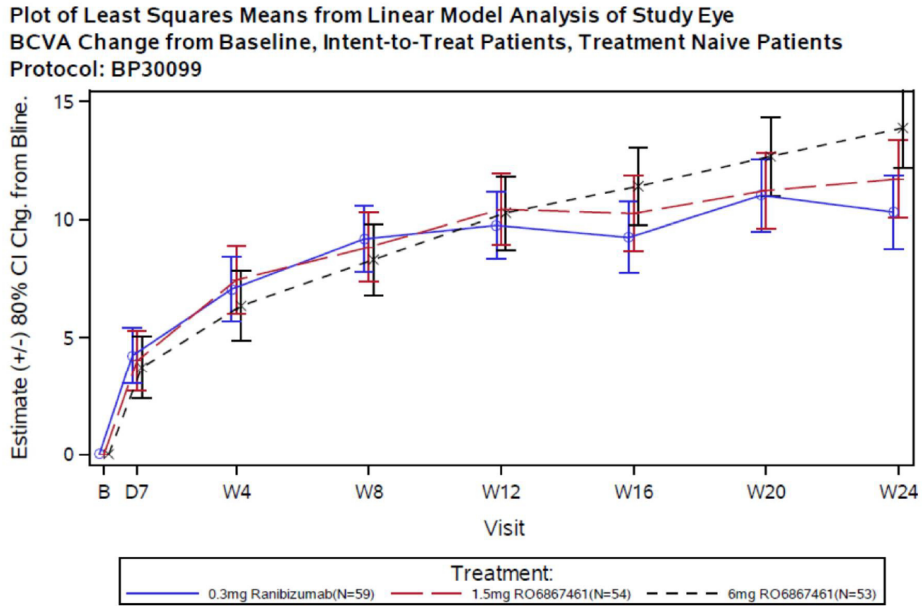
表 2.7.3.2.2.9.3-1 有効性評価項目の結果の一覧（BP30099試験）

		B 群（本剤1.5 mg，Q4W） (ITT: N = 55, TN: N = 54, PT: N = 1)	C 群（本剤6.0 mg，Q4W） (ITT: N = 82, TN: N = 53, PT: N = 29)	A 群（ラニビズマブ0.3 mg，Q4W） (ITT: N = 90, TN: N = 59, PT: N = 31)	B 群と A 群の差	C 群と A 群の差
主要評価項目						
BCVA におけるベースラインから24週時の変化量（文字，LS mean）	TN	11.7 (80%CI: 10.1, 13.3, n = 49)	13.9 (80%CI: 12.2, 15.6, n = 44)	10.3 (80%CI: 8.8, 11.9, n = 49)	1.41 (80%CI: −0.59, 3.41)	3.57 (80%CI: 1.53, 5.61)
副次的評価項目						
BCVA におけるベースラインから24週時の変化量（文字，LS mean）	PT	— (n = 1)	9.6 (80%CI: 7.0, 12.3, n = 23)	8.3 (80%CI: 5.7, 10.8, n = 28)	—	1.33 (80%CI: −2.29, 4.95)
	ITT	11.7 (80%CI: 10.0, 13.4, n = 50)	12.3 (80%CI: 10.9, 13.7, n = 67)	9.4 (80%CI: 8.1, 10.7, n = 77)	2.27 (80%CI: 0.24, 4.30)	2.90 (80%CI: 1.07, 4.74)
ベースライン時から24週時までに BCVA が15文字以上改善した患者の割合（%，LS mean）	TN	36.0 (80%CI: 27.9, 45.0, n = 54)	42.5 (80%CI: 33.5, 52.1, n = 53)	35.3 (80%CI: 27.3, 44.1, n = 59)	0.8 (80%CI: −11.3, 12.8)	7.3 (80%CI: −5.4, 19.9)
	PT	— (n = 1)	23.2 (80%CI: 14.1, 35.7, n = 29)	16.8 (80%CI: 9.6, 27.8, n = 31)	—	6.4 (80%CI: −7.7, 20.5)
ベースライン時から24週時までに BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（%）	TN	100.0 (n = 49)	100.0 (n = 44)	98.0 (n = 48)	NC	NC
	PT	— (n = 1)	95.7 (n = 22)	100.0 (n = 28)	NC	NC
ベースライン時から24週時までの中心領域網膜厚の変化量（μm，LS mean）	TN	−217.1 (80%CI: −223.0, −201.2, n = 54)	−225.8 (80%CI: −242.5, −209.1, n = 53)	−204.7 (80%CI: −219.6, −189.8, n = 59)	−12.4 (80%CI: −29.7, 5.0)	−21.1 (80%CI: −38.7, −3.5)
	PT	— (n = 1)	−186.6 (80%CI: −206.9, −166.4, n = 29)	−148.0 (80%CI: −167.7, −128.4, n = 31)	—	−38.6 (80%CI: −65.9, −11.3)
探索的評価項目						
ETDRS DRSS においてベースライン時から24週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合（%）	TN	27.7 (n = 47)	38.6 (n = 44)	12.2 (n = 49)	NA	NA
	PT	0 (n = 1)	22.7 (n = 22)	23.1 (n = 26)	NA	NA

BCVA = best corrected visual acuity; CI = confidence interval; DRSS = diabetic retinopathy severity scale; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; NA = not applicable; NC = not calculated; PT = previously treated patients; Q4W = every 4 weeks; TN = treatment-naive patients.

[5.3.5.1-DME-1 Table 17，t_bcva_cb_mod_ITT_TN，Table 18，t_bcva_cb_mod_ITT_PT，t_bcva_cb_mod_ITT，Table 19，t_bcva_cat_ITT_TN，t_bcva_cat_ITT_PT，Table 23，t_dr_cb_ITT_TN, t_dr_cb_ITT_PT を改変]

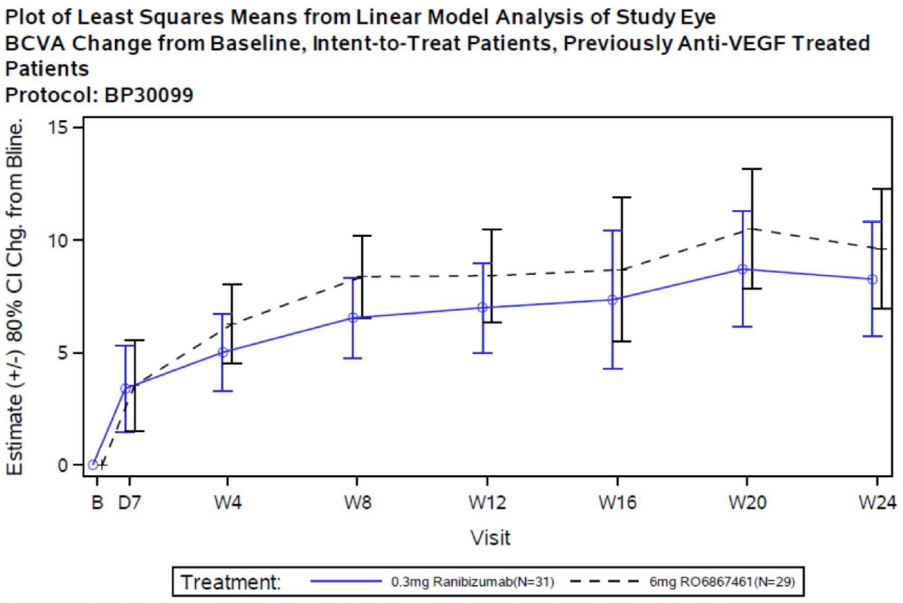
図 2.7.3.2.2.9.3-1 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP30099試験，ITT，TN）



BCVA=best corrected visual acuity

[5.3.5.1-DME-1 Figure 3を再掲]

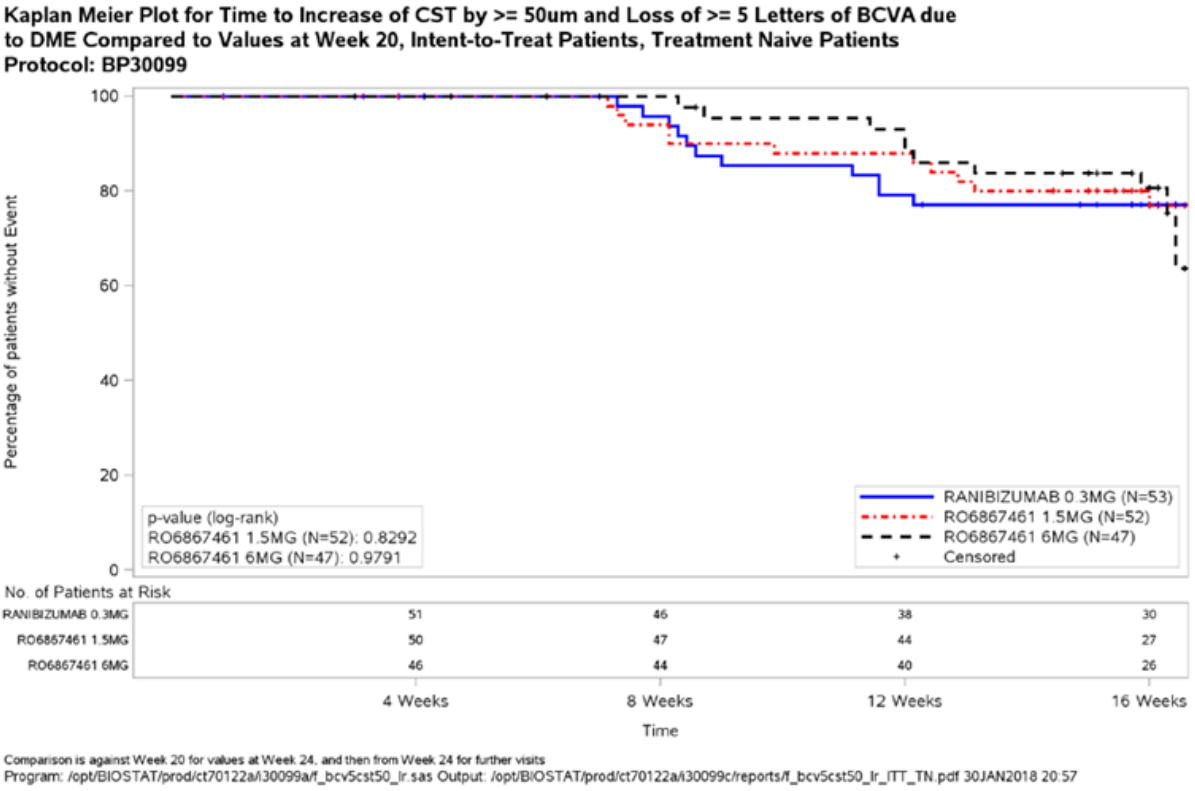
図 2.7.3.2.2.9.3-2 BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（BP30099試験，ITT，PT）



BCVA=best corrected visual acuity

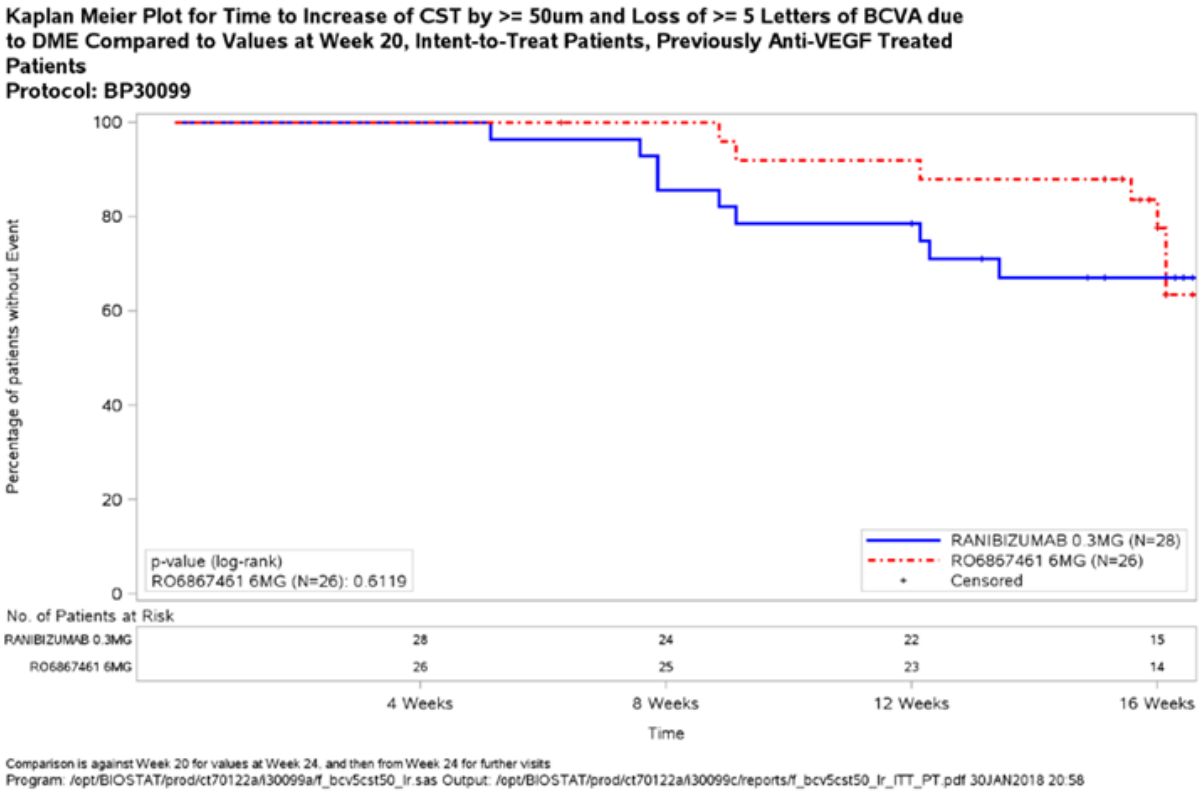
[5.3.5.1-DME-1 Figure 4を再掲]

図 2.7.3.2.2.9.3-3 疾患活動性再燃までの期間（BP30099試験，ITT，TN）



[5.3.5.1-DME-1 Figure 17を再掲]

図 2.7.3.2.2.9.3-4 疾患活動性再燃までの期間（BP30099試験，ITT，PT）



[5.3.5.1-DME-1 Figure 18を再掲]

2.7.3.2.3 JP39844試験の概略

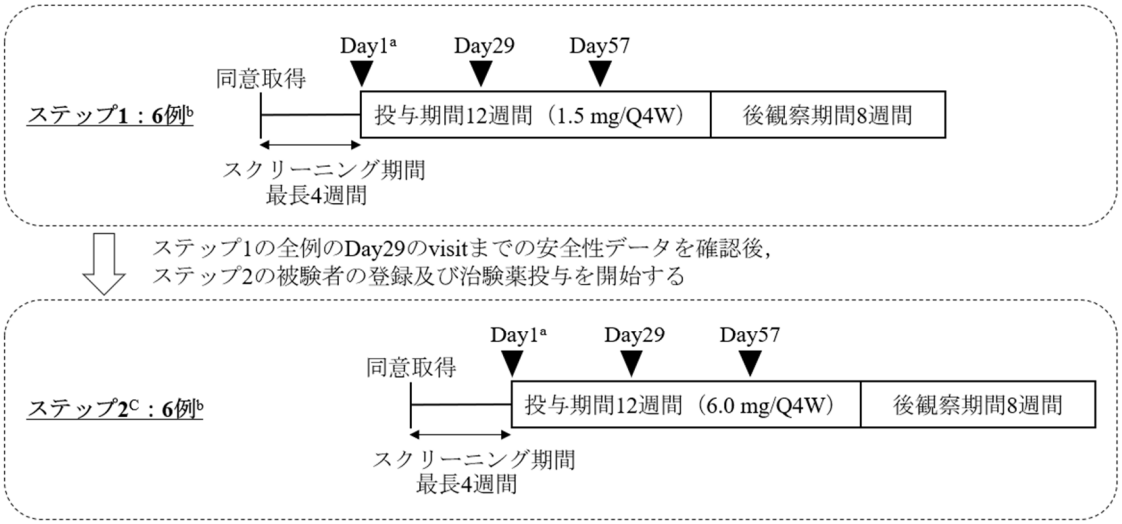
2.7.3.2.3.1 試験デザイン

JP39844試験は，日本人の nAMD 患者及び DME 患者を対象として，硝子体内へ本剤を反復投与した時の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討した多施設共同非遮蔽非対照用量漸増試験である。

本試験は2ステップで構成され，ステップ1では本剤1.5 mg を4週間隔で計3回，ステップ2では本剤6.0 mg を4週間隔で計3回，試験眼（片眼）に硝子体内投与した。両眼が試験眼に対する選択基準を満たす場合は，視力のより低い眼を試験眼とした。視力が同じ場合は，治験責任医師又は治験分担医師が試験眼を選択した。適格と判断された患者をステップ1から順に登録した。1ステップ当たり6例（nAMD，DME の各疾患に少なくとも2例以上），計12例を登録することとした。

JP39844 試験の試験デザインを図 2.7.3.2.3.1-1 に，JP39844 試験の主な選択基準を表 2.7.3.2.3.1-1に，JP39844試験の除外基準を5.3.3.2-2 9.1に示した。

図 2.7.3.2.3.1-1　試験デザイン（JP39844試験）



▼：治験薬投与　wAMD：滲出型加齢黄斑変性　DME：糖尿病黄斑浮腫　Q4W：4週間隔投与
a 治験薬初回投与日をDay1とする
b wAMD，DME 各疾患少なくとも2例以上
c ステップ2には，ステップ1の治験薬投与を受けていない新たな症例を登録する

[5.3.3.2-2 図 9.1-1を改変]

表 2.7.3.2.3.1-1 JP39844試験の主な選択基準

nAMD に関する一般的な主な選択基準	・同意取得時の年齢が50歳以上85歳未満の日本人 ・妊娠可能な女性の患者の場合：同意取得日から治験薬の最終投与57日後までの禁欲（異性との性交の回避）又は適切な避妊法の使用に同意を得た患者 ・男性の場合：同意取得日から最終投与57日後まで，禁欲（異性との性交の回避）又は適切な避妊法の使用に同意を得た患者
nAMD に関する試験眼の選択基準	・ETDRS 視力検査において，スクリーニング検査時の BCVA が78～19文字（Snellen 式ではほぼ20/32～20/400に相当） ・CNV による明らかな滲出所見（RAP 又は PCV を含む CNV でも可） ・血液，萎縮/瘢痕及び血管新生を含む総病変サイズが12乳頭径以下 ・明らかな網膜内，網膜下，又は網膜色素上皮下の滲出液 ・過去に3回以上の抗 VEGF 薬の IVT 注射を受けており，最後の注射が治験薬初回注射日の4週間以上前 ・確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能な，充分にクリアな中間透光体及び充分な瞳孔散大
DME に関する一般的な主な選択基準	・同意取得時の年齢が20歳以上85歳未満の日本人 ・1型又は2型の糖尿病 ・妊娠可能な女性の患者の場合：投与期間中及び治験薬の最終投与日から57日間の禁欲（異性との性交の回避）又は適切な避妊法の使用に同意を得た患者 ・男性の場合：同意取得日から治験薬の最終投与57日後までの禁欲（異性との性交の回避）又は適切な避妊法の使用に同意を得た患者
DME に関する試験眼の選択基準	・SD-OCT/SS-OCT により黄斑中心を含む黄斑の肥厚が確認された DME であり，スクリーニング時に Spectralis SD-OCT で中心領域網膜厚が325 μm 以上，Cirrus SD-OCT 又は Topcon SD-OCT で315 μm 以上，又は Optovue SD-OCT で295 μm 以上の中心窩を含む黄斑の肥厚 ・ETDRS 視力検査において，スクリーニング検査時の BCVA が78～19文字（Snellen 式ではほぼ20/32～20/400に相当） ・過去に3回以上の抗 VEGF 薬の IVT 注射を受けており，最後の注射が治験薬初回投与日の4週間以上前 ・確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能な，充分にクリアな中間透光体及び充分な瞳孔散大

BCVA = best corrected visual acuity; CNV = choroidal neovascularization; CST = Central Subfield Thickness; DME = diabetic macular edema; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FFA = fundus fluorescein angiography; IVT = intravitreal; nAMD = neovascular age-related macular degeneration; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; SD-OCT = spectral domain-optical coherence tomography; SS-OCT = swept source-optical coherence tomography; VEGF = vascular endothelial growth factor.

試験期間は，最初の患者に対する同意取得日（治験開始日）から最後の患者の最終後観察日（治験終了日）までとした。

安全性評価項目は，眼の有害事象，眼以外の有害事象，眼圧，臨床検査値，12誘導 ECG，バイタルサイン，及び血漿中抗薬物抗体（anti-drug antibody，ADA）濃度とした。

有害事象は個別データの一覧を表示した。眼の有害事象と眼以外の有害事象でそれぞれ要約し，眼の有害事象は試験眼と非試験眼での事象も区別した。

眼圧，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査データ）及びバイタルサインデータは要約統計量を算出した。12誘導 ECG は個別データの一覧を示した。

2.7.3.2.3.2 試験対象集団

本試験に登録された計4例の nAMD 患者及び計8例の DME 患者を安全性解析対象集団，薬物動態解析対象集団，及び薬力学的解析対象集団とした。

2.7.3.2.3.3 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性

年齢の中央値は1.5 mg 投与群で70.5歳（範囲：52～79歳），6.0 mg 投与群で69.5歳（範囲：52～81歳）であった。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，1.5 mg 投与群で60.5文字（範囲：8～73文字），6.0 mg 投与群で50.5文字（範囲：38～77文字），平均中心領域網膜厚の中央値は1.5 mg 投与群で368.0 µm（範囲：141～464 µm），6.0 mg 投与群で348.0 µm（範囲：193～475 µm）であった。また，試験眼の眼圧の中央値は，1.5 mg 投与群で15.5 mmHg（範囲：10～17 mmHg），6.0 mg 投与群で16.5 mmHg（範囲：10～21 mmHg）であった（5.3.3.2-2 11.2）。

2.7.3.3 全有効性評価試験での比較検討

nAMD 患者を対象とした有効性試験の比較では GR40306試験，GR40844試験，及び GR40306試験と GR40844試験の nAMD 統合解析を，DME 患者を対象とした有効性試験の比較では GR40349試験，GR40398試験，及び GR40349試験と GR40398試験の DME 統合解析を用いた。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 nAMD 患者を対象とした有効性試験の対象集団の比較

GR40306試験，GR40844試験，及び GR40306試験，GR40844試験の第 III 相臨床試験の統合解析を比較した。GR40306試験の対象集団の詳細は5.3.5.1-nAMD-3 4.1に，GR40844試験の対象集団の詳細は5.3.5.1-nAMD-4 4.1に示した。

両試験で計1329例の患者がランダム化され，1326例（99.8%）が治験薬の投与を受けた。48週時までに患者による同意撤回により32例（2.4%）が，死亡により12例（0.9%）が，追跡不能により9例（0.7%）が，試験眼に対する治験薬の投与を中止した（表 2.7.3.3.1.1-1）。

表 2.7.3.3.1.1-1 組み入れ例及び中止例の内訳（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Status / Primary Reason for Discontinuation	GR40306 (TENAYA) (N=671)			GR40844 (LUCERNE) (N=658)			Pooled (TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	All Patients (N=671)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	All Patients (N=658)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Number of Patients Randomized	334 (100.0%)	337 (100.0%)	671 (100.0%)	331 (100.0%)	327 (100.0%)	658 (100.0%)	665 (100.0%)	664 (100.0%)	1329 (100.0%)
Number of Patients Treated	333 (99.7%)	336 (99.7%)	669 (99.7%)	331 (100.0%)	326 (99.7%)	657 (99.8%)	664 (99.8%)	662 (99.7%)	1326 (99.8%)
Discontinued Study Treatment in study eye through Week 48*									
Total	26 (7.8%)	15 (4.5%)	41 (6.1%)	18 (5.4%)	22 (6.7%)	40 (6.1%)	44 (6.6%)	37 (5.6%)	81 (6.1%)
Adverse Event	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)	13 (1.0%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)	6 (0.9%)	12 (0.9%)
Lack of Efficacy	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)
Lost To Follow-up	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (0.6%)	9 (0.7%)
Protocol Deviation	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
Withdrawal by Subject	10 (3.0%)	8 (2.4%)	18 (2.7%)	6 (1.8%)	8 (2.5%)	14 (2.1%)	16 (2.4%)	16 (2.4%)	32 (2.4%)
Physician decision	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0	4 (1.2%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)
Other	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0	3 (0.2%)
Discontinued Study through Week 48**									
Total	15 (4.5%)	14 (4.2%)	29 (4.3%)	10 (3.0%)	18 (5.5%)	28 (4.3%)	25 (3.8%)	32 (4.8%)	57 (4.3%)
Adverse Event	0	3 (0.9%)	3 (0.4%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	4 (1.2%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)	6 (0.9%)	12 (0.9%)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost To Follow-up	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.7%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)
Protocol Deviation	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)
Withdrawal by Subject	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (1.9%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)	13 (2.0%)	12 (1.8%)	14 (2.1%)	26 (2.0%)
Physician decision	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)
Other	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)

*Percentages are based on number of patients treated.
**Percentages are based on number of patients randomized.

[5.3.5.1-nAMD-3 Table 2，5.3.5.1-nAMD-4 Table 2，5.3.5.3-nAMD-1 t_ds_W48_IT_nAMD_HLS を改変]

GR40306試験及び GR40844試験では，人口統計学的患者背景は類似していた。GR40306試験では米国及びカナダ地域の割合が高く（54.5%），アジア人の患者54例のうち，日本人は53例であった（5.3.5.1-nAMD-3 Table 5）。GR40844試験ではその他地域（米国及びカナダ地域又はアジア地域以外の地域）の割合が高く（49.1%），アジア人の患者72例のうち，韓国人が36例，台湾人が19例，中国人が14例であった（5.3.5.1-nAMD-4 Table 5）。

GR40306試験及び GR40844試験の統合解析においては，全患者の59.7%が女性で，主に白人（86.8%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（88.2%）であった。米国及びカナダ地域は47.6%，その他地域（米国及びカナダ地域又はアジア地域以外の地域）は43.3%であった。人口統計学的特性は投与群間及び試験間で概して均衡がとれていた（表 2.7.3.3.1.1-2）。

表 2.7.3.3.1.1-2 人口統計学的特性（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Region							
n	334	337	331	327	665	664	1329
United States and Canada	182 (54.5%)	184 (54.6%)	135 (40.8%)	132 (40.4%)	317 (47.7%)	316 (47.6%)	633 (47.6%)
Rest of the World	126 (37.7%)	127 (37.7%)	161 (48.6%)	162 (49.5%)	287 (43.2%)	289 (43.5%)	576 (43.3%)
Asia	26 (7.8%)	26 (7.7%)	35 (10.6%)	33 (10.1%)	61 (9.2%)	59 (8.9%)	120 (9.0%)
Age (years)							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Mean (SD)	75.9 (8.6)	76.7 (8.8)	74.8 (8.4)	76.1 (8.6)	75.4 (8.5)	76.4 (8.7)	75.9 (8.6)
Median	77.0	77.0	75.0	76.0	76.0	77.0	76.0
Min - Max	50 - 99	51 - 95	50 - 95	50 - 95	50 - 99	50 - 95	50 - 99
Age group (years)							
n	334	337	331	327	665	664	1329
<75	130 (38.9%)	124 (36.8%)	156 (47.1%)	131 (40.1%)	286 (43.0%)	255 (38.4%)	541 (40.7%)
>=75	204 (61.1%)	213 (63.2%)	175 (52.9%)	196 (59.9%)	379 (57.0%)	409 (61.6%)	788 (59.3%)
<65	34 (10.2%)	30 (8.9%)	30 (9.1%)	33 (10.1%)	64 (9.6%)	63 (9.5%)	127 (9.6%)
>=65 - <75	96 (28.7%)	94 (27.9%)	126 (38.1%)	98 (30.0%)	222 (33.4%)	192 (28.9%)	414 (31.2%)
>=75 - <85	157 (47.0%)	144 (42.7%)	131 (39.6%)	137 (41.9%)	288 (43.3%)	281 (42.3%)	569 (42.8%)
>=85	47 (14.1%)	69 (20.5%)	44 (13.3%)	59 (18.0%)	91 (13.7%)	128 (19.3%)	219 (16.5%)
Sex							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Female	191 (57.2%)	211 (62.6%)	203 (61.3%)	188 (57.5%)	394 (59.2%)	399 (60.1%)	793 (59.7%)
Male	143 (42.8%)	126 (37.4%)	128 (38.7%)	139 (42.5%)	271 (40.8%)	265 (39.9%)	536 (40.3%)
Ethnicity							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Not Hispanic or Latino	303 (90.7%)	308 (91.4%)	287 (86.7%)	274 (83.8%)	590 (88.7%)	582 (87.7%)	1172 (88.2%)

Age at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_nAMD_HLS.out
08MAR2021 23:14

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Hispanic or Latino	26 (7.8%)	26 (7.7%)	35 (10.6%)	46 (14.1%)	61 (9.2%)	72 (10.8%)	133 (10.0%)
Unknown	2 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (0.9%)
Not Stated	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (0.9%)
Race							
n	334	337	331	327	665	664	1329
White	303 (90.7%)	302 (89.6%)	278 (84.0%)	270 (82.6%)	581 (87.4%)	572 (86.1%)	1153 (86.8%)
Asian	26 (7.8%)	28 (8.3%)	38 (11.5%)	34 (10.4%)	64 (9.6%)	62 (9.3%)	126 (9.5%)
Japanese	26 (100%)	27 (96.4%)	0	0	26 (40.6%)	27 (43.5%)	53 (42.1%)
Korean	0	0	17 (44.7%)	19 (55.9%)	17 (26.6%)	19 (30.6%)	36 (28.6%)
Taiwanese	0	0	11 (28.9%)	8 (23.5%)	11 (17.2%)	8 (12.9%)	19 (15.1%)
Chinese	0	0	8 (21.1%)	6 (17.6%)	8 (12.5%)	6 (9.7%)	14 (11.1%)
Other Asian	0	1 (3.6%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)	3 (2.4%)
Asian Indian	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)
Unknown	3 (0.9%)	2 (0.6%)	12 (3.6%)	17 (5.2%)	15 (2.3%)	19 (2.9%)	34 (2.6%)
Black or African American	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	2 (0.3%)	8 (1.2%)	10 (0.8%)
American Indian or Alaska Native	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)
Multiple	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)

Age at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_nAMD_HLS.out
08MAR2021 23:14

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dm_IT_nAMD_HLS を再掲]

GR40306試験及び GR40844試験の両試験において，ベースライン時の眼の疾患特性は投与群間及び試験間で概して均衡がとれていた（表 2.7.3.3.1.1-3）。

GR40306試験及び GR40844試験の統合解析においては，ベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では60.0文字（13.3文字），B 群では60.2文字（13.1文字），LLD は A 群では25.1文字（12.7文字），B 群では25.9文字（13.3文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では356.8 μm（122.1 μm），B 群では357.5 μm（119.4 μm）であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では2.4カ月（10.8カ月），B 群では1.4カ月（3.7カ月）であった。患者全体の56.6%が有水晶体眼，43.4%が偽水晶体眼であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS）。

網膜内液が認められなかった患者は53.6%，網膜下液が認められなかった患者は32.4%，網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は7.9%であった。CNV 領域は，中心窩下が59.2%，傍中心窩が25.1%，中心窩外が13.7%であった。CNV は，Occult Type が49.8%，Classic Type が27.4%，Minimally Classic Type が9.3%であった。CNV 領域の面積の平均値は，A 群で4.7 mm^2，B 群で4.4 mm^2であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS）。

ベースライン時の任意検査である ICGA 画像診断及び OCT-A イメージング検査を実施した患者は少なかった。ICGA 画像診断を受けた311例中16例（5.1%）が PCV であり，評価した310例中34例（11.0%）において RAP を確認した。OCT-A イメージング検査を実施した患者235例中120例（51.1%）が1型 CNV，86例（36.6%）が混合型 CNV であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS）。

ベースライン時の眼の疾患特性は投与群間及び試験間で概して均衡がとれていた。

表 2.7.3.3.1.1-3 ベースライン時の眼の疾患特性（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Study Eye							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Right	166 (49.7%)	178 (52.8%)	168 (50.8%)	170 (52.0%)	334 (50.2%)	348 (52.4%)	682 (51.3%)
Left	168 (50.3%)	159 (47.2%)	163 (49.2%)	157 (48.0%)	331 (49.8%)	316 (47.6%)	647 (48.7%)
Bilateral Eligibility							
n	7	10	13	7	20	17	37
Eye with worse BCVA selected	5 (1.5%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	12 (1.8%)	15 (2.3%)	27 (2.0%)
Eye with better BCVA selected	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.8%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	2 (0.3%)	10 (0.8%)
No difference in BCVA between eyes	0	0	0	0	0	0	0
Months since AMD diagnosis							
n	314	323	317	315	631	638	1269
Mean (SD)	1.5 (4.8)	1.1 (2.7)	3.2 (14.5)	1.7 (4.5)	2.4 (10.8)	1.4 (3.7)	1.9 (8.1)
Median	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6
Min - Max	0 - 62	0 - 32	0 - 187	0 - 51	0 - 187	0 - 51	0 - 187
Unknown	20	14	14	12	34	26	60
Time since AMD diagnosis categories							
n	334	337	331	327	665	664	1329
0-10 days	62 (18.6%)	63 (18.7%)	77 (23.3%)	63 (19.3%)	139 (20.9%)	126 (19.0%)	265 (19.9%)
10-31 days	186 (55.7%)	183 (54.3%)	144 (43.5%)	145 (44.3%)	330 (49.6%)	328 (49.4%)	658 (49.5%)
1-3 months	45 (13.5%)	63 (18.7%)	56 (16.9%)	75 (22.9%)	101 (15.2%)	138 (20.8%)	239 (18.0%)
4-6 months	13 (3.9%)	6 (1.8%)	19 (5.7%)	17 (5.2%)	32 (4.8%)	23 (3.5%)	55 (4.1%)
>6 months	8 (2.4%)	8 (2.4%)	21 (6.3%)	15 (4.6%)	29 (4.4%)	23 (3.5%)	52 (3.9%)
Unknown	20 (6.0%)	14 (4.2%)	14 (4.2%)	12 (3.7%)	34 (5.1%)	26 (3.9%)	60 (4.5%)

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
BCVA (letters)							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Mean (SD)	61.3 (12.5)	61.5 (12.9)	58.7 (14.0)	58.9 (13.3)	60.0 (13.3)	60.2 (13.1)	60.1 (13.2)
Median	65.0	65.0	61.0	61.0	63.0	63.0	63.0
Min - Max	26 - 78	24 - 78	24 - 78	24 - 78	24 - 78	24 - 78	24 - 78
Missing/Invalid	0	0	0	0	0	0	0
BCVA (letters) categories							
n	334	337	331	327	665	664	1329
>= 74 (20/32 or better)	47 (14.1%)	52 (15.4%)	45 (13.6%)	39 (11.9%)	92 (13.8%)	91 (13.7%)	183 (13.8%)
73 - 55 (between 20/40 and 20/80)	200 (59.9%)	201 (59.6%)	181 (54.7%)	183 (56.0%)	381 (57.3%)	384 (57.8%)	765 (57.6%)
<= 54 (20/80 or worse)	87 (26.0%)	84 (24.9%)	105 (31.7%)	105 (32.1%)	192 (28.9%)	189 (28.5%)	381 (28.7%)
Missing/Invalid	0	0	0	0	0	0	0
Low-Luminance Visual Acuity (letters)							
n	331	333	327	327	658	660	1318
Mean (SD)	36.0 (15.6)	35.3 (16.4)	33.6 (16.2)	33.2 (16.8)	34.8 (16.0)	34.2 (16.6)	34.5 (16.3)
Median	34.0	36.0	33.0	31.0	33.0	33.5	33.0
Min - Max	2 - 78	0 - 74	0 - 68	0 - 74	0 - 78	0 - 74	0 - 78
Missing/Not Done	3	4	4	0	7	4	11

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Low-Luminance Deficit (letters)							
n	331	333	327	327	658	660	1318
Mean (SD)	25.3 (12.9)	26.1 (13.2)	25.0 (12.6)	25.8 (13.5)	25.1 (12.7)	25.9 (13.3)	25.5 (13.0)
Median	24.0	24.0	23.0	25.0	24.0	24.0	24.0
Min - Max	-24 - 66	-9 - 62	-8 - 62	-49 - 73	-24 - 66	-49 - 73	-49 - 73
Missing/Not Done	3	4	4	0	7	4	11
Low-Luminance Deficit (letters) categories							
<33	236 (70.7%)	235 (69.7%)	238 (71.9%)	234 (71.6%)	474 (71.3%)	469 (70.6%)	943 (71.0%)
>=33	95 (28.4%)	98 (29.1%)	89 (26.9%)	93 (28.4%)	184 (27.7%)	191 (28.8%)	375 (28.2%)
Missing/Invalid	3 (0.9%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	7 (1.1%)	4 (0.6%)	11 (0.8%)
Intraocular pressure (mmHg)							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Mean (SD)	15.0 (2.8)	15.0 (2.9)	14.9 (3.0)	14.8 (3.0)	15.0 (2.9)	14.9 (3.0)	14.9 (3.0)
Median	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Min - Max	8 - 23	6 - 23	6 - 24	6 - 25	6 - 24	6 - 25	6 - 25
Lens Status							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Phakic	193 (57.8%)	184 (54.6%)	190 (57.4%)	185 (56.6%)	383 (57.6%)	369 (55.6%)	752 (56.6%)
Pseudophakic	141 (42.2%)	153 (45.4%)	141 (42.6%)	142 (43.4%)	282 (42.4%)	295 (44.4%)	577 (43.4%)
Aphakic	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0	0

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
CST(ILM-BM) (microns)							
n	328	333	327	324	655	657	1312
Mean (SD)	486.4 (178.6)	473.9 (166.8)	490.3 (194.9)	469.6 (176.4)	488.3 (186.8)	471.8 (171.5)	480.1 (179.4)
Median	437.0	431.0	433.0	428.0	434.0	429.0	431.5
Min - Max	199 - 1170	223 - 1226	175 - 1335	201 - 1225	175 - 1335	201 - 1226	175 - 1335
Missing/Not Done	6	4	4	3	10	7	17
CST(ILM-RPE) (microns)							
n	328	332	327	323	655	655	1310
Mean (SD)	360.5 (124.1)	356.1 (107.0)	353.1 (120.1)	359.0 (131.1)	356.8 (122.1)	357.5 (119.4)	357.2 (120.7)
Median	331.5	333.5	323.0	329.0	329.0	333.0	331.0
Min - Max	124 - 987	148 - 879	133 - 1011	161 - 1158	124 - 1011	148 - 1158	124 - 1158
Missing/Not Done	6	5	4	4	10	9	19
Absence of IRF							
n	327	334	326	325	653	659	1312
Yes	181 (54.2%)	177 (52.5%)	184 (55.6%)	171 (52.3%)	365 (54.9%)	348 (52.4%)	713 (53.6%)
No	146 (43.7%)	157 (46.6%)	142 (42.9%)	154 (47.1%)	288 (43.3%)	311 (46.8%)	599 (45.1%)
Absence of SRF							
n	329	332	328	325	657	657	1314
Yes	113 (33.8%)	107 (31.8%)	107 (32.3%)	103 (31.5%)	220 (33.1%)	210 (31.6%)	430 (32.4%)
No	216 (64.7%)	225 (66.8%)	221 (66.8%)	222 (67.9%)	437 (65.7%)	447 (67.3%)	884 (66.5%)

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Absence of PED							
n	329	334	327	325	656	659	1315
Yes	29 (8.7%)	26 (7.7%)	23 (6.9%)	27 (8.3%)	52 (7.8%)	53 (8.0%)	105 (7.9%)
No	300 (89.8%)	308 (91.4%)	304 (91.8%)	298 (91.1%)	604 (90.8%)	606 (91.3%)	1210 (91.0%)
CNV Location by FFA							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Subfoveal	201 (60.2%)	186 (55.2%)	209 (63.1%)	191 (58.4%)	410 (61.7%)	377 (56.8%)	787 (59.2%)
Juxtafoveal	88 (26.3%)	88 (26.1%)	73 (22.1%)	84 (25.7%)	161 (24.2%)	172 (25.9%)	333 (25.1%)
Extrafoveal	41 (12.3%)	55 (16.3%)	42 (12.7%)	44 (13.5%)	83 (12.5%)	99 (14.9%)	182 (13.7%)
Missing/Not Done	4 (1.2%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	11 (1.7%)	16 (2.4%)	27 (2.0%)
CNV Lesion Type by FFA							
n	334	337	331	327	665	664	1329
Occult	177 (53.0%)	174 (51.6%)	171 (51.7%)	140 (42.8%)	348 (52.3%)	314 (47.3%)	662 (49.8%)
Classic	84 (25.1%)	73 (21.7%)	98 (29.6%)	109 (33.3%)	182 (27.4%)	182 (27.4%)	364 (27.4%)
Minimally Classic	32 (9.6%)	30 (8.9%)	30 (9.1%)	31 (9.5%)	62 (9.3%)	61 (9.2%)	123 (9.3%)
RAP	14 (4.2%)	27 (8.0%)	14 (4.2%)	15 (4.6%)	28 (4.2%)	42 (6.3%)	70 (5.3%)
Predominantly Classic	17 (5.1%)	19 (5.6%)	6 (1.8%)	16 (4.9%)	23 (3.5%)	35 (5.3%)	58 (4.4%)
Missing/Not Done	4 (1.2%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	11 (1.7%)	16 (2.4%)	27 (2.0%)
PCV	6 (1.8%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)	11 (1.7%)	14 (2.1%)	25 (1.9%)

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

Baseline Ocular Characteristics in the Study Eye, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=671)		GR40844(LUCERNE) (N=658)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1329)		
	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)	All Patients (N=1329)
Total Area of CNV lesion by FFA (mm2)							
n	330	330	328	320	658	650	1308
Mean (SD)	4.7 (4.8)	4.5 (4.1)	4.7 (4.7)	4.3 (4.3)	4.7 (4.8)	4.4 (4.2)	4.5 (4.5)
Median	3.2	3.4	3.2	2.9	3.2	3.2	3.2
Min - Max	0 - 35	0 - 21	0 - 28	0 - 24	0 - 35	0 - 24	0 - 35
Missing/Not Done	4	7	3	7	7	14	21
CNV Type by OCT-A							
n	55	36	72	72	127	108	235
Type 1	28 (50.9%)	14 (38.9%)	41 (56.9%)	37 (51.4%)	69 (54.3%)	51 (47.2%)	120 (51.1%)
Type 2	3 (5.5%)	5 (13.9%)	9 (12.5%)	5 (6.9%)	12 (9.4%)	10 (9.3%)	22 (9.4%)
Type 3	0	3 (8.3%)	2 (2.8%)	2 (2.8%)	2 (1.6%)	5 (4.6%)	7 (3.0%)
Mixed	24 (43.6%)	14 (38.9%)	20 (27.8%)	28 (38.9%)	44 (34.6%)	42 (38.9%)	86 (36.6%)
Polypoidal	0	0	0	0	0	0	0
PCV status per ICGA							
n	82	71	85	73	167	144	311
Yes	4 (4.9%)	3 (4.2%)	4 (4.7%)	5 (6.8%)	8 (4.8%)	8 (5.6%)	16 (5.1%)
No	78 (95.1%)	68 (95.8%)	81 (95.3%)	68 (93.2%)	159 (95.2%)	136 (94.4%)	295 (94.9%)
Evidence of RAP by ICGA							
n	82	70	85	73	167	143	310
Yes	10 (12.2%)	7 (10.0%)	8 (9.4%)	9 (12.3%)	18 (10.8%)	16 (11.2%)	34 (11.0%)
No	72 (87.8%)	63 (90.0%)	77 (90.6%)	64 (87.7%)	149 (89.2%)	127 (88.8%)	276 (89.0%)

AMD = Age-related macular degeneration; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; BM = Bruch's membrane; CRC = Central reading center; CST = Central Subfield Thickness; CNV = Choroidal Neovascularization; FFA = Fundus fluorescein angiography; ICGA = Indocyanine green angiography; IRF = Intraretinal fluid; ILM = Internal limiting membrane; OCT-A = Optical coherence tomography-angiography; PCV = Polypoidal choroidal vasculopathy; PED = Pigment epithelial detachment; RAP = Retinal Angiomatous Proliferation; RPE = Retinal pigment epithelium; SRF = Subretinal fluid.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.
CST(ILM-BM) is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.
CST(ILM-RPE) is defined as the distance between ILM and Retinal Pigment Epithelium (RPE) as assessed by the CRC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_blc.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS.out
09MAR2021 20:28

[5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS を再掲]

2.7.3.3.1.2 DME 患者を対象とした有効性試験の対象集団の比較

GR40349試験，GR40398試験，及び GR40349試験及び GR40398試験の第 III 相臨床試験の統合解析を比較した。GR40349試験の対象集団の詳細は5.3.5.1-DME-2 4.1に，GR40398試験の対象集団の詳細は5.3.5.1-DME-3 4.1に示した。

両試験で計1891例の患者がランダム化され，1887例（99.8%）が治験薬の投与を受けた。56週時までに患者による同意撤回により38例（2.0%）が，死亡により30例（1.6%）が，追跡不能により31例（1.6%）が，有害事象により27例（1.4%）が，試験眼に対する治験薬の投与を中止した（5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_ds_W56_IT_DME_HLS）。組み入れ例及び中止例の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1に示した。未治療の患者集団においても，56週時までに治験薬の投与を完了した患者割合及び治験薬の投与を中止した理由は類似していた（5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_ds_W56_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.1.2-1 組み入れ例及び中止例の内訳（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Status / Primary Reason for Discontinuation	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Number of Patients Randomized	315 (100.0%)	313 (100.0%)	312 (100.0%)	317 (100.0%)	319 (100.0%)	315 (100.0%)	632 (100.0%)	632 (100.0%)	627 (100.0%)
Number of Patients Treated	313 (99.4%)	313 (100.0%)	311 (99.7%)	317 (100.0%)	319 (100.0%)	314 (99.7%)	630 (99.7%)	632 (100.0%)	625 (99.7%)
Discontinued Study Treatment in study eye*									
Total	31 (9.9%)	30 (9.6%)	26 (8.4%)	24 (7.6%)	11 (3.4%)	19 (6.1%)	55 (8.7%)	41 (6.5%)	45 (7.2%)
Adverse Event	6 (1.9%)	7 (2.2%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	10 (1.6%)	7 (1.1%)
Pregnancy	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0
Death	7 (2.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	0	5 (1.6%)	12 (1.9%)	9 (1.4%)	9 (1.4%)
Lack of Efficacy	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Lost To Follow-up	7 (2.2%)	7 (2.2%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	13 (2.1%)	11 (1.7%)	7 (1.1%)
Protocol Deviation	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Withdrawal by Subject	6 (1.9%)	5 (1.6%)	11 (3.5%)	7 (2.2%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	16 (2.6%)
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician decision	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Other	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
Discontinued Study**									
Total	24 (7.6%)	24 (7.7%)	20 (6.4%)	19 (6.0%)	7 (2.2%)	16 (5.1%)	43 (6.8%)	31 (4.9%)	36 (5.7%)
Adverse Event	5 (1.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	7 (2.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	0	5 (1.6%)	12 (1.9%)	9 (1.4%)	9 (1.4%)
Lack of Efficacy	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Lost To Follow-up	5 (1.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	10 (1.6%)	8 (1.3%)	5 (0.8%)
Protocol Deviation	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
Withdrawal by Subject	5 (1.6%)	3 (1.0%)	9 (2.9%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	10 (1.6%)	7 (1.1%)	12 (1.9%)
Study Terminated By Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Physician decision	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)
Other	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
* Percentages are based on number of patients treated.
**Percentages are based on number of patients randomized.
Includes discontinuation occurring prior to Day 378 (first day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.1-DME-2 Table 2，5.3.5.1-DME-3 Table 2，5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_ds_W56_IT_DME_HLS を改変]

GR40349試験及び GR40398試験では，ITT 集団における人口統計学的患者背景は類似していた。GR40349試験では米国及びカナダ地域の割合が高く（53.5%），GR40398試験ではその他地域（米国及びカナダ地域又はアジア地域以外の地域）の割合が高かった（56.5%）（5.3.5.1-DME-2 Table 5，5.3.5.1-DME-3 Table 5）。

GR40349試験及び GR40398試験の統合解析の全体集団においては，ITT 集団では全患者の60.3%が男性で，主に白人（78.6%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（81.3%）であった。その他地域（米国及びカナダ地域又はアジア地域以外の地域）は48.3%，米国及びカナダ地域は44.1%であった（表 2.7.3.3.1.2-2）。

per-protocol 集団における人口統計学的患者背景は ITT 集団と類似していた（5.3.5.3-DME-1 t_dm_PP_DME_HLS）。

未治療の患者集団においても，ITT 集団（5.3.5.3-DME-1 t_dm_TN_DME_HLS）及び per-protocol 集団（5.3.5.3-DME-1 t_dm_TN_PP_DME_HLS）における人口統計学的患者背景は全体集団と類似していた。

表 2.7.3.3.1.2-2 人口統計学的特性（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	GR40349(YOSEMITE) (N=940)			GR40398(RHINE) (N=951)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)
Region						
n	315	313	312	317	319	315
Rest of the World	127 (40.3%)	126 (40.3%)	124 (39.7%)	178 (56.2%)	179 (56.1%)	180 (57.1%)
US and Canada	167 (53.0%)	168 (53.7%)	168 (53.8%)	110 (34.7%)	111 (34.8%)	109 (34.6%)
Asia	21 (6.7%)	19 (6.1%)	20 (6.4%)	29 (9.1%)	29 (9.1%)	26 (8.3%)
Age (years)						
n	315	313	312	317	319	315
Mean (SD)	61.6 (9.5)	62.8 (10.0)	62.2 (9.6)	62.5 (10.1)	61.6 (10.1)	62.3 (10.1)
Median	62.0	64.0	63.0	63.0	63.0	63.0
Min - Max	26 - 85	24 - 85	28 - 84	27 - 91	26 - 87	28 - 86
Age group (years)						
n	315	313	312	317	319	315
<65	188 (59.7%)	169 (54.0%)	180 (57.7%)	176 (55.5%)	183 (57.4%)	183 (58.1%)
>=65	127 (40.3%)	144 (46.0%)	132 (42.3%)	141 (44.5%)	136 (42.6%)	132 (41.9%)
<65	188 (59.7%)	169 (54.0%)	180 (57.7%)	176 (55.5%)	183 (57.4%)	183 (58.1%)
>=65 - <75	105 (33.3%)	115 (36.7%)	105 (33.7%)	111 (35.0%)	110 (34.5%)	104 (33.0%)
>=75 - <85	21 (6.7%)	28 (8.9%)	27 (8.7%)	29 (9.1%)	25 (7.8%)	27 (8.6%)
>=85	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1891)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)	All Patients (N=1891)
Region				
n	632	632	627	1891
Rest of the World	305 (48.3%)	305 (48.3%)	304 (48.5%)	914 (48.3%)
US and Canada	277 (43.8%)	279 (44.1%)	277 (44.2%)	833 (44.1%)
Asia	50 (7.9%)	48 (7.6%)	46 (7.3%)	144 (7.6%)
Age (years)				
n	632	632	627	1891
Mean (SD)	62.1 (9.8)	62.2 (10.1)	62.3 (9.8)	62.2 (9.9)
Median	62.5	63.0	63.0	63.0
Min - Max	26 - 91	24 - 87	28 - 86	24 - 91
Age group (years)				
n	632	632	627	1891
<65	364 (57.6%)	352 (55.7%)	363 (57.9%)	1079 (57.1%)
>=65	268 (42.4%)	280 (44.3%)	264 (42.1%)	812 (42.9%)
<65	364 (57.6%)	352 (55.7%)	363 (57.9%)	1079 (57.1%)
>=65 - <75	216 (34.2%)	225 (35.6%)	209 (33.3%)	650 (34.4%)
>=75 - <85	50 (7.9%)	53 (8.4%)	54 (8.6%)	157 (8.3%)
>=85	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.3%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	GR40349(YOSEMITE) (N=940)			GR40398(RHINE) (N=951)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)
Sex						
n	315	313	312	317	319	315
Male	187 (59.4%)	197 (62.9%)	178 (57.1%)	194 (61.2%)	199 (62.4%)	186 (59.0%)
Female	128 (40.6%)	116 (37.1%)	134 (42.9%)	123 (38.8%)	120 (37.6%)	129 (41.0%)
Ethnicity						
n	315	313	312	317	319	315
Not Hispanic or Latino	273 (86.7%)	268 (85.6%)	272 (87.2%)	252 (79.5%)	232 (72.7%)	240 (76.2%)
Hispanic or Latino	37 (11.7%)	40 (12.8%)	37 (11.9%)	56 (17.7%)	78 (24.5%)	67 (21.3%)
Not Reported	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)
Unknown	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)
Race						
n	315	313	312	317	319	315
American Indian or Alaska Native	6 (1.9%)	5 (1.6%)	7 (2.2%)	0	0	1 (0.3%)
Black or African American	22 (7.0%)	25 (8.0%)	12 (3.8%)	18 (5.7%)	23 (7.2%)	24 (7.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	2 (0.6%)	0	0
White	241 (76.5%)	240 (76.7%)	253 (81.1%)	250 (78.9%)	249 (78.1%)	253 (80.3%)
Multiple	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
Unknown	13 (4.1%)	16 (5.1%)	10 (3.2%)	11 (3.5%)	10 (3.1%)	5 (1.6%)
Asian	31 (9.8%)	26 (8.3%)	27 (8.7%)	34 (10.7%)	36 (11.3%)	32 (10.2%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1891)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)	All Patients (N=1891)
Sex				
n	632	632	627	1891
Male	381 (60.3%)	396 (62.7%)	364 (58.1%)	1141 (60.3%)
Female	251 (39.7%)	236 (37.3%)	263 (41.9%)	750 (39.7%)
Ethnicity				
n	632	632	627	1891
Not Hispanic or Latino	525 (83.1%)	500 (79.1%)	512 (81.7%)	1537 (81.3%)
Hispanic or Latino	93 (14.7%)	118 (18.7%)	104 (16.6%)	315 (16.7%)
Not Reported	8 (1.3%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	23 (1.2%)
Unknown	6 (0.9%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	16 (0.8%)
Race				
n	632	632	627	1891
American Indian or Alaska Native	6 (0.9%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	19 (1.0%)
Black or African American	40 (6.3%)	48 (7.6%)	36 (5.7%)	124 (6.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	4 (0.6%)	0	3 (0.5%)	7 (0.4%)
White	491 (77.7%)	489 (77.4%)	506 (80.7%)	1486 (78.6%)
Multiple	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	4 (0.2%)
Unknown	24 (3.8%)	26 (4.1%)	15 (2.4%)	65 (3.4%)
Asian	65 (10.3%)	62 (9.8%)	59 (9.4%)	186 (9.8%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	GR40349(YOSEMITE) (N=940)			GR40398(RHINE) (N=951)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)
Chinese	0	1 (3.8%)	2 (7.4%)	4 (11.8%)	4 (11.1%)	13 (40.6%)
Taiwanese	0	0	0	8 (23.5%)	7 (19.4%)	4 (12.5%)
Asian Indian	3 (9.7%)	5 (19.2%)	2 (7.4%)	2 (5.9%)	4 (11.1%)	2 (6.3%)
Korean	0	0	0	14 (41.2%)	11 (30.6%)	5 (15.6%)
Malaysian	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
Vietnamese	2 (6.5%)	0	1 (3.7%)	0	1 (2.8%)	0
Japanese	24 (77.4%)	19 (73.1%)	21 (77.8%)	0	0	0
Other Asian	2 (6.5%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	5 (14.7%)	9 (25.0%)	8 (25.0%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59 Page 5 of 6

Demographics, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1891)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)	All Patients (N=1891)
Chinese	4 (6.2%)	5 (8.1%)	15 (25.4%)	24 (12.9%)
Taiwanese	8 (12.3%)	7 (11.3%)	4 (6.8%)	19 (10.2%)
Asian Indian	5 (7.7%)	9 (14.5%)	4 (6.8%)	18 (9.7%)
Korean	14 (21.5%)	11 (17.7%)	5 (8.5%)	30 (16.1%)
Malaysian	1 (1.5%)	0	0	1 (0.5%)
Vietnamese	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)
Japanese	24 (36.9%)	19 (30.6%)	21 (35.6%)	64 (34.4%)
Other Asian	7 (10.8%)	10 (16.1%)	9 (15.3%)	26 (14.0%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Age is at randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_dm_IT_DME_HLS.out
04MAR2021 1:59

Page 6 of 6

[5.3.5.3-DME-1 t_dm_IT_DME_HLS を再掲]

GR40349試験及び GR40398試験の両試験において，ベースライン時の眼の疾患特性は投与群間及び試験間で概して均衡がとれていた（表 2.7.3.3.1.2-3）。

GR40349試験及び GR40398試験の統合解析においては，ベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では61.9文字（10.0文字），B 群では62.2文字（9.8文字），C 群では62.1文字（9.5文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では479.2 µm（128.4 µm），B 群では478.5 µm（129.0 µm），C 群では480.9 µm（130.2 µm）であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では16.3カ月（27.4カ月），B 群では19.1カ月（34.7カ月），C 群では18.9カ月（32.5カ月）であった。試験眼の78.4%が過去に抗 VEGF 治療を受けていなかった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値（SD）は，A 群では20.6カ月（20.5カ月），B 群では16.6カ月（18.3カ月），C 群では18.3カ月（15.3カ月）であった。ベースライン時の DR の特性は概して均衡がとれていた。全体では，中等度から重度の NPDR 患者（DRSS 43/47/53）は59.3%，軽度の NPDR 患者（DRSS <43）は28.3%，PDR 患者（DRSS >53）は7.3%であった（5.3.5.3-DME-1 t_blc_SOCULCH_IT_DME_HLS）。

ITT 集団の78.4%が治療歴のない患者であったため，DME 診断からの期間に影響が認められた。未治療の患者集団における DME 診断時からの期間の平均値（SD）は12.7カ月（29.3カ月）であったが，中央値は2.2カ月（範囲：0～380カ月）であった。この他の未治療の患者集団におけるベースライン時の眼の疾患特性は ITT 集団と類似していた（5.3.5.3-DME-1 t_blc_SOCULCH_TN_DME_HLS）。

per-protocol 集団におけるベースライン時の眼の疾患特性は ITT 集団と類似していた（5.3.5.3-DME-1 t_blc_SOCULCH_PP_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.1.2-3 ベースライン時の眼の疾患特性（GR40349試験，GR40398試験及びDME統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Months since DME diagnosis									
n	297	292	296	275	277	273	572	569	569
Mean (SD)	14.0 (21.7)	17.6 (36.2)	17.5 (27.6)	18.9 (32.2)	20.7 (33.0)	20.3 (37.1)	16.3 (27.4)	19.1 (34.7)	18.9 (32.5)
Median	3.4	2.3	3.4	6.4	6.6	6.8	5.1	4.3	4.7
Min - Max	0 - 134	0 - 304	0 - 180	0 - 380	0 - 242	0 - 365	0 - 380	0 - 304	0 - 365
Unknown	18	21	16	42	42	42	60	63	58
Months since DME diagnosis (categories)									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
<= 3 months	143 (45.4%)	153 (48.9%)	145 (46.5%)	104 (32.8%)	104 (32.6%)	111 (35.2%)	247 (39.1%)	257 (40.7%)	256 (40.8%)
> 3 months	154 (48.9%)	139 (44.4%)	151 (48.4%)	171 (53.9%)	173 (54.2%)	162 (51.4%)	325 (51.4%)	312 (49.4%)	313 (49.9%)
Unknown	18 (5.7%)	21 (6.7%)	16 (5.1%)	42 (13.2%)	42 (13.2%)	42 (13.3%)	60 (9.5%)	63 (10.0%)	58 (9.3%)
BCVA (letters)									
n	315	313	312	316	317	315	631	630	627
Mean (SD)	62.0 (9.9)	61.9 (10.2)	62.2 (9.5)	61.9 (10.1)	62.5 (9.3)	62.1 (9.4)	61.9 (10.0)	62.2 (9.8)	62.1 (9.5)
Median	64.0	65.0	64.0	65.0	65.0	65.0	64.0	65.0	65.0
Min - Max	28 - 81	25 - 73	27 - 73	27 - 73	30 - 86	33 - 79	27 - 81	25 - 86	27 - 79
Missing/Invalid	0	0	0	1	2	0	1	2	0
BCVA (letters) categories									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
<=38 (20/200 or worse)	15 (4.8%)	12 (3.8%)	12 (3.8%)	14 (4.4%)	11 (3.4%)	9 (2.9%)	29 (4.6%)	23 (3.6%)	21 (3.3%)
39 (better than 20/200) - 63 (worse than 20/50)	132 (41.9%)	126 (40.3%)	132 (42.3%)	128 (40.4%)	132 (41.4%)	132 (41.9%)	260 (41.1%)	258 (40.8%)	264 (42.1%)
>=64 (20/50 or better)	168 (53.3%)	175 (55.9%)	168 (53.8%)	174 (54.9%)	174 (54.5%)	174 (55.2%)	342 (54.1%)	349 (55.2%)	342 (54.5%)
Missing/Invalid	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0
CST (ILM-BM) (microns)									
n	312	312	308	314	316	312	626	628	620
Mean (SD)	492.3 (135.8)	485.8 (130.8)	484.5 (131.1)	466.2 (119.4)	471.3 (127.0)	477.3 (129.4)	479.2 (128.4)	478.5 (129.0)	480.9 (130.2)
Median	476.5	461.5	458.0	445.0	442.0	448.0	457.5	452.5	454.0
Min - Max	291 - 1172	270 - 1043	208 - 982	273 - 936	285 - 980	266 - 1209	273 - 1172	270 - 1043	208 - 1209
Missing/Ungradable	3	1	4	3	3	3	6	4	7
Macular Ischemic Non-Perfusion									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
Yes	127 (40.3%)	117 (37.4%)	122 (39.1%)	126 (39.7%)	138 (43.3%)	132 (41.9%)	253 (40.0%)	255 (40.3%)	254 (40.5%)
Macular Leakage									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
Yes	305 (96.8%)	301 (96.2%)	293 (93.9%)	300 (94.6%)	309 (96.9%)	299 (94.9%)	605 (95.7%)	610 (96.5%)	592 (94.4%)

Previously treated with anti-VEGF (derived)									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
Yes	77 (24.4%)	68 (21.7%)	70 (22.4%)	63 (19.9%)	64 (20.1%)	67 (21.3%)	140 (22.2%)	132 (20.9%)	137 (21.9%)
No	238 (75.6%)	245 (78.3%)	242 (77.6%)	254 (80.1%)	255 (79.9%)	248 (78.7%)	492 (77.8%)	500 (79.1%)	490 (78.1%)
Time since last anti-VEGF treatment in previously treated patients (months)									
n	75	67	65	58	58	67	133	125	132
Mean (SD)	20.5 (20.5)	17.6 (17.2)	16.6 (12.6)	20.7 (20.8)	15.5 (19.5)	19.9 (17.4)	20.6 (20.5)	16.6 (18.3)	18.3 (15.3)
Median	12.2	13.3	12.9	12.2	8.4	11.9	12.2	10.4	12.9
Min - Max	3 - 133	3 - 86	0 - 52	3 - 87	3 - 107	3 - 71	3 - 133	3 - 107	0 - 71
Missing/Unknown	240	246	247	259	261	248	499	507	495
Diabetic Retinopathy Status									
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627
1 - DRS Level 10, 12 (DR Absent)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)
2 - DRS Level 14A, 14B, 14C, 14Z, 15, 20 (DR Questionable / Microaneurysms only)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	10 (3.2%)	3 (0.9%)	10 (3.1%)	6 (1.9%)	7 (1.1%)	16 (2.5%)	16 (2.6%)
3 - DRS Level 35A, 35B, 35C, 35D, 35E, 35F (Mild NPDR)	84 (26.7%)	92 (29.4%)	83 (26.6%)	90 (28.4%)	92 (28.8%)	94 (29.8%)	174 (27.5%)	184 (29.1%)	177 (28.2%)
4 - DRS Level 43A, 43B (Moderate NPDR)	84 (26.7%)	86 (27.5%)	85 (27.2%)	88 (27.8%)	72 (22.6%)	79 (25.1%)	172 (27.2%)	158 (25.0%)	164 (26.2%)
5 - DRS Level 47A, 47B, 47C, 47D (Moderately Severe NPDR)	67 (21.3%)	59 (18.8%)	54 (17.3%)	59 (18.6%)	63 (19.7%)	54 (17.1%)	126 (19.9%)	122 (19.3%)	108 (17.2%)
6 - DRS Level 53A, 53B, 53C, 53D, 53E (Severe NPDR)	46 (14.6%)	40 (12.8%)	49 (15.7%)	50 (15.8%)	36 (11.3%)	51 (16.2%)	96 (15.2%)	76 (12.0%)	100 (15.9%)
7 - DRS Level 61A, 61B (Mild PDR)	16 (5.1%)	11 (3.5%)	9 (2.9%)	12 (3.8%)	26 (8.2%)	11 (3.5%)	28 (4.4%)	37 (5.9%)	20 (3.2%)
8 - DRS Level 65A, 65B, 65C (Moderate PDR)	6 (1.9%)	9 (2.9%)	7 (2.2%)	6 (1.9%)	10 (3.1%)	6 (1.9%)	12 (1.9%)	19 (3.0%)	13 (2.1%)
9 - DRS Level 71A, 71B, 71C, 71D (High Risk PDR)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
10 - DRS Level 75 (High Risk PDR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 - DRS Level 81 (Advanced PDR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 - DRS Level 85A, 85B (Advanced PDR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90 - DRS Level 90 (Cannot Grade)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	7 (2.2%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	6 (0.9%)	10 (1.6%)	12 (1.9%)
Missing	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	5 (1.6%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)

BCVA = Best Corrected Visual Acuity; CRC = Central Reading Center; CST = Central Subfield Thickness; ILM = Internal Limiting Membrane; NPDR = non-proliferative diabetic retinopathy; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); PDR = proliferative diabetic retinopathy; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.
Baseline is the last available value taken on or prior to randomization. Invalid BCVA values are excluded from analysis. CST is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM) as assessed by the CRC.

[5.3.5.3-DME-1 t_blc_SOCULCH_IT_DME_HLS を改変]

2.7.3.3.2 COVID-19による影響

2.7.3.3.2.1 nAMD 患者を対象とした第 III 相臨床試験

GR40306試験及び GR40844試験の統合解析において，COVID-19のパンデミックの影響にかかわらず試験計画書で規定された来院を1回以上達成できなかった患者は21.8%（1329例中290例，5.3.5.3-nAMD-1 t_dv_IT_nAMD_HLS），COVID-19のパンデミックの影響により試験計画書で規定された来院を1回以上達成できなかった患者は18.2%（1329例中242例，5.3.5.3-nAMD-1 t_dv_COVID_IT_nAMD_HLS）であった。

試験計画書からの重要な逸脱のうち，試験眼の画像取得における重要な問題（study eye: major issues with images）があった患者は8.1%（1329例中108例）であり，COVID-19のパンデミックの影響により試験眼の画像取得における重要な問題があった患者は2.6%（1329例中35例）であった。48週時点までの主要評価項目の評価において，有効性の評価に潜在的影響がある COVID-19関連の投与機会の逸失に至った患者の割合は0.5%（1329例中6例）であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11426_t_dv_W48_IT_nAMD_HLS，PR11426_t_dv_COVID_W48_IT_nAMD_HLS）。すべての感度分析及び補足的解析の結果は一貫しており，本試験の有効性評価に COVID-19が与えた影響は少なかったと結論付けた。

COVID-19のパンデミックにより，試験の実施，データ収集及び解析における以下の点において中等度の影響が認められた。

- COVID-19 のパンデミックにより，データの完全性に対するリスクを軽減するための対策を実施した。
- 統計解析計画書には，COVID-19 に関連する欠測データ及び中間事象を織り込むためにデータベースの snapshot/unmasking の前に，補足的解析，欠測データの処理方法，及び中間事象の処理方法が追加された。
- すべての感度分析及び補足的解析は一貫した結果であり，COVID-19 パンデミックは，来院や投与機会の逸失にもかかわらず，主要評価項目に対する影響は小さかった。
- リスクを軽減するための対策により，安全性データ及び安全性評価における欠落を最小限に抑えた。
- 欠測データにもかかわらず，有効性及び安全性がともに解釈可能であったため，本剤のベネフィット/リスクのプロファイルを決定的に立証するに至った。

GR40306試験及び GR40844試験で実施したリスク軽減策，データの収集及び報告，追加解析，及び COVID-19のパンデミックの影響評価は，試験報告書に記載した（5.3.5.1-nAMD-3 COVID-19 Annex，5.3.5.1-nAMD-4 COVID-19 Annex）。nAMD 統合解析の ITT 集団における COVID-19により試験計画書を逸脱した患者の割合及び逸脱理由は，5.3.5.3-nAMD-1 PR11426_t_dv_COVID_W48_IT_nAMD_HLS，PR11426_t_dv_reas_COVID_W48_IT_nAMD_HLS に示した。

2.7.3.3.2.2 DME 患者を対象とした第 III 相臨床試験

GR40349試験及び GR40398試験の統合解析において，COVID-19のパンデミックの影響にかかわらず試験計画書で規定された来院を1回以上達成できなかった患者は23.7%（1891例中448例，5.3.5.3-DME-1 t_dv_IT_DME_HLS），COVID-19のパンデミックの影響により試験計画書で規定された来院を1回以上達成できなかった患者は16.2%（1891例中307例，5.3.5.3-DME-1 t_dv_COVID_IT_DME_HLS）であった。

試験計画書からの重要な逸脱のうち，試験眼の画像取得における重要な問題（study eye: major issues with images）があった患者は8.5%（1891例中160例）であり，COVID-19のパンデミックの影響により試験眼の画像取得における重要な問題があった患者は2.2%（1891例中42

例）であった。56週時点までの主要評価項目の評価において，有効性の評価に潜在的影響がある COVID-19関連の投与機会の逸失に至った患者の割合は0.2%（1891例中4例）であった（ 5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_dv_W56_IT_DME_HLS ，PR11425_t_dv_COVID_W56_IT_DME_HLS）。すべての感度分析及び補足的解析の結果は一貫しており，本試験の有効性評価に COVID-19が与えた影響は少なかったと結論付けた。

COVID-19のパンデミックにより，試験の実施，データ収集及び解析における以下の点において中等度の影響が認められた。

- COVID-19 のパンデミックにより，データの完全性に対するリスクを軽減するための対策を実施した。
- 統計解析計画書には，COVID-19 に関連する欠測データ及び中間事象を織り込むためにデータベースの snapshot/unmasking の前に，補足的解析，欠測データの処理方法，及び中間事象の処理方法が追加された。
- すべての感度分析及び補足的解析は一貫した結果であり，COVID-19 パンデミックは，来院や投与機会の逸失にもかかわらず，主要評価項目に対する影響は小さかった。
- リスクを軽減するための対策により，安全性データ及び安全性評価における欠落を最小限に抑えた。
- 欠測データにもかかわらず，有効性及び安全性がともに解釈可能であったため，本剤のベネフィット/リスクのプロファイルを決定的に立証するに至った。

GR40349試験及び GR40398試験で実施したリスク軽減策，データの収集及び報告，追加解析，及び COVID-19のパンデミックの影響評価は，試験報告書に記載した（5.3.5.1-DME-2 COVID-19 Annex，5.3.5.1-DME-3 COVID-19 Annex）。DME 統合解析の ITT 集団における COVID-19により試験計画書を逸脱した患者の割合及び逸脱理由は， 5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_dv_COVID_W56_IT_DME_HLS， PR11425_t_dv_reas_COVID_W56_IT_DME_HLS，未治療の患者集団においては5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_dv_COVID_W56_TN_DME_HLS，PR11425_t_dv_reas_COVID_W56_TN_DME_HLS に示した。

2.7.3.3.3 有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1 nAMD 患者を対象とした有効性試験の結果

2.7.3.3.3.1.1 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値

1) 主要解析

GR40306試験及び GR40844試験の ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値で定義された主要評価項目が達成された。8週間隔でアフリベルセプト2.0 mg の硝子体内投与を受けた患者（B 群）に対して，最長16週間隔で本剤6.0 mg の硝子体内投与を受けた患者（A 群）では，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値の差の95%CI の下限が非劣性マージンである−4文字より大きいため，非劣性が確認された（表 2.7.3.3.3.1.1-1）。主要評価項目は両試験で一貫していた。

nAMD 統合解析の ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は，A 群では6.2文字（95%CI：5.3，7.1文字），B 群では5.9文字（95%CI：5.0，6.7文字）であった。A 群及び B 群の差は0.4文字（95%CI：−0.9，1.6文字）であった（表 2.7.3.3.3.1.1-1）。

2) 補足的解析

GR40306試験及び GR40844試験の両試験及び nAMD 統合解析において，主要解析の結果は ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，いくつかの補足的解析により裏付けられた（表 2.7.3.3.3.1.1-2，5.3.5.1-nAMD-3 5.2.2，5.3.5.1-nAMD-4 5.2.2）。

表 2.7.3.3.3.1.1-1 BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

	GR40306 (TENAYA)		GR40844 (LUCERNE)		Pooled (TENAYA and LUCERNE)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n	292	300	302	291	594	591
Adjusted Mean (SE)	5.8 (0.64)	5.1 (0.64)	6.6 (0.64)	6.6 (0.64)	6.2 (0.45)	5.9 (0.45)
95% CI for Adjusted Mean	(4.6, 7.1)	(3.9, 6.4)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.8)	(5.3, 7.1)	(5.0, 6.7)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.7 (0.91)		0.0 (0.91)		0.4 (0.64)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-1.1, 2.5)		(-1.7, 1.8)		(-0.9, 1.6)	

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-effect Models for Repeated Measures. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA score (>=74 letters, 73-55 letters, and <=54 letters), low-luminance deficit (< 33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40306 vs GR40844). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 40, 44 and 48. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies.

[5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_26OCT2020_40306, 5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_05OCT2020_40844, 5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS を改変]

表 2.7.3.3.3.1.1-2　BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（nAMD 統合解析，主要解析及び補足的解析）

	A 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔）	B 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W）	A 群と B 群の差
Primary analysis			
ITT Population (MMRM method)	6.2 (95%CI: 5.3, 7.1)	5.9 (95%CI: 5.0, 6.7)	0.4 (95%CI: −0.9, 1.6)
Supplementary Analyses			
Per Protocol Analysis			
PP Population (MMRM method)	6.2 (95%CI: 5.3, 7.2)	6.1 (95%CI: 5.2, 7.1)	0.1 (95%CI: −1.2, 1.4)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events			
ITT Population (MMRM method)	6.0 (95%CI: 5.2, 6.9)	5.8 (95%CI: 4.9, 6.7)	0.2 (95%CI: −1.0, 1.5)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events			
ITT Population (MMRM method)	6.3 (95%CI: 5.4, 7.1)	5.8 (95%CI: 4.9, 6.7)	0.4 (95%CI: −0.8, 1.7)
Trimmed Mean Analysis			
ITT Population (ANCOVA Method)	8.46	8.33	0.14 (95%CI: −0.95, 1.22)
ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MMRM = mixed-effect models for repeated measures; PP = per protocol. Note: ITT population: faricimab (n = 665), aflibercept (n = 664); PP population: faricimab (n = 570), aflibercept (n = 586).			

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_PP_nAMD_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_TXEST_IT_nAMD_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_HPEST_IT_nAMD_HLS，t_ef_trim_yr1_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS を改変]

3)　COVID-19 関連の中間事象

主要評価項目に対する COVID-19関連の中間事象の発現は，GR40306試験及び GR40844試験の両試験で同様であった（5.3.5.1-nAMD-3 5.2.3，t_ie_IT_26OCT2020_40306，5.3.5.1-nAMD-4 5.2.3，t_ie_IT_05OCT2020_40844）。

48週時までに少なくとも1回の COVID-19関連の中間事象を経験した患者の割合は GR40306試験及び GR40844試験で類似しており，nAMD 統合解析の ITT 集団の A 群では665例中64例（9.6%），B 群では664例中59例（8.9%）であった。中間事象の内容と頻度も類似していた。主に認められた中間事象は，COVID-19による有効性に対する重要な影響を与える可能性がある投与機会の逸失であり，nAMD 統合解析の ITT 集団の A 群では665例中52例（7.8%），B 群では664例中52例（7.8%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ie_IT_nAMD_HLS）。

2.7.3.3.3.1.2　その他の BCVA における結果

1)　BCVA のベースラインからの平均変化量の推移

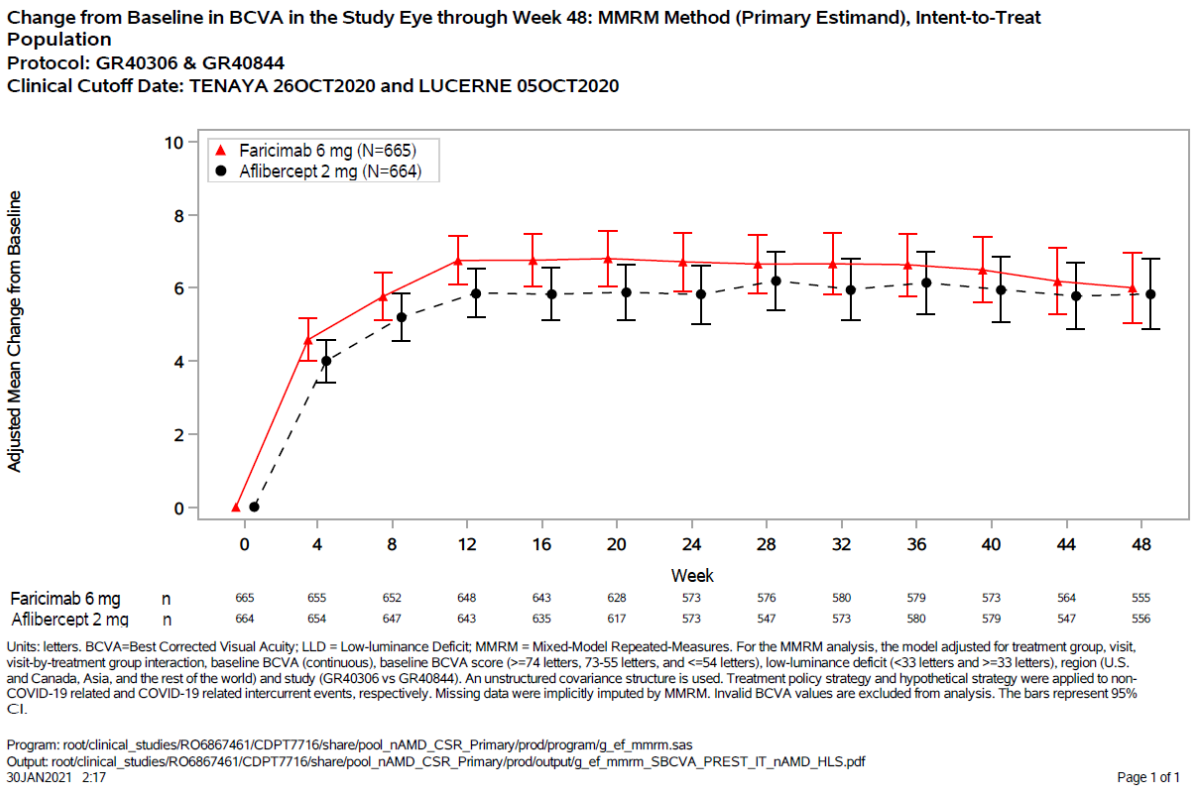
GR40306試験の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.1.5.3-1に，GR40844試験の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.1.6.3-1に，nAMD 統合解析の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3.3.1.2-1に，nAMD 統合解析における各時点のベースラインからの平均変化量は5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS に示した。

GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析の ITT 集団の A 群及び B 群では，ベースライン時以降，48週時まで一貫した BCVA の改善が認められ，主要評価時点の40/44/48週時点までにプラトーに達していた。

nAMD 統合解析の per-protocol 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量は ITT 集団と一貫しており（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_PP_nAMD_HLS），補足的

解析において裏付けられた（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_SBCVA_TXEST_IT_nAMD_HLS，t_ef_mmrm_SBCVA_HPEST_IT_nAMD_HLS）。

図 2.7.3.3.3.1.2-1　BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（nAMD 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

2)　40/44/48 週時点で BCVA が 15，10，5，0 文字以上改善した患者の割合

GR40306試験，GR40844試験では，A 群の40/44/48週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合は B 群と同様であり，両試験で一貫していた（表 2.7.3.3.3.1.2-1）。nAMD 統合解析の ITT 集団における40/44/48週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合は，A 群では20.1%（95%CI：17.0，23.2%），B 群では19.0%（95%CI：16.0，22.0%）であった。A 群の B 群との差は1.1%（95%CI：−3.2，5.4%）であった（表 2.7.3.3.3.1.2-1）。40/44/48週時点で BCVA が10，5，0文字以上改善した患者の割合は投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAG10_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS）。

表 2.7.3.3.3.1.2-1　40/44/48週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Proportion of Patients Gaining >=15 Letters in BCVA in the study Eye averaged over Week 40, 44, and 48: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

Gaining >= 15 Letters in BCVA from Baseline	GR40306(TENAYA) Faricimab 6 mg (N=334)	GR40306(TENAYA) Aflibercept 2 mg (N=337)	GR40844(LUCERNE) Faricimab 6 mg (N=331)	GR40844(LUCERNE) Aflibercept 2 mg (N=327)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) Faricimab 6 mg (N=665)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) Aflibercept 2 mg (N=664)
Average over Weeks 40, 44 and 48						
N	292	300	302	291	594	591
Proportion: n (%)	58 (19.9%)	48 (16.0%)	60 (19.9%)	65 (22.3%)	118 (19.9%)	113 (19.1%)
95% CI for Proportion	(15.3%, 24.4%)	(11.8%, 20.2%)	(15.4%, 24.4%)	(17.5%, 27.1%)	(16.7%, 23.1%)	(15.9%, 22.3%)
CMH Weighted Estimate						
%	20.0%	15.7%	20.2%	22.2%	20.1%	19.0%
95% CI	(15.6%, 24.4%)	(11.9%, 19.6%)	(15.9%, 24.6%)	(17.7%, 26.8%)	(17.0%, 23.2%)	(16.0%, 22.0%)
Difference						
Difference in Proportion	3.9%		-2.5%		0.7%	
95% CI for Difference	(-2.3%, 10.0%)		(-9.0%, 4.1%)		(-3.8%, 5.3%)	
Difference in CMH Weighted %	4.3%		-2.0%		1.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-1.6%, 10.1%)		(-8.3%, 4.3%)		(-3.2%, 5.4%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LLD = Low-luminance Deficit. The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (>=74 letters, 73-55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40306 vs GR40844). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

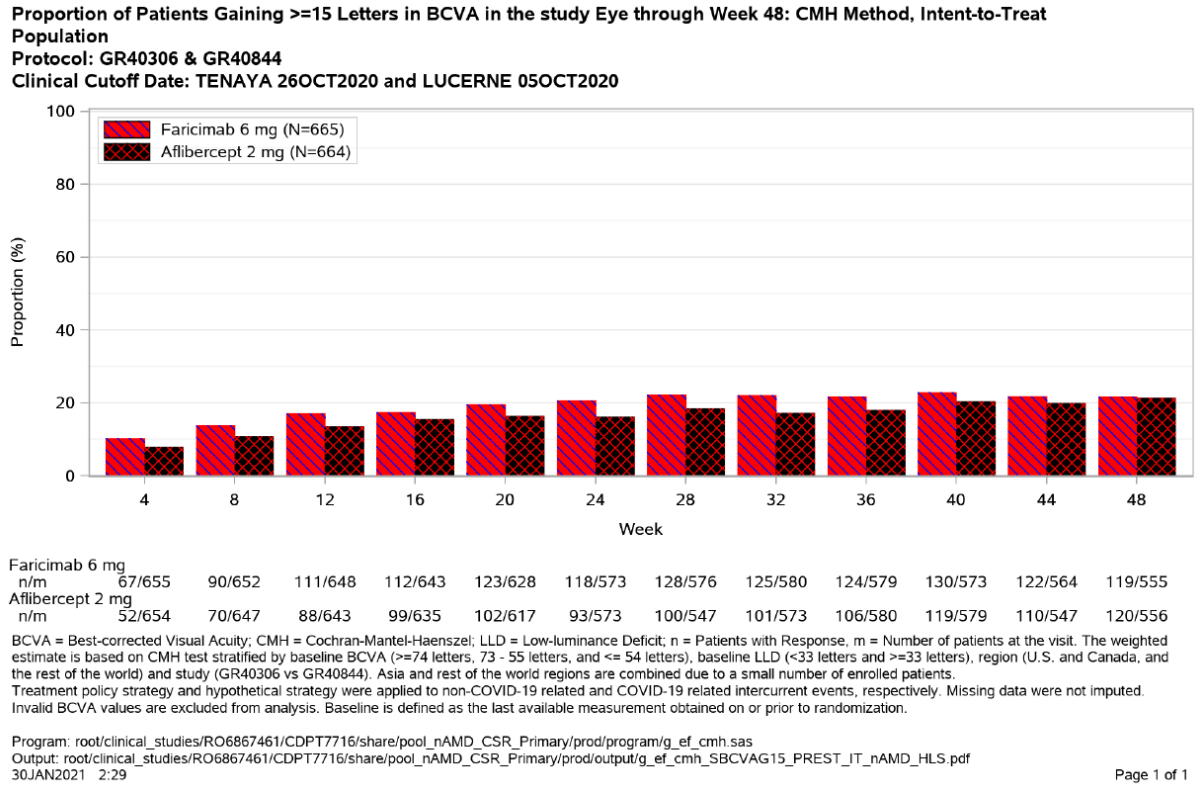
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS.out
12MAR2021 16:59

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

3)　試験期間を通じて BCVA が 15，10，5，0 文字以上改善した患者の割合

GR40306試験及び GR40844試験の ITT 集団では，A 群の BCVA が15文字以上改善した患者の割合は B 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_nAMD_HLS）。nAMD 統合解析の ITT 集団における BCVA が15文字以上改善した患者の割合は図 2.7.3.3.3.1.2-2に示した。BCVA が10，5，0文字以上改善した患者の割合も投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_IT_nAMD_HLS，g_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_PREST_IT_nAMD_HLS）。

図 2.7.3.3.3.1.2-2　BCVA が15文字以上改善した患者の割合（nAMD 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

4)　40/44/48 週時点で BCVA の 15，10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合

GR40306試験及び GR40844試験では，A 群の40/44/48週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は B 群と同様であり，両試験で一貫していた（表 2.7.3.3.3.1.2-2）。nAMD 統合解析の ITT 集団における40/44/48週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は，A 群では95.6%（95%CI：94.0，97.2%），B 群では95.7%（95%CI：94.1，97.3%）であった。A 群の B 群との差は−0.1%（95%CI：−2.4，2.1%）であった（表 2.7.3.3.3.1.2-2）。40/44/48週時点で BCVA の10，5文字以上の悪化を回避した患者の割合は投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAL10_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL5_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS）。

表 2.7.3.3.3.1.2-2　40/44/48週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Proportion of Patients Avoiding Loss of >=15 Letters in BCVA in the study Eye averaged over Week 40, 44, and 48: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

Avoiding Loss of >= 15 Letters in BCVA from Baseline	GR40306(TENAYA) Faricimab 6 mg (N=334)	GR40306(TENAYA) Aflibercept 2 mg (N=337)	GR40844(LUCERNE) Faricimab 6 mg (N=331)	GR40844(LUCERNE) Aflibercept 2 mg (N=327)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) Faricimab 6 mg (N=665)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) Aflibercept 2 mg (N=664)
Average over Weeks 40, 44 and 48						
N	292	300	302	291	594	591
Proportion: n (%)	278 (95.2%)	283 (94.3%)	289 (95.7%)	283 (97.3%)	567 (95.5%)	566 (95.8%)
95% CI for Proportion	(92.8%, 97.7%)	(91.7%, 97.0%)	(93.4%, 98.0%)	(95.4%, 99.1%)	(93.8%, 97.1%)	(94.1%, 97.4%)
CMH Weighted Estimate						
%	95.4%	94.1%	95.8%	97.3%	95.6%	95.7%
95% CI	(93.0%, 97.7%)	(91.5%, 96.7%)	(93.6%, 98.0%)	(95.5%, 99.1%)	(94.0%, 97.2%)	(94.1%, 97.3%)
Difference						
Difference in Proportion	0.9%		-1.6%		-0.3%	
95% CI for Difference	(-2.7%, 4.5%)		(-4.5%, 1.4%)		(-2.6%, 2.0%)	
Difference in CMH Weighted %	1.3%		-1.5%		-0.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.2%, 4.8%)		(-4.4%, 1.3%)		(-2.4%, 2.1%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; LLD = Low-luminance Deficit. The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (>=74 letters, 73-55 letters, and <=54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40306 vs GR40844). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

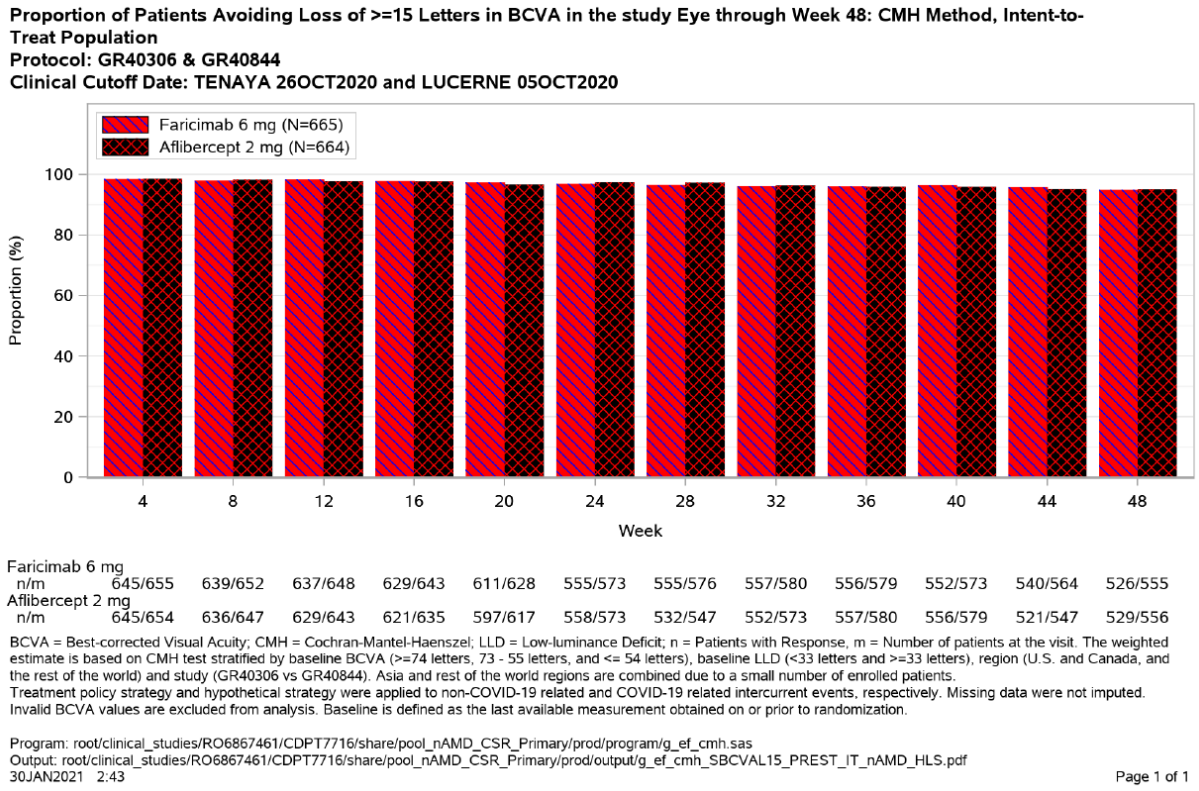
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS.out
12MAR2021 17:09

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

5) 試験期間を通じて BCVA の 15，10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合

GR40306試験及び GR40844試験では，A 群の BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は B 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_nAMD_HLS）。nAMD 統合解析の ITT 集団における BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は図 2.7.3.3.3.1.2-3に示した。BCVA の10，5文字以上の悪化を回避した患者の割合も投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_IT_nAMD_HLS，g_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL5_PREST_IT_nAMD_HLS）。

図 2.7.3.3.3.1.2-3 BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（nAMD 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

6) その他

GR40306試験及び GR40844試験では，A 群の40/44/48週時点で Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合，及び40/44/48週時点で Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）となった患者の割合は，B 群と同様であり，両試験で一貫していた。

40/44/48週時点で Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合は，5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVA69B_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVA69B_PREST_IT_nAMD_HLS に示した。

40/44/48週時点で Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）となった患者の割合は，5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_cmh_SBCVA38W_YR1_PREST_IT_nAMD_HLS，t_ef_cmh_SBCVA38W_PREST_IT_nAMD_HLS に示した。

2.7.3.3.3.1.3 A 群における本剤の硝子体内投与間隔

GR40306試験及び GR40844試験の A 群において，20週又は48週に到達した患者の20/24週時点又は48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合は，両試験で一貫していた（5.3.5.1-AMD-3 5.3.2，5.3.5.1-AMD-4 5.3.2）。nAMD 統合解析の ITT 集団における48週時点の A 群の投与間隔は，8週間隔が21.2%，12週間隔が33.4%，16週間隔が45.3%であった（表 2.7.3.3.3.1.3-1）。per-protocol 集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_int_prop_COMPW_PP_nAMD_HLS）。

表 2.7.3.3.3.1.3-1 A 群において，20週又は48週に到達した患者の20/24週時点又は48週時点の本剤投与間隔ごとの患者の割合（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Proportion of Patients in the faricimab arm on a Q8W, Q12W, and Q16W Treatment Interval among those completing Weeks 20 and 48, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA)		GR40844(LUCERNE)		Pooled(TENAYA and LUCERNE)	
	Faricimab 6 mg (N=334)		Faricimab 6 mg (N=331)		Faricimab 6 mg (N=665)	
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion
Weeks 20 and 24*						
N	325		326		651	
Q8W	68 (20.9%)	16.5%, 25.4%	75 (23.0%)	18.4%, 27.6%	143 (22.0%)	18.8%, 25.1%
Q12W	109 (33.5%)	28.4%, 38.7%	110 (33.7%)	28.6%, 38.9%	219 (33.6%)	30.0%, 37.3%
Q16W	148 (45.5%)	40.1%, 51.0%	141 (43.3%)	37.9%, 48.6%	289 (44.4%)	40.6%, 48.2%
Week 48						
N	315		316		631	
Q8W	64 (20.3%)	15.9%, 24.8%	70 (22.2%)	17.6%, 26.7%	134 (21.2%)	18.0%, 24.4%
Q12W	107 (34.0%)	28.7%, 39.2%	104 (32.9%)	27.7%, 38.1%	211 (33.4%)	29.8%, 37.1%
Q16W	144 (45.7%)	40.2%, 51.2%	142 (44.9%)	39.4%, 50.4%	286 (45.3%)	41.4%, 49.2%

Percentages are based on number of patients randomized to the faricimab arm who have not discontinued the study at specified visit.
Treatment interval at a given visit is defined as the treatment interval decision followed at that visit.
* Patients randomized to Faricimab receive 6 mg of intravitreal (IVT) faricimab Q4W up to Week 12 (4 injections) and undergo protocol-defined disease activity assessments at weeks 20 and 24. Patients with no evidence of active disease at weeks 20 and 24 received Q16W dosing through week 60; those with active disease at week 20 received Q8W dosing; patients with active disease only at week 24 received Q12W dosing.
95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_int_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_int_prop_COMPW_IT_nAMD_HLS.out
11MAR2021 0:22

[5.3.5.3-nAMD-1 t_int_prop_COMPW_IT_nAMD_HLS を再掲]

2.7.3.3.3.1.4 OCT を用いた解剖学的評価

1) ベースライン時から 40/44/48 週時までの中心領域網膜厚の変化量

GR40306試験及び GR40844試験の A 群では B 群と比べて，ベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚は，同程度の減少であった。これらの結果は両試験で一貫していた。nAMD 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から40/44/48週時までの中心領域網膜厚の変化量は，A 群では−137.0 μm（95%CI：−141.2，−132.9 μm），B 群では−130.1 μm（95%CI：−134.2，−125.9 μm）であった。A 群の B 群との差は−7.0 μm（95%CI：−12.8，−1.1 μm）であった（表 2.7.3.3.3.1.4-1）。

表 2.7.3.3.3.1.4-1 40/44/48週時点の中心領域網膜厚の変化量（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Change from Baseline in CST (ILM-RPE) in the Study Eye over Week 40, 44, and 48: MMRM Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA)		GR40844(LUCERNE)		Pooled(TENAYA and LUCERNE)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)
Average of Weeks 40, 44 and 48						
n	291	297	299	287	590	584
Adjusted Mean (SE)	-136.8 (2.97)	-129.4 (2.96)	-137.1 (3.02)	-130.8 (3.05)	-137.0 (2.11)	-130.1 (2.12)
95% CI for Adjusted Mean	(-142.6, -131.0)	(-135.2, -123.5)	(-143.1, -131.2)	(-136.8, -124.8)	(-141.2, -132.9)	(-134.2, -125.9)
Difference in Adjusted Means (SE)	-7.4 (4.19)		-6.4 (4.30)		-7.0 (2.99)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-15.7, 0.8)		(-14.8, 2.1)		(-12.8, -1.1)	

Units: microns. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CRC = Central Reading Center; CST = Central Subfield Thickness; ILM = Internal Limiting Membrane; LLD = Low-luminance Deficit; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures. CST is defined as the distance between ILM and retinal pigment epithelium (RPE) as assessed by CRC.
For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline CST (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <= 54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40306 vs GR40844).
An unstructured covariance structure is used.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. 95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies.

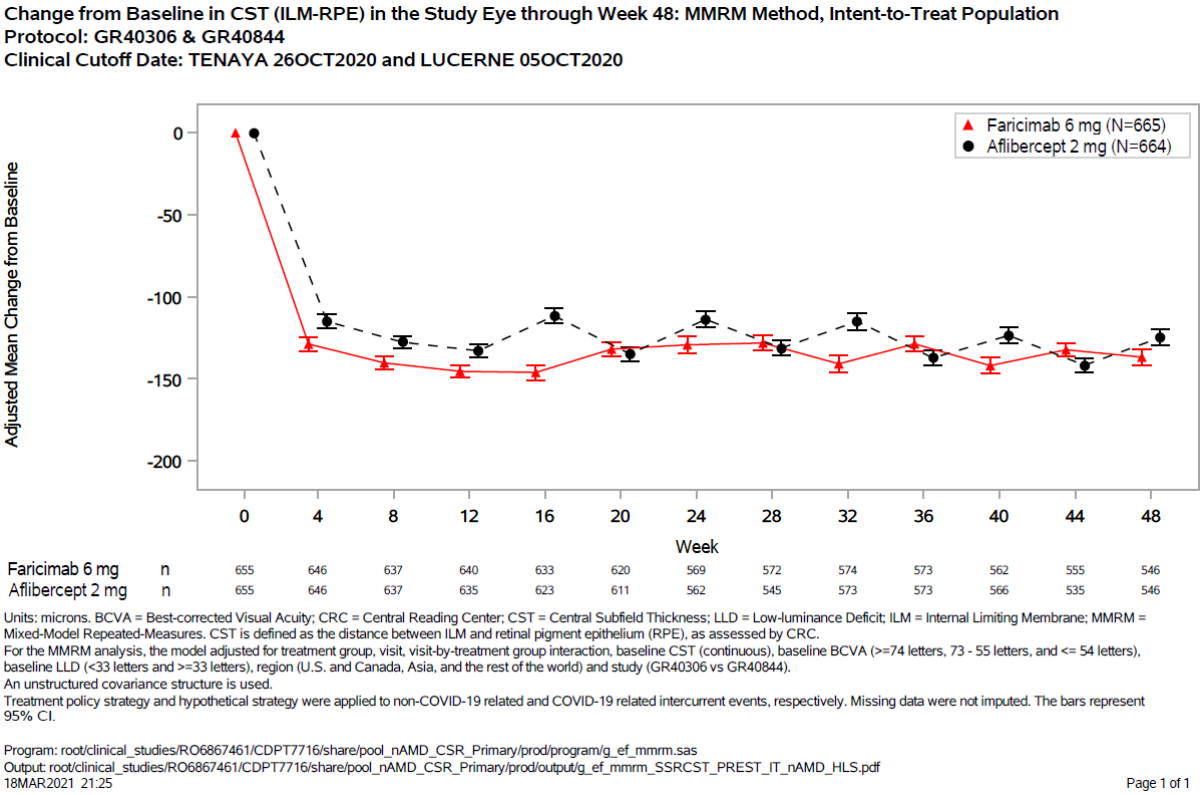
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_ef_mmrm_yr1.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_ef_mmrm_yr1_SSRCST_PREST_IT_nAMD_HLS.out
18MAR2021 21:25 Page 1 of 1

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_yr1_SSRCST_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

2)　中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移

GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析において，A 群では B 群と比べて，ベースライン以降試験期間を通じて中心領域網膜厚の同程度の減少が認められた。これらの結果は両試験で一貫していた（図 2.7.3.3.3.1.4-1）。

図 2.7.3.3.3.1.4-1　中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（nAMD 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_mmrm_SSRCST_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

3)　網膜下液，網膜内液，又は網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合

GR40306試験及び GR40844試験において，ベースライン時に網膜下液が認められなかった患者の割合は31～35%であった。

GR40306 試験で網膜下液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 78.2%（95%CI：73.4，83.0%），B 群 67.4%（95%CI：61.9，72.8%），44 週時では A 群 69.3%（95%CI：63.9，74.8%），B 群 78.1%（95%CI：73.2，83.0%），48 週時では A 群 75.7%（95%CI：70.6，80.9%），B 群 65.9%（95%CI：60.4，71.5%）であった。GR40844試験で網膜下液が認められなかった患者の割合は，40週時では A 群77.7%（95%CI：72.9，82.6%），B 群 64.6%（95%CI：59.0，70.1%），44週時では A 群65.8%（95%CI：60.3，71.4%），B 群76.5%（95%CI：71.4，81.6%），48 週時では A 群 72.7%（95%CI：67.4，77.9%），B 群 62.4%（95%CI：56.7，68.2%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_cmh_SNOSRF_PREST_IT_26OCT2020_40306，5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_cmh_SNOSRF_PREST_IT_05OCT2020_40844）。

GR40306試験及び GR40844試験において，ベースライン時に網膜内液が認められなかった患者の割合は52～57%であった。

GR40306 試験で網膜内液が認められなかった患者の割合は，40 週時では A 群 81.9%

（95%CI：77.3，86.4%），B 群77.2%（95%CI：72.3，82.1%），44週時では A 群75.5%（95%CI：70.3，80.6%），B 群84.8%（95%CI：80.5，89.2%），48週時では A 群81.7%（95%CI：77.1，86.4%），B 群74.5%（95%CI：69.3，79.8%）であった。GR40844試験で網膜内液が認められなかった患者の割合は，40週時では A 群84.5%（95%CI：80.2，88.7%），B 群77.3%（95%CI：72.4，82.3%），44週時では A 群78.3%（95%CI：73.4，83.1%），B 群84.0%（95%CI：79.6，88.5%），48週時では A 群84.3%（95%CI：80.0，88.6%），B 群77.3%（95%CI：72.3，82.3%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_cmh_SNOIRF_PREST_IT_26OCT2020_40306，5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_cmh_SNOIRF_PREST_IT_05OCT2020_40844）。

GR40306試験及び GR40844試験において，ベースライン時に網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合は7～9%であった。

GR40306試験で網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合は，40週時では A 群7..7%（95%CI：4.6，10.9%），B 群9.7%（95%CI：6.3，13.1%），44週時では A 群3.6%（95%CI：1.4，5.8%），B 群8.8%（95%CI：5.4，12.2%），48週時では A 群3.0%（95%CI：0.9，5.0%），B 群7.5%（95%CI：4.4，10.6%）であった。GR40844試験で網膜色素上皮剥離が認められなかった患者の割合は，40週時では A 群6.3%（95%CI：3.5，9.2%），B 群7.3%（95%CI：4.3，10.4%），44週時では A 群3.9%（95%CI：1.6，6.1%），B 群9.0%（95%CI：5.5，12.4%），48週時では A 群3.2%（95%CI：1.1，5.3%），B 群6.5%（95%CI：3.6，9.5%）であった（5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_cmh_SNOPED_PREST_IT_26OCT2020_40306，5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_cmh_SNOPED_PREST_IT_05OCT2020_40844）。

2.7.3.3.3.1.5 FFA を用いた解剖学的評価

1) 48 週時点の CNV 領域の総面積の変化

ベースライン時の試験眼の CNV 領域の総面積は，GR40306試験の A 群で4.7 mm^2，B 群で4.5 mm^2であり，GR40844試験の A 群で4.7 mm^2，B 群で4.3 mm^2であった。48週時点の試験眼の CNV 領域の総面積は，GR40306試験の A 群で−0.0 mm^2，B 群で0.4 mm^2であり，GR40844試験の A 群で 0.4 mm^2，B 群で 1.0 mm^2であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_SLESSIZT_PREST_IT_26OCT2020_40306，t_ef_mmrm_SLESSIZT_PREST_IT_05OCT2020_40844）。これらの結果は両試験で一貫していた。

2) 48 週時点の漏出領域の総面積の変化

ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は，GR40306試験の A 群で7.0 mm^2，B 群で7.0 mm^2であり，GR40844試験の A 群で7.2 mm^2，B 群で6.4 mm^2であった。48週時点の試験眼の漏出領域の総面積は，GR40306試験の A 群で−3.8 mm^2，B 群で−3.0 mm^2であり，GR40844試験の A 群で −3.2 mm^2，B 群で −2.2 mm^2であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_SCNVLKSZ_PREST_IT_26OCT2020_40306，t_ef_mmrm_SCNVLKSZ_PREST_IT_05OCT2020_40844）。これらの結果は両試験で一貫していた。

2.7.3.3.3.1.6 NEI VFQ-25スコアの変化

GR40306試験及び GR40844試験の ITT 集団では，A 群のベースライン時点から48週時点までの NEI VFQ-25スコアの変化量は，B 群と同様であり，両試験で一貫していた。nAMD 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時点から48週時点までの NEI VFQ-25スコアの変化量は，A 群では4.4（95%CI：3.6，5.2），B 群では4.1（95%CI：3.3，4.9）であった（表 2.7.3.3.3.1.6-1）。

表 2.7.3.3.3.1.6-1　24，48週時点の NEI VFQ-25スコアの変化（GR40306試験，GR40844試験及び nAMD 統合解析，ITT）

Change from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score in the Study Eye over Time: MMRM Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA)		GR40844(LUCERNE)		Pooled(TENAYA and LUCERNE)	
Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=334)	Aflibercept 2 mg (N=337)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=327)	Faricimab 6 mg (N=665)	Aflibercept 2 mg (N=664)
Baseline						
n	334	336	330	324	664	660
Mean (SE)	78.5 (0.84)	80.3 (0.81)	76.7 (0.89)	77.7 (0.86)	77.6 (0.61)	79.0 (0.59)
Week 24						
n	286	295	301	283	587	578
Adjusted Mean (SE)	4.0 (0.52)	3.2 (0.51)	3.8 (0.55)	3.8 (0.56)	3.9 (0.38)	3.5 (0.38)
95% CI for Adjusted Mean	(3.0, 5.0)	(2.2, 4.2)	(2.7, 4.8)	(2.7, 4.9)	(3.1, 4.6)	(2.8, 4.3)
Difference in Adjusted Means (SE)	0.8 (0.73)		-0.1 (0.79)		0.3 (0.54)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-0.6, 2.2)		(-1.6, 1.5)		(-0.7, 1.4)	
Week 48						
n	272	277	276	273	548	550
Adjusted Mean (SE)	4.5 (0.58)	2.8 (0.58)	4.2 (0.57)	5.4 (0.58)	4.4 (0.41)	4.1 (0.41)
95% CI for Adjusted Mean	(3.4, 5.7)	(1.7, 3.9)	(3.1, 5.3)	(4.3, 6.6)	(3.6, 5.2)	(3.3, 4.9)
Difference in Adjusted Means (SE)	1.7 (0.82)		-1.2 (0.81)		0.3 (0.58)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(0.1, 3.3)		(-2.8, 0.4)		(-0.9, 1.4)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; LLD = Low-luminance Deficit; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; MMRM = Mixed-Effect Model with Repeated Measures. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline NEI VFQ-25 composite score (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <= 54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40306 vs GR40844).
An unstructured covariance structure is used.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. 95% CI is reported for pooled. 95.03% CI is reported for the individual studies.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_nAMD_HLS.out
18FEB2021 17:59　Page 1 of 1

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

2.7.3.3.3.2 DME 患者を対象とした有効性試験の結果

2.7.3.3.3.2.1 主要評価項目：BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値

1) 主要解析

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値である主要評価項目を達成した。8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群（C 群）に対して，8週間隔で本剤を投与した患者群（A 群），及び最長16週間隔で本剤を投与した患者群（B 群）では，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値の差の95%CI の下限が非劣性マージンである−4文字より大きいため，非劣性が確認された（表 2.7.3.3.3.2.1-1）。主要評価項目は両試験で一貫していた。

DME 統合解析の ITT 集団において，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は，A 群では11.2文字（95%CI：10.5，12.0文字），B 群では11.2文字（95%CI：10.4，11.9文字），C 群では10.5文字（95%CI：9.8，11.3文字）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ0.7文字（95%CI：−0.4，1.7文字）及び0.6文字（95%CI：−0.4，1.7文字）であった（表 2.7.3.3.3.2.1-1）。

GR40349試験及び GR40398試験の両試験の未治療の患者集団において，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値で優越性は示されなかった。両試験の結果は両試験で一貫していた。DME 統合解析の未治療の患者集団において，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は，A 群では11.1文字（95%CI：10.3，12.0文字），B 群では11.3文字（95%CI：10.4，12.1文字），C 群では10.9文字（95%CI：10.0，11.8文字）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ0.3文字（95%CI：−1.0，1.5文字）及び0.4文字（95%CI：−0.9，1.6文字）であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_TN_DME_HLS）。これらの結果は ITT 集団における結果と同様であった。

2) 補足的解析

GR40349試験及び GR40398試験の両試験及び DME 統合解析において，解析の結果は ITT 集団及び per-protocol 集団の間で一貫しており，いくつかの補足的解析により裏付けられた（表 2.7.3.3.3.2.1-2，5.3.5.1-DME-2 5.2.2，5.3.5.1-DME-3 5.2.2）。

表 2.7.3.3.3.2.1-1 BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	271	276	276	268	293	279	539	569	555
Adjusted Mean (SE)	10.7 (0.56)	11.6 (0.56)	10.9 (0.56)	11.8 (0.52)	10.8 (0.51)	10.3 (0.52)	11.2 (0.38)	11.2 (0.38)	10.5 (0.38)
97.5% CI for Adjusted Mean	(9.4, 12.0)	(10.3, 12.9)	(9.6, 12.2)	(10.6, 13.0)	(9.6, 11.9)	(9.1, 11.4)	(10.5, 12.0)	(10.4, 11.9)	(9.8, 11.3) [b]
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.2 (0.79)	0.7 (0.79)		1.5 (0.73)	0.5 (0.73)		0.7 (0.54)	0.6 (0.54)	
97.5% CI for Difference in Adjusted Means[a]	(-2.0, 1.6)	(-1.1, 2.5)		(-0.1, 3.2)	(-1.1, 2.1)		(-0.4, 1.7)	(-0.4, 1.7)[b]	

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity; IVT = Intravitreal; MMRM = Mixed-effect Models for Repeated Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S.and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the differencebetween the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis.

[a] 97.5% CI is a rounding of 97.52% CI.
[b] 95% CI is reported for pooled.

[5.3.5.1-DME-2 t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_IT_20OCT2020_40349，5.3.5.1-DME-3 t_ef_mmrm_yr1_97_SBCVA_PREST_IT_19OCT2020_40398，5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_DME_HLS を改変]

表 2.7.3.3.3.2.1-2 BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（DME 統合解析，主要解析及び補足的解析）

	A 群（本剤6.0 mg，Q8W）	B 群（本剤6.0 mg，最長16週間隔）	C 群（アフリベルセプト2.0 mg，Q8W）	A 群と C 群の差	B 群と C 群の差
Primary analysis					
ITT Population (MMRM method)	11.2 (95%CI: 10.5, 12.0, n = 539)	11.2 (95%CI: 10.4, 11.9, n = 569)	10.5 (95%CI: 9.8, 11.3, n = 555)	0.7 (95%CI: −0.4, 1.7)	0.6 (95%CI: −0.4, 1.7)
TN Population (MMRM method)	11.1 (95%CI: 10.3, 12.0, n = 408)	11.3 (95%CI: 10.4, 12.1, n = 446)	10.9 (95%CI: 10.0, 11.8, n = 425)	0.3 (95%CI: −1.0, 1.5)	0.4 (95%CI: −0.9, 1.6)
Supplementary Analyses					
Per Protocol Analysis					
PP Population (MMRM method)	11.3 (95%CI: 10.5, 12.2, n = 476)	11.3 (95%CI: 10.5, 12.1, n = 520)	10.8 (95%CI: 10.0, 11.6, n = 518)	0.6 (95%CI: −0.6, 1.7)	0.5 (95%CI: −0.6, 1.6)
Analysis using Treatment Policy Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population (MMRM method)	11.1 (95%CI: 10.4, 11.9, n = 571)	11.1 (95%CI: 10.3, 11.8, n = 592)	10.5 (95%CI: 9.8, 11.3, n = 575)	0.6 (95%CI: −0.4, 1.7)	0.6 (95%CI: −0.5, 1.6)
Analysis using Hypothetical Strategy for All Intercurrent Events					
ITT Population (MMRM method)	11.3 (95%CI: 10.6, 12.1, n = 536)	11.2 (95%CI: 10.5, 11.9, n = 566)	10.6 (95%CI: 9.8, 11.3, n = 553)	0.7 (95%CI: −0.3, 1.8)	0.6 (95%CI: −0.4, 1.7)
Trimmed Mean Analysis					
ITT Population (ANCOVA Method)	11.92	11.87	11.61	0.31 (95%CI: −0.61, 1.21)	0.26 (95%CI: −0.66, 1.18)

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_PREST_PP_DME_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_TXEST_IT_DME_HLS，t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_HPEST_IT_DME_HLS，t_ef_trim_yr1_SBCVA_PREST_IT_DME_HLS を改変]

3) COVID-19 関連の中間事象

主要評価項目に対する COVID-19関連の中間事象の発現は，GR40349試験及び GR40398試験の両試験で同様であった（5.3.5.1-DME-2 5.2.3，5.3.5.1-DME-3 5.2.3）。

56週時までに少なくとも1回の COVID-19関連の中間事象を経験した患者の割合は GR40349試験及び GR40398試験で類似しており，DME 統合解析の ITT 集団の A 群では632例中76例（12.0%），B 群では632例中50例（7.9%），C 群では627例中49例（7.8%）であった。中間事象の内容と頻度も類似していた。主に認められた中間事象は，COVID-19による有効性に対する重要な影響を与える可能性がある投与機会の逸失であり，DME 統合解析の ITT 集団の A 群では632例中64例（10.1%），B 群では632例中38例（6.0%），C 群では627例中37例（5.9%）であった（5.3.5.3-DME-1 t_ie_IT_DME_HLS）。

計画された来院の欠落（selected missed visits；44，48，52，又は56週時来院の欠落）が299例（15.8%），試験眼の画像取得における重要な問題（study eye: major issues with images；試験期間中の任意の時点での画像の欠落）が42例（2.2%）で認められた（5.3.5.3-DME-1 PR11425_t_dv_COVID_W56_IT_DME_HLS）。

2.7.3.3.3.2.2 重要な副次的評価項目：ETDRS DRSS において2段階以上の改善が認められた患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団における，ベースライン時から52週時までに，ETDRS DRSS において2段階以上の改善が認められた患者の割合を表 2.7.3.3.3.2.2-1に示した。

DME 統合解析の ITT 集団において，ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は，A 群と C 群の間では A 群は45.1%（97.5%CI：40.1，50.1%），C 群では41.3%（97.5%CI：36.5，46.2%）であり，B 群と C 群の間では B 群は43.1%（97.5%CI：38.2，48.0%），C 群は41.9%（97.5%CI：37.1，46.8%）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ3.8%（97.5%CI：−3.2，10.8%）及び1.2%（97.5%CI：−5.7，8.1%）であった。これらの結果は，ITT 集団と per-protocol 集団において一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_PP_DME_HLS）。両試験の各群に認められた有効性の頑健性は，DME 統合解析においても裏付けられた。補足的解析も実施したが，DR の評価項目は観測データに基づくために取り扱えなかった。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_TN_PP_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.2-1　ETDRS DRSS において2段階以上の改善が認められた患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
>=2 Steps DRS Improvement from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 52									
N	237	242	229	231	251	238	468	493	467
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	46.0%		35.8%	44.2%		46.8%	45.1%		41.3%
97.5% CI	(38.8%, 53.1%)		(29.1%, 42.5%)	(37.1%, 51.4%)		(39.8%, 53.8%)	(40.1%, 50.1%)		(36.5%, 46.2%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		42.5%	36.4%		43.7%	47.3%		43.1%	41.9%
97.5% CI		(35.5%, 49.5%)	(29.6%, 43.1%)		(36.8%, 50.7%)	(40.2%, 54.3%)		(38.2%, 48.0%)	(37.1%, 46.8%)
Difference									
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	10.2%	6.1%		-2.6%	-3.5%		3.8%	1.2%	
97.5% CI for Difference in CMH Weighted %	(0.3%, 20.0%)	(-3.6%, 15.8%)		(-12.6%, 7.4%)	(-13.4%, 6.3%)		(-3.2%, 10.8%)	(-5.7%, 8.1%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >=64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. 97.52% CI is reported for pooled. 97.52% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100%, respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

[5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_IT_20OCT2020_40349，5.3.5.1-DME-3 t_ef_cmh_97_SDRSSR2I_PREST_IT_19OCT2020_40398，
5.3.5.3-DME-1 PR70122_t_ef_cmh_975_SDRSSR2I_PREST_IT_DME_HLS を改変]

2.7.3.3.3.2.3　その他の BCVA における結果

1)　BCVA のベースラインからの平均変化量の推移

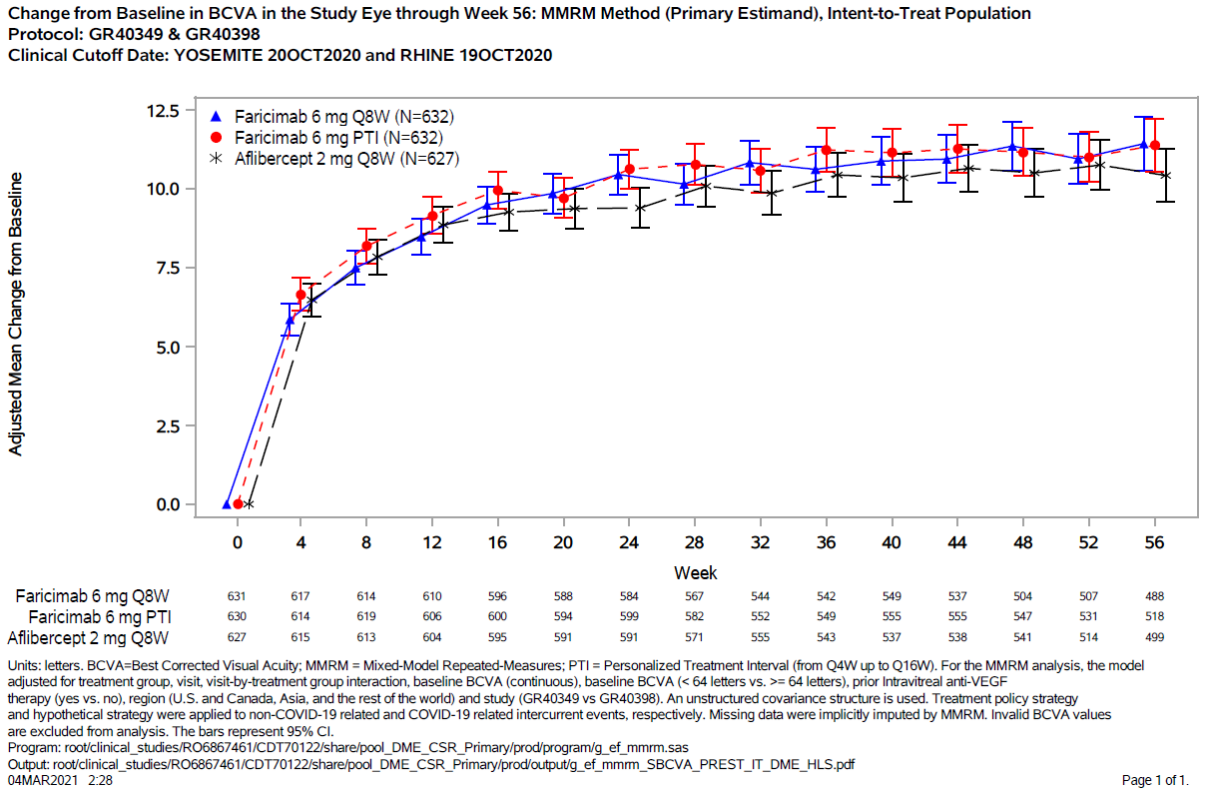
GR40349試験の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.7.3-1に，GR40398試験の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.2.2.8.3-1に，DME 統合解析の ITT 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3.3.2.3-1に，DME 統合解析における各時点のベースラインからの平均変化量は5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_DME_HLS に示した。

GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析の ITT 集団の A 群，B 群及び C 群では，ベースライン時以降，52週時まで一貫した BCVA の改善が認められ，主要評価時点の48/52/56週時点までにプラトーに達していた。

DME 統合解析の per-protocol 集団における BCVA のベースラインからの平均変化量は ITT 集団と一貫しており（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_PP_DME_HLS），補足的解析において裏付けられた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SBCVA_TXEST_IT_DME_HLS，t_ef_mmrm_SBCVA_HPEST_IT_DME_HLS）。

未治療の患者集団における BCVA のベースラインからの平均変化量の推移は ITT 集団及び per-protocol 集団と同様であり（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TN_PP_DME_HLS，g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TN_PP_DME_HLS），補足的解析において裏付けられた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SBCVA_TXEST_TN_DME_HLS，t_ef_mmrm_SBCVA_HPEST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.3-1　BCVA のベースラインからの平均変化量の推移（DME 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

2)　48/52/56 週時点で BCVA が 15，10，5，0 文字以上改善した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の48/52/56週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（表 2.7.3.3.3.2.3-1）。DME 統合解析の ITT 集団における48/52/56週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合は，A 群では31.5%（95%CI：27.7，35.3%），B 群では31.9%（95%CI：28.3，35.6%），C 群では31.0%（95%CI：27.3，34.7%）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ0.5%（95%CI：−4.8，5.8%）及び0.7%（95%CI：−4.4，5.9%）であった（表 2.7.3.3.3.2.3-1）。48/52/56週時点で BCVA が10，5，0文字以上改善した患者の割合は投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG10_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_YR1_PREST_IT_DME_HLS）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG10_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_YR1_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.3-1　48/52/56週時点で BCVA が15文字以上改善した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Gaining >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Weeks 48, 52 and 56									
N	271	276	276	268	293	279	539	569	555
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	29.2%		31.8%	33.8%		30.3%	31.5%		31.0%
95% CI	(23.9%, 34.5%)		(26.6%, 37.0%)	(28.4%, 39.2%)		(25.0%, 35.5%)	(27.7%, 35.3%)		(27.3%, 34.7%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		35.5%	32.0%		28.5%	30.4%		31.9%	31.2%
95% CI		(30.1%, 40.9%)	(26.7%, 37.2%)		(23.6%, 33.3%)	(25.2%, 35.7%)		(28.3%, 35.6%)	(27.5%, 34.9%)
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-2.6%	3.5%		3.5%	-2.0%		0.5%	0.7%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-10.0%, 4.9%)	(-4.0%, 11.1%)		(-4.0%, 11.1%)	(-9.1%, 5.2%)		(-4.8%, 5.8%)	(-4.4%, 5.9%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is reported for pooled. 95.04% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_YR1_PREST_IT_DME_HLS を改変]

3) 試験期間を通じて BCVA が 15，10，5，0 文字以上改善した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の BCVA が15文字以上改善した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団における BCVA が15文字以上改善した患者の割合は図 2.7.3.3.3.2.3-2に示した。BCVA が10，5，0文字以上改善した患者の割合も投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_IT_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_PREST_IT_DME_HLS）。

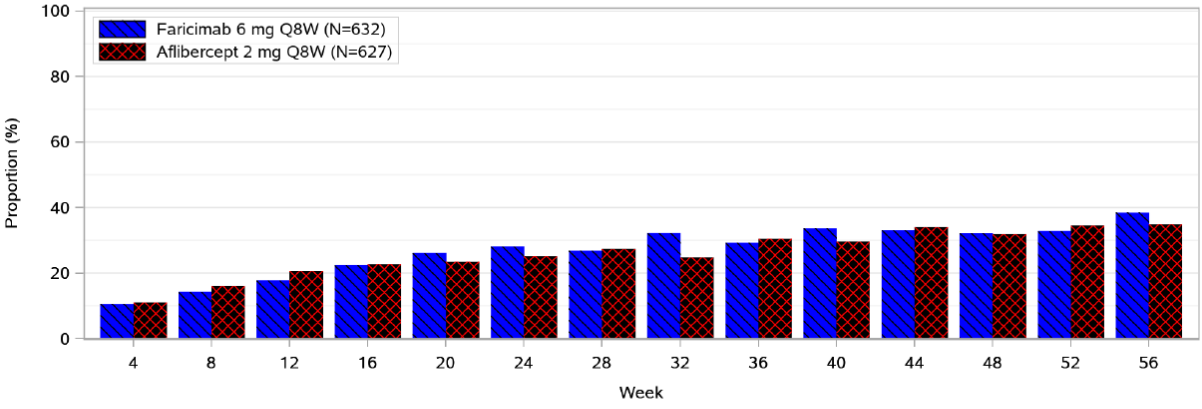
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAG10_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG5_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAG0_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.3-2 BCVA が15文字以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients Gaining >=15 Letters in BCVA in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg Q8W n/m	65/617	87/614	108/610	133/596	153/588	163/584	151/567	175/544	157/542	184/549	177/537	162/504	165/507	187/488
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	68/615	99/613	126/604	136/595	139/591	150/591	158/571	140/555	167/543	160/537	185/538	173/541	179/514	175/499

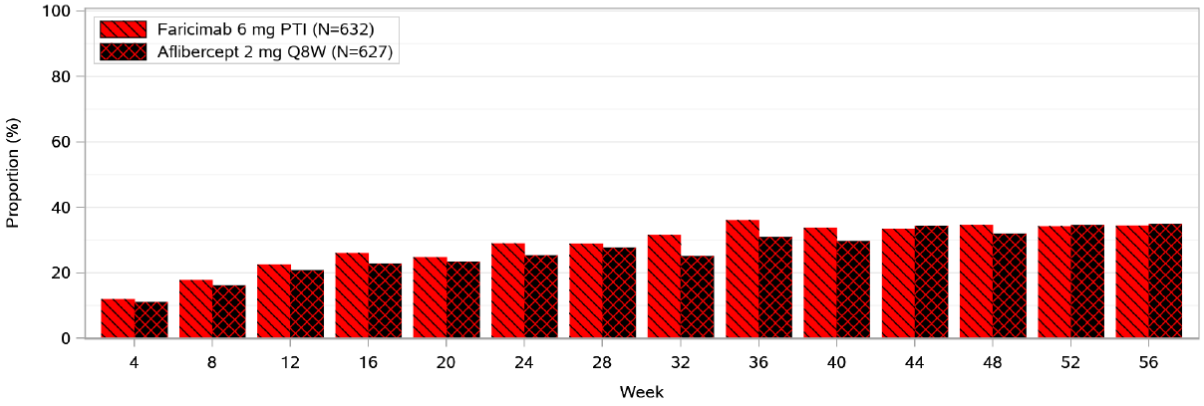
n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:01

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients Gaining >=15 Letters in BCVA in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI n/m	73/614	110/619	137/606	156/600	147/594	173/599	168/582	174/552	198/549	187/555	185/555	188/547	180/531	177/518
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	68/615	99/613	126/604	136/595	139/591	150/591	158/571	140/555	167/543	160/537	185/538	173/541	179/514	175/499

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:01

Page 2 of 2

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_SBCVAG15_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

4) 48/52/56 週時点で BCVA の 15，10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた。DME統合解析の ITT 集団における48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は，A 群では98.5%（95%CI：97.5，99.5%），B 群では98.6%（95%CI：97.7，99.6%），C 群では98.7%（95%CI：97.8，99.6%）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ−0.3%（95%CI：−1.6，1.1%）及び−0.1%（95%CI：−1.5，1.2%）であった（表 2.7.3.3.3.2.3-2）。48/52/56週時点で BCVA の10，5文字以上の悪化を回避した患者の割合は投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL10_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL5_YR1_PREST_IT_DME_HLS）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL10_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL5_YR1_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.3-2　48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Avoiding a Loss of >= 15 Letters in BCVA from Baseline	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Weeks 48, 52 and 56									
N	271	276	276	268	293	279	539	569	555
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	98.1%		98.9%	98.9%		98.6%	98.5%		98.7%
95% CI	(96.5%, 99.7%)		(97.6%, 100.0%)	(97.6%, 100.0%)		(97.2%, 99.9%)	(97.5%, 99.5%)		(97.8%, 99.6%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		98.6%	98.9%		98.7%	98.6%		98.6%	98.8%
95% CI		(97.2%, 100.0%)	(97.7%, 100.0%)		(97.4%, 100.0%)	(97.3%, 99.9%)		(97.7%, 99.6%)	(97.8%, 99.7%)
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	-0.8%	-0.3%		0.3%	0.0%		-0.3%	-0.1%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-2.8%, 1.3%)	(-2.2%, 1.5%)		(-1.6%, 2.1%)	(-1.8%, 1.9%)		(-1.6%, 1.1%)	(-1.5%, 1.2%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is reported for pooled. 95.04% CI is reported for the individual studies. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_YR1_PREST_IT_DME_HLS を改変]

5)　試験期間を通じて BCVA の 15，10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団における BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合は図 2.7.3.3.3.2.3-3に示した。BCVA の10，5文字以上の悪化を回避した患者の割合も投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_IT_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL5_PREST_IT_DME_HLS）。

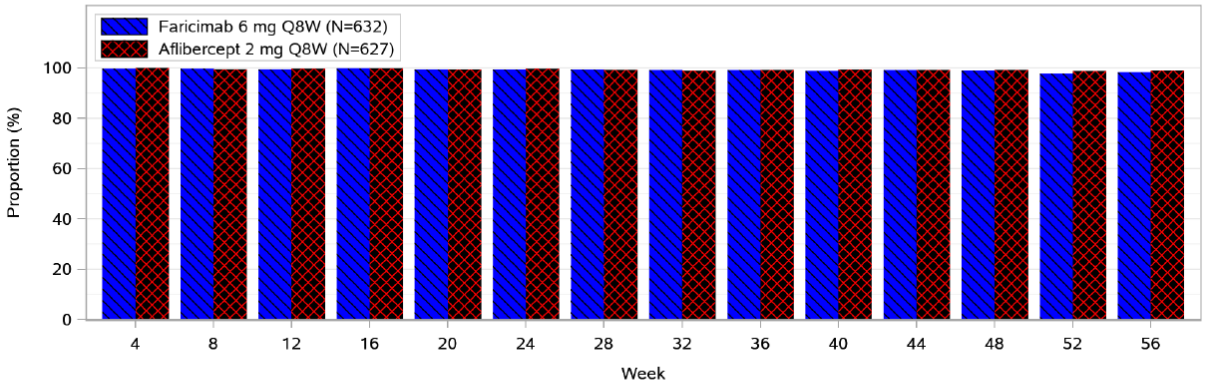
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SBCVAL10_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.3-3　BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（DME 統合解析，ITT）

a.　Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients Avoiding a Loss of >=15 Letters in BCVA in the Study Eye over Time:CMH Method , Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg Q8W														
n/m	615/617	612/614	607/610	595/596	585/588	581/584	564/567	540/544	538/542	543/549	533/537	499/504	496/507	480/488
Aflibercept 2 mg Q8W														
n/m	615/615	610/613	602/604	594/595	588/591	589/591	567/571	549/555	539/543	534/537	534/538	537/541	508/514	494/499

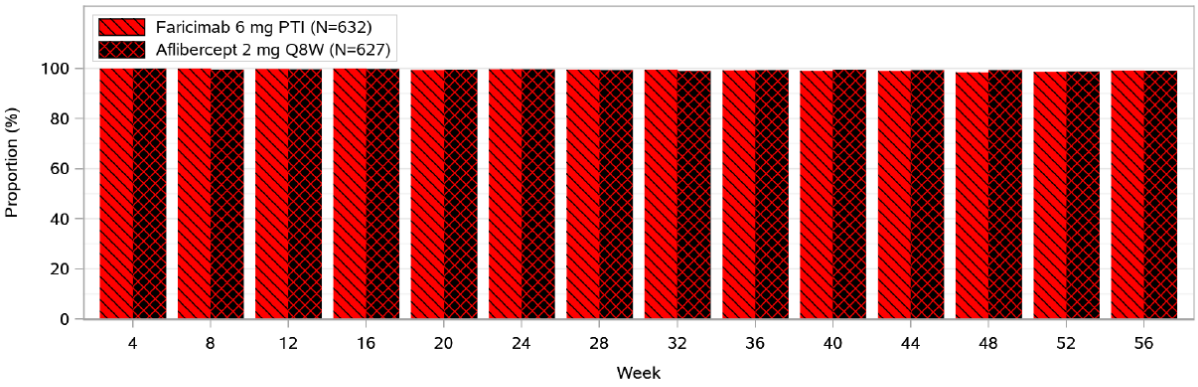
n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021　6:26　Page 1 of 2

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients Avoiding a Loss of >=15 Letters in BCVA in the Study Eye over Time:CMH Method , Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI n/m	614/614	619/619	605/606	600/600	590/594	597/599	579/582	549/552	544/549	549/555	549/555	538/547	524/531	513/518
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	615/615	610/613	602/604	594/595	588/591	589/591	567/571	549/555	539/543	534/537	534/538	537/541	508/514	494/499

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Invalid BCVA values are excluded from analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:26 Page 2 of 2

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_SBCVAL15_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

6) その他

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群，B 群の48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の改善又は84文字以上を達成した患者の割合，48/52/56週時点で Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合，及び48/52/56週時点で Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）となった患者の割合は，C 群と同様であり，両試験で一貫していた。

48/52/56週時点で BCVA の15文字以上の改善又は84文字以上を達成した患者の割合は5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCV1584_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCV1584_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCV1584_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCV1584_PREST_TN_DME_HLS に示した。

48/52/56週時点で Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合は 5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVA69B_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA69B_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA69B_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA69B_PREST_TN_DME_HLS に示した。

48/52/56週時点で Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）となった患者の割合は 5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SBCVA38W_YR1_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA38W_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA38W_YR1_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_cmh_SBCVA38W_PREST_TN_DME_HLS に示した。

2.7.3.3.3.2.4 DR に対する有効性評価

1) 16 週時点及び 52 週時点で ETDRS DRSS が 2 段階以上改善した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が2段階以上改善した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団における16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が2段階以上改善した患者の割合は図 2.7.3.3.3.2.4-1に示した。

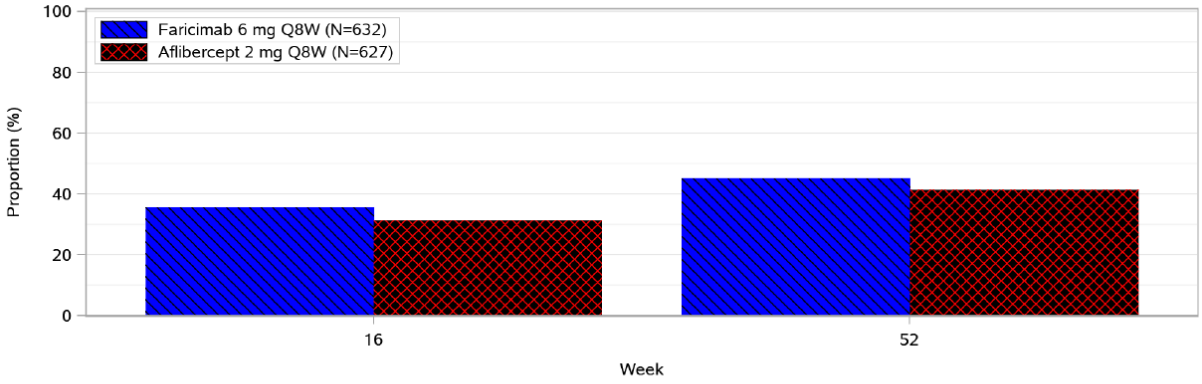
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.4-1 ETDRS DRSS が2段階以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg Q8W n/m	199/559	210/468
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	173/551	197/467

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

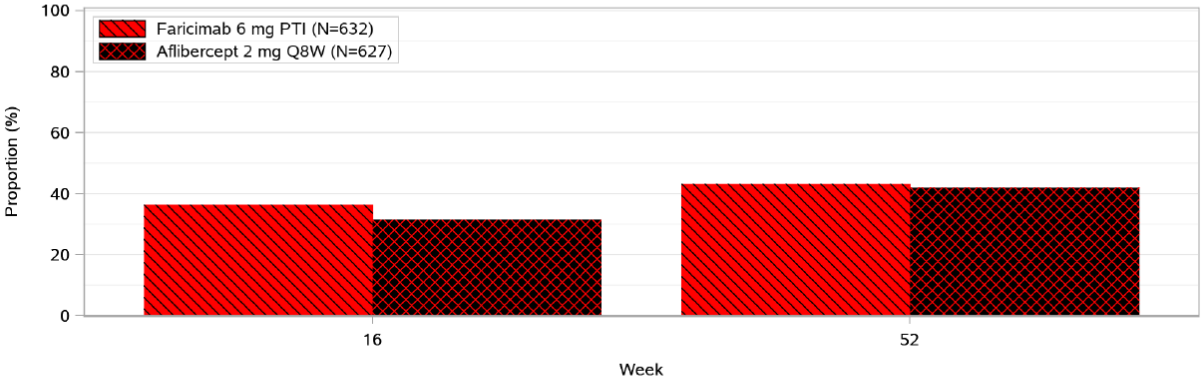
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 5:55

Page 1 of 2

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI n/m	209/579	211/493
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	173/551	197/467

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 5:55

Page 2 of 2

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_SDRSSR2I_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

2) 16 週時点及び 52 週時点で ETDRS DRSS が 3 段階以上改善した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が3段階以上改善した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団における16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が3段階以上改善した患者の割合は図 2.7.3.3.3.2.4-2に示した。

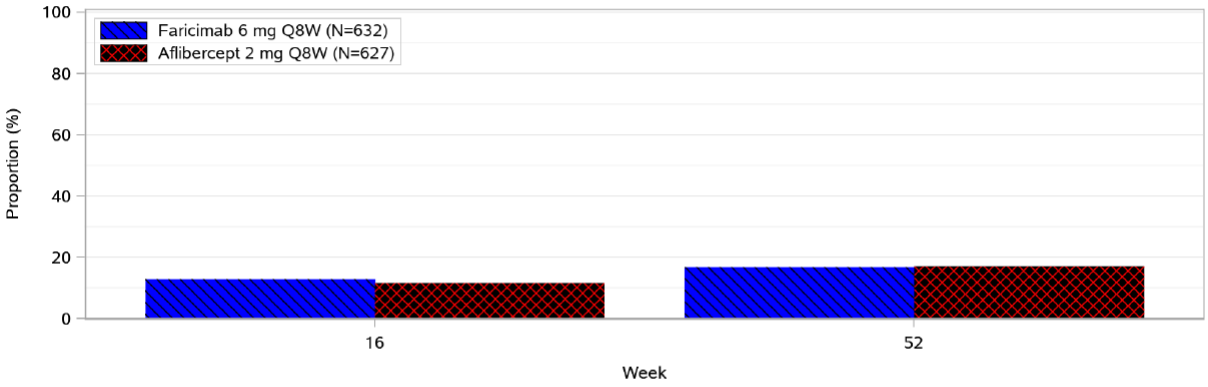
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.4-2 ETDRS DRSS が3段階以上改善した患者の割合（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with >=3-Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg Q8W n/m	71/559	77/468
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	64/551	82/467

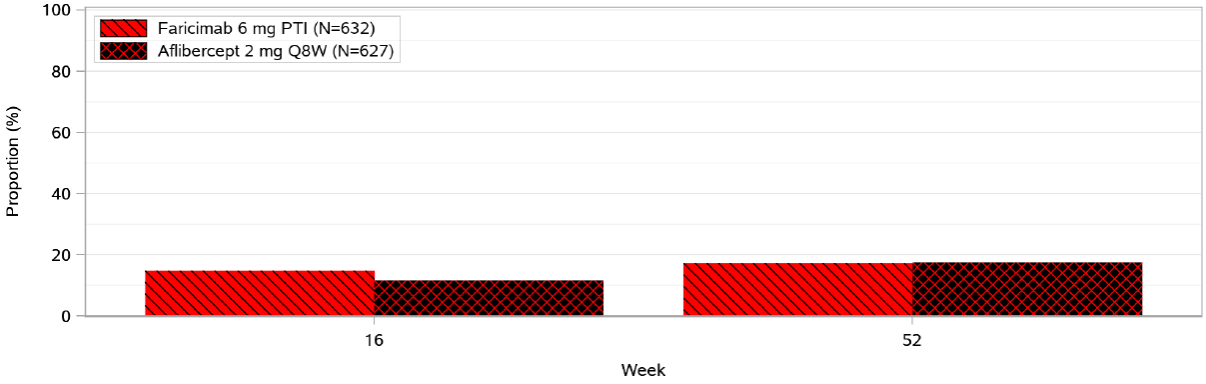
n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:35

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with >=3-Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI n/m	85/579	84/493
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	64/551	82/467

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit, BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IVT = Intravitreal; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:35

Page 2 of 2

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_SDRSSR3I_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

3) 16 週時点及び 52 週時点で ETDRS DRSS が 2 段階以上，3 段階以上，4 段階以上悪化した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が2段階以上悪化した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_SDRSS2W_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団における16週時点及び52週時点で ETDRS DRSS が2段階以上，3段階以上，4段階以上悪化した患者の割合は投与群間及び試験間で同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_SDRSS2W_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_prop_SDRSS3W_PREST_IT_DME_HLS，t_ef_prop_SDRSS4W_PREST_IT_DME_HLS）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_SDRSS2W_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_prop_SDRSS3W_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_prop_SDRSS4W_PREST_TN_DME_HLS）。

4) 16 週時点及び 52 週時点で新たに PDR が認められた患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群の16週時点及び52週時点で新たに PDR が認められた患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた。未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.1-DME-2 5.3.3.4，5.3.5.1-DME-3 5.3.3.4）。高リスク PDR 患者は，16週時点及び52週時点で GR40349試験において3例認められた（5.3.5.1-DME-2 5.3.3.5，5.3.5.1-DME-3 5.3.3.5）。

2.7.3.3.3.2.5 B 群における本剤の硝子体内投与間隔

1) 20，32，52 週時点の B 群における本剤の硝子体内投与間隔

GR40349試験及び GR40398試験の両試験において，本剤の投与の持続性が証明された。本剤の投与の持続性は両試験で一貫していた（5.3.5.1-DME-2 5.3.4.1，5.3.5.1-DME-3 5.3.4.1）。DME 統合解析の ITT 集団における B 群の BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値において，C 群に対して非劣性が示された（2.7.3.3.3.2.1）。これらの本剤の有効性は，DME 統合解析の ITT 集団では，B 群で52週時に投与間隔が16週間隔であった51.9%の患者及び12週間隔であった20.5%の患者により示された。投与を8週間隔から12週間隔に延長可能である初回の来院である20週時には，43.2%の患者が12週間隔に延長可能であった。投与を12週間隔から16週間隔に延長可能である初回の来院である32週時には，25.0%の患者が16週間隔に延長可能であった（表 2.7.3.3.3.2.5-1）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_int_prop_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.5-1　20，32，52週時点の B 群における本剤投与間隔ごとの患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349(YOSEMITE)			GR40398(RHINE)			Pooled(YOSEMITE and RHINE)		
	Faricimab 6 mg PTI (N=313)			Faricimab 6 mg PTI (N=319)			Faricimab 6 mg PTI (N=632)		
Visit	Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion		Proportion n(%)	%95 CI of Proportion	
Week 20									
N	305			315			620		
Q4W	88 (28.9%)	23.8%,	33.9%	100 (31.7%)	26.6%,	36.9%	188 (30.3%)	26.7%,	33.9%
Q8W	84 (27.5%)	22.5%,	32.6%	80 (25.4%)	20.6%,	30.2%	164 (26.5%)	23.0%,	29.9%
Q12W	133 (43.6%)	38.0%,	49.2%	135 (42.9%)	37.4%,	48.3%	268 (43.2%)	39.3%,	47.1%
Q16W	0 (0.0%)	0.0%,	0.0%	0 (0.0%)	0.0%,	0.0%	0 (0.0%)	0.0%,	0.0%
Week 32									
N	296			311			607		
Q4W	55 (18.6%)	14.1%,	23.0%	65 (20.9%)	16.4%,	25.4%	120 (19.8%)	16.6%,	22.9%
Q8W	58 (19.6%)	15.1%,	24.1%	66 (21.2%)	16.7%,	25.8%	124 (20.4%)	17.2%,	23.6%
Q12W	111 (37.5%)	32.0%,	43.0%	100 (32.2%)	27.0%,	37.4%	211 (34.8%)	31.0%,	38.5%
Q16W	72 (24.3%)	19.4%,	29.2%	80 (25.7%)	20.9%,	30.6%	152 (25.0%)	21.6%,	28.5%
Week 52									
N	286			308			594		
Q4W	31 (10.8%)	7.2%,	14.4%	41 (13.3%)	9.5%,	17.1%	72 (12.1%)	9.5%,	14.7%
Q8W	44 (15.4%)	11.2%,	19.6%	48 (15.6%)	11.5%,	19.6%	92 (15.5%)	12.6%,	18.4%
Q12W	60 (21.0%)	16.3%,	25.7%	62 (20.1%)	15.6%,	24.6%	122 (20.5%)	17.3%,	23.8%
Q16W	151 (52.8%)	47.0%,	58.6%	157 (51.0%)	45.4%,	56.6%	308 (51.9%)	47.8%,	55.9%

CRC = Central Reading Center; CST = Central Subfield Thickness; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); SD-OCT = Spectral-domain Optical Coherence Tomography. Patients randomized to the PTI arm are treated with faricimab on a Q4W dosing interval until at least the patient's Week 12 visit, or a later visit when CST meets the predefined reference CST threshold (CST <325 microns for Spectralis SD-OCT, or <315 microns for Cirrus SD-OCT or Topcon SD-OCT), as determined by the CRC. Treatment interval at a given visit is defined as the treatment interval decision made at that visit. Percentage is based on the number of patients who have not discontinued the study at the visit.

[5.3.5.3-DME-1 t_int_prop_IT_DME_HLS を改変]

2)　52 週時点の B 群における本剤の硝子体内投与間隔が，12 週間隔未満に短縮することなく 12 週間以上であった患者の割合

DME 統合解析の ITT 集団においては，B 群の66.0%の患者（GR40349試験では67.8%，GR40398試験では64.3%）が，12週間隔未満に短縮することなく12週間以上の本剤の硝子体内投与間隔を達成した（表 2.7.3.3.3.2.5-2）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_int52_prop_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.5-2　52週時点の B 群における本剤の硝子体内投与間隔が，12週間隔未満に短縮することなく12週間以上であった患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349(YOSEMITE)	GR40398(RHINE)	Pooled(YOSEMITE and RHINE)
	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)
Patients who Achieved a Q12W or Q16W interval without an Injection Interval Decrease below Q12W			
N	286	308	594
Proportion: n(%)	194 (67.8%)	198 (64.3%)	392 (66.0%)
%95 CI of Proportion	62.4%, 73.3%	58.9%, 69.6%	62.2%, 69.8%

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Percentage is based on the number of patients who have not discontinued the study prior to Week 52.

[5.3.5.3-DME-1 t_int52_prop_IT_DME_HLS を改変]

2.7.3.3.3.2.6　OCT を用いた解剖学的評価

1)　ベースライン時から 48/52/56 週時までの中心領域網膜厚の変化量

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群では C 群と比べて，ベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の同程度の減少であった。これらの結果は両試験で一貫していた。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から48/52/56週時までの中心領域網膜厚の変化量は，A 群では−200.9 μm（95%CI：−206.7，−195.1 μm），B 群では−192.4 μm（95%CI：−198.1，−186.6 μm），C 群では−170.2 μm（95%CI：−176.0，−164.4 μm）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ−30.7 μm（95%CI：−38.9，−22.5 μm）及び−22.2 μm（95%CI：−30.3，−14.0 μm）であった（表 2.7.3.3.3.2.6-1）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_yr1_SCST_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.6-1 48/52/56週時点の中心領域網膜厚の変化量（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average of Week 48, 52 and 56									
n	271	275	272	265	291	276	536	566	548
Adjusted Mean (SE)	-206.6 (4.15)	-196.5 (4.13)	-170.3 (4.16)	-195.8 (4.22)	-187.6 (4.12)	-170.1 (4.19)	-200.9 (2.96)	-192.4 (2.92)	-170.2 (2.96)
95% CI for Adjusted Mean	(-214.7, -198.4)	(-204.7, -188.4)	(-178.5, -162.2)	(-204.1, -187.5)	(-195.8, -179.5)	(-178.3, -161.8)	(-206.7, -195.1)	(-198.1, -186.6)	(-176.0, -164.4)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-36.2 (5.88)	-26.2 (5.86)		-25.7 (5.95)	-17.6 (5.88)		-30.7 (4.19)	-22.2 (4.16)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-47.8, -24.7)	(-37.7, -14.7)		(-37.4, -14.0)	(-29.2, -6.0)		(-38.9, -22.5)	(-30.3, -14.0)	

Units: microns. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CRC = Central Reading Center; CST = Central Subfield Thickness; ILM = Internal Limiting Membrane; IVT = Intravitreal; MMRM = Mixed-effect Models for Repeated Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior IVT anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups is using a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56.
Observed CST assessments were used regardless of the occurrence of intercurrent events not related to COVID-19. CST assessments were censored at the time of the occurrence of intercurrent events related to COVID-19. Missing post-baseline CST assessments and CST assessments after censoring due to COVID-19 related intercurrent events were implicitly imputed by MMRM. 95% CI is reported for pooled. 95.04% CI is reported for the individual studies. CST will be defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM), as assessed by CRC.

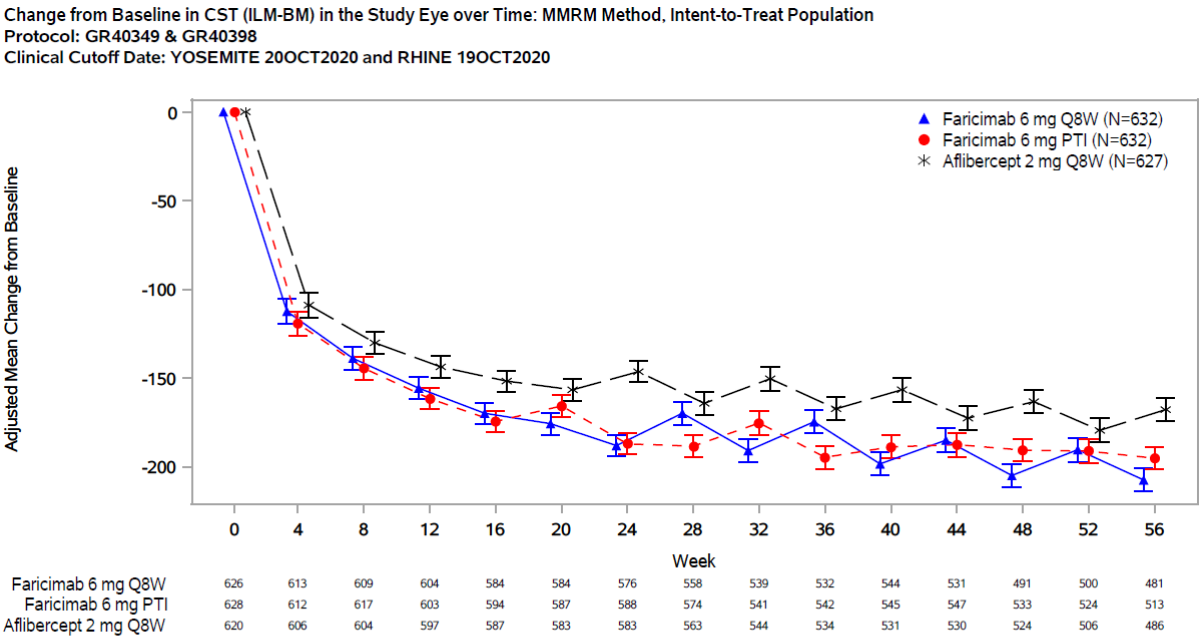
[5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_yr1_SCST_PREST_IT_DME_HLS を改変]

2) 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移

GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析において，A 群及び B 群では C 群と比べて，ベースライン以降試験期間を通じて中心領域網膜厚の同程度の減少が認められた。これらの結果は両試験で一貫していた（図 2.7.3.3.3.2.6-1，5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_SCST_PREST_IT_DME_HLS）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_SCST_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_mmrm_SCST_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.6-1 中心領域網膜厚のベースラインからの変化量の推移（DME 統合解析，ITT）



[5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_SCST_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

3) 48/52/56 週時点で DME が認められなかった患者の割合

DME の消失を中心領域網膜厚が325 μm 未満と定義した。GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群では C 群と比べて，48/52/56週時点で DME が認められなかった患者の割合は高かった。DME 統合解析の ITT 集団における48/52/56週時点で DME が認められなかった患者の割合は，A 群では83.4%（95%CI：80.3，86.5%），B 群では79.8%（95%CI：76.5，83.0%），C 群では69.3%（95%CI：65.5，73.0%）であり，A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ14.1%（95%CI：9.3，19.0%）及び10.4%（95%CI：5.5，15.4%）であった（表 2.7.3.3.3.2.6-2）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SNODME_YR1_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.6-2 48/52/56週時点で DME が認められなかった患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Absence of DME	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Average over Weeks 48, 52 and 56									
N	272	276	275	268	294	279	540	570	554
CMH Weighted Estimate									
Faricimab Q8W vs Aflibercept									
%	81.3%		65.4%	85.5%		73.2%	83.4%		69.3%
95% CI	(76.8%, 85.9%)		(59.9%, 70.8%)	(81.3%, 89.7%)		(68.0%, 78.3%)	(80.3%, 86.5%)		(65.5%, 73.0%)
Faricimab PTI vs Aflibercept									
%		78.0%	65.2%		81.5%	73.3%		79.8%	69.4%
95% CI		(73.1%, 82.8%)	(59.7%, 70.7%)		(77.1%, 85.9%)	(68.2%, 78.4%)		(76.5%, 83.0%)	(65.6%, 73.1%)
Difference									
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	16.0%	12.7%		12.3%	8.2%		14.1%	10.4%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(8.9%, 23.1%)	(5.4%, 20.0%)		(5.7%, 18.9%)	(1.5%, 14.9%)		(9.3%, 19.0%)	(5.5%, 15.4%)	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DME =Diabetic Macular Edema; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. 95% CI is for pooled. 95.04% for individual study. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization. Absence of DME is defined as achieving a CST of <325 microns.

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SNODME_YR1_PREST_IT_DME_HLS を改変]

4) 試験期間を通じて DME が認められなかった患者の割合

DME の消失を中心領域網膜厚が325 μm 未満と定義した。GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群及び B 群では C 群と比べて，試験期間を通じて DME が認められなかった患者の割合は一貫して高かった。DME 統合解析の ITT 集団においても同様であった（図 2.7.3.3.3.2.6-2，5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SNODME_PREST_IT_DME_HLS）。

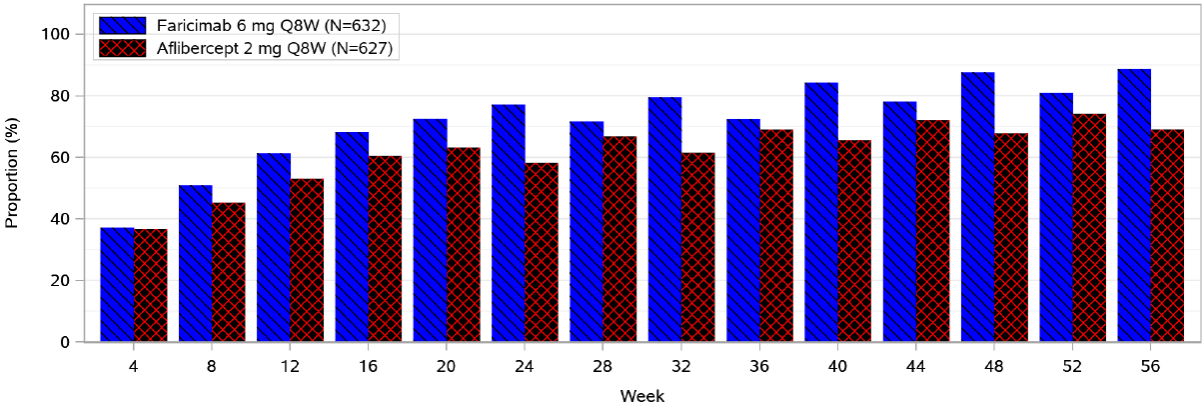
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cmh_SNODME_PREST_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.3.2.6-2 試験期間を通じて DME が認められなかった患者の割合（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with Absence of DME in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg Q8W n/m	230/618	312/613	374/609	402/589	426/588	448/581	403/562	432/543	388/536	462/548	419/535	433/495	408/504	430/485
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	223/611	276/610	319/603	358/593	372/589	342/589	380/569	337/550	372/540	351/537	386/536	358/530	379/512	340/492

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DME =Diabetic Macular Edema; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization. Absence of DME is defined as achieving a CST of <325 microns.

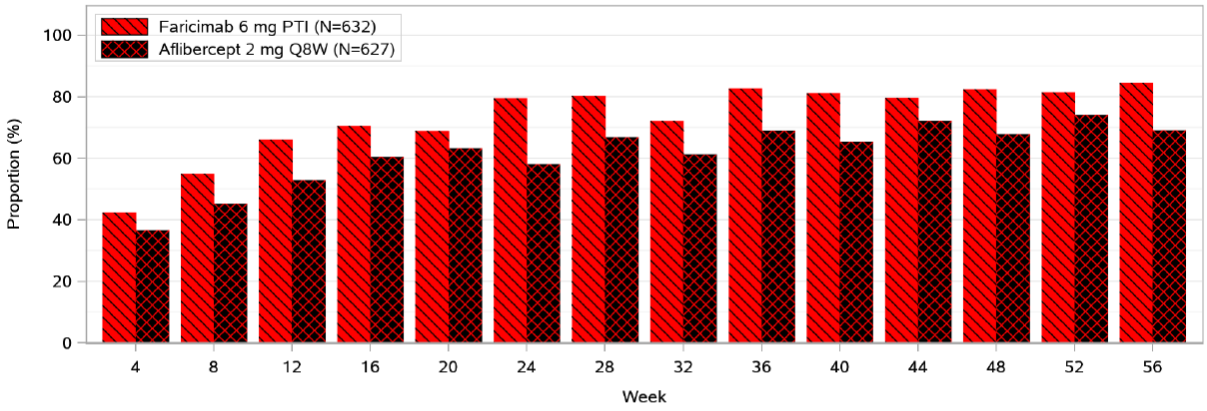
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SNODME_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:59

Page 1 of 2

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Proportion of Patients with Absence of DME in the Study Eye over Time: CMH Method, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W



Faricimab 6 mg PTI n/m	261/615	342/621	400/605	421/597	406/589	470/591	462/576	392/544	451/545	445/548	438/549	443/537	430/528	437/517
Aflibercept 2 mg Q8W n/m	223/611	276/610	319/603	358/593	372/589	342/589	380/569	337/550	372/540	351/537	386/536	358/530	379/512	340/492

n = Patients with response, m = Number of patients at the visit. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DME =Diabetic Macular Edema; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were not imputed. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization. Absence of DME is defined as achieving a CST of <325 microns.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_SNODME_PREST_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 6:59 Page 2 of 2

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_SNODME_PREST_IT_DME_HLS を再掲]

2.7.3.3.3.2.7 NEI VFQ-25スコアの変化

1) ベースライン時から 52 週時までの NEI VFQ-25 スコアの変化量

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群，B 群のベースライン時点から52週時点までの NEI VFQ-25スコアの変化量は，C 群と同様の臨床的に有意な改善が認められた。これらの結果は両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cb_QCSCORE_PREST_IT_DME_HLS, g_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時点から52週時点までの NEI VFQ-25スコアの変化量は，A 群では7.3（95%CI：6.3，8.2），B 群では7.4（95%CI：6.5，8.4），C 群では7.7（95%CI：6.7，8.6）であり，臨床的に有意な閾値である4を超えた。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ−0.4（95%CI：−1.8，0.9）及び−0.2（95%CI：−1.6，1.1）であった（表 2.7.3.3.3.2.7-1）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と一貫していた（5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_TN_DME_HLS， t_ef_cb_QCSCORE_PREST_TN_DME_HLS，t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.7-1　ベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの変化量（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 52									
n	253	256	248	249	274	259	502	530	507
Adjusted Mean (SE)	7.6 (0.69)	7.9 (0.69)	7.8 (0.70)	6.9 (0.68)	7.0 (0.65)	7.6 (0.67)	7.3 (0.48)	7.4 (0.47)	7.7 (0.48)
95% CI for Adjusted Mean	(6.3, 9.0)	(6.6, 9.3)	(6.4, 9.2)	(5.5, 8.2)	(5.7, 8.2)	(6.3, 8.9)	(6.3, 8.2)	(6.5, 8.4)	(6.7, 8.6)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	-0.2 (0.98)	0.1 (0.98)		-0.7 (0.95)	-0.6 (0.93)		-0.4 (0.68)	-0.2 (0.68)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-2.1, 1.7)	(-1.8, 2.1)		(-2.6, 1.1)	(-2.5, 1.2)		(-1.8, 0.9)	(-1.6, 1.1)	

BCVA = Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-effect Models for Repeated Measures; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline NEI VFQ-25 Composite Score (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), and region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). An unstructured covariance structure is used. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. 95% CI is reported for pooled. 95.04% CI is reported for the individual studies.

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_IT_DME_HLS を改変]

2) ベースライン時からの NEI VFQ-25 スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群，B 群のベースライン時からの NEI VFQ-25スコアの近見視力による行動，遠見視力による行動，及び運転の下位尺度における変化量は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cb_QSSCOR_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの近見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では9.96（95%CI：8.31，11.61），B 群では10.41（95%CI：8.83，12.00），C 群では10.04（95%CI：8.47，11.60）であった。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの遠見視力による行動の下位尺度における変化量は，A 群では8.26（95%CI：6.70，9.81），B 群では8.94（95%CI：7.54，10.34），C 群では8.53（95%CI：7.01，10.05）であった。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から52週時までの NEI VFQ-25スコアの運転の下位尺度における変化量は，A 群では6.60（95%CI：4.64，8.57），B 群では4.80（95%CI：3.03，6.56），C 群では5.94（95%CI：3.97，7.91）であった。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_cb_QSSCOR_PREST_TN_DME_HLS）。

3) ベースライン時から 52 週時までに NEI VFQ-25 スコアが 4 以上改善した患者の割合

GR40349試験及び GR40398試験の ITT 集団では，A 群，B 群のベースライン時から52週時までに NEI VFQ-25スコアが4以上改善した患者の割合は C 群と同様であり，両試験で一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_QCSCOR4I_PREST_IT_DME_HLS）。DME 統合解析の ITT 集団におけるベースライン時から52週時までに NEI VFQ-25スコアが4以上改善した患者の割合は，A 群では55.2%（95%CI：50.8，59.5%），B 群では55.8%（95%CI：51.6，60.1%），C 群では53.5%（95%CI：49.1，57.8%）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ1.7%（95%CI：−4.4，7.9%）及び2.4%（95%CI：−3.7，8.5%）であった（表 2.7.3.3.3.2.7-2）。

未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と一貫していた（5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_QCSCOR4I_PREST_TN_DME_HLS）。

表 2.7.3.3.3.2.7-2 ベースライン時から52週時までに NEI VFQ-25スコアが4以上改善した患者の割合（GR40349試験，GR40398試験及び DME 統合解析，ITT）

	GR40349 (YOSEMITE) (N=940)			GR40398 (RHINE) (N=951)			Pooled (YOSEMITE and RHINE) (N=1891)		
>=4-point improvement from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score	Faricimab 6 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=312)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=315)	Faricimab 6 mg Q8W (N=632)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=627)
Week 52									
N	253	256	248	249	274	259	502	530	507
Proportion: n(%)	145 (57.3%)	152 (59.4%)	142 (57.3%)	132 (53.0%)	144 (52.6%)	129 (49.8%)	277 (55.2%)	296 (55.8%)	271 (53.5%)
95% CI for Proportion	(51.2%, 63.4%)	(53.3%, 65.4%)	(51.1%, 63.4%)	(46.8%, 59.2%)	(46.6%, 58.5%)	(43.7%, 55.9%)	(50.8%, 59.5%)	(51.6%, 60.1%)	(49.1%, 57.8%)
Difference									
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	0.1%	2.1%		3.2%	2.7%		1.7%	2.4%	
95% CI for Difference	(-8.6%, 8.7%)	(-6.5%, 10.7%)		(-5.5%, 11.9%)	(-5.8%, 11.3%)		(-4.4%, 7.9%)	(-3.7%, 8.5%)	

NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
95% CI is for pooled. 95.04% CI is for individual study. Estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization.

[5.3.5.3-DME-1 t_ef_prop_QCSCOR4I_PREST_IT_DME_HLS を改変]

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1　nAMD 患者を対象とした有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較

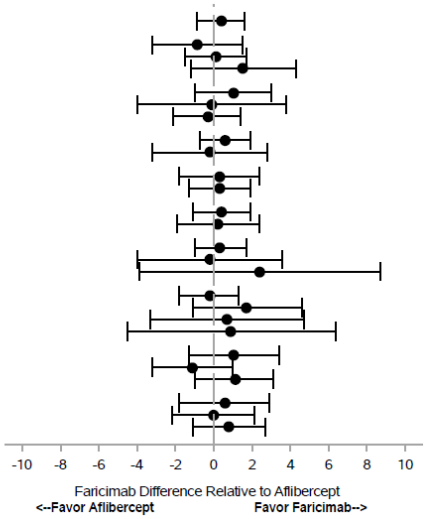
主要評価項目は BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値であった。

GR40306試験及び GR40844試験の nAMD 統合解析の ITT 集団における主要評価項目の各部分集団（ベースライン時 BCVA，地域，LLD，年齢，性別，人種等）解析の結果は，全体集団における結果と一貫していた（図 2.7.3.3.4.1-1）。同様に，GR40306試験及び GR40844試験においても，部分集団解析の結果は，全体集団における結果と一貫していた（5.3.5.1-nAMD-3 5.4.2，5.3.5.1-nAMD-4 5.4.2）。

図 2.7.3.3.4.1-1　主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（nAMD 統合解析，ITT）

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye average over Week 40,44 and 48: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	Faricimab 6 mg N	Faricimab 6 mg Adjusted Mean	Aflibercept 2 mg N	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean	Difference Adjusted Mean 95% CI
All Patients	594	6.2	591	5.9	0.4 (-0.9, 1.6)
Baseline BCVA					
>=74 letters	87	1.9	85	2.8	-0.9 (-3.2, 1.5)
73-55 letters	341	5.5	334	5.5	0.1 (-1.5, 1.7)
<=54 letters	166	9.7	172	8.2	1.5 (-1.2, 4.3)
Region					
US & Canada	285	6.5	290	5.5	1.0 (-1.0, 3.0)
Asia	57	7.1	56	7.2	-0.1 (-4.0, 3.8)
Rest of the World	252	5.8	245	6.1	-0.3 (-2.1, 1.4)
Low-Luminance Deficit					
<33 letters	423	7.4	422	6.8	0.6 (-0.7, 1.9)
>=33 letters	165	3.4	165	3.5	-0.2 (-3.2, 2.8)
Age					
<75 years	267	7.3	232	7.0	0.3 (-1.8, 2.4)
>=75 years	327	5.4	359	5.1	0.3 (-1.3, 1.9)
Gender					
Female	353	6.1	346	5.7	0.4 (-1.1, 1.9)
Male	241	6.4	245	6.2	0.2 (-1.9, 2.4)
Race					
White	515	6.0	507	5.7	0.3 (-1.0, 1.7)
Asian	60	6.8	59	7.0	-0.2 (-4.0, 3.6)
Other	19	9.7	25	7.3	2.4 (-3.9, 8.7)
CNV lesion subtype					
Occult	312	4.8	280	5.1	-0.2 (-1.8, 1.3)
Classic	161	9.1	162	7.4	1.7 (-1.1, 4.6)
Minimally Classic	54	6.0	53	5.3	0.7 (-3.3, 4.7)
RAP	27	3.8	35	2.9	0.9 (-4.5, 6.4)
CNV lesion size					
<1 mm2	138	8.3	130	7.3	1.0 (-1.3, 3.4)
1-3 mm2	197	6.5	203	7.6	-1.1 (-3.2, 1.0)
>3 mm2	253	4.8	248	3.7	1.1 (-1.0, 3.1)
Total CNV lesion area					
<1 mm2	110	8.1	107	7.6	0.6 (-1.8, 2.9)
1-3 mm2	180	6.9	185	6.9	-0.0 (-2.2, 2.1)
>3 mm2	297	5.2	288	4.5	0.8 (-1.1, 2.7)



Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; LLD = Low-luminance Deficit; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <= 54 letters), baseline LLD (<33 letters and >=33 letters), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world), and study (GR40306 vs GR40844). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 40, 44 and 48. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmrm_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS.pdf
15MAR2021 14:46　Page 1 of 1

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_IT_nAMD_HLS を再掲]

2.7.3.3.4.2　DME 患者を対象とした有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較

主要評価項目は BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値であった。

GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析の ITT 集団における主要評価項目の各部分集団（ベースライン時視力，地域，抗 VEGF 薬による治療歴，ベースライン時 DRSS，HbA1c，年齢，性別，人種等）解析の結果は，全体集団における結果と一貫していた（図 2.7.3.3.4.2-1）。GR40349試験及び GR40398試験における部分集団解析の結果は，全体集団における結果と一貫していた（5.3.5.1-DME-2 5.4.5，5.3.5.1-DME-3 5.4.5）。

GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析の未治療の患者集団においても，ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_FRVSAF_TN_DME_HLS，

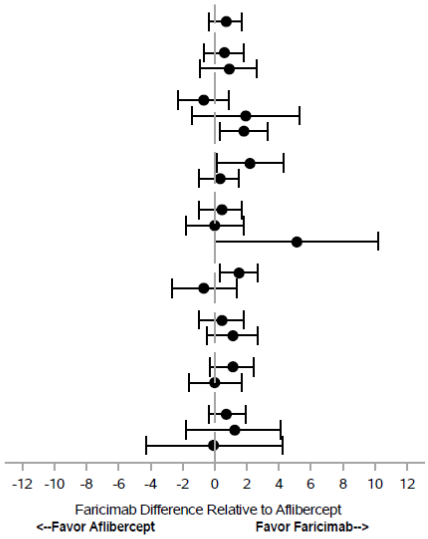
g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_PTIVSAF_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.4.2-1 主要評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56 for Faricimab 6 mg Q8W vs Aflibercept 2 mg Q8W: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Faricimab 6 mg Q8W N	Faricimab 6 mg Q8W Adjusted Mean	Aflibercept 2 mg N	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean	Difference Adjusted Mean 95% CI
All Patients	539	11.2	555	10.5	0.7 (-0.4, 1.7)
Baseline BCVA					
>= 64 Letters	295	9.2	298	8.6	0.6 (-0.7, 1.8)
<= 63 Letters	244	13.7	257	12.9	0.9 (-0.9, 2.6)
Region					
US & Canada	240	11.2	243	11.8	-0.7 (-2.3, 0.9)
Asia	48	10.9	44	9.0	1.9 (-1.4, 5.3)
Rest of the World	251	11.4	268	9.6	1.8 (0.3, 3.3)
Prior IVT anti-VEGF					
Yes	131	11.5	130	9.3	2.2 (0.1, 4.3)
No	408	11.1	425	10.9	0.3 (-1.0, 1.5)
Baseline DRSS					
< 47	300	10.5	311	10.1	0.4 (-1.0, 1.7)
47-53	195	11.9	190	11.9	0.0 (-1.8, 1.8)
> 53	36	13.5	37	8.4	5.1 (0.0, 10.2)
Baseline HbA1c					
<= 8%	357	11.9	357	10.4	1.5 (0.3, 2.7)
> 8%	181	9.9	194	10.5	-0.7 (-2.7, 1.4)
Baseline Age					
< 65	314	12.1	330	11.7	0.4 (-1.0, 1.8)
>= 65	225	10.0	225	8.9	1.1 (-0.5, 2.7)
Sex					
Male	320	11.4	320	10.4	1.1 (-0.3, 2.4)
Female	219	10.9	235	10.8	0.0 (-1.6, 1.7)
Race					
White	417	11.5	449	10.7	0.7 (-0.4, 1.9)
Asian	62	10.6	54	9.4	1.2 (-1.8, 4.1)
Other	60	10.3	52	10.3	-0.1 (-4.3, 4.2)



Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measure. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmrm_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS.pdf
05MAR2021 18:35

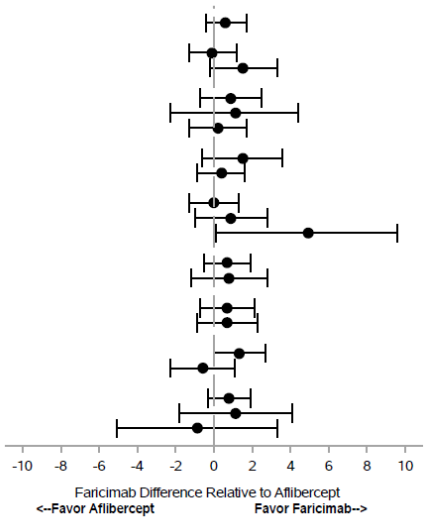
Page 1 of 1

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS を再掲]

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56 for Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W: MMRM Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Faricimab 6mg PTI N	Faricimab 6mg PTI Adjusted Mean	Aflibercept 2 mg N	Aflibercept 2 mg Adjusted Mean	Difference Adjusted Mean 95% CI
All Patients	569	11.2	555	10.5	0.6 (-0.4, 1.7)
Baseline BCVA					
>= 64 Letters	318	8.5	298	8.6	-0.1 (-1.3, 1.2)
<= 63 Letters	251	14.4	257	12.9	1.5 (-0.2, 3.3)
Region					
US & Canada	252	12.7	243	11.8	0.9 (-0.7, 2.5)
Asia	46	10.0	44	9.0	1.1 (-2.3, 4.4)
Rest of the World	271	9.8	268	9.6	0.2 (-1.3, 1.7)
Prior IVT anti-VEGF					
Yes	123	10.8	130	9.3	1.5 (-0.6, 3.6)
No	446	11.3	425	10.9	0.4 (-0.9, 1.6)
Baseline DRSS					
< 47	330	10.2	311	10.1	0.0 (-1.3, 1.3)
47-53	177	12.8	190	11.9	0.9 (-1.0, 2.8)
> 53	52	13.3	37	8.4	4.9 (0.1, 9.6)
Baseline HbA1c					
<= 8%	358	11.2	357	10.4	0.7 (-0.5, 1.9)
> 8%	203	11.4	194	10.5	0.8 (-1.2, 2.8)
Baseline Age					
< 65	317	12.4	330	11.7	0.7 (-0.7, 2.1)
>= 65	252	9.6	225	8.9	0.7 (-0.9, 2.3)
Sex					
Male	356	11.7	320	10.4	1.3 (-0.0, 2.7)
Female	213	10.2	235	10.8	-0.6 (-2.3, 1.1)
Race					
White	445	11.5	449	10.7	0.8 (-0.3, 1.9)
Asian	59	10.5	54	9.4	1.1 (-1.8, 4.1)
Other	65	9.4	52	10.3	-0.9 (-5.1, 3.3)



Units: letters. BCVA=Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada, Asia, and the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). The stratification factor is excluded if it is the subgroup. An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_mmrm_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS.pdf
05MAR2021 18:35 Page 1 of 1

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_mmrm_forest_SBCVA_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS を再掲]

2.7.3.3.4.3 DME 患者を対象とした有効性試験の部分集団における重要な副次的評価項目の結果の比較

重要な副次的評価項目は52週時に2段階以上の ETDRS DRSS の改善が認められた患者の割合であり，主要評価項目と同様の部分集団解析を実施した。

GR40349試験及び GR40398試験の DME 統合解析の ITT 集団においては，ETDRS DRSS（47未満，47～53，53超）を除き，部分集団解析の結果は全体集団の結果と一貫していた（図2.7.3.3.4.3-1）。各群すべてで，2段階以上の ETDRS DRSS の改善をした患者は，ベースライン時 DRSS が47未満の患者集団では少なく，ベースライン時 DRSS が47～53の患者集団又は53超の患者集団では多かった。A 群及び B 群のベースライン時 DRSS 47～53の患者群及び C 群のベースライン時 DRSS が53超の患者群で，2段階以上の ETDRS DRSS の改善が認められた患者が多かった。GR40349試験及び GR40398試験の2段階以上の ETDRS DRSS の改善をした患者の割合は，DME 統合解析と同様であった（5.3.5.1-DME-2 5.4.6，5.3.5.1-DME-3 5.4.6）。

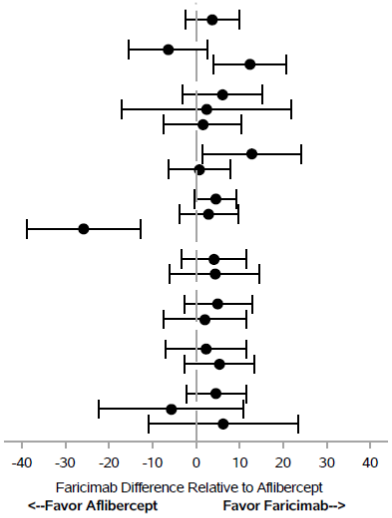
未治療の患者集団においても ITT 集団における結果と同様であった（5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_FRVSAF_TN_DME_HLS，g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_PTIVSAF_TN_DME_HLS）。

図 2.7.3.3.4.3-1 重要な副次的評価項目の部分集団別の結果のフォレストプロット（DME 統合解析，ITT）

a. Faricimab Q8W vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye at Week 52 for Faricimab 6mg Q8W vs Aflibercept 2mg Q8W: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Faricimab 6 mg Q8W		Aflibercept 2 mg Q8W		Difference in CMH weighted % 95% CI
	n/m	CMH weighted %	n/m	CMH weighted %	
All Patients	210/468	45.1%	197/467	41.3%	3.8 (-2.3, 9.9)
Baseline BCVA					
<= 63 Letters	83/202	41.9%	108/219	48.4%	-6.5 (-15.6, 2.6)
>= 64 Letters	127/266	47.9%	89/248	35.6%	12.3 (4.0, 20.6)
Region					
US and Canada	98/210	47.5%	88/205	41.6%	5.9 (-3.2, 15.1)
Asia	22/46	44.4%	17/39	42.0%	2.3 (-17.1, 21.8)
Rest of the World	90/212	42.4%	92/223	40.9%	1.5 (-7.5, 10.5)
Prior IVT anti-VEGF					
Yes	40/116	34.0%	23/104	21.3%	12.8 (1.4, 24.1)
No	170/352	48.3%	174/363	47.5%	0.8 (-6.4, 7.9)
Baseline DRSS					
< 47	31/264	11.9%	20/265	7.4%	4.5 (-0.3, 9.3)
47 - 53	153/170	89.4%	147/170	86.5%	2.9 (-3.8, 9.7)
> 53	26/34	70.2%	30/32	96.1%	-25.9 (-39.0, -12.8)
Baseline HbA1c					
<= 8%	135/314	42.9%	117/301	38.8%	4.0 (-3.4, 11.5)
> 8%	75/153	49.8%	76/162	45.5%	4.3 (-6.0, 14.6)
Baseline Age					
< 65	141/286	49.5%	130/283	44.5%	5.0 (-2.8, 12.8)
>= 65	69/182	37.9%	67/184	35.8%	2.0 (-7.5, 11.6)
Sex					
Female	80/190	42.7%	84/203	40.5%	2.2 (-7.1, 11.5)
Male	130/278	47.3%	113/264	42.0%	5.3 (-2.7, 13.3)
Race					
White	163/361	45.7%	160/382	41.1%	4.6 (-2.3, 11.5)
Asian	25/58	39.5%	23/48	45.3%	-5.8 (-22.4, 10.9)
Other	22/49	43.5%	14/37	37.2%	6.3 (-10.8, 23.4)



BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Stratification factor is excluded if it is the subgroup. Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 7:45

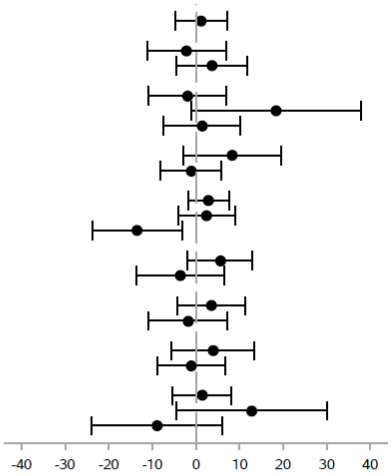
Page 1 of 1

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_FRVSAF_IT_DME_HLS を再掲]

b. Faricimab PTI vs. Aflibercept Q8W

Subgroup Forest Plot of Proportion of Patients with >=2 Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRSS in the Study Eye at Week 52 for Faricimab 6mg PTI vs Aflibercept 2mg Q8W: CMH Method (Primary Estimand), Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349 & GR40398
Clinical Cutoff Date: YOSEMITE 20OCT2020 and RHINE 19OCT2020

	Faricimab 6 mg PTI n/m	Faricimab 6 mg PTI CMH weighted %	Aflibercept 2 mg Q8W n/m	Aflibercept 2 mg Q8W CMH weighted %	Difference in CMH weighted % 95% CI
All Patients	211/493	43.1%	197/467	41.9%	1.2 (-4.9, 7.2)
Baseline BCVA					
<= 63 Letters	102/219	47.0%	108/219	49.1%	-2.1 (-11.2, 7.0)
>= 64 Letters	108/273	39.5%	89/248	35.9%	3.7 (-4.5, 11.8)
Region					
US and Canada	92/226	40.8%	88/205	42.8%	-2.0 (-11.0, 6.9)
Asia	25/42	61.3%	17/39	42.9%	18.4 (-1.1, 37.9)
Rest of the World	94/225	42.1%	92/223	40.9%	1.3 (-7.6, 10.1)
Prior IVT anti-VEGF					
Yes	32/108	29.9%	23/104	21.6%	8.3 (-2.9, 19.5)
No	179/385	46.7%	174/363	47.9%	-1.2 (-8.2, 5.9)
Baseline DRSS					
< 47	30/287	10.4%	20/265	7.5%	2.9 (-1.8, 7.6)
47 - 53	142/158	89.3%	147/170	86.9%	2.4 (-4.1, 8.9)
> 53	39/48	83.5%	30/32	97.0%	-13.5 (-23.9, -3.1)
Baseline HbA1c					
<= 8%	135/309	44.0%	117/301	38.5%	5.5 (-1.9, 12.9)
> 8%	73/177	42.4%	76/162	46.1%	-3.7 (-13.8, 6.5)
Baseline Age					
< 65	138/281	49.6%	130/283	46.0%	3.6 (-4.2, 11.4)
>= 65	73/212	34.1%	67/184	36.0%	-1.9 (-11.0, 7.3)
Sex					
Female	81/178	45.3%	84/203	41.5%	3.9 (-5.6, 13.3)
Male	130/315	41.4%	113/264	42.5%	-1.1 (-8.8, 6.6)
Race					
White	163/383	42.8%	160/382	41.5%	1.3 (-5.5, 8.0)
Asian	31/54	59.4%	23/48	46.7%	12.7 (-4.6, 30.0)
Other	17/56	30.5%	14/37	39.4%	-8.9 (-23.9, 6.1)



BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no), region (U.S. and Canada vs. the rest of the world) and study (GR40349 vs GR40398). Stratification factor is excluded if it is the subgroup. Asia and rest of the world regions are combined due to a small number of enrolled patients. The bars represent 95% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/g_ef_cmh_forest.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS.pdf
04MAR2021 7:46
Page 1 of 1

[5.3.5.3-DME-1 g_ef_cmh_forest_SDRSSR2I_PREST_PTIVSAF_IT_DME_HLS を再掲]

2.7.3.3.4.4 nAMD 患者を対象とした有効性試験における日本部分集団と全体集団の結果の比較

nAMD 患者を対象とした GR40306試験において，日本部分集団及び全体集団の結果を比較した。GR40306試験のアジア地域で登録された nAMD 患者は全例，日本で登録された。日本部分集団は A 群26例，B 群26例であった。

年齢の平均値（SD）は A 群では71.92歳（8.03歳），B 群では70.27歳（9.81歳）であり，全患者の59.6%が75歳未満であった。全患者の75.0%が男性であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_dm_IT_JP_amd）。

ベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では58.8文字（15.1文字），B 群では59.4文字（13.4文字）であった。ベースライン時 LLD の平均値（SD）は，A 群では22.2文字（10.9文字），B 群では23.7文字（11.4文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では365.2 μm（172.9 μm），B 群では340.3 μm（121.5 μm）であった。患者報告による nAMD 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では1.1カ月（1.7カ月），B 群では1.1カ月（0.6カ月）であった。患者全体の86.5%が有水晶体眼，13.5%が偽水晶体眼であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_JP_amd）。

網膜内液が認められなかった患者は69.2%，網膜下液が認められなかった患者は25.0%，網膜色素上皮剥離が認められなかった患者は11.5%であった。CNV 領域は，中心窩下が53.8%，傍中心窩が26.9%，中心窩外が17.3%であった。CNV は，Occult Type が34.6%，Classic Type が17.3%，Minimally Classic Type が9.6%であり，PCV が17.3%，RAP が11.5%であった。CNV 領域の面積の平均値は，A 群で3.6 mm^2，B 群で5.0 mm^2 であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_JP_amd）。

ベースライン時の眼の疾患特性は概して均衡がとれていた。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は，A 群では6.5文字（95%CI：2.0，11.0文字），B 群では7.2文字（95%CI：2.8，11.6文字）であった。A 群及び B 群の差は−0.7文字（95%CI：−7.0，5.6文字）であった（表 2.7.3.3.4.4-1）。主要解析の結果は，日本部分集団及び全体集団で一貫していた。

表 2.7.3.3.4.4-1　BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値（日本部分集団，ITT）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 40, 44 and 48: MMRM Method,
Asia (Region) Subgroup, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40306
Clinical Cutoff Date: 26OCT2020

Visit Statistics	Faricimab 6 mg (N=26)	Aflibercept 2 mg (N=26)
Average of Weeks 40, 44 and 48		
n	23	25
Adjusted Mean (SE)	6.5 (2.24)	7.2 (2.19)
95% CI for Adjusted Mean	(2.0, 11.0)	(2.8, 11.6)
Difference in Adjusted Means (SE)	-0.7 (3.14)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-7.0, 5.6)	

Units: letters. BCVA = Best-corrected Visual Acuity; LLD = Low-luminance Deficit; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures. For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (>=74 letters, 73 - 55 letters, and <= 54 letters), and baseline LLD (<33 letters and >=33 letters). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 40, 44 and 48. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.03% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/t_ef_mmrm_yr1.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40306/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_ASIA_PREST_IT_26OCT2020_40306.out
28JAN2021 19:33 Page 1 of 1

[5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_ASIA_PREST_IT_26OCT2020_40306を再掲]

2.7.3.3.4.5　DME 患者を対象とした有効性試験における日本部分集団と全体集団の結果の比較

DME 患者を対象とした GR40349試験において，日本部分集団及び全体集団の結果を比較した。GR40349試験のアジア地域で登録された DME 患者は全例，日本で登録された。日本部分集団は A 群21例，B 群19例，C 群20例であった。

年齢の平均値（SD）は A 群では63.90歳（10.33歳），B 群では62.95歳（10.66歳），C 群では65.80歳（9.41歳）であり，全患者の51.7%が65歳以上であった。全患者の55.0%が男性であった（5.3.5.3-DME-1 t_dm_IT_JP_dme）。

ベースライン時 BCVA の平均値（SD）は，A 群では59.3文字（10.9文字），B 群では60.1文字（8.2文字），C 群では59.6文字（8.7文字）であった。ベースライン時の中心領域網膜厚の平均値（SD）は，A 群では507.6 μm（130.0 μm），B 群では478.1 μm（123.9 μm），C 群では496.9 μm（115.9 μm）であった。患者報告による DME 診断時からの期間の平均値（SD）は，A 群では27.9カ月（33.7カ月），B 群では25.9カ月（43.4カ月），C 群では28.2カ月（37.5カ月）であった。過去に抗 VEGF 治療を受けていた患者は28.3%であった。過去に抗 VEGF 治療を受けた患者における最後の抗 VEGF 薬投与からの期間の平均値（SD）は，A 群では41.4カ月（41.7カ月），B 群では23.7カ月（19.1カ月），C 群では24.6カ月（17.5カ月）であった。全体

では，中等度から重度の NPDR 患者（DRSS 43/47/53）は61.6%，軽度の NPDR 患者（DRSS <43 ） は 31.7% ， PDR 患 者 （ DRSS >53 ） は 5.0% で あ っ た （ 5.3.5.3-DME-1 t_blc_SOCULCH_IT_JP_dme）。

ベースライン時の眼の疾患特性は概して均衡がとれていた。

主要評価項目である BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は，A 群では11.1文字（95%CI：7.6，14.6文字），B 群では8.1文字（95%CI：4.4，11.7文字），C 群では6.9文字（95%CI：3.3，10.5文字）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ4.2 文字（95%CI：−0.8，9.2 文字）及び1.2 文字（95%CI：−3.9，6.3 文字）であった（表 2.7.3.3.4.5-1）。重要な副次的評価項目である ETDRS DRSS においてベースライン時から52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合は，A 群では52.6%（95%CI：30.1，75.1%），B 群では52.6%（95%CI：30.1，75.1%），C 群では25.0%（95%CI：3.7，46.3%）であった。A 群及び B 群の C 群との差は，それぞれ22.1%（95%CI：−7.7，51.9%）及び27.9%（95%CI：−0.5，56.3%）であった（表 2.7.3.3.4.5-2）。

主要解析及び重要な副次的評価項目の結果は，日本部分集団及び全体の ITT 集団で一貫していた。

表 2.7.3.3.4.5-1　BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値（日本部分集団，ITT）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye averaged over Weeks 48, 52 and 56: MMRM Method,
Asia (Region) Subgroup, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349
Clinical Cutoff Date: 20OCT2020

Visit Statistics	Faricimab 6 mg Q8W (N=21)	Faricimab 6 mg PTI (N=19)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=20)
Average of Week 48, 52 and 56			
n	20	19	19
Adjusted Mean (SE)	11.1 (1.75)	8.1 (1.81)	6.9 (1.78)
95% CI for Adjusted Mean	(7.6, 14.6)	(4.4, 11.7)	(3.3, 10.5)
Difference (vs. Aflibercept) in Adjusted Means (SE)	4.2 (2.50)	1.2 (2.53)	
95% CI for Difference in Adjusted Means	(-0.8, 9.2)	(-3.9, 6.3)	
P-value (for superiority test)	0.0989	0.6386	

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity; MMRM = Mixed-Model Repeated-Measures; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). For the MMRM analysis, the model adjusted for treatment group, visit, visit-by-treatment group interaction, baseline BCVA (continuous), baseline BCVA (< 64 letters vs. >= 64 letters), and prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). An unstructured covariance structure is used. The estimate of the difference between the two groups uses a composite contrast over Weeks 48, 52 and 56. Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM. Invalid BCVA values are excluded from analysis. 95% CI is a rounding of 95.04% CI.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/
t_ef_mmrm_yr1.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40349/data_analysis/CSR_Primary/prod/
output/t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_ASIA_PREST_IT_20OCT2020_40349.out
05JAN2021 7:33　Page 1 of 1

[5.3.5.1-DME-2 t_ef_mmrm_yr1_SBCVA_ASIA_PREST_IT_20OCT2020_40349を再掲]

表 2.7.3.3.4.5-2 ETDRS DRSS においてベースライン時から16週時及び52週時までに2段階以上の改善が認められた患者の割合（日本部分集団, ITT）

Proportion of Patients with >=2-Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRS Scale in the Study Eye over Time: CMH Method, Asia (Region) Subgroup, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349
Clinical Cutoff Date: 20OCT2020

>=2 Steps DRS Improvement from Baseline Asia (Region) Subgroup	Faricimab 6 mg Q8W (N=21)	Faricimab 6 mg PTI (N=19)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=20)
Week 16			
N	20	19	18
Proportion: n (%)	6 (30.0%)	6 (31.6%)	3 (16.7%)
95% CI for Proportion	(9.9%, 50.1%)	(10.6%, 52.5%)	(0.0%, 33.9%)
CMH Weighted Estimate			
Faricimab Q8W vs Aflibercept			
%	33.7%		16.0%
95% CI	(13.2%, 54.3%)		(0.1%, 31.9%)
Faricimab PTI vs Aflibercept			
%		33.7%	16.8%
95% CI		(12.4%, 55.1%)	(0.1%, 33.5%)
Difference			
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	13.3%	14.9%	
95% CI for Difference	(-13.2%, 39.8%)	(-12.2%, 42.0%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	17.7%	17.0%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-8.3%, 43.7%)	(-10.1%, 44.1%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.2228	0.2493	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), and prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. 95% CI is a rounding of 95.04% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/t_ef_cmh_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40349/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ef_cmh_sub_SDRSSR2I_ASIA_PREST_IT_20OCT2020_40349.out
29JAN2021 20:37 Page 1 of 2

Proportion of Patients with >=2-Step DRS Improvement from Baseline on the ETDRS DRS Scale in the Study Eye over Time: CMH Method, Asia (Region) Subgroup, Intent-to-Treat Population
Protocol: GR40349
Clinical Cutoff Date: 20OCT2020

>=2 Steps DRS Improvement from Baseline Asia (Region) Subgroup	Faricimab 6 mg Q8W (N=21)	Faricimab 6 mg PTI (N=19)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=20)
Week 52			
N	19	19	16
Proportion: n (%)	10 (52.6%)	10 (52.6%)	4 (25.0%)
95% CI for Proportion	(30.1%, 75.1%)	(30.1%, 75.1%)	(3.7%, 46.3%)
CMH Weighted Estimate			
Faricimab Q8W vs Aflibercept			
%	47.3%		25.2%
95% CI	(23.9%, 70.6%)		(6.7%, 43.7%)
Faricimab PTI vs Aflibercept			
%		54.9%	27.0%
95% CI		(34.4%, 75.3%)	(7.3%, 46.7%)
Difference			
Difference in Proportion (vs. Aflibercept)	27.6%	27.6%	
95% CI for Difference	(-3.3%, 58.6%)	(-3.3%, 58.6%)	
Difference in CMH Weighted % (vs. Aflibercept)	22.1%	27.9%	
95% CI for Difference in CMH Weighted %	(-7.7%, 51.9%)	(-0.5%, 56.3%)	
P-value (CMH test for Superiority)	0.1867	0.0829	

BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DRS = Diabetic Retinopathy Severity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). The weighted estimate is based on CMH test stratified by baseline BCVA score (< 64 letters vs. >= 64 letters), and prior Intravitreal anti-VEGF therapy (yes vs. no). Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing assessments were not imputed. 95% CI is a rounding of 95.04% CI and estimates below 0% or above 100% are imputed as 0% or 100% respectively. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to randomization

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/t_ef_cmh_sub.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40349/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ef_cmh_sub_SDRSSR2I_ASIA_PREST_IT_20OCT2020_40349.out
29JAN2021 20:37 Page 2 of 2

[5.3.5.1-DME-2 t_ef_cmh_sub_SDRSSR2I_ASIA_PREST_IT_20OCT2020_40349を再掲]

2.7.3.3.5 有効性に対する ADA の影響

nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験，DME 患者を対象とした GR40349試験及び GR40398試験で，ファリシマブに対する ADA 陽性の患者数が少ないため，有効性に対する ADA の影響について，明確に結論づけることは不可能であった。nAMD 患者を対象とした2試験及び DME 患者を対象とした2試験の BCVA におけるベースラインからの変化量平均値，及び DME 患者を対象とした2試験の DME 統合解析の52週時に2段階以上の ETDRS DRSS の改善が認められた患者の割合において，ADA 陽性患者と ADA 陰性患者の間で臨床的に有意な差は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 g_ef_cb_SBCVA_PREST_ADAP_IT_nAMD_HLS, g_ef_cb_SBCVA_PREST_ADAN_IT_nAMD_HLS，5.3.5.3-DME-1 g_ef_cb_SBCVA_PREST_ADAP_IT_DME_HLS，g_ef_cb_SBCVA_PREST_ADAN_IT_DME_HLS，g_ef_prop_SDRSSR2I_PREST_ADAP_IT_DME_HLS，g_ef_prop_SDRSSR2I_PREST_ADAN_IT_DME_HLS）。

BCVA の変化量平均値の推移に対する ADA の影響は，各試験報告書に記した（5.3.5.1-nAMD-3 8.3，5.3.5.1-nAMD-4 8.3，5.3.5.1-DME-2 8.3，5.3.5.1-DME-3 8.3）。DME 統合解析における BCVA の変化量平均値の推移に対する ADA の影響は，各試験における ADA の影響と

一貫していた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 nAMD

BP29647試験において，本剤1.5 mg 及び6.0 mg が検討された。眼及び全身の有害事象の発現傾向は既存の抗 VEGF 薬の発現傾向と同様であり，本剤1.5 mg 群と6.0 mg 群で臨床的に意義のある有害事象発現傾向の不均衡は認められなかった。また，房水のファリシマブ濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg では約3～4倍高かった。本剤6.0 mg の4週間隔，8週間隔の投与をした患者では，ラニビズマブ0.5 mg の4週間隔の投与をした患者と同程度の有効性（BCVA 及び中心領域網膜厚の改善）が認められた（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3）。また，BP29647試験及び CR39521試験において，本剤1.5 mg と比べてより長い標的抑制期間が期待される本剤6.0 mg の，長い投与間隔（BP29647試験：8週間隔，CR39521試験：12週間隔，16週間隔）が検討された。BP29647試験では本剤6.0 mg を8週間隔で投与した患者群の，CR39521試験では本剤6.0 mg を12週間隔又は16週間隔で長期間隔投与した患者群の，ベースラインからの BCVA 及び中心領域網膜厚の変化量において，ラニビズマブ0.5 mg を4週間隔で投与した群と比較して同程度の有効性が認められた（2.7.2.3.2，2.7.3.2.1.7.3，2.7.3.2.1.8.3）。

ファリシマブの用量比例的な眼内薬物動態と作用機序（眼内 VEGF 及び Ang-2の結合阻害）に基づくと，本剤6.0 mg の硝子体内投与は1.5 mg 投与と比較して，より長期にわたる有効濃度の維持が可能である。また，曝露量-薬力学解析の結果から，本剤6.0 mg 群の方が遊離型 VEGF 及び Ang-2をより長期間にわたって抑制することが示された（2.7.2.3.2）。

これらの結果から本剤6.0 mg の投与は最大16週間隔まで延長できる可能性が示されたため，更に，比較的短期間での VEGF 及び Ang-2を最大限抑制，及び早期の BCVA の改善を目的とし，GR40306試験及び GR40844試験では，本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後，20週時及び24週時の疾患活動性に応じて8週間隔，12週間隔，又は16週間隔で60週時まで固定投与する用法・用量を設定した。GR40306試験及び GR40844試験の両試験において，BCVA におけるベースラインから40/44/48週時点の変化量平均値は，8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して，最長16週間隔で本剤を投与した患者群では，非劣性が確認された（2.7.3.3.3.1.1）。最長16週間隔で本剤を投与した患者群における48週時点の投与間隔が8週間隔，12週間隔，16週間隔であった患者の割合は，それぞれ21.2%，33.4%，45.3%であった（2.7.3.3.3.1.3）。

これらのことから，本剤の用法・用量は，GR40306試験及び GR40844試験の本剤群と同じ，導入期として本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後，維持期として本剤6.0 mg を16週間隔の投与を基本として，患者の症状に応じた投与間隔を調整することが適切であると考えた。維持期の最短の投与間隔は，BP29647試験の結果から，4週間隔とすることが適切と考えた。

2.7.3.4.2 DME

BP30099試験において，抗 VEGF 薬未治療患者では，本剤6.0 mg の4週間隔の投与をした患者では，ラニビズマブ0.3 mg の4週間隔の投与をした患者と比べ，BCVA における24週時点の変化量平均値の改善が認められた（2.7.3.2.2.9.3）。更に，観察期間における疾患活動性再燃までの期間の評価から，本剤6.0 mg は16週間隔まで投与間隔を延長できる可能性が示された（2.7.3.2.2.9.3）。

これらの結果から，GR40349試験及び GR40398試験では，本剤6.0 mg を4週間隔で6回の投与後，8週間隔で投与する用法・用量，及び本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後，患者の疾患活動性に応じて4週間隔，8週間隔，12週間隔，16週間隔で投与を調整する用法・用量を設定した。GR40349試験及び GR40398試験の両試験において，BCVA におけるベースラインから48/52/56週時点の変化量平均値は，8週間隔でアフリベルセプトを投与した患者群に対して，8週間隔で本剤を投与した患者群，及び最長16週間隔で本剤を投与した患者群では，非劣性が確認された（2.7.3.3.3.2.1）。最長16週間隔で本剤を投与した患者群における52週時点の投与間隔が4週間

隔，8週間隔，12週間隔，16週間隔であった患者の割合は，それぞれ12.1%，15.5%，20.5%，51.9%であった（2.7.3.3.3.2.5）。

これらのことから，本剤の用法・用量は，GR40349試験及び GR40398試験の最長16週間隔で本剤を投与した患者群と同じ，本剤6.0 mg を4週間隔で4回の投与後，患者の疾患活動性に応じて4週間隔から16週間隔までの間で投与間隔を調整することが適切であると考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

nAMD 患者を対象とした GR40306試験及び GR40844試験の観察期間である48週間を超える，長期の有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。また，GR40306試験又はGR40844試験を完了した患者を対象とした本剤の長期安全性を評価するための GR42691試験の登録例数は未だ少数であり，有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。その他の効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

DME 患者を対象とした GR40349試験及び GR40398試験の観察期間である56週間を超える，長期の有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。また，GR40349試験又はGR40398試験を完了した患者を対象とした本剤の長期安全性を評価するための GR41987試験の登録例数は未だ少数であり，有効性の評価に利用できる試験結果は未だ得られていない。その他の効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.7.3.6 参考文献

1） Mehrotra DV, Railkar R. Minimum risk weights for comparing treatments in stratified binomial trials. Stat Med 2000;19:811-25.

2） Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med 2009;28:586-604.

3） Bretz F, Posch M, Glimm E, Klinglmueller F, Maurer W, Rohmeyer K. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J 2011;53:894-913.