目次

2.7.4 臨床的安全性 14
2.7.4.1 医薬品への曝露 14
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 14
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要 14
2.7.4.1.1.1.1 nAMD 患者に対する試験 16
2.7.4.1.1.1.2 DME 患者に対する試験 16
2.7.4.1.1.1.3 日本人の nAMD 患者及び DME 患者に対する試験 17
2.7.4.1.1.2 対象集団 17
2.7.4.1.1.3 安全性データの統合方法と提示方法 17
2.7.4.1.1.3.1 安全性データの統合 17
2.7.4.1.1.3.2 有害事象の収集 18
2.7.4.1.1.3.3 有害事象の重症度分類 19
2.7.4.1.1.3.4 有害事象の因果関係の評価 19
2.7.4.1.1.3.5 重篤な有害事象 19
2.7.4.1.1.3.6 特に注目すべき有害事象 19
2.7.4.1.1.3.7 臨床検査値異常 20
2.7.4.1.1.3.8 バイタルサイン異常 20
2.7.4.1.1.3.9 既存の病状の悪化 20
2.7.4.1.1.3.10 試験眼における病状の悪化 20
2.7.4.1.1.3.11 統合解析での有害事象の集計 20
2.7.4.1.1.3.12 眼の評価 21
2.7.4.1.1.3.13 免疫原性評価 22
2.7.4.1.1.4 個々の試験の安全性の結果の概要 22
2.7.4.1.1.4.1 GR40306 試験（nAMD 第 III 相臨床試験） 22
2.7.4.1.1.4.2 GR40844 試験（nAMD 第 III 相臨床試験） 28
2.7.4.1.1.4.3 BP29647 試験（nAMD 第 II 相臨床試験） 33
2.7.4.1.1.4.4 CR39521 試験（nAMD 第 II 相臨床試験） 36
2.7.4.1.1.4.5 BP28936 試験（nAMD 第 I 相臨床試験） 39
2.7.4.1.1.4.6 GR40349 試験（DME 第 III 相臨床試験） 40
2.7.4.1.1.4.7 GR40398 試験（DME 第 III 相臨床試験） 46
2.7.4.1.1.4.8 BP30099 試験（DME 第 II 相臨床試験） 51
2.7.4.1.1.4.9 JP39844 試験（nAMD/DME 第 I 相臨床試験） 53
2.7.4.1.2 統合集団における治験薬の曝露状況 54
2.7.4.1.2.1 nAMD 54
2.7.4.1.2.2 DME 57
2.7.4.1.3 統合集団における人口統計学的特性及びその他の特性 61
2.7.4.1.3.1 nAMD 61
2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性 61
2.7.4.1.3.1.2 ベースライン時の眼の特性 61
2.7.4.1.3.1.3 ベースライン時の眼以外の特性 61
2.7.4.1.3.1.4 既往症，合併症，前治療及び併用治療 61
2.7.4.1.3.2 DME 68
2.7.4.1.3.2.1 人口統計学的特性 68

2.7.4.1.3.2.2 ベースライン時の眼の特性 68
2.7.4.1.3.2.3 ベースライン時の眼以外の特性 68
2.7.4.1.3.2.4 既往症，合併症，前治療及び併用治療 69
2.7.4.1.4 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響 75
2.7.4.2 有害事象 75
2.7.4.2.1 有害事象の解析 75
2.7.4.2.1.1 nAMD 75
2.7.4.2.1.2 DME 81
2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象 88
2.7.4.2.2.1 試験眼に発現した有害事象 88
2.7.4.2.2.1.1 nAMD 88
2.7.4.2.2.1.2 DME 93
2.7.4.2.2.2 非試験眼に発現した有害事象 100
2.7.4.2.2.2.1 nAMD 100
2.7.4.2.2.2.2 DME 100
2.7.4.2.2.3 試験眼に発現した重症度別有害事象 101
2.7.4.2.2.3.1 nAMD 101
2.7.4.2.2.3.2 DME 105
2.7.4.2.3 死亡 110
2.7.4.2.3.1 nAMD 110
2.7.4.2.3.2 DME 114
2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象 118
2.7.4.2.4.1 試験眼に発現した重篤な有害事象 118
2.7.4.2.4.1.1 nAMD 118
2.7.4.2.4.1.2 DME 122
2.7.4.2.4.2 非試験眼に発現した重篤な有害事象 127
2.7.4.2.4.2.1 nAMD 127
2.7.4.2.4.2.2 DME 127
2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象 128
2.7.4.2.5.1 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 128
2.7.4.2.5.1.1 nAMD 128
2.7.4.2.5.1.2 DME 130
2.7.4.2.5.2 治験薬の休薬に至った有害事象 133
2.7.4.2.5.2.1 nAMD 133
2.7.4.2.5.2.2 DME 135
2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 137
2.7.4.2.6.1 眼に発現した AESI 137
2.7.4.2.6.1.1 nAMD 137
2.7.4.2.6.1.2 DME 142
2.7.4.2.6.2 眼に発現した注目すべき有害事象 146
2.7.4.2.6.2.1 nAMD 146
2.7.4.2.6.2.2 DME 151
2.7.4.2.6.3 その他の眼の検査結果 157
2.7.4.2.6.3.1 nAMD 157
2.7.4.2.6.3.2 DME 161

2.7.4.2.6.4 眼以外に発現した有害事象 167
2.7.4.2.6.4.1 比較的よく見られる眼以外に発現した有害事象 167
2.7.4.2.6.4.2 眼以外に発現した重篤な有害事象 174
2.7.4.2.6.4.3 眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 178
2.7.4.2.6.4.4 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象 188
2.7.4.2.6.4.5 眼以外に発現した AESI 189
2.7.4.2.6.4.6 外部判定による APTC で定義された動脈血栓塞栓事象 189
2.7.4.2.6.4.7 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析 196
2.7.4.2.7 時期別有害事象の解析 196
2.7.4.2.7.1 時期別，試験眼に発現した有害事象 196
2.7.4.2.7.1.1 nAMD 196
2.7.4.2.7.1.2 DME 198
2.7.4.2.7.2 時期別，非試験眼に発現した有害事象 200
2.7.4.2.7.2.1 nAMD 200
2.7.4.2.7.2.2 DME 202
2.7.4.2.7.3 時期別，眼以外に発現した有害事象 204
2.7.4.2.7.3.1 nAMD 204
2.7.4.2.7.3.2 DME 206
2.7.4.2.8 個別有害事象の文章による説明 208
2.7.4.2.9 GR40306 試験及び GR40844 試験の 52 週時までの有害事象 208
2.7.4.3 臨床検査値の評価 215
2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 215
2.7.4.4.1 内因性要因 215
2.7.4.4.1.1 部分集団解析 215
2.7.4.4.1.1.1 nAMD 215
2.7.4.4.1.1.2 DME 219
2.7.4.4.1.2 ADA が安全性に及ぼす影響 224
2.7.4.4.1.3 日本部分集団 225
2.7.4.4.1.3.1 nAMD（GR40306 試験） 225
2.7.4.4.1.3.2 DME（GR40349 試験） 238
2.7.4.4.1.3.3 nAMD（GR40306 試験の日本部分集団及び日本延長コホート） 254
2.7.4.4.2 外因性要因 287
2.7.4.4.3 薬物相互作用 287
2.7.4.4.4 妊娠及び授乳時の使用 287
2.7.4.4.5 過量投与 287
2.7.4.4.6 薬物乱用 287
2.7.4.4.7 離脱症状及び反跳現象 287
2.7.4.4.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 287
2.7.4.5 市販後データ 288
2.7.4.6 参考文献 288
2.7.4.7 付録 288

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要（nAMD）..... 14
表 2.7.4.1.1.1-2 本剤の安全性評価に用いた試験の概要（DME）..... 16
表 2.7.4.1.1.4.1-1 48週時までの有害事象の概況（GR40306試験）..... 26
表 2.7.4.1.1.4.2-1 48週時までの有害事象の概況（GR40844試験）..... 31
表 2.7.4.1.1.4.3-1 有害事象の概況（BP29647試験）..... 35
表 2.7.4.1.1.4.4-1 有害事象の概況（CR39521試験）..... 38
表 2.7.4.1.1.4.6-1 56週時までの有害事象の概況（GR40349試験）..... 44
表 2.7.4.1.1.4.7-1 56週時までの有害事象の概況（GR40398試験）..... 49
表 2.7.4.1.1.4.8-1 24週時までの有害事象の概況（BP30099試験，安全性評価対象例）..... 53
表 2.7.4.1.2.1-1 48週時までの試験眼における曝露状況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 55
表 2.7.4.1.2.1-2 48週時までの非試験眼における抗 VEGF 薬の投与状況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 56
表 2.7.4.1.2.2-1 56週時までの試験眼における曝露状況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 58
表 2.7.4.1.2.2-2 56週時までの非試験眼における抗 VEGF 薬の投与状況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 60
表 2.7.4.1.3.1.4-1 人口統計学的特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 63
表 2.7.4.1.3.1.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 65
表 2.7.4.1.3.2.4-1 人口統計学的特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 70
表 2.7.4.1.3.2.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 72
表 2.7.4.2.1.1-1 48週時までの有害事象の概況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 78
表 2.7.4.2.1.2-1 56週時までの有害事象の概況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 84
表 2.7.4.2.2.1.1-1 48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 89
表 2.7.4.2.2.1.1-2 48週時までの試験眼の副作用（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 92
表 2.7.4.2.2.1.2-1 56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 94
表 2.7.4.2.2.1.2-2 56週時までに試験眼に発現した副作用（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 98
表 2.7.4.2.2.3.1-1 重症度別，48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 102
表 2.7.4.2.2.3.2-1 重症度別，56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）..... 106
表 2.7.4.2.3.1-1 48週時までの死亡例の集計（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）..... 111

表 2.7.4.2.3.1-2 データカットオフ日までの死亡例の集計（nAMD 統合） 113
表 2.7.4.2.3.2-1 56週時までの死亡例の集計（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 115
表 2.7.4.2.3.2-2 データカットオフ日までの死亡例の集計（DME 統合） 117
表 2.7.4.2.4.1.1-1 48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 119
表 2.7.4.2.4.1.1-2 48週時までに試験眼に発現した重篤な副作用（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 121
表 2.7.4.2.4.1.2-1 56週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 123
表 2.7.4.2.4.1.2-2 56週時までに試験眼に発現した重篤な副作用（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 126
表 2.7.4.2.5.1.1-1 48週時までに眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 129
表 2.7.4.2.5.1.2-1 56週時までに眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 131
表 2.7.4.2.5.1.2-2 56週時までに眼に発現した治験中止に至った有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 132
表 2.7.4.2.5.2.1-1 48週時までに眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 134
表 2.7.4.2.5.2.2-1 56週時までに眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 136
表 2.7.4.2.6.1.1-1 48週時までに試験眼に発現した AESI（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 139
表 2.7.4.2.6.1.2-1 56週時までに試験眼に発現した AESI（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 143
表 2.7.4.2.6.2.1-1 48週時までに試験眼に発現した眼内炎症（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 148
表 2.7.4.2.6.2.1-2 48週時までに試験眼に発現した眼内炎症，網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象の分析（nAMD 統合） 149
表 2.7.4.2.6.2.2-1 56週時までに試験眼に発現した眼内炎症（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 153
表 2.7.4.2.6.2.2-2 56週時までに試験眼に発現した眼内炎症，網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象の分析（DME 統合） 154
表 2.7.4.2.6.3.1-1 データカットオフ日までに試験眼に発現した細隙灯顕微鏡検査所見のベースラインとベースライン以降の最悪値の Grade（nAMD 統合） 159
表 2.7.4.2.6.3.1-2 ベースライン時及びベースライン以降データカットオフ日までの倒像眼底検査による網膜孔又は網膜剥離の集計（nAMD 統合） 161
表 2.7.4.2.6.3.2-1 データカットオフ日までの試験眼における細隙灯顕微鏡検査所見のベースラインとベースライン以降の最悪値の Grade（DME 統合） 163
表 2.7.4.2.6.3.2-2 ベースライン時及びベースライン以降データカットオフ日までの倒像眼底検査による網膜孔又は網膜剥離の集計（DME 統合） 166
表 2.7.4.2.6.4.1-1 48週時までに統合のいずれかの群の2%以上で眼以外に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 168
表 2.7.4.2.6.4.1-2 56週時までに統合のいずれかの群の5%以上で眼以外に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 171
表 2.7.4.2.6.4.2-1 48週時までに統合のいずれかの群の0.5%以上で眼以外に発現した重篤な

有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 175
表 2.7.4.2.6.4.2-2 56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で眼以外に発現した重篤な有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 177
表 2.7.4.2.6.4.3-1 48週時までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 179
表 2.7.4.2.6.4.3-2 48週時までに眼以外に発現した治験中止に至った有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 180
表 2.7.4.2.6.4.3-3 56週時までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 183
表 2.7.4.2.6.4.3-4 56週時までに眼以外に発現した治験中止に至った有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 185
表 2.7.4.2.6.4.6-1 48週時までの外部判定による APTC ATE（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験） 191
表 2.7.4.2.6.4.6-2 データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE（nAMD 統合） 192
表 2.7.4.2.6.4.6-3 56週時までの外部判定による APTC ATE（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 194
表 2.7.4.2.7.1.1-1 時期別，試験眼に発現した全有害事象及び「眼障害」の発現頻度（GR40306試験） 197
表 2.7.4.2.7.1.2-1 時期別，試験眼に発現した全有害事象及び「眼障害」の発現頻度（GR40349試験） 199
表 2.7.4.2.7.2.1-1 時期別，非試験眼に発現した全有害事象及び「眼障害」の発現頻度（GR40306試験） 201
表 2.7.4.2.7.2.2-1 時期別，非試験眼に発現した全有害事象及び「眼障害」の発現頻度（GR40349試験） 203
表 2.7.4.2.7.3.1-1 時期別，眼以外に発現した全有害事象及び「感染症および寄生虫症」の発現頻度（GR40306試験） 205
表 2.7.4.2.7.3.2-1 時期別，眼以外に発現した全有害事象「感染症および寄生虫症」の発現頻度（GR40349試験） 207
表 2.7.4.2.9-1 52週時までの有害事象の概況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験－Japan Extension 含む） 209
表 2.7.4.4.1.2-1 ADA 有無別，眼内炎症の事象別発現頻度（nAMD 統合解析） 224
表 2.7.4.4.1.2-2 ADA 有無別，眼内炎症の事象別発現頻度（DME 統合解析） 225
表 2.7.4.4.1.2-3 52週時までの ADA 有無別，眼内炎症の事象別発現頻度（nAMD 統合解析－日本延長コホートを含む） 225
表 2.7.4.4.1.3.1-1 人口統計学的特性の要約（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 226
表 2.7.4.4.1.3.1-2 48週時までの曝露状況（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 227
表 2.7.4.4.1.3.1-3 48週時までに発現した有害事象の概況（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 229
表 2.7.4.4.1.3.1-4 48週時までに試験眼に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 232
表 2.7.4.4.1.3.1-5 48週時までに試験眼に発現した副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 233
表 2.7.4.4.1.3.1-6 48週時までに非試験眼に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 234
表 2.7.4.4.1.3.1-7 48週時までに眼以外に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団） 235
表 2.7.4.4.1.3.1-8 48週時までに眼以外に発現した副作用（nAMD，GR40306試験－日本部

分集団）.....238
表 2.7.4.4.1.3.2-1　人口統計学的特性の要約（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....239
表 2.7.4.4.1.3.2-2　56週時までの曝露状況（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....241
表 2.7.4.4.1.3.2-3　56週時までに発現した有害事象の概況（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....245
表 2.7.4.4.1.3.2-4　56週時までに試験眼に発現した有害事象（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....248
表 2.7.4.4.1.3.2-5　56週時までに試験眼に発現した副作用（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....249
表 2.7.4.4.1.3.2-6　56週時までに非試験眼に発現した有害事象（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....250
表 2.7.4.4.1.3.2-7　56週時までに眼以外に発現した有害事象（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....251
表 2.7.4.4.1.3.2-8　56週時までに眼以外に発現した副作用（DME，GR40349試験－日本部分集団）.....254
表 2.7.4.4.1.3.3-1　52週時までの患者の内訳（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....256
表 2.7.4.4.1.3.3-2　人口統計学的特性の要約（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....257
表 2.7.4.4.1.3.3-3　52週時までの曝露状況（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....259
表 2.7.4.4.1.3.3-4　52週時までに発現した有害事象の概況（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....262
表 2.7.4.4.1.3.3-5　52週時までに試験眼に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....266
表 2.7.4.4.1.3.3-6　52週時までに試験眼に発現した副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....268
表 2.7.4.4.1.3.3-7　52週時までに非試験眼に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....269
表 2.7.4.4.1.3.3-8　52週時までに非試験眼に発現した副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....270
表 2.7.4.4.1.3.3-9　52週時までに眼に発現した重症度が高度の有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....270
表 2.7.4.4.1.3.3-10　52週時までに眼に発現した重篤な有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....271
表 2.7.4.4.1.3.3-11　52週時までに眼に発現した重篤な副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....272
表 2.7.4.4.1.3.3-12　52週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....272
表 2.7.4.4.1.3.3-13　52週時までに治験中止に至った有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....273
表 2.7.4.4.1.3.3-14　52週時までに眼以外に発現した有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....274
表 2.7.4.4.1.3.3-15　52週時までに眼以外に発現した副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....283
表 2.7.4.4.1.3.3-16　52週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....284

表 2.7.4.4.1.3.3-17　52週時までに眼以外に発現した重篤な副作用（nAMD，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....286
表 2.7.4.4.1.3.3-18　52週時までの外部判定による APTC ATE（nAMD 統合，GR40306試験－日本部分集団及び日本延長コホート）.....286
表 2.7.4.7-1　データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合）.....288
表 2.7.4.7-2　データカットオフ日までに試験眼に発現した副作用（nAMD 統合）.....293
表 2.7.4.7-3　データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象（DME 統合）.....294
表 2.7.4.7-4　データカットオフ日までに試験眼に発現した副作用（DME 統合）.....304
表 2.7.4.7-5　データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合）....305
表 2.7.4.7-6　データカットオフ日までに非試験眼に発現した副作用（nAMD 統合）.....308
表 2.7.4.7-7　データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象（DME 統合）.....309
表 2.7.4.7-8　データカットオフ日までに非試験眼に発現した副作用（DME 統合）.....319
表 2.7.4.7-9　データカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合）.....320
表 2.7.4.7-10　データカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な副作用（nAMD 統合）.....321
表 2.7.4.7-11　データカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象一覧（GR40306試験及び GR40844試験）.....322
表 2.7.4.7-12　データカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象（DME 統合）.....326
表 2.7.4.7-13　データカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な副作用（DME 統合）.327
表 2.7.4.7-14　56週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象一覧（GR40349試験及び GR40398試験）.....328
表 2.7.4.7-15　48週時までに非試験眼に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....334
表 2.7.4.7-16　データカットオフ日までに非試験眼に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合）.....335
表 2.7.4.7-17　56週時までに非試験眼に発現した重篤な有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）.....336
表 2.7.4.7-18　データカットオフ日までに非試験眼に発現した重篤な有害事象（DME 統合）.....338
表 2.7.4.7-19　データカットオフ日までに眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（nAMD 統合）.....339
表 2.7.4.7-20　データカットオフ日までに眼に発現した治験中止に至った有害事象（nAMD 統合）.....340
表 2.7.4.7-21　データカットオフ日までに眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（DME 統合）.....341
表 2.7.4.7-22　データカットオフ日までに眼に発現した治験中止に至った有害事象（DME 統合）.....342
表 2.7.4.7-23　データカットオフ日までに眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（nAMD 統合）.....343
表 2.7.4.7-24　データカットオフ日までに眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（DME 統合）.....344
表 2.7.4.7-25　データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症（nAMD 統合）.....346
表 2.7.4.7-26　データカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎症（DME 統合）.....347
表 2.7.4.7-27　データカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象（nAMD 統合）.....348
表 2.7.4.7-28　データカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象（DME 統合）.....373

表 2.7.4.7-29　48週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....408
表 2.7.4.7-30　データカットオフ日までに眼以外に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合）.....421
表 2.7.4.7-31　56週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）.....431
表 2.7.4.7-32　データカットオフ日までに眼以外に発現した重篤な有害事象（DME 統合）.....467
表 2.7.4.7-33　データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（nAMD 統合）.....483
表 2.7.4.7-34　データカットオフ日までに眼以外に発現した治験中止に至った有害事象（nAMD 統合）.....484
表 2.7.4.7-35　データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（DME 統合）.....486
表 2.7.4.7-36　データカットオフ日までに眼以外に発現した治験中止に至った有害事象（DME 統合）.....488
表 2.7.4.7-37　52週時（nAMD）又は56週時（DME）までに試験眼に発現した特定された眼内炎：重篤性，転帰，重症度，頻度（nAMD 統合，DME 統合，両疾患統合）.....492
表 2.7.4.7-38　52週時（nAMD）又は56週時（DME）までに試験眼に発現した特定された眼内炎症：重篤性，転帰，重症度，頻度（nAMD 統合，DME 統合，両疾患統合）.....493
表 2.7.4.7-39　52週時（nAMD）又は56週時（DME）までに試験眼に発現した特定された網膜剥離及び網膜裂孔：重篤性，転帰，重症度，頻度（nAMD 統合，DME 統合，両疾患統合）.....494
表 2.7.4.7-40　52週時（nAMD）又は56週時（DME）までに試験眼に発現した特定された網膜色素上皮裂孔：重篤性，転帰，重症度，頻度（nAMD 統合，DME 統合，両疾患統合）.....495
表 2.7.4.7-41　52週時までの ADA の発現状況（nAMD 統合）.....496
表 2.7.4.7-42　52週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験，ADA 陽性患者）.....497
表 2.7.4.7-43　52週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験，ADA 陰性患者）.....498
表 2.7.4.7-44　56週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，DME 統合，GR40349試験及び GR40398試，ADA 陽性患者）.....499
表 2.7.4.7-45　56週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，DME 統合，GR40349試験及び GR40398試，ADA 陰性患者）.....500
表 2.7.4.7-46　52週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....501
表 2.7.4.7-47　52週時までに試験眼に発現した眼圧上昇（Definition 2，nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....502
表 2.7.4.7-48　52週時までに試験眼に発現した網膜色素上皮裂孔（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....503
表 2.7.4.7-49　52週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象（Definition 2，nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）.....504
表 2.7.4.7-50　56週時までに試験眼に発現した眼内炎症（Definition 2，DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）.....507
表 2.7.4.7-51　56週時までに試験眼に発現した眼圧上昇（Definition 2，DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）.....509

表 2.7.4.7-52　56週時までに試験眼に発現した網膜色素上皮裂孔（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 511
表 2.7.4.7-53　56週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象（Definition 2，DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験） 512

図一覧

図 2.7.4.2.1.1-1　48週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤群及びアフリベルセプト群（nAMD 統合） 80
図 2.7.4.2.1.2-1　56週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 86
図 2.7.4.2.1.2-2　56週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 87
図 2.7.4.2.2.1.1-1　48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット（nAMD 統合） 90
図 2.7.4.2.2.1.2-1　56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 95
図 2.7.4.2.2.1.2-2　56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 96
図 2.7.4.2.4.1.1-1　48週時までにいずれかの群の2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象のフォレストプロット（nAMD 統合） 120
図 2.7.4.2.4.1.2-1　56週時までにいずれかの群の2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象のフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） .. 124
図 2.7.4.2.4.1.2-2　56週時までにいずれかの群の2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象のフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 125
図 2.7.4.2.6.2.1-1　48週時までに試験眼に発現した眼内炎症及び治験薬投与のスイマープロット（nAMD 統合） 150
図 2.7.4.2.6.2.2-1　56週時までに試験眼に発現した眼内炎症及び治験薬投与のスイマープロット（DME 統合） 155
図 2.7.4.2.6.4.1-1　48週時までに統合のいずれかの群の2%超で眼以外に発現した有害事象のフォレストプロット（nAMD 統合） 169
図 2.7.4.2.6.4.1-2　56週時までにいずれかの群の2%以上で眼以外に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 172
図 2.7.4.2.6.4.1-3　56週時までにいずれかの群の2%以上で眼以外に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 173
図 2.7.4.4.1.1.1-1　48週時までに試験眼に発現した有害事象の部分集団別フォレストプロット（nAMD 統合） 217
図 2.7.4.4.1.1.1-2　48週時までに試験眼に発現した AESI の部分集団別フォレストプロット（nAMD 統合） 218
図 2.7.4.4.1.1.2-1　56週時までに試験眼に発現した有害事象の部分集団別フォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 220
図 2.7.4.4.1.1.2-2　56週時までに試験眼に発現した有害事象の部分集団別フォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 221
図 2.7.4.4.1.1.2-3　56週時までに試験眼に発現した AESI の部分集団別フォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 222
図 2.7.4.4.1.1.2-4　56週時までに試験眼に発現した AESI の部分集団別フォレストプロット—

本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合） 223

略語一覧

略号	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AMD	age-related macular degeneration	加齢黄斑変性
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
APTC	anti-platelet Trialists' Collaboration	—
ATE	arterial thromboembolic events	動脈血栓塞栓事象
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
DLE	dose limiting event	用量制限有害事象
DME	diabetic macular edema	糖尿病黄斑浮腫
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DR	diabetic retinopathy	糖尿病網膜症
DRSS	diabetic retinopathy severity scale	—
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に関する省令
IRF	intraretinal fluid	網膜内液
ITT	intention to treat	—
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NPDR	non-proliferative DR	非増殖性糖尿病網膜症
IVT	intravitreal	硝子体内
PD	pharmacodynamics	薬力学
PED	pigment epithelial detachment	網膜色素上皮剥離
PDR	proliferative diabetic retinopathy	増殖性糖尿病網膜症
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
PTI	personalized treatment interval	—
PRN	pro re nata	—
PRP	panretinal photocoagulation	汎網膜光凝固
Q8W	every 8 weeks	8週間隔
SOC	system organ class	器官別大分類
SP	safety-evaluable populations	安全性解析集団
SRF	subretinal fluid	網膜下液
TAE	treat-and-extend	—

略号	英名	和名
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration, nAMD）患者に対するファリシマブ（遺伝子組換え）製剤（以降，ファリシマブ又は別名，RO6867461）投与の安全性は，日本部分集団を含むnAMD患者を対象としたGR40306試験（国際共同第 III 相臨床試験），日本部分集団を含まない 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），CR39521試験（海外第II相臨床試験）及びBP28936試験（海外第I相臨床試験）の成績で評価した。

また，糖尿病黄斑浮腫（diabetic macular edema，DME）患者に対する本剤投与の安全性は，日本部分集団を含む DME 患者を対象とした GR40349試験（国際共同第 III 相臨床試験），日本部分集団を含まない 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。

更に，日本人の nAMD 患者及び DME 患者による JP39844試験（国内第 I 相臨床試験）の成績も併せて評価した。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

本剤の nAMD 患者における安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1に，DME 患者における安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-2に示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要（nAMD）

地域	試験番号 相 位置区分 資料番号	デザイン	対象患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	割付例数
海外	BP28936 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-1	多施設共同 非ランダム化非遮蔽単回投与及び用量漸増並行群間比較	nAMD 患者	安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学	パート A：本剤0.5，1.5，3.0，又は6.0 mg を単回 IVT 投与。（12週時に最終来院） パート B：本剤3.0又は6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（12週時に最終来院）	計24例 パート A：12例 各群3例 パート B：12例 各群6例
国内	JP39844 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-2	多施設共同 非ランダム化非遮蔽用量漸増非対照	nAMD 患者及び DME 患者	安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学	1.5 mg 投与群：本剤1.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院） 6.0 mg 投与群：本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院）	計12例 1.5 mg 投与群：6例（内，nAMD 患者は2例） 6.0 mg 投与群：6例（内，nAMD 患者は2例）

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要（nAMD）（続）

地域	試験番号 相 位置区分 資料番号	デザイン	対象患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	割付例数
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
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	Q12W 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） Q16W 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） ラニビズマブ Q4W 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 Q12W 群：29例 Q16W 群：31例 ラニビズマブ Q4W 群：16例
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）	計671例 A 群：334例 B 群：337例 日本延長コホートにて計81例を追加 A 群：40例 B 群：41例
海外	GR40844 第 III 相 評価資料 5.3.5.1- nAMD-4				B 群（アフリベルセプト群）：アフリベルセプト2.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降はアフリベルセプト2.0 mg を108週時まで Q8W で IVT 投与。（112週時に最終来院）	計658例 A 群：331例 B 群：327例

GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令; IVT = 硝子体内; nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性（別名，滲出型加齢黄斑変性 = wAMD）; PTI = personalized treatment interval; Q4W = 4週間隔; Q8W = 8週間隔; Q12W = 12週間隔; Q16W = 16週間隔。

表 2.7.4.1.1.1-2 本剤の安全性評価に用いた試験の概要（DME）

地域	試験番号 相 位置区分 資料番号	デザイン	対象患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	割付例数
国内	JP39844 第 I 相 評価資料 5.3.3.2-2	多施設共同非ランダム化非遮蔽用量漸増非対照	nAMD 患者及び DME 患者	安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学	1.5 mg 投与群：本剤1.5 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院） 6.0 mg 投与群：本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。（20週時に最終来院）	計12例 1.5 mg 投与群：6例（内，DME 患者は4例） 6.0 mg 投与群：6例（内，DME 患者は4例）
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
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 Q8W 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）	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				B 群（本剤 PTI 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 Q8W 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951例 A 群：317例 B 群：319例 C 群：315例

DME = 糖尿病黄斑浮腫; GCP = 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令; IVT = 硝子体内; nAMD = 新生血管を伴う加齢黄斑変性（別名，滲出型加齢黄斑変性 = wAMD）; PTI = personalized treatment interval; Q4W = 4週間隔; Q8W = 8週間隔; VEGF = 血管内皮増殖因子。

2.7.4.1.1.1.1 nAMD 患者に対する試験

第 III 相の GR40306試験（データカットオフ日：2020年10月26日）及び GR40844試験（データカットオフ日：2020年10月5日）において，本剤6.0 mg 及びアフリベルセプト2.0 mg を硝子体内投与されたそれぞれ計669例及び計657例の nAMD 患者における安全性を評価した。

また，第 II 相の BP29647試験において，本剤1.5 mg，6.0 mg 又はラニビズマブ0.5 mg を硝子体内投与された計262例，第 II 相の CR39521試験において，本剤6.0 mg 又はラニビズマブ0.5 mg を硝子体内投与された計71例，第 I 相の BP28936試験において，本剤0.5 mg，1.5 mg，3.0 mg 又は6.0 mg を硝子体内投与された計24例の nAMD 患者における安全性を評価した。

2.7.4.1.1.1.2 DME 患者に対する試験

第 III 相の GR40349試験（データカットオフ日：2020年10月20日）及び GR40398試験（データカットオフ日：:2020年10月19日）において，本剤6.0 mg 又はアフリベルセプト2.0 mg を硝子体内投与されたそれぞれ計937例及び計950例の DME 患者に対する安全性を評価した。

また，第 II 相の BP30099試験において，本剤1.5 mg，6.0 mg 又はラニビズマブ0.3 mg を硝子体内投与した計224例の DME 患者に対する安全性を評価した。

2.7.4.1.1.1.3 日本人の nAMD 患者及び DME 患者に対する試験

第 III 相の GR40306試験の日本部分集団計52例（2.7.4.4.1.3.1），GR40349試験の日本部分集団計60例（2.7.4.4.1.3.2），及び第 I 相の JP39844試験における本剤1.5 mg 又は6.0 mg を硝子体内投与した計12例（2.7.4.1.1.4.9）に対する安全性を，それぞれ評価した。

2.7.4.1.1.2 対象集団

主な安全性の評価対象は，nAMD 患者（GR40306試験及び GR40844試験）及び DME 患者（GR40349試験及び GR40398試験）であり，主な組入基準を2.7.3.2.1.2及び2.7.3.2.2.2に示した。また，BP28936試験，BP29647試験，CR39521試験における nAMD 患者の主な組入基準をそれぞれ2.7.6.1.1.1，2.7.6.1.3.1，2.7.6.1.4.1に，BP30099試験における DME 患者の主な組入基準を2.7.6.1.7.1に，JP39844試験における nAMD 患者及び DME 患者の組入基準を2.7.6.1.2.1に示した。

2.7.4.1.1.3 安全性データの統合方法と提示方法

有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，治験実施計画書で定義した臨床検査値項目，バイタルサイン，その他の項目を安全性の評価項目とした。

2.7.4.1.1.3.1 安全性データの統合

DME と nAMD は異なる疾患であるため，安全性のデータは疾患間で統合しなかった。DME 対象集団と nAMD 対象集団との間の注目すべき差は，平均年齢及び糖尿病における他の微小血管障害（腎症及び神経障害）等の合併症，並びに糖尿病患者における脳血管及び心血管リスク等の危険因子等であった。第 II 相臨床試験と第 III 相臨床試験の安全性データは，試験デザイン，期間，症例数が著しく異なるため統合しなかった。

1) nAMD

患者集団，投与レジメン，安全性データの収集を含む試験デザインが同一であったため，安全性評価のために nAMD を対象とした GR40306試験及び GR40844試験を統合した。GR40306試験及びGR40844試験は投与内容［本剤の最大16週間隔での硝子体内投与又はアフリベルセプト8週間隔での硝子体内投与］及び投与期間のいずれについても同一であった。

本 M2.7.4では，主要な第 III 相臨床試験である GR40306試験及び GR40844試験の統合データに基づく安全性の結果を示した。統合データの分析は，安全性解析対象集団（第 III 相臨床試験のいずれかの試験で，治験薬の投与を1回以上受けた全患者と定義し，実際に受けた治療に従って群分けした）に基づき，個々の試験の統計解析計画書に記載されたのと同じ解析方法を用いて行った。GR40306試験及び GR40844試験の統合データを，投与群別［Q16W までの本剤（20週時及び24週時の疾患活動性評価のための来院後に Q8W，Q12W 又は Q16W の固定投与法を受けた患者を含む），以下，本剤群とアフリベルセプト群］に示した。眼の有害事象については，試験眼及び非試験眼の有害事象を分けて示した。

GR40306試験及び GR40844試験の統合データに基づき，試験眼における治験薬の曝露量（治験薬の投与回数及び投与期間）及び非試験眼における抗 VEGF 薬の曝露量（投与回数及び抗 VEGF 薬の種類）を集計した。治験薬の投与期間は，最初の治験薬（本剤又はアフリベルセプト）投与から，治験薬投与中止日，治験薬投与終了日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間とした。

nAMD の安全性解析は，以下について示した。

- 48 週時（主要解析時点）までのデータ
- データカットオフ日（GR40306 試験では 2020 年 10 月 26 日，GR40844 試験では 2020 年 10 月 5 日）までのデータ

2) DME

患者集団，投与レジメン，安全性データの収集を含む試験デザインが同一であったため，安全性評価のためにDMEを対象としたGR40349試験及びGR40398試験を統合した。GR40349試験及びGR40398試験は投与内容［本剤の8週間隔又はpersonalized treatment interval（PTI）での硝子体内投与又はアフリベルセプト8週間隔での硝子体内投与］及び投与期間のいずれについても同一であった。

本M2.7.4では，主要な第III相臨床試験であるGR40349試験及びGR40398試験の統合データに基づく安全性の結果を示した。統合データの分析は，安全性解析対象集団（第III相臨床試験のいずれかの試験で，治験薬の投与を1回以上受けた全患者と定義し，実際に受けた治療に従って群分けした）に基づき，個々の試験の統計解析計画書に記載されたのと同じ解析方法を用いて行った。GR40349試験及びGR40398試験の統合データの結果は，受けた実際の治療により，また，両方の本剤群（本剤Q8W群及び本剤PTI群）を統合した結果も示した。眼の有害事象については，試験眼及び非試験眼の有害事象を分けて示した。

GR40349試験及びGR40398試験の統合データに基づき，試験眼における治験薬の曝露量（治験薬の投与回数及び投与期間）及び非試験眼における抗VEGF薬の曝露量（投与回数及び抗VEGF薬の種類）を集計した。治験薬の投与期間は，最初の治験薬（本剤又はアフリベルセプト）投与から，治験薬投与中止日，治験薬投与終了日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間とした。

DMEの安全性解析は，以下について示した。

- 56週時（主要解析時点）までのデータ
- データカットオフ日（GR40349試験では2020年10月20日，GR40398試験では2020年10月19日）までのデータ

2.7.4.1.1.3.2 有害事象の収集

GR40306試験及びGR40844試験では，同意取得後から治験薬初回投与前までは，治験実施計画書で規定した処置に関連する重篤な有害事象のみ，治験薬初回投与後から試験終了時（112週来院時）までは，すべての有害事象を収集した。計画された試験期間よりも早く試験を中止した患者においては，中止来院時までのすべての有害事象を収集した。108週の治験薬の投与よりも前に中止したが治験への参加を継続した患者においては，最終来院時又は試験の終了時までのすべての有害事象を収集した。GR40306試験及びGR40844試験における安全性データの収集方法の詳細は，各試験の総括報告書（5.3.5.1-nAMD-3 3.9.10，5.3.5.1-nAMD-4 3.9.10）に記載した。Anti-platelet Trialists' Collaboration（APTC）で定義された動脈血栓塞栓事象（ATE）は，独立した臨床評価判定委員会により外部で判定された。詳細は各試験の総括報告書（5.3.5.1-nAMD-3 3.9.10.2，5.3.5.1-nAMD-4 3.9.10.2）に記載した。

BP29647試験，CR39521試験及びBP28936試験における安全性データ収集方法は，総括報告書（5.3.5.1-nAMD-1 3.9.5，5.3.5.1-nAMD-2 3.9.6及び5.3.3.2-1 3.9.4）に記載した。

GR40349試験及びGR40398試験では，同意取得後から治験薬初回投与前までは，治験実施計画書で規定した処置に関連する重篤な有害事象のみ，治験薬初回投与後から試験終了時（100週来院時）までは，すべての有害事象を収集した。計画された試験期間よりも早く試験を中止した患者においては，中止来院時までのすべての有害事象を収集した。96週の治験薬の投与よりも前に中止したが治験への参加を継続した患者においては，最終来院時又は試験の終了時までのすべての有害事象を収集した。GR40349試験及びGR40398試験における安全性データの収集方法の詳細は，各試験の総括報告書（5.3.5.1-DME-2 3.9.9，5.3.5.1-DME-3 3.9.10）に記載した。APTCで定義された動脈血栓塞栓事象を，独立した臨床評価判定委員会により外部で判定された。詳細は各試験の総括報告書（5.3.5.1-DME-2 3.9.9.2，5.3.5.1-DME-3 3.9.10.2）に記載した。

BP30099試験における安全性データ収集方法は，総括報告書（5.3.5.1-DME-1 3.8）に記載した。

JP39844試験では，同意取得後から治験薬初回投与前までは，治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置に関連する重篤な有害事象等）のみ，治験薬初回投与後から最終検査・観察終了後までは，すべての有害事象を収集した。JP39844試験における安全性データの収集方法の詳細は，総括報告書（5.3.3.2-2 9.7.4.4）に記載した。

症例報告書に記載の有害事象名は，第 III 相臨床試験（GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験及び GR40398試験）では MedDRA/J Ver. 23.1を基に基本語に置き換え，集計した。BP29647試験，CR39521試験，BP30099試験及び JP39844試験では，MedDRA/J Ver. 20.1を基に基本語に置き換え，集計した。BP28936試験では，MedDRA/J Ver. 18.0を基に基本語に置き換え，集計した。

2.7.4.1.1.3.3 有害事象の重症度分類

有害事象の重症度を以下の基準に従って判断した。

- 軽度：不快感はあるが，日常活動に支障はない。
- 中等度：日常の活動量が減少する，又は日常活動に影響する不快感がある。
- 高度：労働や日常生活が不能になる。

2.7.4.1.1.3.4 有害事象の因果関係の評価

患者の状態や有害事象が起きた状況及び他の潜在的要因を評価し，有害事象と治験薬との因果関係を「あり」又は「なし」で判断した。

2.7.4.1.1.3.5 重篤な有害事象

以下を重篤な有害事象と定義した。

a. 死に至った有害事象（実際に死因となった有害事象，又は致死的な有害事象）
b. 生命を脅かす有害事象（発現時点で患者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）
c. 治療のために入院又は入院期間の延長を要した有害事象
d. 永続的又は重大な障害・機能不全に至った有害事象（患者の通常の生活能力が著しく損なわれた有害事象）
e. 治験薬に曝露された女性から産まれた新生児/乳児に先天異常・先天性欠損を生じさせるに至った有害事象
f. その他の医学的に重要な状態と判断された事象又は反応（例えば，患者が危険にさらされた，又は上記の転帰を回避するために内科的/外科的介入が必要となった事象又は反応）

2.7.4.1.1.3.6 特に注目すべき有害事象

以下を特に注目すべき有害事象（AESI）と定義した。

a. Hy’s Law で定義される，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST の上昇を含む，薬剤性肝障害が疑われる事象
b. 以下に定義する治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象
   - 病原性又は非病原性の生物，ウイルス，又は感染性粒子（例えば伝染性海綿状脳症を伝播するプリオンタンパク）。感染性物質の伝播は医薬品を投与した患者の臨床症状又は臨床検査所見から疑われる可能性がある。感染性物質の伝播は治験薬への混入が疑われる場合のみ適用される。
c. 以下の基準が該当する視力を脅かす有害事象
   - 直近の視力と比べて，1 時間超持続する 30 文字以上の視力低下に至った有害事象

- 永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入（抗感染症薬の硝子体内投与を伴う既存の外科手術，硝子体切除術，硝子体穿刺，生検，又はガス置換又は薬剤投与を伴うレーザー治療又は網膜冷凍凝固術）が必要となった有害事象
- 高度の眼内炎症（眼内炎，4+の前房内細胞/フレア，又は 4+の硝子体炎）を伴う有害事象

2.7.4.1.1.3.7 臨床検査値異常

臨床検査値異常の内，以下を有害事象と定義した。

a. 臨床症状を伴う異常
b. 治験薬に関する変更（用量の変更，投与中断，投与中止等）に至った異常
c. 医学的介入（低カリウム血症に対するカリウム補給等）又は併用療法の変更に至った異常
d. 治験責任医師により臨床的に重要な所見であると判断された異常

2.7.4.1.1.3.8 バイタルサイン異常

バイタルサイン異常の内，以下を有害事象と定義した。

a. 臨床症状を伴う異常
b. 治験薬に関する変更（用量の変更，投与中断，投与中止等）に至った異常
c. 医学的介入又は併用療法の変更に至った異常
d. 治験責任医師により臨床的に重要な所見であると判断された異常

2.7.4.1.1.3.9 既存の病状の悪化

GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験において，既存の病状は，スクリーニング来院時に認められた病状であり，試験中に頻度，重症度，又は特性が悪化した場合にのみ，既存の病状を有害事象として収集した。

JP39844試験において，既存の病状は，治験薬投与開始時点で認められた病状であり，試験中に頻度，重症度，又は特性が悪化した場合にのみ，既存の病状を有害事象として収集した。

2.7.4.1.1.3.10 試験眼における病状の悪化

GR40306試験，GR40844試験において，試験眼の nAMD の一部として想定し得る医学的事象の発生又は症状の悪化は，治験責任医師が想定以上に重症度や頻度が悪化した，又は特質が変化したと判断した場合，有害事象として収集した。

GR40349試験，GR40398試験において，試験眼の DME 又は DR の一部として想定し得る医学的事象の発生又は症状の悪化は，治験責任医師が想定以上に重症度や頻度が悪化した，又は特質が変化したと判断した場合，有害事象として収集した。

JP39844試験において，nAMD 又は DME の悪化に関連すると考えられる医学的事象や症状悪化の徴候は，治験責任医師又は治験分担医師が想定以上に重症度又は発現頻度が悪化した，又は特質が変化したと判断した場合，有害事象として収集した。

2.7.4.1.1.3.11 統合解析での有害事象の集計

通常の有害事象の集計に加えて，試験眼における眼内炎症（IOI）及び網膜血管閉塞事象，並びに以下の安全性プロット及び部分集団解析を示した。眼内炎症には，前房のフレア，脈絡網膜炎，前房の炎症，虹彩毛様体炎，虹彩炎，角膜後面沈着物，角膜ぶどう膜炎，非感染性眼内炎，処置後炎症，ぶどう膜炎及び硝子体炎を含めた。虹彩炎，虹彩毛様体炎，硝子体炎及び眼内炎の定義は，5.3.5.1-nAMD-3 Protocol version 3の5.3.5項，5.3.5.1-nAMD-4 Protocol version 3の5.3.5項，5.3.5.1-DME-2 Protocol version 3の5.3.5項及び5.3.5.1-DME-3 Protocol version 3の5.3.5

項に示した。網膜血管閉塞事象には，網膜動脈塞栓症，網膜動脈閉塞及び網膜静脈閉塞を含めた。安全性は，総注射回数に対する眼の有害事象及び眼の重篤な有害事象の集計によっても評価した。

眼内炎症を認めた各患者の治験薬投与日，及び重篤又は重症度が高度とされた眼内炎症の発現日を図示した。また，フォレストプロットにより，以下のカテゴリーごとの結果を示した。

- いずれかの群（DME では各本剤群は別々に検討）の 1%以上で試験眼に発現した有害事象
- いずれかの群（DME では各本剤群は別々に検討）の 2%以上で眼以外に発現した有害事象
- いずれかの群（DME では各本剤群は別々に検討）の 2 例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象
- いずれかの群（DME では各本剤群は別々に検討）の 2 例以上で眼以外に発現した重篤な有害事象

また，統合データにおいて，試験眼に発現した有害事象，重篤な有害事象，眼以外に発現した有害事象及び試験眼に発現した AESI に関して，以下の部分集団別に解析した。

- ベースライン時の糖尿病網膜症（DR）重症度［DME のみ，非増殖性糖尿病網膜症（NPDR）（DRSS が 53 以下）及び増殖性糖尿病網膜症（PDR）（DRSS が 53 超）］
- ベースライン時の HbA1c（DME のみ，8%以下及び 8%超）
- 年齢（nAMD では，75 歳未満及び 75 歳以上，並びに 85 歳未満及び 85 歳以上
  DME では，65 歳未満及び 65 歳以上，並びに 75 歳未満及び 75 歳以上）
- 性別（女性及び男性）
- 人種（白人，アジア人及びその他）
- リスクの対象となる以下の既往歴の有無によりそれぞれ定義される 3 つの疾患カテゴリー（腎疾患，心疾患及び血管疾患）
  - 腎不全，中等度から高度の慢性腎疾患として定義される腎疾患の危険因子
  - 心房細動，冠動脈疾患，全身性高血圧，狭心症，心筋梗塞，うっ血性心不全並びに眼における緑内障及び血管新生緑内障の既往と定義される心疾患の危険因子
  - 一過性脳虚血発作，脳血管疾患，末梢血管疾患，脳血管発作（脳卒中），深部静脈血栓症並びに目における右室閉塞（RVO）の既往歴として定義される血管疾患の危険因子

2.7.4.1.1.3.12 眼の評価

以下の眼評価の結果を記述的要約及び図（該当する場合）により投与群，測定時点及び試験眼又は非試験眼別に要約した。

- 眼圧
- 細隙灯顕微鏡検査
- 倒像眼底検査

治験薬投与前の眼圧測定値のベースラインからの変化量，治験薬投与前後の眼圧測定値の変化及び治験薬投与前の眼圧測定値の経時的変化を要約した。細隙灯顕微鏡検査で測定した眼内炎症，白内障及び硝子体出血等の有無を Grade 別に集計した（前房のフレア又は前房内細胞及び硝子体細胞については5.3.5.1-nAMD-3，5.3.5.1-nAMD-4，5.3.5.1-DME-2及び5.3.5.1-DME-3の Protocol 1　Appendix 3の Grade 分類に従う）。倒像眼底検査から判定した網膜孔又は網膜剥離の有無を集計した。

BP29647試験，CR39521試験及び BP28936試験における眼の評価については，総括報告書（5.3.5.1-nAMD-1 3.8.7.1，5.3.5.1-nAMD-2 3.8.1.2及び5.3.3.2-1 3.9.4.7）に記載した。

BP30099試験及び JP39844試験については，眼の評価をそれぞれ5.3.5.1-DME-1 3.9.5.6及び5.3.3.2-2 9.5.2 (8)に記載した。

2.7.4.1.1.3.13 免疫原性評価

GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験，GR40398試験，BP29647試験，CR39521試験，BP28936試験及び BP30099試験における免疫原性の評価は，抗薬物抗体（ADA）評価が1回以上行われた患者である免疫原性解析集団において実施した。ベースライン時及び治験薬投与後における ADA 陽性及び ADA 陰性の患者数と割合を，投与群ごとに集計，要約した。ADA の発現状況と安全性，有効性，薬物動態，及びバイオマーカーとの関連を解析した。

治験薬投与後の ADA の評価は，ベースライン時に ADA 陰性又は欠測だが，治験薬投与後に ADA 陽性となった場合（治療誘発性 ADA 反応，treatment-induced ADA response），又はベースライン時に ADA 陽性で，治験薬投与後にベースライン時より科学的に明らかに ADA 価が上昇した場合，ADA 陽性の患者とした。ベースライン時に ADA が陰性又は欠測で，治験薬投与後のすべての検査でも ADA が陰性であった場合，又はベースライン時に ADA 陽性で，治験薬投与後にベースライン時より科学的に明らかに ADA 価が上昇しなかった場合，ADA 陰性の患者とした。

JP39844試験における免疫原性の評価は，治験薬投与前後に ADA 評価が1回以上行われた患者を対象に実施した。本剤投与期間中及び後観察期間中における ADA 陽性例及び陰性例の数と割合を，投与群ごとに集計した。

ベースライン時に ADA 陰性だが，治験薬投与後に ADA 陽性となった場合（本剤投与誘発性の ADA 反応），又はベースライン時に ADA 陽性で，治験薬投与後にベースライン時より科学的に明らかに ADA 価が上昇した場合［本剤投与による ADA 反応の増強，ベースライン時 ADA 価の4倍以上（0.60 Titer unit 以上）となった場合］，ADA 陽性の患者とした。ベースライン時に ADA が陰性で，治験薬投与後の検査でも ADA が陰性であった場合，又はベースライン時に ADA 陽性で，治験薬投与後にベースライン時より科学的に明らかに ADA 価が上昇しなかった（ベースライン時 ADA 価の4倍以上とならなかった）場合，ADA 陰性の患者とした。

2.7.4.1.1.4 個々の試験の安全性の結果の概要

GR40306試験，GR40844試験，BP29647試験，CR39521試験及び BP28936試験の試験デザインは2.7.3.2.1.1に，GR40349試験，GR40398試験及び BP30099試験の試験デザインは2.7.3.2.2.1に，JP39844試験の試験デザインは2.7.3.2.3.1.1に，それぞれ記載した。

2.7.4.1.1.4.1 GR40306試験（nAMD 第 III 相臨床試験）

本剤群の患者には本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与した。20週時，24週時の疾患活動性評価により本剤6.0 mg を60週まで8，12又は16週間隔で硝子体内投与した。以降は本剤6.0 mg を108週まで PTI で硝子体内投与した。アフリベルセプト群の患者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。以降はアフリベルセプト2.0 mg を108週時まで8週間隔で硝子体内投与した。

抗 VEGF 薬未治療患者約640例を登録し，本剤群及びアフリベルセプト群に1:1の比で割り付ける計画とした。

なお，日本の治験実施施設で登録された患者集団を日本部分集団とし，その結果を2.7.4.4.1.3に示した。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81例追加登録した。日本延長コホート期間中に追加登録した被験者から得たデータは，GR40306試験の主要解析に含めなかった。

1) 患者背景

日本を含む15カ国から計671例が登録され，本剤群に334例，アフリベルセプト群に337例割り付けられた。この内2例（各群1例）は治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団から除外された。未投与の理由は，医師の判断（1例は患者が計画書の手順を遵守できなかったため，もう1例は患者の認知障害のため）であった。

患者背景は投与群間で概ね同様であり，想定される患者集団と一致していた。全例の登録時の平均年齢は76.3歳（本剤群75.9歳，アフリベルセプト群76.7歳）であり，75歳以上の患者が過半数（62.1%）であり，女性が過半数（59.9%）であった。白人が90.2%，地域は米国及びカナダが54.5%，民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が91.1%であった。全体では，患者の8.0%がアジア人であり，主に日本人（98.1%）であった。これは投与群間で同様であった。

試験眼において，網膜色素上皮剥離（PED）がなかった患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ8.7%及び7.7%であり，投与群間で同様であった。試験眼の網膜色素上皮剥離の高さは本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ125.3 μm 及び116.9 μm であった（5.3.5.1-nAMD-3 t_ef_cb_SRPEEFC_PREST_IT_26OCT2020_40306）。

試験眼において，フルオレセイン蛍光眼底造影（FFA）による CNV 領域の場所で多かったのは（本剤群及びアフリベルセプト群別）中心窩下（subfoveal，60.2%及び55.2%），次いで傍中心窩（juxtafoveal，26.3%及び26.1%），中心窩外（extrafoveal，12.3%及び16.3%）であった。CNV のサブタイプで多かったのは（本剤群及びアフリベルセプト群別），Occult Type（53.0%及び51.6%）及び Classic Type（25.1%及び21.7%）であった（表 2.7.4.1.3.1.4-2）。

nAMD と診断されてからの期間（患者の報告による）の平均値（標準偏差）は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.5カ月（4.8）及び1.1カ月（2.7）であり，中央値（範囲）はそれぞれ0.6カ月（0～62）及び0.6カ月（0～32）であった。

眼以外の患者背景は投与群間で同様であった。喫煙未経験者が47.2%，過去に喫煙歴ありの患者が39.8%であった。全体の BMI の平均値は27.8 kg/m^{2}であった。収縮期血圧の平均値は135.4 mmHg，拡張期血圧は77.2 mmHg であった。

患者背景の詳細は5.3.5.1-nAMD-3 4.5参照。

2) 治験薬の曝露状況

48週時までの投与期間の中央値はいずれの投与群においても48.1週であり，投与群間で同じであった（5.3.5.1-nAMD-3 7.2）。

3) 安全性の結果

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプトと同様であることが示唆された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が低く，本剤の忍容性は概して良好であった。有害事象は全般的にコントロール可能であり，想定されない新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

48週時までの結果を以下に記載する（表 2.7.4.1.1.4.1-1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 71.5%（238/333 例）及び 69.9%（235/336 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 36.3%及び 38.1%であり，同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象は，結膜出血，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），ドライアイ，硝子体剥離，硝子体浮遊物，眼痛，白内障，眼圧上昇，網膜色素上皮裂孔及び乾性加齢黄斑変性（萎縮型加齢黄斑変性）であった（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。硝子体浮遊物（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 3.9%及び 2.1%）の重症度はすべて軽度であり，すべて非重篤であった。網膜色素上皮裂孔（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 2.7%及び 1.8%）の重症度は軽度又は中等度であった。

- 試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群のいずれの群においても 2.7%であった。
- いずれの群においても 2%以上で試験眼に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.2.2.1.1-2）。
- 試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.8%（6 例；白内障，点状角膜炎，核性白内障，ぶどう膜炎，星状硝子体症，処置による疼痛及びウイルス性ぶどう膜炎各 1 例），2.4%［8 例；新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）3 例，眼痛，網膜下線維症，複視，硝子体網膜牽引症候群及び眼瞼乳頭腫各 1 例］であり，同様であった。これらの内，副作用は，本剤群のぶどう膜炎及び星状硝子体症各 1 例であった。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.2%（4 例）及び 1.8%（6 例）であり，低かった。いずれかの群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した重篤な有害事象は新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1 例及び 3 例）及び網膜色素上皮裂孔（本剤群で 2 例）であった（表 2.7.4.2.4.1.1-1）。
- 試験眼に発現した重篤な副作用はアフリベルセプト群で認められず，本剤群の 3 例（0.9%）に 3 件認められた。その内訳は，網膜色素上皮裂孔（2 例，0.6%）及びぶどう膜炎（1 例，0.3%）であった（表 2.7.4.2.4.1.1-2）。
- 眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群で 0.3%（1 例，新生血管加齢黄斑変性）であり，アフリベルセプト群で認められず，低かった（表 2.7.4.2.5.1.1-1）。新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）と治験薬との因果関係は否定された。
- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.9%（3 例）及び 1.2%（4 例）であり，低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象は，いずれの群にも認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_DSC_W48_SE_nAMD_HLS）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.9%（3 例）及び 1.8%（6 例）であった。新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）以外の事象の発現例数はいずれかの群で 1 例であった（表 2.7.4.2.6.1.1-1）。試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった AESI は 2 件（網膜色素上皮裂孔及びぶどう膜炎）であり，両事象は 1 時間を超える 30 文字以上の視力低下に至った AESI であった（5.3.5.1-nAMD-3 7.3.4）。
- 眼内炎はいずれの群にも認められなかった。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 0.6%（2 例）であり，低かった（表 2.7.4.2.6.2.1-1）。網膜血管炎又は網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は認められなかった（表 2.7.4.2.6.2.1-2）。30 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症（ぶどう膜炎）が本剤群の 1 例に認められた。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 52.3%及び 51.8%であり，投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 5%以上で眼以外に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，上咽頭炎（5.4%及び 8.3%），尿路感染（5.1%及び 3.0%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-1）。
- 眼以外に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群で，それぞれ 5.1%及び 8.3%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。これらの内，副作用は認められなかった。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 9.0%及び 10.1%であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.2-1，表 2.7.4.7-29）。
- 死亡は 6 例で認められ，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 0.3%（1 例）であり，いずれも治験薬投与との関連は否定された（2.7.4.2.3.1）。

- 外部判定による APTC 事象の発現頻度はいずれの群においても 0.9%（3 例）であり，低かった。
- 臨床検査項目及びバイタルサインにおいて，投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。
- ADA 陽性の発現頻度は全体として低かった。本剤の投与を受け，投与後の評価が可能であった患者の内，本剤投与後に抗体が検出された（Treatment emergent ADA）患者は 8.8%（29/328 例）であり，この内，28 例は本剤投与後に陽性に転じた（Treatment induced ADA）。ADA 陽性例の数が少なかったため評価に限界があるものの，ADA の安全性に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4.1.1.4.1-1 48週時までの有害事象の概況（GR40306試験）

Protocol: GR40306
Clinical Cutoff Date: 26OCT2020

	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)
Total number of patients with at least one AE	238 (71.5%)	235 (69.9%)
Total number of AEs	858	812
Total number of patients with at least one SAE	34 (10.2%)	44 (13.1%)
Total number of SAEs	47	67
Total number of deaths	5 (1.5%)	1 (0.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Total number of patients with at least one AESI	3 (0.9%)	12 (3.6%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one		
AE	121 (36.3%)	128 (38.1%)
SAE	4 (1.2%)	6 (1.8%)
AE leading to withdrawal from study treatment	1 (0.3%)	0
Treatment related AEs	9 (2.7%)	9 (2.7%)
Treatment related SAEs	3 (0.9%)	0
AE of Special Interest	3 (0.9%)	6 (1.8%)
Drop in VA score >=30	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Associated with severe IOI	0	1 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	1 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one		
AE	76 (22.8%)	81 (24.1%)
SAE	0	5 (1.5%)
AE of Special Interest	0	5 (1.5%)
Drop in VA score >=30	0	3 (0.9%)
Associated with severe IOI	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	2 (0.6%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one		
AE	174 (52.3%)	174 (51.8%)
SAE	30 (9.0%)	34 (10.1%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.6%)	3 (0.9%)
AE of Special Interest	0	1 (0.3%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Adjudicated APTC events	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Non-fatal MI	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Non-fatal Stroke	0	1 (0.3%)
Death	2 (0.6%)	1 (0.3%)

表 2.7.4.1.1.4.1-1　48週時までの有害事象の概況（GR40306試験）（続）

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Antiplatelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation; SAE=Serious Adverse Event; VA=Visual Acuity.
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause).
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score (compared with the last of VA prior to the most recent assessment) lasting more than 1 hour.
Cases of potential drug-induced liver injury that include an elevated ALT or AST with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's Law.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40306/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ae_oview_W48_SE_26OCT2020_40306.out
28JAN2021 0:31

[5.3.5.1-nAMD-3 Table 21を再掲]

2.7.4.1.1.4.2 GR40844試験（nAMD 第 III 相臨床試験）

投与群及び投与方法はGR40306試験と同じとした。

1) 患者背景

日本を含まない20カ国から計658例が登録され，本剤群に331例，アフリベルセプト群に327例割り付けられた。この内1例（アフリベルセプト群）は治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団から除外された。本患者は選択基準を満たさなかったが，施設で間違って登録された。

患者背景は投与群間で概ね同様であり，想定される患者集団と一致していた。全例の登録時の平均年齢は75.5歳（本剤群74.8歳，アフリベルセプト群76.1歳）であり，75歳以上の患者が過半数（56.4%）であった。女性が過半数（59.4%）で，白人が83.3%であった。地域は，米国及びカナダ又はアジア以外が49.1%，米国及びカナダ地域が40.6%，アジアが10.3%であった。民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が85.3%であった。アジア人の患者の内，韓国人が50.0%，台湾人が26.4%，中国人が19.4%であった。

試験眼において，PED がなかった患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ6.9%及び8.3%であり，投与群間で同様であった。試験眼の網膜色素上皮剥離の高さは本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ140.8 µm 及び108.2 µm であった（5.3.5.1-nAMD-4 t_ef_cb_SRPEEFC_PREST_IT_05OCT2020_40844）。

試験眼において，FFA による CNV 領域の場所で多かったのは（本剤群及びアフリベルセプト群別）中心窩下（63.1%及び58.4%），次いで傍中心窩（22.1%及び25.7%），中心窩外（12.7%及び13.5%）であった。CNV のサブタイプで多かったのは Occult Type（51.7%及び42.8%）及び Classic Type（29.6%及び33.3%）であった（表 2.7.4.1.3.1.4-2）。

nAMD と診断されてからの期間（患者の報告による）の平均値（標準偏差）は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ3.2カ月（14.5）及び1.7カ月（4.5）であり，中央値（範囲）はそれぞれ0.6カ月（0～187）及び0.7カ月（0～51）であった。

眼以外の患者背景は投与群間で同様であった。喫煙未経験者が49.8%，過去に喫煙歴ありの患者が33.4%であった。BMI の平均値は27.9 kg/m^2であった。収縮期血圧の平均値は133.4 mmHg，拡張期血圧は76.8 mmHg であった。

患者背景の詳細は5.3.5.1-nAMD-4 4.5参照。

2) 治験薬の曝露状況

48週時までの投与期間の中央値はいずれの投与群においても48.1週であり，投与群間で同じであった（5.3.5.1-nAMD-4 7.2）。

3) 安全性の結果

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプトと同様であることが示唆された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が低く，本剤の忍容性は概して良好であった。有害事象は全般的にコントロール可能であり，想定されない新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

48週時までの結果を以下に記載する（表 2.7.4.1.1.4.2-1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 70.4%（233/331 例）及び 76.1%（248/326 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 40.2%及び 36.2%であり，同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象は，結膜出血，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），硝子体剥離，眼痛，白内障，眼圧上昇，ドライアイ，網膜色素上皮裂孔，眼の異物感，点状角膜炎及び硝子体浮遊物であった（表 2.7.4.2.2.1.1-

1）。硝子体浮遊物（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.1%及び1.2%）の重症度はいずれも軽度であり，すべて非重篤であった。

- 試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 3.0%及び2.5%であり，同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.2.2.1.1-2）。
- 試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 2.1%［7 例；網膜色素上皮裂孔及び眼圧上昇各 2 例，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），眼痛，ぶどう膜炎，脈絡網膜炎及び網膜下線維症各 1 例］及び 0.9%（3 例；ぶどう膜炎，皮質白内障及び眼圧上昇各 1 例）であり，同様であった。これらの内，副作用は，本剤群のぶどう膜炎及び網膜色素上皮裂孔各 1 例，アフリベルセプト群のぶどう膜炎 1 例であった。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも 2.1%（7 例）であり，低かった。本剤群又はアフリベルセプト群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した重篤な有害事象は網膜色素上皮裂孔及び硝子体炎（いずれも本剤群に 2 例）であった（表 2.7.4.2.4.1.1-1）。
- 試験眼に発現した重篤な副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 0.3%（1 例）であった。その内訳は，網膜色素上皮裂孔，硝子体炎（いずれも本剤群 0.6%，2 例）及びぶどう膜炎（本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも 0.3%，1 例）であった（表 2.7.4.2.4.1.1-2）。
- 眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 0.3%（1 例）であり，低かった。その内訳は，本剤群ではぶどう膜炎，虹彩毛様体炎，網膜色素上皮裂孔，硝子体剥離及び硝子体炎（各 0.3%，1 例），アフリベルセプト群ではぶどう膜炎（0.3%，1 例）であった（表 2.7.4.2.5.1.1-1）。これらの内，副作用は，本剤群ではぶどう膜炎，虹彩毛様体炎，網膜色素上皮裂孔及び硝子体炎（各 0.3%，1 例），アフリベルセプト群ではぶどう膜炎（0.3%，1 例）であった。
- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 1.8%（6 例）であり，低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_DSC_W48_SE_nAMD_HLS）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.5%（5 例）及び 1.8%（6 例）であり，低かった。いずれかの群の 2 例以上に認められた試験眼に発現した AESI は認められなかった（表 2.7.4.2.6.1.1-1）。試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった AESI は本剤群で 2 件（硝子体炎及び網膜色素上皮裂孔）及びアフリベルセプト群で 1 件（ぶどう膜炎）であり，いずれの事象も 1 時間を超える 30 文字以上の視力低下に至った AESI であった。
- 眼内炎はアフリベルセプト群で 1 例認められた。報告によると，硝子体グラム染色は白血球陽性であり，細菌及び硝子体培養はいずれの増殖に対しても陰性であった。同事象は治療（硝子体穿刺後，シプロフロキサシン及びデキサメサゾンの注射）により回復した。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 2.4%（8 例）及び 1.8%（6 例）であり，低かった（表 2.7.4.2.6.2.1-1）。網膜血管炎又は網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は認められなかった。15 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症である脈絡網膜炎（ウイルス性；水痘帯状疱疹）が本剤群の 1 例に認められた。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 52.0%及び 58.0%であり，投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 5%以上で眼以外に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，上咽頭炎（7.3%及び 4.9%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-1）。
- 眼以外に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群で，それぞれ 6.0% 及び 11.7% であった（5.3.5.3-nAMD-1

t_ae_sev_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。これらの内，副作用は本剤群の 2 例（心不全及び血栓性脳梗塞）に認められた。

- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 11.5%及び 14.7%であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.2-1，表 2.7.4.7-29）。
- 死亡は 11 例で認められ，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.2%（4 例）及び 2.1%（7 例）であり，いずれも治験薬投与との関連は否定された（2.7.4.2.3.1）。
- APTC で定義された動脈血栓塞栓事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.2%（4 例）及び 0.9%（3 例）であり，低かった。
- 臨床検査項目及びバイタルサインにおいて，投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。
- ADA 陽性の発現頻度は全体として低かった。本剤の投与を受け，投与後の評価が可能であった患者の内，本剤投与後に抗体が検出された（Treatment emergent ADA）患者は 11.9%（39/329 例）であり，全例が本剤投与後に陽性に転じた（Treatment induced ADA）患者であった。ADA 陽性例の数が少なかったため評価に限界があるものの，ADA の安全性に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4.1.1.4.2-1 48週時までの有害事象の概況（GR40844試験）

Protocol: GR40844
Clinical Cutoff Date: 05OCT2020

	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)
Total number of patients with at least one AE	233 (70.4%)	248 (76.1%)
Total number of AEs	812	846
Total number of patients with at least one SAE	49 (14.8%)	57 (17.5%)
Total number of SAEs	68	122
Total number of deaths	4 (1.2%)	7 (2.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	5 (1.5%)	6 (1.8%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	8 (2.4%)	1 (0.3%)
Total number of patients with at least one AESI	11 (3.3%)	8 (2.5%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one		
AE	133 (40.2%)	118 (36.2%)
SAE	7 (2.1%)	7 (2.1%)
AE leading to withdrawal from study treatment	5 (1.5%)	1 (0.3%)
Treatment related AEs	10 (3.0%)	8 (2.5%)
Treatment related SAEs	5 (1.5%)	1 (0.3%)
AE of Special Interest	5 (1.5%)	6 (1.8%)
Drop in VA score >=30	4 (1.2%)	5 (1.5%)
Associated with severe IOI	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one		
AE	93 (28.1%)	81 (24.8%)
SAE	7 (2.1%)	2 (0.6%)
AE of Special Interest	6 (1.8%)	2 (0.6%)
Drop in VA score >=30	5 (1.5%)	1 (0.3%)
Associated with severe IOI	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one		
AE	172 (52.0%)	189 (58.0%)
SAE	38 (11.5%)	48 (14.7%)
AE leading to withdrawal from study treatment	3 (0.9%)	0
AE of Special Interest	0	0
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Adjudicated APTC events	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Non-fatal MI	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Non-fatal Stroke	2 (0.6%)	0
Death	0	2 (0.6%)

表 2.7.4.1.1.4.2-1　48週時までの有害事象の概況（GR40844試験）（続）

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Antiplatelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation; SAE=Serious Adverse Event; VA=Visual Acuity.
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause).
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score (compared with the last of VA prior to the most recent assessment) lasting more than 1 hour.
Cases of potential drug-induced liver injury that include an elevated ALT or AST with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's Law.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/GR40844/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ae_oview_W48_SE_05OCT2020_40844.out
28JAN2021 16:40

[5.3.5.1-nAMD-4 Table 21を再掲]

2.7.4.1.1.4.3 BP29647試験（nAMD 第 II 相臨床試験）

A 群の患者にはラニビズマブ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。

1) 患者背景

患者背景は全体的に投与群間でよく均衡が取れていた。年齢の平均値（標準偏差）は A 群［76.4歳（8.9）］が他の投与群［B 群で78.2歳（8.9），C 群で78.0歳（9.1），D 群で80.0歳（8.0），E 群で79.2歳（8.3）］に比べて低かった。白人がほとんど（98.1%）であり，女性（65.4%）が男性（34.6%）に比べて多かった。

2) 治験薬の曝露状況

未治療の CNV を伴う AMD 患者273例が登録された。投与群別の内訳は，A 群：ラニビズマブ0.5 mg 4週間隔投与群に68例，B 群：本剤1.5 mg 4週間隔投与群に47例，C 群：本剤6.0 mg 4週間隔投与群に42例，D 群：本剤6.0 mg を4週間隔で12週時まで投与後，本剤6.0 mg を8週間隔投与する群に47例，E 群：ラニビズマブ0.5 mg を4週間隔で8週時まで投与後，本剤6.0 mg を4週間隔で投与する群に69例であった。1施設での GCP 違反により10例（A 群0例，B 群1例，C 群3例，D 群1例，E 群5例）が解析から除外され，解析対象は263例となった。除外された10例の安全性データはレビューされた。除外されたことにより結果に大きな影響はなかった。

試験を中止したのは263例中21例（A 群4例，B 群6例，C 群3例，D 群2例，E 群6例）であり，242例（92.0%）が試験を完了した。

死亡例が E 群に1例認められた。91歳であった本患者は Day 139に治験薬の最後の投与を受け，Day 174に死亡した。自然死であり，剖検は行われなかった。

3) 安全性の結果

有害事象の概況を表 2.7.4.1.1.4.3-1に示した。

安全性解析対象集団は，治験を早期に中止したか否かにかかわらず，治験薬を少なくとも1回投与された全例とされ，262例であった（A 群の1例は治験薬を投与されなかったことから安全性解析解析集団には含まれなかった）。

また，1施設での GCP 違反により解析対象から除外された10例は，安全性解析対象集団に含まれなかった。これら10例のデータを削除しても，結果に大きな影響はなかった。

- 有害事象は計 81.7%（214 例）に発現し，有害事象の発現頻度は 5 つの投与群間で概ね同程度であった（表 2.7.6.2-3）。
- 眼の有害事象の大部分は試験眼に発現した。試験眼の有害事象は，全体で 47.7%（125 例），A 群の 41.8%（28 例），B 群の 45.7%（21 例），C 群の 53.8%（21 例），D 群の 58.7%（27 例）及び E 群の 43.8%（28 例）に認められた。発現頻度は投与群間で概ね同程度であったが，C 群及び D 群で高かった。全体で発現頻度が高かったのは，順に結膜出血，眼痛及び硝子体剥離であった。試験眼の副作用は全体で 5.0%（13 例），A 群の 4.5%（3 例 5 件，前房のフレア 3 例，前房内細胞 2 例），B 群の 8.7%（4 例 4 件，眼痛，網膜出血，視力障害，硝子体浮遊物各 1 例），C 群の 7.7%（3 例 3 件，網膜色素上皮裂孔，眼刺激，硝子体浮遊物各 1 例），D 群の 6.5%（3 例 3 件，網膜色素上皮裂孔 2 例，眼痛 1 例）に認められ，E 群では認められなかった（表 2.7.4.1.1.4.3-1，表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-7）。試験眼の重篤な有害事象は全体で 1.9%（5 例），B 群の 6.5%（3 例に 4 件，角膜後面沈着物，網膜出血，視力低

下及び眼内炎），E 群の 3.1%（2 例に 2 件，緑内障及び眼内炎）に認められた。この内，網膜出血は副作用であった。

- 非試験眼の有害事象は，全体で 32.1%（84 例），A 群の 31.3%（21 例），B 群の 34.8%（16 例），C 群の 23.1%（9 例），D 群の 39.1%（18 例）及び E 群の 31.3%（20 例）に認められた。全体で発現頻度が高かったのは，順に新生血管加齢黄斑変性，硝子体剥離及び網膜出血であった（表 2.7.6.2-5）。非試験眼の副作用は認められなかった。非試験眼の重篤な有害事象は全体で 1.1%（3 例），A 群の 1.5%（1 例，新生血管加齢黄斑変性），B 群の 2.2%（1 例，黄斑円孔）及び D 群の 2.2%（1 例，新生血管加齢黄斑変性）に認められた。
- 眼以外の有害事象は，全体で 64.9%（170 例），A 群の 55.2%（37 例），B 群の 80.4%（37 例），C 群の 59.0%（23 例），D 群の 65.2%（30 例）及び E 群 67.2%（43 例）に認められた。発現頻度は投与群間で概ね同程度であったが，B 群で高かった。眼以外の副作用は認められなかった。眼以外の重篤な有害事象は全体で 12.6%（33 例）に認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 4.2%（11 例）に認められ，この内，試験眼の有害事象が 5 例（B 群 1 例，E 群 4 例），眼以外の有害事象が 5 例（A 群 1 例，B 群 2 例，E 群 2 例）であった。この内，副作用は網膜出血 1 例（B 群）であった。
- 死亡に至った有害事象が E 群（ラニビズマブ 0.5 mg を 4 週間隔で 8 週時まで投与後，本剤 6.0 mg を 4 週間隔で 32 週時まで投与）の 1 例（心肺停止）で眼以外の有害事象として報告された。この有害事象は治験薬との因果関係なしと判断された。
- 臨床検査値，心電図及びバイタルサインのデータを検討した結果，試験終了時には，投与群間で臨床検査値，心電図及びバイタルサインの平均パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 全体で，試験中のいずれかの時点で ADA 陽性であったのは 26 例であった。ADA 陽性の全身薬物動態に対する明らかな影響は認められず，ADA 陽性であった患者の大半（21/26 例）では眼内炎症を示唆する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.1.1.4.3-1 有害事象の概況（BP29647試験）

Overall Adverse Events Profile, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP29647

	0.5 mg ranibizumab Monthly (N=67)	1.5 mg RO6867461 Monthly (N=46)	6 mg RO6867461 Monthly (N=39)	6 mg RO6867461 Monthly(Wk12), Bi-Monthly (Wk28) (N=46)	0.5 mg ranibizumab Monthly(Wk8), 6 mg RO6867461 Monthly (Wk32) (N=64)
Total number of patients with at least one AE	51 (76.1%)	39 (84.8%)	31 (79.5%)	39 (84.8%)	54 (84.4%)
Total number of events	191	187	131	150	193
Total number of patients withdrawn due to an AE	1 (1.5%)	3 (6.5%)	0	0	5 (7.8%)
Total number of patients with at least one					
Ocular adverse events on the study eye	28 (41.8%)	21 (45.7%)	21 (53.8%)	27 (58.7%)	28 (43.8%)
Serious Ocular AE on study eye	0	3 (6.5%)	0	0	2 (3.1%)
Ocular AE on study eye leading to discontinuation	0	1 (2.2%)	0	0	4 (6.3%)
Systemic adverse events	37 (55.2%)	37 (80.4%)	23 (59.0%)	30 (65.2%)	43 (67.2%)
Serious Systemic AE	9 (13.4%)	7 (15.2%)	7 (17.9%)	4 (8.7%)	6 (9.4%)
Systemic AE leading to discontinuation	1 (1.5%)	2 (4.3%)	0	0	2 (3.1%)
AE with fatal outcome	0	0	0	0	1 (1.6%)
Serious AE	9 (13.4%)	11 (23.9%)	7 (17.9%)	5 (10.9%)	8 (12.5%)
Related Serious AE	0	1 (2.2%)	0	0	0
Related AE	3 (4.5%)	4 (8.7%)	3 (7.7%)	3 (6.5%)	0
Related Ocular AE on the study eye	3 (4.5%)	4 (8.7%)	3 (7.7%)	3 (6.5%)	0
Related Systemic AE	0	0	0	0	0
Ocular adverse events	39 (58.2%)	25 (54.3%)	23 (59.0%)	29 (63.0%)	37 (57.8%)
Ocular adverse events on the fellow eye	21 (31.3%)	16 (34.8%)	9 (23.1%)	18 (39.1%)	20 (31.3%)

Percentages are based on N.
Multiple occurences of the same Event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7716r/i29647c/t_ae_prof.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7716r/i29647c/reports/t_ae_prof_SAF.out
02FEB2018 21:37 Page 1 of 1
One additional patient in Arm A (not listed in table) was withdrawn from the study, due to an ocular adverse event in the study eye, at the request of the Sponsor, in order to comply with protocol withdrawal criteria.

[5.3.5.1-nAMD-1 Table 27を再掲]

2.7.4.1.1.4.4 CR39521試験（nAMD 第 II 相臨床試験）

12週間隔投与（Q12W）群の患者には本剤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。16週間隔投与（Q16W）群の患者には本剤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16週間隔で，硝子体内投与した。ラニビズマブ Q4W 群の患者にはラニビズマブ0.5 mg を48週時まで4週間隔で硝子体内投与した。治験実施計画書に規定した24週時の疾患活動性評価で疾患活動性を有していた患者には，本剤6.0 mg を48週時まで12週間隔で硝子体内投与した。

1) 患者背景

患者背景は全体的に投与群間でよく均衡が取れていた。年齢の平均値（標準偏差）は Q12W 群［80.3歳（7.2）］が他の投与群［Q16W 群で77.7歳（8.4），ラニビズマブ Q4W 群で77.3歳（10.3）］に比べてわずかに高かった。白人がほとんど（97.2%）であり，女性（57.7%）が男性（42.3%）に比べて多かった。

2) 治験薬の曝露状況

未治療の nAMD 患者76例（Q12W 群29例，Q16W 群31例，ラニビズマブ Q4W 群16例）が登録された。1施設で GCP 違反が認められたため，5例（すべて Q12W 群）を解析から除外した。

試験を中止した患者は71例中6例（Q12W 群3例，Q16W 群3例）であり，65例（91.5%）が試験を完了した。

死亡例が3例（Q12W 群1例，Q16W 群2例）認められた（3）。

3) 安全性の結果

有害事象の概況を表 2.7.4.1.1.4.4-1に示した。

安全性解析対象集団は，治験を早期に中止したか否かにかかわらず，治験薬を少なくとも1回投与された患者71例であり，投与された治療に従って患者を群分けした。

- 有害事象は計 76.1%（54 例）に発現した。投与群間で，有害事象に臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。
- 試験眼に有害事象が認められた患者は全体で 39.4%（28 例）であった。試験眼の有害事象の発現頻度は，本剤群の方がラニビズマブ群よりも数値的に低かった［Q12W 群 37.5%（9 例），Q16W 群 35.5%（11 例），ラニビズマブ Q4W 群 50.0%（8 例），表 2.7.6.2-8］。全体で発現頻度が高かった試験眼の有害事象は，順に結膜出血及び眼痛であり，他の事象は 2 例以下であった。試験眼の副作用は Q16W 群の 1 例に 1 件（虹彩炎）認められた（表 2.7.6.2-11）。試験眼の重篤な有害事象は認められなかった。
- 非試験眼に有害事象が認められた患者は全体で 23.9%（17 例）であった。非試験眼の有害事象の発現頻度は，Q12W 群 25.0%（6 例），Q16W 群 16.1%（5 例），ラニビズマブ Q4W 群 37.5%（6 例）であった。全体で発現頻度が高かった非試験眼の有害事象は新生血管加齢黄斑変性であり，他の事象は 2 例以下であった（表 2.7.6.2-9）。非試験眼において副作用及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 眼以外の有害事象が少なくとも 1 件認められた患者は全体で 60.6%（43 例）であった。発現頻度は投与群間で同程度であった［Q12W 群 58.3%（14 例），Q16W 群 64.5%（20 例），ラニビズマブ Q4W 群 56.3%（9 例）］。全体で発現頻度が高かった眼以外の有害事象は上咽頭炎，転倒，尿路感染，インフルエンザ及び不安であり，他の事象は 2 例以下であった（表 2.7.6.2-10）。眼以外の副作用は認められなかった。眼以外の重篤な有害事象は，7 例に 10 件認められた。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は試験眼，非試験眼，眼以外のいずれでも報告されなかった。治験薬の休薬に至った有害事象は Q12W 群の 2 例に 4 件報告された。この有害事象の

内訳は，1 例での転倒，頭痛及び精神状態変化（いずれも眼以外の有害事象），及び他の 1 例での霰粒腫（試験眼での有害事象）であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

- 死亡に至った有害事象が 3 例に認められた（Q12W 群の 1 例が虚血性脳卒中による死亡，Q16W 群の 2 例がそれぞれ敗血症及び遠隔転移を伴う新生物による死亡）。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.4.1.1.4.4-1 有害事象の概況（CR39521試験）

	RO6867461 Q12W (N=24)	RO6867461 Q16W (N=31)	Ranibizumab Q4W (N=16)	Pooled RO6867461 (N=55)
Total number of patients with at least one AE	18 (75.0%)	23 (74.2%)	13 (81.3%)	41 (74.5%)
Total number of AEs	60	82	57	142
Total number of deaths	1 (4.2%)	2 (6.5%)	0	3 (5.5%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0	0
Total number of patients with at least one				
Serious AE	4 (16.7%)	3 (9.7%)	0	7 (12.7%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (4.2%)	0	0	1 (1.8%)
Serious ocular AE	0	0	0	0
Serious non-ocular AE	4 (16.7%)	3 (9.7%)	0	7 (12.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	2 (8.3%)	0	0	2 (3.6%)
Ocular AE in the study eye	9 (37.5%)	11 (35.5%)	8 (50.0%)	20 (36.4%)
Ocular AE in the fellow eye	6 (25.0%)	5 (16.1%)	6 (37.5%)	11 (20.0%)
Non-ocular AE	14 (58.3%)	20 (64.5%)	9 (56.3%)	34 (61.8%)
Ocular AEs of special interest				
Sight-threatening adverse events	1 (4.2%)	0	0	1 (1.8%)
Non-ocular AEs of special interest				
Cases of potential drug-induced liver injury	0	0	0	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0	0	0

Adverse Events of Special Interest are defined from expedited events in eCRF.
Ocular / Non-Ocular AEs defined by location of event specified in eCRF. Events marked as 'Left' or 'Right' are considered as Ocular AEs. 'Not applicable' or unmarked events are considered as Non-Ocular AEs.
Withdrawal from treatment or dose modification/interruption categories consider actions taken with study drug and with sponsor supplied fellow eye Ranibizumab.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7716a/i39521b/t_ae_ov.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt7716a/i39521d/reports/t_ae_ov_SE.out
08MAY2018 14:48

[5.3.5.1-nAMD-2 Table 23を再掲]

2.7.4.1.1.4.5 BP28936試験（nAMD 第 I 相臨床試験）

パート A の患者には，本剤0.5，1.5，3.0又は6.0 mg を単回硝子体内投与した。パート B の患者には，本剤3.0又は6.0 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与した。

1) 患者背景

年齢の平均値（標準偏差）はパート A で77.3歳（9.4），パート B で74.6歳（7.4）であった。

体重の平均値（標準偏差）はパート A で70.53 kg（17.04），パート B で86.91 kg（25.08）であった。

2) 治験薬の曝露状況

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 6.0 mg 群の1例は，薬物動態データから治験薬を投与されたというエビデンスが得られなかった。パート A 3 mg 群の1例が治験薬投与後に有害事象のため試験を中止した。患者は，無症候性冠動脈疾患を抑えるための選択的心胸部手術のために入院を予定していたことから中止した。パート A で他に中止例はいなかった。

パート B では全患者がフォローアップを完了した。

3) 安全性の結果

有害事象の集計を表 2.7.6.2-1及び表 2.7.6.2-2に示した。

BP28936試験では，死亡，用量制限有害事象（DLE），眼の重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象に明らかな用量関係は認められなかった。

- すべての有害事象の発現頻度は，パート A では 0.5 mg に認められず，1.5 mg に 66.7%（2/3 例，5 件），3.0 mg に 100%（3/3 例，12 件）及び 6.0 mg に 66.7%（2/3 例，10 件）であり，パート B では 3.0 mg に 83.3%（5/6 例，20 件）及び 6.0 mg に 33.3%（2/6 例，4 件）であった。副作用は，パート A では 3.0 mg に 33.3%（1/3 例，1 件，試験眼での虹彩毛様体炎），パート B では 6.0 mg に 16.7%（1/6 例，1 件，試験眼での眼圧上昇）であった。重篤な有害事象が 1 件報告されたが，眼以外の事象であり，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。
- 試験眼の有害事象の発現頻度は，パート A では 33.3%（4/12 例，7 件）であり，その内訳は，0.5 mg 及び 1.5 mg に認められず，3.0 mg に 66.7%（2/3 例，4 件）及び 6.0 mg に 66.7%（2/3 例，3 件）であった。パート B では 41.7%（5/12 例，7 件）であり，その内訳は，3.0 mg に 66.7%（4/6 例，6 件）及び 6.0 mg に 16.7%（1/6 例，1 件）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，試験眼では，眼瞼炎（パート A 3.0 mg 群 2 例）であった。副作用はパート A 3.0 mg の 1 例に虹彩毛様体炎が 1 件，パート B 6.0 mg の 1 例に眼圧上昇が 1 件認められた。試験眼の有害事象の重症度は，中等度であった眼痛以外は軽度であった。試験眼で重篤な有害事象は認められなかった。
- 非試験眼の有害事象の発現頻度は，パート A では 25.0%（3/12 例，8 件）であり，その内訳は，0.5 mg 及び 6.0 mg に認められず，1.5 mg に 33.3%（1/3 例，2 件）及び 3.0 mg に 66.7%（2/3 例，6 件）であった。パート B では 16.7%（2/12 例，2 件）であり，その内訳は，3.0 mg 及び 6.0 mg にいずれも 16.7%（1/6 例，1 件）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，非試験眼では，眼瞼炎（パート A 3.0 mg 群 2 例）であった。副作用は認められなかった。非試験眼の有害事象の重症度は，パート A では中等度であった網膜出血（1.5 mg）以外は軽度であった。非試験眼で重篤な有害事象は認められなかった。
- 眼以外の有害事象の発現頻度は，パート A では 41.7%（5/12 例，12 件）であり，その内訳は，0.5 mg に認められず，1.5 mg に 33.3%（1/3 例，3 件），3.0 mg に 66.7%（2/3 例，2 件）

及び 6.0 mg に 66.7%（2/3 例，7 件）であった。パート B では 33.3%（4/12 例，15 件）であり，その内訳は，3.0 mg に 50.0%（3/6 例，13 件）及び 6.0 mg に 16.7%（1/6 例，2 件）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は，眼以外では認められなかった。副作用は認められなかった。重症度が高度の眼以外の有害事象は，パート A では胃腸出血（重篤な有害事象）及び冠動脈疾患各 1 件であり，パート B では認められなかった。眼以外の重篤な有害事象は胃腸出血が 1 件報告され，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。71 歳の患者（パート A：1.5 mg）であり，アルコール乱用の既往があり，過度の飲酒後に事象が発現した。

- 試験中止に至った有害事象は，試験眼又は非試験眼では認められず，眼以外の有害事象でパート A 3 mg 群の 1 例（冠動脈疾患）に認められた。患者は，無症候性冠動脈疾患を抑えるための選択的心胸部手術のために入院を予定していたことから中止した。治験責任医師は，冠動脈疾患の事象は治験薬との因果関係なしと判断した。
- 硝子体内投与の手技に関連した予期せぬ有害事象は報告されなかった。治療を必要とする持続的な眼圧上昇は報告されなかった。

2.7.4.1.1.4.6 GR40349試験（DME 第 III 相臨床試験）

本剤 Q8W 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。以降は本剤6.0 mg を96週時まで8週間隔で硝子体内投与した。本剤 PTI 群の患者には本剤6.0 mg を12週時まで4週間隔で硝子体内投与した。以降は本剤6.0 mg を96週時まで PTI で硝子体内投与した。アフリベルセプト Q8W 群の患者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。以降はアフリベルセプト2.0 mg を96週時まで8週間隔で硝子体内投与した。

約900例を登録し，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群に1:1:1の比で割り付ける計画とした。

なお，日本部分集団における結果は2.7.4.4.1.3に示した。

1) 患者背景

日本を含む16カ国から計940例が登録され，その内725例（77.1%）は試験眼に抗 VEGF 薬による治療歴のない患者（抗 VEGF 薬未治療患者），215例（22.9%）は抗 VEGF 薬による治療歴のある患者（抗 VEGF 薬既治療患者）であった。本剤 Q8W 群に315例，本剤 PTI 群に313例，アフリベルセプト Q8W 群に312例割り付けられた。この内3例（本剤 Q8W 群2例，アフリベルセプト Q8W 群1例）は治験薬を投与されなかったため，安全性評価対象から除外された。未投与の理由は，本剤 Q8W 群の2例が同意撤回及び除外基準違反，アフリベルセプト Q8W 群の1例は除外基準違反であった。

ITT 集団における患者背景は投与群間で同様であった。全例の登録時の平均年齢は62.2歳（本剤 Q8W 群61.6歳，本剤 PTI 群62.8歳，アフリベルセプト Q8W 群62.2歳）であり，65歳未満の患者が過半数（57.1%）であり，男性が過半数（59.8%）であった。白人が78.1%，地域は米国及びカナダが53.5%，民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が86.5%であった。

抗 VEGF 薬未治療患者と ITT 集団の患者背景は同様であり，概して投与群間で同様であった。

抗 VEGF 薬未治療患者の割合は投与群間で同様であった。

中等度から高度［diabetic retinopathy severity scale（DRSS）43/47/53］の NPDR を有していた患者が過半数（60.6%）であり，次いで軽度（DRSS が43未満）の NPDR であった患者は27.6%，PDR（DRSS が53超）であった患者は6.4%であった。

眼以外の患者背景は投与群間で同様であった。2型糖尿病が94.6%，HbA1c の平均値（標準偏差）は7.6%（1.1）であり，これらは選択基準で Day 1来院日前2カ月以内の HbA1c が10%以下と規定していることから想定されるレベルであった。眼以外の患者背景は抗 VEGF 薬未治療患者においても同様であり，投与群間で同様であった。

患者背景の詳細は5.3.5.1-DME-2 4.5参照。

2) 治験薬の曝露状況

56週時までの投与期間の中央値はいずれの投与群においても56.1週であり，投与群間で同じであった。想定されたように，56週時までの治験薬投与回数の平均値は本剤Q8W群，本剤PTI群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ9.5回，8.4回及び9.2回であり，本剤Q8W群とアフリベルセプトQ8W群は同様であり，本剤PTI群では少なかった（5.3.5.1-DME-2 7.2）。

3) 安全性の結果

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプトと同様であることが示唆された。中止に至った有害事象の発現頻度が低く，本剤は概して忍容性は良好であった。有害事象は概してコントロール可能であり，新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

56週時までの結果を以下に記載する（表 2.7.4.1.1.4.6-1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 82.1%（257/313 例），80.8%（253/313 例）及び 78.5%（244/311 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 31.3%，33.9%及び 32.8%であり，同様であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象は，結膜出血，白内障，硝子体剥離，眼痛，硝子体浮遊物，眼圧上昇，ドライアイ及び皮質白内障であった（表 2.7.4.2.2.1.2-1）。硝子体浮遊物（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 4.8%，1.9%及び 0.6%）の発現頻度はアフリベルセプト Q8W 群に比べて両本剤群で高かったが，重症度は軽度が主であり，すべて非重篤であった。
- 試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 3.5%，2.6%及び 1.6%であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.2.2.1.2-2）。
- 試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.0%（3 例；1 例に認められた眼圧上昇及び硝子体炎，並びに糖尿病性網膜浮腫及び裂孔原性網膜剥離各 1 例），1.6%（5 例；1 例に認められた眼内炎及びウイルス性角膜炎，並びにぶどう膜炎 2 例，眼窩周囲痛及びぶどう膜炎性緑内障各 1 例）及び 1.6%（5 例；白内障，眼痛，流涙増加，網膜動脈閉塞及び結膜炎各 1 例）であり，同様であった。これらの内，副作用は，本剤 Q8W 群の 1 例（眼圧上昇及び硝子体炎），本剤 PTI 群の 2 例（ぶどう膜炎 2 例）であった。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.9%（6 例），2.9%（9 例）及び 0.6%（2 例）であり，アフリベルセプト Q8W 群に比べて両本剤群で高かった。両本剤群又はアフリベルセプト Q8W 群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した重篤な有害事象はぶどう膜炎（本剤 PTI 群に 3 例），次いで糖尿病性網膜浮腫（本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群に各 1 例）及び眼内炎（本剤 PTI 群に 2 例）であった。本剤 Q8W 群と本剤 PTI 群との間で一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.4.2.4.1.2-1）。
- 試験眼に発現した重篤な副作用は本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群では認められず，本剤 PTI 群の 4 例（1.3%）に 5 件認められた。その内訳は，ぶどう膜炎（3 例，1.0%），脈絡網膜炎，角膜ぶどう膜炎（各 0.3%，1 例）であった（表 2.7.4.2.4.1.2-2）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.9%（6 例），2.6%（8 例）及び 1.0%（3 例）であり，投与群間で同様に低かった（表 2.7.4.1.1.4.6-1）。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.6%（2 例），1.6%（5 例）及び 0.3%（1 例）であり，すべての群で低かった（表 2.7.4.2.5.1.2-1）。

その内訳は，本剤 Q8W 群では眼圧上昇，裂孔原性網膜剥離，硝子体炎（各 0.3%，1 例），本剤 PTI 群では眼内炎，ぶどう膜炎（各 0.6%，2 例），化学物質アレルギー（0.3%，1 例），アフリベルセプト Q8W 群では網膜動脈閉塞（0.3%，1 例）であった。これらの内，副作用は，本剤 Q8W 群では眼圧上昇，硝子体炎（各 0.3%，1 例），本剤 PTI 群ではぶどう膜炎（0.6%，2 例）であった。

- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 3.2%（10 例），3.5%（11 例）及び 1.9%（6 例）であり，投与群間で同様に低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.6%（2 例），0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）であり，低く，投与群間で同様であった。眼に発現した治験中止に至った有害事象は，本剤 Q8W 群で眼圧上昇，裂孔原性網膜剥離，硝子体炎（各 0.3%，1 例），本剤 PTI 群で化学物質アレルギー，眼内炎（各 0.3%，1 例）及びアフリベルセプト Q8W 群で網膜動脈閉塞（0.3%，1 例）であった（表 2.7.4.2.5.1.2-2）。これらの内，副作用は，本剤 Q8W 群の 1 例（眼圧上昇及び硝子体炎）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_DSC_SE_DME_HLS）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.9%（6 例），2.6%（8 例）及び 0.3%（1 例）であり，アフリベルセプト Q8W 群に比べて両本剤群で高かった。ぶどう膜炎以外の事象の発現例数はいずれかの群で 1 例であり，本剤 Q8W 群と本剤 PTI 群との間で一貫した傾向は認められなかった。本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群の各 0.6%（2 例）及びアフリベルセプト Q8W 群の 0.3%（1 例）では 1 時間を超える 30 文字以上の視力低下に至った AESI（AESI 基準）が認められた（表 2.7.4.2.6.1.2-1）。
- 試験眼に発現した眼内炎は本剤 PTI 群で 2 例に認められた。両事象は重篤と判断され，重症度は中等度及び高度が各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され，治験薬投与中止後，56 週時までに回復した。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.6%（5 例），2.2%（7 例）及び 1.0%（3 例）であり，低かった（表 2.7.4.2.6.2.2-1）。網膜血管炎又は網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は認められなかった（表 2.7.4.2.6.2.2-2）。30 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症（角膜後面沈着物及びぶどう膜炎）が本剤 PTI 群の 1 例に認められた。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 65.2%，67.1%及び 65.3%であり，投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 5%以上で眼以外に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，上咽頭炎（6.7%，4.8%及び 7.1%），高血圧（5.4%，5.8%及び 8.0%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-2）。
- 眼以外に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 15.7%，13.4%及び 12.9%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_NOCUL_W56_SE_DME_HLS）。これらの内，副作用は，本剤 Q8W 群の 1 例（高血圧）で認められた。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 24.0%，20.4%及び 16.1%であり，アフリベルセプト Q8W 群に比べて両本剤群で高かった（表 2.7.4.2.6.4.2-2，表 2.7.4.7-31）。投与群間で一貫した傾向は認められなかった。
- 死亡は 21 例で認められ，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.6%（8 例），2.9%（9 例）及び 1.3%（4 例）であり，いずれも治験薬投与との関連は否定された（2.7.4.2.3.2）。

- APTC で定義された動脈血栓塞栓事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.9%（9 例），3.2%（10 例）及び 2.9%（9 例）であり，投与群間で同様に低かった。
- 臨床検査項目において，投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。
- ADA 陽性の発現頻度は全体として低かった。本剤の投与を受け，投与後の評価が可能であった患者の内，本剤投与後に抗体が検出された（Treatment emergent ADA）患者は 10.0%（62/619 例）であり，この内，61 例（本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群でそれぞれ 31 例及び 30 例）は本剤投与後に陽性に転じ（Treatment induced ADA），1 例（本剤 PTI 群）は本剤投与後に抗体価が 4 倍以上，上昇した（treatment boosted ADA）。ADA 陽性例の数が少なかったため評価に限界があるものの，ADA の安全性に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4.1.1.4.6-1 56週時までの有害事象の概況（GR40349試験）

Protocol: GR40349
Clinical Cutoff Date: 20OCT2020

	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Faricimab 6 mg All (N=626)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)
Total number of patients with at least one AE	257 (82.1%)	253 (80.8%)	510 (81.5%)	244 (78.5%)
Total number of AEs	1062	1016	2078	938
Total number of patients with at least one SAE	82 (26.2%)	77 (24.6%)	159 (25.4%)	56 (18.0%)
Total number of SAEs	171	114	285	96
Total number of deaths	8 (2.6%)	9 (2.9%)	17 (2.7%)	4 (1.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	10 (3.2%)	11 (3.5%)	21 (3.4%)	6 (1.9%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	6 (1.9%)	8 (2.6%)	14 (2.2%)	3 (1.0%)
Total number of patients with at least one AESI	12 (3.8%)	15 (4.8%)	27 (4.3%)	6 (1.9%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one				
AE	98 (31.3%)	106 (33.9%)	204 (32.6%)	102 (32.8%)
SAE	6 (1.9%)	9 (2.9%)	15 (2.4%)	2 (0.6%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)	1 (0.3%)
Treatment related AEs	11 (3.5%)	8 (2.6%)	19 (3.0%)	5 (1.6%)
Treatment related SAEs	0	4 (1.3%)	4 (0.6%)	0
AE of Special Interest	6 (1.9%)	8 (2.6%)	14 (2.2%)	1 (0.3%)
Drop in VA score >=30	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.3%)
Associated with severe IOI	2 (0.6%)	5 (1.6%)	7 (1.1%)	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	3 (1.0%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one				
AE	89 (28.4%)	104 (33.2%)	193 (30.8%)	106 (34.1%)
SAE	7 (2.2%)	7 (2.2%)	14 (2.2%)	5 (1.6%)
AE of Special Interest	7 (2.2%)	7 (2.2%)	14 (2.2%)	4 (1.3%)
Drop in VA score >=30	6 (1.9%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	2 (0.6%)
Associated with severe IOI	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.6%)	2 (0.6%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one				
AE	204 (65.2%)	210 (67.1%)	414 (66.1%)	203 (65.3%)
SAE	75 (24.0%)	64 (20.4%)	139 (22.2%)	50 (16.1%)
AE leading to withdrawal from study treatment	4 (1.3%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)	2 (0.6%)
AE of Special Interest	0	0	0	1 (0.3%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	1 (0.3%)
Adjudicated APTC events	9 (2.9%)	10 (3.2%)	19 (3.0%)	9 (2.9%)
Non-fatal MI	4 (1.3%)	2 (0.6%)	6 (1.0%)	4 (1.3%)
Non-fatal Stroke	3 (1.0%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	3 (1.0%)
Death	2 (0.6%)	6 (1.9%)	8 (1.3%)	2 (0.6%)

表 2.7.4.1.1.4.6-1　56週時までの有害事象の概況（GR40349試験）（続）

AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; IOI=Intraocular Inflammation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause). Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score lasting more than 1 hour.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40349/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ae_oview_W56_SE_20OCT2020_40349.out
22JAN2021 6:00

[5.3.5.1-DME-2 Table 21を再掲]

2.7.4.1.1.4.7 GR40398試験（DME 第 III 相臨床試験）

投与群及び投与方法は GR40349試験と同じとした（2.7.4.1.1.4.6）。

1) 患者背景

日本を含まない24カ国から計951例が登録され，その内757例（79.6%）は抗 VEGF 薬未治療患者，194例（20.4%）は抗 VEGF 薬既治療患者であった。本剤 Q8W 群に317例，本剤 PTI 群に319例，アフリベルセプト Q8W 群に315例割り付けられた。アフリベルセプト Q8W 群の1例は，IxRS に誤って登録されたことにより，治験薬を投与されなかったため安全性解析対象集団から除外された。

ITT 集団における患者のベースライン時の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。割付け時の全体の平均年齢は62.2歳（本剤 Q8W 群62.5歳，本剤 PTI 群61.6歳，アフリベルセプト Q8W 群62.3歳で，65歳未満の患者が過半数（57.0%）であり，男性が過半数（60.9%）であった。白人が79.1%，地域は米国，カナダ又はアジア以外の国が過半数（56.5%），民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が76.1%であった。

抗 VEGF 薬未治療患者におけるベースライン時の人口統計学的特性は，ITT 集団と同様であり，投与群間で概ね同様であった。

患者の報告による DME 診断からの期間の平均値（標準偏差）は20.0カ月（34.2）であったが，中央値（範囲）は6.6カ月（0～380）であった。ベースライン時の糖尿病網膜症（DR）の状態は投与群間で概して同様であった。中等度から重度（DRSS 43/47/53）の NPDR を有していた患者が過半数（58.0%）であり，次いで軽度（DRSS 43未満）の NPDR であった患者は29.0%，及び PDR（DRSS 53超）であった患者は8.1%であった。

ベースライン時の眼以外に発現した特性は投与群間で同様であった。2型糖尿病患者が94.1%，HbA1c の平均値（標準偏差）は7.7%（1.2）であり，これらは選択基準で Day 1来院日前2カ月以内の HbA1c が10%以下と規定していることから想定されるレベルであった。

眼以外に発現した患者背景は抗 VEGF 薬未治療患者においても同様であり，投与群間で同様であった。

患者背景の詳細は5.3.5.1-DME-3 4.5参照。

2) 治験薬の曝露状況

56週時までの投与期間の中央値は，いずれの投与群においても56.1週であり，投与群間で同じであった。想定されたように，56週時までの治験薬投与回数の平均値は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ9.3回，8.7回及び9.3回であり，本剤 Q8W 群とアフリベルセプト Q8W 群は同様であり，本剤 PTI 群では少なかった（5.3.5.1-DME-3 7.2）。

3) 安全性の結果

本剤の安全性プロファイルはアフリベルセプトと同様であることが示唆された。中止に至った有害事象の発現頻度が低く，本剤は概して忍容性は良好であった。有害事象は概してコントロール可能であり，新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

56週時までの結果を以下に記載する（表 2.7.4.1.1.4.7-1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 80.8%（256/317 例），73.0%（233/319 例）及び 77.7%（244/314 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 43.2%，37.3%及び 36.0%であり，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群に比べて本剤 Q8W 群で高かった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象は，結膜出血，白内障，ドライアイ，硝子体剥離，眼圧上昇，硝子体浮遊物，眼痛，投薬過誤（いずれの投薬過誤も有害事象との

関連なし），眼瞼炎及び皮質白内障であった（表 2.7.4.2.2.1.2-1）。硝子体浮遊物の発現頻度は本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群に比べて本剤 Q8W 群で高かった（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 4.7%，2.2%及び 2.5%）が，重症度は軽度が主であり，すべて非重篤であった。

- 試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.5%，2.5%及び 4.5%であった。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した副作用はなかった（表 2.7.4.2.2.1.2-2）。
- 試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.5%（8 例；白内障，ドライアイ，眼そう痒症，硝子体出血，視力障害，眼内炎，インフルエンザ及び異物感各 1 例），1.6%（5 例；点状角膜炎，高眼圧症，糖尿病性眼病変，網膜静脈閉塞及び角膜擦過傷各 1 例）及び 1.3%（4 例；黄斑線維症，一過性視力低下，緑内障及び眼内炎各 1 例）であり，同様であった。これらの内，副作用は，本剤 PTI 群の 1 例（高眼圧症）であった。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.8%（9 例），3.1%（10 例）及び 1.9%（6 例）であり，投与群間で同様であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた試験眼に発現した重篤な有害事象は白内障，糖尿病性網膜浮腫（医師記載事象名：糖尿病性網膜浮腫の悪化）及び眼内炎であった。試験眼に発現した重篤な有害事象のほとんどは 1 例の患者に発現し，本剤 Q8W 群と本剤 PTI 群との間で一貫した傾向は認められなかった（表 2.7.4.2.4.1.2-1）。
- 試験眼に発現した重篤な副作用は本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群では認められず，本剤 PTI 群の 1 例（0.3%）に 1 件（高眼圧症）認められた（表 2.7.4.2.4.1.2-2）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はいずれの群においても 1.3%（4 例）であり，投与群間で同様に低かった（表 2.7.4.1.1.4.7-1）。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では認められず，本剤 PTI 群 0.9%（3 例），アフリベルセプト Q8W 群 0.3%（1 例）であり，すべての群で低かった（表 2.7.4.2.5.1.2-1）。その内訳は，本剤 PTI 群では糖尿病性眼病変，高眼圧症，潰瘍性角膜炎（各 0.3%，1 例），アフリベルセプト Q8W 群では眼内炎（0.3%，1 例）であった。これらの内，副作用は，本剤 PTI 群の高眼圧症（0.3%，1 例）であった。
- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.9%（6 例），0.3%（1 例）及び 1.0%（3 例）であり，投与群間で同様に低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象はいずれの群にも認められなかった（表 2.7.4.2.5.1.2-2）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.8%（9 例），2.8%（9 例）及び 1.6%（5 例）であり，概して投与群間で同様であった。白内障及び糖尿病性網膜浮腫（医師記載事象名：糖尿病性網膜浮腫の悪化）以外の事象の発現例数はいずれかの群で 1 例であり，本剤 Q8W 群と本剤 PTI 群との間で一貫した傾向は認められなかった。本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群の各 1.9%（6 例）及びアフリベルセプト Q8W 群の 0.6%（2 例）では 1 時間を超える 30 文字以上の視力低下に至った AESI が認められた（表 2.7.4.2.6.1.2-1）。
- 眼内炎が計 3 例（本剤 Q8W 群 2 例及びアフリベルセプト Q8W 群 1 例）に 3 件認められた。すべて重篤と判断され，重症度は中等度又は高度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定され，56 週時までに軽快，回復又は回復したが後遺症ありとなった。内，1 例では治験薬の投与中止に至った。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.9%（3 例），0.6%（2 例）及び 0.3%（1 例）であり，発現頻度は低かった（表 2.7.4.2.6.2.2-1）。いずれの群にも網膜血管炎又は網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎

症は認められなかった。30 文字以上の視力低下に関連した眼内炎症は両本剤群で認められなかった（5.3.5.1-DME-3 PR11509_t_ae_events_IOIALL_W56_SE_19OCT2020_40398）。

- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 59.6%，54.9%及び 59.6%であり，投与群間で同様であった。
- いずれかの群の 5%以上で眼以外に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，上咽頭炎（7.3%，6.9%及び 9.9%），尿路感染（2.2%，3.4%及び6.7%），頭痛（5.0%，2.8%及び1.6%）及び高血圧（4.7%，6.0%及び3.8%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-2）。
- 眼以外に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群で，それぞれ 10.4%，9.4%及び 12.4%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_NOCUL_W56_SE_DME_HLS）。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 16.4%，12.2%及び 16.6%であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.2-2，表 2.7.4.7-31）。一定の傾向は認められなかった。
- 死亡は 10 例で認められ，本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群で各 1.6%（5 例）であり，いずれも治験薬投与との関連は否定された（2.7.4.2.3.2）。
- APTC で定義された動脈血栓塞栓事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.3%（4 例），0.6%（2 例）及び 1.6%（5 例）であり，発現頻度は投与群間で同様に低かった。
- 臨床検査値において，投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められなかった。
- ADA 陽性の発現頻度は全体として低かった。本剤の投与を受け，投与後の評価が可能であった患者の内，本剤投与後に抗体が検出された（Treatment emergent ADA）患者は 6.9%（43/624 例，本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群でそれぞれ 20 例及び 23 例）であり，本剤投与後に抗体価が 4 倍以上，上昇した（treatment boosted ADA）患者はいなかった。ADA 陽性例の数が少なかったため評価に限界があるものの，ADA の安全性に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4.1.1.4.7-1 56週時までの有害事象の概況（GR40398試験）

Protocol: GR40398
Clinical Cutoff Date: 19OCT2020

	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Faricimab 6 mg All (N=636)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)
Total number of patients with at least one AE	256 (80.8%)	233 (73.0%)	489 (76.9%)	244 (77.7%)
Total number of AEs	1107	875	1982	914
Total number of patients with at least one SAE	67 (21.1%)	49 (15.4%)	116 (18.2%)	58 (18.5%)
Total number of SAEs	101	79	180	95
Total number of deaths	5 (1.6%)	0	5 (0.8%)	5 (1.6%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	6 (1.9%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	3 (1.0%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	4 (1.3%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	4 (1.3%)
Total number of patients with at least one AESI	15 (4.7%)	11 (3.4%)	26 (4.1%)	7 (2.2%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one				
AE	137 (43.2%)	119 (37.3%)	256 (40.3%)	113 (36.0%)
SAE	9 (2.8%)	10 (3.1%)	19 (3.0%)	6 (1.9%)
AE leading to withdrawal from study treatment	0	3 (0.9%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Treatment related AEs	8 (2.5%)	8 (2.5%)	16 (2.5%)	14 (4.5%)
Treatment related SAEs	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0
AE of Special Interest	9 (2.8%)	9 (2.8%)	18 (2.8%)	5 (1.6%)
Drop in VA score >=30	6 (1.9%)	6 (1.9%)	12 (1.9%)	2 (0.6%)
Associated with severe IOI	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	2 (0.6%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	2 (0.6%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one				
AE	128 (40.4%)	91 (28.5%)	219 (34.4%)	105 (33.4%)
SAE	6 (1.9%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	3 (1.0%)
AE of Special Interest	6 (1.9%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	2 (0.6%)
Drop in VA score >=30	6 (1.9%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	2 (0.6%)
Associated with severe IOI	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	0	0	0
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one				
AE	189 (59.6%)	175 (54.9%)	364 (57.2%)	187 (59.6%)
SAE	52 (16.4%)	39 (12.2%)	91 (14.3%)	52 (16.6%)
AE leading to withdrawal from study treatment	4 (1.3%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	3 (1.0%)
AE of Special Interest	0	0	0	0
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0
Adjudicated APTC events	4 (1.3%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)	5 (1.6%)
Non-fatal MI	0	0	0	2 (0.6%)
Non-fatal Stroke	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
Death	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	2 (0.6%)

表 2.7.4.1.1.4.7-1　56週時までの有害事象の概況（GR40398試験）（続）

AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; IOI=Intraocular Inflammation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause). Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score lasting more than 1 hour.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/data_analysis/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/GR40398/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_ae_oview_W56_SE_19OCT2020_40398.out
22JAN2021 6:00

[5.3.5.1-DME-3 Table 21を再掲]

2.7.4.1.1.4.8 BP30099試験（DME 第 II 相臨床試験）

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。

1) 患者背景

主な患者背景は未治療患者では投与群間で概して均衡が取れていた。未治療患者全体の年齢の平均値（標準偏差）は61.2歳（8.8）であった。性別では，男性（53.6%）が全体として多かったが，B 群では女性（64.8%）が多かった。白人（78.3%）が最も多く，次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（18.1%）が多かった。

抗 VEGF 薬既治療患者の患者背景は概して未治療患者と同様であった。

2) 治験薬の曝露状況

未治療患者168例及び抗 VEGF 薬既治療患者61例の計229例が割り付けられた。未治療患者の投与群別の内訳は A 群に59例，B 群に54例及び C 群に55例であり，抗 VEGF 薬既治療患者の内訳は A 群に31例，誤って B 群に1例及び C 群に29例であった。1施設での GCP 違反により2例（いずれも未治療患者で C 群）が解析から除外された。除外されたことにより結果に大きな影響はなかった。

24週時までに治験薬投与を中止した患者は未治療患者の15例（A 群7例，B 群2例及び C 群6例）及び抗 VEGF 薬既治療患者5例（A 群2例，C 群3例）であった（GCP 違反例2例を除く）。GCP 違反例を除いた未治療患者139/166例（83.7%）及び抗 VEGF 薬既治療患者53/61例（86.9%）が試験を完了した。

3) 安全性の結果

有害事象の概況を表 2.7.4.1.1.4.8-1に示した。

安全性解析対象集団は，治験を早期に中止したか否かにかかわらず，治験薬を少なくとも1回投与された全例とされ，224例であった。

- 24 週時までに，有害事象は計 68.3%（153 例）に発現し，有害事象の発現頻度は 3 投与群間で概ね同程度であった（表 2.7.4.1.1.4.8-1）。
- 24 週時までに発現した眼の有害事象の半数以上は試験眼に発現した。試験眼の有害事象の発現頻度は全体で 26.8%（60 例），A 群 24.7%（22 例），B 群 29.1%（16 例），C 群 27.5%（22 例）であり，3 投与群間で概ね同程度であった（表 2.7.6.2-22）。試験眼の副作用は 3 例に 4 件（A 群：硝子体剥離，C 群：水晶体障害，硝子体浮遊物及び白内障）認められた（表 2.7.6.2-25）。試験眼の重篤な有害事象は全体で 2 件，A 群で 1 件，C 群で 1 件認められたが，いずれも治験薬との因果関係なしと判断された（表 2.7.4.1.1.4.8-1）。
- 24 週時までに発現した非試験眼の有害事象は，全体で 22.8%（51 例），A 群 21.3%（19 例），B 群 25.5%（14 例），C 群 22.5%（18 例）であった（表 2.7.6.2-23）。非試験眼の副作用は認められなかった。非試験眼の重篤な有害事象は全体で 2 件，B 群で 1 件，C 群で 1 件認められた。
- 24 週時までに眼以外の有害事象は全体で 56.7%（127 例），A 群 57.3%（51 例），B 群 54.5%（30 例），C 群 57.5%（46 例）に発現し，発現頻度は 3 投与群間で概ね同程度であった（表 2.7.6.2-24）。以外の副作用は 2 例に 2 件（C 群：血沈亢進，血中クレアチンホスホキナーゼ異常）認められた（表 2.7.6.2-25）。眼以外の重篤な有害事象は A 群 9.0%（8 例），B 群 10.9%（6 例），C 群 8.8%（7 例）に認められた。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された（表 2.7.4.1.1.4.8-1）。
- 24 週時までに，治験薬の投与中止に至った試験眼の有害事象は A 群の 1 例（重篤な有害事象である糖尿病網膜症）に認められた。治験薬の投与中止に至った非試験眼の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った眼以外の有害事象は B 群の 1 例（重篤な有害事象

である壊疽）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

- 24 週時までに，死亡に至った有害事象は計 2.2%（5 例）に発現し，その内訳は A 群 2 例，B 群 1 例，C 群 2 例であった。いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

24週時以降の観察期間中，有害事象が追加報告され，その大半は，眼以外で非重篤の重症度が軽度の有害事象であり，治験薬との因果関係なしと判断された。

表 2.7.4.1.1.4.8-1 24週時までの有害事象の概況（BP30099試験，安全性評価対象例）

Overall Adverse Events Profile up to Week 24, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BP30099

	0.3 mg Ranibizumab (N=89)	1.5 mg RO6867461 (N=55)	6 mg RO6867461 (N=80)	All Patients (N=224)
Total number of patients with at least one AE	61 (68.5%)	38 (69.1%)	54 (67.5%)	153 (68.3%)
Total number of events	203	120	190	513
Total number of patients withdrawn due to an AE	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
Total number of patients with at least one				
Ocular adverse events on the study eye	22 (24.7%)	16 (29.1%)	22 (27.5%)	60 (26.8%)
Serious Ocular AE on study eye	1 (1.1%)	0	1 (1.3%)	2 (0.9%)
Ocular AE on study eye leading to discontinuation	1 (1.1%)	0	0	1 (0.4%)
Systemic adverse events	51 (57.3%)	30 (54.5%)	46 (57.5%)	127 (56.7%)
Serious Systemic AE	8 (9.0%)	6 (10.9%)	7 (8.8%)	21 (9.4%)
Systemic AE leading to discontinuation	0	1 (1.8%)	0	1 (0.4%)
AE with fatal outcome	2 (2.2%)	1 (1.8%)	2 (2.5%)	5 (2.2%)
Serious AE	9 (10.1%)	7 (12.7%)	8 (10.0%)	24 (10.7%)
Related Serious AE	0	0	0	0
Related AE	1 (1.1%)	0	4 (5.0%)	5 (2.2%)
Related Ocular AE on the study eye	1 (1.1%)	0	2 (2.5%)	3 (1.3%)
Related Systemic AE	0	0	2 (2.5%)	2 (0.9%)
Ocular adverse events	30 (33.7%)	21 (38.2%)	32 (40.0%)	83 (37.1%)
Ocular adverse events on the fellow eye	19 (21.3%)	14 (25.5%)	18 (22.5%)	51 (22.8%)

Percentages are based on N.
Multiple occurences of the same Event in one individual counted only once.
Includes only events within 28 days of the Week 20 visit

Program: /opt/BIOSTAT/prod/ct70122a/i30099c/t_ae_prof_w24p.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/ct70122a/i30099c/reports/t_ae_prof_w24p_SAF.out
10APR2018 11:59
Page 1 of 1

[5.3.5.1-DME-1 t_ae_prof_w24p_SAF を再掲]

2.7.4.1.1.4.9 JP39844試験（nAMD/DME 第 I 相臨床試験）

1.5 mg 投与群には本剤1.5 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与した。6.0 mg 投与群には本剤6.0 mg を8週時まで4週間隔で硝子体内投与した。

1) 患者背景

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）であり，各群6例のうち2例が nAMD であった。

2) 治験薬の曝露状況

1.5 mg 投与群6例及び6.0 mg 投与群6例の計12例が治験薬を投与され，全例が治験実施計画書に基づく治験薬の投与及びその後の観察・検査を完遂した。治験薬を投与した1.5 mg 投与群又は6.0 mg 投与群のそれぞれ6例の全12例を，SP とした。

治験薬の投与回数は3回であった。

3) 安全性の結果

- 有害事象は 4 例 4 件｛1.5 mg 投与群の 1 例 1 件（上咽頭炎），6.0 mg 投与群の 3 例 3 件［結膜出血（非試験眼），上咽頭炎，インフルエンザ］｝に認められた。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。
- 死亡，重篤な有害事象，重篤な副作用，AESI，DLE は発現しなかった。
- 試験眼の有害事象はいずれの患者にも認められなかった。
- 非試験眼の有害事象は 6.0 mg 投与群の 1 例に 1 件（結膜出血）認められた。
- 眼以外の有害事象は 3 例 3 件［1.5 mg 投与群の 1 例 1 件（上咽頭炎），6.0 mg 投与群の 2 例 2 件（上咽頭炎，インフルエンザ）］に認められた。

- 眼圧は，両群ともに試験眼で治験薬の投与直後の上昇及びその後の元の眼圧値への低下が確認された。バイタルサインや安静時 12 誘導心電図では，ベースライン時と比べて大きな変化は認められなかった。

以上の結果から，日本部分集団の nAMD 及び DME 患者への本剤1.5 mg 及び6.0 mg の4週間隔，計3回の硝子体内投与は概ね安全で，忍容性は良好であった。

2.7.4.1.2 統合集団における治験薬の曝露状況

2.7.4.1.2.1 nAMD

全体として，すべての群における曝露状況は個々の第 III 相臨床試験間で均衡がとれていた（表 2.7.4.1.2.1-1）。

48週時までにすべての群で割り付けられた患者のほとんどは，少なくとも1回の治験薬投与を受けた。本剤群に割り付けられた1例及びアフリベルセプト群に割り付けられた2例は，治験薬を投与されなかったため安全性解析対象集団から除外された（5.3.5.3-nAMD-1 t_pop_IT_nAMD_HLS）。

48週時までの投与期間の中央値は，各試験及び統合データのすべての群で48.1週であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。48週時までの投与回数の平均値は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ6.4及び7.4回，試験眼への総注射回数はそれぞれ4239及び4914回であり，アフリベルセプト群に比べて本剤群では少なかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。48週時までに，非試験眼に抗 VEGF 薬が1回以上投与された患者の割合は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ30.9%及び27.0%であり，その抗 VEGF 薬の内，最も多かったのはアフリベルセプト及びラニビズマブであった（表 2.7.4.1.2.1-2）。

第 III 相臨床試験は主要解析時において実施中であった。そのため，主要解析時点としたデータカットオフ時に入手可能な累積の曝露データ（つまり，48週時以降のデータがある患者集団）も評価した。48週時以降も投与された本剤群の509例（664例中）及びアフリベセプト群501例（662例中）では，48週時以降データカットオフ日までに，更にそれぞれ中央値で7.4週間及び8.1週間投与された。総投与期間の中央値（最大値）は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ56.1 週間（85）及び56.1 週間（85）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_cod_SE_nAMD_HLS）。GR40306試験及び GR40844試験はデータカットオフ日時点で実施中であったため，データカットオフ日時点ですべての患者が同じ投与期間ではなく，48週時以降投与されていない患者もいた（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ111例及び124例）。

48週時以降データカットオフ日までの治験薬の平均投与回数は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.3回及び1.7回であった。48週時以降データカットオフ日までに非試験眼に抗 VEGF 薬を1回以上投与された患者の割合は，本剤群及びアフリベセプト群でそれぞれ19.7%及び14.2%であり，その抗 VEGF 薬の内，最も多かったのはアフリベルセプト及びラニビズマブ（5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_vegf_cod_SE_nAMD_HLS）であった。

表 2.7.4.1.2.1-1　48週時までの試験眼における曝露状況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

Summary of Study Treatment Exposure in the Study Eye through Week 48, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 26OCT2020 and LUCERNE 05OCT2020

	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Treatment duration (weeks)						
n	333	336	331	326	664	662
Mean (SD)	46.0 (7.92)	46.3 (7.51)	46.4 (6.78)	46.0 (8.06)	46.2 (7.37)	46.2 (7.78)
Median	48.1	48.1	48.1	48.1	48.1	48.1
Min-max	0 - 50	0 - 50	0 - 50	0 - 50	0 - 50	0 - 50
Number of study drug administrations						
n	333	336	331	326	664	662
Mean (SD)	6.3 (1.11)	7.4 (1.12)	6.5 (1.05)	7.5 (1.16)	6.4 (1.08)	7.4 (1.14)
Median	6.0	8.0	6.0	8.0	6.0	8.0
Min-max	1 - 8	1 - 8	1 - 8	1 - 8	1 - 8	1 - 8
Dose interruption						
Number of doses interrupted	27	25	26	23	53	48
At least one interrupted dose	24 (7.2%)	20 (6.0%)	16 (4.8%)	21 (6.4%)	40 (6.0%)	41 (6.2%)
Intraocular inflammation	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)
BCVA decrease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
Elevated intraocular pressure	0	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	0
Rhegmatogenous retinal break	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Active infection	3 (0.9%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	6 (1.8%)	7 (1.1%)	12 (1.8%)
Intraocular surgery in the study eye	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.2%)	5 (0.8%)
On-study prohibited medications	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Other	17 (5.1%)	11 (3.3%)	5 (1.5%)	9 (2.8%)	22 (3.3%)	20 (3.0%)
Interruptions per patient						
n	24	20	16	21	40	41
1	21 (6.3%)	19 (5.7%)	10 (3.0%)	20 (6.1%)	31 (4.7%)	39 (5.9%)
2	3 (0.9%)	0	5 (1.5%)	0	8 (1.2%)	0
3	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
6	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

BCVA = Best-corrected Visual Acuity.
Study drug corresponds to faricimab or aflibercept. Study treatment corresponds to faricimab, aflibercept or sham. Treatment duration is the (maximum of the date of the last dose of study treatment and the date of the last treatment dose hold) minus the date of the first dose plus one day.
Includes study treatment received and dose hold on or prior to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window). Percentages are based on N in the column headings. The number of study drug administrations may include any active drug administered including medication errors. The number of injections does not take into account the use of prohibited therapies.
Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_CSR_Primary/prod/output/t_ex_SE_nAMD_HLS.out
24FEB2021 18:41

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_SE_nAMD_HLS を再掲]

表 2.7.4.1.2.1-2 48週時までの非試験眼における抗 VEGF 薬の投与状況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Anti-VEGF administration in the fellow eye*						
At least one dose of anti-VEGF	101 (30.3%)	98 (29.2%)	104 (31.4%)	81 (24.8%)	205 (30.9%)	179 (27.0%)
Lucentis (ranibizumab)	38 (11.4%)	39 (11.6%)	36 (10.9%)	25 (7.7%)	74 (11.1%)	64 (9.7%)
Macugen (pegaptanib sodium)	0	0	0	0	0	0
Beovu (brolucizumab)	0	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.5%)
Eylea (aflibercept)	67 (20.1%)	65 (19.3%)	73 (22.1%)	60 (18.4%)	140 (21.1%)	125 (18.9%)
Other	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Number of anti-VEGF doses						
1	6 (1.8%)	15 (4.5%)	9 (2.7%)	11 (3.4%)	15 (2.3%)	26 (3.9%)
2	2 (0.6%)	11 (3.3%)	14 (4.2%)	14 (4.3%)	16 (2.4%)	25 (3.8%)
3	16 (4.8%)	11 (3.3%)	13 (3.9%)	14 (4.3%)	29 (4.4%)	25 (3.8%)
4	11 (3.3%)	7 (2.1%)	12 (3.6%)	6 (1.8%)	23 (3.5%)	13 (2.0%)
5	15 (4.5%)	11 (3.3%)	12 (3.6%)	8 (2.5%)	27 (4.1%)	19 (2.9%)
6	10 (3.0%)	11 (3.3%)	13 (3.9%)	5 (1.5%)	23 (3.5%)	16 (2.4%)
7	14 (4.2%)	10 (3.0%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	18 (2.7%)	13 (2.0%)
8	6 (1.8%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)	3 (0.9%)	14 (2.1%)	8 (1.2%)
9	4 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	10 (1.5%)	11 (1.7%)
10	6 (1.8%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	10 (1.5%)	6 (0.9%)
11	5 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	0	9 (1.4%)	1 (0.2%)
12	4 (1.2%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)	11 (1.7%)
13	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
14	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.
Percentages are based on N in the column headings. Includes treatment received on or prior to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window). Patients with multiple administrations of the same drug are counted once. Patients with multiple administrations of different drugs are counted once for each drug.
*Anti-VEGF treatments prior to baseline are excluded.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_vegf_SE_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.1.2.2 DME

全体として，すべての群における曝露状況は個々の第 III 相臨床試験間で均衡がとれていた（表 2.7.4.1.2.2-1）。

56週時までにすべての群で割り付けられた患者のほとんどは，少なくとも1回の治験薬投与を受けた。本剤 Q8W 群に割り付けられた2例及びアフリベルセプト Q8W 群に割り付けられた2例は，治験薬を投与されなかったため安全性解析対象集団から除外された（5.3.5.3-nAMD-1 t_pop_IT_DME_HLS）。

56週時までの投与期間の中央値は，各試験及び統合データのすべての群で56.1週であり，同じであった（表 2.7.4.1.2.2-1）。56週時までの投与回数の平均値は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ9.4，8.5及び9.3回，試験眼への総注射回数はそれぞれ5922，5400及び5790回であり，本剤 Q8W 群とアフリベルセプト Q8W 群で同様で，それらに比べて本剤 PTI 群では少なかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_W56_SE_DME_HLS）。56週時までに，非試験眼に抗 VEGF 薬が1回以上投与された患者の割合は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ66.0%，64.9%及び64.0%であり，その抗 VEGF 薬の内，最も多かったのはアフリベルセプト及びラニビズマブであった（表 2.7.4.1.2.2-2）。

第 III 相臨床試験は主要解析時において実施中であった。そのため，主要解析時点としたデータカットオフ時に入手可能な累積の曝露データ（つまり，56週時以降のデータがある患者集団）も評価した。56週時以降も投与された本剤 Q8W 群の509例（630例中），本剤 PTI 群の522例（632例中）及びアフリベセプト Q8W 群の506例（625例中）では，56週時以降データカットオフ日までに，更にそれぞれ中央値で16.0週間，16.1週間及び15.8週間投与された。総投与期間の中央値（最大値）は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ71.9 週 間 （ 97 ） ， 72.1 週 間 （ 97 ） 及 び 72.0 週 間 （ 97 ） で あ っ た （ 5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_cod_SE_DME_HLS）。GR40349試験及び GR40398試験はデータカットオフ日時点で実施中であったため，データカットオフ日時点ですべての患者が同じ投与期間ではなく，56週時以降投与されていない患者もいた（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ66例，69例及び74例）。

56週時以降データカットオフ日までの治験薬の平均投与回数は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ2.7回，2.2回及び2.6回であった。56週時以降データカットオフ日までに非試験眼に抗 VEGF 薬を1回以上投与された患者の割合は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベセプト Q8W 群でそれぞれ42.1%，37.3%及び40.2%であり，その抗 VEGF 薬 の 内 ， 最 も 多 か っ た の は ア フ リ ベ ル セ プ ト 及 び ラ ニ ビ ズ マ ブ （ 5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_vegf_cod_SE_DME_HLS）であった。

表 2.7.4.1.2.2-1　56週時までの試験眼における曝露状況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Treatment duration (weeks)										
n	313	313	311	317	319	314	630	632	1262	625
Mean (SD)	53.1 (9.75)	52.9 (10.43)	53.2 (9.54)	53.1 (10.00)	54.5 (7.45)	53.7 (8.65)	53.1 (9.87)	53.7 (9.08)	53.4 (9.48)	53.4 (9.10)
Median	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1	56.1
Min-max	0 - 58	3 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58	0 - 58
Number of study drug administrations										
n	313	313	311	317	319	314	630	632	1262	625
Mean (SD)	9.5 (1.41)	8.4 (2.45)	9.2 (1.47)	9.3 (1.52)	8.7 (2.50)	9.3 (1.36)	9.4 (1.46)	8.5 (2.48)	9.0 (2.08)	9.3 (1.42)
Median	10.0	8.0	10.0	10.0	8.0	10.0	10.0	8.0	10.0	10.0
Min-max	1 - 11	2 - 15	1 - 10	1 - 10	1 - 15	1 - 10	1 - 11	1 - 15	1 - 15	1 - 10
Dose interruption										
Number of doses interrupted	38	54	38	60	37	42	98	91	189	80
At least one interrupted dose	29 (9.3%)	33 (10.5%)	29 (9.3%)	40 (12.6%)	31 (9.7%)	34 (10.8%)	69 (11.0%)	64 (10.1%)	133 (10.5%)	63 (10.1%)
Intraocular inflammation	5 (1.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	14 (1.1%)	3 (0.5%)
BCVA decrease	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	2 (0.3%)
Elevated intraocular pressure	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	9 (0.7%)	2 (0.3%)
Rhegmatogenous retinal detachment or macular hole	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
Active or suspected infection	6 (1.9%)	7 (2.2%)	4 (1.3%)	12 (3.8%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	18 (2.9%)	9 (1.4%)	27 (2.1%)	10 (1.6%)

表 2.7.4.1.2.2-1 56週時までの試験眼における曝露状況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Cataract surgery in the study eye	2 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (2.6%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	15 (1.2%)	10 (1.6%)
On-study prohibited medications	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
Other	16 (5.1%)	20 (6.4%)	18 (5.8%)	26 (8.2%)	21 (6.6%)	24 (7.6%)	42 (6.7%)	41 (6.5%)	83 (6.6%)	42 (6.7%)
Interruptions per patient										
n	29	33	29	40	31	34	69	64	133	63
1	24 (7.7%)	26 (8.3%)	23 (7.4%)	28 (8.8%)	26 (8.2%)	29 (9.2%)	52 (8.3%)	52 (8.2%)	104 (8.2%)	52 (8.3%)
2	2 (0.6%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	7 (2.2%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	7 (1.1%)	16 (1.3%)	7 (1.1%)
3	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	5 (0.8%)	2 (0.3%)	7 (0.6%)	3 (0.5%)
4	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	0
5	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
10	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Study drug corresponds to faricimab or aflibercept. Study treatment corresponds to faricimab, aflibercept or sham. Treatment duration is the (maximum of the date of the last dose of study treatment and the date of the last treatment dose hold) minus the date of the first dose plus one day. Includes study treatment received and dose hold on or prior to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Percentages are based on N in the column headings. The number of study drug administered may include any active drug administered including medication errors. The number of injections does not take into account the use of prohibited therapies.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDT70122/share/pool_DME_CSR_Primary/prod/output/t_ex_SE_DME_HLS.out

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_SE_DME_HLS を改変]

表 2.7.4.1.2.2-2　56週時までの非試験眼における抗 VEGF 薬の投与状況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Anti-VEGF administration in the fellow eye*										
At least one dose of anti-VEGF	209 (66.8%)	204 (65.2%)	200 (64.3%)	207 (65.3%)	206 (64.6%)	200 (63.7%)	416 (66.0%)	410 (64.9%)	826 (65.5%)	400 (64.0%)
Lucentis (ranibizumab)	48 (15.3%)	59 (18.8%)	48 (15.4%)	46 (14.5%)	47 (14.7%)	44 (14.0%)	94 (14.9%)	106 (16.8%)	200 (15.8%)	92 (14.7%)
Macugen (pegaptanib sodium)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eylea (aflibercept)	161 (51.4%)	155 (49.5%)	160 (51.4%)	173 (54.6%)	170 (53.3%)	166 (52.9%)	334 (53.0%)	325 (51.4%)	659 (52.2%)	326 (52.2%)
Avastin (Bevacizumab)	6 (1.9%)	8 (2.6%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	12 (1.9%)	21 (1.7%)	7 (1.1%)
Other	5 (1.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	3 (0.5%)	10 (0.8%)	2 (0.3%)
Number of anti-VEGF doses										
1	18 (5.8%)	15 (4.8%)	15 (4.8%)	13 (4.1%)	18 (5.6%)	12 (3.8%)	31 (4.9%)	33 (5.2%)	64 (5.1%)	27 (4.3%)
2	20 (6.4%)	29 (9.3%)	19 (6.1%)	16 (5.0%)	15 (4.7%)	17 (5.4%)	36 (5.7%)	44 (7.0%)	80 (6.3%)	36 (5.8%)
3	17 (5.4%)	20 (6.4%)	15 (4.8%)	20 (6.3%)	25 (7.8%)	22 (7.0%)	37 (5.9%)	45 (7.1%)	82 (6.5%)	37 (5.9%)
4	19 (6.1%)	24 (7.7%)	18 (5.8%)	22 (6.9%)	21 (6.6%)	18 (5.7%)	41 (6.5%)	45 (7.1%)	86 (6.8%)	36 (5.8%)
5	15 (4.8%)	14 (4.5%)	13 (4.2%)	16 (5.0%)	11 (3.4%)	18 (5.7%)	31 (4.9%)	25 (4.0%)	56 (4.4%)	31 (5.0%)
6	17 (5.4%)	14 (4.5%)	16 (5.1%)	12 (3.8%)	10 (3.1%)	13 (4.1%)	29 (4.6%)	24 (3.8%)	53 (4.2%)	29 (4.6%)
7	16 (5.1%)	10 (3.2%)	20 (6.4%)	19 (6.0%)	16 (5.0%)	16 (5.1%)	35 (5.6%)	26 (4.1%)	61 (4.8%)	36 (5.8%)
8	8 (2.6%)	18 (5.8%)	8 (2.6%)	20 (6.3%)	30 (9.4%)	16 (5.1%)	28 (4.4%)	48 (7.6%)	76 (6.0%)	24 (3.8%)
9	19 (6.1%)	11 (3.5%)	15 (4.8%)	16 (5.0%)	8 (2.5%)	17 (5.4%)	35 (5.6%)	19 (3.0%)	54 (4.3%)	32 (5.1%)
10	11 (3.5%)	9 (2.9%)	13 (4.2%)	9 (2.8%)	14 (4.4%)	10 (3.2%)	20 (3.2%)	23 (3.6%)	43 (3.4%)	23 (3.7%)
11	13 (4.2%)	6 (1.9%)	11 (3.5%)	15 (4.7%)	8 (2.5%)	15 (4.8%)	28 (4.4%)	14 (2.2%)	42 (3.3%)	26 (4.2%)
12	5 (1.6%)	9 (2.9%)	11 (3.5%)	9 (2.8%)	7 (2.2%)	9 (2.9%)	14 (2.2%)	16 (2.5%)	30 (2.4%)	20 (3.2%)
13	9 (2.9%)	8 (2.6%)	14 (4.5%)	9 (2.8%)	10 (3.1%)	7 (2.2%)	18 (2.9%)	18 (2.8%)	36 (2.9%)	21 (3.4%)
14	12 (3.8%)	8 (2.6%)	8 (2.6%)	5 (1.6%)	8 (2.5%)	6 (1.9%)	17 (2.7%)	16 (2.5%)	33 (2.6%)	14 (2.2%)
15	10 (3.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	16 (2.5%)	14 (2.2%)	30 (2.4%)	8 (1.3%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes treatment received on or prior to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).
Patients with multiple administrations of the same drug are counted once.
Patients with multiple administrations of different drugs are counted once for each drug.
*Anti-VEGF treatments prior to baseline are excluded.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ex_vegf_SE_DME_HLS を改変]

2.7.4.1.3 統合集団における人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 nAMD

ベースライン時の人口統計学的特性，眼及び眼以外の特性は概して試験間並びに投与群間で均衡が取れていた。

2.7.4.1.3.1.1 人口統計学的特性

ITT 統合集団において，ベースライン時の患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.4.1.3.1.4-1）。

統合データでは，登録時の平均年齢は75.9歳であり，75歳以上85歳未満の患者が42.8%で最も多く，85歳以上の患者の割合は本剤群（13.7%）に比べてアフリベルセプト群（19.3%）でわずかに高かった。女性が59.7%，白人が86.8%と多く，地域は米国及びカナダが47.6%と多かった。民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が88.2%であった。日本人（海外で登録された患者を含む）は53例（4.0%）であり，アジア人の内の42.1%であった。GR40306試験の患者の過半数の地域は米国及びカナダであり（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ54.5%及び54.6%），GR40844試験の患者の約半数の地域は米国，カナダ及びアジア以外の国（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ48.6%及び49.5%）であった。

2.7.4.1.3.1.2 ベースライン時の眼の特性

ITT 統合集団におけるベースライン時の BCVA の平均値及び試験眼の中心領域網膜厚の平均値は，投与群間で同様であった（表 2.7.4.1.3.1.4-2）。ベースライン時の BCVA の平均値は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ60.0文字及び60.2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は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ356.8 µm 及び357.5 µm であった。

ベースライン時に網膜色素上皮剥離（PED）がなかった患者の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ7.8%及び8.0%であり，投与群間で同様であった。

FFA による CNV 領域の場所で多かったのは（本剤群及びアフリベルセプト群別）中心窩下（61.7%及び56.8%）であった。CNV のサブタイプで多かったのは，Occult Type（52.3%及び47.3%）及び Classic Type（いずれも27.4%）であった（表 2.7.4.1.3.1.4-2）。

nAMD と診断されてからの期間（患者の報告による）の平均値（標準偏差）は1.9カ月（8.1）であり，中央値（範囲）は0.6カ月（0～187）であった。

2.7.4.1.3.1.3 ベースライン時の眼以外の特性

ITT 統合集団におけるベースライン時の眼以外の特性は，投与群間で同様であった。収縮期血圧の平均値は134.4 mmHg であった。GR40844試験では拡張期血圧が90 mmHg を超え，収縮期血圧が160 mmHg を超えていた患者の割合で投与群間に不均衡が認められた（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 11.2% 及び 5.2%， 5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_NOCULCH_IT_nAMD_HLS）。

2.7.4.1.3.1.4 既往症，合併症，前治療及び併用治療

ITT 統合集団では，試験眼に狙いを絞った既往歴を1つ以上有する患者の割合は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ85.6%及び86.4%であり，投与群間で同様であった。この内訳の主なもの（本剤群及びアフリベルセプト群別）は白内障（77.0%及び77.1%）並びに初期又は中等度の AMD（33.1% 及び 32.4%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_mh_cat_SOCUL_TARG_IT_nAMD_HLS）。

試験眼の既往症，狙いを絞った眼以外の既往症，眼の治療歴，48週時及びデータカットオフ日までの試験眼及び眼以外の併用薬，試験眼及び狙いを絞った眼以外の手術及び手技の治療歴，

試験眼に対して48週時までに併用された手術及び手技における集計をそれぞれ5.3.5.3-nAMD-1 t_mh_SOMH_IT_nAMD_HLS , t_mh_cat_NOCUL_TARG_IT_nAMD_HLS , t_cm_SOCUL_POTT_IT_nAMD_HLS , t_cm_SOCUL_CONC_W48M_SE_nAMD_HLS , t_cm_cod_SOCUL_CONC_SE_nAMD_HLS , t_cm_NOCUL_CONC_W48M_SE_nAMD_HLS , t_cm_cod_NOCUL_CONC_SE_nAMD_HLS , t_pr_SOCUL_PSP_IT_nAMD_HLS , t_pr_NOCUL_TAR_IT_nAMD_HLS 及び t_pr_SOCUL_CSP_W48_IT_nAMD_HLS に示した。

既往症，合併症，前治療及び併用治療の詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 4.6及び5.3.5.1-nAMD-4 4.6を参照。

表 2.7.4.1.3.1.4-1　人口統計学的特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

	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%)
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%)

表 2.7.4.1.3.1.4-1 人口統計学的特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）（続）

	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)
Race							
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.

*Percentages are based on the overall Asian denominator [5.3.5.3-nAMD-1 t_dm_IT_nAMD_HLS を改変]

Note: The baseline demographics table is based on the intent-to-treat population which included all randomized patients.

表 2.7.4.1.3.1.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

	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)
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%)
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
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

表 2.7.4.1.3.1.4-2　ベースライン時の試験眼の特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）（続）

	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) 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
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%)
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%)

表 2.7.4.1.3.1.4-2　ベースライン時の試験眼の特性の要約（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）（続）

	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)
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%)
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.

Note: The baseline ocular characteristics table is based on the intent-to-treat population which included all randomized patients.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.1.3.2 DME

ベースライン時の人口統計学的特性，眼及び眼以外の特性は概して試験間並びに投与群間で均衡が取れていた。

2.7.4.1.3.2.1 人口統計学的特性

ITT 統合集団において，ベースライン時の患者背景は投与群間で同様であった（表 2.7.4.1.3.2.4-1）。

統合データでは，登録時の平均年齢は62.2歳であり，65歳未満の患者が57.1%，85歳以上の患者が0.3%（5例）であった。男性が60.3%，白人が78.6%と多く，アジア人が9.8%，地域は米国，カナダ及びアジア以外の国（48.3%）が多かった。民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系が81.3%であった。日本人（海外で登録された患者を含む）は3.4%（64例）であり，アジア人の内の34.4%であった。GR40349試験の患者の過半数の地域は米国及びカナダであり（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ53.0%，53.7%及び53.8%），GR40398試験の患者の過半数の地域は米国，カナダ及びアジア以外の国（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ56.2%，56.1%及び57.1%）であった。

抗 VEGF 薬未治療患者集団における患者背景は ITT 統合集団と同様であり，概して投与群間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_dm_TN_DME_HLS）。

2.7.4.1.3.2.2 ベースライン時の眼の特性

ITT 統合集団におけるベースライン時の BCVA の平均値及び試験眼の中心領域網膜厚の平均値は，投与群間で同様であった（表 2.7.4.1.3.2.4-2）。ITT 統合集団におけるベースライン時の BCVA の平均値は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ61.9文字，62.2文字及び62.1文字であった。中心領域網膜厚の平均値は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ479.2 µm，478.5 µm 及び480.9 µm であった。

すべての群で，患者の過半数はベースライン時の DR 状態レベルが43以下（中等度の NPDR）であり，統合した投与群間で同様であった。統合データにおける，抗 VEGF 薬既治療患者集団における最終の抗 VEGF 薬治療からの期間の平均値（標準偏差）は18.5カ月（18.2）であった。

DME 診断からの期間は，統合データでは投与群間で同様であった。統合データでは，DME 診断からの期間の平均値（標準偏差）は18.1カ月（31.7）であったが，中央値（範囲）は4.8カ月（0～380）であった。抗 VEGF 薬未治療患者集団の統合集団において，患者の報告による DME 診断からの期間の平均値（標準偏差）は12.7カ月（29.3），中央値（範囲）は2.2カ月（0～380）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_TN_DME_HLS）。DME 診断からスクリーニングまでの期間が3カ月を超えた患者と3カ月以下の患者の割合は，ITT 統合集団の他，抗 VEGF 薬未治療患者集団でも投与群間で十分に均衡がとれていた。試験デザインにより，試験眼において抗 VEGF 薬療法を受けていなかった患者が大多数（約78%）であり，抗 VEGF 薬未治療患者の割合は投与群間で同様であった。

抗 VEGF 薬未治療集団におけるベースライン時の眼の特性は，ITT 統合集団における特性と概ね同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_TN_DME_HLS）。

2.7.4.1.3.2.3 ベースライン時の眼以外の特性

ITT 統合集団におけるベースライン時の眼以外の特性は，投与群間で同様であった。2型糖尿病患者がほとんど（94.3%）であり，HbA1c の平均値（標準偏差）は7.6%（1.2）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_NOCULCH_IT_DME_HLS）。

抗 VEGF 薬未治療患者集団におけるベースライン時の眼以外の特性は，ITT 統合集団における特徴と概ね同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_NOCULCH_TN_DME_HLS）。

2.7.4.1.3.2.4 既往症，合併症，前治療及び併用治療

ITT 統合集団では，試験眼に狙いを絞った治療を1つ以上受けた患者の割合は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ40.5%，40.7%及び41.0%であり，投与群間で同様であった。非 PRP レーザー治療（focal，grid 又は macular 特定せず）を受けていた患者の割合は15.7%，以前に PRP 治療を受けていた患者の割合は15.0%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_cm_SOCUL_POTT_IT_DME_HLS）。

試験眼の既往症，狙いを絞った試験眼及び眼以外の既往症，56週時及びデータカットオフ日までの試験眼及び眼以外の併用薬，狙いを絞った眼以外の手術及び手技の治療歴，試験眼に対して試験開始前及び試験期間中に使用された手術及び手技における集計をそれぞれ5.3.5.3-nAMD-1 t_mh_SOMH_IT_DME_HLS，t_mh_cat_SOCUL_TARG_IT_DME_HLS，t_mh_cat_NOCUL_TARG_IT_DME_HLS，t_cm_SOCUL_CONC_W56M_SE_DME_HLS，t_cm_cod_SOCUL_CONC_SE_DME_HLS，t_cm_NOCUL_CONC_W56M_SE_DME_HLS，t_cm_cod_NOCUL_CONC_SE_DME_HLS，t_pr_NOCUL_TAR_IT_DME_HLS，t_pr_SOCUL_PSP_IT_DME_HLS 及び t_pr_SOCUL_CSP_IT_DME_HLS に示した。

既往症，合併症，前治療及び併用治療の詳細は，5.3.5.1-DME-2 4.6及び5.3.5.1-DME-3 4.6を参照。

表 2.7.4.1.3.2.4-1 人口統計学的特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	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)	All Patients (N=1891)
Region										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Rest of the World	127 (40.3%)	126 (40.3%)	124 (39.7%)	178 (56.2%)	179 (56.1%)	180 (57.1%)	305 (48.3%)	305 (48.3%)	304 (48.5%)	914 (48.3%)
US and Canada	167 (53.0%)	168 (53.7%)	168 (53.8%)	110 (34.7%)	111 (34.8%)	109 (34.6%)	277 (43.8%)	279 (44.1%)	277 (44.2%)	833 (44.1%)
Asia	21 (6.7%)	19 (6.1%)	20 (6.4%)	29 (9.1%)	29 (9.1%)	26 (8.3%)	50 (7.9%)	48 (7.6%)	46 (7.3%)	144 (7.6%)
Age (years)										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
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)	62.1 (9.8)	62.2 (10.1)	62.3 (9.8)	62.2 (9.9)
Median	62.0	64.0	63.0	63.0	63.0	63.0	62.5	63.0	63.0	63.0
Min - Max	26 - 85	24 - 85	28 - 84	27 - 91	26 - 87	28 - 86	26 - 91	24 - 87	28 - 86	24 - 91
Age group (years)										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
<65	188 (59.7%)	169 (54.0%)	180 (57.7%)	176 (55.5%)	183 (57.4%)	183 (58.1%)	364 (57.6%)	352 (55.7%)	363 (57.9%)	1079 (57.1%)
>=65	127 (40.3%)	144 (46.0%)	132 (42.3%)	141 (44.5%)	136 (42.6%)	132 (41.9%)	268 (42.4%)	280 (44.3%)	264 (42.1%)	812 (42.9%)
<65	188 (59.7%)	169 (54.0%)	180 (57.7%)	176 (55.5%)	183 (57.4%)	183 (58.1%)	364 (57.6%)	352 (55.7%)	363 (57.9%)	1079 (57.1%)
>=65 - <75	105 (33.3%)	115 (36.7%)	105 (33.7%)	111 (35.0%)	110 (34.5%)	104 (33.0%)	216 (34.2%)	225 (35.6%)	209 (33.3%)	650 (34.4%)
>=75 - <85	21 (6.7%)	28 (8.9%)	27 (8.7%)	29 (9.1%)	25 (7.8%)	27 (8.6%)	50 (7.9%)	53 (8.4%)	54 (8.6%)	157 (8.3%)
>=85	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	5 (0.3%)
Sex										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Male	187 (59.4%)	197 (62.9%)	178 (57.1%)	194 (61.2%)	199 (62.4%)	186 (59.0%)	381 (60.3%)	396 (62.7%)	364 (58.1%)	1141 (60.3%)
Female	128 (40.6%)	116 (37.1%)	134 (42.9%)	123 (38.8%)	120 (37.6%)	129 (41.0%)	251 (39.7%)	236 (37.3%)	263 (41.9%)	750 (39.7%)
Ethnicity										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Not Hispanic or Latino	273 (86.7%)	268 (85.6%)	272 (87.2%)	252 (79.5%)	232 (72.7%)	240 (76.2%)	525 (83.1%)	500 (79.1%)	512 (81.7%)	1537 (81.3%)
Hispanic or Latino	37 (11.7%)	40 (12.8%)	37 (11.9%)	56 (17.7%)	78 (24.5%)	67 (21.3%)	93 (14.7%)	118 (18.7%)	104 (16.6%)	315 (16.7%)
Not Reported	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	23 (1.2%)
Unknown	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	6 (0.9%)	6 (0.9%)	4 (0.6%)	16 (0.8%)

表 2.7.4.1.3.2.4-1 人口統計学的特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

	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)	All Patients (N=1891)
Race										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
American Indian or Alaska Native	6 (1.9%)	5 (1.6%)	7 (2.2%)	0	0	1 (0.3%)	6 (0.9%)	5 (0.8%)	8 (1.3%)	19 (1.0%)
Black or African American	22 (7.0%)	25 (8.0%)	12 (3.8%)	18 (5.7%)	23 (7.2%)	24 (7.6%)	40 (6.3%)	48 (7.6%)	36 (5.7%)	124 (6.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.6%)	0	3 (1.0%)	2 (0.6%)	0	0	4 (0.6%)	0	3 (0.5%)	7 (0.4%)
White	241 (76.5%)	240 (76.7%)	253 (81.1%)	250 (78.9%)	249 (78.1%)	253 (80.3%)	491 (77.7%)	489 (77.4%)	506 (80.7%)	1486 (78.6%)
Multiple	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0	4 (0.2%)
Unknown	13 (4.1%)	16 (5.1%)	10 (3.2%)	11 (3.5%)	10 (3.1%)	5 (1.6%)	24 (3.8%)	26 (4.1%)	15 (2.4%)	65 (3.4%)
*Asian	31 (9.8%)	26 (8.3%)	27 (8.7%)	34 (10.7%)	36 (11.3%)	32 (10.2%)	65 (10.3%)	62 (9.8%)	59 (9.4%)	186 (9.8%)
Chinese	0	1 (3.8%)	2 (7.4%)	4 (11.8%)	4 (11.1%)	13 (40.6%)	4 (6.2%)	5 (8.1%)	15 (25.4%)	24 (12.9%)
Taiwanese	0	0	0	8 (23.5%)	7 (19.4%)	4 (12.5%)	8 (12.3%)	7 (11.3%)	4 (6.8%)	19 (10.2%)
Asian Indian	3 (9.7%)	5 (19.2%)	2 (7.4%)	2 (5.9%)	4 (11.1%)	2 (6.3%)	5 (7.7%)	9 (14.5%)	4 (6.8%)	18 (9.7%)
Korean	0	0	0	14 (41.2%)	11 (30.6%)	5 (15.6%)	14 (21.5%)	11 (17.7%)	5 (8.5%)	30 (16.1%)
Malaysian	0	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (0.5%)
Vietnamese	2 (6.5%)	0	1 (3.7%)	0	1 (2.8%)	0	2 (3.1%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	4 (2.2%)
Japanese	24 (77.4%)	19 (73.1%)	21 (77.8%)	0	0	0	24 (36.9%)	19 (30.6%)	21 (35.6%)	64 (34.4%)
Other Asian	2 (6.5%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	5 (14.7%)	9 (25.0%)	8 (25.0%)	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.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dm_IT_DME_HLS を改変]

*Percentages are based on the overall Asian denominator

Note: The baseline demographics table is based on the intent-to-treat population which included all randomized patients.

表 2.7.4.1.3.2.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	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)	All Patients (N=1891)
Study Eye										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Left	150 (47.6%)	172 (55.0%)	151 (48.4%)	156 (49.2%)	168 (52.7%)	146 (46.3%)	306 (48.4%)	340 (53.8%)	297 (47.4%)	943 (49.9%)
Right	165 (52.4%)	141 (45.0%)	161 (51.6%)	161 (50.8%)	151 (47.3%)	169 (53.7%)	326 (51.6%)	292 (46.2%)	330 (52.6%)	948 (50.1%)
Bilateral Eligibility										
n	25	33	26	31	30	33	56	63	59	178
Eye with worse BCVA selected	17 (5.4%)	22 (7.0%)	14 (4.5%)	20 (6.3%)	19 (6.0%)	21 (6.7%)	37 (5.9%)	41 (6.5%)	35 (5.6%)	113 (6.0%)
Eye with better BCVA selected	7 (2.2%)	9 (2.9%)	12 (3.8%)	9 (2.8%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	16 (2.5%)	18 (2.8%)	20 (3.2%)	54 (2.9%)
No difference in BCVA between eyes	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	11 (0.6%)
Months since DME diagnosis										
n	297	292	296	275	277	273	572	569	569	1710
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)	18.1 (31.7)
Median	3.4	2.3	3.4	6.4	6.6	6.8	5.1	4.3	4.7	4.8
Min - Max	0 - 134	0 - 304	0 - 180	0 - 380	0 - 242	0 - 365	0 - 380	0 - 304	0 - 365	0 - 380
Unknown	18	21	16	42	42	42	60	63	58	181
Months since DME diagnosis (categories)										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
<= 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%)	760 (40.2%)
> 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%)	950 (50.2%)
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%)	181 (9.6%)
BCVA (letters)										
n	315	313	312	316	317	315	631	630	627	1888
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)	62.1 (9.7)
Median	64.0	65.0	64.0	65.0	65.0	65.0	64.0	65.0	65.0	65.0
Min - Max	28 - 81	25 - 73	27 - 73	27 - 73	30 - 86	33 - 79	27 - 81	25 - 86	27 - 79	25 - 86
Missing/Invalid	0	0	0	1	2	0	1	2	0	3
BCVA (letters) categories										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
<=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%)	73 (3.9%)
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%)	782 (41.4%)
>=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%)	1033 (54.6%)
Missing/Invalid	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	3 (0.2%)

表 2.7.4.1.3.2.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

	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)	All Patients (N=1891)
CST (ILM-BM) (microns)										
n	312	312	308	314	316	312	626	628	620	1874
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)	479.5 (129.1)
Median	476.5	461.5	458.0	445.0	442.0	448.0	457.5	452.5	454.0	455.0
Min - Max	291 - 1172	270 - 1043	208 - 982	273 - 936	285 - 980	266 - 1209	273 - 1172	270 - 1043	208 - 1209	208 - 1209
Missing/Ungradable	3	1	4	3	3	3	6	4	7	17
Macular Ischemic Non-Perfusion										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
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%)	762 (40.3%)
No	166 (52.7%)	168 (53.7%)	156 (50.0%)	162 (51.1%)	164 (51.4%)	159 (50.5%)	328 (51.9%)	332 (52.5%)	315 (50.2%)	975 (51.6%)
Missing/Ungradable	22 (7.0%)	28 (8.9%)	34 (10.9%)	29 (9.1%)	17 (5.3%)	24 (7.6%)	51 (8.1%)	45 (7.1%)	58 (9.3%)	154 (8.1%)
Macular Leakage										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
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%)	1807 (95.6%)
No	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.1%)
Missing/Ungradable	10 (3.2%)	11 (3.5%)	19 (6.1%)	17 (5.4%)	10 (3.1%)	15 (4.8%)	27 (4.3%)	21 (3.3%)	34 (5.4%)	82 (4.3%)
Intraocular pressure (mmHg)										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Mean (SD)	15.4 (3.2)	15.0 (2.9)	14.9 (3.1)	15.2 (3.1)	15.4 (3.1)	15.2 (3.0)	15.3 (3.1)	15.2 (3.0)	15.1 (3.1)	15.2 (3.1)
Median	16.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
Min - Max	7 - 25	8 - 21	7 - 24	8 - 26	7 - 25	8 - 26	7 - 26	7 - 25	7 - 26	7 - 26
Lens Status										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
Phakic	242 (76.8%)	230 (73.5%)	229 (73.4%)	234 (73.8%)	244 (76.5%)	239 (75.9%)	476 (75.3%)	474 (75.0%)	468 (74.6%)	1418 (75.0%)
Pseudophakic	70 (22.2%)	80 (25.6%)	80 (25.6%)	83 (26.2%)	74 (23.2%)	74 (23.5%)	153 (24.2%)	154 (24.4%)	154 (24.6%)	461 (24.4%)
Aphakic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	12 (0.6%)
Previously treated with anti-VEGF (derived)										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
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%)	409 (21.6%)
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%)	1482 (78.4%)
Time since last anti-VEGF treatment in previously treated patients (months)										
n	75	67	65	58	58	67	133	125	132	390
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)	18.5 (18.2)
Median	12.2	13.3	12.9	12.2	8.4	11.9	12.2	10.4	12.9	11.8
Min - Max	3 - 133	3 - 86	0 - 52	3 - 87	3 - 107	3 - 71	3 - 133	3 - 107	0 - 71	0 - 133
Missing/Unknown	240	246	247	259	261	248	499	507	495	1501

表 2.7.4.1.3.2.4-2 ベースライン時の試験眼の特性の要約（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

	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)	All Patients (N=1891)
Diabetic Retinopathy Status										
n	315	313	312	317	319	315	632	632	627	1891
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%)	16 (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%)	39 (2.1%)
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%)	535 (28.3%)
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%)	494 (26.1%)
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%)	356 (18.8%)
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%)	272 (14.4%)
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%)	85 (4.5%)
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%)	44 (2.3%)
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%)	9 (0.5%)
10 - DRS Level 75 (High Risk PDR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 - DRS Level 81 (Advanced PDR)	0	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	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%)	28 (1.5%)
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%)	13 (0.7%)

BCVA=Best Corrected Visual Acuity; CRC = Central Reading Center; CST=Central Subfield Thickness; ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; 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.

Note: The baseline demographics table is based on the intent-to-treat population which included all randomized patients. [5.3.5.3-nAMD-1 t_blc_SOCULCH_IT_DME_HLS を改変]

2.7.4.1.4 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは，試験実施中に患者の安全性を監視・管理することに有意な影響を及ぼさなかった。また，COVID-19に関連する一覧を追加した以外に計画された安全性の解析に変更はなかった。

COVID-19の影響を以下に要約した。

- COVID-19 パンデミックによるデータの整合性に対するリスクを軽減するための対策が行われた。
- 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ることができた。
- 欠測があったものの，本剤の有効性及び安全性データはいずれも解釈可能であり，本剤のベネフィット・リスクプロファイルを明らかにすることができた。

データ収集，報告及び解析に対する COVID-19の影響に関する詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 3.9.11.3及び Narratives p. 794，5.3.5.1-nAMD-4 3.9.11.3及び Narratives p. 819，5.3.5.1-DME-2 3.9.10.3及び Narratives p. 1571，5.3.5.1-DME-3 3.9.11.3及び Narratives p. 1575に記載した。データカットオフ日までの COVID-19に関連する有害事象及び COVID-19の感染が確認されたか又は疑われた有害事象の一覧表を 5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_ASCOV_SE_nAMD_HLS，l_ae_cod_CNSCO_SE_nAMD_HLS，l_ae_cod_ASCOV_SE_DME_HLS 及び l_ae_cod_CNSCO_SE_DME_HLS に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 nAMD

本2.7.4における安全性の主要解析は，nAMD を対象とした第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）の統合安全性解析対象集団（治験薬の投与を1回以上受けた全患者と定義し，実際に受けた投与群で集計した）に基づいている。GR40306試験及び GR40844試験の個々の安全性データはそれぞれ2.7.4.1.1.4.1及び2.7.4.1.1.4.2に要約した。ただし，個々の試験から得られた安全性のデータは，参考までに以降の表において統合データとともに並べて示した。個々の試験の結果については，特記する場合を除き，以降では記載しない。安全性の結果は，本M2.7.4では，主に眼に関する有害事象（2.7.4.2.1～2.7.4.2.6.3）と眼以外の有害事象（2.7.4.2.6.4）を分けて記載した。

全体として，GR40306試験及び GR40844試験の1326例の統合データから，本剤はアフリベルセプトと同等の安全性プロファイルを有することが示され，本剤の投与中止に至った有害事象の発現頻度が低かったことから，有害事象がコントロール可能であったこと，新たな安全性シグナルは確認されなかったことから，忍容性は良好であった。BP29647試験及び CR39521試験における安全性プロファイルは GR40306試験/GR40844試験の安全性プロファイルと一致していた。

48週時までの主要な安全性の結果は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.1-1及び図 2.7.4.2.1.1-1）。

- 有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 70.9%（471/664 例）及び 73.0%（483/662 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 38.3%（254/664 例）及び 37.2%（246/662 例）であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が 1%以上異なる有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，ドライアイ［2.0%（13 例）及び 3.3%（22 例）］，硝子体浮遊物［3.0%（20 例）及び 1.7%（11 例）］及び網膜色素上皮裂孔［2.9%（19 例）及び 1.4%（9 例）］であった（2.7.4.2.2.1.1）。

- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，結膜出血（6.8%及び 7.7%），新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化，5.7%及び 5.7%），硝子体剥離（3.3%及び 3.0%），眼痛（2.6%及び 3.0%），ドライアイ（2.0%及び3.3%），白内障（3.0%及び2.1%），眼圧上昇（2.6%及び2.3%），硝子体浮遊物（3.0%及び1.7%），網膜色素上皮裂孔（2.9%及び1.4%），眼の異物感（1.5%及び2.0%）及び点状角膜炎（1.4%及び2.0%）であった（2.7.4.2.2.1.1）。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.7%（11 例）及び 2.0%（13 例）であり，投与群間で同様であった。いずれか群の 2 例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，網膜色素上皮裂孔［0.6%（4 例）及び 0.0%（0 例）］，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）［0.3%（2 例）及び 0.5%（3 例）］，ぶどう膜炎［0.3%（2 例）及び 0.2%（1 例）］，ウイルス性ぶどう膜炎及び硝子体炎［いずれも 0.3%（2 例）及び 0.0%（0 例）］であった。投与群間で発現頻度が 0.5%以上異なる網膜色素上皮裂孔を除き，投与群間で同様であった（2.7.4.2.4.1.1）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.7%（11 例）及び 0.6%（4 例）であった。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 0.9%（6 例）及び 0.2%（1 例）であり，両群で低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.5.1.1）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.2%（8 例）及び 1.8%（12 例）であり，両群で低く，同様であった（2.7.4.2.6.1.1）。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 2.0%（13 例）及び 1.2%（8 例）であり，投与群間で同様であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は，いずれの投与群においても認められなかった。15 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤群で 2 例（15 文字以上 30 文字未満の視力低下が 1 例，30 文字以上の視力低下が 1 例）認められた（表 2.7.4.2.6.2.1-2）。試験眼に発現した 15 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は脈絡網膜炎（ウイルス性）であった。脈絡網膜炎は重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され（水痘帯状疱疹の感染と関連あり），48 週時までに軽快した。30 文字以上の視力低下を伴う試験眼の眼内炎症はぶどう膜炎であり，治験薬との因果関係は否定されず，48 週時までに軽快した。有害事象に関連した視力低下は，事象発現日以前に記録された直近の BCVA と事象発現後 48 週時までで最大の BCVA との差と定義し，30 文字以上の視力低下に関連した有害事象は，15 文字以上の視力低下と 30 文字以上の視力低下の両方に集計された（2.7.4.2.6.2.1）。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 52.1%及び 54.8%であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が 2%以上異なる眼以外に発現した有害事象は認められず，投与群間で発現頻度が 1%以上異なる眼以外に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は高血圧（3.6%及び 2.4%），関節痛（3.0%及び 1.7%），転倒（1.8%及び 2.9%），気管支炎（2.6%及び 1.4%），血圧上昇（0.2%及び 1.2%）及び呼吸困難（0.2%及び 1.2%）であった（2.7.4.2.6.4.1）。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 10.2%及び 12.4%であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が 1%以上異なる眼以外に発現した重篤な有害事象はなかった（2.7.4.2.6.4.2）。
- 死亡例計 17 例であり，その割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.4%（9 例）及び 1.2%（8 例）であった。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された（2.7.4.2.3.1）。

- 外部判定による APTC で定義された動脈血栓塞栓事象（APTC ATE）の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ 1.1%（7 例）及び 0.9%（6 例）であり，投与群間で同様であった（2.7.4.2.6.4.6）。

48 週時以降データカットオフ日までの安全性の結果（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_nAMD_HLS）は，48週時までで観察された安全性プロファイルと一致していた。

表 2.7.4.2.1.1-1 48週時までの有害事象の概況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one AE	238 (71.5%)	235 (69.9%)	233 (70.4%)	248 (76.1%)	471 (70.9%)	483 (73.0%)
Total number of AEs	858	812	812	846	1670	1658
Total number of patients with at least one SAE	34 (10.2%)	44 (13.1%)	49 (14.8%)	57 (17.5%)	83 (12.5%)	101 (15.3%)
Total number of SAEs	47	67	68	122	115	189
Total number of deaths	5 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	7 (2.1%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	3 (0.9%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)	10 (1.5%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	3 (0.9%)	3 (0.9%)	8 (2.4%)	1 (0.3%)	11 (1.7%)	4 (0.6%)
Total number of patients with at least one AESI	3 (0.9%)	12 (3.6%)	11 (3.3%)	8 (2.5%)	14 (2.1%)	20 (3.0%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one						
AE	121 (36.3%)	128 (38.1%)	133 (40.2%)	118 (36.2%)	254 (38.3%)	246 (37.2%)
SAE	4 (1.2%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	11 (1.7%)	13 (2.0%)
AE leading to withdrawal from study treatment	1 (0.3%)	0	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)
Treatment related AEs	9 (2.7%)	9 (2.7%)	10 (3.0%)	8 (2.5%)	19 (2.9%)	17 (2.6%)
Treatment related SAEs	3 (0.9%)	0	5 (1.5%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)
AE of Special Interest	3 (0.9%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)	12 (1.8%)
Drop in VA score >=30	3 (0.9%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)
Associated with severe IOI	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one						
AE	76 (22.8%)	81 (24.1%)	93 (28.1%)	81 (24.8%)	169 (25.5%)	162 (24.5%)
SAE	0	5 (1.5%)	7 (2.1%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)
AE of Special Interest	0	5 (1.5%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)	7 (1.1%)
Drop in VA score >=30	0	3 (0.9%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	4 (0.6%)
Associated with severe IOI	0	0	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1.1-1 48週時までの有害事象の概況（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）（続）

	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Non-ocular events total number of patients with at least one						
AE	174 (52.3%)	174 (51.8%)	172 (52.0%)	189 (58.0%)	346 (52.1%)	363 (54.8%)
SAE	30 (9.0%)	34 (10.1%)	38 (11.5%)	48 (14.7%)	68 (10.2%)	82 (12.4%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.6%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	5 (0.8%)	3 (0.5%)
AE of Special Interest	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0	0	0
Adjudicated APTC events	3 (0.9%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)
Non-fatal MI	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
Non-fatal Stroke	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Death	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)

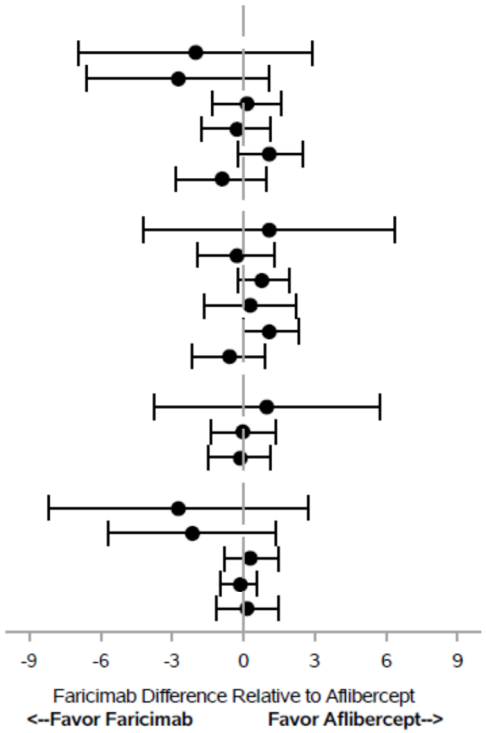
AE=Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; IOI=Intraocular Inflammation; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity.
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause).
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score (compared with the last of VA prior to the most recent assessment) lasting more than 1 hour.
Cases of potential drug-induced liver injury that include an elevated ALT or AST with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's Law.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

Note: One patient in the aflibercept arm experienced a non ocular AESI (sinusitis) that caused a decrease of ≥ 30 letters in visual acuity score lasting more than 1 hour.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

図 2.7.4.2.1.1-1　48週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤群及びアフリベルセプト群（nAMD 統合）

	Faricimab 6 mg (N = 664) n (%)	Aflibercept 2 mg (N = 662) n (%)	Difference (95% CI)
All Patients			
Patients with at least one AE	471 (70.9)	483 (73.0)	-2.0 (-7.0, 2.9)
Patients with at least one SAE	83 (12.5)	101 (15.3)	-2.8 (-6.6, 1.1)
Deaths	9 (1.4)	8 (1.2)	0.1 (-1.3, 1.6)
Patients withdrawn from study due to AE	8 (1.2)	10 (1.5)	-0.3 (-1.8, 1.2)
Patients withdrawn from study treatment due to AE	11 (1.7)	4 (0.6)	1.1 (-0.3, 2.5)
Patients with at least one AESI	14 (2.1)	20 (3.0)	-0.9 (-2.8, 1.0)
Ocular events: study eye			
AE	254 (38.3)	246 (37.2)	1.1 (-4.2, 6.4)
SAE	11 (1.7)	13 (2.0)	-0.3 (-2.0, 1.3)
AE leading to withdrawal from study treatment	6 (0.9)	1 (0.2)	0.8 (-0.2, 1.9)
Treatment related AEs	19 (2.9)	17 (2.6)	0.3 (-1.6, 2.2)
Treatment related Serious Treatment AEs	8 (1.2)	1 (0.2)	1.1 (0.0, 2.3)
AE of Special Interest	8 (1.2)	12 (1.8)	-0.6 (-2.2, 0.9)
Ocular events: fellow eye			
AE	169 (25.5)	162 (24.5)	1.0 (-3.8, 5.7)
SAE	7 (1.1)	7 (1.1)	-0.0 (-1.3, 1.3)
AE of Special Interest	6 (0.9)	7 (1.1)	-0.2 (-1.5, 1.1)
Non-ocular events			
AE	346 (52.1)	363 (54.8)	-2.7 (-8.2, 2.7)
SAE	68 (10.2)	82 (12.4)	-2.1 (-5.7, 1.4)
AE leading to withdrawal from study treatment	5 (0.8)	3 (0.5)	0.3 (-0.8, 1.5)
AE of Special Interest	0 (0.0)	1 (0.2)	-0.2 (-1.0, 0.6)
Adjudicated APTC Events	7 (1.1)	6 (0.9)	0.1 (-1.2, 1.5)



AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; SAE = Serious Adverse Event; n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_oview_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.2.1.2 DME

本2.7.4における安全性の主要解析は，DME を対象とした第 III 相臨床試験（GR40349試験及び GR40398試験）の統合安全性解析対象集団（治験薬の投与を1回以上受けた全患者と定義し，実際に受けた投与群で集計した）に基づいている。GR40349試験及び GR40398試験の個々の安全性データはそれぞれ2.7.4.1.1.4.6及び2.7.4.1.1.4.7に要約した。ただし，個々の試験から得られた安全性のデータは，参考までに以降の表において統合データとともに並べて示した。個々の試験の結果については，特記する場合を除き，以降では記載しない。安全性の結果は，本M2.7.4では，主に眼に関する有害事象（2.7.4.2.1～2.7.4.2.6.3）と眼以外に発現した有害事象（2.7.4.2.6.4）を分けて記載した。

全体として，GR40349試験及び GR40398試験の1887例の統合データから，本剤はアフリベルセプトと同等の安全性プロファイルを有することが示され，本剤の投与中止に至った有害事象の発現頻度が低かったことから忍容性は良好であり，全体として有害事象はコントロール可能であった。新たな安全性シグナルは確認されなかった。GR40349試験/GR40398試験の安全性プロファイルは BP30099試験における安全性プロファイルと一致していた。

56週時までの主要な安全性の結果は以下のとおりであった（表 2.7.4.2.1.2-1，図 2.7.4.2.1.2-1及び図 2.7.4.2.1.2-2）。

- 有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 81.4%（513/630 例），76.9%（486/632 例）及び 78.1%（488/625 例）であり，投与群間で同様であった。
- 試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 37.3%（235/630 例），35.6%（225/632 例）及び 34.4%（215/625 例）であり，投与群間で同様であった（2.7.4.2.2.1.2）。
- いずれかの群の 2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，結膜出血（7.3%，6.0%及び 6.1%），白内障（5.1%，4.1%及び 4.8%），硝子体剥離（3.7%，2.8%及び 3.2%），硝子体浮遊物（4.8%，2.1%及び 1.6%），眼圧上昇（3.7%，2.2%及び 2.1%），ドライアイ（3.5%，2.2%及び 1.8%）及び眼痛（1.9%，2.4%及び 3.0%）であった。本剤 Q8W と本剤 PTI 群とで発現頻度が 1%以上異なる試験眼に発現した有害事象は，結膜出血（7.3%対 6.0%），白内障（5.1%対 4.1%），硝子体浮遊物（4.8%対 2.1%），眼圧上昇（3.7%対 2.2%），ドライアイ（3.5%対 2.2%），皮質白内障（0.6%対 1.6%），眼瞼炎（1.7%対 0.6%）であった。本剤 Q8W 群とアフリベルセプト Q8W 群とで発現頻度が 1%以上異なる試験眼の有害事象は，結膜出血（7.3%対 6.1%），硝子体浮遊物（4.8%対 1.6%），眼圧上昇（3.7%対 2.1%），ドライアイ（3.5%対 1.8%），眼痛（1.9%対 3.0%），眼瞼炎（1.7%対 0.3%）であった。本剤 PTI 群とアフリベルセプト Q8W 群とで発現頻度が 1%以上異なる試験眼の有害事象はなかった（2.7.4.2.2.1.2）。
- 試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.4%（15 例），3.0%（19 例）及び 1.3%（8 例）であり，アフリベルセプト Q8W 群と比べて両本剤群で高かった。しかし，全体的に発現頻度は低く，個々の有害事象では，投与群間で一貫した傾向は認められなかった。本剤統合群とアフリベルセプト Q8W 群のいずれかの 2 例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象（本剤統合群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，糖尿病性網膜浮腫（医師記載事象名：糖尿病性網膜浮腫の悪化）［0.4%（5 例）及び 0.0%（0 例）］，眼内炎［0.3%（4 例）及び 0.2%（1 例）］，白内障［0.2%（2 例）及び 0.3%（2 例）］，硝子体出血［0.2%（3 例）及び 0.2%（1 例）］，ぶどう膜炎［0.2%（3 例）及び 0.0%（0 例）］，一過性視力低下［0.2%（2 例）及び 0.2%（1 例）］，高眼圧症［0.2%（2 例）及び 0.0%（0 例）］及び網膜裂孔［0.2%（2 例）及び 0.0%（0 例）］であった（2.7.4.2.4.1.2）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.6%（10 例），1.9%（12 例）及び 1.1%（7 例）であった。眼に

発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.3%（2 例），1.3%（8 例）及び 0.3%（2 例）であり，低く，投与群間で同様であった。眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象において，投与時期及び投与レジメンごとに傾向は認められなかった。眼に発現した有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は，いずれも抗 VEGF 薬未治療患者であった（2.7.4.2.5.1.2）。

- 治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.5%（16 例），1.9%（12 例）及び 1.4%（9 例）であり，いずれも低かった。眼に発現した治験中止に至った有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 0.3%（2 例），0.3%（2 例）及び 0.2%（1 例）であり，低く，投与群間で同様であった。眼に発現した治験中止に至った有害事象において，投与時期及び投与レジメンによる傾向は認められなかった。眼に発現した有害事象により治験中止に至った患者は，いずれも抗 VEGF 薬未治療患者であった（2.7.4.2.5.1.2）。
- 試験眼に発現した AESI の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.4%（15 例），2.7%（17 例）及び 1.0%（6 例）であり，アフリベルセプト Q8W 群と比べて両本剤群で高かった。しかし，全体的に発現頻度は低かった（2.7.4.2.6.1.2）。
- 試験眼に発現した眼内炎症の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 1.3%（8 例），1.4%（9 例）及び 0.6%（4 例）であり，投与群間で概ね同様であった。網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象を伴う眼内炎症は，いずれの投与群においても認められなかった。15 文字以上の視力低下を伴う眼内炎症が本剤 PTI 群で 2 例（15 文字以上 30 文字未満の視力低下が 1 例，30 文字以上の視力低下が 1 例）認められた。有害事象に関連した視力低下は，事象発現日以前に記録された直近の BCVA と事象発現後 56 週時までで最大の BCVA との差と定義し，30 文字以上の視力低下に関連した有害事象は，15 文字以上の視力低下と 30 文字以上の視力低下の両方に集計された（2.7.4.2.6.2.2）。
- いずれかの群の 2 例以上で試験眼に発現した眼内炎症（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は虹彩炎［0.3%（2 例），0.5%（3 例）及び 0.3%（2 例）］，ぶどう膜炎［0.3%（2 例），0.6%（4 例）及び 0.0%（0 例）］，硝子体炎［0.5%（3 例），0.2%（1 例）及び 0.3%（2 例）］及び虹彩毛様体炎［0.3%（2 例），0.3%（2 例）及び 0.0%（0 例）］であった（2.7.4.2.6.2.2）。
- 眼以外に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 62.4%，60.9%及び 62.4%であり，投与群間で同様であった。いずれかの投与群間で発現頻度が 2%以上異なる眼以外に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は上咽頭炎（7.0%，5.9%及び 8.5%），尿路感染（3.2%，3.0%及び 5.4%）及び嘔吐（2.9%，0.8%及び 1.6%）であった（2.7.4.2.6.4.1）。
- 眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 20.2%，16.3%及び 16.3%であり，投与群間で概ね同様であった。投与群間で発現頻度が 1%以上異なる眼以外の重篤な有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，敗血症［1.4%（9 例），0.0%（0 例）及び 1.1%（7 例）］及びうっ血性心不全［1.3%（8 例），0.3%（2 例）及び 0.8%（5 例）］であった。敗血症及びうっ血性心不全はすべて治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.6.4.2）。
- 死亡例は計 31 例であり，その割合は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.1%（13 例），1.4%（9 例）及び 1.4%（9 例）であった。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.3.2）。
- 外部判定による APTC ATE の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ 2.1%（13 例），1.9%（12 例）及び 2.2%（14 例）であり，投与群間で同様であった（2.7.4.2.6.4.6）。

56週時以降データカットオフ日までの安全性の結果（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_DME_HLS）は，56週時までで観察された安全性プロファイルと一致していた。

表 2.7.4.2.1.2-1 56週時までの有害事象の概況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of patients with at least one AE	257 (82.1%)	253 (80.8%)	244 (78.5%)	256 (80.8%)	233 (73.0%)	244 (77.7%)	513 (81.4%)	486 (76.9%)	999 (79.2%)	488 (78.1%)
Total number of AEs	1062	1016	938	1107	875	914	2169	1891	4060	1852
Total number of patients with at least one SAE	82 (26.2%)	77 (24.6%)	56 (18.0%)	67 (21.1%)	49 (15.4%)	58 (18.5%)	149 (23.7%)	126 (19.9%)	275 (21.8%)	114 (18.2%)
Total number of SAEs	171	114	96	101	79	95	272	193	465	191
Total number of deaths	8 (2.6%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	0	5 (1.6%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	22 (1.7%)	9 (1.4%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	10 (3.2%)	11 (3.5%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	16 (2.5%)	12 (1.9%)	28 (2.2%)	9 (1.4%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	6 (1.9%)	8 (2.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	10 (1.6%)	12 (1.9%)	22 (1.7%)	7 (1.1%)
Total number of patients with at least one AESI	12 (3.8%)	15 (4.8%)	6 (1.9%)	15 (4.7%)	11 (3.4%)	7 (2.2%)	27 (4.3%)	26 (4.1%)	53 (4.2%)	13 (2.1%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one										
AE	98 (31.3%)	106 (33.9%)	102 (32.8%)	137 (43.2%)	119 (37.3%)	113 (36.0%)	235 (37.3%)	225 (35.6%)	460 (36.5%)	215 (34.4%)
SAE	6 (1.9%)	9 (2.9%)	2 (0.6%)	9 (2.8%)	10 (3.1%)	6 (1.9%)	15 (2.4%)	19 (3.0%)	34 (2.7%)	8 (1.3%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.6%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	8 (1.3%)	10 (0.8%)	2 (0.3%)
Treatment related AEs	11 (3.5%)	8 (2.6%)	5 (1.6%)	8 (2.5%)	8 (2.5%)	14 (4.5%)	19 (3.0%)	16 (2.5%)	35 (2.8%)	19 (3.0%)
Treatment related SAEs	0	4 (1.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	5 (0.8%)	5 (0.4%)	0
AE of Special Interest	6 (1.9%)	8 (2.6%)	1 (0.3%)	9 (2.8%)	9 (2.8%)	5 (1.6%)	15 (2.4%)	17 (2.7%)	32 (2.5%)	6 (1.0%)
Drop in VA score >=30	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)	16 (1.3%)	3 (0.5%)
Associated with severe IOI	2 (0.6%)	5 (1.6%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.8%)	8 (0.6%)	1 (0.2%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	3 (1.0%)	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	10 (0.8%)	2 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one										
AE	89 (28.4%)	104 (33.2%)	106 (34.1%)	128 (40.4%)	91 (28.5%)	105 (33.4%)	217 (34.4%)	195 (30.9%)	412 (32.6%)	211 (33.8%)
SAE	7 (2.2%)	7 (2.2%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	13 (2.1%)	11 (1.7%)	24 (1.9%)	8 (1.3%)
AE of Special Interest	7 (2.2%)	7 (2.2%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	22 (1.7%)	6 (1.0%)
Drop in VA score >=30	6 (1.9%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	12 (1.9%)	6 (0.9%)	18 (1.4%)	4 (0.6%)
Associated with severe IOI	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	2 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1.2-1 56週時までの有害事象の概況（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

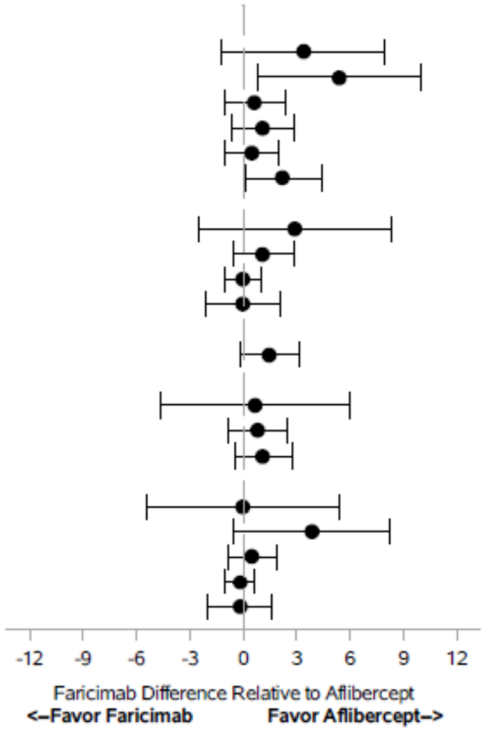
	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Non-ocular events total number of patients with at least one										
AE	204 (65.2%)	210 (67.1%)	203 (65.3%)	189 (59.6%)	175 (54.9%)	187 (59.6%)	393 (62.4%)	385 (60.9%)	778 (61.6%)	390 (62.4%)
SAE	75 (24.0%)	64 (20.4%)	50 (16.1%)	52 (16.4%)	39 (12.2%)	52 (16.6%)	127 (20.2%)	103 (16.3%)	230 (18.2%)	102 (16.3%)
AE leading to withdrawal from study treatment	4 (1.3%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)	4 (0.6%)	12 (1.0%)	5 (0.8%)
AE of Special Interest	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Adjudicated APTC events	9 (2.9%)	10 (3.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	13 (2.1%)	12 (1.9%)	25 (2.0%)	14 (2.2%)
Non-fatal MI	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	0	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.5%)	6 (1.0%)
Non-fatal Stroke	3 (1.0%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.6%)	4 (0.6%)
Death	2 (0.6%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	2 (0.6%)	5 (0.8%)	6 (0.9%)	11 (0.9%)	4 (0.6%)

AE=Adverse Event. SAE=Serious Adverse Event. AESI=Adverse Event of Special Interest. APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation. VA = Visual Acuity. MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
APTC events are defined as non-fatal strokes or non-fatal myocardial infarctions or vascular deaths (including deaths of unknown cause).
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Drop in VA score >=30 is defined as causing a decrease of >=30 VA score lasting more than 1 hour.
Intervention req. to prevent permanent vision loss is defined as required surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for the "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_W56_SE_DME_HLS を改変]

図 2.7.4.2.1.2-1　56週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合）

	Faricimab 6 mg Q8W (N = 630) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
All Patients			
Patients with at least one AE	513 (81.4)	488 (78.1)	3.3 (-1.2, 7.9)
Patients with at least one SAE	149 (23.7)	114 (18.2)	5.4 (0.8, 10.0)
Deaths	13 (2.1)	9 (1.4)	0.6 (-1.0, 2.3)
Patients withdrawn from study due to AE	16 (2.5)	9 (1.4)	1.1 (-0.6, 2.9)
Patients withdrawn from study treatment due to AE	10 (1.6)	7 (1.1)	0.5 (-1.0, 2.0)
Patients with at least one AESI	27 (4.3)	13 (2.1)	2.2 (0.1, 4.4)
Ocular events: study eye			
AE	235 (37.3)	215 (34.4)	2.9 (-2.5, 8.3)
SAE	15 (2.4)	8 (1.3)	1.1 (-0.6, 2.8)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.3)	2 (0.3)	-0.0 (-1.0, 1.0)
Treatment related AEs	19 (3.0)	19 (3.0)	-0.0 (-2.1, 2.1)
Treatment related Serious Treatment AEs	0 (0.0)	0 (0.0)	NE (NE, NE)
AE of Special Interest	15 (2.4)	6 (1.0)	1.4 (-0.2, 3.1)
Ocular events: fellow eye			
AE	217 (34.4)	211 (33.8)	0.7 (-4.7, 6.0)
SAE	13 (2.1)	8 (1.3)	0.8 (-0.8, 2.5)
AE of Special Interest	13 (2.1)	6 (1.0)	1.1 (-0.4, 2.7)
Non-ocular events			
AE	393 (62.4)	390 (62.4)	-0.0 (-5.5, 5.4)
SAE	127 (20.2)	102 (16.3)	3.8 (-0.6, 8.2)
AE leading to withdrawal from study treatment	8 (1.3)	5 (0.8)	0.5 (-0.9, 1.9)
AE of Special Interest	0 (0.0)	1 (0.2)	-0.2 (-1.0, 0.6)
Adjudicated APTC Events	13 (2.1)	14 (2.2)	-0.2 (-2.0, 1.6)

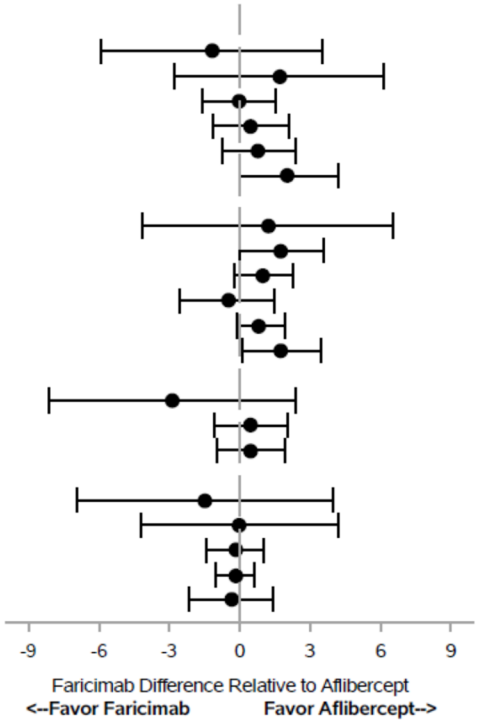


AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; SAE = Serious Adverse Event; n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_oview_W56_AC_SE_DME_HLS を改変]

図 2.7.4.2.1.2-2　56週時までの有害事象に関する要約イベントのフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合）

	Faricimab 6 mg PTI (N = 632) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
All Patients			
Patients with at least one AE	486 (76.9)	488 (78.1)	-1.2 (-5.9, 3.6)
Patients with at least one SAE	126 (19.9)	114 (18.2)	1.7 (-2.8, 6.2)
Deaths	9 (1.4)	9 (1.4)	-0.0 (-1.6, 1.5)
Patients withdrawn from study due to AE	12 (1.9)	9 (1.4)	0.5 (-1.2, 2.1)
Patients withdrawn from study treatment due to AE	12 (1.9)	7 (1.1)	0.8 (-0.8, 2.4)
Patients with at least one AESI	26 (4.1)	13 (2.1)	2.0 (-0.0, 4.2)
Ocular events: study eye			
AE	225 (35.6)	215 (34.4)	1.2 (-4.2, 6.6)
SAE	19 (3.0)	8 (1.3)	1.7 (-0.0, 3.6)
AE leading to withdrawal from study treatment	8 (1.3)	2 (0.3)	0.9 (-0.2, 2.3)
Treatment related AEs	16 (2.5)	19 (3.0)	-0.5 (-2.5, 1.5)
Treatment related Serious Treatment AEs	5 (0.8)	0 (0.0)	0.8 (-0.1, 1.9)
AE of Special Interest	17 (2.7)	6 (1.0)	1.7 (0.1, 3.5)
Ocular events: fellow eye			
AE	195 (30.9)	211 (33.8)	-2.9 (-8.2, 2.4)
SAE	11 (1.7)	8 (1.3)	0.5 (-1.1, 2.1)
AE of Special Interest	9 (1.4)	6 (1.0)	0.5 (-1.0, 1.9)
Non-ocular events			
AE	385 (60.9)	390 (62.4)	-1.5 (-6.9, 4.0)
SAE	103 (16.3)	102 (16.3)	-0.0 (-4.2, 4.2)
AE leading to withdrawal from study treatment	4 (0.6)	5 (0.8)	-0.2 (-1.4, 1.0)
AE of Special Interest	0 (0.0)	1 (0.2)	-0.2 (-1.0, 0.6)
Adjudicated APTC Events	12 (1.9)	14 (2.2)	-0.3 (-2.1, 1.4)



AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC = Antiplatelet Trialists' Collaboration; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). SAE = Serious Adverse Event; n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_oview_W56_BC_SE_DME_HLS を改変]

2.7.4.2.2 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.2.1 試験眼に発現した有害事象

2.7.4.2.2.1.1 nAMD

- 48 週時までに試験眼に発現した有害事象

48週時までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ38.3%（254/664例）及び37.2%（246/662例）であり，投与群間で同様であった。投与群間で発現頻度が1%以上異なる有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，ドライアイ（2.0%及び3.3%），硝子体浮遊物（3.0%及び1.7%）及び網膜色素上皮裂孔（2.9%及び1.4%）であった（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。これらの有害事象の発現頻度の差（95%信頼区間）は，ドライアイで−1.37（−3.31～0.51），硝子体浮遊物で1.35（−0.43～3.21），網膜色素上皮裂孔で1.50（−0.19～3.30）であり，これらの差に臨床的な意義はないと考えられた（図 2.7.4.2.2.1.1-1）。硝子体浮遊物はいずれも非重篤であり，重症度も軽度であった。網膜色素上皮裂孔の事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。15文字以上の視力低下を伴う試験眼の網膜色素上皮裂孔を発現した患者は，本剤群で5例，アフリベルセプト群で1例であった。更に，これらの内，視力低下が30文字以上の患者が本剤群で1例であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11510_t_ae_events_rpt_REPT_W48_SE_nAMD_HLS，PR11442_l_ae_events_REPT_W48_SE_nAMD_HLS）。有害事象に関連した視力低下は，事象発現日以前に記録された直近のBCVAと事象発現後48週時までで最大のBCVAとの差と定義し，30文字以上の視力低下に関連した有害事象は，15文字以上の視力低下と30文字以上の視力低下の両方に集計された。重篤な網膜色素上皮裂孔については，2.7.4.2.4.1.1に示した。

いずれかの群の2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，結膜出血（6.8%及び7.7%），新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化，5.7%及び5.7%），硝子体剥離（3.3%及び3.0%），眼痛（2.6%及び3.0%），ドライアイ（2.0%及び3.3%），白内障（3.0%及び2.1%），眼圧上昇（2.6%及び2.3%），硝子体浮遊物（3.0%及び1.7%），網膜色素上皮裂孔（2.9%及び1.4%），眼の異物感（1.5%及び2.0%）及び点状角膜炎（1.4%及び2.0%）であった（表 2.7.4.2.2.1.1-1）。

48週時までに試験眼に発現した有害事象の総注射回数に対する発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ12.24%及び9.95%であった。アフリベルセプト群に比べて本剤群で発現頻度が0.1%以上高かった試験眼の有害事象（本剤群対アフリベルセプト群）は，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化，1.06%対0.83%），硝子体剥離（0.52%対0.41%），眼刺激（0.75%対0.12%），硝子体浮遊物（0.50%対0.28%），白内障（0.47%対0.28%），網膜色素上皮裂孔（0.45%対0.18%），眼部不快感（0.42%対0.16%），眼充血（0.38%対0.08%），眼脂（0.21%対0%）及びそう痒症（0.17%対0.02%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。

表 2.7.4.2.2.1.1-1 48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

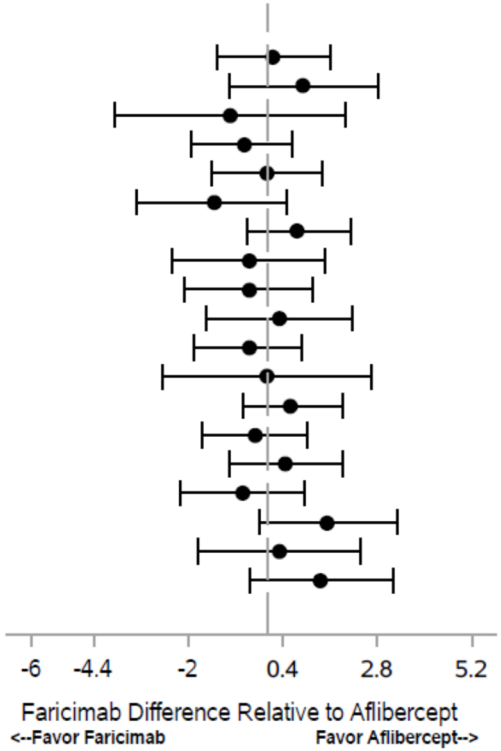
	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	121 (36.3%)	128 (38.1%)	133 (40.2%)	118 (36.2%)	254 (38.3%)	246 (37.2%)
Total number of events	291	254	228	235	519	489
結膜出血	19 (5.7%)	22 (6.5%)	26 (7.9%)	29 (8.9%)	45 (6.8%)	51 (7.7%)
新生血管加齢黄斑変性	14 (4.2%)	18 (5.4%)	24 (7.3%)	20 (6.1%)	38 (5.7%)	38 (5.7%)
硝子体剥離	11 (3.3%)	10 (3.0%)	11 (3.3%)	10 (3.1%)	22 (3.3%)	20 (3.0%)
眼痛	7 (2.1%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	9 (2.8%)	17 (2.6%)	20 (3.0%)
ドライアイ	7 (2.1%)	14 (4.2%)	6 (1.8%)	8 (2.5%)	13 (2.0%)	22 (3.3%)
白内障	10 (3.0%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	20 (3.0%)	14 (2.1%)
眼圧上昇	8 (2.4%)	8 (2.4%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	17 (2.6%)	15 (2.3%)
硝子体浮遊物	13 (3.9%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	4 (1.2%)	20 (3.0%)	11 (1.7%)
網膜色素上皮裂孔	9 (2.7%)	6 (1.8%)	10 (3.0%)	3 (0.9%)	19 (2.9%)	9 (1.4%)
眼の異物感	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	10 (1.5%)	13 (2.0%)
点状角膜炎	5 (1.5%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	8 (2.5%)	9 (1.4%)	13 (2.0%)
眼瞼炎	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)
後嚢部混濁	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)	7 (1.1%)
乾性加齢黄斑変性	5 (1.5%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	8 (1.2%)
流涙増加	2 (0.6%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
光視症	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)	8 (1.2%)
眼刺激	5 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)
角膜擦過傷	4 (1.2%)	6 (1.8%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.2%)
眼部不快感	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)

AE = Adverse Event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).
AE reported as neovascular age-related macular degeneration in the study eye indicates an accelerated worsening of the condition, as judged by the investigator.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

図 2.7.4.2.2.1.1-1　48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット（nAMD 統合）

	Faricimab 6 mg (N = 664) n(%)	Aflibercept 2 mg (N = 662) n(%)	Difference (95% CI)
Blepharitis	9 (1.4)	8 (1.2)	0.15 (-1.29, 1.60)
Cataract	20 (3.0)	14 (2.1)	0.90 (-0.97, 2.81)
Conjunctival haemorrhage	45 (6.8)	51 (7.7)	-0.93 (-3.86, 2.00)
Corneal abrasion	4 (0.6)	8 (1.2)	-0.61 (-1.93, 0.62)
Dry age-related macular degeneration	8 (1.2)	8 (1.2)	-0.00 (-1.42, 1.41)
Dry eye	13 (2.0)	22 (3.3)	-1.37 (-3.31, 0.51)
Eye irritation	9 (1.4)	4 (0.6)	0.75 (-0.50, 2.11)
Eye pain	17 (2.6)	20 (3.0)	-0.46 (-2.43, 1.48)
Foreign body sensation in eyes	10 (1.5)	13 (2.0)	-0.46 (-2.09, 1.14)
Intraocular pressure increased	17 (2.6)	15 (2.3)	0.29 (-1.54, 2.15)
Lacrimation increased	6 (0.9)	9 (1.4)	-0.46 (-1.86, 0.89)
Neovascular age-related macular degeneration	38 (5.7)	38 (5.7)	-0.02 (-2.67, 2.64)
Ocular discomfort	8 (1.2)	4 (0.6)	0.60 (-0.63, 1.92)
Photopsia	6 (0.9)	8 (1.2)	-0.30 (-1.67, 1.02)
Posterior capsule opacification	10 (1.5)	7 (1.1)	0.45 (-0.97, 1.91)
Punctate keratitis	9 (1.4)	13 (2.0)	-0.61 (-2.23, 0.95)
Retinal pigment epithelial tear	19 (2.9)	9 (1.4)	1.50 (-0.19, 3.30)
Vitreous detachment	22 (3.3)	20 (3.0)	0.29 (-1.77, 2.36)
Vitreous floaters	20 (3.0)	11 (1.7)	1.35 (-0.43, 3.21)



Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_SAE1PCT_W48_ SE_nAMD_HLS を改変]

- 48 週時までに試験眼に発現した副作用

  48週時までに試験眼に発現した副作用の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.9%（19例）及び2.6%（17例）であった。

  いずれかの群の0.5%以上で試験眼に発現した副作用（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，網膜色素上皮裂孔（1.2%及び0.3%），眼圧上昇（0.3%及び0.5%）及び硝子体炎（0.5%及び0.2%）であった（表 2.7.4.2.2.1.1-2）。

- データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象及び副作用

  主要解析時において，第 III 相臨床試験は実施中であったことから，主要解析時のデータカットオフ日までに集積された安全性データ（すなわち，48週時以降もフォローアップデータがあった患者のデータ）も評価した。ベースライン時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ41.0%及び40.0%であった。48週時以降データカットオフ日までに，いずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象は新生血管加齢黄斑変性［本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.1%（7例）及び0.9%（6例）であった（表 2.7.4.7-1）。

  ベースライン時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも2.9%（19例）であった。48週時以降データカットオフ日までに，試験眼に発現した副作用は本剤群では認められず，アフリベルセプト群で眼圧上昇及び非感染性眼内炎［各0.2%（1例）］が認められた（表 2.7.4.7-2）。

  データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_nAMD_HLS に示し，データカットオフ日までに試験眼に発現した副作用の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SREL_SE_nAMD_HLS に示した。

表 2.7.4.2.2.1.1-2 48週時までの試験眼の副作用（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

MedDRA Preferred Term	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	9 (2.7%)	9 (2.7%)	10 (3.0%)	8 (2.5%)	19 (2.9%)	17 (2.6%)
Total number of events	11	9	11	9	22	18
網膜色素上皮裂孔	5 (1.5%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	2 (0.3%)
眼圧上昇	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
硝子体炎	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
虹彩毛様体炎	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
虹彩炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
高眼圧症	0	2 (0.6%)	0	0	0	2 (0.3%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
角膜びらん	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
星状硝子体症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
処置後炎症	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
点状角膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
視力低下	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_SREL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.2.2.1.2 DME

- 56 週時までに試験眼に発現した有害事象

56週時までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ37.3%（235/630例），35.6%（225/632例）及び34.4%（215/625例）であり，投与群間で同様であった。いずれかの投与群間で発現頻度が2%以上異なる有害事象は硝子体浮遊物（本剤Q8W群，本剤PTI群及びアフリベルセプトQ8W群でそれぞれ4.8%，2.1%及び1.6%）であり，それ以外は投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.2.1.2-1）。硝子体浮遊物はいずれも非重篤であり，重症度はほとんどが軽度であった。

いずれかの群の2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，結膜出血（7.3%，6.0%及び6.1%），白内障（5.1%，4.1%及び4.8%），硝子体剥離（3.7%，2.8%及び3.2%），硝子体浮遊物（4.8%，2.1%及び1.6%），眼圧上昇（3.7%，2.2%及び2.1%），ドライアイ（3.5%，2.2%及び1.8%）及び眼痛（1.9%，2.4%及び3.0%）であった（表 2.7.4.2.2.1.2-1）。

本剤 Q8W と本剤 PTI 群とで発現頻度が1%以上異なる試験眼に発現した有害事象は，結膜出血（7.3%対6.0%），白内障（5.1%対4.1%），硝子体浮遊物（4.8%対2.1%），眼圧上昇（3.7%対2.2%），ドライアイ（3.5%対2.2%），皮質白内障（0.6%対1.6%），眼瞼炎（1.7%対0.6%）であった。本剤 Q8W 群とアフリベルセプト Q8W 群とで発現頻度が1%以上異なる試験眼の有害事象は，結膜出血（7.3%対6.1%），硝子体浮遊物（4.8%対1.6%），眼圧上昇（3.7%対2.1%），ドライアイ（3.5%対1.8%），眼痛（1.9%対3.0%），眼瞼炎（1.7%対0.3%）であった（図 2.7.4.2.2.1.2-1）。本剤 PTI 群とアフリベルセプト Q8W 群とで発現頻度が1%以上異なる試験眼の有害事象はなかった（図 2.7.4.2.2.1.2-2，表 2.7.4.2.2.1.2-1）。

56週時までに試験眼に発現した有害事象の総注射回数に対する発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ7.53%，7.76%及び6.04%であり，概して同様であった。本剤統合群とアフリベルセプト Q8W 群で0.1%以上の差があった試験眼に発現した有害事象（本剤統合群及びアフリベルセプト群別）は，眼圧上昇（0.46%対0.28%），硝子体浮遊物（0.46%対0.17%），ドライアイ（0.34%対0.22%），眼瞼炎（0.19%対0.03%）及び投薬過誤（0.17%対0.07%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_W56_SE_DME_HLS）。

表 2.7.4.2.2.1.2-1　56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

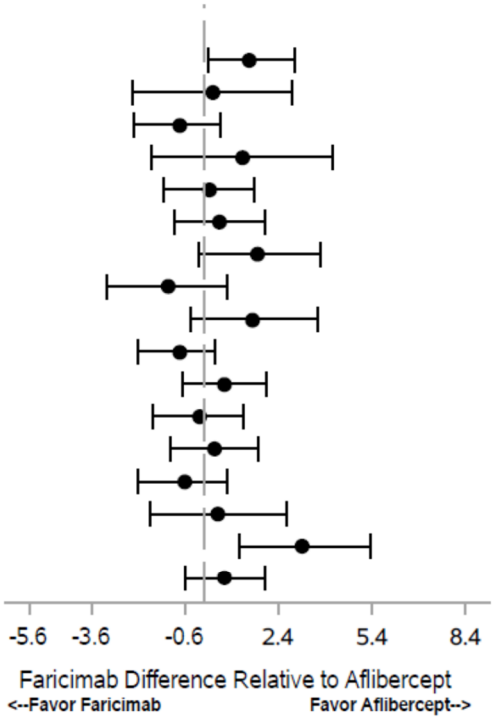
	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of patients with at least one adverse event	98 (31.3%)	106 (33.9%)	102 (32.8%)	137 (43.2%)	119 (37.3%)	113 (36.0%)	235 (37.3%)	225 (35.6%)	460 (36.5%)	215 (34.4%)
Total number of events	196	208	169	250	211	181	446	419	865	350
結膜出血	20 (6.4%)	22 (7.0%)	19 (6.1%)	26 (8.2%)	16 (5.0%)	19 (6.1%)	46 (7.3%)	38 (6.0%)	84 (6.7%)	38 (6.1%)
白内障	14 (4.5%)	11 (3.5%)	17 (5.5%)	18 (5.7%)	15 (4.7%)	13 (4.1%)	32 (5.1%)	26 (4.1%)	58 (4.6%)	30 (4.8%)
硝子体剥離	10 (3.2%)	11 (3.5%)	9 (2.9%)	13 (4.1%)	7 (2.2%)	11 (3.5%)	23 (3.7%)	18 (2.8%)	41 (3.2%)	20 (3.2%)
硝子体浮遊物	15 (4.8%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	15 (4.7%)	7 (2.2%)	8 (2.5%)	30 (4.8%)	13 (2.1%)	43 (3.4%)	10 (1.6%)
眼圧上昇	10 (3.2%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	13 (4.1%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	23 (3.7%)	14 (2.2%)	37 (2.9%)	13 (2.1%)
ドライアイ	8 (2.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	14 (4.4%)	11 (3.4%)	7 (2.2%)	22 (3.5%)	14 (2.2%)	36 (2.9%)	11 (1.8%)
眼痛	8 (2.6%)	7 (2.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	8 (2.5%)	10 (3.2%)	12 (1.9%)	15 (2.4%)	27 (2.1%)	19 (3.0%)
結膜炎	2 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	10 (1.6%)	18 (1.4%)	7 (1.1%)
皮質白内障	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (2.3%)	3 (0.9%)	8 (2.5%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	10 (1.6%)	14 (1.1%)	9 (1.4%)
糖尿病性網膜浮腫	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	6 (0.9%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
投薬過誤	3 (1.0%)	0	0	5 (1.6%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
点状角膜炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
後嚢部混濁	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (1.0%)	8 (1.3%)
眼瞼炎	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	11 (1.7%)	4 (0.6%)	15 (1.2%)	2 (0.3%)
霧視	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	6 (1.9%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	8 (0.6%)	9 (1.4%)
硝子体出血	5 (1.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	14 (1.1%)	3 (0.5%)
核性白内障	2 (0.6%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
糖尿病網膜症	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
嚢下白内障	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	2 (0.3%)
黄斑線維症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	7 (1.1%)
異物感	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	7 (0.6%)	3 (0.5%)
高眼圧症	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	8 (0.6%)	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_W56_SE_DME_HLS を改変]

図 2.7.4.2.2.1.2-1　56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合）

	Faricimab 6 mg Q8W (N = 630) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
Blepharitis	11 (1.7)	2 (0.3)	1.43 (0.16, 2.90)
Cataract	32 (5.1)	30 (4.8)	0.28 (-2.29, 2.85)
Cataract cortical	4 (0.6)	9 (1.4)	-0.81 (-2.25, 0.52)
Conjunctival haemorrhage	46 (7.3)	38 (6.1)	1.22 (-1.69, 4.15)
Conjunctivitis	8 (1.3)	7 (1.1)	0.15 (-1.30, 1.61)
Diabetic retinal oedema	9 (1.4)	6 (1.0)	0.47 (-0.96, 1.95)
Dry eye	22 (3.5)	11 (1.8)	1.73 (-0.19, 3.74)
Eye pain	12 (1.9)	19 (3.0)	-1.14 (-3.09, 0.75)
Intraocular pressure increased	23 (3.7)	13 (2.1)	1.57 (-0.43, 3.65)
Macular fibrosis	2 (0.3)	7 (1.1)	-0.80 (-2.11, 0.34)
Medication error	8 (1.3)	4 (0.6)	0.63 (-0.67, 2.02)
Posterior capsule opacification	7 (1.1)	8 (1.3)	-0.17 (-1.64, 1.27)
Punctate keratitis	8 (1.3)	6 (1.0)	0.31 (-1.09, 1.75)
Vision blurred	5 (0.8)	9 (1.4)	-0.65 (-2.11, 0.73)
Vitreous detachment	23 (3.7)	20 (3.2)	0.45 (-1.74, 2.66)
Vitreous floaters	30 (4.8)	10 (1.6)	3.16 (1.11, 5.35)
Vitreous haemorrhage	7 (1.1)	3 (0.5)	0.63 (-0.58, 1.95)

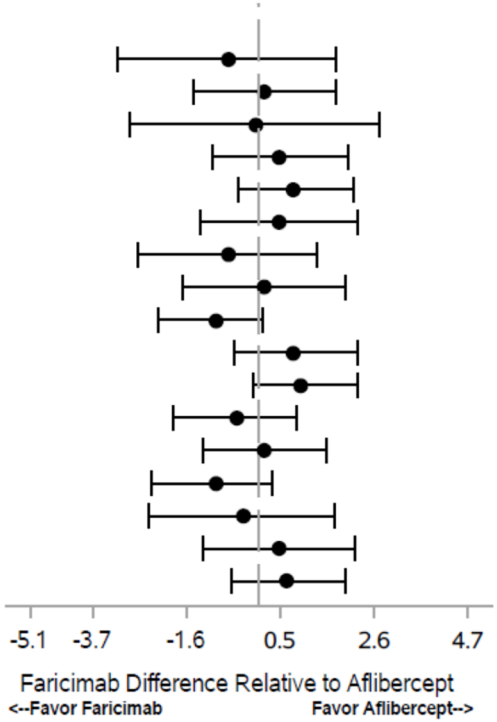


Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_SAE1PCT_W56_AC_SE_DME_HLS を改変]

図 2.7.4.2.2.1.2-2　56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象のフォレストプロット—本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群（DME 統合）

	Faricimab 6 mg PTI (N = 632) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
Cataract	26 (4.1)	30 (4.8)	-0.69 (-3.15, 1.75)
Cataract cortical	10 (1.6)	9 (1.4)	0.14 (-1.44, 1.73)
Conjunctival haemorrhage	38 (6.0)	38 (6.1)	-0.07 (-2.87, 2.72)
Conjunctivitis	10 (1.6)	7 (1.1)	0.46 (-1.03, 2.00)
Diabetic retinopathy	8 (1.3)	3 (0.5)	0.79 (-0.45, 2.15)
Dry eye	14 (2.2)	11 (1.8)	0.46 (-1.29, 2.23)
Eye pain	15 (2.4)	19 (3.0)	-0.67 (-2.68, 1.30)
Intraocular pressure increased	14 (2.2)	13 (2.1)	0.14 (-1.68, 1.95)
Macular fibrosis	1 (0.2)	7 (1.1)	-0.96 (-2.25, 0.11)
Medication error	9 (1.4)	4 (0.6)	0.78 (-0.54, 2.21)
Ocular hypertension	7 (1.1)	1 (0.2)	0.95 (-0.12, 2.22)
Posterior capsule opacification	5 (0.8)	8 (1.3)	-0.49 (-1.91, 0.85)
Punctate keratitis	7 (1.1)	6 (1.0)	0.15 (-1.23, 1.54)
Vision blurred	3 (0.5)	9 (1.4)	-0.97 (-2.39, 0.30)
Vitreous detachment	18 (2.8)	20 (3.2)	-0.35 (-2.45, 1.72)
Vitreous floaters	13 (2.1)	10 (1.6)	0.46 (-1.23, 2.18)
Vitreous haemorrhage	7 (1.1)	3 (0.5)	0.63 (-0.58, 1.94)



PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_SAE1PCT_W56_BC_SE_DME_HLS を改変]

- 56 週時までに試験眼に発現した副作用

  56週時までに試験眼に発現した副作用の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ3.0%（19例），2.5%（16例）及び3.0%（19例）であった。

  いずれかの群の0.5%以上で試験眼に発現した副作用（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，眼圧上昇（1.1%，0.5%及び0.6%），硝子体浮遊物（1.0%，0.2%及び0.6%），ぶどう膜炎（0.2%，0.5%及び0.0%）及び高眼圧症（0.0%，0.5%及び0.0%）であった（表 2.7.4.2.2.1.2-2）。

- データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象及び副作用

  主要解析時において，第 III 相臨床試験は実施中であったことから，主要解析時のデータカットオフ日までに集積された安全性データ（すなわち，56週時以降もフォローアップデータがあった患者のデータ）も評価した。ベースライン時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ41.4%，41.6%及び38.4%であった。56週時以降データカットオフ日までにいずれかの群の2%以上で試験眼に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群別）は白内障［2.2%（14例），2.2%（14例）及び1.8%（11例）］であった（表 2.7.4.7-3）。

  ベースライン時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ3.3%（21例），2.8%（18例）及び3.0%（19例）であった。56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した副作用は本剤 Q8W 群では白内障及びシェーグレン症候群［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では白内障［0.3%（2例）］，ぶどう膜炎及び眼内炎［各0.2%（1例）］であり，アフリベルセプト群で認められなかった（表 2.7.4.7-4）。

  データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_DME_HLS に示し，データカットオフ日までに試験眼に発現した副作用の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SREL_SE_DME_HLS に示した。

表 2.7.4.2.2.1.2-2　56週時までに試験眼に発現した副作用（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

MedDRA Preferred Term	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg PTI (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg PTI (N=319)	GR40398(RHINE) (N=950) Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)
Total number of patients with at least one adverse event	11 (3.5%)	8 (2.6%)	5 (1.6%)	8 (2.5%)	8 (2.5%)	14 (4.5%)
Total number of events	15	13	7	8	9	14
眼圧上昇	5 (1.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)
硝子体浮遊物	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0
白内障	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
虹彩炎	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
高眼圧症	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	0
硝子体炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
結膜出血	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
眼痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
脈絡網膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	1 (0.3%)	0	0
角膜浮腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
角膜後面沈着物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
黄斑線維症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
視力障害	0	0	0	0	0	1 (0.3%)
硝子体剥離	0	0	0	0	0	1 (0.3%)

表 2.7.4.2.2.1.2-2 56週時までに試験眼に発現した副作用（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）（続）

MedDRA Preferred Term	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of patients with at least one adverse event	19 (3.0%)	16 (2.5%)	35 (2.8%)	19 (3.0%)
Total number of events	23	22	45	21
眼圧上昇	7 (1.1%)	3 (0.5%)	10 (0.8%)	4 (0.6%)
硝子体浮遊物	6 (1.0%)	1 (0.2%)	7 (0.6%)	4 (0.6%)
ぶどう膜炎	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	0
白内障	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
虹彩炎	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
高眼圧症	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0
硝子体炎	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
結膜出血	0	0	0	2 (0.3%)
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
角膜炎	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
脈絡網膜炎	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜擦過傷	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
角膜浮腫	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜後面沈着物	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
黄斑線維症	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼部不快感	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
霧視	0	0	0	1 (0.2%)
視力障害	0	0	0	1 (0.2%)
硝子体剥離	0	0	0	1 (0.2%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_SREL_W56_SE_DME_HLS を改変]

2.7.4.2.2.2 非試験眼に発現した有害事象

2.7.4.2.2.2.1 nAMD

- 48 週時までに非試験眼に発現した有害事象

  48週時までに非試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ25.5%（169例）及び24.5%（162例）であった。いずれかの群の2%以上で非試験眼に発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，新生血管加齢黄斑変性（8.1%及び7.7%），硝子体剥離（1.4%及び3.0%），白内障（2.3%及び1.7%）及びドライアイ（1.7%及び2.1%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。

- 48 週時までに非試験眼に発現した副作用

  48週時までに非試験眼に発現した副作用は，本剤群で認められず，アフリベルセプト群で0.5%（3例）であった。いずれかの群で2例以上に発現した非試験眼の副作用は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_FREL_W48_SE_nAMD_HLS）。

- データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象

  ベースライン時からデータカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ29.2%及び26.9%であった。48週時以降データカットオフ日までにいずれかの群の2%以上で非試験眼に発現した有害事象は新生血管加齢黄斑変性（本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.1%及び1.1%）であった（表 2.7.4.7-5）。

  48週時以降データカットオフ日までに非試験眼に発現した副作用はいずれの群にも認められなかった（表 2.7.4.7-6）。

  データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_FOCUL_SE_nAMD_HLS に示した。

2.7.4.2.2.2.2 DME

- 56 週時までに非試験眼に発現した有害事象

  56週時までに非試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ34.4%，30.9%及び33.8%であり，投与群間で同様であった。いずれかの群の2%以上で非試験眼に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，糖尿病性網膜浮腫（医師記載事象名：糖尿病性網膜浮腫の悪化）（5.4%，5.7%及び5.1%），白内障（5.2%，3.5%及び4.6%），硝子体剥離（2.4%，1.9%及び2.7%），結膜出血（2.4%，2.4%及び2.1%），糖尿病網膜症（1.9%，1.7%及び2.7%），ドライアイ（2.4%，2.1%及び1.9%），硝子体出血（2.5%，1.1%及び1.4%）及び網膜出血（1.0%，2.1%及び1.0%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_W56_SE_DME_HLS）。

- 56 週時までに非試験眼に発現した副作用

  56週時までに非試験眼に発現した副作用の発現頻度は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ1.6%（10例），0.9%（6例）及び2.1%（13例）であり，投与群間で同様であった。いずれかの群で2例以上に発現した非試験眼の副作用（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，結膜出血［0.6%（4例），0.2%（1例）及び0.2%（1例）］，眼圧上昇［各群で0.3%（2例）］，硝子体浮遊物［0.2%（1例），0.0%（0例）及び0.3%（2例）］及び眼痛［0.0%（0例），0.0%（0例）及び0.3%（2例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_FREL_W56_SE_DME_HLS）。

- データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象

  ベースライン時からデータカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ37.9%（239例），36.7%（232

例）及び39.0%（244例）であった。56週時以降データカットオフ日までにいずれかの群の2%以上で非試験眼に発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は糖尿病性網膜浮腫［0.8%（5例），1.3%（8例）及び2.1%（13例）］及び白内障［1.4%（9例），2.2%（14例）及び1.4%（9例）］であった（表 2.7.4.7-7）。

ベースライン時からデータカットオフ日までに非試験眼に発現した副作用の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ1.7%（11例），1.1%（7例）及び2.1%（13例）であった。56週時以降データカットオフ日までに非試験眼に発現した副作用は，本剤 Q8W 群ではシェーグレン症候群［0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では眼圧上昇［0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では眼圧上昇［0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-8）。

データカットオフ日までに非試験眼に発現した有害事象の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_FOCUL_SE_DME_HLS に示した。

2.7.4.2.2.3 試験眼に発現した重症度別有害事象

2.7.4.2.2.3.1 nAMD

- 重症度別，48 週時までに試験眼に発現した有害事象

48週時までに試験眼に発現した有害事象の重症度は，両本剤群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2.2.3.1-1）。

48週時までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.0%（13例）及び1.7%（11例）であった。重症度が高度の試験眼の有害事象は，本剤群では網膜色素上皮裂孔，ぶどう膜炎，眼圧上昇（各0.3%，2例），新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），眼痛，白内障，点状角膜炎，網膜下線維症，核性白内障，星状硝子体症，処置による疼痛，ウイルス性ぶどう膜炎，脈絡網膜炎（ウイルス性）（各0.2%，1例）であった。アフリベルセプト群では，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）（0.5%，3例），眼痛，網膜下線維症，硝子体網膜牽引症候群，ぶどう膜炎，皮質白内障，複視，眼圧上昇及び眼瞼乳頭腫（各0.2%，1例）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。

試験眼に発現した重症度が高度の副作用は，本剤群ではぶどう膜炎（2例），星状硝子体症及び網膜色素上皮裂孔（各1例），アフリベルセプト群ではぶどう膜炎（1例）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SREL_SE_nAMD_HLS）。

重症度が高度の試験眼の有害事象の大部分（19/27件）は，データカットオフ日までに軽快又は回復し，8件はデータカットオフ日までに回復に至らなかった。データカットオフ日までに回復に至らなかった重症度が高度の試験眼の有害事象の内訳は，本剤群では網膜色素上皮裂孔（2件），核性白内障，白内障，網膜下線維症及びぶどう膜炎（各1件），アフリベルセプト群では硝子体網膜牽引症候群及び網膜下線維症（各1件）であった。網膜色素上皮裂孔及び眼内炎症の視力の転帰はそれぞれ2.7.4.2.2.1.1及び2.7.4.2.6.2に記載した。

表 2.7.4.2.2.3.1-1 重症度別，48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及びGR40844試験）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40306(TENAYA) (N=669) Faricimab 6 mg (N=333)	GR40306(TENAYA) (N=669) Aflibercept 2 mg (N=336)	GR40844(LUCERNE) (N=657) Faricimab 6 mg (N=331)	GR40844(LUCERNE) (N=657) Aflibercept 2 mg (N=326)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326) Faricimab 6 mg (N=664)	Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326) Aflibercept 2 mg (N=662)
- Any adverse events -	- Any Intensity -	121 (36.3%)	128 (38.1%)	133 (40.2%)	118 (36.2%)	254 (38.3%)	246 (37.2%)
	Mild	84 (25.2%)	85 (25.3%)	92 (27.8%)	82 (25.2%)	176 (26.5%)	167 (25.2%)
	Moderate	29 (8.7%)	33 (9.8%)	32 (9.7%)	31 (9.5%)	61 (9.2%)	64 (9.7%)
	Severe	6 (1.8%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	13 (2.0%)	11 (1.7%)
	Missing	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)
眼障害							
- Overall -	- Any Intensity -	111 (33.3%)	117 (34.8%)	127 (38.4%)	109 (33.4%)	238 (35.8%)	226 (34.1%)
	Mild	80 (24.0%)	83 (24.7%)	91 (27.5%)	78 (23.9%)	171 (25.8%)	161 (24.3%)
	Moderate	27 (8.1%)	27 (8.0%)	31 (9.4%)	29 (8.9%)	58 (8.7%)	56 (8.5%)
	Severe	4 (1.2%)	7 (2.1%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	9 (1.4%)
結膜出血	- Any Intensity -	19 (5.7%)	22 (6.5%)	26 (7.9%)	29 (8.9%)	45 (6.8%)	51 (7.7%)
	Mild	18 (5.4%)	19 (5.7%)	24 (7.3%)	25 (7.7%)	42 (6.3%)	44 (6.6%)
	Moderate	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)
新生血管加齢黄斑変性	- Any Intensity -	14 (4.2%)	18 (5.4%)	24 (7.3%)	20 (6.1%)	38 (5.7%)	38 (5.7%)
	Mild	7 (2.1%)	10 (3.0%)	14 (4.2%)	11 (3.4%)	21 (3.2%)	21 (3.2%)
	Moderate	7 (2.1%)	5 (1.5%)	9 (2.7%)	9 (2.8%)	16 (2.4%)	14 (2.1%)
	Severe	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)
硝子体剥離	- Any Intensity -	11 (3.3%)	10 (3.0%)	11 (3.3%)	10 (3.1%)	22 (3.3%)	20 (3.0%)
	Mild	10 (3.0%)	10 (3.0%)	9 (2.7%)	9 (2.8%)	19 (2.9%)	19 (2.9%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
眼痛	- Any Intensity -	7 (2.1%)	11 (3.3%)	10 (3.0%)	9 (2.8%)	17 (2.6%)	20 (3.0%)
	Mild	4 (1.2%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)	12 (1.8%)	14 (2.1%)
	Moderate	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)
	Severe	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)

表 2.7.4.2.2.3.1-1 重症度別，48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及びGR40844試験）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
		Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
ドライアイ	- Any Intensity -	7 (2.1%)	14 (4.2%)	6 (1.8%)	8 (2.5%)	13 (2.0%)	22 (3.3%)
	Mild	5 (1.5%)	11 (3.3%)	6 (1.8%)	8 (2.5%)	11 (1.7%)	19 (2.9%)
	Moderate	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	0	2 (0.3%)	3 (0.5%)
白内障	- Any Intensity -	10 (3.0%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	20 (3.0%)	14 (2.1%)
	Mild	6 (1.8%)	4 (1.2%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	12 (1.8%)	6 (0.9%)
	Moderate	3 (0.9%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	7 (1.1%)	8 (1.2%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
硝子体浮遊物	- Any Intensity -	13 (3.9%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	4 (1.2%)	20 (3.0%)	11 (1.7%)
	Mild	13 (3.9%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	4 (1.2%)	20 (3.0%)	11 (1.7%)
網膜色素上皮裂孔	- Any Intensity -	9 (2.7%)	6 (1.8%)	10 (3.0%)	3 (0.9%)	19 (2.9%)	9 (1.4%)
	Mild	5 (1.5%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	12 (1.8%)	7 (1.1%)
	Moderate	4 (1.2%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)
	Severe	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0
眼の異物感	- Any Intensity -	5 (1.5%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	10 (1.5%)	13 (2.0%)
	Mild	3 (0.9%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)	9 (1.4%)
	Moderate	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
点状角膜炎	- Any Intensity -	5 (1.5%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	8 (2.5%)	9 (1.4%)	13 (2.0%)
	Mild	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	7 (2.1%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
	Moderate	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
眼瞼炎	- Any Intensity -	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)
	Mild	3 (0.9%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	8 (1.2%)	8 (1.2%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
後嚢部混濁	- Any Intensity -	4 (1.2%)	2 (0.6%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	10 (1.5%)	7 (1.1%)
	Mild	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	8 (1.2%)	7 (1.1%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0

表 2.7.4.2.2.3.1-1　重症度別，48週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及びGR40844試験）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
		Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
乾性加齢黄斑変性	- Any Intensity -	5 (1.5%)	7 (2.1%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	8 (1.2%)
	Mild	5 (1.5%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
流涙増加	- Any Intensity -	2 (0.6%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	6 (0.9%)	9 (1.4%)
	Mild	1 (0.3%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	5 (0.8%)	7 (1.1%)
	Moderate	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)
光視症	- Any Intensity -	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)	8 (1.2%)
	Mild	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	6 (0.9%)	8 (1.2%)
眼刺激	- Any Intensity -	5 (1.5%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	9 (1.4%)	4 (0.6%)
	Mild	2 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)
	Moderate	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)
眼部不快感	- Any Intensity -	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	4 (0.6%)
	Mild	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	0	5 (0.8%)	1 (0.2%)
	Moderate	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
臨床検査							
- Overall -	- Any Intensity -	8 (2.4%)	8 (2.4%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	17 (2.6%)	15 (2.3%)
	Mild	7 (2.1%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	13 (2.0%)	10 (1.5%)
	Moderate	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
	Severe	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
眼圧上昇	- Any Intensity -	8 (2.4%)	8 (2.4%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)	17 (2.6%)	15 (2.3%)
	Mild	7 (2.1%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	13 (2.0%)	10 (1.5%)
	Moderate	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.3%)	4 (0.6%)
	Severe	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症							
- Overall -	- Any Intensity -	11 (3.3%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)	9 (2.8%)	15 (2.3%)	17 (2.6%)
	Mild	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	5 (1.5%)	4 (0.6%)	9 (1.4%)
	Moderate	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
	Missing	4 (1.2%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)
角膜擦過傷	- Any Intensity -	4 (1.2%)	6 (1.8%)	0	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.2%)
	Mild	2 (0.6%)	4 (1.2%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.9%)
	Moderate	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term. To the SOC Overall row counts, a patient contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).
AE reported as neovascular age-related macular degeneration in the study eye indicates an accelerated worsening of the condition, as judged by the investigator.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- 重症度別，データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群のいずれにおいても大半が軽度又は中等度であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_SOCUL_SE_nAMD_HLS）。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.5%（3例）及び0.8%（5例）であった。48週時以降に認められた重症度が高度の有害事象は本剤群では新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），眼瞼炎及び裂孔原性網膜剥離（各0.2%，1例），アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化），黄斑線維症，視力低下，白内障手術合併症及び外傷性白内障（各0.2%，1例）であった。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

48週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象は，3件（新生血管加齢黄斑変性，視力低下及び黄斑線維症）を除き，過半数（5/8件）は軽快又は回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_nAMD_HLS）。

2.7.4.2.2.3.2 DME

- 重症度別，56 週時までに試験眼に発現した有害事象

56週時までに試験眼に発現した有害事象の重症度は，両本剤群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2.2.3.2-1）。

56週時までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ1.7%（11例），1.6%（10例）及び1.4%（9例）であった。本剤統合群とアフリベルセプト Q8W 群のいずれかで2例以上に認められた重症度が高度の有害事象はぶどう膜炎［0.2%（2例）対0.0%（0例）］及び眼内炎［0.2%（2例）対0.2%（1例）］であった。また，アフリベルセプト Q8W 群の1例（0.2%）に，重症度が高度の網膜動脈閉塞が認められた（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_SOCUL_W56_SE_DME_HLS）。

本剤統合群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれにおいても認められた試験眼に発現した重症度が高度の有害事象は白内障及び眼内炎であった。これらの有害事象は，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。試験眼に発現した重症度が高度の副作用は，本剤 Q8W 群では眼圧上昇及び硝子体炎（0.2%，1例），本剤 PTI 群ではぶどう膜炎（0.3%，2例）及び高眼圧症（0.2%，1例）であり，アフリベルセプト Q8W 群では認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_DME_HLS）。

重症度が高度の試験眼の有害事象の大部分（27/32件）の転帰は，データカットオフ日までに軽快，回復又は回復したが後遺症ありであったが，データカットオフ日までに回復に至らなかった重症度が高度の眼の有害事象は5件［糖尿病性網膜浮腫（医師記載事象名：糖尿病性網膜浮腫の悪化），ぶどう膜炎性緑内障，ドライアイ，糖尿病性眼病変及び緑内障］認められた。

表 2.7.4.2.2.3.2-1　重症度別，56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及びGR40398試験）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg PTI (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg PTI (N=319)	GR40398(RHINE) (N=950) Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg All (N=1262)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
- Any adverse events -	- Any Intensity -	98 (31.3%)	106 (33.9%)	102 (32.8%)	137 (43.2%)	119 (37.3%)	113 (36.0%)	235 (37.3%)	225 (35.6%)	460 (36.5%)	215 (34.4%)
	Mild	70 (22.4%)	75 (24.0%)	71 (22.8%)	101 (31.9%)	71 (22.3%)	79 (25.2%)	171 (27.1%)	146 (23.1%)	317 (25.1%)	150 (24.0%)
	Moderate	23 (7.3%)	26 (8.3%)	26 (8.4%)	24 (7.6%)	39 (12.2%)	27 (8.6%)	47 (7.5%)	65 (10.3%)	112 (8.9%)	53 (8.5%)
	Severe	3 (1.0%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	8 (2.5%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	11 (1.7%)	10 (1.6%)	21 (1.7%)	9 (1.4%)
	Missing	2 (0.6%)	0	0	4 (1.3%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)	4 (0.6%)	10 (0.8%)	3 (0.5%)
眼障害											
- Overall -	- Any Intensity -	88 (28.1%)	97 (31.0%)	88 (28.3%)	121 (38.2%)	100 (31.3%)	94 (29.9%)	209 (33.2%)	197 (31.2%)	406 (32.2%)	182 (29.1%)
	Mild	64 (20.4%)	72 (23.0%)	59 (19.0%)	95 (30.0%)	62 (19.4%)	72 (22.9%)	159 (25.2%)	134 (21.2%)	293 (23.2%)	131 (21.0%)
	Moderate	21 (6.7%)	21 (6.7%)	25 (8.0%)	21 (6.6%)	34 (10.7%)	19 (6.1%)	42 (6.7%)	55 (8.7%)	97 (7.7%)	44 (7.0%)
	Severe	3 (1.0%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)	8 (1.3%)	16 (1.3%)	7 (1.1%)
結膜出血	- Any Intensity -	20 (6.4%)	22 (7.0%)	19 (6.1%)	26 (8.2%)	16 (5.0%)	19 (6.1%)	46 (7.3%)	38 (6.0%)	84 (6.7%)	38 (6.1%)
	Mild	17 (5.4%)	21 (6.7%)	17 (5.5%)	25 (7.9%)	12 (3.8%)	17 (5.4%)	42 (6.7%)	33 (5.2%)	75 (5.9%)	34 (5.4%)
	Moderate	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)	9 (0.7%)	4 (0.6%)
白内障	- Any Intensity -	14 (4.5%)	11 (3.5%)	17 (5.5%)	18 (5.7%)	15 (4.7%)	13 (4.1%)	32 (5.1%)	26 (4.1%)	58 (4.6%)	30 (4.8%)
	Mild	13 (4.2%)	6 (1.9%)	9 (2.9%)	6 (1.9%)	8 (2.5%)	6 (1.9%)	19 (3.0%)	14 (2.2%)	33 (2.6%)	15 (2.4%)
	Moderate	1 (0.3%)	5 (1.6%)	7 (2.3%)	11 (3.5%)	7 (2.2%)	7 (2.2%)	12 (1.9%)	12 (1.9%)	24 (1.9%)	14 (2.2%)
	Severe	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
硝子体剥離	- Any Intensity -	10 (3.2%)	11 (3.5%)	9 (2.9%)	13 (4.1%)	7 (2.2%)	11 (3.5%)	23 (3.7%)	18 (2.8%)	41 (3.2%)	20 (3.2%)
	Mild	9 (2.9%)	9 (2.9%)	8 (2.6%)	11 (3.5%)	6 (1.9%)	11 (3.5%)	20 (3.2%)	15 (2.4%)	35 (2.8%)	19 (3.0%)
	Moderate	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	- Any Intensity -	15 (4.8%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	15 (4.7%)	7 (2.2%)	8 (2.5%)	30 (4.8%)	13 (2.1%)	43 (3.4%)	10 (1.6%)
	Mild	14 (4.5%)	6 (1.9%)	2 (0.6%)	14 (4.4%)	6 (1.9%)	8 (2.5%)	28 (4.4%)	12 (1.9%)	40 (3.2%)	10 (1.6%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	0
ドライアイ	- Any Intensity -	8 (2.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	14 (4.4%)	11 (3.4%)	7 (2.2%)	22 (3.5%)	14 (2.2%)	36 (2.9%)	11 (1.8%)
	Mild	7 (2.2%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	12 (3.8%)	10 (3.1%)	5 (1.6%)	19 (3.0%)	13 (2.1%)	32 (2.5%)	7 (1.1%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	4 (0.6%)
	Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼痛	- Any Intensity -	8 (2.6%)	7 (2.2%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	8 (2.5%)	10 (3.2%)	12 (1.9%)	15 (2.4%)	27 (2.1%)	19 (3.0%)
	Mild	5 (1.6%)	4 (1.3%)	8 (2.6%)	4 (1.3%)	7 (2.2%)	10 (3.2%)	9 (1.4%)	11 (1.7%)	20 (1.6%)	18 (2.9%)
	Moderate	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	4 (0.6%)	7 (0.6%)	0
	Severe	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮質白内障	- Any Intensity -	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (2.3%)	3 (0.9%)	8 (2.5%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	10 (1.6%)	14 (1.1%)	9 (1.4%)
	Mild	1 (0.3%)	2 (0.6%)	6 (1.9%)	3 (0.9%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	12 (1.0%)	7 (1.1%)
	Moderate	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)
糖尿病性網膜浮腫	- Any Intensity -	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	6 (0.9%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
	Mild	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	5 (0.8%)
	Moderate	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	6 (1.0%)	3 (0.5%)	9 (0.7%)	1 (0.2%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

表 2.7.4.2.2.3.2-1　重症度別，56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及びGR40398試験）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg PTI (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg PTI (N=319)	GR40398(RHINE) (N=950) Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg All (N=1262)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
点状角膜炎	- Any Intensity -	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	15 (1.2%)	6 (1.0%)
	Mild	3 (1.0%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	4 (0.6%)	11 (0.9%)	5 (0.8%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
	Severe	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
後嚢部混濁	- Any Intensity -	2 (0.6%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (1.0%)	8 (1.3%)
	Mild	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	6 (1.0%)	2 (0.3%)	8 (0.6%)	5 (0.8%)
	Moderate	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	3 (0.5%)
眼瞼炎	- Any Intensity -	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	11 (1.7%)	4 (0.6%)	15 (1.2%)	2 (0.3%)
	Mild	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	9 (2.8%)	3 (0.9%)	0	11 (1.7%)	3 (0.5%)	14 (1.1%)	1 (0.2%)
	Moderate	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
霧視	- Any Intensity -	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	6 (1.9%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	8 (0.6%)	9 (1.4%)
	Mild	3 (1.0%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	6 (1.9%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	7 (0.6%)	9 (1.4%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
硝子体出血	- Any Intensity -	5 (1.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	7 (1.1%)	7 (1.1%)	14 (1.1%)	3 (0.5%)
	Mild	4 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)	5 (0.8%)	10 (0.8%)	2 (0.3%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
	Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
核性白内障	- Any Intensity -	2 (0.6%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
	Mild	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	0	6 (1.0%)	4 (0.6%)	10 (0.8%)	1 (0.2%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)
糖尿病網膜症	- Any Intensity -	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (1.3%)	12 (1.0%)	3 (0.5%)
	Mild	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	5 (0.8%)	8 (0.6%)	2 (0.3%)
	Moderate	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)
嚢下白内障	- Any Intensity -	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	0	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	2 (0.3%)
	Mild	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	0	5 (0.8%)	5 (0.8%)	10 (0.8%)	1 (0.2%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
眼そう痒症	- Any Intensity -	0	3 (1.0%)	2 (0.6%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	4 (0.6%)	9 (0.7%)	5 (0.8%)
	Mild	0	3 (1.0%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.6%)	5 (0.8%)
	Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼刺激	- Any Intensity -	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	5 (0.8%)	3 (0.5%)	8 (0.6%)	5 (0.8%)
	Mild	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)	5 (0.8%)
	Moderate	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0
黄斑線維症	- Any Intensity -	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	4 (1.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	7 (1.1%)
	Mild	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	4 (0.6%)
	Moderate	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	2 (0.3%)
	Severe	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
高眼圧症	- Any Intensity -	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)	8 (0.6%)	1 (0.2%)
	Mild	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
	Moderate	0	3 (1.0%)	0	0	3 (0.9%)	0	0	6 (0.9%)	6 (0.5%)	0
	Severe	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

表 2.7.4.2.2.3.2-1　重症度別，56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及びGR40398試験）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Faricimab 6 mg PTI (N=313)	GR40349(YOSEMITE) (N=937) Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	GR40398(RHINE) (N=950) Faricimab 6 mg PTI (N=319)	GR40398(RHINE) (N=950) Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Faricimab 6 mg All (N=1262)	Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887) Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
臨床検査											
- Overall -	- Any Intensity -	10 (3.2%)	6 (1.9%)	7 (2.3%)	14 (4.4%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	24 (3.8%)	15 (2.4%)	39 (3.1%)	15 (2.4%)
	Mild	7 (2.2%)	3 (1.0%)	7 (2.3%)	10 (3.2%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	17 (2.7%)	9 (1.4%)	26 (2.1%)	13 (2.1%)
	Moderate	2 (0.6%)	3 (1.0%)	0	4 (1.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	6 (1.0%)	6 (0.9%)	12 (1.0%)	2 (0.3%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼圧上昇	- Any Intensity -	10 (3.2%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	13 (4.1%)	9 (2.8%)	8 (2.5%)	23 (3.7%)	14 (2.2%)	37 (2.9%)	13 (2.1%)
	Mild	7 (2.2%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	9 (2.8%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	16 (2.5%)	9 (1.4%)	25 (2.0%)	11 (1.8%)
	Moderate	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	4 (1.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	6 (1.0%)	5 (0.8%)	11 (0.9%)	2 (0.3%)
	Severe	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
感染症および寄生虫症											
- Overall -	- Any Intensity -	5 (1.6%)	9 (2.9%)	7 (2.3%)	12 (3.8%)	8 (2.5%)	9 (2.9%)	17 (2.7%)	17 (2.7%)	34 (2.7%)	16 (2.6%)
	Mild	4 (1.3%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	8 (2.5%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	12 (1.9%)	9 (1.4%)	21 (1.7%)	9 (1.4%)
	Moderate	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)	7 (1.1%)	10 (0.8%)	5 (0.8%)
	Severe	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
結膜炎	- Any Intensity -	2 (0.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	6 (1.9%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	10 (1.6%)	18 (1.4%)	7 (1.1%)
	Mild	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (1.9%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	8 (1.3%)	7 (1.1%)	15 (1.2%)	3 (0.5%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	3 (0.5%)
	Severe	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症											
- Overall -	- Any Intensity -	5 (1.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	7 (2.2%)	12 (3.8%)	8 (2.5%)	12 (1.9%)	16 (2.5%)	28 (2.2%)	10 (1.6%)
	Mild	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)	7 (0.6%)	4 (0.6%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
	Severe	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
	Missing	4 (1.3%)	0	0	5 (1.6%)	8 (2.5%)	4 (1.3%)	9 (1.4%)	8 (1.3%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
投薬過誤	- Any Intensity -	3 (1.0%)	0	0	5 (1.6%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
	Missing	3 (1.0%)	0	0	5 (1.6%)	9 (2.8%)	4 (1.3%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態											
- Overall -	- Any Intensity -	3 (1.0%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)	6 (0.9%)	14 (1.1%)	4 (0.6%)
	Mild	3 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)	5 (0.8%)	12 (1.0%)	4 (0.6%)
	Moderate	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
	Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
異物感	- Any Intensity -	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0	2 (0.6%)	6 (1.0%)	1 (0.2%)	7 (0.6%)	3 (0.5%)
	Mild	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	0	2 (0.6%)	5 (0.8%)	1 (0.2%)	6 (0.5%)	3 (0.5%)
	Severe	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

表 2.7.4.2.2.3.2-1　重症度別，56週時までに統合のいずれかの群の1%以上で試験眼に発現した有害事象（DME 統合，GR40349試験及びGR40398試験）（続）

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term. To the SOC Overall row counts, a patient contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_SOCUL_W56_SE_DME_HLS を改変]

- 重症度別，データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象

  56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象は，両本剤群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_SOCUL_SE_DME_HLS）。

  56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象の発現頻度は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.5%（3例），0.5%（3例）及び0.3%（2例）であった。56週時以降に認められた重症度が高度の有害事象は本剤 Q8W 群で糖尿病性網膜浮腫，嚢下白内障及び後嚢部混濁（各0.2%，1例），本剤 PTI 群で白内障，ぶどう膜炎，眼虚血症候群及び眼内炎（各0.2%，1例），アフリベルセプト Q8W 群で眼痛及び糖尿病網膜症（各0.2%，1例）であった。

  56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の副作用は，眼内炎，白内障及びぶどう膜炎であった。これらの副作用はすべて，データカットオフ日までに軽快又は回復に至った。

  56週時以降データカットオフ日までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象は，データカットオフ日までに回復に至らなかった2件の眼の有害事象（眼痛及び眼虚血症候群）を除き，大半（7/9件）は軽快又は回復に至った（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_DME_HLS）。

2.7.4.2.3 死亡

2.7.4.2.3.1 nAMD

- 48 週時までの死亡例

  死亡例の割合は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.4%（9例）及び1.2%（8例）であり，死亡は計17例報告された。いずれかの群で2例以上に報告された原因（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，心不全［各群の全死亡例に対する割合：0.0%（0例）及び25.0%（2例）］であった（表 2.7.4.2.3.1-1）。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.3.1-1 48週時までの死亡例の集計（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of deaths	5 (1.5%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	7 (2.1%)	9 (1.4%)	8 (1.2%)
Primary Cause of Death						
n	5	1	4	7	9	8
心不全	0	0	0	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
転倒	0	0	1 (25.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)
急性腎障害	0	1 (100%)	0	0	0	1 (12.5%)
脳浮腫	0	0	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)	0
うっ血性心不全	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)	0
心肺不全	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
脳血管発作	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)	0
死亡	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
不明確な障害	0	0	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)	0
肝転移	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (12.5%)
多臓器機能不全症候群	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)	0
膵癌	0	0	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)	0
肺炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)	0
細菌性肺炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)	0

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N. All other percentages are relative to n within each module.
Include deaths that occurred on or prior to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dd_W48D_SE_nAMD_HLS を改変]

- データカットオフ日までの死亡例

  48週時以降データカットオフ日までに報告された死亡例は本剤群及びアフリベルセプト群で各2例，計4例であった（表 2.7.4.2.3.1-2）。48週時以降データカットオフ日までに報告された死亡の原因は，本剤群では肺水腫及び呼吸不全（各1例），アフリベルセプト群では胆管癌及び肺塞栓症（各1例）であった。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

  データカットオフ日までに報告された死亡例の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_dd_cod_SE_nAMD_HLS に示し，各症例の叙述を5.3.5.1-nAMD-3 Narratives 及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives に記載した。

表 2.7.4.2.3.1-2 データカットオフ日までの死亡例の集計（nAMD 統合）

Pooled(TENAYA and LUCERNE)
(N=1326)

	Faricimab 6 mg (N=664)		Aflibercept 2 mg (N=662)	
	Onset after Week 48	Overall	Onset after Week 48	Overall
Total number of deaths	2 (0.3%)	11 (1.7%)	2 (0.3%)	10 (1.5%)
Primary Cause of Death				
n	2	11	2	10
心不全	0	0	0	2 (20.0%)
転倒	0	1 (9.1%)	0	1 (10.0%)
急性腎障害	0	0	0	1 (10.0%)
胆管癌	0	0	1 (50.0%)	1 (10.0%)
脳浮腫	0	1 (9.1%)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (9.1%)	0	0
心肺不全	0	0	0	1 (10.0%)
脳血管発作	0	1 (9.1%)	0	0
死亡	0	0	0	1 (10.0%)
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	1 (10.0%)
不明確な障害	0	1 (9.1%)	0	0
肝転移	0	0	0	1 (10.0%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (9.1%)	0	0
膵癌	0	1 (9.1%)	0	0
肺炎	0	1 (9.1%)	0	0
細菌性肺炎	0	1 (9.1%)	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (50.0%)	1 (10.0%)
肺水腫	1 (50.0%)	1 (9.1%)	0	0
呼吸不全	1 (50.0%)	1 (9.1%)	0	0

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N. All other percentages are relative to n within each module.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dd_cod_SE_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.2.3.2 DME

- 56 週時までの死亡例

  死亡例の割合は，本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ2.1%（13例），1.4%（9例）及び1.4%（9例）であり，死亡は総計で31例報告された。いずれかの群で2例以上に報告された原因（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，死亡（原因不明）［各群の全死亡例に対する割合：7.7%（1例），33.3%（3例）及び0.0%（0例）］，急性心筋梗塞［7.7%（1例），0.0%（0例）及び22.2%（2例）］，膀胱癌［15.4%（2例），0.0%（0例）及び0.0%（0例）］，心停止［15.4%（2例），0.0%（0例）及び0.0%（0例）］，心不全［0.0%（0例），22.2%（2例）及び0.0%（0例）］であった（表 2.7.4.2.3.2-1）。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との因果関は否定された。

表 2.7.4.2.3.2-1　56週時までの死亡例の集計（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Total number of deaths	8 (2.6%)	9 (2.9%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)	0	5 (1.6%)	13 (2.1%)	9 (1.4%)	22 (1.7%)	9 (1.4%)
Primary Cause of Death										
n	8	9	4	5	0	5	13	9	22	9
死亡	1 (12.5%)	3 (33.3%)	0	0	0	0	1 (7.7%)	3 (33.3%)	4 (18.2%)	0
急性心筋梗塞	1 (12.5%)	0	1 (25.0%)	0	0	1 (20.0%)	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	2 (22.2%)
心筋梗塞	0	1 (11.1%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (7.7%)	1 (11.1%)	2 (9.1%)	1 (11.1%)
膀胱癌	1 (12.5%)	0	0	1 (20.0%)	0	0	2 (15.4%)	0	2 (9.1%)	0
心停止	0	0	0	2 (40.0%)	0	0	2 (15.4%)	0	2 (9.1%)	0
心不全	0	2 (22.2%)	0	0	0	0	0	2 (22.2%)	2 (9.1%)	0
結腸腺癌	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (4.5%)	0
脳出血	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
自殺既遂	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	0	0	1 (11.1%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)
糖尿病合併症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
糖尿病性壊疽	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)
塞栓症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)
左房拡張	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
白血病	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (4.5%)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (11.1%)	0	0	0	0	0	1 (11.1%)	1 (4.5%)	0
敗血症	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (7.7%)	0	1 (4.5%)	0
１型糖尿病	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	0	1 (11.1%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N. All other percentages are relative to n within each module.
Includes death occurred on or prior to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dd_W56D_SE_DME_HLS を改変]

- データカットオフ日までの死亡例

  56週時以降データカットオフ日までに報告された死亡例の割合は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ0.6%（4例），1.4%（9例）及び0.5%（3例）であった。56週時以降データカットオフ日までに報告された死亡の原因は，本剤 Q8W 群では死亡（原因不明），慢性腎臓病，肺炎及び腎不全［各群の全死亡例に対する割合：各25.0%（1例）］，本剤 PTI 群では死亡（原因不明），心筋梗塞，COVID-19，脳出血，貧血，呼吸困難，虚血性脳卒中，not reported 及び肺線維症［各11.1%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では心筋梗塞，薬物乱用及び遠隔転移を伴う膵癌［各33.3%（1例）］であった（表 2.7.4.2.3.2-2）。いずれの死亡も，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

  データカットオフ日までに報告された死亡例の一覧を（5.3.5.3-nAMD-1l_dd_cod_SE_DME_HLS）に示し，各症例の叙述を5.3.5.1-DME-2 Narratives 及び5.3.5.1-DME-3 Narratives に記載した。

表 2.7.4.2.3.2-2　データカットオフ日までの死亡例の集計（DME 統合）

Pooled(YOSEMITE and RHINE)
(N=1887)

	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)		Faricimab 6 mg PTI (N=632)		Faricimab 6 mg All (N=1262)		Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)	
	Onset after Week 56	Overall	Onset after Week 56	Overall	Onset after Week 56	Overall	Onset after Week 56	Overall
Total number of deaths	4 (0.6%)	17 (2.7%)	9 (1.4%)	18 (2.8%)	13 (1.0%)	35 (2.8%)	3 (0.5%)	12 (1.9%)
Primary Cause of Death								
n	4	17	9	18	13	35	3	12
死亡	1 (25.0%)	2 (11.8%)	1 (11.1%)	4 (22.2%)	2 (15.4%)	6 (17.1%)	0	0
心筋梗塞	0	1 (5.9%)	1 (11.1%)	2 (11.1%)	1 (7.7%)	3 (8.6%)	1 (33.3%)	2 (16.7%)
急性心筋梗塞	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	2 (16.7%)
膀胱癌	0	2 (11.8%)	0	0	0	2 (5.7%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (11.1%)	2 (11.1%)	1 (7.7%)	2 (5.7%)	0	0
心停止	0	2 (11.8%)	0	0	0	2 (5.7%)	0	0
心不全	0	0	0	2 (11.1%)	0	2 (5.7%)	0	0
脳出血	0	1 (5.9%)	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	2 (5.7%)	0	0
結腸腺癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
貧血	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
慢性腎臓病	1 (25.0%)	1 (5.9%)	0	0	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
糖尿病合併症	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
糖尿病性壊疽	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
薬物乱用	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (8.3%)
呼吸困難	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
塞栓症	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
全身健康状態悪化	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
虚血性脳卒中	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
左房拡張	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
白血病	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)	0	0
Not reported	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (8.3%)
肺炎	1 (25.0%)	1 (5.9%)	0	0	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)	0	0
肺線維症	0	0	1 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
腎不全	1 (25.0%)	1 (5.9%)	0	0	1 (7.7%)	1 (2.9%)	0	0
敗血症	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (2.9%)	0	0
１型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N. All other percentages are relative to n within each module.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_dd_cod_SE_DME_HLS を改変]

2.7.4.2.4 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.4.1 試験眼に発現した重篤な有害事象

2.7.4.2.4.1.1 nAMD

- 48 週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象

48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象の発現頻度は本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.7%（11例）及び2.0%（13例）であり，低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.4.1.1-1）。

本剤群及びアフリベルセプト群のいずれかで2例以上に認められた試験眼に発現した重篤な有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，網膜色素上皮裂孔［0.6%（4例）及び0.0%（0例）］，新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）［0.3%（2例）及び0.5%（3例）］，ぶどう膜炎［0.3%（2例）及び0.2%（1例）］，ウイルス性ぶどう膜炎及び硝子体炎［いずれも0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった。投与群間で発現頻度が0.5%以上異なる網膜色素上皮裂孔を除き，投与群間で同様であった（図 2.7.4.2.4.1.1-1）。

重篤な網膜色素上皮裂孔が4例で発現し，全例が本剤群であった。その内，3件は15文字以上の視力低下を伴っていた（15文字以上30文字未満の視力低下2例，30文字以上の視力低下1例，5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_REPT_W48_SE_nAMD_HLS）。重篤な網膜色素上皮裂孔は48週時までにいずれも回復していなかった。眼内炎症の重篤な有害事象は2.7.4.2.6.2.1に記載した。

試験眼に発現した重篤な有害事象の大部分は48週時までに回復又は軽快，回復したが後遺症ありであった。48週時までに回復に至らなかった試験眼に発現した重篤な有害事象は，本剤群では網膜色素上皮裂孔（4件），白内障及びぶどう膜炎（各1件），アフリベルセプト群では網膜下線維症（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_SOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS）。

48週時までに試験眼に発現した重篤な副作用の発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.2%（8例）及び0.2%（1例）であった。その内訳は，本剤群では網膜色素上皮裂孔［0.6%（4例）］，ぶどう膜炎及び硝子体炎［各0.3%（2例）］，アフリベルセプト群ではぶどう膜炎［0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.2.4.1.1-2）。これらの事象の内，本剤群では5件（網膜色素上皮裂孔4件及びぶどう膜炎1件）は48週時までに回復せず，3件は48週時までに回復又は軽快した。アフリベルセプト群の1件は48週時までに回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_SOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS）。

48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象の総注射回数に対する発現頻度は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.35%及び0.26%であった。本剤群とアフリベルセプト群との総注射回数に対する発現頻度の差が0.05%以上であった試験眼に発現した重篤な有害事象は，網膜色素上皮裂孔（0.09%対0.00%），ウイルス性ぶどう膜炎（0.05%対0.00%）及び硝子体炎（0.05%対0.00%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS）。

表 2.7.4.2.4.1.1-1 48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象（nAMD 統合，GR40306試験及び GR40844試験）

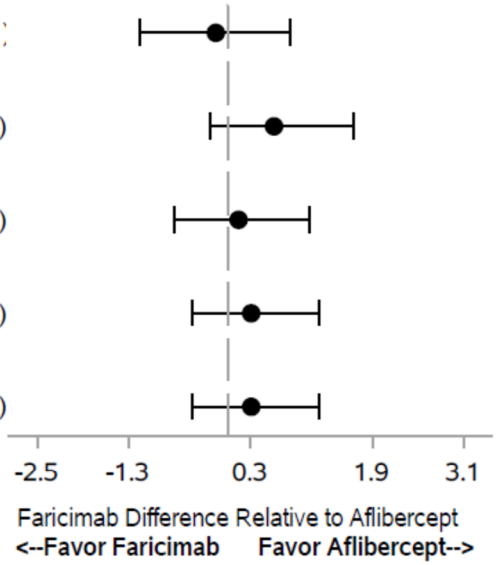
MedDRA Preferred Term	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	4 (1.2%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	11 (1.7%)	13 (2.0%)
Total number of events	5	6	10	7	15	13
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	3 (0.5%)
網膜色素上皮裂孔	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	4 (0.6%)	0
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
ウイルス性ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
硝子体炎	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0
加齢黄斑変性	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
白内障	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
皮質白内障	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
脈絡網膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
角膜擦過傷	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
角膜浮腫	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼のアレルギー	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
顔面骨骨折	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
眼圧上昇	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
網膜下線維症	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)

AE = Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).
AE reported as neovascular age-related macular degeneration in the study eye indicates an accelerated worsening of the condition, as judged by the investigator.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

図 2.7.4.2.4.1.1-1　48週時までにいずれかの群の2例以上で試験眼に発現した重篤な有害事象のフォレストプロット（nAMD 統合）

	Faricimab 6 mg (N = 664) n(%)	Aflibercept 2 mg (N = 662) n(%)	Difference (95% CI)
Neovascular age-related macular degeneration	2 (0.3)	3 (0.5)	-0.15 (-1.16, 0.81)
Retinal pigment epithelial tear	4 (0.6)	0 (0.0)	0.60 (-0.23, 1.65)
Uveitis	2 (0.3)	1 (0.2)	0.15 (-0.71, 1.07)
Viral uveitis	2 (0.3)	0 (0.0)	0.30 (-0.46, 1.21)
Vitritis	2 (0.3)	0 (0.0)	0.30 (-0.46, 1.21)



Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event.
Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).
Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_SSAE2PAT_W48_SE_nAMD_HLS を改変]