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）

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	3 (0.9%)	0	5 (1.5%)	1 (0.3%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)
Total number of events	3	0	5	1	8	1
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%)
硝子体炎	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	0

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_SER_SREL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- 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

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2.1%（14例）及び2.7%（18例）であった。48週時以降データカットオフ日までの試験眼の重篤な有害事象は，本剤群では新生血管加齢黄斑変性，視力低下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，白内障，視力低下，白内障手術合併症，外傷性白内障，非感染性眼内炎及び網膜変性（各0.2%，1例）であった（表 2.7.4.7-9）。

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認められず，アフリベルセプト群で1例（非感染性眼内炎）であり（表 2.7.4.7-10），非感染性眼内炎はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SER_SE_nAMD_HLS）。重篤な眼内炎症の詳細は2.7.4.2.6.2.1に記載した。

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の詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 Narratives p. 731及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 743に示した。

2.7.4.2.4.1.2 DME

- 56 週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象

56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 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（表 2.7.4.2.4.1.2-1）。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（図 2.7.4.2.4.1.2-1，図 2.7.4.2.4.1.2-2）。

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）対0.0%（0例）］，眼内炎［0.3%（4例）対0.2%（1例）］，白内障［0.2%（2例）対0.3%（2例）］，硝子体出血［0.2%（3例）対0.2%（1例）］，ぶどう膜炎［0.2%（3例）対0.0%（0例）］，一過性視力低下［0.2%（2例）対0.2%（1例）］，高眼圧症［0.2%（2例）対0.0%（0例）］及び網膜裂孔［0.2%（2例）対0.0%（0例）］であった。

試験眼に発現した重篤な有害事象の大部分は，56週時までに回復，軽快又は回復したが後遺症ありに至った。56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 Q8W 群では白内障及びドライアイ（各1件），本剤 PTI 群ではぶどう膜炎性緑内障及び網膜裂孔（各1件），アフリベルセプト Q8W 群では白内障（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_SOCUL_SER_W56_SE_DME_HLS）。

56週時までに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0.8%（5例）に認められた。その内訳は，ぶどう膜炎［0.5%（3例）］，脈絡網膜炎，角膜ぶどう膜炎，高眼圧症［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.2.4.1.2-2）。これらの事象はいずれも，56週時までに回復，軽快又は回復したが後遺症ありに至った（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0.34%，0.39%及び0.14%であった。本剤統合群とアフリベルセプト Q8W 群で0.05%以上の差があった試験眼に発現した重篤な有害事象は糖尿病性網膜浮腫（本剤統合群0.06%対アフリベルセプト Q8W 群0.00%）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_SER_W56_SE_DME_HLS）。

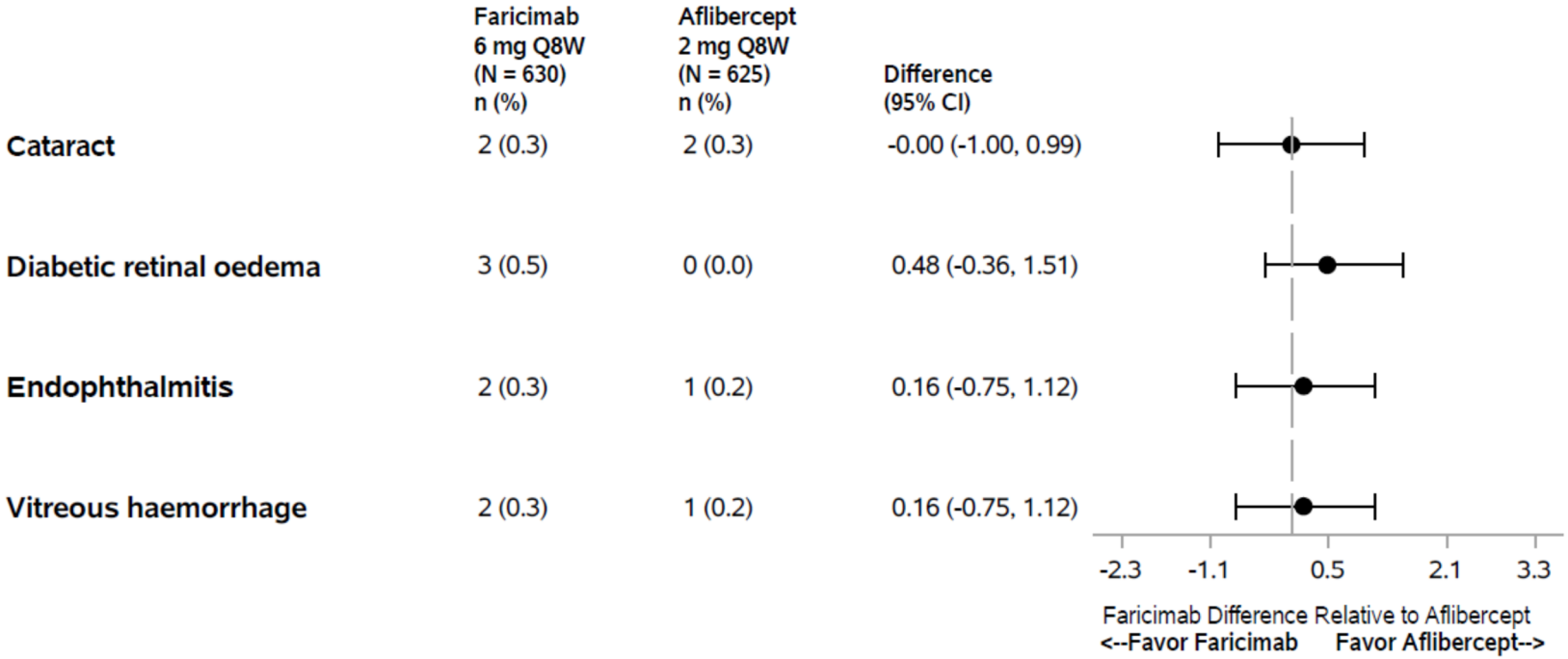
表 2.7.4.2.4.1.2-1 56週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象（DME 統合，GR40349試験及び GR40398試験）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	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%)
Total number of events	8	11	2	12	10	6	20	21	41	8
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	0
眼内炎	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)
白内障	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)
硝子体出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0
一過性視力低下	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
高眼圧症	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
網膜裂孔	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
嚢下白内障	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
眼部化学熱傷	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
脈絡網膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
医療機器位置異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
糖尿病網膜症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
ドライアイ	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
緑内障	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
前房狭隅角	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
網膜血管新生	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
ぶどう膜炎性緑内障	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
ウイルス性角膜ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

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_SER_W56_SE_DME_HLS を改変]

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）

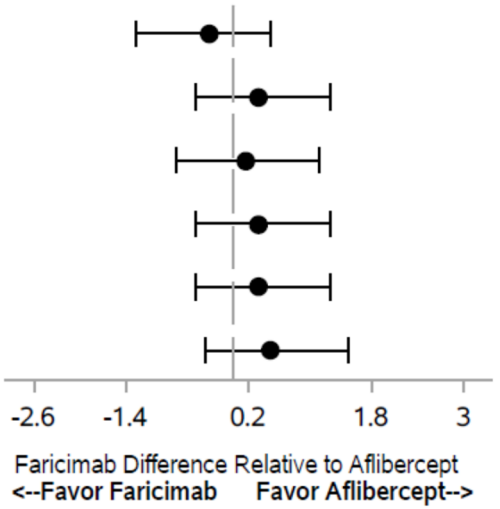


Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event.
Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).
Newcombe with continuity correction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

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_SSAE2PAT_W56_AC_SE_DME_HLS を改変]

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）

	Faricimab 6 mg PTI (N = 632) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
Cataract	0 (0.0)	2 (0.3)	-0.32 (-1.28, 0.48)
Diabetic retinal oedema	2 (0.3)	0 (0.0)	0.32 (-0.49, 1.27)
Endophthalmitis	2 (0.3)	1 (0.2)	0.16 (-0.75, 1.12)
Ocular hypertension	2 (0.3)	0 (0.0)	0.32 (-0.49, 1.27)
Retinal tear	2 (0.3)	0 (0.0)	0.32 (-0.49, 1.27)
Uveitis	3 (0.5)	0 (0.0)	0.47 (-0.36, 1.50)



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_SSAE2PAT_W56_BC_SE_DME_HLS を改変]

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）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	0	4 (1.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	5 (0.8%)	5 (0.4%)	0
Total number of events	0	5	0	0	1	0	0	6	6	0
ぶどう膜炎	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0
脈絡網膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

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_SER_SREL_W56_SE_DME_HLS を改変]

- 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

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3.2%（20例），4.0%（25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（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群別）は白内障［0.3%（2例），0.3%（2例）及び0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-12）。

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重篤な副作用は本剤 Q8W 群及びアフリベルセプトQ8W群で認められず，本剤PTI群で1.1%（7例）認められた。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篤な副作用は本剤 PTI 群におけるぶどう膜炎，白内障及び眼内炎［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-13）。これらの内，白内障はデータカットオフ日時点では回復しておらず，眼内炎及びぶどう膜炎はデータカットオフ日までにそれぞれ回復及び軽快した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SREL_SE_DME_HLS）。

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の詳細は，5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1473及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1447に示した。

2.7.4.2.4.2 非試験眼に発現した重篤な有害事象

2.7.4.2.4.2.1 nAMD

- 48 週時までに非試験眼に発現した重篤な有害事象

48週時までに非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1.1%（7例）であった。

いずれかの群の2例以上で非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，新生血管加齢黄斑変性［0.5%（3例）及び0.3%（2例）］，裂孔原性網膜剥離［0.0%（0例）及び0.3%（2例）］であった（表 2.7.4.7-15）。

非試験眼に発現した重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-nAMD-1 PR11376_t_ae_pt_FOCUL_SER_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重篤な有害事象

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1.5%（10例）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発現した重篤な有害事象は，本剤群では眼内炎，水晶体脱臼及び視力低下［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［0.3%（2例）］，裂孔原性網膜剥離及び眼圧上昇［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-16）。48週時以降データカットオフ日までに，いずれの群においても非試験眼に新たな重篤な副作用は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11376_t_ae_pt_cod_FOCUL_SER_FREL_SE_nAMD_HLS）。

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の詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 Narratives p. 731及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 743に示した。

2.7.4.2.4.2.2 DME

- 56 週時までに非試験眼に発現した重篤な有害事象

56週時までに非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2.1%（13例），1.7%（11例）及び1.3%（8例）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-17）。

いずれかの群の2例以上で非試験眼に発現した重篤な有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，硝子体出血［0.8%（5例），0.2%（1例）及び0.2%（1例）］，糖尿病網膜症［0.3%（2例），0.3%（2例）及び0.2%（1例）］，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）［0.5%（3例），0.2%（1例）及び0.0%（0例）］であった。

非試験眼に発現した重篤な副作用は本剤 PTI 群の1例（眼内炎）が認められ，この眼内炎はデータカットオフ日までに回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_FOCUL_SE_DME_HLS）。

- 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

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2.5%（16例），2.2%（14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いずれかの群の2例以上で非試験眼に発現した重篤な有害事象は，本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群では認められず，アフリベルセプト Q8W 群では糖尿病性網膜浮腫［0.3%（2例）］であった（表 2.7.4.7-18）。

56週時以降データカットオフ日までに，すべての投与群で非試験眼に新たな重篤な副作用は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11376_t_ae_pt_cod_FOCUL_SER_FREL_SE_DME_HLS）。

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の詳細は，5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1473及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1447に示した。

2.7.4.2.5 その他の重要な有害事象

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

2.7.4.2.5.1.1 nAMD

- 48 週時までの治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

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（表 2.7.4.2.5.1.1-1）。

眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群ではぶどう膜炎，虹彩毛様体炎，新生血管加齢黄斑変性，網膜色素上皮裂孔，硝子体剥離及び硝子体炎［各0.2%（1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。

48週時までに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）。

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）

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	1 (0.3%)	0	5 (1.5%)	1 (0.3%)	6 (0.9%)	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	5	1	6	1
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
虹彩毛様体炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
網膜色素上皮裂孔	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
硝子体剥離	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
硝子体炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

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_SDSC_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- データカットオフ日まで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

ベースライン時から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0.5%（3例）であった。48週時以降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は本剤群では新生血管加齢黄斑変性［0.3%（2例）］，アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性及び非感染性眼内炎［各0.2%（1例）］であった（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の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SDSC_SE_nAMD_HLS に示した。

ベースライン時から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0.3%（2例）及び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眼に発現した治験中止に至った有害事象は本剤群では新生血管加齢黄斑変性［0.3%（2例）］，アフリベルセプト群では視力低下［0.2%（1例）］）であった（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の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_DSC_SE_nAMD_HLS に示した。

データカットオフ日までに発現した治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象の詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 Narratives p. 775及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 803に記載した。

2.7.4.2.5.1.2 DME

- 56 週時まで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

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（表 2.7.4.2.5.1.2-1）。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（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SDSC_SE_DME_HLS）。

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 群では眼圧上昇，裂孔原性網膜剥離及び硝子体炎［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では眼内炎，ぶどう膜炎［各0.3%（2例）］，化学物質アレルギー，糖尿病性眼病変，高眼圧症及び潰瘍性角膜炎［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では眼内炎及び網膜動脈閉塞［各0.2%（1例）］であった。

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（表 2.7.4.2.5.1.2-2）。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（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_DSC_SE_DME_HLS）。

眼に発現した治験中止に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では眼圧上昇，裂孔原性網膜剥離及び硝子体炎［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では化学物質アレルギー及び眼内炎［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では網膜動脈閉塞［0.2%（1例）］であった。

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）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	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%)
Total number of events	3	5	1	0	3	1	3	8	11	2
眼内炎	0	2 (0.6%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
化学物質アレルギー	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
糖尿病性眼病変	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
眼圧上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
硝子体炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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_OCUL_SDSC_W56_SE_DME_HLS を改変]

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）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)
Total number of events	3	2	1	0	0	0	3	2	5	1
化学物質アレルギー	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
眼内炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
眼圧上昇	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
硝子体炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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_OCUL_DSC_W56_SE_DME_HLS を改変]

- データカットオフ日までの治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

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），1.4%（9例）及び0.3%（2例）であった。56週時以降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 群ではぶどう膜炎［0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-21）。ぶどう膜炎は，治験薬との因果関係が否定されず，重篤であり，データカットオフ日までに軽快した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SDSC_SE_DME_HLS）。

56週時以降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は，いずれの群にも認められなかった（表 2.7.4.7-22）。

データカットオフ日までに発現した治験薬の投与中止及び治験中止に至った有害事象の詳細は，5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1546及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1547に記載した。

2.7.4.2.5.2 治験薬の休薬に至った有害事象

2.7.4.2.5.2.1 nAMD

- 48 週時までに発現した治験薬の休薬に至った有害事象

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%（12例）及び1.2%（8例）であり，両群で低く，投与群間で同様であった。

いずれかの群の2例以上で眼に発現した休薬に至った有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，虹彩毛様体炎［0.5%（3例）及び0.3%（2例）］，眼圧上昇［0.5%（3例）及び0.0%（0例）］，眼瞼炎［0.0%（0例）及び0.3%（2例）］及びウイルス性ぶどう膜炎［0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった（表 2.7.4.2.5.2.1-1）。

試験眼に発現した治験薬の休薬に至った副作用は本剤群4例（ぶどう膜炎，虹彩毛様体炎，虹彩炎及び硝子体炎各1例）及びアフリベルセプト群2例（虹彩毛様体炎及び硝子体炎各1例）であった。これの有害事象はいずれもデータカットオフ日までに軽快又は回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_WTHD_SE_nAMD_HLS）。

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）

	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	4 (1.2%)	4 (1.2%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)	12 (1.8%)	8 (1.2%)
Total number of events	5	4	11	4	16	8
虹彩毛様体炎	0	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
眼圧上昇	0	0	3 (0.9%)	0	3 (0.5%)	0
眼瞼炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)
麦粒腫	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	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	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
脈絡網膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
結膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
虹彩炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

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_INT_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- データカットオフ日までに発現した治験薬の休薬に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼に発現した治験薬の休薬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2.3%（15例）及び1.4%（9例）であった（表 2.7.4.7-23）。

48週時以降データカットオフ日までに眼に発現した休薬に至った有害事象は，本剤群では眼瞼炎，硝子体炎，眼部単純ヘルペス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白内障手術合併症［0.2%（1例）］であった。データカットオフ日までに治験薬の休薬に至った有害事象の一覧を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_WTHD_SE_nAMD_HLS に示した。

2.7.4.2.5.2.2 DME

- 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

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%（18例），3.5%（22例）及び1.6%（10例）であり，3群で低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.5.2.2-1）。

いずれかの群の2例以上で眼に発現した休薬に至った有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，結膜炎［1.0%（6例），0.5%（3例）及び0.5%（3例）］，眼瞼炎［0.5%（3例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］，白内障［0.0%（0例），0.5%（3例）及び0.3%（2例）］，眼圧上昇［0.0%（0例），0.5%（3例）及び0.2%（1例）］及びぶどう膜炎［0.2%（1例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった。眼に発現した休薬に至った有害事象を発現した患者は，ほとんどが抗 VEGF 薬未治療患者であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_WTHD_SE_DME_HLS）。

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）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	7 (2.2%)	9 (2.9%)	5 (1.6%)	11 (3.5%)	13 (4.1%)	5 (1.6%)	18 (2.9%)	22 (3.5%)	40 (3.2%)	10 (1.6%)
Total number of events	8	16	7	20	17	10	28	33	61	17
結膜炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	9 (0.7%)	3 (0.5%)
眼瞼炎	0	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	0
白内障	0	0	2 (0.6%)	0	3 (0.9%)	0	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
眼圧上昇	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
アデノウイルス結膜炎	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0
緑内障	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
虹彩毛様体炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
ウイルス性角膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
角膜浮腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
後天性涙道狭窄	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
医療機器位置異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
複視	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
虹彩炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
細菌性角膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
黄斑嚢胞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
点状角膜炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
網膜裂孔	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
ぶどう膜炎性緑内障	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
ウイルス性角膜ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
硝子体出血	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
硝子体炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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_OCUL_INT_W56_SE_DME_HLS を改変]

- データカットオフ日までの治験薬の休薬に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼に発現した治験薬の休薬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%（20例），4.6%（29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眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では白内障及び網膜動脈閉塞［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では白内障［0.3%（2例）］，結膜炎，霰粒腫，網膜裂孔，角膜炎，眼虚血症候群及び製品投与の欠落の問題［各0.2%（1例）］，並びにアフリベルセプト Q8W 群では白内障，眼圧上昇及び処置後炎症［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-24）。眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象を発現した患者は，ほとんどが抗 VEGF 薬未治療患者であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_WTHD_SE_DME_HLS）。

2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.6.1 眼に発現した AESI

2.7.4.2.6.1.1 nAMD

データカットオフ日までにアフリベルセプト群の1例（0.2%）で治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象（2.7.4.1.1.3.6）が認められた（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_nAMD_HLS）。その事象は非感染性眼内炎であり，治験薬との因果関係は否定されず，重篤と判断され，データカットオフ日までに回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。しかし，この有害事象の期間中2時点で採取した房水及び硝子体液の生検は，いずれもグラム染色及び培養陰性であった。治験依頼者による治験薬投与キットの評価は感染性因子陰性であり，院内検査の評価は，当該キットは擬似製剤であったため，報告されたキットと非感染性眼内炎有害事象との関連性は認められなかった。

- 48 週時までの視力を脅かす有害事象
  - 48 週時までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

48週時までに試験眼に発現した 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，同様であった（表 2.7.4.2.6.1.1-1）。

48週時までに試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（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（医師記載事象名：nAMD の悪化）［0.3%（2例）及び0.3%（2例）］及び網膜色素上皮裂孔［0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった。

試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，高度の眼内炎症を伴う有害事象は，本剤群では脈絡網膜炎（ウイルス性，0.2%，1例），アフリベルセプト群では角膜擦過傷及び眼内炎［各0.2%，1例］であった。本剤群の脈絡網膜炎は，原因となる病原体として水痘帯状疱疹が報告された。

試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤群で認められず，アフリベルセプト群で新生血管加齢黄斑変性（医師記載事象名：nAMD の悪化）（0.2%，1例）のみであった。

試験眼に発現した AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快したか，あるいは回復したが後遺症ありであった。試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤群では網膜色素上皮裂孔（2件）及び白内障（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_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。

試験眼に発現した AESI 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 0.21% 及び 0.24% であった（5.3.5.3-nAMD-1

t_ae_inj_SOCUL_AESI_W48_SE_nAMD_HLS）。

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）

AE of Special Interest 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	3 (0.9%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)	12 (1.8%)
Overall total number of events	4	6	5	6	9	12
CAUSES A DECREASE OF >= 30 LETTERS IN VA SCORE LASTING MORE THAN 1 HOUR						
Total number of patients with at least one adverse event	3 (0.9%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	7 (1.1%)	9 (1.4%)
Total number of events	4	4	4	5	8	9
新生血管加齢黄斑変性	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)
網膜色素上皮裂孔	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
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%)
角膜浮腫	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%)
網膜下線維症	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
ウイルス性ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
硝子体出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
硝子体炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
ASSOCIATED WITH SEVERE INTRAOCULAR INFLAMMATION						
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
Total number of events	0	1	1	1	1	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%)
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
REQUIRES SURGICAL OR MEDICAL INTERVENTION TO PREVENT PERMANENT LOSS OF SIGHT						
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	0	0	0	1
新生血管加齢黄斑変性	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)

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）（続）

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. VA = Visual Acuity.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. Percentages are based on N in the column headings.
Adverse event of special interests includes: 1) Cases of potential drug-induced liver injury that include an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined by Hy's Law. 2) Suspected transmission of an infectious agent by the study drug. 3) Sight-threatening adverse events if one or more of the following criteria are met: it causes a decrease of 30 letters in VA score (compared with the last of VA prior to the most recent assessment) lasting more than 1 hour, or it requires surgical or medical intervention to prevent permanent loss of sight, or it is associated with severe intraocular inflammation.
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_SOCUL_AESI_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

– 48 週時までに非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

48週時までに非試験眼に発現した 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%（6例）及び1.1%（7例）であり，投与群間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_FOCUL_AESI_W48_SE_nAMD_HLS）。

非試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（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［各群で0.3%（2例）］であった。

非試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は裂孔原性網膜剥離［0.0%（0例）及び0.3%（2例）］であった。

非試験眼に発現した AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快したか，あるいは回復したが後遺症ありであった。非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤群では硝子体出血，網膜静脈閉塞及び黄斑変性（各1件），アフリベルセプト群では新生血管加齢黄斑変性及び網膜出血（各1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。

- データカットオフ日までに発現した視力を脅かす有害事象
  – データカットオフ日までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

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 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1.7%（11例）及び2.6%（17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，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は本剤群では視力低下［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，白内障，視力低下，外傷性白内障及び網膜変性［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，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤群では新生血管加齢黄斑変性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白内障手術合併症［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，視力を脅かす有害事象と定義した，高度の眼内炎症を伴う有害事象は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_SOCUL_AESI_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アフリベルセプト群の1例（0.2%）で治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象（非感染性眼内炎）が認められた。

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 AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快した。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視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，アフリベルセプト群の新生血管加齢黄斑変性，網膜変性及び視力低下（各1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。

  – データカットオフ日までに非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

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 AESI 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1.4%（9例）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発現した，視力を脅かす有害事象と定義し

た，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は本剤群では視力低下［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［0.3%（2例）］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発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤群では眼内炎及び水晶体脱臼［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト群では裂孔原性網膜剥離［0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_FOCUL_AESI_SE_nAMD_HLS）。

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 AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快した。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視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，アフリベルセプト群の新生血管加齢黄斑変性（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。

2.7.4.2.6.1.2 DME

治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象（2.7.4.1.1.3.6）はデータカットオフ日まで報告されなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_DME_HLS）。

- 56 週時までに発現した視力を脅かす有害事象
  - 56 週時までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

56週時までに試験眼に発現した 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（表 2.7.4.2.6.1.2-1）。しかし，全体的に発現頻度は低かった。

試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（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）［0.5%（3例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］及び白内障［0.3%（2例），0.0%（0例）及び0.2%（1例）］であった。

試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，高度の眼内炎症を伴う有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，ぶどう膜炎［0.0%（0例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった。

試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，網膜裂孔［0.0%（0例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった。

試験眼に発現した AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快したか，あるいは回復したが後遺症ありであった。試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では白内障及びドライアイ（各1件），アフリベルセプト Q8W 群では白内障（1件）であった。試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤 PTI 群の網膜裂孔（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_DME_HLS）。

試験眼に発現した AESI 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0.32%，0.33%及び0.10%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_inj_SOCUL_AESI_W56_SE_DME_HLS）。

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）

AE of Special Interest MedDRA Preferred Term	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 adverse event	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%)
Overall total number of events	7	9	1	12	9	5	19	18	37	6
CAUSES A DECREASE OF >= 30 LETTERS IN VA SCORE LASTING MORE THAN 1 HOUR										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	2	2	1	9	6	2	11	8	19	3
糖尿病性網膜浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)	2 (0.3%)	5 (0.4%)	0
白内障	0	0	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
硝子体出血	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
嚢下白内障	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
糖尿病網膜症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
ドライアイ	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼内炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
網膜静脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
一過性視力低下	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
REQUIRES SURGICAL OR MEDICAL INTERVENTION TO PREVENT PERMANENT LOSS OF SIGHT										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	3	2	0	2	3	2	5	5	10	2
網膜裂孔	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
一過性視力低下	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
脈絡網膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
医療機器位置異常	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼内炎	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
前房狭隅角	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
高眼圧症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
裂孔原性網膜剥離	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
ASSOCIATED WITH SEVERE INTRAOCULAR INFLAMMATION										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	2	5	0	1	0	1	3	5	8	1
眼内炎	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
ぶどう膜炎	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

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）（続）

AE of Special Interest MedDRA Preferred Term	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)
ぶどう膜炎性緑内障	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
ウイルス性角膜ぶどう膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
硝子体出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); VA = Visual Acuity. 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 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_SOCUL_AESI_W56_SE_DME_HLS を改変]

– 56 週時までに非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

56週時までに非試験眼に発現した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2.1%（13例），1.4%（9例）及び1.0%（6例）であり，投与群間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_FOCUL_AESI_W56_SE_DME_HLS）。56週時までに非試験眼に発現した，最も多く認められた視力を脅かす有害事象は，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象であり，その内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤Q8W群，本剤PTI群及びアフリベルセプトQ8W群別）は，硝子体出血［0.8%（5例），0.2%（1例）及び0.2%（1例）］，糖尿病網膜症［0.3%（2例），0.3%（2例）及び0.2%（1例）］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）［0.6%（4例），0.0%（0例）及び0.0%（0例）］であった。

非試験眼に発現したAESIの大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快した。非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤Q8W群では糖尿病網膜症（2件）及び糖尿病性網膜浮腫（1件），本剤PTI群では視力低下（1件），アフリベルセプトQ8W群では視力低下（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_DME_HLS）。

- データカットオフ日までに発現した視力を脅かす有害事象

– データカットオフ日までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

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3.2%（20例），3.8%（24例）及び1.6%（10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，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（本剤Q8W群，本剤PTI群及びアフリベルセプトQ8W群別）は白内障［0.3%（2例），0.3%（2例）及び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，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤Q8W群では認められず，本剤PTI群では網膜裂孔，眼内炎及び角膜擦過傷［各0.2%（1例）］，アフリベルセプトQ8W群では嚢下白内障［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，視力を脅かす有害事象と定義した，高度の眼内炎症を伴う有害事象はいずれの投与群にも認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_SOCUL_AESI_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AESIの半数（9/18件）は，データカットオフ日までに回復又は軽快した。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視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤Q8W群では認められず，本剤PTI群では白内障（2件），糖尿病性網膜浮腫，網膜出血，眼虚血症候群及び視力障害（各1件），アフリベルセプトQ8W群では糖尿病性網膜浮腫（1件）であった。データカットオフ日までに回復に至らなかった永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤PTI群では網膜裂孔（1件），アフリベルセプトQ8W群では嚢下白内障（1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_DME_HLS）。

– データカットオフ日までに非試験眼に発現した視力を脅かす有害事象

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2.5%（16例），1.7%（11例）及び1.8%（11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，視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象の内，いずれかの群の2例以上で発現した有害事象（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［0.2%（1例），0.0%（0例）及び0.3%（2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，視力を脅かす有害事象と定義した，永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，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 群では眼内異物及び黄斑線維症［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非試験眼に発現した，視力を脅かす有害事象と定義した，高度の眼内炎症を伴う有害事象はいずれの投与群にも認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_FOCUL_AESI_SE_DME_HLS）。

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 AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快した。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視力を脅かす有害事象の内，データカットオフ日までに回復に至らなかった1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤Q8W群では緑内障（1件），本剤 PTI 群では認められず，アフリベルセプト Q8W 群では視神経乳頭浮腫及び白内障（各1件）であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_DME_HLS）。

2.7.4.2.6.2 眼に発現した注目すべき有害事象

2.7.4.2.6.2.1 nAMD

- 48 週時までに発現した眼内炎症

48週時までに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（表 2.7.4.2.6.2.1-1）。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，48週時までに軽快した（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_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（表 2.7.4.2.6.2.1-2）。

いずれかの群の2例以上で試験眼に発現した眼内炎症（本剤群及びアフリベルセプト群別）は虹彩毛様体炎，虹彩炎［いずれも0.5%（3例）及び0.3%（2例）］，ぶどう膜炎［各群0.3%（2例）］及び硝子体炎［0.5%（3例）及び0.2%（1例）］であった（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0.38%及び0.18%であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11377_t_ae_inj_SOCUL_IOI_W48_SE_nAMD_HLS）。

試験眼に発現した眼内炎症の重症度は，本剤群及びアフリベルセプト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。試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，ぶどう膜炎［0.3%（2例）及び0.2%（1例）］及び脈絡網膜炎［ウイルス性，0.2%（1例）及び0.0%（0例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_SOCUL_IOI_W48_SE_nAMD_HLS）。

試験眼に発現した重篤な眼内炎症は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ5例及び1例に認められた。重篤な眼内炎症の内訳は，本剤群ではぶどう膜炎（2件），硝子体炎（2件），

脈絡網膜炎（ウイルス性）（1件），アフリベルセプト群ではぶどう膜炎（1件）であった。重篤な眼内炎症の内，本剤群の2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が脈絡網膜炎1例，30文字以上の視力低下がぶどう膜炎1例）。重篤な眼内炎症の内，本剤群の1件（ぶどう膜炎）は，48週時までに回復に至らなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_W48_SE_nAMD_HLS）。

治験薬の投与日と眼内炎症の発現時期との間に関連性は認められなかった（図 2.7.4.2.6.2.1-1）。眼内炎症の大半は最初の定期投与の後に発現し，本剤群では大半が4～5回投与（範囲：1～8）後，アフリベルセプト群では大半が4又は6回投与（範囲：3～8）後に発現した（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_W48_SE_nAMD_HLS）。

48週時までに非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0.5%（3例）及び0.6%（4例）であり，投与群間で同様であった。非試験眼に発現した眼内炎症（本剤群及びアフリベルセプト群別）は処置後炎症［0.3%（2例）及び0.2%（1例）］，虹彩炎［各群0.2%（1例）］，虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎［いずれも0.0%（0例）及び0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_IOI_W48_SE_nAMD_HLS）。

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）

	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	5 (1.5%)	2 (0.6%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	13 (2.0%)	8 (1.2%)
Total number of events	6	2	10	7	16	9
虹彩毛様体炎	0	0	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
虹彩炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
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%)
脈絡網膜炎	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
角膜後面沈着物	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%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Intraocular Inflammation events include Anterior Chamber inflammation, Chorioretinitis, Iridocyclitis, Iritis, Keratic precipitates, Keratouveitis, Non-infectious Endophthalmitis, Post procedural inflammation, Uveitis, Vitritis and Anterior chamber flare.
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 events with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_IOI_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

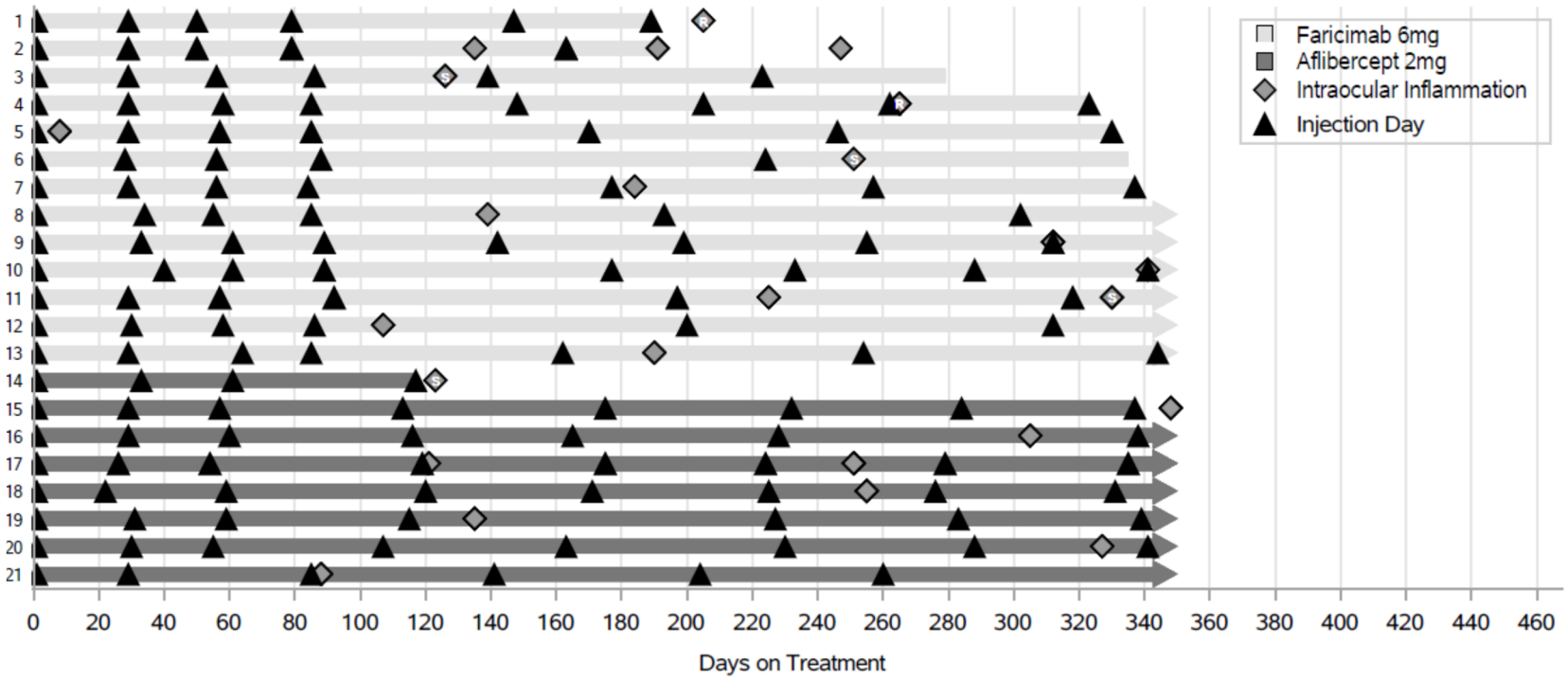
表 2.7.4.2.6.2.1-2 48週時までに試験眼に発現した眼内炎症，網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象の分析（nAMD 統合）

	Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Number of Patients with IOI, Retinal Vasculitis, or Retinal Vascular Occlusive Events	14 (2.1%)	8 (1.2%)
Number of Patients with IOI and Retinal Vasculitis	0	0
Number of Patients with IOI, Retinal Vasculitis and Retinal Vascular Occlusive Events	0	0
Number of Patients with IOI and Available BCVA through Week 48		
n	12	7
Vision Loss >=15 Letters*	2 (16.7%)	0
Vision Loss >=30 Letters*	1 (8.3%)	0

*Use the number of patients with IOI and Available Change in vision as the denominator.
IOI = Intraocular Inflammation.
Intraocular Inflammation events include Anterior Chamber inflammation, Chorioretinitis, Iridocyclitis, Iritis, Keratic precipitates, Keratouveitis, Non-infectious Endophthalmitis, Post procedural inflammation, Uveitis, and Vitritis. Retinal vascular occlusive events include Retinal artery embolism, Retinal artery occlusion, Retinal vein occlusion. Vision loss is calculated as the difference in BCVA between the highest BCVA recorded after the event onset until W48 and the closest BCVA recorded before the event onset (BCVA before). For events with no post-baseline BCVA prior to event onset, BCVA measured at baseline/day of event onset used.
For a patient with multiple events of interest, BCVA before is the BCVA closest to and strictly before the onset of the first event.

[5.3.5.3-nAMD-1 PR11510_t_ae_events_IOIALL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

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）



R: Serious intraocular inflammation events; V: Severe intraocular inflammation events; S: Serious and severe intraocular inflammation events.
Study drug corresponds to faricimab or aflibercept. Study treatment corresponds to faricimab, aflibercept. Days on treatment 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. Injection Day of study drug is presented in the plot. An arrow is shown for ongoing study treatment after Day 349.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_swim_annon_W48_IOI_SE_nAMD_HLS を改変]

それぞれの症例番号は5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_swim_W48_IOI_SE_nAMD_HLS で示した。

- データカットオフ日までに発現した眼内炎症

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2.3%（15例）及び1.5%（10例）であった（表 2.7.4.7-25）。48週時以降データカットオフ日までに，15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11508_t_ae_events_cod_IOIALL_SE_nAMD_HLS 及び PR11508_l_ae_events_cod_IOI_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眼内炎症は本剤群では虹彩炎及び硝子体炎［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト群では処置後炎症（すなわち，白内障手術後の炎症）及び非感染性眼内炎［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眼内炎症の重症度はいずれも軽度又は中等度であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_SOCUL_IOI_SE_nAMD_HLS）。

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眼内炎症は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_cod_FOCUL_IOI_SE_nAMD_HLS）。

データカットオフ日までに発現した眼内炎症に関する詳細は5.3.5.1-nAMD-3 Narratives p. 798及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 827参照。

- 48 週時までに発現した網膜血管閉塞事象

48週時までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は，本剤群で0.2%［1例，網膜動脈塞栓症］認められ，アフリベルセプト群では認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_OCC_W48_SE_nAMD_HLS）。本所見は網膜血管閉塞を伴わず，診察中に認められ，フルオレセイン蛍光眼底造影で確認された。有害事象発現日からフォローアップ期間中，いずれの来院時にも前眼部及び後眼部の炎症は認められなかった。網膜動脈塞栓症は視力に影響しなかった（BCVA は有害事象発現直前が67文字，有害事象発現日が70文字，有害事象発現からデータカットオフ日までが63～70文字）。循環器内科医とのフォローアップでは異常を認めなかったと報告されている。網膜動脈塞栓症の有害事象は非重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに未回復であった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_nAMD_HLS）。

48週時までに発現した網膜血管閉塞事象の詳細は，5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 857参照。

- データカットオフ日までに発現した網膜血管閉塞事象

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網膜血管閉塞事象は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_cod_SOCUL_OCC_SE_nAMD_HLS）。

2.7.4.2.6.2.2 DME

- 56 週時までに発現した眼内炎症

56週時までに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（表 2.7.4.2.6.2.2-1）。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（表 2.7.4.2.6.2.2-2）。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。

15文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は1例に発現したぶどう膜炎及び脈絡網膜炎であった。これらの事象発現前までに治験薬は9回投与され，最終投与から21日後にぶどう膜炎が発現し，その6日後に脈絡網膜炎が発現した。両事象は治験薬との因果関係は否定されず，重篤と判断され56週時までに軽快した。

30文字以上の視力低下を伴う眼内炎症は1例に発現した角膜後面沈着物及びぶどう膜炎であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_W56_SE_DME_HLS）。角膜後面沈着物は治験薬9回目投与から77日後に発現した。角膜後面沈着物は治験薬との因果関係は否定されず，非重篤と判断され，56週時までに回復に至らなかった。ぶどう膜炎は治験薬11回目投与後に発現した。ぶどう膜炎は治験薬との因果関係は否定されず，重篤と判断され，56週時までに軽快した。

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（表 2.7.4.2.6.2.2-1）。

試験眼に発現した眼内炎症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0.17%，0.28%及び0.10%であり，投与群間で概ね同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11377_t_ae_inj_SOCUL_IOI_W56_SE_DME_HLS）。

試験眼に発現した眼内炎症の重症度は，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大半が軽度又は中等度であった。試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症は，本剤 Q8W 群及び本剤 PTI 群でそれぞれ0.2%（1例，硝子体炎）及び0.3%（2例，いずれもぶどう膜炎）に認められ，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 t_ae_sev_SOCUL_IOI_W56_SE_DME_HLS）。

試験眼に発現した重篤な眼内炎症は，本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群で認められず，本剤 PTI 群で4例に認められた。重篤な眼内炎症の内訳は，ぶどう膜炎（3件），角膜ぶどう膜炎及び脈絡網膜炎（各1件）であった。重篤な眼内炎症は回復，軽快又は回復したが後遺症ありであった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_W56_SE_DME_HLS）。

治験薬の投与日と眼内炎症の発現時期との間に関連性は認められなかった（図 2.7.4.2.6.2.2-1）。眼内炎症の大半は最初の定期投与の後に発現し，本剤 Q8W 群では大半が6又は8回投与（範囲：2～8）後，本剤 PTI 群では大半が4～5回投与（範囲：4～11）後，アフリベルセプト Q8W 群では3～7回投与後に発現した（5.3.5.3-nAMD-1 PR11442_l_ae_events_IOI_W56_SE_DME_HLS）。

非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0.6%（4例），0.3%（2例）及び0.8%（5例）であり，投与群間で概ね同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_FOCUL_IOI_W56_SE_DME_HLS）。いずれかの群で認められた非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［0.5%（3例），0.2%（1例）及び0.0%（0例）］，ぶどう膜炎［0.0%（0例），0.2%（1例）及び0.3%（2例）］，硝子体炎［0.0%（0例），0.0%（0例）及び0.5%（3例）］，虹彩毛様体炎［0.2%（1例），0.0%（0例）及び0.2%（1例）］であった。

56週時までに試験眼に発現した硝子体浮遊物事象に伴う視力低下の解析結果を5.3.5.3-nAMD-1 PR11408_t_ae_events_VFL_W56_SE_DME_HLS に示す。

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）

MedDRA Preferred Term	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 adverse event	5 (1.6%)	7 (2.2%)	3 (1.0%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (1.3%)	9 (1.4%)	17 (1.3%)	4 (0.6%)
Total number of events	6	13	5	4	2	1	10	15	25	6
虹彩炎	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	2 (0.3%)
ぶどう膜炎	2 (0.6%)	3 (1.0%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)	0
硝子体炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)	2 (0.3%)
虹彩毛様体炎	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	0
前房の炎症	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
脈絡網膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜後面沈着物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
角膜ぶどう膜炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).Intraocular Inflammation events include Anterior Chamber inflammation, Chorioretinitis, Iridocyclitis, Iritis, Keratic precipitates, Keratouveitis, Non-infectious Endophthalmitis, Post procedural inflammation, Uveitis, and Vitritis. 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 events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_IOI_W56_SE_DME_HLS を改変]

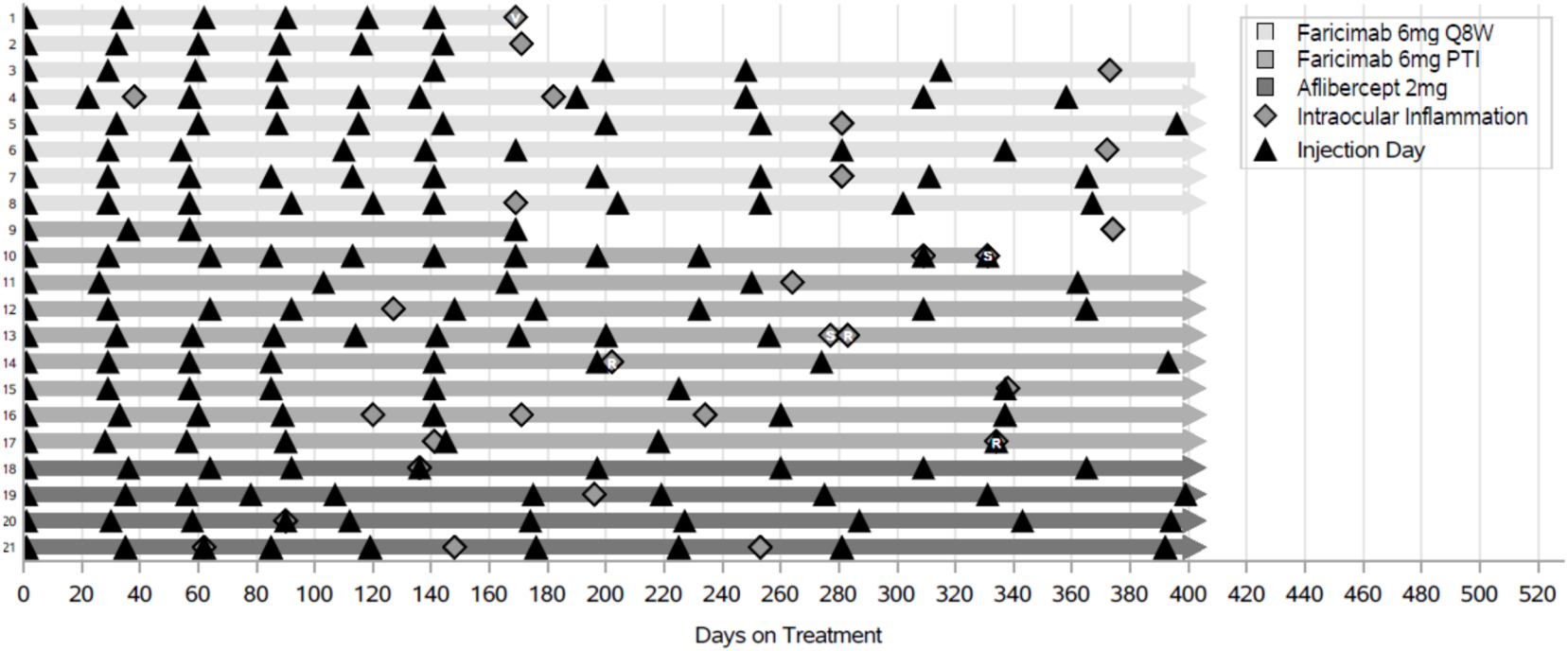
表 2.7.4.2.6.2.2-2　56週時までに試験眼に発現した眼内炎症，網膜血管炎及び網膜血管閉塞事象の分析（DME 統合）

	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)
Number of Patients with IOI, Retinal Vasculitis, or Retinal Vascular Occlusive Events	9 (1.4%)	11 (1.7%)	20 (1.6%)	6 (1.0%)
Number of Patients with IOI and Retinal Vasculitis	0	0	0	0
Number of Patients with IOI, Retinal Vasculitis and Retinal Vascular Occlusive Events	0	0	0	0
Number of Patients with IOI and Available BCVA through Week 56				
n	8	9	17	4
Vision Loss >=15 Letters*	0	2 (22.2%)	2 (11.8%)	0
Vision Loss >=30 Letters*	0	1 (11.1%)	1 (5.9%)	0

* Use the number of patients with IOI and Available BCVA as the denominator. If a patient had several IOI events, vision loss is calculated based on BCVA before first IOI onset and maximum BCVA.
IOI = Intraocular Inflammation; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
Intraocular Inflammation events include Anterior Chamber inflammation, Chorioretinitis, Iridocyclitis, Iritis, Keratic precipitates, Keratouveitis, Non-infectious Endophthalmitis, Post procedural inflammation, Uveitis, and Vitritis. Retinal vascular occlusive events include Retinal artery embolism, Retinal artery occlusion, Retinal vein occlusion. Vision loss is calculated as the difference in BCVA between the closest BCVA recorded before the event onset date and maximum BCVA. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 PR11509_t_ae_events_IOIALL_W56_SE_DME_HLS を改変]

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）



PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W); R: Serious intraocular inflammation events; V: Severe intraocular inflammation events; S: Serious and severe intraocular inflammation events.
Study drug corresponds to faricimab or aflibercept. Study treatment corresponds to faricimab, aflibercept. Days on treatment 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. Injection Day of study drug is presented in the plot. An arrow is shown for ongoing study treatment after Day 405.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_swim_annon_W56_IOI_SE_DME_HLS を改変]

それぞれの症例番号は5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_swim_W56_IOI_SE_DME_HLS で示した。

- データカットオフ日までに発現した眼内炎症

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），1.7%（11例）及び1.1%（7例）であった（表 2.7.4.7-26）。56週時以降データカットオフ日までに，30文字以上の視力低下を伴う眼内炎症はアフリベルセプトQ8W群に0.2%（1例，虹彩毛様体炎）認められた。虹彩毛様体炎は非重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復に至らなかった（5.3.5.3-nAMD-1 R11507_t_ae_events_cod_IOIALL_SE_DME_HLS及びPR11507_l_ae_events_cod_IOI_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眼内炎症は本剤 Q8W 群では虹彩炎［0.2%（1例）］，本剤 PTI 群ではぶどう膜炎［0.3%（2例）］及び虹彩炎［0.2%（1例）］，アフリベルセプトQ8W群では処置後炎症（すなわち，白内障手術後の炎症）［0.3%（2例）］及び虹彩毛様体炎［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眼内炎症の重症度は軽度又は中等度が大半であり，試験眼に発現した重症度が高度の眼内炎症は本剤 PTI 群の患者0.2%（1例，ぶどう膜炎）のみであった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_SOCUL_IOI_SE_DME_HLS）。

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0.3%（2例），0.2%（1例）及び0.3%（2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眼内炎症は，本剤 Q8W 群ではぶどう膜炎及び虹彩炎［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では虹彩炎［0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では虹彩炎及び処置後炎症（すなわち，白内障手術後の炎症）［各 0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 PR11375_t_ae_pt_cod_FOCUL_IOI_SE_DME_HLS）。

データカットオフ日までに発現した眼内炎症に関する詳細は5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1587及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1582参照。

- 56 週時までに発現した網膜血管閉塞事象

56週時までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象の発現頻度は，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0.2%（1例），0.3%（2例）及び0.3%（2例）であった。試験眼に発現した網膜血管閉塞事象（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプトQ8W群別）は，網膜静脈閉塞［0.2%（1例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］，網膜動脈塞栓症［0.0%（0例），0.0%（0例）及び0.2%（1例）］，網膜動脈閉塞［0.0%（0例），0.0%（0例）及び0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_SOCUL_OCC_W56_SE_DME_HLS）。

試験眼に発現した網膜血管閉塞事象の内，2件の有害事象（本剤 PTI 群の網膜静脈閉塞及びアフリベルセプト Q8W 群の網膜動脈閉塞）は重篤と判断され，いずれも治験薬との因果関係は否定され，それぞれ56週時までに回復及び回復したが後遺症ありとなった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_DME_HLS）。

- データカットオフ日までに発現した網膜血管閉塞事象

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網膜血管閉塞事象は本剤Q8W群，本剤PTI群及びアフリベルセプトQ8W群でいずれも0.3%（2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網膜血管閉塞事象は本剤 Q8W 群の網膜動脈閉塞［0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_cod_SOCUL_OCC_SE_DME_HLS）。網膜動脈閉塞は非重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復に至らなかった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SOCUL_SE_DME_HLS）。

データカットオフ日までに発現した網膜静脈閉塞及び網膜動脈閉塞に関する詳細は，5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1642及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1622参照。

- 56 週時までに発現した Definition 2 の眼内炎症
  眼内炎症の集計（2.7.4.1.1.3.11）とは別に，前房の炎症，脈絡網膜炎，虹彩毛様体炎，虹彩炎，角膜後面沈着物，角膜ぶどう膜炎，処置後炎症，ぶどう膜炎，硝子体炎，非感染性眼内炎，前房のフレア，眼の炎症，眼血管炎，網膜血管炎，毛様体炎，脈絡膜炎，非感染性脈絡網膜炎，前房内細胞，前房のフィブリン，前房蓄膿，網膜炎，中毒性前眼部症候群，ウイルス性角膜ぶどう膜炎，ウイルス性ぶどう膜炎，硝子体膿瘍，硝子体ヘイズ，硝子体炎及び閉塞性網膜血管炎を眼内炎症の Definition 2と定義した集計を表 2.7.4.7-50に示した。

- 56 週時までに発現した Definition 2 の眼圧上昇
  眼圧上昇，眼圧変動，眼圧検査異常及び高眼圧症を眼圧上昇の Definition 2と定義した集計を表 2.7.4.7-51に示した。

- 56 週時までに発現した網膜色素上皮裂孔
  網膜色素上皮裂孔の集計を表 2.7.4.7-52に示した。

2.7.4.2.6.3 その他の眼の検査結果

眼における検査（眼圧，細隙灯顕微鏡検査及び倒像眼底検査）の結果を来院時ごとに集計し，以降にベースライン時からデータカットオフ日までの所見を記載する。

2.7.4.2.6.3.1 nAMD

1) 眼圧

試験眼におけるデータカットオフ日までの投与前の平均眼圧及びベースラインからの平均眼圧変化量の経時変化は，投与群間で同様であった。試験期間を通して投与前の眼圧の増加は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_iop_SEOT_SE_nAMD_HLS）。

全体として，来院時ごとの投与前から投与後の平均眼圧変化量は，投与群間で同様であった。投与群間で投与日ごとの投与前から投与後の平均眼圧変化量に臨床的に意味のある違いは認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_iop_chg_pdose_SEOT_SE_nAMD_HLS）。

データカットオフ日までに試験眼に発現した眼圧上昇の有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でいずれも2.7%（18例）に認められた。この内，本剤群1例の眼圧上昇は重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復した。

データカットオフ日までに試験眼に発現した高眼圧症の有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.6%（4例）及び0.8%（5例）に認められた。これらの試験眼に発現した高眼圧症の内，本剤群の1件は試験開始前に有していた高眼圧症の悪化であった。試験眼における高眼圧症の内，アフリベルセプト群の0.3%（2例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。試験眼における高眼圧症はいずれも重篤な有害事象ではなかった。

データカットオフ日までに試験眼に発現した緑内障の有害事象は，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）に認められた。これらの緑内障の有害事象の内，本剤群の2例及びアフリベルセプト群の1例は試験開始前に有していた緑内障の悪化であった。試験眼における緑内障はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な眼圧上昇の有害事象の詳細は，5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 743参照。

2) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査（眼内炎症，白内障，硝子体出血を含む）で，ベースライン以降データカットオフ日までの所見の最悪値の Grade ごとの患者の割合は投与群間で概ね同様であった（表 2.7.4.2.6.3.1-1）。

データカットオフ日までに白内障を新たに発現したか又は悪化した患者は本剤群及びアフリ

ベルセプト群でそれぞれ3.9%（26例）及び2.4%（16例）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-1）。白内障の Grade ごとの分布は投与群間で概して同様であった。
眼内炎症の詳細は2.7.4.2.6.2.1参照。

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）

			Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
Visit	Assessment	Grade	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Baseline	Anterior Chamber Cell	n	664	662
		0	664 (100%)	662 (100%)
	Anterior Chamber Flare	n	663	662
		0	663 (100%)	662 (100%)
	Cataract	n	661	657
		1+	208 (59.6%)	195 (60.0%)
		2+	133 (38.1%)	122 (37.5%)
		3+	8 (2.3%)	8 (2.5%)
		Not Applicable	312	332
	Vitreous Cell	n	664	662
		0	664 (100%)	662 (100%)
	Vitreous Hemorrhage	n	664	662
		0	664 (100%)	662 (100%)
Week 48	Anterior Chamber Cell	n	588	585
		0	586 (99.7%)	585 (100%)
		2+	2 (0.3%)	0
	Anterior Chamber Flare	n	588	585
		0	587 (99.8%)	585 (100%)
		2+	1 (0.2%)	0
	Cataract	n	586	582
		1+	170 (55.2%)	168 (60.2%)
		2+	124 (40.3%)	97 (34.8%)
		3+	14 (4.5%)	14 (5.0%)
		Not Applicable	278	303
	Vitreous Cell	n	587	585
		0	584 (99.5%)	585 (100%)
		0.5+	2 (0.3%)	0
		2+	1 (0.2%)	0
	Vitreous Hemorrhage	n	588	586
		0	588 (100%)	585 (99.8%)
		2+	0	1 (0.2%)
Worst post-baseline outcome through CCOD	Anterior Chamber Cell	n	664	661
		0	650 (97.9%)	650 (98.3%)
		0.5+	3 (0.5%)	3 (0.5%)
		1+	6 (0.9%)	4 (0.6%)
		2+	5 (0.8%)	2 (0.3%)
		3+	0	1 (0.2%)
		4+	0	1 (0.2%)
	Anterior Chamber Flare	n	664	661
		0	658 (99.1%)	659 (99.7%)
		1+	2 (0.3%)	0
		2+	4 (0.6%)	2 (0.3%)
	Cataract	n	663	656
		1+	198 (55.6%)	181 (54.5%)
		2+	134 (37.6%)	126 (38.0%)
		3+	23 (6.5%)	23 (6.9%)
		4+	1 (0.3%)	2 (0.6%)
		Not Applicable	307	324
	Vitreous Cell	n	664	661
		0	655 (98.6%)	655 (99.1%)
		0.5+	1 (0.2%)	1 (0.2%)
		1+	2 (0.3%)	1 (0.2%)
		2+	3 (0.5%)	4 (0.6%)
		3+	2 (0.3%)	0
		4+	1 (0.2%)	0

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）（続）

			Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
Visit	Assessment	Grade	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Worst post-baseline outcome through CCOD	Vitreous Hemorrhage	n	664	661
		0	664 (100%)	658 (99.5%)
		1+	0	1 (0.2%)
		2+	0	2 (0.3%)

Baseline for safety analyses is defined as the last available measurement prior to first exposure to study drug.
Patients with Not Applicable result are excluded from the denominator for percentage calculation.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_slmp_SSLMP_SE_nAMD_HLS を改変]

3)　倒像眼底検査

ベースライン以降データカットオフ日までに網膜孔又は網膜剥離が認められた患者の割合は低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.3.1-2）。

ベースライン時に，本剤群の1例（0.2%）で試験眼にスクリーニング来院時以降新たに網膜孔が認められた。本事象は発現した nAMD に続発する新規の漿液性黄斑剥離によるものであった。データカットオフ日までに，試験眼において網膜孔を認めた患者は本剤群で0.3%（2例）認められ，アフリベルセプト群では認められなかった。1例は nAMD に続発する新規の漿液性黄斑剥離によるものであり，1例は後部硝子体剥離及び光凝固により治療された末梢網膜裂孔であった。

ベースライン時に，試験眼に網膜剥離があ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2.1%（14例）及び1.7%（11例）であった。これらのベースライン時の網膜剥離は nAMD に続発した漿液性黄斑剥離であった。ベースライン以降，網膜剥離を発現し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2.4%（16例）及び1.7%（11例）であった。これらの大部分は，nAMD に続発する漿液性黄斑剥離であった。

試験眼に裂孔原性網膜剥離が認められた患者は1例（本剤群）であり，52週時の来院時以降に発現し，56週時の来院時までに治療された。非試験眼の網膜孔及び網膜剥離の事象は表 2.7.4.2.6.3.1-2のとおりであった。

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）

Eye Assessment	Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326) Faricimab 6 mg (N=664)	 Aflibercept 2 mg (N=662)
Study Eye		
Baseline		
Retinal Break	1/664 (0.2%)	0/661
Retinal Detachment	14/664 (2.1%)	11/661 (1.7%)
Any Post-Baseline		
Retinal Break	2/664 (0.3%)	0/660
Retinal Detachment	16/664 (2.4%)	11/660 (1.7%)
Fellow Eye		
Baseline		
Retinal Break	0/664	0/661
Retinal Detachment	1/664 (0.2%)	0/661
Any Post-Baseline		
Retinal Break	0/664	3/660 (0.5%)
Retinal Detachment	4/664 (0.6%)	3/660 (0.5%)

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
For baseline, a patient was counted as having a retinal break or retinal detachment present if one was observed at any point during the screening or baseline assessments (up to and including the day of first exposure to study drug). Post-baseline refers to any timepoint after the day of first exposure to study drug.

[5.3.5.3-nAMD-1 PR11379_t_oe_io_oview_ccod_SE_nAMD_HLS を改変]

2.7.4.2.6.3.2 DME

1) 眼圧

試験眼におけるデータカットオフ日までの投与前の平均眼圧及びベースラインからの平均眼圧変化量の経時変化は，投与群間で同様であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_iop_SEOT_SE_DME_HLS及びg_oe_iop_SEOT_SE_DME_HLS）。各投与前の眼圧は治験期間を通して明らかな増加は認められなかった。

全体として，来院時ごとの投与前から投与後の平均眼圧変化量は，投与群間で同様であった。投与群間で投与日ごとの投与前から投与後の平均眼圧変化量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。想定されたように，投与後の眼圧は投与前の眼圧より高かった（5.3.5.3-nAMD-1 g_oe_iop_chg_pdose_SEOT_SE_DME_HLS）。

データカットオフ日までに試験眼に発現した眼圧上昇の有害事象は，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3.8%（24例），2.8%（18例）及び2.2%（14例）に認められた。この内，本剤 PTI 群の1件の眼圧上昇は重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復した。

データカットオフ日までに試験眼に発現した高眼圧症の有害事象は，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0.2%（1例）に認められた。これらの試験眼に発現した高眼圧症の内，本剤 PTI 群の2例は重篤と判定され，内1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの重篤な有害事象もデータカットオフ日までに回復した。

データカットオフ日までに試験眼に発現した緑内障の有害事象は，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0.5%（3例）に認められた（表 2.7.4.7-3）。これらの緑内障の有害事象の内，本剤 Q8W 群の1例は重篤と判断さ

れ，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復した。

重篤な眼圧上昇，高眼圧症及び緑内障の有害事象に関する詳細は，5.3.5.1-DME-2 Narratives p. 1473及び5.3.5.1-DME-3 Narratives p. 1447参照。

2) 細隙灯顕微鏡検査

細隙灯顕微鏡検査（眼内炎症，白内障，硝子体出血を含む）でベースライン以降，データカットオフ日までの所見の最悪値の Grade ごとの患者の割合は投与群間で概ね同様であった（表 2.7.4.2.6.3.2-1）。

データカットオフ日までに白内障を新たに発現したか又は悪化した患者は本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群でそれぞれ7.3%（46例），6.3%（40例）及び6.6%（41例）であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.7-3）。白内障の Grade ごとの分布は投与群間で概して同様であった（表 2.7.4.2.6.3.2-1）。

眼内炎症の詳細は2.7.4.2.6.2.2参照。

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）

			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
Visit	Assessment	Grade	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Baseline	Anterior Chamber Cell	n	630	632	1262	625
		0	627 (99.5%)	631 (99.8%)	1258 (99.7%)	625 (100%)
		Trace	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0
		1+	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
		2+	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
	Anterior Chamber Flare	n	628	631	1259	625
		0	627 (99.8%)	630 (99.8%)	1257 (99.8%)	625 (100%)
		Trace	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
	Cataract	n	628	627	1255	622
		1+	280 (70.9%)	268 (69.3%)	548 (70.1%)	265 (67.4%)
		2+	108 (27.3%)	114 (29.5%)	222 (28.4%)	117 (29.8%)
		3+	6 (1.5%)	5 (1.3%)	11 (1.4%)	11 (2.8%)
		4+	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	0
		Not Applicable	233	240	473	229
	Neovascularization Of Iris	n	629	630	1259	624
		Present	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (0.5%)	1 (0.2%)
		Absent	626 (99.5%)	627 (99.5%)	1253 (99.5%)	623 (99.8%)
	Vitreous Cell	n	630	632	1262	625
		0	627 (99.5%)	631 (99.8%)	1258 (99.7%)	622 (99.5%)
		Trace	2 (0.3%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
		0.5	0	0	0	1 (0.2%)
		1	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
	Vitreous Hemorrhage	n	630	632	1262	625
		0	628 (99.7%)	631 (99.8%)	1259 (99.8%)	624 (99.8%)
		0.5+	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
		1+	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Worst post-baseline outcome through CCOD	Anterior Chamber Cell	n	629	632	1261	625
		0	609 (96.8%)	614 (97.2%)	1223 (97.0%)	614 (98.2%)
		Trace	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)	2 (0.3%)
		0.5+	3 (0.5%)	6 (0.9%)	9 (0.7%)	4 (0.6%)
		1+	11 (1.7%)	6 (0.9%)	17 (1.3%)	2 (0.3%)
		2+	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0
		3+	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.3%)
		4+	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)

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）（続）

			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
Visit	Assessment	Grade	Faricimab 6 mg Q8W (N=630)	Faricimab 6 mg PTI (N=632)	Faricimab 6 mg All (N=1262)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=625)
Worst post-baseline outcome through CCOD	Anterior Chamber Flare	n	627	631	1258	625
		0	621 (99.0%)	623 (98.7%)	1244 (98.9%)	621 (99.4%)
		Trace	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)
		1+	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)	1 (0.2%)
		2+	2 (0.3%)	2 (0.3%)	4 (0.3%)	0
		3+	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
		4+	0	0	0	1 (0.2%)
	Cataract	n	628	629	1257	622
		1+	241 (58.6%)	235 (58.8%)	476 (58.7%)	235 (57.9%)
		2+	131 (31.9%)	140 (35.0%)	271 (33.4%)	134 (33.0%)
		3+	34 (8.3%)	22 (5.5%)	56 (6.9%)	33 (8.1%)
		4+	5 (1.2%)	3 (0.8%)	8 (1.0%)	4 (1.0%)
		Not Applicable	217	229	446	216
	Neovascularization Of Iris	n	628	631	1259	625
		Present	3 (0.5%)	5 (0.8%)	8 (0.6%)	5 (0.8%)
		Absent	625 (99.5%)	626 (99.2%)	1251 (99.4%)	620 (99.2%)
	Vitreous Cell	n	629	632	1261	625
		0	616 (97.9%)	620 (98.1%)	1236 (98.0%)	618 (98.9%)
		Trace	3 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.3%)	1 (0.2%)
		0.5	0	3 (0.5%)	3 (0.2%)	3 (0.5%)
		1	7 (1.1%)	2 (0.3%)	9 (0.7%)	2 (0.3%)
		2	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)
		3	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	0
	Vitreous Hemorrhage	n	629	632	1261	625
		0	619 (98.4%)	620 (98.1%)	1239 (98.3%)	619 (99.0%)
		Trace	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
		0.5+	2 (0.3%)	4 (0.6%)	6 (0.5%)	1 (0.2%)
		1+	8 (1.3%)	5 (0.8%)	13 (1.0%)	4 (0.6%)
		3+	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). Baseline for safety analyses is defined as the last available measurement prior to first exposure to study drug. Patients with Not Applicable result are excluded from the denominator for percentage calculation.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_slmp_SSLMP_SE_DME_HLS を改変]

3) 倒像眼底検査

ベースライン以降データカットオフ日までに網膜孔又は網膜剥離が認められた患者の割合は低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.3.2-2）。

ベースライン時に，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），0.3%（2例）及び0.2%（1例）で試験眼に網膜孔が認められた。ベースライン以降データカットオフ日までに，試験眼において網膜孔を認め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1.0%（6例），0.8%（5例）及び0.6%（4例）であった。

ベースライン時に，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0.2%（1例），0.5%（3例）及び0.2%（1例）で試験眼に網膜剥離が認められた。ベースライン以降データカットオフ日までに，試験眼において網膜剥離を認め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0.5%（3例），0.5%（3例）及び0.2%（1例）であった（表 2.7.4.2.6.3.2-2）。試験眼の網膜剥離の内，裂孔原性網膜剥離は本剤 Q8W 群の24週時にのみ認められた（5.3.5.3-nAMD-1 t_oe_io_SOPHT_SE_DME_HLS）。

後部硝子体剥離が認められた患者の割合は，ベースライン時から100週時に両本剤群で17.5%から34.4%に，アフリベルセプト Q8W 群で18.1%から39.3%にわずかに増加した。しかし，臨床的に重要な黄斑浮腫が認められた患者の割合は，ベースライン時から100週時に両本剤群で92.1%から42.2%に，アフリベルセプト Q8W 群で91.7%から53.6%に大幅に減少し，また網膜出血が認められた患者の割合は両本剤群で52.3%から34.4%に，アフリベルセプト Q8W 群で53.8%から46.4%に減少した。

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）

Eye Assessment	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)
Study Eye				
Baseline				
Retinal Break	3/630 (0.5%)	2/632 (0.3%)	5/1262 (0.4%)	1/625 (0.2%)
Retinal Detachment	1/630 (0.2%)	3/632 (0.5%)	4/1262 (0.3%)	1/625 (0.2%)
Any Post-Baseline				
Retinal Break	6/629 (1.0%)	5/632 (0.8%)	11/1261 (0.9%)	4/625 (0.6%)
Retinal Detachment	3/629 (0.5%)	3/632 (0.5%)	6/1261 (0.5%)	1/625 (0.2%)
Fellow Eye				
Baseline				
Retinal Break	3/630 (0.5%)	1/630 (0.2%)	4/1260 (0.3%)	4/625 (0.6%)
Retinal Detachment	1/630 (0.2%)	1/630 (0.2%)	2/1260 (0.2%)	0/625
Any Post-Baseline				
Retinal Break	9/629 (1.4%)	7/630 (1.1%)	16/1259 (1.3%)	7/625 (1.1%)
Retinal Detachment	3/629 (0.5%)	3/630 (0.5%)	6/1259 (0.5%)	0/625

PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W).
For baseline, a patient was counted as having a retinal break or retinal detachment present if one was observed at any point during the screening or baseline assessments (up to and including the day of first exposure to study drug). Post-baseline refers to any timepoint after the day of first exposure to study drug.

[5.3.5.3-nAMD-1 PR11379_t_oe_io_oview_ccod_SE_DME_HLS を改変]

2.7.4.2.6.4 眼以外に発現した有害事象

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

1) nAMD

- 48 週時までに眼以外に発現した有害事象

48週時までに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52.1%及び54.8%であり，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.1-1）。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（図 2.7.4.2.6.4.1-1，5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。

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（6.3%及び6.6%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-1）。

眼以外に発現した有害事象の重症度は，本剤群及びアフリベルセプト群のいずれにおいても軽度又は中等度が大半であった。48週時までに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5.6%及び10.0%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS）。

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）

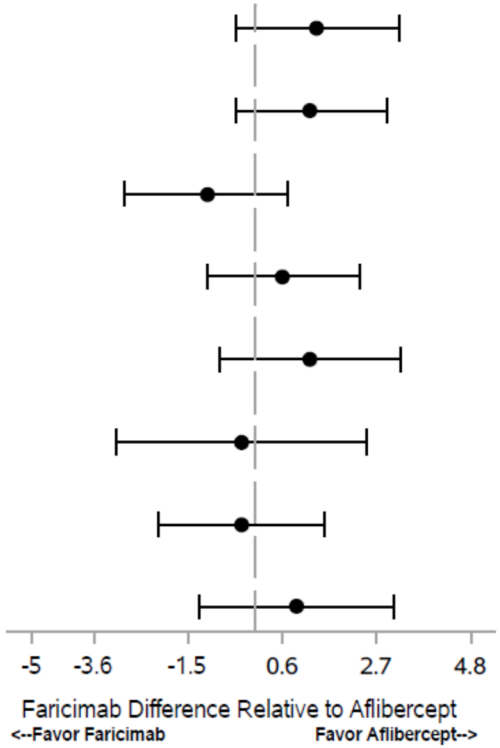
	GR40306(TENAYA) (N=669)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)	
MedDRA Preferred Term	Faricimab 6 mg (N=333)	Aflibercept 2 mg (N=336)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=664)	Aflibercept 2 mg (N=662)
Total number of patients with at least one adverse event	174 (52.3%)	174 (51.8%)	172 (52.0%)	189 (58.0%)	346 (52.1%)	363 (54.8%)
Total number of events	462	445	452	479	914	924
上咽頭炎	18 (5.4%)	28 (8.3%)	24 (7.3%)	16 (4.9%)	42 (6.3%)	44 (6.6%)
尿路感染	17 (5.1%)	10 (3.0%)	10 (3.0%)	11 (3.4%)	27 (4.1%)	21 (3.2%)
高血圧	16 (4.8%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)	9 (2.8%)	24 (3.6%)	16 (2.4%)
上気道感染	6 (1.8%)	6 (1.8%)	9 (2.7%)	11 (3.4%)	15 (2.3%)	17 (2.6%)
関節痛	11 (3.3%)	6 (1.8%)	9 (2.7%)	5 (1.5%)	20 (3.0%)	11 (1.7%)
転倒	4 (1.2%)	10 (3.0%)	8 (2.4%)	9 (2.8%)	12 (1.8%)	19 (2.9%)
気管支炎	9 (2.7%)	4 (1.2%)	8 (2.4%)	5 (1.5%)	17 (2.6%)	9 (1.4%)
頭痛	7 (2.1%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	15 (2.3%)	11 (1.7%)
副鼻腔炎	6 (1.8%)	5 (1.5%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	13 (2.0%)	11 (1.7%)

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_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

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）

	Faricimab 6 mg (N = 664) n(%)	Aflibercept 2 mg (N = 662) n(%)	Difference (95% CI)
Arthralgia	20 (3.0)	11 (1.7)	1.35 (-0.43, 3.21)
Bronchitis	17 (2.6)	9 (1.4)	1.20 (-0.45, 2.94)
Fall	12 (1.8)	19 (2.9)	-1.06 (-2.92, 0.72)
Headache	15 (2.3)	11 (1.7)	0.60 (-1.08, 2.31)
Hypertension	24 (3.6)	16 (2.4)	1.20 (-0.80, 3.24)
Nasopharyngitis	42 (6.3)	44 (6.6)	-0.32 (-3.12, 2.47)
Upper respiratory tract infection	15 (2.3)	17 (2.6)	-0.31 (-2.16, 1.53)
Urinary tract infection	27 (4.1)	21 (3.2)	0.89 (-1.27, 3.09)



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_NAE2PCT_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- データカットオフ日までに眼以外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56.8%及び59.1%であった（表 2.7.4.7-27）。

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，尿路感染［1.5%（10例）及び1.2%（8例）］及び転倒［各群1.7%（11例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_cod_NOCUL_SE_nAMD_HLS）。

48週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の重症度は，本剤群及びアフリベルセプト群のいずれにおいても軽度又は中等度が大半であり，重症度が高度の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1.7%及び2.0%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_NOCUL_SE_nAMD_HLS）。

データカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_NOCUL_SE_nAMD_HLS に示した。

2) DME

- 56 週時までに眼以外に発現した有害事象

56週時までに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（表 2.7.4.2.6.4.1-2）。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（図 2.7.4.2.6.4.1-2，図 2.7.4.2.6.4.1-3）。

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（7.0%，5.9%，8.5%），尿路感染（3.2%，3.0%，5.4%），高血圧（5.1%，5.9%，5.9%）であった（表 2.7.4.2.6.4.1-2）。

眼以外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 群で軽度又は中等度が大半であった。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13.0%，11.4%及び12.6%であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_NOCUL_W56_SE_DME_HLS）。

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）

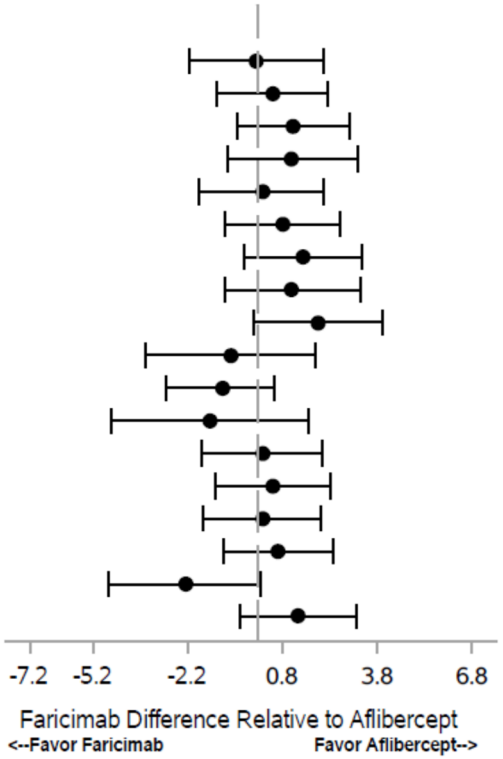
MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	GR40349(YOSEMITE) (N=937)			GR40398(RHINE) (N=950)			Pooled(YOSEMITE and RHINE) (N=1887)			
	Faricimab 6 mg Q8W (N=313)	Faricimab 6 mg PTI (N=313)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=311)	Faricimab 6 mg Q8W (N=317)	Faricimab 6 mg PTI (N=319)	Aflibercept 2 mg Q8W (N=314)	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 adverse event	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%)
Overall total number of events	711	636	605	641	514	563	1352	1150	2502	1168
感染症および寄生虫症										
Total number of patients with at least one adverse event	97 (31.0%)	84 (26.8%)	102 (32.8%)	86 (27.1%)	75 (23.5%)	102 (32.5%)	183 (29.0%)	159 (25.2%)	342 (27.1%)	204 (32.6%)
Total number of events	150	122	155	140	107	157	290	229	519	312
上咽頭炎	21 (6.7%)	15 (4.8%)	22 (7.1%)	23 (7.3%)	22 (6.9%)	31 (9.9%)	44 (7.0%)	37 (5.9%)	81 (6.4%)	53 (8.5%)
尿路感染	13 (4.2%)	8 (2.6%)	13 (4.2%)	7 (2.2%)	11 (3.4%)	21 (6.7%)	20 (3.2%)	19 (3.0%)	39 (3.1%)	34 (5.4%)
血管障害										
Total number of patients with at least one adverse event	27 (8.6%)	30 (9.6%)	32 (10.3%)	22 (6.9%)	33 (10.3%)	24 (7.6%)	49 (7.8%)	63 (10.0%)	112 (8.9%)	56 (9.0%)
Total number of events	35	35	38	29	39	28	64	74	138	66
高血圧	17 (5.4%)	18 (5.8%)	25 (8.0%)	15 (4.7%)	19 (6.0%)	12 (3.8%)	32 (5.1%)	37 (5.9%)	69 (5.5%)	37 (5.9%)

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_NOCUL_W56_SE_DME_HLS を改変]

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）

	Faricimab 6 mg Q8W (N = 630) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
Anaemia	20 (3.2)	20 (3.2)	-0.03 (-2.16, 2.11)
Arthralgia	14 (2.2)	11 (1.8)	0.46 (-1.29, 2.24)
Back pain	16 (2.5)	9 (1.4)	1.10 (-0.62, 2.90)
Bronchitis	22 (3.5)	15 (2.4)	1.09 (-0.95, 3.18)
Cellulitis	17 (2.7)	16 (2.6)	0.14 (-1.83, 2.11)
Chronic kidney disease	16 (2.5)	11 (1.8)	0.78 (-1.01, 2.62)
Cough	19 (3.0)	10 (1.6)	1.42 (-0.41, 3.33)
Fall	24 (3.8)	17 (2.7)	1.09 (-1.04, 3.26)
Headache	24 (3.8)	12 (1.9)	1.89 (-0.10, 3.97)
Hypertension	32 (5.1)	37 (5.9)	-0.84 (-3.54, 1.83)
Influenza	8 (1.3)	15 (2.4)	-1.13 (-2.89, 0.53)
Nasopharyngitis	44 (7.0)	53 (8.5)	-1.50 (-4.61, 1.60)
Nausea	16 (2.5)	15 (2.4)	0.14 (-1.78, 2.06)
Pneumonia	15 (2.4)	12 (1.9)	0.46 (-1.34, 2.29)
Sinusitis	15 (2.4)	14 (2.2)	0.14 (-1.73, 2.01)
Upper respiratory tract infection	14 (2.2)	10 (1.6)	0.62 (-1.09, 2.38)
Urinary tract infection	20 (3.2)	34 (5.4)	-2.27 (-4.72, 0.11)
Vomiting	18 (2.9)	10 (1.6)	1.26 (-0.54, 3.14)

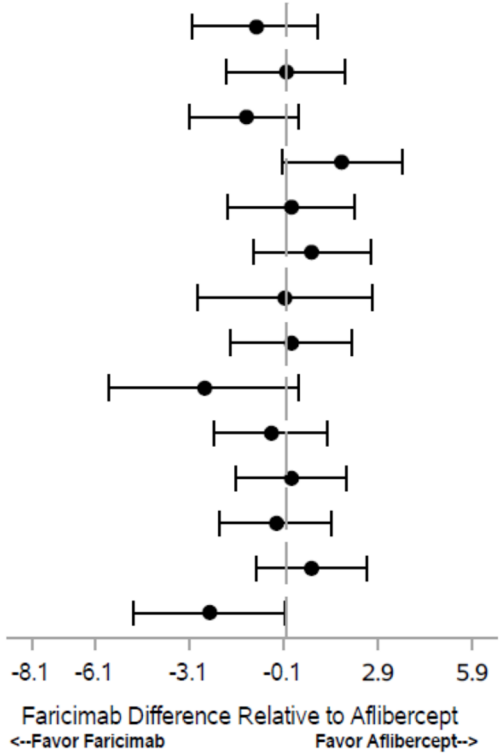


Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1. n = Number of patients with at least one applicable adverse event. Percentages are based on N in the column headings. Includes events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window). Newcombe with continuity correction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

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_NAE2PCT_W56_AC_SE_DME_HLS を改変]

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）

	Faricimab 6 mg PTI (N = 632) n (%)	Aflibercept 2 mg Q8W (N = 625) n (%)	Difference (95% CI)
Anaemia	14 (2.2)	20 (3.2)	-0.98 (-3.01, 0.98)
Bronchitis	15 (2.4)	15 (2.4)	-0.03 (-1.92, 1.86)
Cellulitis	8 (1.3)	16 (2.6)	-1.29 (-3.08, 0.38)
Cough	21 (3.3)	10 (1.6)	1.72 (-0.14, 3.68)
Fall	18 (2.8)	17 (2.7)	0.13 (-1.89, 2.14)
Headache	17 (2.7)	12 (1.9)	0.77 (-1.07, 2.66)
Hypertension	37 (5.9)	37 (5.9)	-0.07 (-2.83, 2.69)
Influenza	16 (2.5)	15 (2.4)	0.13 (-1.79, 2.05)
Nasopharyngitis	37 (5.9)	53 (8.5)	-2.63 (-5.65, 0.35)
Nausea	12 (1.9)	15 (2.4)	-0.50 (-2.34, 1.29)
Pneumonia	13 (2.1)	12 (1.9)	0.14 (-1.62, 1.90)
Sinusitis	12 (1.9)	14 (2.2)	-0.34 (-2.15, 1.43)
Upper respiratory tract infection	15 (2.4)	10 (1.6)	0.77 (-0.96, 2.56)
Urinary tract infection	19 (3.0)	34 (5.4)	-2.43 (-4.87, -0.08)



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_NAE2PCT_W56_BC_SE_DME_HLS を改変]

- データカットオフ日までに眼以外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67.8%，65.3%及び67.4%であった（表 2.7.4.7-28）。

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%以上で眼以外に発現した有害事象はなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_cod_NOCUL_SE_DME_HLS）。

56週時以降データカットオフ日までに眼以外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軽度又は中等度が大半であり，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 4.6%，3.8% 及び 4.6% であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_sev_cod_NOCUL_SE_DME_HLS）。

データカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_NOCUL_SE_DME_HLS に示した。

2.7.4.2.6.4.2 眼以外に発現した重篤な有害事象

1) nAMD

- 48 週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象

48週時までに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。

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を表 2.7.4.2.6.4.2-1に示し，眼以外に発現したすべての重篤な有害事象を表 2.7.4.7-29に示した。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。

48 週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_NOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS に，48週時までに2例以上で眼以外に発現した重篤な有害事象のフォレストプロットを5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_NSAE2PAT_W48_SE_nAMD_HLS に示した。

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）

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	30 (9.0%)	34 (10.1%)	38 (11.5%)	48 (14.7%)	68 (10.2%)	82 (12.4%)
Total number of events	42	56	51	113	93	169
心房細動	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	5 (0.8%)
うっ血性心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	3 (0.5%)	5 (0.8%)
脳血管発作	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	3 (0.5%)	4 (0.6%)
肺炎	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	5 (0.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)	2 (0.3%)
心不全	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
便秘	1 (0.3%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
変形性関節症	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)
呼吸困難	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	3 (0.5%)
胃腸出血	0	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	3 (0.5%)
敗血症	0	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	3 (0.5%)

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_NOCUL_SER_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- 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

ベースライン時から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11.4%及び14.5%であった。

48週時以降データカットオフ日までに，SOC 別でいずれかの群の1%以上で眼以外に発現した重篤な有害事象はなかった（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の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_NOCUL_SER_SE_nAMD_HLS に示した。

2) DME

- 56 週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象

56週時までに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。

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を表 2.7.4.2.6.4.2-2に示し，眼以外に発現したすべての重篤な有害事象を表 2.7.4.7-31に示した。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（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト群別）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。

56 週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象の一覧表を 5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_NOCUL_SER_W56_SE_DME_HLS に，56週時までに2例以上で眼以外に発現した重篤な有害事象のフォレストプロットを5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_inc_NSAE2PAT_W56_AC_SE_DME_HLS 及び g_ae_inc_NSAE2PAT_W56_BC_SE_DME_HLS に示した。

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）

	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	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%)
Total number of events	155	95	89	82	65	86	237	160	397	175
肺炎	4 (1.3%)	3 (1.0%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	9 (1.4%)	7 (1.1%)	16 (1.3%)	8 (1.3%)
蜂巣炎	3 (1.0%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	7 (2.2%)	6 (1.0%)	5 (0.8%)	11 (0.9%)	9 (1.4%)
敗血症	4 (1.3%)	0	6 (1.9%)	5 (1.6%)	0	1 (0.3%)	9 (1.4%)	0	9 (0.7%)	7 (1.1%)
うっ血性心不全	4 (1.3%)	0	4 (1.3%)	4 (1.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (1.3%)	2 (0.3%)	10 (0.8%)	5 (0.8%)
心筋梗塞	1 (0.3%)	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	4 (0.6%)	8 (0.6%)	6 (1.0%)
急性腎障害	4 (1.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	9 (0.7%)	4 (0.6%)
骨髄炎	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)	2 (0.3%)	7 (0.6%)	6 (1.0%)
急性心筋梗塞	2 (0.6%)	2 (0.6%)	4 (1.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	6 (1.0%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PTI = Personalized Treatment Interval (from Q4W up to Q16W). 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 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_NOCUL_SER_W56_SE_DME_HLS を改変]

- 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

ベースライン時から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23.8%，19.9%及び21.1%であった（表 2.7.4.7-32）。

56週時以降データカットオフ日までに，本剤群及びアフリベルセプト Q8W 群のいずれかの1%以上で眼以外に発現した重篤な有害事象はうっ血性心不全（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），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_pt_cod_NOCUL_SER_SE_DME_HLS）。

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の一覧表を5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_NOCUL_SER_SE_DME_HLS に示した。

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

1) nAMD

- 48 週時までに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

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0.8%（5例）及び0.5%（3例）であり，全体として低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.3-1）。

眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群で認知障害［0.3%（2例）］，血栓性脳梗塞，心不全及び変形性脊椎症［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト群で肺の悪性新生物，遠隔転移を伴う神経内分泌癌及び舌の悪性新生物・病期不明［各0.2%（1例）］であった（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1.2%（8例）及び1.5%（10例）であり，発現頻度は低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.3-2）。

眼以外に発現した治験中止に至った有害事象は，本剤群では認知障害［0.3%（2例）］，心不全，脳浮腫，くも膜下出血，血栓性脳梗塞，不明確な障害，多臓器機能不全症候群及び肺炎［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト群では心不全［0.3%（2例）］，心肺不全，胆管癌，肺の悪性新生物，遠隔転移を伴う神経内分泌癌，舌の悪性新生物・病期不明，死亡，転倒，急性腎障害及び肺穿孔［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.2.6.4.3-2）。

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）

MedDRA System Organ Class 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	2 (0.6%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	5 (0.8%)	3 (0.5%)
Overall total number of events	2	3	3	0	5	3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (0.9%)	0	0	0	3 (0.5%)
Total number of events	0	3	0	0	0	3
肺の悪性新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
舌の悪性新生物、病期不明	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
神経系障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0	3 (0.5%)	0
Total number of events	1	0	2	0	3	0
認知障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
心臓障害						
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
Total number of events	0	0	1	0	1	0
心不全	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Total number of events	1	0	0	0	1	0
変形性脊椎症	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

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_NOCUL_SDSC_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

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）

MedDRA System Organ Class 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	3 (0.9%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	6 (1.8%)	8 (1.2%)	10 (1.5%)
Overall total number of events	3	4	6	7	9	11
心臓障害						
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.3%)	3 (0.9%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)
Total number of events	0	0	1	3	1	3
心不全	0	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
心肺不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	0	4 (0.6%)
Total number of events	0	3	0	1	0	4
胆管癌	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
遠隔転移を伴う神経内分泌癌	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
舌の悪性新生物、病期不明	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
神経系障害						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	3 (0.9%)	0	4 (0.6%)	0
Total number of events	1	0	4	0	5	0
認知障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	0
脳浮腫	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Total number of events	1	0	1	1	2	1
死亡	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
不明確な障害	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Total number of events	1	0	0	0	1	0
肺炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0

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）（続）

MedDRA System Organ Class 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)
傷害、中毒および処置合併症						
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	0	0	1	0	1
転倒	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害						
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	0	0	0	1
急性腎障害	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	0	0	1	0	1
肺穿孔	0	0	0	1 (0.3%)	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_NOCUL_DSC_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- 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又は治験中止に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼以外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0.6%（4例）であった。

48週時以降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は本剤群及びアフリベルセプト群にそれぞれ0.2%（1例，肺の悪性新生物）及び0.2%（1例，アルツハイマー型認知症，一過性脳虚血発作及び血管性認知症）認められた（表 2.7.4.7-33）。

ベースライン時から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%（10例）及び1.8%（12例）であった。

48週時以降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は，本剤群及びアフリベルセプト群にいずれも0.3%（2例）認められた。本剤群では肺の悪性新生物及び呼吸不全［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト群では1例に認められたアルツハイマー型認知症，一過性脳虚血発作及び血管性認知症並びに別の1例に認められた肺塞栓症［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-34）。

2) DME

- 56 週時までに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

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），0.6%（4例）及び0.8%（5例）であり，全体として低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.3-3）。発現時期，用法・用量別，抗 VEGF 薬既治療患者と未治療患者との比較において傾向は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_SDSC_SE_DME_HLS）。

眼以外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 群で乳癌，肺の悪性新生物，脳血管発作，虚血性脳卒中，うっ血性心不全，伝染性単核症，腎不全及び末梢動脈血栓症［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群で結腸癌，新生物，形質細胞性骨髄腫及び心筋梗塞［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群で腺癌，脳血管発作，アルツハイマー型認知症，脊髄圧迫及び造影剤アレルギー［各0.2%（1例）］であった（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2.2%（14例），1.6%（10例）及び1.3%（8例）であり，発現頻度は低く，投与群間で同様であった（表 2.7.4.2.6.4.3-4）。発現時期，用法・用量別，抗 VEGF 薬既治療患者と未治療患者との比較において傾向は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_DSC_SE_DME_HLS）。

眼以外に発現した治験中止に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では心筋梗塞，急性心筋梗塞，心停止，うっ血性心不全，左房拡張，左室拡張，心膜炎，膀胱癌，肺の悪性新生物，死亡，全身健康状態悪化，脳出血，虚血性脳卒中，敗血症，糖尿病合併症及び塞栓症［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では死亡［0.5%（3例）］，心不全［0.3%（2例）］，心筋梗塞，結腸癌，新生物，形質細胞性骨髄腫及び誤嚥性肺炎［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では心筋梗塞，急性心筋梗塞，冠動脈疾患，腺癌，アルツハイマー型認知症，脊髄圧迫，造影剤アレルギー及び自殺既遂［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.2.6.4.3-4）。

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）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	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 adverse event	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%)
Overall total number of events	4	3	2	4	1	3	8	4	12	5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)
Total number of events	1	2	0	1	1	1	2	3	5	1
腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
乳癌	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
肺の悪性新生物	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
神経系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Total number of events	1	0	1	1	0	2	2	0	2	3
脳血管発作	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
アルツハイマー型認知症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
心臓障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0
Total number of events	0	1	0	1	0	0	1	1	2	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
心筋梗塞	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
免疫系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
造影剤アレルギー	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

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）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	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)
感染症および寄生虫症										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
伝染性単核症	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
腎および尿路障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
腎不全	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
血管障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
末梢動脈血栓症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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_NOCUL_SDSC_W56_SE_DME_HLS を改変]

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）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	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 adverse event	8 (2.6%)	9 (2.9%)	5 (1.6%)	6 (1.9%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	14 (2.2%)	10 (1.6%)	24 (1.9%)	8 (1.3%)
Overall total number of events	10	9	5	6	1	3	16	10	26	8
心臓障害										
Total number of patients with at least one adverse event	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	1 (0.3%)	6 (1.0%)	3 (0.5%)	9 (0.7%)	3 (0.5%)
Total number of events	4	3	2	3	0	1	7	3	10	3
心筋梗塞	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
心不全	0	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)	0
心停止	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
左房拡張	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
左室拡張	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
心膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	1 (0.2%)
Total number of events	0	2	0	2	1	1	2	3	5	1
腺癌	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
膀胱癌	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
肺の悪性新生物	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
新生物	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
形質細胞性骨髄腫	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
Total number of patients with at least one adverse event	2 (0.6%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	0
Total number of events	2	3	0	0	0	0	2	3	5	0
死亡	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	3 (0.5%)	4 (0.3%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	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)
神経系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)	2 (0.3%)
Total number of events	1	0	1	1	0	1	2	0	2	2
脳出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
アルツハイマー型認知症	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
免疫系障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
造影剤アレルギー	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
敗血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
代謝および栄養障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
糖尿病合併症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
精神障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
自殺既遂	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
Total number of events	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0

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）（続）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	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)
血管障害										
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
Total number of events	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
塞栓症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0

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_NOCUL_DSC_W56_SE_DME_HLS を改変]

- 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又は治験中止に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼以外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1.4%（9例），0.6%（4例）及び1.1%（7例）であった。

56週時以降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は本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群にそれぞれ0.2%（1例，遠隔転移を伴う結腸直腸癌）及び0.3%（2例，肺炎及び錯乱状態）認められ，本剤 PTI 群に認められなかった（表 2.7.4.7-35）。

ベースライン時から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），2.7%（17例）及び2.2%（14例）であった。

56週時以降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は，本剤 Q8W 群では死亡及び腎不全［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では死亡［0.3%（2例）］，心筋梗塞，遠隔転移を伴う膵癌，脳出血，虚血性脳卒中及び肺線維症［各0.2%（1例）］，アフリベルセプト Q8W 群では心筋梗塞，遠隔転移を伴う膵癌，錯乱状態，薬物乱用，肺炎，腸管虚血及び過量投与［各0.2%（1例）］であった（表 2.7.4.7-36）。

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

1) nAMD

- 48 週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

48週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬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1.1%（7例）及び2.0%（13例）であり，発現頻度は低く，投与群間で同様であった。

いずれかの群の2例以上で眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は認められず，SOC 別でいずれかの群の2例以上で眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（本剤群及びアフリベルセプト群別）は「感染症および寄生虫症」［0.9%（6例）及び1.1%（7例）］及び「神経系障害」［0.0%（0例）及び0.3%（2例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_NOCUL_INT_W48_SE_nAMD_HLS）。

- データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬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1.2%（8例）及び2.6%（17例）であった。

48週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は，本剤群では丹毒［0.2%（1例）］，アフリベルセプト群では肺炎，四肢麻痺，肺動脈血栓症，転倒及び皮膚擦過傷［各0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_NOCUL_INT_SE_nAMD_HLS）。

2) DME

- 56 週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

56週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬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4.0%（25例），2.8%（18例）及び2.2%（14例）であり，投与群間で同様であった。

いずれかの群の2例以上で眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では蜂巣炎，下気道感染，心不全及び虚血性脳卒中［各0.3%（2例）］，本剤 PTI 群では COVID-19［0.5%（3例）］，インフルエンザ及び副鼻腔炎［各0.3%（2例）］であり，アフリ

ベルセプト Q8W 群では該当の有害事象はなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_NOCUL_INT_W56_SE_DME_HLS）。

- データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

ベースライン時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬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4.4%（28例），3.6%（23例）及び3.2%（20例）であった。

56週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象は，本剤 Q8W 群では上気道感染，限局性感染，膀胱炎，創傷感染，低血圧及び発熱［各0.2%（1例）］，本剤 PTI 群では尿路感染，腎盂腎炎，壊疽，うっ血性心不全，脳血管発作及び死亡［各0.2%（1例）］，アフリベルセプトQ8W群ではCOVID-19，限局性感染，医療機器関連感染，意識消失，悪心，低血糖，転倒，頭部損傷及び無月経［各0.2%（1例）］であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_NOCUL_INT_SE_DME_HLS）。

2.7.4.2.6.4.5 眼以外に発現したAESI

1) nAMD

48週時までに治験薬による薬剤性肝障害の報告例はなかった（表 2.7.4.2.1.1-1）。48週時までに眼以外に発現した AESI がアフリベルセプト群の1例（0.2%，副鼻腔炎）に認められ，それにより1時間以上持続する30文字以上の視力低下が生じた。本患者は，副鼻腔炎により発現した難治性の頭痛を有しており，その結果，視力が低下したようであった（視力は Snellen 視標で測定され，3フィートから指示物を数えた）。副鼻腔炎は重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに回復した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_nAMD_HLS）。

48週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した AESI は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_nAMD_HLS）。

2) DME

56週時までに，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（2.7.4.1.1.3.6）がアフリベルセプト Q8W 群の1例（0.2%，慢性肝炎）で認められた（表 2.7.4.2.1.2-1）。慢性肝炎は重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，データカットオフ日までに軽快した（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_AESI_SE_DME_HLS）。本剤群では，治験薬による薬剤性肝障害の報告例はなかった。

56週時以降データカットオフ日までに眼以外に発現した AESI は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_oview_cod_SE_DME_HLS）。

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

1) nAMD

- 48週時までの外部判定によるAPTC ATE

48週時までの外部判定による 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（表 2.7.4.2.6.4.6-1）。

死亡に至った外部判定による 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0.3%（2例）及び0.5%（3例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至った外部判定による APTC ATE はなかった。死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_APTC_SE_nAMD_HLS）。

死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による 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0.5%（3例）及び0.3%（2例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE（本

剤群及びアフリベルセプト群別）は，急性心筋梗塞［0.3%（2例）及び0.2%（1例）］であった。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE は，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による 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0.3%（2例）及び0.2%（1例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE はなかった。死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE の内，本剤群の血栓性脳梗塞及びアフリベルセプト群の脳血管発作各1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った外部判定による APTC ATE の詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 Narratives p. 716及び5.3.5.1-nAMD-4 Narratives p. 723に記載した。

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）

Adjudicated APTC events 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	3 (0.9%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	7 (1.1%)	6 (0.9%)
Overall total number of events	3	3	4	3	7	6
DEATH						
Total number of patients with at least one adverse event	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)
Total number of events	2	1	0	2	2	3
急性腎障害	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
心不全	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
死亡	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
肺炎	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0
NON-FATAL MI						
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)
Total number of events	1	1	2	1	3	2
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心筋虚血	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
NON-FATAL STROKE						
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)
Total number of events	0	1	2	0	2	1
脳血管発作	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
血栓性脳梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0

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. 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_APTC_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

- データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE

ベースライン時からデータカットオフ日までの外部判定による APTC ATE 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1.1%（7例）であった（表 2.7.4.2.6.4.6-2）。

48週時以降データカットオフ日までに死亡に至った外部判定による APTC ATE はアフリベルセプト群の0.2%（1例，肺塞栓症を伴う腫瘍性閉塞，治験薬との因果関係は否定された）で認められた（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_APTC_SE_nAMD_HLS）。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE，及び死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE は認められなかった。

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）

	Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1326)			
	Faricimab 6 mg (N=664)		Aflibercept 2 mg (N=662)	
Adjudicated APTC events MedDRA Preferred Term	Onset after Week 48	Overall	Onset after Week 48	Overall
Total number of patients with at least one adverse event	0	7 (1.1%)	1 (0.2%)	7 (1.1%)
Overall total number of events	0	7	1	7
Death				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.6%)
Total number of events	0	2	1	4
急性腎障害	0	0	0	1 (0.2%)
心不全	0	0	0	1 (0.2%)
脳血管発作	0	1 (0.2%)	0	0
死亡	0	0	0	1 (0.2%)
肺炎	0	1 (0.2%)	0	0
腫瘍性閉塞	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
NON-FATAL MI				
Total number of patients with at least one adverse event	0	3 (0.5%)	0	2 (0.3%)
Total number of events	0	3	0	2
急性心筋梗塞	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.2%)
心筋虚血	0	1 (0.2%)	0	0
NON-FATAL STROKE				
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (0.3%)	0	1 (0.2%)
Total number of events	0	2	0	1
脳血管発作	0	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
血栓性脳梗塞	0	1 (0.2%)	0	0

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. 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.

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_APTC_SE_nAMD_HLS を改変]

2)　DME

- 56 週時までの外部判定による APTC ATE

56週時までの外部判定による 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。

死亡に至った外部判定による 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0.8%（5例），0.9%（6例）及び0.6%（4例）であった。いずれ

かの群で2例以上に認められた死亡に至った外部判定による APTC ATE（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，心筋梗塞［0.2%（1例），0.3%（2例）及び0.2%（1例）］及び死亡［0.2%（1例），0.3%（2例）及び0.0%（0例）］であった（表 2.7.4.2.6.4.6-3）。死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_APTC_SE_DME_HLS）。

死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による 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0.6%（4例），0.3%（2例）及び1.0%（6例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，急性心筋梗塞［0.2%（1例），0.2%（1例）及び0.5%（3例）］及び心筋梗塞［0.2%（1例），0.2%（1例）及び0.5%（3例）］であった。死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE の内，アフリベルセプト Q8W 群の急性心筋梗塞1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による 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 群でいずれも0.6%（4例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE（本剤 Q8W 群，本剤 PTI 群及びアフリベルセプト Q8W 群別）は，脳血管発作［0.3%（2例），0.5%（3例）及び0.3%（2例）］であった。死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE の内，本剤 Q8W 群の虚血性脳卒中，本剤 PTI 群のラクナ脳卒中及びアフリベルセプト Q8W 群の脳血管発作各1例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

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）

Adjudicated APTC events MedDRA Preferred Term	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 adverse event	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%)
Overall total number of events	9	10	9	4	2	5	13	12	25	14
DEATH										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	2	6	2	3	0	2	5	6	11	4
心筋梗塞	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	1 (0.2%)
死亡	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (0.2%)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)
貧血	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
心停止	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
心不全	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
脳出血	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
１型糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)
NON-FATAL MI										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	4	2	4	0	0	2	4	2	6	6
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.5%)
心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.5%)
心停止	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
心筋虚血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
NON-FATAL STROKE										
Total number of patients with at least one adverse event	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%)
Total number of events	3	2	3	1	2	1	4	4	8	4
脳血管発作	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)	2 (0.3%)
虚血性脳卒中	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)	0
ラクナ脳卒中	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

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）（続）

APTC = anti-Platelet Trialist's Collaboration; 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. 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 events with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_APTC_W56_SE_DME_HLS を改変]

- データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE

ベースライン時からデータカットオフ日までの外部判定による 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2.2%（14例），1.9%（12例）及び2.4%（15例）であった（5.3.5.3-nAMD-1 t_ae_cod_APTC_SE_DME_HLS）。

56週時以降データカットオフ日までに死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれの投与群でも認められず，死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE は本剤 Q8W 群で1例（0.2%，心原性ショック，治験薬との因果関係は否定された）に，死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE はアフリベルセプト Q8W 群で1例（0.2%，脳血管発作，治験薬との因果関係は否定された）に認められた。

データカットオフ日までの外部判定による APTC ATE の一覧表を 5.3.5.3-nAMD-1 l_ae_cod_APTC_SE_DME_HLS に示した。

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

高血圧を高血圧（SMQ 狭域），出血を出血（SMQ 狭域），中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ 狭域），出血性中枢神経系血管障害（SMQ 狭域），動脈血栓塞栓を動脈の塞栓および血栓（SMQ 狭域），心筋梗塞（SMQ 狭域），その他の虚血性心疾患（SMQ 狭域），虚血性中枢神経系血管障害（SMQ 狭域），静脈血栓塞栓を静脈の塞栓および血栓（SMQ 狭域）と定義し，更に，高血圧，出血，動脈血栓塞栓及び静脈血栓塞栓を VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の Definition 2と定義し，集計を表 2.7.4.7-53に示した。

2.7.4.2.7 時期別有害事象の解析

日本部分集団が参加した第 III 相臨床試験である GR40306試験及び GR40349試験の有害事象について，初回投与から期間を12週ごとに区切り，時期ごとの初回発現した有害事象の発現例数と頻度を集計した。

2.7.4.2.7.1 時期別，試験眼に発現した有害事象

2.7.4.2.7.1.1 nAMD

48週時までに試験眼に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，いずれの群においても，投与開始から12週未満の期間であった。48週以降がいずれの群においても最も発現頻度が低いが，他の期間と比べて観察期間が短いことが影響している可能性がある。これを考慮すると12週以降の各期間における発現頻度はやや減少傾向であった（表 2.7.4.2.7.1.1-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No. (%)	0 -<12w No. (%)	12 -<24w No. (%)	24 -<36w No. (%)	36 -<48w No. (%)	48w - No. (%)
Faricimab 6 mg ; N = 333						
No. of Pts treated in each period	333	333	331	326	323	319
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	121(36.3)	63(18.9)	46(13.9)	36(11.0)	30(9.3)	8(2.5)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	111(33.3)	55(16.5)	42(12.7)	31(9.5)	27(8.4)	8(2.5)
Aflibercept 2 mg ; N = 336						
No. of Pts treated in each period	336	336	333	329	324	322
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	128(38.1)	67(19.9)	40(12.0)	37(11.2)	28(8.6)	9(2.8)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	117(34.8)	59(17.6)	37(11.1)	33(10.0)	26(8.0)	8(2.5)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_SOCUL_W48_SE_amd を改変]

2.7.4.2.7.1.2 DME

56週時までに試験眼に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，いずれの群においても，投与開始から12週未満の期間であった。48週以降が本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群において最も発現頻度が低いが，他の期間と比べて短いことが影響している可能性がある。これを考慮すると12週以降の各期間における発現頻度はやや減少傾向か又はほぼ一定であった（表 2.7.4.2.7.1.2-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No.(%)	0 -< 12w No.(%)	12 -< 24w No.(%)	24 -< 36w No.(%)	36 -< 48w No.(%)	48w - No.(%)
Faricimab 6 mg Q8W ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	310	306	302	297
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	98(31.3)	48(15.3)	28(9.0)	24(7.8)	26(8.6)	19(6.4)
眼障害 Total Pts with at Least one AE	88(28.1)	42(13.4)	24(7.7)	22(7.2)	24(7.9)	14(4.7)
Faricimab 6 mg PTI ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	312	303	299	293
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	106(33.9)	46(14.7)	32(10.3)	21(6.9)	27(9.0)	21(7.2)
眼障害 Total Pts with at Least one AE	97(31.0)	38(12.1)	28(9.0)	16(5.3)	23(7.7)	21(7.2)
Aflibercept 2 mg Q8W ; N = 311						
No. of Pts treated in each period	311	311	308	303	299	294
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	102(32.8)	40(12.9)	30(9.7)	28(9.2)	25(8.4)	14(4.8)
眼障害 Total Pts with at Least one AE	88(28.3)	36(11.6)	22(7.1)	27(8.9)	22(7.4)	12(4.1)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_SOCUL_W56_SE_dme を改変]

2.7.4.2.7.2 時期別，非試験眼に発現した有害事象

2.7.4.2.7.2.1 nAMD

48週時までに非試験眼に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，本剤群では12週以降24週未満の期間，アフリベルセプト群では投与開始から12週未満の期間であった。48週以降がいずれの群においても最も発現頻度が低いが，他の期間と比べて観察期間が短いことが影響している可能性がある。これを考慮すると全期間を通していずれの群も発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.7.2.1-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No. (%)	0 -<12w No. (%)	12 -<24w No. (%)	24 -<36w No. (%)	36 -<48w No. (%)	48w - No. (%)
Faricimab 6 mg ; N = 333						
No. of Pts treated in each period	333	333	331	326	323	319
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	76(22.8)	26(7.8)	29(8.8)	19(5.8)	17(5.3)	4(1.3)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	73(21.9)	24(7.2)	29(8.8)	15(4.6)	16(5.0)	4(1.3)
Aflibercept 2 mg ; N = 336						
No. of Pts treated in each period	336	336	333	329	324	322
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	81(24.1)	28(8.3)	27(8.1)	21(6.4)	18(5.6)	7(2.2)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	75(22.3)	26(7.7)	25(7.5)	19(5.8)	16(4.9)	7(2.2)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_FOCUL_W48_SE_amd を改変]

2.7.4.2.7.2.2 DME

56週時までに非試験眼に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，本剤 Q8W 群及びアフリベルセプト Q8W 群では投与開始から12週未満の期間，本剤 PTI 群では12週以降24週未満の期間であった。しかし，全期間を通していずれの群も発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.7.2.2-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No.(%)	0 -< 12w No.(%)	12 -< 24w No.(%)	24 -< 36w No.(%)	36 -< 48w No.(%)	48w - No.(%)
Faricimab 6 mg Q8W ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	310	306	302	297
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	89(28.4)	32(10.2)	29(9.4)	21(6.9)	22(7.3)	21(7.1)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	81(25.9)	29(9.3)	25(8.1)	20(6.5)	22(7.3)	16(5.4)
Faricimab 6 mg PTI ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	312	303	299	293
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	104(33.2)	27(8.6)	37(11.9)	24(7.9)	25(8.4)	25(8.5)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	99(31.6)	25(8.0)	35(11.2)	21(6.9)	23(7.7)	24(8.2)
Aflibercept 2 mg Q8W ; N = 311						
No. of Pts treated in each period	311	311	308	303	299	294
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	106(34.1)	32(10.3)	27(8.8)	26(8.6)	25(8.4)	22(7.5)
眼障害						
Total Pts with at Least one AE	95(30.5)	27(8.7)	23(7.5)	25(8.3)	25(8.4)	19(6.5)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_FOCUL_W56_SE_dme を改変]

2.7.4.2.7.3 時期別，眼以外に発現した有害事象

2.7.4.2.7.3.1 nAMD

48週時までに眼以外に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，本剤群では投与開始から12週未満の期間，アフリベルセプト群では12週以降24週未満であった。48週以降がいずれの群においても最も発現頻度が低いが，他の期間と比べて観察期間が短いことが影響している可能性がある。これを考慮すると全期間を通していずれの群も発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.7.3.1-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No. (%)	0 -<12w No. (%)	12 -<24w No. (%)	24 -<36w No. (%)	36 -<48w No. (%)	48w - No. (%)
Faricimab 6 mg ; N = 333						
No. of Pts treated in each period	333	333	331	326	323	319
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	174(52.3)	76(22.8)	73(22.1)	71(21.8)	47(14.6)	20(6.3)
感染症および寄生虫症 Total Pts with at Least one AE	80(24.0)	26(7.8)	30(9.1)	28(8.6)	11(3.4)	3(0.9)
Aflibercept 2 mg ; N = 336						
No. of Pts treated in each period	336	336	333	329	324	322
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	174(51.8)	74(22.0)	78(23.4)	56(17.0)	64(19.8)	4(1.2)
感染症および寄生虫症 Total Pts with at Least one AE	82(24.4)	33(9.8)	37(11.1)	16(4.9)	14(4.3)	1(0.3)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_NOCUL_W48_SE_amd を改変]

2.7.4.2.7.3.2 DME

56週時までに眼以外に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，いずれの群においても12週以降24週未満であった。しかし，全期間を通していずれの群も発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.7.3.2-1）。

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）

MedDRA System Organ Class/ MedDRA Preferred Term	Period: Total No.(%)	0 -< 12w No.(%)	12 -< 24w No.(%)	24 -< 36w No.(%)	36 -< 48w No.(%)	48w - No.(%)
Faricimab 6 mg Q8W ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	310	306	302	297
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	204(65.2)	74(23.6)	83(26.8)	79(25.8)	66(21.9)	73(24.6)
感染症および寄生虫症 Total Pts with at Least one AE	97(31.0)	27(8.6)	32(10.3)	23(7.5)	21(7.0)	21(7.1)
Faricimab 6 mg PTI ; N = 313						
No. of Pts treated in each period	313	313	312	303	299	293
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	210(67.1)	72(23.0)	83(26.6)	71(23.4)	67(22.4)	70(23.9)
感染症および寄生虫症 Total Pts with at Least one AE	84(26.8)	22(7.0)	31(9.9)	18(5.9)	22(7.4)	14(4.8)
Aflibercept 2 mg Q8W ; N = 311						
No. of Pts treated in each period	311	311	308	303	299	294
ALL BODY SYSTEMS Total Pts with at Least one AE	203(65.3)	71(22.8)	79(25.6)	70(23.1)	62(20.7)	68(23.1)
感染症および寄生虫症 Total Pts with at Least one AE	102(32.8)	33(10.6)	25(8.1)	28(9.2)	22(7.4)	24(8.2)

Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 23.1.
Includes AEs with onset up to Day 405 (last day of Week 56 analysis visit window).

[5.3.5.3-nAMD-1 aepo_NOCUL_W56_SE_dme を改変]

2.7.4.2.8 個別有害事象の文章による説明

GR40306試験，GR40844試験，GR40349試験及び GR40398試験の以下のカテゴリーの有害事象については，個々の総括報告書に患者の叙述を示した。

- 死亡した患者
- 以下が認められた患者
  - 試験眼に発現した重篤な有害事象
  - 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象
  - その他（COVID-19 による重篤な有害事象，眼内炎症，網膜血管閉塞事象を認めた患者）

上記の第 III 相臨床試験以外の試験で関心のある事象を認めた患者の叙述は，BP28936試験では5.3.3.2-1 Patient Safety Narratives BP28936に，BP29647試験では5.3.5.1-nAMD-1 Narratives に，CR39521試験では5.3.5.1-nAMD-2 Narratives に，BP30099試験では5.3.5.1-DME-1 Final Narratives にそれぞれ記載した。JP39844試験では上記に該当する患者はいなかった。

2.7.4.2.9 GR40306試験及び GR40844試験の52週時までの有害事象

GR40306試験（データカットオフ日：2021年1月19日，日本延長コホートのデータカットオフ日：2021年5月26日）及び GR40844試験（データカットオフ日：2020年12月28日）の52週時までの統合解析における曝露及び安全性の結果を以下に示した。48週時までのGR40306試験及びGR40844試験の安全性の結果と比較，検討した。52週時までのファリシマブの安全性プロファイルは48週時までの安全性プロファイルと一致しており（表 2.7.4.2.9-1），新たな又は予期せぬ安全性シグナルは確認されなかった。52週時までの安全性の要約を表 2.7.4.2.9-1に，試験眼に発現した有害事象を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-8に，試験眼に発現した重篤な有害事象を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-12に，試験眼に発現した重篤な副作用を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-14に，試験眼に発現した重症度が高度の有害事象を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-13に，試験眼に発現した眼内炎症の有害事象を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-24に示した。有害事象名は，MedDRA/J Ver. 24.0を基に基本語に置き換え，集計した。

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）

Safety Summary through Week 52, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 (global enrollment) 26MAY2021 (Japan extension), LUCERNE 28DEC2020

	GR40306(TENAYA) (N=750)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1407)	
	Faricimab 6 mg (N=373)	Aflibercept 2 mg (N=377)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=704)	Aflibercept 2 mg (N=703)
Total number of patients with at least one AE	274 (73.5%)	268 (71.1%)	238 (71.9%)	259 (79.4%)	512 (72.7%)	527 (75.0%)
Total number of AEs	1014	950	883	913	1897	1863
Total number of patients with at least one SAE	43 (11.5%)	53 (14.1%)	51 (15.4%)	61 (18.7%)	94 (13.4%)	114 (16.2%)
Total number of SAEs	62	79	72	128	134	207
Total number of deaths	5 (1.3%)	1 (0.3%)	4 (1.2%)	7 (2.1%)	9 (1.3%)	8 (1.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	7 (1.9%)	4 (1.1%)	8 (2.4%)	8 (2.5%)	15 (2.1%)	12 (1.7%)
Total number of patients withdrawn from study treatment due to an AE	4 (1.1%)	3 (0.8%)	11 (3.3%)	2 (0.6%)	15 (2.1%)	5 (0.7%)
Total number of patients with at least one AESI	6 (1.6%)	15 (4.0%)	13 (3.9%)	9 (2.8%)	19 (2.7%)	24 (3.4%)
Ocular events: study eye total number of patients with at least one						
AE	134 (35.9%)	145 (38.5%)	138 (41.7%)	120 (36.8%)	272 (38.6%)	265 (37.7%)
SAE	8 (2.1%)	8 (2.1%)	8 (2.4%)	8 (2.5%)	16 (2.3%)	16 (2.3%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.5%)	0	6 (1.8%)	2 (0.6%)	8 (1.1%)	2 (0.3%)
Treatment related AEs	10 (2.7%)	10 (2.7%)	10 (3.0%)	9 (2.8%)	20 (2.8%)	19 (2.7%)
Treatment related SAEs	3 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (1.5%)	2 (0.6%)	8 (1.1%)	3 (0.4%)
AE of Special Interest	6 (1.6%)	8 (2.1%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	12 (1.7%)	15 (2.1%)
Drop in VA score >=30	5 (1.3%)	6 (1.6%)	4 (1.2%)	5 (1.5%)	9 (1.3%)	11 (1.6%)
Associated with severe IOI	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)
Intervention req. to prevent permanent vision loss	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Anti-Platelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation; 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 24.0.
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 377 (last day of Week 52 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/output/t_ae_oview_W52_SE_nAMD_JPN.out
21JUL2021 17:00 Page 1 of 3

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）（続）

Safety Summary through Week 52, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 (global enrollment) 26MAY2021 (Japan extension), LUCERNE 28DEC2020

	GR40306(TENAYA) (N=750)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1407)	
	Faricimab 6 mg (N=373)	Aflibercept 2 mg (N=377)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=704)	Aflibercept 2 mg (N=703)
Ocular events: fellow eye total number of patients with at least one						
AE	89 (23.9%)	97 (25.7%)	106 (32.0%)	86 (26.4%)	195 (27.7%)	183 (26.0%)
SAE	1 (0.3%)	7 (1.9%)	7 (2.1%)	2 (0.6%)	8 (1.1%)	9 (1.3%)
AE of Special Interest	0	6 (1.6%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	6 (0.9%)	8 (1.1%)
Drop in VA score >=30	0	4 (1.1%)	5 (1.5%)	1 (0.3%)	5 (0.7%)	5 (0.7%)
Associated with severe IOI	0	0	0	0	0	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.1%)	3 (0.4%)
Suspected transmission of infectious agent by study drug	0	0	0	0	0	0
Non-ocular events total number of patients with at least one						
AE	210 (56.3%)	200 (53.1%)	177 (53.5%)	203 (62.3%)	387 (55.0%)	403 (57.3%)
SAE	36 (9.7%)	39 (10.3%)	39 (11.8%)	52 (16.0%)	75 (10.7%)	91 (12.9%)
AE leading to withdrawal from study treatment	2 (0.5%)	3 (0.8%)	5 (1.5%)	0	7 (1.0%)	3 (0.4%)
AE of Special Interest	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Elevated ALT or AST with either elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0	0	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Anti-Platelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation; 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 24.0.
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 377 (last day of Week 52 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/output/t_ae_oview_W52_SE_nAMD_JPN.out
21JUL2021 17:00

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）（続）

Safety Summary through Week 52, Safety-Evaluable Population
Protocol: GR40306 & GR40844
Clinical Cutoff Date: TENAYA 19JAN2021 (global enrollment) 26MAY2021 (Japan extension), LUCERNE 28DEC2020

	GR40306(TENAYA) (N=750)		GR40844(LUCERNE) (N=657)		Pooled(TENAYA and LUCERNE) (N=1407)	
	Faricimab 6 mg (N=373)	Aflibercept 2 mg (N=377)	Faricimab 6 mg (N=331)	Aflibercept 2 mg (N=326)	Faricimab 6 mg (N=704)	Aflibercept 2 mg (N=703)
Adjudicated APTC events	6 (1.6%)	3 (0.8%)	7 (2.1%)	8 (2.5%)	13 (1.8%)	11 (1.6%)
Non-fatal MI	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)
Non-fatal Stroke	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	3 (0.4%)
Death	4 (1.1%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	5 (1.5%)	6 (0.9%)	6 (0.9%)

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; AESI=Adverse Event of Special Interest; APTC=Anti-Platelet Trialists' Collaboration. IOI=Intraocular Inflammation; 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 24.0.
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 377 (last day of Week 52 analysis visit window).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/share/pool_nAMD_Chugai/prod/output/t_ae_oview_W52_SE_nAMD_JPN.out
21JUL2021 17:00

Page 3 of 3

[5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-7を再掲]

1) 治験薬の曝露状況

52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52.1週であり，52週時までの治験薬の投与回数の平均値は，本剤群では6.6回，アフリベルセプト群では7.6回であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.7.4-2）。

2) 試験眼の有害事象

52週時までに試験眼の有害事象の発現は，試験群間で同様であり，曝露期間の延長を考慮すると48週時の結果と概して一致していた（本剤群：52週時72.7%，48週時70.9%，アフリベルセプト群：52週時75.0%，48週時73.0%，表 2.7.4.2.9-1，表 2.7.4.2.1.1-1）。52週時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（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，結膜出血（6.8%及び7.4%），新生血管加齢黄斑変性（6.0%及び5.5%），硝子体剥離（3.4%及び3.1%），白内障（3.7%及び2.6%），眼痛（2.4%及び3.0%），ドライアイ（2.0%及び3.3%），眼圧上昇（2.4%及び2.6%），硝子体浮遊物（2.8%及び1.8%），網膜色素上皮裂孔（2.7%及び1.3%）及び点状角膜炎（1.4%及び2.0%）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-8）。52週時までにいずれかの群の0.5%以上で試験眼に発現した副作用は，網膜色素上皮裂孔（1.1%及び0.3%），ぶどう膜炎（0.6%及び0.3%）及び眼圧上昇（0.1%及び0.6%）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-9）。

52週時までに試験眼に発現した重症度が高度の有害事象は，本剤群で2.3%（704例中16例），アフリベルセプト群で1.6%（703例中11例）発現した。試験眼で発現し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，眼圧上昇，ぶどう膜炎，網膜色素上皮裂孔（各0.3%，2例），眼痛，網膜下線維症，白内障，核性白内障，脈絡網膜炎，ドライアイ，星状硝子体症，処置による疼痛，点状角膜炎，裂孔原性網膜剥離，ウイルス性ぶどう膜炎（各0.1%，1例），アフリベルセプト群では，新生血管加齢黄斑変性（0.4%，3例），眼圧上昇，ぶどう膜炎，眼痛，網膜下線維症，眼瞼乳頭腫，白内障手術合併症，複視，硝子体網膜牽引症候群（0.1%，各1例）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-13）。

3) 死亡

52週時までの死亡例は計17例，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.3%（9例）及び1.1%（8例）報告された（表 2.7.4.2.9-1）。48週時以降で新たな死亡例は認められなかった（表 2.7.4.2.3.1-1）。

4) 試験眼に発現した重篤な有害事象

52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2.3%（16例）及び2.3%（16例）であり，投与群間及び48週時と同様であった（表 2.7.4.2.9-1，5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-12，表 2.7.4.2.4.1.1-1）。48週時以降で新たに試験眼に発現した重篤な有害事象は，本剤群の裂孔原性網膜剥離（2例），新生血管加齢黄斑変性，白内障，視力低下（各1例），アフリベルセプト群では，白内障，白内障手術合併症，嚢下白内障，非感染性眼内炎，網膜変性（各1例）であった。アフリベルセプト群で発現した非感染性眼内炎は試験治療との関連がありとされ，データカットオフ時点までに回復した（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-4）。

5) 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

52週時までに発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.1%（15例）及び0.7%（5例）であった（表 2.7.4.2.9-1，5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-15，表 2.7.4.2.5.1.1-1）。48週時以降で新たに眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，本剤群のぶどう膜炎（2例），新生血管加齢黄斑変性（1例），アフリベルセプト群

では非感染性眼内炎（1例）であった。
52週時までに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-3 表 2.1.1-16）

6) 試験眼に発現した AESI
52週時までに試験眼に発現した AESI は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.7%（12例）及び2.1%（15例）であり，投与群間及び48週時と同様であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-19，表 2.7.4.2.6.1.1-1）。
52週時までに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象と定義した，1時間超持続する直近の視力と比べて30文字以上の視力低下に至った有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ1.3%（9例）及び1.6%（11例）であった。48週時以降で新たに試験眼に発現した視力を脅かす有害事象は，本剤群の裂孔原性網膜剥離，視力低下（各1例），アフリベルセプト群の白内障，嚢下白内障，網膜変性（各1例）であった。
52週時までに試験眼に発現した高度の眼内炎症を伴う有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.1%（1例）及び0.3%（2例）であった。48週時以降で新たに試験眼に発現した高度の眼内炎症を伴う有害事象は認められなかった。
52週時までに試験眼に発現した永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.3%（2例）及び0.3%（2例）であった。48週時以降で新たに試験眼に発現した永続的な失明を回避するために内科的/外科的介入が必要となった有害事象は，本剤群の新生血管加齢黄斑変性，裂孔原性網膜剥離（各1例），アフリベルセプト群の白内障手術合併症（1例）であった。
52週時までに試験眼に発現した治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象は，アフリベルセプト群で0.1%（1例）であった。48週時以降で新たに試験眼に発現した治験薬を介した感染性物質の伝播が疑われる事象は，アフリベルセプト群の非感染性眼内炎（1例）であった（2.7.4.2.6.1.1）。
試験眼に発現した AESI の大半は，データカットオフ日までに回復又は軽快したか，あるいは回復したが後遺症ありであった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-9）。

7) 試験眼に発現した注目すべき有害事象
52週時までに試験眼に発現した眼内炎症は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ2.1%（15例）及び1.6%（11例）であり，投与群間及び48週時と同様であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-24，表 2.7.4.2.6.2.1-1）。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。48週時以降で新たに試験眼に発現した眼内炎症は，本剤群のぶどう膜炎（2例），虹彩炎（1例），アフリベルセプト群の処置後炎症（2例），角膜後面沈着物，非感染性眼内炎（各1例）であった。

52週時までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は，本剤群で0.1%（1例）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-25）。48週時以降で新たに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は認められなかった（2.7.4.2.6.2.1）。

8) 眼以外に発現した有害事象
52週時までに眼以外に発現した有害事象の発現頻度は，試験群間で同様であり，曝露期間の延長を考慮すると48週時の結果と概して一致していた（本剤群：52週時55.0%，48週時52.1%，アフリベルセプト群：52週時57.3%，48週時54.8%，5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-20，表 2.7.4.2.6.4.1-1）。52週時までに眼以外に発現した副作用を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-21に，52週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-22に，52週時までに眼以外に発現した重篤な副作用を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-23に，52週時までに眼以外に発現し

た有害事象一覧を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-2に，52週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象一覧を5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-5に示した。

52週時までに眼以外に発現した AESI は，本剤群及びアフリベルセプト群でそれぞれ0.1%（1例）及び0.1%（1例）であった（表 2.7.4.2.9-1）。48週時以降で新たに眼以外に発現した AESI は，本剤群の認知症であり，重篤と判断され，治験薬との因果関係は否定され，52週時までに回復しなかった。

52週時までの外部判定による 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1.8%（13例）及び1.6%（11例）であった（表 2.7.4.2.9-1）。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至った外部判定による APTC ATE は，アフリベルセプト群の心不全（2例［0.3%］）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-26）。死亡に至った外部判定による APTC ATE はいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-10）。

死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による 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0.4%（3例）及び0.3%（2例）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-26）。48週時以降で新たに死亡に至らなかった心筋梗塞と判定された外部判定による APTC ATE は認められなかった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-10）。

死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による 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0.6%（4例）及び0.4%（3例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE（本剤群及びアフリベルセプト群別）は，脳血管発作（0.4%［3例］，0.4%［3例］）であった（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.1-26）。48週時以降で新たに発現した死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE は，脳血管発作（各群2例）であった。48週時以降で死亡に至らなかった脳卒中と判定された外部判定による APTC ATE は，いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-nAMD-3 表 2.1.2-10）。

9) 試験眼に発現した有害事象の追加解析

眼内炎症の Definition 2（2.7.4.2.6.2.2）の集計を表 2.7.4.7-46に示した。眼圧上昇の Definition 2の集計を表 2.7.4.7-47に示した。網膜色素上皮裂孔の集計を表 2.7.4.7-48に示した。

10) VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の追加解析

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の Definition 2（2.7.4.2.6.4.7）の集計を表 2.7.4.7-49に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査パラメータについては，投与群間で臨床的に重要な不均衡は認められず，この集団で想定されるものと一致していた。詳細は，5.3.5.1-nAMD-3 7.10，5.3.5.1-nAMD-4 7.10，5.3.5.1-DME-2 7.10及び5.3.5.1-DME-3 7.10に記載した。

2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.4.1 内因性要因

2.7.4.4.1.1 部分集団解析

2.7.4.4.1.1.1 nAMD

主な安全性項目を，以下の内因性要因の部分集団別（2.7.4.1.1.3.11）に解析した。

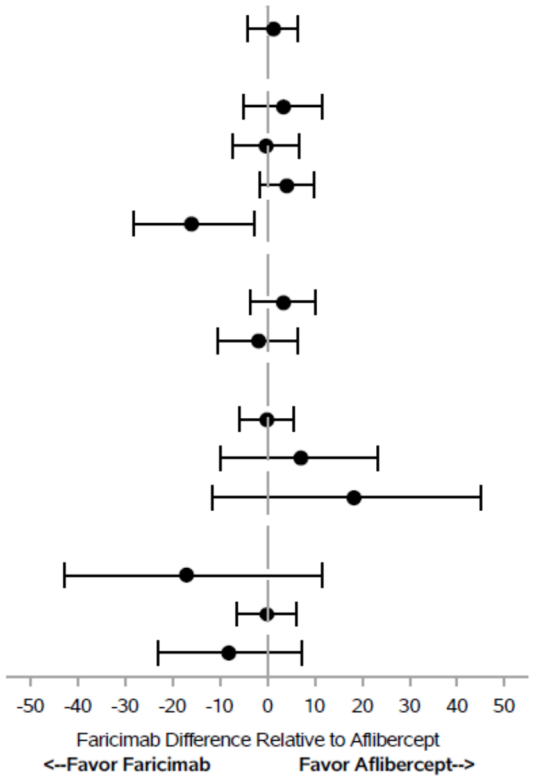
- 年齢（75 歳未満及び 75 歳以上，並びに 85 歳未満及び 85 歳以上）
- 性別（女性及び男性）
- 人種（白人，アジア人及びその他）
- 既往歴（腎疾患，心疾患及び血管疾患）

全般的に，48週時までに試験眼に発現した有害事象，眼以外に発現した有害事象，重篤な有害事象及び試験眼に発現した AESI の発現頻度における本剤群とアフリベルセプト群の違いは，部分集団間（年齢，性別，人種，既往歴）で一貫しており，全体の本剤群とアフリベルセプト群の発現頻度と一致していた。

部分集団解析は，フォレストプロットにより48週時までに試験眼に発現した有害事象（図 2.7.4.4.1.1.1-1 ），48 週時までに眼以外に発現した有害事象（ 5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_sub_forest_NOCUL_W48_SE_nAMD_HLS），48週時までに発現した重篤な有害事象（5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_sub_forest_SER_W48_SE_nAMD_HLS），48週時までに試験眼に発現した AESI（図 2.7.4.4.1.1.1-2）の発現頻度について示した。

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）

	Faricimab 6 mg n/m	%	Aflibercept 2 mg n/m	%	Difference (95% CI)
Overall	254/664	38.3%	246/662	37.2%	1.1 (-4.2, 6.4)
Age					
<75	112/286	39.2%	91/254	35.8%	3.3 (-5.1, 11.7)
>=75	142/378	37.6%	155/408	38.0%	-0.4 (-7.3, 6.5)
<85	232/574	40.4%	194/534	36.3%	4.1 (-1.8, 9.9)
>=85	22/90	24.4%	52/128	40.6%	-16.2 (-28.4, -2.8)
Gender					
Female	158/394	40.1%	147/399	36.8%	3.3 (-3.7, 10.2)
Male	96/270	35.6%	99/263	37.6%	-2.1 (-10.5, 6.3)
Race					
White	222/580	38.3%	219/570	38.4%	-0.1 (-5.9, 5.6)
Asian	21/64	32.8%	16/62	25.8%	7.0 (-9.9, 23.3)
Other	11/20	55.0%	11/30	36.7%	18.3 (-11.7, 44.9)
Medical History					
Renal Disease	8/26	30.8%	12/25	48.0%	-17.2 (-42.8, 11.6)
Cardiac Disease	167/457	36.5%	174/474	36.7%	-0.2 (-6.5, 6.2)
Vascular Disease	27/83	32.5%	33/81	40.7%	-8.2 (-23.2, 7.3)

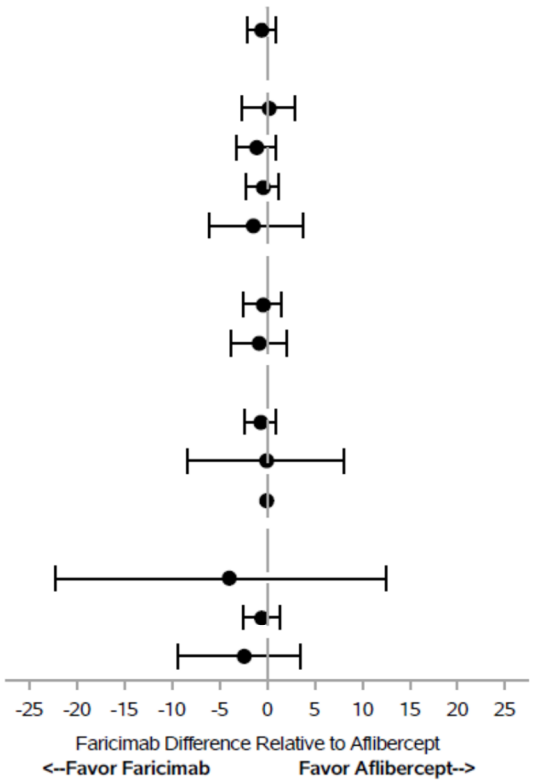


n = Number of patients with at least one ocular AE; m = Number of patients in the subgroup. Includes events with onset up to Day 349 (last day of Week 48 analysis visit window). Newcombe with continuity correction method is used for the difference and 95% CI. The bars represent 95% CI.

[5.3.5.3-nAMD-1 g_ae_sub_forest_SOCUL_W48_SE_nAMD_HLS を改変]

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）

	Faricimab 6 mg n/m	%	Aflibercept 2 mg n/m	%	Difference (95% CI)
Overall	8/664	1.2%	12/662	1.8%	-0.6 (-2.2, 0.9)
Age					
<75	5/286	1.7%	4/254	1.6%	0.2 (-2.7, 2.9)
>=75	3/378	0.8%	8/408	2.0%	-1.2 (-3.3, 0.8)
<85	8/574	1.4%	10/534	1.9%	-0.5 (-2.3, 1.2)
>=85	0/90	0.0%	2/128	1.6%	-1.6 (-6.1, 3.7)
Gender					
Female	4/394	1.0%	6/399	1.5%	-0.5 (-2.5, 1.5)
Male	4/270	1.5%	6/263	2.3%	-0.8 (-3.8, 2.1)
Race					
White	7/580	1.2%	11/570	1.9%	-0.7 (-2.5, 0.9)
Asian	1/64	1.6%	1/62	1.6%	-0.1 (-8.4, 8.1)
Other	0/20	0.0%	0/30	0.0%	0.0 (0.0, 0.0)
Medical History					
Renal Disease	0/26	0.0%	1/25	4.0%	-4.0 (-22.3, 12.5)
Cardiac Disease	6/457	1.3%	9/474	1.9%	-0.6 (-2.6, 1.3)
Vascular Disease	0/83	0.0%	2/81	2.5%	-2.5 (-9.5, 3.4)



n = Number of patients with at least one ocular AE of special interest; m = Number of patients in the subgroup. 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_sub_forest_SOCUL_AESI_W48_SE_nAMD_HLS を改変]