# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 2
図 一 覧 ..... 3
略号一覧 ..... 4
1 背景及び概観 ..... 5
1.1 背景 ..... 5
1.2 概観 ..... 5
1.2.1 製剤開発の経緯 ..... 5
1.2.2 分析方法 ..... 5
1.2.3 薬物動態 ..... 6
1.3 物理化学的データ/製剤 ..... 6
1.4 分析方法 ..... 7
1.4.1 ヒト血清中の遊離 BRO の測定 ..... 7
1.4.2 ヒト血清中の抗 BRO 抗体の測定 ..... 8
2 個々の試験結果の要約 ..... 10
2.1 健康被験者における試験 ..... 10
2.2 患者における試験 ..... 10
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 10
3.1 *in vitro*-溶出 ..... 11
3.2 バイオアベイラビリティ ..... 11
3.3 被験者間及び被験者内変動 ..... 12

# 表 一 覧

Table 1-1 臨床試験に用いた製剤処方の要約 ..... 7

# 図 一 覧

Figure 1-1 IA-LC-MS/MS 法の模式図 ..... 8
Figure 1-2 抗 BRO 抗体検査法の模式図 ..... 9
Figure 1-3 抗 BRO 中和抗体検査法の模式図 ..... 9
Figure 3-1 BRO 6 mg を硝子体内投与後 24 時間における血清中遊離 BRO 濃度 ..... 11

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibody/antibodies | 抗薬物抗体 |
| AUC | The area under the serum concentration-time curve | 血清中濃度-時間曲線下面積 |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| Cmax | The observed maximum serum concentration following drug administration | 薬物投与後に観察された最高血清中濃度 |
| CLB | Competitive ligand binding | 競合的リガンド結合 |
| DME | Diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| ECL | Electrochemiluminescence | 電気化学発光 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定法 |
| IA-LC-MS/MS | Immunoaffinity liquid chromatography mass spectrometry-mass spectrometry | 免疫親和性液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |
| kDa | kilodalton | キロダルトン |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography mass spectrometry-mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 |
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限 |
| MRD | Minimum required dilution | 最低限必要な希釈 |
| MSD | Meso Scale Discovery | - |
| nAb | Neutralizing antibody/antibodies | 中和抗体 |
| nAMD | Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管を伴う加齢黄斑変性 |
| PK | Pharmacokinetic（s） | 薬物動態 |
| QC | Quality control | 品質管理 |
| $rhVEGF_{165}$ | Recombinant human vascular endothelial growth factor 165 | 組換えヒト血管内皮増殖因子 165 |
| ULOQ | Upper limit of quantification | 定量上限 |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 背景

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード RTH258，以下，BRO）は，分子量約 26 kDa のヒト化一本鎖抗体フラグメントであり，硝子体内注射により溶液で投与される。BRO の作用機序は，VEGF 経路阻害による血管新生病変の進行抑制及び網膜浮腫の改善である。これまでに，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした臨床試験での評価が実施されている。本申請は BRO 6 mg の DME への使用を目的としている。

BRO が硝子体内に投与され，局所的に作用することを考慮し，バイオアベイラビリティ（BA），比較 BA，生物学的同等性及び低分子薬剤に対して一般的に行われる *in vitro* 溶出試験等の生物製剤学的評価は実施していない。ヒトでの眼内組織検体の採取は困難であることから，眼内分布及び眼内の薬物動態の評価はヒトでは実施していない。

## 1.2 概観

ヒトにおける BRO の生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要を以下に示す。

### 1.2.1 製剤開発の経緯

原薬，製造工程及び製剤については nAMD の承認申請時に示している。DME に対する本申請に際して，製剤学的に追加データは含まれていない。

物理化学的データ及び製剤についても，nAMD に対する承認申請時に示している。nAMD 患者対象試験では，治験薬として BRO の 3 つの製剤処方が用いられ，DME 患者対象試験では市販用製剤処方と同じ製剤が用いられた。詳細は Table 1-1 に示す。

### 1.2.2 分析方法

nAMD 患者を対象とした主要な臨床試験での血清中遊離 BRO 濃度の測定は，バリデートされたイムノアフィニティー液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（IA-LC-MS/MS）法を用いた。DME 患者対象の臨床試験（B2301 試験及び B2302 試験）では，測定施設を変更し，分析法のクロスバリデーションを実施した。

抗 BRO 抗体検出法は，nAMD の承認申請時と同様にヒト血清中の抗薬物抗体（ADA）測定のための均質架橋リガンド結合電気化学発光（ECL）アッセイを用いた。抗 BRO 抗体をビオチン化 BRO 及びスルホタグ標識 BRO で捕捉し，得られた複合体を，Meso Scale Discovery（MSD）の検出法を用いて定量した。また，ヒト血清中の BRO に対する中和抗体（nAb）の検出も nAMD の承認申請時と同様に，競合的リガンド結合（CLB）-ECL 法を用いた。DME 患者対象の臨床試験（B2301 試験及び B2302 試験）での ADA 及び nAb の測定は，nAMD の承認申請時から測定施設を変更し，分析法のクロスバリデーションを実施した。

### 1.2.3 薬物動態

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

nAMD の承認申請時に示したように，BRO を硝子体内投与後の PK は白人及び日本人 nAMD 患者を対象に E003 試験において評価した。血清中 BRO 濃度は低かったが（BRO 3 mg 及び BRO 6 mg 群の Cmax の幾何平均はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において単回硝子体内投与後に定量可能であった。曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加したが，その増加は用量比例性を上回った。単回硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度は一相性の消失を示し，消失半減期の調和平均は 4.4 日であった（1.13.1-1-2.7.2-2.4.2 項）。

DME 患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが，DME 患者における BRO の PK は，見かけの Cmax（投与後 24 時間の血清中 BRO 濃度）を初回及び 5 回目の負荷投与後（24 週目）に B2302 試験の部分集団で検討した。初回及び 5 回目の投与後 24 時間での見かけの Cmax は同程度で累積性は示唆されず，DME 患者と nAMD 患者間でも同程度であった。

## 1.3 物理化学的データ/製剤

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

**Table 1-1 臨床試験に用いた製剤処方の要約**

| 製剤処方 | 組成 | バイアル容量 | 投与容量 | 投与濃度 | [a]臨床試験 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相用処方 | Brolucizumab,<br>20 mM クエン酸ナトリウム緩衝液,<br>125 mM 塩化ナトリウム<br>0.001%ポリソルベート 20,<br>注射用水，pH 約 6.5 | 0.2 mL | 50, 75 又は 100 µL | 10～60 mg/mL | C-10-083 |
| 処方 A | Brolucizumab,<br>10 mM クエン酸ナトリウム緩衝液,<br>0.05%ポリソルベート 80,<br>5.8%精製白糖,<br>注射用水，pH 約 6.8 | 0.2 mL | 50 µL | 60 mg/mL 又は 120 mg/mL | C-12-006,<br>C-13-001,<br>E003,<br>C-001<br>及び C-002 |
| 処方 B<br>（市販用製剤処方） | Brolucizumab,<br>10 mM クエン酸ナトリウム緩衝液,<br>0.02%ポリソルベート 80,<br>5.8%精製白糖,<br>注射用水，pH 約 7.2 | 0.2 mL | 50 µL | 60 mg/mL 又は 120 mg/mL | A2301E1<br>B2301 及び<br>B2302 |

[a] B2301 及び B2302 以外の試験データは nAMD 承認申請時に提出した（1.13.1-1-2.7.1-Table 1-1）。

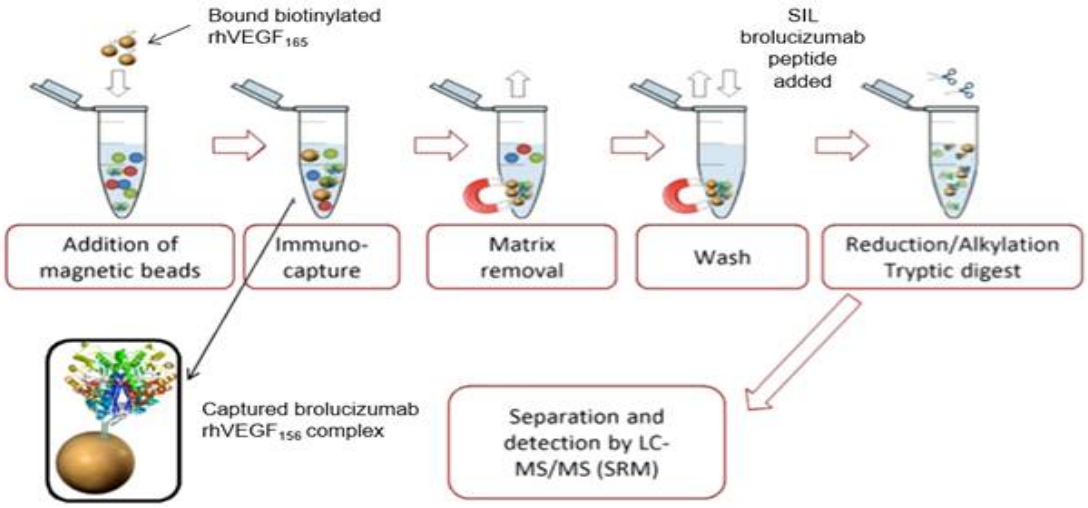
## 1.4 分析方法

### 1.4.1 ヒト血清中の遊離 BRO の測定

nAMD 患者を対象とした主要な臨床試験での血清中遊離 BRO 濃度の測定は，PPD 社（Richmond VA）でバリデートされたイムノアフィニティー液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（IA-LC-MS/MS）法を用いた（1.13.1-1-5.3.1.4-3-TDOC-0054943）。DME 患者対象の臨床試験（B2301 試験及び B2302 試験）では，測定施設を Covance 社（Shanghai）に変更し，分析法のクロスバリデーションを実施した（5.3.1.4-1-DMPK R1809014-pk）。

ヒト血清中の遊離 BRO 濃度測定のための IA-LC-MS/MS 法は，ストレプトアビジン被覆磁気ビーズに結合したビオチン化 $rhVEGF_{165}$ による標的捕捉を利用した。結合した BRO を，標準的なタンパク質変性，還元，及びアルキル化処理工程の後，磁気ビーズに結合したまま，トリプシンでタンパク質を分解した。BRO の切断したシグネチャーペプチドを，LC-MS/MS により検出し，遊離 BRO 濃度を定量した（Figure 1-1）。

**Figure 1-1 IA-LC-MS/MS 法の模式図**




DME 患者対象試験でのヒト血清中 BRO 測定のための IA-LC-MS/MS 法は，Covance 社（Shanghai）でバリデートされ，0.500～80.0 ng/mL の範囲で定量可能であった。分析単位内及び分析単位間の精度は，QC 試料（低濃度-1.5 ng/mL 及び高濃度-64.0 ng/mL）で 15%以下であり，真度は理論値の±15%以内であった。LLOQ（0.500 ng/mL）及び ULOQ（80.0 ng/mL）の分析単位内及び分析単位間の精度及び真度は，それぞれ 20%以下及び理論値の±20%以内であった。

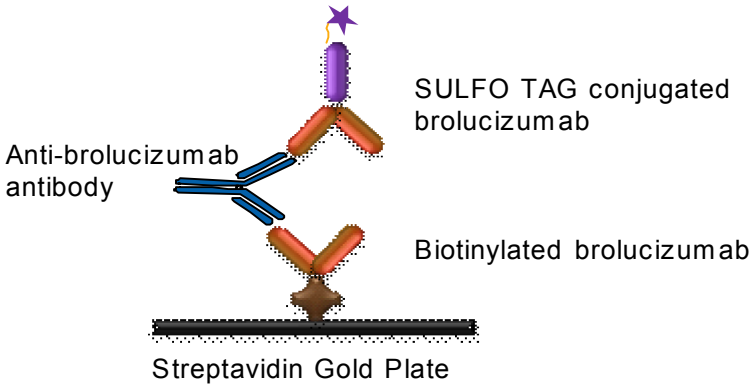
ヒト血清中の BRO の長期保存安定性は，IA-LC-MS/MS（5.3.1.4-1-DMPK R1809014-pk）では-70°C（QC 試料）で 175 日まで確認されている。

### 1.4.2 ヒト血清中の抗 BRO 抗体の測定

抗 BRO 抗体（ADA）検査は，ヒト血清中の ADA を検出するためのリガンド結合フォーマットであるブリッジングアッセイであり，検出法として ECL を用いた。Intertek Pharmaceuticals Services 社 (San Diego CA)でのバリデーションレポート（1.13.1-1-5.3.1.4-4-TDOC-0054944)は nAMD の承認申請時に提出している。DME 患者対象試験では，測定施設を Covance 社（Shanghai）に変更し，クロスバリデーションを実施した（5.3.1.4-2-DMPK R1809014-iga）。

測定方法は，サンプルを希釈し（MRD=10），酢酸で酸処理して存在する複合体を解離させた。ビオチン化 BRO 及びスルホタグ BRO を試料とともにインキュベートした。得られたビオチン化 BRO-ADA-スルホタグ BRO 複合体をストレプトアビジンプレート上で捕捉し，ECL シグナルから ADA を検出した（Figure 1-2）。

**Figure 1-2　　抗 BRO 抗体検査法の模式図**

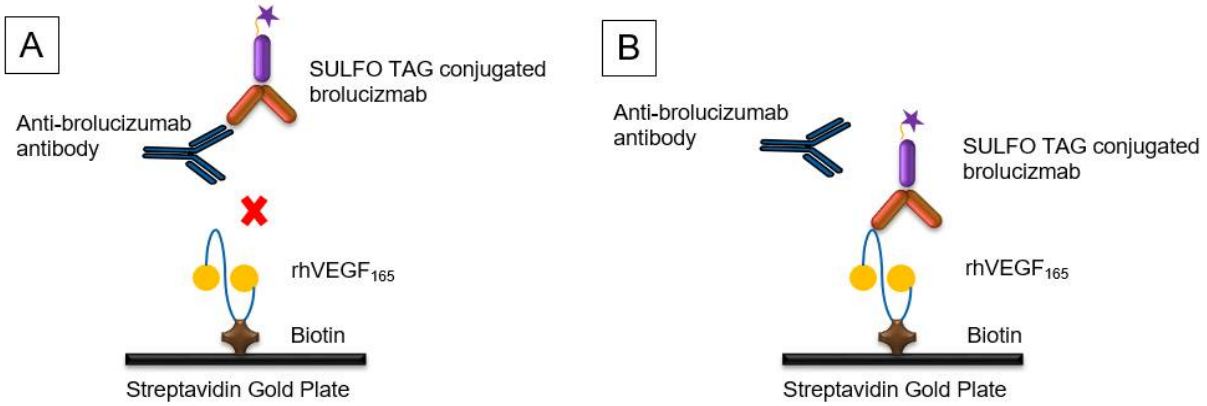



### 1.4.2.1　ヒト血清中の中和抗 BRO 抗体の測定

確認された ADA 陽性検体をさらに評価するために，競合的リガンド結合アッセイフォーマットを用いた nAb 測定法を用いた。Intertek Pharmaceuticals Services 社 (San Diego CA)でのバリデーションレポート（1.13.1-1-5.3.1.4-4-TDOC-0054944)は nAMD の承認申請時に提出している。DME 患者対象試験では，測定施設を Covance 社（Shanghai）に変更し，クロスバリデーションを実施した（5.3.1.4-3-DMPK R1809014-igb）

ヒト血清中の BRO に対する中和抗体（nAb）アッセイは，競合的リガンド結合 ECL を利用して，ヒト血清中の BRO に対する nAb を検出する。検体を緩衝液中で 1:5 に希釈し，スルホタグ標識 BRO とともにインキュベートした。その後，試料の一部を，ビオチン化 $rhVEGF_{165}$ でコーティングした MSD ストレプトアビジン金プレートに添加した。MSD QuickPlex SQ120 に MSD Read Buffer T（2X）を添加した後，ECL シグナルを読み取った。BRO に対する nAb は，Sulfo-Tag brolucizumab:$rhVEGF_{165}$ 複合体の反応の低下（阻害作用）によって間接的に定量した。（Figure 1-3）。

**Figure 1-3　　抗 BRO 中和抗体検査法の模式図**




パネル A-中和条件，パネル B-非中和条件

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 健康被験者における試験

BRO は硝子体内注射により投与される。健康被験者に硝子体内投与を行うのは倫理的ではないため，nAMD の承認申請時及び DME の本申請においても BRO の試験はすべて患者を対象に実施した。

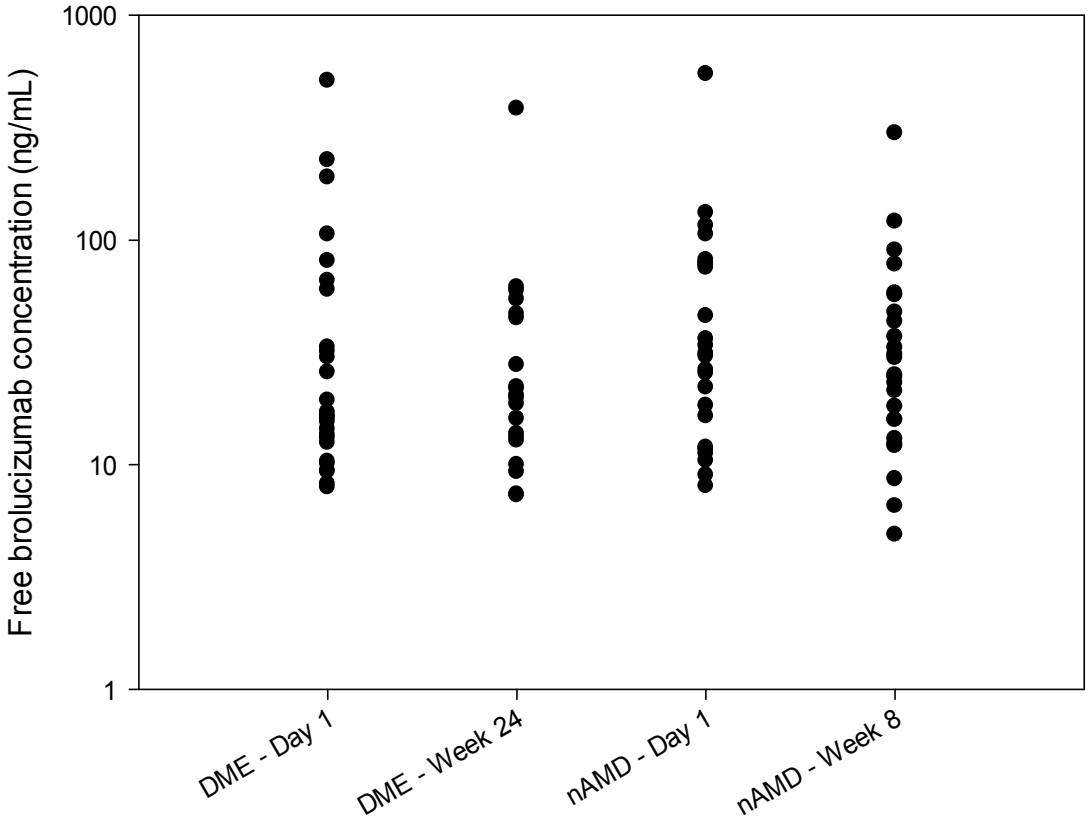
## 2.2 患者における試験

本申請では薬物動態試験は実施していないが，B2302 試験で初回及び 5 回目の投与後それぞれ 24 時間での血清中 BRO 濃度を測定し，nAMD 患者対象試験（E003 試験）での初回及び 3 回目の投与後 24 時間での血清中 BRO 濃度と比較した。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

BRO の PK は，既提出の nAMD の承認申請資料に示した（1.13.1-1-2.7.2-2.4.2 項）。DME 患者を対象とした B2302 試験において，初回及び 5 回目の投与後 24 時間における血清中 BRO 濃度（見かけの Cmax）は，nAMD 患者対象試験（E003 試験）での初回及び 3 回目の投与後 24 時間での値と同程度であった（Figure 3-1）。また，nAMD を対象とした E003 試験と DME 患者を対象とした B2302 試験では製剤処方は異なる（Table 1-1）が，見かけの Cmax は同程度であった。以上より，血清中 BRO 濃度は nAMD 及び DME 患者間で同程度であり，反復投与による累積も認められなかった。

**Figure 3-1 BRO 6 mg を硝子体内投与後 24 時間における血清中遊離 BRO 濃度**




-来院の許容期間外に採取した血清検体は解析から除外した。
-DME 患者対象試験（B2302 試験）では，Day 1 の初回投与後 24 時間及び Week 24 の負荷投与期の最終（5 回目）投与後 24 時間に採血した。nAMD 患者対象試験（E003 試験）では，Day 1 の初回投与後 24 時間及び Week 8 の負荷投与期の最終（3 回目）投与後 24 時間に採血した。

Source: 5.3.5.1-2-B2302 試験-Listing 16.2.9-3.1, 1.13.1-1-5.3.3.3-1-E003 試験-Table 16.2.5.2

## 3.1 *in vitro*-溶出

BRO は溶液として硝子体内注射により投与される。したがって，*in vitro* 溶出試験は実施していない。

## 3.2 バイオアベイラビリティ

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

## 3.3 被験者間及び被験者内変動

上記の Figure 3-1 を参照のこと。

# 2.7.2 臨床薬理試験

# 目　次

目　次 ..... 2
表 一 覧 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
1 背景及び概観 ..... 5
1.1 概要 ..... 5
1.2 総合的結論の要約 ..... 5
1.2.1 薬物動態 ..... 5
1.2.2 薬力学 ..... 6
1.2.3 免疫原性 ..... 6
2 個々の試験結果の要約 ..... 7
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 ..... 9
2.2 有効性を裏付ける *in vivo* 試験 ..... 9
2.3 健康被験者における試験 ..... 9
2.4 患者における試験 ..... 9
2.4.1 B2301 試験 ..... 9
2.4.2 B2302 試験 ..... 11
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 12
3.1 薬物動態 ..... 12
3.2 部分集団における薬物動態 ..... 12
3.3 薬物相互作用 ..... 12
3.4 薬力学 ..... 12
3.4.1 有効性評価 ..... 12
3.4.2 安全性評価 ..... 13
3.4.3 曝露量-反応性 ..... 13
4 特別な試験 ..... 13
4.1 免疫原性の統合的評価 ..... 13
4.2 臨床微生物学 ..... 14

# 表 一 覧

Table 2-1 DME 患者を対象とした薬物動態又は免疫原性を評価した臨床試験の概要 ..... 8
Table 2-2 B2301 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL） ..... 10
Table 2-3 B2302 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL） ..... 11

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| AESI | Adverse events of special interest | 注目すべき有害事象 |
| AUC | The area under the serum concentration-time curve | 血清中濃度-時間曲線下面積 |
| AUCinf | The area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity | 薬物投与から無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 |
| BCVA | Best corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BLQ | Below limit of quantitation | 定量下限未満 |
| Cmax | The observed maximum serum concentration following drug administration | 薬物投与後に観察された最高血清中濃度 |
| DME | Diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| FA | Fluorescein angiography | 蛍光眼底造影 |
| HREC | Human retinal endothelial cells | ヒト網膜内皮細胞 |
| HUVEC | Human umbilical vein endothelial cells | ヒト臍静脈内皮細胞 |
| kDa | Kilodalton | キロダルトン |
| LLOQ | Lower limit of quantification | 定量下限 |
| nAMD | Neovascular age-related macular degeneration | 新生血管を伴う加齢黄斑変性 |
| PK | Pharmacokinetic（s） | 薬物動態 |
| scFv | Single-chain Fv antibody fragment | 一本鎖抗体フラグメント |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| ADA 陰性 | 以下の場合，被験者を ADA 陰性とした。<br>全時点（投与前及び投与後）の ADA 陰性。<br>投与前 ADA 陰性で，他のすべての時点において最小希釈の抗体価（40）を超える抗体価が認められない。<br>投与前 ADA 抗体価は最小希釈の抗体価（40）を示すが，それ以外のすべての時点では陰性である。 |
| 抗体価上昇を伴わない ADA 陽性 | 抗体価上昇を伴わない ADA 陽性は，投与前 ADA 陽性で，投与後の抗体価は投与前からどの時点でも 1 段階の希釈（3 倍）を上回らなかった場合と定義した。 |
| 薬剤誘発性 ADA 陽性 | 薬剤誘発性 ADA は，投与前 ADA 陰性で，投与後の抗体価がいずれかの時点で 120 以上の場合と定義した。 |
| 抗体価上昇を伴う ADA 陽性 | 抗体価上昇を伴う ADA は，投与前 ADA 陽性で，投与後の抗体価がいずれかの時点において投与前値から少なくとも 2 段階希釈（9 倍）以上に上昇した場合と定義した。 |
| nAb 陽性 | ADA 陽性で，*in vitro* 競合的リガンド結合アッセイにおいて，中和抗 BRO 抗体として陽性であると判定された場合。 |
| 総合的な ADA の発現状況 | 規定された時点までに少なくとも 1 回，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められた場合は，規定した期間において ADA の発現を有すると定義した。 |

# 1 背景及び概観

## 1.1 概要

ブロルシズマブ（以下，BRO）は，分子量約 26 kDa のヒト血管内皮増殖因子 A（VEGF-A）に対するヒト化一本鎖抗体フラグメント（scFv）であり，VEGF 受容体の VEGFR-1 及び VEGFR-2 への VEGF-A の結合を阻害する。BRO の投与経路は硝子体内投与であり，新生血管を伴う加齢黄斑変性（nAMD）及び糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象とした臨床試験での評価が実施されている。

BRO を硝子体内投与後の全身薬物動態（PK）及び免疫原性については，本剤の nAMD に対する承認申請時に示したとおり，E003 試験において白人及び日本人 nAMD 患者を対象に評価した（1.13.1-1-2.7.2-2.4.2 項）。DME 患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが，第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において DME 患者での血清中トラフ濃度及び免疫原性について評価した。本申請資料では，これらの 2 試験を評価資料とし，両試験の主要評価時点である Week 52 までのデータを示した。

BRO の用量は，B2301 試験では 3 mg 又は 6 mg，B2302 試験では 6 mg とし，用法は BRO を 6 週ごと（q6w）に 5 回の導入投与後，維持投与として 12 週ごと（q12w）の投与とし，疾患活動性がみられた場合は 8 週ごと（q8w）の投与とした。

## 1.2 総合的結論の要約

### 1.2.1 薬物動態

BRO を硝子体内投与後の PK を白人及び日本人 nAMD 患者を対象に E003 試験において評価した（1.13.1-1-2.7.2-2.4.2 項）。血清中 BRO 濃度は概して低かったが（BRO 3 mg 及び BRO 6 mg を硝子体内投与後，血清中 Cmax の幾何平均値はそれぞれ 9.76 及び 49.0 ng/mL），ほとんどの被験者において単回硝子体内投与後に定量可能であった。曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量とともに増加し，その増加は用量比例性を上回った。6 mg の用量では 3 mg に比べて Cmax の中央値は 7 倍に増加し，AUCinf の中央値は 4 倍に増加した。ヒトにおける単回硝子体内投与後，血清中 BRO 濃度は，4.4 日の消失半減期（調和平均）で消失した。BRO を 3 mg 又は 6 mg で反復硝子体内投与（4 週間ごとに 3 回）後，BRO の全身曝露に累積は認められなかった。

DME 患者における BRO の PK は，見かけの Cmax（投与後 24 時間の血清中 BRO 濃度）を初回及び 5 回目の負荷投与後（24 週目）に B2302 試験の部分集団で検討した。初回及び 5 回目の投与後 24 時間での見かけの Cmax は同程度で累積性は示唆されず，DME 患者と nAMD 患者間でも同程度であった（CTD2.7.1-Figure 3-1）。

### 1.2.2 薬力学

BRO は，ヒト VEGF-A に結合し，その活性を中和することによって効果を示す。

DME 患者を対象とした 2 つの主要な第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）において，疾患活動性に対する BRO の作用を評価した。BRO の効果は視力の変化により機能的に評価するとともに，解剖学的パラメータの変化により形態学的に評価した。これらの試験において，BRO 6 mg は視力改善効果と臨床的に意味のある解剖学的改善を示した。主要評価項目である投与 52 週時の最高矯正視力（BCVA）のベースラインからの変化量について，BRO 6 mg 群ではアフリベルセプト（以下，AFL）群に比べて投与回数が少ない中でも，BRO 6 mg 群の非劣性が示された。

ヒトでの眼内における BRO と VEGF 間での直接的な標的結合は評価していない。

### 1.2.3 免疫原性

薬剤投与前に，血清中抗 BRO 抗体（抗薬物抗体：ADA）が，検討したすべての試験で検出され，nAMD 患者対象試験では 43.7%，DME 患者対象試験では 63.6%の被験者で認められた。nAMD 患者対象試験の 15.6%及び DME 患者対象試験の 5.9%の被験者で *in vitro* アッセイで中和活性（nAb 陽性）を示した。薬剤投与前の ADA が有効性に影響を与える可能性について評価した結果，投与前 ADA 及び nAb 陽性であっても，投与初期の BCVA 反応 [投与後 12 週間，注目すべき有害事象（AESI）を発現した患者を除いた患者集団] に影響を及ぼさなかった。また，投与前 ADA 及び nAb の発現状況は安全性に影響を及ぼさなかった。

nAMD 患者対象の試験では，主要な第 III 相試験で BRO 投与を受けた被験者の 21.6%が 48 週時点で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性で，88 週時点では 26.0%で陽性であった。DME 患者対象試験では，被験者の 15.7%が 52 週時点で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった。AESI の発現率は，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者で高かった。nAMD 患者対象試験では，88 週時点で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者の 12.3%，ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者の 1.7%で，被験眼に 1 件以上の AESI が認められた。同様に，DME 患者対象試験では 52 週時点で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者の 18.3%，ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性の被験者の 1.1%で，被験眼に 1 件以上の AESI が認められた。さらに投与前及び投与後にかかわらず ADA 陽性であった被験者のうち，nAMD 患者では 6.0%で AESI が認められたのに対して，DME 患者では 4.4%で AESI が認められた。DME 患者対象試験において，52 週時点で全被験者の 30.0%で nAb 陽性であった。nAb 陽性被験者の 13.2%では被験眼の AESI が認められ，ADA 陰性及び nAb 陰性では 0.5%で AESI が認められた。

AESI の発現率は ADA 陽性の被験者で高かったものの，ADA 陽性であっても多くの被験者では AESI を発現していなかったことから，ADA 陽性と AESI 発現の関連性は明らかではなかった。

また，ADA 発現状況による BCVA のベースラインからの平均変化量の経時的推移は，ADA や nAb が BCVA に対して影響を及ぼさないことを示唆していた。

# 2 個々の試験結果の要約

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

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

| 試験 | 相 | デザインと目的 | BRO 投与量 | 年齢（範囲） | ランダム化症例数 | BRO 投与群 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| B2301 | 第 III 相 | DME 患者を対象に BRO と AFL の有効性及び安全性を評価した多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験 | 3 mg，6 mg | 23-87 | N=566<br>BRO 3 mg: N=190<br>BRO 6 mg: N=189<br>AFL 2 mg: N=187 | 379 |
| B2302 | 第 III 相 | DME 患者を対象に BRO と AFL の有効性及び安全性を評価した多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験 | 6 mg | 24-86 | N=360<br>BRO 6 mg: N=179<br>AFL 2 mg: N=181 | 179 |

## 2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

nAMD の承認申請時に示したとおり，BRO はヒト VEGF-A に結合し，VEGF 受容体（VEGFR1 及び VEGFR2）に対する VEGF-A の結合を阻害し，活性を中和する。*In vitro* 機能アッセイにおいて，BRO は培養ヒト網膜内皮細胞（HREC）及びヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC）での VEGF の生物学的活性を，ラニビズマブと同程度の力価で中和した。本申請では追加データはない。

## 2.2 有効性を裏付ける *in vivo* 試験

nAMD の承認申請時及び DME の本申請においても，BRO 及び $VEGF_{165}$ の眼内での直接的な関与を示す *in vivo* 薬理試験は，ヒトでは実施していない。

## 2.3 健康被験者における試験

BRO は硝子体内注射により投与する。健康被験者での硝子体内投与は倫理的ではないため，nAMD の承認申請時及び DME の本申請においても BRO の試験はすべて患者を対象に実施した。

## 2.4 患者における試験

DME 患者の疾患活動性に対する BRO の作用は，DME の第 III 相臨床試験（B2301 試験及び B2302 試験）で評価した。それぞれの臨床試験での薬物動態及び免疫原性の結果を以下に示す。

### 2.4.1 B2301 試験

#### 目的

本試験の主要な目的は，ベースラインから 52 週目までの BCVA の変化に関して，AFL に対する BRO の非劣性を検証することであった。副次目的は，中心サブフィールド厚（CSFT）及び疾患活動性の解剖学的パラメータにおける BRO の有効性評価及び AFL との比較であった。さらに，BRO の安全性及び忍容性を AFL と比較した。

#### 試験デザイン

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

免疫原性は投与前，4 週目，12 週目，24 週目，36 週目，52 週目，76 週目及び 100 週目に評価する。被験者が 100 週目以前に試験を中止した場合，早期中止時点での検体も採取した。また，免疫原性評価時点で血清中 BRO 濃度を測定した。本承認申請では，52 週目まで採取した検体を評価した。

**人口統計学的特性及び背景特性**

人口統計学的特性は，投与群間で概ね同様であった。平均年齢は 63.6 歳（範囲：23～87 歳）で，被験者の半数以上（51.9%）が試験登録時に 65 歳未満であった。男性の割合が高く（62.7%），人種は主に白人（81.6%）であった。62 名（11.0%）の日本人患者が参加した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.1）。

**血清中 BRO 濃度**

BRO 3 mg 又は BRO 6 mg のいずれかを投与した被験者の血清中 BRO 濃度を免疫原性評価時点で評価した。試験期間を通して血清中 BRO 濃度は低く，最小値，中央値及び幾何平均値は定量限界（0.500 ng/mL）を下回った（Table 2-2）。各時点で認められた最高血清中濃度は 0.711 ng/mL～16.4 ng/mL の範囲であり，評価時点を通して一貫した変化は認められなかった。

**Table 2-2 B2301 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL）**

| 投与/時点 | n (n') | 幾何平均値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|
| BRO 3 mg | | | | | |
| 4 週目 | 175 (33) | BLQ | BLQ | BLQ | 5.90 |
| 12 週目 | 174 (3) | BLQ | BLQ | BLQ | 0.890 |
| 24 週目 | 164 (6) | BLQ | BLQ | BLQ | 1.22 |
| 36 週目 | 142 (2) | BLQ | BLQ | BLQ | 0.711 |
| 52 週目 | 142 (29) | BLQ | BLQ | BLQ | 6.24 |
| BRO 6 mg | | | | | |
| 4 週目 | 163 (47) | BLQ | BLQ | BLQ | 16.4 |
| 12 週目 | 170 (12) | BLQ | BLQ | BLQ | 10.4 |
| 24 週目 | 169 (18) | BLQ | BLQ | BLQ | 10.3 |
| 36 週目 | 148 (10) | BLQ | BLQ | BLQ | 6.44 |
| 52 週目 | 140 (42) | BLQ | BLQ | BLQ | 15.3 |

- BLQ：定量限界未満（<0.500 ng/mL）
- (n')：血清中本薬濃度が測定可能であった被験者の例数
- 要約統計量の計算では，BLQ 値を LLOQ の 1/2（0.250 ng/mL）とした。算出値が 0.500 ng/mL 未満の場合は「BLQ」と示した。
- 来院期間外に採取した血清サンプルは集計から除外した。

Source: [5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-9.6]

**免疫原性の結果**

BRO 3 mg 投与の被験者で 117/179（65.4%）及び BRO 6 mg 投与の被験者で 110/176（62.5%）が治験薬投与前に ADA 陽性であった。BRO 3 mg 投与の被験者で 13/179（7.3%）及び BRO 6 mg 投与の被験者で 12/176（6.8%）が治験薬投与前に nAb が陽性であった。治験薬投与後 52 週時点で，BRO 3 mg 投与の被験者で 30/178（16.9%）及び BRO 6 mg 投与の被験者で 32/175（18.3%）が薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった。また，52 週時点で，BRO 3 mg 投与の

被験者で 53/184（28.8%）及び BRO 6 mg 投与の被験者で 58/180（32.2%）が nAb 陽性であった。詳細は 4.1 項に示す。

### 2.4.2 B2302 試験

#### 目的

B2301 試験と同様に，本試験の主要目的は，ベースラインから 52 週目までの BCVA の変化に関して，BRO の AFL に対する非劣性の検証であった。副次目的は，CSFT 及び疾患活動性の解剖学的パラメータにおける BRO の有効性評価及び AFL との比較であった。さらに，BRO の安全性及び忍容性を AFL と比較した。

#### 試験デザイン

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

免疫原性は投与前，4 週目，12 週目，24 週目，36 週目，52 週目，76 週目及び 100 週目に評価した。100 週目以前に被験者が試験を中止した場合，早期中止時点での検体も採取した。また，免疫原性評価時点で血清中 BRO 濃度も測定した。初回投与及び 5 回目の負荷投与後 24 時間での血清中 BRO 濃度を一部の被験者で評価した。本承認申請では，52 週目まで採取した検体を評価した。

#### 人口統計学的特性及び背景特性

人口統計学的特性は，投与群間で同様であった。平均年齢は 62.2 歳（範囲：24～86 歳）で，被験者の半数以上（56.1%）が試験登録時に 65 歳未満であった。男性の割合が高く（65.3%），人種は主に白人（73.6%）又はアジア人（25.3%）であった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-3.1）。

#### 血清中 BRO 濃度

BRO 6 mg を投与した被験者の血清中 BRO 濃度を免疫原性評価時点で評価した。試験期間中の時期にかかわらず，血清中 BRO 濃度は低く，各時点での最小値及び中央値はすべて定量限界（0.500 ng/mL）を下回った（Table 2-3）。各時点の最大血清中濃度は 5.10～21.9 ng/mL の範囲であり，投与期間を通して一貫した変化はなかった。また，初回投与及び 5 回目の負荷投与後 24 時間での見かけの Cmax はそれぞれ同程度であり，累積がないことが示唆された。

**Table 2-3 B2302 試験における血清中 BRO 濃度（ng/mL）**

| 投与/時点 | n (n') | 幾何平均値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|
| BRO 6 mg | | | | | |
| 2 日 | 28 (27) | 22.4 | 16.4 | BLQ | 513 |
| 24 週目+1 日 | 21 (20) | 19.1 | 19.8 | BLQ | 384 |
| 4 週目 | 160 (41) | BLQ | BLQ | BLQ | 21.9 |

| 投与/時点 | n (n') | 幾何平均値 | 中央値 | 最小値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 週目 | 165 (11) | BLQ | BLQ | BLQ | 13.8 |
| 24 週目 | 163 (15) | BLQ | BLQ | BLQ | 5.10 |
| 36 週目 | 153 (12) | BLQ | BLQ | BLQ | 11.8 |
| 52 週目 | 139 (43) | BLQ | BLQ | BLQ | 14.3 |

- BLQ：定量限界未満（<0.500 ng/mL）
- (n')：血清中本薬濃度が測定可能であった被験者の例数
- 要約統計量の計算では，BLQ 値を LLOQ の 1/2（0.250 ng/mL）とした。算出値が 0.500 ng/mL 未満の場合は「BLQ」と示した。
- 来院期間外に採取した血清サンプルは集計から除外した。

Source: [5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-9.6]

**免疫原性の結果**

BRO 6 mg 投与を受けた被験者の 107/170（62.9%）は，治験薬投与前に ADA 陽性であり，6/170（3.5%）で投与前 nAb 陽性であった。BRO を投与した被験者のうち，20/169（11.8%）が 52 週時点で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性，49/170（28.8%）で nAb 陽性であった。詳細は 4.1 項に示す。

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 薬物動態

本剤の PK は，nAMD の承認申請時に示しており，DME 患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。DME 患者を対象とした第 III 相試験（B2302 試験）での初回及び 5 回目の負荷投与後 24 時間における見かけの Cmax は，nAMD 患者と同程度であった（CTD2.7.1-3 項）。

## 3.2 部分集団における薬物動態

本申請に際して，特定の部分集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。

## 3.3 薬物相互作用

本剤と低分子薬との薬物相互作用の可能性は低いと考えられることから，薬物相互作用試験は実施していない。

## 3.4 薬力学

本剤のヒトでの眼内及び全身循環血中における VEGF との直接的な標的結合については評価していない。

### 3.4.1 有効性評価

第 III 相試験での有効性評価には機能的評価と解剖学的評価を含めた。臨床薬力学的エンドポイントは，SD-OCT で測定した最高矯正視力及び病変の形態学的変化（CSFT，SRF，IRF）とした。SD-OCT，FA，及び CF 画像を評価するために中央リーディングセンターを用いた。

B2301 試験及び B2302 試験において，BRO は AFL と比較して頑健な視力回復及び優れた解剖学的転帰を示し，BRO 投与被験者の多くは 12 週間隔での投与を維持していた。52 週時の BCVA のベースラインからの変化量は，BRO 6 mg 群で投与回数は少なかったものの，本剤群の非劣性が示された（CTD2.7.3）。

### 3.4.2 安全性評価

DME 患者を対象とした第 III 相試験での安全性評価では，曝露の程度，有害事象，バイタルサイン，血液生化学/血液学/尿検査，眼科検査を実施した。詳細については，CTD2.7.4 に示す。

### 3.4.3 曝露量-反応性

血清中濃度と眼内濃度の関係は不明であり，全身循環の血清中濃度と眼内局所作用（有効性）の直接的な関係は明らかになっていない。

## 4 特別な試験

### 4.1 免疫原性の統合的評価

本剤の免疫原性に関する情報は，nAMD の承認申請時に示しているが，nAMD 及び DME 患者対象試験における総合的な考察は Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3-3）に示す。DME 患者を対象とした第 III 相試験間（B2301 試験及び B2302 試験）での免疫原性の発現状況は同様であった。また，DME 患者と nAMD 患者対象試験における免疫原性の発現状況も概ね類似していた。

薬剤投与前の抗 BRO 抗体が nAMD 患者対象試験（C-10-083 試験，E003 試験, C001 試験及び C002 試験）での被験者の 43.7%及び DME 患者対象試験（B2301 試験及び B2302 試験）の被験者の 63.6%で認められた。さらに，nAMD 患者対象試験被験者の 15.6%及び DME 患者対象試験被験者の 5.9%が *in vitro* 中和抗体検査で陽性であった。初回投与から 12 週間，薬剤投与前の ADA 陽性が有効性に与える影響を評価した結果，投与前 ADA 陽性及び中和抗体 nAb 陽性も初期の BCVA 反応並びに安全性に影響を及ぼさなかった。

nAMD 患者を対象とした主要な第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）では，BRO を投与した被験者の 21.6%が，48 週目に薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性（試験期間中に少なくとも 1 回薬剤誘発性又は抗体価上昇が認められた被験者と定義）で，88 週目では 26.0%であった。AESI の発現率は，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性の被験者において高かった。nAMD 患者対象試験の 88 週時点で，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の 12.3%，ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者の 1.7%で少なくとも 1 件の AESI が被験眼で認められた。

DME 患者対象試験（B2301 試験及び B2302 試験）の 52 週時点では，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性被験者の 18.3%，ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性被験者の

1.1%で少なくとも 1 件の AESI が被験眼で認められた。DME 患者対象試験の 52 週時点において，全被験者の 30.0%で nAb 陽性であった。nAb 陽性の被験者の 13.2%で AESI が認められ，ADA 陰性及び nAb 陰性の被験者の 0.5%で AESI が認められた。

AESI の発現率は ADA 陽性（ADA 陽性及び nAb 陽性）被験者で ADA 陰性被験者に比べて高いものの，ADA 陽性被験者の多くは AESI を発現しておらず，ADA 陽性と AESI 発現の直接的な関連性は明らかではなかった。また，ADA の BCVA の平均変化量に対する影響を検討した結果，投与前及び薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性が BCVA に対して影響を及ぼさないことが示唆された。この結果は，薬剤投与後の nAb 陽性の被験者においても同様であった。

## 4.2 臨床微生物学

臨床微生物学的試験は実施していない。

## 2.7.3 臨床的有効性

# 目 次

目 次 ..... 2
表 一 覧 ..... 3
図 一 覧 ..... 4
略号一覧 ..... 5
1 背景及び概観 ..... 7
1.1 有効性評価の計画 ..... 7
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 ..... 7
1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠 ..... 10
1.2 有効性の評価方法 ..... 11
1.2.1 測定項目 ..... 11
1.2.2 評価項目 ..... 12
1.2.3 解析対象 ..... 13
1.2.4 解析方法 ..... 14
1.2.5 部分集団の検討 ..... 18
2 個々の試験結果の要約 ..... 20
2.1 B2301 試験 ..... 20
2.2 B2302 試験 ..... 21
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 22
3.1 試験対象集団 ..... 22
3.1.1 選択・除外基準の比較 ..... 22
3.1.2 被験者の内訳 ..... 22
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 23
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 28
3.2.1 BCVA ..... 28
3.2.2 q12w 投与継続状況 ..... 35
3.2.3 DA 発現状況 ..... 38
3.2.4 解剖学的所見 ..... 39
3.2.5 DRSS ..... 45
3.2.6 VFQ-25 ..... 49
3.3 部分集団における結果の比較 ..... 49
3.3.1 日本人／日本人以外の部分集団解析 ..... 50
3.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団解析 ..... 58
3.3.3 COVID-19 流行に関する部分集団解析 ..... 62
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 66

4.1 用法・用量の検討 ..... 66
5 効果の持続，耐薬性 ..... 69
5.1 効果の持続 ..... 69
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 ..... 69

## 表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧 ..... 7
Table 1-2 本書で示した有効性評価項目 ..... 12
Table 1-3 解析対象集団の定義 ..... 13
Table 3-1 被験者の内訳（登録解析対象集団） ..... 22
Table 3-2 人口統計学的特性（FAS） ..... 24
Table 3-3 ベースラインの糖尿病に関する疾患特性（FAS） ..... 26
Table 3-4 ベースラインの被験眼の疾患特性（FAS） ..... 26
Table 3-5 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF） ..... 29
Table 3-6 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF） ..... 31
Table 3-7 その他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF） ..... 34
Table 3-8 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） ..... 36
Table 3-9 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） ..... 38
Table 3-10 Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合（FAS，observed） ..... 39
Table 3-11 Week 52 までの解剖学的所見（CSFT，SRF，IRF）の副次評価項目（FAS，LOCF） ..... 42
Table 3-12 DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（FAS，LOCF） ..... 46
Table 3-13 DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合（FAS，LOCF） ..... 47
Table 3-14 VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，observed） ..... 49
Table 3-15 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） ..... 51
Table 3-16 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） ..... 52
Table 3-17 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） ..... 54

Table 3-18 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） ..... 56
Table 4-1 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群の被験眼における BCVA が最も改善するまでのベースラインからの期間（FAS） ..... 67

## 図 一 覧

Figure 1-1 投与スケジュール（B2301 試験，B2302 試験） ..... 9
Figure 1-2 多重性の調整（B2301 試験） ..... 18
Figure 3-1 Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF） ..... 33
Figure 3-2 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群） ..... 37
Figure 3-3 Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF） ..... 41
Figure 3-4 Week 52 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF） ..... 44
Figure 3-5 Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） ..... 52
Figure 3-6 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群） ..... 55
Figure 3-7 Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF） ..... 57
Figure 3-8 Forest plot：部分集団別の Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF） ..... 59
Figure 3-9 Forest plot：部分集団別の Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF） ..... 61
Figure 4-1 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群における被験眼の BCVA が Week 28 に比べて安定している被験者の割合（FAS） ..... 68
Figure 4-2 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群における被験眼の CSFT が Week 28 に比べて安定している被験者の割合（FAS） ..... 68

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| AFL | aflibercept | アフリベルセプト |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| BCVA | best-corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BRO | brolucizumab | ブロルシズマブ |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CSFT | central subfield thickness | 中心サブフィールド厚 |
| DA | disease activity | 疾患活動性 |
| DAA | disease activity assessment | 疾患活動性評価 |
| DME | diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| DRSS | diabetic retinopathy severity scale | 糖尿病網膜症重症度 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | — |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| HbA1c | hemoglobin A1c | ヘモグロビン A1c |
| IRF | intraretinal fluid | 網膜内の滲出液 |
| LOCF | last observation carried forward | — |
| LS mean | least squares mean | 最小二乗平均 |
| MMRM | mixed model with repeated measures | 反復測定混合モデル |
| NA | not applicable | 該当なし |
| nAMD | neovascular age-related macular degeneration | 滲出型加齢黄斑変性 |
| NPDR | non-proliferative diabetic retinopathy | 非増殖糖尿病網膜症 |
| PDR | proliferative diabetic retinopathy | 増殖糖尿病網膜症 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| PPS | per protocol set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| q12w | once every 12 weeks | 12 週ごと |
| q16w | once every 16 weeks | 16 週ごと |
| q4w | once every 4 weeks | 4 週ごと |
| q6w | once every 6 weeks | 6 週ごと |
| q8w | once every 8 weeks | 8 週ごと |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SRF | subretinal fluid | 網膜下液 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |

| 略号 | 省略していない表現 (英) | 省略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| VFQ-25 | Visual Function Questionnaire-25 | 視覚機能についてのアンケート |

# 1 背景及び概観

## 1.1 有効性評価の計画

### 1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

臨床的有効性（以下，本書）では，糖尿病黄斑浮腫（DME）患者に対するブロルシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード RTH258，以下，BRO）の有効性の成績を示す。

DME 患者に対する BRO の有効性は，DME による視力障害を有する患者を対象に BRO のアフリベルセプト（以下，AFL）に対する非劣性を検証した第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 B2301 試験，外国試験 B2302 試験）の結果に基づき評価した。本申請資料では，これらの 2 試験を有効性の評価資料とし，両試験の主要評価時点である Week 52 までのデータを提示した。なお，申請後に得られた最新のデータの概要を CTD2.7.6 に示した。

有効性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

**Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧**

| 試験番号 | デザイン/対照の種類 | 治験薬/投与量/投与経路 | 被験者数（FAS） | 投与期間 | 主要評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|
| B2301 | 多施設共同<br>二重遮蔽<br>ランダム化<br>並行群間比較<br>/AFL 対照 | BRO 3 mg<br>/5 × q6w + q12w/q8w<br>/硝子体内注射<br>BRO 6 mg<br>/5 × q6w + q12w/q8w<br>/硝子体内注射<br>AFL 2 mg<br>/5 × q4w + q8w<br>/硝子体内注射 | BRO 3 mg: 190 [19]<br>BRO 6 mg: 189 [20]<br>AFL 2 mg: 187 [22]<br>[ ]は日本人被験者数 | 96 週間 | Week 52 の BCVA の<br>ベースラインからの変化量 |
| B2302 | 多施設共同<br>二重遮蔽<br>ランダム化<br>並行群間比較<br>/AFL 対照 | BRO 6 mg<br>/5 × q6w + q12w/q8w<br>/硝子体内注射<br>（Week 72 に投与間隔を 4 週間延長するオプションを設定した）<br>AFL 2 mg<br>/5 × q4w + q8w<br>/硝子体内注射 | BRO 6 mg: 179<br>AFL 2 mg: 181 | 96 週間 | Week 52 の BCVA の<br>ベースラインからの変化量 |

Source: 5.2
B2301 試験及び B2302 試験は，本承認申請時点で進行中である。本申請資料では，主要評価時点である Week 52 までのデータを提示した（データカットオフ日：B2301 試験は 2020 年 11 月 11 日，B2302 試験は 2020 年 6 月 29 日）。
BRO：ブロルシズマブ，AFL：アフリベルセプト，q4w：4 週ごと，q6w：6 週ごと，q8w：8 週ごと，q12w：12 週ごと，
BCVA：最高矯正視力

#### 1.1.1.1 日本参加の国際共同第 III 相試験（B2301 試験）及び外国第 III 相試験（B2302 試験）

B2301 試験及び B2302 試験は主要評価時点である Week 52 まで同様のデザインであったが，以下の 2 点は異なった。

1. B2301 試験では，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群に加え，BRO 3 mg 群を追加し，BRO の投与量の違いが有効性及び安全性の結果に及ぼす影響を評価した。
2. B2301 試験は欧州，北アメリカ，ラテンアメリカ，日本，オーストラリア，イスラエルで実施したのに対し，B2302 試験は欧州，アジア（日本は参加せず），レバノン，ロシアで実施した。

両試験は，18 歳以上で DME による視力障害を有し，被験眼の最高矯正視力（BCVA）が ETDRS 可読文字数 78～23 文字かつ中心サブフィールド厚（CSFT，網膜色素上皮層から内境界膜にかけて測定した，中心窩を中心とする直径 1 mm の円内の平均厚）が 320 µm 以上で，HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病患者を合併する DME 患者を対象に，BRO の AFL に対する非劣性を検証することを目的とした，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験である。有効性主要評価項目は，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量であった。試験期間は，スクリーニング期（最長 2 週間），治療期（導入期及び維持期，計 96 週間），追跡調査期（4 週間）の 3 期で構成された。

目標被験者数は B2301 試験で 534 名（各群 178 名），B2302 試験で 356 名（各群 178 名）とし，スクリーニング評価で適格と判断された被験者を，B2301 試験では Day 1 に BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比で，B2302 試験では Day 1 に BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。

BRO の用量は，B2301 試験では 3 mg 又は 6 mg，B2302 試験では 6 mg とし，用法は BRO を 6 週ごと（q6w）に 5 回の導入投与後，維持投与として 12 週ごと（q12w）に投与とし，遮蔽医師判断による疾患活動性（DA）がみられた場合は 8 週ごと（q8w）での投与に変更した（Figure 1-1）。DA 評価は遮蔽医師が Week 28 の疾患の状態を参考とし，「q8w-need（投与間隔を q8w にする必要あり）」又は「no q8w-need（投与間隔を q8w にする必要なし）」のいずれに該当するかを判断した。B2301 試験では Week 32 及び 36，すなわち，BRO 群では導入期の最後の投与から 8 週間後及び 12 週間後に，以降，Week 96 まで 12 週間隔で実施した。B2302 試験では B2301 試験の評価時点に加えて Week 76，80，88，92 でも，DA 評価を実施した。

- q8w-need：VEGF 阻害薬をより頻回に投与する必要があると遮蔽医師が判断する疾患活動性が特定された場合。たとえば，DME の疾患活動性に起因すると考えられる BCVA の（Week 28 から）5 文字以上の減少が認められた場合，解剖学的所見に基づく判断等。
- no q8w-need：上記以外。

ひとたび q8w 投与を行った被験者では，その後再度 q12w 投与に戻すことは不可とした。なお，B2302 試験では，Week 72 に遮蔽医師判断による疾患安定性（disease stability）が認められた場合には，以降の投与間隔を 4 週間延長し，q12w の場合は 16 週ごと（q16w）での投与に，q8w の場合は q12w での投与に変更した。

対照群は，AFL とし，DA 評価の結果に関係なく国内外の承認用法・用量である 2 mg を 4 週ごと（q4w）に 5 回投与後，q8w に投与とした。

遮蔽性を維持するため，試験中に q8w 投与が必要と判断され投与間隔を変更した場合にも，各被験者は試験期間を通じて，予定されたすべての評価時点で DA を評価した。

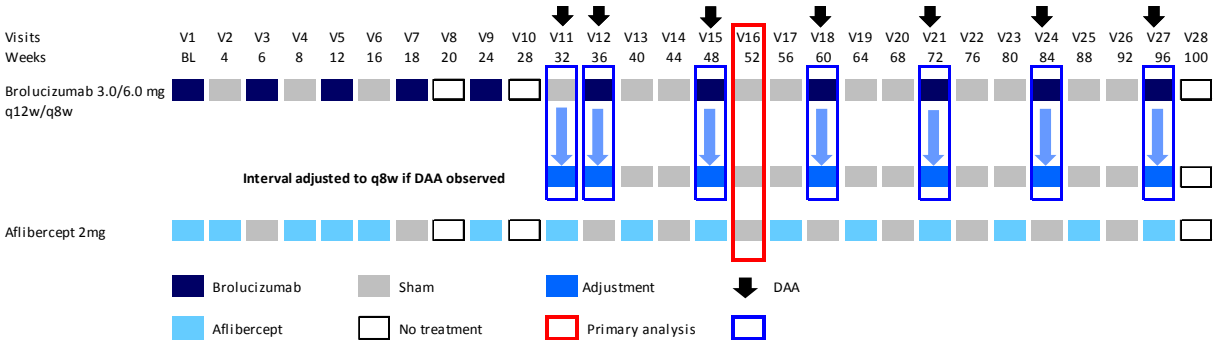
BRO と AFL で投与間隔及び治験薬の外観が異なることから，治療担当医師及び協力者等に対し完全な遮蔽化は不可能であった。そこで評価者に対する遮蔽性の維持のため，各治験実施医療機関で以下の遮蔽医師及び非遮蔽医師を指名した。

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

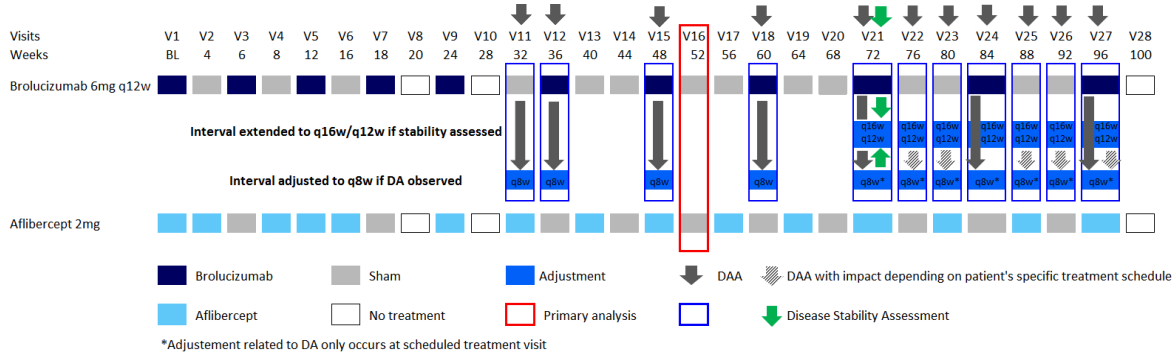
なお，非遮蔽下で治験薬の交付，管理等を行うため，非遮蔽協力者も指名した。非遮蔽医師及び非遮蔽協力者は，各被験者の割付に関する情報を他者に一切開示しないよう治験実施計画書で規定した。

**Figure 1-1　　投与スケジュール（B2301 試験，B2302 試験）**

- B2301 試験




- B2302 試験




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 9-2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 9-2
DAA：disease activity assessment

### 1.1.2 第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

**用量の設定根拠**

国内外で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は，ともに滲出型加齢黄斑変性（nAMD）及び DME に対し類似した用法・用量で有効性と安全性が確認され，承認されている。BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験（B2301 試験及び B2302 試験）で検討した用量は，nAMD 患者を対象とした第 III 相試験（C001 試験及び C002 試験）と同じ 6 mg とし，かつ DME に対する BRO の用量反応関係を評価するために 3 mg も検討する計画とした。なお，C001 試験及び C002 試験の主要評価時点の結果が B2301 試験及び B2302 試験の被験者登録開始前に得られ，BRO の nAMD に対する有効性及び安全性が確認された。

**用法の設定根拠**

導入期の期間は，DME 患者を対象とした VEGF 阻害薬の大規模臨床試験で，BCVA の最大の改善を達成するためには，導入期を nAMD よりも長期とする必要があることが示唆されている [Mitchell et al. 2011，Nguyen et al. 2012，Korobelnik et al. 2014]。BRO は既存の VEGF 阻害薬と比較して分子量が小さいという新規性を有し，より高いモル濃度の投与と効果的な組織分布が可能となるため，既存薬より投与間隔を延長しても効果の持続が期待できる（1.13.1-1-2.4-2 項）。nAMD 患者を対象とした第 III 相試験の結果から，BRO の作用が持続的であることが臨床的に示され，導入期の有効性も q4w で良好であったことから，硝子体内投与の回数を減らして患者，介護者，及び医療関係者の負担軽減を図るべく，DME 患者を対象とした第 III 相試験では導入期の投与間隔を q6w に延長することとした。以上より，BRO の DME 患者を対象とした第 III 相試験では，導入期として Week 24 まで 5 回投与とし，nAMD での Week 8 まで 3 回投与に比べ長期に設定した。

維持期は，nAMD 患者を対象とした C001 試験及び C002 試験で q12w 投与を基本とした上で DA 評価結果に応じて q8w 投与も可能とする用法で良好な有効性及び安全性が認められたことから，DME でも同様の用法に設定した。

**日本人に対する用法・用量の設定根拠**

本剤は局所用薬であり，全身曝露量は低く，薬物動態学的要因による民族差が有効性及び安全性に及ぼす可能性は低い。国内で既承認の VEGF 阻害薬であるラニビズマブ及び AFL は，いずれも DME に加え，nAMD，網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，病的近視における脈絡膜新生血管に対しても承認されており，これらの適応症に対する投与 1 回あたりの国内承認用量は同一である。両剤ともに上述のいずれの適応症に対しても，外因性及び内因性の民族的要因に明らかな差異はなく外国臨床データも参照する開発計画で，臨床試験の結果からも有効性及び安全性に明らかな人種差や民族差は認められていない。BRO の B2301 試験の被験者登録開始前に，nAMD 患

者を対象とした臨床薬物動態試験（E003 試験）及び第 III 相試験（C001 試験）の結果が得られ，血清中の BRO の濃度推移に日本人と白人との間に明らかな違いはなく，全被験者と日本人で BRO の有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから（1.13.1-1-2.5-1.2.1.2 項），DME でも日本人に対して全被験者と同一の用法・用量を設定することとした。

## 1.2 有効性の評価方法

B2301 試験及び B2302 試験の有効性の評価方法は同一であった。

### 1.2.1 測定項目

#### 1.2.1.1 BCVA

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

#### 1.2.1.2 解剖学的所見

CSFT，網膜下液（SRF）の有無，及び網膜内の滲出液（IRF）の有無はスペクトラルドメイン光干渉断層計で評価した。血管漏出の有無はフルオレセイン蛍光眼底造影で評価した。なお，評価の標準化のため，スペクトラルドメイン光干渉断層計での撮影，フルオレセイン蛍光眼底造影は，中央リーディングセンターの認定を取得した検査担当者のみが実施し，試験で撮影した画像データは中央リーディングセンターで評価された。

#### 1.2.1.3 ETDRS 糖尿病網膜症重症度（DRSS）

糖尿病網膜症が進行すると，視力を脅かす合併症の発現リスクが高まる[Klein et al. 2001]。非増殖糖尿病網膜症から DRSS スコア 61 以上の PDR への進行は，臨床的に重要な黄斑浮腫の発現率の増加と相関する。DRSS の 2 段階以上の悪化は，PDR への進行と相関するため，臨床的に重要な変動と考えられており，ベースライン時の DRSS，罹病期間，糖尿病の型には依存しない[Klein et al. 2001]。DME に対する VEGF 阻害薬による治療後に DRSS が 2 段階以上改善した患者では，より良好な視力改善及び解剖学的な改善効果が得られたことが報告されている[Ip et al. 2017]。DRSS は 7 方向立体カラー眼底写真撮影で評価した。評価の標準化のため，解剖学的所見と同様に，中央リーディングセンターによる検査担当者の認定及びデータ評価を行った。

#### 1.2.1.4 VFQ-25

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

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

### 1.2.2 評価項目

本書で示した有効性評価項目を Table 1-2 に示す。

**Table 1-2 本書で示した有効性評価項目**

| 評価項目 | 評価変数 | 主要<br>／最も重要な副次<br>／重要な副次<br>／その他の副次 |
|---|---|---|
| BCVA | BCVA のベースラインからの変化量<br>・Week 52<br>・Week 52 までの推移 | 主要<br>その他の副次 |
| | BCVA のベースラインからの平均変化量<br>・Week 40～52<br>・Week 4～52，Week 20～52，Week 28～52 | 最も重要な副次<br>その他の副次 |
| | BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合<br>・Week 52 | その他の副次 |
| | BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の初回達成までの期間<br>・Week 52 まで | その他の副次 |
| | BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合<br>・Week 52 | その他の副次 |
| q12w 投与継続状況（BRO 群のみ） | q12w 投与を継続可能な被験者の割合<br>・Week 52 まで | 重要な副次 |
| | 初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での q12w 投与を継続可能な被験者の割合<br>・Week 52 まで | 重要な副次 |
| DA 発現状況 | DA ありと評価され q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合<br>・Week 32（DA 初回評価時） | その他の副次 |
| 解剖学的所見 | CSFT のベースラインからの変化量<br>・Week 52 までの推移 | その他の副次 |
| | CSFT のベースラインからの平均変化量<br>・Week 40～52 | その他の副次 |
| | SRF 又は IRF を有する被験者の割合<br>・Week 52，Week 52 までの推移 | その他の副次 |
| | 血管漏出を有する被験者の割合<br>・Week 52 | その他の副次 |

| 評価項目 | 評価変数 | 主要<br>／最も重要な副次<br>／重要な副次<br>／その他の副次 |
|---|---|---|
| DRSS | DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合<br>・Week 28，Week 52 | その他の副次 |
| | DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合<br>・Week 28，Week 52 | その他の副次 |
| | DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合<br>・Week 28，Week 52 | その他の副次 |
| | DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者の割合<br>・Week 28，Week 52 | その他の副次 |
| | DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した被験者の割合<br>・Week 52 | その他の副次 |
| VFQ-25 | VFQ-25 の合計スコアのベースラインからの変化量<br>・Week 28，Week 52 | その他の副次 |

**Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）**

BRO の第 III 相試験は，国内外で DME に対し高頻度に使用されている VEGF 阻害薬である AFL に対する BRO の非劣性を検証することを目的とした。主要評価項目は，AFL の第 III 相試験と同様に投与 1 年後の BCVA を評価するため，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量とした。

**Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最も重要な副次評価項目）**

BRO 群では，q6w に 5 回投与後 q12w に投与し，DA がみられた場合には q8w に変更とした。AFL 群では q4w に 5 回投与後 q8w に投与した。したがって，被験者ごとに直前の治験薬投与から評価時点までの期間が異なるため，測定時点によってその結果が異なる可能性がある。

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，Week 52 の単一時点の BCVA のみを評価変数とする場合に比べて，12 週間の視力変化量を総合的に評価可能であると考え，被験者ごとにベースラインから Week 40，44，48，52 それぞれの評価時点までの BCVA 変化量を平均し，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量として評価した。

## 1.2.3 解析対象

解析対象集団の定義を Table 1-3 に示す。

**Table 1-3 解析対象集団の定義**

| 解析対象集団 | 定義 |
|---|---|
| 登録解析対象集団 | 同意書に署名したすべての被験者。 |
| ランダム化解析対象集団 | ランダム化されたすべての被験者。 |
| 最大の解析対象集団（FAS） | ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。<br>ランダム化時に割り付けられた群に基づき解析した。 |
| 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） | FAS のうち，Week 52 の有効性評価の妥当性に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱及び解析上の制限となる事項がないすべての被験者。 |

| 解析対象集団 | 定義 |
|---|---|
| 安全性解析対象集団（SAF） | ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。<br>万が一，被験者が 2 種類以上の治験薬を投与された場合には，Week 48 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした。 |

## 1.2.4 解析方法

### 1.2.4.1 主要評価項目

主要評価項目について，BRO（3 mg，6 mg）の AFL（2 mg）に対する非劣性を検証した。主要な Estimand は，他の DME 治療の影響を除外した Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とした。以下に，主要な Estimand の構成要素を示す。

- 対象集団：治験実施計画書の選択・除外基準に合致した DME による視力障害を有する患者
- 主要変数：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量
- 中間事象の取扱い：
  - 試験の早期中止：Last observation carried forward（LOCF）法により，試験中止直前の実測値で補完
  - 治験薬の投与中止：すべての実測値を利用
  - 他の DME 治療の使用：治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，LOCF 法により他治療への切替え直前の実測値で補完
- 要約指標：主要変数における BRO 群と AFL 群の投与群間差

FAS を解析対象集団とし，解析方法は，投与群，ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），及び年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）を固定効果とした分散分析（ANOVA）を行い，群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）の 95%両側信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンの−4 文字より大きい場合に，AFL 2 mg 群に対する BRO 群の非劣性が示されるものとした。

#### 欠測値の取扱い

主要解析では，欠測値は LOCF 法を適用し，欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない被験者ではベースライン値を用いた。

#### 感度分析・補助的解析

主要解析に用いた統計モデル及び欠測値の補完方法を評価し主要結果の頑健性を確認するために，以下の感度分析を行った。

- FAS を対象に，observed data を用いて反復測定混合モデル（MMRM）解析を行った。ただし，他の DME 治療を使用した時点で打切りとみなした。

主要評価項目について，補助的 Estimand を治験実施計画書を遵守した被験者における Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差と設定し，以下の補助的解析を行った。

- PPS を対象に，主要解析と同様の解析を行った。なお，他の DME 治療への切替えに加え，併用禁止薬／療法を使用した場合も中間事象と設定し，それ以降のデータは打切りとみなし LOCF 法により直前の実測値で補完した。

### 1.2.4.2 非劣性マージンを 4 文字とした根拠

非劣性マージンは，[redacted]開始前に実施した[redacted]との協議結果を踏まえて設定した。ETDRS 視力検査表の視標は 1 行 5 文字又は 5 数字である。臨床現場では，BCVA として 5 文字以上の変動は，基礎疾患にかかわらず臨床的に重要な変動と考えられている。4 文字以内であれば，臨床的に重要ではない変動と考えられること，過去に実施された臨床試験でも BCVA 変化量を評価項目としたときの非劣性マージンは 4 文字であったことから（nAMD 患者を対象としたラニビズマブの FVF4579g 試験，並びに BRO の C001 試験及び C002 試験，DME 患者を対象としたラニビズマブの D2304 試験），B2301 試験及び B2302 試験でも 4 文字と設定した。

B2301 試験及び B2302 試験において，被験者数を 1 群 160 名，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（主要評価項目）の標準偏差を 11 文字と仮定すると，BRO と AFL の差（BRO 群 − AFL 群）が−1.6 文字超となった場合にのみ，非劣性マージン 4 文字の下で非劣性を示すことができる。すなわち，BRO 群の BCVA 変化量の平均値は AFL 群に比べて 1.6 文字以上，下回ることはない。また，各試験の検出力は BRO と AFL の差を 0 文字と仮定し約 90%となるように設定しており，両試験ともに非劣性が示される確率は約 80%であった。

以上より，B2301 試験及び B2302 試験において非劣性マージンを 4 文字と設定することは妥当であると考えた。

### 1.2.4.3 被験者数の設定根拠

主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量に対し，BRO 群（3 mg，6 mg）と AFL 2 mg 群の平均値の差を 0 文字，標準偏差を 11 文字と仮定し，非劣性マージンを 4 文字と設定すると，片側有意水準 2.5%，検出力 90%で AFL 2 mg に対する BRO の非劣性を示すために必要な被験者数は，1 群 160 名である。よって，10%の脱落率を考慮した上で，1 群 178 名の被験者をランダム化することとした。

そのうち，B2301 試験での日本人の被験者数は，2016 年に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談の内容を踏まえ，「国際共同治験に関する基本的考え方」を参考に，主要評価項目において群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）が日本人と日本人以外でともに−4 文字を上回ることを確認できるよう，1 群 160 名のうち 20 名，計 3 群 480 名のうち 60 名と設定した。

### 1.2.4.4 最も重要な副次評価項目

最も重要な副次評価項目は Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量で，BRO（3 mg，6 mg）の AFL（2 mg）に対する非劣性を検証した。FAS を解析対象集団とし，主要評

価項目と同じ解析方法により解析した。主要解析でのデータの取扱い及び感度分析・補助的解析も，主要評価項目と同じとした（1.2.4.1 項）。

### 1.2.4.5 多重性の調整

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について，事前に規定した階層的手順に従い，以下のとおり B2301 試験では 1～4 の順，B2302 試験では 1～2 の順で非劣性を検証し，多重性を調整した。先行する評価項目について非劣性が検証された場合に，次の評価項目の非劣性を検証できることとした。各々の非劣性検定の有意水準は片側 0.025 とし，試験全体の第 1 種の過誤率は片側 0.025 に保たれた。

1. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
2. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
3. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性
4. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性

### 1.2.4.6 その他の重要な副次評価項目

FAS，及び FAS のうち初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与へ切替えが不要であった BRO 群の被験者を対象に，Week 52 に q12w で投与継続可能な被験者の割合を，DA の評価（1.1.1.1 項）に基づき q8w 投与に移行するまでの期間を指標として，Kaplan Meier 法で推定した。なお，この評価項目では，本剤の有効性又は安全性の欠如に起因する治療又は試験の早期中止，DA 評価の欠測が生じた場合は，q8w 投与へ切り替えたものとして解析した。また，本剤の有効性又は安全性の欠如以外の理由による治療又は試験の早期中止，DA 評価の欠測，併用禁止薬／療法の使用，DA 評価に基づく投与方針と異なる投与がされた場合は，打切りとみなした。

### 1.2.4.7 その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は FAS を解析対象集団とした。各評価時点の BCVA 又は CSFT のベースラインからの変化量，並びに各評価期間の BCVA 又は CSFT のベースラインからの平均変化量は，主要評価項目と同じ ANOVA で解析した。SRF 又は IRF を有する被験者の割合等のカテゴリー変数は，ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

#### 副次評価項目に対する優越性検定

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目で，B2301 試験では 4 つ，B2302 試験では 2 つの非劣性が検証（1.2.4.5 項）された場合には，以下の副次評価項目について AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の優越性検定を実施することとした。

- B2301 試験

5. Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量
6. Week 52 の SRF 又は IRF を有する被験者の割合
7. Week 4 の CSFT のベースラインからの変化量
8. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

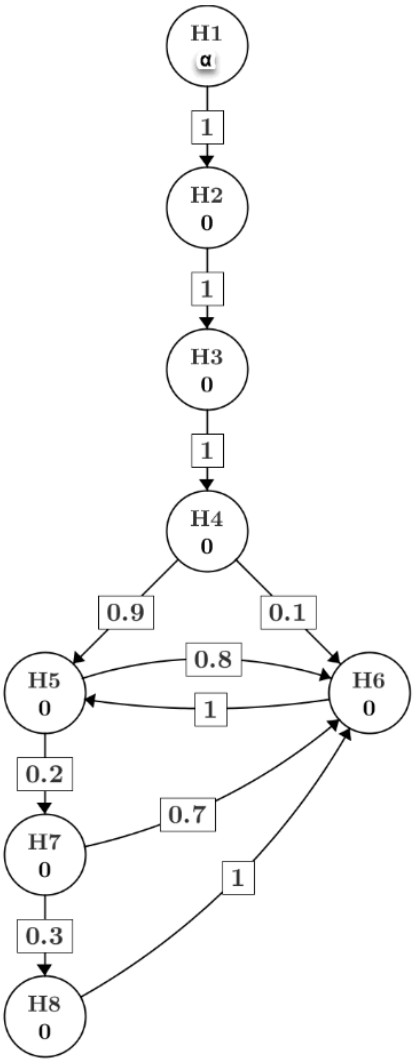
Bretz の逐次棄却検定手順[Bretz et al. 2009] により，Figure 1-2 に示すとおり，多重性を調整し，試験全体の第一種の過誤率を片側 0.025 に設定した。

- B2302 試験

3. Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量
4. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量
5. Week 52 の SRF 又は IRF を有する被験者の割合

3～5 の順に，先行する評価項目で優越性が検証された場合に，次の検定を実施できることとした。各々の優越性検定の有意水準は片側 0.025 とし，試験全体の第一種の過誤率は片側 0.025 に保たれた。

**Figure 1-2　　多重性の調整（B2301 試験）**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 9-3
H は各評価項目の仮説検定における帰無仮説を表す。

### 1.2.5　　部分集団の検討

主要評価項目及び最も重要な副次評価項目について，以下の部分集団ごとに解析した。また，B2301 試験の日本人／日本人以外については，副次評価項目のうち BCVA の各評価時点でのベースラインからの変化量，q12w 投与継続状況，CSFT のベースラインからの変化量，SRF 又は IRF を有する被験者の割合についても解析した。

- 日本人（日本人，日本人以外）：B2301 試験のみ
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 糖尿病の型（1 型，2 型）
- ベースラインの HbA1c（7.5%未満，7.5%以上）

- ベースラインの BCVA（65 文字以下，65 文字超）
- DME の罹病期間（初回診断日から 3 ヵ月以下，3 ヵ月超 12 ヵ月未満，12 ヵ月以上）
- DME の種類（局所性，びまん性）
- ベースラインの CSFT（450 μm 未満，450 μm 以上 650 μm 未満，650 μm 以上）
- ベースラインでの滲出液（IRF の有無，SRF の有無）
- COVID-19 流行
  - COVID-19 流行の影響の有無：各被験者の Week 52 完了日又は中止日が COVID-19 の流行前後と定義
  - COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無：B2301 試験のみ。COVID-19 の流行による治験薬の休薬又は投与中止の有無と定義

地域別の流行時期の定義は各試験の解析計画書に示した（5.3.5.1-1-B2301 試験-16.1.9 項，5.3.5.1-2-B2302 試験-16.1.9 項）。

# 2 個々の試験結果の要約

## 2.1 B2301 試験

| | |
|---|---|
| 治験の標題： | A Two-Year, Three-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KESTREL) |
| 目的： | Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量に関して，BRO の AFL に対する非劣性を検証する。 |
| 治験デザイン： | 多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験 |
| 実施国： | アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，コロンビア，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，スペイン，イギリス，米国 |
| 対象： | 18 歳以上で被験眼が DME による視力障害を有し，被験眼の BCVA が ETDRS 可読文字数 78～23 文字かつ CSFT が 320 μm 以上で，HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病を合併する DME 患者 |
| 用法・用量： | BRO 3 mg，BRO 6 mg：50 μL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 1，Week 6，12，18，24 と q6w に 5 回の導入投与を行った後，Week 96 まで q12w 投与した。ただし，遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，q8w 投与に変更した。<br>AFL 2 mg：2 mg/50 μL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 1，Week 4，8，12，16 と q4w に 5 回の導入投与を行った後，Week 96 まで q8w 投与した。 |
| 目標/ランダム化/完了 被験者数： | BRO 3 mg 群 178/190/162 名，BRO 6 mg 群 178/189/154 名，AFL 2 mg 群 178/187/162 名（完了被験者数は Week 52 の評価を完了した被験者数） |
| 投与期間： | スクリーニング期（最長 2 週間），治療期（96 週間） |
| 評価項目： | 主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量<br>最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 |
| 有効性の結果： | 主要評価項目<br>• Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−3.3（95%CI：−5.1，−1.4）文字，BRO 6 mg 群で−1.3（95%CI：−2.9，0.3）文字で，95%CI の下限値は BRO 6 mg で−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）。BRO 3 mg 群では，95%CI の下限値は−4 文字を下回り，AFL 2 mg に対する非劣性は検証されなかった（BRO 3 mg 群 $p = 0.227$，ANOVA）。<br>最も重要な副次評価項目<br>• Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg 群で−3.5（95%CI：−5.2，−1.7）文字，BRO 6 mg 群で−1.5（95%CI：−3.0，−0.0）文字で，95%CI の下限値は BRO 6 mg で−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）。BRO 3 mg では，主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため，事前の規定に従い，最も重要な副次評価項目の仮説検定は実施しなかった。 |

## 2.2 B2302 試験

| | |
|---|---|
| 治験の標題： | A Two-Year, Two-Arm, Randomized, Double Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Adult Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE) |
| 目的： | Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量に関して，BRO の AFL に対する非劣性を検証する。 |
| 治験デザイン： | 多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験 |
| 実施国： | ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，韓国，ラトビア，レバノン，リトアニア，マレーシア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，シンガポール，スロバキア，スウェーデン，スイス，台湾，トルコ |
| 対象： | 18 歳以上で被験眼が DME による視力障害を有し，被験眼の BCVA が ETDRS 可読文字数 78～23 文字かつ CSFT が 320 µm 以上で，HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型糖尿病を合併する DME 患者 |
| 用法・用量： | BRO 6 mg：50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 1，Week 6，12，18，24 と q6w に 5 回の導入投与を行った後，Week 96 まで q12w 投与した。ただし，遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，q8w 投与に変更した。また，Week 72 に疾患安定性が認められた場合には，以降の投与間隔を 4 週間延長し，q12w の場合は q16w での投与に，q8w の場合は q12w での投与に変更した。<br>AFL 2 mg：2 mg/50 µL（0.05 mL）で硝子体内投与した。Day 1，Week 4，8，12，16 と q4w に 5 回の導入投与を行った後，Week 96 まで q8w 投与した。 |
| 目標/ランダム化/完了 被験者数： | BRO 6 mg 群 178/179/145 名，AFL 2 mg 群 178/181/152 名<br>（完了被験者数は Week 52 の評価を完了した被験者数） |
| 投与期間： | スクリーニング期（最長 2 週間），治療期（96 週間） |
| 評価項目： | 主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量<br>最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量 |
| 有効性の結果： | 主要評価項目<br>• Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 1.2（95%CI：−0.6，3.1）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$，ANOVA）。<br>最も重要な副次評価項目<br>• Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 0.9（95%CI：−0.9，2.6）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$，ANOVA）。 |

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 試験対象集団

### 3.1.1 選択・除外基準の比較

B2301 試験及び B2302 試験の選択・除外基準は同一であった。両試験の対象集団は，被験眼が DME による視力障害を有し，被験眼の BCVA が ETDRS 可読文字数 78～23 文字かつ CSFT が 320 μm 以上で，HbA1c 値が 10%以下の 1 型又は 2 型の糖尿病を合併する DME 患者とした。両眼ともに選択基準に適合する場合，ベースライン検査時の BCVA が悪い方の眼を被験眼とした。ただし，医学的又は倫理的な理由に基づき，視力が良い方の眼を被験眼に選んでもよいと規定した。また，被験眼に活動性の PDR が認められると評価担当医師が判断した患者は除外した。

### 3.1.2 被験者の内訳

- B2301 試験

566 名がランダム化され，すべての被験者に治験薬を投与された。Week 52 までに試験を中止した被験者の割合は 9.2%（BRO 6 mg 群 9.5%，BRO 3 mg 群 10.0%，AFL 2 mg 群 8.0%，以下同順），Week 52 までに投与を中止した被験者の割合は 11.7%（13.2%，12.1%，9.6%）で，いずれも群間に大きな違いはなかった。試験中止，投与中止の主な理由は，いずれも同意撤回及び有害事象であり，いずれの割合も群間に大きな違いはなかった（Table 3-1）。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 566 名全員が FAS に含まれた。

- B2302 試験

360 名がランダム化され，すべての被験者に治験薬を投与された。Week 52 までに試験を中止した被験者の割合は 8.1%（BRO 6 mg 群 9.5%，AFL 2 mg 群 6.6%，以下同順），Week 52 までに投与を中止した被験者の割合は 9.4%（10.6%，8.3%）で，いずれも群間に大きな違いはなかった。試験中止，投与中止の主な理由は，いずれも同意撤回及び有害事象であり，いずれの割合も群間に大きな違いはなかった（Table 3-1）。ランダム化され，治験薬を 1 回以上硝子体内投与された 360 名全員が FAS に含まれた。

**Table 3-1 被験者の内訳（登録解析対象集団）**

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 内訳／理由 | BRO 3 mg n (%) | BRO 6 mg n (%) | AFL 2 mg n (%) | Overall n (%) | BRO 6 mg n (%) | AFL 2 mg n (%) | Overall n (%) |
| 登録された被験者 | — | — | — | 873 | — | — | 480 |
| ランダム化された被験者 | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| ランダム化され治験薬を投与された被験者 | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) | 179 (100) | 181 (100) | 360 (100) |
| Week 52 まで完了 | 162 (85.3) | 154 (81.5) | 162 (86.6) | 478 (84.5) | 145 (81.0) | 152 (84.0) | 297 (82.5) |
| Week 52 の来院をせず試験進行中 | 9 (4.7) | 17 (9.0) | 10 (5.3) | 36 (6.4) | 17 (9.5) | 17 (9.4) | 34 (9.4) |

| 内訳／理由 | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg n (%) | BRO 6 mg n (%) | AFL 2 mg n (%) | Overall n (%) | BRO 6 mg n (%) | AFL 2 mg n (%) | Overall n (%) |
| Week 52 までに試験中止 | 19 (10.0) | 18 (9.5) | 15 (8.0) | 52 (9.2) | 17 (9.5) | 12 (6.6) | 29 (8.1) |
| 同意撤回 | 8 (4.2) | 9 (4.8) | 4 (2.1) | 21 (3.7) | 8 (4.5) | 4 (2.2) | 12 (3.3) |
| 有害事象 | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 5 (2.7) | 12 (2.1) | 4 (2.2) | 3 (1.7) | 7 (1.9) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 8 (1.4) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 7 (1.2) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 医師による判断 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 疾患進行 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |
| Week 52 までに投与中止 | 23 (12.1) | 25 (13.2) | 18 (9.6) | 66 (11.7) | 19 (10.6) | 15 (8.3) | 34 (9.4) |
| 同意撤回 | 7 (3.7) | 10 (5.3) | 5 (2.7) | 22 (3.9) | 5 (2.8) | 4 (2.2) | 9 (2.5) |
| 有害事象 | 7 (3.7) | 4 (2.1) | 6 (3.2) | 17 (3.0) | 7 (3.9) | 7 (3.9) | 14 (3.9) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 9 (1.6) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 6 (1.1) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 6 (1.1) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 医師による判断 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 0 | 5 (0.9) | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 妊娠 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-1.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。
Week 52 まで完了 = Week 52 の来院をした被験者

## 3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

### 人口統計学的特性

- B2301 試験

FAS の平均年齢は 63.6 歳，65 歳以上の割合は 48.1%であった。性別は男性の割合が 62.7%と高く，人種は白人が 81.6%，アジア人が 13.6%で，日本人は 11.0%であった。人口統計学的特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-2）。

- B2302 試験

FAS の平均年齢は 62.2 歳，65 歳以上の割合は 43.9%であった。性別は男性の割合が 65.3%と高く，人種は白人が 73.6%，アジア人が 25.3%であった。人口統計学的特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-2）。

2 試験を比較すると，日本が参加した B2301 試験と比べ，中国人，インド人，韓国人が多く含まれた B2302 試験でアジア人が多かったが，その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

## Table 3-2 人口統計学的特性（FAS）

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | Overall N = 566 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 | Overall N = 360 |
| **年齢（歳）** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| 平均値（SD） | 64.4 (9.76) | 62.4 (10.14) | 63.9 (10.09) | 63.6 (10.01) | 62.3 (10.55) | 62.2 (9.48) | 62.2 (10.01) |
| 中央値 | 64.0 | 64.0 | 65.0 | 64.0 | 64.0 | 63.0 | 63.0 |
| 最小値 – 最大値 | 38-87 | 23-84 | 25-87 | 23-87 | 24-86 | 31-86 | 24-86 |
| **年齢グループ – n (%)** | | | | | | | |
| < 65 歳 | 97 (51.1) | 104 (55.0) | 93 (49.7) | 294 (51.9) | 100 (55.9) | 102 (56.4) | 202 (56.1) |
| ≥ 65 歳 | 93 (48.9) | 85 (45.0) | 94 (50.3) | 272 (48.1) | 79 (44.1) | 79 (43.6) | 158 (43.9) |
| **性別 – n (%)** | | | | | | | |
| 男性 | 119 (62.6) | 110 (58.2) | 126 (67.4) | 355 (62.7) | 120 (67.0) | 115 (63.5) | 235 (65.3) |
| 女性 | 71 (37.4) | 79 (41.8) | 61 (32.6) | 211 (37.3) | 59 (33.0) | 66 (36.5) | 125 (34.7) |
| **人種 – n (%)** | | | | | | | |
| 白人 | 151 (79.5) | 158 (83.6) | 153 (81.8) | 462 (81.6) | 133 (74.3) | 132 (72.9) | 265 (73.6) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 (6.8) | 4 (2.1) | 7 (3.7) | 24 (4.2) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| アジア人 | 25 (13.2) | 25 (13.2) | 27 (14.4) | 77 (13.6) | 43 (24.0) | 48 (26.5) | 91 (25.3) |
| 中国人 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) | 3 (0.5) | 13 (7.3) | 17 (9.4) | 30 (8.3) |
| インド人 | 3 (1.6) | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 10 (1.8) | 14 (7.8) | 11 (6.1) | 25 (6.9) |
| 日本人 | 20 (10.5) | 20 (10.6) [a)] | 22 (11.8) | 62 (11.0) | 0 | 0 | 0 |
| 韓国人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 (5.0) | 10 (5.5) | 19 (5.3) |
| ベトナム人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| アメリカインディアン又はアラスカ先住民 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 0 | 0 | 0 |
| **民族 – n (%)** | | | | | | | |
| ヒスパニック系／ラテン系 | 50 (26.3) | 61 (32.3) | 55 (29.4) | 166 (29.3) | 3 (1.7) | 4 (2.2) | 7 (1.9) |
| ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 (70.0) | 118 (62.4) | 129 (69.0) | 380 (67.1) | 163 (91.1) | 170 (93.9) | 333 (92.5) |
| 報告なし | 1 (0.5) | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 6 (1.1) | 8 (4.5) | 4 (2.2) | 12 (3.3) |
| 不明 | 6 (3.2) | 6 (3.2) | 2 (1.1) | 14 (2.5) | 5 (2.8) | 3 (1.7) | 8 (2.2) |
| **日本人 – n (%)** | | | | | | | |
| 日本人 | 20 (10.5) | 19 (10.1) [a)] | 22 (11.8) | 61 (10.8) | — | — | — |
| 日本人以外 | 170 (89.5) | 170 (89.9) | 165 (88.2) | 505 (89.2) | — | — | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-3.1
n：評価被験者数，—：該当なし
人種は複数選択を可とした。
a) 日本人は，日本人又は日系人 2 世までと定義した。B2301 試験の BRO 6 mg 群の 1 名（被験者番号 USA/5021012）は日系人 3 世のため日本人以外に含めたが，人種は日本人として集計した。

**疾患特性**

- B2301 試験

FAS の HbA1c の平均値は 7.55%で，ほとんど（95.1%）の被験者が 2 型糖尿病であった。1 型糖尿病の割合は，BRO 6 mg 群 6.3%，BRO 3 mg 群 5.3%，AFL 2 mg 群 3.2%で，AFL 2 mg 群に比べ BRO 群でわずかに高かった。その他の糖尿病に関する疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-3）。

DME の罹病期間は 12 ヵ月未満が約 8 割であった。BCVA の平均値は 65.8 文字で，群間で同程度であった（65.2～66.6 文字）。CSFT の平均値は 461.5 µm で，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で薄かった（BRO 6 mg 群 453.1 µm，BRO 3 mg 群 456.0 µm，AFL 2 mg 群 475.6 µm）。ほとんど（99.5%）の被験者が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 32.3%であった。PDR の被験者の割合は 1 割未満で，いずれも非活動性であった。CSFT 以外の被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-4）。

- B2302 試験

FAS の HbA1c の平均値は 7.50%で，ほとんど（92.8%）の被験者が 2 型糖尿病であった。1 型糖尿病の割合は，BRO 6 mg 群 10.6%，AFL 2 mg 群 3.9%で，AFL 2 mg 群に比べ BRO 群で高かった。その他の糖尿病に関する疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-3）。

DME の罹病期間は 12 ヵ月未満が約 8 割であった。BCVA の平均値は BRO 6 mg 群 66.0 文字，AFL 2 mg 群 63.7 文字で，AFL 2 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で 2.3 文字多く，65 文字以下の被験者の割合は，BRO 6 mg 群 36.3%，AFL 2 mg 群 50.3%で，AFL 2 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で低かった。CSFT の平均値は 482.7 µm で，群間で同程度であった（481.1～484.4 µm）。ほとんど（98.6%）の被験者が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 34.2%であった。PDR の被験者の割合は 1 割未満で，いずれも非活動性であった。BCVA 以外の被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった（Table 3-4）。

2 試験を比較すると，CSFT の平均値は全群で一貫して B2301 試験より B2302 試験で厚かった。その他の項目に試験間で大きな違いはなかった。

## Table 3-3 ベースラインの糖尿病に関する疾患特性（FAS）

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | Overall N = 566 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 | Overall N = 360 |
| **糖尿病の型 – m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| 1 型 | 10 (5.3) | 12 (6.3) | 6 (3.2) | 28 (4.9) | 19 (10.6) | 7 (3.9) | 26 (7.2) |
| 2 型 | 180 (94.7) | 177 (93.7) | 181 (96.8) | 538 (95.1) | 160 (89.4) | 174 (96.1) | 334 (92.8) |
| **HbA1c** | | | | | | | |
| n | 190 | 188 | 187 | 565 | 179 | 181 | 360 |
| 平均値（SD） | 7.52 (1.160) | 7.69 (1.067) | 7.44 (1.132) | 7.55 (1.123) | 7.55 (1.174) | 7.46 (1.161) | 7.50 (1.166) |
| 中央値 | 7.40 | 7.70 | 7.30 | 7.40 | 7.60 | 7.30 | 7.50 |
| 最小値 – 最大値 | 4.7-9.9 | 5.0-10.0 | 4.3-10.2 | 4.3-10.2 | 5.0-10.0 | 5.2-10.0 | 5.0-10.0 |
| **HbA1c グループ – m (%)** | | | | | | | |
| < 7.5% | 100 (52.6) | 76 (40.4) | 107 (57.2) | 283 (50.1) | 82 (45.8) | 96 (53.0) | 178 (49.4) |
| ≥ 7.5% | 90 (47.4) | 112 (59.6) | 80 (42.8) | 282 (49.9) | 97 (54.2) | 85 (47.0) | 182 (50.6) |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-3.2
n：評価被験者数，m：カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数
割合は，各群での n に対する割合を示す。

## Table 3-4 ベースラインの被験眼の疾患特性（FAS）

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | Overall N = 566 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 | Overall N = 360 |
| **DME あり – m (%)** | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) | 179 (100) | 181 (100) | 360 (100) |
| **被験眼 – m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| 左眼 | 97 (51.1) | 98 (51.9) | 95 (50.8) | 290 (51.2) | 95 (53.1) | 97 (53.6) | 192 (53.3) |
| 右眼 | 93 (48.9) | 91 (48.1) | 92 (49.2) | 276 (48.8) | 84 (46.9) | 84 (46.4) | 168 (46.7) |
| **DME の罹病期間（月）** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| 平均値（SD） | 12.5 (30.82) | 9.4 (19.47) | 9.6 (24.17) | 10.5 (25.26) | 10.4 (16.56) | 9.9 (20.73) | 10.2 (18.75) |
| 中央値 | 2.0 | 1.8 | 1.8 | 1.9 | 3.6 | 2.9 | 3.2 |
| 最小値-最大値 | 0-295 | 0-116 | 0-238 | 0-295 | 0-99 | 0-180 | 0-180 |
| **DME の罹病期間 – m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| ≤ 3 ヵ月 | 114 (60.0) | 120 (63.5) | 110 (58.8) | 344 (60.8) | 85 (47.5) | 92 (50.8) | 177 (49.2) |
| > 3～< 12 ヵ月 | 34 (17.9) | 30 (15.9) | 39 (20.9) | 103 (18.2) | 51 (28.5) | 49 (27.1) | 100 (27.8) |
| ≥ 12 ヵ月 | 42 (22.1) | 39 (20.6) | 38 (20.3) | 119 (21.0) | 43 (24.0) | 40 (22.1) | 83 (23.1) |
| **BCVA（文字数）** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| 平均値（SD） | 65.7 (11.09) | 66.6 (9.67) | 65.2 (12.38) | 65.8 (11.10) | 66.0 (10.77) | 63.7 (11.70) | 64.9 (11.29) |
| 中央値 | 69.0 | 69.0 | 69.0 | 69.0 | 70.0 | 65.0 | 68.0 |
| 最小値-最大値 | 28-78 | 30-78 | 23-79 | 23-79 | 23-78 | 25-92 | 23-92 |

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | Overall N = 566 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 | Overall N = 360 |
| **BCVA グループ − m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| ≤ 65 文字 | 78 (41.1) | 74 (39.2) | 64 (34.2) | 216 (38.2) | 65 (36.3) | 91 (50.3) | 156 (43.3) |
| > 65 文字 | 112 (58.9) | 115 (60.8) | 123 (65.8) | 350 (61.8) | 114 (63.7) | 90 (49.7) | 204 (56.7) |
| **BCVA グループ − m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| < 60 文字 | 44 (23.2) | 36 (19.0) | 41 (21.9) | 121 (21.4) | 42 (23.5) | 50 (27.6) | 92 (25.6) |
| ≥ 60～≤ 70 文字 | 68 (35.8) | 70 (37.0) | 71 (38.0) | 209 (36.9) | 55 (30.7) | 73 (40.3) | 128 (35.6) |
| > 70 文字 | 78 (41.1) | 83 (43.9) | 75 (40.1) | 236 (41.7) | 82 (45.8) | 58 (32.0) | 140 (38.9) |
| **黄斑浮腫の種類 − m (%)** | | | | | | | |
| n | 188 | 186 | 182 | 556 | 178 | 175 | 353 |
| 局所性 | 61 (32.4) | 59 (31.7) | 48 (26.4) | 168 (30.2) | 63 (35.4) | 66 (37.7) | 129 (36.5) |
| びまん性 | 127 (67.6) | 127 (68.3) | 134 (73.6) | 388 (69.8) | 115 (64.6) | 109 (62.3) | 224 (63.5) |
| 分類不能 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 該当なし | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **CSFT（μm）** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 180 | 359 |
| 平均値（SD） | 456.0 (118.04) | 453.1 (123.42) | 475.6 (135.84) | 461.5 (126.11) | 481.1 (132.46) | 484.4 (134.58) | 482.7 (133.35) |
| 中央値 | 421.5 | 428.0 | 448.0 | 433.0 | 455.0 | 461.0 | 456.0 |
| 最小値-最大値 | 254-929 | 272-1023 | 258-1137 | 254-1137 | 299-992 | 264-1178 | 264-1178 |
| **CSFT グループ − m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 180 | 359 |
| < 450 μm | 111 (58.4) | 107 (56.6) | 96 (51.3) | 314 (55.5) | 85 (47.5) | 82 (45.6) | 167 (46.5) |
| ≥ 450～< 650 μm | 64 (33.7) | 70 (37.0) | 71 (38.0) | 205 (36.2) | 74 (41.3) | 79 (43.9) | 153 (42.6) |
| ≥ 650 μm | 15 (7.9) | 12 (6.3) | 20 (10.7) | 47 (8.3) | 20 (11.2) | 19 (10.6) | 39 (10.9) |
| **フルオレセイン血管造影での血管漏出 − m (%)** | | | | | | | |
| n | 188 | 186 | 182 | 556 | 178 | 175 | 353 |
| あり | 188 (100) | 186 (100) | 182 (100) | 556 (100) | 178 (100) | 175 (100) | 353 (100) |
| なし | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **IRF の有無 − m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| あり | 190 (100) | 189 (100) | 184 (98.4) | 563 (99.5) | 176 (98.3) | 179 (98.9) | 355 (98.6) |
| なし | 0 | 0 | 3 (1.6) | 3 (0.5) | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| **SRF の有無 − m (%)** | | | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 566 | 179 | 181 | 360 |
| あり | 60 (31.6) | 62 (32.8) | 61 (32.6) | 183 (32.3) | 56 (31.3) | 67 (37.0) | 123 (34.2) |
| なし | 130 (68.4) | 127 (67.2) | 126 (67.4) | 383 (67.7) | 123 (68.7) | 114 (63.0) | 237 (65.8) |
| **DRSS − m (%)** | | | | | | | |
| n | 185 | 186 | 184 | 555 | 176 | 177 | 353 |
| 1- DR absent | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 2- Microaneurysms only | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 7 (1.3) | 0 | 2 (1.1) | 2 (0.6) |
| 3- Mild NPDR | 56 (30.3) | 57 (30.6) | 52 (28.3) | 165 (29.7) | 49 (27.8) | 37 (20.9) | 86 (24.4) |
| 4- Moderate NPDR | 51 (27.6) | 54 (29.0) | 59 (32.1) | 164 (29.5) | 55 (31.3) | 68 (38.4) | 123 (34.8) |
| 5- Moderately severe NPDR | 25 (13.5) | 15 (8.1) | 16 (8.7) | 56 (10.1) | 30 (17.0) | 20 (11.3) | 50 (14.2) |

| | B2301 試験 | | | | B2302 試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | Overall N = 566 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 | Overall N = 360 |
| 6- Severe NPDR | 39 (21.1) | 45 (24.2) | 40 (21.7) | 124 (22.3) | 26 (14.8) | 34 (19.2) | 60 (17.0) |
| 7- Mild PDR | 6 (3.2) | 3 (1.6) | 7 (3.8) | 16 (2.9) | 9 (5.1) | 7 (4.0) | 16 (4.5) |
| 8- Moderate PDR | 4 (2.2) | 8 (4.3) | 5 (2.7) | 17 (3.1) | 3 (1.7) | 5 (2.8) | 8 (2.3) |
| 9- High-Risk PDR | 0 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 5 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| 10- Very high-Risk PDR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 11- Advanced PDR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 12- Very advanced PDR | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.3，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-3.3
n：評価被験者数，m：カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数
割合は，各群での n に対する割合を示す。

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

### 3.2.1 BCVA

#### 3.2.1.1 主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

B2301 試験，B2302 試験ともに，主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。B2301 試験で検討した BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性は，検証されなかった（片側有意水準 0.025）。

- B2301 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.3（95%CI：−2.9，0.3）文字，BRO 3 mg 群で−3.3（95%CI：−5.1，−1.4）文字で，95%CI の下限値は BRO 6 mg で−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）。BRO 3 mg では，95%CI の下限値は−4 文字を下回り，AFL 2 mg に対する非劣性は検証されなかった（BRO 3 mg 群 $p = 0.227$，ANOVA）（Table 3-5）。

- B2302 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 1.2（95%CI：−0.6，3.1）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（$p < 0.001$，ANOVA）（Table 3-5）。

**Table 3-5 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）**

| | B2301 試験 | | | B2302 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 |
| **Pairwise ANOVA** [a)] | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 179 | 181 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | |
| LS mean (SE) | 7.3 (0.66) | — | 10.6 (0.67) | — | — |
| 95% CI for LS mean | (6.0, 8.6) | — | (9.2, 11.9) | — | — |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | |
| LS mean (SE) | — | 9.2 (0.57) | 10.5 (0.57) | 10.6 (0.66) | 9.4 (0.66) |
| 95% CI for LS mean | — | (8.1, 10.3) | (9.4, 11.7) | (9.3, 11.9) | (8.1, 10.7) |
| LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | | | | | |
| Difference (SE) | −3.3 (0.94) | −1.3 (0.81) | — | 1.2 (0.94) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−5.1, −1.4) | (−2.9, 0.3) | — | (−0.6, 3.1) | — |
| p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided) | 0.227 | < 0.001 | — | < 0.001 | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.1
n：解析に用いた被験者数，—：該当なし
a) ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，> 65 文字），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 主要評価項目の感度分析・補助的解析

FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，B2301 試験，B2302 試験ともに主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.2）。

また，PPS を対象に実施した補助的解析の結果，B2301 試験，B2302 試験ともに FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.3，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.3）。

なお，B2301 試験の Week 52 までの試験総括報告書 1.0 版（2021 年 3 月 31 日）を作成後に，日本人被験者 1 名（被験者番号 6019-004，AFL 2 mg 群）に治験実施計画書からの重大な逸脱があったことが新たに確認され，当該被験者を PPS から除外していないことが判明した。該当被験者は 1 名であり，B2301 試験で得られた有効性データの解釈への影響はないと考えている。該当逸脱は，試験終了時の試験総括報告書に記載する予定である（5.3.5.1-1-B2301 試験-CSR Addendum-2 項，3 項，5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.3，Listing 16.2.6-1.1）。

### 非劣性の分析感度の評価

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

1）に関しては，B2301 試験及び B2302 試験の対照群である AFL は，DME 患者での視力改善効果について，レーザー光凝固に対する優越性が VIVID 試験及び VISTA 試験で検証されている[Korobelnik et al. 2014，アイリーア審査報告書 2014]。VIVID 試験及び VISTA 試験の主要評価項目は，いずれも Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量であり，AFL とレーザー群との群間差（最小二乗平均）は VIVID 試験で 9.1（97.5%CI：6.3，11.8）文字，VISTA 試験で 10.45（97.5%CI：7.73，13.17）文字であった。AFL の VIVID 試験及び VISTA 試験の主要評価項目及び主要評価時点（Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量），用法・用量（AFL 2 mg を q4w に 5 回投与後，q8w 投与）[Korobelnik et al. 2014] 等の試験デザイン上の重要な点は，BRO の B2301 試験及び B2302 試験で踏襲している。B2301 試験及び B2302 試験で認められた BRO 及び AFL の BCVA を指標とした有効性は，AFL の VIVID 試験及び VISTA 試験と同程度であった。

2）に関しては，本試験は二重遮蔽下で医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に基づいた適切なモニタリングが実施された。その結果，治験実施計画書からの逸脱の多くは COVID-19 流行に関連するものであり，その他の重大な逸脱は，B2301 試験，B2302 試験ともに少なかったことから，いずれの試験も十分管理された条件下で適切に実施されたと考える（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.4，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.1-1.4）。なお，COVID-19 流行に関連する治験実施計画書からの逸脱の概要を CTD2.7.6 に，COVID-19 流行に関する部分集団解析の結果を 3.3.3 項に，それぞれ示す。

以上より，B2301 試験，B2302 試験での「薬剤効果に対する感度の既存の証拠」及び「治験の適切な実施」はいずれも満たされ，分析感度が存在するものと考えた。

#### 3.2.1.2 最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

B2301 試験，B2302 試験ともに，最も重要な副次評価項目である Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。

- B2301 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.5（95%CI：−3.0，−0.0）文字，BRO 3 mg 群で−3.5（95%CI：−5.2，−1.7）文字で，95%CI の下限値は BRO 6 mg で−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）（Table 3-6）。主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため，事前の規定（1.2.4.5 項，1.2.4.7 項）に従い，BRO 3 mg では最も重要な副次評価項目の仮説検定を実施しなかった。

- B2302 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で 0.9（95%CI：−0.9，2.6）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回り，AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（p＜0.001，ANOVA）（Table 3-6）。

なお，B2302 試験では，主要評価項目（3.2.1.1 項）及び最も重要な副次評価項目で BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性がすべて検証され，その他の副次評価項目（Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量）で AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の優越性が確認されたため（3.2.4.2 項），事前の規定（1.2.4.7 項）に従い，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量の AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の優越性も検証したが，優越性は示されなかった（p＝0.164）。

**Table 3-6　　Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF）**

| | B2301 試験 | | | B2302 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 |
| **Pairwise ANOVA** [a)] | | | | | |
| n | 190 | 189 | 187 | 179 | 181 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | |
| LS mean (SE) | 7.0 (0.63) | — | 10.5 (0.64) | — | — |
| 95% CI for LS mean | (5.8, 8.3) | — | (9.2, 11.7) | — | — |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | |
| LS mean (SE) | — | 9.0 (0.53) | 10.5 (0.53) | 10.3 (0.62) | 9.4 (0.62) |
| 95% CI for LS mean | — | (7.9, 10.0) | (9.4, 11.5) | (9.1, 11.5) | (8.2, 10.6) |
| LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | | | | | |
| Difference (SE) | −3.5 (0.90) | −1.5 (0.75) | — | 0.9 (0.88) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−5.2, −1.7) | (−3.0, −0.0) | — | (−0.9, 2.6) | — |
| p-value for noninferiority (4 letter margin) (1-sided) | — | < 0.001 | — | < 0.001 | — |
| p-value for superiority (1-sided) | — | — | — | 0.164 | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.4，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.4
n：解析に用いた被験者数，—：該当なし
a) ベースラインの BCVA 区分（≤65 文字，＞65 文字），年齢区分（＜65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 最も重要な副次評価項目の感度分析・補助的解析

FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，B2301 試験，B2302 試験ともに主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.5，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.5）。

また，PPS を対象に実施した補助的解析の結果，B2301 試験，B2302 試験ともに FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.6，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.6）。

### 3.2.1.3 その他の BCVA の副次評価項目

#### 3.2.1.3.1 BCVA のベースラインからの変化量の推移

B2301 試験，B2302 試験ともに，治験薬投与開始後にいずれの群も，BCVA は早期から Week 24 まで増加（改善）し，Week 52 まで改善を維持した（Figure 3-1）。

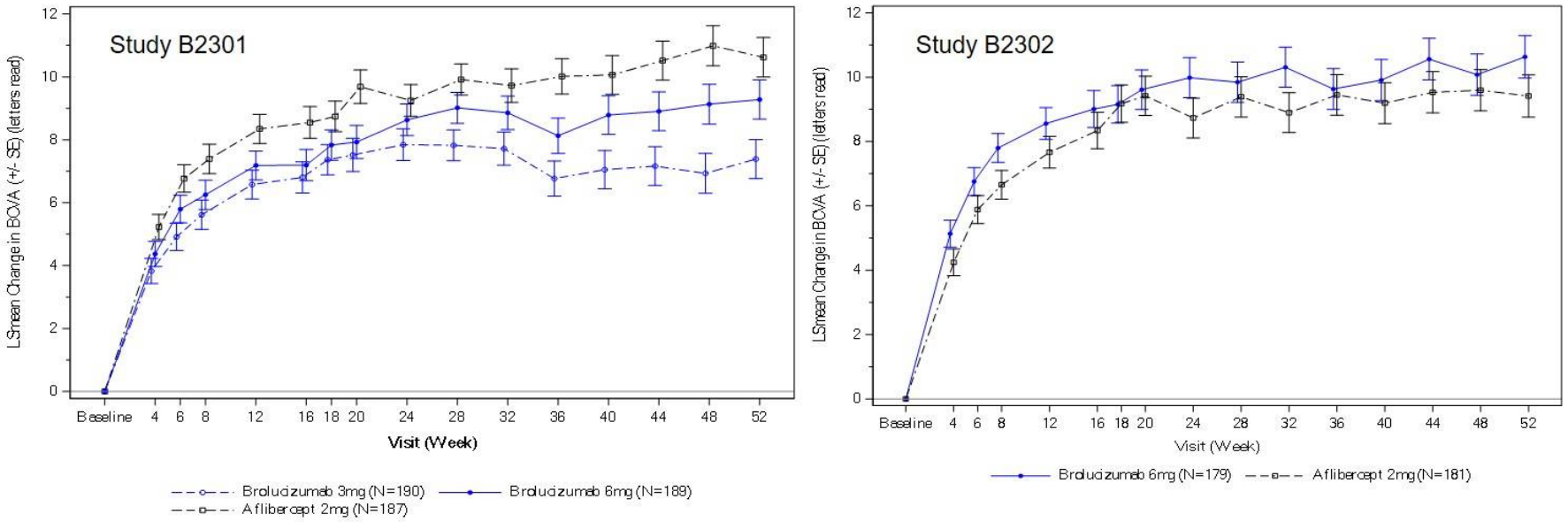
- B2301 試験

BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，Week 52 までのすべての評価時点で AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で数値的に小さく，BRO 3 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で数値的に大きかったものの，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.5）。

- B2302 試験

BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）は，Week 52 までのほとんどの評価時点で AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で数値的に大きかったものの，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-3.5）。

**Figure 3-1　　Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF）**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-5，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-5
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，> 65 文字），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

## 3.2.1.3.2 その他の BCVA の副次評価項目

### Week 4～52，Week 20～52，Week 28～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

- B2301 試験

Week 4～52，Week 20～52，Week 28～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，いずれの評価期間も AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で数値的に小さかったものの，臨床的に意味のある違いは認められなかった。BRO 3 mg 群に比べて BRO 6 mg 群では数値的に大きかった（Table 3-7）。

- B2302 試験

Week 4～52，Week 20～52，Week 28～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量は，いずれの評価期間も AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で数値的に大きかったものの，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（Table 3-7）。

**Table 3-7　その他の BCVA の副次評価項目（FAS，LOCF）**

| BCVA の副次評価項目 | BRO Dose | BRO | AFL 2 mg | difference | 95% CI for difference |
|---|---|---|---|---|---|
| B2301 試験 | | | | | |
| Week 4～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 3 mg | 6.7 | 9.0 | −2.3 | (−3.6, −1.1) |
| | 6 mg | 7.8 | 9.0 | −1.2 | (−2.5, −0.0) |
| Week 20～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 3 mg | 7.3 | 10.0 | −2.8 | (−4.2, −1.3) |
| | 6 mg | 8.7 | 10.0 | −1.4 | (−2.7, 0.0) |
| Week 28～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 3 mg | 7.2 | 10.2 | −3.0 | (−4.5, −1.5) |
| | 6 mg | 8.8 | 10.2 | −1.4 | (−2.8, 0.0) |
| Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）[b] | 3 mg | 33.5 | 39.8 | −6.2 | (−16.0, 3.6) |
| | 6 mg | 36.0 | 40.1 | −4.1 | (−13.3, 5.9) |
| Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）[b] | 3 mg | 1.6 | 0.5 | 1.1 | (−1.0, 3.3) |
| | 6 mg | 0.0 | 0.7 | −0.7 | (−2.7, −0.6) |
| B2302 試験 | | | | | |
| Week 4～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 6 mg | 9.1 | 8.4 | 0.8 | (−0.6, 2.1) |
| Week 20～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 6 mg | 10.1 | 9.3 | 0.8 | (−0.9, 2.4) |
| Week 28～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（文字）[a] | 6 mg | 10.1 | 9.4 | 0.8 | (−0.9, 2.5) |
| Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合（%）[b] | 6 mg | 46.8 | 37.2 | 9.6 | (−0.4, 20.2) |
| Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合（%）[b] | 6 mg | 1.1 | 1.8 | −0.7 | (−3.2, 1.6) |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.3，Table 14.2-3.4，Table 14.2-3.8，Table 14.2-3.17，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-3.2，Table 14.2-3.3，Table 14.2-3.4，Table 14.2-3.8，Table 14.2-3.17
—：該当なし
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。
a) ベースラインの BCVA 区分（≤65 文字，＞65 文字），年齢区分（＜65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
b) ベースラインの BCVA 区分（≤65 文字，＞65 文字），年齢区分（＜65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。割合の群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

**BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合と初回達成までの期間**

- B2301 試験

Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（36.0%）と AFL 2 mg 群（40.1%）で大きな違いはなく，BRO 3 mg 群（33.5%）では AFL 2 mg 群（39.8%）に比べて低かった（Table 3-7）。いずれの群も，BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，導入期に速やかに増加（改善）した後，Week 52 まで改善を維持した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-6，Table 14.2-3.8）。

BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上を初回達成するまでの期間の中央値（95%CI）は，BRO 6 mg 群 31.1（23.7，41.1）週，BRO 3 mg 群 40.1（24.4，NA）週，AFL 2 mg 群 32.0（20.6，48.1）週で，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で大きな違いはなく，BRO 3 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で短かった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-3.4）。

- B2302 試験

Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，BRO 6 mg 群（46.8%）では AFL 2 mg 群（37.2%）に比べて高かった（Table 3-7）。いずれの群も，BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上の被験者の割合は，導入期に速やかに増加（改善）した後，Week 52 まで改善を維持した（5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-6，Table 14.2-3.8）。

BCVA がベースラインから 15 文字以上増加又は 84 文字以上を初回達成するまでの期間の中央値（95%CI）は，BRO 6 mg 群 24.1（18.1，31.4）週，AFL 2 mg 群 20.1（18.1，25.1）週で，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 14.2-3.4）。

**BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合**

B2301 試験，B2302 試験ともに，いずれの群も，Week 52 の BCVA がベースラインから 15 文字以上減少した被験者の割合は 2.0%未満と低く，群間で大きな違いはなかった（Table 3-7，5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-3.10，Table 14.2-3.17，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 14.2-3.10，Table 14.2-3.17）。

## 3.2.2 q12w 投与継続状況

q12w 投与継続状況は BRO 群のみを対象に評価した。

### 3.2.2.1 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

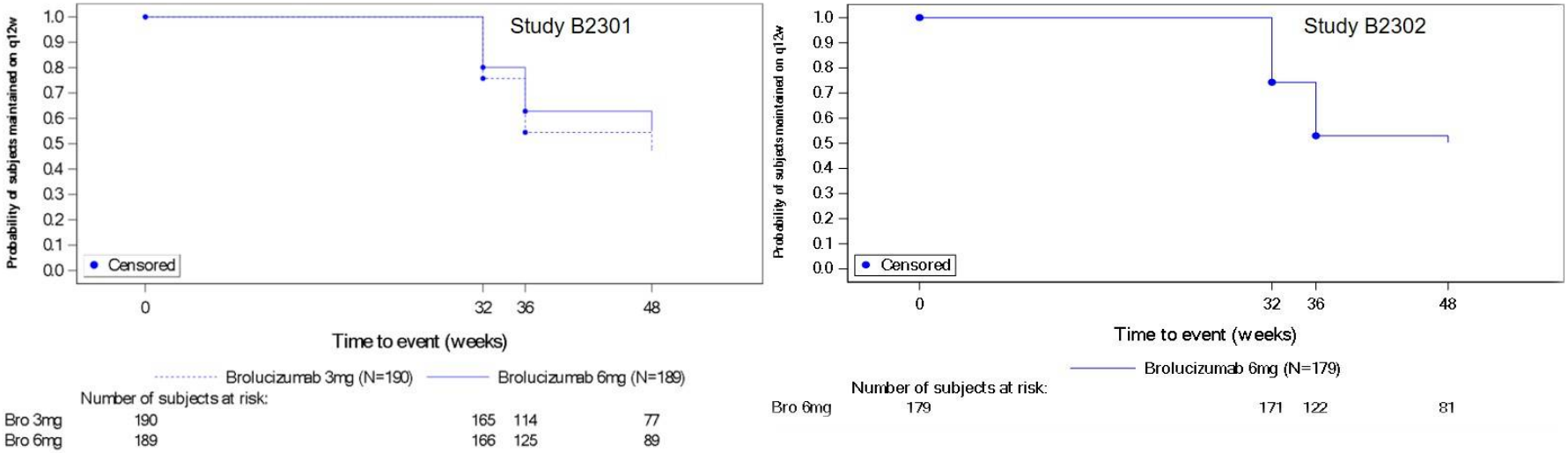
B2301 試験，B2302 試験の BRO 群で，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，B2301 試験の BRO 6 mg 群で 55.1%，BRO 3 mg 群で 47.4%，B2302 試験の BRO 6 mg 群で 50.3%と推定された（Table 3-8，Figure 3-2）。

**Table 3-8 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）**

| 評価時点（Week） | 各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数 | 各評価時点の被験者数（at risk 数） | 各評価時点の打切り被験者数 | q12w 投与継続の割合 | q12w 投与継続割合の 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| B2301 試験 | BRO 3 mg (N = 190) | | | | |
| 0 | 0 | 190 | 25 | 1 | NA, NA |
| 32 | 40 | 165 | 11 | 0.758 | 0.685, 0.816 |
| 36 | 32 | 114 | 5 | 0.545 | 0.463, 0.619 |
| 48 | 10 | 77 | 0 | 0.474 | 0.393, 0.551 |
| | BRO 6 mg (N = 189) | | | | |
| 0 | 0 | 189 | 23 | 1 | NA, NA |
| 32 | 33 | 166 | 8 | 0.801 | 0.732, 0.854 |
| 36 | 27 | 125 | 9 | 0.628 | 0.548, 0.698 |
| 48 | 11 | 89 | 0 | 0.551 | 0.469, 0.625 |
| B2302 試験 | BRO 6 mg (N = 179) | | | | |
| 0 | 0 | 179 | 8 | 1 | NA, NA |
| 32 | 44 | 171 | 5 | 0.743 | 0.670, 0.802 |
| 36 | 35 | 122 | 6 | 0.530 | 0.451, 0.602 |
| 48 | 4 | 81 | 0 | 0.503 | 0.425, 0.577 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-2.1

**Figure 3-2　　Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-3，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-3

#### 3.2.2.2 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

B2301 試験，B2302 試験の BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，B2301 試験の BRO 6 mg 群で 87.6%，BRO 3 mg 群で 87.0%，B2302 試験の BRO 6 mg 群で 95.1%と推定された（Table 3-9）。

**Table 3-9 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（FAS，BRO 群）**

| 評価時点（Week） | 各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数 | 各評価時点の被験者数（at risk 数） | 各評価時点の打切り被験者数 | q12w 投与継続の割合 | q12w 投与継続割合の 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| B2301 試験 | BRO 3 mg (N = 82) | | | | |
| 0 | 0 | 82 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 82 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 82 | 5 | 1 | NA, NA |
| 48 | 10 | 77 | 0 | 0.870 | 0.772, 0.928 |
| | BRO 6 mg (N = 98) | | | | |
| 0 | 0 | 98 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 98 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 98 | 9 | 1 | NA, NA |
| 48 | 11 | 89 | 0 | 0.876 | 0.788, 0.930 |
| B2302 試験 | BRO 6 mg (N = 87) | | | | |
| 0 | 0 | 87 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 87 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 87 | 6 | 1 | NA, NA |
| 48 | 4 | 81 | 0 | 0.951 | 0.874, 0.981 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-2.2

### 3.2.3 DA 発現状況

#### 3.2.3.1 Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合

Week 32 は，全群で直近の投与から評価までの期間が 8 週間の評価時点であった（Figure 1-1）。B2301 試験，B2302 試験ともに，Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合は，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった。

- B2301 試験

Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 20.1%，BRO 3 mg 群で 22.6%，AFL 2 mg 群で 27.8%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で良好な結果であった（Table 3-10）。

- B2302 試験

Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 24.2%，AFL 2 mg 群で 39.8%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で良好な結果であった（Table 3-10）。

**Table 3-10 Week 32 に DA ありと評価され，q8w 投与への切替えが必要な被験者の割合（FAS，observed）**

| | | | BRO 群と AFL 2 mg 群の比較 [b] | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 群 | n/M (%) | 95%CI (%) [a] | BRO (%) | AFL (%) | Difference (95% CI) (%) |
| B2301 試験 | | | | | |
| BRO 3 mg（N = 190） | 35/155 (22.6) | (16.3, 30.0) | 22.5 | 27.8 | −5.3 (−14.7, 4.2) |
| BRO 6 mg（N = 189） | 32/159 (20.1) | (14.2, 27.2) | 20.1 | 27.8 | −7.8 (−17.5, 1.8) |
| AFL 2 mg（N = 187） | 45/162 (27.8) | (21.0, 35.3) | — | — | — |
| B2302 試験 | | | | | |
| BRO 6 mg（N = 179） | 40/165 (24.2) | (17.9, 31.5) | 24.2 | 39.9 | −15.7 (−25.6, −6.0) |
| AFL 2 mg（N = 181） | 66/166 (39.8) | (32.3, 47.6) | — | — | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-4.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-4.1
n：反応変数の基準を満たす被験者数，M：評価基準を判定した被験者数，—：該当なし
a) 二項割合の 95%CI は Clopper-Pearson の正確法に基づき算出した。
b) 年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳）と投与群を固定効果とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。

## 3.2.4 解剖学的所見

### 3.2.4.1 CSFT のベースラインからの変化量の推移

B2301 試験，B2302 試験ともに，治験薬投与開始後にいずれの群も，CSFT は早期から減少（改善）し，Week 52 まで改善がみられた（Figure 3-3）。

- B2301 試験

ベースラインから Week 52 までの CSFT の変化量（最小二乗平均）は，群間で同程度であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.5）。

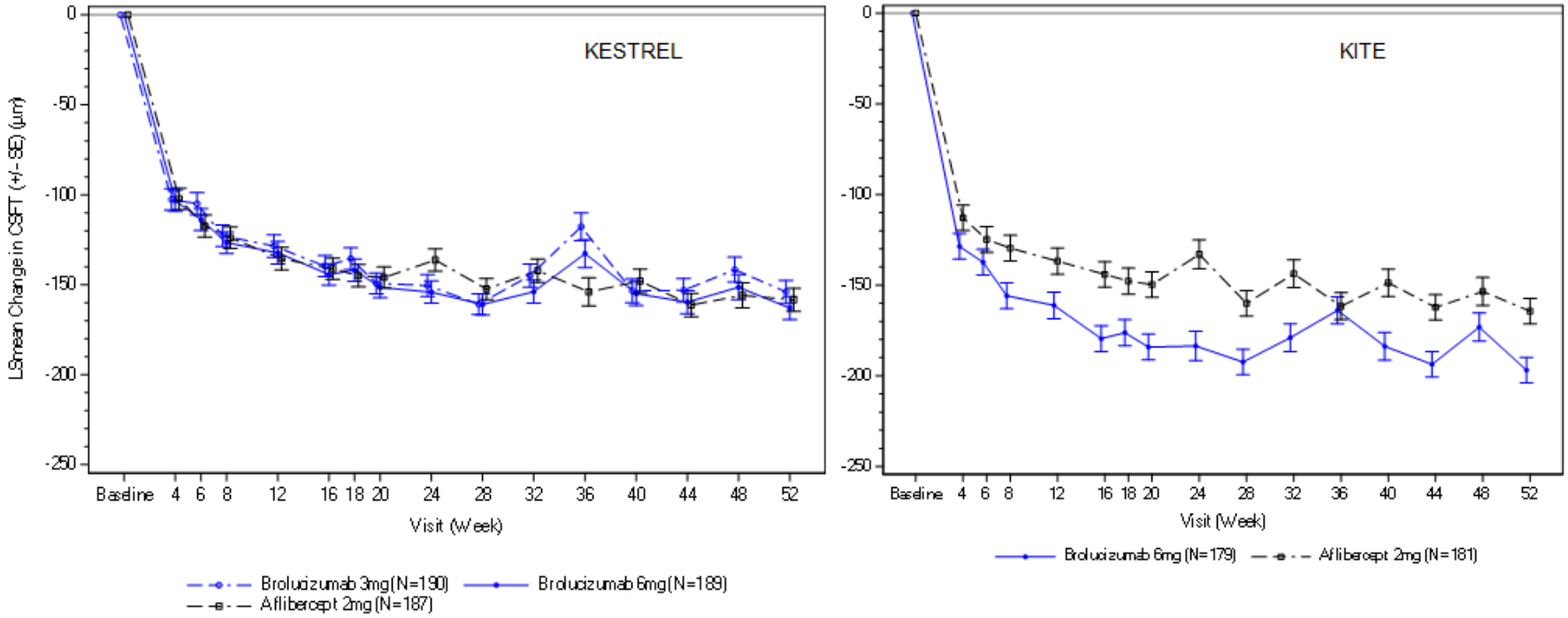
- B2302 試験

ベースラインから Week 52 までの CSFT の変化量（最小二乗平均）は，Week 36 以外のすべての評価時点で AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で大きかった。なお，Week 36 は，治験薬の直前の投与が BRO 群の多くの被験者で Week 24，AFL 群のほとんどの被験者で Week 32 であったことが影響している可能性が考えられる（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-5.5）。

一般的に，CSFT 280 µm 未満の場合は，黄斑浮腫が黄斑中心部にまで及んでいないと考えられる。B2301 試験，B2302 試験ともに，CSFT 280 µm 未満の被験者の割合は，治験薬投与開始後にいずれの群も増加し，Week 52 では AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で高かった（B2301 試験：BRO

6 mg 群 54.0%，BRO 3 mg 群 48.4%，AFL 2 mg 群 40.1%，B2302 試験：BRO 6 mg 群 57.5%，AFL 2 mg 群 41.4%）（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.6，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-5.6）。

**Figure 3-3　　Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（FAS，LOCF）**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-4，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-4
KESTREL：B2301 試験，KITE：B2302 試験
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 450 µm，≥ 450～< 650 µm，≥ 650 µm），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.2.4.2 Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量

B2302 試験では，事前の規定（1.2.4.7 項）に従い，優越性検定を実施した（片側有意水準 0.025）。B2301 試験では，主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため，事前の規定（1.2.4.7 項）に従い，優越性検定を実施しなかった。

- B2301 試験

Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は BRO 6 mg 群で−1.4（95%CI：−17.9，15.0） µm，BRO 3 mg 群で 4.9（95%CI：−12.3，22.1） µm であり，群間で大きな違いはなかった（Table 3-11）。

- B2302 試験

Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は−29.4（95%CI：−48.6，−10.2） µm であり，AFL 2 mg に対する BRO 6 mg の優越性が確認された（p＝0.001，ANOVA）（Table 3-11，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-5.3）。

**Table 3-11 Week 52 までの解剖学的所見（CSFT，SRF，IRF）の副次評価項目（FAS，LOCF）**

| 解剖学的所見（CSFT，SRF，IRF）の副次評価項目 | BRO Dose | BRO | AFL 2 mg | difference | 95% CI for difference |
|---|---|---|---|---|---|
| B2301 試験 | | | | | |
| Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm） a) | 3 mg | −153.0 | −157.9 | 4.9 | (−12.3, 22.1) |
| | 6 mg | −159.5 | −158.1 | −1.4 | (−17.9, 15.0) |
| Week 52 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%） b) | 3 mg | 59.5 | 73.6 | −14.1 | (−23.3, −4.6) |
| | 6 mg | 60.4 | 73.5 | −13.2 | (−23.2, −3.8) |
| B2302 試験 | | | | | |
| Week 40～52 の CSFT のベースラインからの平均変化量（µm） a) | 6 mg | −187.1 | −157.7 | −29.4 | (−48.6, −10.2) |
| Week 52 に SRF 又は IRF を有する被験者の割合（%） b) | 6 mg | 54.5 | 72.9 | −18.4 | (−28.5, −8.3) |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.3，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-5.3，Table 14.2-6.3
—：該当なし
a) ベースラインの CSFT 区分（< 450 µm，≥ 450～< 650 µm，≥ 650 µm），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
b) ベースラインの SRF 又は IRF の有無，年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.2.4.3 SRF 又は IRF を有する被験者の割合

B2301 試験，B2302 試験ともに，被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，いずれの群も投与開始後に経時的に低下（改善）し，Week 40 以降は AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した（Figure 3-4）。

- B2301 試験

Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 60.3%，BRO 3 mg 群で 59.5%，AFL 2 mg 群で 73.3%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.3）。群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）の推定値は，

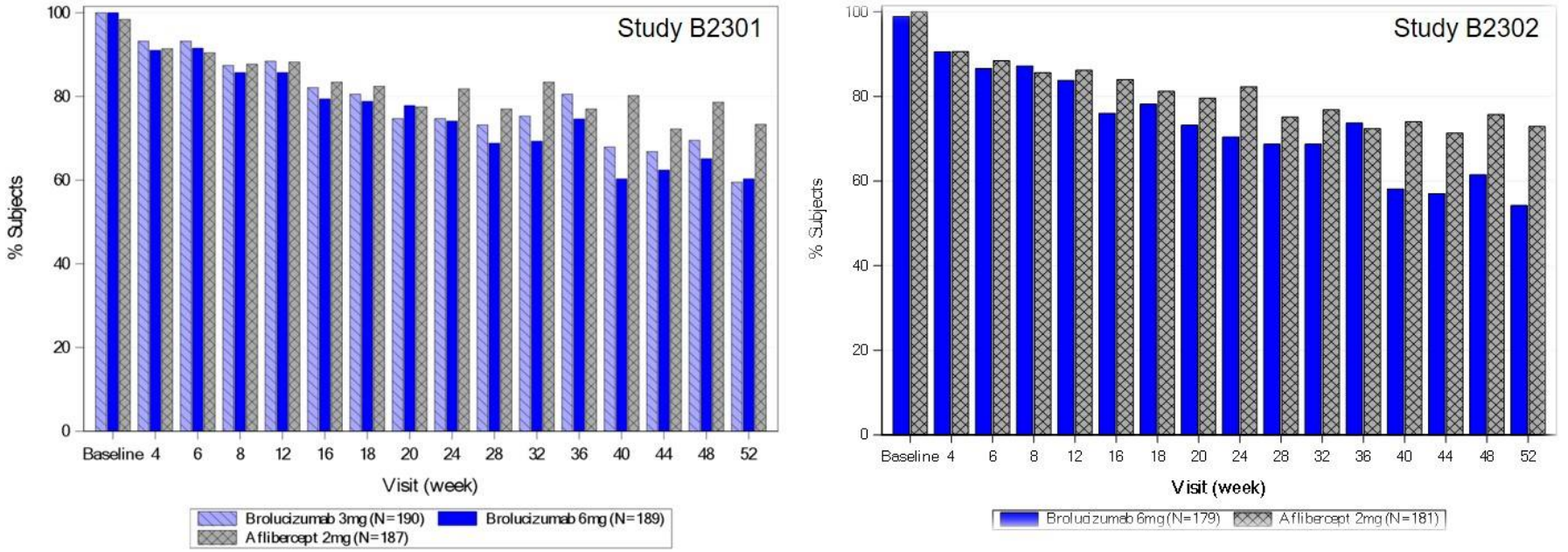
BRO 6 mg 群で−13.2%（95%CI：−23.2，−3.8），BRO 3 mg 群で−14.1%（95%CI：−23.3，−4.6）であった（Table 3-11）。

- B2302 試験

Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 54.2%，AFL 2 mg 群で 72.9%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で低かった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-6.3）。群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）の推定値は，−18.4%（95%CI：−28.5，−8.3）であった（Table 3-11）。

SRF，IRF ごとの解析結果は，第 5 部に添付した試験総括報告書に示した（5.3.5.1-1-B2301 試験-11.3.4 項，5.3.5.1-2-B2302 試験-11.3.4 項）。

**Figure 3-4　　Week 52 までの評価時点別に，中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合（FAS，LOCF）**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-7，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-7
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

#### 3.2.4.4 血管漏出を有する被験者の割合

B2301 試験，B2302 試験ともに，血管漏出を有する被験者の割合はベースラインの 100%（Table 3-4）から，いずれの群も Week 52 に低下（改善）し，いずれの試験も，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した。

- B2301 試験

Week 52 に血管漏出を有する被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 57.4%，BRO 3 mg 群で 60.3%，AFL 2 mg 群で 75.3%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で低かった。群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）の推定値は，BRO 6 mg 群で−18.2%（95%CI：−27.0，−8.1），BRO 3 mg 群で−15.2%（95%CI：−24.0，−5.6）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.4）。

- B2302 試験

Week 52 に血管漏出を有する被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 54.7%，AFL 2 mg 群で 79.4%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で低かった。群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）の推定値は，−25.4%（95%CI：−34.4，−16.3）であった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-6.4）。

### 3.2.5 DRSS

#### 3.2.5.1 DRSS の改善

B2301 試験では，DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合，及び 3 段階以上改善した被験者の割合は，Week 28 及び Week 52 のいずれも，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高かった。BRO 3 mg 群では，Week 52 での 2 段階以上改善した被験者の割合が AFL 2 mg 群に比べて高かった以外は，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群で同程度であった。B2302 試験では，Week 28 及び Week 52 のいずれも，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で同程度であった。

**DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合**

- B2301 試験

Week 28 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 26.3%，BRO 3 mg 群で 23.8%，AFL 2 mg 群で 21.2%であり，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度で，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高かった。

Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 29.6%，BRO 3 mg 群で 28.6%，AFL 2 mg 群で 21.7%であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で高かった（Table 3-12，5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-7.1）。

- B2302 試験

Week 28 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 25.0%，AFL 2 mg 群で 20.9%であり，群間で同程度であった。

Week 52 の DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 29.0%，AFL 2 mg 群で 27.7%であり，群間で同程度であった（Table 3-12，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 14.2-7.1）。

**Table 3-12 DRSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合（FAS, LOCF）**

| | B2301 試験 | | | B2302 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 |
| **Week 28** | | | | | |
| n/M (%) | 44/185 (23.8) | 49/186 (26.3) | 39/184 (21.2) | 44/176 (25.0) | 37/177 (20.9) |
| 95% CI [a)] | (17.8, 30.6) | (20.2, 33.3) | (15.5, 27.8) | (18.8, 32.1) | (15.2, 27.6) |
| BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | 23.3 | — | 21.7 | — | — |
| Difference (95% CI) | 1.6 (−5.3, 8.4) | — | — | — | — |
| BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | — | 25.8 | 21.7 | 24.9 | 21.0 |
| Difference (95% CI) | — | 4.1 (−2.1, 10.3) | — | 3.9 (−2.5, 10.9) | — |
| **Week 52** | | | | | |
| n/M (%) | 53/185 (28.6) | 55/186 (29.6) | 40/184 (21.7) | 51/176 (29.0) | 49/177 (27.7) |
| 95% CI [a)] | (22.3, 35.7) | (23.1, 36.7) | (16.0, 28.4) | (22.4, 36.3) | (21.2, 34.9) |
| BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | 28.0 | — | 22.3 | — | — |
| Difference (95% CI) | 5.8 (−1.2, 12.4) | — | — | — | — |
| BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | — | 29.0 | 22.2 | 28.9 | 27.8 |
| Difference (95% CI) | — | 6.7 (0.6, 12.9) | — | 1.1 (−5.6, 7.8) | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-7.1
n：反応変数の基準を満たす被験者数，M：評価基準を判定した被験者数，—：該当なし
a) 二項割合の 95%CI は Clopper-Pearson の正確法に基づき算出した。
b) ベースラインの DRSS 区分（≤4，≥5），年齢区分（< 65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合

- B2301 試験

Week 28 の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 17.2%，BRO 3 mg 群で 12.4%，AFL 2 mg 群で 12.0%であり，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度で，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高かった。

Week 52 の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 21.0%，BRO 3 mg 群で 13.0%，AFL 2 mg 群で 16.3%であり，BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群は同程度で，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高かった（Table 3-13，5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-7.1）。

- B2302 試験

Week 28 の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 13.1%，AFL 2 mg 群で 11.3%であり，群間で同程度であった。

Week 52 の DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合は，BRO 6 mg 群で 14.8%，AFL 2 mg 群で 15.3%であり，群間で同程度であった（Table 3-13，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 14.2-7.1）。

**Table 3-13 DRSS がベースラインから 3 段階以上改善した被験者の割合（FAS，LOCF）**

| | B2301 試験 | | | B2302 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 |
| **Week 28** | | | | | |
| n/M (%) | 23/185 (12.4) | 32/186 (17.2) | 22/184 (12.0) | 23/176 (13.1) | 20/177 (11.3) |
| 95% CI [a)] | (8.0, 18.1) | (12.1, 23.4) | (7.6, 17.5) | (8.5, 19.0) | (7.0, 16.9) |
| BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | 12.1 | — | 12.3 | — | — |
| Difference (95% CI) | −0.3 (−6.4, 5.8) | — | — | — | — |
| BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | — | 16.8 | 12.2 | 13.0 | 11.3 |
| Difference (95% CI) | — | 4.6 (−1.3, 11.0) | — | 1.7 (−4.0, 8.0) | — |
| **Week 52** | | | | | |
| n/M (%) | 24/185 (13.0) | 39/186 (21.0) | 30/184 (16.3) | 26/176 (14.8) | 27/177 (15.3) |
| 95% CI [a)] | (8.5, 18.7) | (15.4, 27.5) | (11.3, 22.5) | (9.9, 20.9) | (10.3, 21.4) |
| BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | 12.6 | — | 16.8 | — | — |
| Difference (95% CI) | −4.2 (−10.2, 2.2) | — | — | — | — |
| BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の比較 [b)] | | | | | |
| Proportion estimates (%) | — | 20.5 | 16.7 | 14.7 | 15.3 |
| Difference (95% CI) | — | 3.9 (−2.2, 10.5) | — | −0.6 (−7.1, 5.7) | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-7.2
n：反応変数の基準を満たす被験者数，M：評価基準を判定した被験者数，—：該当なし
a) 二項割合の 95%CI は Clopper-Pearson の正確法に基づき算出した。
b) DRSS（≤4，≥5），年齢区分（<65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。群間差の 95%CI はブートストラップ法を用いて算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.2.5.2 DRSS の悪化

B2301 試験，B2302 試験ともに，DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合は，いずれの群も 5%未満と低く，DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者は BRO 6 mg 群のそれぞれ 1 名のみであった。

**DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合**

- B2301 試験

DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合は，Week 28 は BRO 6 mg 群で 3.2%，BRO 3 mg 群で 3.2%，AFL 2 mg 群で 0.5%，Week 52 は BRO 6 mg 群で 2.7%，BRO 3 mg 群で 3.8%，AFL 2 mg 群で 0.5%であり，いずれの群も低かった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.3，Figure 14.2-7.2）。

- B2302 試験

DRSS がベースラインから 2 段階以上悪化した被験者の割合は，Week 28 は BRO 6 mg 群で 2.3%，AFL 2 mg 群で 0.6%，Week 52 は BRO 6 mg 群で 1.7%，AFL 2 mg 群で 1.1%であり，いずれの群も低かった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-7.3，Figure 14.2-7.2）。

**DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者の割合**

- B2301 試験

Week 28 及び Week 52 のいずれも，DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（0.5%）のみで，BRO 3 mg 群及び AFL 2 mg 群では認められなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.4，Figure 14.2-7.2）。

- B2302 試験

Week 28 及び Week 52 のいずれも，DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（0.6%）のみで，AFL 2 mg 群では認められなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-7.4，Figure 14.2-7.2）。

### 3.2.5.3 DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した被験者の割合

B2301 試験，B2302 試験ともに，Week 52 までに DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した被験者は BRO 6 mg 群のそれぞれ 1 名のみであり，両被験者は DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者（3.2.5.2 項）と同一であった。

- B2301 試験

Week 52 までに DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（0.6%）のみで，BRO 3 mg 群及び AFL 2 mg 群では認められなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-7.5）。BRO 6 mg 群の 1 名（被験者番号 5050004）は，DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者（3.2.5.2 項）と同一であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.6-5.1）。

- B2302 試験

Week 52 までに DRSS スコア 61 以上の PDR に進行した被験者は，BRO 6 mg 群の 1 名（0.6%）のみで，AFL 2 mg 群では認められなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-7.5）。BRO 6 mg 群の 1 名（被験者番号 1302001）は，DRSS がベースラインから 3 段階以上悪化した被験者（3.2.5.2 項）と同一であった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Listing 16.2.6-5.1）。

### 3.2.6 VFQ-25

B2301 試験，B2302 試験ともに，治験薬投与開始後にいずれの群も，総合的な視機能を示す VFQ-25 合計スコアは，Week 28，Week 52 で増加（改善）した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-8.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-8.1）。

- B2301 試験

Week 28 の VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.9（95%CI：−4.2，0.3），BRO 3 mg 群で−0.9（95%CI：−3.0，1.2）であり，群間で大きな違いはなかった。

Week 52 の VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.0（95%CI：−3.4，1.4），BRO 3 mg 群で−2.3（95%CI：−4.7，0.1）であり，群間で大きな違いはなかった（Table 3-14）。

- B2302 試験

Week 28 の VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，−0.2（95%CI：−2.3，1.9）であり，群間で大きな違いはなかった。

Week 52 の VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，2.5（95%CI：0.2，4.8）であり，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群で高かった（Table 3-14）。

**Table 3-14 VFQ-25 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，observed）**

| | B2301 試験 | | | B2302 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 189 | AFL 2 mg N = 187 | BRO 6 mg N = 179 | AFL 2 mg N = 181 |
| **Week 28 Pairwise ANOVA** [a] | | | | | |
| n | 165 | 173 | 168 | 166 | 168 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | 6.2 | — | 7.1 | — | — |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | — | 5.9 | 7.9 | 5.9 | 6.1 |
| LS mean difference (95% CI)（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | −0.9 (−3.0, 1.2) | −1.9 (−4.2, 0.3) | — | −0.2 (−2.3, 1.9) | — |
| **Week 52 Pairwise ANOVA** [a] | | | | | |
| n | 151 | 148 | 157 | 143 | 150 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | 5.4 | — | 7.7 | — | — |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | — | 7.1 | 8.1 | 9.1 | 6.5 |
| LS mean difference (95% CI)（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | −2.3 (−4.7, 0.1) | −1.0 (−3.4, 1.4) | — | 2.5 (0.2, 4.8) | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-8.14，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-8.14
n：ベースライン及び該当する来院時に欠測値がない被験者数，—：該当なし
a) 投与群を固定効果，対応するベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。

## 3.3 部分集団における結果の比較

B2301 試験の日本人／日本人以外の部分集団別の結果を 3.3.1 項に，B2301 試験及び B2302 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団別の結果を 3.3.2 項に，COVID-19 流行に関する部分集団別の結果を 3.3.3 項に示す。

### 3.3.1 日本人／日本人以外の部分集団解析

本項では，日本人／日本人以外の部分集団別に，被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性を示した上で，主要評価項目，最も重要な副次評価項目，BCVA の各評価時点でのベースラインからの変化量，q12w 投与継続状況，CSFT のベースラインからの変化量，SRF 又は IRF を有する被験者の割合の検討結果を示す。

**被験者の内訳**

B2301 試験では日本人 61 名がランダム化され（BRO 6 mg 群に 19 名，BRO 3 mg 群に 20 名，AFL 2 mg 群に 22 名，以下同順），すべての被験者に治験薬を投与され FAS に含まれた。Week 52 までに試験を中止した被験者は 7 名（2 名，4 名，1 名）で，群間に大きな違いはなかった。中止理由は有害事象が 4 名（1 名，3 名，0 名），同意撤回が 2 名（1 名，1 名，0 名），及び治験実施計画書からの逸脱が 1 名（0 名，0 名，1 名）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.7）。

日本人以外は 505 名がランダム化され（170 名，170 名，165 名），すべての被験者に治験薬を投与され FAS に含まれた。Week 52 までに試験を中止した被験者は 45 名（16 名，15 名，14 名）で，群間に大きな違いはなかった。主な中止理由は同意撤回が 19 名（8 名，7 名，4 名），有害事象が 8 名（1 名，2 名，5 名），死亡が 8 名（5 名，1 名，2 名），及び追跡不能が 7 名（1 名，3 名，3 名）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-1.7）。

**人口統計学的特性及びその他の特性**

日本人（61 名）の平均年齢は 65.6 歳で，65 歳以上の割合は 67.2%，男性の割合は 63.9%であった。HbA1c の平均値は 7.27%で，DME の罹病期間の平均値は 20.8 ヵ月であった。BCVA の平均値は 67.4 文字で，65 文字超の被験者の割合は 67.2%であった。CSFT の平均値は 470.9 µm で，BRO 6 mg 群では他の 2 群と比べて薄かった（BRO 6 mg 群 437.1 µm，BRO 3 mg 群 477.1 µm，AFL 2 mg 群 494.4 µm，以下同順）。全員が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 27.9%であった。PDR の被験者の割合は約 1 割であった。CSFT を除き，人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はみられなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.10，Table 14.1-3.11，Table 14.1-3.12）。

日本人以外（505 名）の平均年齢は 63.3 歳，65 歳以上の割合は 45.7%で，日本人と比べてわずかに若かった。男性の割合は 62.6%，HbA1c の平均値は 7.58%であった。DME の罹病期間の平均値は 9.2 ヵ月で，日本人と比べて短かった。BCVA の平均値は 65.6 文字で，65 文字超の被験者の割合は 61.2%であった。CSFT の平均値は 460.4 µm で，BRO 群では AFL 2 mg 群と比べてわずかに薄かった（454.9 µm，453.5 µm，473.1 µm）。ほとんど（99.4%）が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 32.9%で，PDR の被験者の割合は 1 割未満であった。人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はみられなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.1-3.10，Table 14.1-3.11，Table 14.1-3.12）。

### 3.3.1.1 主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，日本人では BRO 6 mg 群で−0.9（95%CI：−5.0，3.2）文字，BRO 3 mg 群で−2.2（95%CI：−5.9，1.5）文字，日本人以外では BRO 6 mg 群で−1.3（95%CI：−3.1，0.4）文字，BRO 3 mg 群で−3.5（95%CI：−5.5，−1.4）文字であった（Table 3-15）。

日本人／日本人以外での，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL に対する BRO の結果は一貫していた。

**Table 3-15 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）**

| | 日本人 | | | 日本人以外 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 20 | BRO 6 mg N = 19 | AFL 2 mg N = 22 | BRO 3 mg N = 170 | BRO 6 mg N = 170 | AFL 2 mg N = 165 |
| **Pairwise ANOVA** [a)] | | | | | | |
| n | 20 | 19 | 22 | 170 | 170 | 165 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| LS mean (SE) | 7.0 (1.31) | — | 9.2 (1.24) | 7.3 (0.73) | — | 10.8 (0.74) |
| 95% CI for LS mean | (4.3, 9.6) | — | (6.7, 11.7) | (5.9, 8.7) | — | (9.3, 12.2) |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| LS mean（SE） | — | 7.5 (1.47) | 8.4 (1.37) | — | 9.5 (0.61) | 10.8 (0.62) |
| 95% CI for LS mean | — | (4.5, 10.5) | (5.6, 11.1) | — | (8.3, 10.7) | (9.6, 12.0) |
| LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| Difference (SE) | −2.2 (1.83) | −0.9 (2.01) | — | −3.5 (1.04) | −1.3 (0.88) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−5.9, 1.5) | (−5.0, 3.2) | — | (−5.5, −1.4) | (−3.1, 0.4) | — |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.7
n：解析に用いた被験者数，—：該当なし
a) ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，＞65 文字），年齢区分（＜ 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.3.1.2 最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，日本人では BRO 6 mg 群で−1.9（95%CI：−5.5，1.8）文字，BRO 3 mg 群で−2.8（95%CI：−6.9，1.2）文字，日本人以外では BRO 6 mg 群で−1.4（95%CI：−3.0，0.2）文字，BRO 3 mg 群で−3.6（95%CI：−5.5，−1.6）文字であった（Table 3-16）。

日本人／日本人以外での，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，BRO 3 mg，6 mg ともに−4 文字を上回り，AFL に対する BRO の結果は一貫していた。

**Table 3-16 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）**

| | 日本人 | | | 日本人以外 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 20 | BRO 6 mg N = 19 | AFL 2 mg N = 22 | BRO 3 mg N = 170 | BRO 6 mg N = 170 | AFL 2 mg N = 165 |
| **Pairwise ANOVA** [a)] | | | | | | |
| n | 20 | 19 | 22 | 170 | 170 | 165 |
| LS mean estimate（BRO 3 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| LS mean (SE) | 6.7 (1.42) | — | 9.5 (1.36) | 7.1 (0.69) | — | 10.6 (0.70) |
| 95% CI for LS mean | (3.8, 9.5) | — | (6.7, 12.2) | (5.7, 8.4) | — | (9.2, 12.0) |
| LS mean estimate（BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| LS mean（SE） | — | 6.8 (1.32) | 8.7 (1.22) | — | 9.2 (0.57) | 10.7 (0.58) |
| 95% CI for LS mean | — | (4.2, 9.5) | (6.2, 11.2) | — | (8.1, 10.4) | (9.5, 11.8) |
| LS mean difference（BRO 群 – AFL 2 mg 群） | | | | | | |
| Difference (SE) | −2.8 (2.00) | −1.9 (1.81) | — | −3.6 (0.98) | −1.4 (0.81) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−6.9, 1.2) | (−5.5, 1.8) | — | (−5.5, −1.6) | (−3.0, 0.2) | — |

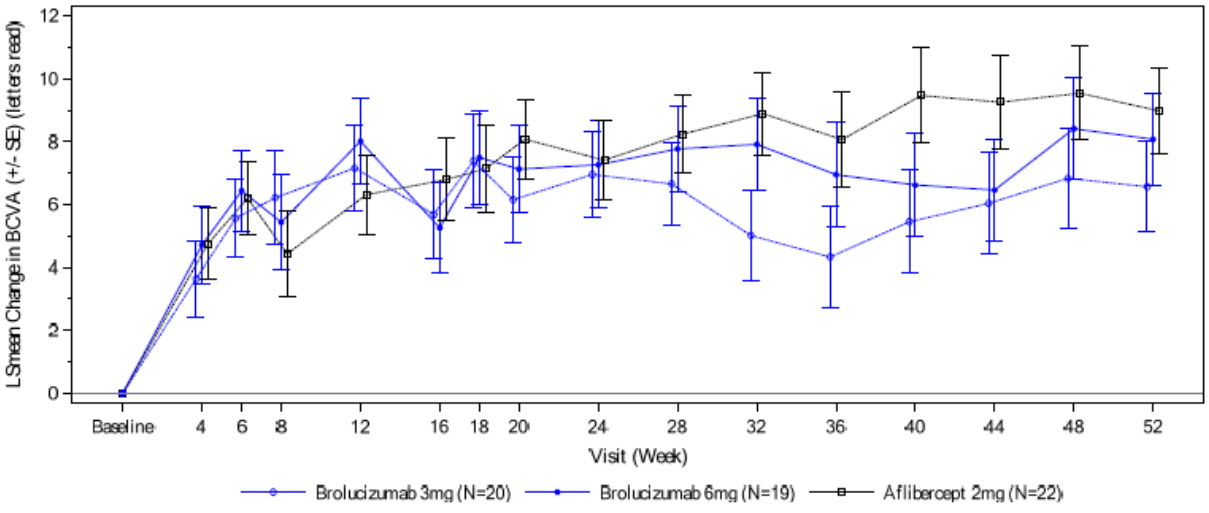
Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.8
n：解析に用いた被験者数，—：該当なし
a) ベースラインの BCVA 区分（≤65 文字，>65 文字），年齢区分（<65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.3.1.3 BCVA のベースラインからの変化量の推移

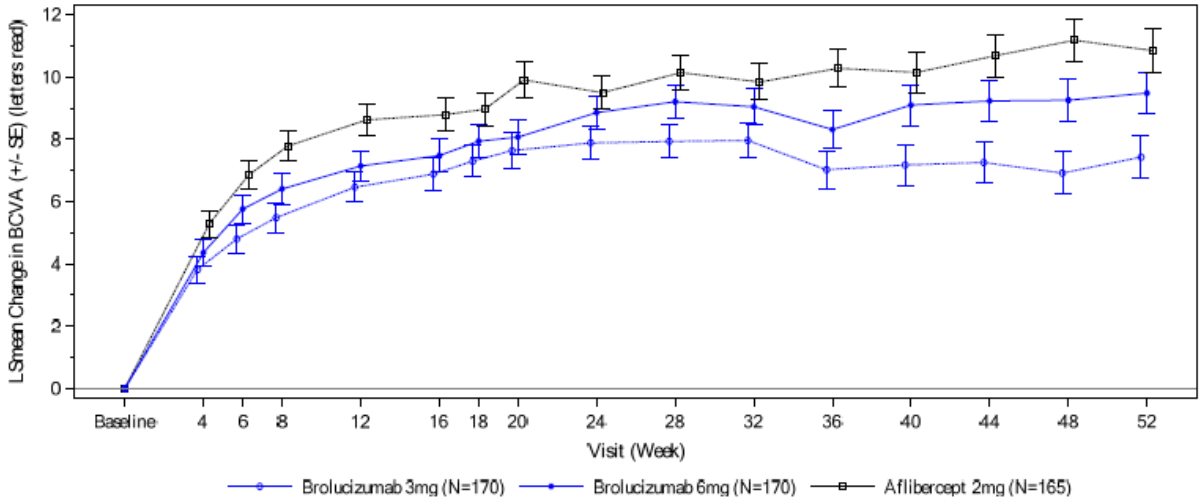
日本人／日本人以外ともに，治験薬投与開始後にいずれの群も，BCVA は早期から Week 24 まで増加（改善）し，Week 52 まで改善を維持した。日本人と日本人以外で大きな違いはなかった（Figure 3-5）。

**Figure 3-5 Week 52 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）**

**日本人**



**日本人以外**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-3.11
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，＞ 65 文字），年齢区分（＜ 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.3.1.4 q12w 投与継続状況

Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合，及び初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，日本人と日本人以外で大きな違いはなかった。詳細を以下に示す。

**Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合**

BRO 群で，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，日本人では BRO 6 mg 群で 54.3%，BRO 3 mg 群で 30.0%，日本人以外では BRO 6 mg 群で 55.1%，BRO 3 mg 群で 49.9%と推定された（Table 3-17，Figure 3-6）。

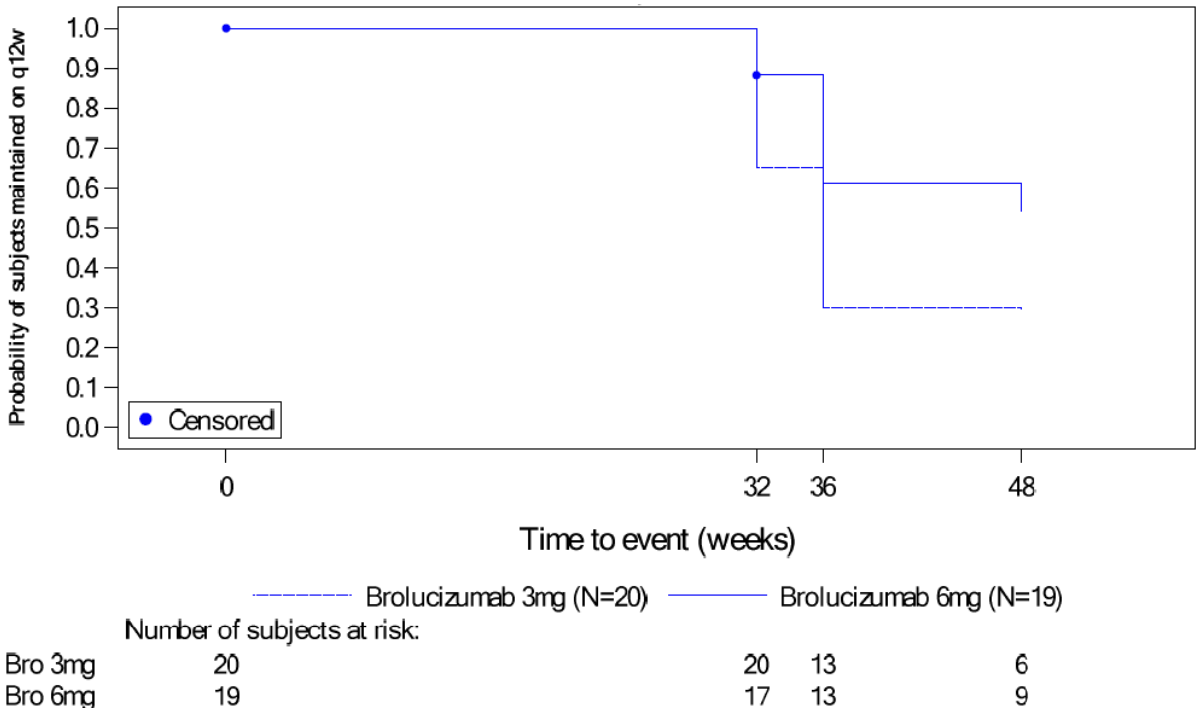
**Table 3-17 Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）**

| 評価時点（Week） | 各評価時点で初めてq8w 投与を必要とされた被験者数 | 各評価時点の被験者数（at risk 数） | 各評価時点の打切り被験者数 | q12w 投与継続の割合 | q12w 投与継続割合の 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | BRO 3 mg (N = 20) | | | | |
| 0 | 0 | 20 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 7 | 20 | 0 | 0.650 | 0.403, 0.815 |
| 36 | 7 | 13 | 0 | 0.300 | 0.123, 0.501 |
| 48 | 0 | 6 | 0 | 0.300 | 0.123, 0.501 |
| | BRO 6 mg (N = 19) | | | | |
| 0 | 0 | 19 | 2 | 1 | NA, NA |
| 32 | 2 | 17 | 2 | 0.882 | 0.606, 0.969 |
| 36 | 4 | 13 | 0 | 0.611 | 0.328, 0.804 |
| 48 | 1 | 9 | 0 | 0.543 | 0.271, 0.751 |
| 日本人以外 | BRO 3 mg (N = 170) | | | | |
| 0 | 0 | 170 | 25 | 1 | NA, NA |
| 32 | 33 | 145 | 11 | 0.772 | 0.695, 0.832 |
| 36 | 25 | 101 | 5 | 0.581 | 0.494, 0.659 |
| 48 | 10 | 71 | 0 | 0.499 | 0.411, 0.581 |
| | BRO 6 mg (N = 170) | | | | |
| 0 | 0 | 170 | 21 | 1 | NA, NA |
| 32 | 31 | 149 | 6 | 0.792 | 0.718, 0.849 |
| 36 | 23 | 112 | 9 | 0.629 | 0.545, 0.702 |
| 48 | 10 | 80 | 0 | 0.551 | 0.464, 0.629 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.9

**Figure 3-6　Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）**

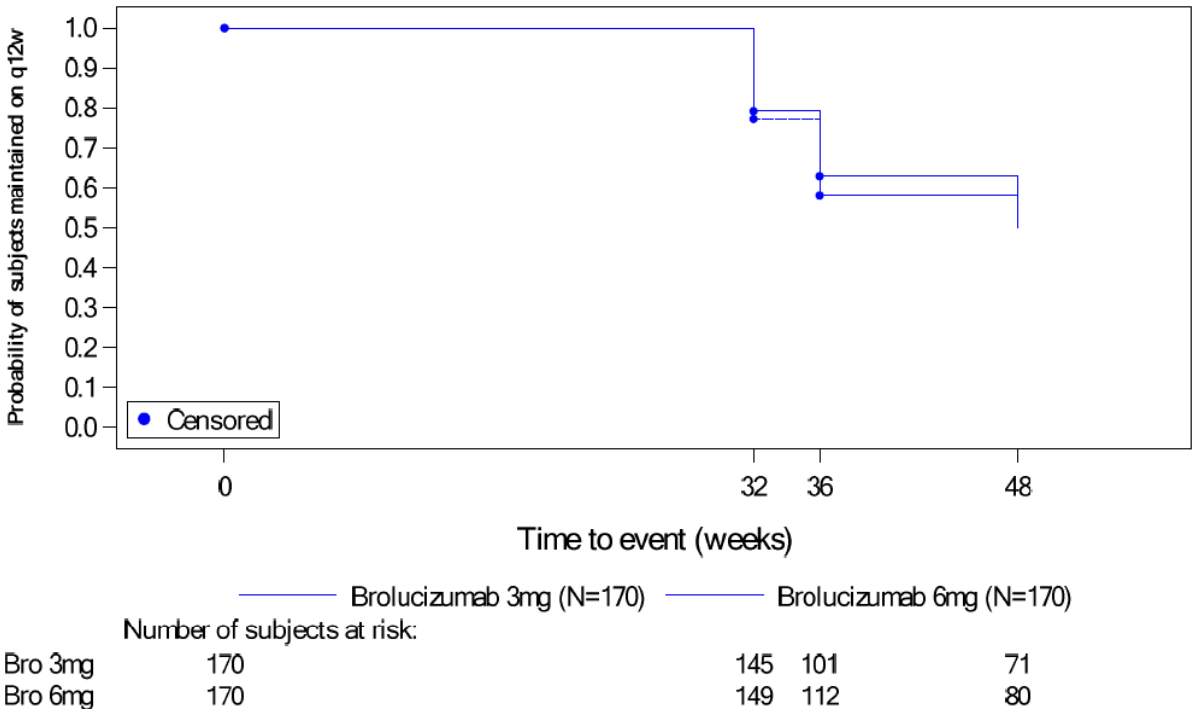
**日本人**




Number of subjects at risk:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Bro 3mg | 20 | 20 | 13 | 6 |
| Bro 6mg | 19 | 17 | 13 | 9 |

**日本人以外**




Number of subjects at risk:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Bro 3mg | 170 | 145 | 101 | 71 |
| Bro 6mg | 170 | 149 | 112 | 80 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-2.3

**初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合**

BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，日本人では BRO 6 mg 群で 88.9%，BRO 3 mg 群で 100%，日本人以外では BRO 6 mg 群で 87.5%，BRO 3 mg 群で 85.9%と推定された（Table 3-18）。

**Table 3-18 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の推定値（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，BRO 群）**

| 評価時点（Week） | 各評価時点で初めて q8w 投与を必要とされた被験者数 | 各評価時点の被験者数（at risk 数） | 各評価時点の打切り被験者数 | q12w 投与継続の割合 | q12w 投与継続割合の 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | BRO 3 mg (N = 6) | | | | |
| 0 | 0 | 6 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 6 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 6 | 0 | 1 | NA, NA |
| 48 | 0 | 6 | 0 | 1 | NA, NA |
| | BRO 6 mg (N = 9) | | | | |
| 0 | 0 | 9 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 9 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 9 | 0 | 1 | NA, NA |
| 48 | 1 | 9 | 0 | 0.889 | 0.433, 0.984 |
| 日本人以外 | BRO 3 mg (N = 76) | | | | |
| 0 | 0 | 76 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 76 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 76 | 5 | 1 | NA, NA |
| 48 | 10 | 71 | 0 | 0.859 | 0.754, 0.922 |
| | BRO 6 mg (N = 89) | | | | |
| 0 | 0 | 89 | 0 | 1 | NA, NA |
| 32 | 0 | 89 | 0 | 1 | NA, NA |
| 36 | 0 | 89 | 9 | 1 | NA, NA |
| 48 | 10 | 80 | 0 | 0.875 | 0.780, 0.931 |

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.10

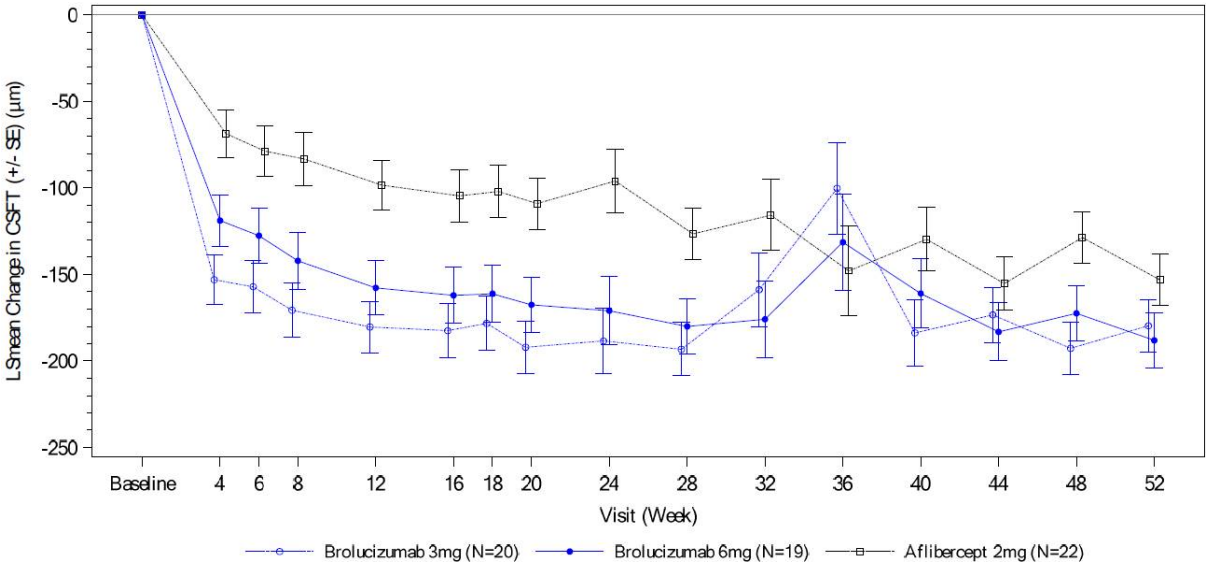
### 3.3.1.5 CSFT のベースラインからの変化量の推移

日本人／日本人以外ともに，治験薬投与開始後にいずれの群も，CSFT は早期から減少（改善）し，Week 52 まで改善がみられた。治験薬投与期間中，日本人では，AFL 2 mg 群に比べて BRO 6 mg 群及び BRO 3 mg 群で CSFT の減少幅が大きかった。日本人以外では，CSFT の減少幅は群間で同程度であった（Figure 3-7）。

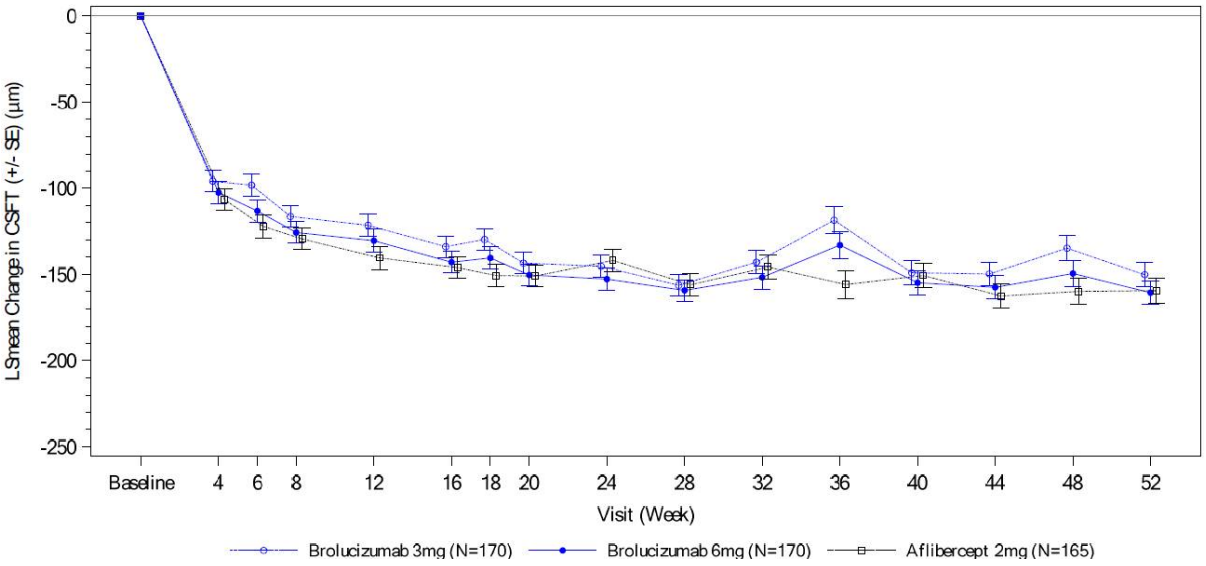
CSFT のベースラインからの変化量は，日本人では各群の被験者数が少なく，評価時点別の変動幅がやや大きかったものの，日本人の BRO 6 mg 群と日本人以外の BRO 6 mg 群で大きな違いは認められなかった。

**Figure 3-7　Week 52 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（B2301 試験，FAS，日本人／日本人以外，LOCF）**

**日本人**




**日本人以外**




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-5.3
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 450 µm，≥ 450～< 650 µm，≥ 650 µm），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

#### 3.3.1.6 SRF 又は IRF を有する被験者の割合

日本人／日本人以外ともに，被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，いずれの群も投与開始後に低下（改善）し，Week 40 以降は AFL 2 mg 群に比べて BRO 群でより低下した（5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 14.2-6.6）。

日本人では，Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は BRO 6 mg 群で 57.9%，BRO 3 mg 群で 50.0%，AFL 2 mg 群で 72.7%であった。群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）の推定値は，BRO 6 mg 群で−16.2%（95%CI：−44.5，15.8），BRO 3 mg 群で−21.6%（95%CI：−50.5，9.1）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.7）。

日本人以外では，Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は BRO 6 mg 群で 60.6%，BRO 3 mg 群で 60.6%，AFL 2 mg 群で 73.3%であった。群間差（BRO 群 − AFL 2 mg 群）の推定値は，BRO 6 mg 群で−13.0%（95%CI：−23.0，−2.6），BRO 3 mg 群で−13.0%（95%CI：−22.8，−3.0）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-6.7）。

Week 52 に被験眼の中心サブフィールドに SRF 又は IRF を有する被験者の割合は，日本人と日本人以外で大きな違いはなかった。

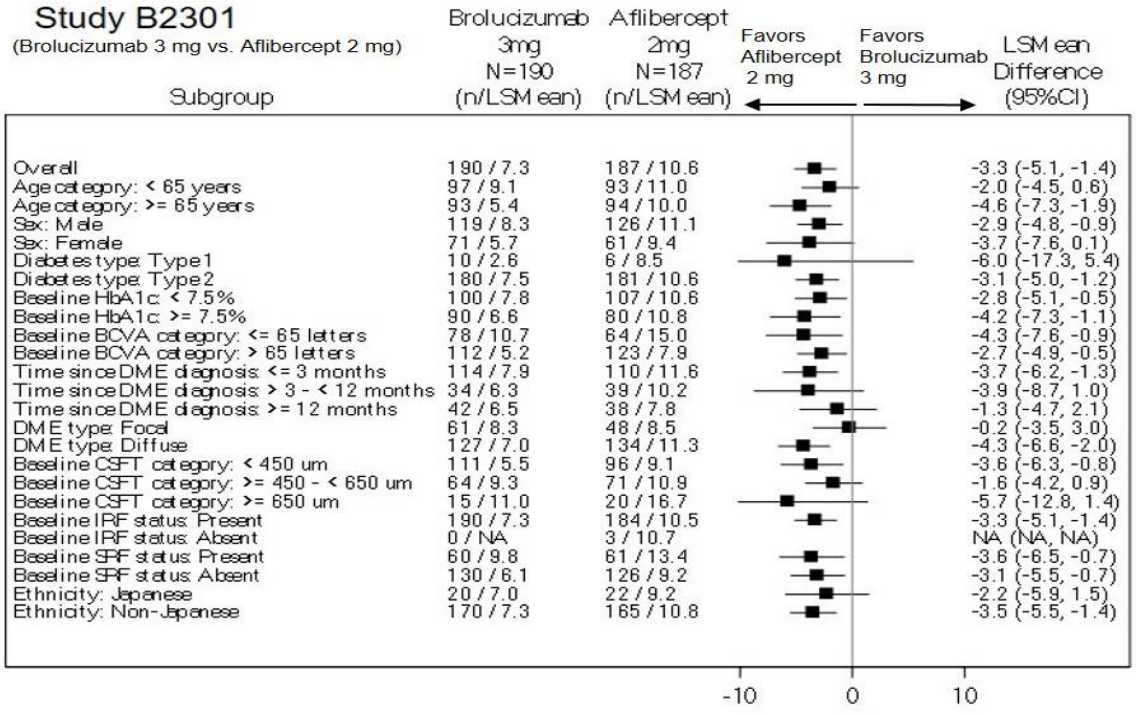
### 3.3.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を因子とした部分集団解析

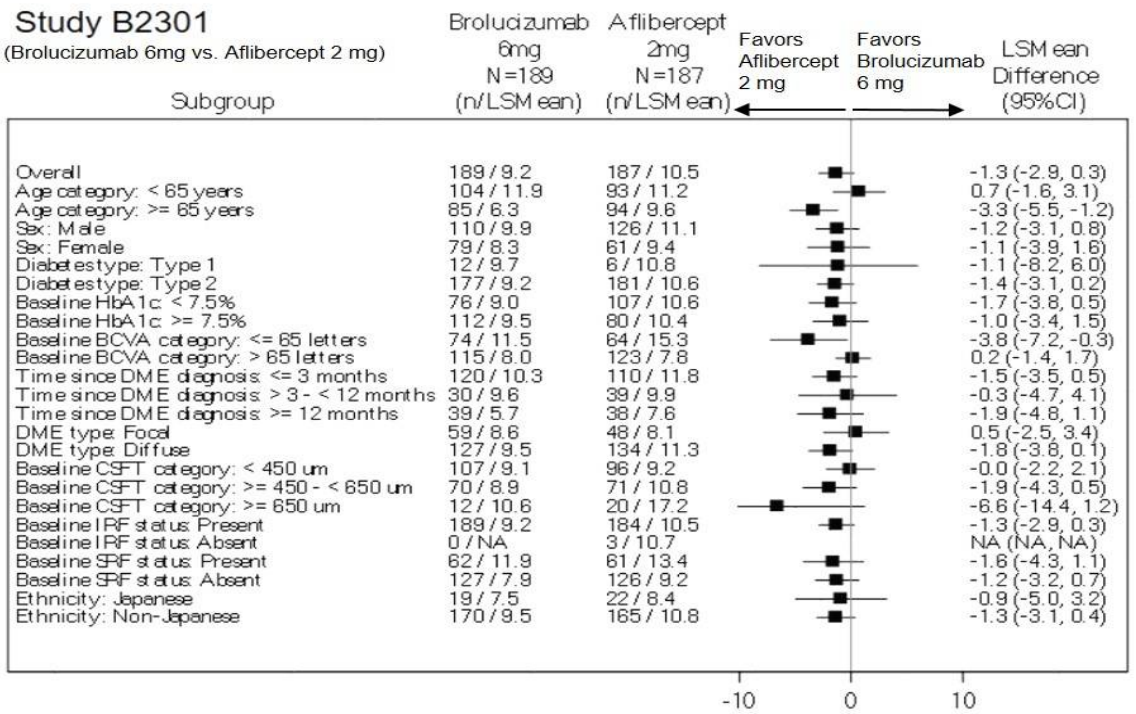
本項では，B2301 試験及び B2302 試験の人口統計学的特性（年齢，性別）及びベースラインの疾患特性（糖尿病の型，HbA1c，BCVA，DME の罹病期間，DME の種類，CSFT，滲出液）を因子とした部分集団別の主要評価項目及び最も重要な副次評価項目の結果を示す。

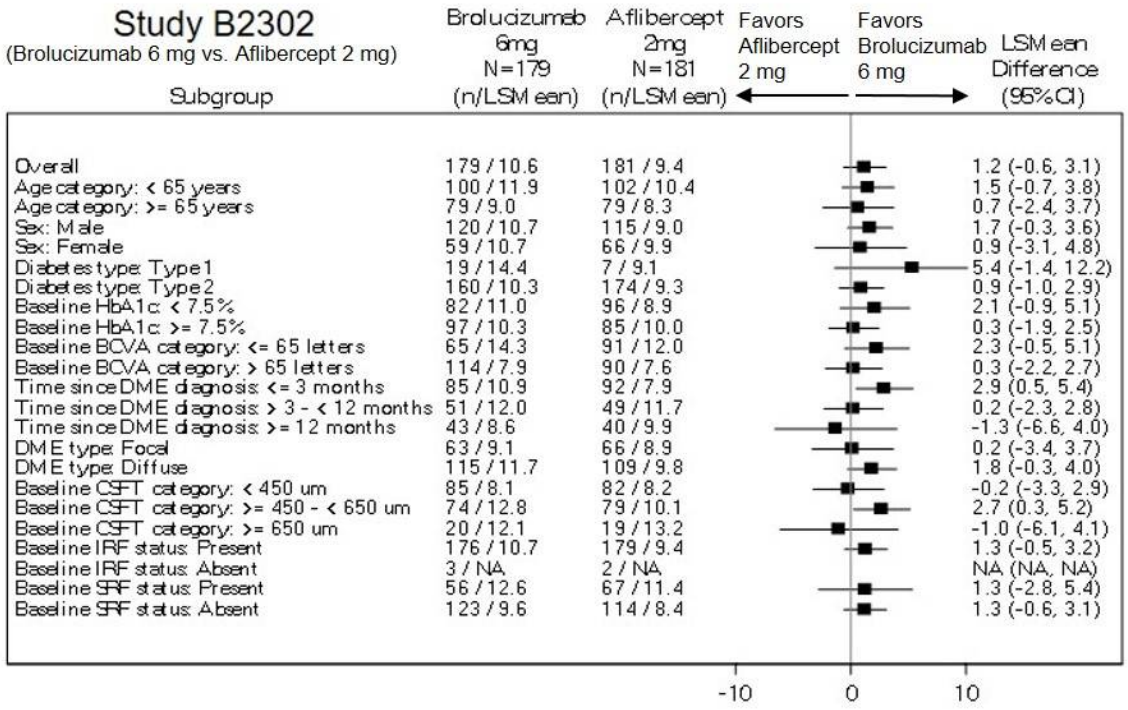
#### 3.3.2.1 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

1 型糖尿病，CSFT 650 µm 以上，IRF なし等の一部の部分集団では被験者数が少なく評価が困難であるものの，B2301 試験，B2302 試験ともに，ほとんどの部分集団で，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は全集団と大きな違いはなく，BRO 6 mg 群の有効性が示された。B2301 試験では年齢 65 歳以上，BCVA 65 文字以下の部分集団では 95%CI の上限値が 0 文字を下回り，一部の部分集団で AFL 2 mg 群の高い有効性がみられた一方で，B2302 試験では DME の罹病期間 3 ヵ月以下，CSFT 450 µm 以上 650 µm 未満の部分集団では 95%CI の下限値が 0 文字を上回り，一部の部分集団で BRO 6 mg 群の高い有効性がみられ，いずれの因子についても両試験で特定の一貫した傾向はみられなかった。B2301 試験の BRO 3 mg 群でも同様に，ほとんどの部分集団で全集団と大きな違いはなかった（Figure 3-8）。

**Figure 3-8 Forest plot：部分集団別の Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（FAS，LOCF）**



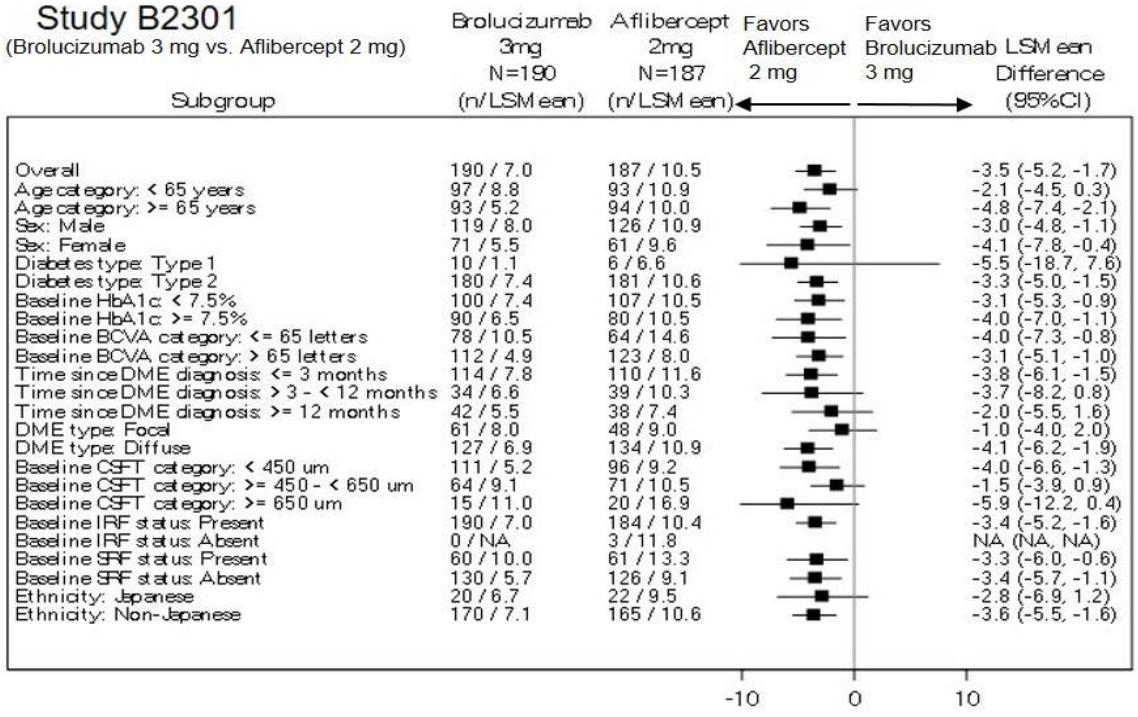


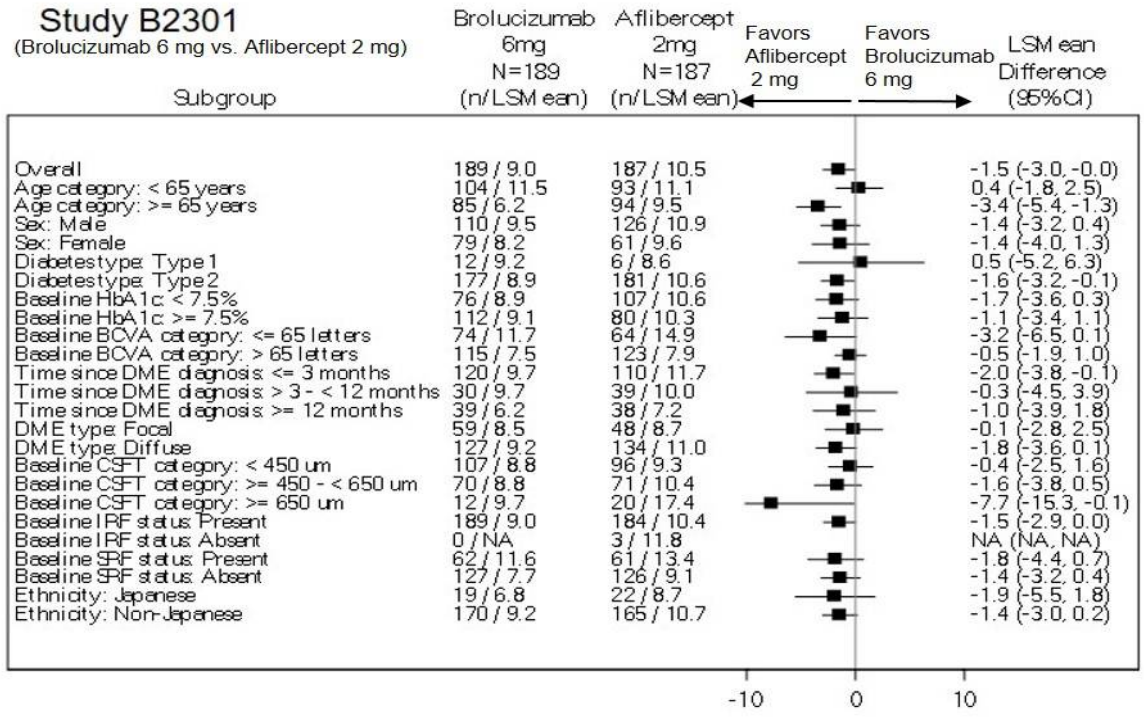

Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-1
ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，＞ 65 文字），年齢区分（＜ 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。BCVA，年齢別の解析では，ANOVA モデルの固定効果から BCVA 区分又は年齢区分を除いた。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

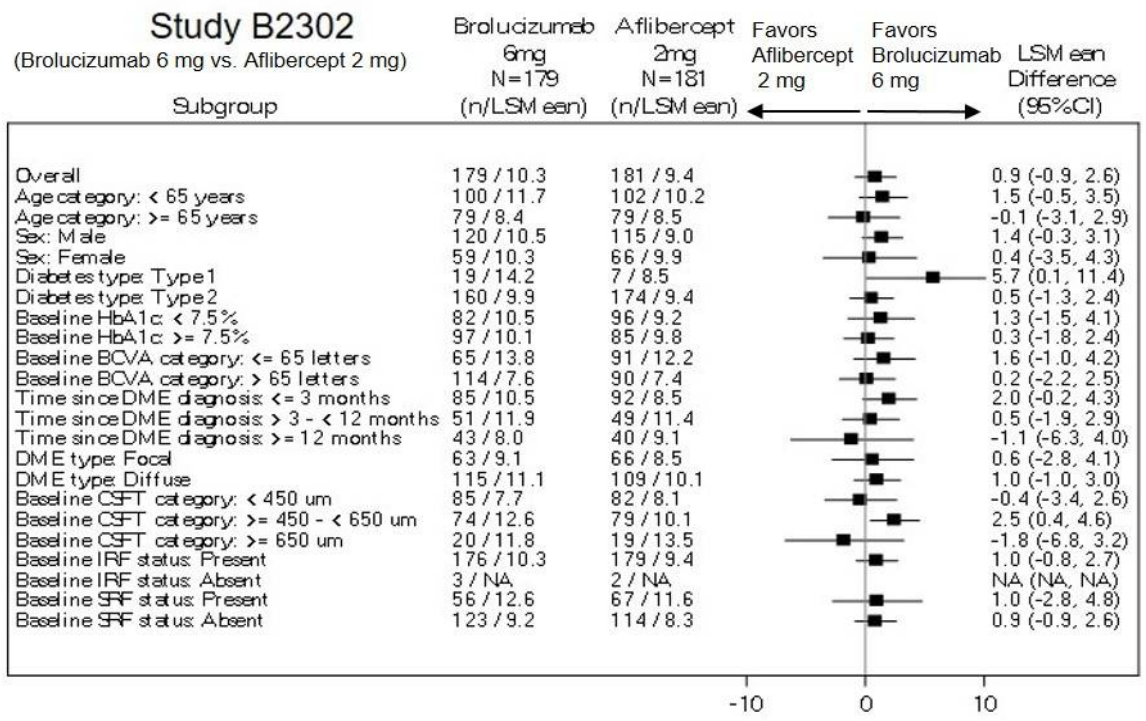
### 3.3.2.2 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

B2301 試験，B2302 試験ともに，ほとんどの部分集団で，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は全集団と大きな違いはなく，BRO 6 mg 群の有効性が示された。B2301 試験では年齢 65 歳以上，2 型糖尿病，DME の罹病期間 3 ヵ月以下，CSFT 650 µm 以上の部分集団では 95%CI の上限値が 0 文字を下回り，一部の部分集団で AFL 2 mg 群の高い有効性がみられた一方で，B2302 試験では 1 型糖尿病，CSFT 450 µm 以上 650 µm 未満の部分集団では 95%CI の下限値が 0 文字を上回り，一部の部分集団で BRO 6 mg 群の高い有効性がみられ，いずれの因子についても両試験で特定の一貫した傾向はみられなかった。B2301 試験の BRO 3 mg 群でも同様に，ほとんどの部分集団で全集団と大きな違いはなかった（Figure 3-9）。

**Figure 3-9 Forest plot：部分集団別の Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（FAS，LOCF）**






Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 11-2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 11-2
ベースラインの BCVA 区分（≤ 65 文字，＞ 65 文字），年齢区分（＜ 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。BCVA，年齢別の解析では，ANOVA モデルの固定効果から BCVA 区分又は年齢区分を除いた。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

### 3.3.3 COVID-19 流行に関する部分集団解析

本項では，B2301 試験及び B2302 試験の COVID-19 流行の影響の有無，B2301 試験の COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無（1.2.5 項）の部分集団別の主要評価項目，最も重要な副次評価項目，q12w 投与継続状況の結果を示す。

B2301 試験では，いずれの群も，COVID-19 流行の影響ありの被験者は約 6 割，COVID-19 流行による治験薬投与への影響ありの被験者は約 1 割であった。B2302 試験では，いずれの群も，COVID-19 流行の影響ありの被験者は約 5 割であった。いずれの試験も，COVID-19 流行に関する部分集団の割合に，群間で大きな違いはなかった。

#### 3.3.3.1 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

B2301 試験及び B2302 試験の COVID-19 流行の影響の有無，B2301 試験の COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の各部分集団で，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の結果は全集団と大きな違いはなかった。

- B2301 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団（N = 339）では BRO 6 mg 群で−0.5

（95%CI：−2.4，1.5）文字，BRO 3 mg 群で−3.5（95%CI：−5.7，−1.3）文字（以下同順），COVID-19 流行の影響なしの部分集団（N＝227）では−2.1（95%CI：−4.8，0.6）文字，−3.1（95%CI：−6.4，0.2）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.13，3.2.1.1 項）。

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行による治験薬投与への影響ありの部分集団（N＝61）では BRO 6 mg 群で 0.1（95%CI：−4.1，4.3）文字，BRO 3 mg 群で−3.0（95%CI：−6.5，0.4）文字（以下同順）で，COVID-19 流行による治験薬投与への影響なしの部分集団（N＝505）では−1.5（95%CI：−3.2，0.2）文字，−3.4（95%CI：−5.5，−1.4）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.15，3.2.1.1 項）。

- B2302 試験

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群－AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団（N＝185）では 1.8（95%CI：−0.5，4.0）文字，COVID-19 流行の影響なしの部分集団（N＝175）では 0.7（95%CI：−2.4，3.7）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.13，3.2.1.1 項）。

### 3.3.3.2 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

B2301 試験及び B2302 試験の COVID-19 流行の影響の有無，B2301 試験の COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の各部分集団で，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量の結果は全集団と大きな違いはなかった。

- B2301 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群で−0.7（95%CI：−2.5，1.1）文字，BRO 3 mg 群で−3.7（95%CI：−5.8，−1.6）文字（以下同順），COVID-19 流行の影響なしの部分集団では−2.3（95%CI：−4.9，0.2）文字，−3.2（95%CI：−6.3，−0.1）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.14，3.2.1.2 項）。

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 群－AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行による治験薬投与への影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群で−0.7（95%CI：−4.7，3.4）文字，BRO 3 mg 群で−3.0（95%CI：−6.1，0.2）文字（以下同順）で，COVID-19 流行による治験薬投与への影響なしの部分集団では−1.6（95%CI：−3.2，−0.1）文字，−3.6（95%CI：−5.5，−1.6）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-1.16，3.2.1.2 項）。

- B2302 試験

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団では 1.8（95%CI：−0.3，3.9）文字，COVID-19 流行の影響なしの部分集団では−0.2（95%CI：−3.0，2.6）文字であり，いずれの部分集団も全集団と大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-1.14，3.2.1.2 項）。

### 3.3.3.3 q12w 投与継続状況

B2301 試験及び B2302 試験の COVID-19 流行の影響の有無，B2301 試験の COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の各部分集団で，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合，及び初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合の結果は，全集団と大きな違いはなかった。

#### Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

- B2301 試験

BRO 群で Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 118）で 52.3%，BRO 3 mg 群（N = 110）で 46.0%，COVID-19 流行の影響なしの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 71）で 59.5%，BRO 3 mg 群（N = 80）で 49.7%と推定された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.13，3.2.2.1 項）。

BRO 群で Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行による治験薬投与への影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 17）で 45.0%，BRO 3 mg 群（N = 24）で 37.8%，COVID-19 流行による治験薬投与への影響なしの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 172）で 55.9%，BRO 3 mg 群（N = 166）で 48.1%と推定された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.17，3.2.2.1 項）。

- B2302 試験

BRO 6 mg 群で Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団（N = 94）で 51.2%，COVID-19 流行の影響なしの部分集団（N = 85）で 49.4%と推定された（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-2.13，3.2.2.1 項）。

#### 初回 q12w 投与期間に q8w 投与への切替えが不要であった被験者での Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合

- B2301 試験

BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 58）で 86.5%，BRO 3 mg 群（N = 45）で 90.0%，COVID-19 流行の影響なしの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 40）で 89.2%，BRO 3 mg 群（N = 37）で 83.8%と推定された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.15，3.2.2.2 項）。

BRO 群で，初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行による治験薬投与への影響ありの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 3），BRO 3 mg 群（N = 4）いずれも該当なし（7 名全員が Week 36 に打切り），COVID-19 流行による治験薬投与への影響なしの部分集団では BRO 6 mg 群（N = 95）で 87.6%，BRO 3 mg 群（N = 78）で 87.0%と推定された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.2-2.19，3.2.2.2 項）。

- B2302 試験

BRO 6 mg 群で，初回 q12w 投与期間（Week 36 まで）に q8w 投与への切替えが不要であった被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続可能な被験者の割合は，COVID-19 流行の影響ありの部分集団（N = 49）で 95.3%，COVID-19 流行の影響なしの部分集団（N = 38）で 94.7%と推定された（5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.2-2.15，3.2.2.2 項）。

# 4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に示す用法・用量（案）は，主に，第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 B2301 試験，外国試験 B2302 試験）の結果に基づき設定した。その根拠を以下に示す。

## 用法・用量（案）

ブロルシズマブ（遺伝子組換え）として 6 mg（0.05 mL）を 6 週ごとに 1 回，通常，連続 5 回（導入期）硝子体内投与するが，症状により投与回数を適宜減じる。その後の維持期においては，通常，12 週ごとに 1 回，硝子体内投与する。なお，症状により投与間隔を適宜調節するが，8 週以上あけること。

## 4.1 用法・用量の検討

### 第 III 相試験での用量反応関係

B2301 試験及び B2302 試験で，BRO 6 mg を，q6w に 5 回導入投与後，維持投与として q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与も可能とする用法で投与した結果，主要評価項目である Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，DME 治療薬として国内外で広く使用されている AFL 2 mg（q4w に 5 回投与後，q8w に投与）に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）（3.2.1.1 項）。

B2301 試験で，BRO 3 mg 群と 6 mg 群の用量反応関係を検討した。その結果，BRO 6 mg 群では，視力の改善（3.2.1 項），q12w 投与が継続可能な被験者の割合（3.2.2 項），解剖学的所見（CSFT，SRF や IRF の有無）（3.2.4 項）等の全般的な項目で，Week 52 までの期間を通じて，BRO 3 mg 群と比べてより高い有効性が示され，用量反応関係が認められた。

### 投与間隔の決定

B2301 試験及び B2302 試験で，BRO 6 mg を，q6w に 5 回導入投与した結果，導入期に速やかな視力の改善（3.2.1 項），解剖学的所見の改善（CSFT，SRF や IRF の有無）（3.2.4 項）が認められ，かつ導入投与完了後の Week 28 にも改善は維持されたことから，q6w に 5 回の導入投与は適切であると考えた。B2301 試験及び B2302 試験での BRO 6 mg 群の被験者は，q6w に 5 回導入投与した後，それぞれ 55.1%，50.3%の被験者が Week 52 まで q12w 投与を継続可能と推定された（3.2.2.1 項）。維持投与として q12w 投与を基本とし，DA に応じて q8w 投与も可能とすることで，視力の改善，解剖学的所見の改善は Week 52 まで維持された。

また，DME 患者に対してより柔軟な導入期の用法を設定できる可能性を検討するため B2301 試験及び B2302 試験の Week 52 までのデータを用いて事後解析を実施した結果，BCVA スコアの最良値を達成するまでの期間（Table 4-1），BCVA 又は CSFT の効果が安定するまでの期間（Figure 4-1，Figure 4-2）から，一部の患者では導入投与は連続 5 回よりも少ない回数でも十分

な有効性が認められた。したがって，個々の患者の治療反応性に対する医師の評価に基づき，医師が必要な投与回数に減じることを許容することは合理的と考えられる。また，柔軟な用法選択により，患者，介護者，及び医療現場の治療負担の軽減につながると考えられる。

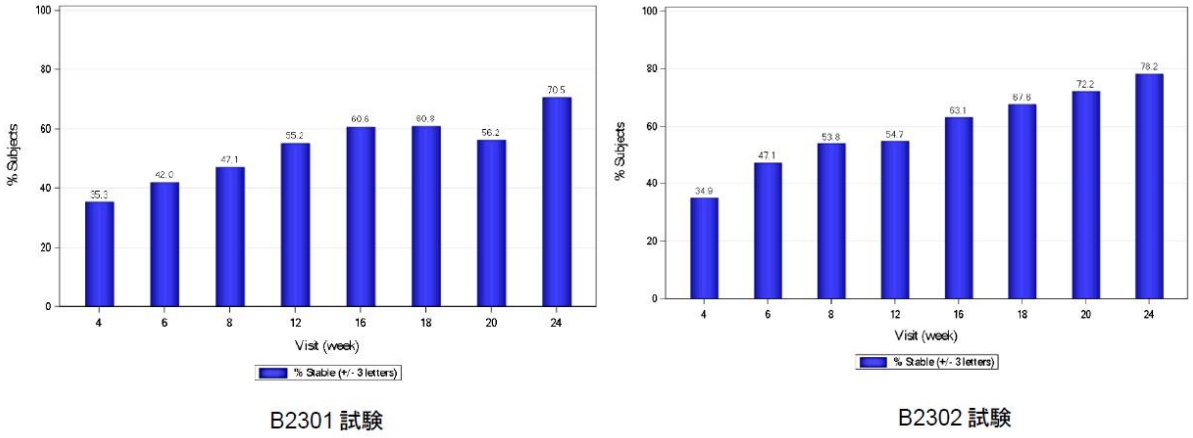
以上より，DME 治療として BRO 6 mg を q6w に通常 5 回導入投与後，q12w 投与を基本とし DA に応じて q8w 投与に変更できるという投与レジメンは，視力を改善，維持する上で適切であると考えた。

**Table 4-1 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群の被験眼における BCVA が最も改善するまでのベースラインからの期間（FAS）**

| | B2301 試験 | B2302 試験 |
|---|---|---|
| | BRO 6 mg<br>N = 189 | BRO 6 mg<br>N = 179 |
| **視力改善** | | |
| あり | 187（98.9%） | 177（98.9%） |
| なし | 2（1.1%） | 2（1.1%） |
| 最大の視力改善までの期間（週） | | |
| 視力が改善した被験者数 | 187 | 177 |
| 平均値 | 30.4 | 30.6 |
| 標準偏差 | 14.49 | 14.63 |
| 最小値 | 3 | 4 |
| 25%タイル値 | 18.9 | 19.0 |
| 中央値 | 29.3 | 32.0 |
| 75%タイル値 | 44.0 | 44.1 |
| 最大値 | 53 | 53 |

Source: 1.13.3-Table 211105-C-016-3-1
ベースライン以降の BCVA 値がない被験者は，視力改善なしに含まれる
代替治療実施後の BCVA 値は本解析には含まれない

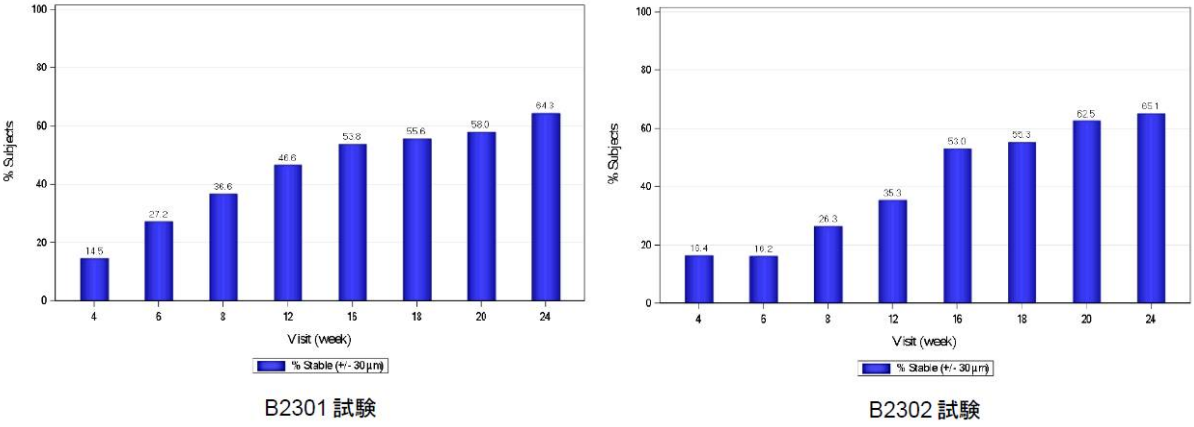
**Figure 4-1 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群における被験眼の BCVA が Week 28 に比べて安定している被験者の割合（FAS）**




B2301 試験 B2302 試験

Source: 1.13.3-Figure 211105-C-016-3-1
代替治療実施後の BCVA 値は本解析には含まれない

**Figure 4-2 B2301 試験，B2302 試験の BRO 6 mg 群における被験眼の CSFT が Week 28 に比べて安定している被験者の割合（FAS）**




B2301 試験 B2302 試験

Source: 1.13.3-Figure 211105-C-016-3-2
代替治療実施後の CSFT 値は本解析には含まれない

# 5 効果の持続，耐薬性

## 5.1 効果の持続

申請時の用法・用量で実施した B2301 試験及び B2302 試験の結果から，BRO を Week 52 まで投与した場合の耐薬性，及び効果の減弱はみられず，長期的な効果の持続が確認された。

B2301 試験及び B2302 試験では，いずれも BRO 6 mg の投与により，導入期に速やかな視力の改善が認められた後，Week 52 まで改善を維持した（3.2.1 項）。また，解剖学的所見（CSFT，SRF や IRF の有無）も，Week 52 まで改善がみられた（3.2.4 項）。これらの結果は，BRO 6 mg の効果の持続を支持するものであると考えた。

## 5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

離脱症状や反跳現象を評価する試験は実施されていない。

## 2.7.4 臨床的安全性

# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 3
図一覧 ..... 5
略号一覧 ..... 6
1 医薬品への曝露 ..... 7
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 7
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 ..... 7
1.1.2 安全性の評価方法 ..... 8
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け ..... 10
1.2 全般的な曝露状況 ..... 15
1.2.1 被験者の内訳 ..... 15
1.2.2 総合的な曝露の程度 ..... 16
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 18
2 有害事象 ..... 22
2.1 有害事象の解析 ..... 22
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 ..... 22
2.1.2 死亡 ..... 36
2.1.3 その他の重篤な有害事象 ..... 36
2.1.4 重要な有害事象 ..... 42
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 45
2.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 54
3 臨床検査値の評価 ..... 55
3.1 HbA1c ..... 55
3.2 その他の臨床検査値 ..... 55
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 ..... 55
4.1 バイタルサイン ..... 55
4.2 眼科学的検査 ..... 55
4.2.1 BCVA ..... 55
4.2.2 眼圧検査 ..... 56
4.3 免疫原性 ..... 56
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 57
5.1 内因性要因 ..... 57
5.1.1 日本人集団 ..... 57
5.1.2 部分集団 ..... 61
5.2 外因性要因 ..... 65
5.3 薬物相互作用 ..... 65

5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 66
5.5 過量投与 ..... 66
5.6 薬物乱用 ..... 66
5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 66
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 66
5.9 COVID-19 流行が安全性の結果に及ぼした影響 ..... 66
6 市販後データ ..... 68
6.1 進行中の試験 ..... 68
6.2 市販後の経験 ..... 68
6.2.1 最新の PSUR の要約 ..... 68

## 表一覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 ..... 7
Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約 ..... 8
Table 1-3 注目すべき被験眼の有害事象 ..... 10
Table 1-4 その他の注目すべき有害事象 ..... 10
Table 1-5 臨床検査項目の一覧 ..... 10
Table 1-6 安全性データを併合した試験 ..... 11
Table 1-7 部分集団の定義 ..... 13
Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧 ..... 14
Table 1-9 被験者の内訳（Week 28 まで，SAF） ..... 15
Table 1-10 被験者の内訳（Week 52 まで，SAF） ..... 16
Table 1-11 治験薬曝露状況（Week 28 まで，SAF） ..... 17
Table 1-12 治験薬曝露状況（Week 52 まで，SAF） ..... 18
Table 1-13 人口統計学的特性（Week 28 まで，SAF） ..... 19
Table 1-14 糖尿病疾患特性（Week28 まで，SAF） ..... 20
Table 1-15 被験眼の疾患特性（Week 28 まで，SAF） ..... 20
Table 2-1 SOC 別の被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 23
Table 2-2 PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 28 まで，SAF） ..... 23
Table 2-3 SOC 別の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 24
Table 2-4 PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 52 まで，SAF） ..... 25
Table 2-5 SOC 別の眼以外の有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 26
Table 2-6 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 28 まで，SAF） ..... 27
Table 2-7 SOC 別の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 28

Table 2-8 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 52 まで，SAF） ..... 29
Table 2-9 被験眼の副作用（Week 28 まで，SAF） ..... 30
Table 2-10 被験眼の副作用（Week 52 まで，SAF） ..... 31
Table 2-11 眼以外の副作用（Week 28 まで，SAF） ..... 31
Table 2-12 眼以外の副作用（Week 52 まで，SAF） ..... 32
Table 2-13 重症度別の被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 32
Table 2-14 重症度別の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 33
Table 2-15 重症度別の眼以外の有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 33
Table 2-16 重症度別の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 34
Table 2-17 発現時期別（12 週ごと）の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF） ... 35
Table 2-18 発現時期別（12 週ごと）の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF） ... 35
Table 2-19 BRO 群で死亡した被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 36
Table 2-20 被験眼の重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 37
Table 2-21 被験眼の重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 38
Table 2-22 眼以外の重篤な有害事象：いずれかの BRO 群で発現率 0.5%以上（Week 28 まで，SAF） ..... 39
Table 2-23 眼以外の重篤な有害事象：いずれかの BRO 群で発現率 0.5%以上（Week 52 まで，SAF） ..... 40
Table 2-24 被験眼の投与中止に至った有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 42
Table 2-25 被験眼の投与中止に至った有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 43
Table 2-26 眼以外の投与中止に至った有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 44
Table 2-27 眼以外の投与中止に至った有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 45
Table 2-28 注目すべき被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 46
Table 2-29 注目すべき被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 46
Table 2-30 BRO 群での眼内炎症の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 48
Table 2-31 BRO 群での網膜血管炎の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 49
Table 2-32 BRO 群での網膜血管閉塞の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 50
Table 2-33 BRO 群での眼内炎の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 51
Table 2-34 その他の注目すべき有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 52
Table 2-35 その他の注目すべき有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 52
Table 2-36 BRO 群での眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF） ..... 54
Table 4-1 被験眼で Week 52 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少，又は 30 文字以上減少した被験者の割合（Week 52 まで，SAF） ..... 56
Table 5-1 被験眼の有害事象の概要：日本人（Week 28 まで，SAF） ..... 58
Table 5-2 眼以外の有害事象の概要：日本人（Week 28 まで，SAF） ..... 59

Table 5-3 被験眼の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで，SAF） ..... 60
Table 5-4 眼以外の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで，SAF） ..... 61
Table 5-5 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 62
Table 5-6 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 63
Table 5-7 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF） ..... 64
Table 5-8 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF） ..... 65

## 図一覧

Figure 1-1 投与スケジュール（B2301 試験，B2302 試験） ..... 12
Figure 2-1 注目すべき被験眼の有害事象の発現率及びリスク差：併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群（Week 52 まで，SAF） ..... 47
Figure 2-2 その他の注目すべき有害事象の発現率及びリスク差：併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群（Week 52 まで，SAF） ..... 53

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| AFL | aflibercept | アフリベルセプト |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BCVA | best-corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BRO | brolucizumab | ブロルシズマブ |
| CDS | Core Data sheet | 企業中核データシート |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CSFT | central subfield thickness | 中心サブフィールド厚 |
| DAA | disease activity assessment | 疾患活動性評価 |
| DME | diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | ― |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| GGT | gamma-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| HbA1c | hemoglobin A1c | ヘモグロビン A1c |
| hCG | human chorionic gonadotropin | ヒト絨毛性ゴナドトロピン |
| HDL | high density lipoprotein | 高比重リポ蛋白 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LDL | low density lipoprotein | 低比重リポ蛋白 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition | ICH 国際医薬用語集 日本語版 |
| nAMD | neovascular age-related macular degeneration | 滲出型加齢黄斑変性 |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| PTY | patient-treatment years | 患者治療・年 |
| q12w | once every 12 weeks | 12 週ごと |
| q4w | once every 4 weeks | 4 週ごと |
| q6w | once every 6 weeks | 6 週ごと |
| q8w | once every 8 weeks | 8 週ごと |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor | 血管内皮増殖因子 |

# 1 医薬品への曝露

## 1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

### 1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

臨床的安全性（以下，本書）では，糖尿病黄斑浮腫（DME）患者に対するブロルシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード RTH258，以下，BRO）の安全性の成績を示す。

DME 患者に対する BRO の安全性は，主に，DME による視力障害を有する患者を対象に BRO のアフリベルセプト（以下，AFL）に対する非劣性を検討した第 III 相試験 2 試験（日本参加の国際共同試験 B2301 試験，外国試験 B2302 試験）の結果に基づき評価した。本申請資料では，これら 2 試験を安全性の評価資料とし，両試験の主要評価時点である Week 52 までのデータを提示した。なお，申請後に得られた最新のデータの概要を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

安全性評価に使用した臨床試験 2 試験の一覧を Table 1-1 に示す。

安全性に関するその他の情報源として，定期的安全性最新報告［PSUR（調査期間：2020 年 10 月 7 日から 2021 年 4 月 6 日）］に基づき，市販後の安全性情報を評価した。

**Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧**

| 資料区分 | 試験番号 | 国内/外国 | 試験の目的 | 試験デザイン/対照の種類 | 治験薬/投与量/投与経路 | 被験者数 (SAF) | 試験期間 | 試験の進行状況/報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | B2301 | 国際共同 | 有効性<br>安全性<br>免疫原性 | 多施設共同<br>二重遮蔽<br>ランダム化<br>並行群間比較<br>AFL 対照 | BRO 3 mg/<br>5 × q6w + q12w/q8w/<br>硝子体内注射<br>BRO 6 mg/<br>5 × q6w + q12w/q8w/<br>硝子体内注射<br>AFL 2 mg/<br>5 × q4w + q8w/<br>硝子体内注射 | BRO 3 mg:<br>190 (20)<br>BRO 6 mg:<br>189 (19)<br>AFL 2 mg:<br>187 (22)<br>（括弧内は日本人被験者数） | 100 週間 | 進行中/<br>主要解析結果（52 週時）の報告書<br>データカットオフ：<br>2020 年 11 月 11 日 |
| 評価 | B2302 | 外国 | 有効性<br>安全性<br>PK<br>免疫原性 | 多施設共同<br>二重遮蔽<br>ランダム化<br>並行群間比較<br>AFL 対照 | BRO 6 mg/<br>5 × q6w + q12w*/q8w*/<br>硝子体内注射<br>* 72 週に投与間隔を 4 週間延長するオプションを設定した<br>AFL 2 mg/<br>5 × q4w + q8w/<br>硝子体内注射 | BRO 6 mg:<br>179<br>AFL 2 mg:<br>181 | 100 週間 | 進行中/<br>主要解析結果（52 週時）の報告書<br>データカットオフ：<br>2020 年 6 月 29 日 |

q4w = 4 週ごと，q6w = 6 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと

#### 1.1.1.1 評価資料の概略

本書では，BRO の安全性を評価する上で，試験ごとの検討では傾向が評価しにくい安全性データを包括的に検討する必要があることから，治験デザインが類似した評価資料 2 試験の安全性データを併合し，導入期及び維持期について解析結果を要約した（併合解析の詳細は1.1.3項参照）。

個々の試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験総括報告書に示す。また，本書では，主に全集団での安全性の成績を示し，日本人集団の結果は 5.1.1 項に示す。

#### 1.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-2 に示す。

**Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約**

| 項目 | 報告日 | 調査期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|
| PSUR | 2021 年 7 月 2 日 | 2020 年 10 月 7 日～2021 年 4 月 6 日 | 5.3.6-1 |

### 1.1.2 安全性の評価方法

本項では，B2301 試験及び B2302 試験での安全性評価項目及び評価方法を要約し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

#### 1.1.2.1 安全性の評価項目

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

##### 1.1.2.1.1 有害事象

**有害事象**

**有害事象の定義**

有害事象は，治験薬投与開始後に起こる「あらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，又は治療を必要とした場合に有害事象とした。

**有害事象の収集方法**

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

**有害事象の判定基準**

いずれの試験も，以下に示す有害事象の判定基準（重症度，因果関係）を用いた。因果関係は，治験薬だけでなく投与手技との関連についても判定した。投与直後の投与手技との因果関係判定は非遮蔽の治験担当医師が，その他の因果関係判定は遮蔽された治験担当医師が評価した。

1）重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

1. 軽度：通常一過性であり，一般に通常の活動には支障を来さない

2. 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
3. 重度：通常の活動を行うことができない

2）因果関係

因果関係は not related（関連なし），related（関連あり）で判定した。

- 関連なし：本事象は「明らかに関連なし」又は単に「おそらく関連なし」（当該有害事象に対して他に可能性の高い原因がある）のいずれか。
- 関連あり：「関連あり」に分類される有害事象は，「明らかに関連あり」又は「関連あるかもしれない」のいずれかであり，治験薬と当該事象の間の関連に対する直接的な原因や影響は示されていないが，治験薬が当該事象の原因である合理的な可能性がある。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
3. 先天異常又は出生時欠損を来すもの
4. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの。ただし，次の場合を除く。
    - 対象疾患に関する規定どおりの治療又は観察のための入院であって，状態の悪化を伴わない場合
    - 対象疾患には無関係な既存の病態に対する待機的治療又は以前から計画されていた治療のための入院であって，同意取得以降に悪化していない場合
    - 上述の定義のいずれにも合致しない事象に対する救急外来での治療で，入院に至らない場合
    - 全身状態の悪化を伴わない，社会的事由及び介護者の一時休息のための入院
5. 患者を危険にさらしたり，内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの

**使用した有害事象の辞書**

いずれの試験も，有害事象の標準化には ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。B2301 試験及び併合解析では MedDRA Version 23.1 を，B2302 試験では MedDRA Version 23.0 を用いた。

また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，PT（preferred term）を記載した。

**重要な有害事象**

「治験薬の投与中止に至った有害事象」を，重要な有害事象として定義した。

**注目すべき有害事象**

解析時点で最新の EU 医薬品リスク管理計画（EU-RMP Version 3.1）で，滲出型加齢黄斑変性（nAMD）の適応症で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクと規定された事象に基づ

き，注目すべき有害事象（Table 1-3，Table 1-4）を評価した。このうち，特に安全性上の懸念となる，眼内炎症（網膜血管炎を含む），網膜血管閉塞，眼内炎は，注目すべき被験眼の有害事象とした（Table 1-3）。

各事象の定義は 5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-2，Listing 2.1.4-2 にそれぞれ示す。

**Table 1-3　　注目すべき被験眼の有害事象**

| 事象 |
|---|
| 眼内炎症（網膜血管炎を含む），網膜血管閉塞，眼内炎 |

**Table 1-4　　その他の注目すべき有害事象**

| 事象 |
|---|
| 動脈血栓塞栓事象，高血圧，一過性の眼圧上昇，網膜剥離及び網膜裂孔，眼以外の出血，静脈血栓塞栓事象 |

#### 1.1.2.1.2 臨床検査

臨床検査は，Table 1-5 に示す項目を測定した。

**Table 1-5　　臨床検査項目の一覧**

| 検査区分 | 評価項目 |
|---|---|
| 血液学的検査 | ヘマトクリット値，ヘモグロビン値，赤血球数，白血球数及び白血球分画（好中球，リンパ球，単球，好酸球，好塩基球の絶対数及び割合），血小板数 |
| 血液生化学的検査 | HbA1c，血清電解質（ナトリウム，カリウム，クロール，リン，カルシウム），尿酸，尿素窒素，クレアチニン，アルブミン，グルコース，総蛋白，総ビリルビン及び直接ビリルビン，AST，ALT，GGT，アルカリホスファターゼ，LDH，トリグリセリド，LDL，HDL，総コレステロール，hCG |
| 尿検査 | 比重，pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，亜硝酸塩，白血球，エステラーゼ，潜血 |

#### 1.1.2.1.3 バイタルサイン

バイタルサインは，血圧及び脈拍数を測定した。

#### 1.1.2.1.4 眼科学的検査

眼科学的検査として，最高矯正視力（BCVA）及び眼圧を測定した。

#### 1.1.2.1.5 免疫原性

血清中抗 BRO 抗体を測定した。

### 1.1.3　　安全性解析における集団及びグループ分け

#### 1.1.3.1　　安全性データの併合

評価資料とした第 III 相試験 2 試験（B2301 試験及び B2302 試験）は，主要評価時点である Week 52 までのデザインが類似しており，対照群，評価項目，評価スケジュール，被験者の組入れ基準

も同一である。BRO の安全性プロファイルを包括的に評価するために，これら 2 試験の安全性データを併合し，以下の期間別に集計した。

- 導入期（Week 28 まで）：BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）投与開始後 28 週間での，AFL（2 mg/50 µL）との安全性を比較することを目的として，Week 28 までの期間の安全性データを含めた。
  - 導入期 5 回投与後：BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を 6 週間ごと 5 回投与（Day 0，Week 6，Week 12，Week 18，Week 24）後と，AFL（2 mg/50 µL）を 4 週間ごと 5 回投与（Day 0，Week 4，Week 8，Week 12，Week 16）後の，両群の導入期 5 回投与後の被験眼の安全性を比較することを目的として，BRO 群は Week 28 まで，AFL 群は Week 20 までの期間の安全性データを含めた。
- 維持期（Week 52 まで）：BRO（3 mg/50 µL 又は 6 mg/50 µL）を長期投与したときの安全性を AFL（2 mg/50 µL）と比較することを目的として，Week 52 までの期間の安全性データを含めた。

**Table 1-6　　安全性データを併合した試験**

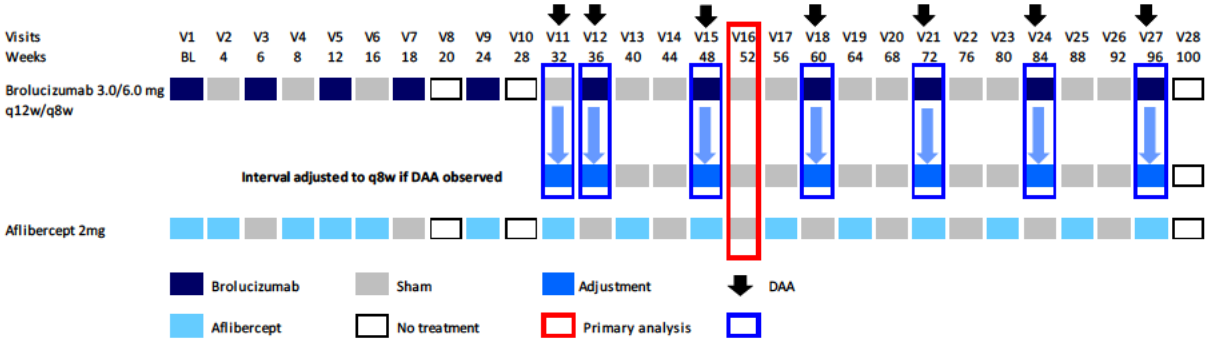
| | | 目的 | 併合した試験 | 投与期間 | 群 |
|---|---|---|---|---|---|
| 導入期 | Week 28 まで | Week 28 までの BRO の安全性を AFL と比較する | B2301<br>B2302 | いずれの群も 28 週 | BRO: 3 mg/50 µL, 5 × q6w<br>BRO: 6 mg/50 µL, 5 × q6w<br>AFL: 2 mg/50 µL, 5 × q4w + 1 × q8w |
| | 各群導入期 5 回投与後 | 導入期（BRO，AFL とも 5 回硝子体内投与後）の BRO の安全性を AFL の導入期と比較する | B2301<br>B2302 | BRO 群: 28 週<br>AFL 群: 20 週 | BRO: 3 mg/50 µL, 5 × q6w<br>BRO: 6 mg/50 µL, 5 × q6w<br>AFL: 2 mg/50 µL, 5 × q4w |
| 維持期 | Week 52 まで | Week 52 までの BRO の長期安全性を AFL と比較する | B2301<br>B2302 | いずれの群も 52 週 | BRO: 3 mg/50 µL, 5 × q6w + q12w/q8w<br>BRO: 6 mg/50 µL, 5 × q6w + q12w/q8w<br>AFL: 2 mg/50 µL, 5 × q4w + q8w |

q4w = 4 週ごと，q6w = 6 週ごと，q8w = 8 週ごと，q12w = 12 週ごと

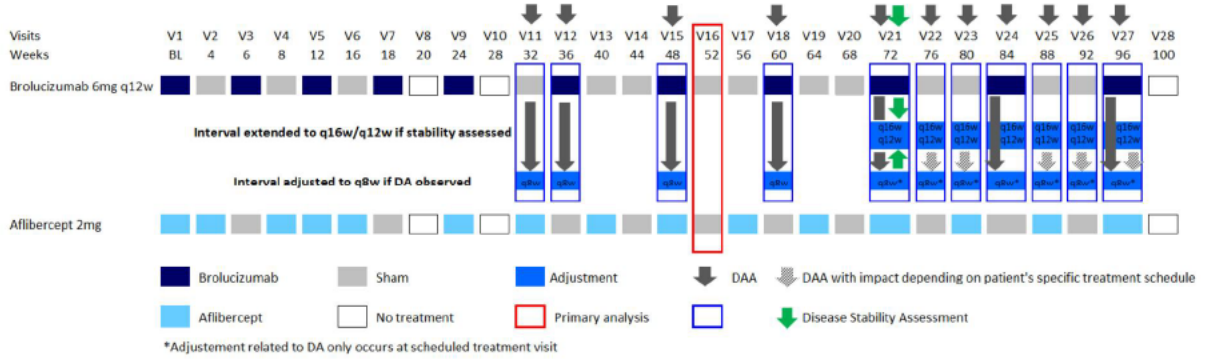
BRO 3 mg 群は B2301 試験のみに含まれた

**Figure 1-1　　投与スケジュール（B2301 試験，B2302 試験）**

- B2301 試験




- B2302 試験




Source: 5.3.5.1-1-B2301 試験-Figure 9-2，5.3.5.1-2-B2302 試験-Figure 9-2
DAA：disease activity assessment

## 1.1.3.2　安全性の解析方法

### 1.1.3.2.1 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）の定義は，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とし，被験者は実際に投与された治験薬の群で評価された。万が一，被験者に 2 種類以上の治験薬が投与された場合は，Week 48 までに最も多く投与された治験薬群で評価することとした。本書では，特に記載のない限り SAF の結果を示す。

### 1.1.3.2.2 有害事象

有害事象は，被験眼及び眼以外の有害事象に分けて，群別，重症度別，因果関係別に要約し，有害事象発現被験者数及び発現率を示した。

有害事象は特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別に集計した。各有害事象の発現率（%）は，SAF（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。また，同一の被験者が，同一の PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

副作用は，治験薬又は投与手技，あるいはその両方との関連ありと判断された有害事象と定義した。

**注目すべき有害事象の解析**

1.1.2.1.1 項で定義した，注目すべき被験眼の有害事象及びその他の注目すべき有害事象は，有害事象の発現被験者数及び発現率に加え，発現件数も示した。また，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群について，リスク差（併合 BRO 6 mg 群 − 併合 AFL 2 mg 群）とその 95%信頼区間を算出した。95%信頼区間の算出には bootstrap 法を用いた。ただし，発現被験者数が少ない場合は Clopper-Pearson 正確法を用いた。

### 1.1.3.2.3 臨床検査値

臨床検査値は，いずれかの評価時点で臨床的に注目すべき検査値の基準に該当した被験者の数及び発現割合を算出した。また，ベースラインからの変化量の記述統計量を，群別及び評価時点別に算出した。

### 1.1.3.2.4 バイタルサイン

バイタルサインは，ベースラインからの変化量の記述統計量を，群別及び評価時点別に算出した。

### 1.1.3.2.5 眼科学的検査

- BCVA

各評価時点の BCVA，評価期間中の BCVA 最低値が，ベースラインと比べて ETDRS 可読文字数 15 文字以上 30 文字未満減少，又は 30 文字以上減少した被験者の数及び割合を群別に算出した。Week 52 までに眼内炎症が 1 件以上認められた被験者を対象に，ベースラインから最終評価時点までの BCVA の変化量の記述統計量を群別に算出した。

- 眼圧

眼圧は，被験眼を対象としていずれの評価時点でも治験薬投与前後に測定した。連続した 3 回の評価時点で，投与前の眼圧が 3 回とも 21 mmHg 以上であった被験者の数及び割合を群別に算出した。

## 1.1.3.3 部分集団

有害事象及び重篤な有害事象を対象に，Table 1-7 の要因別に，部分集団解析を実施した。

**Table 1-7 部分集団の定義**

| 要因 | ベースライン時のカテゴリー |
|---|---|
| 年齢 | < 65，≥ 65 歳 |
| 性別 | 男性，女性 |

| 要因 | ベースライン時のカテゴリー |
|---|---|
| 人種 | 白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，アジア人，その他<br>その他には，アメリカインディアン又はアラスカ先住民，ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系，混血，不明を含めた。 |
| 民族 | ヒスパニック系／ラテン系，ヒスパニック系／ラテン系以外，報告なし/不明 |
| BCVA（ETDRS 可読文字数） | ≤65，＞65 文字 |
| HbA1c | ＜7.5，≥7.5% |

### 1.1.3.4 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-8 に示す。

**Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧**

| | B2301 試験 [a] | 併合データ | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 導入期 | | 維持期（Week 52） |
| | | Week 28 | 導入期 5 回投与後 | |
| 曝露状況 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 人口統計学的データ | ○ | ○ | — | — |
| 有害事象（被験眼） | | | | |
| 有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 副作用 | ○ | ○ | — | ○ |
| 重症度別 | ○ | ○ | — | ○ |
| 有害事象（眼以外） | | | | |
| 有害事象 | ○ | ○ | — | ○ |
| 副作用 | ○ | ○ | — | ○ |
| 重症度別 | ○ | ○ | — | ○ |
| 死亡 | ○ | ○ | — | ○ |
| 重篤な有害事象（被験眼） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 重篤な有害事象（眼以外） | ○ | ○ | — | ○ |
| 投与中止に至った有害事象（被験眼） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 投与中止に至った有害事象（眼以外） | ○ | ○ | — | ○ |
| 器官別又は症候群別の有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査 | ○ | — | — | ○[b] |
| バイタルサイン | ○ | — | — | ○ |
| 眼科的検査 | | | | |
| BCVA | ○ | — | — | ○ |
| 眼圧検査 | ○ | — | — | ○ |

a) 本書には BRO 3 mg 群の結果を提示し，BRO 6 mg 群及び AFL 2 mg 群の結果は併合データで提示した

b) HbA1c は併合データ，その他の臨床検査値は試験別に示した

## 1.2 全般的な曝露状況

### 1.2.1 被験者の内訳

#### Week 28 まで

Week 28 までの SAF は全体で 926 名（BRO 3 mg 群 190 名，併合 BRO 6 mg 群 368 名，併合 AFL 2 mg 群 368 名）であり，いずれの群も 92%以上の被験者が Week 28 を完了した。Week 28 までに治験薬投与を中止した被験者の割合は，BRO 3 mg 群で 7.9%，併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群で 4.3%であった。投与中止理由は，全体で有害事象の割合が最も高く，次いで同意撤回の順であった（Table 1-9）。

**Table 1-9 被験者の内訳（Week 28 まで，SAF）**

| 内訳<br>理由 | B2301<br>BRO 3 mg<br>N = 190<br>n (%) | 併合<br>BRO 6 mg<br>N = 368<br>n (%) | 併合<br>AFL 2 mg<br>N = 368<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬を投与された被験者 | 190 (100) | 368 (100) | 368 (100) |
| Week 28 まで完了 a) | 175 (92.1) | 351 (95.4) | 350 (95.1) |
| Week 28 の来院をせず試験進行中 | 1 (0.5) | 6 (1.6) | 4 (1.1) |
| Week 28 までに試験中止 | 14 (7.4) | 11 (3.0) | 14 (3.8) |
| 同意撤回 | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 4 (1.1) |
| 有害事象 | 5 (2.6) | 2 (0.5) | 4 (1.1) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 追跡不能 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 医師による判断 | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| Week 28 まで投与完了 | 175 (92.1) | 352 (95.7) | 352 (95.7) |
| Week 28 までに投与中止 | 15 (7.9) | 16 (4.3) | 16 (4.3) |
| 有害事象 | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 6 (1.6) |
| 同意撤回 | 4 (2.1) | 4 (1.1) | 5 (1.4) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.1) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 追跡不能 | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 医師による判断 | 2 (1.1) | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2.2-1P1s, Table 1.2.2-1P1p

中止理由は治験担当医師評価とし，表示は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に割合の降順とした。

a) Week 28 の来院をした被験者

#### Week 52 まで

Week 52 までの SAF は，Week 28 までに示した集団と曝露期間が異なる同じ被験者 926 名（BRO 3 mg 群 190 名，併合 BRO 6 mg 群 368 名，併合 AFL 2 mg 群 368 名，以下同順）であり，いずれの

群も 81%以上の被験者が Week 52 を完了した。Week 52 までに治験薬投与を中止した被験者の割合に，群間で大きな違いはなかった（12.1%，12.0%，9.0%）。投与中止理由は，全体で同意撤回と有害事象の割合が高かった（Table 1-10）。

**Table 1-10　被験者の内訳（Week 52 まで，SAF）**

| 内訳<br>理由 | B2301<br>BRO 3 mg<br>N = 190<br>n (%) | 併合<br>BRO 6 mg<br>N = 368<br>n (%) | 併合<br>AFL 2 mg<br>N = 368<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬を投与された被験者 | 190 (100) | 368 (100) | 368 (100) |
| Week 52 まで完了 a) | 162 (85.3) | 299 (81.3) | 314 (85.3) |
| Week 52 の来院をせず試験進行中 | 9 (4.7) | 34 (9.2) | 27 (7.3) |
| Week 52 までに試験中止 | 19 (10.0) | 35 (9.5) | 27 (7.3) |
| 同意撤回 | 8 (4.2) | 17 (4.6) | 8 (2.2) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 8 (2.2) | 4 (1.1) |
| 有害事象 | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 8 (2.2) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 2 (0.5) | 4 (1.1) |
| 医師による判断 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 疾患進行 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| Week 52 まで投与完了 | 167 (87.9) | 324 (88.0) | 335 (91.0) |
| Week 52 までに投与中止 | 23 (12.1) | 44 (12.0) | 33 (9.0) |
| 同意撤回 | 7 (3.7) | 15 (4.1) | 9 (2.4) |
| 有害事象 | 7 (3.7) | 11 (3.0) | 13 (3.5) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 6 (1.6) | 3 (0.8) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 4 (1.1) | 4 (1.1) |
| 医師による判断 | 3 (1.6) | 4 (1.1) | 0 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 4 (1.1) |
| 妊娠 | 0 | 1 (0.3) | 0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2.2-1P3s，Table 1.2.2-1P3p

中止理由は治験担当医師評価とし，表示は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に割合の降順とした。

a)　Week 52 の来院をした被験者

## 1.2.2　総合的な曝露の程度

### Week 28 まで

Week 28 までは，治験実施計画書で規定されたとおり，BRO 群で治験薬が 5 回投与された被験者，併合 AFL 2 mg 群で治験薬が 6 回投与された被験者の割合は，いずれも 85%以上であった（Table 1-11）。

導入期 5 回投与後までで，治験薬が 5 回投与された被験者の割合は，併合 BRO 6 mg 群で 91.6%，併合 AFL 2 mg 群で 91.8%と同程度であった。

**Table 1-11　　治験薬曝露状況（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 28 Weeks | 28 Weeks | 28 Weeks | 20 Weeks |
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 治験薬投与回数 - n (%) | 190 (100) | 368 (100) | 368 (100) | 368 (100) |
| 1 | 4 (2.1) | 3 (0.8) | 3 (0.8) | 3 (0.8) |
| 2 | 5 (2.6) | 5 (1.4) | 5 (1.4) | 6 (1.6) |
| 3 | 5 (2.6) | 8 (2.2) | 5 (1.4) | 4 (1.1) |
| 4 | 13 (6.8) | 15 (4.1) | 0 | 11 (3.0) |
| 5 | 163 (85.8) | 337 (91.6) | 18 (4.9) | 338 (91.8) |
| 6 | 0 | 0 | 331 (89.9) | 6 (1.6) |
| 7 | 0 | 0 | 6 (1.6) | 0 |
| 治験薬投与回数 | | | | |
| n | 190 | 368 | 368 | 368 |
| 平均値（SD） | 4.7 (0.82) | 4.8 (0.60) | 5.8 (0.76) | 4.9 (0.60) |
| 最小値-最大値 | 1-5 | 1-5 | 1-7 | 1-6 |
| 中央値 | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 5.0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2.1-1P12s，Table 1.2.1-1P12p

Week 28 の投与は Week 28 までの集計に含めた。Week 20 の投与は導入期 5 回投与後までの集計に含めた。

### Week 52 まで

治験薬投与回数の中央値は，BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群ではいずれも 7 回，併合 AFL 2 mg 群では 9 回であった。BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群での治験薬投与回数は，過半数の被験者が 7 回，約 3 割の被験者が 8 回であった（Table 1-12）。これらの群間の差は，各群の導入期及び維持期の投与スケジュールの違いによるものであった。

**Table 1-12 治験薬曝露状況（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 治験薬投与回数 - n (%) | 190 (100) | 368 (100) | 368 (100) |
| 1 | 4 (2.1) | 3 (0.8) | 3 (0.8) |
| 2 | 4 (2.1) | 5 (1.4) | 5 (1.4) |
| 3 | 3 (1.6) | 4 (1.1) | 3 (0.8) |
| 4 | 6 (3.2) | 8 (2.2) | 0 |
| 5 | 6 (3.2) | 21 (5.7) | 4 (1.1) |
| 6 | 14 (7.4) | 18 (4.9) | 12 (3.3) |
| 7 | 96 (50.5) | 199 (54.1) | 10 (2.7) |
| 8 | 57 (30.0) | 110 (29.9) | 30 (8.2) |
| 9 | 0 | 0 | 294 (79.9) |
| 10 | 0 | 0 | 7 (1.9) |
| 治験薬投与回数 | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 平均値（SD） | 6.8 (1.51) | 6.9 (1.26) | 8.5 (1.39) |
| 最小値-最大値 | 1-8 | 1-8 | 1-10 |
| 中央値 | 7.0 | 7.0 | 9.0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.2.1-1P3s，Table 1.2.1-1P3p
Week 52 の投与は集計に含めた。

## 1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

Week 52 までの SAF は，Week 28 までと曝露期間が異なる同じ被験者の集団であるため，人口統計学的特性及びその他の特性は Week 28 までについてのみ記載する。Week28 までの人口統計学的特性を Table 1-13 に，糖尿病及び被験眼の疾患特性をそれぞれ Table 1-14，Table 1-15 に示す。

年齢の中央値はいずれの群も 64.0 歳であり，全体で 23 歳から 87 歳の幅広い年齢の患者が含まれた。また，男性が全体の 6 割以上を占めた。人種は白人が約 8 割と最も多く，次いでアジア人が多かった。いずれの群も 2 型糖尿病が 9 割以上を占め，1 型糖尿病の割合（BRO 3 mg 群 5.3%，併合 BRO 6 mg 群 8.4%，併合 AFL 2 mg 群 3.5%，以下同順）は併合 BRO 6 mg 群でわずかに高かった。ベースラインの HbA1c の平均値はそれぞれ 7.52%，7.62%，7.45%であった。DME の罹病期間は，12 ヵ月未満の被験者がいずれの群も約 8 割であった。ベースラインの BCVA の平均値はそれぞれ 65.7 文字，66.3 文字，64.5 文字であった。

人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はみられなかった。

**Table 1-13 人口統計学的特性（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| **年齢（歳）** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 平均値（SD） | 64.4 (9.76) | 62.4 (10.33) | 63.1 (9.82) |
| 最小値-最大値 | 38-87 | 23-86 | 25-87 |
| 中央値 | 64.0 | 64.0 | 64.0 |
| **年齢グループ - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| < 65 歳 | 97 (51.1) | 204 (55.4) | 195 (53.0) |
| ≥ 65 歳 | 93 (48.9) | 164 (44.6) | 173 (47.0) |
| **性別 - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 男性 | 119 (62.6) | 230 (62.5) | 241 (65.5) |
| 女性 | 71 (37.4) | 138 (37.5) | 127 (34.5) |
| **人種 - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 白人 | 151 (79.5) | 291 (79.1) | 284 (77.2) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 (6.8) | 7 (1.9) | 8 (2.2) |
| アジア人 | 25 (13.2) | 68 (18.5) | 74 (20.1) |
| ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 2 (0.5) | 0 |
| アメリカインディアン又はアラスカ先住民 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 混血 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| **民族 - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| ヒスパニック系／ラテン系 | 50 (26.3) | 64 (17.4) | 59 (16.0) |
| ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 (70.0) | 281 (76.4) | 299 (81.3) |
| 報告なし | 1 (0.5) | 12 (3.3) | 5 (1.4) |
| 不明 | 6 (3.2) | 11 (3.0) | 5 (1.4) |
| **日本人 - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 日本人 [a)] | 20 (10.5) | 19 (5.2) | 22 (6.0) |
| 日本人以外 | 170 (89.5) | 349 (94.8) | 346 (94.0) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3.1-1P1s，Table.1.3.1-1P1p

m = カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数

a) 日本人は，日本人又は日系人 2 世までと定義した。

**Table 1-14 糖尿病疾患特性（Week28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| **糖尿病の型 – m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 1 型 | 10 (5.3) | 31 (8.4) | 13 (3.5) |
| 2 型 | 180 (94.7) | 337 (91.6) | 355 (96.5) |
| **HbA1c (%)** | | | |
| n | 190 | 367 | 368 |
| 平均値（SD） | 7.52 (1.160) | 7.62 (1.121) | 7.45 (1.145) |
| 最小値-最大値 | 4.7-9.9 | 5.0-10.0 | 4.3-10.2 |
| 中央値 | 7.40 | 7.60 | 7.30 |
| **HbA1c グループ – m (%)** | | | |
| n | 190 | 367 | 368 |
| < 7.5% | 100 (52.6) | 158 (43.1) | 203 (55.2) |
| ≥ 7.5% | 90 (47.4) | 209 (56.9) | 165 (44.8) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3.2-1P1s，Table 1.3.2-1P1p

m = カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数

**Table 1-15 被験眼の疾患特性（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| **DME あり - m (%)** | 190 (100) | 368 (100) | 368 (100) |
| **DME の罹病期間（月）** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 平均値（SD） | 12.5 (30.82) | 9.9 (18.10) | 9.7 (22.51) |
| 最小値-最大値 | 0-295 | 0-116 | 0-238 |
| 中央値 | 2.0 | 2.2 | 2.3 |
| **DME の罹病期間 - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| ≤ 3 months | 114 (60.0) | 205 (55.7) | 202 (54.9) |
| > 3 - < 12 months | 34 (17.9) | 81 (22.0) | 88 (23.9) |
| ≥ 1nonths | 42 (22.1) | 82 (22.3) | 78 (21.2) |
| **BCVA（文字数）** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| 平均値（SD） | 65.7 (11.09) | 66.3 (10.21) | 64.5 (12.06) |
| 最小値-最大値 | 28-78 | 23-78 | 23-92 |
| 中央値 | 69.0 | 69.5 | 68.0 |

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| **BCVA グループ - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 368 |
| ≤ 65 文字 | 78 (41.1) | 139 (37.8) | 155 (42.1) |
| > 65 文字 | 112 (58.9) | 229 (62.2) | 213 (57.9) |
| **黄斑浮腫の種類 - m (%)** | | | |
| n | 188 | 364 | 357 |
| 局所性 | 61 (32.4) | 122 (33.5) | 114 (31.9) |
| びまん性 | 127 (67.6) | 242 (66.5) | 243 (68.1) |
| 分類不能 | 0 | 0 | 0 |
| 該当なし | 0 | 0 | 0 |
| **CSFT - (µm)** | | | |
| n | 190 | 368 | 367 |
| 平均値（SD） | 456.0 (118.04) | 466.7 (128.50) | 479.9 (135.11) |
| 最小値-最大値 | 254-929 | 272-1023 | 258-1178 |
| 中央値 | 421.5 | 441.0 | 452.0 |
| **CSFT グループ - m (%)** | | | |
| n | 190 | 368 | 367 |
| < 450 µm | 111 (58.4) | 192 (52.2) | 178 (48.5) |
| ≥ 450 - < 650 µm | 64 (33.7) | 144 (39.1) | 150 (40.9) |
| ≥ 650 µm | 15 (7.9) | 32 (8.7) | 39 (10.6) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 1.3.2-2P1s, Table 1.3.2-2P1p

m = カテゴリカル変数の基準を満たす被験者数

# 2 有害事象

## 2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，1.1.2 項，1.1.3 項に示す。

Week 52 までの被験眼の有害事象の発現率は，B2301 試験で BRO 3 mg 群 42.6%，BRO 6 mg 群 40.2%，AFL 2 mg 群 39.0%と，B2302 試験での発現率（BRO 6 mg 群 29.6%，AFL 2 mg 群 28.7%）よりも高かった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P3s）。しかし，各試験の群間では発現率に大きな違いはなかった。また，B2301 試験での Week 28 までの被験眼の有害事象の発現率も，BRO 3 mg 群 33.2%，BRO 6 mg 群 28.6%，AFL 2 mg 群 29.4%と，Week 52 まで同様，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P12s）。BRO 3 mg 群は B2301 試験のみに含まれる群であるため，併合群である BRO 6 mg 群及び AFL 2 mg 群との発現率の比較には注意が必要である。なお，本承認申請では BRO 6 mg を申請用量としているため，BRO 6 mg の安全性の結果を中心に述べる。

導入期では，各群での導入期 5 回投与後（BRO 群：Week 28，AFL 群：Week 20）の被験眼の安全性を比較することで，治験薬の投与回数に関連する可能性がある被験眼の有害事象の評価に重点を置いた。しかし，BRO 群と AFL 群の導入期 5 回投与後までの被験眼の有害事象の発現率は，いずれの群も Week 28 までと同程度であった。このため，本項では主に Week 28 までの結果を述べ，Week 20 までの併合 AFL 2 mg 群の結果は表に示した。なお，被験眼に治験薬以外の標準治療が実施された後に発現した有害事象及び評価されたその他の結果は集計に含めていない。

特に断りのない限り，被験眼及び眼以外の有害事象を Week 28 まで，Week 52 までの順で示し，日本人集団の結果は 5.1.1 項に，各試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

### 2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，比較的よくみられる有害事象又は副作用の定義を，いずれかの群で発現率が 2%以上の事象とした。

#### 2.1.1.1 有害事象

##### 2.1.1.1.1 被験眼

**Week 28 まで**

Week 28 までの被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 33.2%（63/190 名），併合 BRO 6 mg 群で 24.2%（89/368 名），併合 AFL 2 mg 群で 25.0%（92/368 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。SOC 別では，発現した事象のほとんどが眼障害で，その他はいずれの群も 2%未満のみの発現であった（Table 2-1）。

PT別では，BRO 3 mg群及び併合BRO 6 mg群の両群で結膜出血の発現率が最も高く，次いで，BRO 3 mg群で硝子体剥離，併合BRO 6 mg群で硝子体浮遊物の発現率が高かった。併合AFL 2 mg群でも結膜出血の発現率が最も高かった（Table 2-2）。

**Table 2-1 SOC 別の被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 28 Weeks | 28 Weeks | 28 Weeks | 20 Weeks |
| SOC | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 合計 | 63 (33.2) | 89 (24.2) | 92 (25.0) | 78 (21.2) |
| 眼障害 | 62 (32.6) | 79 (21.5) | 86 (23.4) | 71 (19.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (1.6) | 6 (1.6) | 4 (1.1) | 4 (1.1) |
| 臨床検査 | 3 (1.6) | 5 (1.4) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 (0.5) | 3 (0.8) | 5 (1.4) | 4 (1.1) |
| 免疫系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P12s，Table 2.1.1-1P12p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-2 PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|
| | 28 Weeks | 28 Weeks | 28 Weeks | 20 Weeks |
| PT | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 結膜出血 | 14 (7.4) | 17 (4.6) | 21 (5.7) | 18 (4.9) |
| 硝子体浮遊物 | 6 (3.2) | 11 (3.0) | 6 (1.6) | 5 (1.4) |
| 眼痛 | 4 (2.1) | 8 (2.2) | 3 (0.8) | 3 (0.8) |
| ドライアイ | 6 (3.2) | 7 (1.9) | 6 (1.6) | 6 (1.6) |
| 硝子体剥離 | 7 (3.7) | 6 (1.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 霧視 | 5 (2.6) | 1 (0.3) | 4 (1.1) | 4 (1.1) |
| 結膜充血 | 4 (2.1) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P12s，Table 2.1.1-1P12p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### Week 52 まで

被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 42.6%（81/190 名），併合 BRO 6 mg 群で 35.1%（129/368 名），併合 AFL 2 mg 群で 34.0%（125/368 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。SOC 別では，いずれの群も眼障害の発現率が最も高かった（Table 2-3）。PT 別では，BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群の両群で結膜出血の発現率が最も高く，次いで，BRO 3 mg 群で糖尿病性網膜浮腫及びドライアイ，併合 BRO 6 mg 群で白内障の発現率が高かった。併合 AFL 2 mg 群では，結膜出血，白内障の発現率が高かった（Table 2-4）。

**Table 2-3　　SOC 別の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| SOC | BRO 3 mg<br>N = 190<br>n (%) | BRO 6 mg<br>N = 368<br>n (%) | AFL 2 mg<br>N = 368<br>n (%) |
| 合計 | 81 (42.6) | 129 (35.1) | 125 (34.0) |
| 眼障害 | 77 (40.5) | 112 (30.4) | 113 (30.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (2.6) | 15 (4.1) | 7 (1.9) |
| 臨床検査 | 6 (3.2) | 7 (1.9) | 3 (0.8) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 (1.1) | 3 (0.8) | 9 (2.4) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 免疫系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | 1 (0.5) | 0 | 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） | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P3s，Table 2.1.1-1P3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-4 PT 別の被験眼の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 52 まで，SAF）**

| PT | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 合計 | 81 (42.6) | 129 (35.1) | 125 (34.0) |
| 結膜出血 | 17 (8.9) | 21 (5.7) | 24 (6.5) |
| 白内障 | 6 (3.2) | 13 (3.5) | 14 (3.8) |
| ドライアイ | 9 (4.7) | 12 (3.3) | 10 (2.7) |
| 硝子体浮遊物 | 6 (3.2) | 12 (3.3) | 7 (1.9) |
| 眼痛 | 4 (2.1) | 9 (2.4) | 6 (1.6) |
| 硝子体剥離 | 8 (4.2) | 8 (2.2) | 2 (0.5) |
| 結膜炎 | 3 (1.6) | 8 (2.2) | 1 (0.3) |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 9 (4.7) | 7 (1.9) | 5 (1.4) |
| 眼圧上昇 | 5 (2.6) | 7 (1.9) | 3 (0.8) |
| 視力低下 | 6 (3.2) | 5 (1.4) | 9 (2.4) |
| 網膜滲出物 | 5 (2.6) | 4 (1.1) | 3 (0.8) |
| 点状角膜炎 | 5 (2.6) | 3 (0.8) | 0 |
| 虹彩毛様体炎 | 4 (2.1) | 3 (0.8) | 0 |
| 霧視 | 5 (2.6) | 2 (0.5) | 4 (1.1) |
| 結膜充血 | 4 (2.1) | 0 | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1P3s，Table 2.1.1-1P3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### 2.1.1.1.2 眼以外

#### Week 28 まで

眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 54.2%（103/190 名），併合 BRO 6 mg 群で 49.5%（182/368 名），併合 AFL 2 mg 群で 51.1%（188/368 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。SOC 別では，いずれの群も感染症および寄生虫症の発現率が最も高かった（Table 2-5）。PT 別では，BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群の両群で高血圧，上咽頭炎，及び尿路感染，併合 AFL 2 mg 群では高血圧及び上咽頭炎の発現率が高かった（Table 2-6）。

**Table 2-5 SOC 別の眼以外の有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| SOC | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 合計 | 103 (54.2) | 182 (49.5) | 188 (51.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 49 (25.8) | 67 (18.2) | 59 (16.0) |
| 血管障害 | 11 (5.8) | 32 (8.7) | 28 (7.6) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (5.3) | 28 (7.6) | 16 (4.3) |
| 胃腸障害 | 13 (6.8) | 27 (7.3) | 21 (5.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (3.2) | 24 (6.5) | 20 (5.4) |
| 臨床検査 | 10 (5.3) | 21 (5.7) | 21 (5.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (5.3) | 18 (4.9) | 19 (5.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 10 (5.3) | 16 (4.3) | 15 (4.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 9 (4.7) | 16 (4.3) | 20 (5.4) |
| 神経系障害 | 10 (5.3) | 14 (3.8) | 24 (6.5) |
| 腎および尿路障害 | 8 (4.2) | 13 (3.5) | 22 (6.0) |
| 心臓障害 | 7 (3.7) | 12 (3.3) | 12 (3.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (3.2) | 12 (3.3) | 11 (3.0) |
| 精神障害 | 1 (0.5) | 9 (2.4) | 6 (1.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (2.1) | 8 (2.2) | 9 (2.4) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | 6 (1.6) | 7 (1.9) |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 8 (2.2) |
| 免疫系障害 | 3 (1.6) | 2 (0.5) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 6 (1.6) |
| 内分泌障害 | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2P1s, Table 2.1.1-2P1p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-6 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 28 まで，SAF）**

| PT | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 合計 | 103 (54.2) | 182 (49.5) | 188 (51.1) |
| 高血圧 | 9 (4.7) | 20 (5.4) | 20 (5.4) |
| 上咽頭炎 | 12 (6.3) | 14 (3.8) | 10 (2.7) |
| 尿路感染 | 9 (4.7) | 11 (3.0) | 3 (0.8) |
| 貧血 | 2 (1.1) | 8 (2.2) | 7 (1.9) |
| 下痢 | 2 (1.1) | 8 (2.2) | 6 (1.6) |
| インフルエンザ | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 6 (1.6) |
| 気管支炎 | 4 (2.1) | 6 (1.6) | 5 (1.4) |
| 上気道感染 | 4 (2.1) | 6 (1.6) | 2 (0.5) |
| 糖尿病 | 4 (2.1) | 5 (1.4) | 2 (0.5) |
| 血圧上昇 | 4 (2.1) | 4 (1.1) | 5 (1.4) |
| 関節痛 | 1 (0.5) | 4 (1.1) | 8 (2.2) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2P1s，Table 2.1.1-2P1p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### Week 52 まで

眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 64.2%（122/190 名），併合 BRO 6 mg 群で 64.1%（236/368 名），併合 AFL 2 mg 群で 67.7%（249/368 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。いずれの群も，SOC 別では感染症および寄生虫症の発現率が最も高かった（Table 2-7）。PT 別では，高血圧及び上咽頭炎の発現率が高かったが，いずれの事象も群間で発現率に大きな違いはなかった（Table 2-8）。

**Table 2-7 SOC 別の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| SOC | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 122 (64.2) | 236 (64.1) | 249 (67.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 63 (33.2) | 100 (27.2) | 95 (25.8) |
| 代謝および栄養障害 | 19 (10.0) | 52 (14.1) | 37 (10.1) |
| 血管障害 | 19 (10.0) | 48 (13.0) | 40 (10.9) |
| 胃腸障害 | 16 (8.4) | 44 (12.0) | 40 (10.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (7.4) | 35 (9.5) | 28 (7.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (8.4) | 34 (9.2) | 29 (7.9) |
| 臨床検査 | 14 (7.4) | 33 (9.0) | 38 (10.3) |
| 神経系障害 | 14 (7.4) | 33 (9.0) | 37 (10.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 20 (10.5) | 32 (8.7) | 34 (9.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 14 (7.4) | 27 (7.3) | 28 (7.6) |
| 腎および尿路障害 | 10 (5.3) | 23 (6.3) | 40 (10.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 (5.8) | 21 (5.7) | 16 (4.3) |
| 心臓障害 | 9 (4.7) | 18 (4.9) | 25 (6.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 6 (3.2) | 14 (3.8) | 21 (5.7) |
| 精神障害 | 3 (1.6) | 14 (3.8) | 12 (3.3) |
| 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | 10 (2.7) | 11 (3.0) |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 7 (1.9) | 9 (2.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | 6 (1.6) | 8 (2.2) |
| 免疫系障害 | 5 (2.6) | 5 (1.4) | 5 (1.4) |
| 内分泌障害 | 1 (0.5) | 4 (1.1) | 4 (1.1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 4 (1.1) | 5 (1.4) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2P3s，Table 2.1.1-2P3p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-8 PT 別の眼以外の有害事象：いずれかの群で発現率 2%以上（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 122 (64.2) | 236 (64.1) | 249 (67.7) |
| 高血圧 | 15 (7.9) | 30 (8.2) | 26 (7.1) |
| 上咽頭炎 | 17 (8.9) | 27 (7.3) | 25 (6.8) |
| 尿路感染 | 11 (5.8) | 15 (4.1) | 10 (2.7) |
| 頭痛 | 2 (1.1) | 13 (3.5) | 7 (1.9) |
| 発熱 | 1 (0.5) | 12 (3.3) | 5 (1.4) |
| 咳嗽 | 5 (2.6) | 11 (3.0) | 13 (3.5) |
| 気管支炎 | 4 (2.1) | 11 (3.0) | 7 (1.9) |
| 貧血 | 3 (1.6) | 11 (3.0) | 14 (3.8) |
| インフルエンザ | 6 (3.2) | 10 (2.7) | 7 (1.9) |
| 上気道感染 | 4 (2.1) | 10 (2.7) | 4 (1.1) |
| 下痢 | 3 (1.6) | 9 (2.4) | 10 (2.7) |
| 背部痛 | 1 (0.5) | 9 (2.4) | 4 (1.1) |
| 末梢性浮腫 | 2 (1.1) | 8 (2.2) | 5 (1.4) |
| 関節痛 | 6 (3.2) | 6 (1.6) | 10 (2.7) |
| 血圧上昇 | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 6 (1.6) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 6 (1.6) | 8 (2.2) |
| 糖尿病 | 5 (2.6) | 5 (1.4) | 4 (1.1) |
| 肺炎 | 0 | 5 (1.4) | 8 (2.2) |
| 糖尿病性腎症 | 2 (1.1) | 4 (1.1) | 9 (2.4) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2P3s，Table 2.1.1-2P3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

## 2.1.1.2 副作用

### 2.1.1.2.1 被験眼

#### Week 28 まで

被験眼の副作用の発現率は，BRO 3 mg 群で 16.8%，併合 BRO 6 mg 群で 10.6%，併合 AFL 2 mg 群で 10.3%（以下同順）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率はそれぞれ 3.2%，2.2%，0.8%と，ほとんどの事象が投与手技との関連ありと判断された。PT 別では，いずれの群でも結膜出血の発現率が高かったが，治験薬との関連ありと判断された事象はなかった（Table 2-9，5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP12s，Table 2.1.1-3jP12p）。

BRO 群で，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率が 1%以上であった事象は，ぶどう膜炎（1.1%，0.5%，0.3%），網膜血管炎（1.1%，0.3%，0%）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP12s，Table 2.1.1-3jP12p）。

**Table 2-9　　被験眼の副作用（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | 28 Weeks | 28 Weeks | 28 Weeks |
| | BRO 3 mg<br>N = 190 | BRO 6 mg<br>N = 368 | AFL 2 mg<br>N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 副作用 | 32 (16.8) | 39 (10.6) | 38 (10.3) |
| 治験薬との関連あり | 6 (3.2) | 8 (2.2) | 3 (0.8) |
| 投与手技との関連あり | 29 (15.3) | 36 (9.8) | 36 (9.8) |
| 治験薬及び投与手技との関連あり | 3 (1.6) | 4 (1.1) | 1 (0.3) |
| 比較的よくみられた副作用 [a)] | | | |
| 結膜出血 | 11 (5.8) | 14 (3.8) | 19 (5.2) |
| 硝子体浮遊物 | 5 (2.6) | 4 (1.1) | 5 (1.4) |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP12s，Table 2.1.1-3jP12p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) いずれかの群で発現率 2%以上の副作用

### Week 52 まで

被験眼の副作用の発現率は，BRO 3 mg 群で 20.0%，併合 BRO 6 mg 群で 13.0%，併合 AFL 2 mg 群で 13.0%（以下同順）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で同様であった。また，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率はそれぞれ 5.3%，2.7%，1.4%と，ほとんどの事象が投与手技との関連ありと判断された（Table 2-10）。PT 別では，いずれの群も結膜出血の発現率が高かったが，治験薬との関連ありと判断された事象はなかった（Table 2-10，5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP3s，Table 2.1.1-3jP3p）。

BRO 群で，治験薬との関連ありと判断された事象の発現率が 1%以上であった事象は，ぶどう膜炎（1.1%，0.8%，0.3%），虹彩毛様体炎（1.1%，0.5%，0%），網膜血管炎（1.6%，0.3%，0%），硝子体炎（1.1%，0%，0%）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP3s，Table 2.1.1-3jP3p）。

**Table 2-10 被験眼の副作用（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 副作用 | 38 (20.0) | 48 (13.0) | 48 (13.0) |
| 治験薬との関連あり | 10 (5.3) | 10 (2.7) | 5 (1.4) |
| 投与手技との関連あり | 33 (17.4) | 44 (12.0) | 46 (12.5) |
| 治験薬及び投与手技との関連あり | 3 (1.6) | 5 (1.4) | 2 (0.5) |
| 比較的よくみられた副作用 a) | | | |
| 結膜出血 | 13 (6.8) | 17 (4.6) | 20 (5.4) |
| 硝子体浮遊物 | 6 (3.2) | 5 (1.4) | 5 (1.4) |
| 虹彩毛様体炎 | 4 (2.1) | 3 (0.8) | 0 |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-3jP3s，Table 2.1.1-3jP3p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

a) いずれかの群で発現率 2%以上の副作用

## 2.1.1.2.2 眼以外

### Week 28 まで

眼以外の副作用の発現率は，BRO 3 mg 群で 2.6%（5 名），併合 BRO 6 mg 群で 0.5%（2 名），併合 AFL 2 mg 群で 0.5%（2 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で同様であった（Table 2-11）。

PT 別ではいずれの事象も各群で 1 名ずつの発現であり，このうち治験薬との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で狭心症及び心筋梗塞（同一被験者に発現），血圧上昇，併合 BRO 6 mg 群で血圧上昇，併合 AFL 2 mg 群でラクナ脳卒中，一過性脳虚血発作であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.3，5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP1s，Table 2.1.1-4jP1p）。

**Table 2-11 眼以外の副作用（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| 副作用 | 5 (2.6) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 治験薬との関連あり | 2 (1.1) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 投与手技との関連あり | 3 (1.6) | 1 (0.3) | 0 |
| 治験薬及び投与手技との関連あり | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP1s，Table 2.1.1-4jP1p

**Week 52 まで**

眼以外の副作用の発現率は，BRO 3 mg 群で 2.6%（5 名），併合 BRO 6 mg 群で 0.8%（3 名），併合 AFL 2 mg 群で 0.5%（2 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった（Table 2-12）。PT 別ではいずれの事象も各群で 1 名ずつの発現であり，治験薬との関連ありと判断された事象では，いずれの群も Week 28 から新たな発現はなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.3，5.3.5.1-2-B2302 試験-Listing 16.2.7-1.3）。

**Table 2-12 眼以外の副作用（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 副作用 | 5 (2.6) | 3 (0.8) | 2 (0.5) |
| 治験薬との関連あり | 2 (1.1) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 投与手技との関連あり | 3 (1.6) | 2 (0.5) | 0 |
| 治験薬及び投与手技との関連あり | 0 | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP3s，Table 2.1.1-4jP3p

## 2.1.1.3 有害事象の重症度

### 2.1.1.3.1 被験眼

**Week 28 まで**

被験眼に発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.6%（3 名），併合 BRO 6 mg 群で 1.6%（6 名），併合 AFL 2 mg 群で 1.1%（4 名）であり，群間で大きな違いはなかった（Table 2-13）。PT 別で，各群で 2 名以上に発現した被験眼の重度の有害事象は，併合 BRO 6 mg 群のぶどう膜炎（2 名）のみであり，その他の事象はいずれも各群で 1 名ずつの発現であった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-7P12s，Table 2.1.1-7P12p）。

**Table 2-13 重症度別の被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| 重症度 | 28 Weeks BRO 3 mg N = 190 n (%) | 28 Weeks BRO 6 mg N = 368 n (%) | 28 Weeks AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 軽度 | 48 (25.3) | 61 (16.6) | 68 (18.5) |
| 中等度 | 12 (6.3) | 22 (6.0) | 20 (5.4) |
| 重度 | 3 (1.6) | 6 (1.6) | 4 (1.1) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-7P12s，Table 2.1.1-7P12p
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

**Week 52 まで**

被験眼に発現した重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 3.2%（6 名），併合 BRO 6 mg 群で 1.9%（7 名），併合 AFL 2 mg 群で 1.9%（7 名）であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。また，重症度ごとの発現率に群間で大きな違いはなかった（Table 2-14）。PT 別で，各群で 2 名以上に発現した被験眼の重度の有害事象は，BRO 3 mg 群で網膜血管炎，眼内炎（各 2 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（2 名），併合 AFL 2 mg 群で白内障，網膜剥離（各 2 名）であり，その他の事象はいずれも各群で 1 名ずつの発現であった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-7P3s, Table 2.1.1-7P3p）。

**Table 2-14　重症度別の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| 重症度 | BRO 3 mg<br>N = 190<br>n (%) | BRO 6 mg<br>N = 368<br>n (%) | AFL 2 mg<br>N = 368<br>n (%) |
| 軽度 | 59 (31.1) | 92 (25.0) | 86 (23.4) |
| 中等度 | 16 (8.4) | 30 (8.2) | 32 (8.7) |
| 重度 | 6 (3.2) | 7 (1.9) | 7 (1.9) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-7P3s, Table 2.1.1-7P3p
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

## 2.1.1.3.2 眼以外

**Week 28 まで**

眼以外の重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 4.2%，併合 BRO 6 mg 群で 5.4%，併合 AFL 2 mg 群で 5.2%であり，ほとんどの事象は軽度又は中等度であった（Table 2-15）。BRO 群で発現した眼以外の重度の主な SOC 別の事象は心臓障害（BRO 3 mg 群 1.6%，併合 BRO 6 mg 群 1.9%，併合 AFL 2 mg 群 0.8%，以下同順），血管障害（0%，1.6%，0.8%），感染症および寄生虫症（0.5%，1.1%，0.8%），神経系障害（1.1%，0.5%，1.1%），代謝および栄養障害（1.1%，0%，0.3%）であり，各群で発現率に大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-8P1s，Table 2.1.1-8P1p）。

**Table 2-15　重症度別の眼以外の有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| 重症度 | BRO 3 mg<br>N = 190<br>n (%) | BRO 6 mg<br>N = 368<br>n (%) | AFL 2 mg<br>N = 368<br>n (%) |
| 軽度 | 65 (34.2) | 103 (28.0) | 115 (31.3) |
| 中等度 | 30 (15.8) | 59 (16.0) | 54 (14.7) |
| 重度 | 8 (4.2) | 20 (5.4) | 19 (5.2) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-8P1s，Table 2.1.1-8P1p
1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

**Week 52 まで**

眼以外の重度の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 6.8%，併合 BRO 6 mg 群で 10.1%，併合 AFL 2 mg 群で 9.5%であり，多くの事象は軽度又は中等度であった（Table 2-16）。

BRO 群で発現した眼以外の重度の主な SOC 別の事象は，心臓障害（BRO 3 mg 群 1.6%，併合 BRO 6 mg 群 3.0%，併合 AFL 2 mg 群 1.9%，以下同順），血管障害（0%，2.2%，1.1%），神経系障害（1.6%，1.6%，2.4%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（0%，1.6%，0.8%），感染症および寄生虫症（1.6%，1.4%，1.6%）であり，各群で発現率に大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1.1-8P3s，Table 2.1.1-8P3p）。

**Table 2-16　　重症度別の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg<br>N = 190 | BRO 6 mg<br>N = 368 | AFL 2 mg<br>N = 368 |
| 重症度 | n (%) | n (%) | n (%) |
| 軽度 | 69 (36.3) | 120 (32.6) | 129 (35.1) |
| 中等度 | 40 (21.1) | 79 (21.5) | 85 (23.1) |
| 重度 | 13 (6.8) | 37 (10.1) | 35 (9.5) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-8P3s，Table 2.1.1-8P3p

1 名の被験者で重症度が異なる事象を発現した場合，最重症でのみカウント

## 2.1.1.4　用量，投与期間，又はその他の因子との関係

本項では，投与期間別の検討として，Week 52 までを対象に，発現時期別（12 週ごと）の解析を実施した。なお，複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，12 週ごとの集計では Week 52 までを通じて初発の時期でのみ 1 名とカウントした。

### 2.1.1.4.1 発現時期別の有害事象

**（1）被験眼**

発現時期別（12 週ごと）の被験眼の有害事象は，BRO 3 mg 群，併合 BRO 6 mg 群ともに，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかった。なお，被験眼の有害事象の初発時期は Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-9jP3s，Table 2.1.1-9jP3p）。また，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象ともに，発現時期に一定の傾向はなかった（Table 2-17）。

**Table 2-17　発現時期別（12 週ごと）の被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | | Week | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total | ≤ 12 | > 12～≤ 24 | > 24～≤ 36 | > 36～≤ 48 | > 48 |
| 群 | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| B2301 BRO 3 mg 群 | 評価被験者数 | 190 | 190 | 183 | 176 | 175 | 171 |
| | 有害事象 | 81 (42.6) | 39 (20.5) | 21 (11.5) | 16 (9.1) | 3 (1.7) | 2 (1.2) |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 7 (3.7) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 |
| | 治験薬投与中止 | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 0 |
| 併合 BRO 6 mg 群 | 評価被験者数 | 368 | 368 | 365 | 358 | 350 | 336 |
| | 有害事象 | 129 (35.1) | 53 (14.4) | 28 (7.7) | 26 (7.3) | 18 (5.1) | 4 (1.2) |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 6 (1.6) | 0 | 4 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 |
| | 治験薬投与中止 | 6 (1.6) | 0 | 4 (1.1) | 0 | 2 (0.6) | 0 |
| 併合 AFL 2 mg 群 | 評価被験者数 | 368 | 368 | 361 | 357 | 350 | 345 |
| | 有害事象 | 125 (34.0) | 51 (13.9) | 32 (8.9) | 18 (5.0) | 16 (4.6) | 8 (2.3) |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 7 (1.9) | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 1 (0.3) |
| | 治験薬投与中止 | 6 (1.6) | 2 (0.5) | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.6) |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-9jP3s，Table 2.1.1-9jP3p
複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，12 週ごとの集計では初発の時期でのみ 1 名とカウント
%は各時期での評価被験者数に対する発現被験者数の割合

### （2）眼以外

発現時期別（12 週ごと）の眼以外の有害事象は，BRO 3 mg 群，併合 BRO 6 mg 群ともに，投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はみられなかった。なお，眼以外の有害事象の初発時期は Week 12 までが最も高く，PT 別でみても，いずれの事象も投与期間の延長に伴い発現率が高くなる傾向はなかった（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-10jP3s，Table 2.1.1-10jP3p）。また，死亡，重篤な有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象の発現時期に一定の傾向はなかった（Table 2-18）。

**Table 2-18　発現時期別（12 週ごと）の眼以外の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | | Week | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total | ≤ 12 | > 12～≤ 24 | > 24～≤ 36 | > 36～≤ 48 | > 48 |
| 群 | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| B2301 BRO 3 mg 群 | 評価被験者数 | 190 | 190 | 183 | 176 | 175 | 171 |
| | 有害事象 | 122 (64.2) | 56 (29.5) | 38 (20.8) | 14 (8.0) | 9 (5.1) | 5 (2.9) |
| | 死亡 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 22 (11.6) | 5 (2.6) | 5 (2.7) | 7 (4.0) | 1 (0.6) | 4 (2.3) |
| | 治験薬投与中止 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 併合 BRO 6 mg 群 | 評価被験者数 | 368 | 368 | 365 | 358 | 350 | 336 |
| | 有害事象 | 236 (64.1) | 108 (29.3) | 58 (15.9) | 38 (10.6) | 26 (7.4) | 6 (1.8) |
| | 死亡 | 8 (2.2) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 4 (1.1) | 2 (0.6) | 0 |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 60 (16.3) | 15 (4.1) | 16 (4.4) | 13 (3.6) | 10 (2.9) | 6 (1.8) |
| | 治験薬投与中止 | 8 (2.2) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 4 (1.1) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

| 群 | | Total n (%) | Week ≤ 12 n (%) | > 12～≤ 24 n (%) | > 24～≤ 36 n (%) | > 36～≤ 48 n (%) | > 48 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併合 AFL 2 mg 群 | 評価被験者数 | 368 | 368 | 361 | 357 | 350 | 345 |
| | 有害事象 | 249 (67.7) | 106 (28.8) | 61 (16.9) | 45 (12.6) | 18 (5.1) | 19 (5.5) |
| | 死亡 | 4 (1.1) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) |
| | 死亡以外の重篤な有害事象 | 70 (19.0) | 13 (3.5) | 24 (6.6) | 13 (3.6) | 17 (4.9) | 3 (0.9) |
| | 治験薬投与中止 | 9 (2.4) | 3 (0.8) | 0 | 2 (0.6) | 3 (0.9) | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-10jP3s, Table 2.1.1-10jP3p
複数回同じ有害事象が発現した被験者に対し，12 週ごとの集計では初発の時期でのみ 1 名とカウント
%は各時期での評価被験者数に対する発現被験者数の割合

## 2.1.2 死亡

Week 52 までに BRO 群で死亡した被験者は，BRO 3 mg 群で 1 名，併合 BRO 6 mg 群で 8 名であり，併合 BRO 6 mg 群のうち 1 名は COVID-19 感染により死亡した（Table 2-19，5.9 項）。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された事象はなかった。このうち，BRO 3 mg 群の 1 名，併合 BRO 6 mg 群の 2 名は，Week 28 までに死亡した（Table 2-19）。

**Table 2-19 BRO 群で死亡した被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 試験 | 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | 治験薬最終投与（日） | 死亡（日） | 死因（PT） | 治験薬との関連 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B2301 | BRO 3 mg | AUS/1005005 | 71/M/WH | 61 | 92 [a)] | 真菌性肺炎 | 関連なし |
| | BRO 6 mg | ARG/3209014 | 71/F/WH | 127 | 354 | 膵癌 | 関連なし |
| | | USA/5024004 | 73/M/WH | 128 | 221 | 敗血症 | 関連なし |
| | | PRT/2101007 | 68/M/WH | 131 | 240 | 脳新生物 | 関連なし |
| | | USA/5012006 | 68/M/BLAA | 175 | 297 | 死亡 | 関連なし |
| | | USA/5056002 | 68/F/WH | 305 | 317 | 心停止 | 関連なし |
| B2302 | BRO 6 mg | DEU/6002002 | 58/M/WH | 1 | 30 [a)] | 突然死 | 関連なし |
| | | FRA/4007009 | 76/M/WH | 61 | 115 [a)] | 肺水腫 | 関連なし |
| | | FRA/4012002 | 62/M/BLAA | 254 | 288 | COVID-19 | 関連なし |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.5-1P123
M = 男性，F = 女性，WH = 白人，BLAA = 黒人又はアフリカ系アメリカ人
治験薬投与開始日を Day 1 とした。
a) Week 28 までの死亡

## 2.1.3 その他の重篤な有害事象

### 2.1.3.1 被験眼

#### Week 28 まで

Week 28 までの被験眼の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 2.6%，併合 BRO 6 mg 群で 1.1%，併合 AFL 2 mg 群で 0.8%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。BRO 群で合計 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象は，眼内炎（BRO 3 mg 群 1 名，

併合 BRO 6 mg 群 1 名，併合 AFL 2 mg 群 2 名，以下同順），ぶどう膜炎（1 名，1 名，0 名），網膜血管炎（2 名，0 名，0 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった（Table 2-20）。

治験薬又は投与手技，あるいはその両方との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で網膜血管炎（2 名），眼内炎，ぶどう膜炎，緑内障，黄斑浮腫，視神経障害（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（1 名），併合 AFL 2 mg 群で眼内炎，白内障（各 1 名）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.2-3jP12s，Table 2.1.2-3jP12p）。

重篤な有害事象により投与中止した被験者は，各群で 2 名ずつであった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123）。

**Table 2-20　　被験眼の重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 28 Weeks | 28 Weeks | 28 Weeks | 20 Weeks |
| SOC | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| 重篤な有害事象 | | 5 (2.6) | 4 (1.1) | 3 (0.8) | 2 (0.5) |
| 関連あり | 治験薬 | 3 (1.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| | 投与手技 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| | 治験薬及び投与手技 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | | 4 (2.1) | 3 (0.8) | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| ぶどう膜炎 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 結膜嚢胞 | | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 翼状片 | | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 網膜動脈閉塞 | | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 網膜血管炎 | | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 緑内障 | | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑線維症 | | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑浮腫 | | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 視神経障害 | | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 網膜剥離 | | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 感染症及び寄生虫症 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 眼内炎 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.2-1P12s，Table 2.1.2-1P12p，5.3.5.3-2-Table 2.1.2-3jP12s，Table 2.1.2-3jP12p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### Week 52 まで

被験眼の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 3.7%，併合 BRO 6 mg 群で 1.6%，併合 AFL 2 mg 群で 1.9%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。

BRO 群で合計 2 名以上に発現した被験眼の重篤な有害事象は，眼内炎（BRO 3 mg 群 2 名，併合 BRO 6 mg 群 1 名，併合 AFL 2 mg 群 2 名，以下同順），ぶどう膜炎（1 名，1 名，1 名），緑内

障（1 名，1 名，0 名），網膜血管炎（3 名，0 名，0 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった（Table 2-21）。

治験薬又は投与手技，あるいはその両方との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で網膜血管炎（3 名），眼内炎（2 名），ぶどう膜炎，緑内障，黄斑浮腫，視神経障害，網膜静脈血栓症，硝子体炎（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎，緑内障（各 1 名），併合 AFL 2 mg 群で白内障（2 名），眼内炎（1 名）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.2-3jP3s，Table 2.1.2-3jP3p）。

重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 3 名，併合 BRO 6 mg 群で 2 名，併合 AFL 2 mg 群で 2 名であり，このうち，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群の各 1 名は回復又は軽快したが，その他の 5 名の最終評価時の転帰は未回復であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123）。

**Table 2-21　被験眼の重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|---|
| SOC | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | | n (%) | n (%) | n (%) |
| 重篤な有害事象 | | 7 (3.7) | 6 (1.6) | 7 (1.9) |
| 関連あり | 治験薬 | 5 (2.6) | 1 (0.3) | 0 |
| | 投与手技 | 2 (1.1) | 0 | 3 (0.8) |
| | 治験薬及び投与手技 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 眼障害 | | 6 (3.2) | 4 (1.1) | 6 (1.6) |
| ぶどう膜炎 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 緑内障 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 結膜嚢胞 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 糖尿病性網膜浮腫 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 翼状片 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 網膜動脈閉塞 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 硝子体浮遊物 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 網膜血管炎 | | 3 (1.6) | 0 | 0 |
| 網膜剥離 | | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| 黄斑線維症 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 黄斑浮腫 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 視神経障害 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 網膜静脈血栓症 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 硝子体炎 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 白内障 | | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 網膜裂孔 | | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | 2 (1.1) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 眼内炎 | | 2 (1.1) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 眼帯状疱疹 | | 0 | 1 (0.3) | 0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.2-1P3s，Table 2.1.2-1P3p，5.3.5.3-2-Table 2.1.2-3jP3s，Table 2.1.2-3jP3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### 2.1.3.2 眼以外

#### Week 28 まで

眼以外の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 8.4%，併合 BRO 6 mg 群で 10.3%，AFL 2 mg 群で 12.5%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した眼以外の重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群でのうっ血性心不全（2 名），併合 BRO 6 mg 群での糖尿病（3 名），心筋梗塞，壊疽，高血圧クリーゼ，起立性低血圧（各 2 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった（Table 2-22）。治験薬との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で狭心症及び心筋梗塞（各 1 名，同一被験者に発現），併合 BRO 6 mg 群では発現なく，併合 AFL 2 mg 群でラクナ脳卒中，一過性脳虚血発作（各 1 名）であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.3，5.3.5.3-2-Table 2.1.2-4jP1s，Table 2.1.2-4jP1p）。

重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 3 名，併合 BRO 6 mg 群で 1 名，併合 AFL 2 mg 群で 3 名であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123）。

**Table 2-22 眼以外の重篤な有害事象：いずれかの BRO 群で発現率 0.5%以上（Week 28 まで，SAF）**

| PT | | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|---|
| | | BRO 3 mg N = 190 n (%) | BRO 6 mg N = 368 n (%) | AFL 2 mg N = 368 n (%) |
| 重篤な有害事象 | | 16 (8.4) | 38 (10.3) | 46 (12.5) |
| 関連あり | 治験薬 | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| | 投与手技 | 0 | 0 | 0 |
| | 治験薬及び投与手技 | 0 | 0 | 0 |
| 主な事象 [a)] | | | | |
| 糖尿病 | | 0 | 3 (0.8) | 0 |
| 心筋梗塞 | | 1 (0.5) | 2 (0.5) | 0 |
| 壊疽 | | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 高血圧クリーゼ | | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 起立性低血圧 | | 0 | 2 (0.5) | 0 |
| うっ血性心不全 | | 2 (1.1) | 1 (0.3) | 0 |
| 脳血管発作 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 敗血症 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 高血圧 | | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 狭心症 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 不整脈 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 房室ブロック | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 心停止 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 脳出血 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 結腸癌 | | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| PT | B2301 BRO 3 mg N = 190 n (%) | 併合 BRO 6 mg N = 368 n (%) | 併合 AFL 2 mg N = 368 n (%) |
|---|---|---|---|
| 糖尿病性足感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| ガス壊疽 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 吐血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 単径ヘルニア | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 皮弁壊死 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.2-2P1s, Table 2.1.2-2P1p, 5.3.5.3-2-Table 2.1.2-4jP1s, Table 2.1.2-4jP1p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) いずれかの BRO 群で 0.5%以上に発現

### Week 52 まで

眼以外の重篤な有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 12.1%，併合 BRO 6 mg 群で 17.7%，併合 AFL 2 mg 群で 20.1%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった（Table 2-23）。

治験薬との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群で狭心症及び心筋梗塞（各 1 名，同一被験者に発現），併合 BRO 6 mg 群では発現なく，併合 AFL 2 mg 群でラクナ脳卒中，一過性脳虚血発作（各 1 名）であった。その他の事象は，BRO 群で発現率の高かった心筋梗塞，糖尿病，うっ血性心不全を含め，治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.3, 5.3.5.3-2-Table 2.1.2-4jP3s, Table 2.1.2-4jP3p）。重篤な有害事象により投与中止した被験者は BRO 3 mg 群で 3 名，併合 BRO 6 mg 群で 7 名，併合 AFL 2 mg 群で 8 名であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.2-1P123）。

**Table 2-23　眼以外の重篤な有害事象：いずれかの BRO 群で発現率 0.5%以上（Week 52 まで，SAF）**

| PT | | B2301 BRO 3 mg N = 190 n (%) | 併合 BRO 6 mg N = 368 n (%) | 併合 AFL 2 mg N = 368 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象 | | 23 (12.1) | 65 (17.7) | 74 (20.1) |
| 関連あり | 治験薬 | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| | 投与手技 | 0 | 0 | 0 |
| | 治験薬及び投与手技 | 0 | 0 | 0 |
| 主な事象 [a] | | | | |
| 心筋梗塞 | | 1 (0.5) | 3 (0.8) | 1 (0.3) |

| PT | B2301 BRO 3 mg N = 190 n (%) | 併合 BRO 6 mg N = 368 n (%) | 併合 AFL 2 mg N = 368 n (%) |
|---|---|---|---|
| 糖尿病 | 0 | 3 (0.8) | 0 |
| うっ血性心不全 | 2 (1.1) | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 0 | 2 (0.5) | 4 (1.1) |
| 貧血 | 0 | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| 冠動脈狭窄 | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 壊疽 | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 呼吸不全 | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) |
| 起立性低血圧 | 0 | 2 (0.5) | 0 |
| 膵癌 | 0 | 2 (0.5) | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 2 (0.5) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 脳血管発作 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| 敗血症 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 急性腎障害 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 心停止 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 結腸癌 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.5) | 0 | 2 (0.5) |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 脳出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.3) |
| 不整脈 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 房室ブロック | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 脱水 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 糖尿病性足感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| ガス壊疽 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 吐血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 低血糖 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 鼠径ヘルニア | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 急性骨髄炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 真菌性肺炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 肺敗血症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 皮弁壊死 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| PT | B2301 BRO 3 mg N = 190 n (%) | 併合 BRO 6 mg N = 368 n (%) | 併合 AFL 2 mg N = 368 n (%) |
|---|---|---|---|
| 尺骨骨折 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.2-2P3s, Table 2.1.2-2P3p, 5.3.5.3-2-Table 2.1.2-4jP3s, Table 2.1.2-4jP3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) いずれかの BRO 群で 0.5%以上に発現

## 2.1.4 重要な有害事象

### 2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

#### 2.1.4.1.1 被験眼

**Week 28 まで**

Week 28 までに投与中止に至った被験眼の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 2.1%，併合 BRO 6 mg 群で 1.1%，併合 AFL 2 mg 群で 0.8%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。投与中止に至った有害事象のうち，BRO 群で合計 2 名以上に発現した事象は，ぶどう膜炎（BRO 3 mg 群 0 名，併合 BRO 6 mg 群 2 名，併合 AFL 2 mg 群 1 名，以下同順），網膜動脈閉塞（1 名，1 名，0 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。併合 AFL 2 mg 群で 2 名以上に発現した事象は眼内炎（0 名，0 名，2 名）で，BRO 群での発現はなかった（Table 2-24）。

**Table 2-24 被験眼の投与中止に至った有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| PT | B2301 28 Weeks BRO 3 mg N = 190 n (%) | 併合 28 Weeks BRO 6 mg N = 368 n (%) | 併合 28 Weeks AFL 2 mg N = 368 n (%) | 併合 20 Weeks AFL 2 mg N = 368 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 合計 | 4 (2.1) | 4 (1.1) | 3 (0.8) | 2 (0.5) |
| ぶどう膜炎 | 0 | 2 (0.5) | 1 (0.3) | 0 |
| 網膜動脈閉塞 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 眼圧上昇 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 虹彩毛様体炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑線維症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 網膜血管炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 眼内炎 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 (0.5) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-5P12s, Table 2.1.1-5P12p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Week 52 まで**

投与中止に至った被験眼の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 2.6%，併合 BRO 6 mg 群で 1.6%，併合 AFL 2 mg 群で 1.6%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で同様であった。投与中止に至った有害事象のうち，BRO 群で合計 2 名以上に発現した事象は，ぶどう膜炎（BRO 3 mg 群 0 名，併合 BRO 6 mg 群 3 名，併合 AFL 2 mg 群 1 名，以下同順），網膜動脈閉塞（1 名，1 名，1 名）であり，その他の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。併合 AFL 2 mg 群で 2 名以上に発現した事象は眼内炎（0 名，0 名，2 名）で，BRO 群での発現はなかった（Table 2-25）。

BRO 群では，BRO 3 mg 群の網膜動脈閉塞，眼圧上昇及び網膜血管炎，黄斑線維症，網膜剥離（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群のぶどう膜炎（2 名），網膜動脈閉塞（1 名）は最終評価時点で転帰が未回復であったが，その他の事象は回復あるいは軽快した。なお，併合 BRO 6 mg 群の眼の炎症（1 名）は，最終評価時点で転帰不明であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.1-1P123）。

**Table 2-25　被験眼の投与中止に至った有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 5 (2.6) | 6 (1.6) | 6 (1.6) |
| ぶどう膜炎 | 0 | 3 (0.8) | 1 (0.3) |
| 網膜動脈閉塞 | 1 (0.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 眼の炎症 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 眼圧上昇 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 虹彩毛様体炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 黄斑線維症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 網膜剥離 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 網膜血管炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 眼内炎 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 虹彩炎 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 網膜血管瘤 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-5P3s，Table 2.1.1-5P3p

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

### 2.1.4.1.2 眼以外

#### Week 28 まで

投与中止に至った眼以外の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.6%，併合 BRO 6 mg 群で 0.5%，併合 AFL 2 mg 群で 1.1%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また，いずれの事象も 1 名のみの発現であった（Table 2-26）。

BRO 群では，BRO 3 mg 群で発現した狭心症及び心筋梗塞（同一被験者に発現）が最終評価時点で後遺症を伴うものの回復した。その他の事象は未回復であったが，いずれの事象も治験薬又は投与手技との関連なしと判断された（5.3.5.3-1-Listing 2.1.1-1P123）。

**Table 2-26　眼以外の投与中止に至った有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (1.6) | 2 (0.5) | 4 (1.1) |
| 心不全 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 脳出血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-6P1s，Table 2.1.1-6P1p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

#### Week 52 まで

投与中止に至った眼以外の有害事象の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.6%，併合 BRO 6 mg 群で 2.2%，併合 AFL 2 mg 群で 2.4%であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また，いずれの事象も 1 名のみの発現であった（Table 2-27）。

**Table 2-27 眼以外の投与中止に至った有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 合計 | 3 (1.6) | 8 (2.2) | 9 (2.4) |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| ビッカースタッフ型脳炎 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| COVID-19 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 心不全 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 小脳卒中 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 結腸癌 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 膵癌 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 脳出血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 気管支癌 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 小脳出血 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 慢性腎臓病 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 錯乱状態 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-6P3s，Table 2.1.1-6P3p
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

## 2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

1.1.2.1.1 項に示した，注目すべき被験眼の有害事象（Table 1-3）及びその他の注目すべき有害事象（Table 1-4）を評価した。

### 2.1.5.1 注目すべき被験眼の有害事象

Week 28 までの，注目すべき被験眼の有害事象の発現率を Table 2-28 に示す。また，Week 52 までの，注目すべき被験眼の有害事象の発現率を Table 2-29 に，併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群の発現率及びリスク差を Figure 2-1 に示す。

Week 52 までの眼内炎症（網膜血管炎を含む），網膜血管閉塞，眼内炎の詳細は次項以降に示す。

**Table 2-28　注目すべき被験眼の有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| 注目すべき被験眼の有害事象 PT | | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 28 weeks | 28 weeks | 28 weeks | 28 weeks |
| | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 眼内炎症 | n (%) [E] | 7 (3.7) [11] | 6 (1.6) [9] | 2 (0.5) [3] | 1 (0.3) [1] |
| 網膜血管炎 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 1 (0.3) [1] | 0 | 0 |
| 網膜血管閉塞 | n (%) [E] | 1 (0.5) [1] | 2 (0.5) [2] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 眼内炎 | n (%) [E] | 1 (0.5) [1] | 1 (0.3) [1] | 2 (0.5) [2] | 2 (0.5) [2] |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P12s，Table 2.1.3-1P12p

n = 同一の被験者が同一の事象の中で複数の PT を発現した場合，1 名とカウント

E = 発現件数

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-29　注目すべき被験眼の有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| 注目すべき被験眼の有害事象 PT | | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|---|
| | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 眼内炎症 | n (%) [E] | 9 (4.7) [17] | 10 (2.7) [13] | 4 (1.1) [5] |
| 網膜血管炎 | n (%) [E] | 3 (1.6) [3] | 1 (0.3) [1] | 0 (0.0) [0] |
| 網膜血管閉塞 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 2 (0.5) [2] | 1 (0.3) [1] |
| 眼内炎 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 1 (0.3) [1] | 2 (0.5) [2] |

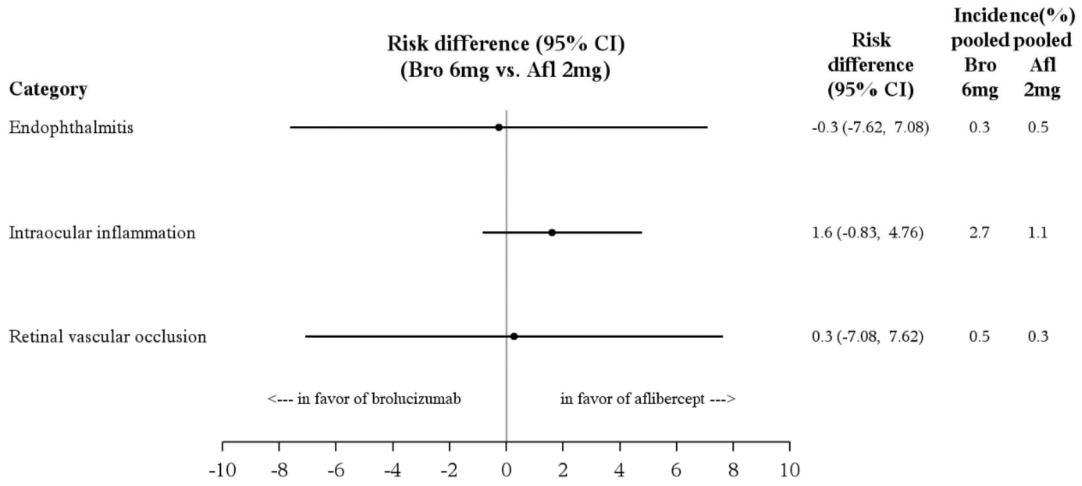
Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s，Table 2.1.3-1P3p

n = 同一の被験者が同一の事象の中で複数の PT を発現した場合，1 名とカウント

E = 発現件数

事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Figure 2-1　注目すべき被験眼の有害事象の発現率及びリスク差：併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群（Week 52 まで，SAF）**




Source: 5.3.5.3-1-Figure 2.1.3-1P3p
Risk difference = Bro 6 mg − Afl 2 mg at 52 wks

### 2.1.5.1.1 眼内炎症（網膜血管炎を含む）

Week 52 までの眼内炎症の発現率は，BRO 3 mg 群で 4.7%（9 名），併合 BRO 6 mg 群で 2.7%（10 名），併合 AFL 2 mg 群で 1.1%（4 名）と BRO 群で併合 AFL 2 mg 群と比較して高く，併合 BRO 6 mg群と併合 AFL 2 mg群間のリスク差は1.6（95%信頼区間：−0.83，4.76）であった（Table 2-29，Figure 2-1）。

PT 別で，いずれかの BRO 群で 1%以上に発現した事象は，虹彩毛様体炎（BRO 3 mg 群 2.1%，併合 BRO 6 mg 群 0.8%，併合 AFL 2 mg 群 0%，以下同順），ぶどう膜炎（1.1%，1.1%，0.5%），網膜血管炎（1.6%，0.3%，0%），硝子体炎（1.6%，0%，0%）であった（5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s，Table 2.1.3-1P3p）。治験薬との関連ありと判断された事象が多かったが，重度と判断された事象は BRO 3 mg 群で網膜血管炎（2 名），ぶどう膜炎，前房蓄膿（各 1 名），併合 BRO 6 mg 群でぶどう膜炎（2 名），虹彩毛様体炎（1 名）であり，多くの事象は軽度又は中等度であった（Table 2-30）。眼内炎症の初回発現時期は，過半数の被験者で Week 28 以前であった。重篤な有害事象を発現した被験者数は，BRO 3 mg 群で 3 名，併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群で各 1 名と，いずれの群でも重篤に至る被験者は少なかった（Table 2-30，5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123）。BRO 群で眼内炎症発現により治験薬投与を中止した被験者は，BRO 3 mg 群で 2 名（網膜血管炎，虹彩毛様体炎各 1 名），併合 BRO 6 mg 群で 4 名（ぶどう膜炎 3 名，眼の炎症 1 名）であった。また，BRO 3 mg 群の 1 名（虹彩炎及び網膜血管炎），併合 BRO 6 mg 群の 2 名（いずれもぶどう膜炎）の最終評価時の転帰は未回復，併合 BRO 6 mg 群の 1 名（眼の炎症）は転帰不明であったが，その他の BRO 群の多く（15 名）は回復あるいは軽快，又は後遺症を伴うものの回復あるいは軽快した（Table 2-30）。

**Table 2-30 BRO 群での眼内炎症の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | PT | 発現日（日） | 直近の治験薬投与日から発現日までの日数 | 消失日（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 重篤 | 関連 | | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | 治験薬 | 手技 | | |
| BRO 3 mg | ARG/3209031 | 60/F/WH | 虹彩毛様体炎 | 56 | 7 | 78 | 23 | 中等度 | No | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | | | 虹彩毛様体炎 | 168 | 2 | 174 | 7 | 中等度 | No | Yes | No | 1 | 2 |
| | | | 虹彩毛様体炎 | 223 | 1 | 230 | 8 | 中等度 | No | Yes | Yes | 1 | 2 |
| | JPN/6005003 | 68/F/AS | 虹彩炎 | 94 | 8 | — | — | 軽度 | No | No | No | 1 | 1 |
| | | | 網膜血管炎 | 115 | 29 | — | — | 軽度 | Yes | Yes | No | 3 | 1 |
| | ARG/3209032 | 77/M/WH | ぶどう膜炎 | 95 | 11 | 167 | 73 | 重度 | Yes | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | | | 網膜血管炎 | 95 | 11 | 167 | 73 | 重度 | Yes | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | GBR/3104003 | 71/M/WH | 虹彩毛様体炎 | 101 | 1 | 150 | 50 | 中等度 | No | No | Yes | 2 | 3 |
| | | | 虹彩毛様体炎 | 211 | 20 | 255 | 45 | 中等度 | No | No | No | 1 | 2 |
| | | | 硝子体炎 | 255 | 1 | 339 | 85 | 中等度 | No | No | No | 1 | 2 |
| | USA/5018002 | 58/F/WH | 前房蓄膿 | 125 | 5 | 147 | 23 | 重度 | No | No | Yes | 2 | 2 |
| | USA/5055002 | 66/M/WH | 虹彩毛様体炎 | 127 | 41 | 540 | 414 | 軽度 | No | No | Yes | 3 | 2 |
| | USA/5056001 | 71/M/WH | ぶどう膜炎 | 141 | 15 | 169 | 29 | 中等度 | No | Yes | No | 1 | 2 |
| | | | 網膜血管炎 | 203 | 35 | 310 | 108 | 重度 | Yes | Yes | No | 1 | 2 |
| | | | 硝子体炎 | 203 | 35 | 310 | 108 | 軽度 | Yes | Yes | No | 1 | 2 |
| | ESP/3002020 | 63/M/WH | 硝子体炎 | 225 | 58 | 252 | 28 | 中等度 | No | Yes | No | 1 | 3 |
| | USA/5010022 | 55/M/WH | 虹彩毛様体炎 | 352 | 19 | 356 | 5 | 軽度 | No | Yes | No | 1 | 2 |
| 併合 BRO 6 mg | SGP/1302001 | 62/F/AS | 虹彩毛様体炎 | 34 | 34 | 132 | 99 | 重度 | No | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | | | ぶどう膜炎 | 139 | 8 | — | — | 重度 | No | Yes | Yes | 3 | 1 |
| | USA/5016045 | 75/F/WH | 虹彩炎 | 81 | 40 | 84 | 4 | 中等度 | No | Yes | No | 1 | 2 |
| | TWN/1353004 | 76/F/AS | 虹彩毛様体炎 | 86 | 2 | 407 | 322 | 軽度 | No | No | Yes | 2 | 2 |
| | USA/5010025 | 69/M/WH | ぶどう膜炎 | 113 | 25 | 282 | 170 | 中等度 | No | No | No | 2 | 2 |
| | USA/5008006 | 55/M/WH | 網膜血管炎 | 114 | 27 | 197 | 84 | 軽度 | No | Yes | No | 1 | 2 |
| | DEU/6001002 | 65/F/AS | 虹彩毛様体炎 | 115 | 31 | 127 | 13 | 中等度 | No | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | | | 虹彩毛様体炎 | 129 | 3 | 169 | 41 | 中等度 | No | Yes | Yes | 2 | 2 |
| | | | ぶどう膜炎 | 169 | 43 | 274 | 106 | 重度 | Yes | Yes | No | 3 | 2 |
| | USA/5016034 | 35/F/WH | 虹彩炎 | 232 | 61 | 235 | 4 | 軽度 | No | No | No | 1 | 2 |
| | JPN/6006002 | 77/M/AS | ぶどう膜炎 | 266 | 14 | — | — | 軽度 | No | Yes | No | 3 | 1 |
| | AUS/1003008 | 59/F/AS | 眼の炎症 | 328 | 76 | — | — | 軽度 | No | Yes | No | 3 | 6 |
| | USA/5016039 | 76/M/WH | 虹彩炎 | 373 | 202 | 387 | 15 | 中等度 | No | No | No | 999 | 2 |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123

M = 男性，F = 女性，WH = 白人，AS = アジア人，— = 継続

処置：1 = 投与継続，2 = 休薬，3 = 投与中止，999 = その他

転帰：1 = 未回復，2 = 回復あるいは軽快，3 = 回復あるいは軽快したが後遺症あり，6 = 不明

### 網膜血管炎

眼内炎症のうち，網膜血管炎の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.6%（3 名），併合 BRO 6 mg 群で 0.3%（1 名）であり，併合 AFL 2 mg 群での発現はなかった（Table 2-29）。

いずれの網膜血管炎も治験薬との関連ありと判断されたが，重度と判断された被験者は BRO 3 mg 群の 2 名であり，残る 2 名は軽度であった。重度と判断された 2 名の最終評価時の転帰は回

復あるいは軽快であり，このうち 1 名は休薬したものの，もう 1 名は BRO の投与継続が可能であった。また，網膜血管炎の初回発現時期は，4 名中 3 名の被験者で Week 28 以前であった（Table 2-31）。

**Table 2-31　　BRO 群での網膜血管炎の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | PT | 発現日（日） | 直近の治験薬投与日から発現日までの日数 | 消失日（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 重篤 | 関連 | | 処置 | 転帰 | Week 52 での BCVA のベースラインからの変化量（文字） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | 治験薬 | 手技 | | | |
| BRO 3 mg | ARG/3209032 | 77/M/WH | 網膜血管炎 | 95 | 11 | 167 | 73 | 重度 | Yes | Yes | Yes | 2 | 2 | −10 |
| | JPN/6005003 | 68/F/AS | 網膜血管炎 | 115 | 29 | — | — | 軽度 | Yes | Yes | No | 3 | 1 | −2 [b)] |
| | USA/5056001 [a)] | 71/M/WH | 網膜血管炎 | 203 | 35 | 310 | 108 | 重度 | Yes | Yes | No | 1 | 2 | 2 |
| 併合 BRO 6 mg | USA/5008006 [a)] | 55/M/WH | 網膜血管炎 | 114 | 27 | 197 | 84 | 軽度 | No | Yes | No | 1 | 2 | 14 |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123，5.3.5.1-1-B2301 試験-12.3.5.1 項

M = 男性，F = 女性，WH = 白人，AS = アジア人，— = 継続

処置：1 = 投与継続，2 = 休薬，3 = 投与中止

転帰：1 = 未回復，2 = 回復あるいは軽快

a)　網膜血管閉塞を併発した被験者

b)　試験中止時の BCVA

網膜血管炎を発現した被験者 4 名のうち，2 名（BRO 3 mg 群及び併合 BRO 6 mg 群の各 1 名）が網膜血管閉塞を併発した。BRO 3 mg 群の 1 名（被験者番号：5056001）では，網膜血管炎発現の 5 日前に網膜動脈閉塞が発現し，いずれも治験薬との関連ありと判断された。Week 52 での BCVA はベースラインから 2 文字増加した。併合 BRO 6 mg 群の 1 名（被験者番号：5008006）では，網膜血管炎発現の 22 日後に網膜動脈閉塞が発現し，いずれも治験薬との関連ありと判断された。Week 52 での BCVA はベースラインから 14 文字増加した。

網膜血管閉塞を併発していないその他 2 名はいずれも BRO 3 mg 群の被験者であった。1 名（被験者番号：3209032）は治験薬との関連ありと判断されたぶどう膜炎が網膜血管炎と同日に認められ，Week 52 での BCVA はベースラインから 10 文字減少した。他の 1 名（被験者番号：6005003）は網膜血管炎発現の 21 日前に治験薬との関連なしと判断された虹彩炎を発現しており，試験中止時の BCVA はベースラインから 2 文字減少した（Table 2-30，Table 2-31，Table 2-32）。

### 2.1.5.1.2 網膜血管閉塞

Week 52 までの網膜血管閉塞の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.1%（2 名），併合 BRO 6 mg 群で 0.5%（2 名），併合 AFL 2 mg 群で 0.3%（1 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は 0.3（95%信頼区間：−7.08，7.62）と，群間で大きな違いはなかった（Table 2-29，Figure 2-1）。

PT別での発現率は，網膜動脈閉塞（BRO 3 mg群 0.5%，併合 BRO 6 mg群 0.5%，併合 AFL 2 mg群 0.3%，以下同順），網膜静脈血栓症（0.5%，0%，0%）であった（5.3.5.3-1-Table 2.1.3-1P3s, Table 2.1.3-1P3p）。BRO群のうち，併合BRO 6 mg群の1名で発現した網膜動脈閉塞は中等度で，その他は重度であった。BRO 群で発現した事象のうち，併合 BRO 6 mg 群の網膜動脈閉塞（1 名）は治験薬との関連なしと判断されたが，その他の事象は治験薬との関連ありと判断された。網膜血管閉塞の初回発現時期は，BRO 群の 3 名で Week 28 以前であった。網膜血管閉塞発現により治験薬投与を中止した BRO 群の被験者は，BRO 3 mg 群で 1 名，併合 BRO 6 mg 群で 1 名であった。最終評価時の転帰は，併合 BRO 6 mg 群の 1 名（網膜動脈閉塞）で BRO を投与継続したまま回復あるいは軽快したが，その他の被験者では未回復であった（Table 2-32）。

**Table 2-32　　BRO 群での網膜血管閉塞の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | PT | 発現日（日） | 直近の治験薬投与日から発現日までの日数 | 消失日（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 重篤 | 関連 | | 処置 | 転帰 | Week 52 での BCVA のベースラインからの変化量（文字） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | 治験薬 | 手技 | | | |
| BRO 3 mg | USA/5056001 a) | 71/M/WH | 網膜動脈閉塞 | 198 | 30 | — | — | 重度 | No | Yes | No | 3 | 1 | 2 |
| | ARG/3209031 | 60/F/WH | 網膜静脈血栓症 | 291 | 13 | — | — | 重度 | Yes | Yes | No | 1 | 1 | −39 |
| 併合 BRO 6 mg | HUN/7502014 | 73/F/WH | 網膜動脈閉塞 | 115 | 29 | — | — | 重度 | Yes | No | No | 3 | 1 | −75 b) |
| | USA/5008006 a) | 55/M/WH | 網膜動脈閉塞 | 136 | 8 | 367 | 232 | 中等度 | No | Yes | No | 1 | 2 | 14 |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123，5.3.5.1-1-B2301 試験-12.3.5.1 項，5.3.5.1-2-B2302 試験-12.3.5.1 項
M = 男性，F = 女性，WH = 白人，— = 継続
処置：1 = 投与継続，3 = 投与中止
転帰：1 = 未回復，2 = 回復あるいは軽快
a)　網膜血管炎を併発した被験者
b)　試験中止時の BCVA

網膜血管閉塞を発現した BRO 群の被験者 4 名のうち，2 名が網膜血管炎を併発した（2.1.5.1.1 項）。

その他 2 名のうち，BRO 3 mg 群の 1 名（被験者番号：3209031）では，網膜静脈血栓症の発現より前に虹彩毛様体炎が 3 回発現しており，いずれも治験薬との関連ありと判断された。3 回目の虹彩毛様体炎は網膜静脈血栓症発現の 61 日前に回復あるいは軽快した。また，治験薬との関連ありと判断された緑内障の併発もあり，Week 52 での BCVA はベースラインから 39 文字減少した。他の併合 BRO 6 mg 群の 1 名（被験者番号：7502014）では，眼内炎症の併発はなかったものの，治験薬投与開始前から網膜血管障害を合併しており，Week 16 の来院日の数日前には 2 度の転倒による，頭皮出血を伴う頭部損傷の報告があった。Week 16 の来院日に網膜動脈閉塞が認められ，また，BCVA がベースラインから 75 文字減少と視力低下もあった。治験薬の投与は同日中止となった。網膜動脈閉塞は，治験薬及び投与手技と関連なしと判断された（Table 2-30，Table

2-31，Table 2-32，5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-14.3.3 項，Listing 16.2.4-2.1）。

### 2.1.5.1.3 眼内炎

Week 52 までの眼内炎の発現率は，BRO 3 mg 群で 1.1%（2 名），併合 BRO 6 mg 群で 0.3%（1 名），併合 AFL 2 mg 群で 0.5%（2 名）であり，併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群間のリスク差は−0.3（95%信頼区間：−7.62，7.08）と，群間で大きな違いはなかった（Table 2-29，Figure 2-1）。

PT はすべて眼内炎であり，BRO 群ではいずれも重度で，重篤な有害事象と判断された。BRO 群で，治験薬との関連ありと判断された事象は，BRO 3 mg 群の 1 名であった。初回発現時期は BRO 群 3 名のうち 2 名で Week 28 以前であった。BRO 群で，眼内炎の発現による治験薬投与の中止はなく，いずれの被験者も最終評価時の転帰は回復あるいは軽快であった（Table 2-33）。

**Table 2-33　BRO 群での眼内炎の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | PT | 発現日（日） | 直近の治験薬投与日から発現日までの日数 | 消失日（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 重篤 | 関連 | | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | 治験薬 | 手技 | | |
| BRO 3 mg | USA/5018002/N | 58/F/WH | 眼内炎 | 122 | 2 | 196 | 75 | 重度 | Yes | No | Yes | 2 | 2 |
| | USA/5045006/N | 72/F/WH | 眼内炎 | 258 | 3 | 294 | 37 | 重度 | Yes | Yes | No | 2 | 2 |
| 併合 BRO 6 mg | IND/1004008/N | 41/M/AS | 眼内炎 | 136 | 12 | 166 | 31 | 重度 | Yes | No | No | 1 | 2 |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123

M = 男性，F = 女性，WH = 白人，AS = アジア人，— = 継続

処置：1 = 投与継続，2 = 休薬

転帰：2 = 回復あるいは軽快

### 2.1.5.1.4 BCVA の低下

注目すべき被験眼の有害事象を発現し，Week 52 での BCVA の値がベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少，又は 30 文字以上減少した各被験者について，発現した事象及び減少した BCVA の文字数を以下に示す（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.6-1.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Listing 16.2.6-1.1，5.3.5.3-1-Listing 2.1.3-1P123）。

- BCVA の値がベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少

該当した被験者数は 3 名であり，内訳は，BRO 3 mg 群 1 名（PT：虹彩毛様体炎 2 件，硝子体炎，減少した BCVA の文字数：22 文字，以下同順），併合 BRO 6 mg 群 1 名（虹彩毛様体炎，ぶどう膜炎，16 文字），併合 AFL 2 mg 群 1 名（眼内炎，29 文字）であった。

- BCVA の値がベースラインと比べて 30 文字以上減少

該当した被験者数は 3 名であり，内訳は，BRO 3 mg 群の 1 名（眼内炎，74 文字），BRO 3 mg 群の 1 名（虹彩毛様体炎 3 件及び網膜静脈血栓症，39 文字），併合 BRO 6 mg 群の 1 名（網膜動脈閉塞，75 文字）であった。

### 2.1.5.2 その他の注目すべき有害事象

Week 28 までの，その他の注目すべき有害事象の発現率を Table 2-34 に示す。また，Week 52 までの，その他の注目すべき有害事象の発現率を Table 2-35 に，併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群の発現率及びリスク差を Figure 2-2 に示す。

**Table 2-34 その他の注目すべき有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | | B2301 | 併合 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 28 weeks | 28 weeks | 28 weeks | 20 weeks |
| その他の注目すべき有害事象 | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 高血圧 | n (%)[E] | 14 (7.4) [16] | 26 (7.1) [29] | 27 (7.3) [32] | 21 (5.7) [23] |
| 眼以外の動脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 9 (2.4) [9] | 5 (1.4) [5] | 2 (0.5) [2] |
| 眼以外の出血 | n (%) [E] | 7 (3.7) [8] | 5 (1.4) [7] | 4 (1.1) [6] | 4 (1.1) [6] |
| 一過性の眼圧上昇 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 5 (1.4) [8] | 2 (0.5) [2] | 2 (0.5) [2] |
| 眼の動脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 1 (0.5) [1] | 3 (0.8) [3] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |
| 網膜剥離及び網膜裂孔 | n (%) [E] | 0 (0.0) [0] | 1 (0.3) [1] | 1 (0.3) [1] | 1 (0.3) [1] |
| 静脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 0 (0.0) [0] | 1 (0.3) [1] | 0 (0.0) [0] | 0 (0.0) [0] |

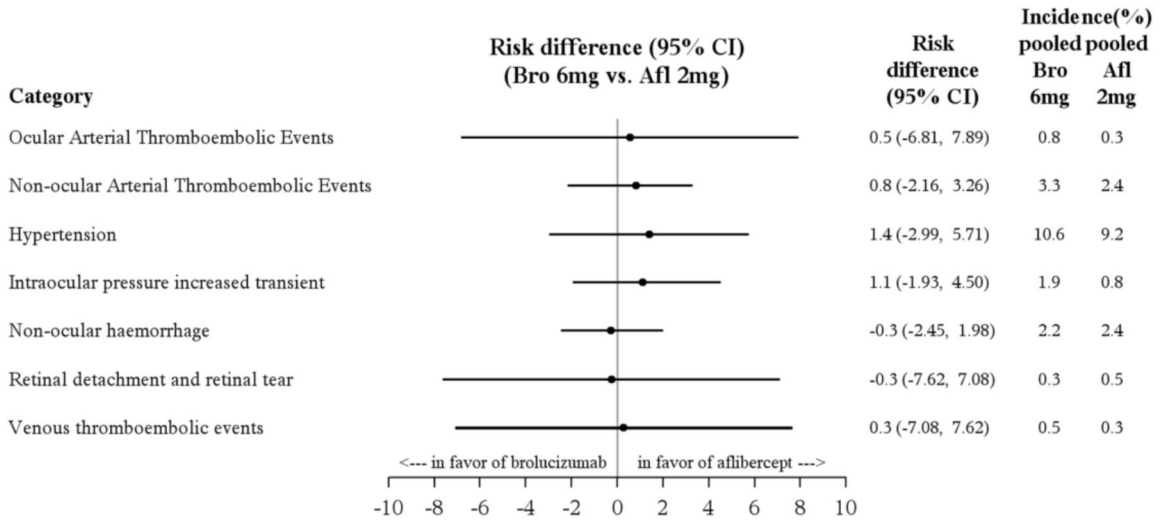
Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.4-1P12s，Table 2.1.4-1P12p
同一の被験者が同一の事象の中で複数 PT を発現した場合，1 名とカウント
E = 発現件数
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Table 2-35 その他の注目すべき有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|---|
| その他の注目すべき有害事象 | | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| 高血圧 | n (%) [E] | 19 (10.0) [24] | 39 (10.6) [44] | 34 (9.2) [47] |
| 眼以外の動脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 3 (1.6) [3] | 12 (3.3) [13] | 9 (2.4) [10] |
| 眼以外の出血 | n (%) [E] | 8 (4.2) [10] | 8 (2.2) [10] | 9 (2.4) [12] |
| 一過性の眼圧上昇 | n (%) [E] | 5 (2.6) [6] | 7 (1.9) [10] | 3 (0.8) [3] |
| 眼の動脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 1 (0.5) [1] | 3 (0.8) [3] | 1 (0.3) [1] |
| 静脈血栓塞栓事象 | n (%) [E] | 2 (1.1) [2] | 2 (0.5) [2] | 1 (0.3) [1] |
| 網膜剥離及び網膜裂孔 | n (%) [E] | 1 (0.5) [1] | 1 (0.3) [1] | 2 (0.5) [3] |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.4-1P3s，Table 2.1.4-1P3p
同一の被験者が同一の事象の中で複数 PT を発現した場合，1 名とカウント
E = 発現件数
事象は併合 BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，併合 AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

**Figure 2-2　その他の注目すべき有害事象の発現率及びリスク差：併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群（Week 52 まで，SAF）**




Source: 5.3.5.3-1-Figure 2.1.4-1P3p
Risk difference = Bro 6 mg − Afl 2 mg at 52 wks

事象別の発現率は，いずれの事象も併合 BRO 6 mg 群と併合 AFL 2 mg 群で大きな違いはなかった。また，その他の注目すべき有害事象の初回発現時期は，多くの被験者で Week 28 以前であった（5.3.5.3-1-Listing 2.1.4-1P123）。これら事象のうち，一般的に生命予後に影響を与えることが懸念される，眼以外の動脈血栓塞栓事象について，BRO 群での発現被験者一覧を Table 2-36 に示す。眼以外の動脈血栓塞栓事象により死亡した被験者はいなかった。

**Table 2-36 BRO 群での眼以外の動脈血栓塞栓事象の発現被験者一覧（Week 52 まで，SAF）**

| 群 | 国/被験者番号 | 年齢/性別/人種 | PT | 発現日（日） | 消失日（日） | 持続期間（日） | 重症度 | 重篤 | 関連 | | 処置 | 転帰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | 治験薬 | 手技 | | |
| BRO 3 mg | USA/5035002/N | 61/F/WH | 脳血管発作 | 32 | 34 | 3 | 重度 | Yes | No | No | 999 | 2 |
| | JPN/6019010/Y | 81/M/AS | 心筋梗塞 | 37 | 83 | 47 | 重度 | Yes | Yes | No | 3 | 3 |
| | ESP/3001025/N | 63/F/WH | 末梢動脈閉塞性疾患 | 340 | 374 | 35 | 中等度 | Yes | No | No | 2 | 2 |
| 併合 BRO 6 mg | RUS/9202002/N | 68/F/WH | 末梢動脈閉塞性疾患 | 16 | — | — | 中等度 | No | No | No | 1 | 1 |
| | USA/5051006/N | 57/F/WH | 脳血管発作 | 49 | 55 | 7 | 重度 | Yes | No | No | 1 | 2 |
| | USA/5016010/N | 54/M/WH | 心筋梗塞 | 57 | 68 | 12 | 重度 | Yes | No | No | 1 | 2 |
| | ESP/3002002/N | 84/M/WH | 心筋梗塞 | 62 | 69 | 8 | 重度 | Yes | No | No | 1 | 2 |
| | SVK/9304004/N | 62/M/WH | 末梢動脈閉塞性疾患 | 111 | — | — | 軽度 | No | No | No | 1 | 1 |
| | ITA/1304004/N | 77/M/WH | 急性心筋梗塞 | 139 | 143 | 5 | 重度 | Yes | No | No | 2 | 2 |
| | JPN/6033001/Y | 43/M/AS | 心筋梗塞 | 139 | — | — | 軽度 | No | No | No | 1 | 1 |
| | LBN/1203005/N | 81/M/WH | 末梢動脈閉塞性疾患 | 144 | — | — | 中等度 | No | No | No | 1 | 1 |
| | EST/3201001/N | 62/M/WH | 血栓性痔核 | 190 | 191 | 2 | 中等度 | No | No | No | 1 | 2 |
| | CZE/2103004/N | 60/F/WH | 四肢不全麻痺 | 239 | — | — | 重度 | No | No | No | 2 | 1 |
| | | | 脳虚血 | 241 | — | — | 中等度 | No | No | No | 2 | 1 |
| | ISR/1222009/N | 69/F/WH | 心筋梗塞 | 314 | 316 | 3 | 重度 | Yes | No | No | 1 | 2 |
| | HUN/7502003/N | 68/M/WH | 不全片麻痺 | 323 | 327 | 5 | 中等度 | Yes | No | No | 1 | 2 |

Source: 5.3.5.3-1-Listing 2.1.4-1P123
M = 男性，F = 女性，WH = 白人，AS = アジア人，— = 継続
処置：1 = 投与継続，2 = 休薬，3 = 投与中止，999 = その他
転帰：1 = 未回復，2 = 回復あるいは軽快，3 = 回復したが後遺症あり

## 2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述は，各試験総括報告書に示した。

# 3 臨床検査値の評価

## 3.1 HbA1c

いずれの群も，Week 52 までの各評価時点の HbA1c のベースラインからの変化量に，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Figure 3.4-1P3s，Figure 3.4-1P3p）。

## 3.2 その他の臨床検査値

B2301 試験，B2302 試験ともに，Week 52 までのいずれかの評価時点で臨床的に注目すべき臨床検査値が認められた被験者の割合に，群間で臨床的に意味のある違いはなかった。また，いずれの検査項目も，Week 52 までの各評価時点のベースラインからの平均変化量に，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Table 14.3-2.1，5.3.5.1-2-B2302 試験-Table 14.3-2.1）。

# 4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

## 4.1 バイタルサイン

いずれの群も Week 52 までの各評価時点の収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数に，ベースラインから臨床的に意味のある変化を認めず，また，群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Figure 4.1-1P3s，Figure 4.1-1P3p，Figure 4.1-2P3s，Figure 4.1-2P3p，Figure 4.1-3P3s，Figure 4.1-3P3p）。

## 4.2 眼科学的検査

### 4.2.1 BCVA

Week 52 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少した被験者の割合（BRO 3 mg 群 3.2%，併合 BRO 6 mg 群 3.3%，併合 AFL 2 mg 群 2.5%，以下同順），30 文字以上減少した被験者の割合（2.1%，0.3%，0.8%）はいずれの群も低く，群間で大きな違いはなかった（Table 4-1）。また，4 週ごとの評価時点別（Week 4～Week 52）でみても，いずれの評価時点も，ベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少した被験者の割合，30 文字以上減少した被験者の割合に群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1.6-1P3s，Table 2.1.6-1P3p）。

**Table 4-1 被験眼で Week 52 までの BCVA の最低値がベースラインと比べて 15 文字以上 30 文字未満減少，又は 30 文字以上減少した被験者の割合（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | 併合 | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 190 | BRO 6 mg N = 368 | AFL 2 mg N = 368 |
| BCVA | n/M (%) | n/M (%) | n/M (%) |
| 15 文字以上 30 文字未満減少 | 6/189 (3.2) | 12/366 (3.3) | 9/367 (2.5) |
| 30 文字以上減少 | 4/189 (2.1) | 1/366 (0.3) | 3/367 (0.8) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.6-2P3s，Table 2.1.6-2P3p

n = 各カテゴリーに該当した被験者，M = ベースライン時，及びベースライン後に 1 回以上の BCVA が評価された被験者

他の DME 治療薬へ切り替えた後の測定値は評価対象外とした。

### 4.2.2 眼圧検査

Week 52 までの投与前の眼圧が，連続した 3 回の評価時点ですべて 21 mmHg 以上であった被験者の割合は，BRO 3 mg 群 3.2%，併合 BRO 6 mg 群及び併合 AFL 2 mg 群でそれぞれ 2.7%，と群間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 2.1.7-1P3s，Table 2.1.7-1P3p）。

## 4.3 免疫原性

免疫原性の結果及び，抗 BRO 抗体と安全性の関係は「2.7.2 臨床薬理試験」に示す。

# 5 特別な患者集団及び状況下における安全性

## 5.1 内因性要因

本項では，日本人集団及び部分集団（年齢，性別，人種，民族，ベースラインの BCVA，ベースラインの HbA1c）別の安全性を示す。

### 5.1.1 日本人集団

Week 28 までと Week 52 までの日本人 SAF は，曝露期間が異なる同じ被験者の集団である。

#### 総合的な曝露の程度

日本人 SAF の 61 名（BRO 3 mg 群 20 名，BRO 6 mg 群 19 名，AFL 2 mg 群 22 名）のうち，Week 28 までに治験薬投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 20.0%，5.3%，4.5%であり，BRO 3 mg 群の中止理由はいずれも有害事象であった（5.3.5.3-2-Table 1.2.2-1jP1s）。治験実施計画書で規定されたとおり，BRO 群で治験薬が 5 回投与された被験者の割合はいずれも 80%以上（BRO 3 mg 群 80.0%，BRO 6 mg 群 89.5%）であり，AFL 2 mg 群ではほとんどの被験者（95.5%）が治験薬を 6 回投与された（5.3.5.3-2-Table 1.2.1-1jP12s）。

Week 52 での日本人の治験薬投与回数の中央値は，BRO 3 mg 群では 7.5 回，BRO 6 mg 群では 7.0 回，AFL 2 mg 群では 9.0 回であった（5.3.5.3-2-Table 1.2.1-1jP3s）。

#### 人口統計学的特性及び疾患特性

日本人の年齢の平均値は，BRO 3 mg 群 67.3 歳，BRO 6 mg 群 62.7 歳，AFL 2 mg 群 66.7 歳（以下同順）であった。また，男性が 6 割以上を占めた（80.0%，57.9%，54.5%）（5.3.5.3-2-Table 1.3.1-1jP1s）。糖尿病の型は 2 型がほとんど（100%，89.5%，100%）であり，1 型糖尿病の被験者は BRO 6 mg 群のみに含まれた。ベースラインの HbA1c の平均値はそれぞれ 7.12%，7.58%，7.13%であった（5.3.5.3-2-Table 1.3.2-1jP1s）。DME の罹病期間は，12 ヵ月未満の割合が 5 割以上であったが，罹病期間の平均値（SD）は 21.1（37.49）ヵ月，19.3（26.10）ヵ月，21.7（33.52）ヵ月と，いずれの群でもばらつきがみられた。ベースラインの BCVA の平均値はそれぞれ 66.6 文字，67.6 文字，68.0 文字であった（5.3.5.3-2-Table 1.3.2-2jP1s）。

人口統計学的特性及び疾患特性に群間で大きな不均衡はみられなかった。

### 有害事象

#### Week 28 まで

Week 28 までに，日本人で死亡した被験者はいなかった。

以下に，日本人被験者での被験眼，眼以外の有害事象を示す。

- 被験眼

Week 28 までの日本人の被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 30.0%（6/20 名），BRO 6 mg 群で 21.1%（4/19 名），AFL 2 mg 群で 27.3%（6/22 名）であった。PT 別で，BRO 群で合計 2 名以上に発現した事象は，結膜出血，ドライアイであり，いずれも全集団（Table 2-2）でも発現した事象であった（Table 5-1）。

重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群の 1 名で網膜血管炎が発現した（Table 2-31，5.3.5.3-2-Table 2.1.2-1jP12s）。また，同じ被験者で，網膜血管炎及び眼圧上昇により BRO の投与中止に至ったが，その他の被験者は休薬を要することなく BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 5-1　被験眼の有害事象の概要：日本人（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg | BRO 6 mg | AFL 2 mg |
| | N = 20 | N = 19 | N = 22 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 6 (30.0) | 4 (21.1) | 6 (27.3) |
| 重篤な有害事象 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 比較的よくみられた事象 [a)] | | | |
| 結膜出血 | 1 (5.0) | 2 (10.5) | 0 |
| ドライアイ | 2 (10.0) | 0 | 0 |
| 網膜滲出物 | 1 (5.0) | 0 | 1 (4.5) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 2 (9.1) |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-1jP12s，Table 2.1.1-5jP12s，Table 2.1.2-1jP12s

事象は BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

a) 日本人集団で 2 名以上に発現した有害事象

- 眼以外

Week 28 までの日本人の眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 60.0%（12/20 名），BRO 6 mg 群で 73.7%（14/19 名），AFL 2 mg 群で 27.3%（6/22 名）であった。PT 別で，いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した事象は，上咽頭炎，悪心，糖尿病，高血圧，糖尿病性腎症，皮膚嚢腫であったが，皮膚嚢腫以外は全集団でも発現した事象であった（Table 5-2，5.3.5.3-1-Table

2.1.1-2P1s）。また，これらの事象はいずれも治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP1s）。

BRO 群で発現した重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群で狭心症及び心筋梗塞，鼠径ヘルニア，脳出血，糖尿病性腎症（各 1 名），BRO 6 mg 群で糖尿病（2 名），慢性心不全（1 名）であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.2-2jP1s）。また，BRO 3 mg 群の 3 名がそれぞれ，狭心症及び心筋梗塞（同一被験者に発現），脳出血，糖尿病性腎症により投与中止に至ったが，その他の被験者は休薬を要することなく BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.3）。

**Table 5-2　　眼以外の有害事象の概要：日本人（Week 28 まで，SAF）**

| | B2301 | | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg<br>N = 20 | BRO 6 mg<br>N = 19 | AFL 2 mg<br>N = 22 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 12 (60.0) | 14 (73.7) | 6 (27.3) |
| 重篤な有害事象 | 4 (20.0) | 3 (15.8) | 2 (9.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (15.0) | 0 | 0 |
| 比較的よくみられた事象 [a)] | | | |
| 上咽頭炎 | 1 (5.0) | 5 (26.3) | 1 (4.5) |
| 悪心 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 高血圧 | 2 (10.0) | 0 | 3 (13.6) |
| 糖尿病性腎症 | 2 (10.0) | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 2 (10.0) | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-2jP1s，Table 2.1.2-2jP1s，Table 2.1.1-6jP1s
事象は BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象

### Week 52 まで

Week 52 までに，日本人で死亡した被験者はいなかった。以下に，日本人被験者での被験眼，眼以外の有害事象を示す。

- 被験眼

Week 52 までの日本人の被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 40.0%（8/20 名），BRO 6 mg 群で 42.1%（8/19 名），AFL 2 mg 群で 31.8%（7/22 名）であり，群間で大きな違いはなかった。BRO 群で，PT 別で合計 2 名以上に発現した事象は，結膜出血，糖尿病性網膜浮腫，ドライアイ，角膜びらんであり，いずれも全集団でも発現した事象であった（Table 5-3）。

重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群で網膜血管炎（1 名）が発現した（Table 2-31，5.3.5.3-2-Table 2.1.2-1jP3s）。

また，BRO 3 mg 群で 1 名（網膜血管炎及び眼圧上昇），BRO 6 mg 群で 1 名（ぶどう膜炎）が被験眼の有害事象により投与中止に至ったが，BRO 群のその他 14 名の被験者では，休薬を要することなく BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

**Table 5-3 被験眼の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 20 | BRO 6 mg N = 19 | AFL 2 mg N = 22 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 8 (40.0) | 8 (42.1) | 7 (31.8) |
| 重篤な有害事象 | 1 (5.0) | 0 | 0 |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 (5.0) | 1 (5.3) | 0 |
| 比較的よくみられた事象 [a)] | | | |
| 結膜出血 | 1 (5.0) | 2 (10.5) | 0 |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 3 (15.0) | 1 (5.3) | 1 (4.5) |
| ドライアイ | 2 (10.0) | 1 (5.3) | 0 |
| 角膜びらん | 1 (5.0) | 1 (5.3) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 1 (5.0) | 0 | 2 (9.1) |
| 網膜滲出物 | 1 (5.0) | 0 | 1 (4.5) |
| 硝子体出血 | 1 (5.0) | 0 | 1 (4.5) |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-1jP3s，Table 2.1.2-1jP3s，Table 2.1.1-5jP3s
事象は BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) 日本人集団で 2 名以上に発現した有害事象

- 眼以外

Week 52 までの日本人の眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 75.0%（15/20 名），BRO 6 mg 群で 78.9%（15/19 名），AFL 2 mg 群で 40.9%（9/22 名）であり，BRO 群の発現率は AFL 2 mg 群と比べて高かった。PT 別では上咽頭炎の発現率が最も高く，全集団でも発現率の高い事象であった（Table 2-8，Table 5-4）。

いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した有害事象は，いずれも治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.3-2-Table 2.1.1-4jP3s）。

BRO 群で発現した重篤な有害事象のうち，いずれかの BRO 群で 2 名以上に発現した事象は BRO 6 mg 群の糖尿病（2 名）で，その他の事象（BRO 3 mg 群の狭心症及び心筋梗塞，鼠径ヘルニア，脳出血，糖尿病性腎症，急性腎障害，BRO 6 mg 群の慢性心不全及び冠動脈狭窄，虫垂炎）はいずれも 1 名での発現であった（5.3.5.3-2-Table 2.1.2-2jP3s）。

また，BRO 3 mg 群の 3 名がそれぞれ，狭心症及び心筋梗塞，脳出血，糖尿病性腎症により治験薬の投与中止に至り，BRO 6 mg 群の 1 名で投与中止後の事象発現があったが，その他の被験者は BRO の投与継続が可能であった（5.3.5.1-1-B2301 試験-Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.7-1.3）。

**Table 5-4 眼以外の有害事象の概要：日本人（Week 52 まで，SAF）**

| | B2301 | | |
|---|---|---|---|
| | BRO 3 mg N = 20 | BRO 6 mg N = 19 | AFL 2 mg N = 22 |
| PT | n (%) | n (%) | n (%) |
| 有害事象 | 15 (75.0) | 15 (78.9) | 9 (40.9) |
| 重篤な有害事象 | 5 (25.0) | 4 (21.1) | 3 (13.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 (15.0) | 0 | 0 |
| 比較的よくみられた事象 [a)] | | | |
| 上咽頭炎 | 1 (5.0) | 6 (31.6) | 2 (9.1) |
| 糖尿病 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 悪心 | 0 | 2 (10.5) | 0 |
| 糖尿病性腎症 | 2 (10.0) | 1 (5.3) | 1 (4.5) |
| 高血圧 | 2 (10.0) | 0 | 3 (13.6) |
| 皮膚嚢腫 | 2 (10.0) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 (10.0) | 0 | 0 |

Source: 5.3.5.3-2-Table 2.1.1-2jP3s，Table 2.1.2-2jP3s，Table 2.1.1-6jP3s
事象は BRO 6 mg 群，BRO 3 mg 群，AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示
a) いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象

## 5.1.2 部分集団

本項では，有害事象及び重篤な有害事象を対象に，Table 1-7 の要因別の部分集団解析の結果を，被験眼，眼以外の順に示す。

Week 28 までは，いずれの部分集団（年齢，性別，人種，民族，ベースラインの BCVA，ベースラインの HbA1c）でも，ほとんどの被験者が治験実施計画書で規定されたとおり，治験薬を BRO 群で 5 回，AFL 2 mg 群で 6 回投与された（5.3.5.3-1-Table 1.2.1-1aP1s～Table 1.2.1-1fP1s，Table 1.2.1-1aP1p～Table 1.2.1-1fP1p）。また，一部の部分集団［人種（黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，Week 52 までの治験薬投与回数に部分集団間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 1.2.1-1aP3s～Table 1.2.1-1fP3s，Table 1.2.1-1aP3p～Table 1.2.1-1fP3p）。

### 5.1.2.1 被験眼

Week 52 までの被験眼の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に，部分集団間で一定の傾向はみられなかった（Table 5-5，Table 5-6）。

**Table 5-5 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | | | B2301 | | 併合 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BRO 3 mg | | BRO 6 mg | | AFL 2 mg | |
| | | | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 年齢 | 有害事象 | < 65 歳 | 97 | 32 (33.0) | 204 | 51 (25.0) | 195 | 51 (26.2) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 31 (33.3) | 164 | 38 (23.2) | 173 | 41 (23.7) |
| | 重篤な有害事象 | < 65 歳 | 97 | 2 (2.1) | 204 | 1 (0.5) | 195 | 1 (0.5) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 3 (3.2) | 164 | 3 (1.8) | 173 | 2 (1.2) |
| 性 | 有害事象 | 男性 | 119 | 40 (33.6) | 230 | 55 (23.9) | 241 | 62 (25.7) |
| | | 女性 | 71 | 23 (32.4) | 138 | 34 (24.6) | 127 | 30 (23.6) |
| | 重篤な有害事象 | 男性 | 119 | 1 (0.8) | 230 | 2 (0.9) | 241 | 2 (0.8) |
| | | 女性 | 71 | 4 (5.6) | 138 | 2 (1.4) | 127 | 1 (0.8) |
| 人種 | 有害事象 | 白人 | 151 | 50 (33.1) | 291 | 69 (23.7) | 284 | 65 (22.9) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 5 (38.5) | 7 | 2 (28.6) | 8 | 2 (25.0) |
| | | アジア人 | 25 | 7 (28.0) | 68 | 18 (26.5) | 74 | 25 (33.8) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| | 重篤な有害事象 | 白人 | 151 | 4 (2.6) | 291 | 2 (0.7) | 284 | 2 (0.7) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 0 | 7 | 0 | 8 | 0 |
| | | アジア人 | 25 | 1 (4.0) | 68 | 2 (2.9) | 74 | 1 (1.4) |
| | | その他 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 民族 | 有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 10 (20.0) | 64 | 20 (31.3) | 59 | 11 (18.6) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 49 (36.8) | 281 | 65 (23.1) | 299 | 77 (25.8) |
| | | 不明 | 7 | 4 (57.1) | 23 | 4 (17.4) | 10 | 4 (40.0) |
| | 重篤な有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 3 (6.0) | 64 | 1 (1.6) | 59 | 2 (3.4) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 1 (0.8) | 281 | 3 (1.1) | 299 | 1 (0.3) |
| | | 報告なし／不明 | 7 | 1 (14.3) | 23 | 0 | 10 | 0 |
| ベースラインの BCVA | 有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 27 (34.6) | 139 | 34 (24.5) | 155 | 42 (27.1) |
| | | > 65 文字 | 112 | 36 (32.1) | 229 | 55 (24.0) | 213 | 50 (23.5) |
| | 重篤な有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 2 (2.6) | 139 | 3 (2.2) | 155 | 3 (1.9) |
| | | > 65 文字 | 112 | 3 (2.7) | 229 | 1 (0.4) | 213 | 0 |
| ベースラインの HbA1c | 有害事象 | < 7.5% | 100 | 35 (35.0) | 158 | 35 (22.2) | 203 | 49 (24.1) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 28 (31.1) | 209 | 53 (25.4) | 165 | 43 (26.1) |
| | 重篤な有害事象 | < 7.5% | 100 | 3 (3.0) | 158 | 3 (1.9) | 203 | 1 (0.5) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 2 (2.2) | 209 | 1 (0.5) | 165 | 2 (1.2) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1aP1s～Table 2.1.1-1fP1s, Table 2.1.1-1aP1p～Table 2.1.1-1fP1p, Table 2.1.2-1aP1s～Table 2.1.2-1fP1s, Table 2.1.2-1aP1p～Table 2.1.2-1fP1p

**Table 5-6 部分集団別の被験眼の有害事象及び重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | | B2301 | | 併合 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BRO 3 mg | | BRO 6 mg | | AFL 2 mg | |
| | | | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 年齢 | 有害事象 | < 65 歳 | 97 | 41 (42.3) | 204 | 69 (33.8) | 195 | 66 (33.8) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 40 (43.0) | 164 | 60 (36.6) | 173 | 59 (34.1) |
| | 重篤な有害事象 | < 65 歳 | 97 | 2 (2.1) | 204 | 1 (0.5) | 195 | 2 (1.0) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 5 (5.4) | 164 | 5 (3.0) | 173 | 5 (2.9) |
| 性 | 有害事象 | 男性 | 119 | 53 (44.5) | 230 | 79 (34.3) | 241 | 87 (36.1) |
| | | 女性 | 71 | 28 (39.4) | 138 | 50 (36.2) | 127 | 38 (29.9) |
| | 重篤な有害事象 | 男性 | 119 | 2 (1.7) | 230 | 4 (1.7) | 241 | 4 (1.7) |
| | | 女性 | 71 | 5 (7.0) | 138 | 2 (1.4) | 127 | 3 (2.4) |
| 人種 | 有害事象 | 白人 | 151 | 66 (43.7) | 291 | 99 (34.0) | 284 | 94 (33.1) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 5 (38.5) | 7 | 2 (28.6) | 8 | 2 (25.0) |
| | | アジア人 | 25 | 9 (36.0) | 68 | 27 (39.7) | 74 | 29 (39.2) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 1 (50.0) | 2 | 0 |
| | 重篤な有害事象 | 白人 | 151 | 6 (4.0) | 291 | 3 (1.0) | 284 | 6 (2.1) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 0 | 7 | 0 | 8 | 0 |
| | | アジア人 | 25 | 1 (4.0) | 68 | 3 (4.4) | 74 | 1 (1.4) |
| | | その他 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 民族 | 有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 15 (30.0) | 64 | 26 (40.6) | 59 | 18 (30.5) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 62 (46.6) | 281 | 95 (33.8) | 299 | 103 (34.4) |
| | | 不明 | 7 | 4 (57.1) | 23 | 8 (34.8) | 10 | 4 (40.0) |
| | 重篤な有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 3 (6.0) | 64 | 2 (3.1) | 59 | 4 (6.8) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 3 (2.3) | 281 | 4 (1.4) | 299 | 2 (0.7) |
| | | 報告なし／不明 | 7 | 1 (14.3) | 23 | 0 | 10 | 1 (10.0) |
| ベースラインの BCVA | 有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 36 (46.2) | 139 | 50 (36.0) | 155 | 57 (36.8) |
| | | > 65 文字 | 112 | 45 (40.2) | 229 | 79 (34.5) | 213 | 68 (31.9) |
| | 重篤な有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 3 (3.8) | 139 | 5 (3.6) | 155 | 6 (3.9) |
| | | > 65 文字 | 112 | 4 (3.6) | 229 | 1 (0.4) | 213 | 1 (0.5) |
| ベースラインの HbA1c | 有害事象 | < 7.5% | 100 | 45 (45.0) | 158 | 55 (34.8) | 203 | 62 (30.5) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 36 (40.0) | 209 | 73 (34.9) | 165 | 63 (38.2) |
| | 重篤な有害事象 | < 7.5% | 100 | 4 (4.0) | 158 | 5 (3.2) | 203 | 1 (0.5) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 3 (3.3) | 209 | 1 (0.5) | 165 | 6 (3.6) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-1aP3s～Table 2.1.1-1fP3s, Table 2.1.1-1aP3p～Table 2.1.1-1fP3p, Table 2.1.2-1aP3s～Table 2.1.2-1fP3s, Table 2.1.2-1aP3p～Table 2.1.2-1fP3p

### 5.1.2.2 眼以外

一部の部分集団［人種（黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他）等］は，他の部分集団と比べて被験者数が少なく，単純な比較は困難であるものの，Week 52 までの眼以外の有害事象発現率及び重篤な有害事象の発現率に，部分集団間で一定の傾向はみられなかった（Table 5-7，Table 5-8）。

**Table 5-7 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（Week 28 まで，SAF）**

| | | | B2301 | | 併合 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BRO 3 mg | | BRO 6 mg | | AFL 2 mg | |
| | | | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 年齢 | 有害事象 | < 65 歳 | 97 | 53 (54.6) | 204 | 104 (51.0) | 195 | 97 (49.7) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 50 (53.8) | 164 | 78 (47.6) | 173 | 91 (52.6) |
| | 重篤な有害事象 | < 65 歳 | 97 | 6 (6.2) | 204 | 19 (9.3) | 195 | 21 (10.8) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 10 (10.8) | 164 | 19 (11.6) | 173 | 25 (14.5) |
| 性 | 有害事象 | 男性 | 119 | 65 (54.6) | 230 | 112 (48.7) | 241 | 118 (49.0) |
| | | 女性 | 71 | 38 (53.5) | 138 | 70 (50.7) | 127 | 70 (55.1) |
| | 重篤な有害事象 | 男性 | 119 | 12 (10.1) | 230 | 27 (11.7) | 241 | 32 (13.3) |
| | | 女性 | 71 | 4 (5.6) | 138 | 11 (8.0) | 127 | 14 (11.0) |
| 人種 | 有害事象 | 白人 | 151 | 79 (52.3) | 291 | 149 (51.2) | 284 | 151 (53.2) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 9 (69.2) | 7 | 3 (42.9) | 8 | 3 (37.5) |
| | | アジア人 | 25 | 14 (56.0) | 68 | 28 (41.2) | 74 | 32 (43.2) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) |
| | 重篤な有害事象 | 白人 | 151 | 11 (7.3) | 291 | 31 (10.7) | 284 | 39 (13.7) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 0 | 7 | 1 (14.3) | 8 | 0 |
| | | アジア人 | 25 | 4 (16.0) | 68 | 6 (8.8) | 74 | 7 (9.5) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 民族 | 有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 27 (54.0) | 64 | 37 (57.8) | 59 | 36 (61.0) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 72 (54.1) | 281 | 129 (45.9) | 299 | 148 (49.5) |
| | | 不明 | 7 | 4 (57.1) | 23 | 16 (69.6) | 10 | 4 (40.0) |
| | 重篤な有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 3 (6.0) | 64 | 8 (12.5) | 59 | 5 (8.5) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 13 (9.8) | 281 | 26 (9.3) | 299 | 40 (13.4) |
| | | 報告なし／不明 | 7 | 0 | 23 | 4 (17.4) | 10 | 1 (10.0) |
| ベースラインの BCVA | 有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 42 (53.8) | 139 | 65 (46.8) | 155 | 80 (51.6) |
| | | > 65 文字 | 112 | 61 (54.5) | 229 | 117 (51.1) | 213 | 108 (50.7) |
| | 重篤な有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 6 (7.7) | 139 | 12 (8.6) | 155 | 20 (12.9) |
| | | > 65 文字 | 112 | 10 (8.9) | 229 | 26 (11.4) | 213 | 26 (12.2) |
| ベースラインの HbA1c | 有害事象 | < 7.5% | 100 | 55 (55.0) | 158 | 74 (46.8) | 203 | 95 (46.8) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 48 (53.3) | 209 | 107 (51.2) | 165 | 93 (56.4) |
| | 重篤な有害事象 | < 7.5% | 100 | 7 (7.0) | 158 | 21 (13.3) | 203 | 26 (12.8) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 9 (10.0) | 209 | 16 (7.7) | 165 | 20 (12.1) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2aP1s～Table 2.1.1-2fP1s, Table 2.1.1-2aP1p～Table 2.1.1-2dP1p, Table 2.1.1-2eP2p, Table 2.1.1-2fP1p, Table 2.1.2-2aP1s～Table 2.1.2-2fP1s, Table 2.1.2-2aP1p～Table 2.1.2-2fP1p

**Table 5-8 部分集団別の眼以外の有害事象及び重篤な有害事象（Week 52 まで，SAF）**

| | | | B2301 | | 併合 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | BRO 3 mg | | BRO 6 mg | | AFL 2 mg | |
| | | | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| 年齢 | 有害事象 | < 65 歳 | 97 | 60 (61.9) | 204 | 135 (66.2) | 195 | 131 (67.2) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 62 (66.7) | 164 | 101 (61.6) | 173 | 118 (68.2) |
| | 重篤な有害事象 | < 65 歳 | 97 | 10 (10.3) | 204 | 37 (18.1) | 195 | 37 (19.0) |
| | | ≥ 65 歳 | 93 | 13 (14.0) | 164 | 28 (17.1) | 173 | 37 (21.4) |
| 性 | 有害事象 | 男性 | 119 | 78 (65.5) | 230 | 146 (63.5) | 241 | 159 (66.0) |
| | | 女性 | 71 | 44 (62.0) | 138 | 90 (65.2) | 127 | 90 (70.9) |
| | 重篤な有害事象 | 男性 | 119 | 16 (13.4) | 230 | 43 (18.7) | 241 | 50 (20.7) |
| | | 女性 | 71 | 7 (9.9) | 138 | 22 (15.9) | 127 | 24 (18.9) |
| 人種 | 有害事象 | 白人 | 151 | 92 (60.9) | 291 | 187 (64.3) | 284 | 198 (69.7) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 10 (76.9) | 7 | 4 (57.1) | 8 | 5 (62.5) |
| | | アジア人 | 25 | 19 (76.0) | 68 | 43 (63.2) | 74 | 44 (59.5) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) |
| | 重篤な有害事象 | 白人 | 151 | 17 (11.3) | 291 | 46 (15.8) | 284 | 62 (21.8) |
| | | 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | 13 | 0 | 7 | 3 (42.9) | 8 | 1 (12.5) |
| | | アジア人 | 25 | 5 (20.0) | 68 | 16 (23.5) | 74 | 10 (13.5) |
| | | その他 | 1 | 1 (100) | 2 | 0 | 2 | 1 (50.0) |
| 民族 | 有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 30 (60.0) | 64 | 41 (64.1) | 59 | 42 (71.2) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 87 (65.4) | 281 | 178 (63.3) | 299 | 200 (66.9) |
| | | 不明 | 7 | 5 (71.4) | 23 | 17 (73.9) | 10 | 7 (70.0) |
| | 重篤な有害事象 | ヒスパニック系／ラテン系 | 50 | 4 (8.0) | 64 | 13 (20.3) | 59 | 11 (18.6) |
| | | ヒスパニック系／ラテン系以外 | 133 | 18 (13.5) | 281 | 47 (16.7) | 299 | 61 (20.4) |
| | | 報告なし／不明 | 7 | 1 (14.3) | 23 | 5 (21.7) | 10 | 2 (20.0) |
| ベースラインの BCVA | 有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 52 (66.7) | 139 | 83 (59.7) | 155 | 104 (67.1) |
| | | > 65 文字 | 112 | 70 (62.5) | 229 | 153 (66.8) | 213 | 145 (68.1) |
| | 重篤な有害事象 | ≤ 65 文字 | 78 | 10 (12.8) | 139 | 20 (14.4) | 155 | 31 (20.0) |
| | | > 65 文字 | 112 | 13 (11.6) | 229 | 45 (19.7) | 213 | 43 (20.2) |
| ベースラインの HbA1c | 有害事象 | < 7.5% | 100 | 68 (68.0) | 158 | 96 (60.8) | 203 | 135 (66.5) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 54 (60.0) | 209 | 139 (66.5) | 165 | 114 (69.1) |
| | 重篤な有害事象 | < 7.5% | 100 | 12 (12.0) | 158 | 29 (18.4) | 203 | 38 (18.7) |
| | | ≥ 7.5% | 90 | 11 (12.2) | 209 | 35 (16.7) | 165 | 36 (21.8) |

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.1.1-2aP3s～Table 2.1.1-2fP3s，Table 2.1.1-2aP3p～Table 2.1.1-2fP3p，Table 2.1.2-2aP3s～Table 2.1.2-2fP3s, Table 2.1.2-2aP3p～Table 2.1.2-2fP3p

## 5.2 外因性要因

BRO 硝子体内投与時の全身曝露量は低いことから，食事等の外因性要因の影響を検討する試験，及び部分集団の検討は実施しなかった。

## 5.3 薬物相互作用

BRO では，薬物相互作用を検討するための試験は実施しなかった。

## 5.4 妊娠及び授乳時の使用

BRO では，妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施しなかった。B2301 試験では，Week 52 までに BRO 6 mg 群の 1 名で妊娠が報告され，治験薬投与を中止した。新生児に先天性の異常は認めなかった。カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験では，ヒトの約 6 倍の曝露量（血清中濃度）で BRO の胎児への移行は確認されず，出生前及び出生後の発生に影響は認められなかった。また，母動物の乳汁中に BRO は検出されなかった。

しかし，VEGF 阻害剤はその作用機序から，潜在的に催奇形性，及び胚・胎児毒性を有する可能性があり，妊娠可能な女性，特に妊娠中の女性に対して慎重に投与する必要がある。

## 5.5 過量投与

BRO の臨床試験で過量投与の報告はなかった。

## 5.6 薬物乱用

BRO の投与は医師が硝子体内注射で行うため，BRO の薬物乱用は予測されない。

## 5.7 離脱症状及び反跳現象

BRO では，離脱症状及び反跳現象を検討するための試験は実施しなかった。

## 5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BRO 硝子体内注射により，自動車運転及び機械操作等の視覚依存的な能力に影響を及ぼすおそれがある眼の有害事象が生じることがある。DME を対象とした臨床試験で発現した被験眼での有害事象の詳細は 2.1 項に記載した。

## 5.9 COVID-19 流行が安全性の結果に及ぼした影響

各被験者の COVID-19 流行の影響の有無，及び COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の部分集団を，以下のとおり定義した。各部分集団で，被験眼及び眼以外の有害事象，並びに被験眼の重篤な有害事象の発現率について解析した。

- COVID-19 流行の影響の有無：各被験者の Week 52 完了日又は中止日が COVID-19 流行の前後と定義
- COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無：B2301 試験のみ。COVID-19 の流行による，治験薬の休薬又は投与中止の有無と定義

各部分集団での安全性の結果の概要を試験ごとに示す。なお，地域別の流行時期の定義は各試験の解析計画書に示した（5.3.5.1-1-B2301 試験-16.1.9 項，5.3.5.1-2-B2302 試験-16.1.9 項）。

### B2301 試験

BRO 3 mg 群の 2 名が COVID-19 に感染した。しかし，COVID-19 流行の影響の有無，COVID-19 流行による治験薬投与への影響の有無の各部分集団で，被験眼及び眼以外の有害事象，及び被

験眼の重篤な有害事象の発現率に大きな違いはなかった。また，いずれの部分集団の結果も，全集団と比較して大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-B2301 試験-12.2.1 項，12.3.2 項）。

**B2302 試験**

BRO 6 mg 群及び AFL 2 mg 群の各 1 名が COVID-19 に感染し，BRO 6 mg 群の 1 名の転帰は死亡であった（2.1.2 項）。しかし，COVID-19 流行の影響の有無の各部分集団で，被験眼及び眼以外の有害事象，及び被験眼の重篤な有害事象の発現率に大きな違いはなかった。また，いずれの部分集団の結果も，全集団と比較して大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-B2302 試験-12.2.1 項，12.3.2 項）。

# 6 市販後データ

## 6.1 進行中の試験

本承認申請時点で，B2301 試験，B2302 試験ともに進行中である。また，DME 患者を対象とした外国試験（B2304 試験及び B2305 試験）も進行中であり，本承認申請時点で試験総括報告書は未作成である。

## 6.2 市販後の経験

BRO は 2019 年 10 月 7 日（国際誕生日）に米国で初めて承認されて以来，2021 年 4 月 6 日現在，世界 64 の国と地域で販売されており，nAMD の治療薬として使用されている。

国内においては，ベオビュ硝子体内注射用キット 120 mg/mL の販売名で，2020 年 3 月 25 日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」を効能又は効果として承認されている。

市販後の使用経験として，これまで 3 報の PSUR が作成されており，国際誕生日である 2019 年 10 月 7 日から 2021 年 4 月 6 日までの期間中に収集された安全性情報が評価されている。なお，国内においても，これまでに 3 報の安全性定期報告を作成している。

本項では，最新の PSUR（調査期間：2020 年 10 月 7 日から 2021 年 4 月 6 日）の内容を要約する。

### 6.2.1 最新の PSUR の要約

最新の PSUR の要約を以下に示す。

#### 6.2.1.1 推定曝露量

市販後の曝露量の推定値は，世界中で販売された BRO のバイアル数及びプレフィルドシリンジ数に基づき，患者治療・年（patient-teatment years：PTY）にて算出した。バイアル及びプレフィルドシリンジは単回投与用に設計されていることから，各バイアル／プレフィルドシリンジは 1 人の患者に対して 1 回の注射であると想定される。また，現時点では本剤の処方状況に関する利用可能なデータはないことから，VEGF 阻害剤（硝子体内注射）の処方者の投与行動に関する市場調査[Kim et al. 2016]のデータを用いることとした。当該データにおいて，患者 1 人あたりの年間平均使用数は 5.4 バイアル／本であったことから，バイアル／プレフィルドシリンジの販売数量（256599 バイアル／本）を当該値で除し，BRO の曝露量を推定した結果，47518PTY であった。

#### 6.2.1.2 安全性の理由により取られた措置

最新の PSUR の調査期間中，安全性の理由により規制当局又は製造販売業者が取った措置を以下に示す。なお，製造販売承認の取り下げや臨床試験の中止等に至ったものはなかった。

#### 6.2.1.2.1 添付文書及び医薬品リスク管理計画書の変更

最新の調査期間（2020 年 10 月 7 日から 2021 年 4 月 6 日）中に，Core Data Sheet（CDS）が改訂（version 1.2，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）された。当該改訂は，海外の医療情報データベースを用いた疫学調査から得られた知見に基づくもので，Adverse drug reaction の項に，眼内炎症や網膜血管閉塞の既往歴のある患者では，その既往歴のない患者と比較して，同様の事象が本剤投与後に発現しやすいことが示唆された旨が追記された。なお，国内においては，2021 年 4 月 2 日付で，医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第二部に添付文書改訂案を提出し，改訂相談中である。

EU-RMP については，最新の調査期間中に改訂はなかった。なお，前回の調査期間（2020 年 4 月 7 日から 2020 年 10 月 6 日）中の 2020 年 9 月 3 日付で EU-RMP が改訂（version 3.1）され，リスク最小化策として副作用に対する注意喚起のための患者向け資材が追加されたことを踏まえ，当該調査期間中に，本邦でも医薬品リスク管理計画書を 2021 年 3 月付で改訂し，追加のリスク最小化活動として，患者向け資材（ベオビュによる治療を受ける患者さまへ）の作成・配布を追記した。

### 6.2.1.3 PSUR の結論

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）の要請を踏まえ，市販後の nAMD 患者の累積データに基づき，網膜血管炎及び網膜血管閉塞について，その性質，転帰に関するデータ解析や可能性のある病理学的機序，性別，基礎疾患及び国別の影響の分析を行ったが，本剤の既存のベネフィット・リスクバランスの変更が必要となる新たな重要な情報は認められなかった。これらの事象に関するデータは，継続的にモニタリングし，今後の PSUR でも引き続き評価する。

なお，米国で実施されていた CRTH258AUS04（MERLIN）試験（nAMD 患者を対象に，BRO 6 mg（4 週ごと投与，国内外の承認用法を超える）と AFL 2 mg（4 週ごと投与）の安全性及び有効性を比較評価する，2 年間の多施設共同，ランダム化，二重遮蔽第 IIIa 相試験）の 52 週時点の中間解析の結果，BCVA が 15 文字以上低下した被験者の割合は BRO 6 mg 群で 4.8%及び AFL 2 mg 群で 1.7%であった。また，nAMD での BRO 6 mg の導入期（4 週ごとの最初の 3 回投与）を超えて，4 週ごとに投与した患者において，網膜血管炎を含む眼内炎症及び網膜血管閉塞の発現率の上昇が認められたため，当該調査期間後の 2021 年 5 月 28 日付で，本情報が emerging safety issue（ESI）として通知された。この ESI を考慮すると，nAMD 患者において BRO の最初の 3 回の投与（導入期）を超えて，4 週間隔で BRO 6 mg を投与してはならないと考える。なお，承認されている nAMD での BRO 導入期後の 12 週あるいは 8 週間隔の投与におけるベネフィット・リスク比に変更はないと考える。

最新の PSUR で，これまでに得られた安全性データを総合的に評価した結果，nAMD 患者における本剤のベネフィットリスクプロファイルは良好のまま維持されており，変更はなかった。

## 2.7.5 参考文献

# 目次

目次 ..... 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 3

# 1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

# 2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

# 3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. (2009)] A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. Stat Med; 28(4):586-604.

[Ip MS, Zhang J, Ehrlich JS (2017)] The Clinical Importance of Changes in Diabetic Retinopathy Severity Score. Ophthalmology; 124(5):596-603.

[Klein R, Klein BE, Moss SE (2001)] How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol; 119(4):547-53.

[Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. (2014)] Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology; 121(11):2247-54.

[Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et al. (2001)] Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. Arch Ophthalmol; 119(7):1050-8.

[Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. (2011)] The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology; 118(4):615-25.

[Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. (2012)] Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology; 119(4):789-801.

アイリーア審査報告書 (2014) アイリーア硝子体内注射液 40 mg/mL, アイリーア硝子体内注射用キット 40 mg/mL. (Internet) Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400150/630004000_22400AMX01389_A100_2.pdf> (Accessed 27 Apr 2021) (available upon request)

# 4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

[Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, et al. (2016)] METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina; 36(8):1418-31.

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
1　生物薬剤学試験 ..... 4
2　臨床薬物動態試験 ..... 4
3　臨床薬力学試験 ..... 4
4　有効性及び安全性試験 ..... 5
4.1　申請する適応症に関する比較対照試験 ..... 5
4.1.1　B2301 試験（評価資料） ..... 5
4.1.2　B2302 試験（評価資料） ..... 137

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現 (英) | 略していない表現 (日) |
|---|---|---|
| ADA | anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| AFL | aflibercept | アフリベルセプト |
| ANOVA | analysis of variance | 分散分析 |
| BCVA | best-corrected visual acuity | 最高矯正視力 |
| BRO | brolucizumab | ブロルシズマブ |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス感染症 |
| CSFT | central subfield thickness | 中心サブフィールド厚 |
| DA | disease activity | 疾患活動性 |
| DAA | disease activity assessment | 疾患活動性評価 |
| DME | diabetic macular edema | 糖尿病黄斑浮腫 |
| DRSS | diabetic retinopathy severity scale | 糖尿病網膜症重症度 |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study | — |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| HbA1c | hemoglobin A1c | ヘモグロビン A1c |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| IRF | intraretinal fluid | 網膜内の滲出液 |
| LOCF | last observation carried forward | — |
| LS mean | least squares mean | 最小二乗平均 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition | ICH 国際医薬用語集 日本語版 |
| MMRM | mixed model with repeated measures | 反復測定混合モデル |
| nAb | neutralizing antibody | 中和抗体 |
| PDR | proliferative diabetic retinopathy | 増殖糖尿病網膜症 |
| PPS | per protocol set | 治験実施計画書に適合した対象集団 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| q12w | once every 12 weeks | 12 週ごと |
| q16w | once every 16 weeks | 16 週ごと |
| q4w | once every 4 weeks | 4 週ごと |
| q6w | once every 6 weeks | 6 週ごと |
| q8w | once every 8 weeks | 8 週ごと |
| SAF | safety analysis population | 安全性解析対象集団 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SE | standard error | 標準誤差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| SRF | subretinal fluid | 網膜下液 |
| VFQ-25 | Visual Function Questionnaire-25 | 視覚機能についてのアンケート |

# 1 生物薬剤学試験

該当なし

# 2 臨床薬物動態試験

該当なし

# 3 臨床薬力学試験

該当なし

# 4 有効性及び安全性試験

## 4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

### 4.1.1 B2301 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-B2301 試験

**試験の標題**

A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL)

**治験実施医療機関**

計 118 医療機関（アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，カナダ，コロンビア，イスラエル，イタリア，日本，オランダ，ポルトガル，スペイン，イギリス，米国）

**試験期間**

試験開始日：2018 年 7 月 23 日（最初の被験者の初回来院日）

データカットオフ日：2020 年 11 月 11 日

本試験は承認事項一部変更申請時点で実施中であり，本書では全被験者が Week 52 の評価を終了又はそれ以前に中止した時点までの結果を示す。

**開発の相**

第 III 相

**目的**

本項では，主要目的及び副次目的を示す。

**主要目的**

糖尿病黄斑浮腫（DME）患者を対象に，投与開始 1 年後の視力の改善を，Week 52 の最高矯正視力（BCVA）のベースラインからの変化量を指標として，ブロルシズマブ（遺伝子組換え）（開発コード RTH258，以下，BRO）のアフリベルセプト（以下，AFL）に対する非劣性を検証する。

**副次目的**

- 投与 1 年目の最後の 3 ヵ月間における視力の改善を，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量を指標として，BRO の AFL に対する非劣性を検証する。
- BRO 群で，維持期に Week 52 及び Week 100 まで 12 週ごと（q12w）の投与を継続した被験者の割合を評価する。

- BRO 群で，Week 36 に q12w 投与に適していた被験者のうち，Week 52 及び Week 100 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を評価する。
- BRO 投与時の機能的・解剖学的転帰を，Week 100 までの BCVA の変化量，中心サブフィールド厚（CSFT，網膜色素上皮層から内境界膜にかけて測定した，中心窩を中心とする直径 1 mm の円内の平均厚），網膜下液（SRF）及び網膜内の滲出液（IRF）の有無，血管漏出を含む解剖学的パラメータの経時的変化を指標として AFL 投与時と比較する。
- BRO の糖尿病網膜症の状態に対する効果を，Week 100 までの Early Treatment Diabetic Retinopathy Study（ETDRS）糖尿病網膜症重症度（DRSS）スコアのベースラインからの変化量を指標として AFL と比較する。
- BRO の安全性及び忍容性を，Week 100 までの眼及び眼以外の有害事象の発現率，バイタルサイン，及び臨床検査値を指標として AFL と比較する。
- BRO の視覚関連の生活の質に対する効果を，Week 100 までのアメリカ国立眼病研究所の 25 項目からなる視覚機能についてのアンケート（VFQ-25）の合計スコア及び下位尺度スコアのベースラインからの変化量を指標として AFL と比較する。

**試験方法**

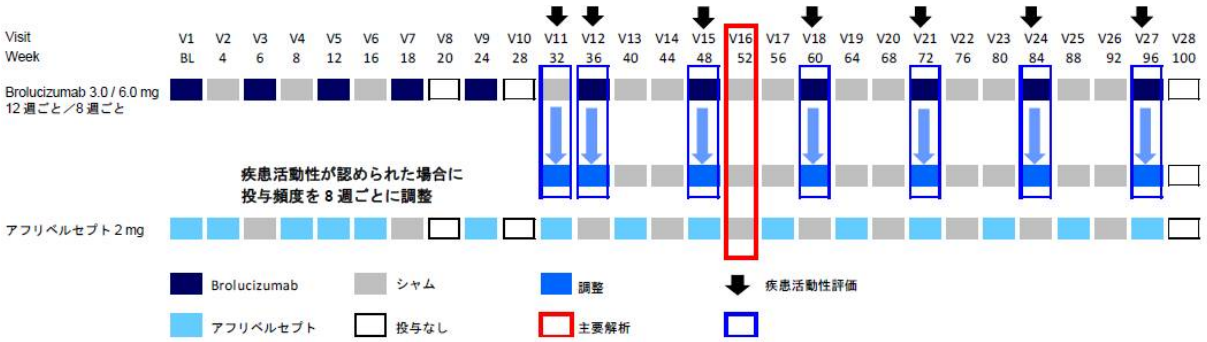
本試験は，DME に伴う視力障害を有する患者を対象に，BRO 3 mg，6 mg の有効性及び安全性を AFL 2 mg と比較した，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期（Day −14～Day −1），治療期（Day 1～Week 96），及び追跡調査期（Week 96～100）の 3 期で構成された。

スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者を，治療期の Day 1（ベースライン）に適格性の確認後に BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群，又は AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化した。投与スケジュールを Figure 4-1 に示す。

- BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群：BRO 3 mg 又は 6 mg を導入期に 6 週ごと（q6w）に 5 回（Day 1，Week 6，12，18，及び 24）硝子体内投与した後，維持期に Week 96 まで q12w に硝子体内投与することとした。ただし，予定された評価時点で遮蔽医師が疾患活動性（DA）ありと判断した場合には，その後は Week 96 まで 8 週ごと（q8w）に投与することとした。
- AFL 2 mg 群：AFL 2 mg を導入期に 4 週ごと（q4w）に 5 回（Day 1，Week 4，8，12，及び 16）硝子体内投与した後，維持期に Week 96 まで q8w に硝子体内投与することとした。

**Figure 4-1　　投与スケジュール（B2301 試験）**




Source：Figure 9-2

BRO 群で維持期に q8w 投与が必要な被験者を特定するため，Week 32，36，48，60，72，84，及び 96 に遮蔽医師は DA を評価することとした。なお，1 度 q8w 投与とした被験者を，q12w 投与に変更することは不可とした。遮蔽性を維持するため，DA の評価は，試験期間を通して予定されたすべての評価時点で AFL 2 mg 群を含むすべての被験者を対象に実施することとした。

また，本試験の遮蔽化の要件を満たすため，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価は，実薬／シャム注射中及び直後の有害事象とその因果関係以外実施してはならない。

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

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：534 名（各群 178 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 1 型又は 2 型糖尿病に罹患しており，かつ HbA1c 値が 10%以下である患者
- 18 歳以上の患者

<被験眼>

- DME による視力障害を有し，以下の両方に該当する患者
  - BCVA が ETDRS 可読文字数 78～23 文字
  - DME が黄斑中心部にまで及んでおり，CSFT が 320 µm 以上

両眼とも適格な場合は，視力が悪い方の眼を被験眼とする。ただし，医学的又は倫理的な理由に基づき，視力が良い方の眼を被験眼に選んでもよい。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：最長 2 週間（Day −14～Day −1）

治療期：96 週間（Day 1～Week 96）

追跡調査期：4 週間（Week 96～100）

**評価項目**

本書で示した評価項目のみを以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

**有効性**

主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

**安全性**

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）

**免疫原性**

スクリーニング期，Week 4，12，24，36，52，76，及び試験終了／中止時の抗薬物抗体（ADA）の抗体価

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち，Week 52 の有効性及び安全性の評価の妥当性に重大な影響を及ぼすと考えられる，治験実施計画書からの逸脱及び解析上の制限となる事項がないすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。万が一，被験者に 2 種類以上の治験薬が硝子体内投与された場合には，Week 48 までに最も多く硝子体内投与された治験薬の投与群で評価することとした。

**（2）有効性**

有効性の主要評価項目及び最も重要な副次評価項目は FAS を対象に解析した。

主要評価項目では，BRO 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性を検証した。主要な Estimand は，他の DME 治療への切替えによる影響を除外した Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とした。以下に，主要な Estimand の構成要素を示す。

対象集団：治験実施計画書の選択・除外基準に合致した DME による視力障害を有する患者

主要変数：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

中間事象の取扱い：

- 試験の早期中止：Last observation carried forward（LOCF）法による補完
- 治験薬の投与中止：すべてのデータを利用
- 他の DME 治療の使用：切替え時点で打切り

要約指標：主要変数における BRO 群と AFL 2 mg 群の投与群間差

投与群，ベースライン時の BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）を固定効果とした分散分析（ANOVA）を行い，最小二乗平均値の差（BRO 群－AFL 2 mg 群）の両側 95%信頼区間（CI）の下限値が非劣性マージンの−4 文字より大きい場合に，AFL 2 mg 群に対する BRO 群の非劣性が示されるものとした。

BCVA の欠測値は，LOCF 法を用いて欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない被験者では，ベースライン値を用いた。また，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，他の DME 治療への切替え後のデータは打切りとみなし，LOCF 法により補完した。

結果の頑健性を確認するため，主要評価項目について PPS を対象に補助的解析を行った。補助的 Estimand を，治験実施計画書を遵守した被験者における Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とし，主要解析と同様の解析を行った。なお，他の DME 治療への切替えに加え，併用禁止薬／療法を使用した場合も中間事象と設定し，それ以降のデータは打切りとみなし LOCF 法により補完した。また，FAS を対象に観測値（observed data）を用いて反復測定混合モデル（MMRM）解析を行った。ただし，他の DME 治療を使用した時点で打切りとみなした。

最も重要な副次評価項目では，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量で，BRO 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性を検証した。主要評価項目と同じ解析方法により解析し，主要解析でのデータの取扱い及び感度分析・補助的解析も，主要評価項目と同じとした。

**多重性の調整**

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

1. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
2. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
3. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性
4. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 3 mg 群の非劣性

**（3）安全性**

安全性の評価項目は SAF を対象に解析した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は，特に記載のない限り，器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別で示した。有害事象は，発現被験者数とその割合（発現率）を投与群別，発現部位別（被験眼，対側眼，眼以外），重症度別，及び因果関係別（治験薬，投与手技）に集計した。

治験薬の曝露状況は，ベースラインから Week 52 までの治験薬投与回数の記述統計量を投与群別に集計した。

**（4）免疫原性**

免疫原性の評価項目は SAF を対象に解析した。

BRO 群で，ADA の状態（陰性，抗体価上昇を伴わない ADA 陽性，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性）に関して，被験者数及び割合を示した。また，ADA が陽性であった被験者数及び割合を要約した。

**試験成績**

566 名が BRO 3 mg 群，BRO 6 mg 群，又は AFL 2 mg 群に 1：1：1 の比でランダム化され，すべての被験者に治験薬が硝子体内投与された（BRO 3 mg 群 190 名，BRO 6 mg 群 189 名，AFL 2 mg 群 187 名，以下同順）。データカットオフ時点で，478 名（84.5%）が Week 52 を完了し，52 名（9.2%）が Week 52 までに試験を中止し，残る 36 名（6.4%）が Week 52 の来院を完了せず試験を継続中である。試験を中止した 52 名［19 名（10.0%），18 名（9.5%），15 名（8.0%）］の主な中止理由は，同意撤回［8 名（4.2%），9 名（4.8%），4 名（2.1%）］及び有害事象［5 名（2.6%），2 名（1.1%），5 名（2.7%）］であった。Week 52 までに治験薬の投与を中止した被験者は 66 名［23 名（12.1%），25 名（13.2%），18 名（9.6%）］で，主な投与中止理由は，い

ずれの群も同意撤回［7 名（3.7%），10 名（5.3%），5 名（2.7%）］及び有害事象［7 名（3.7%），4 名（2.1%），6 名（3.2%）］であった（Table 4-1）。

**Table 4-1　被験者の内訳（B2301 試験，登録された全被験者）**

| 内訳／理由 | BRO 3 mg 群 n (%) | BRO 6 mg 群 n (%) | AFL 2 mg 群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 登録された被験者 | | | | 873 |
| ランダム化された被験者 | 190 | 189 | 187 | 566 |
| ランダム化され治験薬を投与された被験者 | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) |
| Week 52 まで完了 | 162 (85.3) | 154 (81.5) | 162 (86.6) | 478 (84.5) |
| Week 52 の来院を完了せず試験継続中 | 9 (4.7) | 17 (9.0) | 10 (5.3) | 36 (6.4) |
| Week 52 までに試験中止 | 19 (10.0) | 18 (9.5) | 15 (8.0) | 52 (9.2) |
| 同意撤回 | 8 (4.2) | 9 (4.8) | 4 (2.1) | 21 (3.7) |
| 有害事象 | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 5 (2.7) | 12 (2.1) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 2 (1.1) | 8 (1.4) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 7 (1.2) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 2 (0.4) |
| 医師による判断 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 疾患進行 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| Week 52 までに治験薬投与中止 | 23 (12.1) | 25 (13.2) | 18 (9.6) | 66 (11.7) |
| 同意撤回 | 7 (3.7) | 10 (5.3) | 5 (2.7) | 22 (3.9) |
| 有害事象 | 7 (3.7) | 4 (2.1) | 6 (3.2) | 17 (3.0) |
| 追跡不能 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 9 (1.6) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 6 (1.1) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 6 (1.1) |
| 医師による判断 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 0 | 5 (0.9) |
| 妊娠 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |

Source：Table 14.1-1.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。
Week 52 まで完了 = Week 52 の来院をした被験者

**COVID-19 流行に関連する治験実施計画書からの逸脱**

治験実施計画書からの逸脱の多くは COVID-19 流行に関連するものであった。各群で報告された主な COVID-19 流行に関連する治験実施計画書からの逸脱は，来院なしが 112 名（40 名，41 名，31 名），治験薬の未投与（来院の有無は問わない）が 60 名（24 名，16 名，20 名）であった。これらの逸脱の半数以上は，ロックダウン又は被験者の隔離によるものであった。COVID-19 流行に関連した試験中止の逸脱は BRO 6 mg 群のみに 1 名報告され，被験者の懸念による中止であった（Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.6，Listing 16.2.2-1.1）。

**解析したデータセット**

ランダム化された 566 名（BRO 3 mg 群 190 名，BRO 6 mg 群 189 名，AFL 2 mg 群 187 名，以下同順）のすべての被験者に治験薬が硝子体内投与され，FAS 及び SAF に含めた。FAS から，有効性又は安全性の評価に影響を与えると考えられる，治験実施計画書からの重大な逸脱又は解析上の制限による除外に該当した 127 名を除外した 439 名（142 名，152 名，145 名）を PPS に含めた（Table 4-2）。PPS から除外した主な理由は，安全性以外の理由での維持期の治験薬の未投与（20 名，17 名，17 名）が最も多く，次いで Week 40～52 における BCVA 評価の未実施（17 名，14 名，12 名）であった（Table 14.1-1.5）。

**Table 4-2　　解析対象集団（B2301 試験，ランダム化集団）**

| 投与群 | BRO 3 mg 群<br>n (%) | BRO 6 mg 群<br>n (%) | AFL 2 mg 群<br>n (%) | 合計<br>n （%） |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化された対象集団 | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) |
| FAS | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) |
| SAF | 190 (100) | 189 (100) | 187 (100) | 566 (100) |
| PPS | 142 (74.7) | 152 (80.4) | 145 (77.5) | 439 (77.6) |

Source：Table 14.1-2.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

FAS のベースライン時の人口統計学的特性，糖尿病の疾患特性，及び被験眼の疾患特性を以下に示す。

年齢の平均値（標準偏差）は 63.6（10.01）歳で，65 歳以上が 48.1%を占めた。性別は男性の割合が 62.7%と高く，人種は白人が 81.6%，民族はヒスパニック系／ラテン系以外が 67.1%を占めた。日本人（日系人 2 世までと定義）は 61 名（10.8%）であった（Table 14.1-3.1）。

HbA1c の平均値は 7.55%であり，95%以上の被験者が 2 型糖尿病であった。また，1 型糖尿病の割合は BRO 群で AFL 2 mg 群と比べて高かったが（BRO 3 mg 群 5.3%，BRO 6 mg 群 6.3%，AFL 2 mg 群 3.2%，以下同順），その他の糖尿病の疾患特性に群間で不均衡はなかった（Table 14.1-3.2）。

DME の罹病期間は，12 ヵ月未満が約 8 割で，BCVA の平均値（標準偏差）は 65.8（11.10）文字であった。CSFT の平均値は 461.5 µm で，AFL 2 mg 群に比べて BRO 群で薄かった（456.0 µm，453.1 µm，475.6 µm）。ほとんど（99.5%）の被験者が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 32.3%であった。DRSS が増殖糖尿病網膜症（PDR）に分類された被験者の割合は 1 割未満であった。CSFT 以外の被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はなかった（Table 14.1-3.3）。

**有効性の結果**

**（1）主要評価項目**

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，−1.3（95%CI：−2.9，0.3）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回った（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）。BRO 3 mg では AFL 2 mg に対する非劣性は，検証されなかった（片側有意水準 0.025）。BRO 3 mg 群と AFL 2 mg 群の群間差は，−3.3（95%CI：−5.1，−1.4）文字で 95%CI の下限値は−4 文字を下回った（BRO 3 mg 群 $p = 0.227$，ANOVA）（Table 4-3）。

**Table 4-3　Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（B2301 試験，FAS，LOCF）**

| | BRO 3 mg 群<br>N = 190 | BRO 6 mg 群<br>N = 189 | AFL 2 mg 群<br>N = 187 |
|---|---|---|---|
| n | 190 | 189 | 187 |
| **LS mean estimate （BRO 3 mg 群 vs. AFL 2 mg 群）** | | | |
| LS mean (SE) | 7.3 (0.66) | — | 10.6 (0.67) |
| 95% CI for LS mean | (6.0, 8.6) | — | (9.2, 11.9) |
| **LS mean estimate （BRO 6 mg 群 vs. AFL 2 mg 群）** | | | |
| LS mean (SE) | — | 9.2 (0.57) | 10.5 (0.57) |
| 95% CI for LS mean | — | (8.1, 10.3) | (9.4, 11.7) |
| **LS mean difference （BRO 群 vs AFL 2 mg 群）** | | | |
| Difference (SE) | −3.3 (0.94) | −1.3 (0.81) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−5.1, −1.4) | (−2.9, 0.3) | — |
| p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided) | 0.227 | < 0.001 | — |

Source：Table 14.2-1.1

n：解析に用いた被験者数，—：該当なし

ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

PPS を対象に実施した補助的解析の結果，FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.3）。

FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.2）。

**（2）最も重要な副次評価項目**

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。Week 40～52 の BCVA のベースラインからの

平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，BRO 6 mg 群で−1.5（95%CI：−3.0，−0.0）文字，BRO 3 mg 群で−3.5（95%CI：−5.2，−1.7）文字で，95%CI の下限値は BRO 6 mg 群で−4 文字を上回った（BRO 6 mg 群 $p < 0.001$，ANOVA）（Table 4-4）。主要評価項目で BRO 3 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証されなかったため，事前の規定に従い，BRO 3 mg では最も重要な副次評価項目の仮説検定を実施しなかった。

**Table 4-4　Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（B2301 試験，FAS，LOCF）**

| | BRO 3 mg 群<br>N = 190 | BRO 6 mg 群<br>N = 189 | AFL 2 mg 群<br>N = 187 |
|---|---|---|---|
| n | 190 | 189 | 187 |
| **LS mean estimate （BRO 3 mg 群 vs. AFL 2 mg 群）** | | | |
| LS mean (SE) | 7.0 (0.63) | — | 10.5 (0.64) |
| 95% CI for LS mean | (5.8, 8.3) | — | (9.2, 11.7) |
| **LS mean estimate （BRO 6 mg 群 vs. AFL 2 mg 群）** | | | |
| LS mean (SE) | — | 9.0 (0.53) | 10.5 (0.53) |
| 95% CI for LS mean | — | (7.9, 10.0) | (9.4, 11.5) |
| **LS mean difference （BRO 群 vs AFL 2 mg 群）** | | | |
| Difference (SE) | −3.5 (0.90) | −1.5 (0.75) | — |
| 95% CI for treatment difference | (−5.2, −1.7) | (−3.0, −0.0) | — |
| p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided) | — | < 0.001 | — |

Source：Table 14.2-1.4

n：解析に用いた被験者数，—：該当なし
ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

PPS を対象に実施した補助的解析の結果，FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.6）。

さらに，FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.5）。

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

Week 52 までの治験薬投与回数は，BRO 3 mg 群及び BRO 6 mg 群では，導入期（q6w に 5 回投与）及び維持期を通して，7 回が 50.5%及び 56.1%，8 回が 30.0%及び 25.9%であった。AFL 2 mg 群では，導入期（q4w に 5 回投与）及び維持期を通して，9 回が 79.7%であった（Table 4-5）。治験薬投与回数の群間差は，AFL 2 mg 群と BRO 群の導入期及び維持期の投与スケジュールの違いによるものであった。

**Table 4-5 Week 52 までの治験薬投与回数（B2301 試験，SAF）**

| | BRO 3 mg 群<br>N = 190<br>n (%) | BRO 6 mg 群<br>N = 189<br>n (%) | AFL 2 mg 群<br>N = 187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| **治験薬の投与回数** | | | |
| 1 | 4 (2.1) | 1 (0.5) | 3 (1.6) |
| 2 | 4 (2.1) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| 3 | 3 (1.6) | 0 | 1 (0.5) |
| 4 | 6 (3.2) | 7 (3.7) | 0 |
| 5 | 6 (3.2) | 13 (6.9) | 3 (1.6) |
| 6 | 14 (7.4) | 10 (5.3) | 6 (3.2) |
| 7 | 96 (50.5) | 106 (56.1) | 5 (2.7) |
| 8 | 57 (30.0) | 49 (25.9) | 16 (8.6) |
| 9 | 0 | 0 | 149 (79.7) |
| 10 | 0 | 0 | 3 (1.6) |
| Mean (SD) | 6.8 (1.51) | 6.8 (1.22) | 8.5 (1.42) |
| Median | 7.0 | 7.0 | 9.0 |
| Min-Max | 1-8 | 1-8 | 1-10 |

Source：Table 14.3-1.1

### （2）有害事象

被験眼の有害事象の概要を Table 4-6 に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-7 に示す。

**Table 4-6 被験眼の有害事象の概要（B2301 試験，SAF）**

| | BRO 3 mg 群<br>N = 190 | | BRO 6 mg 群<br>N = 189 | | AFL 2 mg 群<br>N = 187 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 81 | (42.6) | 76 | (40.2) | 73 | (39.0) |
| 治験薬との関連あり | 10 | (5.3) | 6 | (3.2) | 2 | (1.1) |
| 投与手技との関連あり | 33 | (17.4) | 24 | (12.7) | 32 | (17.1) |
| 重度の有害事象 | 6 | (3.2) | 2 | (1.1) | 6 | (3.2) |
| 重篤な有害事象 | 7 | (3.7) | 2 | (1.1) | 4 | (2.1) |
| 治験薬との関連あり | 5 | (2.6) | 0 | - | 0 | - |
| 投与手技との関連あり | 2 | (1.1) | 0 | - | 3 | (1.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5 | (2.6) | 3 | (1.6) | 2 | (1.1) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.8，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.6，Table 14.3.1-2.8

同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

**Table 4-7　　眼以外の有害事象の概要（B2301 試験，SAF）**

| | BRO 3 mg 群 N = 190 | | BRO 6 mg 群 N = 189 | | AFL 2 mg 群 N = 187 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 122 | (64.2) | 128 | (67.7) | 122 | (65.2) |
| 治験薬との関連あり | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) |
| 重度の有害事象 | 13 | (6.8) | 20 | (10.6) | 18 | (9.6) |
| 死亡 | 1 | (0.5) | 5 | (2.6) | 2 | (1.1) |
| 重篤な有害事象 | 23 | (12.1) | 35 | (18.5) | 37 | (19.8) |
| 治験薬との関連あり | 1 | (0.5) | 0 | - | 1 | (0.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 | (1.6) | 1 | (0.5) | 5 | (2.7) |

Source：Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.9，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-2.7，Table 14.3.1-3.1
同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

**1）有害事象**

- 被験眼

被験眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 42.6%，BRO 6 mg 群で 40.2%，AFL 2 mg 群で 39.0%であり，群間で同程度であった。主な事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は，結膜出血（BRO 3 mg 群 8.9%，BRO 6 mg 群 7.4%，AFL 2 mg 群 9.6%，以下同順）及び硝子体浮遊物（3.2%，5.3%，2.1%）であった（Table 4-8）。

- 眼以外

眼以外の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 64.2%，BRO 6 mg 群で 67.7%，AFL 2 mg 群で 65.2%であり，群間で同程度であった。主な事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は，高血圧（7.9%，9.0%，8.6%），上咽頭炎（8.9%，8.5%，7.0%），及び尿路感染（5.8%，7.9%，3.7%）であった（Table 4-9）。

なお，対側眼の有害事象発現率は，BRO 3 mg 群で 32.6%，BRO 6 mg 群で 33.9%，AFL 2 mg 群で 27.3%と，BRO 3 mg 群と BRO 6 mg 群で同程度であり，AFL 2 mg 群でやや低かった。主な事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は，糖尿病性網膜浮腫（7.4%，2.6%，4.8%）であった（Table 14.3.1-1.4）。

**2）副作用（治験薬又は投与手技との関連ありと判断された有害事象）**

- 被験眼

被験眼の治験薬との関連ありと判断された有害事象は，BRO 3 mg 群で 10 名（5.3%），BRO 6 mg 群で 6 名（3.2%），AFL 2 mg 群で 2 名（1.1%）に認められた。BRO 3 mg 群で 2 名以上に認められた事象は，網膜血管炎が 3 名，ぶどう膜炎，虹彩毛様体炎，及び硝子体炎が各 2 名であった。BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で 2 名以上に認められた事象はなかった（Table 4-10）。

被験眼の投与手技との関連ありと判断された有害事象は，BRO 3 mg 群で 33 名（17.4%），BRO 6 mg 群で 24 名（12.7%），AFL 2 mg 群で 32 名（17.1%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた事象は，結膜出血（BRO 3 mg 群 13 名，BRO 6 mg 群 10 名，AFL 2 mg 群 16 名，以下同順），硝子体浮遊物（5 名，3 名，3 名），硝子体剥離（3 名，3 名，1 名），眼痛（3 名，2 名，1 名），点状角膜炎（3 名，2 名，0 名），眼圧上昇（1 名，4 名，0 名），結膜充血（3 名，0 名，1 名），眼の異物感（3 名，0 名，2 名），虹彩毛様体炎及び霧視（3 名，0 名，0 名），眼刺激（1 名，2 名，1 名），角膜擦過傷（1 名，0 名，3 名），及び角膜びらん（1 名，0 名，2 名），白内障（0 名，0 名，2 名）であった（Table 4-12）。

- 眼以外

眼以外の治験薬との関連ありと判断された有害事象は，BRO 3 mg 群で 2 名（1.1%），BRO 6 mg 群で 1 名（0.5%），AFL 2 mg 群で 1 名（0.5%）に認められた。BRO 3 mg 群の 2 名に認められた事象は，狭心症及び心筋梗塞が 1 名（同一被験者に発現），及び血圧上昇が 1 名であった。BRO 6 mg 群の 1 名に認められた事象は，血圧上昇であった。AFL 2 mg 群の 1 名に認められた事象は，ラクナ脳卒中であった（Table 4-11，Listing 16.2.7-1.3）。

**3）重症度別の有害事象**

- 被験眼

被験眼の有害事象は，いずれの群もほとんどが軽度又は中等度で，重度の事象は BRO 3 mg 群で 6 名（3.2%），BRO 6 mg 群で 2 名（1.1%），AFL 2 mg 群で 6 名（3.2%）に認められた。BRO 3 mg 群の 6 名に認められた重度の事象は，ぶどう膜炎，網膜血管炎，黄斑浮腫，及び視神経障害が 1 名（同一被験者に発現），眼内炎及び前房蓄膿が 1 名（同一被験者に発現），眼内炎及び網膜剥離が 1 名（同一被験者に発現），網膜血管炎及び網膜動脈閉塞が 1 名（同一被験者に発現），網膜静脈血栓症及び嚢胞様黄斑浮腫が各 1 名であった。BRO 6 mg 群の 2 名に認められた重度の事象は，糖尿病性網膜浮腫及び糖尿病網膜症が各 1 名であった。AFL 2 mg 群の 6 名に認められた重度の事象は，白内障が 2 名，眼内炎及び網膜剥離が 1 名（同一被験者に発現），嚢下白内障，角膜変性，及び糖尿病網膜症が各 1 名であった（Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1）。

- 眼以外

眼以外の有害事象は，いずれの群もほとんどが軽度又は中等度で，重度の事象は BRO 3 mg 群で 13 名（6.8%），BRO 6 mg 群で 20 名（10.6%），AFL 2 mg 群で 18 名（9.6%）に認められた。各群で 2 名以上に認められた重度の事象は，BRO 3 mg 群では，うっ血性心不全が 2 名，BRO 6 mg 群では心筋梗塞が 3 名，心不全，呼吸不全，及び高血圧クリーゼが各 2 名，AFL 2 mg 群では急性心筋梗塞及び腎不全が各 2 名であった（Table14.3.1-1.7）。

### （3）死亡及び重篤な有害事象

#### 1）死亡

Week 52 までに 8 名が死亡し，内訳は BRO 3 mg 群で 1 名（0.5%），BRO 6 mg 群で 5 名（2.6%），AFL 2 mg 群で 2 名（1.1%）であった。いずれの死亡も治験薬との関連なしと判断された。死因は，BRO 3 mg 群の 1 名が真菌性肺炎，BRO 6 mg 群の 5 名がそれぞれ膵癌，脳新生物，死亡（原因不明），敗血症，及び心停止，AFL 2 mg 群の 2 名が呼吸不全及び脳出血であった（Table 14.3.1-3.1，Listing 14.3.2-1.1）。

#### 2）重篤な有害事象

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群で 7 名（3.7%），BRO 6 mg 群で 2 名（1.1%），AFL 2 mg 群で 4 名（2.1%）であり，群間で同程度に認められた。BRO 3 mg 群の 7 名に認められた事象は，ぶどう膜炎，網膜血管炎，黄斑浮腫，及び視神経障害が 1 名（同一被験者に発現），網膜血管炎及び硝子体炎が 1 名（同一被験者に発現），眼内炎及び網膜剥離が 1 名（同一被験者に発現），緑内障及び網膜静脈血栓症が 1 名（同一被験者に発現），眼内炎，網膜血管炎，及び黄斑線維症が各 1 名であった。BRO 6 mg 群の 2 名に認められた事象は，結膜嚢胞及び翼状片が 1 名（同一被験者に発現），糖尿病性網膜浮腫及び硝子体浮遊物が 1 名（同一被験者に発現）であった。AFL 2 mg 群の 4 名に認められた事象は，白内障が 3 名，眼内炎及び網膜剥離が 1 名（同一被験者に発現）であった（Table 4-13）。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群で 23 名（12.1%），BRO 6 mg 群で 35 名（18.5%），AFL 2 mg 群で 37 名（19.8%）に認められ，BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群で同程度であり，BRO 3 mg 群で低かった。各群で 2 名以上に発現した事象は，BRO 3 mg 群では，うっ血性心不全が 2 名，BRO 6 mg 群では，心筋梗塞及び糖尿病が各 3 名，呼吸不高血圧クリーゼ，膵癌，及び起立性低血圧が各 2 名，AFL 2 mg 群では，腎不全が 3 名，脳血管発作，急性心筋梗塞，骨髄炎，及び冠動脈疾患が各 2 名であった（Table 4-14）。

なお，対側眼の重篤な有害事象は，BRO 3 mg 群で 1 名，AFL 2 mg 群で 3 名に認められた。BRO 3 mg 群の 1 名に認められた事象は硝子体出血であった。AFL 2 mg 群の 3 名に認められた事象は，白内障が 2 名，及び糖尿病網膜症が 1 名であった（Table 14.3.1-2.4）。

### （4）重要な有害事象

#### 1）投与中止に至った有害事象

- 被験眼

被験眼の投与中止に至った有害事象は，BRO 3 mg 群で 5 名（2.6%），BRO 6 mg 群で 3 名（1.6%），AFL 2 mg 群で 2 名（1.1%）であり，群間で同程度に認められた。BRO 3 mg 群の 5 名

に認められた事象は，眼圧上昇及び網膜血管炎が 1 名（同一被験者に発現），黄斑線維症，網膜剥離，虹彩毛様体炎，及び網膜動脈閉塞が各 1 名であった。BRO 6 mg 群の 3 名に認められた事象は，眼の炎症，ぶどう膜炎，及び糖尿病性網膜浮腫が各 1 名であった。AFL 2 mg 群の 2 名に認められた事象は，眼内炎及び虹彩炎が各 1 名であった（Table 4-15）。

- 眼以外

眼以外の投与中止に至った有害事象は，BRO 3 mg 群で 3 名（1.6%），BRO 6 mg 群で 1 名（0.5%），AFL 2 mg 群で 5 名（2.7%）であり，群間で同程度に認められた。いずれの事象も各 1 名に認められた（Table 4-16，Table 14.3.1-1.14）。

**免疫原性の結果**

BRO 3 mg 群の 65.4%（117/179 名）及び BRO 6 mg 群の 62.5%（110/176 名）で投与前 ADA が陽性であった（Table 14.2-9.3）。Week 52 で，BRO 3 mg 群の 83.1%（148/178 名）及び BRO 6 mg 群の 81.7%（143/175 名）が ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性であったが，BRO 3 mg 群の 16.9%（30/178 名）及び 6 mg 群の 18.3%（32/175 名）で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった（Table 14.2-9.2）。投与前 ADA が陰性であった BRO 3 mg 群の 19.4%（12/62 名）及び BRO 6 mg 群の 16.7%（11/66 名）で薬剤誘発性の ADA 陽性が Week 52 で認められ，投与前 ADA が陽性であった BRO 3 mg 群の 15.4%（18/117 名）及び 6 mg 群の 19.1%（21/110 名）で抗体価上昇を伴う ADA 陽性が Week 52 で認められた（Table 14.2-9.1）。投与前 ADA が陽性であった BRO 3 mg 群の 11.1%（13/117 名）及び 6 mg 群の 10.9%（12/110 名）で投与前 nAb は陽性であった。Week 52 で ADA 陽性であった BRO 3 mg 群の 34.0%（34/100 名）及び 6 mg 群の 37.9%（36/95 名）が nAb 陽性であった（Table 14.2-9.5）。

### 4.1.1.1 B2301 試験（付録）

**Table 4-8 被験眼のすべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.1

**CRTH258B2301**

## Table 14.3.1-1.1 Ocular adverse events by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 81 (42.6) | 76 (40.2) | 73 (39.0) |
| Congenital, familial and genetic disorders / 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Corneal dystrophy / 角膜ジストロフィー | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Eye disorders / 眼障害 | 77 (40.5) | 67 (35.4) | 66 (35.3) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 17 (8.9) | 14 (7.4) | 18 (9.6) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 6 (3.2) | 10 (5.3) | 4 (2.1) |
| Cataract / 白内障 | 6 (3.2) | 9 (4.8) | 8 (4.3) |
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 8 (4.2) | 8 (4.2) | 1 (0.5) |
| Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫 | 9 (4.7) | 5 (2.6) | 3 (1.6) |
| Dry eye / ドライアイ | 9 (4.7) | 5 (2.6) | 3 (1.6) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 3 (1.6) | 5 (2.6) | 3 (1.6) |
| Keratitis / 角膜炎 | 0 | 4 (2.1) | 3 (1.6) |
| Eye pain / 眼痛 | 4 (2.1) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Iritis / 虹彩炎 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Posterior capsule opacification / 後嚢部混濁 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Punctate keratitis / 点状角膜炎 | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 0 |
| Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 6 (3.2) | 2 (1.1) | 6 (3.2) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Blepharitis / 眼瞼炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 3 (1.6) |
| Cholesterolosis bulbi / 眼球コレステロール沈着症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Conjunctival cyst / 結膜嚢胞 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Corneal epithelium defect / 角膜上皮欠損 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Corneal erosion / 角膜びらん | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Diplopia / 複視 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment / 視細胞外節内節破壊 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Eye inflammation / 眼の炎症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Foreign body sensation in eyes / 眼の異物感 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Glaucoma / 緑内障 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Lenticular opacities / 水晶体混濁 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Macular cyst / 黄斑嚢胞 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Photophobia / 羞明 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Pterygium / 翼状片 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Retinal exudates / 網膜滲出物 | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Retinal vasculitis / 網膜血管炎 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 0 |
| Vision blurred / 霧視 | 5 (2.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Vitreal cells / 硝子体細胞 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Blepharitis allergic / アレルギー性眼瞼炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Cataract cortical / 皮質白内障 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Cataract nuclear / 核性白内障 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Cataract subcapsular / 嚢下白内障 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.1) |
| Conjunctival hyperaemia / 結膜充血 | 4 (2.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Conjunctival ulcer / 結膜潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Corneal degeneration / 角膜変性 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Corneal disorder / 角膜障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Cystoid macular oedema / 嚢胞様黄斑浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Dacryostenosis acquired / 後天性涙道狭窄 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Episcleritis / 上強膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Erythema of eyelid / 眼瞼紅斑 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Exophthalmos / 眼球突出症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Eyelid cyst / 眼瞼嚢胞 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Glare / グレア | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 4 (2.1) | 0 | 0 |
| Iris adhesions / 虹彩癒着 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Keratopathy / 角膜症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 3 (1.6) | 0 | 0 |
| Metamorphopsia / 変視症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Narrow anterior chamber angle / 前房狭隅角 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Ocular hypertension / 高眼圧症 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Open angle glaucoma / 開放隅角緑内障 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Optic nerve disorder / 視神経障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Periorbital pain / 眼窩周囲痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Photopsia / 光視症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Retinal aneurysm / 網膜血管瘤 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal cyst / 網膜嚢胞 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal degeneration / 網膜変性 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Retinal drusen / 網膜ドルーゼン | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Retinal perivascular sheathing / 網膜血管周囲鞘形成 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal vascular disorder / 網膜血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Retinal vein thrombosis / 網膜静脈血栓症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Ulcerative keratitis / 潰瘍性角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Vitreoretinal traction syndrome / 硝子体網膜牽引症候群 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Vitreous degeneration / 硝子体変性 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Vitritis / 硝子体炎 | 3 (1.6) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Eye complication associated with device / 医療機器関連眼合併症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Ocular icterus / 黄疸眼 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Seasonal allergy / 季節性アレルギー | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 5 (2.6) | 6 (3.2) | 3 (1.6) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 0 |
| Hordeolum / 麦粒腫 | 0 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Conjunctivitis viral / ウイルス性結膜炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Endophthalmitis / 眼内炎 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Hypopyon / 前房蓄膿 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 6 (3.2) |
| Eye injury / 眼外傷 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Corneal abrasion / 角膜擦過傷 | 1 (0.5) | 0 | 4 (2.1) |
| Eye contusion / 眼挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Foreign body in eye / 眼内異物 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Posterior capsule rupture / 後嚢破裂 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Investigations / 臨床検査 | 6 (3.2) | 6 (3.2) | 0 |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 5 (2.6) | 6 (3.2) | 0 |
| Intraocular pressure decreased / 眼圧低下 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Eye naevus / 眼の母斑 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| IVth nerve paralysis / 第４脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| VIth nerve paralysis / 第６脳神経麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.1 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-9　　眼以外のすべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.2

**CRTH258B2301**

## Table 14.3.1-1.2 Non-ocular adverse events by primary system organ class and preferred term (Safety Set)

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 122 (64.2) | 128 (67.7) | 122 (65.2) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 6 (3.2) | 9 (4.8) | 10 (5.3) |
| Anaemia / 貧血 | 3 (1.6) | 7 (3.7) | 7 (3.7) |
| Coagulopathy / 凝血異常 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Microcytic anaemia / 小球性貧血 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Normocytic anaemia / 正球性貧血 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Nephrogenic anaemia / 腎性貧血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 9 (4.7) | 12 (6.3) | 14 (7.5) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 1 (0.5) | 4 (2.1) | 0 |
| Cardiac failure / 心不全 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 3 (1.6) |
| Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Cardiac arrest / 心停止 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Cardiac failure chronic / 慢性心不全 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Cardiovascular disorder / 心血管障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Palpitations / 動悸 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Angina pectoris / 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.1) |
| Arrhythmia / 不整脈 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Atrioventricular block / 房室ブロック | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Bradycardia / 徐脈 | 0 | 0 | 3 (1.6) |
| Cardiorenal syndrome / 心腎症候群 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Tachycardia / 頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 4 (2.1) | 4 (2.1) |
| Vertigo / 回転性めまい | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 3 (1.6) |
| Meniere's disease / メニエール病 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Deafness neurosensory / 感音性難聴 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Tinnitus / 耳鳴 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Goitre / 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Adrenal mass / 副腎腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hyperplasia adrenal / 副腎過形成 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Hyperthyroidism / 甲状腺機能亢進症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 16 (8.4) | 27 (14.3) | 19 (10.2) |
| Diarrhoea / 下痢 | 3 (1.6) | 6 (3.2) | 4 (2.1) |
| Nausea / 悪心 | 0 | 5 (2.6) | 2 (1.1) |
| Vomiting / 嘔吐 | 3 (1.6) | 5 (2.6) | 2 (1.1) |
| Constipation / 便秘 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Gastritis / 胃炎 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 0 |
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 0 | 1 (0.5) | 3 (1.6) |
| Anal incontinence / 肛門失禁 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Dental caries / 齲歯 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Dyspepsia / 消化不良 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 3 (1.6) |
| Food poisoning / 食中毒 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Mesenteric vein thrombosis / 腸間膜静脈血栓症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Peptic ulcer / 消化性潰瘍 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Toothache / 歯痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Ulcerative gastritis / 潰瘍性胃炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Upper gastrointestinal haemorrhage / | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 上部消化管出血 | | | |
| Abdominal pain lower / 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Gastric varices / 胃静脈瘤 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Haematemesis / 吐血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Haematochezia / 血便排泄 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Haemorrhoids / 痔核 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Impaired gastric emptying / 胃排出不全 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Mallory-Weiss syndrome / | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| マロリー・ワイス症候群 | | | |
| Mouth cyst / 口腔嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Mouth ulceration / 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Oral disorder / 口腔障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pancreatic cyst / 膵嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Proctitis ulcerative / 潰瘍性直腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| General disorders and administration site conditions / | 14 (7.4) | 16 (8.5) | 13 (7.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Pyrexia / 発熱 | 1 (0.5) | 6 (3.2) | 2 (1.1) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 2 (1.1) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Fatigue / 疲労 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Pain / 疼痛 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 |
| Chest pain / 胸痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Death / 死亡 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Illness / 疾患 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Injection site pain / 注射部位疼痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Asthenia / 無力症 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Face oedema / 顔面浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Facial pain / 顔面痛 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| General physical health deterioration / 全身健康状態悪化 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Generalised oedema / 全身性浮腫 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Inflammation / 炎症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Influenza like illness / インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Malaise / 倦怠感 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Polyp / ポリープ | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 0 | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| Bile duct stone / 胆管結石 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Biliary colic / 胆道仙痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Gallbladder disorder / 胆嚢障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hepatitis acute / 急性肝炎 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 5 (2.7) |
| Seasonal allergy / 季節性アレルギー | 2 (1.1) | 3 (1.6) | 4 (2.1) |
| Allergy to vaccine / ワクチンアレルギー | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Allergy to chemicals / 化学物質アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Contrast media allergy / 造影剤アレルギー | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Multiple allergies / 複合アレルギー | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 63 (33.2) | 60 (31.7) | 45 (24.1) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 17 (8.9) | 16 (8.5) | 13 (7.0) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 11 (5.8) | 15 (7.9) | 7 (3.7) |
| Influenza / インフルエンザ | 6 (3.2) | 6 (3.2) | 3 (1.6) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 4 (2.1) | 5 (2.6) | 4 (2.1) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 4 (2.1) | 5 (2.6) | 2 (1.1) |
| Pneumonia / 肺炎 | 0 | 4 (2.1) | 4 (2.1) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Abscess / 膿瘍 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Appendicitis / 虫垂炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Fungal sepsis / 真菌性敗血症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Gastrointestinal infection / 消化管感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Gingivitis / 歯肉炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Kidney infection / 腎感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Lower respiratory tract infection / 下気道感染 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Oral herpes / 口腔ヘルペス | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Oral infection / 口腔感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Paronychia / 爪囲炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Pharyngitis streptococcal / レンサ球菌性咽頭炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Sepsis / 敗血症 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Skin bacterial infection / 皮膚細菌感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Tonsillitis / 扁桃炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Tracheitis / 気管炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Vaginal infection / 腟感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Viral infection / ウイルス感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Vulvovaginal mycotic infection / 外陰腟真菌感染 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Abscess limb / 四肢膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Dermatophytosis of nail / 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Ear infection / 耳感染 | 3 (1.6) | 0 | 1 (0.5) |
| Gas gangrene / ガス壊疽 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Infected bite / 咬傷感染 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Infected skin ulcer / 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Infection / 感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Laryngitis / 喉頭炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Localised infection / 限局性感染 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Onychomycosis / 爪真菌症 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Oral candidiasis / 口腔カンジダ症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Orchitis / 精巣炎 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Osteomyelitis acute / 急性骨髄炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Otitis externa / 外耳炎 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Periodontitis / 歯周炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Pneumonia fungal / 真菌性肺炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pulmonary sepsis / 肺敗血症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pyelitis / 腎盂炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Skin infection / 皮膚感染 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Suspected COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Tooth infection / 歯感染 | 0 | 0 | 3 (1.6) |
| Wound infection / 創傷感染 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 14 (7.4) | 13 (6.9) | 19 (10.2) |
| Fall / 転倒 | 0 | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Concussion / 脳振盪 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Contusion / 挫傷 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Foot fracture / 足骨折 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Ligament rupture / 靭帯断裂 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Limb injury / 四肢損傷 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Procedural pain / 処置による疼痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Tooth fracture / 歯牙破折 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Ulna fracture / 尺骨骨折 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Epicondylitis / 上顆炎 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Femur fracture / 大腿骨骨折 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Foreign body / 体内異物 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Hand fracture / 手骨折 | 0 | 0 | 2 (1.1) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Joint dislocation / 関節脱臼 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Ligament sprain / 靭帯捻挫 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Nasal injury / 鼻部損傷 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pelvic fracture / 骨盤骨折 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Post procedural hypothyroidism / 処置後甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Post-traumatic pain / 外傷後疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Procedural complication / 処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Procedural hypertension / 処置による高血圧 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Sciatic nerve injury / 坐骨神経損傷 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Shunt stenosis / シャント狭窄 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Skin flap necrosis / 皮弁壊死 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) |
| Skin wound / 皮膚創傷 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Tendon rupture / 腱断裂 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Thermal burn / 熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Toxicity to various agents / 各種物質毒性 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Wound / 創傷 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Wrist fracture / 手首関節骨折 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Investigations / 臨床検査 | 14 (7.4) | 15 (7.9) | 17 (9.1) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 5 (2.6) | 4 (2.1) | 3 (1.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Glucose urine present / 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 2 (1.1) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Platelet count decreased / 血小板数減少 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Blood glucose decreased / 血中ブドウ糖減少 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Blood lactate dehydrogenase increased / 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Blood phosphorus increased / 血中リン増加 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Cardiac murmur / 心雑音 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Glycosylated haemoglobin abnormal / グリコヘモグロビン異常 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| High density lipoprotein decreased / 高比重リポ蛋白減少 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Lymphocyte count increased / リンパ球数増加 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Urine albumin/creatinine ratio increased /<br>尿中アルブミン／クレアチニン比増加 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Urine ketone body present / 尿中ケトン体陽性 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Urine leukocyte esterase positive /<br>尿中白血球エステラーゼ陽性 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Blood cholesterol increased /<br>血中コレステロール増加 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Blood creatinine increased /<br>血中クレアチニン増加 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) |
| Blood pressure systolic increased / 収縮期血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Blood urine present / 尿中血陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased /<br>γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Glycosylated haemoglobin increased /<br>グリコヘモグロビン増加 | 3 (1.6) | 0 | 3 (1.6) |
| International normalised ratio increased /<br>国際標準比増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Protein urine present / 尿中蛋白陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pulse abnormal / 脈拍異常 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Urine protein/creatinine ratio increased /<br>尿中蛋白／クレアチニン比増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Vitamin D decreased / ビタミンD減少 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| White blood cell count increased / 白血球数増加 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 19 (10.0) | 35 (18.5) | 18 (9.6) |
| Dehydration / 脱水 | 3 (1.6) | 6 (3.2) | 0 |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 5 (2.6) | 5 (2.6) | 3 (1.6) |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 2 (1.1) | 4 (2.1) | 2 (1.1) |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンD欠乏 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Decreased appetite / 食欲減退 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Gout / 痛風 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hypomagnesaemia / 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hypophosphataemia / 低リン酸血症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hypovolaemia / 血液量減少症 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Ketoacidosis / ケトアシドーシス | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Malnutrition / 栄養障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Metabolic disorder / 代謝障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Steroid diabetes / ステロイド糖尿病 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Zinc deficiency / 亜鉛欠乏 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Hyperphosphataemia / 高リン酸塩血症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hyponatraemia / 低ナトリウム血症 | 1 (0.5) | 0 | 3 (1.6) |
| Metabolic acidosis / 代謝性アシドーシス | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Vitamin B12 deficiency / ビタミンＢ１２欠乏 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (8.4) | 18 (9.5) | 12 (6.4) |
| Back pain / 背部痛 | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 2 (1.1) |
| Arthralgia / 関節痛 | 6 (3.2) | 3 (1.6) | 4 (2.1) |
| Arthritis / 関節炎 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 0 |
| Osteoporosis / 骨粗鬆症 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Articular calcification / 関節石灰化 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Flank pain / 側腹部痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Intervertebral disc disorder / 椎間板障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Joint swelling / 関節腫脹 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Osteopenia / 骨減少症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Arthropathy / 関節障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Exostosis / 外骨腫 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Foot deformity / 足変形 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.1) |
| Muscular weakness / 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Plantar fasciitis / 足底筋膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /<br>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.5) | 5 (2.6) | 7 (3.7) |
| Pancreatic carcinoma / 膵癌 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Brain neoplasm / 脳新生物 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intraductal proliferative breast lesion / 乳管内増殖性病変 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Adenocarcinoma / 腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Basal cell carcinoma / 基底細胞癌 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Benign breast neoplasm / 乳房の良性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Breast cancer metastatic / 遠隔転移を伴う乳癌 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Colon cancer / 結腸癌 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Neoplasm prostate / 前立腺新生物 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Papilloma / 乳頭腫 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Prostate cancer / 前立腺癌 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Uterine leiomyoma / 子宮平滑筋腫 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 14 (7.4) | 17 (9.0) | 18 (9.6) |
| Headache / 頭痛 | 2 (1.1) | 7 (3.7) | 2 (1.1) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Encephalopathy / 脳症 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Cerebrovascular accident / 脳血管発作 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Frontotemporal dementia / 前頭側頭型認知症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Memory impairment / 記憶障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Migraine / 片頭痛 | 0 | 1 (0.5) | 4 (2.1) |
| Presyncope / 失神寸前の状態 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Sinus headache / 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Tension headache / 緊張性頭痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Aphasia / 失語症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Carotid artery occlusion / 頚動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Cerebral atrophy / 大脳萎縮 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Cerebral haemorrhage / 脳出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Dizziness postural / 体位性めまい | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Epilepsy / てんかん | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Lacunar stroke / ラクナ脳卒中 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Loss of consciousness / 意識消失 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Parkinson's disease / パーキンソン病 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Restless legs syndrome / 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Somnolence / 傾眠 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Syncope / 失神 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Trigeminal neuralgia / 三叉神経痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 3 (1.6) | 9 (4.8) | 7 (3.7) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Depression / うつ病 | 0 | 4 (2.1) | 2 (1.1) |
| Anxiety / 不安 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Depressed mood / 抑うつ気分 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Mental disorder / 精神障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Mental status changes / 精神状態変化 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Persistent depressive disorder / 持続性抑うつ障害 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Alcohol withdrawal syndrome / アルコール離脱症候群 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Anxiety disorder / 不安障害 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Insomnia / 不眠症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Suicide attempt / 自殺企図 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 10 (5.3) | 13 (6.9) | 17 (9.1) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 0 | 3 (1.6) | 4 (2.1) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Renal failure / 腎不全 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 3 (1.6) |
| Bladder pain / 膀胱痛 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Nephropathy / 腎症 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Pollakiuria / 頻尿 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Proteinuria / 蛋白尿 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Urinary incontinence / 尿失禁 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| End stage renal disease / 末期腎疾患 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Glycosuria / 糖尿 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Haematuria / 血尿 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Renal atrophy / 腎萎縮 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 0 | 0 | 3 (1.6) |
| Urinary bladder rupture / 膀胱破裂 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Urinary retention / 尿閉 | 0 | 0 | 3 (1.6) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | 4 (2.1) | 3 (1.6) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Uterine polyp / 子宮ポリープ | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Ovarian cyst / 卵巣嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 (10.5) | 22 (11.6) | 18 (9.6) |
| Cough / 咳嗽 | 5 (2.6) | 8 (4.2) | 8 (4.3) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 0 | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Acute respiratory failure / 急性呼吸不全 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Bronchitis chronic / 慢性気管支炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Dysphonia / 発声障害 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Haemothorax / 血胸 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Paranasal sinus hypersecretion / 副鼻腔分泌過多 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Pleural effusion / 胸水 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Sinus congestion / 副鼻腔うっ血 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Upper respiratory tract congestion / 上気道うっ血 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Asthma / 喘息 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Nasal congestion / 鼻閉 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Pulmonary hypertension / 肺高血圧症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Respiratory tract congestion / 気道うっ血 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.1) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 11 (5.8) | 13 (6.9) | 7 (3.7) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Dermatitis / 皮膚炎 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 0 | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Actinic keratosis / 光線角化症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 0 | 1 (0.5) | 2 (1.1) |
| Eczema / 湿疹 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Erythema / 紅斑 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Granuloma annulare / 環状肉芽腫 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Intertrigo / 間擦疹 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Miliaria / 汗疹 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Peau d'orange / ポードレンジ | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Petechiae / 点状出血 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Rash pruritic / そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Dermal cyst / 皮膚嚢腫 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Dermatitis contact / 接触皮膚炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Dry skin / 皮膚乾燥 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Pruritus / そう痒症 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Rash / 発疹 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Rash erythematous / 紅斑性皮疹 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Skin lesion / 皮膚病変 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 19 (10.0) | 24 (12.7) | 22 (11.8) |
| Hypertension / 高血圧 | 15 (7.9) | 17 (9.0) | 16 (8.6) |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Orthostatic hypotension / 起立性低血圧 | 0 | 2 (1.1) | 0 |
| Embolism venous / 静脈塞栓症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Haematoma / 血腫 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Hypotension / 低血圧 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Accelerated hypertension / 進行性高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Hot flush / ほてり | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Hypertensive urgency / 高血圧切迫症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Intermittent claudication / 間欠性跛行 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Peripheral vascular disorder / 末梢血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| White coat hypertension / 白衣性高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.1 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-10　被験眼の治験薬との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2301試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.8

**CRTH258B2301**

**Table 14.3.1-1.8 Ocular adverse events related to study treatment, by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 10 (5.3) | 6 (3.2) | 2 (1.1) |
| Eye disorders / 眼障害 | 9 (4.7) | 6 (3.2) | 2 (1.1) |
| Eye inflammation / 眼の炎症 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Iritis / 虹彩炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Keratitis / 角膜炎 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Retinal vasculitis / 網膜血管炎 | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 0 |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 0 |
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 0 | 1 (0.5) | 0 |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Cataract / 白内障 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Conjunctival ulcer / 結膜潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Glaucoma / 緑内障 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Optic nerve disorder / 視神経障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal exudates / 網膜滲出物 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal perivascular sheathing / | 1 (0.5) | 0 | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 網膜血管周囲鞘形成 | | | |
| Retinal vein thrombosis / 網膜静脈血栓症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Vision blurred / 霧視 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Vitreoretinal traction syndrome / | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| 硝子体網膜牽引症候群 | | | |
| Vitritis / 硝子体炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Endophthalmitis / 眼内炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Investigations / 臨床検査 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.1 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-11　眼以外の治験薬との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2301試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.9

**CRTH258B2301**

**Table 14.3.1-1.9 Non-ocular adverse events related to study treatment, by primary system organ class and preferred term (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 2 (1.1) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Angina pectoris / 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Investigations / 臨床検査 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Lacunar stroke / ラクナ脳卒中 | 0 | 0 | 1 (0.5) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.1 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-12　　被験眼の投与手技との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2301 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.10

**CRTH258B2301**

**Table 14.3.1-1.10 Ocular adverse events related to injection procedure, by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 33 (17.4) | 24 (12.7) | 32 (17.1) |
| Eye disorders / 眼障害 | 30 (15.8) | 20 (10.6) | 29 (15.5) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 13 (6.8) | 10 (5.3) | 16 (8.6) |
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 5 (2.6) | 3 (1.6) | 3 (1.6) |
| Eye irritation / 眼刺激 | 1 (0.5) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Eye pain / 眼痛 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 1 (0.5) |
| Punctate keratitis / 点状角膜炎 | 3 (1.6) | 2 (1.1) | 0 |
| Keratitis / 角膜炎 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 1 (0.5) |
| Cataract / 白内障 | 0 | 0 | 2 (1.1) |
| Conjunctival hyperaemia / 結膜充血 | 3 (1.6) | 0 | 1 (0.5) |
| Conjunctival ulcer / 結膜潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Corneal erosion / 角膜びらん | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.1) |
| Dry eye / ドライアイ | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Foreign body sensation in eyes / 眼の異物感 | 3 (1.6) | 0 | 2 (1.1) |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 3 (1.6) | 0 | 0 |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Optic nerve disorder / 視神経障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Periorbital pain / 眼窩周囲痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Retinal vasculitis / 網膜血管炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Vision blurred / 霧視 | 3 (1.6) | 0 | 0 |
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Eye complication associated with device / 医療機器関連眼合併症 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Endophthalmitis / 眼内炎 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) |
| Hypopyon / 前房蓄膿 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.5) | 0 | 4 (2.1) |
| Corneal abrasion / 角膜擦過傷 | 1 (0.5) | 0 | 3 (1.6) |
| Posterior capsule rupture / 後嚢破裂 | 0 | 0 | 1 (0.5) |
| Investigations / 臨床検査 | 2 (1.1) | 4 (2.1) | 0 |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 (0.5) | 4 (2.1) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 3mg<br>N=190<br>n (%) | Brolucizumab 6mg<br>N=189<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=187<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| Intraocular pressure decreased / 眼圧低下 | 1 (0.5) | 0 | 0 |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.1 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-13　　被験眼の重篤な有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-2.1

**CRTH258B2301**

## Listing 14.3.2-2.1 Ocular serious adverse events for the study eye (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causa lity | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Out come | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab | ARG/3209031 | 60/F/ | NEOVASCULAR GLAUCOMA/ | 2020-02-05 | Ongoing | | MOD | 2 | 1 | Y | 1 | 2020-02-04 |
| 3mg | | WH | Glaucoma / 緑内障/ | /168 | | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | | |
| | | | CENTRAL VENOUS THROMBOSIS/ Retinal vein thrombosis / 網膜静脈血栓症/ | 2020-06-07 /291 | Ongoing | | SEV | 2 | 1 | N | 1 | 2020-05-26 |
| | | | Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | | |
| | ARG/3209032 | 77/M/ | PANUVEITIS/ | 2019-11-24 | 2020-02-04 | 73 | SEV | 4 | 2 | Y | 2 | 2019-11-14 |
| | | WH | Uveitis / ぶどう膜炎/ | /95 | /167 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | | |
| | | | RETINAL VASCULITIS/ Retinal vasculitis / 網膜血管炎/ | 2019-11-24 /95 | 2020-02-04 /167 | 73 | SEV | 4 | 2 | Y | 2 | 2019-11-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | | |
| | | | INFLAMATORY MACULAR EDEMA/ Macular oedema / 黄斑浮腫/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-02-05 /168 | 2020-04-23 /246 | 79 | SEV | 4 | 1 | Y | 2 | 2020-02-04 |
| | | | PAPILLITIS/ Optic nerve disorder / 視神経障害/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-02-05 /168 | 2020-04-23 /246 | 79 | SEV | 4 | 1 | Y | 2 | 2020-02-04 |
| | ESP/3008002 | 71/F/ WH | EPIRETINAL MEMBRANE/ Macular fibrosis / 黄斑線維症/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-11-18 /85 | Ongoing | | MOD | 1 | 3 | N | 1 | 2019-10-07 |
| | JPN/6005003 | 68/F/ AS | RETINAL VASCULITIS/ Retinal vasculitis / 網膜血管炎/ | 2019-11-01 /115 | Ongoing | | MILD | 2 | 3 | Y | 1 | 2019-10-04 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | | |
| | USA/5018002 | 58/F/ WH | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-31 /122 | 2019-11-13 /196 | 75 | SEV | 3 | 2 | Y | 2 | 2019-08-30 |
| | USA/5045006 | 72/F/ WH | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-28 /258 | 2019-10-03 /294 | 37 | SEV | 2 | 2 | Y | 2 | 2019-08-26 |
| | | | RETINAL DETACHMENT SECONDARY TO ENDOPHTHALMITIS/ Retinal detachment / 網膜剥離/ Eye disorders / | 2019-10-02 /293 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-08-26 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causa lity | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | USA/5056001 | 71/M/ | OCCLUSIVE VASCULITIS OF | 2020-03-04 | 2020-06-19 | 108 | SEV | 2 | 1 | N | 2 | 2020-01-30 |
| | | WH | RETINAL ARTERY/ | /203 | /310 | | | | | | | |
| | | | Retinal vasculitis / | | | | | | | | | |
| | | | 網膜血管炎/ | | | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | | | VITRITIS/ | 2020-03-04 | 2020-06-19 | 108 | MILD | 2 | 1 | Y | 2 | 2020-01-30 |
| | | | Vitritis / 硝子体炎/ | /203 | /310 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| Brolucizumab | USA/5016011 | 68/M/ | CONJUNCTIVAL CYST/ | 2019-03-05 | 2019-04-26 | 53 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-05 |
| 6mg | | WH | Conjunctival cyst / | /170 | /222 | | | | | | | |
| | | | 結膜嚢胞/ | | | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | | | PTERYGIUM/ | 2019-03-05 | 2019-04-26 | 53 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-05 |
| | | | Pterygium / 翼状片/ | /170 | /222 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causa lity | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA/5016039 | 76/M/ WH | RECURRENCE AND WORSENING OF DME/ Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫 / Eye disorders / 眼障害 | 2020-02-11 /310 | Ongoing | | SEV | 1 | 999 | N | 1 | 2019-09-26 |
| | | | WORSENING OF VITREOUS FLOATERS/ Vitreous floaters / 硝子体浮遊物/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-02-11 /310 | 2020-02-26 /325 | 16 | MOD | 1 | 999 | N | 2 | 2019-09-26 |
| Aflibercept 2mg | ARG/3209006 | 64/F/ WH | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-07-21 /60 | Ongoing | | SEV | 3 | 3 | Y | 1 | 2019-07-18 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causa lity | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | RETINAL DETATCHMENT/ | 2019-09-13 | 2019-09-13 | 1 | SEV | 1 | 999 | N | 2 | 2019-07-18 |
| | | | Retinal detachment / | /114 | /114 | | | | | | | |
| | | | 網膜剥離/ | | | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | ARG/3209012 | 60/M/ | CATARACT/ | 2020-03-11 | 2020-03-11 | 1 | SEV | 3 | 1 | Y | 2 | 2020-03-10 |
| | | WH | Cataract / 白内障/ | /280 | /280 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | ARG/3209024 | 73/M/ | CATARACT/ | 2020-02-14 | 2020-02-14 | 1 | SEV | 3 | 1 | Y | 2 | 2020-01-28 |
| | | WH | Cataract / 白内障/ | /184 | /184 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |
| | USA/5016046 | 78/F/ | WORSENING OF CATARACT/ | 2020-05-11 | 2020-07-13 | 64 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2020-04-13 |
| | | WH | Cataract / 白内障/ | /365 | /428 | | | | | | | |
| | | | Eye disorders / | | | | | | | | | |
| | | | 眼障害 | | | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causa lity | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.<br>- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). - Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.<br>- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure. - Action taken: 1 = Dose not changed, 2 = Drug interrupted, 3 = Drug withdrawn, 997 = Unknown, 999 = NA. - Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.<br>- * AE started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye.<br>- # Imputed date. - MedDRA Version 23.1 has been used for reporting. | | | | | | | | | | | |

**Table 4-14　　眼以外の重篤な有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-2.3

**CRTH258B2301**

## Listing 14.3.2-2.3 Non-ocular serious adverse events (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 3mg | ARG/3209004 | 65/M/ WH | WORSENING OF BENIGN HYPERPLASIA PROSTATE/ Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 / Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 2019-11-05 /181 | 2019-11-05 /181 | 1 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-24 |
| | AUS/1002005 | 56/F/ WH | CARDIAC ARREST/ Cardiac arrest / 心停止/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-07-29 /112 | 2019-07-31 /114 | 3 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-02 |
| | AUS/1005005 | 71/M/ WH | FUNGAL PNEUMONIA/ Pneumonia fungal / | 2019-08-25 /87 | 2019-08-30 /92 | 6 | SEV | 1 | 999 | Y | 5 | 2019-07-19 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 真菌性肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | ESP/3001025 | 63/F/ WH | PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE OF THE LEFT LOWER LIMB/ Peripheral arterial occlusive disease / 末梢動脈閉塞性疾患/ Vascular disorders / 血管障害 | 2020-05-15 /340 | 2020-06-18 /374 | 35 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-05-13 |
| | ISR/1221014 | 86/M/ WH | DEHYDRATION/ Dehydration / 脱水/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2020-06-05 /355 | 2020-06-10 /360 | 6 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-05-11 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ISR/1222001 | 73/M/ WH | OLECRANON FRACTURE RT/ Ulna fracture / 尺骨骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-04-14 /210 | 2019-06-23 /280 | 71 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-04-02 |
| | ISR/1225003 | 64/F/ WH | ATRIOVENTRICULAR BLOCK/ Atrioventricular block / 房室ブロック/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-01-22 /71 | 2019-01-28 /77 | 7 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2018-12-27 |
| | | | ARRHYTHMIA/ Arrhythmia / 不整脈/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-05-29 /198 | 2019-05-31 /200 | 3 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-07 |
| | ISR/1225010 | 74/M/ | HIGH INR LEVEL/ | 2019-12-03 | 2019-12-05 | 3 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-11-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | International normalised ratio increased / 国際標準比増加/ Investigations / 臨床検査 | /183 | /185 | | | | | | | |
| | | | CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION/ Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2020-01-03 /214 | 2020-01-07 /218 | 5 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-11-21 |
| | | | ELEVATED INR/ International normalised ratio increased / 国際標準比増加/ Investigations / 臨床検査 | 2020-01-30 /241 | 2020-02-02 /244 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ISR/1227004 | 71/F/ WH | HYPOGLYCEMIA/ Hypoglycaemia / 低血糖/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2020-05-01 /376 | 2020-05-03 /378 | 3 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-02-24 |
| | JPN/6005001 | 83/M/ AS | WORSENING OF INGUINAL HERNIA/ Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-11-05 /177 | 2019-11-08 /180 | 4 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-28 |
| | JPN/6006003 | 78/M/ AS | CEREBRAL HEMORRHAGE/ Cerebral haemorrhage / 脳出血/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-02-18 /133 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | N | 1 | 2020-02-17 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | JPN/6011003 | 46/M/ AS | RENAL FAILURE ACUTE ON CHRONIC/ Acute kidney injury / 急性腎障害/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2020-06-29 /236 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2020-06-15 |
| | JPN/6019010 | 81/M/ AS | ANGINAL ATTACK/ Angina pectoris / 狭心症/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-12-20 /37 | 2020-02-04 /83 | 47 | SEV | 2 | 3 | Y | 3 | 2019-11-14 |
| | | | MYOCARDINAL INFARCTION/ Myocardial infarction / 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-12-20 /37 | 2020-02-04 /83 | 47 | SEV | 2 | 3 | Y | 3 | 2019-11-14 |
| | JPN/6026002 | 63/M/ AS | DIABETIC NEPHROPATHY/ Diabetic nephropathy / | 2019-11-14 /91 | Ongoing | | MOD | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-09-27 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 糖尿病性腎症/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | | | | | | | | | |
| | NLD/2001001 | 87/F/ WH | HEMATEMESE/ Haematemesis / 吐血/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-06-06 /100 | 2019-06-07 /101 | 2 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-22 |
| | PRT/2101003 | 53/F/ WH | SEPSIS DUE TO ACUTE PULMONARY EDEMA/ Pulmonary sepsis / 肺敗血症/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-11-25 /357 | 2019-12-03 /365 | 9 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-08 |
| | USA/5010015 | 58/M/ WH | ACUTE OSTEOMYELITIS RIGHT FOOT/ Osteomyelitis acute / 急性骨髄炎/ | 2019-12-17 /301 | 2019-12-23 /307 | 7 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-04 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | USA/5016051 | 53/M/ WH | WORSENING OF HYPERTENSION/ Hypertension / 高血圧/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-10-27 /90 | 2020-01-22 /177 | 88 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-09-10 |
| | USA/5034001 | 60/M/ WH | RECURRENT FEVERS/ Pyrexia / 発熱/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2019-01-01 /97 | 2019-01-12 /108 | 12 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-11-13 |
| | | | SEPSIS/ Sepsis / 敗血症/ | 2019-01-01 /97 | 2019-02-12 /139 | 43 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-11-13 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | | | GAS GANGRENE/ Gas gangrene / ガス壊疽/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-01-01 /97 | 2019-03-28 /183 | 87 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-11-13 |
| | | | DIABETIC INFECTION OF RIGHT FOOT/ Diabetic foot infection / 糖尿病性足感染/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-01-01 /97 | 2019-04-02 /188 | 92 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2018-11-13 |
| | | | SKIN FLAP NECROSIS/ Skin flap necrosis / 皮弁壊死/ Injury, poisoning and | 2019-01-31 /127 | 2019-03-20 /175 | 49 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-11-13 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | | |
| | | | CELLULITIS/ Cellulitis / 蜂巣炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-05-22 /238 | 2019-05-25 /241 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-14 |
| | USA/5035002 | 61/F/ WH | SUBACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT/ Cerebrovascular accident / 脳血管発作/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2018-09-07 /32 | 2018-09-09 /34 | 3 | SEV | 1 | 999 | Y | 2 | 2018-08-28 |
| | USA/5045001 | 67/M/ WH | EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE/ Cardiac failure | 2019-03-13 /190 | 2019-03-22 /199 | 10 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-22 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | congestive / うっ血性心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | | | CHEST PAIN/ Chest pain / 胸痛/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2019-07-21 /320 | 2019-07-22 /321 | 2 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-06-19 |
| | USA/5045010 | 72/M/ AIAN | COLON CANCER/ Colon cancer / 結腸癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物 | 2019-08-20 /189 | 2019-11-25 /286 | 98 | MOD | 1 | 2 | Y | 3 | 2019-07-29 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | （嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | |
| | USA/5053001 | 67/F/ WH | APPENDICITIS/ Appendicitis / 虫垂炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-28* /363 | 2019-08-28 /363 | 1 | MOD | 1 | 999 | Y | 2 | 2019-02-11 |
| | USA/5056001 | 71/M/ WH | WORSENING OF TACHYCARDIA/ Tachycardia / 頻脈/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-08-08 /-7 | 2019-08-11 /-4 | 4 | SEV | 1 | 999 | Y | 2 | |
| | | | CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION/ Cardiac failure congestive / うっ血性心不全/ Cardiac disorders / | 2020-01-06 /145 | 2020-01-13 /152 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-19 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 心臓障害 | | | | | | | | | |
| Brolucizumab | ARG/3202004 | 66/M/ | PLEURAL EFFUSION/ | 2019-09-09 | 2019-09-16 | 8 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-08-01 |
| 6mg | | WH | Pleural effusion / 胸水/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | /84 | /91 | | | | | | | |
| | | | ATRIAL FIBRILLATION/ Atrial fibrillation / 心房細動/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-09-11 /86 | 2019-09-16 /91 | 6 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-01 |
| | | | BILATERAL PLEURAL EFFUSION/ Pleural effusion / 胸水/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭およ | 2019-10-09 /114 | 2019-10-16 /121 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-01 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | び縦隔障害 | | | | | | | | | |
| | | | CONGESTIVE HEART FAILURE/ Cardiac failure congestive / うっ血性心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-10-09 /114 | 2019-10-16 /121 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-01 |
| | ARG/3205004 | 38/M / WH | RENAL INSUFFICIENCY/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2020-08-06 /352 | 2020-09-14 /391 | 40 | MILD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-06-24 |
| | ARG/3209014 | 71/F/ WH | CANCER OF PANCREAS/ Pancreatic carcinoma / 膵癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / | 2020-02-18 /216 | 2020-07-05 /354 | 139 | SEV | 1 | 3 | Y | 5 | 2019-11-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 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） | | | | | | | | | |
| | ARG/3209027 | 68/F/ WH | PNEUMONIA/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-23 /2 | 2019-08-30 /9 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-22 |
| | AUS/1003010 | 62/M/ WH | FUNGAL BLOOD INFECTION/ Fungal sepsis / 真菌性敗血症/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-11-14 /113 | 2019-11-27 /126 | 14 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-17 |
| | AUS/1010003 | 72/M/ WH | CELLULITIS/ Cellulitis / 蜂巣炎/ | 2020-03-03 /175 | 2020-03-13 /185 | 11 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-02-24 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | AUT/1103001 | 59/F/ WH | PERSISTENT HIATAL HERNIA AND REFLUX/ Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-09-15 /336 | 2019-09-18 /339 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-09-13 |
| | CAN/4101003 | 53/M/ WH | ORTHOSTATIC HYPOTENSION/ Orthostatic hypotension / 起立性低血圧/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-04-22 /194 | 2019-04-25 /197 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-28 |
| | | | VIRAL URTI/ Viral upper respiratory tract infection / ウイルス性上気道感染/ | 2019-04-22 /194 | 2019-04-25 /197 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | COL/4005002 | 56/F/ WH | WORSENING OF DIABETES MELLITUS/ Diabetes mellitus / 糖尿病/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2019-11-07 /129 | 2019-11-12 /134 | 6 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-11-05 |
| | ESP/3001002 | 76/M/ WH | CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DECOMPENSATED IN THE CONTEXT OF INFLUENZA A AND THE POSSIBLE INFECTION BY H. INFLUENZAE/ Infective exacerbation of chronic obstructive | 2019-02-25 /172 | 2019-03-06 /181 | 10 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | | | INFECTIOUS ACUTE SECONDARY TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE/ Respiratory tract infection / 気道感染/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-03-24 /199 | 2019-03-29 /204 | 6 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-21 |
| | | | RESPIRATORY TRACT INFECTION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WORSENING/ | 2019-04-08 /214 | 2019-04-23 /229 | 16 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease / 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | ESP/3002002 | 84/M/ WH | MYOCARDIAL INFARCTION/ Myocardial infarction / 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-02-26 /62 | 2019-03-05 /69 | 8 | SEV | 1 | 1 | N | 2 | 2019-02-04 |
| | | | RESPIRATORY INSUFFICIENCY/ Respiratory failure / 呼吸不全/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / | 2019-04-01 /96 | 2019-04-05 /100 | 5 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-27 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 呼吸器、胸郭およ<br>び縦隔障害 | | | | | | | | | |
| | | | GALLBLADDER ILLNESS/<br>Gallbladder disorder /<br>胆嚢障害/<br>Hepatobiliary disorders<br>/ 肝胆道系障害 | 2019-07-19<br>/205 | 2019-07-26<br>/212 | 8 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-12 |
| | | | HOSPITALIZATION DUE TO<br>SURGERY ENDOSCOPIC<br>RETROGRADE<br>CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY<br>FOR COLEDOCOLITIASIS<br>DIAGNOSIS/<br>Bile duct stone /<br>胆管結石/<br>Hepatobiliary disorders<br>/ 肝胆道系障害 | 2019-08-12<br>/229 | 2019-08-15<br>/232 | 4 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-08-07 |
| | ESP/3005002 | 46/M/<br>WH | ACUTE HEPATITIS/<br>Hepatitis acute /<br>急性肝炎/<br>Hepatobiliary disorders | 2019-10-29<br>/320 | 2019-11-06<br>/328 | 9 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-21 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | / 肝胆道系障害 | | | | | | | | | |
| | ISR/1221004 | 60/M/ WH | WORSENING OF KNOWN COPD/ Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-07-22 /282 | 2019-08-05 /296 | 15 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-06-17 |
| | | | RESPIRATORY FAILURE/ Respiratory failure / 呼吸不全/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-10-03 /355 | 2019-10-06 /358 | 4 | SEV | 1 | 2 | N | 2 | 2019-09-09 |
| | ISR/1222003 | 63/M/ | NEW DIAGNOSIS OF | 2019-01-08 | Ongoing | | MOD | 1 | 1 | Y | 1 | 2018-12-17 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | MALIGNENCY FROM PANCREATIC ORIGIN/ Pancreatic carcinoma / 膵癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | /104 | | | | | | | | |
| | ISR/1222009 | 69/F/ WH | SUSPECTED MI/ Myocardial infarction / 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-10-22 /314 | 2019-10-24 /316 | 3 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-15 |
| | ISR/1223004 | 54/M/ WH | DIABETIC FOOT/ Diabetic foot / 糖尿病性足病変/ Skin and subcutaneous | 2019-04-04 /103 | 2019-04-09 /108 | 6 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-24 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | | |
| | | | DIABETIC FOOT ULCER/ Diabetic foot / 糖尿病性足病変/ Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 2019-05-06 /135 | 2019-07-17 /207 | 73 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-05 |
| | ISR/1225001 | 59/F/ AS | ANKLE FRACTURE LEFT/ Ankle fracture / 足関節部骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-08-19 /310 | 2019-08-27 /318 | 9 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-06-20 |
| | ITA/1304004 | 77/M/ WH | MIOCARDIAL INFARCTION NSTEMI/ Acute myocardial | 2019-12-10 /139 | 2019-12-14 /143 | 5 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-11-25 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | infarction / 急性心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | JPN/6007009 | 40/M/ AS | WORSENING OF DIABETES MELLITUS/ Diabetes mellitus / 糖尿病/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2019-12-25 /45 | Ongoing | | MOD | 1 | 1 | N | 1 | 2019-12-23 |
| | JPN/6015006 | 75/F/ AS | ACUTE APPENDICITIS/ Appendicitis / 虫垂炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-05-15 /214 | 2020-06-13 /243 | 30 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-03-30 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | JPN/6029003 | 72/M/ AS | WORSENING OF DIABETES MELLITUS/ Diabetes mellitus / 糖尿病/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2020-01-04 /53 | 2020-04-07 /147 | 95 | MILD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-12-25 |
| | JPN/6033001 | 43/M/ AS | CARDIAC FAILURE CHRONIC/ Cardiac failure chronic / 慢性心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-02-04 /130 | Ongoing | | MILD | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-12-14 |
| | | | LEFT CORONARY ARTERY STENOSIS/ Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-10-01 /370 | 2020-10-13 /382 | 13 | MILD | 1 | 1 | N | 2 | 2020-08-27 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NLD/2001002 | 77/M/ WH | WORSENING BLADDERCRAMPS/ Bladder pain / 膀胱痛/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-03-29 /24 | 2019-03-30 /25 | 2 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-06 |
| | PRT/2101007 | 68/M/ WH | NECROSIS ON THE TOE/ Extremity necrosis / 四肢壊死/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-04-04 /105 | 2019-04-05 /106 | 2 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-19 |
| | | | BRAIN TUMOR/ Brain neoplasm / 脳新生物/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリ | 2019-07-22 /214 | 2019-08-17 /240 | 27 | SEV | 1 | 999 | Y | 5 | 2019-04-30 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ープを含む) | | | | | | | | | |
| | USA/5005002 | 55/F/ WH | ACUTE RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXEMIA/ Acute respiratory failure / 急性呼吸不全/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-10-31 /191 | 2019-11-02 /193 | 3 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-09 |
| | | | ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE/ Acute respiratory failure / 急性呼吸不全/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-11-06 /197 | 2019-11-13 /204 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-10-09 |
| | | | WORSENING ORTHOSTATIC | 2019-11-18 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-10-09 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HYPOTENSION/ Orthostatic hypotension / 起立性低血圧/ Vascular disorders / 血管障害 | /209 | | | | | | | | |
| | | | FLUCTUATING ENCEPHALOPATHY/ Encephalopathy / 脳症/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-01-04 /256 | 2020-01-08 /260 | 5 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-20 |
| | USA/5012006 | 68/M/ BLAA | TRAUMATIC SUBDURAL HEMATOMA/ Subdural haematoma / 硬膜下血腫/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-12-31 /224 | 2020-02-03 /258 | 35 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-11-12 |
| | | | UNKNOWN CAUSE OF DEATH/ | 2020-03-13 | 2020-03-13 | 1 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2019-11-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Death / 死亡/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | /297 | /297 | | | | | | | |
| | USA/5016005 | 61/F/ WH | HTN CRISIS/ Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ/ Vascular disorders / 血管障害 | 2018-12-27 /120 | 2018-12-31 /124 | 5 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2018-11-27 |
| | | | WORSENINGOF CHRONIC KIDNEY DISEASE/ Chronic kidney disease / 慢性腎臓病/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-04-04 /218 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-02-19 |
| | USA/5016010 | 54/M/ WH | MYOCARDIAL INFARCTION/ Myocardial infarction / | 2018-11-08 /57 | 2018-11-19 /68 | 12 | SEV | 1 | 1 | N | 2 | 2018-09-13 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | | | HEART FAILURE/ Cardiac failure / 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2018-11-09 /58 | 2018-11-20 /69 | 12 | SEV | 1 | 2 | N | 2 | 2018-09-13 |
| | | | WORSENING OF KIDNEY DISEASE/ Nephropathy / 腎症/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2018-11-20 /69 | 2019-01-06 /116 | 48 | MOD | 1 | 1 | N | 3 | 2018-09-13 |
| | | | FURTHER WORSENING KIDNEY DISEASE/ Nephropathy / 腎症/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-01-06 /116 | Ongoing | | SEV | 1 | 2 | Y | 1 | 2018-12-11 |
| | | | HTN CRISIS/ Hypertensive crisis / | 2019-01-07 /117 | 2019-03-25 /194 | 78 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2018-12-11 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 高血圧クリーゼ/ Vascular disorders / 血管障害 | | | | | | | | | |
| | | | ANEMIA/ Anaemia / 貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2019-02-03 /144 | 2019-02-26 /167 | 24 | SEV | 1 | 2 | N | 2 | 2018-12-11 |
| | | | DUODENAL ULCER/ Duodenal ulcer / 十二指腸潰瘍/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-02-13 /154 | Ongoing | | MOD | 1 | 2 | Y | 1 | 2018-12-11 |
| | | | ULCERATIVE GASTRITIS/ Ulcerative gastritis / 潰瘍性胃炎/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-02-13 /154 | Ongoing | | MOD | 1 | 2 | Y | 1 | 2018-12-11 |
| | | | HYPOVOLEMIA/ Hypovolaemia / 血液量減少症/ Metabolism and nutrition | 2019-02-13 /154 | 2019-02-19 /160 | 7 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-12-11 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | disorders / 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| | | | UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING/ Upper gastrointestinal haemorrhage / 上部消化管出血/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-02-13 /154 | 2019-02-19 /160 | 7 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2018-12-11 |
| | USA/5024004 | 73/M / WH | RIGHT PORTAL SUPERIOR MESENTERIC VEIN THROMBOSIS/ Mesenteric vein thrombosis / 腸間膜静脈血栓症 / Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-02-24 /140 | 2019-03-01 /145 | 6 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-12 |
| | | | HEMOTHORAX/ Haemothorax / 血胸/ Respiratory, thoracic | 2019-03-25 /169 | Ongoing | | MOD | 1 | 2 | Y | 6 | 2019-02-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | |
| | | | SOFT TISSUE HEMATOMA/ Haematoma / 血腫/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-03-25 /169 | 2019-04-06 /181 | 13 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-02-12 |
| | | | HEPATOCELLULAR CARCINOMA/ Hepatocellular carcinoma / 肝細胞癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-04-24 /199 | 2019-05-16 /221 | 23 | SEV | 1 | 2 | Y | 6 | 2019-02-12 |
| | | | SEPSIS/ Sepsis / 敗血症/ Infections and | 2019-04-24 /199 | 2019-05-16 /221 | 23 | SEV | 1 | 999 | Y | 5 | 2019-02-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | USA/5034003 | 82/F/ WH | DUCTAL CARCINOMA IN SITU, LEFT BREAST/ Intraductal proliferative breast lesion / 乳管内増殖性病変 / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-03-14 /86 | 2019-05-21 /154 | 69 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-07 |
| | USA/5041013 | 58/F/ WH | ACUTE EMBOLISM AND THROMBOSIS OF ILIAC VEIN, BILATERAL/ | 2019-07-03 /246 | 2019-07-06 /249 | 4 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-04-24 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Embolism venous / 静脈塞栓症/ Vascular disorders / 血管障害 | | | | | | | | | |
| | | | KETOACIDOSIS/ Ketoacidosis / ケトアシドーシス / Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 2019-07-03 /246 | 2019-07-06 /249 | 4 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-04-24 |
| | USA/5041017 | 63/F/ WH | CARDIOVASCULAR ACCIDENT/ Cardiovascular disorder / 心血管障害/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-11-19 /365 | 2019-11-21 /367 | 3 | MOD | 1 | 2 | N | 2 | 2019-10-17 |
| | USA/5041024 | 49/M/ WH | WORSENING OF CORONARY ARTERY DISEASE/ Coronary artery disease | 2020-01-16 /338 | Ongoing | | SEV | 1 | 2 | Y | 1 | 2019-10-22 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | / 冠動脈疾患/ Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | USA/5051006 | 57/F/ WH | ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT/ Cerebrovascular accident / 脳血管発作/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2018-12-30 /49 | 2019-01-05 /55 | 7 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2018-12-20 |
| | USA/5056002 | 68/F/ WH | CARDIAC ARREST/ Cardiac arrest / 心停止/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-06-30 /317 | 2020-06-30 /317 | 1 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2020-04-22 |
| Aflibercept 2mg | ARG/3202005 | 62/F/ WH | LEFT LEG INFECTIOUS OSTEOMYELITIS/ Osteomyelitis / 骨髄炎/ Infections and infestations / | 2019-12-07 /149 | 2019-12-23 /165 | 17 | SEV | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-11-07 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 感染症および寄生<br>虫症 | | | | | | | | | |
| | | | LEFT LEG INFECTIOUS OSTEOMYELITIS/ Osteomyelitis / 骨髄炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-12-30 /172 | 2020-10-05 /452 | 281 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-11-07 |
| | ARG/3202006 | 59/M/ WH | WORSENING RENAL FAILURE/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-11-13 /91 | 2019-11-25 /103 | 13 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-07 |
| | ARG/3209005 | 65/M/ WH | RESPIRATORY INSUFFICIENCY/ Respiratory failure / 呼吸不全/ | 2019-10-14 /145 | 2019-10-14 /145 | 1 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2019-09-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | | |
| | ARG/3209010 | 59/M/ WH | BRADICARD/ Bradycardia / 徐脈/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-03-14 /283 | 2020-06-02 /363 | 81 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-03-10 |
| | AUS/1001001 | 66/M/ WH | URINARY RETENTION/ Urinary retention / 尿閉/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-03-09 /163 | 2019-03-12 /166 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-01-16 |
| | | | CONGESTED CARDIAC FAILURE/ Cardiac failure congestive / うっ血性心不全/ | 2019-08-30 /337 | 2019-09-02 /340 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-31 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | AUS/1007002 | 78/M/ WH | LEFT PUBIC RAMI<br>FRACTURE/<br>Pelvic fracture /<br>骨盤骨折/<br>Injury, poisoning and procedural complications /<br>傷害、中毒および処置合併症 | 2019-07-09 /175 | 2019-08-21 /218 | 44 | MOD | 1 | 2 | Y | 3 | 2019-07-03 |
| | | | ZYGOMATIC FRACTURE/<br>Facial bones fracture /<br>顔面骨骨折/<br>Injury, poisoning and procedural complications /<br>傷害、中毒および処置合併症 | 2019-07-09 /175 | 2019-08-21 /218 | 44 | MOD | 1 | 2 | Y | 3 | 2019-07-03 |
| | AUT/1101008 | 59/F/ WH | WORSENING OF REOCCURRENCE OF | 2019-08-28 /76 | 2019-09-05 /84 | 9 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-07 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ULCERATIVE PROCTITIS/ Proctitis ulcerative / 潰瘍性直腸炎/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | | | | | | | | | |
| | AUT/1103005 | 56/M/ WH | TOTALRUPTURE OF SUPRASPINALUS SINEW RIGHT SHOULDER/ Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群/ Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 2019-05-02 /86 | 2019-06-27 /142 | 57 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-04-30 |
| | CAN/4103009 | 76/M/ WH | POSSIBILITY OF STROKE RIGHT SYLVIC REGION/ Cerebrovascular accident / 脳血管発作/ | 2019-08-24 /143 | 2019-08-27 /146 | 4 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-22 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Nervous system disorders / 神経系障害 | | | | | | | | | |
| | | | ANASARCA SECONDARY TO CHRONIC RENAL FAILURE/ Generalised oedema / 全身性浮腫/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2020-03-14 /346 | 2020-03-24 /356 | 11 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-28 |
| | | | ANASARCA/ Generalised oedema / 全身性浮腫/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2020-04-15 /378 | 2020-04-29 /392 | 15 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CAN/4103010 | 74/M/ WH | WEAKNESS OF THE LEFT LEG/ Muscular weakness / 筋力低下/ Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 2020-02-18 /182 | 2020-03-06 /199 | 18 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-04 |
| | ESP/3001010 | 82/F/ WH | RIGHT FEMUR FRACTURE/ Femur fracture / 大腿骨骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-05-07 /211 | 2019-09-12 /339 | 129 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-21 |
| | ESP/3001015 | 75/M/ WH | MULTINODULAR GOITER/ Goitre / 甲状腺腫/ Endocrine disorders / | 2019-09-10 /302 | 2019-09-12 /304 | 3 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-19 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 内分泌障害 | | | | | | | | | |
| | ESP/3001020 | 75/M/ WH | ISCHEMIC CEREBROVASCULAR ACCIDENT/ Cerebrovascular accident / 脳血管発作/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-01-22 /324 | Ongoing | | MOD | 1 | 2 | N | 1 | 2019-12-05 |
| | ESP/3002012 | 72/M/ WH | LACUNAR ISCHEMIC ICTUS/ Lacunar stroke / ラクナ脳卒中/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-05-22 /71 | 2019-05-23 /72 | 2 | SEV | 2 | 1 | Y | 3 | 2019-05-08 |
| | ESP/3004005 | 57/M/ WH | CONFUSIONAL STATE/ Confusional state / 錯乱状態/ Psychiatric disorders / 精神障害 | 2019-08-23 /289 | Ongoing | | MOD | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-08-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ESP/3007003 | 77/M/ | CEREBRAL ATROPHY/ | 2020-03-04 | Ongoing | | SEV | 1 | 2 | N | 1 | 2020-02-05 |
| | | AIAN | Cerebral atrophy / 大脳萎縮/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /253 | | | | | | | | |
| | ESP/3007004 | 83/M/ | OCCLUSION OF TH ERIGHT | 2020-06-10 | Ongoing | | MOD | 1 | 2 | N | 6 | 2020-05-25 |
| | | WH | INTERNAL CAROTID ARTERY/ Carotid artery occlusion / 頚動脈閉塞/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /311 | | | | | | | | |
| | | | ISCHEMIC STROKE/ Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-06-10 /311 | 2020-06-26 /327 | 17 | SEV | 1 | 3 | Y | 3 | 2020-05-25 |
| | GBR/3101011 | 75/M/ | LEFT FOOT EXOSTOSIS/ | 2019-05-23 | 2019-05-24 | 2 | MOD | 1 | 2 | N | 2 | 2019-05-09 |
| | | WH | Exostosis / 外骨腫/ Musculoskeletal and | /134 | /135 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | |
| | ISR/1221011 | 66/M/ WH | CELLULITITIS/ Cellulitis / 蜂巣炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-02-01 /251 | 2020-02-06 /256 | 6 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-30 |
| | | | SYNCOPE/ Syncope / 失神/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-02-01 /251 | 2020-02-06 /256 | 6 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-12-30 |
| | | | RECURRENT CELLULITIS/ Cellulitis / 蜂巣炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-02-29 /279 | 2020-03-12 /291 | 13 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-12-30 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ISR/1225006 | 70/M/ WH | INTRACEREBRAL HEMORRHAGE/ Cerebral haemorrhage / 脳出血/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-01-31 /359 | 2020-02-01 /360 | 2 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2020-01-14 |
| | ISR/1228001 | 43/M/ WH | RENAL FAILURE/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-10-09 /178 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-10-02 |
| | | | HYPERTENSIVE CRISIS/ Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-10-09 /178 | 2019-10-10 /179 | 2 | SEV | 1 | 1 | N | 3 | 2019-10-02 |
| | | | ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION/ Acute myocardial infarction / | 2019-10-09 /178 | 2019-10-20 /189 | 12 | SEV | 1 | 3 | Y | 3 | 2019-10-02 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 急性心筋梗塞/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | | | | | | | | | |
| | JPN/6007006 | 75/M /<br>AS | PLEURAL EFFISION/<br>Pleural effusion /<br>胸水/<br>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders /<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2020-01-15<br>/112 | 2020-02-08<br>/136 | 25 | MILD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-12-19 |
| | JPN/6019004 | 66/M /<br>AS | DIABETIC NEPHROPATHY<br>AGGRAVATED/<br>Diabetic nephropathy /<br>糖尿病性腎症/<br>Renal and urinary disorders /<br>腎および尿路障害 | 2020-07-10<br>/288 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | N | 1 | 2020-07-08 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | JPN/6022003 | 67/M/ AS | PYORRHOEA/ Periodontitis / 歯周炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-01-16 /93 | 2020-02-19 /127 | 35 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-01-15 |
| | PRT/2104002 | 78/M/ WH | MICROCYTE ANEMIA/ Microcytic anaemia / 小球性貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2020-03-05 /338 | Ongoing | | MOD | 1 | 1 | Y | 1 | 2020-03-05 |
| | | | ATRIAL FIBRILATION WITH SLOW VENTRICULAR RESPONSE/ Atrial fibrillation / 心房細動/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-03-05 /338 | 2020-03-07 /340 | 3 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-03-05 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | DIGITALIS INTOXICATION/ Toxicity to various agents / 各種物質毒性/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2020-03-05 /338 | 2020-03-07 /340 | 3 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-03-05 |
| | PRT/2150005 | 70/M / WH | CORONARY ARTERY DISEASE/ Coronary artery disease / 冠動脈疾患/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-09-20 /186 | 2019-09-24 /190 | 5 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-27 |
| | USA/5008004 | 64/M / WH | HYPERTENSIVE URGENCY/ Hypertensive urgency / 高血圧切迫症/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-07-28 /223 | 2019-08-02 /228 | 6 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-06-04 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | USA/5016001 | 70/F/ WH | CHOLELITHIASIS/ Cholelithiasis / 胆石症/ Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 2019-02-12 /174 | 2019-02-22 /184 | 11 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-12 |
| | USA/5016004 | 61/M/ WH | BILATERAL HAND FRACTURE/ Hand fracture / 手骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-02-18 /173 | 2019-06-10 /285 | 113 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2018-11-27 |
| | USA/5021011 | 76/F/ WH | ARTERY BLOCKAGE/ Arterial occlusive disease / 動脈閉塞性疾患/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-11-27 /97 | 2019-12-17 /117 | 21 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-09-24 |
| | USA/5036001 | 57/F/ | DIABETIC KETOACIDOSIS/ | 2020-02-25 | 2020-02-26 | 2 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-05 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | Diabetic ketoacidosis / 糖尿病性ケトアシドーシス/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | /358 | /359 | | | | | | | |
| | | | ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION/ Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-02-25 /358 | 2020-03-01 /363 | 6 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-05 |
| | | | CORONARY ARTERY DISEASE/ Coronary artery disease / 冠動脈疾患/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-03-02 /364 | 2020-03-07 /369 | 6 | SEV | 1 | 3 | Y | 3 | 2020-02-05 |
| | USA/5036003 | 76/M/ | ULCER, NPUAP STAGE III | 2019-07-26 | 2019-08-27 | 33 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-25 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | PRESSURE ULCER (DECUBITUS TYPE)/ Decubitus ulcer / 褥瘡性潰瘍/ Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | /123 | /155 | | | | | | | |
| | USA/5041030 | 56/F/ WH | METASTATIC BREAST CANCER, STAGE 2/ Breast cancer metastatic / 遠隔転移を伴う乳癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-07-30 /113 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | N | 1 | 2019-07-15 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | WORSENING OF EPILEPTIC SEIZURES/ Epilepsy / てんかん/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-10-16 /191 | 2019-10-17 /192 | 2 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-08-06 |
| | | | ANGINA PECTORIS/ Angina pectoris / 狭心症/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-11-06 /212 | 2019-11-06 /212 | 1 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-06 |
| | | | WORSENING OF EPILEPTIC SEIZURES/ Epilepsy / てんかん/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-01-30 /297 | 2020-01-31 /298 | 2 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-11 |
| | | | ACUTE ASTHMA ATTACK/ Asthma / 喘息/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2020-04-03 /361 | 2020-04-04 /362 | 2 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-12 |
| | | | WORSENING OF EPILEPTIC | 2020-04-03 | 2020-04-04 | 2 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | SEIZURES/ Epilepsy / てんかん/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /361 | /362 | | | | | | | |
| | USA/5045002 | 67/F/ WH | PNEUMONIA/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-03-18 /188 | 2019-04-10 /211 | 24 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-03-06 |
| | | | KIDNEY FAILURE/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-04-03 /204 | Ongoing | | SEV | 1 | 2 | Y | 1 | 2019-03-06 |
| | USA/5053003 | 69/M/ WH | URINARY BLADDER RUPTURE/ Urinary bladder rupture / 膀胱破裂/ Renal and urinary disorders / | 2019-07-01 /266 | 2019-07-19 /284 | 19 | MOD | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-05-24 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 腎および尿路障害 | | | | | | | | | |
| | | | PROSTATE CANCER/ Prostate cancer / 前立腺癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-07-28 /293 | Ongoing | | MILD | 1 | 1 | N | 1 | 2019-07-19 |
| | USA/5053004 | 61/F/ WH | ACCELERATED HYPERTENSION/ Accelerated hypertension / 進行性高血圧/ Vascular disorders / 血管障害 | 2020-01-24 /278 | 2020-01-29 /283 | 6 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-12-02 |
| | | | ACUTE DEEP VEIN THROMBOSIS/ Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症/ | 2020-01-25 /279 | 2020-01-29 /283 | 5 | SEV | 1 | 1 | N | 2 | 2019-12-02 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vascular disorders / 血管障害 | | | | | | | | | |
| | | | CARDIORENAL SYNDROME/ Cardiorenal syndrome / 心腎症候群/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-01-26 /280 | 2020-05-17 /392 | 113 | SEV | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-12-02 |
| | USA/5056003 | 64/M/ WH | TOE OSTEOMYELITIS/ Osteomyelitis / 骨髄炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-01-19 /154 | 2020-06-10 /297 | 144 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-06 |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). - Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure. - Action taken: 1 = Dose not changed, 2 = Drug interrupted, 3 = Drug withdrawn, 997 = Unknown, 999 = NA. - Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
- * AE started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.1 has been used for reporting.

**Table 4-15　　被験眼の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-3.1

**CRTH258B2301**

## Listing 14.3.2-3.1 Ocular adverse events for the study eye resulting in permanent treatment discontinuation (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 3mg | ESP/3008002 | 71/F/ WH | Yes | EPIRETINAL MEMBRANE/ Macular fibrosis / 黄斑線維症/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-11-18 /85 | Ongoing | | MOD | 1 | N | 1 | 2019-10-07 |
| | JPN/6005003 | 68/F/ AS | No | HIGH INTRAOCULAR PRESSURE/ Intraocular pressure increased / 眼圧上昇/ Investigations / 臨床検査 | 2019-10-04 /87 | Ongoing | | MILD | 2 | Y | 1 | 2019-10-04 |
| | | | Yes | RETINAL VASCULITIS/ Retinal vasculitis / 網膜血管炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-11-01 /115 | Ongoing | | MILD | 2 | Y | 1 | 2019-10-04 |
| | USA/5045006 | 72/F/ | Yes | RETINAL DETACHMENT | 2019-10-02 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-08-26 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | | SECONDARY TO ENDOPHTHALMITIS/ Retinal detachment / 網膜剥離/ Eye disorders / 眼障害 | /293 | | | | | | | |
| | USA/5055002 | 66/M/ WH | No | ACUTE ANTERIOR UVEITIS/ Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-06-04 /127 | 2020-07-21 /540 | 414 | MILD | 3 | Y | 2 | 2019-04-25 |
| | USA/5056001 | 71/M/ WH | No | BRANCH RETINAL ARTERY OCCLUSION/ Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-02-28 /198 | Ongoing | | SEV | 2 | N | 1 | 2020-01-30 |
| Brolucizumab 6mg | AUS/1003008 | 59/F/ AS | No | LEFT EYE INTRAOCULAR INFLAMMATION/ | 2020-04-28 /328 | Ongoing | | MILD | 2 | Y | 6 | 2020-02-13 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Eye inflammation / 眼の炎症/ Eye disorders / 眼障害 | | | | | | | | |
| | JPN/6006002 | 77/M/ AS | No | UVEITIS/ Uveitis / ぶどう膜炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-06-16 /266 | Ongoing | | MILD | 2 | Y | 1 | 2020-06-03 |
| | USA/5016039 | 76/M/ WH | No | RECURRENCE AND WORSENING OF DME/ Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫 / Eye disorders / 眼障害 | 2019-09-26 /172 | 2020-01-14 /282 | 111 | MOD | 1 | Y | 2 | 2019-09-26 |
| Aflibercept 2mg | ARG/3209006 | 64/F/ WH | Yes | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / | 2019-07-21 /60 | Ongoing | | SEV | 3 | Y | 1 | 2019-07-18 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| | USA/5016029 | 68/F/ WH | No | IRITIS/ Iritis / 虹彩炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-12-16 /363 | 2020-01-16 /394 | 32 | MILD | 1 | Y | 2 | 2019-11-18 |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1).
- Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure.
- Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.1 has been used for reporting.

**Table 4-16　　眼以外の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（B2301 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-3.2

**CRTH258B2301**

## Listing 14.3.2-3.2 Non-ocular adverse events resulting in permanent treatment discontinuation (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 3mg | JPN/6006003 | 78/M/ AS | Yes | CEREBRAL HEMORRHAGE/ Cerebral haemorrhage / 脳出血/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-02-18 /133 | Ongoing | | SEV | 1 | N | 1 | 2020-02-17 |
| | JPN/6019010 | 81/M/ AS | Yes | ANGINAL ATTACK/ Angina pectoris / 狭心症/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-12-20 /37 | 2020-02-04 /83 | 47 | SEV | 2 | Y | 3 | 2019-11-14 |
| | | | Yes | MYOCARDINAL INFARCTION/ Myocardial infarction / 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-12-20 /37 | 2020-02-04 /83 | 47 | SEV | 2 | Y | 3 | 2019-11-14 |
| | JPN/6026002 | 63/M/ AS | Yes | DIABETIC NEPHROPATHY/ Diabetic nephropathy / | 2019-11-14 /91 | Ongoing | | MOD | 1 | Y | 1 | 2019-09-27 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 糖尿病性腎症/<br>Renal and urinary disorders /<br>腎および尿路障害 | | | | | | | | |
| Brolucizumab 6mg | ARG/3209014 | 71/F/ WH | Yes | CANCER OF PANCREAS/<br>Pancreatic carcinoma /<br>膵癌/<br>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /<br>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） | 2020-02-18 /216 | 2020-07-05 /354 | 139 | SEV | 1 | Y | 5 | 2019-11-21 |
| Aflibercept 2mg | ESP/3004005 | 57/M/ WH | Yes | CONFUSIONAL STATE/<br>Confusional state /<br>錯乱状態/<br>Psychiatric disorders /<br>精神障害 | 2019-08-23 /289 | Ongoing | | MOD | 1 | Y | 1 | 2019-08-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ESP/3007004 | 83/M/ WH | Yes | ISCHEMIC STROKE/ Ischaemic stroke / 虚血性脳卒中/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-06-10 /311 | 2020-06-26 /327 | 17 | SEV | 1 | Y | 3 | 2020-05-25 |
| | ISR/1228001 | 43/M/ WH | Yes | RENAL FAILURE/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-10-09 /178 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-10-02 |
| | | | Yes | ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION/ Acute myocardial infarction / 急性心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-10-09 /178 | 2019-10-20 /189 | 12 | SEV | 1 | Y | 3 | 2019-10-02 |
| | PRT/2105007 | 73/M/ | No | ACINAR-LIKE INVASIVE | 2019-06-24 | Ongoing | | MOD | 1 | N | 1 | 2019-05-30 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | | ADENOCARCINOMA GLEASON 6AND 7/ Adenocarcinoma / 腺癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | /26 | | | | | | | |
| | USA/5036001 | 57/F/ WH | Yes | CORONARY ARTERY DISEASE/ Coronary artery disease / 冠動脈疾患/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2020-03-02 /364 | 2020-03-07 /369 | 6 | SEV | 1 | Y | 3 | 2020-02-05 |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1).
- Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure.
- Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.1 has been used for reporting.

### 4.1.2 B2302 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-B2302 試験，5.3.5.1-3-B2302 試験-Week 100

**試験の標題**

A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolucizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE)

**治験実施医療機関**

計 79 医療機関（ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，韓国，ラトビア，レバノン，リトアニア，マレーシア，ノルウェー，ポーランド，ロシア，シンガポール，スロバキア，スウェーデン，スイス，台湾，トルコ）

**試験期間**

試験開始日：2018 年 7 月 27 日（最初の被験者の初回来院日）

データカットオフ日：2020 年 6 月 29 日

本試験は承認事項一部変更申請時点で実施中であり，本書では全被験者が Week 52 の評価を終了又はそれ以前に中止した時点までの結果を示す。なお，申請後に得られた最新のデータとして，試験終了時（2021 年 6 月）の Week 100 までの結果を本項の末尾に示す。

**開発の相**

第 III 相

**目的**

本項では，主要目的及び副次目的を示す。

**主要目的**

DME 患者を対象に，投与開始 1 年後の視力の改善を，Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量を指標として BRO の AFL に対する非劣性を検証する。

**副次目的**

- 投与 1 年目の最後の 3 ヵ月間の視力の改善を，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量を指標として BRO の AFL に対する非劣性を検証する。
- 維持期に Week 52 及び Week 100 まで q12w 投与を継続した被験者の割合を BRO 6 mg 群で評価する。
- Week 36 に q12w 投与に適していた被験者のうち，Week 52 まで q12w 投与を継続した被験者の割合，及び Week 100 まで q12w/q16w 投与を継続した被験者の割合を BRO 6 mg 群で評価する。

- 投与 2 年目の BRO の投与間隔の延長を，以下を指標として BRO 6 mg 群で評価する。
  - Week 68 に q12w 投与継続中で，Week 72 に投与間隔を延長し，Week 76 に q16w 投与に適していた被験者のうち，Week 100 まで q16w 投与を継続した被験者の割合
  - Week 68 に q8w 投与継続中で，Week 72 で投与間隔を延長し，Week 80 に q12w 投与に適していた被験者のうち，Week 100 まで q12w 投与を継続した被験者の割合
  - Week 100 での投与間隔
- BRO 投与時の機能的・解剖学的転帰を，Week 100 までの BCVA の変化量，CSFT，SRF 及び IRF の有無，血管漏出を含む解剖学的パラメータの経時的変化を指標として AFL 投与時と比較する。
- BRO の糖尿病網膜症の状態に対する効果を，Week 100 までの ETDRS DRSS スコアのベースラインからの変化量を指標として AFL と比較する。
- BRO の安全性を，Week 100 までの眼及び眼以外の有害事象の発現率，バイタルサイン，及び臨床検査値を指標として AFL と比較する。
- BRO の視覚関連の生活の質に対する効果を，Week 100 までの VFQ-25 の合計スコア及び下位尺度スコアのベースラインからの変化量を指標として AFL と比較する。
- DME による視力障害を有する患者での BRO の全身曝露を，導入期の初回投与及び最終投与後 24 時間の血清中 BRO 濃度を指標に BRO 6 mg 群で確認する。
- BRO の免疫原性を，ベースライン及び Week 100 までの ADA の状態を指標として BRO 6 mg 群で評価する。

**試験方法**

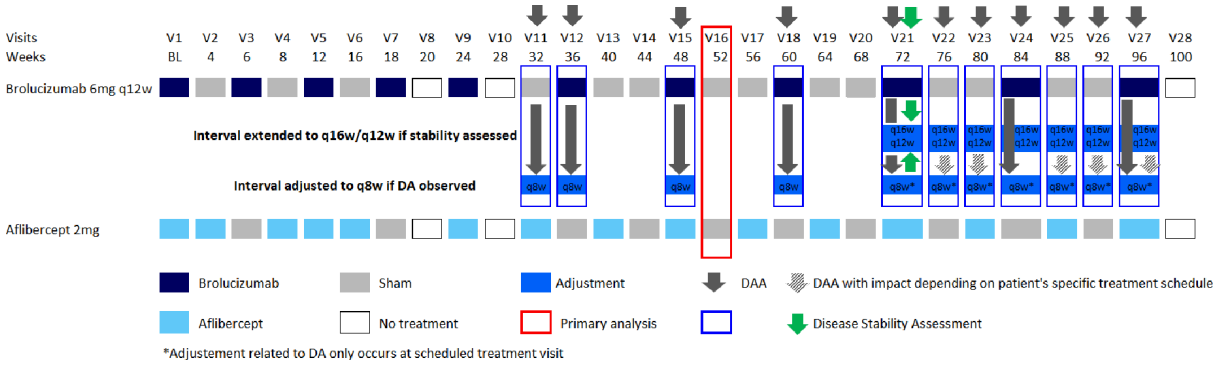
本試験は，DME に伴う視力障害を有する患者を対象に，BRO 6 mg の有効性及び安全性を AFL 2 mg と比較した，多施設共同，二重遮蔽，ランダム化，並行群間比較試験である。

本試験は，スクリーニング期（Day −14～Day −1），治療期（Day 1～Week 96），及び追跡調査期（Week 96～100）の 3 期で構成される。

スクリーニング期の評価で適格と判断された被験者を，治療期の Day 1（ベースライン）の適格性の確認後に，BRO 6 mg 群又は AFL 2 mg 群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。投与スケジュールを Figure 4-2 に示す。

- BRO 6 mg 群：BRO 6 mg を導入期に q6w に 5 回（Day 1，Week 6，12，18，及び 24）硝子体内投与した後，維持期に Week 96 まで q12w に硝子体内投与することとした。ただし，Week 72 までの予定された評価時点で遮蔽医師が DA ありと判断した場合には，その後 q8w 投与とした。また，Week 72 で遮蔽医師が疾患安定性ありと判断した場合には，その後の投与間隔を 4 週間延長することとした（q8w の場合には q12w，q12w の場合には q16w）。
- AFL 2 mg 群：AFL 2 mg を導入期に q4w に 5 回（Day 1，Week 4，8，12，及び 16）硝子体内投与した後，維持期に Week 96 まで q8w に硝子体内投与することとした。

**Figure 4-2　　投与スケジュール（B2302 試験）**




Source：Figure 9-2

BRO 6 mg 群で維持期に q8w 投与が必要な被験者を特定するため，Week 32，36，48，及び 60 に遮蔽医師は DA を評価することとした。また，BRO 6 mg 群で Week 72 以降に投与間隔の延長が可能な被験者を特定するため，Week 72 に遮蔽医師は疾患安定性を評価することとした。被験者ごとに決定した BRO の投与間隔の妥当性を評価するため，Week 72 以降，Week 96 まで q4w に遮蔽医師は DA を評価することとした。遮蔽性を維持するため，DA 及び疾患安定性の評価は，試験期間を通して予定されたすべての評価時点で AFL 2 mg 群を含むすべての被験者を対象に実施することとした。

また，本試験の遮蔽化の要件を満たすため，各実施医療機関で以下の治験担当医師を指名した。

- 遮蔽医師：評価担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されており，すべての有効性評価，全般的な安全性評価を行う。
- 非遮蔽医師：注射担当医師。治験薬の割付けは遮蔽されておらず，治験薬の硝子体内投与を行う。すべての有効性評価を実施してはならない。安全性評価は，実薬／シャム注射中及び直後の有害事象とその因果関係以外実施してはならない。

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

**目標被験者数**

目標ランダム化被験者数：356 名（各群 178 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

- 1 型又は 2 型糖尿病に罹患しており，かつ HbA1c 値が 10%以下である患者
- 18 歳以上の患者

<被験眼>

- DME による視力障害を有し，以下の両方に該当する患者

- BCVA が ETDRS 可読文字数 78～23 文字
- DME が黄斑中心部にまで及んでおり，中心サブフィールド網膜厚（網膜色素上皮層から内境界線膜）が 320 μm 以上

両眼とも適格な場合は，視力が悪い方の眼を被験眼とする。ただし，医学的又は倫理的な理由に基づき，視力が良い方の眼を被験眼に選んでもよい。

**投与（観察）期間**

スクリーニング期：最長 2 週間（Day −14～Day −1）

治療期：96 週間（Day 1～Week 96）

追跡調査期：4 週間（Week 96～100）

**評価項目**

本書で示した評価項目のみを以下に示す。なお，その他の評価項目は第 5 部に添付した治験総括報告書に示した。

**有効性**

主要評価項目：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

最も重要な副次評価項目：Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量

**安全性**

- 治験薬の曝露状況
- 有害事象（眼及び眼以外）

**免疫原性**

スクリーニング期，Week 4，12，24，36，52，76，及び試験終了／中止時の ADA の抗体価

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

- ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者。
- 最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた投与群に基づいて解析した。
- 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：FAS のうち，Week 52 の有効性の評価，及び安全性の評価の妥当性に重大な影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱及び解析上の制限となる事項がないすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上硝子体内投与されたすべての被験者。万が一，被験者に 2 種類以上の治験薬が硝子体内投与された場合には，Week 48 までに最も多く硝子体内投与された治験薬の投与群で評価することとした。

**（2）有効性**

有効性の主要評価項目及び最も重要な副次評価項目は FAS を対象に解析した。

主要評価項目では，BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性を検証した。主要な Estimand は，他の DME 治療への切替えによる影響を除外した Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とした。以下に，主要な Estimand の構成要素を示す。

対象集団：治験実施計画書の選択・除外基準に合致した DME による視力障害を有する患者

主要変数：Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量

中間事象の取扱い：

- 試験の早期中止：LOCF 法による補完
- 治験薬の投与中止：すべてのデータを利用
- 他の DME 治療の使用：切替え時点で打切り

要約指標：主要変数における BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の投与群間差

投与群，ベースライン時の BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）を固定効果とした分散分析を行い，最小二乗平均値の差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）の両側 95%CI の下限値が非劣性マージンの−4 文字より大きい場合に，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性が示されるものとした。

BCVA の欠測値は，LOCF 法を適用し，欠測直前の実測値で補完した。ベースライン後の測定値がない被験者では，ベースライン値を用いた。また，治験薬投与中止後も試験を継続した被験者では，他の DME 治療への切替え後のデータは打切りとみなし，LOCF 法により補完した。

結果の頑健性を確認するため，主要評価項目について PPS を対象に補助的解析を行った。補助的 Estimand を，治験実施計画書を遵守した被験者における Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量の投与群間差とし，主要解析と同様の解析を行った。なお，他の DME 治療への切替えに加え，併用禁止薬／療法を使用した場合も中間事象と設定し，それ以降のデータは打切りとみなし LOCF 法により補完した。また，FAS を対象に観測値（observed data）を用いて MMRM 解析を行った。ただし，他の DME 治療を使用した時点で打切りとみなした。

最も重要な副次評価項目では，Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量で，BRO 6 mg 群の AFL 2 mg 群に対する非劣性を検証した。主要評価項目と同じ解析方法により解析し，主要解析でのデータの取扱い及び感度分析・補助的解析も，主要評価項目と同じとした。

**多重性の調整**

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

1. Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性
2. Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，AFL 2 mg 群に対する BRO 6 mg 群の非劣性

**（3）安全性**

安全性の評価項目は SAF を対象に解析した。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 23.0 を使用した。また，有害事象の和訳には，標準化に使用した MedDRA/J を使用した。有害事象は，SOC 別及び PT 別で示した。特に記載のない限り，治験薬投与を中止し，DME に対する別の治療を開始した後のデータは打切りとした。有害事象は，発現被験者数とその割合（発現率）を投与群別，発現部位別（被験眼，眼以外），重症度別，及び因果関係別（治験薬，投与手技）に集計した。対側眼の有害事象は，他の DME 治療を開始した後のデータも含めて集計した。

治験薬の曝露状況は，ベースラインから Week 52 までの治験薬の投与回数の記述統計量を投与群別に集計した。

**（4）免疫原性**

免疫原性の評価項目は SAF を対象に解析した。

BRO 群で，ADA の状態（陰性，抗体価上昇を伴わない ADA 陽性，薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性）に関して，被験者数及び割合を示した。また，ADA が陽性であった被験者数及び割合を要約した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

360 名が BRO 6 mg 群又は AFL 2 mg 群に 1：1 の比でランダム化され，すべての被験者に治験薬が硝子体内投与された（BRO 6 mg 群 179 名，AFL 2 mg 群 181 名，以下同順）。データカットオフ時点で，297 名（82.5%）が Week 52 を完了し，29 名（8.1%）が Week 52 までに試験を中止し，残る 34 名（9.4%）が Week 52 の来院を完了せず試験を継続中である。試験を中止した 29 名［17 名（9.5%），12 名（6.6%）］の主な中止理由は，両群ともに同意撤回［8 名（4.5%），4 名（2.2%）］，次いで有害事象［4 名（2.2%），3 名（1.7%）］であった。Week 52 の来院を完了せず試験を継続中の 34 名のうち 32 名は，COVID-19 流行のために Week 52 に来院しなかった。Week 52 までに治験薬の投与を中止した被験者は 34 名［19 名（10.6%），15 名（8.3%）］で，主な投与中止理由は，両群ともに有害事象［各 7 名（3.9%）］，次いで同意撤回［5 名（2.8%），4 名（2.2%）］であった（Table 4-17）。

**Table 4-17 被験者の内訳（B2302 試験，登録された全被験者）**

| 内訳／理由 | BRO 6 mg 群 n (%) | AFL 2 mg 群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|
| 登録された被験者 | | | 480 |
| ランダム化された被験者 | 179 | 181 | 360 |
| ランダム化され治験薬を投与された被験者 | 179 (100) | 181 (100) | 360 (100) |
| Week 52 まで完了 | 145 (81.0) | 152 (84.0) | 297 (82.5) |
| Week 52 の来院を完了せず試験継続中 | 17 (9.5) | 17 (9.4) | 34 (9.4) |
| Week 52 までに試験中止 | 17 (9.5) | 12 (6.6) | 29 (8.1) |
| 同意撤回 | 8 (4.5) | 4 (2.2) | 12 (3.3) |
| 有害事象 | 4 (2.2) | 3 (1.7) | 7 (1.9) |
| 死亡 | 3 (1.7) | 2 (1.1) | 5 (1.4) |
| 追跡不能 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 医師による判断 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |
| Week 52 までに治験薬投与中止 | 19 (10.6) | 15 (8.3) | 34 (9.4) |
| 有害事象 | 7 (3.9) | 7 (3.9) | 14 (3.9) |
| 同意撤回 | 5 (2.8) | 4 (2.2) | 9 (2.5) |
| 死亡 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.1) |
| 追跡不能 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 医師による判断 | 2 (1.1) | 0 | 2 (0.6) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.6) | 2 (1.1) | 3 (0.8) |

Source：Table 14.1-1.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。
Week 52 まで完了 = Week 52 の来院をした被験者

### COVID-19 流行に関連する治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の多くは COVID-19 流行に関連するものであった。両群で高頻度に報告された COVID-19 流行に関連する治験実施計画書からの逸脱は，来院なし（36 名，32 名），治験薬の未投与（来院の有無は問わない）（19 名，23 名）であった。これらの逸脱のほとんどは，ロックダウン又は被験者の隔離によるものであった。COVID-19 流行に関連した試験中止の逸脱は BRO 6 mg 群のみに 1 名報告され，COVID-19 による死亡のための中止であった（Table 14.1-1.4，Table 14.1-1.6，Listing 16.2.1-1.3）。

### 解析したデータセット

ランダム化された 360 名（BRO 6 mg 群 179 名，AFL 2 mg 群 181 名，以下同順）のすべての被験者に治験薬が硝子体内投与され，FAS 及び SAF に含めた。有効性又は安全性の評価に影響を与えると考えられる，治験実施計画書からの重大な逸脱又は解析上の制限による除外に該当した 80 名を FAS から除外した 280 名（143 名，137 名）を PPS に含めた（Table 4-18）。PPS から除外

した主な理由は，安全性以外の理由での維持期の治験薬の未投与（21 名，26 名）が最も多く，次いで Week 40～52 における BCVA 評価の未実施（17 名，12 名）であった（Table 14.1-1.5）。

**Table 4-18　　解析対象集団（B2302 試験，ランダム化集団）**

| 投与群 | BRO 6 mg 群 n (%) | AFL 2 mg 群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|
| ランダム化された対象集団 | 179 | 181 | 360 |
| FAS | 179 (100) | 181 (100) | 360 (100) |
| SAF | 179 (100) | 181 (100) | 360 (100) |
| PPS | 143 (79.9) | 137 (75.7) | 280 (77.8) |

Source：Table 14.1-2.1
括弧内の数字は各群でランダム化された被験者に対する割合を示す。

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

FAS のベースライン時の人口統計学的特性，糖尿病の疾患特性，及び被験眼の疾患特性を以下に示す。

年齢の平均値（標準偏差）は 62.2（10.01）歳で，65 歳以上が 43.9%を占めた。性別は男性の割合が 65.3%と高く，人種は白人が 73.6%，民族はヒスパニック系／ラテン系以外が 92.5%を占めた（Table 14.1-3.1）。

HbA1c の平均値（標準偏差）は 7.50（1.166）%で，ほとんど（92.8%）の被験者は 2 型糖尿病であった。1 型糖尿病の割合は，BRO 6 mg 群 10.6%，AFL 2 mg 群 3.9%で，AFL 2 mg 群に比べ BRO 6 mg 群で高かった。その他の糖尿病の疾患特性に群間で不均衡はなかった（Table 14.1-3.2）。

DME の罹病期間は，12 ヵ月未満が約 8 割であった。BCVA の平均値は 64.9（11.29）文字，CSFT の平均値（標準偏差）は 482.7（133.35） μm であった。ほとんど（98.6%）の被験者が IRF を有し，SRF を有する被験者の割合は 34.2%であった。DRSS が PDR に分類された被験者の割合は 1 割未満であった。BCVA 以外の被験眼の疾患特性に，群間で不均衡はなかった（Table 14.1-3.3）。

### 有効性の結果

#### （1）主要評価項目

Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，1.2（95%CI：−0.6，3.1）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回った（$p < 0.001$，ANOVA）（Table 4-19）。

**Table 4-19 Week 52 の BCVA のベースラインからの変化量（B2302 試験，FAS，LOCF）**

| | BRO 6 mg 群<br>N = 179 | AFL 2 mg 群<br>N = 181 |
|---|---|---|
| **LS mean estimate** | | |
| n | 179 | 181 |
| LS mean (SE) | 10.6 (0.66) | 9.4 (0.66) |
| 95% CI for LS mean | (9.3, 11.9) | (8.1, 10.7) |
| **LS mean difference （BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）** | | |
| Difference (SE) | 1.2 (0.94) | |
| 95% CI for treatment difference | (−0.6, 3.1) | |
| p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided) | < 0.001 | |

Source：Table 14.2-1.1

n：解析に用いた被験者数

ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。

他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

PPS を対象に実施した補助的解析の結果，FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.3）。

また，FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.2）。

### （2）最も重要な副次評価項目

Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量について，BRO 6 mg の AFL 2 mg に対する非劣性が検証された（片側有意水準 0.025）。Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均）の群間差（BRO 6 mg 群 − AFL 2 mg 群）は，0.9（95%CI：−0.9，2.6）文字で，95%CI の下限値は−4 文字を上回った（$p < 0.001$，ANOVA）（Table 4-20）。

**Table 4-20 Week 40～52 の BCVA のベースラインからの平均変化量（B2302 試験，FAS，LOCF）**

| | BRO 6 mg 群<br>N = 179 | AFL 2 mg 群<br>N = 181 |
|---|---|---|
| **LS mean estimate** | | |
| n | 179 | 181 |
| LS mean (SE) | 10.3 (0.62) | 9.4 (0.62) |
| 95% CI for LS mean | (9.1, 11.5) | (8.2, 10.6) |
| **LS mean difference （BRO 6 mg 群 vs AFL 2 mg 群）** | | |
| Difference (SE) | 0.9 (0.88) | |
| 95% CI for treatment difference | (−0.9, 2.6) | |
| p-value for non-inferiority (4-letter margin) (1-sided) | < 0.001 | |
| p-value for superiority (1-sided) | 0.164 | |

Source：Table 14.2-1.4
n：解析に用いた被験者数
ベースラインの BCVA 区分（65 文字以下，65 文字超），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上），及び投与群を固定効果とした ANOVA モデルを用いて解析した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

PPS を対象に実施した補助的解析の結果，FAS を対象に実施した主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.6）。

また，FAS を対象に実施した MMRM 解析の結果，主要解析結果と同様であり，主要解析の頑健性が確認された（Table 14.2-1.5）。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Week 52 までの治験薬投与回数は，BRO 6 mg 群では，導入期（q6w に 5 回投与）及び維持期を通して 7 回が 52.0%，8 回が 34.1%であった。AFL 2 mg 群では，導入期（q4w に 5 回投与）及び維持期を通し，9 回が 80.1%であった（Table 4-21）。BRO 6 mg 群と AFL 2 mg 群の治験薬投与回数の群間差は，各群の導入期及び維持期の投与スケジュールの違いによるものであった。

**Table 4-21 Week 52 までの治験薬投与回数（B2302 試験，SAF）**

| | BRO 6 mg 群<br>N = 179<br>n (%) | AFL 2 mg 群<br>N = 181<br>n (%) |
|---|---|---|
| **治験薬の投与回数** | | |
| 1 | 2 (1.1) | 0 |
| 2 | 2 (1.1) | 4 (2.2) |
| 3 | 4 (2.2) | 2 (1.1) |
| 4 | 1 (0.6) | 0 |
| 5 | 8 (4.5) | 1 (0.6) |
| 6 | 8 (4.5) | 6 (3.3) |
| 7 | 93 (52.0) | 5 (2.8) |
| 8 | 61 (34.1) | 14 (7.7) |
| 9 | 0 | 145 (80.1) |
| 10 | 0 | 4 (2.2) |
| Mean (SD) | 7.0 (1.29) | 8.5 (1.37) |
| Median | 7.0 | 9.0 |
| Min-Max | 1-8 | 2-10 |

Source：Table 14.3-1.1

### （2）有害事象

被験眼の有害事象の概要を Table 4-22 に，眼以外の有害事象の概要を Table 4-23 に示す。

**Table 4-22 被験眼の有害事象の概要（B2302 試験，SAF）**

| | BRO 6 mg 群<br>N = 179 | | AFL 2 mg 群<br>N = 181 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 53 | (29.6) | 52 | (28.7) |
| 治験薬との関連あり | 4 | (2.2) | 3 | (1.7) |
| 投与手技との関連あり | 20 | (11.2) | 14 | (7.7) |
| 重度の有害事象 | 5 | (2.8) | 1 | (0.6) |
| 重篤な有害事象 | 4 | (2.2) | 3 | (1.7) |
| 治験薬との関連あり | 1 | (0.6) | 0 | - |
| 投与手技との関連あり | 0 | - | 0 | - |
| 投与中止に至った有害事象 | 3 | (1.7) | 4 | (2.2) |

Source：Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.6，Table 14.3.1-1.8，Table 14.3.1-1.10，Table 14.3.1-1.13，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-2.6，Table 14.3.1-2.8

同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

**Table 4-23　眼以外の有害事象の概要（B2302 試験，SAF）**

| | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 108 | (60.3) | 127 | (70.2) |
| 治験薬との関連あり | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 重度の有害事象 | 17 | (9.5) | 17 | (9.4) |
| 死亡 | 3 | (1.7) | 2 | (1.1) |
| 重篤な有害事象 | 30 | (16.8) | 37 | (20.4) |
| 治験薬との関連あり | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 7 | (3.9) | 4 | (2.2) |

Source：Table 14.3.1-1.2，Table 14.3.1-1.7，Table 14.3.1-1.9，Table 14.3.1-1.14，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-2.7，Table 14.3.1-3.1
同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

**1）有害事象**

- 被験眼

被験眼の有害事象発現率は，BRO 6 mg 群で 29.6%，AFL 2 mg 群で 28.7%であり，群間で同程度であった。比較的よくみられた事象（いずれかの群で 2%以上に発現）は，ドライアイ（BRO 6 mg 群 3.9%，AFL 2 mg 群 3.9%，以下同順），結膜出血（3.9%，3.3%），眼痛（3.4%，1.7%），結膜炎（2.8%，0.6%），白内障（2.2%，3.3%），及び眼そう痒症（2.2%，0%）で，群間で発現率が大きく異なる事象は認められなかった（Table 4-28）。

- 眼以外

眼以外の有害事象発現率は，BRO 6 mg 群で 60.3%，AFL 2 mg 群で 70.2%であり，BRO 6 mg 群で AFL 2 mg 群と比べて低かった。主な事象（いずれかの群で 5%以上に発現）は，高血圧（7.3%，5.5%）及び上咽頭炎（6.1%，6.6%）であった。AFL 2 mg 群と比べ BRO 6 mg 群で 2%以上高く認められた事象は，高脂血症（3.4%，1.1%）及び血中クレアチニン増加（2.8%，0.6%）であった（Table 4-29）。

なお，対側眼の有害事象発現率は，BRO 6 mg 群で 28.5%，AFL 2 mg 群で 29.8%であり，群間で同程度であった。比較的よくみられた事象（いずれかの群で 2%以上に発現）は，糖尿病性網膜浮腫（7.8%，7.7%），白内障（2.8%，4.4%），硝子体出血（2.8%，1.1%），ドライアイ（4.5%，2.8%），眼そう痒症（2.2%，0%），結膜出血（0.6%，3.3%）であった（Table 14.3.1-1.4）。

**2）副作用（治験薬又は投与手技との関連ありと判断された有害事象）**

- 被験眼

被験眼の治験薬との関連ありと判断された有害事象は，BRO 6 mg 群で 4 名（2.2%），AFL 2 mg 群で 3 名（1.7%）に認められた。BRO 6 mg 群の 4 名に認められた事象は，虹彩毛様体炎，眼痛，眼充血，眼圧上昇，ぶどう膜炎，及び緑内障が 1 名（同一被験者に発現），虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎が 1 名（同一被験者に発現），硝子体浮遊物及び高眼圧症が 1 名（同一被験者に発現），硝子体出血が 1 名であった。AFL 2 mg 群の 3 名に認められた事象は，ぶどう膜炎，硝子体浮遊物，及び網膜動脈閉塞が各 1 名であった（Table 4-30，Listing 16.2.7-1.1）。

被験眼の投与手技との関連ありと判断された有害事象は，BRO 6 mg 群で 20 名（11.2%），AFL 2 mg 群で 14 名（7.7%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，結膜出血（BRO 6 mg 群 7 名，AFL 2 mg 群 4 名，以下同順），眼痛（4 名，3 名），虹彩毛様体炎（3 名，0 名），角膜びらん（2 名，1 名），眼圧上昇（1 名，2 名），及び霧視（0 名，2 名）であった（Table 4-32）。

- 眼以外

眼以外の治験薬との関連ありと判断された有害事象は，BRO 6 mg 群では認められず，AFL 2 mg 群では一過性脳虚血発作が 1 名（0.6%）で認められた（Table 4-31）。

**3）重症度別の有害事象**

- 被験眼

被験眼の有害事象は，両群ともほとんどが軽度又は中等度で，重度の事象は BRO 6 mg 群で 5 名（2.8%），AFL 2 mg 群で 1 名（0.6%）に認められた。BRO 6 mg 群の 5 名に認められた重度の事象は，ぶどう膜炎及び虹彩毛様体炎が 1 名（同一被験者に発現），ぶどう膜炎，眼内炎，網膜動脈閉塞，及び眼刺激が各 1 名であった。AFL 2 mg 群では重度の網膜剥離が 1 名に認められた（Table 14.3.1-1.6，Listing 16.2.7-1.1）。

- 眼以外

眼以外の有害事象は，両群ともほとんどが軽度又は中等度で，重度の事象は BRO 6 mg 群で 17 名（9.5%），AFL 2 mg 群で 17 名（9.4%）に認められ，群間で同程度であった。BRO 6 mg 群で認められた重度の事象はいずれも 1 名のみの発現であった。AFL 2 mg 群で 2 名以上に発現した重度の事象は，敗血症，心不全，及び頭痛が各 2 名（1.1%）であった（Table 14.3.1-1.7）。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

**1）死亡**

Week 52 までに BRO 6 mg 群で 3 名（1.7%），AFL 2 mg 群で 2 名（1.1%）が死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連なしと判断された。BRO 6 mg 群の 3 名の死因は，突然死，肺水腫，及び COVID-19 が各 1 名であった。AFL 2 mg 群の 2 名の死因は，気管支癌及び低血糖昏睡が各 1 名であった（Table 14.3.1-3.1，Listing 14.3.2-1.1）。

**2）重篤な有害事象**

- 被験眼

被験眼の重篤な有害事象は，BRO 6 mg 群で 4 名（2.2%），AFL 2 mg 群で 3 名（1.7%）に認められた。BRO 6 mg 群の 4 名に認められた事象は，ぶどう膜炎及び緑内障が 1 名（同一被験者に発現），網膜動脈閉塞，眼内炎，及び眼帯状疱疹が各 1 名であった。AFL 2 mg 群の 3 名に認められた事象は，網膜剥離及び網膜裂孔が 1 名（同一被験者に発現），ぶどう膜炎，及び眼内炎が各 1 名であった（Table 14.3.1-2.1，Table 4-33）。

- 眼以外

眼以外の重篤な有害事象は，BRO 6 mg 群で 30 名（16.8%），AFL 2 mg 群で 37 名（20.4%）に認められた。いずれの事象も発現率は低く，いずれかの群で 2 名以上に発現した事象は，心不全（BRO 6 mg 群 0 名，AFL 2 mg 群 4 名，以下同順），壊疽（2 名，1 名），肺炎（1 名，3 名），慢性腎臓病（0 名，2 名），四肢壊死（0 名，2 名），貧血（1 名，2 名），下痢（0 名，2 名）であった（Table 14.3.1-2.2）。

なお，対側眼の重篤な有害事象は，BRO 6 mg 群の 1 名に硝子体出血，AFL 2 mg 群の 1 名にぶどう膜炎が認められた（Table 14.3.1-2.4）。

**（4）重要な有害事象**

**1）投与中止に至った有害事象**

- 被験眼

被験眼の投与中止に至った有害事象は，BRO 6 mg 群で 3 名（1.7%），AFL 2 mg 群で 4 名（2.2%）に認められた。BRO 6 mg 群の 3 名に認められた事象は，ぶどう膜炎が 2 名，網膜動脈閉塞が 1 名であった。AFL 2 mg 群の 4 名に認められた事象は，眼内炎，網膜血管瘤，網膜動脈閉塞，ぶどう膜炎が各 1 名であった（Table 14.3.1-1.13）。

- 眼以外

眼以外の投与中止に至った有害事象は，BRO 6 mg 群で 7 名（3.9%），AFL 2 mg 群で 4 名（2.2%）に認められた。いずれの事象も各 1 名に認められた（Table 14.3.1-1.14）。

**免疫原性の結果**

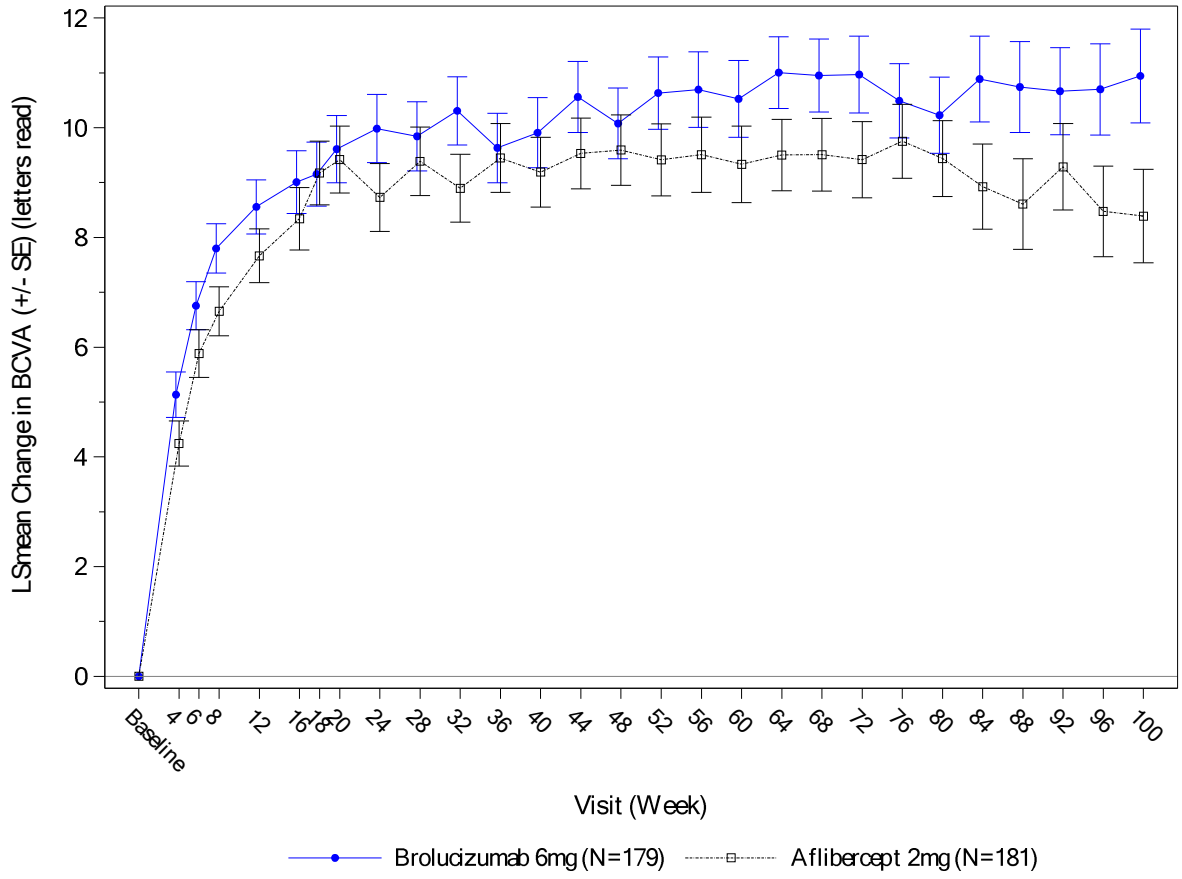
BRO 6 mg 群の 62.9%（107/170 名）で投与前 ADA が陽性であった（Table 14.2-9.3）。Week 52 で，BRO 6 mg 群の 88.2%（149/169 名）が ADA 陰性又は抗体価上昇を伴わない ADA 陽性であったが，11.8%（20/169 名）で薬剤誘発性又は抗体価上昇を伴う ADA 陽性であった（Table 14.2-9.2）。投与前 ADA が陰性であった 15.9%（10/63 名）で薬剤誘発性の ADA 陽性が Week 52 で認められ，投与前 ADA が陽性であった 9.3%（10/107 名）で抗体価上昇を伴う ADA 陽性が認められた（Table 14.2-9.1）。投与前 ADA が陽性であった BRO 6 mg 群の 5.6%（6/107 名）で投与前

nAb が陽性であった。Week 52 で ADA 陽性の 35.2%（31/88 名）が nAb 陽性であった（Table 14.2-9.5）。

**申請後に得られた最新のデータ（Week 100 までの試験終了時データ）**

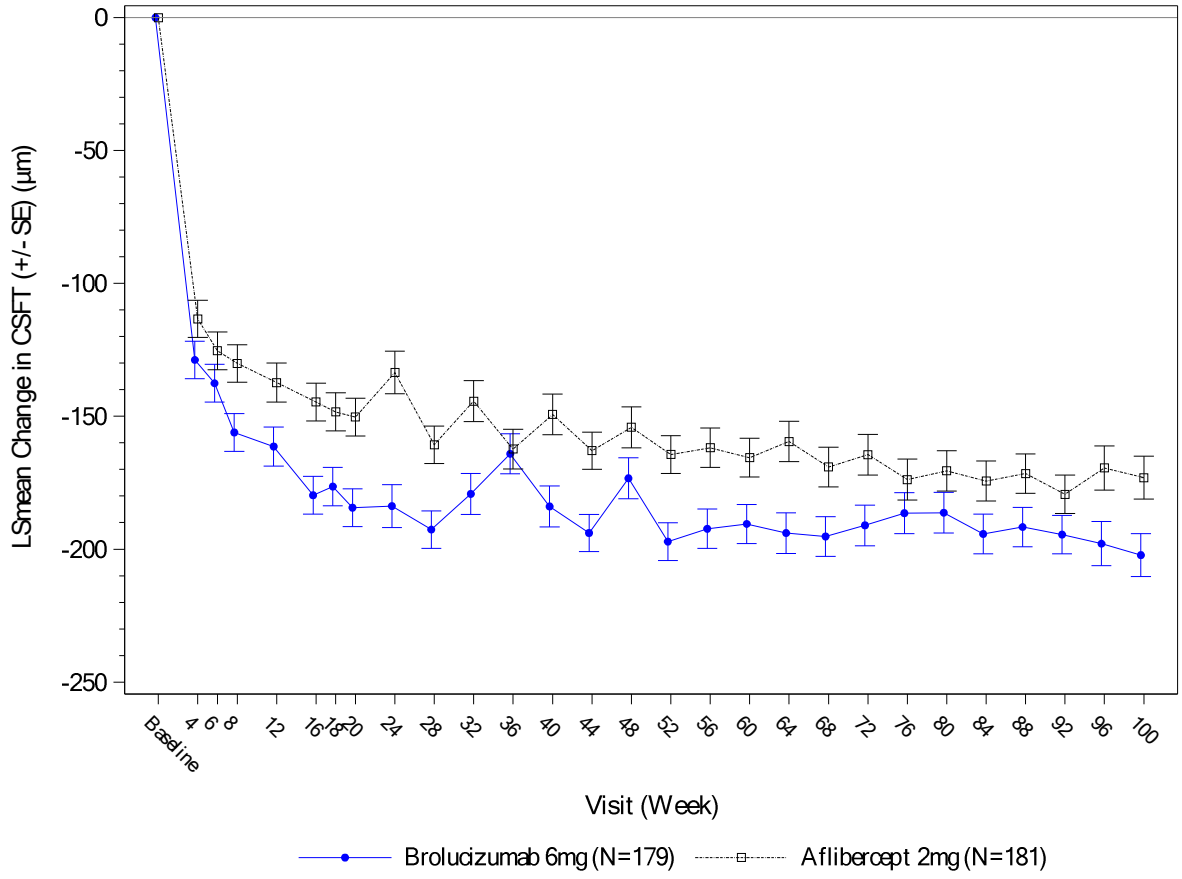
BRO 6 mg の投与による BCVA の改善及び CSFT の減少（改善）は，Week 100 まで長期的に維持された（Figure 4-3，Figure 4-4）。

**Figure 4-3　Week 100 までの BCVA のベースラインからの変化量の推移（B2302 試験，FAS，LOCF）**




Source: Week 100-Figure 11-1
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの BCVA 区分（≤65 文字，>65 文字），年齢区分（<65 歳，≥65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

**Figure 4-4　Week 100 までの CSFT のベースラインからの変化量の推移（B2302 試験，FAS，LOCF）**




Source: Week 100-Figure 11-3
最小二乗平均，標準誤差は，ベースラインの CSFT 区分（< 450 µm，≥ 450～< 650 µm，≥ 650 µm），年齢区分（< 65 歳，≥ 65 歳），投与群を固定効果とした ANOVA モデルに基づき算出した。
他の DME 治療へ切替え後のデータは打切りとみなし，他治療への切替え直前の実測値で補完した。

また，試験終了時の Week 100 までの安全性データを検討した結果，BRO 投与時に懸念される眼内炎症（網膜血管炎を含む），網膜血管閉塞，眼内炎を含め，BRO の安全性プロファイルに影響を及ぼすような新たな所見は認められなかった。データの概要を以下に示す。

**試験中止例**

Week 100 までの試験中止例は，BRO 6 mg 群で 36 名，AFL 2 mg 群で 25 名であり，主な中止理由は同意撤回（BRO 6 mg 群 14 名，AFL 2 mg 群 7 名，以下同順），死亡（13 名，9 名），及び有害事象（5 名，4 名）であった（Week 100-Table 14.1-1.1_y2）。

## 有害事象の概要

### Table 4-24 被験眼の有害事象の概要（B2302 試験，Week 100 まで，SAF）

| | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 73 | (40.8) | 74 | (40.9) |
| 治験薬との関連あり [a)] | 5 | (2.8) | 6 | (3.3) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 5[b)] | (2.8) | 3[c)] | (1.7) |
| 治験薬との関連あり | 2 | (1.1) | 0 | - |
| 投与中止に至った有害事象 | 5[d)] | (2.8) | 4[e)] | (2.2) |

Source: 1.13.3-Table JP HAQ 1-C006.2.1，Week 100-Table 14.3.1-1.8_y2，Table 14.3.1-1.13_y2，Table 14.3.1-2.1_y2，Listing 14.3.2-2.1_y2，Listing 14.3.2-3.1_y2

同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

a) 主な PT（いずれかの群で 2 名以上）：ぶどう膜炎（BRO 6 mg 群 2 名，AFL 2 mg 群 1 名，以下同順），虹彩毛様体炎（2 名，0 名），硝子体浮遊物（1 名，2 名），糖尿病性網膜浮腫（0 名，2 名）

b) PT 別内訳：眼内炎 2 名，網膜動脈閉塞，眼帯状疱疹，緑内障及びぶどう膜炎各 1 名

c) PT 別内訳：ぶどう膜炎，網膜剥離及び網膜裂孔，眼内炎各 1 名

d) PT 別内訳：ぶどう膜炎 2 名，網膜動脈閉塞，虹彩毛様体炎，眼内炎各 1 名

e) PT 別内訳：ぶどう膜炎，網膜動脈閉塞，眼内炎，眼の異物感各 1 名

### Table 4-25 眼以外の有害事象の概要（B2302 試験，Week 100 まで，SAF）

| | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | 136 | (76.0) | 141 | (77.9) |
| 治験薬との関連あり | 0 | - | 2 [a)] | (1.1) |
| 死亡 | 13[b)] | (7.3) | 9 [c)] | (5.0) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | 41 | (22.9) | 52 | (28.7) |
| 治験薬との関連あり | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 10 | (5.6) | 4 | (2.2) |

Source: 1.13.3-Table JP HAQ 1-C006.2.2，Week 100-Listing 14.3.2-1.1_y2

同一の被験者に，同一カテゴリーの有害事象が複数件発現した場合は，1 名としてカウントした。

a) PT 別内訳：一過性脳虚血発作，心筋梗塞及び脳血管発作各 1 名。

b) PT 別内訳：COVID-19 2 名，突然死，肺水腫，肺炎，出血性卒中，死亡，脳血管発作，心原性ショック，卵巣癌，心肺不全，転移，急性心不全各 1 名。いずれも治験薬との関連なし。

c) PT 別内訳：死亡，心停止各 2 名，低血糖昏睡，気管支癌，胆管細胞癌，胃癌，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎各 1 名。いずれも治験薬との関連なし。

### 注目すべき有害事象

#### 眼内炎症（網膜血管炎を含む）

**Table 4-26　被験眼の眼内炎症の発現状況（B2302 試験，Week 100 まで，SAF）**

| | | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | | 4 | (2.2) | 3 | (1.7) |
| 治験薬との関連あり | | 2 | (1.1) | 1 | (0.6) |
| 投与手技との関連あり | | 3 | (1.7) | 1 | (0.6) |
| 重篤な有害事象 | | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) |
| 治験薬との関連あり | | 1 | (0.6) | 0 | - |
| 重症度 | 軽度 | 2 | (1.1) | 1 | (0.6) |
| | 治験薬との関連あり | 0 | - | 0 | - |
| | 中等度 | 0 | - | 2 | (1.1) |
| | 治験薬との関連あり | 0 | - | 1 | (0.6) |
| | 重度 | 2 | (1.1) | 0 | - |
| | 治験薬との関連あり | 2 | (1.1) | 0 | - |
| 投与中止に至った有害事象 | | 3 | (1.7) | 1 | (0.6) |
| PT 別の主な有害事象 [a)] | 虹彩毛様体炎 | 3 | (1.7) | 0 | - |
| | ぶどう膜炎 | 3 | (1.7) | 2 | (1.1) |

Source: 1.13.3-Table JP HAQ 1-C009.1.1，Table JP HAQ 1-C009.1.2

a) いずれかの群で 3 名以上に発現した有害事象

#### 網膜血管閉塞

Week 52 以降 Week 100 までに，新たに被験眼の網膜血管閉塞事象を発現した被験者は認められなかった（Table 14.3.1-1.1，1.13.3-Table JP HAQ 1-C010.1.2）。

#### 眼内炎

Week 100 までに被験眼の眼内炎を発現した被験者は，BRO 6 mg 群で 1.1%（2/179 名），AFL 2 mg 群で 0.6%（1/181 名）であった（1.13.3-Table JP HAQ 3-C002.2）。

#### 一過性の眼圧上昇

Week 100 までに被験眼の一過性の眼圧上昇を発現した被験者は，BRO 6 mg 群で 3.9%（7/179 名），AFL 2 mg 群で 2.2%（4/181 名）であった（1.13.3-Table JP HAQ 1-C012.1.2）。

**網膜剥離及び網膜裂孔**

Week 52 以降 Week 100 までに，新たに被験眼の網膜剥離及び網膜裂孔を発現した被験者は認められなかった（Table 14.3.1-1.1，1.13.3-Table JP HAQ 1-C011.1.2）。

**VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象**

**Table 4-27 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象 a)の発現状況（B2302 試験，Week 100 まで，SAF）**

| | | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | (%) | n | (%) |
| 有害事象 | | 35 | (19.6) | 42 | (23.2) |
| 治験薬との関連あり | | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 死亡 | | 2 | (1.1) | 0 | - |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | | 8 | (4.5) | 12 | (6.6) |
| 治験薬との関連あり | | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | | 3 | (1.7) | 1 | (0.6) |
| PT 別の有害事象 | 高血圧 | 15 | (8.4) | 17 | (9.4) |
| | 血圧上昇 | 5 | (2.8) | 4 | (2.2) |
| | 末梢動脈閉塞性疾患 | 4 | (2.2) | 3 | (1.7) |
| | 脳血管発作 | 2 | (1.1) | 2 | (1.1) |
| | 高血圧クリーゼ | 2 | (1.1) | 1 | (0.6) |
| | 直腸出血 | 2 | (1.1) | 1 | (0.6) |
| | 脳虚血 | 2 | (1.1) | 0 | - |
| | 硬膜下血腫 | 2 | (1.1) | 0 | - |
| | アレルギー性鼻炎 | 1 | (0.6) | 3 | (1.7) |
| | 皮膚炎 | 1 | (0.6) | 2 | (1.1) |
| | アレルギー性皮膚炎 | 1 | (0.6) | 2 | (1.1) |
| | 血尿 | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) |
| | ヘモグロビン減少 | 1 | (0.6) | 1 | (0.6) |
| | アナフィラキシー反応 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 尿中血陽性 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | アトピー性皮膚炎 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 接触皮膚炎 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 出血性卒中 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 血栓性痔核 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 不全片麻痺 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 高血圧性心疾患 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 国際標準比増加 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 門脈血栓症 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 四肢不全麻痺 | 1 | (0.6) | 0 | - |
| | 皮下血腫 | 1 | (0.6) | 0 | - |

| | BRO 6 mg 群 N = 179 | | AFL 2 mg 群 N = 181 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 心筋梗塞 | 0 | - | 3 | (1.7) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 蕁麻疹 | 0 | - | 2 | (1.1) |
| 骨挫傷 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 小脳出血 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 挫傷 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 鼻出血 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 虚血性脳卒中 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 閉経後出血 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 肺塞栓症 | 0 | - | 1 | (0.6) |
| 赤血球数減少 | 0 | - | 1 | (0.6) |

Source: 1.13.3-Table JP HAQ 1-C013.1.2

事象は BRO 6 mg 群，AFL 2 mg 群の順に発現率の降順で表示

a) 過敏症（MedDRA SMQ「過敏症（狭義）」），眼以外の出血（MedDRA SMQ「出血」から出血部位が眼の事象を除外），高血圧（MedDRA SMQ「高血圧（狭義）」），動脈血栓塞栓イベント（MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」），静脈血栓塞栓イベント（MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓」）

### 4.1.2.1 B2302 試験（付録）

**Table 4-28 被験眼のすべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2302 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.1

**CRTH258B2302**

## Table 14.3.1-1.1 Ocular adverse events by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 53 (29.6) | 52 (28.7) |
| Eye disorders / 眼障害 | 45 (25.1) | 47 (26.0) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 7 (3.9) | 6 (3.3) |
| Dry eye / ドライアイ | 7 (3.9) | 7 (3.9) |
| Eye pain / 眼痛 | 6 (3.4) | 3 (1.7) |
| Cataract / 白内障 | 4 (2.2) | 6 (3.3) |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 4 (2.2) | 0 |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 3 (1.7) | 0 |
| Retinal exudates / 網膜滲出物 | 3 (1.7) | 1 (0.6) |
| Visual acuity reduced / 視力低下 | 3 (1.7) | 3 (1.7) |
| Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎 | 2 (1.1) | 0 |
| Corneal erosion / 角膜びらん | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Diabetic retinal oedema / 糖尿病性網膜浮腫 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Glaucoma / 緑内障 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Lenticular opacities / 水晶体混濁 | 2 (1.1) | 0 |
| Macular oedema / 黄斑浮腫 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Amaurosis / 黒内障 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Blepharitis / 眼瞼炎 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Conjunctival deposit / 結膜沈着物 | 1 (0.6) | 0 |
| Conjunctival granuloma / 結膜肉芽 | 1 (0.6) | 0 |
| Corneal disorder / 角膜障害 | 1 (0.6) | 0 |
| Cystoid macular oedema / 嚢胞様黄斑浮腫 | 1 (0.6) | 0 |
| Erythema of eyelid / 眼瞼紅斑 | 1 (0.6) | 0 |
| Eye discharge / 眼脂 | 1 (0.6) | 0 |
| Eye irritation / 眼刺激 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Eyelid oedema / 眼瞼浮腫 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Giant papillary conjunctivitis / 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Lacrimation increased / 流涙増加 | 1 (0.6) | 0 |
| Macular fibrosis / 黄斑線維症 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Ocular discomfort / 眼部不快感 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Ocular hypertension / 高眼圧症 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Retinal degeneration / 網膜変性 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinal oedema / 網膜浮腫 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinal tear / 網膜裂孔 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Vision blurred / 霧視 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Vitreal cells / 硝子体細胞 | 1 (0.6) | 0 |
| Vitreoretinal traction syndrome / | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| 硝子体網膜牽引症候群 | | |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Vitreous opacities / 硝子体混濁 | 1 (0.6) | 0 |
| Anterior chamber flare / 前房のフレア | 0 | 1 (0.6) |
| Asthenopia / 眼精疲労 | 0 | 1 (0.6) |
| Cataract subcapsular / 嚢下白内障 | 0 | 1 (0.6) |
| Diabetic retinopathy / 糖尿病網膜症 | 0 | 1 (0.6) |
| Macular pseudohole / 黄斑偽円孔 | 0 | 1 (0.6) |
| Meibomian gland dysfunction / | 0 | 3 (1.7) |
| マイボーム腺機能不全 | | |
| Photopsia / 光視症 | 0 | 1 (0.6) |
| Pingueculitis / 瞼裂斑炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Posterior capsule opacification / 後嚢部混濁 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal aneurysm / 網膜血管瘤 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal detachment / 網膜剥離 | 0 | 1 (0.6) |
| Retinal haemorrhage / 網膜出血 | 0 | 1 (0.6) |
| Vitreous detachment / 硝子体剥離 | 0 | 1 (0.6) |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 9 (5.0) | 4 (2.2) |
| Conjunctivitis / 結膜炎 | 5 (2.8) | 1 (0.6) |
| Adenoviral conjunctivitis / | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| アデノウイルス結膜炎 | | |
| Endophthalmitis / 眼内炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹 | 1 (0.6) | 0 |
| Hordeolum / 麦粒腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Corneal abrasion / 角膜擦過傷 | 1 (0.6) | 0 |
| Foreign body in eye / 眼内異物 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Hyphaema / 前房出血 | 1 (0.6) | 0 |
| Ocular procedural complication / 眼処置合併症 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations / 臨床検査 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 0 | 1 (0.6) |
| Neuralgia / 神経痛 | 0 | 1 (0.6) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-29　　眼以外のすべての有害事象の発現被験者数・発現率（B2302 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.2

**CRTH258B2302**

## Table 14.3.1-1.2 Non-ocular adverse events by primary system organ class and preferred term (Safety Set)

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 108 (60.3) | 127 (70.2) |
| Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 5 (2.8) | 11 (6.1) |
| Anaemia / 貧血 | 4 (2.2) | 7 (3.9) |
| Lymphadenopathy / リンパ節症 | 1 (0.6) | 0 |
| Eosinophilia / 好酸球増加症 | 0 | 1 (0.6) |
| Hypochromic anaemia / 低色素性貧血 | 0 | 1 (0.6) |
| Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血 | 0 | 2 (1.1) |
| Normochromic normocytic anaemia / 正色素性正球性貧血 | 0 | 1 (0.6) |
| Cardiac disorders / 心臓障害 | 6 (3.4) | 11 (6.1) |
| Myocardial ischaemia / 心筋虚血 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Angina pectoris / 狭心症 | 1 (0.6) | 0 |
| Aortic valve sclerosis / 大動脈弁硬化症 | 1 (0.6) | 0 |
| Cardiac failure / 心不全 | 1 (0.6) | 4 (2.2) |
| Cardiac failure congestive / うっ血性心不全 | 1 (0.6) | 0 |
| Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Mitral valve stenosis / 僧帽弁狭窄症 | 1 (0.6) | 0 |
| Atrial fibrillation / 心房細動 | 0 | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Cardiac failure acute / 急性心不全 | 0 | 1 (0.6) |
| Cor pulmonale chronic / 慢性肺性心 | 0 | 1 (0.6) |
| Coronary artery disease / 冠動脈疾患 | 0 | 3 (1.7) |
| Ischaemic cardiomyopathy / 虚血性心筋症 | 0 | 1 (0.6) |
| Myocardial fibrosis / 心筋線維症 | 0 | 1 (0.6) |
| Myocardial infarction / 心筋梗塞 | 0 | 1 (0.6) |
| Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害 | 3 (1.7) | 5 (2.8) |
| Cerumen impaction / 耳垢栓塞 | 1 (0.6) | 0 |
| Excessive cerumen production / 耳垢分泌過多 | 1 (0.6) | 0 |
| Vertigo / 回転性めまい | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Ear pain / 耳痛 | 0 | 1 (0.6) |
| Hypoacusis / 聴力低下 | 0 | 1 (0.6) |
| Vertigo positional / 頭位性回転性めまい | 0 | 2 (1.1) |
| Endocrine disorders / 内分泌障害 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Hypothyroidism / 甲状腺機能低下症 | 1 (0.6) | 0 |
| Goitre / 甲状腺腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 17 (9.5) | 21 (11.6) |
| Diarrhoea / 下痢 | 3 (1.7) | 6 (3.3) |
| Constipation / 便秘 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Nausea / 悪心 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Toothache / 歯痛 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Abdominal pain / 腹痛 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Abdominal pain upper / 上腹部痛 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Dental caries / 齲歯 | 1 (0.6) | 0 |
| Diaphragmatic hernia / 横隔膜ヘルニア | 1 (0.6) | 0 |
| Diverticulum oesophageal / 食道憩室 | 1 (0.6) | 0 |
| Dyspepsia / 消化不良 | 1 (0.6) | 0 |
| Enlarged uvula / 口蓋垂腫大 | 1 (0.6) | 0 |
| Gastrointestinal disorder / 胃腸障害 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Haemorrhoids thrombosed / 血栓性痔核 | 1 (0.6) | 0 |
| Leukoplakia oral / 口腔内白斑症 | 1 (0.6) | 0 |
| Pancreatic cyst / 膵嚢胞 | 1 (0.6) | 0 |
| Rectal polyp / 直腸ポリープ | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Varices oesophageal / 食道静脈瘤 | 1 (0.6) | 0 |
| Chronic gastritis / 慢性胃炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Erosive duodenitis / びらん性十二指腸炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Gastritis / 胃炎 | 0 | 3 (1.7) |
| Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (1.1) |
| Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア | 0 | 1 (0.6) |
| Inflammatory bowel disease / 炎症性腸疾患 | 0 | 1 (0.6) |
| Intestinal metaplasia / 腸上皮化生 | 0 | 1 (0.6) |
| Large intestine polyp / 大腸ポリープ | 0 | 1 (0.6) |
| Proctitis / 直腸炎 | 0 | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Stomatitis / 口内炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Vomiting / 嘔吐 | 0 | 3 (1.7) |
| General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 19 (10.6) | 15 (8.3) |
| Pyrexia / 発熱 | 6 (3.4) | 3 (1.7) |
| Oedema peripheral / 末梢性浮腫 | 5 (2.8) | 2 (1.1) |
| Chest pain / 胸痛 | 3 (1.7) | 0 |
| Asthenia / 無力症 | 1 (0.6) | 4 (2.2) |
| Chills / 悪寒 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Fatigue / 疲労 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Impaired healing / 治癒不良 | 1 (0.6) | 0 |
| Influenza like illness / インフルエンザ様疾患 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Mass / 腫瘤 | 1 (0.6) | 0 |
| Sudden death / 突然死 | 1 (0.6) | 0 |
| Drug intolerance / 薬物不耐性 | 0 | 1 (0.6) |
| Generalised oedema / 全身性浮腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Localised oedema / 限局性浮腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Pain / 疼痛 | 0 | 1 (0.6) |
| Peripheral swelling / 末梢腫脹 | 0 | 2 (1.1) |
| Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Cholelithiasis / 胆石症 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Cholecystitis / 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Liver disorder / 肝障害 | 0 | 1 (0.6) |
| Immune system disorders / 免疫系障害 | 1 (0.6) | 0 |
| Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応 | 1 (0.6) | 0 |
| Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 40 (22.3) | 50 (27.6) |
| Nasopharyngitis / 上咽頭炎 | 11 (6.1) | 12 (6.6) |
| Bronchitis / 気管支炎 | 6 (3.4) | 3 (1.7) |
| Upper respiratory tract infection / 上気道感染 | 5 (2.8) | 2 (1.1) |
| Influenza / インフルエンザ | 4 (2.2) | 4 (2.2) |
| Gangrene / 壊疽 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Gastroenteritis / 胃腸炎 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Rhinitis / 鼻炎 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Acinetobacter bacteraemia / アシネトバクター性菌血症 | 1 (0.6) | 0 |
| Asymptomatic bacteriuria / 無症候性細菌尿 | 1 (0.6) | 0 |
| COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Gastrointestinal bacterial infection / 細菌性消化管感染 | 1 (0.6) | 0 |
| Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Hepatitis C / Ｃ型肝炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Herpes zoster / 帯状疱疹 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Localised infection / 限局性感染 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Otitis externa / 外耳炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Pharyngitis / 咽頭炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Pneumonia / 肺炎 | 1 (0.6) | 4 (2.2) |
| Pulpitis dental / 歯髄炎 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Pustule / 膿疱 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Respiratory tract infection / 気道感染 | 1 (0.6) | 0 |
| Streptococcal infection / レンサ球菌感染 | 1 (0.6) | 0 |
| Tooth abscess / 歯膿瘍 | 1 (0.6) | 0 |
| Tracheobronchitis / 気管気管支炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Abscess / 膿瘍 | 0 | 1 (0.6) |
| Bacteriuria / 細菌尿 | 0 | 1 (0.6) |
| Cellulitis / 蜂巣炎 | 0 | 2 (1.1) |
| Cystitis / 膀胱炎 | 0 | 3 (1.7) |
| Ear infection / 耳感染 | 0 | 1 (0.6) |
| Erysipelas / 丹毒 | 0 | 2 (1.1) |
| Gastric infection / 胃感染 | 0 | 1 (0.6) |
| Gingivitis / 歯肉炎 | 0 | 2 (1.1) |
| Osteomyelitis / 骨髄炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Periodontitis / 歯周炎 | 0 | 2 (1.1) |
| Respiratory tract infection viral / ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (0.6) |
| Sepsis / 敗血症 | 0 | 2 (1.1) |
| Sinusitis / 副鼻腔炎 | 0 | 2 (1.1) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Tracheitis / 気管炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Urinary tract infection / 尿路感染 | 0 | 3 (1.7) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 14 (7.8) | 9 (5.0) |
| Epicondylitis / 上顆炎 | 2 (1.1) | 0 |
| Wound / 創傷 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Alcohol poisoning / アルコール中毒 | 1 (0.6) | 0 |
| Ankle fracture / 足関節部骨折 | 1 (0.6) | 0 |
| Facial bones fracture / 顔面骨骨折 | 1 (0.6) | 0 |
| Head injury / 頭部損傷 | 1 (0.6) | 0 |
| Lower limb fracture / 下肢骨折 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Meniscus injury / 半月板損傷 | 1 (0.6) | 0 |
| Muscle strain / 肉離れ | 1 (0.6) | 0 |
| Procedural nausea / 処置による悪心 | 1 (0.6) | 0 |
| Procedural pain / 処置による疼痛 | 1 (0.6) | 0 |
| Skin laceration / 皮膚裂傷 | 1 (0.6) | 0 |
| Subdural haematoma / 硬膜下血腫 | 1 (0.6) | 0 |
| Tooth fracture / 歯牙破折 | 1 (0.6) | 0 |
| Bone contusion / 骨挫傷 | 0 | 1 (0.6) |
| Foot fracture / 足骨折 | 0 | 1 (0.6) |
| Fracture / 骨折 | 0 | 1 (0.6) |
| Humerus fracture / 上腕骨骨折 | 0 | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Ligament sprain / 靭帯捻挫 | 0 | 1 (0.6) |
| Rib fracture / 肋骨骨折 | 0 | 1 (0.6) |
| Scratch / 引っかき傷 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin abrasion / 皮膚擦過傷 | 0 | 1 (0.6) |
| Tooth injury / 歯牙損傷 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations / 臨床検査 | 18 (10.1) | 21 (11.6) |
| Blood creatinine increased / 血中クレアチニン増加 | 5 (2.8) | 1 (0.6) |
| Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加 | 4 (2.2) | 4 (2.2) |
| Blood pressure increased / 血圧上昇 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Blood urea increased / 血中尿素増加 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Protein urine present / 尿中蛋白陽性 | 2 (1.1) | 5 (2.8) |
| Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Blood phosphorus decreased / 血中リン減少 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood potassium increased / 血中カリウム増加 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Blood triglycerides increased / 血中トリグリセリド増加 | 1 (0.6) | 5 (2.8) |
| Blood uric acid increased / 血中尿酸増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| International normalised ratio increased / 国際標準比増加 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Lymphocyte count decreased / リンパ球数減少 | 1 (0.6) | 0 |
| Neutrophil count increased / 好中球数増加 | 1 (0.6) | 0 |
| Weight decreased / 体重減少 | 1 (0.6) | 0 |
| Weight increased / 体重増加 | 1 (0.6) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) |
| Aspartate aminotransferase increased / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.6) |
| Blood bicarbonate increased / 血中重炭酸塩増加 | 0 | 1 (0.6) |
| Body temperature increased / 体温上昇 | 0 | 1 (0.6) |
| Eosinophil count increased / 好酸球数増加 | 0 | 1 (0.6) |
| Haematocrit decreased / ヘマトクリット減少 | 0 | 1 (0.6) |
| Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 | 0 | 1 (0.6) |
| High density lipoprotein decreased / 高比重リポ蛋白減少 | 0 | 1 (0.6) |
| Nitrite urine present / 尿中亜硝酸塩陽性 | 0 | 1 (0.6) |
| Red blood cell count decreased / 赤血球数減少 | 0 | 1 (0.6) |
| White blood cells urine positive / 尿中白血球陽性 | 0 | 1 (0.6) |
| Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | 17 (9.5) | 19 (10.5) |
| Hyperlipidaemia / 高脂血症 | 6 (3.4) | 2 (1.1) |
| Diabetes mellitus inadequate control / | 2 (1.1) | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| コントロール不良の糖尿病 | | |
| Hyperkalaemia / 高カリウム血症 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Hyperuricaemia / 高尿酸血症 | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Vitamin D deficiency / ビタミンD欠乏 | 2 (1.1) | 0 |
| Dyslipidaemia / 脂質異常症 | 1 (0.6) | 0 |
| Gout / 痛風 | 1 (0.6) | 5 (2.8) |
| Hyperglycaemia / 高血糖 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Hypoglycaemia / 低血糖 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Type 1 diabetes mellitus / １型糖尿病 | 1 (0.6) | 0 |
| Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Vitamin B complex deficiency / ビタミンＢ群欠乏 | 1 (0.6) | 0 |
| Diabetes mellitus / 糖尿病 | 0 | 1 (0.6) |
| Fluid retention / 体液貯留 | 0 | 1 (0.6) |
| Folate deficiency / 葉酸欠乏 | 0 | 1 (0.6) |
| Hypercholesterolaemia / 高コレステロール血症 | 0 | 3 (1.7) |
| Hypocalcaemia / 低カルシウム血症 | 0 | 1 (0.6) |
| Hypokalaemia / 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.6) |
| Iron deficiency / 鉄欠乏 | 0 | 1 (0.6) |
| Obesity / 肥満 | 0 | 1 (0.6) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 16 (8.9) | 17 (9.4) |
| Back pain / 背部痛 | 4 (2.2) | 2 (1.1) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Arthralgia / 関節痛 | 2 (1.1) | 5 (2.8) |
| Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 | 2 (1.1) | 0 |
| Arthropathy / 関節障害 | 1 (0.6) | 0 |
| Bursitis / 滑液包炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Joint swelling / 関節腫脹 | 1 (0.6) | 0 |
| Muscle spasms / 筋痙縮 | 1 (0.6) | 0 |
| Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Myalgia / 筋肉痛 | 1 (0.6) | 0 |
| Neck pain / 頚部痛 | 1 (0.6) | 0 |
| Osteoarthritis / 変形性関節症 | 1 (0.6) | 0 |
| Patellofemoral pain syndrome / 膝蓋大腿関節痛症候群 | 1 (0.6) | 0 |
| Periarthritis / 関節周囲炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Tenosynovitis / 腱鞘炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Arthritis / 関節炎 | 0 | 2 (1.1) |
| Gouty arthritis / 痛風性関節炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Osteonecrosis / 骨壊死 | 0 | 1 (0.6) |
| Pain in extremity / 四肢痛 | 0 | 2 (1.1) |
| Periostitis / 骨膜炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Synovial cyst / 滑液嚢腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Tendon pain / 腱痛 | 0 | 1 (0.6) |
| Tendonitis / 腱炎 | 0 | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /<br>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） | 5 (2.8) | 4 (2.2) |
| Benign oesophageal neoplasm / 食道の良性新生物 | 1 (0.6) | 0 |
| Biliary neoplasm / 胆道新生物 | 1 (0.6) | 0 |
| Colon cancer / 結腸癌 | 1 (0.6) | 0 |
| Gastric cancer / 胃癌 | 1 (0.6) | 0 |
| Hepatic cancer / 肝癌 | 1 (0.6) | 0 |
| Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症 | 1 (0.6) | 0 |
| Bronchial carcinoma / 気管支癌 | 0 | 1 (0.6) |
| Colon adenoma / 大腸腺腫 | 0 | 1 (0.6) |
| Metastatic squamous cell carcinoma /<br>遠隔転移を伴う扁平上皮癌 | 0 | 1 (0.6) |
| Waldenstrom's macroglobulinaemia /<br>ワルデンストローム・マクログロブリン血症 | 0 | 1 (0.6) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 16 (8.9) | 19 (10.5) |
| Headache / 頭痛 | 6 (3.4) | 5 (2.8) |
| Diabetic neuropathy / 糖尿病性ニューロパチー | 2 (1.1) | 2 (1.1) |
| Bickerstaff's encephalitis /<br>ビッカースタッフ型脳炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Carotid arteriosclerosis / 頚動脈硬化症 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄 | 1 (0.6) | 0 |
| Carpal tunnel syndrome / 手根管症候群 | 1 (0.6) | 0 |
| Cerebellar stroke / 小脳卒中 | 1 (0.6) | 0 |
| Cerebral ischaemia / 脳虚血 | 1 (0.6) | 0 |
| Hemiparesis / 不全片麻痺 | 1 (0.6) | 0 |
| Myoclonus / ミオクローヌス | 1 (0.6) | 0 |
| Neuropathy peripheral / 末梢性ニューロパチー | 1 (0.6) | 0 |
| Quadriparesis / 四肢不全麻痺 | 1 (0.6) | 0 |
| Radial nerve palsy / 橈骨神経麻痺 | 1 (0.6) | 0 |
| Radiculopathy / 神経根障害 | 1 (0.6) | 0 |
| Syncope / 失神 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Tremor / 振戦 | 1 (0.6) | 0 |
| Arachnoiditis / くも膜炎 | 0 | 1 (0.6) |
| Cerebellar haemorrhage / 小脳出血 | 0 | 1 (0.6) |
| Dizziness / 浮動性めまい | 0 | 3 (1.7) |
| Hydrocephalus / 水頭症 | 0 | 1 (0.6) |
| Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡 | 0 | 1 (0.6) |
| Polyneuropathy / 多発ニューロパチー | 0 | 2 (1.1) |
| Sciatica / 坐骨神経痛 | 0 | 1 (0.6) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.6) |
| Psychiatric disorders / 精神障害 | 5 (2.8) | 5 (2.8) |
| Insomnia / 不眠症 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Anxiety / 不安 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Confusional state / 錯乱状態 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Depression / うつ病 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Major depression / 大うつ病 | 1 (0.6) | 0 |
| Sleep disorder / 睡眠障害 | 1 (0.6) | 0 |
| Panic disorder / パニック障害 | 0 | 1 (0.6) |
| Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 10 (5.6) | 23 (12.7) |
| Chronic kidney disease / 慢性腎臓病 | 3 (1.7) | 4 (2.2) |
| Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症 | 3 (1.7) | 8 (4.4) |
| Acute kidney injury / 急性腎障害 | 2 (1.1) | 0 |
| End stage renal disease / 末期腎疾患 | 1 (0.6) | 0 |
| Glomerulonephritis rapidly progressive / 急速進行性糸球体腎炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Glycosuria / 糖尿 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Haematuria / 血尿 | 1 (0.6) | 0 |
| Nephrolithiasis / 腎結石症 | 1 (0.6) | 0 |
| Nephropathy toxic / 中毒性ネフロパシー | 1 (0.6) | 0 |
| Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 | 1 (0.6) | 0 |
| Proteinuria / 蛋白尿 | 1 (0.6) | 7 (3.9) |
| Renal cyst / 腎嚢胞 | 1 (0.6) | 0 |
| Renal impairment / 腎機能障害 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Dysuria / 排尿困難 | 0 | 2 (1.1) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Pollakiuria / 頻尿 | 0 | 1 (0.6) |
| Renal failure / 腎不全 | 0 | 2 (1.1) |
| Urinary retention / 尿閉 | 0 | 2 (1.1) |
| Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 2 (1.1) | 5 (2.8) |
| Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症 | 1 (0.6) | 3 (1.7) |
| Prostatitis / 前立腺炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Breast mass / 乳房腫瘤 | 0 | 1 (0.6) |
| Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (5.6) | 16 (8.8) |
| Cough / 咳嗽 | 3 (1.7) | 5 (2.8) |
| Dyspnoea / 呼吸困難 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Acute pulmonary oedema / 急性肺水腫 | 1 (0.6) | 0 |
| Asthma / 喘息 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Hypoventilation / 低換気 | 1 (0.6) | 0 |
| Increased bronchial secretion / 気管支分泌増加 | 1 (0.6) | 0 |
| Productive cough / 湿性咳嗽 | 1 (0.6) | 0 |
| Pulmonary oedema / 肺水腫 | 1 (0.6) | 0 |
| Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Rhinorrhoea / 鼻漏 | 1 (0.6) | 0 |
| Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (0.6) |
| Epistaxis / 鼻出血 | 0 | 1 (0.6) |
| Hyperventilation / 過換気 | 0 | 1 (0.6) |
| Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 | 0 | 2 (1.1) |
| Pleural effusion / 胸水 | 0 | 1 (0.6) |
| Respiratory failure / 呼吸不全 | 0 | 1 (0.6) |
| Tachypnoea / 頻呼吸 | 0 | 1 (0.6) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害 | 8 (4.5) | 9 (5.0) |
| Diabetic foot / 糖尿病性足病変 | 2 (1.1) | 3 (1.7) |
| Pruritus / そう痒症 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Dermatitis allergic / アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Dermatitis atopic / アトピー性皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Dermatitis contact / 接触皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Neurodermatitis / 神経皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 |
| Skin ulcer / 皮膚潰瘍 | 1 (0.6) | 0 |
| Dermatitis / 皮膚炎 | 0 | 2 (1.1) |
| Urticaria / 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.6) |
| Vascular disorders / 血管障害 | 24 (13.4) | 18 (9.9) |
| Hypertension / 高血圧 | 13 (7.3) | 10 (5.5) |
| Hypotension / 低血圧 | 3 (1.7) | 1 (0.6) |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Peripheral arterial occlusive disease /<br>末梢動脈閉塞性疾患 | 3 (1.7) | 1 (0.6) |
| Diabetic vascular disorder / 糖尿病性血管障害 | 2 (1.1) | 0 |
| Hypertensive crisis / 高血圧クリーゼ | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Aortic stenosis / 大動脈狭窄 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Arterial stenosis / 動脈狭窄 | 1 (0.6) | 0 |
| Blood pressure fluctuation / 血圧変動 | 1 (0.6) | 0 |
| Peripheral artery stenosis / 末梢動脈狭窄 | 1 (0.6) | 0 |
| Peripheral ischaemia / 末梢性虚血 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 | 1 (0.6) | 0 |
| Arteriosclerosis / 動脈硬化症 | 0 | 1 (0.6) |
| Extremity necrosis / 四肢壊死 | 0 | 2 (1.1) |
| Subclavian artery stenosis / 鎖骨下動脈狭窄 | 0 | 1 (0.6) |
| White coat hypertension / 白衣性高血圧 | 0 | 1 (0.6) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-30　被験眼の治験薬との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2302試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.8

**CRTH258B2302**

**Table 14.3.1-1.8 Ocular adverse events related to study treatment, by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 4 (2.2) | 3 (1.7) |
| Eye disorders / 眼障害 | 4 (2.2) | 3 (1.7) |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 2 (1.1) | 0 |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Eye pain / 眼痛 | 1 (0.6) | 0 |
| Glaucoma / 緑内障 | 1 (0.6) | 0 |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 1 (0.6) | 0 |
| Ocular hypertension / 高眼圧症 | 1 (0.6) | 0 |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞 | 0 | 1 (0.6) |
| Investigations / 臨床検査 | 1 (0.6) | 0 |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 (0.6) | 0 |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-31　眼以外の治験薬との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2302試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.9

**CRTH258B2302**

**Table 14.3.1-1.9 Non-ocular adverse events related to study treatment, by primary system organ class and preferred term (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 0 | 1 (0.6) |
| Nervous system disorders / 神経系障害 | 0 | 1 (0.6) |
| Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.6) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-32　　被験眼の投与手技との関連ありの有害事象の発現被験者数・発現率（B2302 試験，SAF）**

Table 14.3.1-1.10

**CRTH258B2302**

**Table 14.3.1-1.10 Ocular adverse events related to injection procedure, by primary system organ class and preferred term for the study eye (Safety Set)**

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Number of subjects with at least one AE | 20 (11.2) | 14 (7.7) |
| Eye disorders / 眼障害 | 19 (10.6) | 13 (7.2) |
| Conjunctival haemorrhage / 結膜出血 | 7 (3.9) | 4 (2.2) |
| Eye pain / 眼痛 | 4 (2.2) | 3 (1.7) |
| Iridocyclitis / 虹彩毛様体炎 | 3 (1.7) | 0 |
| Corneal erosion / 角膜びらん | 2 (1.1) | 1 (0.6) |
| Amaurosis / 黒内障 | 1 (0.6) | 0 |
| Dry eye / ドライアイ | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Eye discharge / 眼脂 | 1 (0.6) | 0 |
| Eye pruritus / 眼そう痒症 | 1 (0.6) | 0 |
| Retinal tear / 網膜裂孔 | 1 (0.6) | 0 |
| Uveitis / ぶどう膜炎 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Vitreous floaters / 硝子体浮遊物 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| Vitreous haemorrhage / 硝子体出血 | 1 (0.6) | 0 |
| Cataract subcapsular / 嚢下白内障 | 0 | 1 (0.6) |
| Ocular hyperaemia / 眼充血 | 0 | 1 (0.6) |
| Vision blurred / 霧視 | 0 | 2 (1.1) |
| Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.6) | 0 |

| Primary system organ class<br>Preferred term | Brolucizumab 6mg<br>N=179<br>n (%) | Aflibercept 2mg<br>N=181<br>n (%) |
|---|---|---|
| Hyphaema / 前房出血 | 1 (0.6) | 0 |
| Investigations / 臨床検査 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |
| Intraocular pressure increased / 眼圧上昇 | 1 (0.6) | 2 (1.1) |

- AEs with start date on or after the date of first study treatment administration are counted.
- AEs started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye are censored.
- Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class by descending frequency in the Brolucizumab 6mg arm.
- A subject with multiple occurrences of an AE for a preferred term or system organ class is counted only once in each specific category.
- MedDRA Version 23.0 has been used for the reporting of adverse events.

**Table 4-33　　被験眼の重篤な有害事象の一覧（B2302 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-2.1

**CRTH258B2302**

## Listing 14.3.2-2.1 Ocular serious adverse events for the study eye (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 6mg | DEU/6001002 | 65/F/ AS | PANUVEITIS WITH SWELLING OF THE OPTIC DISC (PAPILLITIS)/ Uveitis / ぶどう膜炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-07-30 /169 | 2019-11-12 /274 | 106 | SEV | 2 | 3 | Y | 2 | 2019-06-18 |
| | | | SECONDARY GLAUCOMA/ Glaucoma / 緑内障/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-09-10 /211 | Ongoing | | MOD | 2 | 999 | Y | 1 | 2019-06-18 |
| | HUN/7502014 | 73/F/ WH | CENTRAL RETINAL ARTERY OCCLUSION/ Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-09-11 /115 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | N | 1 | 2019-08-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | IND/1004008 | 41/M/ AS | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-09-22 /136 | 2019-10-22 /166 | 31 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-09-11 |
| | PRK/1107003 | 70/M/ AS | HERPES ZOSTER/ Ophthalmic herpes zoster / 眼帯状疱疹/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-12-21 /264 | 2020-02-04 /309 | 46 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-12-10 |
| Aflibercept 2mg | FRA/4008001 | 75/M/ WH | RETINAL DETACHMENT OF THE RIGHT EYE/ Retinal detachment / 網膜剥離/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-08-09 /285 | 2019-09-02 /309 | 25 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-06-14 |
| | | | 2 TEARS OF THE RETINAL | 2019-08-14 | 2019-09-02 | 20 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | AT 9:00 AND 9:30 DURING THE SURGERY ( PRESENT BEFORE THE SURGERY )/ Retinal tear / 網膜裂孔/ Eye disorders / 眼障害 | /290 | /309 | | | | | | | |
| | IND/1004005 | 65/M/ AS | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-07-02 /92 | 2019-07-16 /106 | 15 | MILD | 1 | 3 | Y | 2 | 2019-06-11 |
| | RUS/9202001 | 70/F/ WH | UVEITIS/ Uveitis / ぶどう膜炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-11-25 /302 | 2020-01-20 /358 | 57 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-10-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| - M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.<br>- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). - Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.<br>- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure. - Action taken: 1 = Dose not changed, 2 = Drug interrupted, 3 = Drug withdrawn, 997 = Unknown, 999 = NA. - Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.<br>- * AE started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye.<br>- # Imputed date. - MedDRA Version 23.0 has been used for reporting. | | | | | | | | | | | | |

**Table 4-34　　眼以外の重篤な有害事象の一覧（B2302 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-2.3

**CRTH258B2302**

## Listing 14.3.2-2.3 Non-ocular serious adverse events (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 6mg | BEL/1502002 | 78/M/ WH | VAGAL SYNCOPE/ Syncope / 失神/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-01-11 /29 | 2019-01-12 /30 | 2 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2018-12-14 |
| | BGR/2002002 | 68/M/ WH | BENIGN ESOPHAGEAL SUB MUCOSAL TUMOR/ Benign oesophageal neoplasm / 食道の良性新生物 / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-08-13 /91 | Ongoing | | MILD | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-06-26 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CHE/9501002 | 78/M/ | CAROTISSTENOSIS/ | 2019-07-01 | 2019-08-01 | 32 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-11 |
| | | WH | Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /252 | /283 | | | | | | | |
| | CZE/2103004 | 60/F/ | ANAPHYLACTIC REACTION | 2019-08-01 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-05-27 |
| | | WH | AFTER ANALGESIC/ Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応/ Immune system disorders / 免疫系障害 | /235 | | | | | | | | |
| | DEU/6001001 | 63/M/ | STATIONARY BODY CHECK UP | 2019-03-04 | 2019-03-07 | 4 | MILD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-02-28 |
| | | WH | BECAUSE OF HIGH BLOOD PRESSURE/ Hypertension / 高血圧/ Vascular disorders / 血管障害 | /89 | /92 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | DEU/6002002 | 58/M/ | SUDDEN DEATH OF UNKNOWN | 2019-03-15 | 2019-03-15 | 1 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2019-02-14 |
| | | WH | ORIGIN/ Sudden death / 突然死/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | /30 | /30 | | | | | | | |
| | DEU/6002003 | 63/M/ | MALIGNOM SUSPECTED | 2019-09-17 | 2019-11-21 | 66 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-29 |
| | | WH | LESION EXPANSION AT LIVER HILUM/ Hepatic cancer / 肝癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリ | /189 | /254 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ープを含む) | | | | | | | | | |
| | | | INTRACHOLECYSTIC PAPILLAR NEOPLASY/ Biliary neoplasm / 胆道新生物/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む) | 2019-11-20 /253 | 2019-11-27 /260 | 8 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-19 |
| | | | OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME/ Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭およ | 2020-03-06 /360 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2020-01-09 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | び縦隔障害 | | | | | | | | | |
| | | | SLEEP-RELATED HYPOVENTILATION SYNDROME/ Hypoventilation / 低換気/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2020-03-06 /360 | Ongoing | | MOD | 1 | 1 | Y | 1 | 2020-01-09 |
| | | | EDEMA OF LEFT LEG/ Oedema peripheral / 末梢性浮腫/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2020-03-06 /360 | 2020-03-11 /365 | 6 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-01-09 |
| | EST/3201003 | 59/M/ | GANGRENE (TOE)/ | 2019-05-28 | 2019-06-21 | 25 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | Gangrene / 壊疽/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | /57 | /81 | | | | | | | |
| | FRA/4002005 | 69/F/ WH | TIGHT STENOSIS OF THE RIGHT CORONARY/ Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-09-16 /88 | 2019-09-19 /91 | 4 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-02 |
| | | | TIGHT STENOSIS OF LEFT CORONARY/ Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-09-25 /97 | 2019-09-28 /100 | 4 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-09-23 |
| | | | HOSPITALISATION FOR CORONAROGRAPHY AND TIGHT STENOSIS/ Arterial stenosis / 動脈狭窄/ | 2020-03-03 /257 | 2020-03-05 /259 | 3 | MILD | 1 | 1 | N | 2 | 2020-03-03 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Vascular disorders / 血管障害 | | | | | | | | | |
| | FRA/4003001 | 65/F/ BLAA | WORSENING OF SHOULDER PAIN/ Musculoskeletal pain / 筋骨格痛/ Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 2019-03-26 /125 | 2019-03-28 /127 | 3 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-07 |
| | FRA/4007009 | 76/M/ WH | PULMONARY EDEMA/ Pulmonary oedema / 肺水腫/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-07-09 /111 | 2019-07-13 /115 | 5 | MOD | 1 | 999 | N | 5 | 2019-04-29 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FRA/4008003 | 61/F/ WH | ISCHEMIC CARDIOPATHY IN AGGRAVATION/ Myocardial ischaemia / 心筋虚血/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-03-20 /139 | 2019-03-22 /141 | 3 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-08 |
| | FRA/4012002 | 62/M/ BLAA | CONFIRMED COVID-19 INFECTION/ COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９ / Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2020-03-05 /254 | 2020-04-08 /288 | 35 | SEV | 1 | 3 | Y | 5 | 2020-03-05 |
| | HUN/7502003 | 68/M/ WH | WORSENING OF LEFT SIDE HEMIPARESIS/ Hemiparesis / 不全片麻痺/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-12-17 /323 | 2019-12-21 /327 | 5 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-04 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HUN/7506014 | 55/F/ WH | SUBDURAL HEMATOMA/ Subdural haematoma / 硬膜下血腫/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-05-17 /30 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-04-18 |
| | KOR/1105002 | 63/M/ AS | NEPHROTIC SYNDROME/ Nephrotic syndrome / ネフローゼ症候群 / Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-06-20 /158 | 2019-08-26 /225 | 68 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-22 |
| | LBN/1203005 | 81/M/ WH | ISCHEMIA IN LOWER EXTREMITY/ Peripheral ischaemia / 末梢性虚血/ Vascular disorders / | 2019-11-30 /165 | 2019-12-19 /184 | 20 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 血管障害 | | | | | | | | | |
| | MYS/1252001 | 61/M/ | COMMUNITY ACQUIRED | 2019-07-28 | 2019-08-01 | 5 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-11 |
| | | AS | PNEUMONIA/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | /222 | /226 | | | | | | | |
| | MYS/1252012 | 64/M/ | CEREBELLAR STROKE/ | 2020-01-06 | 2020-01-11 | 6 | MOD | 1 | 3 | N | 3 | 2019-11-29 |
| | | AS | Cerebellar stroke / 小脳卒中/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /348 | /353 | | | | | | | |
| | | | UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS/ Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病/ Metabolism and nutrition | 2020-01-06 /348 | 2020-01-11 /353 | 6 | MOD | 1 | 3 | Y | 2 | 2019-11-29 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | disorders / 代謝および栄養障害 | | | | | | | | | |
| | PRK/1106001 | 63/M/ AS | ADVANCED GASTRIC CANCER/ Gastric cancer / 胃癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-12-20 /281 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-10-25 |
| | | | ANEMIA/ Anaemia / 貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2019-12-20 /281 | 2019-12-21 /282 | 2 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-25 |
| | PRK/1106003 | 62/M/ | MASS/ | 2019-06-24 | 2019-07-22 | 29 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AS | Mass / 腫瘤/ General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態 | /97 | /125 | | | | | | | |
| | PRK/1107003 | 70/M/ | BACTERIAL | 2020-02-13 | 2020-03-16 | 33 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-10 |
| | | AS | INFECTION(UNKNOWN ORIGIN/STREPTOCOCCUS PYROGENES)/ Streptococcal infection / レンサ球菌感染/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | /318 | /350 | | | | | | | |
| | RUS/9202002 | 68/F/ | GANGRENE 4 TOE/ | 2019-03-09 | 2019-03-09 | 1 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-02-25 |
| | | WH | Gangrene / 壊疽/ Infections and infestations / | /13 | /13 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 感染症および寄生<br>虫症 | | | | | | | | | |
| | RUS/9205001 | 29/M/<br>WH | WORSERING DIABETICS 1<br>TIPE/<br>Type 1 diabetes mellitus<br>/ １型糖尿病/<br>Metabolism and nutrition<br>disorders /<br>代謝および栄養障<br>害 | 2019-12-16<br>/203 | 2019-12-23<br>/210 | 8 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-11 |
| | SGP/1301006 | 56/M/<br>AS | CONGESTIVE CARDIAC<br>FAILURE/<br>Cardiac failure<br>congestive /<br>うっ血性心不全/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | 2019-12-17<br>/336 | Ongoing | | MOD | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-12-10 |
| | SVK/9306001 | 74/F/<br>WH | WORSENING OF STENOSIS<br>AORATE/ | 2020-03-04<br>/365 | Ongoing | | MILD | 1 | 1 | Y | 1 | 2020-02-06 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Aortic stenosis / 大動脈狭窄/ Vascular disorders / 血管障害 | | | | | | | | | |
| | TWN/1351002 | 64/F/ AS | SIGMOID COLON CANCER, PT2N0M0, STAGE I/ Colon cancer / 結腸癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-10-30 /309 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-08-28 |
| | TWN/1351010 | 56/M/ AS | AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS, SUSPECT BICKERSTAFF BRAINSTEM ENCEPHALITIS/ Bickerstaff's | 2019-09-25 /211 | 2019-10-15 /231 | 21 | SEV | 1 | 3 | Y | 3 | 2019-08-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | encephalitis / ビッカースタッフ型脳炎/ Nervous system disorders / 神経系障害 | | | | | | | | | |
| | TWN/1353003 | 62/M/ AS | ACUTE KIDNEY FAILURE/ Acute kidney injury / 急性腎障害/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-09-16 /267 | 2019-10-04 /285 | 19 | SEV | 1 | 2 | Y | 3 | 2019-09-06 |
| | | | ACUTE KIDNEY FAILURE/ Acute kidney injury / 急性腎障害/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-12-17 /359 | 2020-01-03 /376 | 18 | SEV | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-11-19 |
| | TWN/1353005 | 67/M/ AS | WORSENING HERNIATED INTERVERTEBRAL DISC/ Intervertebral disc protrusion / | 2019-03-20 /62 | 2019-05-28 /131 | 70 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-04 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 椎間板突出/<br>Musculoskeletal and<br>connective tissue<br>disorders /<br>筋骨格系および結<br>合組織障害 | | | | | | | | | |
| Aflibercept | BGR/2002001 | 76/F/ | ACUTE HEART FAILURE/ | 2020-02-14 | 2020-02-17 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-01-06 |
| 2mg | | WH | Cardiac failure acute /<br>急性心不全/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | /325 | /328 | | | | | | | |
| | CHE/9503003 | 61/M/ | CARDIOPULMONARY | 2020-03-06 | 2020-03-11 | 6 | SEV | 1 | 1 | N | 2 | 2020-01-28 |
| | | WH | DECOMPENSATION DUE TO<br>HYPERTENSIVE AND<br>CORONARY 2-VESSEL<br>DISEASE (PCI/STENT)/<br>Cor pulmonale chronic /<br>慢性肺性心/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | /263 | /268 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CZE/2101001 | 55/F/ | MYOCARDIAL INFARCTION/ | 2019-07-19 | 2019-07-21 | 3 | MILD | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-07-09 |
| | | WH | Myocardial infarction / 心筋梗塞/ Cardiac disorders / 心臓障害 | /344 | /346 | | | | | | | |
| | CZE/2101003 | 55/M/ | FLUID RETENTION AFTER | 2018-10-27 | 2018-11-13 | 18 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2018-10-23 |
| | | WH | PIOGLITAZONE (THERAPY DM)/ Fluid retention / 体液貯留/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | /60 | /77 | | | | | | | |
| | | | STOMACH PAIN/ | 2019-02-11 | 2019-03-04 | 22 | MOD | 1 | 1 | Y | 3 | 2018-12-18 |
| | | | Abdominal pain upper / 上腹部痛/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | /167 | /188 | | | | | | | |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CZE/2101006 | 61/M/ WH | GANGRENE OF THIRD FINGER OF THE LEG/ Gangrene / 壊疽/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-05-10 /18 | 2019-05-15 /23 | 6 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-04-23 |
| | | | GANGRENE OF SECOND FINGER OF THE LEG/ Gangrene / 壊疽/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-07-09 /78 | 2019-07-20 /89 | 12 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-06-18 |
| | CZE/2102008 | 64/M/ WH | ADENOMA COLON POLYP/ Colon adenoma / 大腸腺腫/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / | 2020-01-20 /293 | 2020-01-30 /303 | 11 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-01-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 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） | | | | | | | | | |
| | DEU/6002004 | 75/F/ WH | IRON DEFICIENCY ANEMIA/ Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2019-07-23 /117 | 2019-08-07 /132 | 16 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-23 |
| | | | WORSENING OF IRON DEFICIENCY ANAEMIA/ Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2019-08-21 /146 | 2019-08-28 /153 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-23 |
| | | | MICROCYTIC NORMOCHROMIC ANEMIA/ Anaemia / 貧血/ | 2019-11-08 /225 | 2019-11-20 /237 | 13 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-09-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | | |
| | | | MICROCYTIC NORMOCHROMIC ANEMIA/ Anaemia / 貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | 2019-11-30 /247 | 2019-12-07 /254 | 8 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-28 |
| | | | POSTMENOPAUSAL BLEEDING/ Postmenopausal haemorrhage / 閉経後出血/ Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害 | 2020-03-15 /353 | 2020-05-06 /405 | 53 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-01-30 |
| | DEU/6003005 | 66/M/ WH | HEART FAILURE/ Cardiac failure / | 2019-11-19 /149 | 2019-12-11 /171 | 23 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-10-16 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 心不全/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | | | | | | | | | |
| | | | HEART FAILURE/<br>Cardiac failure /<br>心不全/<br>Cardiac disorders /<br>心臓障害 | 2020-02-25<br>/247 | 2020-02-28<br>/250 | 4 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-01-31 |
| | DEU/6007001 | 49/M/<br>WH | BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO/<br>Vertigo positional /<br>頭位性回転性めまい/<br>Ear and labyrinth disorders /<br>耳および迷路障害 | 2019-08-01<br>/151 | 2019-08-02<br>/152 | 2 | MILD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-07-05 |
| | DEU/6007002 | 60/M/<br>WH | CHOLECYSTITIS/<br>Cholecystitis /<br>胆嚢炎/<br>Hepatobiliary disorders | 2020-05-07<br>/353 | 2020-05-11<br>/357 | 5 | MILD | 1 | 1 | Y | 3 | 2020-04-22 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | / 肝胆道系障害 | | | | | | | | | |
| | FRA/4001004 | 78/M/ WH | TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK/ Transient ischaemic attack / 一過性脳虚血発作 / Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-06-13 /175 | 2019-06-20 /182 | 8 | MILD | 2 | 1 | Y | 2 | 2019-06-04 |
| | FRA/4002002 | 61/M/ WH | BRONCHIC CARCINOMA GENERALIZED/ Bronchial carcinoma / 気管支癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-11-27 /247 | 2019-12-28 /278 | 32 | SEV | 1 | 3 | Y | 5 | 2019-11-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | FRA/4002004 | 75/M/ WH | TIGHT STENOSIS OF THE RIGHT CORONARY/ Coronary artery stenosis / 冠動脈狭窄/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-08-11 /105 | 2019-08-15 /109 | 5 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-23 |
| | FRA/4004006 | 69/M/ WH | HOLOCRANIAL HEADACHE/ Headache / 頭痛/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-06-12 /59 | 2019-06-22 /69 | 11 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-17 |
| | FRA/4007011 | 63/M/ BLAA | CORONARY ARTERY DISEASE/ Coronary artery disease / 冠動脈疾患/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-12-27 /255 | 2020-01-08 /267 | 13 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-11-29 |
| | | | CONFIRMED COVID19/ COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９ / | 2020-03-15 /334 | 2020-04-09 /359 | 26 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2020-02-06 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | FRA/4011004 | 65/M/ WH | 2ND TOE OSTIUM NECROSIS OF THE LEFT FOOT/ Osteonecrosis / 骨壊死/ Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害 | 2019-07-05 /17 | 2019-07-15 /27 | 11 | SEV | 1 | 1 | Y | 3 | 2019-06-19 |
| | FRA/4014001 | 74/F/ WH | URINARY INFECTION/ Urinary tract infection / 尿路感染/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-05-05 /-1 | Ongoing | | SEV | 1 | 999 | Y | 1 | |
| | | | HEART FAILURE/ | 2019-05-09 | 2019-05-23 | 15 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-06 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Cardiac failure / 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | /4 | /18 | | | | | | | |
| | | | LUNG INFECTION/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-05-09 /4 | 2019-05-23 /18 | 15 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-06 |
| | | | RENAL FAILURE/ Renal failure / 腎不全/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-05-09 /4 | 2019-05-23 /18 | 15 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-06 |
| | | | SEPSIS/ Sepsis / 敗血症/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-05-09 /4 | 2019-05-23 /18 | 15 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-06 |
| | | | HEART FAILURE/ Cardiac failure / | 2019-09-03 /121 | 2019-09-18 /136 | 16 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-23 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | | | URINARY RETENTION/ Urinary retention / 尿閉/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-09-03 /121 | 2019-09-18 /136 | 16 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-23 |
| | | | DYSPNEA/ Dyspnoea / 呼吸困難/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2020-01-17 /257 | 2020-01-30 /270 | 14 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-10 |
| | | | DYSURIA/ Dysuria / 排尿困難/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2020-01-17 /257 | 2020-01-30 /270 | 14 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-10 |
| | | | HEART FAILURE/ Cardiac failure / 心不全/ | 2020-01-17 /257 | 2020-01-30 /270 | 14 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-10 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Cardiac disorders / 心臓障害 | | | | | | | | | |
| | | | DIARRHEA/ Diarrhoea / 下痢/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2020-02-27 /298 | 2020-02-29 /300 | 3 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2020-02-04 |
| | HUN/7501004 | 68/F/ WH | MALIGNANT LUNG TUMOR (PLANOCELLULAR CARCINOMA)/ Metastatic squamous cell carcinoma / 遠隔転移を伴う扁平上皮癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-07-16 /224 | Ongoing | | SEV | 1 | 1 | Y | 1 | 2019-05-16 |
| | | | ANAEMIA/ | 2019-09-10 | 2019-09-22 | 13 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-01 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Anaemia / 貧血/ Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害 | /280 | /292 | | | | | | | |
| | HUN/7502006 | 59/F/ WH | MENINGITIS SEROSA (CEPHALALGIA)/ Arachnoiditis / くも膜炎/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2019-04-10 /29 | 2019-04-30 /49 | 21 | MOD | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-03-13 |
| | HUN/7506013 | 73/F/ WH | HOSPITALIZATION DUE TO CARDIAL DECOMPENSATION/ Cardiac failure / 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-10-25 /192 | 2019-10-31 /198 | 7 | SEV | 1 | 1 | N | 2 | 2019-10-03 |
| | HUN/7506017 | 64/M/ WH | ERYSIPELAS/ Erysipelas / 丹毒/ | 2019-07-16 /33 | 2019-07-23 /40 | 8 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-12 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | | |
| | KOR/1102004 | 61/F/ AS | CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION/ Chronic kidney disease / 慢性腎臓病/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-12-11 /261 | 2020-04-11 /383 | 123 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-04 |
| | LTU/8052001 | 67/M/ WH | CARDIAC INSUFFICIENCY STADIUM C IMPAIRMENT/ Cardiac failure / 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-04-17 /57 | 2019-04-23 /63 | 7 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-03-21 |
| | | | CEREBELLAR HAEMORRHAGE/ Cerebellar haemorrhage / 小脳出血/ | 2019-12-23 /307 | Ongoing | | MOD | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-11-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Nervous system disorders / 神経系障害 | | | | | | | | | |
| | MYS/1252010 | 62/F/ AS | ACUTE EXACERBATION BRONCHIOLE ASTHMA/ Asthma / 喘息/ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders / 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2019-10-05 /270 | 2019-10-07 /272 | 3 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-23 |
| | MYS/1252015 | 69/M/ AS | PNEUMONIA/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-09-07 /160 | 2019-09-11 /164 | 5 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-07-26 |
| | RUS/9202003 | 54/F/ WH | HYPOGLYCEMIC COMA/ Hypoglycaemic coma / 低血糖昏睡/ Nervous system disorders | 2019-07-17 /49 | 2019-08-11 /74 | 26 | SEV | 1 | 999 | N | 5 | 2019-06-20 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | / 神経系障害 | | | | | | | | | |
| | RUS/9203002 | 64/F/ WH | NECROSIS OF THE 2ND FINGER OF THE LEFT FOOT/ Extremity necrosis / 四肢壊死/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-12-16 /299 | 2019-12-16 /299 | 1 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-12-02 |
| | SGP/1302003 | 59/M/ AS | DIARHEA/ Diarrhoea / 下痢/ Gastrointestinal disorders / 胃腸障害 | 2019-05-14 /91 | 2019-05-16 /93 | 3 | MOD | 1 | 1 | N | 2 | 2019-04-08 |
| | SVK/9301002 | 55/F/ WH | FRACTURE/ Fracture / 骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-03-17 /118 | 2019-04-17 /149 | 32 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-02-18 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | ACUTE GASTROENTERITIS/ Gastroenteritis / 胃腸炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-20 /274 | 2019-08-28 /282 | 9 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-08 |
| | | | PHLEGOMONE OF RIGHT FOOT/ Cellulitis / 蜂巣炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-08-20 /274 | 2019-09-09 /294 | 21 | SEV | 1 | 2 | Y | 2 | 2019-07-08 |
| | SVK/9305005 | 45/M/ WH | BRONCHOPNEUMONIA/ Pneumonia / 肺炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-10-08 /152 | 2019-10-18 /162 | 11 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | SVK/9305009 | 60/M/ WH | NECROSIS OF FINGER OF THE LEG/ Extremity necrosis / 四肢壊死/ Vascular disorders / 血管障害 | 2019-12-06 /164 | 2020-03-10 /259 | 96 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-14 |
| | SVK/9306005 | 60/M/ WH | PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION/ Atrial fibrillation / 心房細動/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-10-24 /134 | 2019-10-31 /141 | 8 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-10-08 |
| | TUR/1451005 | 54/F/ WH | BROKEN RIGHT LEG/ Lower limb fracture / 下肢骨折/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-09-16 /232 | 2019-10-02 /248 | 17 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-09-10 |
| | | | DIABETIC NEPHROPATHY/ | 2019-10-18 | Ongoing | | SEV | 1 | 2 | Y | 1 | 2019-09-10 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Diabetic nephropathy / 糖尿病性腎症/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | /264 | | | | | | | | |
| | | | GALLBLADDER STONE/ Cholelithiasis / 胆石症/ Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害 | 2020-01-17 /355 | 2020-01-22 /360 | 6 | SEV | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-11-21 |
| | TUR/1455003 | 58/M/ WH | INFECTION ON LITTLE FINGER/ Localised infection / 限局性感染/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-10-04 /318 | 2019-12-20 /395 | 78 | MOD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-08-28 |
| | TWN/1351006 | 58/M/ AS | WORSENING CHRONIC KIDNEY DISEASE/ Chronic kidney disease / | 2019-03-10 /54 | Ongoing | | MOD | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-02-15 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 慢性腎臓病/<br>Renal and urinary disorders /<br>腎および尿路障害 | | | | | | | | | |
| | TWN/1351007 | 63/F/<br>AS | LEFT THYROID GOITER/<br>Goitre / 甲状腺腫/<br>Endocrine disorders /<br>内分泌障害 | 2019-06-26<br>/155 | 2019-06-28<br>/157 | 3 | MILD | 1 | 1 | Y | 2 | 2019-05-15 |
| | TWN/1352003 | 71/F/<br>AS | WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA/<br>Waldenstrom's macroglobulinaemia /<br>ワルデンストローム・マクログロブリン血症/<br>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) /<br>良性、悪性および | 2019-04-29<br>/57 | Ongoing | | SEV | 1 | 3 | Y | 1 | 2019-04-01 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Action taken with med. | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | | |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1). - Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure. - Action taken: 1 = Dose not changed, 2 = Drug interrupted, 3 = Drug withdrawn, 997 = Unknown, 999 = NA. - Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6 = Unknown.
- * AE started after the subject discontinued study treatment and started alternative DME treatment in the study eye.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.0 has been used for reporting.

**Table 4-35　　被験眼の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（B2302 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-3.1

**CRTH258B2302**

## Listing 14.3.2-3.1 Ocular adverse events for the study eye resulting in permanent treatment discontinuation (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 6mg | DEU/6001002 | 65/F/ AS | Yes | PANUVEITIS WITH SWELLING OF THE OPTIC DISC (PAPILLITIS)/ Uveitis / ぶどう膜炎/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-07-30 /169 | 2019-11-12 /274 | 106 | SEV | 2 | Y | 2 | 2019-06-18 |
| | HUN/7502014 | 73/F/ WH | Yes | CENTRAL RETINAL ARTERY OCCLUSION/ Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-09-11 /115 | Ongoing | | SEV | 1 | N | 1 | 2019-08-14 |
| | SGP/1302001 | 62/F/ AS | No | RIGHT PANUVEITIS/ Uveitis / ぶどう膜炎/ Eye disorders / | 2019-04-15 /139 | Ongoing | | SEV | 4 | Y | 1 | 2019-04-08 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 眼障害 | | | | | | | | |
| Aflibercept 2mg | FRA/4012001 | 61/M/ WH | No | MACULAR MICROANEURYSM/ Retinal aneurysm / 網膜血管瘤/ Eye disorders / 眼障害 | 2020-03-01 /333 | Ongoing | | MOD | 1 | Y | 1 | 2020-02-27 |
| | IND/1004005 | 65/M/ AS | Yes | ENDOPHTHALMITIS/ Endophthalmitis / 眼内炎/ Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | 2019-07-02 /92 | 2019-07-16 /106 | 15 | MILD | 1 | Y | 2 | 2019-06-11 |
| | MYS/1252002 | 53/M/ AS | No | RIGHT INFERIOR BRAO/ Retinal artery occlusion / 網膜動脈閉塞/ Eye disorders / 眼障害 | 2019-09-03 /259 | Ongoing | | MOD | 2 | Y | 1 | 2019-08-02 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | POL/9101006 | 73/F/ | No | UVEITIS/ | 2019-12-04 | 2019-12-27 | 24 | MOD | 4 | Y | 2 | 2019-12-03 |
| | | WH | | Uveitis / | /177 | /200 | | | | | | |
| | | | | ぶどう膜炎/ | | | | | | | | |
| | | | | Eye disorders / | | | | | | | | |
| | | | | 眼障害 | | | | | | | | |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1).
- Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure.
- Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6= Unknown.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.0 has been used for reporting.

**Table 4-36　　眼以外の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（B2302 試験，SAF）**

Listing 14.3.2-3.2

**CRTH258B2302**

## Listing 14.3.2-3.2 Non-ocular adverse events resulting in permanent treatment discontinuation (Safety Set)

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Brolucizumab 6mg | CZE/2102003 | 69/F/ WH | No | ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY/ Cardiac failure / 心不全/ Cardiac disorders / 心臓障害 | 2019-04-18 /142 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-04-02 |
| | CZE/2103004 | 60/F/ WH | Yes | ANAPHYLACTIC REACTION AFTER ANALGESIC/ Anaphylactic reaction / アナフィラキシー反応/ Immune system disorders / 免疫系障害 | 2019-08-01 /235 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-05-27 |
| | FRA/4012002 | 62/M/ BLAA | Yes | CONFIRMED COVID-19 INFECTION/ COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９ | 2020-03-05 /254 | 2020-04-08 /288 | 35 | SEV | 1 | Y | 5 | 2020-03-05 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | / Infections and infestations / 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| | HUN/7506014 | 55/F/ WH | Yes | SUBDURAL HEMATOMA/ Subdural haematoma / 硬膜下血腫/ Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症 | 2019-05-17 /30 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-04-18 |
| | MYS/1252012 | 64/M/ AS | Yes | CEREBELLAR STROKE/ Cerebellar stroke / 小脳卒中/ Nervous system disorders / 神経系障害 | 2020-01-06 /348 | 2020-01-11 /353 | 6 | MOD | 1 | N | 3 | 2019-11-29 |
| | | | Yes | UNCONTROLLED DIABETES MELLITUS/ Diabetes mellitus | 2020-01-06 /348 | 2020-01-11 /353 | 6 | MOD | 1 | Y | 2 | 2019-11-29 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | inadequate control / コントロール不良の糖尿病/ Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| | TWN/1351002 | 64/F/ AS | Yes | SIGMOID COLON CANCER, PT2N0M0, STAGE I/ Colon cancer / 結腸癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-10-30 /309 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-08-28 |
| | TWN/1351010 | 56/M/ | Yes | AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS, | 2019-09-25 | 2019-10-15 | 21 | SEV | 1 | Y | 3 | 2019-08-14 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | AS | | SUSPECT BICKERSTAFF BRAINSTEM ENCEPHALITIS/ Bickerstaff's encephalitis / ビッカースタッフ型脳炎/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /211 | /231 | | | | | | |
| Aflibercept 2mg | FRA/4002002 | 61/M/ WH | Yes | BRONCHIC CARCINOMA GENERALIZED/ Bronchial carcinoma / 気管支癌/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2019-11-27 /247 | 2019-12-28 /278 | 32 | SEV | 1 | Y | 5 | 2019-11-12 |
| | LTU/8052001 | 67/M/ | Yes | CEREBELLAR HAEMORRHAGE/ | 2019-12-23 | Ongoing | | MOD | 1 | Y | 1 | 2019-11-28 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WH | | Cerebellar haemorrhage / 小脳出血/ Nervous system disorders / 神経系障害 | /307 | | | | | | | |
| | TWN/1351006 | 58/M/ AS | Yes | WORSENING CHRONIC KIDNEY DISEASE/ Chronic kidney disease / 慢性腎臓病/ Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害 | 2019-03-10 /54 | Ongoing | | MOD | 1 | Y | 1 | 2019-02-15 |
| | TWN/1352003 | 71/F/ AS | Yes | WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA/ Waldenstrom's macroglobulinaemia / ワルデンストローム・マクログロブリン血症/ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts | 2019-04-29 /57 | Ongoing | | SEV | 1 | Y | 1 | 2019-04-01 |

| Treatment arm | Country/ Subject identifier | Age/ Sex/ Race | Serious event | Reported Term/ Preferred Term/ System Organ Class | Start date/day | End date/ day | Duration (Days) | Severity | Causality | Med. or ther. taken | Outcome | Most recent active dose date |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | | | | | | | | |

- M=Male, F=Female; WH=White, BLAA=Black or African American, AS=Asian, NHOPI=Native Hawaiian or Other Pacific Islander, AIAN=American Indian or Alaska Native, UK=Unknown, MU=Multiple.
- Day is relative to the first day of study treatment (Day 1).
- Severity: MILD = Mild, MOD = Moderate, SEV = Severe.
- Relationship to study treatment and/or injection procedure (causality): 1 = No, 2 = Yes, study treatment, 3 = Yes, injection procedure, 4 = Yes, both study treatment and injection procedure.
- Outcome: 1 = Not recovered/not resolved, 2 = recovered/resolved, 3 = recovered/resolved with sequelae, 5 = Fatal, 6= Unknown.
- # Imputed date. - MedDRA Version 23.0 has been used for reporting.