目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.3.2.1 試験デザインの主な特徴 4
2.7.3.2.2 対象集団 5
2.7.3.2.3 有効性の評価項目の解析方法とデータの取扱い 6
2.7.3.2.4 JR44390 試験の結果の要約 7
2.7.3.2.4.1 試験対象集団 7
2.7.3.2.4.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性 8
2.7.3.2.4.3 有効性評価項目における結果の要約 10
2.7.3.2.4.4 48 週時の有効性評価項目における結果の要約 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 COVID-19 による影響 12
2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較 13
2.7.3.3.3.1 主要評価項目：ベースライン時から 12 週時の BCVA の変化量 13
2.7.3.3.3.2 その他の BCVA における結果 15
2.7.3.3.3.3 光干渉断層計（OCT）を用いた解剖学的評価 18
2.7.3.3.3.4 フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）を用いた解剖学的評価 23
2.7.3.3.3.5 NEI VFQ-25 スコアのベースライン時からの変化量 25
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 26
2.7.3.3.4.1 有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較 26
2.7.3.3.5 有効性に対する抗薬物抗体の影響 26
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 27
2.7.3.6 参考文献 27
2.7.3.7 付録 28

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要 4
表 2.7.3.2.1-1 JR44390試験の主な特徴 5
表 2.7.3.2.2-1 JR44390試験の主な選択基準及び除外基準 6
表 2.7.3.2.4.2-1 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性（JR44390試験，SP） 9
表 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時からの BCVA の変化量（JR44390試験，EP） 13
表 2.7.3.3.3.1-2 ベースライン時から12週時の BCVA の変化量（JR44390試験，感度分析及び補足的解析） 14
表 2.7.3.3.3.1-3 ベースライン時から12週時までの中間事象の要約（JR44390試験，EP） 15

表 2.7.3.3.3.2-1 ベースライン時から BCVA が15文字以上改善した患者の割合（JR44390試験，EP） 17
表 2.7.3.3.3.2-2 ベースライン時から BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（JR44390試験，EP） 18
表 2.7.3.3.3.3-1 中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量（JR44390試験，EP） 19
表 2.7.3.3.3.3-2 網膜内液が認められなかった患者の割合（JR44390試験，EP） 21
表 2.7.3.3.3.3-3 網膜下液が認められなかった患者の割合（JR44390試験，EP） 22
表 2.7.3.3.3.3-4 網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合（JR44390試験，EP） 23
表 2.7.3.3.3.4-1 CNV 領域の総面積の変化量（JR44390試験，EP） 24
表 2.7.3.3.3.4-2 漏出領域の総面積の変化量（JR44390試験，EP） 25
表 2.7.3.3.3.5-1 NEI VFQ-25スコアの変化量（JR44390試験，EP） 25
表 2.7.3.7-1 ベースライン時からの BCVA の変化量（JR44390試験，48週時まで，EP） ... 28

図一覧

図 2.7.3.2.1-1 JR44390試験の試験デザイン 5
図 2.7.3.3.3.2-1 BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP） 16
図 2.7.3.3.3.3-1 中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP） 20
図 2.7.3.7-1 BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，48週時まで，EP） 30

略語一覧

略号	英名	和名
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
AS	angioid streaks	網膜色素線条
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
CMD	cystoid macular degeneration	—
CME	cystoid macular edema	嚢胞様黄斑浮腫
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CST	central subfield thickness	中心領域網膜厚
DBP	diastolic blood pressure	—
EP	efficacy-evaluable participants	有効性解析集団
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FA	fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
IVT	intravitreal	硝子体内
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	混合モデル反復測定
nAMD	neovascular age-related macular degeneration	新生血管を伴う加齢黄斑変性
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
PXE	pseudoxanthoma elasticum	弾性線維性仮性黄色腫
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
SBP	systolic blood pressure	—
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SP	safety-evaluable participants	安全性解析集団
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-A	vascular endothelial growth factor-A	血管内皮増殖因子-A

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

網膜色素線条（angioid streaks，AS）は，ブルッフ膜を構成する弾性線維の断裂又は変性により，色素線条や梨子状眼底，乳頭周囲網脈絡膜萎縮等の眼底所見を呈する疾患である。黄斑部に脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）が伸長すると視力低下や変視症に至る。疾患の進行に血管内皮増殖因子 A（vascular endothelial growth factor-A，VEGF-A）の関与が示唆されている。

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

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要

本剤の有効性評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1.1-1に示した。

新生血管を伴う AS 患者に対する本剤投与の有効性は JR44390試験（国内第 III 相臨床試験）の主要解析時（12週時）までの成績で評価した。

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	登録・解析例数
日本	JR44390 評価資料 5.3.5.2-1	III (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群	AS 患者	有効性及び安全性	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。最終投与から4週間後に最終来院	計24例

AS = angioid streaks; IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験デザインの主な特徴

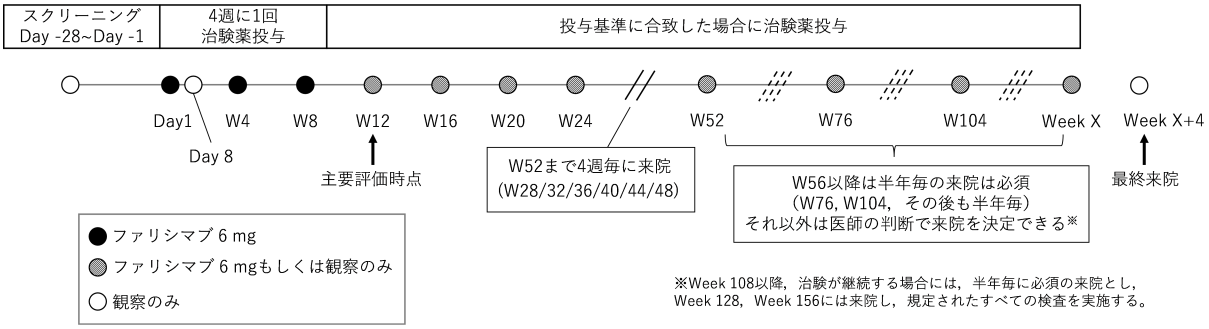
JR44390試験は，AS 患者における有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験であった。JR44390試験の試験デザインを図 2.7.3.2.1-1に，試験デザインの主な特徴を表 2.7.3.2.1-1に，詳細を5.3.5.2-1 9.1に示した。

試験に登録された AS 患者に本剤6.0 mg を，8週時まで3回，4週間隔で硝子体内投与した。12週以降は，AS の疾患活動に伴う以下の基準のいずれかに合致した場合，及び複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合に投与を継続した。

- 最高矯正視力（best corrected visual acuity，BCVA）の 5 文字以上の悪化（4 文字以下の場合は治験担当医師が必要と判断した場合）
- 新たな/持続的な網膜下液又は網膜内液の貯留（嚢胞様黄斑浮腫［cystoid macular edema，CME］及び cystoid macular degeneration［CMD］により視力の改善若しくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を継続しない）
- 新たな/持続的な黄斑出血

Day 1，Day 8，4週時から52週時までは4週ごと，以降は半年ごとの検査を必須とした。最終投与から4週間後に最終検査を実施した。

図 2.7.3.2.1-1 JR44390試験の試験デザイン



[5.3.5.2-1 図 9.1.1-1を再掲]

表 2.7.3.2.1-1 JR44390試験の主な特徴

	JR44390試験
相	III
試験デザイン	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験
試験期間	AS 患者に対する承認を取得するまで
患者集団	AS 患者
目標登録例数	約23例
地域	日本
本剤の用法・用量	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。
主要評価項目	ベースライン時から12週時の BCVA の変化量
主な有効性の副次的評価項目及び探索的評価項目	・ベースライン時から52週時の BCVA の変化量 ・BCVA の経時変化及び BCVA が改善・悪化した患者の割合 ・52週時までの投与回数 ・AS の再発 ・OCT 及び FA による解剖学的評価 ・NEI VFQ-25スコアの変化

AS = angioid streaks; BCVA = best corrected visual acuity; FA = fluorescein angiography; IVT = intravitreal; NEI VFQ-25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; Q4W = every 4 weeks.

2.7.3.2.2 対象集団

JR44390試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.2.2-1に，主な選択基準及び除外基準の詳細を5.3.5.2-1 9.3に示した。

表 2.7.3.2.2-1 JR44390試験の主な選択基準及び除外基準

	JR44390試験
一般的な主な選択基準	・18歳以上
試験眼の選択基準	・CNV を伴う AS ・FA 又は OCT を用いた評価で同定された CNV 活動に関連する中心窩下成分 ・以下のいずれかが認められる CNV 病変 －FA による活動性 CNV（漏出の証拠） －OCT による CNV からの滲出（漿液の存在） ・開始距離4 m で評価する ETDRS 視力検査で，BCVA が24～78文字（Snellen 式ではほぼ20/320～20/32と等価，小数視力0.0625～0.625） ・十分にクリアな中間透光体及び十分に散大する瞳孔による，確定診断のための良質な網膜画像の取得が可能
一般的な主な除外基準	・コントロール不良の高血圧（SBP >180 mmHg/DBP >100 mmHg） ・Day 1前6カ月以内の脳卒中（脳血管系イベント）又は心筋梗塞の発症 ・治験薬の使用が禁忌となる，本剤の評価に影響を及ぼす可能性がある，又は本剤投与により合併症のリスクが高まる可能性があるその他の疾患，既往症，合併症 ・妊娠中，授乳中，又は妊娠の意向がある ・生物学的製剤又は本剤成分に対する高度のアレルギー反応又は過敏症 ・Day 1前3カ月以内のビタミン及びミネラルを除く薬剤又は機器を用いた臨床試験への参加 ・管理されていない全身性感染症
試験眼の除外基準	・AS 以外の原因による CNV ・AS と無関係の，網膜下液又は網膜内液の貯留に関連する，視力に影響を及ぼす黄斑出血に関連する，又は視力に影響を及ぼすその他の黄斑疾患の既往 ・中心窩に及ぶ慢性 CME 又は CMD ・FA/カラー眼底撮影で認められた総病変面積の50%を超える網膜下出血 ・中心窩に及ぶ線維症又は萎縮 ・視力改善の可能性を低下させる，又は本治験中に内科的/外科的な処置の可能性がある眼科的併存疾患 ・コントロール不良の緑内障 ・黄斑部へのレーザー光凝固術の既往 ・光線力学療法の既往 ・Day 1前3カ月以内の抗 VEGF 薬の硝子体内投与の既往 ・本剤の硝子体内投与の既往 ・Day 1前6カ月以内のステロイドの硝子体内注射又は眼周囲（テノン嚢下）への投与の既往 ・硝子体内インプラントによる治療歴 ・網膜硝子体手術の既往
非試験眼の除外基準	・機能不全（BCVA が手動弁以下又は無眼球）
両眼の除外基準	・いずれかの眼の特発性又は自己免疫関連ぶどう膜炎の既往 ・Day 1にいずれかの眼の活動性眼炎症，眼及び眼周辺部の感染の疑い，又は活動性感染

AS = angioid streaks; BCVA = best corrected visual acuity; CMD = cystoid macular degeneration; CME = cystoid macular edema; CNV = choroidal neovascularization; DBP = diastolic blood pressure; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FA = fluorescein angiography; OCT = optical coherence tomography; SBP = systolic blood pressure; VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.7.3.2.3 有効性の評価項目の解析方法とデータの取扱い

有効性に関する主要解析及び副次的解析は，特に規定しない限り，有効性解析集団（efficacy-evaluable participants，EP）に基づいて実施した。主要評価項目については感度分析及び補足的解析も実施した。

1) 主要評価項目

主要評価項目は，ベースライン時から12週時の BCVA の変化量とした。BCVA は ETDRS チャートを用いて開始距離4 m で評価した。

Estimand を以下のように定義した。

- 対象集団：AS を呈し，選択基準及び除外基準に合致する患者
- 変数：ベースライン時から 12 週時の BCVA の変化量
- 治療：本剤 6.0 mg を 4 週間隔で硝子体内投与

- 新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019，COVID-19）に起因しない有害事象又は有効性の欠如による試験治療の中止，使用禁止療法の使用の中間事象：治療方針ストラテジーを適用
- COVID-19 に起因する試験治療の中止，使用禁止療法の使用，有効性に重大な影響を及ぼす投薬欠落，又は死亡の中間事象：仮想ストラテジーを適用
- 集団レベルの要約：本剤の投与を受けた患者の調整済み平均値及び 90%CI

主要評価項目は混合モデル反復測定（mixed-effect model for repeated measures，MMRM）を用いて解析した。本モデルには応答変数としてベースライン時から4～12週時の変化量を，固定効果として Visit，ベースライン時の BCVA のカテゴリ共変量を含めた。

本剤の有効性は，下記の Step 1及び Step 2の手順で評価し，Step 2が達成された場合に有効性が検証されたと定義した。

Step 1：90%CI の下限が最低限の閾値である−2文字を超えることを確認する。

CNV に対するラニビズマブを評価した MINERVA study の対照群におけるベースライン時から12週時の変化量が−3.5文字，AS 患者に対する光線力学療法やレーザー治療の症例報告におけるベースライン時から12週時の変化量が−3.5～−2.5文字であったことから，本剤が有効であることを示すには最低限−2文字を超えることが必要と判断した。

Step 2：Step 1が達成された場合，90%CI の下限がより臨床的意義の高い閾値である0文字を超えることを確認する。

AS 患者においては診断時から12週間の視力の維持は想定し難いため，本剤が臨床的意義の高い薬剤であることを示すには0文字を超えることが必要と判断した。

2) 副次的評価項目

特に指定がない限り，MMRM を用いて解析した。各群の平均（連続変数の場合）又は割合（二値変数の場合）において，推定値及び90%CI を算定した。詳細は，統計解析計画書（5.3.5.2-1 16.1.9）に記載した。

3) 部分集団解析

主要評価項目において，以下の部分集団解析を実施した。部分集団における例数が十分でない場合，部分集団のカテゴリを組み合わせるか，解析を実施しないこととした。

- ベースライン時 BCVA（74 文字以上，55～73 文字，54 文字以下）
- 試験眼における CNV サブタイプ（Predominantly Classic Type，Minimally Classic Type，Occult Type）
- 試験眼における CNV 漏出面積（1 mm^2 未満，1～3 mm^2，3 mm^2 超）
- 試験眼における CNV 病変の総面積（1 mm^2 未満，1～3 mm^2，3 mm^2 超）
- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（女性，男性）
- 治療歴（既治療，未治療）
- 弾性線維性仮性黄色腫（あり，なし）

詳細は，統計解析計画書（5.3.5.2-1 16.1.9）に記載した。

2.7.3.2.4 JR44390試験の結果の要約

本申請では12週時までのデータを含めた。JR44390試験の48週時までの有効性の成績は2.7.3.2.4.4に示した。特に明記しない限り，EP の有効性の結果を示した。

2.7.3.2.4.1 試験対象集団

本治験に24例が登録され，全例に治験薬が1回以上投与され，治験実施計画書に基づく観

察・検査を実施した（5.3.5.2-1 表 11.1-1）。治験中止に至った患者，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった（5.3.5.2-1 dsl02_AP，5.3.5.2-1 dsl02s_AP）。

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

ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性を表 2.7.3.2.4.2-1に示した。

年齢の中央値は67.5歳（範囲：50～84歳）であり，65歳以上が16例，女性が14例，AS 診断時からの期間の平均値（SD）は66.57カ月（96.56カ月）であった。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，56.0文字（範囲：24～75文字）で，このうち54文字以下は11例，55文字以上73文字以下は12例，74文字以上は1例であった。中心領域網膜厚の中央値は324.0 μm（範囲：167～704 μm）であった。

表 2.7.3.2.4.2-1 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性（JR44390試験, SP）

Demographic Data
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
Sex	
n	24
Male	10 (41.7%)
Female	14 (58.3%)
Age (yr)	
n	24
Mean (SD)	66.7 (8.7)
Median	67.5
Min ; Max	50 ; 84
Age group (yr)	
n	24
< 65	8 (33.3%)
>= 65	16 (66.7%)
Weight (kg)	
n	24
Mean (SD)	57.88 (12.46)
Median	56.05
Min ; Max	38.0 ; 89.3
Height (cm)	
n	24
Mean (SD)	156.93 (8.36)
Median	157.50
Min ; Max	142.0 ; 173.3
Body Mass Index (kg/m2)	
n	24
Mean (SD)	23.40 (4.08)
Median	22.22
Min ; Max	17.3 ; 34.0
Race	
n	24
Asian	24 (100%)
Fertility Status	
n	14
Postmenopausal	14 (100%)
Study Eye	
n	24
Right	12 (50.0%)
Left	12 (50.0%)

AS = Angioid Streaks; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CST = Central Subfield Thickness; PXE =Pseudoxanthoma Elasticum; CST is defined as the distance between internal limiting membrane (ILM) and Bruch's membrane (BM), as assessed by central reading center (CRC).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/dmt01_SE.out
06JUN2024 17:12 Page 1 of 2

Demographic Data
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
Months since AS diagnosis in the Study Eye	
n	24
Mean (SD)	66.57 (96.56)
Median	35.38
Min ; Max	0.5 ; 437.7
BCVA (Study Eye) (letters)	
n	24
Mean (SD)	55.5 (16.5)
Median	56.0
Min ; Max	24 ; 75
BCVA (Study Eye) (letters) Category	
n	24
>= 74 (20/32 or better)	1 (4.2%)
73 - 55 (between 20/40 and 20/80)	12 (50.0%)
<= 54 (20/80 or worse)	11 (45.8%)
CST (ILM-BM) (microns)	
n	24
Mean (SD)	334.6 (111.6)
Median	324.0
Min ; Max	167 ; 704
PXE Result	
n	15
Definite	9 (60.0%)
Possible	1 (6.7%)
PXE Denied	5 (33.3%)

AS = Angioid Streaks; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CST = Central Subfield Thickness; PXE =Pseudoxanthoma Elasticum; CST is defined as the distance between internal limiting membrane (ILM) and Bruch's membrane (BM), as assessed by central reading center (CRC).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/dmt01_SE.out
06JUN2024 17:12 Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 表 11.2-1を再掲]

2.7.3.2.4.3 有効性評価項目における結果の要約

本申請では JR44390試験の12週時までのデータを含めた。

有効性の評価項目の連続変数は MMRM を用いて解析し，調整済みの値を示した。特に明記しない限り，EP の有効性の結果を示した。

1) 主要評価項目

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された（表 2.7.3.3.3.1-1）。

2) 副次的評価項目

- BCVA のベースライン時からの変化量の推移：ベースライン時以降，12 週時まで一貫した BCVA 値の改善が認められた（図 2.7.3.3.3.2-1）。
- 12 週時点でベースライン時から BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：12 週時点でベースライン時から BCVA が 15 文字以上改善した患者は 24 例中 3 例（12.5%）であった（表 2.7.3.3.3.2-1）。

- 12 週時点でベースライン時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：12 週時点でベースライン時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者は 24 例中 24 例（100.0%）であった（表 2.7.3.3.3.2-2）。
- Snellen 視標で 20/40 以上（ETDRS 視力で 69 文字以上）を達成した患者の割合：ベースライン時に Snellen 視標で 20/40 以上であった患者の割合は 24 例中 8 例（33.3%）であり，12 週時点では 10 例（41.7%）であった（5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA69B_PREST_EF）。
- Snellen 視標で 20/200 以下（ETDRS 視力で 38 文字以下）であった患者の割合：ベースライン時に Snellen 視標で 20/200 以下であった患者の割合は 24 例中 6 例（25.0%）であり，12 週時点では 3 例（12.5%）であった（5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA38W_PREST_EF）。
- ETDRS 視力で 15 文字以上の改善又は 84 文字以上を達成した患者の割合：ベースライン時に ETDRS 視力で 15 文字以上の改善又は 84 文字以上であった患者の割合は 24 例中 0 例（0.0%）であり，12 週時点では 3 例（12.5%）であった（5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA1584_PREST_EF）。
- 中心領域網膜厚のベースライン時から 12 週時の変化量：ベースライン時の中心領域網膜厚は 334.6 μm（SE：22.78 μm）であり，ベースライン時から 12 週時の変化量は −106.4 μm（90%CI：−123.4～−89.4 μm）であった（表 2.7.3.3.3.3-1）。
- 網膜内液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜内液が認められなかった患者の割合は 24 例中 7 例（29.2%）であり，12 週時では 17 例（70.8%）であった（表 2.7.3.3.3.3-2）。
- 網膜下液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜下液が認められなかった患者の割合は 24 例中 14 例（58.3%）であり，12 週時では 23 例（95.8%）であった（表 2.7.3.3.3.3-3）。
- 網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者は 24 例中 2 例（8.3%）であり，12 週時では 16 例（66.7%）であった（表 2.7.3.3.3.3-4）。
- ベースライン時から 12 週時の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量：ベースライン時の試験眼の CNV 領域の総面積は 9.7 mm^2（SE：1.25 mm^2）であった。ベースライン時から 12 週時の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量は−1.0 mm^2（90%CI：−1.7～−0.2 mm^2）であった（表 2.7.3.3.3.4-1）。
- ベースライン時から 12 週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量：ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は 5.7 mm^2（SE：0.77 mm^2）であった。ベースライン時から 12 週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量は−4.5 mm^2（90%CI：−5.3～−3.7 mm^2）であった（表 2.7.3.3.3.4-2）。
- ベースライン時から 12 週時の NEI VFQ-25 スコアの変化量（探索的評価項目）：ベースライン時の NEI VFQ-25 スコアは 62.8（SE：3.67）であった。ベースライン時から 12 週時の NEI VFQ-25 スコアの変化量は 7.3（90%CI：3.0～11.6）であった（表 2.7.3.3.3.5-1）。

2.7.3.2.4.4 48週時の有効性評価項目における結果の要約

48週時までの追加の有効性データを示す。有効性の評価項目の連続変数は MMRM を用いて解析し，調整済みの値を示した。特に明記しない限り，EP の有効性の結果を示した。

- ベースライン時から 48 週時の BCVA の変化量は 7.3 文字（90%CI：4.5～10.0 文字）であった（表 2.7.3.7-1）。

- BCVA のベースライン時からの変化量の推移：ベースライン時以降，48 週時まで一貫した BCVA 値の改善が認められた（図 2.7.3.7-1）。
- 48 週時点でベースライン時から BCVA が 15 文字以上改善した患者の割合：48 週時点でベースライン時から BCVA が 15 文字以上改善した患者は 24 例中 5 例（20.8%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SBCVAG15_PREST_EF）。
- 48 週時点でベースライン時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者の割合：48 週時点でベースライン時から BCVA の 15 文字以上の悪化を回避した患者は 24 例中 24 例（100.0%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SBCVAL15_PREST_EF）。
- Snellen 視標で 20/40 以上（ETDRS 視力で 69 文字以上）を達成した患者の割合：ベースライン時に Snellen 視標で 20/40 以上であった患者の割合は 24 例中 8 例（33.3%）であり，48 週時点では 12 例（50.0%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SBCVA69B_PREST_EF）。
- Snellen 視標で 20/200 以下（ETDRS 視力で 38 文字以下）であった患者の割合：ベースライン時に Snellen 視標で 20/200 以下であった患者の割合は 24 例中 6 例（25.0%）であり，48 週時点では 4 例（16.7%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SBCVA38W_PREST_EF）。
- ETDRS 視力で 15 文字以上の改善又は 84 文字以上を達成した患者の割合：ベースライン時に ETDRS 視力で 15 文字以上の改善又は 84 文字以上であった患者の割合は 24 例中 0 例（0.0%）であり，48 週時点では 6 例（25.0%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SBCVA1584_PREST_EF）。
- 中心領域網膜厚のベースライン時から 48 週時の変化量：ベースライン時の中心領域網膜厚は 334.6 μm（SE：22.78 μm）であり，ベースライン時から 48 週時の変化量は −103.8 μm（90%CI：−122.6 ～ −85.0 μm）であった（5.3.5.3-3 t_ef_mmrm_SSBCST_PREST_EF）。
- 網膜内液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜内液が認められなかった患者の割合は 24 例中 7 例（29.2%）であり，48 週時では 16 例（66.7%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SNOIRF_PREST_EF）。
- 網膜下液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜下液が認められなかった患者の割合は 24 例中 14 例（58.3%）であり，48 週時では 21 例（87.5%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SNOSRF_PREST_EF）。
- 網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合：ベースライン時に中心窩 1 mm の領域に網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者は 24 例中 2 例（8.3%）であり，48 週時では 14 例（58.3%）であった（5.3.5.3-3 t_ef_prop_SNORF_PREST_EF）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

AS 患者に対する本剤投与の有効性は JR44390試験のみで評価した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

JR44390試験の対象集団の詳細は5.3.5.2-1 11.1に示した。

JR44390試験では24例の患者が登録された。12週時より前に治験中止に至った患者は認められなかった（5.3.5.2-1 11.1）。

ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性は2.7.3.2.4.2に示した。

2.7.3.3.2 COVID-19による影響

JR44390試験において，COVID-19に関連する major protocol deviation は認められず，またCOVID-19パンデミックに関連する治験実施計画書逸脱や観察・検査項目の欠測はなかった。

本治験の実施，被験者及び治験データの収集・解析に対する COVID-19パンデミックの影響は最小限であった（5.3.5.2-1 10.2）。

2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較

2.7.3.3.3.1 主要評価項目：ベースライン時から12週時の BCVA の変化量

1) 主要解析

ベースライン時からの BCVA の変化量を表 2.7.3.3.3.1-1に，ベースライン時からの BCVA の変化量の記述的要約を5.3.5.2-1 t_ef_cb_SBCVA_PREST_EF に示した。

ベースライン時の BCVA は55.5文字（SE：3.37文字）であった。

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。

表 2.7.3.3.3.1-1 ベースライン時からの BCVA の変化量（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	55.5 (3.37)
Week 4	
n	24
Adjusted Mean (SE)	3.5 (1.15)
90% CI for Adjusted Mean	(1.5, 5.5)
95% CI for Adjusted Mean	(1.1, 5.9)
Week 8	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.6 (1.35)
90% CI for Adjusted Mean	(3.3, 7.9)
95% CI for Adjusted Mean	(2.8, 8.4)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.8 (1.62)
90% CI for Adjusted Mean	(3.0, 8.5)
95% CI for Adjusted Mean	(2.4, 9.1)

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 12 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection. Invalid BCVA are excluded.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF.out
06JUN2024 17:15 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-1を再掲]

2) 感度分析及び補足的解析

結果の頑健性を評価するために，主解析と同じ MMRM 法を用いて，最終観測値による欠測値の補完を適用する感度分析，すべての中間事象に対する治療方針ストラテジーに基づく補足的解析，及びすべての中間事象に対する仮想ストラテジーを用いた補足的解析を実施した。解析方法の詳細は，統計解析計画書（5.3.5.2-1 16.1.9）に示した。

感度分析及び補足的解析の結果を表 2.7.3.3.3.1-2に示した。

主要解析時点で欠測は認められず，感度分析の結果は主要解析の値と同じであった。中間事象の発現は認められなかったため，補足的解析の結果は主要解析の値と同じであった。

表 2.7.3.3.3.1-2 ベースライン時から12週時の BCVA の変化量（JR44390試験，感度分析及び補足的解析）

	Faricimab 6 mg Q4W Adjusted mean (SE)	Difference in Adjusted means (SE)
Baseline BCVA	55.5 (3.37)	—
Primary analysis		
EP Population (MMRM method)	—	5.8 (1.62) (90%CI: 3.0~8.5)
Sensitivity Analysis – Last observation carried forward		
EP Population (MMRM method)	—	5.8 (1.62) (90%CI: 3.0~8.5)
Supplementary Analyses; Analysis using treatment policy strategy for all intercurrent events		
EP Population (MMRM method)	—	5.8 (1.62) (90%CI: 3.0~8.5)
Supplementary Analyses; Analysis using hypothetical strategy for all intercurrent events		
EP Population (MMRM method)	—	5.8 (1.62) (90%CI: 3.0~8.5)

Units: letters. BCVA = best corrected visual acuity; EP = efficacy-evaluable participants; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; Q4W = every four weeks; SE = standard error.
Participants with evaluable week 12 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection. Invalid BCVA are excluded.
Estimates are from analysis based on MMRM using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
For Sensitivity Analysis - Last observation carried forward: Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.
Missing assessments were imputed by LOCF.
For Supplementary Analyses: Analysis using treatment policy strategy for all intercurrent events: Observed BCVA assessments were used regardless of the occurrence of intercurrent events. Missing data were implicitly imputed by MMRM.
For Supplementary Analyses: Analysis using hypothetical strategy for all intercurrent events: Hypothetical strategy was applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events. Missing data were implicitly imputed by MMRM.
Source; t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF, t_ef_mmrm_SBCVA_LOCF_EF, t_ef_mmrm_SBCVA_TXEST_EF, t_ef_mmrm_SBCVA_HPEST_EF

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-2を改変]

3) 主要評価項目の中間事象

中間事象の集計を表 2.7.3.3.3.1-3に，中間事象の一覧を5.3.5.2-1 l_ie_EF に示した。

ベースライン時から12週時までに中間事象の発現は認められなかった。

表 2.7.3.3.3.1-3 ベースライン時から12週時までの中間事象の要約（JR44390試験，EP）

Summary of Intercurrent Events through Week 12
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
Participants with at least one type of intercurrent event*	0
Participants who discontinued study treatment due to adverse events (AEs) or lack of efficacy not due to COVID-19**	0
Participants who Received any prohibited systemic treatment or prohibited therapy in the study eye not due to COVID-19***	0
Participants who Discontinued study treatment due to COVID-19	0
Participants who Received any prohibited systemic treatment or prohibited therapy in the study eye due to COVID-19***	0
Participants with missed dose(s) with potentially major impact on efficacy due to COVID-19	0
COVID-19 death	0

Percentages are based on N in the column headings.
*Includes events occurring on or prior to Day 99 (last day of week 12 analysis visit window).
** Lack of Efficacy was determined by investigator judgment, with the terms lack of efficacy, progressive disease, disease relapse, or symptomatic deterioration qualifying as lack of efficacy.
***Prohibited therapy is concurrent use of any systemic anti-VEGF agents or any protocol defined prohibited study eye therapy.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ie_all.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ie_all_EF.out
06JUN2024 17:28 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.1-3を再掲]

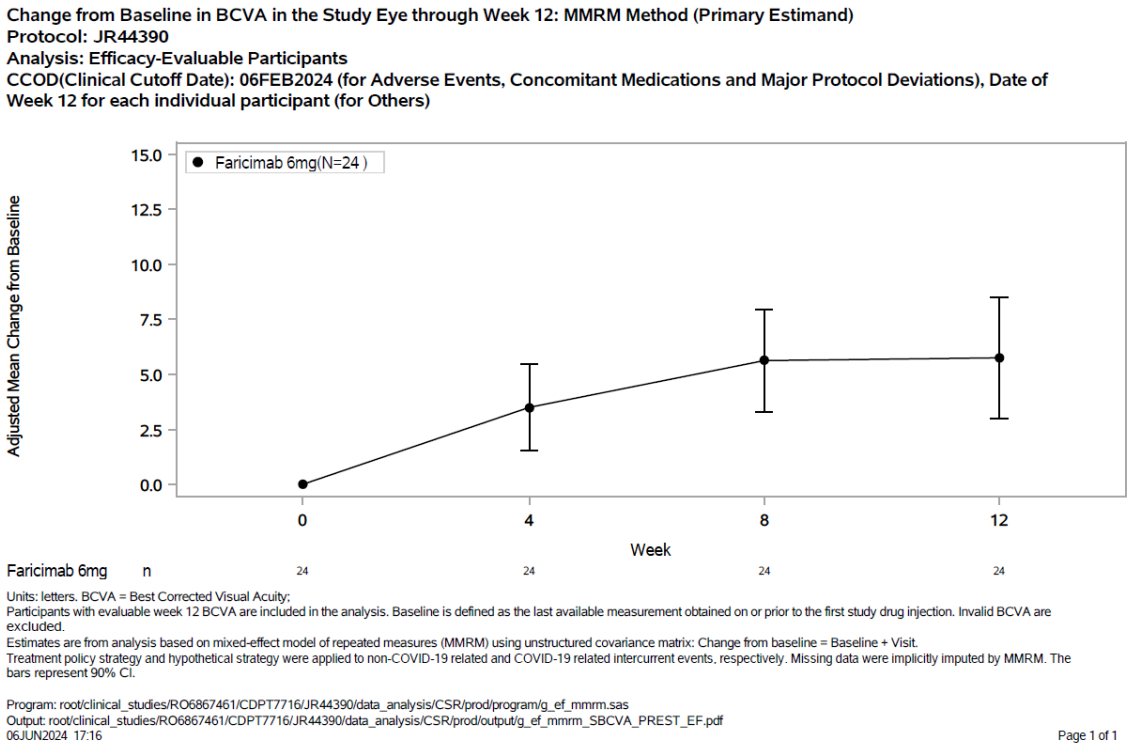
2.7.3.3.3.2 その他の BCVA における結果

1) BCVA のベースライン時からの変化量の推移

BCVA のベースライン時からの変化量の推移を図 2.7.3.3.3.2-1に，BCVA のベースライン時からの変化量の記述的要約の推移を5.3.5.2-1 g_ef_cb_SBCVA_PREST_EF に示した。

ベースライン時以降，12週時まで一貫した BCVA 値の改善が認められた。

図 2.7.3.3.3.2-1　BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP）



[5.3.5.2-1 図 11.4.1.2.1-1を再掲]

2)　ベースライン時から BCVA が 15，10，5，0 文字以上改善した患者の割合

ベースライン時から BCVA が15文字以上改善した患者の割合を表 2.7.3.3.3.2-1に，BCVA が10，5，0文字以上改善した患者の割合を5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVAG10_PREST_EF，5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVAG5_PREST_EF，5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVAG0_PREST_EF に示した。

12週時点でベースライン時から BCVA が15文字以上改善した患者は24例中3例（12.5%）であった。

表 2.7.3.3.3.2-1　ベースライン時から BCVA が15文字以上改善した患者の割合（JR44390試験, EP）

Proportion of Participants Gaining >=15 Letters from Baseline in BCVA in the Study Eye over Time through Week 12
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Week 4	
n	24
Proportion: n(%)	1 (4.2)
90% CI for Proportion	(0.2, 18.3)
95% CI for Proportion	(0.1, 21.1)
Week 8	
n	24
Proportion: n(%)	3 (12.5)
90% CI for Proportion	(3.5, 29.2)
95% CI for Proportion	(2.7, 32.4)
Week 12	
n	24
Proportion: n(%)	3 (12.5)
90% CI for Proportion	(3.5, 29.2)
95% CI for Proportion	(2.7, 32.4)

BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 12 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection. Invalid BCVA are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_prop_SBCVAG15_PREST_EF.out
06JUN2024 18:12 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.2.2-1を再掲]

3)　ベースライン時から BCVA の 15，10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合

ベースライン時から BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合を表 2.7.3.3.3.2-2に，BCVA の 10，5 文字以上の悪化を回避した患者の割合を 5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVAL10_PREST_EF，5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVAL5_PREST_EF に示した。

12週時点でベースライン時から BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者は24例中24例（100.0%）であった。

表 2.7.3.3.3.2-2　ベースライン時から BCVA の15文字以上の悪化を回避した患者の割合（JR44390試験，EP）

Proportion of Participants Avoiding a Loss of >=15 Letters in BCVA from Baseline in the Study Eye over Time through Week 12
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Week 4	
n	24
Proportion: n(%)	24 (100.0)
90% CI for Proportion	(88.3, 100.0)
95% CI for Proportion	(85.8, 100.0)
Week 8	
n	24
Proportion: n(%)	24 (100.0)
90% CI for Proportion	(88.3, 100.0)
95% CI for Proportion	(85.8, 100.0)
Week 12	
n	24
Proportion: n(%)	24 (100.0)
90% CI for Proportion	(88.3, 100.0)
95% CI for Proportion	(85.8, 100.0)

BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 12 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection. Invalid BCVA are excluded.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_prop_SBCVAL15_PREST_EF.out
06JUN2024 18:13 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.2.3-1を再掲]

4)　その他

Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合の推移を5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA69B_PREST_EF に示した。

ベースライン時に Snellen 視標で20/40以上であった患者の割合は24例中8例（33.3%）であり，12週時点では10例（41.7%）であった。

Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）であった患者の割合の推移を5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA38W_PREST_EF に示した。

ベースライン時に Snellen 視標で20/200以下であった患者の割合は24例中6例（25.0%）であり，12週時点では3例（12.5%）であった。

ETDRS 視力で15文字以上の改善又は84文字以上を達成した患者の割合の推移を5.3.5.2-1 t_ef_prop_SBCVA1584_PREST_EF に示した。

ベースライン時に ETDRS 視力で15文字以上の改善又は84文字以上であった患者の割合は24例中0例（0.0%）であり，12週時点では3例（12.5%）であった。

2.7.3.3.3.3　光干渉断層計（OCT）を用いた解剖学的評価

1)　中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量

中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量を表 2.7.3.3.3.3-1に，中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量の推移を図 2.7.3.3.3.3-1に示した。

ベースライン時の中心領域網膜厚は334.6 μm（SE：22.78 μm）であり，ベースライン時から

12週時の変化量は−106.4 μm（90%CI：−123.4～−89.4 μm）であった。

表 2.7.3.3.3.3-1　中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in CST (ILM-BM) in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

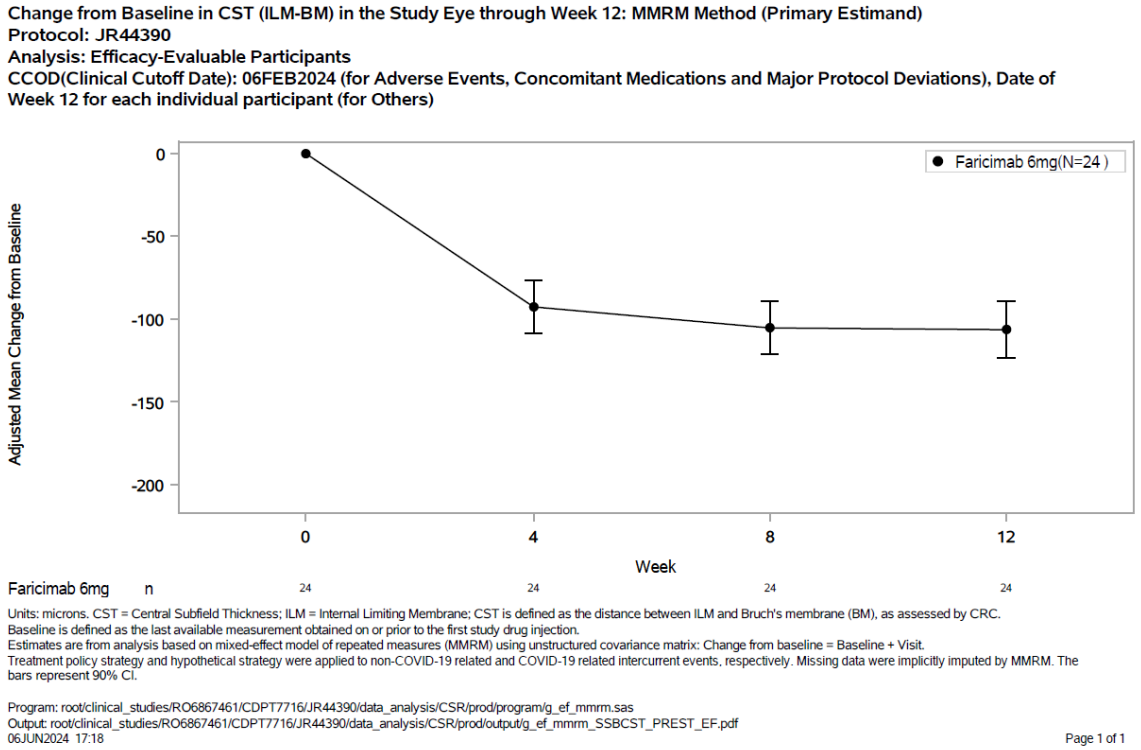
Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	334.6 (22.78)
Week 4	
n	24
Adjusted Mean (SE)	-92.7 (9.25)
90% CI for Adjusted Mean	(-108.6, -76.8)
95% CI for Adjusted Mean	(-111.9, -73.5)
Week 8	
n	24
Adjusted Mean (SE)	-105.4 (9.30)
90% CI for Adjusted Mean	(-121.4, -89.4)
95% CI for Adjusted Mean	(-124.7, -86.1)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	-106.4 (9.88)
90% CI for Adjusted Mean	(-123.4, -89.4)
95% CI for Adjusted Mean	(-126.9, -85.9)

Units: microns. CST = Central Subfield Thickness; ILM = Internal Limiting Membrane; CST is defined as the distance between ILM and Bruch's membrane (BM), as assessed by CRC.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_mmrm_SSBCST_PREST_EF.out
06JUN2024 17:17 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-1を再掲]

図 2.7.3.3.3.3-1　中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，EP）



[5.3.5.2-1 図 11.4.1.3-1を再掲]

2)　網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合

網膜内液が認められなかった患者の割合を表 2.7.3.3.3.3-2に示した。

ベースライン時に中心窩1 mm の領域に網膜内液が認められなかった患者の割合は24例中7例（29.2%）であり，12週時では17例（70.8%）であった。

網膜下液が認められなかった患者の割合を表 2.7.3.3.3.3-3に示した。

ベースライン時に中心窩1 mm の領域に網膜下液が認められなかった患者の割合は24例中14例（58.3%）であり，12週時では23例（95.8%）であった。

網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合を表 2.7.3.3.3.3-4に示した。

ベースライン時に中心窩1 mm の領域に網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者は24例中2例（8.3%）であり，12週時では16例（66.7%）であった。

表 2.7.3.3.3.3-2 網膜内液が認められなかった患者の割合（JR44390試験, EP）

Proportion of Participants with Absence of Intraretinal Fluid in the Study Eye over Time
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Proportion: n(%)	7 (29.2)
90% CI for Proportion	(14.6, 47.9)
95% CI for Proportion	(12.6, 51.1)
Week 4	
n	24
Proportion: n(%)	16 (66.7)
90% CI for Proportion	(47.9, 82.2)
95% CI for Proportion	(44.7, 84.4)
Week 8	
n	24
Proportion: n(%)	18 (75.0)
90% CI for Proportion	(56.5, 88.5)
95% CI for Proportion	(53.3, 90.2)
Week 12	
n	24
Proportion: n(%)	17 (70.8)
90% CI for Proportion	(52.1, 85.4)
95% CI for Proportion	(48.9, 87.4)

Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_prop_SNOIRF_PREST_EF.out
06JUN2024 18:15 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-2を再掲]

表 2.7.3.3.3.3-3 網膜下液が認められなかった患者の割合（JR44390試験，EP）

Proportion of Participants with Absence of Subretinal Fluid in the Study Eye
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Proportion: n(%)	14 (58.3)
90% CI for Proportion	(39.7, 75.4)
95% CI for Proportion	(36.6, 77.9)
Week 4	
n	24
Proportion: n(%)	22 (91.7)
90% CI for Proportion	(76.0, 98.5)
95% CI for Proportion	(73.0, 99.0)
Week 8	
n	24
Proportion: n(%)	23 (95.8)
90% CI for Proportion	(81.7, 99.8)
95% CI for Proportion	(78.9, 99.9)
Week 12	
n	24
Proportion: n(%)	23 (95.8)
90% CI for Proportion	(81.7, 99.8)
95% CI for Proportion	(78.9, 99.9)

Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_prop_SNOSRF_PREST_EF.out
06JUN2024 18:15 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-3を再掲]

表 2.7.3.3.3.3-4　網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合（JR44390試験，EP）

Proportion of Participants with Absence of Intraretinal and Subretinal Fluid in the Study Eye
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Proportion: n(%)	2 (8.3)
90% CI for Proportion	(1.5, 24.0)
95% CI for Proportion	(1.0, 27.0)
Week 4	
n	24
Proportion: n(%)	14 (58.3)
90% CI for Proportion	(39.7, 75.4)
95% CI for Proportion	(36.6, 77.9)
Week 8	
n	24
Proportion: n(%)	17 (70.8)
90% CI for Proportion	(52.1, 85.4)
95% CI for Proportion	(48.9, 87.4)
Week 12	
n	24
Proportion: n(%)	16 (66.7)
90% CI for Proportion	(47.9, 82.2)
95% CI for Proportion	(44.7, 84.4)

Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_prop.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_prop_SNORF_PREST_EF.out
06JUN2024 18:16 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.3-4を再掲]

2.7.3.3.3.4　フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）を用いた解剖学的評価

1)　12 週時点の CNV 領域の総面積の変化量

ベースライン時から12週時の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量を表 2.7.3.3.3.4-1に示した。

ベースライン時の試験眼の CNV 領域の総面積は9.7 mm^2（SE：1.25 mm^2）であった。ベースライン時から12週時の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量は−1.0 mm^2（90%CI：−1.7～−0.2 mm^2）であった。

表 2.7.3.3.3.4-1　CNV 領域の総面積の変化量（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in CNV Lesion Total Area in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	9.7 (1.25)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	-1.0 (0.43)
90% CI for Adjusted Mean	(-1.7, -0.2)
95% CI for Adjusted Mean	(-1.9, -0.1)

Units: mm2.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_mmrm_SLESSIZT_PREST_EF.out
06JUN2024 18:16 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.4-1を再掲]

2)　12 週時点の漏出領域の総面積の変化量

ベースライン時から12週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量を表 2.7.3.3.3.4-2に示した。

ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は5.7 mm^2（SE：0.77 mm^2）であった。ベースライン時から12週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量は−4.5 mm^2（90%CI：−5.3～−3.7 mm^2）であった。

表 2.7.3.3.3.4-2 漏出領域の総面積の変化量（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in CNV Leakage Total Area in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	5.7 (0.77)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	-4.5 (0.47)
90% CI for Adjusted Mean	(-5.3, -3.7)
95% CI for Adjusted Mean	(-5.5, -3.5)

Units: mm2.
Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_mmrm_SCNVLKSZ_PREST_EF.out
06JUN2024 18:16 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.4-2を再掲]

2.7.3.3.3.5 NEI VFQ-25スコアのベースライン時からの変化量

ベースライン時から12週時の NEI VFQ-25スコアの変化量を表 2.7.3.3.3.5-1に示した。

ベースライン時の NEI VFQ-25スコアは62.8（SE：3.67）であった。ベースライン時から12週時の NEI VFQ-25スコアの変化量は7.3（90%CI：3.0～11.6）であった。

表 2.7.3.3.3.5-1 NEI VFQ-25スコアの変化量（JR44390試験，EP）

Change from Baseline in NEI VFQ-25 Composite Score in the Study Eye through Week 12: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	62.8 (3.67)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	7.3 (2.48)
90% CI for Adjusted Mean	(3.0, 11.6)
95% CI for Adjusted Mean	(2.1, 12.4)

Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ef_mmrm_QCSCORE_PREST_EF.out
06JUN2024 18:35 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 11.4.1.5.1-1を再掲]

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.4.1 有効性試験の部分集団における主要評価項目の結果の比較

主要評価項目であるベースライン時から12週時の BCVA の変化量を，各部分集団で解析した結果を以下に示した。ベースライン時 BCVA（74文字以上），試験眼における CNV サブタイプ（Minimally Classic Type），試験眼における CNV 漏出面積（1 mm^2 未満，1～3 mm^2，3 mm^2 超），及び試験眼における CNV 病変の総面積（1 mm^2 未満）による部分集団解析は実施しなかった。

JR44390試験の EP における主要評価項目の各部分集団解析の結果は，JR44390試験の全体集団における結果と一貫していた。

- ベースライン時 BCVA（55～73 文字，54 文字以下）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_BC7355_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_BC54_EF

- 試験眼における CNV サブタイプ（Predominantly Classic Type，Occult Type）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_CNVLSPCL_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_CNVLSOCC_EF

- 試験眼における CNV 病変の総面積（1～3 mm^2，3 mm^2 超）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TCNVLA13_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TCNVLA3_EF

- 年齢（75 歳未満，75 歳以上）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_AGL75_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_AGG75_EF

- 性別（女性，男性）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_F_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_M_EF

- 治療歴（既治療，未治療）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TE_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_TN_EF

- 弾性線維性仮性黄色腫（あり，なし）
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_PXE_EF
  - 5.3.5.2-1 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_NPXE_EF

2.7.3.3.5 有効性に対する抗薬物抗体の影響

抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響は評価しなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤は AS 患者の治療を目的としているものの，AS 患者を対象とした本剤の用量反応性及び用法を検討した試験は実施していない。

AS 患者を対象とした用法について，ラニビズマブの症例報告及び試験結果から，AS でも毎

月連続3回の初期投与及びその後の臨床所見，血管造影所見，OCT 所見に基づいた維持期投与による良好な CNV 治療効果が得られる可能性があり[1)]，AS 患者の CNV に対する抗 VEGF 療法においては同用法とすることが合理的とされた[2)]。また，AS 患者の CNV に対するベバシズマブの症例報告において，15眼中13眼で1～3回の毎月投与による CNV の治療効果が認められていることから[3)]，AS 患者の抗 VEGF 療法では毎月連続3回の初期投与は妥当と考えられた（5.3.5.2-1 9.2.1）。

AS 患者を対象とした用量反応性について，本剤の用量6.0 mg/0.05 mL は硝子体内投与が可能な最高用量であり，AS 患者と同様の CNV が認められる新生血管を伴う加齢黄斑変性（neovascular age-related macular degeneration，nAMD）患者を対象とした海外第 I 相臨床試験（BP28936試験）にて6.0 mg までの単回投与及び反復投与の忍容性が，nAMD 患者及び糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（JP39844試験）にて6.0 mg までの反復投与の忍容性がそれぞれ良好であったことが確認された。nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）では，本剤1.5 mg 及び6.0 mg の硝子体内投与時の眼及び眼以外の有害事象の発現に，臨床的に意義のある有害事象発現傾向の不均衡は認められず，既存の抗 VEGF 薬の発現傾向と同様であった。また，本剤の房水中濃度は1.5 mg と比較して6.0 mg で約4倍高かった。有効性に関しては，nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（BP29647試験）での本剤6.0 mg の8週間隔投与時の，また nAMD 患者を対象とした第 II 相臨床試験（CR39521試験）での本剤6.0 mg の12週間隔投与時又は16週間隔投与時の，BCVA 及び中心領域網膜厚のベースライン時からの変化量は，ラニビズマブ0.5 mg の4週間隔投与時と同程度であった。これらの有効性，安全性，本剤の用量比例的な房水中薬物動態及び曝露量–薬力学解析の結果から，本剤6.0 mg の硝子体内投与時には1.5 mg 投与時と比較して，より長期にわたり硝子体内の遊離 VEGF-A 及び Ang-2の濃度を低下させ，有効性及び安全性を示すことが示唆された。これらの結果を基に実施した nAMD 患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（GR40306試験及び GR40844試験）において，本剤の用量6.0 mg 投与時の良好なリスクベネフィットバランスが示され，2022年3月28日に nAMD に対して本邦での承認を取得している（5.3.5.2-1 9.2.1）。

これらの知見を基に，AS 患者を対象とした JR44390試験において，本剤6.0 mg の毎月連続3回投与による初期投与，及び「Week 12以降の投与基準」に基づく維持期投与にて本剤を評価した結果，ベースライン時から12週時までの初期投与による BCVA の最大の改善効果，及び以降の維持期投与時を含む試験期間を通した良好な安全性プロファイルが確認され，選択した用法・用量が適切であったことが確認された。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

AS 患者を対象とした JR44390試験の48週時までの結果は2.7.3.2.4.4に示した。

2.7.3.6 参考文献

1) Mimoun G, Tilleul J, Leys A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in angioid streaks. Am J Ophthalmol 2010;150:692-700.e1.
2) Chatziralli I, Saitakis G, Dimitriou E, Chatzirallis A, Stoungioti S, Theodossiadis G, et al. ANGIOID STREAKS: A Comprehensive Review From Pathophysiology to Treatment. Retina 2019;39:1-11.
3) Lekha T, Prasad HN, Sarwate RN, Patel M, Karthikeyan S. Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization Associated with Angioid Streaks: Long-term Results. Middle East Afr J Ophthalmol 2017;24:136-42.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 ベースライン時からの BCVA の変化量（JR44390試験，48週時まで，EP）

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Baseline	
n	24
Mean (SE)	55.5 (3.37)
Week 4	
n	24
Adjusted Mean (SE)	3.5 (1.16)
90% CI for Adjusted Mean	(1.5, 5.5)
95% CI for Adjusted Mean	(1.1, 5.9)
Week 8	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.6 (1.36)
90% CI for Adjusted Mean	(3.3, 8.0)
95% CI for Adjusted Mean	(2.8, 8.4)
Week 12	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.8 (1.63)
90% CI for Adjusted Mean	(2.9, 8.6)
95% CI for Adjusted Mean	(2.4, 9.1)
Week 16	
n	24
Adjusted Mean (SE)	4.8 (1.71)
90% CI for Adjusted Mean	(1.8, 7.7)
95% CI for Adjusted Mean	(1.2, 8.3)
Week 20	
n	24
Adjusted Mean (SE)	6.2 (1.35)
90% CI for Adjusted Mean	(3.9, 8.5)
95% CI for Adjusted Mean	(3.4, 9.0)
Week 24	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.0 (1.69)
90% CI for Adjusted Mean	(2.1, 8.0)
95% CI for Adjusted Mean	(1.5, 8.6)
Week 28	
n	24
Adjusted Mean (SE)	6.2 (1.63)
90% CI for Adjusted Mean	(3.4, 9.0)
95% CI for Adjusted Mean	(2.8, 9.6)

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 48 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF.out
25DEC2024 13:38

Change from Baseline in BCVA in the Study Eye through Week 48: MMRM Method (Primary Estimand)
Protocol: JR44390
Analysis: Efficacy-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

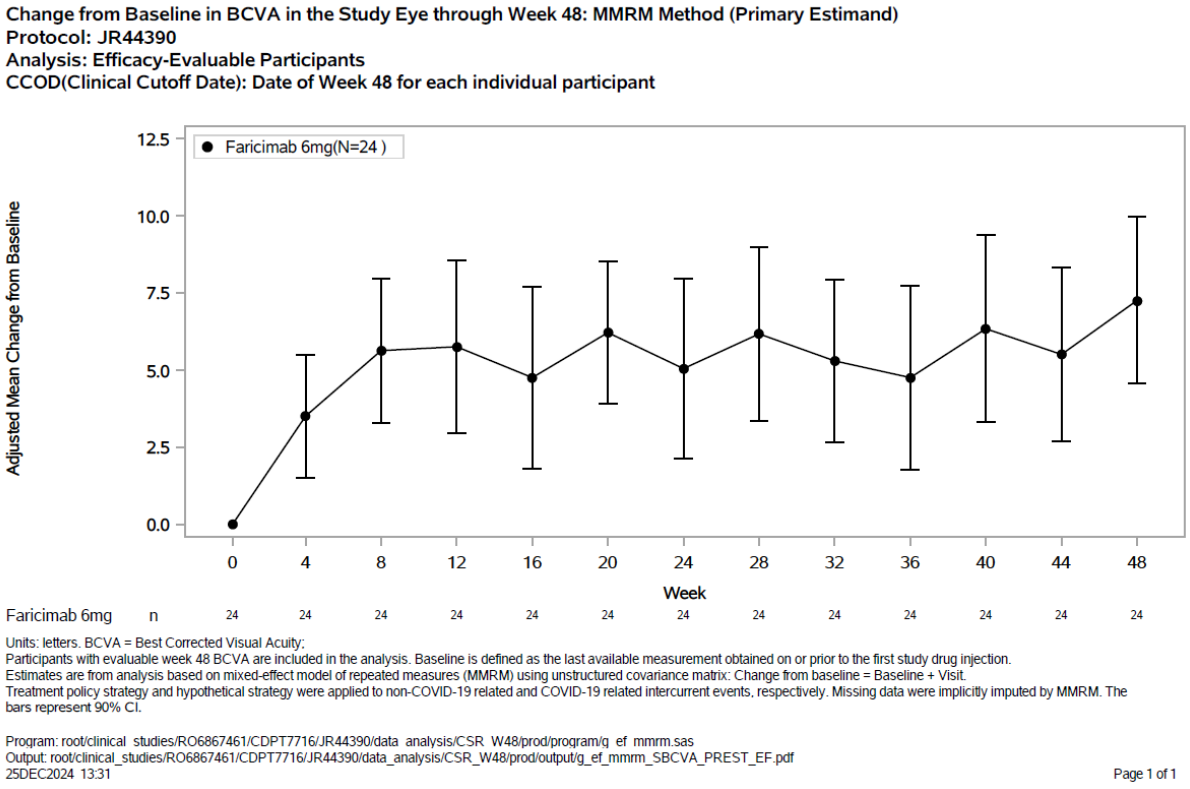
Visit Statistics	Faricimab 6mg (N=24)
Week 32	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.3 (1.53)
90% CI for Adjusted Mean	(2.7, 7.9)
95% CI for Adjusted Mean	(2.1, 8.5)
Week 36	
n	24
Adjusted Mean (SE)	4.8 (1.73)
90% CI for Adjusted Mean	(1.8, 7.7)
95% CI for Adjusted Mean	(1.1, 8.4)
Week 40	
n	24
Adjusted Mean (SE)	6.3 (1.77)
90% CI for Adjusted Mean	(3.3, 9.4)
95% CI for Adjusted Mean	(2.7, 10.0)
Week 44	
n	24
Adjusted Mean (SE)	5.5 (1.64)
90% CI for Adjusted Mean	(2.7, 8.3)
95% CI for Adjusted Mean	(2.1, 8.9)
Week 48	
n	24
Adjusted Mean (SE)	7.3 (1.58)
90% CI for Adjusted Mean	(4.5, 10.0)
95% CI for Adjusted Mean	(4.0, 10.5)

Units: letters. BCVA = Best Corrected Visual Acuity;
Participants with evaluable week 48 BCVA are included in the analysis. Baseline is defined as the last available measurement obtained on or prior to the first study drug injection.
Estimates are from analysis based on mixed-effect model of repeated measures (MMRM) using unstructured covariance matrix: Change from baseline = Baseline + Visit.
Treatment policy strategy and hypothetical strategy were applied to non-COVID-19 related and COVID-19 related intercurrent events, respectively. Missing data were implicitly imputed by MMRM.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/t_ef_mmrm.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF.out
25DEC2024 13:38 Page 2 of 2

[5.3.5.3-3 t_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF を再掲]

図 2.7.3.7-1　BCVA のベースライン時からの変化量の推移（JR44390試験，48週時まで，EP）



[5.3.5.3-3 g_ef_mmrm_SBCVA_PREST_EF を再掲]

目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要 7
2.7.4.1.1.2 試験デザイン 7
2.7.4.1.1.3 対象集団 8
2.7.4.1.1.4 解析対象期間，安全性データの提示方法 8
2.7.4.1.1.4.1 有害事象の収集 8
2.7.4.1.1.4.2 有害事象の重症度分類 8
2.7.4.1.1.4.3 有害事象の因果関係の評価 8
2.7.4.1.1.4.4 重篤な有害事象 8
2.7.4.1.1.4.5 特に注目すべき有害事象 9
2.7.4.1.1.4.6 臨床検査値異常 9
2.7.4.1.1.4.7 バイタルサイン異常 9
2.7.4.1.1.4.8 既存の病状の悪化 9
2.7.4.1.1.4.9 試験眼における病状の悪化 9
2.7.4.1.1.4.10 規制当局と合意した定義に基づく有害事象の集計 9
2.7.4.1.1.5 安全性の結果の概要 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
2.7.4.1.4 既往歴，前治療及び併用治療 13
2.7.4.1.5 新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019，COVID-19）の影響 14
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる眼の有害事象 14
2.7.4.2.1.1.1 試験眼に発現した有害事象 14
2.7.4.2.1.1.2 試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象 16
2.7.4.2.1.1.3 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象 16
2.7.4.2.1.2 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 16
2.7.4.2.1.3 試験眼に発現した重症度別有害事象 16
2.7.4.2.1.4 試験眼に発現した重篤な有害事象 17
2.7.4.2.1.5 試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 17
2.7.4.2.1.6 試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象 17
2.7.4.2.1.7 試験眼に発現した特に注目すべき有害事象 17
2.7.4.2.1.8 試験眼に発現した注目すべき有害事象 17
2.7.4.2.1.8.1 眼内炎症 17
2.7.4.2.1.8.2 網膜血管閉塞事象 18

2.7.4.2.1.8.3 眼内炎 18
2.7.4.2.1.8.4 網膜剥離・網膜裂孔 18
2.7.4.2.1.8.5 網膜色素上皮裂孔 18
2.7.4.2.1.8.6 眼圧上昇 18
2.7.4.2.1.9 死亡 18
2.7.4.2.1.10 眼以外に発現した有害事象 18
2.7.4.2.1.10.1 比較的よく見られる眼以外に発現した有害事象 18
2.7.4.2.1.10.2 眼以外に発現した重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.10.3 眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 21
2.7.4.2.1.10.4 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象 21
2.7.4.2.1.10.5 眼以外に発現した特に注目すべき有害事象 22
2.7.4.2.1.10.6 眼以外に発現した注目すべき有害事象 22
2.7.4.2.1.11 時期別有害事象の解析 24
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 24
2.7.4.2.3 48 週時までに発現した有害事象 25
2.7.4.2.3.1 治験薬の曝露状況 25
2.7.4.2.3.2 比較的よく見られる眼の有害事象 25
2.7.4.2.3.2.1 試験眼に発現した有害事象 25
2.7.4.2.3.2.2 試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象 27
2.7.4.2.3.2.3 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象 27
2.7.4.2.3.3 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 28
2.7.4.2.3.4 試験眼に発現した重症度別有害事象 28
2.7.4.2.3.5 試験眼に発現した重篤な有害事象 29
2.7.4.2.3.6 試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 29
2.7.4.2.3.7 試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象 29
2.7.4.2.3.8 試験眼に発現した特に注目すべき有害事象 30
2.7.4.2.3.9 試験眼に発現した注目すべき有害事象 30
2.7.4.2.3.9.1 眼内炎症 30
2.7.4.2.3.9.2 網膜血管閉塞事象 31
2.7.4.2.3.9.3 眼内炎 31
2.7.4.2.3.9.4 網膜剥離・網膜裂孔 31
2.7.4.2.3.9.5 網膜色素上皮裂孔 31
2.7.4.2.3.9.6 眼圧上昇 31
2.7.4.2.3.10 死亡 32
2.7.4.2.3.11 眼以外に発現した有害事象 32
2.7.4.2.3.11.1 比較的よく見られる眼以外に発現した有害事象 32
2.7.4.2.3.11.2 眼以外に発現した重篤な有害事象 35
2.7.4.2.3.11.3 眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 36
2.7.4.2.3.11.4 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象 36
2.7.4.2.3.11.5 眼以外に発現した特に注目すべき有害事象 37

2.7.4.2.3.11.6 眼以外に発現した注目すべき有害事象 37
2.7.4.2.3.12 時期別有害事象の解析 39
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 45
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 45
2.7.4.5.1 内因性要因 45
2.7.4.5.1.1 部分集団解析 45
2.7.4.5.1.2 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響 45
2.7.4.5.2 外因性要因 45
2.7.4.5.3 薬物相互作用 45
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 45
2.7.4.5.5 過量投与 45
2.7.4.5.6 薬物乱用 45
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 45
2.7.4.5.8 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 46
2.7.4.6 市販後データ 46
2.7.4.6.1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書からの安全性情報 46
2.7.4.6.1.1 通常の医薬品安全性監視活動 46
2.7.4.6.1.1.1 国内で集積された副作用・感染症症例報告からの検討 46
2.7.4.6.1.1.2 研究報告及び外国での措置報告からの検討 46
2.7.4.6.1.2 追加の医薬品安全性監視活動 47
2.7.4.6.2 PBRER からの安全性情報 47
2.7.4.6.2.1 PBRER の概要 47
2.7.4.6.2.2 PBRER からの検討結果 47
2.7.4.7 付録 48

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要 7
表 2.7.4.1.3-1 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性（JR44390試験，SP） 12
表 2.7.4.2.1.1.1-1 試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP） 15
表 2.7.4.2.1.1.1-2 試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP） 15
表 2.7.4.2.1.3-1 試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験，SP） 17
表 2.7.4.2.1.10.1-1 眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP） 19
表 2.7.4.2.1.10.1-2 眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP） 20
表 2.7.4.2.1.10.2-1 眼以外に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP） 21
表 2.7.4.2.1.10.4-1 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP） 21
表 2.7.4.2.1.10.6-1 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要（JR44390試験，SP） 23
表 2.7.4.2.1.10.6-2 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計（JR44390試験，SP） 24

表 2.7.4.2.3.2-1 48週時までに試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）.....26
表 2.7.4.2.3.2-2 48週時までに試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....27
表 2.7.4.2.3.4-1 48週時までに試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....29
表 2.7.4.2.3.7-1 48週時までに試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）.....30
表 2.7.4.2.3.9.1-1 48週時までに試験眼に発現した眼内炎症（JR44390試験，SP）.....31
表 2.7.4.2.3.9.6-1 48週時までに試験眼に発現した眼圧上昇（JR44390試験，SP）.....32
表 2.7.4.2.3.11.1-1 48週時までに眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）.33
表 2.7.4.2.3.11.1-2 48週時までに眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）.34
表 2.7.4.2.3.11.2-1 48週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....36
表 2.7.4.2.3.11.4-1 48週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）.....37
表 2.7.4.2.3.11.6.2-1 48週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要（JR44390試験，SP）.....38
表 2.7.4.2.3.11.6.2-2 48週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....39
表 2.7.4.2.3.12-1 時期別，試験眼に発現した有害事象の発現頻度（JR44390試験，SP）....40
表 2.7.4.2.3.12-2 時期別，眼以外に発現した有害事象の発現頻度（JR44390試験，SP）....41
表 2.7.4.7-1 試験眼に発現した副作用の集計（JR44390試験，SP）.....48
表 2.7.4.7-2 試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....48
表 2.7.4.7-3 試験眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP） 48
表 2.7.4.7-4 試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）.....49
表 2.7.4.7-5 試験眼又は非試験眼への本剤投与時に発現した有害事象（JR44390試験，SP）.....49
表 2.7.4.7-6 眼以外に発現した重症度別副作用の集計（JR44390試験，SP）.....50
表 2.7.4.7-7 眼以外に発現した重篤な副作用の集計（JR44390試験，SP）.....50
表 2.7.4.7-8 眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP） 50
表 2.7.4.7-9 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）.....51
表 2.7.4.7-10 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....52
表 2.7.4.7-11 48週時までに試験眼又は非試験眼への本剤投与時に発現した有害事象（JR44390試験，SP）.....53
表 2.7.4.7-12 48週時までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）.....54
表 2.7.4.7-13 48週時までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....55
表 2.7.4.7-14 48週時までに試験眼に発現した副作用の集計（JR44390試験，SP）.....55
表 2.7.4.7-15 48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）.....56
表 2.7.4.7-16 48週時までに試験眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP）.....56
表 2.7.4.7-17 48週時までに眼以外に発現した重症度別副作用の集計（JR44390試験，SP）.....56
表 2.7.4.7-18 48週時までに眼以外に発現した重篤な副作用の集計（JR44390試験，SP）..57

表 2.7.4.7-19 48週時までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP） 57

図一覧

図 2.7.4.1.1.2-1 JR44390試験の試験デザイン 7

略語一覧

略号	英名	和名
AS	angioid streaks	網膜色素線条
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CMD	cystoid macular degeneration	—
CME	cystoid macular edema	嚢胞様黄斑浮腫
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
eCRF	—	電子症例報告書
IOI	intraocular inflammation	眼内炎症
IVT	intravitreal	硝子体内
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standard MedDRA Queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SP	safety-evaluable participants	安全性解析集団
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

新生血管を伴う網膜色素線条（angioid streaks，AS）患者に対するファリシマブ（遺伝子組換え）（ファリシマブ又は別名，RO6867461）製剤（本剤）投与の安全性は，JR44390試験（国内第 III 相臨床試験）の成績で評価した。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

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

新生血管を伴う AS 患者に対する本剤投与の安全性は JR44390試験の安全性のデータカットオフ日（2024年2月6日）までの成績で評価した。

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	登録・解析例数
日本	JR44390 評価資料 5.3.5.2-1	III (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群	AS 患者	有効性及び安全性	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。最終投与から4週間後に最終来院	計24例

AS = angioid streaks; IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks

2.7.4.1.1.2 試験デザイン

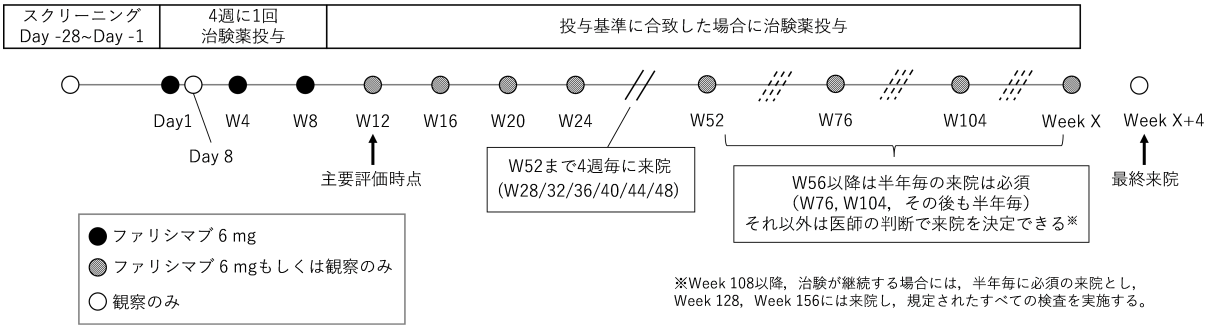
JR44390試験は，AS 患者における有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験であった。JR44390試験の試験デザインを図 2.7.4.1.1.2-1に示した。

試験に登録された AS 患者に本剤6.0 mg を，8週時まで3回，4週間隔で硝子体内投与した。12週以降は，AS の疾患活動に伴う以下の基準のいずれかに合致した場合，及び複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合に投与を継続した。

- 最高矯正視力（best corrected visual acuity，BCVA）の 5 文字以上の悪化（4 文字以下の場合は治験担当医師が必要と判断した場合）
- 新たな/持続的な網膜下液又は網膜内液の貯留（嚢胞様黄斑浮腫［cystoid macular edema，CME］及び cystoid macular degeneration［CMD］により視力の改善若しくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を継続しない）
- 新たな/持続的な黄斑出血

Day 1，Day 8，4週時から52週時までは4週ごと，以降は半年ごとの検査を必須とした。最終投与から4週間後に最終検査を実施した。

図 2.7.4.1.1.2-1 JR44390試験の試験デザイン



[5.3.5.2-1 図 9.1.1-1を再掲]

2.7.4.1.1.3 対象集団

主な安全性の評価は，JR44390試験の AS 患者を対象とした。

主な選択基準及び除外基準を2.7.3.2.2に，詳細は5.3.5.2-1 9.3に記載した。

2.7.4.1.1.4 解析対象期間，安全性データの提示方法

安全性解析集団（safety-evaluable participants，SP）は，本剤の投与を1回以上受けた全患者と定義した。

治験薬の投与期間は，最初の本剤投与から，本剤投与中止日又は本剤投与終了日のいずれか早い日までの期間とした。本申請の解析対象期間は，有害事象，併用薬，併用療法，逸脱についてはデータカットオフ日まで，それ以外においては各症例の12週時の主要解析時点までとした。

試験眼における本剤の曝露量（本剤の投与回数及び投与期間）を集計した。有害事象，重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象，治験実施計画書で定義した臨床検査値項目，バイタルサイン，その他の項目を安全性の評価項目とした。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象の収集

同意取得後から治験薬初回投与前までは，治験実施計画書で規定した処置に関連する重篤な有害事象のみ，治験薬初回投与以降は，すべての有害事象（定義は5.3.5.2-1 16.1.1 5.2.1参照）を対象とし，電子症例報告書（eCRF）に記録した。計画された試験期間よりも早く試験を中止した患者においては，中止時来院前までのすべての有害事象を収集した。

すべての有害事象が eCRF の「Adverse Event」に記録され，治験依頼者に報告された。eCRF の「Adverse Event」に記録された各有害事象について，治験責任医師，治験分担医師は重篤度，重症度及び因果関係を評価した。

JR44390試験における安全性データの収集方法の詳細は，総括報告書（5.3.5.2-1 16.1.1 5.3）に記載した。

症例報告書に記載の有害事象名は，MedDRA/J Ver. 25.1を基に基本語に置き換え，集計した。

2.7.4.1.1.4.2 有害事象の重症度分類

有害事象の重症度を以下の基準に従って判断した。

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

2.7.4.1.1.4.3 有害事象の因果関係の評価

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

2.7.4.1.1.4.4 重篤な有害事象

以下を重篤な有害事象と定義した。

- 死亡（実際に死因となった有害事象又は致死的な有害事象）
- 生命を脅かす有害事象（治験責任医師，治験分担医師により発現時点において患者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）
- 入院又は入院期間の延長を要する有害事象
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に至った有害事象

- 治験薬に曝露した母体が出産した児における先天異常・先天性欠損
- 治験責任医師，治験分担医師により重要な医学的事象であると判断された有害事象
- 視力を脅かす有害事象

2.7.4.1.1.4.5 特に注目すべき有害事象

以下を特に注目すべき有害事象と定義した。

- Hy’s Law で定義される，ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST の上昇を含む，薬剤性肝障害が疑われる有害事象
- 治験薬を介した可能性のある感染性病原体の伝播：病原性の有無を問わないすべての微生物，ウイルス又は感染性粒子。医薬品を投与した患者において，感染を示唆する臨床症状又は臨床検査結果から疑われる可能性がある。感染性物質の伝播は治験薬への混入が疑われる場合のみ適用される。
- 視力を脅かす有害事象；
  - 1 時間超持続する直近の視力と比べて 30 文字以上の視力低下に至った有害事象
  - 失明を回避するために内科的/外科的介入（抗感染症薬の硝子体内注射を伴う従来の手術，硝子体切除術，硝子体穿刺，若しくは生検，ガス注入を伴うレーザー治療若しくは網膜冷凍凝固術又は薬剤投与）が必要となった有害事象
  - 高度の眼内炎症（眼内炎，4+の前房内細胞/フレア，又は 4+の硝子体炎，眼内炎症）を伴う有害事象

2.7.4.1.1.4.6 臨床検査値異常

臨床検査値異常の内，以下を有害事象と定義した。

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

2.7.4.1.1.4.7 バイタルサイン異常

バイタルサイン異常の内，以下を有害事象と定義した。

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

2.7.4.1.1.4.8 既存の病状の悪化

本剤投与開始時点で既に存在していた疾患又は症状が，試験期間中に頻度，重症度，又は性質が悪化した場合にのみ，既存の病状を有害事象として収集した。

2.7.4.1.1.4.9 試験眼における病状の悪化

試験期間中に治験責任医師，治験分担医師により AS に関連する医学的事象又は症状の重症度又は発現頻度が予期せず悪化した，又は性質が変化したと判断された場合は，有害事象として収集した。

2.7.4.1.1.4.10 規制当局と合意した定義に基づく有害事象の集計

通常の有害事象の集計に加えて，試験眼における眼内炎症，網膜血管閉塞事象，眼内炎，網

膜剥離・網膜裂孔，眼圧上昇，網膜色素上皮裂孔，全身性の動脈血栓塞栓イベント及び血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）阻害作用に関連する有害事象の集計を示した。眼圧上昇は個々の試験で計画されたものではなく糖尿病黄斑浮腫/新生血管を伴う加齢黄斑変性の初回申請時に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と合意した定義を用いた集計とした。眼内炎症，網膜血管閉塞事象は個々の試験で計画されたものではなく網膜静脈閉塞症の申請時に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と合意した定義を用いた集計とした。

眼内炎症には，前房の炎症，脈絡網膜炎，虹彩毛様体炎，虹彩炎，角膜後面沈着物，角膜ぶどう膜炎，処置後炎症，ぶどう膜炎，硝子体炎，硝子体細胞，非感染性眼内炎，前房のフレア，眼の炎症，眼血管炎，網膜血管炎，毛様体炎，脈絡膜炎，非感染性脈絡網膜炎，前房内細胞，前房のフィブリン，前房蓄膿，網膜炎，中毒性前眼部症候群，ウイルス性角膜ぶどう膜炎，ウイルス性ぶどう膜炎，硝子体膿瘍，硝子体ヘイズ，閉塞性網膜血管炎及び出血性閉塞性網膜血管炎を含めた。

網膜血管閉塞事象には，網膜動脈塞栓症，網膜動脈閉塞，網膜静脈閉塞，黄斑虚血，眼虚血症候群，網膜動脈狭窄，網膜梗塞，網膜血管閉塞，静脈閉塞，網膜静脈血栓症，網膜血管血栓症及び動脈閉塞性疾患を含めた。

眼内炎には，眼内炎，カンジダ性眼内炎，真菌性眼内炎及び偽眼内炎を含めた。

網膜剥離・網膜裂孔には，裂孔原性網膜剥離，網膜剥離及び網膜裂孔を含めた。

眼圧上昇には，眼圧上昇，眼圧変動，眼圧検査異常及び高眼圧症を含めた。

網膜色素上皮裂孔は網膜色素上皮裂孔を含めた。

動脈血栓塞栓イベントには，動脈の塞栓および血栓（標準検索式［Standard MedDRA Queries, SMQ］），心筋梗塞（SMQ），その他の虚血性心疾患（SMQ），虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）を含めた。

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象には，高血圧（SMQ），出血（SMQ），中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ），出血性中枢神経系血管障害（SMQ），動脈の塞栓および血栓（SMQ），心筋梗塞（SMQ），その他の虚血性心疾患（SMQ），虚血性中枢神経系血管障害（SMQ），静脈の塞栓および血栓（SMQ）を含めた。

2.7.4.1.1.5 安全性の結果の概要

JR44390試験の試験デザインは2.7.3.2.1に記載した。

1) 患者背景

患者の内訳の詳細は5.3.5.2-1 10.1に示した。

人口統計学的特性及び眼の特性の詳細は5.3.5.2-1 11.2に示した。

2) 治験薬の曝露状況

治験薬の投与の詳細を5.3.5.2-1 12.1に示した。

本治験に24例が登録され，試験眼に対して，本剤6.0 mg を Day 1から4週間隔で3回連続硝子体内注射し，12週時以降は本剤6.0 mg を「Week 12以降の投与基準」に合致した場合に硝子体内注射した。非試験眼に対しては，治療が必要と治験担当医師が判断した場合に，本剤6.0 mg を試験眼と同様の用法で投与した。全例に治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。

3) 安全性の結果

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った眼の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。
また，注目すべき有害事象として定義した眼内炎症，網膜血管閉塞事象，眼内炎，網膜剥離・網膜裂孔，網膜色素上皮裂孔，眼圧上昇は認められなかった。

試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。
死亡例，重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った試験眼又は非試験眼の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。

非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の発現頻度は16.7%（4/24例）であり，その内訳は眼精疲労，眼瞼炎，結膜出血，ドライアイ，流涙増加，眼充血及び一過性視力低下がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。
重篤な有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は一過性視力低下で，特に注目すべき有害事象であった。重症度は軽度，治験薬との因果関係は否定された。
死亡例，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

眼以外に発現した有害事象の発現頻度は50.0%（12/24例）であった。2例以上で眼以外に発現した有害事象は，上咽頭炎が3例（12.5%），ＣＯＶＩＤ－１９，帯状疱疹及び挫傷がそれぞれ2例（8.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度は1例を除き軽度又は中等度であり，重症度が高度の眼以外に発現した有害事象は急性胆嚢炎で，治験薬との因果関係は否定された。
重篤な有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であり，その内訳は急性胆嚢炎及び憩室炎がそれぞれ1例（4.2%）であった。急性胆嚢炎の1例の重症度は高度，憩室炎の1例の重症度は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。
眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は憩室炎が1例（4.2%）で，治験薬との因果関係は否定された。
死亡例，治験薬の投与中止又は治験中止に至った眼以外の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。
また，注目すべき有害事象として定義した動脈血栓塞栓イベントは認められず，VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であった。その内訳は挫傷が2例（8.3%），血圧上昇が1例（4.2%）であり，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

AS 患者に対する本剤投与の安全性は JR44390試験のみで評価した。
JR44390試験の暴露状況は2.7.4.1.1.5 2)に示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

年齢の中央値は67.5歳（範囲：50～84歳）であり，65歳以上が16例，女性が14例，AS 診断時からの期間の平均値（SD）は66.57カ月（96.56カ月）であった。
ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，56.0文字（範囲：24～75文字）で，このうち54文字以下は11例，55文字以上73文字以下は12例，74文字以上は1例であった。中心領域網膜

厚の中央値は324.0 μm（範囲：167～704 μm）であった（表 2.7.4.1.3-1）。

表 2.7.4.1.3-1　ベースライン時の人口統計学的患者背景及び眼の疾患特性（JR44390試験，SP）

Demographic Data
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
Sex	
n	24
Male	10 (41.7%)
Female	14 (58.3%)
Age (yr)	
n	24
Mean (SD)	66.7 (8.7)
Median	67.5
Min ; Max	50 ; 84
Age group (yr)	
n	24
< 65	8 (33.3%)
>= 65	16 (66.7%)
Weight (kg)	
n	24
Mean (SD)	57.88 (12.46)
Median	56.05
Min ; Max	38.0 ; 89.3
Height (cm)	
n	24
Mean (SD)	156.93 (8.36)
Median	157.50
Min ; Max	142.0 ; 173.3
Body Mass Index (kg/m2)	
n	24
Mean (SD)	23.40 (4.08)
Median	22.22
Min ; Max	17.3 ; 34.0
Race	
n	24
Asian	24 (100%)
Fertility Status	
n	14
Postmenopausal	14 (100%)
Study Eye	
n	24
Right	12 (50.0%)
Left	12 (50.0%)

AS = Angioid Streaks; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CST = Central Subfield Thickness; PXE =Pseudoxanthoma Elasticum; CST is defined as the distance between internal limiting membrane (ILM) and Bruch's membrane (BM), as assessed by central reading center (CRC).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/dmt01_SE.out
06JUN2024 17:12 Page 1 of 2

Demographic Data
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
Months since AS diagnosis in the Study Eye	
n	24
Mean (SD)	66.57 (96.56)
Median	35.38
Min ; Max	0.5 ; 437.7
BCVA (Study Eye) (letters)	
n	24
Mean (SD)	55.5 (16.5)
Median	56.0
Min ; Max	24 ; 75
BCVA (Study Eye) (letters) Category	
n	24
>= 74 (20/32 or better)	1 (4.2%)
73 - 55 (between 20/40 and 20/80)	12 (50.0%)
<= 54 (20/80 or worse)	11 (45.8%)
CST (ILM-BM) (microns)	
n	24
Mean (SD)	334.6 (111.6)
Median	324.0
Min ; Max	167 ; 704
PXE Result	
n	15
Definite	9 (60.0%)
Possible	1 (6.7%)
PXE Denied	5 (33.3%)

AS = Angioid Streaks; BCVA = Best-corrected Visual Acuity; CST = Central Subfield Thickness; PXE =Pseudoxanthoma Elasticum; CST is defined as the distance between internal limiting membrane (ILM) and Bruch's membrane (BM), as assessed by central reading center (CRC).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/dmt01_SE.out
06JUN2024 17:12 Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 表 11.2-1を再掲]

2.7.4.1.4 既往歴，前治療及び併用治療

試験眼に10%以上認められた既往歴は，白内障が24例中11例（45.8%）であった（5.3.5.2-1 mht01_SOCULMH_SE）。

眼以外に10%以上認められた既往歴は，高血圧が24例中12例（50.0%），不眠症が6例（25.0%），便秘，季節性アレルギーが5例（20.8%），脂質異常症，高脂血症及び高尿酸血症がそれぞれ4例（16.7%），高コレステロール血症が3例（12.5%）であった（5.3.5.2-1 mht01_NOCULMH_SE）。

試験眼の AS 対して1回以上の治療を受けた患者は24例中17例（70.8%）であり，その内訳はアフリベルセプトが11例（45.8%），ラニビズマブが8例（33.3%），ラニビズマブの後発製剤が4例（16.7%），ベバシズマブが3例（12.5%），ブロルシズマブが1例（4.2%）であった（5.3.5.2-1 cmt01pre_SOCULCM_SE）。

試験眼に1回以上の併用薬の治療を受けた患者は24例中5例（20.8%）であり，2例以上で認められた治療は，ジクアホソルナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムがそれぞれ2例（8.3%）であった（5.3.5.2-1 cmt01_SOCULCM_SE）。眼以外の疾患に対して1回以上の併用薬の治療を受けた患者は24例中22例（91.7%）であり，10%以上で認められた治療は，パラセタモール，インフルエンザワクチンが6例（25.0%），オルメサルタンメドキソミル，ゾルピデム酒石酸

塩，アトルバスタチン三水和物カルシウム，ロスバスタチンカルシウム及びアムロジピンベシル酸塩が4例（16.7%），アセチルサリチル酸，エチゾラム，酸化マグネシウム，ファモチジン，アトルバスタチンカルシウムが3例（12.5%）であった（5.3.5.2-1 cmt01_NOCULCM_SE）。

2.7.4.1.5 新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019，COVID-19）の影響

JR44390試験において，COVID-19に関連する Major protocol deviation は認められず，またCOVID-19パンデミックに関連する治験実施計画書逸脱や観察・検査項目の欠測はなかった。本治験の実施，被験者及び治験データの収集・解析に対する COVID-19パンデミックの影響は最小限であった（5.3.5.2-1 10.2）。

COVID-19の有害事象を含む有害事象の一覧を5.3.5.2-1 ael02_AP に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

本申請における安全性の主要解析は，AS 患者を対象とした第 III 相臨床試験（JR44390試験）の SP に基づく。JR44390試験の安全性の結果の概要は2.7.4.1.1.5に示した。

AS を対象とした試験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる眼の有害事象

2.7.4.2.1.1.1 試験眼に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった（表 2.7.4.2.1.1.1-1，表 2.7.4.2.1.1.1-2）。

試験眼に発現した有害事象の100人年あたりの発現頻度は39.82であった（5.3.5.2-1 aet01yr_SOCULAE_SE）。その内訳は結膜出血が15.93，眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ7.96であった（5.3.5.2-1 aet02yr_SOCULAE_SE）。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験, SP）

Safety Summary in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	5 (20.8%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	0
SAE - Related	0
SAE other than death	0
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	5 (20.8%)
Mild - Related	0
Moderate	0
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_SOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:13 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.1-1を再掲]

表 2.7.4.2.1.1.1-2 試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験, SP）

Adverse Events in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	5 (20.8%)
眼障害	
Total number of participants with at least one adverse event	5 (20.8%)
結膜出血	2 (8.3%)
ドライアイ	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	1 (4.2%)
流涙増加	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02j_SOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.1.1-1を再掲]

2.7.4.2.1.1.2 試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-5）。

重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 表 12.2.1-2）。

2.7.4.2.1.1.3 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の発現頻度は16.7%（4/24例）であり，その内訳は眼精疲労，眼瞼炎，結膜出血，ドライアイ，流涙増加，眼充血及び一過性視力低下がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-9，表 2.7.4.7-10）。

重篤な有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は一過性視力低下で，特に注目すべき有害事象であった。重症度は軽度，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 ael02_AP）。

重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-9）。

2.7.4.2.1.2 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-1）。

2.7.4.2.1.3 試験眼に発現した重症度別有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，いずれも重症度は軽度であり，治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.3-1，5.3.5.2-1 aet03_SOCULAE_REL_SE）。

表 2.7.4.2.1.3-1 試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験, SP）

Adverse Events by Greatest Intensity in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	Faricimab 6mg (N=24)
- Any adverse events -	- Any Intensity -	5 (20.8%)
	Mild	5 (20.8%)
眼障害		
- Overall -	- Any Intensity -	5 (20.8%)
	Mild	5 (20.8%)
結膜出血	- Any Intensity -	2 (8.3%)
	Mild	2 (8.3%)
ドライアイ	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
流涙増加	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at

2.7.4.2.1.8.2 網膜血管閉塞事象

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は認められなかった（5.3.5.2-1 aet01_SOCULAE_RVO2_SE）。

2.7.4.2.1.8.3 眼内炎

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎は認められなかった（5.3.5.2-1 aet01_SOCULAE_ENDO_SE）。

2.7.4.2.1.8.4 網膜剥離・網膜裂孔

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜剥離・網膜裂孔は認められなかった（5.3.5.2-1 aet01_SOCULAE_RDT_SE）。

2.7.4.2.1.8.5 網膜色素上皮裂孔

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜色素上皮裂孔は認められなかった（5.3.5.2-1 aet01_SOCULAE_RPE_SE）。

2.7.4.2.1.8.6 眼圧上昇

同意取得時からデータカットオフ日までに試験眼に発現した眼圧上昇は認められなかった（5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_IPI2_SE）。

2.7.4.2.1.9 死亡

同意取得時からデータカットオフ日までに死亡は認められなかった（表 2.7.4.2.1.10.1-1）。

2.7.4.2.1.10 眼以外に発現した有害事象

2.7.4.2.1.10.1 比較的よく見られる眼以外に発現した有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.10.1-1に，眼以外に発現した有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.10.1-2に，眼以外に発現した重症度別有害事象の集計を5.3.5.2-1 aet03_NOCULAE_SE に，眼以外に発現した副作用の集計を表 2.7.4.7-6に示した。

眼以外に発現した有害事象の発現頻度は50.0%（12/24例）であった（表 2.7.4.2.1.10.1-1）。2例以上で眼以外に発現した有害事象は，上咽頭炎が3例（12.5%），ＣＯＶＩＤ－１９，帯状疱疹及び挫傷がそれぞれ2例（8.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.10.1-2）。

眼以外に発現した有害事象の重症度は1例を除き軽度又は中等度であり，重症度が高度の眼以外に発現した有害事象は急性胆嚢炎で，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.1.10.1-1 眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Safety Summary through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	12 (50.0%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	2 (8.3%)
SAE - Related	0
SAE other than death	2 (8.3%)
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	9 (37.5%)
Mild - Related	0
Moderate	6 (25.0%)
Moderate - Related	0
Severe	1 (4.2%)
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_NOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:14 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.1-3を再掲]

表 2.7.4.2.1.10.1-2　眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	12 (50.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of participants with at least one adverse event	8 (33.3%)
上咽頭炎	3 (12.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (8.3%)
帯状疱疹	2 (8.3%)
インフルエンザ	1 (4.2%)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (4.2%)
憩室炎	1 (4.2%)
股部白癬	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of participants with at least one adverse event	3 (12.5%)
挫傷	2 (8.3%)
足関節部骨折	1 (4.2%)
神経系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	2 (8.3%)
感覚鈍麻	1 (4.2%)
後頭神経痛	1 (4.2%)
肝胆道系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
急性胆嚢炎	1 (4.2%)
胆石症	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
関節炎	1 (4.2%)
変形性関節症	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
口腔咽頭痛	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
卵巣嚢胞	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
手皮膚炎	1 (4.2%)
臨床検査	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
血圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02j_NOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.1-1を再掲]

2.7.4.2.1.10.2　眼以外に発現した重篤な有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した重篤な有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.10.2-1に，眼以外に発現した重篤な副作用の集計を表 2.7.4.7-7に示した。

眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であり，その内訳は急性胆嚢炎及び憩室炎がそれぞれ1例（4.2%）であった。急性胆嚢炎の1例の重症度は高度，憩室炎の1例の重症度は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.1.10.2-1 眼以外に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Serious Adverse Events through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Hepatobiliary disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_SER_SE.out
06JUN2024 17:45 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.2-1を再掲]

2.7.4.2.1.10.3 眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-8）。

2.7.4.2.1.10.4 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.10.4-1に示した。

眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は憩室炎が1例（4.2%）で，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.1.10.1-1）。

表 2.7.4.2.1.10.4-1 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Leading to Interruption of Faricimab through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_DSM_SE.out
06JUN2024 17:46 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.4-1を再掲]

2.7.4.2.1.10.5 眼以外に発現した特に注目すべき有害事象

同意取得時からデータカットオフ日までに眼以外に発現した特に注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.1.10.1-1，5.3.5.2-1 ael02_AP）。

2.7.4.2.1.10.6 眼以外に発現した注目すべき有害事象

本項で記載した各有害事象の定義を2.7.4.1.1.4.10に記載した。

2.7.4.2.1.10.6.1 動脈血栓塞栓イベント

同意取得時からデータカットオフ日までに動脈血栓塞栓イベントは認められなかった（5.3.5.2-1 aet01_NOCULAE_ATE2_SE）。

2.7.4.2.1.10.6.2 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の定義を2.7.4.1.1.4.10に，VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要を表 2.7.4.2.1.10.6-1に，VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計を表 2.7.4.2.1.10.6-2に示した。

同意取得時からデータカットオフ日までの VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であった。その内訳は挫傷が2例（8.3%），血圧上昇が1例（4.2%）であり，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1.10.6-1 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Safety Summary Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	2 (8.3%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	0
SAE - Related	0
SAE other than death	0
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	2 (8.3%)
Mild - Related	0
Moderate	1 (4.2%)
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Non-ocular adverse events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 (APTC2) terms = Hypertension (SMQ), Haemorrhages (SMQ), Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), Myocardial infarction (SMQ), Other ischaemic heart disease (SMQ), Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, venous (SMQ).
Hypertension terms = Hypertension (narrow).
Hemorrhage terms = Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (narrow), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (narrow).
Embolic and thrombotic events, arterial terms = Embolic and thrombotic events, arterial (narrow), Myocardial infarction (narrow), Other ischaemic heart disease (narrow), Ischaemic central nervous system vascular conditions (narrow)
Embolic and thrombotic events, venous terms = Embolic and thrombotic events, venous (narrow).
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_NOCULAE_APTC2_SE.out
06JUN2024 17:37 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.6-1を再掲]

表 2.7.4.2.1.10.6-2 VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

Anti-VEGF Effect Revised Definition 2 MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Overall total number of events		3
Haemorrhages		
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Total number of events		2
Contusion	挫傷	2 (8.3%)
Hypertension		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Total number of events		1
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Non-ocular adverse events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 (APTC2) terms = Hypertension (SMQ), Haemorrhages (SMQ), Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), Myocardial infarction (SMQ), Other ischaemic heart disease (SMQ), Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, venous (SMQ).
Hypertension terms = Hypertension (narrow).
Hemorrhage terms = Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (narrow), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (narrow).
Embolic and thrombotic events, arterial terms = Embolic and thrombotic events, arterial (narrow), Myocardial infarction (narrow), Other ischaemic heart disease (narrow), Ischaemic central nervous system vascular conditions (narrow)
Embolic and thrombotic events, venous terms = Embolic and thrombotic events, venous (narrow).

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/t_ae_cat.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/t_ae_cat_NOCULAE_APTC2_SE.out
06JUN2024 17:39 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.6-2を再掲]

2.7.4.2.1.11 時期別有害事象の解析

JR44390試験では，12週時のデータカットオフ時点で時期別有害事象の評価に十分な有害事象の発現が認められておらず，時期ごとの初回発現した有害事象の発現例数及び頻度の集計を実施していない。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

JR44390試験で，12週時来院前までに以下の有害事象は発現しなかった。

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

JR44390試験で，データカットオフ日までに眼以外に発現した重篤な有害事象の叙述は5.3.5.2-1 12.3.2に示した。

2.7.4.2.3 48週時までに発現した有害事象

本項では JR44390試験の同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに発現した有害事象を示した。

本試験の48週時までの安全性プロファイルは，本試験の12週時までの安全性プロファイル及び本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致しており，本剤の忍容性は概ね良好に継続していた。

2.7.4.2.3.1 治験薬の曝露状況

試験眼に対する本剤の投与期間の中央値は43.29週（範囲：8.1～49.1週），投与回数の中央値は6.5回（範囲：3～13回）であった（5.3.5.3-3 t_ex_SOCULEX_SE）。

2.7.4.2.3.2 比較的よく見られる眼の有害事象

2.7.4.2.3.2.1 試験眼に発現した有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は41.7%（10/24例）であり，その内訳はドライアイ，結膜出血が2例（8.3%），アレルギー性結膜炎，眼瞼腫脹，眼瞼痙攣，視力低下，虹彩炎，流涙増加，結膜炎及び眼圧上昇がそれぞれ1例（4.2%）であった（表 2.7.4.2.3.2-1，表 2.7.4.2.3.2-2）。

表 2.7.4.2.3.2-1　48週時までに試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験, SP）

Safety Summary in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	10 (41.7%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	0
SAE - Related	0
SAE other than death	0
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE leading to study discontinuation	0
AE of Special Interest	0
AE by severity	
Mild	10 (41.7%)
Mild - Related	0
Moderate	0
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest related to sight threatening	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet01_SOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:21 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet01_SOCULAE_SE を再掲]

表 2.7.4.2.3.2-2　48週時までに試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	10 (41.7%)
眼障害	
Total number of participants with at least one adverse event	9 (37.5%)
ドライアイ	2 (8.3%)
結膜出血	2 (8.3%)
アレルギー性結膜炎	1 (4.2%)
眼瞼腫脹	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	1 (4.2%)
視力低下	1 (4.2%)
虹彩炎	1 (4.2%)
流涙増加	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
結膜炎	1 (4.2%)
臨床検査	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
眼圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02j_SOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:28 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02j_SOCULAE_SE を再掲]

2.7.4.2.3.2.2　試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼又は非試験眼への本剤の投与時に発現した有害事象の発現頻度は50.0%（12/24例）であり，その内訳は結膜出血が4例（16.7%），ドライアイが2例（8.3%），眼瞼痙攣，アレルギー性結膜炎，虹彩炎，流涙増加，眼瞼腫脹，視力低下，結膜炎及び眼圧上昇がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-3 aet01_OCULAFAR_SE，表 2.7.4.7-11）。

重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_OCULAFAR_SE）。

2.7.4.2.3.2.3　非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の発現頻度は33.3%（8/24例）であり，その内訳はドライアイが2例（8.3%），眼精疲労，眼瞼炎，結膜出血，結膜充血，アレルギー性結膜炎，流涙増加，一過性視力低下，結膜炎及び麦粒腫がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.7-12，表 2.7.4.7-13）。

重篤な有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は一過性視力低下で，特に注目すべき有害事象であった。重症度は軽度，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-3

ael02_AP）。

重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-12）。

2.7.4.2.3.3 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-14）。

2.7.4.2.3.4 試験眼に発現した重症度別有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した有害事象の発現頻度は41.7%（10/24例）であり，いずれも重症度は軽度であり，治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.3.4-1，5.3.5.3-3 aet03_SOCULAE_REL_SE）。

表 2.7.4.2.3.4-1　48週時までに試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events by Greatest Intensity in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	Faricimab 6mg (N=24)
- Any adverse events -	- Any Intensity -	10 (41.7%)
	Mild	10 (41.7%)
眼障害		
- Overall -	- Any Intensity -	9 (37.5%)
	Mild	9 (37.5%)
ドライアイ	- Any Intensity -	2 (8.3%)
	Mild	2 (8.3%)
結膜出血	- Any Intensity -	2 (8.3%)
	Mild	2 (8.3%)
アレルギー性結膜炎	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
眼瞼腫脹	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
視力低下	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
虹彩炎	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
流涙増加	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
結膜炎	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
臨床検査		
- Overall -	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
眼圧上昇	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a participant contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet03j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet03j_SOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:29 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet03j_SOCULAE_SE を再掲]

2.7.4.2.3.5　試験眼に発現した重篤な有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-15）。

2.7.4.2.3.6　試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-16，5.3.5.3-3 dsl02_AP）。

2.7.4.2.3.7　試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は虹彩炎及び眼圧上昇がそれぞれ1例

（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.7-1，5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.7-1　48週時までに試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Adverse Events Leading to Interruption of Faricimab in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Eye disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Iritis	虹彩炎	1 (4.2%)
Investigations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_DSM_SE.out
25DEC2024 13:25 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_DSM_SE を改変]

2.7.4.2.3.8　試験眼に発現した特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の定義は2.7.4.1.1.4.5に示した。

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した特に注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.3.2-1）。

2.7.4.2.3.9　試験眼に発現した注目すべき有害事象

本項で記載した各有害事象の定義を2.7.4.1.1.4.10に記載した。

2.7.4.2.3.9.1　眼内炎症

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した規制当局と合意した定義に基づく眼内炎症の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は虹彩炎が1例（4.2%）に3件であった。いずれも非重篤，軽度であり，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.9.1-1，5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.9.1-1　48週時までに試験眼に発現した眼内炎症（JR44390試験，SP）

Adverse Events Related to Intraocular Inflammation Revised Definition 2 in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Eye disorders	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Iritis 虹彩炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Intraocular inflammation (IOI) terms = Anterior chamber inflammation, Chorioretinitis, Iridocyclitis, Iritis, Keratic precipitates, Keratouveitis, Post procedural inflammation, Uveitis, Vitritis, Vitreal cells, Non-infectious endophthalmitis, Anterior chamber flare, Eye inflammation, Ocular vasculitis, Retinal vasculitis, Cyclitis, Choroiditis, Noninfective chorioretinitis, Anterior chamber cell, Anterior chamber fibrin, Hypopyon, Retinitis, Toxic anterior segment syndrome, Viral keratouveitis, Viral uveitis, Vitreous abscess, Vitreous haze, Retinal occlusive vasculitis, Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_IOI2_SE.out
25DEC2024 13:26 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_IOI2_SE を改変]

2.7.4.2.3.9.2　網膜血管閉塞事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜血管閉塞事象は認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_SOCULAE_RVO2_SE）。

2.7.4.2.3.9.3　眼内炎

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した眼内炎は認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_SOCULAE_ENDO_SE）。

2.7.4.2.3.9.4　網膜剥離・網膜裂孔

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜剥離・網膜裂孔は認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_SOCULAE_RDT_SE）。

2.7.4.2.3.9.5　網膜色素上皮裂孔

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した網膜色素上皮裂孔は認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_SOCULAE_RPE_SE）。

2.7.4.2.3.9.6　眼圧上昇

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに試験眼に発現した規制当局と合意した定義に基づく眼圧上昇の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は眼圧上昇が1例（4.2%）に3件であった。いずれも非重篤，軽度であり，治験薬との因果関係は否定された（表2.7.4.2.3.9.6-1，5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.9.6-1　48週時までに試験眼に発現した眼圧上昇（JR44390試験，SP）

Adverse Events Related to Intraocular Pressure Increased Revised Definition 2 in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Investigations	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Intraocular pressure increased　眼圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Intraocular Pressure Increased terms = Intraocular pressure increased, Intraocular pressure fluctuation, Intraocular pressure test abnormal, Ocular hypertension.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_IPI2_SE.out
25DEC2024 13:26 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_IPI2_SE を改変]

2.7.4.2.3.10　死亡

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに死亡は認められなかった（表 2.7.4.2.3.11.1-1）。

2.7.4.2.3.11　眼以外に発現した有害事象

2.7.4.2.3.11.1　比較的よく見られる眼以外に発現した有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに眼以外に発現した有害事象の概要を表 2.7.4.2.3.11.1-1に，眼以外に発現した有害事象の集計を表 2.7.4.2.3.11.1-2に，眼以外に発現した重症度別有害事象の集計を5.3.5.3-3 aet03_NOCULAE_SE に，眼以外に発現した副作用の集計を表 2.7.4.7-17に示した。

眼以外に発現した有害事象の発現頻度は66.7%（16/24例）であった。2例以上で眼以外に発現した有害事象は，上咽頭炎が4例（16.7%），ＣＯＶＩＤ－１９及び関節痛がそれぞれ3例（12.5%），帯状疱疹，挫傷及び手皮膚炎がそれぞれ2例（8.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.11.1-1，表 2.7.4.2.3.11.1-2）。

眼以外に発現した有害事象の重症度は1例を除き軽度又は中等度であり，重症度が高度の眼以外に発現した有害事象は急性胆嚢炎で，治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.11.1-1　48週時までに眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Safety Summary through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	16 (66.7%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	2 (8.3%)
SAE - Related	0
SAE other than death	2 (8.3%)
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE leading to study discontinuation	0
AE of Special Interest	0
AE by severity	
Mild	13 (54.2%)
Mild - Related	0
Moderate	8 (33.3%)
Moderate - Related	0
Severe	1 (4.2%)
Severe - Related	0
AE of Special Interest related to sight threatening	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet01_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:15 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet01_NOCULAE_SE を再掲]

表 2.7.4.2.3.11.1-2 48週時までに眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験, SP）

Non-Ocular Adverse Events through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	16 (66.7%)
感染症および寄生虫症	
Total number of participants with at least one adverse event	10 (41.7%)
上咽頭炎	4 (16.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (12.5%)
帯状疱疹	2 (8.3%)
インフルエンザ	1 (4.2%)
気管支炎	1 (4.2%)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (4.2%)
憩室炎	1 (4.2%)
股部白癬	1 (4.2%)
上気道感染	1 (4.2%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	4 (16.7%)
関節痛	3 (12.5%)
関節リウマチ	1 (4.2%)
変形性関節症	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of participants with at least one adverse event	3 (12.5%)
挫傷	2 (8.3%)
足関節部骨折	1 (4.2%)
靭帯捻挫	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	3 (12.5%)
手皮膚炎	2 (8.3%)
皮膚嚢腫	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of participants with at least one adverse event	2 (8.3%)
口腔咽頭痛	1 (4.2%)
口腔咽頭不快感	1 (4.2%)
神経系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	2 (8.3%)
感覚鈍麻	1 (4.2%)
後頭神経痛	1 (4.2%)
末梢性ニューロパチー	1 (4.2%)
胃腸障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
悪心	1 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
発熱	1 (4.2%)
肝胆道系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
急性胆嚢炎	1 (4.2%)
胆石症	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02j_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:27 Page 1 of 2

Non-Ocular Adverse Events through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
血管障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
高血圧	1 (4.2%)
腎および尿路障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
緊張性膀胱	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
卵巣嚢胞	1 (4.2%)
精神障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
不安障害	1 (4.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
紅色肥厚症	1 (4.2%)
臨床検査	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
血圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02j_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:27 Page 2 of 2

[5.3.5.3-3 aet02j_NOCULAE_SE を再掲]

2.7.4.2.3.11.2 眼以外に発現した重篤な有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに眼以外に発現した重篤な有害事象の集計を表 2.7.4.2.3.11.2-1に，眼以外に発現した重篤な副作用の集計を表 2.7.4.7-18に示した。

眼以外に発現した重篤な有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であり，その内訳は急性胆嚢炎及び憩室炎がそれぞれ1例（4.2%）であった。急性胆嚢炎の1例の重症度は高度，憩室炎の1例の重症度は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.11.2-1, 5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.11.2-1　48週時までに眼以外に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Serious Adverse Events through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Hepatobiliary disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_NOCULAE_SER_SE.out
25DEC2024 13:24 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_NOCULAE_SER_SE を改変]

2.7.4.2.3.11.3　眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4.7-19）。

2.7.4.2.3.11.4　眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の集計を表 2.7.4.2.3.11.4-1に示した。

眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は憩室炎が1例（4.2%）で，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.11.4-1，5.3.5.3-3 ael02_AP）。

表 2.7.4.2.3.11.4-1　48週時までに眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Leading to Interruption of Faricimab through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Infections and infestations	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
Diverticulitis 憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_NOCULAE_DSM_SE.out
25DEC2024 13:23 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_NOCULAE_DSM_SE を改変]

2.7.4.2.3.11.5　眼以外に発現した特に注目すべき有害事象

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに眼以外に発現した特に注目すべき有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2.3.11.1-1，5.3.5.3-3 ael02_AP）。

2.7.4.2.3.11.6　眼以外に発現した注目すべき有害事象

本項で記載した各有害事象の定義を2.7.4.1.1.4.10に記載した。

2.7.4.2.3.11.6.1　動脈血栓塞栓イベント

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までに動脈血栓塞栓イベントは認められなかった（5.3.5.3-3 aet01_NOCULAE_ATE2_SE）。

2.7.4.2.3.11.6.2　VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象

VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の定義を2.7.4.1.1.4.10に，48週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要を表 2.7.4.2.3.11.6.2-1に，VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計を表 2.7.4.2.3.11.6.2-2に示した。

同意取得時から48週時のデータカットオフ日までの VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現頻度は12.5%（3/24例）であった。その内訳は挫傷が2例（8.3%），血圧上昇及び高血圧が1例（4.2%）であり，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との因果関係は否定された（表 2.7.4.2.3.11.6.2-1，表 2.7.4.2.3.11.6.2-2）。

表 2.7.4.2.3.11.6.2-1　48週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の概要（JR44390試験, SP）

Non-Ocular Safety Summary Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	3 (12.5%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	0
SAE - Related	0
SAE other than death	0
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE leading to study discontinuation	0
AE of Special Interest	0
AE by severity	
Mild	3 (12.5%)
Mild - Related	0
Moderate	1 (4.2%)
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest related to sight threatening	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Non-ocular adverse events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 (APTC2) terms = Hypertension (SMQ), Haemorrhages (SMQ), Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), Myocardial infarction (SMQ), Other ischaemic heart disease (SMQ), Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, venous (SMQ).
Hypertension terms = Hypertension (narrow).
Hemorrhage terms = Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (narrow), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (narrow).
Embolic and thrombotic events, arterial terms = Embolic and thrombotic events, arterial (narrow), Myocardial infarction (narrow), Other ischaemic heart disease (narrow), Ischaemic central nervous system vascular conditions (narrow)
Embolic and thrombotic events, venous terms = Embolic and thrombotic events, venous (narrow).
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet01_NOCULAE_APTC2_SE.out
25DEC2024 13:15 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet01_NOCULAE_APTC2_SE を再掲]

表 2.7.4.2.3.11.6.2-2　48週時までに発現した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Anti-VEGF Effect Revised Definition 2 MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		3 (12.5%)
Overall total number of events		4
Haemorrhages		
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Total number of events		2
Contusion	挫傷	2 (8.3%)
Hypertension		
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Total number of events		2
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (4.2%)
Hypertension	高血圧	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
Non-ocular adverse events Related to anti-VEGF Effect Revised Definition 2 (APTC2) terms = Hypertension (SMQ), Haemorrhages (SMQ), Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ), Myocardial infarction (SMQ), Other ischaemic heart disease (SMQ), Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ), Embolic and thrombotic events, venous (SMQ).
Hypertension terms = Hypertension (narrow).
Hemorrhage terms = Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (narrow), Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (narrow).
Embolic and thrombotic events, arterial terms = Embolic and thrombotic events, arterial (narrow), Myocardial infarction (narrow), Other ischaemic heart disease (narrow), Ischaemic central nervous system vascular conditions (narrow)
Embolic and thrombotic events, venous terms = Embolic and thrombotic events, venous (narrow).
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/t_ae_cat.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/t_ae_cat_NOCULAE_APTC2_SE.out
25DEC2024 13:36 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 t_ae_cat_NOCULAE_APTC2_SE を改変]

2.7.4.2.3.12　時期別有害事象の解析

48週時のデータカットオフ日までに発現した有害事象について，初回投与から期間を12週ごとに区切り，時期ごとの初回発現した有害事象の発現例数と頻度を集計した。

48週時までに試験眼に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，12週以降24週未満であった。しかし，全期間を通して各有害事象の発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.3.12-1）。

48週時までに眼以外に発現した有害事象の12週間ごとの発現頻度が最も高かった期間は，投与開始以降12週未満であった。しかし，全期間を通して各有害事象の発現頻度に大きな変動はなかった（表 2.7.4.2.3.12-2）。

表 2.7.4.2.3.12-1 時期別，試験眼に発現した有害事象の発現頻度（JR44390試験，SP）

Adverse Events by 12 Week (First Onset) in the Study Eye
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Treatment : Faricimab 6mg (N=24)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=24)	Week0-<12 (N=24)	Week12-<24 (N=24)	Week24-<36 (N=24)	Week36-<48 (N=24)	Week48- (N=20)
Total number of participants with at least one adverse event	10(41.7)	2(8.3)	4(16.7)	2(8.3)	2(8.3)	-
眼障害						
Total number of participants with at least one adverse event	9(37.5)	2(8.3)	4(16.7)	2(8.3)	1(4.2)	-
ドライアイ	2(8.3)	-	1(4.2)	1(4.2)	-	-
結膜出血	2(8.3)	2(8.3)	-	-	-	-
アレルギー性結膜炎	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
眼瞼腫脹	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
眼瞼痙攣	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
視力低下	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
虹彩炎	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
流涙増加	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
感染症および寄生虫症						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
結膜炎	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
臨床検査						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
眼圧上昇	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-

Week0-<12: Day1-Day84, Week12-<24: Day85-Day168, Week24-<36: Day169-Day252, Week36-<48: Day253-Day336, Week48-: Day337-CCOD.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aepn.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aepn_SOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:13

[5.3.5.3-3 aepn_SOCULAE_SE を再掲]

表 2.7.4.2.3.12-2 時期別，眼以外に発現した有害事象の発現頻度（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events by 12 Week (First Onset)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Treatment : Faricimab 6mg (N=24)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=24)	Week0-<12 (N=24)	Week12-<24 (N=24)	Week24-<36 (N=24)	Week36-<48 (N=24)	Week48- (N=20)
Total number of participants with at least one adverse event	16(66.7)	8(33.3)	5(20.8)	-	3(12.5)	-
感染症および寄生虫症						
Total number of participants with at least one adverse event	10(41.7)	4(16.7)	4(16.7)	-	2(8.3)	-
上咽頭炎	4(16.7)	2(8.3)	-	1(4.2)	1(4.2)	-
ＣＯＶＩＤ－１９	3(12.5)	2(8.3)	-	-	1(4.2)	-
帯状疱疹	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-
インフルエンザ	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
気管支炎	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
憩室炎	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
股部白癬	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
上気道感染	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
爪の皮膚糸状菌症	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
筋骨格系および結合組織障害						
Total number of participants with at least one adverse event	4(16.7)	1(4.2)	-	1(4.2)	2(8.3)	-
関節痛	3(12.5)	-	-	1(4.2)	2(8.3)	-
関節リウマチ	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
変形性関節症	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-

Week0-<12: Day1-Day84, Week12-<24: Day85-Day168, Week24-<36: Day169-Day252, Week36-<48: Day253-Day336, Week48-: Day337-CCOD.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aepn.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aepn_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:13

Non-Ocular Adverse Events by 12 Week (First Onset)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Treatment : Faricimab 6mg (N=24)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=24)	Week0-<12 (N=24)	Week12-<24 (N=24)	Week24-<36 (N=24)	Week36-<48 (N=24)	Week48- (N=20)
傷害、中毒および処置合併症						
Total number of participants with at least one adverse event	3(12.5)	1(4.2)	2(8.3)	-	-	-
挫傷	2(8.3)	-	2(8.3)	-	-	-
足関節部骨折	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
靭帯捻挫	1(4.2)	-	-	-	-	1(5.0)
皮膚および皮下組織障害						
Total number of participants with at least one adverse event	3(12.5)	-	2(8.3)	-	1(4.2)	-
手皮膚炎	2(8.3)	-	1(4.2)	-	1(4.2)	-
皮膚嚢腫	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Total number of participants with at least one adverse event	2(8.3)	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-
口腔咽頭痛	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
口腔咽頭不快感	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
神経系障害						
Total number of participants with at least one adverse event	2(8.3)	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-
感覚鈍麻	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
後頭神経痛	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
末梢性ニューロパチー	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-

Week0-<12: Day1-Day84, Week12-<24: Day85-Day168, Week24-<36: Day169-Day252, Week36-<48: Day253-Day336, Week48-: Day337-CCOD.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aepn.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aepn_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:13

Non-Ocular Adverse Events by 12 Week (First Onset)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Treatment : Faricimab 6mg (N=24)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=24)	Week0-<12 (N=24)	Week12-<24 (N=24)	Week24-<36 (N=24)	Week36-<48 (N=24)	Week48- (N=20)
胃腸障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
悪心	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
発熱	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
肝胆道系障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
急性胆嚢炎	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
胆石症	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
血管障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
高血圧	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
腎および尿路障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-
緊張性膀胱	1(4.2)	-	1(4.2)	-	-	-

Week0-<12: Day1-Day84, Week12-<24: Day85-Day168, Week24-<36: Day169-Day252, Week36-<48: Day253-Day336, Week48-: Day337-CCOD.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aepn.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aepn_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:13

Non-Ocular Adverse Events by 12 Week (First Onset)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Treatment : Faricimab 6mg (N=24)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Total (N=24)	Week0-<12 (N=24)	Week12-<24 (N=24)	Week24-<36 (N=24)	Week36-<48 (N=24)	Week48- (N=20)
生殖系および乳房障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
卵巣嚢胞	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
精神障害						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
不安障害	1(4.2)	-	-	1(4.2)	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
紅色肥厚症	1(4.2)	-	-	-	1(4.2)	-
臨床検査						
Total number of participants with at least one adverse event	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-
血圧上昇	1(4.2)	1(4.2)	-	-	-	-

Week0-<12: Day1-Day84, Week12-<24: Day85-Day168, Week24-<36: Day169-Day252, Week36-<48: Day253-Day336, Week48-: Day337-CCOD.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual counted only once in first onset period.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aepn.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aepn_NOCULAE_SE.out
25DEC2024 13:13

[5.3.5.3-3 aepn_NOCULAE_SE を再掲]

2.7.4.3 臨床検査値の評価

JR44390試験では，臨床上重要な臨床検査値異常及び器官別大分類の「臨床検査」に分類される有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 12.4.2）。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

JR44390試験では，臨床上重要なバイタルサイン異常及び器官別大分類の「心臓障害」に分類される有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1 12.5）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 部分集団解析

特別な患者集団及び状況下における安全性は評価しなかった。

2.7.4.5.1.2 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響は評価しなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因について，安全性の解析は実施されていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした試験は実施されていない。本剤が胎盤を通過するか，あるいは妊婦に投与されたときに胎児に害を及ぼすかは不明である。硝子体内に投与した後の全身的な曝露は低いものの，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与されるべきである。

本剤がヒトにおいて母乳中に分泌されるかは不明である。母乳の生成又は母乳中への分泌に対する本剤の影響を評価する試験は実施されていない。多くの薬は母乳中に分泌されるため，乳児において吸収され，乳児の成長と発達に対する影響が否定できないことから，授乳婦においては，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すべきである。

AS 患者を対象とした JR44390試験では，妊娠例は報告されなかった（5.3.5.2-1 10.2）。

2.7.4.5.5 過量投与

推奨される用法及び用量を超える投与量の評価は行われていない。

推奨される投与量を超える過量投与は眼圧を上昇させる可能性がある。過量投与が行われた際には，眼圧を測定し，担当医師が必要と判断した場合は，適切な治療を開始する。

AS 患者を対象とした JR44390試験では，偶発的な過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤が薬物乱用及び依存を起こす可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

現時点では情報は得られていない。本剤による離脱症状及び反跳現象を起こす可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.5.8 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

硝子体内投与及び関連する眼の検査により一時的な視覚障害が誘発され，運転や機械の使用能力に影響を及ぼす可能性がある。これらの症状を経験した患者には，視機能が十分に回復するまで機械類の操作や自動車等の運転には従事させないよう注意すること。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書からの安全性情報

2024年4月に提出した新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第4回，調査単位期間：2023年7月28日から2024年1月27日）について，概要を以下に示す。

2.7.4.6.1.1 通常の医薬品安全性監視活動

2.7.4.6.1.1.1 国内で集積された副作用・感染症症例報告からの検討

当該調査単位期間中に総合機構に報告した副作用・感染症は54例78件であった。その内訳は，網膜色素上皮裂孔8件，ぶどう膜炎及び眼の炎症各7件，眼内炎及び脳梗塞各5件，網膜血管炎4件等であった。

この内，有害事象を用いた定期的なシグナル検出及び評価の結果，詳細検討が必要と判断した事象及びその他安全性に係わる事項の検討結果を以下に示す。

1）詳細検討が必要と判断した事象について

・避妊

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（令和5年2月16日薬生薬審発0216第1号 薬生安発0216第1号）」，『医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに係る「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Ｑ＆Ａ）」の一部改正等について（令和5年2月16日事務連絡）』，「避妊に関する注意事項を追記等する場合の留意点について（令和5年2月17日事務連絡）」が発出された。これに伴い，本剤の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」の項の改訂を検討した。電子添文改訂方針の適切性について総合機構への相談が完了し，2024年3月に，以下のとおり改訂した。

「妊娠する可能性のある女性には，本剤投与中及び最終投与後少なくとも3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。」

・網膜血管炎

2023年11月に改訂された本剤の Core Data Sheet version 5.0において，「2.6.2 Postmarketing Experience」に，網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎に関する注意喚起が追記されたことから，国内電子添文の改訂要否を検討した。現在，電子添文改訂方針の適切性について総合機構に相談中である。

2）重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について

当該調査単位期間中に総合機構に報告した副作用・感染症症例報告の内，2023年6月1日に総合機構へ提出済みの医薬品リスク管理計画書に定める「重要な特定されたリスク」，「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」について検討を行った。上述の網膜血管炎（閉塞の有無を問わない）を除き，現時点では医薬品リスク管理計画書の改訂及び添付文書改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断した。

2.7.4.6.1.1.2 研究報告及び外国での措置報告からの検討

当該調査単位期間中に，総合機構に報告した研究報告はなく，措置報告は4報であった。措

置報告を行った内容について，上述の網膜血管炎（閉塞の有無を問わない）を除き，現時点では，「使用上の注意」の改訂等の更なる安全対策が必要なものはなかった。

2.7.4.6.1.2 追加の医薬品安全性監視活動

当該調査単位期間中に実施した製造販売後調査からは本剤の安全性，有効性上の問題点は抽出されていないことから，特段の対応は不要と考える。

2.7.4.6.2 PBRER からの安全性情報

PBRER（第3回定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）／第3回定期的安全性最新報告（PSUR），報告対象期間：2023年7月28日から2024年1月27日）の概要及び検討結果を以下に示す。

2.7.4.6.2.1 PBRER の概要

本 PBRER は，本剤のベネフィット・リスクバランスについて包括的で簡潔かつ批判的な分析を行い，ベネフィット・リスクに関する新たな情報を累積データに取り入れている。

本剤は，新生血管を伴う加齢黄斑変性及び糖尿病黄斑浮腫を適応症として2022年1月28日に世界で初めて米国で製造販売承認を取得し，この日が本製品の国際誕生日である。本 PBRER のデータロックポイント時点（2024年1月27日）において，本剤は世界の90カ国以上で製造販売承認を取得している。

国際誕生日からデータロックポイント（2024年1月27日）までの市販後の本剤の累積使用患者数は[redacted]例と推定される。その内，本報告対象期間中の使用患者数は[redacted]例と推定される。

臨床試験，市販後の経験，公表文献，その他の安全性リスク管理情報源からのデータを含む，本 PBRER の報告対象期間中に得られたデータを評価した。本 PBRER の報告対象期間中に網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎のシグナルが特定され，以下の措置が実施された：

Dear Investigator Letter（DIL）及び米国の Dear Healthcare Provider Letter（DHCPL）の配布，企業中核データシート（CDS）及び各国の添付文書の改訂，医薬品リスク管理計画の改訂。

全体的に，本 PBRER に記載した情報を考慮すると，承認された適応症及び継続中の臨床試験について，本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であると結論づけている。

2.7.4.6.2.2 PBRER からの検討結果

本 PBRER の報告期間中に CDS の改訂が行われ，「2.6.2 Postmarketing Experience」に，網膜血管炎及び閉塞性網膜血管炎に関する注意喚起が追記された。その為，国内電子添文の改訂要否を検討し，現在，電子添文改訂方針の適切性について総合機構に相談中である。その他，新たな安全性シグナルは認められず，本剤の安全性プロファイルに重大な影響を及ぼす新しい知見はなかった。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 試験眼に発現した副作用の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events Related to Study Drug in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_REL_SE.out
06JUN2024 17:35 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-2 試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Serious Adverse Events in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_SER_SE.out
06JUN2024 17:36 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_SER_SE を改変]

表 2.7.4.7-3 試験眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Faricimab in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_DSC_SE.out
06JUN2024 17:37 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_DSC_SE を改変]

表 2.7.4.7-4 試験眼に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Adverse Events Leading to Interruption of Faricimab in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_DSM_SE.out
06JUN2024 17:37 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_DSM_SE を改変]

表 2.7.4.7-5 試験眼又は非試験眼への本剤投与時に発現した有害事象（JR44390試験，SP）

Adverse Events in the Study Eye or the Non-Study Eye after Faricimab Administration in Each Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		5 (20.8%)
Eye disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		5 (20.8%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (8.3%)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (4.2%)
Dry eye	ドライアイ	1 (4.2%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_OCULAFAR_SE.out
06JUN2024 17:51 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_OCULAFAR_SE を改変]

表 2.7.4.7-6 眼以外に発現した重症度別副作用の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Related to Study Drug by Greatest Intensity through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity
for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a participant contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet03.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet03_NOCULAE_REL_SE.out
06JUN2024 17:45 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet03_NOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-7 眼以外に発現した重篤な副作用の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Serious Related Adverse Events through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_SER_REL_SE.out
06JUN2024 17:46 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_NOCULAE_SER_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-8 眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Leading to Discontinuation of Faricimab through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_DSC_SE.out
06JUN2024 17:46 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_NOCULAE_DSC_SE を改変]

表 2.7.4.7-9 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の概要（JR44390試験, SP）

Safety Summary in the Non-Study Eye without Administration of Faricimab or before Administration of Faricimab for the Non-Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	4 (16.7%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	1 (4.2%)
SAE - Related	0
SAE other than death	1 (4.2%)
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	4 (16.7%)
Mild - Related	0
Moderate	0
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	1 (4.2%)
Drop in VA score >=30	1 (4.2%)
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_FOCULNFAR_SE.out
06JUN2024 17:52 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet01_FOCULNFAR_SE を再掲]

表 2.7.4.7-10 非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の集計（JR44390試験, SP）

Adverse Events in the Non-Study Eye without Administration of Faricimab or before Administration of Faricimab for the Non-Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		4 (16.7%)
Eye disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		4 (16.7%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.2%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (4.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.2%)
Dry eye	ドライアイ	1 (4.2%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (4.2%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (4.2%)
Visual acuity reduced transiently	一過性視力低下	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_FOCULNFAR_SE.out
06JUN2024 17:53 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_FOCULNFAR_SE を改変]

表 2.7.4.7-11 48週時までに試験眼又は非試験眼への本剤投与時に発現した有害事象（JR44390試験, SP）

Adverse Events in the Study Eye or the Non-Study Eye after Faricimab Administration in Each Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		12 (50.0%)
Eye disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		11 (45.8%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (16.7%)
Dry eye	ドライアイ	2 (8.3%)
Blepharospasm	眼瞼痙攣	1 (4.2%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.2%)
Iritis	虹彩炎	1 (4.2%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (4.2%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (4.2%)
Visual acuity reduced	視力低下	1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.2%)
Investigations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_OCULAFAR_SE.out
25DEC2024 13:25 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_OCULAFAR_SE を改変]

表 2.7.4.7-12　48週時までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Safety Summary in the Non-Study Eye without Administration of Faricimab or before Administration of Faricimab for the Non-Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	8 (33.3%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	1 (4.2%)
SAE - Related	0
SAE other than death	1 (4.2%)
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE leading to study discontinuation	0
AE of Special Interest	1 (4.2%)
AE by severity	
Mild	8 (33.3%)
Mild - Related	0
Moderate	0
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest related to sight threatening	
Sight-threatening event (any of below event)	1 (4.2%)
Drop in VA score >=30	1 (4.2%)
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet01_FOCULNFAR_SE.out
25DEC2024 13:14 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet01_FOCULNFAR_SE を再掲]

表 2.7.4.7-13　48週時までに非試験眼への本剤の非投与時又は非試験眼への本剤の投与前に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events in the Non-Study Eye without Administration of Faricimab or before Administration of Faricimab for the Non-Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		8 (33.3%)
Eye disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		6 (25.0%)
Dry eye	ドライアイ	2 (8.3%)
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.2%)
Blepharitis	眼瞼炎	1 (4.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.2%)
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	1 (4.2%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (4.2%)
Lacrimation increased	流涙増加	1 (4.2%)
Visual acuity reduced transiently	一過性視力低下	1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (4.2%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_FOCULNFAR_SE.out
25DEC2024 13:23 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_FOCULNFAR_SE を改変]

表 2.7.4.7-14　48週時までに試験眼に発現した副作用の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events Related to Study Drug in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_REL_SE.out
25DEC2024 13:26 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-15　48週時までに試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Serious Adverse Events in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

---

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_SER_SE.out
25DEC2024 13:27 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_SER_SE を改変]

表 2.7.4.7-16　48週時までに試験眼に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Faricimab in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

---

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_SOCULAE_DSC_SE.out
25DEC2024 13:25 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_SOCULAE_DSC_SE を改変]

表 2.7.4.7-17　48週時までに眼以外に発現した重症度別副作用の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Related to Study Drug by Greatest Intensity through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

---

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a participant contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet03.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet03_NOCULAE_REL_SE.out
25DEC2024 13:28 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet03_NOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-18　48週時までに眼以外に発現した重篤な副作用の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Serious Related Adverse Events through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

---

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_NOCULAE_SER_REL_SE.out
25DEC2024 13:24 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_NOCULAE_SER_REL_SE を改変]

表 2.7.4.7-19　48週時までに眼以外に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Leading to Discontinuation of Faricimab through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): Date of Week 48 for each individual participant

---

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For participants with missing Week 48 visit, AEs up to Day 344 (the maximum allowance of Week 48) were included.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/program/aet02.sas
Output:
root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR_W48/prod/output/aet02_NOCULAE_DSC_SE.out
25DEC2024 13:23 Page 1 of 1

[5.3.5.3-3 aet02_NOCULAE_DSC_SE を改変]

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.3 で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照。

2) 2.7.4 で引用した文献
該当なし。

3) 2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 概要 4
2.7.6.1.1 国内第 III 相臨床試験（AS 患者：JR44390 試験） 4
2.7.6.1.1.1 概要表 4
2.7.6.1.1.2 患者の内訳 6
2.7.6.1.1.3 患者背景 6
2.7.6.1.1.4 有効性 6
2.7.6.1.1.5 薬物動態 7
2.7.6.1.1.6 薬力学 7
2.7.6.1.1.7 免疫原性 7
2.7.6.1.1.8 安全性 7
2.7.6.1.1.9 その他の結果（COVID-19 の影響） 9
2.7.6.1.1.10 結論 9
2.7.6.2 付録 10
2.7.6.2.1 国内第 III 相臨床試験（AS 患者：JR44390 試験） 10

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（JR44390試験） 4
表 2.7.6.1.1.8-1 試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP） 8
表 2.7.6.1.1.8-2 試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP） 9
表 2.7.6.2.1-1 試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験，SP） 10
表 2.7.6.2.1-2 眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP） 11
表 2.7.6.2.1-3 眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP） 12
表 2.7.6.2.1-4 眼以外に発現した重篤な有害事象（JR44390試験，SP） 13
表 2.7.6.2.1-5 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP） 13
表 2.7.6.2.1-6 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の集計（JR44390試験，SP） 14
表 2.7.6.2.1-7 眼以外に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の集計（JR44390試験，SP） 14
表 2.7.6.2.1-8 試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP） 14

略語一覧

略号	英名	和名
AS	angioid streaks	網膜色素線条
BCVA	best corrected visual acuity	最高矯正視力
CI	confidence interval	信頼区間
CMD	cystoid macular degeneration	—
CME	cystoid macular edema	嚢胞様黄斑浮腫
CNV	choroidal neovascularization	脈絡膜新生血管
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	—
FA	fluorescein angiography	フルオレセイン蛍光眼底造影
IVT	intravitreal	硝子体内
MMRM	mixed-effect model for repeated measures	混合モデル反復測定
NEI VFQ-25	National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25	—
OCT	optical coherence tomography	光干渉断層計
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SP	safety-evaluable participants	安全性解析集団
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6は，ファリシマブ（遺伝子組換え）（ファリシマブ又は別名 RO6867461）製剤（本剤）の以下の適応症に対する承認申請（本申請）の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧を表 2.7.6-1に示し，以降に個々の試験のまとめを記載した。

- 脈絡膜新生血管を伴う網膜色素線条（angioid streaks，AS）

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	登録・解析例数
日本	JR44390 評価資料 5.3.5.2-1	III (中外)	多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群	AS 患者	有効性及び安全性	本剤6.0 mg を8週時まで Q4W で IVT 投与。以降は投与基準に合致した場合のみ同用量での IVT 投与を継続。最終投与から4週間後に最終来院	計24例

AS = angioid streaks; IVT = intravitreal; Q4W = every 4 weeks

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 国内第 III 相臨床試験（AS 患者：JR44390試験）

（評価資料：5.3.5.2-1）

2.7.6.1.1.1 概要表

表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（JR44390試験）

治験の標題： 新生血管を伴う網膜色素線条患者を対象としたファリシマブの第 III 相臨床試験（NIHONBASHI）	
施設及び国： 日本20施設。	
公表文献（引用文献）： なし	
第1症例の同意取得日：2023年3月15日 最終症例の12週時観察日：2024年2月6日	開発のフェーズ： 第 III 相
治 験 方 法： 本治験は，新生血管を伴う AS 患者における有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相多施設共同非遮蔽非対照試験である。 試験登録時に両眼が適格である場合，治験担当医師は，どちらの眼が試験治療に適切かを判断し，いずれか一方の眼を試験眼として決定する。本治験は最長28日間（Day −28～Day −1）のスクリーニング期間の後，本剤を4週ごとに3回連続硝子体内注射する。その後は，「Week 12以降の投与基準」に合致した場合には治験薬の投与を実施する。Week 52まで，被験者は4週ごとに予定来院を実施する。Week 56以降は，半年ごと（1年半時点 Week 76，2年時点 Week 104，その後も半年ごと）の来院は必須とし，規定されたすべての検査と評価を実施する。それ以外の来院は治験担当医師の判断に従って実施を決定する。最終投与から4週間後に最終検査を実施する。 治験終了日は最終被験者の最終来院日までとする。AS 患者に対する適応を取得した薬剤はなく，本剤が AS 患者を対象とした承認を取得するまで本治験を継続する。 「Week 12以降の投与基準」 AS の脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization，CNV）の活動によると治験担当医師が判断した以下のいずれかに該当した場合に投与を実施する。 ・ AS の疾患活動に伴う5文字以上の最高矯正視力（best corrected visual acuity，BCVA）の低下（1～4文字の低下の場合，医師が必要と判断した場合には投与を実施する） ・ 新たな／持続的な網膜下液又は網膜内滲出液（ただし，嚢胞様黄斑浮腫［cystoid macular edema，CME］及び cystoid macular degeneration［CMD］により視力の改善若しくは形態学的な改善のいずれも見込めないと治験担当医師が判断した場合には投与を実施する必要はない） ・ 新たな／持続的な黄斑出血 また，治療を実施した CNV 病変とは異なる場所から新たに CNV 病変が発生する等，初期治療と同様に複数回の連続投与が必要と治験担当医師が判断した場合には投与を実施する。 主要解析は，本治験に登録された全被験者が Week 12検査の完了又は Week 12までの治験の中止のいずれか遅い方の時点で実施した。長期有効性・安全性の解析は，全被験者の Week 48の観察終了後以降又は Week 48までの中止時点で実施する。	
症 例 数： 本治験には AS 患者約23例（少なくとも抗 VEGF 薬未治療患者3例を含む）が登録される計画とした。本治験は，多施設共同非ランダム化非遮蔽非対照単群試験であり，割り	

付けを行わなかった。 本治験に24例が登録され，全例に治験薬が1回以上投与され，治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。全例を有効性，安全性の解析対象集団とした。
診断及び主要な組入基準： 18歳以上の AS 患者。本治験に登録する患者は以下の基準を満たしていなければならなかった。 • FA 又は OCT を用いた評価で同定された CNV 活動に関連する中心窩下成分を有する患者 • CNV 病変が以下の所見を少なくとも 1 つ有する患者 – FA で確認された活動性 CNV（漏出の証拠） – OCT で確認された CNV からの滲出（漿液の存在） • Day 1 に開始距離 4 m で評価する ETDRS 視力検査で，BCVA が 24~78 文字（Snellen 式ではほぼ 20/320～20/32 と等価，小数視力 0.0625～0.625）の患者
治験薬，用量及び投与方法： 本剤6.0 mg を4週ごとに3回連続硝子体内投与する。その後は「Week 12以降の投与基準」に合致した場合に治験薬を硝子体内投与する。
試験期間： 各被験者の治験期間は，同意取得日から最終来院までとした。 最長28日間（Day −28～Day −1）のスクリーニング期間及び投与期間で構成され，最終投与から4週後を最終来院日とした。

目的	対応する評価項目
有効性の主要目的 · 本剤6 mg を投与したときの Week 12時点の BCVA スコアにおける有効性を評価する	· ベースライン時から12週時の BCVA の変化量
有効性の副次的目的 · 本剤6 mg を投与したときの有効性を評価する	· BCVA のベースライン時からの変化量の推移 · 12週時点でベースライン時から BCVA が15，10，5，0文字以上改善した患者の割合 · 12週時点でベースライン時から BCVA の15，10，5文字以上の悪化を回避した患者の割合 · Snellen 視標で20/40以上（ETDRS 視力で69文字以上）を達成した患者の割合 · Snellen 視標で20/200以下（ETDRS 視力で38文字以下）であった患者の割合 · ETDRS 視力で15文字以上の改善又は84文字以上を達成した患者の割合 · ベースライン時から12週時の中心領域網膜厚の変化量 · 網膜内液が認められなかった患者の割合 · 網膜下液が認められなかった患者の割合 · 網膜内液及び網膜下液が認められなかった患者の割合 · ベースライン時から12週時の試験眼の CNV 領域の総面積の変化量

	· ベースライン時から12週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量
有効性の探索的目的 · 右記の評価項目に基づき，本剤の有効性を評価する	· ベースライン時から12週時の NEI VFQ–25 スコアの変化量
安全性の目的 · 本剤の安全性及び忍容性を評価する	· 眼の有害事象の発現頻度及び重症度 · 眼以外の有害事象の発現頻度及び重症度

BCVA = best corrected visual acuity; CNV = choroidal neovascularization; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FA = fluorescein angiography; NEI VFQ–25 = National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25; OCT = optical coherence tomography; VEGF = vascular endothelial growth factor.

12週時の有効性主要解析の結果及び2024年2月6日のデータカットオフ日までの安全性解析の結果を示した。

2.7.6.1.1.2 患者の内訳

本治験に24例が登録され，全例に治験薬が1回以上投与され，治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。治験中止に至った患者，治験薬の投与中止に至った患者はいなかった。

2.7.6.1.1.3 患者背景

年齢の中央値は67.5歳（範囲：50～84歳）であり，65歳以上が16例，女性が14例，AS 診断時からの期間の平均値（SD）は66.57カ月（96.56カ月）であった。

ベースライン時の試験眼の BCVA の中央値は，56.0文字（範囲：24～75文字）で，このうち54文字以下は11例，55文字以上73文字以下は12例，74文字以上は1例であった。平均中心領域網膜厚の中央値は324.0 μm（範囲：167～704 μm）であった。

試験眼に10%以上認められた既往歴は，白内障が24例中11例（45.8%）であった。

眼以外に10%以上認められた既往歴は，高血圧が24例中12例（50.0%），不眠症が6例（25.0%），便秘，季節性アレルギーが5例（20.8%），脂質異常症，高脂血症及び高尿酸血症がそれぞれ4例（16.7%），高コレステロール血症が3例（12.5%）であった。

試験眼に1回以上の治療を受けた患者は24例中17例（70.8%）であり，その内訳はアフリベルセプトが11例（45.8%），ラニビズマブが8例（33.3%），ラニビズマブの後発製剤が4例（16.7%），ベバシズマブが3例（12.5%），ブロルシズマブが1例（4.2%）であった。

試験眼に1回以上の併用薬の治療を受けた患者は24例中5例（20.8%）であり，2例以上で認められた治療は，ジクアホソルナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムがそれぞれ2例（8.3%）であった。眼以外の疾患に対して1回以上の併用薬の治療を受けた患者は24例中22例（91.7%）であり，10%以上で認められた治療は，パラセタモール，インフルエンザワクチンが6例（25.0%），オルメサルタンメドキソミル，ゾルピデム酒石酸塩，アトルバスタチン三水和物カルシウム，ロスバスタチンカルシウム及びアムロジピンベシル酸塩が4例（16.7%），アセチルサリチル酸，エチゾラム，酸化マグネシウム，ファモチジン，アトルバスタチンカルシウムが3例（12.5%）であった。

2.7.6.1.1.4 有効性

有効性の評価項目の連続変数は MMRM を用い調整済み割合を示した。特に明記しない限り，有効性解析集団 の有効性の結果を示した。

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，

90%CIの下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CIの下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。

12週時点でベースライン時からBCVAが15文字以上改善した患者は24例中3例（12.5%）であった。

12週時点でベースライン時からBCVAの15文字以上の悪化を回避した患者は24例中24例（100.0%）であった。

ベースライン時の中心領域網膜厚は334.6 μm（SE：22.78 μm）であり，ベースライン時から12週時の変化量は−106.4 μm（90%CI：−123.4～−89.4 μm）であった。

ベースライン時の試験眼のCNV領域の総面積は9.7 mm^2（SE：1.25 mm^2）であり，ベースライン時から12週時の試験眼のCNV領域の総面積の変化量は−1.0 mm^2（90%CI：−1.7～−0.2 mm^2）であった。

ベースライン時の試験眼の漏出領域の総面積は5.7 mm^2（SE：0.77 mm^2）であり，ベースライン時から12週時の試験眼の漏出領域の総面積の変化量は−4.5 mm^2（90%CI：−5.3～−3.7 mm^2）であった。

ベースライン時のNEI VFQ-25スコアは62.8（SE：3.67）であり，ベースライン時から12週時のNEI VFQ-25スコアの変化量は7.3（90%CI：3.0～11.6）であった。

2.7.6.1.1.5 薬物動態

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.6 薬力学

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.7 免疫原性

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.8 安全性

本治験に24例が登録され，試験眼に対して，本剤6.0 mgをDay 1から4週ごとに3回連続硝子体内注射し，12週時以降は本剤6.0 mgを「Week 12以降の投与基準」に合致した場合に硝子体内注射した。非試験眼に対しては，治療が必要と治験担当医師が判断した場合に，本剤6.0 mgを試験眼と同様の用法で投与した。全例に治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。

試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，その内訳は結膜出血が2例（8.3%），眼瞼痙攣，ドライアイ及び流涙増加がそれぞれ1例（4.2%）であった。重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象，重篤な副作用，治験薬の投与中止又は治験中止に至った眼の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。

また，注目すべき有害事象として定義した眼内炎症，網膜血管閉塞事象，眼内炎，網膜剥離・網膜裂孔，網膜色素上皮裂孔，動脈血栓塞栓イベント，眼圧上昇は認められなかった。

眼以外に発現した有害事象の発現頻度は50.0%（12/24例）であった。2例以上で眼以外に発現した有害事象は，上咽頭炎が3例（12.5%），ＣＯＶＩＤ－１９，帯状疱疹及び挫傷がそれぞれ2例（8.3%）であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度は1例を除き軽度又は中等度であり，重症度が高度の眼以外に発現した有害事象は急性胆嚢炎で，治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であり，その内訳は急性胆嚢炎及び憩室炎がそ

れぞれ1例（4.2%）であった。急性胆嚢炎の1例の重症度は高度，葡萄膜炎の1例の重症度は中等度であり，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は4.2%（1/24例）であり，その内訳は葡萄膜炎が1例（4.2%）で，治験薬との因果関係は否定された。

死亡例，治験薬の投与中止又は治験中止に至った眼以外の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。

また，注目すべき有害事象として定義した VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象の発現頻度は8.3%（2/24例）であった。その内訳は挫傷が2例（8.3%），血圧上昇が1例（4.2%）であり，いずれも重症度は軽度又は中等度で，治験薬との因果関係は否定された。

AS を対象とした試験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。

表 2.7.6.1.1.8-1 試験眼に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Safety Summary in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	5 (20.8%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	0
SAE - Related	0
SAE other than death	0
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	5 (20.8%)
Mild - Related	0
Moderate	0
Moderate - Related	0
Severe	0
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_SOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:13 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.1-1を再掲]

表 2.7.6.1.1.8-2 試験眼に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	5 (20.8%)
眼障害	
Total number of participants with at least one adverse event	5 (20.8%)
結膜出血	2 (8.3%)
ドライアイ	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	1 (4.2%)
流涙増加	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02j_SOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.1.1-1を再掲]

2.7.6.1.1.9 その他の結果（COVID-19の影響）

本治験は2023年3月15日から開始し，本試験報告書のデータカットオフ日は2024年2月6日であり，世界的に COVID-19パンデミックが発生していた期間を含んでいた。

本治験では COVID-19に関連する major protocol deviation は認められず，また COVID-19パンデミックに関連する治験実施計画書逸脱や観察・検査項目の欠測はなかった。本治験の実施，被験者及び治験データの収集・解析に対する COVID-19パンデミックの影響は最小限であった。

2.7.6.1.1.10 結論

ベースライン時から12週時の BCVA の変化量は5.8文字（90%CI：3.0～8.5文字）であり，90%CI の下限が有効性の最低限の閾値である−2文字を超えた。更に，90%CI の下限が臨床的意義の高い閾値である0文字を超えたため，主要評価項目が達成された。

AS を対象とした試験における本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。試験眼に発現した有害事象の発現頻度は20.8%（5/24例）であり，重症度はいずれも軽度であり，いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。死亡例，試験眼における重篤な有害事象，治験薬の投与中止又は治験中止に至った眼の有害事象，特に注目すべき有害事象は認められなかった。

以上の結果から，本剤6 mg の硝子体内注射は AS 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 国内第 III 相臨床試験（AS 患者：JR44390試験）

表 2.7.6.2.1-1 試験眼に発現した重症度別有害事象の集計（JR44390試験, SP）

Adverse Events by Greatest Intensity in the Study Eye through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Intensity	Faricimab 6mg (N=24)
- Any adverse events -	- Any Intensity -	5 (20.8%)
	Mild	5 (20.8%)
眼障害		
- Overall -	- Any Intensity -	5 (20.8%)
	Mild	5 (20.8%)
結膜出血	- Any Intensity -	2 (8.3%)
	Mild	2 (8.3%)
ドライアイ	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
眼瞼痙攣	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)
流涙増加	- Any Intensity -	1 (4.2%)
	Mild	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a participant contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet03j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet03j_SOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:57 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.3-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-2 眼以外に発現した有害事象の概要（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Safety Summary through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

	Faricimab 6mg (N=24)
AE	
AE	12 (50.0%)
AE - Related	0
Death	0
SAE	2 (8.3%)
SAE - Related	0
SAE other than death	2 (8.3%)
SAE other than death - Related	0
AE leading to study treatment discontinuation	0
AE by severity	
Mild	9 (37.5%)
Mild - Related	0
Moderate	6 (25.0%)
Moderate - Related	0
Severe	1 (4.2%)
Severe - Related	0
AE of Special Interest	
Sight-threatening event (any of below event)	0
Drop in VA score >=30	0
Associated with severe IOI	0
Intervention req. to prevent permanent vision loss	0

AE=Adverse Event; SAE=Serious Adverse Event; VA = Visual Acuity; IOI = Intraocular Inflammation; Intervention req. to prevent permanent vision loss = Intervention required to prevent permanent vision loss.
Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.
For AE by severity, each severity will be counted separately for each participant.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet01_NOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:14 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.1-3を再掲]

表 2.7.6.2.1-3 眼以外に発現した有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events through CCOD (Japanese)
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event	12 (50.0%)
感染症および寄生虫症	
Total number of participants with at least one adverse event	8 (33.3%)
上咽頭炎	3 (12.5%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (8.3%)
帯状疱疹	2 (8.3%)
インフルエンザ	1 (4.2%)
急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群	1 (4.2%)
憩室炎	1 (4.2%)
股部白癬	1 (4.2%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of participants with at least one adverse event	3 (12.5%)
挫傷	2 (8.3%)
足関節部骨折	1 (4.2%)
神経系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	2 (8.3%)
感覚鈍麻	1 (4.2%)
後頭神経痛	1 (4.2%)
肝胆道系障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
急性胆嚢炎	1 (4.2%)
胆石症	1 (4.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
関節炎	1 (4.2%)
変形性関節症	1 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
口腔咽頭痛	1 (4.2%)
生殖系および乳房障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
卵巣嚢胞	1 (4.2%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
手皮膚炎	1 (4.2%)
臨床検査	
Total number of participants with at least one adverse event	1 (4.2%)
血圧上昇	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02j_NOCULAE_SE.out
06JUN2024 17:55 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.1-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-4 眼以外に発現した重篤な有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Serious Adverse Events through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		2 (8.3%)
Hepatobiliary disorders		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_SER_SE.out
06JUN2024 17:45 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.2-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-5 眼以外に発現した治験薬の休薬に至った有害事象（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Leading to Interruption of Faricimab through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12 for each individual participant (for Others)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term		Faricimab 6mg (N=24)
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Infections and infestations		
Total number of participants with at least one adverse event		1 (4.2%)
Diverticulitis	憩室炎	1 (4.2%)

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_NOCULAE_DSM_SE.out
06JUN2024 17:46 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 表 12.2.3.6.4-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-6 試験眼に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Adverse Events Related to Study Drug in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_REL_SE.out
06JUN2024 17:35 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.6.2.1-7 眼以外に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Non-Ocular Adverse Events Related to Study Drug by Greatest Intensity through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent participants. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity
for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a participant contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet03.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet03_NOCULAE_REL_SE.out
06JUN2024 17:45 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet03_NOCULAE_REL_SE を改変]

表 2.7.6.2.1-8 試験眼に発現した重篤な有害事象の集計（JR44390試験，SP）

Serious Adverse Events in the Study Eye through CCOD
Protocol: JR44390
Analysis: Safety-Evaluable Participants
CCOD(Clinical Cutoff Date): 06FEB2024 (for Adverse Events, Concomitant Medications and Major Protocol Deviations), Date of Week 12
for each individual participant (for Others)

Null Report: No observations met the reporting criteria for inclusion in this output.

Percentages are based on N in the column headings.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once.

Program: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/program/aet02.sas
Output: root/clinical_studies/RO6867461/CDPT7716/JR44390/data_analysis/CSR/prod/output/aet02_SOCULAE_SER_SE.out
06JUN2024 17:36 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 aet02_SOCULAE_SER_SE を改変]