2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

	項題名
2.7.6.1	【国際共同試験】未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験20090（報告書番号PH-41617）
	付録
2.7.6.2	【国際共同試験】試験20090 で試験治療を受けた未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした継続試験：試験20275（報告書番号PH-41618）
	付録

2.7.6.1 【国際共同試験】未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験20090（報告書番号 PH-41617）

参照項目：5.3.5.1.1 PH-41617

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：

未熟児網膜症（ROP）患者を対象としたアフリベルセプトの硝子体内（IVT）投与による有効性、安全性及び忍容性について、網膜光凝固術を対照に検討する非遮蔽、無作為化、2群比較試験

実施医療機関：64施設（アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、ブラジル、チェコ共和国、スペイン、英国、ギリシャ、香港、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、トルコ、台湾、ウクライナ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2019年9月25日

最後の被験者の完了日： 2021年2月12日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的

ROPと診断された被験者を対象としたアフリベルセプトと網膜光凝固術の有効性の比較検討

副次目的

アフリベルセプトの安全性及び忍容性、アフリベルセプト及び網膜光凝固術による治療の負担、及びアフリベルセプトの全身曝露量の検討

事前に規定されたその他の目的

ROP治療におけるアフリベルセプトの影響について様々な側面からの検討、試験治療及び類薬に関する（作用機序に関連する効果及び安全性）更なる検討、並びに眼疾患に関連すると考えられる病理学的機序及び関連する健康上の問題の更なる検討

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、並行群間、非遮蔽、国際共同第Ⅲ相試験であった。

本試験は、スクリーニング、ベースライン（初回試験治療、スクリーニング来院と同日又は10日以内）、治療期（23週間、必要に応じた再投与、再治療及びレスキュー治療を含む）及び最終来院（24週目、21週目以降に試験治療を受けた被験者では最長で27週目まで）で構成した。試験デザインを図 2.7.6.1-1に示す。

スクリーニング及びベースライン

スクリーニング来院で検査を行い、被験者がすべての選択基準を満たし、いずれの除外基準にも抵触していないことを確認した。試験治療は、治験責任（分担）医師が本試験の適格性基準に適合すると判定した片眼又は両眼に行った。試験開始時に片眼のみが適格眼であった被験者の僚眼については、各国のROP診療方針（スクリーニングガイドライン）に基づく観察、又は本試験における各来院時の観察のうち、より頻度の高い方を継続した。試験期間中、僚眼に治療を要するROPが発現した場合は、当初の試験対象眼の割付け内容に従って試験治療を行った。スクリーニング時に広角デジタル眼底カメラを用いたカラー眼底写真撮影を行い、中央リーディングセンターでROPの病期を確定した。ここで適格と判定された場合に初回試験治療を実施することとしたが、中央リーディングセンターからの回答を待つことによる治療の遅れが転帰に悪影響をもたらすと治験責任（分担）医師が判定した場合、中央リーディングセンターがROPの病期を確定する前であっても、画像撮影のすぐ後に試験治療を実施できることとした。なお、試験治療後に選択基準に適合しないと中央リーディングセンターによって判定された場合も、本試験の追跡調査を実施し、有効性及び安全性の結果を収集することと

した。適格性が確認された被験者をアフリベルセプト群又は網膜光凝固術群に2：1の比で無作為に割付けた。初回試験治療として、適格と判定された各眼に、アフリベルセプト群ではアフリベルセプト0.4mg/0.01mL（1眼あたり）の単回IVT投与を行い、網膜光凝固術群では施術を行った。

治療期

以下の再投与基準、再治療基準及びレスキュー治療の基準を設定した。再投与、再治療又はレスキュー治療を受けた被験者は、再投与、再治療又はレスキュー治療実施後1日、1週及び4週に検査を受けなければならなかった。

アフリベルセプト群：

以下の再投与基準の両方に適合した場合に、アフリベルセプト0.4mg/0.01mLのIVT追加投与を各眼につき2回まで実施できた。

- 治療を要するROPが存在している
- 前回のアフリベルセプトのIVT投与から28日以上経過している

また、以下の基準のいずれかに適合した場合は、網膜光凝固術によるレスキュー治療を実施できた。

- 前回のアフリベルセプトのIVT投与から27日以内に、前回の投与前に実施された検査時と比較してROP所見が悪化している
- アフリベルセプトのIVT投与が計3回実施され、最後のIVT投与から28日以上経過した時点で治療を要するROPが存在している

網膜光凝固術群：

以下の再治療基準の両方に適合する場合に、網膜光凝固術による再治療を実施できた。

- 治療を要するROPが存在している
- 眼底検査の結果、治験責任（分担）医師によって網膜光凝固術が不十分であると判定される

また、眼底検査の結果、治験責任（分担）医師によって網膜光凝固術が十分であったと判定され、かつ以下の基準のいずれかに適合した場合は、アフリベルセプト0.4mg/0.01mLによるレスキュー治療を実施できた。アフリベルセプトによるレスキュー治療が開始された場合、その後の被験者の管理はアフリベルセプト群の投与計画に準じて行った。

- 網膜光凝固術の前に実施された検査時と比較してROP所見が悪化している
- 網膜光凝固術から28日以上経過した後も治療を要するROPが持続している

治験責任（分担）医師は、広角デジタル眼底カメラを用いて後眼部の検査を、ベースライン、1週目、4週目、12週目及び24週目、再投与、再治療及びレスキュー治療の前、再投与、再治療及びレスキュー治療後1週目及び4週目に行い、ROPの病期又は回復を確認した。また、その画像を中央リーディングセンターに提出し、中央リーディングセンターにてROPの病期又は回復を確定した。

アフリベルセプト群の被験者では、薬物動態評価の採血を1日目、2週目、4週目、8週目、12週目及び24週目に、抗アフリベルセプト抗体測定の採血をベースライン及び12週目に行った。

最終来院

24週目に最終来院時の検査を行った。

なお、試験治療を受けた被験者を対象に継続試験（試験20275）を実施し、5歳時までの眼に対する影響、臨床上及び神経発達上の治療成績を検討することとした。

被験薬：

アフリベルセプト（BAY 86-5321）

用法・用量

アフリベルセプト0.4mg/0.01mL、単回IVT投与

投与期間

1日（単回）

なお、再投与基準に適合した場合は、アフリベルセプト 0.4mg/0.01mL の IVT 追加投与を各眼につき 2 回まで実施できた。

対照治療：

網膜光凝固術

方法

治験責任（分担）医師の判断に基づき、可能な限り治療を完遂した。ベースラインから 1 週間以内に複数回の治療が必要となった場合は、1 回の治療として取扱った。

レーザー出力設定は治験責任（分担）医師の通常診療及び実施医療機関の関連する診療基準に従った。無血管領域全体を治療対象とし、高密度で鋸状縁まで照射を行った。

選択・除外基準：

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした。

1. 在胎週数が 32 週以下又は出生体重が 1,500g 以下のもの
2. ROP 国際分類による下記のいずれかの所見を少なくとも片眼に有する未治療のもの
   - Zone Ⅰ Stage 1 plus、2 plus、3 又は 3 plus、若しくは
   - Zone Ⅱ Stage 2 plus 又は 3 plus、若しくは
   - Aggressive posterior ROP（AP-ROP）
3. ベースライン（試験治療日）の体重が 800g 以上のもの
4. 男児又は女児
5. 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件、制限の遵守及び手順に従って被験者の親又は代諾者が同意書に署名できるもの

除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は本試験から除外した。また、「眼単位」の基準のいずれかに抵触する場合は、その眼は本試験の対象から除外した。

被験者単位：

1. 染色体異常、遺伝子疾患又は遺伝的症候群を有する、若しくはそれらが疑われるもの
2. 過去にいずれかの抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）薬の IVT 投与又は全身投与を受けたことがあるもの（被験者を妊娠中又は授乳中の母親が投与を受けた場合も含む）
3. 臨床的に留意すべき神経疾患（グレード 3 以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、留意すべき視神経機能障害を及ぼす先天的脳病変、又は留意すべき頭蓋内圧亢進を伴う重度の水頭症、など）を有するもの
4. 新生児集中治療室（NICU）の専門医及び眼科の治験責任（分担）医師が、ベースラインの試験治療又は複数回の採血の実施が適切でないと判定したもの
5. 初回試験治療の前 5 日以内に、活動性のある眼感染がみられるもの
6. 初回の試験治療前 14 日以内の時点で、出生後の経口又は静脈注射によるステロイドの投与が prednisone 換算で 1mg/kg/日以上で、14 日を超えているもの

眼単位：

7. 部分的又は完全な網膜剥離に進行した ROP（Stage 4 又は 5）を有するもの
8. Zone Ⅲにのみ ROP 病変を有するもの
9. 試験治療又は主要評価項目の判定に影響を及ぼす可能性のある眼の異常があるもの
10. ROP に対して外科的又は非外科的な治療（抗 VEGF 薬の IVT 投与、網膜光凝固術又は冷凍凝固術、硝子体手術）の既往があるもの

臨床試験への参加経験：

11. スクリーニング時に、被験者又は母親が他の治験薬（ビタミン剤やミネラル剤を除く）の臨床試験に参加している、若しくは過去（30 日以内又は他の治験薬の半減期の 5 倍のどちらか長い方）に参加したことがあるもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

- 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合*
  * 以下、「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない」状態を「奏効」とした。

  活動性の ROP を治療を要する ROP と定義した。また、不良な形態学的転帰を網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織と定義した。

副次評価項目

- ベースラインから 24 週目までの二次治療**の必要性
  ** 二次治療には、治験実施計画書で定義したレスキュー治療及び他の ROP に対する外科的又は非外科的治療（例：併用療法として記録された、抗 VEGF 薬の IVT 投与、網膜光凝固術、冷凍凝固術又は硝子体手術）を含めた。
- ベースラインから 24 週目までの ROP の再発
- 国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール（表 2.7.6.1-1）
- ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数
- ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数

事前に規定したその他の評価項目

- 24 週目の視機能評価
- 試験治療の所要時間
- 鎮静又は全身麻酔の必要性
- 2 回以上のアフリベルセプト投与の必要性
- ROP に対する二次治療が行われる又は不良な形態学的転帰が生じるまでの期間
- ROP 再発までの期間
- ベースラインから 24 週目にかけての plus disease の退縮、網膜前面の血管形成隆起の退縮、及び隆起部位を超えての網膜血管の発達
- ベースラインから 24 週目にかけての Stage 4 又は 5 の ROP への進行
- 24 週目における、鋸状縁から 1 乳頭径以内までの周辺網膜血管の発達の完了
- 血管の発達の完了までの期間
- 24 週目までの必要来院回数

薬物動態の評価項目：

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度

安全性の評価項目：

有害事象、試験治療開始後に施行された外科的処置、眼科的検査（前眼部及び後眼部の眼科検査、並びに眼圧測定）、理学的検査、バイタルサイン、臨床検査、抗アフリベルセプト抗体

被験者数：

目標被験者数

全体集団で 102 例（アフリベルセプト群 68 例、網膜光凝固術群 34 例）

日本人集団で 18 例（アフリベルセプト群 12 例、網膜光凝固術群 6 例）

設定根拠

日本の有効性主要解析に基づく被験者数の設定根拠：

アフリベルセプトは、ラニビズマブと比較して VEGF との高い親和性や長い半減期を有することから、アフリベルセプトの 0.4mg は ROP 患者を対象にラニビズマブと網膜光凝固術の有効性及び安全性を比較検討した国際共同第Ⅲ相試験（RAINBOW 試験）で用いられたラニビズマブの高用量（0.2mg）と同等以上の有効性があると期待した。そのため、本試験におけるアフリベルセプトの期待奏効割合は、RAINBOW 試験におけるラニビズマブ 0.2mg（成人承認用量の 2/5）の奏効割合 80%を上回ると考え、85%と想定した。

アフリベルセプト群の奏効割合を 85%と想定した場合、アフリベルセプト群の被験者数として 68 例集積できれば、帰無仮説である「アフリベルセプト群の奏効割合は 66%以下である」を有意水準両側 5%の正確な検定を用いて棄却する検出力は 92.3%になる。少なくとも 102 例を登録し、2：1 でアフリベルセプト群（68 例）及び網膜光凝固術群（34 例）に割付けることとした。

日本以外の有効性主要解析に基づく被験者数の設定根拠：

被験者数は、有効性主要評価項目である「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」及び成功基準である「アフリベルセプトの奏効確率が、網膜光凝固術の奏効確率から 5%引いた数値よりも 95%以上の確率で大きい」に基づいた。

最大の解析対象集団（FAS）を対象とする主要解析の評価可能例数が 102 例以上であり、2：1（実薬：対照）の比でアフリベルセプト群又は網膜光凝固術群に無作為割付けすると（それぞれ、68 及び 34 例）、以下の仮定の下で、規定した成功基準を満たす確率は 81%である。

- 本試験における網膜光凝固術群の奏効確率がヒストリカルデータと類似している。つまり ROP 患者を対象にベバシズマブと網膜光凝固術の有効性及び安全性を比較検討した国外第Ⅱ相試験（BEAT-ROP 試験）及び RAINBOW 試験の試験成績に基づくベイズ流 meta-analytical prediction から、事後予測分布は、形状母数（34.7、13.8）のベータ分布に従う。検出力のシミュレーションに対して、シミュレーション実行ごとに、網膜光凝固術群の真の奏効確率がこの分布から導き出される。
- アフリベルセプトの奏効確率は網膜光凝固術より 15%高いが、95%を超えない。

解析方法：

解析対象集団

- FAS：いずれかの試験治療を受け、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、有効性が評価されたすべての被験者
- modified FAS（mFAS）：選択基準を満たす疾患病期を中央リーディングセンターが確認し、ベースラインの試験治療を完了し、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、中央リーディングセンターによって有効性が評価されたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：mFAS のうち、有効性の主要変数に影響を与える可能性がある採否に関する所見又は治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者（各被験者における治験実施計画書からの逸脱の有無は、データベース固定前に治験依頼者が判定し、記録する）
- 安全性解析対象集団（SAF）：いずれかの試験治療を受けたすべての被験者
- 薬物動態解析対象集団（PKS）：ベースラインでアフリベルセプトの投与を受け、投与後の薬物動態が少なくとも 1 回評価されている被験者

僚眼データの取り扱い：

片眼のみを適格眼として試験治療が開始された被験者の僚眼のデータは、8週目以前（ベースラインから8週間以内）に僚眼の試験治療が行われた場合は、有効性及び安全性解析に含めた。8週目より後（ベースラインから8週間を超える期間が経過した後）に僚眼の試験治療が行われた場合は、安全性解析のみに含めた。

有効性の解析

有効性主要評価項目：

有効性主要評価項目を「試験治療開始から24週目に活動性のROPがなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」とした。レスキュー治療を実施した場合は、無効例と判定した。

以下、日本の有効性主要解析における有効性主要評価項目を「奏効割合」と記述し、日本以外の有効性主要解析における有効性主要評価項目のうち、ベイズ統計モデルにより推定したものを「奏効確率」、頻度論解析を用いたものを「奏効を認めた被験者（又は眼）の割合」と記述する。

日本の有効性主要解析：

日本の有効性主要解析は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構との合意に基づき、以下のとおり計画した。

有効性の主要変数はFAS、mFAS及びPPSを対象とし、治験責任（分担）医師によるROPの判定（以下、医師判定）及び中央リーディングセンターデータに基づく結果（以下、中央リーディングセンター判定）に基づきそれぞれ解析を行った。FASでの医師判定に基づく解析結果を主要な結果とした。

有効性の主要変数に対して、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群について、奏効割合の点推定値及びClopper-Pearsonの正確な両側95%信頼区間（CI）を算出した。アフリベルセプト群における両側95%CIの下限値が閾値である66%を超えた場合、本試験が成功したと判定することとした。

成功基準：アフリベルセプト群における奏効割合の両側95%CIの下限値＞66%

また、探索的な解析として、アフリベルセプト群及び網膜光凝固術群と奏効割合の差について点推定値及び漸近的な両側95%CIを算出した。

なお、奏効割合を計算する際、死亡例については、無効例として扱い奏効割合の分母に含めた。死亡以外の理由による欠測データが発生した場合は、日本以外の有効性主要解析における欠測データと同様の取扱いとした。また、両眼に試験治療を受けた被験者では、その両眼が治癒した場合に、その被験者は有効例と定義し、そうでない場合、その被験者は無効例と定義した。片眼だけに試験治療を受け、治癒した場合は、その被験者は有効例と定義した。

日本以外の有効性主要解析：

有効性主要評価項目をベイズ統計モデルにより解析した。

有効性の解析は、FASを対象とした解析を主要解析、mFAS及びPPSを対象とした解析を補助解析として行った。

有効性主要評価項目の主要解析は、医師判定に基づいて行った。中央リーディングセンターデータ判定に基づく結果は、感度分析に用いた。

ほとんどの被験者で両眼に試験治療が行われると考えられたことから、それを考慮するために以下の2変量モデルを用いた。

$l_i \sim$ Bernoulli (p)　：被験者iの左眼の奏効

$r_i \sim$ Bernoulli (p)　：被験者iの右眼の奏効

l_iとr_iは相関係数ρで相関する。

2変量確率分布は以下とした。

左眼／右眼	奏効	非奏効	
奏効	$p^2+\rho p(1-p)$	$p(1-p)(1-\rho)$	p
非奏効	$p(1-p)(1-\rho)$	$(1-p)(1-p(1-\rho))$	1-p
	P	1-p	

本モデルに基づき、1 被験者で奏効が認められる確率は以下のように定義される。

$\pi = p^2+\rho p(1-p)$

有効性主要評価項目の解析として、1 眼の奏効確率（p）に無情報事前確率分布を用いたベイズ統計モデルによる解析を行った。相関係数 ρ については、正の値のみと仮定した。本モデルは以下の分布仮定に基づいた。

$p \sim Beta(1,1)$ ：1 眼の奏効確率に対する無情報事前分布

$\rho \sim Beta(1,1)$ ：被験者の両眼間の相関関係に対する事前分布（正の相関を仮定）

本モデルに基づき、2 群それぞれについて、有効性主要評価項目である「試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」（被験者レベルの奏効確率、すなわち、$\pi = p^2+\rho p(1-p)$ など）を解析した。

アフリベルセプト及び網膜光凝固術の有効性は、結果として得られる奏効確率の事後分布を用いて評価した。両群の奏効確率の事後分布及び奏効確率の群間差の事後分布について、平均値、中央値及び最頻値を両側 90%信用区間と共に算出した。

アフリベルセプト群の奏効確率が、網膜光凝固術群の奏効確率から 5%引いた数値よりも 95%以上の確率で大きい場合に、本試験を成功と判定することとした。

成功基準：P〔アフリベルセプト群の奏効確率＞（網膜光凝固術群の奏効確率－5%）〕≧95%

※P〔A〕は事象 A の起こる確率を表す。

具体的には、群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）に関する片側 95%信用区間の下限値が－5%を上回った場合を成功とみなすこととした。解析には無情報事前分布を用いることから、この成功基準は、非劣性マージンを 5%、有意水準を片側 5%とした頻度論での非劣性検定に相当する。

成功基準に適合した場合は、第 2 段階として、片側 95%信用区間の下限値を 0 と比較することにより、アフリベルセプトの網膜光凝固術に対する優越性を検討することとした。

有効性主要評価項目に関する欠測データがある被験者（試験中止前に不良な形態学的転帰が認められない眼又はレスキュー治療が行われなかった眼に限り適用）については、以下のとおり判定又は欠測値の補完を行った。

- 試験中止前の最終来院時に活動性の ROP が認められず、Zone Ⅱに完全な血管形成が認められた場合（アフリベルセプト群）又は網膜光凝固術が完了していた場合（網膜光凝固術群）は、その眼について奏効と判定した。
- 16 週目以降に中止となった場合は、中止前最後に認められた ROP の病期を用いて補完し、その眼に対する効果を判定した。
- 16 週目より前に中止した場合は、欠測データを以下のとおり補完した。
    - 有効性の欠如が原因で中止となったことが明確に記録されている場合は、その眼について無効と判定した。
    - それ以外の場合は、試験治療群及び最初の ROP の病期判定（Zone Ⅰ、Zone Ⅱ又は AP-ROP）に基づき、多重補完法を用いた。

有効性副次評価項目及び事前に規定したその他の有効性評価項目：

有効性の副次及び探索的変数の解析は FAS、mFAS 及び PPS を対象に行った。

副次評価項目のうち、ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性及び ROP の再発については、主要解析項目と同様にベイズ統計モデルを用いて解析した。ベースラインから 24 週目までのアフリベルセプト投与及び網膜光凝固術の回数、並びに ROP 活動スケールは記述統計量を用いて要約した。なお、副次評価項目について仮説検定は行わなかった。

事前に規定したその他の有効性評価項目については、記述統計量を用いて要約した。

有効性の評価項目の部分集団解析：

有効性の主要及び副次評価項目について、医師判定及び中央リーディングセンター判定それぞれによる ROP の Zone（Zone Ⅰ、Zone Ⅱ又は AP-ROP）別の部分集団解析を実施した。

薬物動態の解析

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を、採血時期別に記述統計量で要約した。薬物動態パラメータは算出しなかった。

安全性の解析

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.23.1 を用いてコーディングした。安全性評価項目について、必要に応じ記述統計量又は頻度表を用いて要約した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、初回の試験治療から最後の試験治療後 30 日までに発現した有害事象と定義した。

図 2.7.6.1-1 試験デザイン

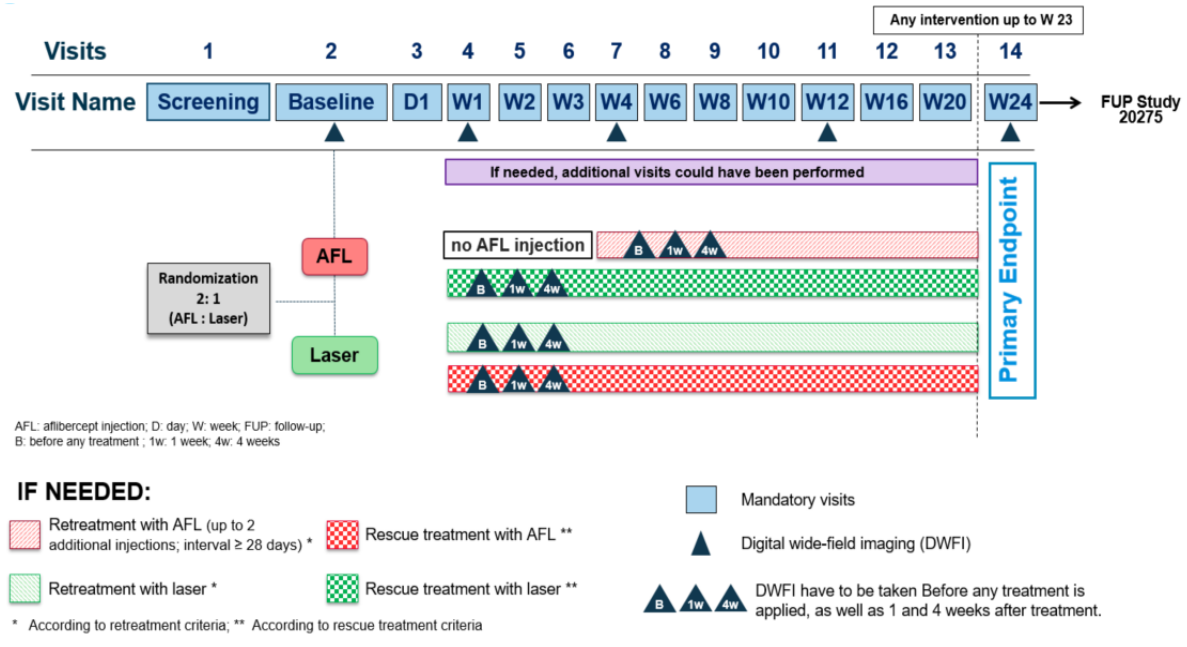


表 2.7.6.1-1 国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール

Zone	Stage	ROP Activity Scale	Category
none	none	0	mild
III	1	1	
III	2	2	
II	1	3	
III	1+	4	
III	3	5	
III	2+	6	
II	2	7	
II	3	8	moderate
III	3+	9	
I	1	10	
II	1+	11	
I	2	12	
II	2+	13	severe
II	3+	14	
I	1+	15	
I	3	16	
I	2+	17	
I	3+	18	
Any zone	AP-ROP	19	
Any zone	4a	20	
Any zone	4b	21	
Any zone	5	22	

ICROP = International Classification of Retinopathy of Prematurity, ROP = retinopathy of prematurity

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

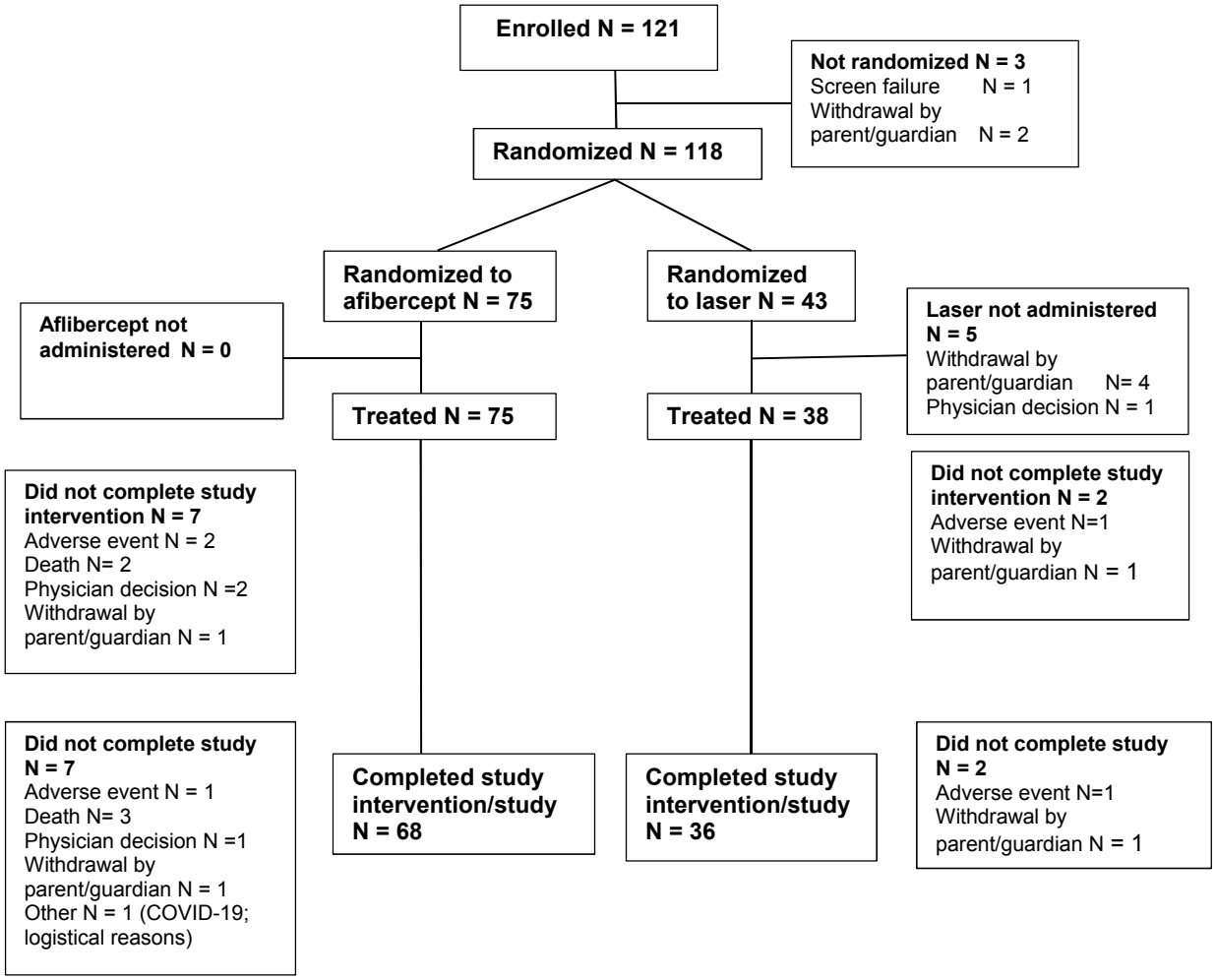
2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-2 に示す。

121 例が組入れられ、このうち 3 例（スクリーニング不適格 1 例、同意撤回 2 例）を除く 118 例がアフリベルセプト群（75 例）又は網膜光凝固術群（43 例）に無作為割付けされた。アフリベルセプト群では全例（75 例）がアフリベルセプトの投与を受け、網膜光凝固術群では 5 例が施術前に試験を中止〔同意撤回 4 例、治験責任（分担）医師の判断 1 例〕し、38 例が網膜光凝固術を受けた。

試験治療を受けた 113 例のうち、9 例（アフリベルセプト群 7 例、網膜光凝固術群 2 例）が試験を中止し、104 例（68 例、36 例）が試験治療及び試験を完了した。試験中止の理由は、死亡（3 例、0 例）が最も多く、次いで有害事象（1 例、1 例）、同意撤回（1 例、1 例）、治験責任（分担）医師の判断（1 例、0 例）及びその他（1 例、0 例）であった。

図 2.7.6.1-2 被験者の内訳（組入れられた被験者）



Intervention completed = subject had assessments of retreatment/rescue criteria up to and including week 20 (or week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as described in the protocol. A subject is considered as intervention completer if treatment was completed for at least 1 eye.
Study completion = subject completed week 24 or week 27 if applicable due to retreatment or rescue treatment.
COVID-19 = coronavirus disease 2019
Source: PH-41617/Table 14.1.3/1, 14.1.3/2, 14.1.3/3, 14.1.3/4, Listing 16.2.1.2/1

2.7.6.1.2.1.2 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.1-2 に示す。

無作為割付けされた被験者のうち、網膜光凝固術群に割付けられたが網膜光凝固術を受けなかった 5 例を除く 113 例（アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）を SAF 及び FAS とした。FAS のうち、ベースライン又はベースライン後に ROP の中央リーディングセンター判定がない被験者、並びに組入れ基準を逸脱した被験者を除く 103 例（68 例、35 例）を mFAS とした。mFAS のうち、16 週までに試験を中止した被験者を除く 101 例（66 例、35 例）を PPS とした。また、アフリベルセプト群の全例を PKS とした（PH-41617/Table 14.1.2/1）。

表 2.7.6.1-2 解析対象集団（無作為化された被験者）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=43 (100%)	Total N=118 (100%)
Subjects valid for SAF	75 (100.0%)	38 (88.4%)	113 (95.8%)
Subjects valid for FAS	75 (100.0%)	38 (88.4%)	113 (95.8%)
Subjects valid for mFAS	68 (90.7%)	35 (81.4%)	103 (87.3%)
Subjects valid for PPS	66 (88.0%)	35 (81.4%)	101 (85.6%)
Subjects valid for PKS	75 (100.0%)	0	75 (63.6%)

SAF = safety analysis set, FAS = full analysis set, mFAS = modified FAS, PPS = per protocol set,
PKS = pharmacokinetic analysis set
PH-41617/Table 14.1.2/1

全体の約 3 分の 1 の被験者が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響を受けた（主に治験実施計画書からの逸脱）。また、1 例が COVID-19 の影響で試験を中止し、2 例では有害事象（COVID-19 及び無症候性 COVID-19）として報告された（PH-41617/Table 14.1.1/5、14.1.1/7）。

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

SAF における人口統計学的特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

全体で、男性が 53.1%、白人が 73.5%であり、週齢は 4～19 週（中央値：10.0 週）であった。在胎期間は 23～31 週（26 週）で、83.2%が 28 週未満であった。出生時の体重は 410～1,780g（820.0g）で、68.1%が 500g 以上 1,000g 未満の範囲に含まれた。約半数の被験者で、生後 1 分及び 5 分のアプガースコアは 4～7 の範囲であった。

人口統計学的特性は、ベースラインの体重を除き、群間で大きな差はなかった。ベースラインの体重は網膜光凝固術群と比較してアフリベルセプト群で重い傾向にあり、平均値±標準偏差（SD）はアフリベルセプト群で 2,027.8±675.69g、網膜光凝固術群で 1,842.1±554.18g であり、2,500g 以上の被験者の割合は、それぞれ 25.3%及び 5.3%であった。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Sex			
Male	41 (54.7%)	19 (50.0%)	60 (53.1%)
Female	34 (45.3%)	19 (50.0%)	53 (46.9%)
Race			
WHITE	55 (73.3%)	28 (73.7%)	83 (73.5%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
ASIAN	17 (22.7%)	9 (23.7%)	26 (23.0%)
ASIAN INDIAN	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
ASIAN: OTHER	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
CHINESE	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
JAPANESE	10 (13.3%)	6 (15.8%)	16 (14.2%)
KOREAN	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
MULTIPLE	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Region			
Japan	10 (13.3%)	6 (15.8%)	16 (14.2%)
non Japan	65 (86.7%)	32 (84.2%)	97 (85.8%)
Gestational age at birth (weeks)			
n	75	38	113
Mean (SD)	26w 3d (2.1)	26w 0d (1.6)	26w 2d (1.9)
Median	26w 0d	26w 0d	26w 0d
Min, Max	23, 31	24, 31	23, 31
Chronological age at baseline (weeks)			
n	75	38	113
Mean (SD)	10.4 (2.8)	10.2 (2.3)	10.3 (2.6)
Median	10.3	10.0	10.0
Min, Max	4, 19	6, 16	4, 19
Post-menstrual age at baseline (weeks)			
n	75	38	113
Mean (SD)	36.7 (2.7)	36.0 (2.2)	36.5 (2.6)
Median	36.4	35.9	36.3
Min, Max	32, 44	32, 43	32, 44
Gestational age group (2-level)			
< 28 weeks	60 (80.0%)	34 (89.5%)	94 (83.2%)
>= 28 to < 32 weeks	15 (20.0%)	4 (10.5%)	19 (16.8%)
Gestational age group (3-level)			
<24 weeks	4 (5.3%)	3 (7.9%)	7 (6.2%)
>=24 to <27 weeks	45 (60.0%)	25 (65.8%)	70 (61.9%)
>=27 weeks	26 (34.7%)	10 (26.3%)	36 (31.9%)
Birth Weight (g)			
n	75	38	113
Mean (SD)	881.1 (305.6)	824.6 (230.8)	862.1 (282.9)
Median	820.0	790.0	820.0
Min, Max	410, 1780	467, 1500	410, 1780
Birth weight group			
<500 g	5 (6.7%)	3 (7.9%)	8 (7.1%)
500 g - < 1000 g	49 (65.3%)	28 (73.7%)	77 (68.1%)
1000 g - < 1500 g	18 (24.0%)	6 (15.8%)	24 (21.2%)
1500 g - < 2000 g	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Baseline weight (g)			
n	75	38	113
Mean (SD)	2027.8 (675.69)	1842.1 (554.18)	1965.3 (641.00)
Median	1862.0	1735.5	1815.0
Min, Max	800.0, 3800	898.0, 3608	800.0, 3800
Baseline weight group			
500 g - < 1000 g	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
1000 g - < 1500 g	11 (14.7%)	9 (23.7%)	20 (17.7%)
1500 g - < 2000 g	30 (40.0%)	14 (36.8%)	44 (38.9%)
2000 g - < 2500 g	12 (16.0%)	12 (31.6%)	24 (21.2%)
>= 2500 g	19 (25.3%)	2 (5.3%)	21 (18.6%)

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Body length at birth (cm)			
n	70	37	107
Mean (SD)	33.72 (4.72)	33.19 (3.94)	33.54 (4.45)
Median	33.00	34.00	33.00
Min, Max	26.0, 46.0	22.0, 43.0	22.0, 46.0
Baseline body length (cm)			
n	70	37	107
Mean (SD)	41.68 (5.08)	40.95 (4.63)	41.43 (4.92)
Median	41.75	41.00	41.00
Min, Max	29.5, 52.0	28.0, 51.5	28.0, 52.0
Baseline head circumferences (cm)			
n	73	36	109
Mean (SD)	30.14 (3.28)	29.73 (2.42)	30.00 (3.01)
Median	30.00	29.75	30.00
Min, Max	21.5, 37.0	24.0, 35.5	21.5, 37.0
APGAR score 1 min after birth			
0-3	27 (36.0%)	14 (36.8%)	41 (36.3%)
4-7	36 (48.0%)	20 (52.6%)	56 (49.6%)
8-10	8 (10.7%)	3 (7.9%)	11 (9.7%)
Not done	4 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (4.4%)
APGAR score 5 min after birth			
0-3	8 (10.7%)	5 (13.2%)	13 (11.5%)
4-7	35 (46.7%)	20 (52.6%)	55 (48.7%)
8-10	27 (36.0%)	9 (23.7%)	36 (31.9%)
Not done	5 (6.7%)	4 (10.5%)	9 (8.0%)
APGAR score 10 min after birth			
0-3	4 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (4.4%)
4-7	18 (24.0%)	10 (26.3%)	28 (24.8%)
8-10	14 (18.7%)	5 (13.2%)	19 (16.8%)
Not done	39 (52.0%)	22 (57.9%)	61 (54.0%)
APGAR score 15 min after birth			
0-3	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
4-7	8 (10.7%)	5 (13.2%)	13 (11.5%)
8-10	8 (10.7%)	0	8 (7.1%)
Not done	57 (76.0%)	32 (84.2%)	89 (78.8%)

Post-menstrual age at baseline = Gestational age at birth + Chronological age at baseline.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: PH-41617/Table 14.1.4/4

SAF におけるベースライン特性を、表 2.7.6.1-4（被験者別）及び表 2.7.6.1-5（眼別）に示す。なお、被験者別の結果は、ROP の病期（Zone 及び Stage）がより進行している眼に基づき示した。

医師判定の Zone（被験者別）は、Zone Ⅱ（63.7%）の割合が最も高く、次いで Zone Ⅰ（19.5%）、AP-ROP（16.8%）であった。中央リーディングセンター判定では、Zone Ⅱが 38.9%、Zone Ⅰが 29.2%、AP-ROP が 28.3%であった。

医師判定の Stage（被験者別）については、Zone Ⅰ及びⅡ共に Stage 3 plus の割合が最も高く、Zone Ⅰでは 11.5%、Zone Ⅱでは 52.2%が Stage 3 plus であった。AP-ROP では、Zone Ⅰが 14.2%、Zone Ⅱが 2.7%であった。中央リーディングセンター判定では、Zone Ⅰの 24.8%及び Zone Ⅱの 31.9%が Stage 3 plus であった。AP-ROP では、Zone Ⅰが 23.9%、Zone Ⅱが 4.4%であった。

医師判定の Zone（眼別）は、Zone Ⅱ（63.8%）の割合が最も高く、次いで Zone Ⅰ（18.8%）、AP-ROP（17.4%）であった。中央リーディングセンター判定では、Zone Ⅱが 40.8%、Zone Ⅰが 30.3%、AP-ROP が 24.3%であった。

医師判定の Stage（眼別）については、Zone Ⅰ及びⅡ共に Stage 3 plus の割合が最も高く、Zone Ⅰで 11.0%、Zone Ⅱで 50.5%が Stage 3 plus であった。AP-ROP では、Zone Ⅰが 14.2%、Zone Ⅱが 3.2%であった。中央リーディングセンター判定では、Zone Ⅰの 22.5%及び Zone Ⅱの 31.7%が Stage 3 plus であった。AP-ROP では、Zone Ⅰが 18.8%、Zone Ⅱが 5.5%であった。

酸素補給をしていた被験者は、113 例中 68 例（60.2%）で、病歴に敗血症、壊死性腸炎又は脳室内出血の病歴を有する被験者は、それぞれ 47 例（41.6%）、20 例（17.7%）及び 35 例（31.0%）であった（PH-41617/Table 14.1.4/8）。

表 2.7.6.1-4 ベースライン特性（被験者別）（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Detailed ROP classification by investigator			
Zone I	15 (20.0%)	7 (18.4%)	22 (19.5%)
Stage 1 plus	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stage 2 plus	2 (2.7%)	2 (5.3%)	4 (3.5%)
Stage 3	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Stage 3 plus	9 (12.0%)	4 (10.5%)	13 (11.5%)
Zone II	46 (61.3%)	26 (68.4%)	72 (63.7%)
Stage 2	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Stage 2 plus	7 (9.3%)	5 (13.2%)	12 (10.6%)
Stage 3 plus	39 (52.0%)	20 (52.6%)	59 (52.2%)
AP-ROP	14 (18.7%)	5 (13.2%)	19 (16.8%)
Zone I	12 (16.0%)	4 (10.5%)	16 (14.2%)
Zone II	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Detailed ROP classification by reading center			
Zone I	23 (30.7%)	10 (26.3%)	33 (29.2%)
Stage 2 plus	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stage 3	2 (2.7%)	2 (5.3%)	4 (3.5%)
Stage 3 plus	20 (26.7%)	8 (21.1%)	28 (24.8%)
Zone II	28 (37.3%)	16 (42.1%)	44 (38.9%)
Stage 2	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stage 2 plus	2 (2.7%)	2 (5.3%)	4 (3.5%)
Stage 3	1 (1.3%)	2 (5.3%)	3 (2.7%)
Stage 3 plus	24 (32.0%)	12 (31.6%)	36 (31.9%)
AP-ROP	21 (28.0%)	11 (28.9%)	32 (28.3%)
Zone I	19 (25.3%)	8 (21.1%)	27 (23.9%)
Zone II	2 (2.7%)	3 (7.9%)	5 (4.4%)
MISSING	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)

For each subject the worse eye with regards to ROP classification is presented.
Worst eye that meets inclusion criterion: Eye with AP-ROP or lower Zone. If the same, consider the eye with the higher stage.
Considered only the eyes which are eligible for the primary analysis.
Zone I and Zone II excludes AP-ROP subjects.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.1.4/8

表 2.7.6.1-5 ベースライン特性（眼別）（SAF）

	Aflibercept N=146 (100%)	Laser N=72 (100%)	Total N=218 (100%)
Detailed ROP classification by investigator			
ZONE I	28 (19.2%)	13 (18.1%)	41 (18.8%)
Stage 1 plus	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Stage 2 plus	4 (2.7%)	5 (6.9%)	9 (4.1%)
Stage 3	6 (4.1%)	1 (1.4%)	7 (3.2%)
Stage 3 plus	17 (11.6%)	7 (9.7%)	24 (11.0%)
ZONE II	90 (61.6%)	49 (68.1%)	139 (63.8%)
Stage 2	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
Stage 2 plus	17 (11.6%)	11 (15.3%)	28 (12.8%)
Stage 3 plus	73 (50.0%)	37 (51.4%)	110 (50.5%)
AP-ROP	28 (19.2%)	10 (13.9%)	38 (17.4%)
Zone I	23 (15.8%)	8 (11.1%)	31 (14.2%)
Zone II	5 (3.4%)	2 (2.8%)	7 (3.2%)
Detailed ROP classification by reading center			
ZONE I	44 (30.1%)	22 (30.6%)	66 (30.3%)
Stage 2	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
Stage 2 plus	2 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Stage 3	5 (3.4%)	7 (9.7%)	12 (5.5%)
Stage 3 plus	36 (24.7%)	13 (18.1%)	49 (22.5%)
Stage 4 A	0	1 (1.4%)	1 (0.5%)
ZONE II	58 (39.7%)	31 (43.1%)	89 (40.8%)
Stage 2	2 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (1.4%)
Stage 2 plus	5 (3.4%)	5 (6.9%)	10 (4.6%)
Stage 3	4 (2.7%)	3 (4.2%)	7 (3.2%)
Stage 3 plus	47 (32.2%)	22 (30.6%)	69 (31.7%)
AP-ROP	36 (24.7%)	17 (23.6%)	53 (24.3%)
Zone I	28 (19.2%)	13 (18.1%)	41 (18.8%)
Zone II	8 (5.5%)	4 (5.6%)	12 (5.5%)

ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.1.4/12

病歴及び手術歴

SAF における ROP 以外の病歴（いずれかの群で多く報告された基本語）を表 2.7.6.1-6 に示す。

すべての被験者が ROP 以外の病歴を有していた。全体で 50%以上の被験者で報告された ROP 以外の病歴は、気管支肺異形成症（68.1%）、新生児呼吸窮迫症候群（67.3%）及び新生児貧血（63.7%）であった。被験者の割合に群間で 10%超の差があった器官別大分類は、「血液およびリンパ系障害」〔アフリベルセプト群 75 例中 63 例（84.0%）、網膜光凝固術群 38 例中 37 例（97.4%）〕、「心臓障害」〔10 例（13.3%）、10 例（26.3%）〕、「胃腸障害」〔43 例（57.3%）、13 例（34.2%）〕、「代謝および栄養障害」〔31 例（41.3%）、21 例（55.3%）〕及び「妊娠、産褥および周産期の状態」〔50 例（66.7%）、20 例（52.6%）〕であり、これ以外の器官別大分類に群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.1.5/4）。

表 2.7.6.1-6 ROP 以外の病歴（いずれかの群で多く報告された基本語）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one medical history finding		75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	63 (84.0%)	37 (97.4%)	100 (88.5%)
Anaemia neonatal	新生児貧血	44 (58.7%)	28 (73.7%)	72 (63.7%)
Anaemia	貧血	19 (25.3%)	11 (28.9%)	30 (26.5%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	44 (58.7%)	23 (60.5%)	67 (59.3%)
Patent ductus arteriosus	動脈管開存症	30 (40.0%)	18 (47.4%)	48 (42.5%)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	18 (24.0%)	7 (18.4%)	25 (22.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	59 (78.7%)	29 (76.3%)	88 (77.9%)
Sepsis	敗血症	14 (18.7%)	8 (21.1%)	22 (19.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	32 (42.7%)	19 (50.0%)	51 (45.1%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	17 (22.7%)	14 (36.8%)	31 (27.4%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	50 (66.7%)	20 (52.6%)	70 (61.9%)
Low birth weight baby	低出生体重児	30 (40.0%)	12 (31.6%)	42 (37.2%)
Premature baby	早産児	26 (34.7%)	9 (23.7%)	35 (31.0%)
Jaundice neonatal	新生児黄疸	18 (24.0%)	6 (15.8%)	24 (21.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (94.7%)	37 (97.4%)	108 (95.6%)
Neonatal respiratory distress syndrome	新生児呼吸窮迫症候群	50 (66.7%)	26 (68.4%)	76 (67.3%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	48 (64.0%)	29 (76.3%)	77 (68.1%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	26 (34.7%)	11 (28.9%)	37 (32.7%)

10 most frequent preferred terms in each treatment group and their associated SOC.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: PH-41617/Table 14.1.5/4

試験への影響が考えられる母親の妊娠時における病歴を、113 例中 75 例（66.4%）の被験者の母親が有していた〔アフリベルセプト群 75 例中 54 例（72.0%）、網膜光凝固術群 38 例中 21 例（55.3%）〕。基本語別では、両群共にすべての病歴の割合が 10.5%以下であった（PH-41617/Table 14.1.5/5）。

前治療及び併用療法

SAF における前治療〔いずれかの群で 10 例以上に報告された解剖治療化学分類法（ATC）サブクラス〕を表 2.7.6.1-7 に示す。

すべての被験者が前治療を受けていた。全体で最も被験者の割合が高かった前治療（ATC サブクラス）は眼科用薬（99.1%）であり、次いで口腔科用製剤（98.2%）及びその他の呼吸器系製剤（97.3%）であった。被験者の割合に群間で 10%超の差があった ATC クラスは「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」〔アフリベルセプト群 75 例中 9 例（12.0%）、網膜光凝固術群 38 例中 0 例（0%）〕、「全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く」〔39 例（52.0%）、27 例（71.1%）〕であり、これ以外の ATC クラスに群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.1.6/3）。

表 2.7.6.1-7 前治療（いずれかの群で多く報告された ATC サブクラス）（SAF）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 2020SEP	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects who took at least one medication that started and ended before study intervention	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	74 (98.7%)	38 (100.0%)	112 (99.1%)
UNCODED!	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	73 (97.3%)	38 (100.0%)	111 (98.2%)
ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS	62 (82.7%)	32 (84.2%)	94 (83.2%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	72 (96.0%)	38 (100.0%)	110 (97.3%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	70 (93.3%)	36 (94.7%)	106 (93.8%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	68 (90.7%)	36 (94.7%)	104 (92.0%)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	66 (88.0%)	35 (92.1%)	101 (89.4%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	71 (94.7%)	35 (92.1%)	106 (93.8%)
UNCODED!	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
CARDIAC THERAPY	59 (78.7%)	32 (84.2%)	91 (80.5%)
DERMATOLOGICALS	74 (98.7%)	38 (100.0%)	112 (99.1%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	70 (93.3%)	36 (94.7%)	106 (93.8%)
ANTIBIOTICS AND CHEMOTHERAPEUTICS FOR DERMATOLOGICAL USE	58 (77.3%)	32 (84.2%)	90 (79.6%)
RESPIRATORY SYSTEM	73 (97.3%)	38 (100.0%)	111 (98.2%)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	72 (96.0%)	38 (100.0%)	110 (97.3%)
NASAL PREPARATIONS	57 (76.0%)	34 (89.5%)	91 (80.5%)
SENSORY ORGANS	74 (98.7%)	38 (100.0%)	112 (99.1%)
OPHTHALMOLOGICALS	74 (98.7%)	38 (100.0%)	112 (99.1%)
OTOLOGICALS	64 (85.3%)	37 (97.4%)	101 (89.4%)
VARIOUS	71 (94.7%)	36 (94.7%)	107 (94.7%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	66 (88.0%)	33 (86.8%)	99 (87.6%)

10 most frequent ATC subclasses in each treatment group with their associated ATC classes.
For a few medications only the ATC class could be coded. These medications are presented for the respective ATC class and UNCODED! for the ATC subclass.
ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, WHO-DD = World Health Organization – Drug Dictionary
Source: PH-41617/Table 14.1.6/3

SAF における併用療法（いずれかの群で 10 例以上に報告された ATC サブクラス）を表 2.7.6.1-8 に示す。

すべての被験者が併用療法を受けた。全体で最も被験者の割合が高かった併用療法（ATC サブクラス）は、眼科用薬（100.0%）であり、次いでビタミン（92.9%）及びその他すべての非治療用製剤（91.2%）であった。被験者の割合に群間で 10%超の差があった ATC クラスは「全身用抗感染薬」〔アフリベルセプト群 75 例中 73 例（97.3%）、網膜光凝固術群 38 例中 31 例（81.6%）〕、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」〔25 例（33.3%）、5 例（13.2%）〕及び「泌尿生殖器系と性ホルモン」〔55 例（73.3%）、21 例（55.3%）〕であり、これ以外の ATC クラスに群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.1.6/1）。

表 2.7.6.1-8 併用療法（いずれかの群で多く報告された ATC サブクラス）（SAF）

ATC CLASS SUBCLASS WHO-DD Version 2020SEP	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one concomitant medication	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	74 (98.7%)	38 (100.0%)	112 (99.1%)
VITAMINS	70 (93.3%)	35 (92.1%)	105 (92.9%)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	68 (90.7%)	32 (84.2%)	100 (88.5%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	73 (97.3%)	31 (81.6%)	104 (92.0%)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	69 (92.0%)	23 (60.5%)	92 (81.4%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	72 (96.0%)	36 (94.7%)	108 (95.6%)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	68 (90.7%)	33 (86.8%)	101 (89.4%)
CARDIOVASCULAR SYSTEM	66 (88.0%)	37 (97.4%)	103 (91.2%)
CARDIAC THERAPY	62 (82.7%)	32 (84.2%)	94 (83.2%)
VASOPROTECTIVES	59 (78.7%)	30 (78.9%)	89 (78.8%)
DERMATOLOGICALS	70 (93.3%)	36 (94.7%)	106 (93.8%)
OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	63 (84.0%)	30 (78.9%)	93 (82.3%)
RESPIRATORY SYSTEM	70 (93.3%)	38 (100.0%)	108 (95.6%)
NASAL PREPARATIONS	61 (81.3%)	34 (89.5%)	95 (84.1%)
OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS	57 (76.0%)	34 (89.5%)	91 (80.5%)
SENSORY ORGANS	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
OPHTHALMOLOGICALS	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
VARIOUS	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	67 (89.3%)	36 (94.7%)	103 (91.2%)
GENERAL NUTRIENTS	60 (80.0%)	34 (89.5%)	94 (83.2%)

10 most frequent ATC subclasses in each treatment group with their associated ATC classes.
Medications that are ongoing at, began after the start of study intervention, or medications that were started after end of study intervention, are included in this table.
Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.
ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, WHO-DD = World Health Organization – Drug Dictionary
Source: PH-41617/Table 14.1.6/1

2.7.6.1.2.2 有効性の結果

2.7.6.1.2.2.1 試験治療の状況

試験治療の状況は、無作為化直後の初回治療に加え、再投与、再治療及びレスキュー治療も含めて集計した結果を記載した。

アフリベルセプトの投与状況

FAS におけるアフリベルセプトの投与状況を表 2.7.6.1-9 に示す。

アフリベルセプト群の 75 例では、146 眼に合計 172 回アフリベルセプトが投与された。1 回の投与に要した時間（平均値±SD）は 1.7±2.5 分、投与量（平均値±SD）は 10.5±6.9μL であった。なお、1 例（被験者番号：[redacted]）で、右眼に誤って 100μL のアフリベルセプトが投与された。この被験者では、左眼には規定通り 10μL のアフリベルセプトが投与された。当該被験者の詳細は PH-41617/Section 15 を参照。

網膜光凝固術群の 38 例では、4 例の被験者の 8 眼にアフリベルセプトが合計 9 回レスキュー治療として投与された。1 回の投与に要した時間は 3.7±2.0 分、投与量はいずれも 10μL であった。

表 2.7.6.1-9 アフリベルセプトの投与状況（FAS）

	Aflibercept N=75	Laser N=38	Total N=113
Number of subjects	75	4	79
Number of eyes	146	8	154
Number of aflibercept injections	172	9	181
Duration of injection (min)			
n	168	9	177
nmiss	4	0	4
Mean (SD)	1.7 (2.5)	3.7 (2.0)	1.8 (2.5)
Median	1.0	5.0	1.0
Min, Max	0, 15	1, 5	0, 15
Injection volume (μL)			
n	172	9	181
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	10.5 (6.9)	10.0 (0.0)	10.5 (6.7)
Median	10.0	10.0	10.0
Min, Max	10, 100	10, 10	10, 100

Duration per injection= stop time - start time of injection.
If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = Maximum
Source: PH-41617/Table 14.1.7/3

FAS におけるアフリベルセプトの投与に要した総時間を表 2.7.6.1-10 に示す。

アフリベルセプトの投与に要した被験者あたりの総時間〔平均値±SD（範囲）〕は、アフリベルセプト群で 3.7±5.5 分（0～28 分）、網膜光凝固術群で 8.3±3.5 分（3～10 分）であった。アフリベルセプトの投与に要した眼あたりの総時間は、それぞれ 1.9±2.8 分（0～15 分）及び 4.1±1.6 分（1～5 分）であった。

表 2.7.6.1-10 アフリベルセプトの投与に要した総時間（FAS）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of subjects	75	38	113
Duration per subject (min)			
n	75	4	79
Mean (SD)	3.7 (5.5)	8.3 (3.5)	4.0 (5.5)
Median	2.0	10.0	2.0
Min, Max	0, 28	3, 10	0, 28
Number of eyes	146	72	218
Duration per eye (min)			
n	146	8	154
Mean (SD)	1.9 (2.8)	4.1 (1.6)	2.0 (2.8)
Median	1.0	5.0	1.0
Min, Max	0, 15	1, 5	0, 15

Duration per injection = stop time - start time of injection.
Duration per eye = Sum of all injections per eye.
Duration per subject = Sum of all injections per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: PH-41617/Table 14.2.3/29

網膜光凝固術の施行状況

FAS における網膜光凝固術の施行状況を表 2.7.6.1-11 に示す。

アフリベルセプト群の 75 例では、5 例の被験者の 7 眼に網膜光凝固術が合計 7 回レスキュー治療として施行された。1 回の施術時間（平均値±SD）は、54.6±32.2 分であった。

網膜光凝固術群の 38 例では、72 眼に網膜光凝固術が合計 89 回施行された。1 回の施行時間は、51.9±37.2 分であった。

表 2.7.6.1-11 網膜光凝固術の施行状況（FAS）

	Aflibercept N=75	Laser N=38	Total N=113
Number of subjects	5	38	43
Number of eyes	7	72	79
Number of laser photocoagulations	7 (100.0)	89 (100.0)	96 (100.0)
Type of laser treatment			
Argon laser surgery	0	22 (24.72)	22 (22.92)
Diode laser surgery	7 (100.00)	64 (71.91)	71 (73.96)
Other	0	3 (3.37)	3 (3.13)
Duration of laser (min)			
n	7	89	96
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	54.6 (32.2)	51.9 (37.2)	52.1 (36.8)
Median	44.0	45.0	45.0
Min, Max	30, 110	5, 150	5, 150
Number of burns			
n	7	89	96
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	2593.9 (1433.2)	1955.4 (1926.5)	2001.9 (1896.2)
Median	2566.0	1415.0	1450.0
Min, Max	426, 5265	40, 8200	40, 8200
Wave length (nm)			
n	7	89	96
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	810.0 (0.0)	692.1 (135.5)	700.7 (134.0)
Median	810.0	810.0	810.0
Min, Max	810, 810	530, 980	530, 980
Spot size (um)			
n	7	89	96
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	228.6 (39.3)	297.8 (290.9)	292.8 (280.7)
Median	200.0	200.0	200.0
Min, Max	200, 300	50, 1400	50, 1400
Power (mW)			
n	7	89	96
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	242.9 (120.5)	326.3 (510.2)	320.2 (492.4)
Median	200.0	250.0	250.0
Min, Max	150, 500	100, 3600	100, 3600
Duration of laser pulse (ms)			
n	7	87	94
nmiss	0	2	2
Mean (SD)	200.0 (138.4)	195.6 (74.8)	195.9 (80.1)
Median	150.0	200.0	200.0
Min, Max	100, 500	10, 300	10, 500

If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
nmis = number of subjects with missing value, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: PH-41617/Table 14.1.7/7

FAS における網膜光凝固術の総施行時間を表 2.7.6.1-12 に示す。

網膜光凝固術の被験者あたりの総施行時間〔平均値±SD（範囲）〕は、アフリベルセプト群で 76.4±30.1 分（33～110 分）、網膜光凝固術群で 121.5±85.4 分（15～406 分）であった。網膜光凝固術の眼あたりの総施行時間は、それぞれ 54.6±32.2 分（30～110 分）及び 64.1±43.1 分（15～210 分）であった。

表 2.7.6.1-12 網膜光凝固術の総施行時間（FAS）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of subjects	75	38	113
Duration per subject (min)			
n	5	38	43
Mean (SD)	76.4 (30.1)	121.5 (85.4)	116.3 (82.0)
Median	89.0	106.5	90.0
Min, Max	33, 110	15, 406	15, 406
Number of eyes	146	72	218
Duration per eye (min)			
n	7	72	79
Mean (SD)	54.6 (32.2)	64.1 (43.1)	63.3 (42.1)
Median	44.0	50.0	50.0
Min, Max	30, 110	15, 210	15, 210

Duration per laser treatment = stop time - start time of laser treatment.
Duration per eye = Sum of all laser treatments per eye.
Duration per subject = Sum of all laser treatments per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: PH-41617/Table 14.2.3/31

2.7.6.1.2.2.2 有効性主要評価項目

2.7.6.1.2.2.2.1 日本の有効性主要解析

日本の有効性主要解析として実施した、FAS における試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI を表 2.7.6.1-13 に示す。

奏効割合（両側 95%CI）は、アフリベルセプト群で 82.7%（72.2%～90.4%）、網膜光凝固術群で 84.2%（68.7%～94.0%）であった。アフリベルセプト群における両側 95%CI の下限値は、事前に規定した閾値（66%）を超えており（p＝0.0021、二項検定）、本試験の成功基準を満たした。

表 2.7.6.1-13 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI－医師判定（FAS）

Variable	Aflibercept	Laser
Number of subjects	75	38
Number of responders	62	32
Percentage of responders	82.7	84.2
95% CI [a]	(72.2, 90.4)	(68.7, 94.0)
p-value [b]	0.0021	
Treatment difference	-1.5	
95% CI [c]	(-16.0, 12.9)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: exact two-sided binomial test of responder proportion against fixed threshold of 0.66.
c: Asymptotic two-sided confidence intervals.
CI = confidence interval, ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.1.3/1

2.7.6.1.2.2.2.2 日本以外の有効性主要解析

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）を表 2.7.6.1-14 に、その事後分布を図 2.7.6.1-3 に示す。

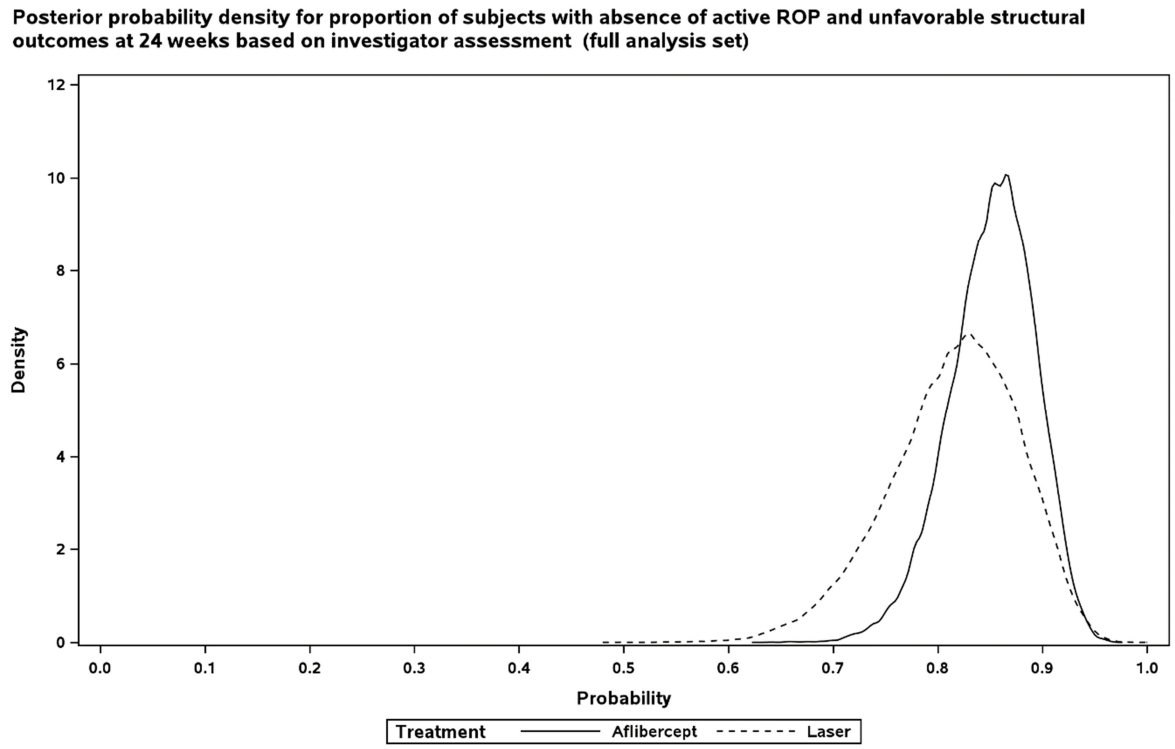
ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 85.5%、網膜光凝固術群で 82.1%であった。奏効確率の群間差（アフリベルセプト群－網膜光凝固術群）の両側 90%信用区間は－8.0%～16.2%であり、下限値は－5%を上回らなかった。奏効確率の群間差が－5%以上となる確率は 88.4%であり、事前に規定した試験の成功基準（95%以上）を満たさなかった。

表 2.7.6.1-14 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）－医師判定（FAS）

Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]	Probability for difference >= -0.05
Aflibercept	75	0.852	0.041	(0.780 , 0.913)	0.855	0.864	
Laser	38	0.816	0.062	(0.705 , 0.908)	0.821	0.827	
Difference		0.036	0.073	(-0.080 , 0.162)	0.034	0.029	0.884

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
For details on handling of missing data for primary endpoint, refer to study SAP.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
ROP = retinopathy of prematurity, SD = standard deviation, SAP = statistical analysis plan
Source: PH-41617/Table 14.2.1.1/13

図 2.7.6.1-3 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）の事後分布－医師判定（FAS）



ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Figure 14.2.1.1/1

FAS における試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない（奏効を認めた）被験者及び眼の割合を表 2.7.6.1-15 に示す。

奏効を認めた眼の割合は、アフリベルセプト群で 86.3%、網膜光凝固術群で 84.7%であった。

アフリベルセプト群の 75 例では、94.7%の被験者で両眼、5.3%の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 78.7%、片眼のみ該当する被験者が 5.3%、片眼が適格眼であった被験者が 5.3%であった。

網膜光凝固術群の 38 例では、89.5%の被験者で両眼、10.5%の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 73.7%、片眼のみ該当する被験者が 2.6%、片眼が適格眼であった被験者が 10.5%であった。

表 2.7.6.1-15 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない（奏効を認めた）被験者及び眼の割合－医師判定（FAS）

	Aflibercept N=75	Laser N=38
Number of subjects [a]	75 (100.0%)	38 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	71 (94.7%)	34 (89.5%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (2.7%)	0 (0.0%)
Response one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	69 (92.0%)	34 (89.5%)
Response both eyes	59 (78.7%)	28 (73.7%)
Response one eye	4 (5.3%)	1 (2.6%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Response one eye	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Number of eyes	146 (100.0%)	72 (100.0%)
Eyes meeting response criterion	126 (86.3%)	61 (84.7%)
Eye not fully assessable [b]	4 (2.7%)	0 (0.0%)
Active ROP	9 (6.2%)	2 (2.8%)
Unfavorable structural outcome	10 (6.8%)	4 (5.6%)
Rescue treatment received	7 (4.8%)	8 (11.1%)

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes.
All subjects receiving rescue treatment are counted as non responders.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (week 8).
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.1.1/1

FAS における試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者及び眼の割合を表 2.7.6.1-16 に示す。

試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者の割合は、アフリベルセプト群で 8.0%、網膜光凝固術群で 7.9%であり、眼の割合はそれぞれ 6.8%及び 5.6%であった。

不良な形態学的転帰で最も多かったのは網膜剥離であり、被験者の割合はアフリベルセプト群で 6.7%、網膜光凝固術群で 5.3%、眼の割合はそれぞれ 5.5%及び 2.8%であった。

表 2.7.6.1-16 試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者及び眼の割合－医師判定（FAS）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number of subjects [a]	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Number of subjects with unfavorable structural outcome	6 (8.0%)	3 (7.9%)	9 (8.0%)
Number of subjects with retinal detachment	5 (6.7%)	2 (5.3%)	7 (6.2%)
Number of subjects with macular dragging	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Number of subjects with macular fold	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Number of subjects with retrolental opacity	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Number of eyes [b]	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of eyes with unfavorable structural outcome	10 (6.8%)	4 (5.6%)	14 (6.4%)
Number of eyes with retinal detachment	8 (5.5%)	2 (2.8%)	10 (4.6%)
Number of eyes with macular dragging	3 (2.1%)	2 (2.8%)	5 (2.3%)
Number of eyes with macular fold	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Number of eyes with retrolental opacity	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)

a: All subjects of the respective analysis set.
b: All treated eyes initiated treatment up until Visit 9 (Week 8) for subjects of the respective analysis set.
Source: PH-41617/Table 14.2.1.1/40

補足的解析として行った mFAS におけるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率を表 2.7.6.1-17 に示す。

mFAS を対象とした結果では、ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 86.8%、網膜光凝固術群で 80.9%であった。

表 2.7.6.1-17 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）－医師判定（mFAS）

Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]
Aflibercept	68	0.864	0.042	(0.790 , 0.927)	0.868	0.878
Laser	35	0.803	0.066	(0.685 , 0.902)	0.809	0.818
Difference		0.061	0.078	(-0.062 , 0.195)	0.058	0.067

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
For details on handling of missing data for primary endpoint, refer to study SAP.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
SD = standard deviation, ROP = retinopathy of prematurity, SAP = statistical analysis plan
Source: PH-41617/Table 14.2.1.1/22

2.7.6.1.2.2.2.3 感度分析

中央リーディングセンター判定に基づく解析

感度分析として、中央リーディングセンター判定に基づく解析を行った。FAS におけるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率を表 2.7.6.1-18 に示す。

中央リーディングセンター判定に基づく奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 80.9%、網膜光凝固術群で 77.5%であった。各群の奏効確率は、医師判定よりもやや低かった。

表 2.7.6.1-18 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）－中央リーディングセンター判定（FAS）

Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]
Aflibercept	75	0.805	0.053	(0.711 , 0.885)	0.809	0.824
Laser	38	0.770	0.070	(0.646 , 0.876)	0.775	0.789
Difference		0.035	0.087	(-0.104 , 0.182)	0.033	0.040

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
For details on handling of missing data for primary endpoint, refer to study SAP.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
SD = standard deviation, ROP = retinopathy of prematurity, SAP = statistical analysis plan
Source: PH-41617/Table 14.2.1.2/10

中央リーディングセンター判定に基づく FAS における奏効を認めた眼の割合は、アフリベルセプト群で 146 眼中 92 眼（63.0%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 53 眼（73.6%）であった。アフリベルセプト群の 75 例では、71 例（94.7%）の被験者で両眼、4 例（5.3%）の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 40 例（53.3%）、片眼のみ該当する被験者が 9 例（12.0%）、片眼が適格眼であった被験者が 3 例（4.0%）であった。網膜光凝固術群の 38 例では、34 例（89.5%）の被験者で両眼、4 例（10.5%）の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 25 例（65.8%）、片眼のみが該当する被験者が 1 例（2.6%）で、片眼が適格眼であった被験者が 2 例（5.3%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/1）。

中央リーディングセンター判定に基づく FAS における試験治療開始から 24 週目に不良な形態学的転帰となった被験者の割合は、アフリベルセプト群で 75 例中 5 例（6.7%）、網膜光凝固術群で 38 例中 4 例（10.5%）であり、眼の割合はそれぞれ 146 眼中 7 眼（4.8%）及び 72 眼中 5 眼（6.9%）であった。不良な形態学的転帰で最も多かったのは黄斑牽引であり、被験者の割合はそれぞれ 5 例（6.7%）及び 3 例（7.9%）、眼の割合はそれぞれ 7 眼（4.8%）及び 4 眼（5.6%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/61）。

中央リーディングセンター判定に基づく mFAS を対象とした解析を行った結果では、ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 81.2%、網膜光凝固術群で 75.6%であった。奏効確率の群間差は FAS での結果よりもわずかに高かった（PH-41617/Table 14.2.1.2/17）。

欠測値の影響

欠測値の影響を検討するため、完全な血管形成が認められた場合（アフリベルセプト群）又は網膜光凝固術が完了していた場合（網膜光凝固術群）でない限り、24 週目よりも前に試験を中止した被験者（脱落例）を非奏効例とみなして解析を行った。

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（脱落例を非奏効例として推定）を表 2.7.6.1-19 に示す。

脱落例を非奏効例としてベイズ統計モデルにより推定した奏効確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 79.2%、網膜光凝固術群で 82.6%であった。

表 2.7.6.1-19 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）（脱落例を非奏効例として推定）－医師判定（FAS）

Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]
Aflibercept	75	0.789	0.047	(0.707 , 0.861)	0.792	0.804
Laser	38	0.821	0.060	(0.713 , 0.911)	0.826	0.844
Difference		-0.031	0.075	(-0.151 , 0.095)	-0.034	-0.035

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
All drop-outs unless completely vascularized (aflibercept subjects) or laser treatment was completed (laser subjects) are considered as non-responders.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
SD = standard deviation, ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.1.2/40

FAS における奏効を認めた眼及びその割合（脱落例を非奏効例と推定）は、アフリベルセプト群で 146 眼中 120 眼（82.2%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 61 眼（84.7%）であった。アフリベルセプト群の 75 例では、71 例（94.7%）の被験者で両眼、4 例（5.3%）の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 56 例（74.7%）、片眼のみ該当する被験者が 4 例（5.3%）、片眼が適格眼であった被験者が 4 例（5.3%）であった。網膜光凝固術群の 38 例では、34 例（89.5%）の被験者で両眼、4 例（10.5%）の被験者で片眼が適格眼であった。奏効を認めた被験者及びその割合は、両眼が適格眼でかつ両眼が該当する被験者が 28 例（73.7%）、片眼のみが該当する被験者が 1 例（2.6%）、片眼が適格眼であった被験者が 4 例（10.5%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/31）。

2.7.6.1.2.2.2.4 COVID-19 の影響

COVID-19 の有効性主要評価項目の解析に対する影響を検討した。

FAS において、アフリベルセプト群の 75 例中 25 例及び網膜光凝固術群の 38 例中 14 例で COVID-19 の影響により治験実施計画書からの逸脱があった（PH-41617/Table 14.2.1.1/4）。なお、アフリベルセプト群の 1 例及び網膜光凝固術群の 1 例における COVID-19 の影響による治験実施計画書からの逸脱がデータベースに記録されておらず、これらの被験者は COVID-19 の影響を受けなかった被験者として集計された。このデータベースエラーの詳細は PH-41617/Section 16.4.2 を参照。

COVID-19 の影響を受けた被験者と受けなかった被験者それぞれでベイズ統計モデルによる解析を実施したが、結果に大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.2.1.1/20、14.2.1.1/21）。

2.7.6.1.2.2.3 有効性副次評価項目

2.7.6.1.2.2.3.1 ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 7.2%、網膜光凝固術群で 9.6%であった（PH-41617/Table 14.2.2/10）。

FAS におけるベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合を表 2.7.6.1-20 に示す。

ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった眼の割合は、アフリベルセプト群で 8.2%、網膜光凝固術群で 12.5%であった。

アフリベルセプト群の 75 例では、94.7%の被験者で両眼、5.3%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者の割合は、10.7%であった。その内訳は、両眼が適格眼であったものの少なくとも 1 眼で評価不能であり片眼のみ二次治療が必要であった被験者が 1.3%、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 5.3%、片眼のみ該当する被験者が 4.0%であり、片眼が適格眼であった被験者ではいなかった。

網膜光凝固術群の 38 例では、89.5%の被験者で両眼、10.5%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者の割合は、13.2%であった。その内訳は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 10.5%、片眼のみ該当する被験者が 2.6%であり、片眼が適格眼であった被験者ではいなかった。

表 2.7.6.1-20 ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合（FAS）

	Aflibercept N=75	Laser N=38
Number of subjects [a]	75 (100.0%)	38 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	71 (94.7%)	34 (89.5%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (2.7%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	69 (92.0%)	34 (89.5%)
Second treatment modality both eyes	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Second treatment modality one eye	3 (4.0%)	1 (2.6%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	146 (100.0%)	72 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	4 (2.7%)	0 (0.0%)
Second treatment modality needed	12 (8.2%)	9 (12.5%)

A second treatment modality is either rescue treatment as defined per protocol or any other surgical or nonsurgical treatment for ROP.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.2/1

2.7.6.1.2.2.3.2 ベースラインから 24 週目までの ROP の再発

ROP の再発は、「治療を要する活動性の ROP なし」と治験責任（分担）医師により判定された後に再投与、再治療又はレスキュー治療が必要となった場合と定義した。

ベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに ROP を再発した確率（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 16.1%、網膜光凝固術群で 6.3%であった（PH-41617/Table 14.2.2/40）。

FAS におけるベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者及び眼の割合を表 2.7.6.1-21 に示す。

ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した眼の割合は、アフリベルセプト群で 21.9%、網膜光凝固術群で 8.3%であった。

アフリベルセプト群の 75 例では、94.7%の被験者で両眼、5.3%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 16.0%、片眼のみ該当する被験者が 10.7%であり、片眼が適格眼であった被験者ではいなかった。

網膜光凝固術群の 38 例では、89.5%の被験者で両眼、10.5%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 5.3%、片眼のみ該当する被験者が 5.3%であり、片眼が適格眼であった被験者ではいなかった。

表 2.7.6.1-21 ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者及び眼の割合（FAS）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)
Number of subjects [a]	75 (100.0%)	38 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	71 (94.7%)	34 (89.5%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (2.7%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	69 (92.0%)	34 (89.5%)
Recurrence of ROP in both eyes	12 (16.0%)	2 (5.3%)
Recurrence of ROP in one eye	8 (10.7%)	2 (5.3%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	146 (100.0%)	72 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	4 (2.7%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP	32 (21.9%)	6 (8.3%)

Recurrence of ROP until week 24 is defined as a need for retreatment or rescue treatment in cases where the question "presence of active ROP requiring treatment" had been previously answered with "No".
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non-response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.2/31

2.7.6.1.2.2.3.3 国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール

国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール（表 2.7.6.1-1）による評価を中央リーディングセンターで行った。

FAS において、ベースラインにおける ROP 活動スケール（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 16.20±2.81、網膜光凝固術群で 15.63±3.53 であった。ROP 活動スケールは、網膜光凝固術群の 3 週目を除き、両群共にベースラインと比較して低下した。24 週目の ROP 活動スケールのベースラインからの変化量は、それぞれ－15.42±4.46 及び－14.77±4.19 であった（PH-41617/Table 14.2.2/85）。

FAS における ROP 活動スケールがベースラインから 2 段階以上変化した眼の割合を表 2.7.6.1-22 に示す。

ほとんどの評価時期で、ROP 活動スケールがベースラインから 2 段階以上減少した眼の割合が 50%以上であった。24 週目における ROP 活動スケールがベースラインから 2 段階以上減少した眼の割合は、アフリベルセプト群で 97.8%、網膜光凝固術群で 96.7%であった。

表 2.7.6.1-22 国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケールがベースラインから 2 段階以上変化した眼の割合－中央リーディングセンター判定（FAS）

Analysis Visit		Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
WEEK 1	Number of eyes	113 (100%)	64 (100%)	177 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	65 (57.5%)	48 (75.0%)	113 (63.8%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	2 (1.8%)	1 (1.6%)	3 (1.7%)
WEEK 2	Number of eyes	7 (100%)	4 (100%)	11 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	5 (71.4%)	4 (100.0%)	9 (81.8%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 3	Number of eyes	2 (100%)	2 (100%)	4 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (50.0%)	0	1 (25.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 4	Number of eyes	108 (100%)	64 (100%)	172 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	94 (87.0%)	57 (89.1%)	151 (87.8%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	3 (2.8%)	0	3 (1.7%)
WEEK 6	Number of eyes	5 (100%)	10 (100%)	15 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (20.0%)	6 (60.0%)	7 (46.7%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	1 (10.0%)	1 (6.7%)
WEEK 8	Number of eyes	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	3 (75.0%)	3 (75.0%)	6 (75.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	1 (25.0%)	1 (12.5%)
WEEK 10	Number of eyes	3 (100%)	6 (100%)	9 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 12	Number of eyes	99 (100%)	51 (100%)	150 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	93 (93.9%)	47 (92.2%)	140 (93.3%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	1 (1.0%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
WEEK 16	Number of eyes	13 (100%)	2 (100%)	15 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	13 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 20	Number of eyes	7 (100%)	2 (100%)	9 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	7 (100.0%)	2 (100.0%)	9 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 24	Number of eyes	90 (100%)	60 (100%)	150 (100%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	88 (97.8%)	58 (96.7%)	146 (97.3%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	2 (2.2%)	1 (1.7%)	3 (2.0%)

Two step decrease/increase refers to a change of at least 2 points compared to baseline in ROP activity scale.
Source: PH-41617/Table 14.2.2/94

2.7.6.1.2.2.3.4 ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数

FAS におけるベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数を表 2.7.6.1-23 に示す。

アフリベルセプト群の 146 眼では、82.2%に 1 回、17.8%に 2 回アフリベルセプトを投与された。被験者別では、73.3%が 2 回、13.3%が 4 回、8.0%が 3 回及び 5.3%が 1 回、アフリベルセプトを投与された。

網膜光凝固術群の 72 眼では、88.9%はアフリベルセプトを投与されず、11.1%にレスキュー治療として投与され、投与回数の内訳は 1 回が 9.7%、2 回が 1.4%であった。被験者別では、10.5%でアフリベルセプトがレスキュー治療として投与され、投与回数の内訳は 2 回が 7.9%、3 回が 2.6%であった。

表 2.7.6.1-23 ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数（FAS）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of evaluable eyes for primary analysis	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per evaluable eye for primary analysis			
0	0	64 (88.9%)	64 (29.4%)
1	120 (82.2%)	7 (9.7%)	127 (58.3%)
2	26 (17.8%)	1 (1.4%)	27 (12.4%)
Number of subjects with evaluable eyes for primary analysis	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	0	34 (89.5%)	34 (30.1%)
1	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
2	55 (73.3%)	3 (7.9%)	58 (51.3%)
3	6 (8.0%)	1 (2.6%)	7 (6.2%)
4	10 (13.3%)	0	10 (8.8%)

Aflibercept administrations for the laser arm refer to rescue treatment.
Source: PH-41617/Table 14.2.2/61

2.7.6.1.2.2.3.5 ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数

FAS におけるベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数を表 2.7.6.1-24 に示す。

アフリベルセプト群の 146 眼では、95.2%は網膜光凝固術を施行されず、4.8%に 1 回レスキュー治療として施行された。被験者別では、6.7%で網膜光凝固術がレスキュー治療として施行され、施行回数の内訳は 1 回が 4.0%、2 回が 2.7%であった。

網膜光凝固術群の 72 眼では、90.3%で 1 回、6.9%で 2 回、2.8%で 3 回、網膜光凝固術が施行された。被験者別では、78.9%で 2 回、10.5%で 1 回、5.3%で 4 回、2.6%で 3 回及び 2.6%で 6 回、網膜光凝固術が施行された。

表 2.7.6.1-24 ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数（FAS）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of evaluable eyes for primary analysis	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of Laser treatments per evaluable eye for primary analysis			
0	139 (95.2%)	0	139 (63.8%)
1	7 (4.8%)	65 (90.3%)	72 (33.0%)
2	0	5 (6.9%)	5 (2.3%)
3	0	2 (2.8%)	2 (0.9%)
Number of subjects with evaluable eyes for primary analysis	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Number of Laser treatments per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	70 (93.3%)	0	70 (61.9%)
1	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
2	2 (2.7%)	30 (78.9%)	32 (28.3%)
3	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
4	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
6	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)

Laser treatments for the aflibercept arm refer to rescue treatment.
Source: PH-41617/Table 14.2.2/73

2.7.6.1.2.2.4 事前に規定したその他の有効性評価項目

2.7.6.1.2.2.4.1 24 週目の視機能評価

FAS における 24 週目の視機能評価の結果は PH-41617/Table 14.2.3/1～14.2.3/28 及び Table 16.4.1.2/7 を参照。

2.7.6.1.2.2.4.2 試験治療の所要時間

FAS における試験治療の所要時間は、2.7.6.1.2.2.1 に示す。

2.7.6.1.2.2.4.3 鎮静又は全身麻酔の必要性

FAS において、アフリベルセプト群で 146 眼中 79 眼（54.1%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 61 眼（84.7%）が全身麻酔、50 眼（34.2%）及び 23 眼（31.9%）が鎮静剤投与、50 眼（34.2%）及び 14 眼（19.4%）が局所麻酔を受けた（PH-41617/Table 14.2.3/33）。被験者別では、75 例中 33 例（44.0%）及び 38 例中 25 例（65.8%）が全身麻酔、24 例（32.0%）及び 10 例（26.3%）が鎮静剤投与、24 例（32.0%）及び 8 例（21.1%）が局所麻酔を受けた（PH-41617/Table 14.2.3/34）。

試験治療の多くは NICU〔アフリベルセプト群 146 眼中 77 眼（52.7%）、網膜光凝固術群 72 眼中 45 眼（62.5%）〕又は手術室〔74 眼（50.7%）、29 眼（40.3%）〕で実施された（PH-41617/Table 14.2.3/37）。被験者別では、NICU での実施が 75 例中 41 例（54.7%）及び 38 例中 24 例（63.2%）、手術室での実施が 38 例（50.7%）及び 15 例（39.5%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/39）。

2.7.6.1.2.2.4.4 2 回以上のアフリベルセプト投与の必要性

FAS において、アフリベルセプトが 2 回以上投与された眼は、アフリベルセプト群で 146 眼中 26 眼（17.8%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 1 眼（1.4%）であった。被験者別では、75 例中 16 例（21.3%）及び 38 例中 1 例（2.6%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/41）。

2.7.6.1.2.2.4.5 ROPに対する二次治療が行われる又は不良な形態学的転帰が生じるまでの期間

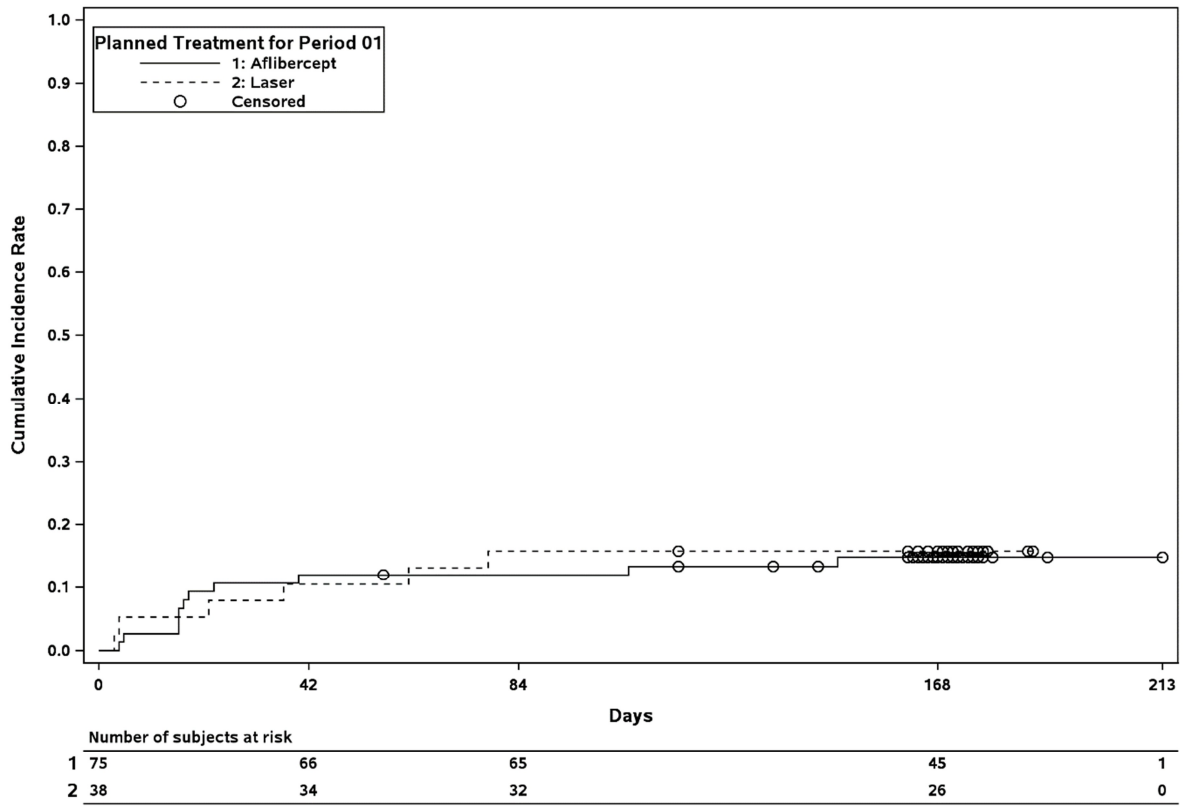
少なくとも1眼に対するROPの二次治療、又は医師判定で少なくとも1眼で不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）の確認までの初回試験治療からの期間を集計した。

FASにおいて、ROPに対する二次治療の実施又は不良な形態学的転帰が確認された被験者の割合は、アフリベルセプト群で75例中11例（14.7%）、網膜光凝固術群で38例中6例（15.8%）であった。打ち切りとなった被験者数が多く、ROPに対する二次治療の実施又は不良な形態学的転帰が生じるまでの時間は推定できなかった（PH-41617/Table 14.2.3/43）。

ROPに対する二次治療が行われる又は不良な形態学的転帰が生じるまでの期間に対するKaplan-Meier推定による累積発現率（両側95%CI）は、42日目ではアフリベルセプト群で12.0%（4.6%～19.4%）、網膜光凝固術群で10.5%（0.8%～20.3%）、84日目ではそれぞれ12.0%（4.6%～19.4%）及び15.8%（4.2%～27.4%）、168日目ではそれぞれ14.8%（6.7%～22.8%）及び15.8%（4.2%～27.4%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/43）。

ROPに対する二次治療が行われる又は不良な形態学的転帰が生じるまでの期間のKaplan-Meier曲線を図 2.7.6.1-4に示す。Kaplan-Meier曲線に、群間で大きな差はなかった。

図 2.7.6.1-4 ROPに対する二次治療が行われる又は不良な形態学的転帰が生じるまでの期間のKaplan-Meier曲線（FAS）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Source: PH-41617/Figure 14.2.3/1

2.7.6.1.2.2.4.6 ROP 再発までの期間

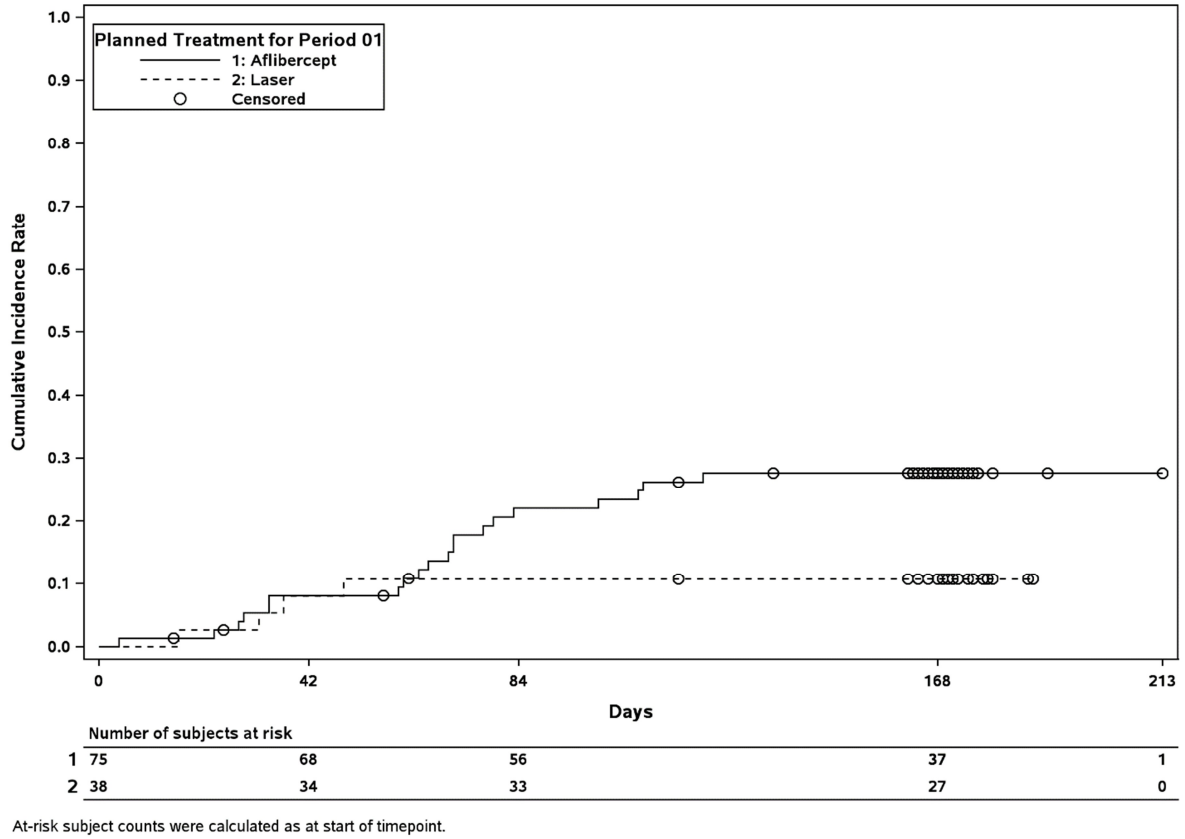
ROP 再発までの期間を検討した。ROP 再発は、少なくとも 1 眼について、治療を要する活動性の ROP がないと判定された後に当該眼において再投与、再治療又はレスキュー治療が必要となった場合と定義した。

FAS において、ROP を再発した被験者の割合は、アフリベルセプト群で 75 例中 20 例（26.7%）、網膜光凝固術群で 38 例中 4 例（10.5%）であった。打ち切りとなった被験者数が多く、ROP 再発までの時間は推定できなかった〔PH-41617/Table 14.2.3/47 (Figure corrected, see errata)〕。

ROP 再発までの期間に対する Kaplan-Meier 推定による累積発現率（両側 95%CI）は、42 日目ではアフリベルセプト群で 8.1%（1.9%～14.3%）、網膜光凝固術群で 8.0%（0.0%～16.8%）、84 日目ではそれぞれ 22.0%（12.5%～31.5%）及び 10.7%（0.8%～20.7%）、168 日目ではそれぞれ 27.6%（17.3%～37.9%）及び 10.7%（0.8%～20.7%）であった〔PH-41617/Table 14.2.3/47 (Figure corrected, see errata)〕。

ROP 再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-5 に示す。

図 2.7.6.1-5 ROP 再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Source: PH-41617/Figure 14.2.3/5 (Figure corrected, see errata)

2.7.6.1.2.2.4.7 ベースラインから 24 週目にかけての plus disease の退縮、網膜前面の血管形成隆起の退縮及び隆起部位を超えての網膜血管の発達

Plus disease の退縮：

FAS において、ベースラインではアフリベルセプト群の 146 眼中 132 眼（90.4%）、網膜光凝固術群の 72 眼中 66 眼（91.7%）で plus disease（医師判定）を認めたが、24 週目ではそれぞれ 118 眼（80.8%）及び 65 眼（90.3%）で plus disease の退縮が認められた（PH-41617/Table 14.2.3/51）。

網膜前面の血管形成隆起の退縮：

FAS において、ROP の国際分類における病期分類でベースラインに ROP ありで 24 週目に ROP なしと判定された眼（医師判定）は、アフリベルセプト群で 96 眼、網膜光凝固術群で 62 眼であった（PH-41617/Table 14.2.3/53）。

隆起部位を超えての網膜血管の発達：

FAS において、ベースラインに Zone Ⅰ又はⅡで 24 週目に ROP なしと判定された眼の割合（医師判定）は、アフリベルセプト群で 132 眼中 96 眼（72.7%）、網膜光凝固術群で 69 眼中 62 眼（89.9%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/57）。

2.7.6.1.2.2.4.8 ベースラインから 24 週目にかけての Stage 4 又は 5 の ROP への進行

FAS において、試験治療開始後のいずれかの評価時期に Stage 4 又は 5 の ROP に進行した眼の割合（医師判定）は、アフリベルセプト群で 146 眼中 8 眼（5.5%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 2 眼（2.8%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/61）。

2.7.6.1.2.2.4.9 24 週目における、鋸状縁から 1 乳頭径以内までの周辺網膜血管の発達の完了

FAS において、24 週目に鋸状縁から 1 乳頭径以内までの周辺網膜血管の発達が完了した眼の割合は、アフリベルセプト群で 146 眼中 57 眼（39.0%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 31 眼（43.1%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/63）。

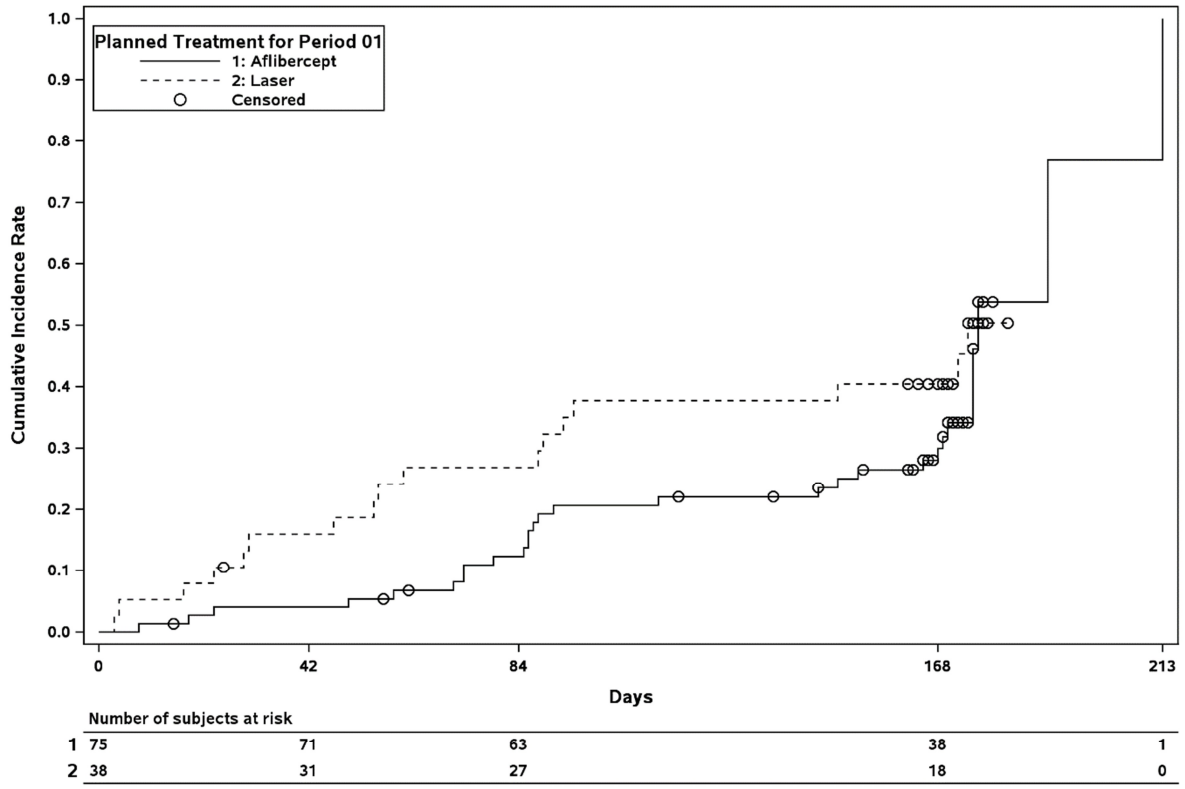
2.7.6.1.2.2.4.10 血管の発達の完了までの期間

FAS において、血管の発達が完了した被験者の割合は、アフリベルセプト群で 75 例中 28 例（37.3%）、網膜光凝固術群で 38 例中 17 例（44.7%）であった。血管の発達までの期間（中央値）は、それぞれ 176 日及び 174 日であった（PH-41617/Table 14.2.3/65）。

血管の発達の完了までの期間に対する Kaplan-Meier 推定による累積発現率（両側 95%CI）は、42 日目ではアフリベルセプト群で 4.0%（0.0%～8.5%）、網膜光凝固術群で 15.9%（4.2%～27.7%）、84 日目ではそれぞれ 12.3%（4.8%～19.9%）及び 26.8%（12.6%～41.0%）、168 日目ではそれぞれ 30.0%（19.1%～40.8%）及び 40.4%（24.6%～56.1%）であった（PH-41617/Table 14.2.3/65）。

血管の発達の完了までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.1-6 に示す。

図 2.7.6.1-6 血管の発達の完了までの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

Source: PH-41617/Figure 14.2.3/9

2.7.6.1.2.2.4.11 24 週目までの必要来院回数

FAS における 24 週目までの必要来院回数は両群共に 11～13 回が多く、アフリベルセプト群で 75 例中 52 例（69.3%）、網膜光凝固術群で 38 例中 30 例（78.9%）の被験者がこの範囲内であった。必要来院回数の中央値は、両群共に 13.0 日であった（PH-41617/Table 14.2.3/69）。

2.7.6.1.2.2.5 その他の探索的評価項目

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者の割合（事後分布の中央値）は、アフリベルセプト群で 18.0%、網膜光凝固術群 7.6%であった（PH-41617/Table 14.2.4/7）。

FAS におけるベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者及び眼の割合を表 2.7.6.1-25 に示す。

ベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した眼の割合は、アフリベルセプト群で 21.9%、網膜光凝固術群で 6.9%であった。

アフリベルセプト群の 75 例では、94.7%の被験者で両眼、5.3%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 18.7%、片眼のみ該当する被験者が 4.0%、片眼が適格眼であった被験者が 1.3%であった。

網膜光凝固術群の 38 例では、89.5%の被験者で両眼、10.5%の被験者で片眼が適格眼であった。ベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者の割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 2.6%、片眼のみ該当する被験者が 7.9%であり、片眼が適格眼であった被験者ではいなかった。

表 2.7.6.1-25 ベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者及び眼の割合－医師判定（FAS）

	Aflibercept N=75	Laser N=38
Number of subjects [a]	75 (100.0%)	38 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	71 (94.7%)	34 (89.5%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (2.7%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	69 (92.0%)	34 (89.5%)
Recurrence of ROP in both eyes	14 (18.7%)	1 (2.6%)
Recurrence of ROP in one eye	3 (4.0%)	3 (7.9%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (5.3%)	4 (10.5%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	146 (100.0%)	72 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	4 (2.7%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP	32 (21.9%)	5 (6.9%)

Recurrence of ROP after complete regression until Week 24 is defined as the presence of ROP at a visit after ROP has been documented as "absent" for at least one previous visit.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41617/Table 14.2.4/1

2.7.6.1.2.2.6 部分集団解析

有効性の主要解析項目及び副次解析項目について、ベースラインでの Zone（Zone Ⅰ、Zone Ⅱ又は AP-ROP）別で解析を行った。

2.7.6.1.2.2.6.1 有効性主要評価項目の部分集団解析

2.7.6.1.2.2.6.1.1 日本の有効性主要解析の部分集団解析

日本の有効性主要解析として実施した FAS における奏効割合の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI を、ベースラインでの Zone 別に表 2.7.6.1-26 に示す。

奏効割合（両側 95%CI）は、AP-ROP ではアフリベルセプト群で 71.4%（41.9%～91.6%）、網膜光凝固術群で 80.0%（28.4%～99.5%）、Zone Ⅰではそれぞれ 66.7%（38.4%～88.2%）及び 71.4%（29.0%～96.3%）、Zone Ⅱではそれぞれ 91.3%（79.2%～97.6%）及び 88.5%（69.8%～97.6%）であった。

表 2.7.6.1-26 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI（ベースラインでの Zone 別）－医師判定（FAS）

Variable	Aflibercept	Laser
AP-ROP		
Number of subjects	14	5
Number of responders	10	4
Percentage of responders	71.4	80.0
95% CI [a]	(41.9, 91.6)	(28.4, 99.5)
p-value [b]	0.9084	
Treatment difference	-8.6	
95% CI [c]	(-50.9, 33.7)	
Zone I		
Number of subjects	15	7
Number of responders	10	5
Percentage of responders	66.7	71.4
95% CI [a]	(38.4, 88.2)	(29.0, 96.3)
p-value [b]	1.0000	
Treatment difference	-4.8	
95% CI [c]	(-45.9, 36.3)	
Zone II		
Number of subjects	46	26
Number of responders	42	23
Percentage of responders	91.3	88.5
95% CI [a]	(79.2, 97.6)	(69.8, 97.6)
p-value [b]	0.0001	
Treatment difference	2.8	
95% CI [c]	(-11.9, 17.6)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: exact two-sided binomial test of responder proportion against fixed threshold of 0.66.
c: Asymptotic two-sided confidence intervals.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity, CI = confidence interval
Source: PH-41617/Tables 14.2.1.3/2, 14.2.1.3/3, 14.2.1.3/4

2.7.6.1.2.2.6.1.2 日本以外の有効性主要解析の部分集団解析

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.1/14～14.2.1.1/16、奏効を認めた被験者及び眼の割合の Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.1/2 を参照。

2.7.6.1.2.2.6.1.3 感度分析

感度分析として、中央リーディングセンター判定に基づく解析結果での部分集団解析を行った。

24 週目の判定を中央リーディングセンター判定とした感度分析

FAS における奏効を認めた眼及びその割合は、ベースラインでの Zone が AP-ROP ではアフリベルセプト群で 28 眼中 17 眼（60.7%）、網膜光凝固術群で 10 眼中 8 眼（80.0%）、Zone Ⅰではそれぞれ 30 眼中 17 眼（56.7%）及び 13 眼中 8 眼（61.5%）、Zone Ⅱではそれぞれ 88 眼中 58 眼（65.9%）及び 49 眼中 37 眼（75.5%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/2）。ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.2/11～14.2.1.2/13 を参照。

ベースラインでの Zone を中央リーディングセンター判定とした感度分析

FAS における奏効を認めた眼及びその割合は、ベースラインでの Zone が AP-ROP ではアフリベルセプト群で 42 眼中 33 眼（78.6%）、網膜光凝固術群で 22 眼中 13 眼（59.1%）、Zone Ⅰではそれぞれ 46 眼中 39 眼（84.8%）及び 20 眼中 18 眼（90.0%）、Zone Ⅱではそれぞれ 52 眼中 50 眼（96.2%）及び 29 眼中 29 眼（100.0%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.1/3）。ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.2/17～14.2.1.2/19 を参照。

ベースライン及び 24 週目での Zone を共に中央リーディングセンター判定とした感度分析

FAS における奏効を認めた眼及びその割合は、ベースラインでの Zone が AP-ROP ではアフリベルセプト群で 42 眼中 22 眼（52.4%）、網膜光凝固術群で 22 眼中 10 眼（45.5%）、Zone Ⅰではそれぞれ 46 眼中 35 眼（76.1%）及び 20 眼中 16 眼（80.0%）、Zone Ⅱではそれぞれ 52 眼中 31 眼（59.6%）及び 29 眼中 27 眼（93.1%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/3）。ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.2/14～14.2.1.2/16 を参照。

欠測値の影響 1：医師判定に基づく部分集団解析

欠測値の影響を検討するため、脱落例を非奏効例として部分集団解析を行った（ワーストケース・アプローチ）。

FAS における奏効を認めた眼及びその割合は、ベースラインでの Zone が AP-ROP ではアフリベルセプト群で 28 眼中 20 眼（71.4%）、網膜光凝固術群で 10 眼中 8 眼（80.0%）、Zone Ⅰではそれぞれ 30 眼中 21 眼（70.0%）及び 13 眼中 9 眼（69.2%）、Zone Ⅱではそれぞれ 88 眼中 79 眼（89.8%）及び 49 眼中 44 眼（89.8%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/32）。ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.2/41～14.2.1.2/43 を参照。

欠測値の影響 2：ベースラインでの Zone を中央リーディングセンター判定とした感度分析

欠測値の影響を検討するため、脱落例を非奏効例として部分集団解析を行った（ワーストケース・アプローチ）。

FAS における奏効を認めた眼及びその割合は、ベースラインでの Zone が AP-ROP ではアフリベルセプト群で 42 眼中 31 眼（73.8%）、網膜光凝固術群で 22 眼中 13 眼（59.1%）、Zone Ⅰではそれぞれ 46 眼中 37 眼（80.4%）及び 20 眼中 18 眼（90.0%）、Zone Ⅱではそれぞれ 52 眼中 48 眼（92.3%）及び 29 眼中 29 眼（100.0%）であった（PH-41617/Table 14.2.1.2/33）。ベイズ統計モデルにより推定した奏効確率のベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.1.2/44～14.2.1.2/46 を参照。

2.7.6.1.2.2.6.2 有効性副次評価項目の部分集団解析

ベースラインから 24 週目までの二次治療の必要性

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者の割合のベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/11、14.2.2/12、14.2.2/13（医師判定）、並びに PH-41617/Table 14.2.2/14、14.2.2/15、14.2.2/16（中央リーディングセンター判定）を参照。また、FAS におけるベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合のベースラインでの Zone 別の結果は、

PH-41617/Table 14.2.2/2（医師判定）及び Table 14.2.2/3（中央リーディングセンター判定）を参照。

ベースラインから 24 週目までの ROP の再発

FAS におけるベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合のベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/41、14.2.2/42、14.2.2/43（医師判定）、並びに PH-41617/Table 14.2.2/44、14.2.2/45、14.2.2/46（中央リーディングセンター判定）を参照。また、FAS におけるベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者の割合のベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/32（医師判定）及び Table 14.2.2/33（中央リーディングセンター判定）を参照。

国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケール

FAS における中央リーディングセンター判定による国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケールのベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/86、14.2.2/95、14.2.2/104（医師判定）、並びに PH-41617/Table 14.2.2/87、14.2.2/96、14.2.2/105（中央リーディングセンター判定）を参照。

ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数

FAS におけるベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数のベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/63（医師判定）及び Table 14.2.2/64（中央リーディングセンター判定）を参照。

ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数

FAS におけるベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数のベースラインでの Zone 別の結果は、PH-41617/Table 14.2.2/75（医師判定）及び Table 14.2.2/76（中央リーディングセンター判定）を参照。

2.7.6.1.2.2.6.3 探索的な部分集団解析

FAS おけるベイズ統計モデルにより推定したベースラインから 24 週目までに ROP が完全に退縮した後に再発した被験者の割合の医師判定によるベースラインでの Zone 別の結果は PH-41617/Table 14.2.4/8、14.2.4/9、14.2.4/10 を参照。

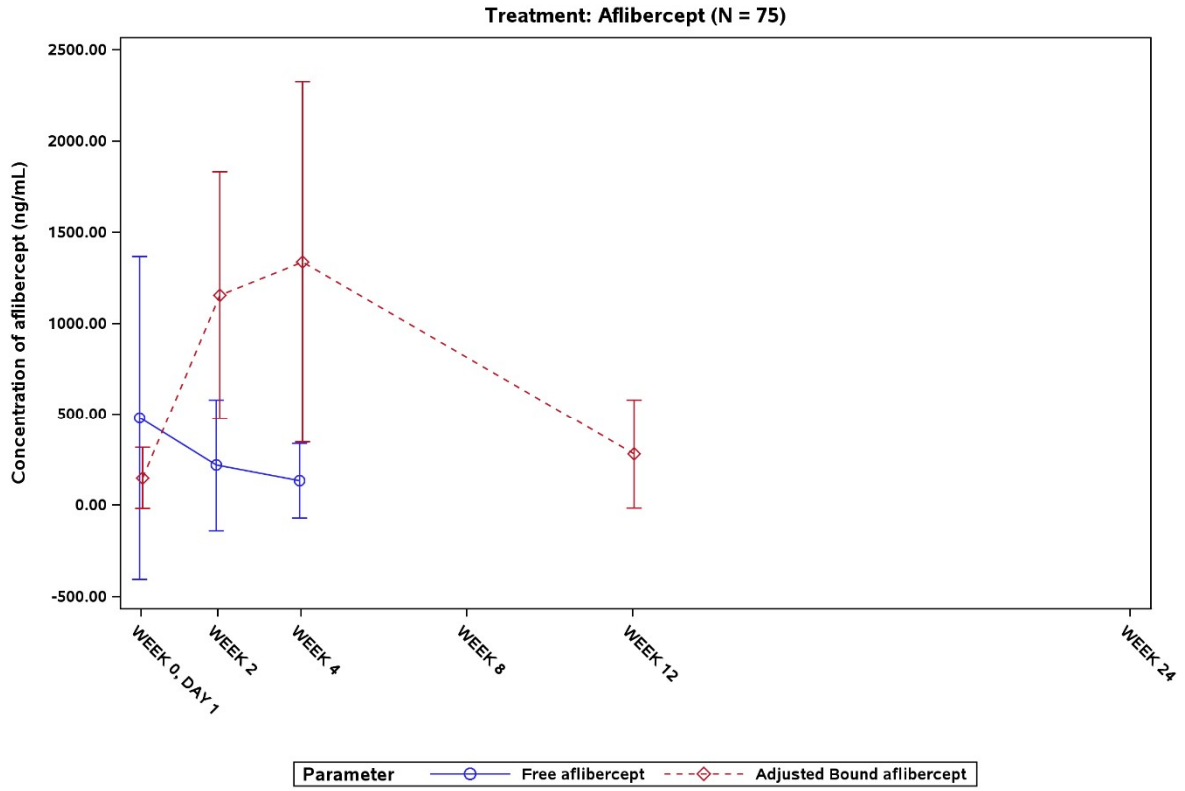
2.7.6.1.2.3 薬物動態の結果

本試験では、1 眼あたりアフリベルセプト 0.4mg を両眼又は片眼に IVT 投与（主に両眼、表 2.7.6.1-15）したときの血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度を測定した。薬物動態の解析は PKS を対象に行った。

血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプトの濃度推移を図 2.7.6.1-7 に示す。

血漿中遊離型アフリベルセプト濃度は最初の測定時点である 1 日目で最も高かったが、8 週目までにすべての被験者で定量下限（LLOQ）未満又は LLOQ 付近まで低下した。血漿中結合型アフリベルセプト濃度は 4 週目にピークに達した後、24 週目まで低下した。

図 2.7.6.1-7 血漿中遊離型及び結合型アフリベルセプト濃度（PKS）



Values below LLOQ were substituted by 0 for the calculation of statistics.
LLOQ for different parameters: Free aflibercept-15.6 ng/mL, Adjusted Bound aflibercept-22.44 ng/mL.
Adjusted Bound aflibercept = 0.717 * Bound aflibercept.
LLOQ: lower limit of quantitation
Source: PH-41617/Figure 14.4/1

ROP 患者をベースラインの体重、在胎週数、性別、地域、人種、ベースラインの酸素補給の有無、敗血症、壊死性腸炎又は脳室内出血の病歴により層別化し、各血漿中濃度に及ぼす各要因の影響を探索的に検討した。その結果、いずれの要因も各血漿中濃度に臨床的に重要な影響を及ぼさないものと考えられた。

探索的な評価では、収縮期及び拡張期血圧又はこれらのベースラインからの変化量と遊離型又は結合型アフリベルセプトの血漿中濃度との間に関連性は認められなかった。これらの血漿中濃度と重篤な有害事象との間にも関連性は認められなかった。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

安全性の解析は、SAF（試験治療を「両眼又は片眼」に受けた被験者）を対象とした。結果を以下に示す。なお、試験治療を「両眼」に受けた被験者及び「片眼のみ」に受けた被験者別の集計も行った。

2.7.6.1.2.4.1 治験薬の曝露状況

アフリベルセプトの投与回数を表 2.7.6.1-27 に示し、網膜光凝固術の施行回数を表 2.7.6.1-28 に示す。

アフリベルセプト群 75 例では、試験治療が行われた 146 眼に対して 120 眼（82.2%）で 1 回、26 眼（17.8%）で 2 回アフリベルセプトが投与された。網膜光凝固術群 38 例では、試験治療が

行われた 72 眼に対して 7 眼（9.7%）で 1 回、1 眼（1.4%）で 2 回アフリベルセプトがレスキュー投与され、64 眼には投与されなかった。アフリベルセプト群の 1 例の 1 眼に、誤ってアフリベルセプトが過量投与（100μL）された（表 2.7.6.1-9）。

また、アフリベルセプト群 75 例では、146 眼に対して 7 眼（4.8%）で 1 回網膜光凝固術がレスキュー施行され、139 眼には施行されなかった。網膜光凝固術群 38 例では、72 眼に対して 65 眼（90.3%）で 1 回、5 眼（6.9%）で 2 回、2 眼（2.8%）で 3 回網膜光凝固術が施行された。

初回試験治療から最終試験治療（初回試験治療、再投与、再治療又はレスキュー治療）までの期間〔平均値±SD（中央値）〕は、アフリベルセプト群で 19.3±35.9 日（1.0 日）、網膜光凝固術群で 8.3±16.4 日（1.0 日）であった（PH-41617/Table 14.1.7/11）。

アフリベルセプト群の 2 例及び網膜光凝固術群の 1 例で、ベースライン以降に初回試験治療とは別の眼に試験治療が行われた。そのうち、アフリベルセプト群の 1 例では、初回試験治療とは別の眼にアフリベルセプト投与が行われたのと同日に、レスキュー治療（網膜光凝固術）が施行された（PH-41617/Listing 14.1.7/1）。

表 2.7.6.1-27 アフリベルセプトの投与回数（SAF）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of subjects treated	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject			
0	0	34 (89.5%)	34 (30.1%)
1	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
2	55 (73.3%)	3 (7.9%)	58 (51.3%)
3	6 (8.0%)	1 (2.6%)	7 (6.2%)
4	10 (13.3%)	0	10 (8.8%)
Number of eyes treated	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye			
0	0	64 (88.9%)	64 (29.4%)
1	120 (82.2%)	7 (9.7%)	127 (58.3%)
2	26 (17.8%)	1 (1.4%)	27 (12.4%)
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	75	38	113
Number of eligible eyes for primary analysis	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	0	64 (88.9%)	64 (29.4%)
1	120 (82.2%)	7 (9.7%)	127 (58.3%)
2	26 (17.8%)	1 (1.4%)	27 (12.4%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	75	38	113
Number of eyes treated at baseline	144 (100.0%)	71 (100.0%)	215 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	0	63 (88.7%)	63 (29.3%)
1	118 (81.9%)	7 (9.9%)	125 (58.1%)
2	26 (18.1%)	1 (1.4%)	27 (12.6%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
Aflibercept administrations for the Laser arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source PH-41617/Table 14.1.7/1

表 2.7.6.1-28 網膜光凝固術の施行回数（SAF）

	Aflibercept (N=75)	Laser (N=38)	Total (N=113)
Number of subjects treated	75 (100.0%)	38 (100.0%)	113 (100.0%)
Number of laser treatments per subject			
0	70 (93.3%)	0	70 (61.9%)
1	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
2	2 (2.7%)	30 (78.9%)	32 (28.3%)
3	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
4	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
6	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Number of eyes treated	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye			
0	139 (95.2%)	0	139 (63.8%)
1	7 (4.8%)	65 (90.3%)	72 (33.0%)
2	0	5 (6.9%)	5 (2.3%)
3	0	2 (2.8%)	2 (0.9%)
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	75	38	113
Number of eligible eyes for primary analysis	146 (100.0%)	72 (100.0%)	218 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	139 (95.2%)	0	139 (63.8%)
1	7 (4.8%)	65 (90.3%)	72 (33.0%)
2	0	5 (6.9%)	5 (2.3%)
3	0	2 (2.8%)	2 (0.9%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	75	38	113
Number of eyes treated at baseline	144 (100.0%)	71 (100.0%)	215 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	137 (95.1%)	0	137 (63.7%)
1	7 (4.9%)	64 (90.1%)	71 (33.0%)
2	0	5 (7.0%)	5 (2.3%)
3	0	2 (2.8%)	2 (0.9%)

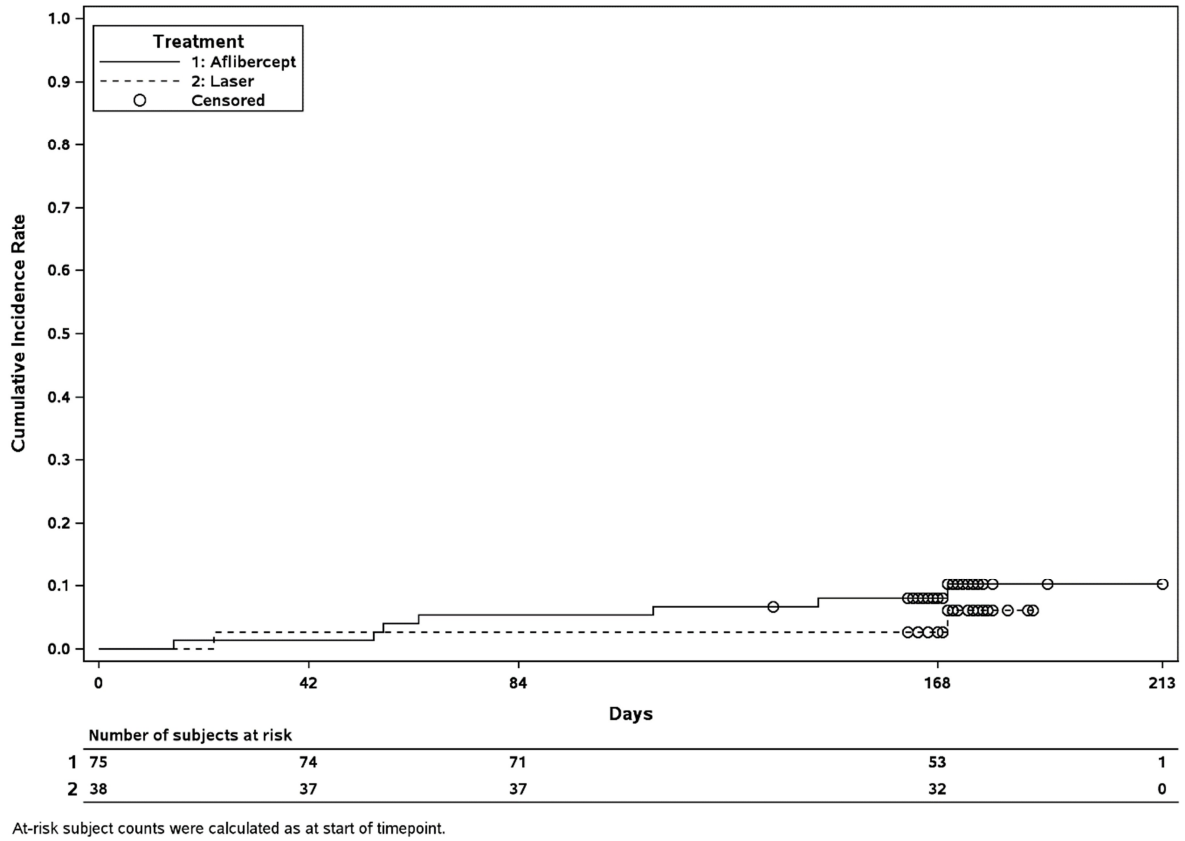
Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
In case multiple sessions of laser treatment were necessary within 1 week from Baseline, they were counted as a single treatment.
Laser treatments for the aflibercept arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source: PH-41617/Table 14.1.7/2

2.7.6.1.2.4.1.1 試験の早期中止までの期間

アフリベルセプト群の 9.3%（7/75 例）及び網膜光凝固術群の 5.3%（2/38 例）が試験を早期に中止した。試験の早期中止までの期間（最小値～最大値）は、それぞれ 15～170 日及び 23～170 日であった。試験を早期に中止した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（両側 95% CI）は、42 日目ではアフリベルセプト群で 1.3%（0.0%～3.9%）、網膜光凝固術群で 2.6%（0.0%～7.7%）、84 日目ではそれぞれ 5.3%（0.2%～10.4%）及び 2.6%（0.0%～7.7%）、168 日目ではそれぞれ 8.0%（1.9%～14.2%）及び 2.6%（0.0%～7.7%）であった（PH-41617/Table 14.1.7/12）。

試験を早期に中止した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合を図 2.7.6.1-8 に示す。試験を早期に中止した被験者の割合は低く、群間で大きな差はなかった。

図 2.7.6.1-8 試験を早期に中止した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（SAF）



At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.

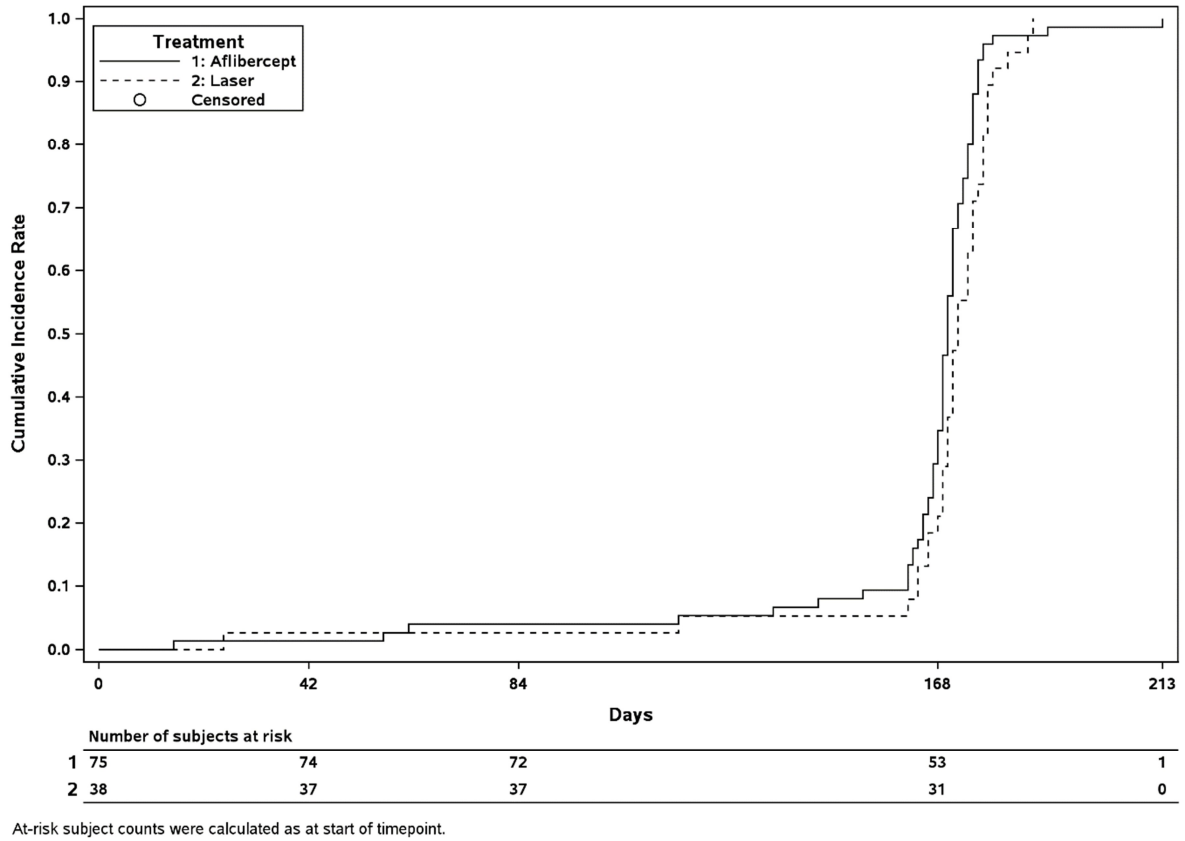
Source: PH-41617/Figure 14.1.7/1

2.7.6.1.2.4.1.2 試験終了までの期間

試験終了は被験者の最終来院と規定し、死亡した被験者では死亡日を試験終了日とした。試験終了までの期間〔中央値（最小値～最大値）〕は、アフリベルセプト群で 170 日（15～213 日）、網膜光凝固術群で 172 日（25～187 日）であった。試験を終了した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（両側 95%CI）は、42 日目ではそれぞれ 1.3%（0.0%～3.9%）及び 2.6%（0.0%～7.7%）、84 日目ではそれぞれ 4.0%（0.0%～8.4%）及び 2.6%（0.0%～7.7%）、168 日目ではそれぞれ 34.7%（23.9%～45.4%）及び 21.1%（8.1%～34.0%）であった（PH-41617/Table 14.1.7/17）。

試験を終了した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合を図 2.7.6.1-9 に示す。試験を早期に中止した被験者の割合は低く、24 週目（168 日目）までに試験を終了した被験者の割合は群間で大きな差はなかった。

図 2.7.6.1-9 試験を終了した被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（SAF）



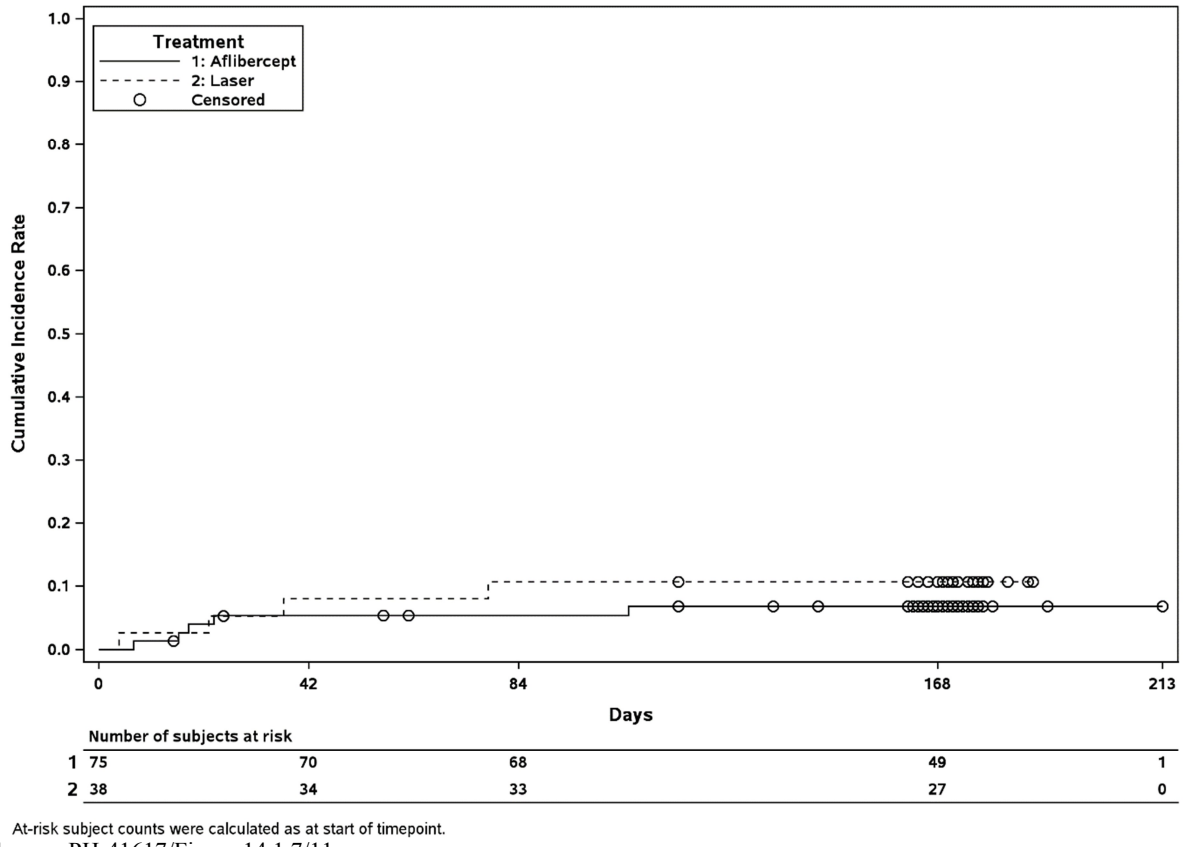
At-risk subject counts were calculated as at start of timepoint.
Source: PH-41617/Figure 14.1.7/6

2.7.6.1.2.4.1.3 最初のレスキュー治療までの期間

アフリベルセプト群の 6.7%（5/75 例）及び網膜光凝固術群の 10.5%（4/38 例）がレスキュー治療を受けた。最初のレスキュー治療までの期間（最小値～最大値）は、7～106 日及び 4～78 日であった。レスキュー治療を受けた被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（両側 95%CI）は、42 日目ではアフリベルセプト群で 5.4%（0.3%～10.5%）、網膜光凝固術群で 8.0%（0.0%～16.6%）、84 日目ではそれぞれ 5.4%（0.3%～10.5%）及び 10.7%（0.8%～20.6%）、168 日目ではそれぞれ 6.8%（1.0%～12.5%）及び 10.7%（0.8%～20.6%）であった（PH-41617/Table 14.1.7/22）。

レスキュー治療を受けた被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合を図 2.7.6.1-10 に示す。レスキュー治療を受けた被験者の割合は低く、アフリベルセプト群と比較して網膜光凝固術群でわずかに高かった。

図 2.7.6.1-10 レスキュー治療を受けた被験者の Kaplan-Meier 推定による累積割合（SAF）



Source: PH-41617/Figure 14.1.7/11

2.7.6.1.2.4.1.4 COVID-19 の影響

COVID-19 により試験に影響を受けた被験者はアフリベルセプト群では 75 例中 25 例、網膜光凝固術群では 38 例中 14 例であった（PH-41617/Table 14.1.7/16）。試験終了までの期間及び最初のレスキュー治療までの期間について、COVID-19 の影響の有無別の部分集団解析を行ったが、SAF 全体での解析結果と同様であった（PH-41617/Table 14.1.7/21、Table 14.1.7/26）。

2.7.6.1.2.4.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.1-29 に示す。

有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 93.3%（70/75 例）、網膜光凝固術群で 86.8%（33/38 例）、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 32.0%（24 例）及び 42.1%（16 例）であった。

表 2.7.6.1-29 有害事象の要約（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with any adverse events			
Any ocular AE in treated eye	42 (56.0%)	20 (52.6%)	62 (54.9%)
Any ocular AE in non treated eye	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any systemic AE	59 (78.7%)	30 (78.9%)	89 (78.8%)
Any AE	70 (93.3%)	33 (86.8%)	103 (91.2%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	32 (42.7%)	14 (36.8%)	46 (40.7%)
MODERATE	23 (30.7%)	10 (26.3%)	33 (29.2%)
SEVERE	15 (20.0%)	9 (23.7%)	24 (21.2%)
Any aflibercept-related AE	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
MODERATE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
SEVERE	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any photocoagulation-related AE	1 (1.3%)	9 (23.7%)	10 (8.8%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	1 (1.3%)	5 (13.2%)	6 (5.3%)
MODERATE	0	4 (10.5%)	4 (3.5%)
Any AE related to injection procedure	15 (20.0%)	0	15 (13.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	8 (10.7%)	7 (18.4%)	15 (13.3%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any SAE	24 (32.0%)	16 (42.1%)	40 (35.4%)
Any ocular SAE	10 (13.3%)	3 (7.9%)	13 (11.5%)
Any systemic SAE	18 (24.0%)	14 (36.8%)	32 (28.3%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
AE with outcome death	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)

AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41617/Table 14.3.1/2

2.7.6.1.2.4.3 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE の要約を表 2.7.6.1-30 に示す。

TEAE の発現割合はアフリベルセプト群で 74.7%（56/75 例）、網膜光凝固術群で 73.7%（28/38 例）、重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 12.0%（9 例）及び 26.3%（10 例）、試験中止に至った TEAE の発現割合はそれぞれ 4.0%（3 例）及び 2.6%（1 例）であった。

表 2.7.6.1-30 TEAE の要約（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with any treatment emergent adverse events			
Any ocular TEAE in treated eye	29 (38.7%)	14 (36.8%)	43 (38.1%)
Any ocular TEAE in non treated eye	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any systemic TEAE	39 (52.0%)	24 (63.2%)	63 (55.8%)
Any TEAE	56 (74.7%)	28 (73.7%)	84 (74.3%)
Maximum intensity for any TEAE			
MILD	32 (42.7%)	13 (34.2%)	45 (39.8%)
MODERATE	16 (21.3%)	10 (26.3%)	26 (23.0%)
SEVERE	8 (10.7%)	5 (13.2%)	13 (11.5%)
Any aflibercept-related TEAE	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Maximum intensity for aflibercept-related TEAE			
MILD	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
MODERATE	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Any photocoagulation-related TEAE	1 (1.3%)	8 (21.1%)	9 (8.0%)
Maximum intensity for photocoagulation-related TEAE			
MILD	1 (1.3%)	5 (13.2%)	6 (5.3%)
MODERATE	0	3 (7.9%)	3 (2.7%)
Any TEAE related to injection procedure	15 (20.0%)	0	15 (13.3%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	8 (10.7%)	7 (18.4%)	15 (13.3%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any TESAE	9 (12.0%)	10 (26.3%)	19 (16.8%)
Any ocular TESAE	6 (8.0%)	3 (7.9%)	9 (8.0%)
Any systemic TESAE	5 (6.7%)	7 (18.4%)	12 (10.6%)
Any aflibercept-related TESAE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Any photocoagulation-related TESAE	0	0	0
Any TESAE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any TESAE leading to discontinuation of study intervention	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
TEAE with outcome death	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Source: PH-41617/Table 14.3.1/5

2.7.6.1.2.4.3.1 試験治療を受けた眼の TEAE

試験治療を受けた眼の TEAE の要約を表 2.7.6.1-31 に示す。

試験治療を受けた眼の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 38.7%（29/75 例）、網膜光凝固術群で 36.8%（14/38 例）、試験治療を受けた眼の重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 8.0%（6 例）及び 7.9%（3 例）、試験中止に至った試験治療を受けた眼の TEAE の発現割合はそれぞれ 4.0%（3 例）及び 2.6%（1 例）であり、いずれも両群で同程度であった。

表 2.7.6.1-31 試験治療を受けた眼の TEAE の要約（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with ocular treatment emergent adverse events			
Any AE	29 (38.7%)	14 (36.8%)	43 (38.1%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	18 (24.0%)	9 (23.7%)	27 (23.9%)
MODERATE	9 (12.0%)	4 (10.5%)	13 (11.5%)
SEVERE	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Any aflibercept-related AE	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
MODERATE	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Any photocoagulation-related AE	1 (1.3%)	6 (15.8%)	7 (6.2%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	1 (1.3%)	5 (13.2%)	6 (5.3%)
MODERATE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Any AE related to injection procedure	14 (18.7%)	0	14 (12.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	3 (4.0%)	6 (15.8%)	9 (8.0%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Any SAE	6 (8.0%)	3 (7.9%)	9 (8.0%)
Any aflibercept-related SAE	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
AE with outcome death	0	0	0

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41617/Table 14.3.1.1/5

試験治療を受けた眼の TEAE を表 2.7.6.1-32 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた試験治療を受けた眼の TEAE は、網膜出血〔アフリベルセプト群 6.7%（5/75 例）、網膜光凝固術群 13.2%（5/38 例）〕、網膜剥離〔5.3%（4 例）、5.3%（2 例）〕、結膜出血〔5.3%（4 例）、0%〕、結膜炎〔4.0%（3 例）、10.5%（4 例）〕及び眼瞼浮腫〔2.7%（2 例）、7.9%（3 例）〕であった。

表 2.7.6.1-32 試験治療を受けた眼の TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (38.7%)	14 (36.8%)	43 (38.1%)
Eye disorders	眼障害	20 (26.7%)	10 (26.3%)	30 (26.5%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	5 (6.7%)	5 (13.2%)	10 (8.8%)
Retinal detachment	網膜剥離	4 (5.3%)	2 (5.3%)	6 (5.3%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (2.7%)	3 (7.9%)	5 (4.4%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Iris adhesions	虹彩癒着	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Keratitis	角膜炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vitreoretinal traction syndrome	硝子体網膜牽引症候群	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.7%)	0	5 (4.4%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Crying	泣き	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (4.0%)	4 (10.5%)	7 (6.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Multiple use of single-use product	使い捨て製品の複数回使用	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Overdose	過量投与	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41617/Table 14.3.1.1/13

2.7.6.1.2.4.3.2 全身の TEAE

全身の TEAE の要約を表 2.7.6.1-33 に示す。

全身の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 52.0%（39/75 例）、網膜光凝固術群で 63.2%（24/38 例）、全身の重篤な TEAE はそれぞれ 6.7%（5 例）及び 18.4%（7 例）であった。試験中止に至った全身の TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.1-33 全身の TEAE の要約（SAF）

	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	39 (52.0%)	24 (63.2%)	63 (55.8%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	22 (29.3%)	12 (31.6%)	34 (30.1%)
MODERATE	12 (16.0%)	8 (21.1%)	20 (17.7%)
SEVERE	5 (6.7%)	4 (10.5%)	9 (8.0%)
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MODERATE	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Any AE related to injection procedure	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (6.7%)	2 (5.3%)	7 (6.2%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	5 (6.7%)	7 (18.4%)	12 (10.6%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41617/Table 14.3.1.3/4

全身の TEAE（各群で発現割合が高かった 10 事象）を表 2.7.6.1-34 に、すべての全身の TEAE を付表 2.7.6.1.a.1-1 に示す。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた全身の TEAE は、無呼吸〔アフリベルセプト群 2.7%（2/75 例）、網膜光凝固術群 7.9%（3/38 例）〕、臍ヘルニア〔1.3%（1 例）、7.9%（3 例）〕、貧血〔1.3%（1 例）、5.3%（2 例）〕、皮下出血〔0%、7.9%（3 例）〕、新生児貧血〔0%、5.3%（2 例）〕、細菌性疾患キャリアー〔0%、5.3%（2 例）〕及び乳児無呼吸〔0%、5.3%（2 例）〕であった。

表 2.7.6.1-34 全身の TEAE（各群で発現割合が高かった 10 事象）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		39 (52.0%)	24 (63.2%)	63 (55.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.3%)	4 (10.5%)	5 (4.4%)
Anaemia	貧血	1 (1.3%)	2 (5.3%)	3 (2.7%)
Anaemia neonatal	新生児貧血	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (4.4%)
Bradycardia	徐脈	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Laryngomalacia	喉頭軟化症	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (12.0%)	8 (21.1%)	17 (15.0%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.3%)	3 (7.9%)	4 (3.5%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
Pyrexia	発熱	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (12.0%)	11 (28.9%)	20 (17.7%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Sepsis	敗血症	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	6 (8.0%)	1 (2.6%)	7 (6.2%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Brain stem auditory evoked response abnormal	脳幹聴性誘発電位異常	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Otoacoustic emissions test abnormal	耳音響放射検査異常	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Osteopenia	骨減少症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (9.3%)	1 (2.6%)	8 (7.1%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Haematuria	血尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (14.7%)	8 (21.1%)	19 (16.8%)
Apnoea	無呼吸	2 (2.7%)	3 (7.9%)	5 (4.4%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Stridor	上気道性喘鳴	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (5.3%)	4 (10.5%)	8 (7.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	3 (7.9%)	3 (2.7%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41617/Table 14.3.1.3/10

2.7.6.1.2.4.3.3 試験治療と関連のある TEAE

2.7.6.1.2.4.3.3.1 アフリベルセプトと関連のある TEAE

試験治療を受けた眼の TEAE

アフリベルセプトと関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群で 4.0%（3/75 例）、網膜光凝固術群で 2.6%（1/38 例）の被験者で発現した。アフリベルセプトと関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群では網膜動脈閉塞、網膜血管障害及び硝子体混濁〔各 1.3%（1/75 例）〕、網膜光凝固術群では網膜剥離〔2.6%（1/38 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/25）。

全身の TEAE

アフリベルセプトと関連のある全身の TEAE は、いずれの群でも認められなかった（PH-41617/Table 14.3.1.3/19）。

2.7.6.1.2.4.3.3.2 注射手技と関連のある TEAE

試験治療を受けた眼の TEAE

注射手技と関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群で 18.7%（14/75 例）の被験者に発現し、網膜光凝固術群では発現しなかった。アフリベルセプト群で発現した注射手技と関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、結膜出血〔5.3%（4 例）〕、網膜出血、注射部位出血及び眼圧上昇〔各 4.0%（3 例）〕、角膜浮腫、硝子体混濁及び注射部位反応〔各 1.3%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/29）。

全身の TEAE

注射手技と関連のある全身の TEAE は、アフリベルセプト群で 1.3%（1/75 例）の被験者に発現し、網膜光凝固術群では発現しなかった。アフリベルセプト群で発現した注射手技と関連のある全身の TEAE は、疼痛〔1.3%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.3/22）。

2.7.6.1.2.4.3.3.3 網膜光凝固術と関連のある TEAE

試験治療を受けた眼の TEAE

網膜光凝固術と関連のある試験治療を受けた眼の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 1.3%（1/75 例）、網膜光凝固術群で 15.8%（6/38 例）であった。網膜光凝固術と関連のある試験治療を受けた眼の TEAE は、アフリベルセプト群で結膜浮腫及び眼瞼腫脹〔各 1.3%（1

例）〕、網膜光凝固術群で網膜出血〔10.5%（4 例）〕、角膜浮腫、眼瞼浮腫、虹彩癒着及び処置後浮腫〔各 2.6%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/33）。

全身の TEAE

網膜光凝固術と関連のある全身の TEAE は、網膜光凝固術群で 5.3%（2/38 例）の被験者に発現し、アフリベルセプト群では発現しなかった。網膜光凝固術群で発現した網膜光凝固術と関連のある全身の TEAE は、新生児貧血及び無呼吸〔各 2.6%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.3/25）。

2.7.6.1.2.4.3.4 TEAE の重症度

重症度が高度の TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 10.7%（8/75 例）、網膜光凝固術群で 13.2%（5/38 例）であった（表 2.7.6.1-30）。このうち、重症度が高度の試験治療を受けた眼の TEAE の発現割合はそれぞれ 2.7%（2 例）及び 2.6%（1 例）であり（表 2.7.6.1-31）、重症度が高度の全身の TEAE の発現割合はそれぞれ 6.7%（5 例）及び 10.5%（4 例）であった（表 2.7.6.1-33）。

重症度が高度の試験治療を受けた眼の TEAE は、網膜剥離〔アフリベルセプト群 2.7%（2 例）、網膜光凝固術群 2.6%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/65）。

重症度が高度の全身の TEAE は、貧血〔アフリベルセプト群 0%、網膜光凝固術群 2.6%（1 例）〕、肺動脈弁狭窄〔0%、2.6%（1 例）〕、脳幹聴性誘発電位異常、耳音響放射検査異常、及び気管支肺異形成症〔各 2.7%（2 例）、0%〕、咳嗽〔1.3%（1 例）、0%〕、乳児無呼吸及び呼吸停止〔各 0%、2.6%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.3/49）。

2.7.6.1.2.4.4 死亡

死亡はアフリベルセプト群で 3 例に認められた。いずれの死亡も最後の試験治療後 4～9 週に認められ、アフリベルセプト、注射手技及び網膜光凝固術との関連はなしと判断された（付表 2.7.6.1.a.1-2）。死亡した 3 例は以下のとおりであった（詳細は PH-41617/Section 15 参照）。

日齢 7[redacted]日のアジア人（日本人）女児は、気管支肺異形成症及び気胸で試験治療開始後 144 日（試験治療日を含む、以下同様）、最後の試験治療後 59 日に死亡した。

日齢 6[redacted]日の白人女児は、細気管支炎で試験治療開始後 57 日、最後の試験治療後 56 日に死亡した。

日齢 9[redacted]日の白人男児は、気管支肺異形成症で試験治療開始後 61 日、最後の試験治療後 28 日に死亡した。

2.7.6.1.2.4.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合はアフリベルセプト群で 32.0%（24/75 例）、網膜光凝固術群で 42.1%（16/38 例）であり（表 2.7.6.1-29）、重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 12.0%（9 例）及び 26.3%（10 例）であった（表 2.7.6.1-30）。

試験治療を受けた眼の重篤な TEAE を表 2.7.6.1-35、重篤な有害事象の一覧を付表 2.7.6.1.a.1-3 に示す。

試験治療を受けた眼の重篤な TEAE の発現割合はそれぞれ 8.0%（6/75 例）及び 7.9%（3/38 例）であった。試験治療を受けた眼の重篤な TEAE は、アフリベルセプト群では網膜剥離〔4.0%（3 例）〕、網膜出血〔2.7%（2 例）〕、角膜浮腫、未熟児網膜症、硝子体出血、過量投与及び

眼圧上昇〔各 1.3%（1 例）〕であり、網膜光凝固術群では網膜剥離〔5.3%（2 例）〕及び結膜炎〔2.6%（1 例）〕であった。

試験治療を受けた眼の重篤な TEAE のうち、アフリベルセプトに関連する重篤な TEAE は網膜剥離（網膜光凝固術群の 1 例）、注射手技と関連のある重篤な TEAE は角膜浮腫及び眼圧上昇（アフリベルセプト群の 1 例）であった（表 2.7.6.1-31、PH-41617/Table 14.3.1.1/40、14.3.1.1/41）。網膜剥離の重症度は中等度で転帰は未回復であった。角膜浮腫及び眼圧上昇はアフリベルセプトを過量投与された被験者で発現した。いずれの事象も重症度は中等度であり、転帰は回復であった。

表 2.7.6.1-35 試験治療を受けた眼の重篤な TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (8.0%)	3 (7.9%)	9 (8.0%)
Eye disorders	眼障害	6 (8.0%)	2 (5.3%)	8 (7.1%)
Retinal detachment	網膜剥離	3 (4.0%)	2 (5.3%)	5 (4.4%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Overdose	過量投与	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41617/Table 14.3.1.1/21

全身の重篤な TEAE の発現割合を表 2.7.6.1-36 に示す。

全身の重篤な TEAE の発現割合はアフリベルセプト群で 6.7%（5/75 例）、網膜光凝固術群で 18.4%（7/38 例）であった。全身の重篤な TEAE は、アフリベルセプト群では細気管支炎〔2.7%（2 例）〕、COVID-19、肺炎、上気道感染、気管支肺異形成症及び誤嚥性肺炎〔各 1.3%（1 例）〕であり、網膜光凝固術群では、乳児無呼吸〔5.3%（2 例）〕、肺動脈弁狭窄、壊死性大腸炎、細気管支炎、鼻炎、Ｃ－反応性蛋白増加、無呼吸及び呼吸停止〔各 2.6%（1 例）〕であった。

全身の重篤な TEAE では、アフリベルセプト、注射手技又は網膜光凝固術に関連した事象はなかった（表 2.7.6.1-33）。

重篤な TEAE の詳細は、PH-41617/Section 15 を参照。

表 2.7.6.1-36 全身の重篤な TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (6.7%)	7 (18.4%)	12 (10.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (5.3%)	2 (5.3%)	6 (5.3%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7%)	4 (10.5%)	6 (5.3%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Apnoea	無呼吸	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, AE = adverse event, SOC = system organ class
Source: PH-41617/Table 14.3.1.3/16

2.7.6.1.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.1.2.4.6.1 試験中止に至った TEAE

試験中止に至った TEAE の発現割合は、アフリベルセプト群で 4.0%（3/75 例）、網膜光凝固術群で 2.6%（1/38 例）であった。これらはすべて試験治療を受けた眼の TEAE であり（表 2.7.6.1-31）、全身の TEAE は認められなかった（表 2.7.6.1-33）。

試験中止に至った TEAE は、アフリベルセプト群では網膜剥離〔2.7%（2 例）〕及び未熟児網膜症〔1.3%（1 例）〕、網膜光凝固術群では網膜剥離〔2.6%（1 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.1.1/53、Table 14.3.1.1/57）。いずれの事象も、アフリベルセプト、注射手技又は網膜光凝固術との関連はなしと判断された（PH-41617/Table 14.3.2/3）。

2.7.6.1.2.4.7 COVID-19 に関連した有害事象

COVID-19 に関連した有害事象として、アフリベルセプト群で COVID-19（1 例）及び無症候性 COVID-19（1 例）が発現した。いずれの事象も軽度で、アフリベルセプト、注射手技及び網膜光凝固術との関連はなしと判断された。COVID-19 は試験治療下で発現し、重篤で、転帰は回復であった。無症候性 COVID-19 は試験治療下での発現ではなく、非重篤で、転帰は軽快であった（PH-41617/Table 14.3.2/4）。

2.7.6.1.2.4.8 臨床検査

スクリーニング時に、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を実施することとした。尿タンパク検査はスクリーニング以降も実施することとした（PH-41617/Section 7.4.4.3）。すべての異常値はPH-41617/Listing 16.2.8.1参照。

尿タンパク陽性の被験者の割合は、両群共にベースライン以降やや変動がみられたが、5 週目以降は検査を受けた被験者数が少なく、結果の解釈は困難であった（PH-41617/Table 14.3.3/1）。有害事象として、蛋白尿がいずれの群でも 1 例に認められた（表 2.7.6.1-34）。いずれの蛋白尿も非重篤で、アフリベルセプト、注射手技及び網膜光凝固術との関連はなしと判断された（PH-41617/Listing 16.2.7/1）。

2.7.6.1.2.4.9 安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.2.4.9.1 試験治療開始後に施行された外科的処置

試験治療開始後に眼に外科的処置を受けた被験者の割合は、アフリベルセプト群で 5.3%（4/75 例）、網膜光凝固術群で 2.6%（1/38 例）であった。アフリベルセプト群の 4 例が受けた外科的処置は、3 例が網膜光凝固術、1 例がその他の外科的処置（水晶体摘出術及び硝子体切除術）であった。網膜光凝固術群の 1 例では、その他の外科的処置（硝子体切除術）であった（PH-41617/Table 14.3.4.1/1、Listing 6.2.8.3/4）。

試験治療開始後に眼以外に外科的処置を受けた被験者の割合は、アフリベルセプト群で 20.0%（15/75 例）、網膜光凝固術群で 21.1%（8/38 例）であった。合計で最も多かった外科的処置は腹部手術〔アフリベルセプト群 4.0%（3 例）、網膜光凝固術群 5.3%（2 例）〕であった（PH-41617/Table 14.3.4.1/2）。

2.7.6.1.2.4.9.2 眼科的検査

後眼部に異常（ROP 以外）が認められた眼の割合は、ベースラインではアフリベルセプト群 6.2%（9/146 眼）、網膜光凝固術群 1.4%（1/72 眼）とアフリベルセプト群でやや高かったが、その後は群間で同様であった（PH-41617/Table 14.3.4.2/1）。

前眼部に異常（異常及び臨床的に意味のある異常）が認められた被験者の割合は、いずれの時点でも概して低く、1 週目以降に更に低下する傾向にあった（PH-41617/Table 14.3.4.2/2）。

2.7.6.1.2.4.9.3 眼圧

アフリベルセプト投与前から投与後の眼圧の変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群のアフリベルセプト投与を受けた眼で 2.77±5.76mmHg、網膜光凝固術群のレスキュー投与を受けた眼で 2.43±1.52mmHg であり、両群で同程度であった（PH-41617/Table 14.3.4.2/3）。なお、アフリベルセプト群では 1 例の 1 眼に 1 度、アフリベルセプトが過量投与された（PH-41617/Section 15）。アフリベルセプト投与後の眼圧の上昇の多くは、いずれも治験責任（分担）医師により一過性と判断された。アフリベルセプト群の 165 眼のうち 22 眼（11 例）では上昇した眼圧についての追跡検査が実施されず、試験実施計画書からの逸脱として報告された（Listing 16.2.2/1）。

2.7.6.1.2.4.9.4 理学的検査及びバイタルサイン

収縮期血圧の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 9.6±14.2mmHg、網膜光凝固術群で 13.1±17.7mmHg であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/1）。

拡張期血圧の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 7.7±14.0mmHg、網膜光凝固術群で 7.9±16.6mmHg であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/2）。

心拍数の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で－22.1±18.4 回/分、網膜光凝固術群で－24.9±24.6 回/分であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/3）。

呼吸数の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で－6.6±12.2 回/分、網膜光凝固術群で－3.6±15.0 回/分であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/4）。

体温の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で－0.03±0.39℃、網膜光凝固術群で－0.05±0.56℃であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/5）。

体長の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 20.05±3.13cm、網膜光凝固術群で 19.61±3.69cm であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/6）。

頭囲の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 10.05±4.12cm、網膜光凝固術群で 10.98±2.49cm であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/7）。

体重の 24 週目におけるベースラインからの変化量（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 4.1172±0.7546kg、網膜光凝固術群で 3.9408±0.9112kg であり、群間で大きな差はなかった（PH-41617/Table 14.3.4.3/8）。

2.7.6.1.2.4.9.5 免疫原性

免疫原性は非常に低かった。アフリベルセプト群（75 例）の 1 例（1.3%）で 12 週目に抗アフリベルセプト抗体が陽性と判定され、試験治療下であったが、抗体価は低く（1：30）、中和抗体検査の結果は陰性であった（PH-41617/Table 14.3.4.4/1、14.3.4.4/2、14.3.4.4/3）。

2.7.6.1.3 結論

ROP 患者に対するアフリベルセプトの IVT 投与は高い有効性を示した。本試験で新たな安全性の懸念は眼及び全身共に認められなかった。

2.7.6.1.a 付録

2.7.6.1.a.1 全体集団..... 3

付表 2.7.6.1.a.1-1 全身の TEAE（全体集団、SAF）..... 3

付表 2.7.6.1.a.1-2 死亡の一覧（全体集団、組入れられた被験者）..... 6

付表 2.7.6.1.a.1-3 重篤な有害事象の一覧（全体集団、SAF）..... 7

2.7.6.1.a.2 日本人集団及び外国人集団..... 22

付表 2.7.6.1.a.2-1 被験者の内訳（日本人集団/外国人集団、組入れられた被験者）..... 22

付表 2.7.6.1.a.2-2 試験治療の完了状況（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）..... 23

付表 2.7.6.1.a.2-3 試験の完了状況（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）..... 24

付表 2.7.6.1.a.2-4 解析対象集団（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）..... 25

付表 2.7.6.1.a.2-5 アフリベルセプトの投与状況（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 27

付表 2.7.6.1.a.2-6 アフリベルセプトの投与に要した総時間（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 28

付表 2.7.6.1.a.2-7 網膜光凝固術の施行状況（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 29

付表 2.7.6.1.a.2-8 網膜光凝固術の総施行時間（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 31

付表 2.7.6.1.a.2-9 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 32

付図 2.7.6.1.a.2-1 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）の事後分布－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 33

付表 2.7.6.1.a.2-10 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない（奏効を認めた）被験者及び眼の割合―医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）..... 35

付表 2.7.6.1.a.2-11 試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者及び眼の割合－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS） 37

付表 2.7.6.1.a.2-12 ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合（日本人集団/外国人集団、FAS） 38

付表 2.7.6.1.a.2-13 ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者及び眼の割合（日本人集団/外国人集団、FAS） 39

付表 2.7.6.1.a.2-14 国際新生児コンソーシアムが提言した新たな ROP 活動スケールがベースラインから 2 段階以上変化した眼の割合－中央リーディングセンター判定（日本人集団/外国人集団、FAS） 40

付表 2.7.6.1.a.2-15 ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数（日本人集団/外国人集団、FAS） 42

付表 2.7.6.1.a.2-16 ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数（日本人集団/外国人集団、FAS） 43

付表 2.7.6.1.a.2-17 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI（ベースラインでの Zone 別）－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS） 44

付表 2.7.6.1.a.2-18 アフリベルセプトの投与回数（日本人集団/外国人集団、SAF） 46

付表 2.7.6.1.a.2-19 網膜光凝固術の施行回数（日本人集団/外国人集団、SAF） 48

付表 2.7.6.1.a.2-20 TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF） 50

付表 2.7.6.1.a.2-21 試験治療を受けた眼の TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF） 52

付表 2.7.6.1.a.2-22 試験治療を受けた眼の TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF） 54

付表 2.7.6.1.a.2-23 全身の TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF） 56

付表 2.7.6.1.a.2-24 全身の TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF） 58

付表 2.7.6.1.a.2-25 試験治療を受けた眼の重篤な TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF） 61

付表 2.7.6.1.a.2-26 全身の重篤な TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF） 62

2.7.6.1.a.1 全体集団

付表 2.7.6.1.a.1-1 全身の TEAE（全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		39 (52.0%)	24 (63.2%)	63 (55.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.3%)	4 (10.5%)	5 (4.4%)
Anaemia	貧血	1 (1.3%)	2 (5.3%)	3 (2.7%)
Anaemia neonatal	新生児貧血	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Splenomegaly	脾腫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (5.3%)	1 (2.6%)	5 (4.4%)
Bradycardia	徐脈	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Tachycardia	頻脈	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (3.5%)
Ankyloglossia congenital	先天性舌小帯短縮症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Congenital arterial malformation	先天性動脈奇形	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cryptorchism	停留精巣	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Laryngomalacia	喉頭軟化症	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Adrenomegaly	副腎肥大	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cushingoid	クッシング様症状	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (12.0%)	8 (21.1%)	17 (15.0%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.3%)	3 (7.9%)	4 (3.5%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Cheilitis	口唇炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.3%)	0	4 (3.5%)
Pyrexia	発熱	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Pain	疼痛	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hepatic lesion	肝病変	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (12.0%)	11 (28.9%)	20 (17.7%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Rhinitis	鼻炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Ear infection	耳感染	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Infection	感染	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Sepsis	敗血症	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Contusion	挫傷	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	6 (8.0%)	1 (2.6%)	7 (6.2%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Brain stem auditory evoked response abnormal	脳幹聴性誘発電位異常	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Otoacoustic emissions test abnormal	耳音響放射検査異常	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (6.7%)	0	5 (4.4%)
Alkalosis	アルカローシス	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (4.0%)	0	3 (2.7%)
Osteopenia	骨減少症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Haemangioma	血管腫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (9.3%)	1 (2.6%)	8 (7.1%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Developmental coordination disorder	協調運動発達障害	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intraventricular haemorrhage	脳室内出血	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Neonatal seizure	新生児痙攣	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Thalamus haemorrhage	視床出血	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.3%)	1 (2.6%)	2 (1.8%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Haematuria	血尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (14.7%)	8 (21.1%)	19 (16.8%)
Apnoea	無呼吸	2 (2.7%)	3 (7.9%)	5 (4.4%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	2 (2.7%)	0	2 (1.8%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (5.3%)	2 (1.8%)
Chronic respiratory disease	慢性呼吸疾患	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Cough	咳嗽	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Stridor	上気道性喘鳴	0	1 (2.6%)	1 (0.9%)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (5.3%)	4 (10.5%)	8 (7.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (2.7%)	1 (2.6%)	3 (2.7%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	3 (7.9%)	3 (2.7%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

2.7.6.1.a 付録

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=75 (100%)	Laser N=38 (100%)	Total N=113 (100%)
Eczema infantile	乳児湿疹	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)
Intertrigo	間擦疹	1 (1.3%)	0	1 (0.9%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last a dministration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41617/Table 14.3.1.3/10

付表 2.7.6.1.a.1-2 死亡の一覧（全体集団、組入れられた被験者）

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Study drug start date/ stop date	Number of treated eyes	Number of aflibercept administrations	Number of laser photo-coagulations	Date of death	Relative to start day/ relative to stop day	AE (MedDRA preferred term) with fatal outcome	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Comment
Treatment group: Aflibercept									
[redacted] 7[redacted]F/A	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	2	4	0	[redacted] 20[redacted]	144 / 59	Bronchopulmonary dysplasia（気管支肺異形成症） Pneumothorax（気胸）	NO/NO/NO NO/NO/NO	 THORACOSTOMY TUBE
[redacted] 6[redacted]F/W	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	2	2	0	[redacted] 20[redacted]	57 / 56	Bronchiolitis（細気管支炎）	NO/NO/NO	PATIENT WAS HOSPITALIZED ON 29.02.20 AT THE HOSPITAL, HOWEVER THE SAME DAY WAS TRANSFERRED TO ANOTHER HOSPITAL. DATA PENDING TO BE COLLECTED. PI WAS INFORMED ON 02.03 AT NIGHT BY CHILD'S FATHER.
[redacted] 9[redacted]M/W	[redacted] 20[redacted] / [redacted] 20[redacted]	2	3	0	[redacted] 20[redacted]	61 / 28	Bronchopulmonary dysplasia（気管支肺異形成症）	NO/NO/NO	CONMED LISTS BUDESONIDE, BERODUAL, SILDANAFIL AND OXYGEN FOR THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Race: A=Asian B=Black or African American W=White AI=American Indian or Alaska Native NH=Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR=Not Reported M=Multiple.
Sex: F = Female, M = Male.
Relative to start day = date of death minus date of first study drug administration plus 1 day.
Relative to stop day = date of death minus date of last study drug administration.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: PH-41617/Table 14.3.2/1

付表 2.7.6.1.a.1-3 重篤な有害事象の一覧（全体集団、SAF）

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
Treatment group: Aflibercept												
[redacted] 7[redacted]/F/A	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Bronchopulmonary dysplasia（気管支肺異形成症）/ EXACERBATION OF BRONCHOPULMONARY DISPLASIA		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Results in Death, Is Life Threatening	[redacted] 20[redacted]/142/ [redacted] 20[redacted]/144	3	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	FATAL
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumothorax（気胸）/ TENSION PNEUMOTHORAX		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Results in Death, Is Life Threatening	[redacted] 20[redacted]/143/ [redacted] 20[redacted]/144	2	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	FATAL
[redacted] 9[redacted]/F/W	Vascular disorders/ Cyanosis（チアノーゼ）/ CLINICAL OBSERVATION OF CYANOSIS		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20[redacted]/39/ [redacted] 20[redacted]/43	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 6[redacted]/M/W	Surgical and medical procedures/ Inguinal hernia repair（鼠径部ヘルニア修復）/ WORSENING OF INGUINAL HERNIA - BOTH SITES OPERATED		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted] 20[redacted]/55/ [redacted] 20[redacted]/57	3	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT STAGE 4B	EYE/ LEFT	NO	SEVERE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/164 / ---------		NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Apnoea（無呼吸）/ APNEAS		NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/50/ [redacted]20[redacted]/53	4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 7[redacted]/F/W	Gastrointestinal disorders/ Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）/ GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/105/ ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ 8[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Gastroenteritis salmonella（サルモネラ菌性胃腸炎）/ ENTERITIS CAUSED BY SALMONELLA ENTERITIDIS		NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/158 / [redacted]20[redacted]/162	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 5[redacted]/F/W	Injury, poisoning and procedural complications/ Postoperative adhesion（術後癒着）/ FIBROUS STRIPS IN ABDOMINAL CAVITY AFTER PREVIOUS ABDOMINAL SURGERY		NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/153/ [redacted]20[redacted]/169	17	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Gastrointestinal disorders/ Vomiting（嘔吐）/ VOMITING		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/131 / [redacted]20[redacted]/134	4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 4[redacted]/F/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）/ ASPIRATION BRONCHOPNEUMONIA		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/28/ [redacted]20[redacted]/33	6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal haemorrhage（網膜出血）/ SUBRETINAL HAEMORRHAGE LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/64/ [redacted]20[redacted]/71	8	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ ACUTE BRONCHIOLITIS		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/52/ [redacted]/57	6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ ROP V-RETINAL DETACHMENT RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/108/ ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/16/ ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Bronchopulmonary dysplasia（気管支肺異形成症）/ WORSENING OF BRONCHOPULMONAL DYSPLASIA		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/80/ - --------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	UNKNOWN
[redacted]/ 3[redacted]/F/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT - LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/147 / ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Eye disorders/ Retinal haemorrhage（網膜出血）/ INTRARETINAL HEMORRHAGE - LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/119/ ---		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Vitreous haemorrhage（硝子体出血）/ PARTIAL VITROUS HEMORRHAGE - LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/119/ ---		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 3[redacted]/F/W	Eye disorders/ Macular degeneration（黄斑変性）/ MACULAR ATROPHY- RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/147 / ---		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 9[redacted]/F/B	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/35/ [redacted]/41	7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/42/ [redacted]/46	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Infections and infestations/ Respiratory tract infection（気道感染）/ RESPIRATORY INFECTION		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/56/ [redacted]/65	10	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 12[redacted]/F/W	Infections and infestations/ COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９）/ COVID 19		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/23/ [redacted]/48	26	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Pneumonia（肺炎）/ BILATERAL PNEMONIA		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/23/ [redacted]/48	26	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 6[redacted]/F/W	Eye disorders/ Retinopathy of prematurity（未熟児網膜症）/ WORSENING OF RETINOPATHY LEFT EYE	EYE/ LEFT	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/14/ ---------		DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERING/RESOLVING
[redacted] 6[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Results in Death, Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/53/ [redacted]/57	5	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	FATAL

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 7[redacted]F/W	Injury, poisoning and procedural complications/ Concussion（脳振盪）/ CONCUSSION OF BRAIN		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/86/ [redacted]20[redacted]/120	35	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 9[redacted]M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Bronchopulmonary dysplasia（気管支肺異形成症）/ BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA, DECOMPENSATION		YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Results in Death	[redacted]20[redacted]/61/ [redacted]20[redacted]/61	1	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	FATAL
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINA DETACHMENT	EYE/ RIGHT	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/39/ ---------		DRUG WITHDRAWN/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	RECOVERING/RESOLVING
[redacted] 5[redacted]M/W	Gastrointestinal disorders/ Mechanical ileus（機械的イレウス）/ ILEUS ADHESIVUS		NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/81/ [redacted]20[redacted]/91	11	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 8[redacted]M/W	Investigations/ Intraocular pressure increased（眼圧上昇）/ INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE OF THE RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	YES	MODERATE	NO/YES/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/1/ [redacted]20[redacted]/2	2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Eye disorders/ Corneal oedema（角膜浮腫）/ CORNEAL EDEMA OF THE RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	YES	MODERATE	NO/YES/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/1/ [redacted]/1	1	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose（過量投与）/ OVERDOSING AFLIBERCEPT OF THE RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/1/ [redacted]/1	1	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 8[redacted]/M/A	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ ACUTE BRONCHIOLITIS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/55/ [redacted]/60	6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 7[redacted]/M/A	Infections and infestations/ Upper respiratory tract infection（上気道感染）/ UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/89/ [redacted]/90	2	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 6[redacted]/M/W	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/5/ [redacted]/30	26	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ SUSPECTED RETINOBLASTOMA RE	EYE/ RIGHT	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/139 / ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ LE, SUSPECTED RETINOBLASTOMA	EYE/ LEFT	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/174 / ---------		NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT	EYE/ RIGHT	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT	EYE/ LEFT	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ ---------		NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
Treatment group: Laser												
[redacted]/ 9[redacted]/M/A	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pulmonary hypertension（肺高血圧症）/ PULMONARY HYPERTENSION		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/140 / ---------		NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERING/RESOLVING
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Obstructive airways disorder（閉塞性気道障害）/ RESPIRATORY STENOSIS		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/113/ [redacted]20[redacted]/116	4	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 7[redacted]/M/A	Gastrointestinal disorders/ Intestinal prolapse（腸管脱）/ PROLAPSE OF INTESTINAL		NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/76/ [redacted]20[redacted]/126	51	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 5[redacted]/F/W	Investigations/ C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）/ C-REACTIVE PROTEIN INCREASED AFTER VACCINATION		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/19/ [redacted]20[redacted]/19	1	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Infections and infestations/ Rhinitis（鼻炎）/ INFECTIOUS RHINITIS		YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/24/ [redacted]/27	4	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 5[redacted]/M/W	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/83/ [redacted]/105	23	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 6[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Laryngitis（喉頭炎）/ MILD ACUTE LARYNGITIS		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/161 / [redacted]/168	8	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory distress（呼吸窮迫）/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/71/ [redacted]/93	23	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 9[redacted]/F/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Infantile apnoea（乳児無呼吸）/ LONG LASTING APNEIC PAUSE APNEA OF PREMATURITY		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]/10/ [redacted]/20	11	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 7[redacted]/M/W	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONQUEOLITIS		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/24/ [redacted]20[redacted]/29	6	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Apnoea（無呼吸）/ DRUG-INDUCED APNEA		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/1/ [redacted]20[redacted]/14	14	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Cardiac disorders/ Pulmonary valve stenosis（肺動脈弁狭窄）/ VALVULAR PULMONARY STENOSIS		YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/4/ [redacted]20[redacted]/10	7	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 7[redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory arrest（呼吸停止）/ RESPIRATORY ARREST		YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Is Life Threatening, Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/20/ [redacted]20[redacted]/21	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 11[redacted]/M/W	Gastrointestinal disorders/ Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）/ INGUINAL HERNIA WORSENING		NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/129/ [redacted]20[redacted]/130	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
	Gastrointestinal disorders/ Abdominal adhesions（腹部癒着）/ ADHERENT APPENDIX		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/129/ [redacted]20[redacted]/130	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 4[redacted]/F/A	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ DETERIORATION OF RETINAL DETACHMENT (4A TO 4B) IN RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/23/ --------		NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted] 7[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Upper respiratory tract infection（上気道感染）/ SUSPECTED UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/47/ [redacted]20[redacted]/50	4	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Conjunctivitis（結膜炎）/ CONJUNCTIVITIS IN RIGHT EYE	EYE/ RIGHT	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/30/ [redacted]20[redacted]/37	8	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERING/RESOLVING

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 7[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT (ROP 4A)	EYE/ RIGHT	YES	MODERATE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/29/ ---------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT (ROP 4B)	EYE/ RIGHT	NO	MODERATE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/71/ - --------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	RECOVERING/RESOLVING
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Infantile apnoea（乳児無呼吸）/ APNEA OF PREMATURITY		YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Is Life Threatening	[redacted]20[redacted]/19/ [redacted]20[redacted]/20	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 8[redacted]/F/W	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Spinal cord lipoma（脊髄脂肪腫）/ LIPOMA OF THE TERMINAL FILAMENT OF THE SPINAL CORD, LOCATED AT THE LEVEL OF L3-L4 SPINES		NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Congenital Anomaly or Birth Defect	[redacted]20[redacted]/79/ - --------		NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Location/ Laterality	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/ injection procedure/ laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 6[redacted]/F/W	Gastrointestinal disorders/ Necrotising colitis（壊死性大腸炎）/ NECROTISING ENTEROCOLITIS		YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	20[redacted]/2/ 20[redacted]/15	14	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Race: A=Asian B=Black or African American W=White AI=American Indian or Alaska Native NH=Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR=Not Reported M=Multiple.
Sex: F = Female, M = Male.
Age: at randomization in days as collected on the CRF.
If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.
If AE started after end of drug administration, study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication) for 'Onset date' or for 'Stop date' in case the AE started or stopped before start of treatment, respectively.
AE = adverse event, CRF = case report form, SOC = System Organ Class.
Source: PH-41617/Table 14.3.2/2

2.7.6.1.a.2 日本人集団及び外国人集団

付表 2.7.6.1.a.2-1 被験者の内訳（日本人集団/外国人集団、組入れられた被験者）

日本人集団

Disposition	Aflibercept	Laser	Total
Number of subjects			
Enrolled			17
Screening failures/non-randomized			0
Randomized	10 (100.0%)	7 (100.0%)	17 (100.0%)
Study intervention never administered	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Treated	10 (100.0%)	6 (85.7%)	16 (94.1%)
Did not complete study intervention	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Completed study intervention	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)
Did not complete study	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Completed study	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)

Treatment completed: Subject had assessments of retreatment/rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer if treatment was completed for at least one eye.
Study completion: Subject completed Week 24 or Week 27 if applicable due to retreatment or rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.1.3/1

外国人集団

Disposition	Aflibercept	Laser	Total
Number of subjects			
Enrolled			104
Screening failures/non-randomized			3
Randomized	65 (100.0%)	36 (100.0%)	101 (100.0%)
Study intervention never administered	0	4 (11.1%)	4 (4.0%)
Treated	65 (100.0%)	32 (88.9%)	97 (96.0%)
Did not complete study intervention	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Completed study intervention	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Did not complete study	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Completed study	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)

Treatment completed: Subject had assessments of retreatment/rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer if treatment was completed for at least one eye.
Study completion: Subject completed Week 24 or Week 27 if applicable due to retreatment or rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.1.3/1

付表 2.7.6.1.a.2-2 試験治療の完了状況（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=7 (100%)	Total N=17 (100%)
Completed epoch	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)
Not completed	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Primary reason			
DEATH	1 (10.0%)	0	1 (5.9%)
WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
COVID-19 pandemic	0	0	0

Treatment completed: Subject had assessments of re-treatment / rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer if treatment was completed for at least one eye.
Source: 20090_JP/Table 14.1.3/3

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=36 (100%)	Total N=101 (100%)
Completed epoch	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Not completed	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Primary reason			
ADVERSE EVENT	2 (3.1%)	1 (2.8%)	3 (3.0%)
DEATH	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
PHYSICIAN DECISION	2 (3.1%)	1 (2.8%)	3 (3.0%)
WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN	1 (1.5%)	4 (11.1%)	5 (5.0%)
COVID-19 pandemic	0	0	0

Treatment completed: Subject had assessments of re-treatment / rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer if treatment was completed for at least one eye.
Source: 20090_JP/Table 14.1.3/3

付表 2.7.6.1.a.2-3 試験の完了状況（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=7 (100%)	Total N=17 (100%)
Completed epoch	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)
Not completed	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Primary reason			
DEATH	1 (10.0%)	0	1 (5.9%)
WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
COVID-19 pandemic	0	0	0

Follow-up completed: Subject had Week 24 visit completed.
Source 20090_JP/Table 14.1.3/4

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=36 (100%)	Total N=101 (100%)
Completed epoch	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Not completed	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Primary reason			
ADVERSE EVENT	1 (1.5%)	1 (2.8%)	2 (2.0%)
DEATH	2 (3.1%)	0	2 (2.0%)
PHYSICIAN DECISION	1 (1.5%)	1 (2.8%)	2 (2.0%)
WITHDRAWAL BY PARENT/GUARDIAN	1 (1.5%)	4 (11.1%)	5 (5.0%)
OTHER	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
COVID-19 pandemic	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
LOGISTICAL REASON	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)

Follow-up completed: Subject had Week 24 visit completed.
Source 20090_JP/Table 14.1.3/4

付表 2.7.6.1.a.2-4 解析対象集団（日本人集団/外国人集団、無作為化された被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=7 (100%)	Total N=17 (100%)
Subjects valid for safety analysis	10 (100.0%)	6 (85.7%)	16 (94.1%)
Unilaterally valid	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Bilaterally valid	10 (100.0%)	5 (71.4%)	15 (88.2%)
Subjects valid for FAS analysis	10 (100.0%)	6 (85.7%)	16 (94.1%)
Unilaterally valid	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Bilaterally valid	10 (100.0%)	5 (71.4%)	15 (88.2%)
Subjects valid for modified FAS analysis	9 (90.0%)	5 (71.4%)	14 (82.4%)
Unilaterally valid	0	0	0
Bilaterally valid	9 (90.0%)	5 (71.4%)	14 (82.4%)
Subjects valid for per protocol analysis	9 (90.0%)	5 (71.4%)	14 (82.4%)
Unilaterally valid	0	0	0
Bilaterally valid	9 (90.0%)	5 (71.4%)	14 (82.4%)
Subjects valid for PK analysis set	10 (100.0%)	0	10 (58.8%)
Subjects excluded from safety analysis	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Subject was not treated	0	0	0
subject randomized and never received any type of study treatment	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Subjects excluded from FAS analysis	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Subjects excluded from modified FAS analysis	1 (10.0%)	2 (28.6%)	3 (17.6%)
Subject did not have a baseline central reading ROP assessment	0	0	0
Subject did not have a post baseline central reading ROP assessment	0	0	0
Subject violated inclusion/exclusion criteria	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Subjects excluded from per protocol analysis	1 (10.0%)	2 (28.6%)	3 (17.6%)
Subject violated inclusion/exclusion criteria	0	0	0
Subject was followed up for less than 16 weeks	0	0	0
Subjects excluded from PK analysis	0	7 (100.0%)	7 (41.2%)
Subject did not received aflibercept treatment at baseline visit	0	7 (100.0%)	7 (41.2%)

Unilaterally or bilaterally valid refers to the eyes considered as valid for efficacy analysis, both eyes or only a single eye.
Except for the PK analysis set, a hierarchical approach for assignment to analysis sets has been applied and reasons for exclusion are only presented for the highest hierarchy.
FAS = full analysis set, PK = pharmacokinetic, ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.1.2/1

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=36 (100%)	Total N=101 (100%)
Subjects valid for safety analysis	65 (100.0%)	32 (88.9%)	97 (96.0%)
Unilaterally valid	4 (6.2%)	3 (8.3%)	7 (6.9%)
Bilaterally valid	61 (93.8%)	29 (80.6%)	90 (89.1%)
Subjects valid for FAS analysis	65 (100.0%)	32 (88.9%)	97 (96.0%)
Unilaterally valid	4 (6.2%)	3 (8.3%)	7 (6.9%)
Bilaterally valid	61 (93.8%)	29 (80.6%)	90 (89.1%)
Subjects valid for modified FAS analysis	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Unilaterally valid	4 (6.2%)	2 (5.6%)	6 (5.9%)
Bilaterally valid	55 (84.6%)	28 (77.8%)	83 (82.2%)
Subjects valid for per protocol analysis	57 (87.7%)	30 (83.3%)	87 (86.1%)
Unilaterally valid	4 (6.2%)	2 (5.6%)	6 (5.9%)
Bilaterally valid	53 (81.5%)	28 (77.8%)	81 (80.2%)
Subjects valid for PK analysis set	65 (100.0%)	0	65 (64.4%)
Subjects excluded from safety analysis	0	4 (11.1%)	4 (4.0%)
Subject was not treated	0	1 (2.8%)	1 (1.0%)
subject randomized and never received any type of study treatment	0	3 (8.3%)	3 (3.0%)
Subjects excluded from FAS analysis	0	4 (11.1%)	4 (4.0%)
Subjects excluded from modified FAS analysis	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Subject did not have a baseline central reading ROP assessment	2 (3.1%)	0	2 (2.0%)
Subject did not have a post baseline central reading ROP assessment	2 (3.1%)	0	2 (2.0%)
Subject violated inclusion/exclusion criteria	2 (3.1%)	2 (5.6%)	4 (4.0%)
Subjects excluded from per protocol analysis	8 (12.3%)	6 (16.7%)	14 (13.9%)
Subject violated inclusion/exclusion criteria	0	1 (2.8%)	1 (1.0%)
Subject was followed up for less than 16 weeks	2 (3.1%)	0	2 (2.0%)
Subjects excluded from PK analysis	0	36 (100.0%)	36 (35.6%)
Subject did not received aflibercept treatment at baseline visit	0	36 (100.0%)	36 (35.6%)

Unilaterally or bilaterally valid refers to the eyes considered as valid for efficacy analysis, both eyes or only a single eye.
Except for the PK analysis set, a hierarchical approach for assignment to analysis sets has been applied and reasons for exclusion are only presented for the highest hierarchy.
FAS = full analysis set, PK = pharmacokinetic, ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.1.a.2-5 アフリベルセプトの投与状況（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects	10	0	10
Number of eyes	20	0	20
Number of aflibercept injections	31	0	31
Duration of injection (min)			
n	31	0	31
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	0.0 (0.0)		0.0 (0.0)
Median	0.0		0.0
Min, Max	0, 0		0, 0
Injection volume (uL)			
n	31	0	31
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	10.0 (0.0)		10.0 (0.0)
Median	10.0		10.0
Min, Max	10, 10		10, 10

Duration per injection= stop time - start time of injection.
If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = Maximum
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/3

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number of subjects	65	4	69
Number of eyes	126	8	134
Number of aflibercept injections	141	9	150
Duration of injection (min)			
n	137	9	146
nmiss	4	0	4
Mean (SD)	2.1 (2.6)	3.7 (2.0)	2.2 (2.6)
Median	1.0	5.0	1.0
Min, Max	0, 15	1, 5	0, 15
Injection volume (uL)			
n	141	9	150
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	10.6 (7.6)	10.0 (0.0)	10.6 (7.3)
Median	10.0	10.0	10.0
Min, Max	10, 100	10, 10	10, 100

Duration per injection= stop time - start time of injection.
If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = Maximum
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/3

付表 2.7.6.1.a.2-6 アフリベルセプトの投与に要した総時間（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)	Total (N=16)
Number of subjects	10	6	16
Duration per subject (min)			
n	10	0	10
Mean (SD)	0.0 (0.0)		0.0 (0.0)
Median	0.0		0.0
Min, Max	0, 0		0, 0
Number of eyes	20	11	31
Duration per eye (min)			
n	20	0	20
Mean (SD)	0.0 (0.0)		0.0 (0.0)
Median	0.0		0.0
Min, Max	0, 0		0, 0

Duration per injection = stop time - start time of injection.
Duration per eye = Sum of all injections per eye.
Duration per subject = Sum of all injections per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = Maximum
Source: 20090_JP/Table 14.2.3/29

外国人集団

	Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)	Total (N=97)
Number of subjects	65	32	97
Duration per subject (min)			
n	65	4	69
Mean (SD)	4.3 (5.7)	8.3 (3.5)	4.6 (5.6)
Median	2.0	10.0	2.0
Min, Max	0, 28	3, 10	0, 28
Number of eyes	126	61	187
Duration per eye (min)			
n	126	8	134
Mean (SD)	2.2 (2.9)	4.1 (1.6)	2.3 (2.8)
Median	1.0	5.0	1.0
Min, Max	0, 15	1, 5	0, 15

Duration per injection = stop time - start time of injection.
Duration per eye = Sum of all injections per eye.
Duration per subject = Sum of all injections per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = Maximum
Source: 20090_JP/Table 14.2.3/29

付表 2.7.6.1.a.2-7 網膜光凝固術の施行状況（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects	0	6	6
Number of eyes	0	11	11
Number of laser photocoagulations	0	15 (100.0)	15 (100.0)
Type of laser treatment			
Argon laser surgery	0	14 (18.92)	14 (17.28)
Diode laser surgery	0	0 (0.00)	0 (0.00)
Other	0	1 (1.35)	1 (1.23)
Duration of laser (min)			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		54.7 (41.6)	54.7 (41.6)
Median		50.0	50.0
Min, Max		5, 126	5, 126
Number of burns			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		1500.3 (932.1)	1500.3 (932.1)
Median		1440.0	1440.0
Min, Max		181, 3328	181, 3328
Wave length (nm)			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		558.1 (21.1)	558.1 (21.1)
Median		577.0	577.0
Min, Max		532, 577	532, 577
Spot size (um)			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		242.3 (69.9)	242.3 (69.9)
Median		200.0	200.0
Min, Max		200, 435	200, 435
Power (mW)			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		180.0 (104.9)	180.0 (104.9)
Median		100.0	100.0
Min, Max		100, 350	100, 350
Duration of laser pulse (ms)			
n	0	15	15
nmiss	0	0	0
Mean (SD)		283.3 (45.0)	283.3 (45.0)
Median		300.0	300.0
Min, Max		150, 300	150, 300

If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
nmis = number of subjects with missing value, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/7

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number of subjects	5	32	37
Number of eyes	7	61	68
Number of laser photocoagulations	7 (100.0)	74 (100.0)	81 (100.0)
Type of laser treatment			
Argon laser surgery	0	8 (10.81)	8 (9.88)
Diode laser surgery	7 (100.00)	64 (86.49)	71 (87.65)
Other	0	2 (2.70)	2 (2.47)
Duration of laser (min)			
n	7	74	81
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	54.6 (32.2)	51.3 (36.6)	51.6 (36.1)
Median	44.0	42.5	44.0
Min, Max	30, 110	10, 150	10, 150
Number of burns			
n	7	74	81
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	2593.9 (1433.2)	2047.6 (2063.1)	2094.9 (2015.4)
Median	2566.0	1411.0	1450.0
Min, Max	426, 5265	40, 8200	40, 8200
Wave length (nm)			
n	7	74	81
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	810.0 (0.0)	719.2 (132.7)	727.1 (129.3)
Median	810.0	810.0	810.0
Min, Max	810, 810	530, 980	530, 980
Spot size (um)			
n	7	74	81
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	228.6 (39.3)	309.1 (316.7)	302.1 (303.6)
Median	200.0	200.0	200.0
Min, Max	200, 300	50, 1400	50, 1400
Power (mW)			
n	7	74	81
nmiss	0	0	0
Mean (SD)	242.9 (120.5)	355.9 (553.5)	346.2 (530.7)
Median	200.0	250.0	250.0
Min, Max	150, 500	110, 3600	110, 3600
Duration of laser pulse (ms)			
n	7	72	79
nmiss	0	2	2
Mean (SD)	200.0 (138.4)	177.3 (66.5)	179.3 (74.4)
Median	150.0	200.0	200.0
Min, Max	100, 500	10, 300	10, 500

If both eyes are treated for a subject, each eye is counted individually.
nmis = number of subjects with missing value, SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/7

付表 2.7.6.1.a.2-8 網膜光凝固術の総施行時間（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)	Total (N=16)
Number of subjects	10	6	16
Duration per subject (min)			
n	0	6	6
Mean (SD)		136.8 (71.9)	136.8 (71.9)
Median		153.0	153.0
Min, Max		53, 240	53, 240
Number of eyes	20	11	31
Duration per eye (min)			
n	0	11	11
Mean (SD)		74.6 (37.5)	74.6 (37.5)
Median		68.0	68.0
Min, Max		25, 131	25, 131

Duration per laser treatment = stop time - start time of laser treatment.
Duration per eye = Sum of all laser treatments per eye.
Duration per subject = Sum of all laser treatments per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20090_JP/Table 14.2.3/31

外国人集団

	Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)	Total (N=97)
Number of subjects	65	32	97
Duration per subject (min)			
n	5	32	37
Mean (SD)	76.4 (30.1)	118.6 (88.4)	112.9 (83.9)
Median	89.0	97.5	90.0
Min, Max	33, 110	15, 406	15, 406
Number of eyes	126	61	187
Duration per eye (min)			
n	7	61	68
Mean (SD)	54.6 (32.2)	62.2 (44.0)	61.4 (42.8)
Median	44.0	50.0	47.0
Min, Max	30, 110	15, 210	15, 210

Duration per laser treatment = stop time - start time of laser treatment.
Duration per eye = Sum of all laser treatments per eye.
Duration per subject = Sum of all laser treatments per subject.
All administrations regardless whether initial, retreatment or rescue treatment are summarized
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20090_JP/Table 14.2.3/31

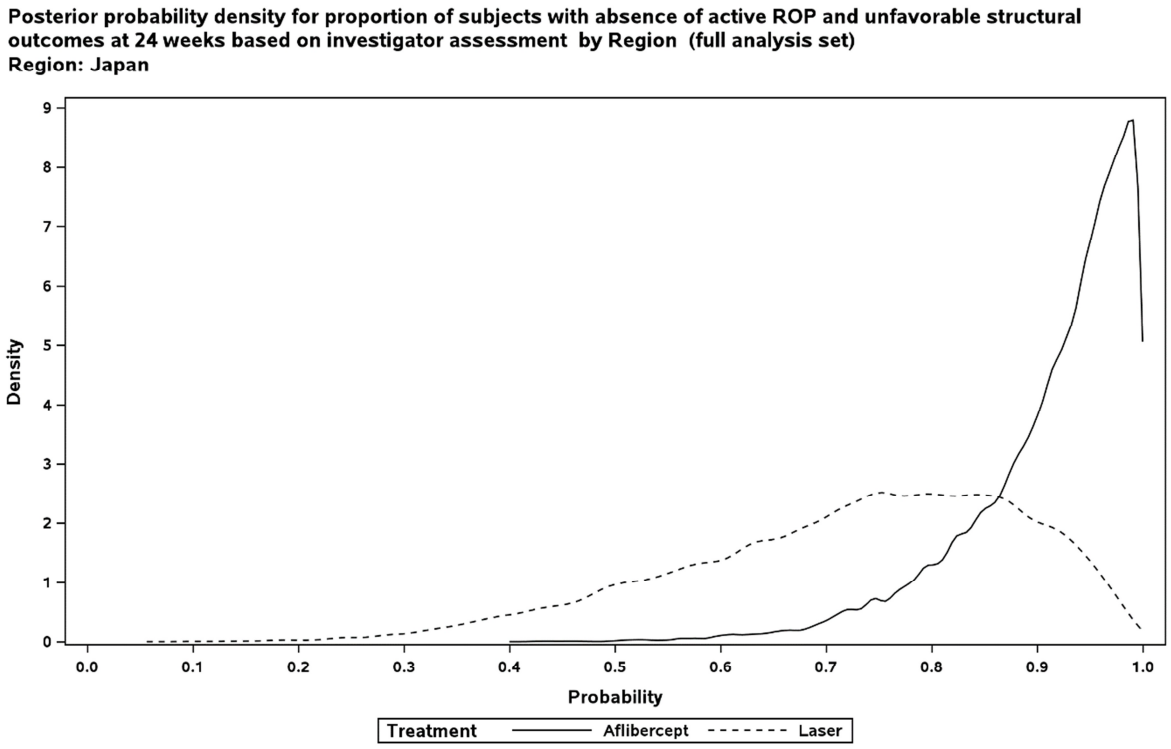
付表 2.7.6.1.a.2-9 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

Region	Treatment	n	Mean	SD	90% Credible interval [a]	Median	Mode [b]
Japan	Aflibercept	10	0.913	0.079	(0.750 , 0.995)	0.937	0.995
	Laser	6	0.723	0.158	(0.427 , 0.941)	0.746	0.749
	Difference		0.190	0.175	(-0.072 , 0.505)	0.175	0.064
non Japan	Aflibercept	65	0.828	0.046	(0.746 , 0.899)	0.831	0.826
	Laser	32	0.813	0.067	(0.692 , 0.912)	0.819	0.822
	Difference		0.014	0.081	(-0.112 , 0.153)	0.012	0.016

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes,
i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.
For details on handling of missing data for primary endpoint, refer to study SAP.
a: 90% Equal Tail credible intervals for posterior proportion are presented.
b: Half-sample mode.
ROP = retinopathy of prematurity, SD = standard deviation, SAP = statistical analysis plan
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.1/13

付図 2.7.6.1.a.2-1 ベイズ統計モデルにより推定した試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効確率）の事後分布－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

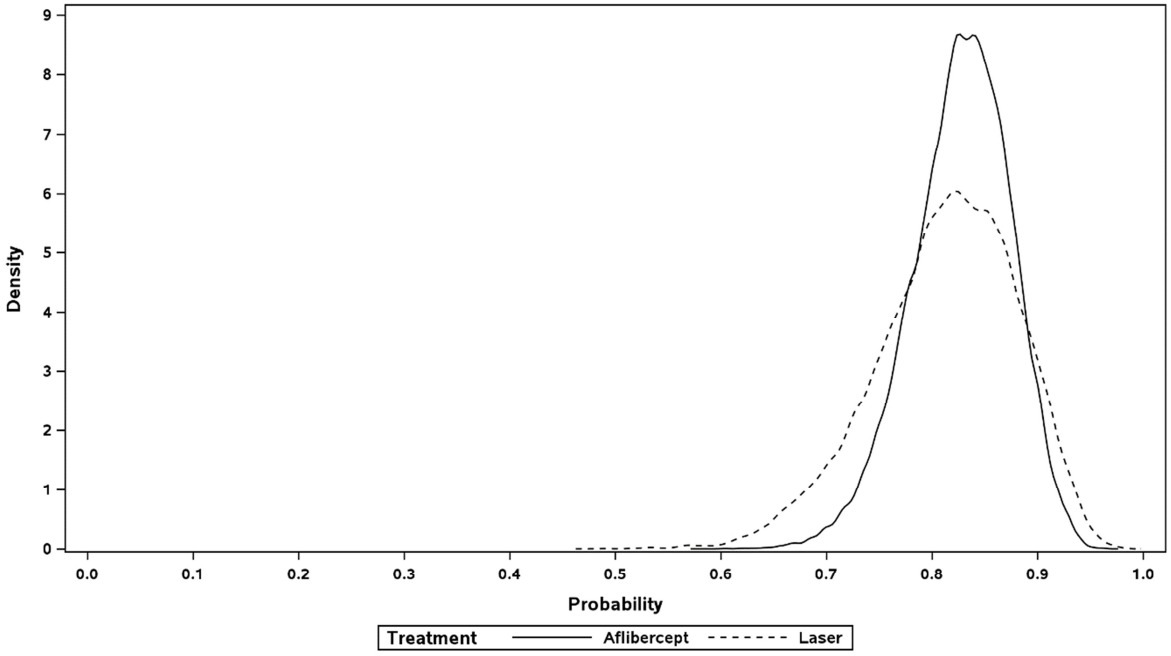


A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.

Source: 20090_JP/Figure 14.2.1.1/1

外国人集団

Posterior probability density for proportion of subjects with absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks based on investigator assessment by Region (full analysis set)
Region: non Japan



A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
Response probability modeled as pi = p^2 + r*p*(1-p), with p response probability of an individual eye and r = correlation between two eyes.

Source: 20090_JP/Figure 14.2.1.1/1

付表 2.7.6.1.a.2-10 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない（奏効を認めた）被験者及び眼の割合—医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept N=10	Laser N=6
Number of subjects [a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	10 (100.0%)	5 (83.3%)
At least one eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Response one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	10 (100.0%)	5 (83.3%)
Response both eyes	10 (100.0%)	4 (66.7%)
Response one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with one eye eligible	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Response one eye	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Number of eyes	20 (100.0%)	11 (100.0%)
Eyes meeting response criterion	20 (100.0%)	9 (81.8%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Active ROP	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	2 (18.2%)
Rescue treatment received	0 (0.0%)	0 (0.0%)

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes.
All subjects receiving rescue treatment are counted as non responders.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (week 8).
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.1/1

外国人集団

	Aflibercept N=65	Laser N=32
Number of subjects [a]	65 (100.0%)	32 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	61 (93.8%)	29 (90.6%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (3.1%)	0 (0.0%)
Response one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	59 (90.8%)	29 (90.6%)
Response both eyes	49 (75.4%)	24 (75.0%)
Response one eye	4 (6.2%)	1 (3.1%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (6.2%)	3 (9.4%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Response one eye	4 (6.2%)	3 (9.4%)
Number of eyes	126 (100.0%)	61 (100.0%)
Eyes meeting response criterion	106 (84.1%)	52 (85.2%)
Eye not fully assessable [b]	4 (3.2%)	0 (0.0%)
Active ROP	9 (7.1%)	2 (3.3%)
Unfavorable structural outcome	10 (7.9%)	2 (3.3%)
Rescue treatment received	7 (5.6%)	8 (13.1%)

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes.
All subjects receiving rescue treatment are counted as non responders.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (week 8).
Unfavorable structural outcome defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.1/1

付表 2.7.6.1.a.2-11 試験治療開始から 24 週目までに不良な形態学的転帰となった被験者及び眼の割合－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects [a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Number of subjects with unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Number of subjects with retinal detachment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with macular dragging	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Number of subjects with macular fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes [b]	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of eyes with unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	2 (18.2%)	2 (6.5%)
Number of eyes with retinal detachment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes with macular dragging	0 (0.0%)	2 (18.2%)	2 (6.5%)
Number of eyes with macular fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes with retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a: All subjects of the respective analysis set.
b: All treated eyes initiated treatment up until Visit 9 (Week 8) for subjects of the respective analysis set.
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.1/40

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number of subjects [a]	65 (100.0%)	32 (100.0%)	97 (100.0%)
Number of subjects with unfavorable structural outcome	6 (9.2%)	2 (6.3%)	8 (8.2%)
Number of subjects with retinal detachment	5 (7.7%)	2 (6.3%)	7 (7.2%)
Number of subjects with macular dragging	2 (3.1%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)
Number of subjects with macular fold	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Number of subjects with retrolental opacity	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Number of eyes [b]	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of eyes with unfavorable structural outcome	10 (7.9%)	2 (3.3%)	12 (6.4%)
Number of eyes with retinal detachment	8 (6.3%)	2 (3.3%)	10 (5.3%)
Number of eyes with macular dragging	3 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (1.6%)
Number of eyes with macular fold	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Number of eyes with retrolental opacity	2 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.1%)

a: All subjects of the respective analysis set.
b: All treated eyes initiated treatment up until Visit 9 (Week 8) for subjects of the respective analysis set.
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.1/40

付表 2.7.6.1.a.2-12 ベースラインから 24 週目までに二次治療が必要であった被験者及び眼の割合（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept N=10	Laser N=6
Number of subjects [a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	10 (100.0%)	5 (83.3%)
At least one eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	10 (100.0%)	5 (83.3%)
Second treatment modality both eyes	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with one eye eligible	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	20 (100.0%)	11 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality needed	0 (0.0%)	0 (0.0%)

A second treatment modality is either rescue treatment as defined per protocol or any other surgical or nonsurgical treatment for ROP.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/1

外国人集団

	Aflibercept N=65	Laser N=32
Number of subjects [a]	65 (100.0%)	32 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	61 (93.8%)	29 (90.6%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (3.1%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	1 (1.5%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	59 (90.8%)	29 (90.6%)
Second treatment modality both eyes	4 (6.2%)	4 (12.5%)
Second treatment modality one eye	3 (4.6%)	1 (3.1%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (6.2%)	3 (9.4%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Second treatment modality for one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	126 (100.0%)	61 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	4 (3.2%)	0 (0.0%)
Second treatment modality needed	12 (9.5%)	9 (14.8%)

A second treatment modality is either rescue treatment as defined per protocol or any other surgical or nonsurgical treatment for ROP.
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/1

付表 2.7.6.1.a.2-13 ベースラインから 24 週目までに ROP を再発した被験者及び眼の割合（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)
Number of subjects [a]	10 (100.0%)	6 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	10 (100.0%)	5 (83.3%)
At least one eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	10 (100.0%)	5 (83.3%)
Recurrence of ROP in both eyes	4 (40.0%)	1 (16.7%)
Recurrence of ROP in one eye	3 (30.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with one eye eligible	0 (0.0%)	1 (16.7%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	20 (100.0%)	11 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP	11 (55.0%)	2 (18.2%)

Recurrence of ROP until week 24 is defined as a need for retreatment or rescue treatment in cases where the question "presence of active ROP requiring treatment" had been previously answered with "No".
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non-response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/31

外国人集団

	Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)
Number of subjects [a]	65 (100.0%)	32 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	61 (93.8%)	29 (90.6%)
At least one eye not fully assessable [b]	2 (3.1%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Both eyes fully assessable [b]	59 (90.8%)	29 (90.6%)
Recurrence of ROP in both eyes	8 (12.3%)	1 (3.1%)
Recurrence of ROP in one eye	5 (7.7%)	2 (6.3%)
Number of subjects with one eye eligible	4 (6.2%)	3 (9.4%)
Eye not fully assessable [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP in one eye	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of eyes eligible	126 (100.0%)	61 (100.0%)
Eye not fully assessable [b]	4 (3.2%)	0 (0.0%)
Recurrence of ROP	21 (16.7%)	4 (6.6%)

Recurrence of ROP until week 24 is defined as a need for retreatment or rescue treatment in cases where the question "presence of active ROP requiring treatment" had been previously answered with "No".
a: All subjects of the respective analysis set.
b: Eye is not fully assessable if dropped out prior to week 16 where neither response (no active ROP and either fully vascularized or laser treatment completed) nor non-response can be clearly assigned.
An eye is considered eligible, in case it meets the inclusion and exclusion criteria and treatment started prior to, or at Visit 9 (Week 8).
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/31

付表 2.7.6.1.a.2-14 国際新生児コンソーシアムが提言した新たなROP活動スケールがベースラインから2段階以上変化した眼の割合－中央リーディングセンター判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

Visit		Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)	Total (N=16)
WEEK 1	Number of eyes	17 (100.0%)	10 (100.0%)	27 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	9 (52.9%)	8 (80.0%)	17 (63.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 2	Number of eyes	0	2 (100.0%)	2 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	0	2 (100.0%)	2 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 4	Number of eyes	16 (100.0%)	11 (100.0%)	27 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	14 (87.5%)	11 (100.0%)	25 (92.6%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	1 (6.3%)	0	1 (3.7%)
WEEK 6	Number of eyes	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	0	3 (75.0%)	3 (50.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 8	Number of eyes	2 (100.0%)	0	2 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 10	Number of eyes	2 (100.0%)	0	2 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	2 (100.0%)	0	2 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 12	Number of eyes	14 (100.0%)	11 (100.0%)	25 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	13 (92.9%)	11 (100.0%)	24 (96.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 16	Number of eyes	7 (100.0%)	0	7 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	7 (100.0%)	0	7 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 20	Number of eyes	4 (100.0%)	0	4 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	4 (100.0%)	0	4 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 24	Number of eyes	10 (100.0%)	10 (100.0%)	20 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	10 (100.0%)	10 (100.0%)	20 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0

Two step decrease/increase refers to a change of at least 2 points compared to baseline in ROP activity scale.
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/94

外国人集団

Visit		Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)	Total (N=97)
WEEK 1	Number of eyes	96 (100.0%)	54 (100.0%)	150 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	56 (58.3%)	40 (74.1%)	96 (64.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	2 (2.1%)	1 (1.9%)	3 (2.0%)
WEEK 2	Number of eyes	7 (100.0%)	2 (100.0%)	9 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	5 (71.4%)	2 (100.0%)	7 (77.8%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 3	Number of eyes	2 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (50.0%)	0	1 (25.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 4	Number of eyes	92 (100.0%)	53 (100.0%)	145 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	80 (87.0%)	46 (86.8%)	126 (86.9%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	2 (2.2%)	0	2 (1.4%)
WEEK 6	Number of eyes	3 (100.0%)	6 (100.0%)	9 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (44.4%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	1 (16.7%)	1 (11.1%)
WEEK 8	Number of eyes	2 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	2 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (83.3%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	1 (25.0%)	1 (16.7%)
WEEK 10	Number of eyes	1 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	1 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 12	Number of eyes	85 (100.0%)	40 (100.0%)	125 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	80 (94.1%)	36 (90.0%)	116 (92.8%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	1 (1.2%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)
WEEK 16	Number of eyes	6 (100.0%)	2 (100.0%)	8 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	6 (100.0%)	2 (100.0%)	8 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 20	Number of eyes	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	3 (100.0%)	2 (100.0%)	5 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	0	0	0
WEEK 24	Number of eyes	80 (100.0%)	50 (100.0%)	130 (100.0%)
	Number of eyes with >= 2 step decrease	78 (97.5%)	48 (96.0%)	126 (96.9%)
	Number of eyes with >= 2 step increase	2 (2.5%)	1 (2.0%)	3 (2.3%)

Two step decrease/increase refers to a change of at least 2 points compared to baseline in ROP activity scale.
ROP = retinopathy of prematurity
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/94

付表 2.7.6.1.a.2-15 ベースラインから 24 週目までにアフリベルセプトを投与した回数（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)	Total (N=16)
Number of evaluable eyes for primary analysis	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per evaluable eye for primary analysis			
0	0	11 (100.0%)	11 (35.5%)
1	9 (45.0%)	0	9 (29.0%)
2	11 (55.0%)	0	11 (35.5%)
Number of subjects with evaluable eyes for primary analysis	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	0	6 (100.0%)	6 (37.5%)
2	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)
3	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)
4	4 (40.0%)	0	4 (25.0%)

Aflibercept administrations for the laser arm refer to rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/61

外国人集団

	Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)	Total (N=97)
Number of evaluable eyes for primary analysis	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per evaluable eye for primary analysis			
0	0	53 (86.9%)	53 (28.3%)
1	111 (88.1%)	7 (11.5%)	118 (63.1%)
2	15 (11.9%)	1 (1.6%)	16 (8.6%)
Number of subjects with evaluable eyes for primary analysis	65 (100.0%)	32 (100.0%)	97 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	0	28 (87.5%)	28 (28.9%)
1	4 (6.2%)	0	4 (4.1%)
2	52 (80.0%)	3 (9.4%)	55 (56.7%)
3	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
4	6 (9.2%)	0	6 (6.2%)

Aflibercept administrations for the laser arm refer to rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/61

付表 2.7.6.1.a.2-16 ベースラインから 24 週目までに網膜光凝固術を施行した回数（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Aflibercept (N=10)	Laser (N=6)	Total (N=16)
Number of evaluable eyes for primary analysis	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of Laser treatments per evaluable eye for primary analysis			
0	20 (100.0%)	0	20 (64.5%)
1	0	9 (81.8%)	9 (29.0%)
2	0	2 (18.2%)	2 (6.5%)
Number subjects with evaluable eyes for primary analysis	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Number of Laser treatments per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	10 (100.0%)	0	10 (62.5%)
1	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
2	0	4 (66.7%)	4 (25.0%)
4	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)

Laser treatments for the aflibercept arm refer to rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/73

外国人集団

	Aflibercept (N=65)	Laser (N=32)	Total (N=97)
Number of evaluable eyes for primary analysis	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of Laser treatments per evaluable eye for primary analysis			
0	119 (94.4%)	0	119 (63.6%)
1	7 (5.6%)	56 (91.8%)	63 (33.7%)
2	0	3 (4.9%)	3 (1.6%)
3	0	2 (3.3%)	2 (1.1%)
Number subjects with evaluable eyes for primary analysis	65 (100.0%)	32 (100.0%)	97 (100.0%)
Number of Laser treatments per subject with evaluable eyes for primary analysis			
0	60 (92.3%)	0	60 (61.9%)
1	3 (4.6%)	3 (9.4%)	6 (6.2%)
2	2 (3.1%)	26 (81.3%)	28 (28.9%)
3	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
4	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
6	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)

Laser treatments for the aflibercept arm refer to rescue treatment.
Source: 20090_JP/Table 14.2.2/73

付表 2.7.6.1.a.2-17 試験治療開始から 24 週目に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（奏効割合）の点推定値及び Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI（ベースラインでの Zone 別）－医師判定（日本人集団/外国人集団、FAS）

日本人集団

	Variable	Aflibercept	Laser
AP-ROP	Number of subjects	1	
	Number of responders	1	
Zone I	Number of subjects	5	3
	Number of responders	4	3
	Percentage of responders	80.0	100.0
	95% CI [a]	(28.4, 99.5)	(29.2, 100.0)
	Treatment difference	-20.0	
	95% CI [b]	(-55.1, 15.1)	
Zone II	Number of subjects	4	3
	Number of responders	4	2
	Percentage of responders	100.0	66.7
	95% CI [a]	(39.8, 100.0)	(9.4, 99.2)
	Treatment difference	33.3	
	95% CI [b]	(-20.0, 86.7)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: Asymptotic two-sided confidence intervals.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity, CI = confidence interval
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.3/2, 14.2.1.3/3, 14.2.1.3/4

外国人集団

	Variable	Aflibercept	Laser
AP-ROP	Number of subjects	13	5
	Number of responders	9	4
	Percentage of responders	69.2	80.0
	95% CI [a]	(38.6, 90.9)	(28.4, 99.5)
	Treatment difference	-10.8	
	95% CI [b]	(-53.9, 32.3)	
Zone I	Number of subjects	10	4
	Number of responders	6	2
	Percentage of responders	60.0	50.0
	95% CI [a]	(26.2, 87.8)	(6.8, 93.2)
	Treatment difference	10.0	
	95% CI [b]	(-47.6, 67.6)	
Zone II	Number of subjects	42	23
	Number of responders	38	21
	Percentage of responders	90.5	91.3
	95% CI [a]	(77.4, 97.3)	(72.0, 98.9)
	Treatment difference	-0.8	
	95% CI [b]	(-15.4, 13.7)	

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at 24 weeks after starting study treatment based on investigator assessment for both eyes, i.e. if a subject has 2 study eyes, both need to respond.
In calculating the response proportion, patients who die will be treated as treatment failures (non-responders).
a: Exact Clopper Pearson confidence intervals.
b: Asymptotic two-sided confidence intervals.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity, CI = confidence interval
Source: 20090_JP/Table 14.2.1.3/2, 14.2.1.3/3, 14.2.1.3/4

付表 2.7.6.1.a.2-18 アフリベルセプトの投与回数（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects treated	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject			
0	0	6 (100.0%)	6 (37.5%)
1	0	0	0
2	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)
3	3 (30.0%)	0	3 (18.8%)
4	4 (40.0%)	0	4 (25.0%)
Number of eyes treated	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye			
0	0	11 (100.0%)	11 (35.5%)
1	9 (45.0%)	0	9 (29.0%)
2	11 (55.0%)	0	11 (35.5%)
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	10	6	16
Number of eligible eyes for primary analysis	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	0	11 (100.0%)	11 (35.5%)
1	9 (45.0%)	0	9 (29.0%)
2	11 (55.0%)	0	11 (35.5%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	10	6	16
Number of eyes treated at baseline	20 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	0	10 (100.0%)	10 (33.3%)
1	9 (45.0%)	0	9 (30.0%)
2	11 (55.0%)	0	11 (36.7%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
Aflibercept administrations for the Laser arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/1

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number of subjects treated	65 (100.0%)	32 (100.0%)	97 (100.0%)
Number of aflibercept administrations per subject			
0	0	28 (87.5%)	28 (28.9%)
1	4 (6.2%)	0	4 (4.1%)
2	52 (80.0%)	3 (9.4%)	55 (56.7%)
3	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
4	6 (9.2%)	0	6 (6.2%)
Number of eyes treated	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye			
0	0	53 (86.9%)	53 (28.3%)
1	111 (88.1%)	7 (11.5%)	118 (63.1%)
2	15 (11.9%)	1 (1.6%)	16 (8.6%)
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	65	32	97
Number of eligible eyes for primary analysis	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	0	53 (86.9%)	53 (28.3%)
1	111 (88.1%)	7 (11.5%)	118 (63.1%)
2	15 (11.9%)	1 (1.6%)	16 (8.6%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	65	32	97
Number of eyes treated at baseline	124 (100.0%)	61 (100.0%)	185 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	0	53 (86.9%)	53 (28.6%)
1	109 (87.9%)	7 (11.5%)	116 (62.7%)
2	15 (12.1%)	1 (1.6%)	16 (8.6%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
Aflibercept administrations for the Laser arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/1

付表 2.7.6.1.a.2-19 網膜光凝固術の施行回数（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number of subjects treated	10 (100.0%)	6 (100.0%)	16 (100.0%)
Number of laser treatments per subject			
0	10 (100.0%)	0	10 (62.5%)
1	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
2	0	4 (66.7%)	4 (25.0%)
3	0	0	0
4	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
6	0	0	0
Number of eyes treated	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye			
0	20 (100.0%)	0	20 (64.5%)
1	0	9 (81.8%)	9 (29.0%)
2	0	2 (18.2%)	2 (6.5%)
3	0	0	0
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	10	6	16
Number of eligible eyes for primary analysis	20 (100.0%)	11 (100.0%)	31 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	20 (100.0%)	0	20 (64.5%)
1	0	9 (81.8%)	9 (29.0%)
2	0	2 (18.2%)	2 (6.5%)
3	0	0	0
Number of subjects with eyes treated at baseline	10	6	16
Number of eyes treated at baseline	20 (100.0%)	10 (100.0%)	30 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	20 (100.0%)	0	20 (66.7%)
1	0	8 (80.0%)	8 (26.7%)
2	0	2 (20.0%)	2 (6.7%)
3	0	0	0

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
In case multiple sessions of laser treatment were necessary within 1 week from Baseline, they were counted as a single treatment.
Laser treatments for the aflibercept arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/2

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number of subjects treated	65 (100.0%)	32 (100.0%)	97 (100.0%)
Number of laser treatments per subject			
0	60 (92.3%)	0	60 (61.9%)
1	3 (4.6%)	3 (9.4%)	6 (6.2%)
2	2 (3.1%)	26 (81.3%)	28 (28.9%)
3	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
4	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
6	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Number of eyes treated	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye			
0	119 (94.4%)	0	119 (63.6%)
1	7 (5.6%)	56 (91.8%)	63 (33.7%)
2	0	3 (4.9%)	3 (1.6%)
3	0	2 (3.3%)	2 (1.1%)
Number of subjects with eligible eyes for primary analysis	65	32	97
Number of eligible eyes for primary analysis	126 (100.0%)	61 (100.0%)	187 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eligible eye for primary analysis			
0	119 (94.4%)	0	119 (63.6%)
1	7 (5.6%)	56 (91.8%)	63 (33.7%)
2	0	3 (4.9%)	3 (1.6%)
3	0	2 (3.3%)	2 (1.1%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	65	32	97
Number of eyes treated at baseline	124 (100.0%)	61 (100.0%)	185 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	117 (94.4%)	0	117 (63.2%)
1	7 (5.6%)	56 (91.8%)	63 (34.1%)
2	0	3 (4.9%)	3 (1.6%)
3	0	2 (3.3%)	2 (1.1%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
In case multiple sessions of laser treatment were necessary within 1 week from Baseline, they were counted as a single treatment.
Laser treatments for the aflibercept arm are rescue treatments.
Eyes eligible for primary efficacy analysis include eyes meeting the inclusion and none of the exclusion criteria and started treatment before or on visit 9 (week 8).
Source: 20090_JP/Table 14.1.7/2

付表 2.7.6.1.a.2-20 TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number (%) of subjects with any treatment emergent adverse events			
Any ocular TEAE in treated eye	0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
Any ocular TEAE in non treated eye	0	0	0
Any systemic TEAE	7 (70.0%)	3 (50.0%)	10 (62.5%)
Any TEAE	7 (70.0%)	5 (83.3%)	12 (75.0%)
Maximum intensity for any TEAE			
MILD	5 (50.0%)	4 (66.7%)	9 (56.3%)
MODERATE	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related TEAE	0	0	0
Maximum intensity for aflibercept-related TEAE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
Any photocoagulation-related TEAE	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
Maximum intensity for photocoagulation-related TEAE			
MILD	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
MODERATE	0	0	0
Any TEAE related to injection procedure	0	0	0
Any TEAE related to procedures required by the protocol	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any TESAE	0	0	0
Any ocular TESAE	0	0	0
Any systemic TESAE	0	0	0
Any aflibercept-related TESAE	0	0	0
Any photocoagulation-related TESAE	0	0	0
Any TESAE related to injection procedure	0	0	0
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any TESAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
TEAE with outcome death	0	0	0

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1/5

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with any treatment emergent adverse events			
Any ocular TEAE in treated eye	29 (44.6%)	9 (28.1%)	38 (39.2%)
Any ocular TEAE in non treated eye	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Any systemic TEAE	32 (49.2%)	21 (65.6%)	53 (54.6%)
Any TEAE	49 (75.4%)	23 (71.9%)	72 (74.2%)
Maximum intensity for any TEAE			
MILD	27 (41.5%)	9 (28.1%)	36 (37.1%)
MODERATE	14 (21.5%)	9 (28.1%)	23 (23.7%)
SEVERE	8 (12.3%)	5 (15.6%)	13 (13.4%)
Any aflibercept-related TEAE	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Maximum intensity for aflibercept-related TEAE			
MILD	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
MODERATE	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Any photocoagulation-related TEAE	1 (1.5%)	6 (18.8%)	7 (7.2%)
Maximum intensity for photocoagulation-related TEAE			
MILD	1 (1.5%)	3 (9.4%)	4 (4.1%)
MODERATE	0	3 (9.4%)	3 (3.1%)
Any TEAE related to injection procedure	15 (23.1%)	0	15 (15.5%)
Any TEAE related to procedures required by the protocol	8 (12.3%)	6 (18.8%)	14 (14.4%)
Any TEAE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Any TESAE	9 (13.8%)	10 (31.3%)	19 (19.6%)
Any ocular TESAE	6 (9.2%)	3 (9.4%)	9 (9.3%)
Any systemic TESAE	5 (7.7%)	7 (21.9%)	12 (12.4%)
Any aflibercept-related TESAE	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Any photocoagulation-related TESAE	0	0	0
Any TESAE related to injection procedure	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Any TESAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any TESAE leading to discontinuation of study intervention	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
TEAE with outcome death	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event, TESAE = treatment-emergent serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1/5

付表 2.7.6.1.a.2-21 試験治療を受けた眼の TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number (%) of subjects with ocular treatment emergent adverse events			
Any AE	0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
MODERATE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.1/5

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with ocular treatment emergent adverse events			
Any AE	29 (44.6%)	9 (28.1%)	38 (39.2%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	18 (27.7%)	4 (12.5%)	22 (22.7%)
MODERATE	9 (13.8%)	4 (12.5%)	13 (13.4%)
SEVERE	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Any aflibercept-related AE	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
MODERATE	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Any photocoagulation-related AE	1 (1.5%)	4 (12.5%)	5 (5.2%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	1 (1.5%)	3 (9.4%)	4 (4.1%)
MODERATE	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Any AE related to injection procedure	14 (21.5%)	0	14 (14.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	3 (4.6%)	5 (15.6%)	8 (8.2%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Any SAE	6 (9.2%)	3 (9.4%)	9 (9.3%)
Any aflibercept-related SAE	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
AE with outcome death	0	0	0

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.1/5

付表 2.7.6.1.a.2-22 試験治療を受けた眼の TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
Eye disorders	眼障害	0	5 (83.3%)	5 (31.3%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	3 (50.0%)	3 (18.8%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	2 (33.3%)	2 (12.5%)
Iris adhesions	虹彩癒着	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.1/13

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (44.6%)	9 (28.1%)	38 (39.2%)
Eye disorders	眼障害	20 (30.8%)	5 (15.6%)	25 (25.8%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	5 (7.7%)	3 (9.4%)	8 (8.2%)
Retinal detachment	網膜剥離	4 (6.2%)	2 (6.3%)	6 (6.2%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	4 (6.2%)	0	4 (4.1%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Keratitis	角膜炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Vitreoretinal traction syndrome	硝子体網膜牽引症候群	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7%)	0	5 (5.2%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)
Crying	泣き	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (4.6%)	4 (12.5%)	7 (7.2%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (4.6%)	4 (12.5%)	7 (7.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Multiple use of single-use product	使い捨て製品の複数回使用	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Overdose	過量投与	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.1/13

付表 2.7.6.1.a.2-23 全身の TEAE の要約（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	7 (70.0%)	3 (50.0%)	10 (62.5%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	5 (50.0%)	2 (33.3%)	7 (43.8%)
MODERATE	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	0	0
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MODERATE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.3/4

外国人集団

	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any AE	32 (49.2%)	21 (65.6%)	53 (54.6%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	17 (26.2%)	10 (31.3%)	27 (27.8%)
MODERATE	10 (15.4%)	7 (21.9%)	17 (17.5%)
SEVERE	5 (7.7%)	4 (12.5%)	9 (9.3%)
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MODERATE	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Any AE related to injection procedure	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (7.7%)	2 (6.3%)	7 (7.2%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	5 (7.7%)	7 (21.9%)	12 (12.4%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)

Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.3/4

付表 2.7.6.1.a.2-24 全身の TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=10 (100%)	Laser N=6 (100%)	Total N=16 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		7 (70.0%)	3 (50.0%)	10 (62.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Tachycardia	頻脈	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Cushingoid	クッシング様症状	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Cheilitis	口唇炎	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Pyrexia	発熱	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (20.0%)	0	2 (12.5%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Intraventricular haemorrhage	脳室内出血	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	1 (16.7%)	3 (18.8%)
Chronic respiratory disease	慢性呼吸疾患	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Laryngeal stenosis	喉頭狭窄	0	1 (16.7%)	1 (6.3%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (30.0%)	3 (50.0%)	6 (37.5%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	3 (50.0%)	3 (18.8%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	2 (20.0%)	0	2 (12.5%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)
Eczema infantile	乳児湿疹	1 (10.0%)	0	1 (6.3%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.3/10

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		32 (49.2%)	21 (65.6%)	53 (54.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.5%)	4 (12.5%)	5 (5.2%)
Anaemia	貧血	1 (1.5%)	2 (6.3%)	3 (3.1%)
Anaemia neonatal	新生児貧血	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Splenomegaly	脾腫	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Bradycardia	徐脈	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	3 (4.6%)	1 (3.1%)	4 (4.1%)
Ankyloglossia congenital	先天性舌小帯短縮症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Congenital arterial malformation	先天性動脈奇形	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Cryptorchism	停留精巣	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Laryngomalacia	喉頭軟化症	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Adrenomegaly	副腎肥大	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (10.8%)	7 (21.9%)	14 (14.4%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.5%)	3 (9.4%)	4 (4.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)
Pyrexia	発熱	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Pain	疼痛	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Hepatic lesion	肝病変	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (13.8%)	10 (31.3%)	19 (19.6%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Rhinitis	鼻炎	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Ear infection	耳感染	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Infection	感染	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Sepsis	敗血症	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Contusion	挫傷	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	6 (9.2%)	1 (3.1%)	7 (7.2%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)
Brain stem auditory evoked response abnormal	脳幹聴性誘発電位異常	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)

2.7.6.1.a 付録

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Otoacoustic emissions test abnormal	耳音響放射検査異常	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)
Alkalosis	アルカローシス	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Osteopenia	骨減少症	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Haemangioma	血管腫	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (9.2%)	1 (3.1%)	7 (7.2%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Developmental coordination disorder	協調運動発達障害	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Neonatal seizure	新生児痙攣	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Thalamus haemorrhage	視床出血	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Haematuria	血尿	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (13.8%)	7 (21.9%)	16 (16.5%)
Apnoea	無呼吸	2 (3.1%)	3 (9.4%)	5 (5.2%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Cough	咳嗽	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Stridor	上気道性喘鳴	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.5%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Intertrigo	間擦疹	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.3/10

付表 2.7.6.1.a.2-25 試験治療を受けた眼の重篤な TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

該当なし

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		6 (9.2%)	3 (9.4%)	9 (9.3%)
Eye disorders	眼障害	6 (9.2%)	2 (6.3%)	8 (8.2%)
Retinal detachment	網膜剥離	3 (4.6%)	2 (6.3%)	5 (5.2%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Overdose	過量投与	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last administration of study treatment.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.1/21

付表 2.7.6.1.a.2-26 全身の重篤な TEAE（日本人集団/外国人集団、SAF）

日本人集団

該当なし

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=65 (100%)	Laser N=32 (100%)	Total N=97 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		5 (7.7%)	7 (21.9%)	12 (12.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (6.2%)	2 (6.3%)	6 (6.2%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.1%)	4 (12.5%)	6 (6.2%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (6.3%)	2 (2.1%)
Apnoea	無呼吸	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)

Adverse events are sorted by frequency within primary SOC.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Treatment emergent is defined as an AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the last a dministration of study treatment.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20090_JP/Table 14.3.1.3/16

2.7.6.2 【国際共同試験】試験 20090 で試験治療を受けた未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした継続試験：試験 20275（報告書番号 PH-41618）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-41618

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

試験 20090 で試験治療を受けた未熟児網膜症（ROP）患者を対象とした長期経過の評価を目的とした継続試験*

*本試験に組入れられた被験者の 50%以上で暦年齢 1 歳時の来院（以下、1 歳時来院）が実施された時点でデータカットオフを行った。

実施医療機関：55 施設（アルゼンチン、ベルギー、ブルガリア、ブラジル、チェコ共和国、スペイン、英国、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、オランダ、ポルトガル、ルーマニア、ロシア連邦、シンガポール、スロバキア、スウェーデン、トルコ、台湾、ウクライナ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2020 年 3 月 18 日

データカットオフ日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ：第Ⅲb 相

目的：

主要目的

試験 20090 で ROP 治療について評価した被験者を対象とする長期安全性及び視機能の評価

副次目的

試験 20090 で ROP 治療について評価した被験者を対象とする視機能及び発達全般の検討

事前に規定されたその他の目的

試験 20090 で ROP 治療について評価した被験者を対象とする視機能及び発達全般の検討に用いる他の評価指標の探索

試験方法：

本試験は、ROP と診断され、試験 20090 で試験治療を受けた被験者の長期経過を検討する第Ⅲb 相、多施設共同試験であった。試験デザインを図 2.7.6.2-1 に示す。

本試験では試験治療を行わず、試験 20090 で試験治療を受けた被験者の追跡調査を行った。スクリーニング/ベースライン来院（来院 1a）は、試験 20090 の 24 週目の来院日又は最終追跡調査来院日のうちいずれか遅い方の日と同日、若しくはこの日から被験者の暦年齢が 13 ヵ月になるまでの期間のいずれかの時点とし、本試験への参加に同意した被験者の適格性を確認した。来院 1a は、被験者の暦年齢により、来院 1b（暦年齢 40 週）又は来院 2（暦年齢 1 歳）と同日に実施可能とした。

本試験では、被験者が 5 歳になるまで追跡調査を行うこととした。来院日は、被験者の暦年齢 40 週（来院 1b）、その後は毎年の誕生日に設定し、5 回目の誕生日を最終来院日とした。来院 1a 時点で暦年齢が 40 週を超えている場合は、来院 1b は不要とした。なお、各国の標準治療に従って試験治療以外の治療を実施できることとした。

被験薬〔試験 20090 で投与（2.7.6.1.1）〕：

アフリベルセプト（BAY 86-5321）

対照治療〔試験 20090 で実施（2.7.6.1.1）〕：

網膜光凝固術

選択・除外基準：

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験の対象とした。

1. 試験 20090 で試験治療を受けたもの
2. 暦年齢が 13 ヵ月未満のもの
3. 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件及び制限の遵守を含め、治験実施計画書 10.1.3 項で記載されているとおりに被験者の親/代諾者が同意説明文書に署名できるもの

除外基準

以下の基準に該当する患者は本試験から除外した。

1. 本試験への参加又は試験手順の実施を妨げる医学的状態を有するもの

有効性の評価項目：

主要評価項目

5 歳時の両眼視での最高矯正視力（Snellen 換算スコア）

副次評価項目

- 1、3 及び 5 歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合
- 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合
- 3 及び 5 歳時に ROP の再発を認めた被験者の割合
- 本試験中に ROP の治療を要した被験者の割合
- 本試験中に眼科治療を要した被験者の割合
- 3 及び 5 歳時の各眼の最高矯正視力
- 3 及び 5 歳時の各眼の等価球面屈折度数

事前に規定されたその他の評価項目

- 5 歳時までの視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価
- 5 歳時までの斜視検査結果の解析
- 5 歳時の立体視及び視野
- 国際新生児コンソーシアムが提言した ROP 活動スケールに基づく ROP の転帰の評価
- 5 歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了を認めた被験者の割合

薬物動態の評価項目：

該当せず。

安全性の評価項目：

有害事象、試験開始後に施行された外科的処置、眼科的検査（前眼部及び後眼部の眼科検査）、理学的検査、バイタルサイン、発達検査（Bayley-Ⅲ、Vineland-Ⅱ、WPPSI-Ⅳ及び DAS-Ⅱ）

被験者数：

目標被験者数

全体集団で約 100 例

設定根拠

試験 20090 で試験治療を受けたすべての被験者を本試験の適格例と判定した。試験 20090 では、全体集団で約 100 例を試験に組入れる想定であった。

解析方法：

解析対象集団

- 本試験に組入れられた被験者：本試験への参加に同意し、本試験の選択基準に適合し除外基準に抵触しない被験者

また、試験 20090 で規定した以下の解析対象集団も本試験で用いた。

- 最大の解析対象集団（FAS）：「本試験に組入れられた被験者」のうち、試験 20090 でいずれかの試験治療を受け、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、有効性が評価されたすべての被験者
- modified FAS（mFAS）：「本試験に組入れられた被験者」のうち、試験 20090 で選択基準を満たす疾患病期を中央リーディングセンターが確認し、ベースラインの試験治療を完了し、ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回、中央リーディングセンターによって有効性が評価されたすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：mFAS のうち、有効性の主要変数に影響を与える可能性がある採否に関する所見又は治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者
- 安全性解析対象集団（SAF）：「本試験に組入れられた被験者」のうち、試験 20090 でいずれかの試験治療を受けたすべての被験者

なお、データカットオフ時点では、1 歳時来院を完了した被験者、本試験に組入れられた被験者及び試験 20090 の FAS を対象とした解析を必要に応じて行った。

有効性の解析

主要評価項目：

本試験に組入れられた被験者を対象とした解析を主要解析、FAS、mFAS 及び PPS を対象とした解析を感度分析として行った。Snellen 換算スコアを頻度表で示し、視力 20/200 以上の被験者及び 20/40 以上の被験者の割合を、Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間（CI）と共に投与群ごとに示した。

副次評価項目及び事前に規定したその他の有効性評価項目：

本試験に組入れられた被験者を対象とした。試験治療開始後すべてのイベントを検討するため、またイベントを認めた被験者の割合を正確に算出するため、すべての副次評価項目及び事前に規定したその他の評価項目のうち「5 歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了を認めた被験者の割合」の解析には、本試験のデータだけでなく試験 20090 で得られたデータも含めた。各副次及びその他の評価項目のうち、「不良な形態学的転帰を認めた被験者の割合」、「活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合」、「ROP の再発を認めた被験者の割合」、「ROP の治療を要した被験者の割合」、「眼科治療を要した被験者の割合」及び「血管の発達の完了を認めた被験者の割合」については、Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI と共に投与群ごとに算出した。それ以外は記述統計量を用いて要約した。

有効性の評価項目の部分集団解析：

有効性の主要及び副次評価項目では、以下の部分集団解析を実施することとした。

- 試験 20090 のベースラインでの Zone 別〔Zone Ⅰ/Zone Ⅱ/aggressive posterior ROP（AP-ROP）〕
- 試験 20090 での試験治療眼（両眼/片眼）
- 試験 20090 でのアフリベルセプトの投与回数別
- 試験 20090 での網膜光凝固術の施行回数別

安全性の解析

安全性の解析は、SAF を対象に行った。

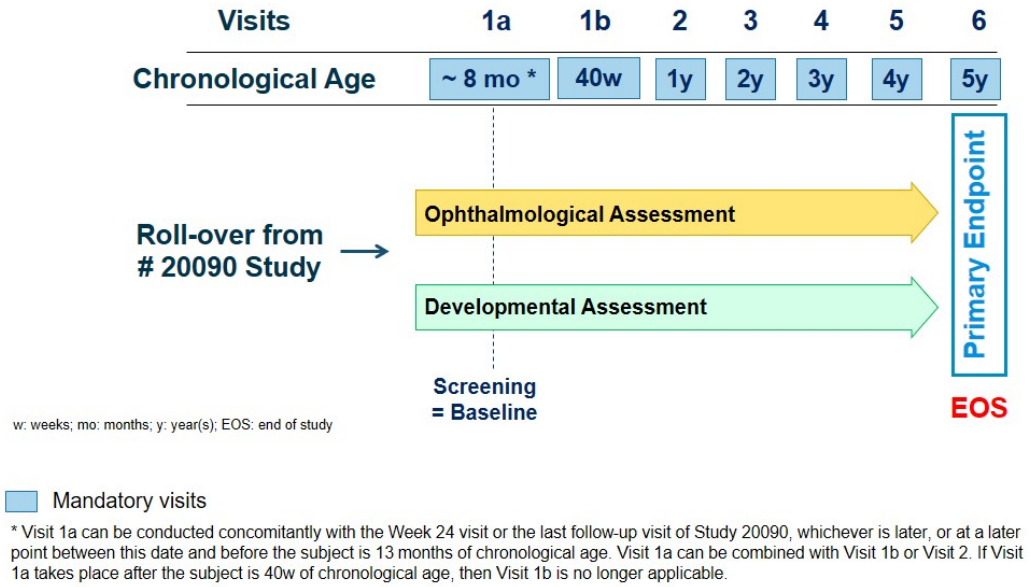
有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.23.1 を用いてコーディングした。

その他の安全性評価項目については、記述統計量又は頻度表を用いて要約、若しくはリスト化した。

中間解析

本試験ではすべての被験者が 3 歳時の来院を終えた後に、中間解析を行う予定である。

図 2.7.6.2-1 試験デザイン



2.7.6.2.2 成績

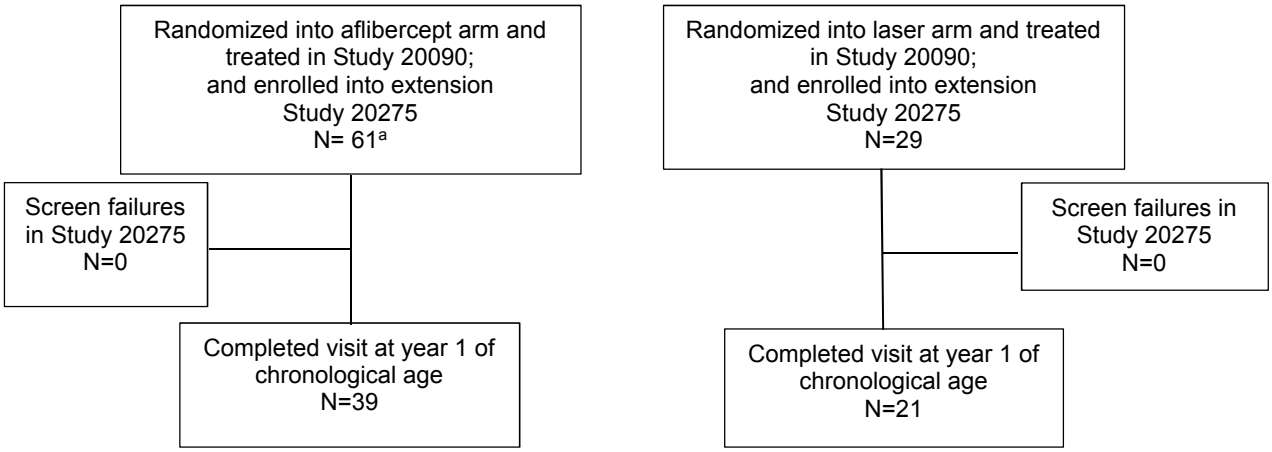
2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示す。

データカットオフ時点で、試験 20090 で試験治療を受けた 113 例（アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）のうち、90 例（61 例、29 例）で本試験参加の同意を得た。そのうち、アフリベルセプト群の 1 例は同意取得後、データカットオフ時点までの来院がなかったために解析対象から除外した。本試験に組入れられた被験者 89 例（60 例、29 例）のうち、1 歳時来院を完了した被験者は 60 例（39 例、21 例）であった。

図 2.7.6.2-2 被験者の内訳（本試験参加の同意を得た被験者）



Data cut-off for interim analysis: 01 MAR 2021
a: One subject (from the aflibercept arm in Study 20090) with a signed informed consent is not included in the analysis set as no study visit had taken place at the time of the cut-off date of this interim analysis report. This subject is not considered a screen failure according to the definition of a screen failure in the protocol.
Source: PH-41618/Table 14.1.1/1, 14.1.1/2

2.7.6.2.2.1.2 人口統計学的及びベースラインの特性

本試験に組入れられた被験者における人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

全体で、男性が 53.9%、白人が 76.4%であり、試験 20090 のベースラインでの週齢は 4～19 週（中央値：10.0 週）であった。在胎期間は 23～31 週（26 週）で、60.7%が 24 週以上 27 週未満の範囲に含まれた。出生時の体重は 410～1,780g（825.0g）であった。約半数の被験者で、生後 1 分及び 5 分のアプガースコアは 4～7 の範囲であった。

人口統計学的特性は、群間で大きな差はなかった。出生時及び試験 20090 のベースラインの体重は網膜光凝固術群と比較してアフリベルセプト群で重い傾向にあり、出生時の体重〔平均値±標準偏差（SD）〕はアフリベルセプト群で 907.0±309.9g、網膜光凝固術群で 820.4±252.9g、試験 20090 のベースラインではそれぞれ 2,055.0±683.78g 及び 1,882.4±579.96g であったが、本試験のベースラインではそれぞれ 6.59±1.13kg 及び 6.45±1.21kg と群間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（本試験に組入れられた被験者）

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Sex			
Male	33 (55.0%)	15 (51.7%)	48 (53.9%)
Female	27 (45.0%)	14 (48.3%)	41 (46.1%)
Race			
WHITE	44 (73.3%)	24 (82.8%)	68 (76.4%)
ASIAN: OTHER	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
ASIAN	13 (21.7%)	5 (17.2%)	18 (20.2%)
ASIAN INDIAN	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
ASIAN: OTHER	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
CHINESE	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
JAPANESE	8 (13.3%)	3 (10.3%)	11 (12.4%)
KOREAN	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
MULTIPLE	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Region			
Japan	8 (13.3%)	3 (10.3%)	11 (12.4%)
non Japan	52 (86.7%)	26 (89.7%)	78 (87.6%)
Gestational age at birth in study 20090 (weeks)			
n	60	29	89
Mean (SD)	26w 5d (2.1)	25w 6d (1.7)	26w 3d (2.0)
Median	26w 1d	25w 3d	26w 0d
Min, Max	23, 31	24, 31	23, 31
Chronological age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	60	29	89
Mean (SD)	10.3 (3.0)	10.3 (2.3)	10.3 (2.8)
Median	9.9	10.1	10.0
Min, Max	4, 19	6, 16	4, 19
Post-menstrual age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	60	29	89
Mean (SD)	36w 5d (2.8)	36w 1d (2.3)	36w 3d (2.7)
Median	36w 3d	36w 0d	36w 2d
Min, Max	32, 44	32, 43	32, 44
Chronological age at start of 20275 (month)			
n	60	29	89
Mean (SD)	8.8 (1.4)	8.8 (1.5)	8.8 (1.4)
Median	9.0	9.0	9.0
Min, Max	6, 12	7, 12	6, 12
Gestational age group (3-level)			
<24 weeks	3 (5.0%)	3 (10.3%)	6 (6.7%)
>=24 to <27 weeks	35 (58.3%)	19 (65.5%)	54 (60.7%)
>=27 weeks	22 (36.7%)	7 (24.1%)	29 (32.6%)
Weight at Birth (g)			
n	60	29	89
Mean (SD)	907.0 (309.9)	820.4 (252.9)	878.8 (293.9)
Median	861.0	780.0	825.0
Min, Max	410, 1780	467, 1500	410, 1780
Birth weight group			
<500 g	3 (5.0%)	3 (10.3%)	6 (6.7%)

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
500 g - < 1000 g	37 (61.7%)	21 (72.4%)	58 (65.2%)
1000 g - < 1500 g	18 (30.0%)	4 (13.8%)	22 (24.7%)
1500 g - < 2000 g	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Baseline weight in study 20090 (g)			
n	60	29	89
Mean (SD)	2055.0 (683.78)	1882.4 (579.96)	1998.7 (653.54)
Median	1870.0	1746.0	1862.0
Min, Max	800.0, 3800	898.0, 3608	800.0, 3800
Baseline weight group in study 20090			
500 g - < 1000 g	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
1000 g - < 1500 g	7 (11.7%)	5 (17.2%)	12 (13.5%)
1500 g - < 2000 g	25 (41.7%)	12 (41.4%)	37 (41.6%)
2000 g - < 2500 g	11 (18.3%)	9 (31.0%)	20 (22.5%)
>= 2500 g	15 (25.0%)	2 (6.9%)	17 (19.1%)
Baseline weight in study 20275 (kg)			
n	59	28	87
Mean (SD)	6.59 (1.13)	6.45 (1.21)	6.55 (1.15)
Median	6.63	6.33	6.60
Min, Max	4.5, 10.6	3.4, 9.1	3.4, 10.6
Body length at birth(cm)			
n	57	28	85
Mean (SD)	34.06 (4.61)	32.98 (4.22)	33.70 (4.49)
Median	33.00	34.00	34.00
Min, Max	26.0, 46.0	22.0, 43.0	22.0, 46.0
Baseline length in study 20090 (cm)			
n	56	28	84
Mean (SD)	41.88 (4.78)	41.13 (5.08)	41.63 (4.87)
Median	42.00	41.00	41.25
Min, Max	30.4, 52.0	28.0, 51.5	28.0, 52.0
Baseline height in study 20275 (cm)			
n	59	28	87
Mean (SD)	64.52 (4.29)	63.09 (4.53)	64.06 (4.40)
Median	65.00	63.50	64.50
Min, Max	57.0, 77.0	53.1, 75.0	53.1, 77.0
Baseline head circumferences in study 20090 (cm)			
n	58	27	85
Mean (SD)	30.32 (3.07)	29.85 (2.63)	30.17 (2.93)
Median	30.20	30.00	30.00
Min, Max	22.4, 37.0	24.0, 35.5	22.4, 37.0
Baseline head circumferences in study 20275(cm)			
n	59	27	86
Mean (SD)	41.1 (2.3)	41.8 (2.3)	41.3 (2.3)
Median	41.0	42.0	41.5
Min, Max	37, 47	37, 46	37, 47
APGAR score 1 min after birth			
0-3	20 (33.3%)	9 (31.0%)	29 (32.6%)
4-7	29 (48.3%)	18 (62.1%)	47 (52.8%)
8-10	8 (13.3%)	1 (3.4%)	9 (10.1%)
Not done	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
APGAR score 5 min after birth			
0-3	6 (10.0%)	4 (13.8%)	10 (11.2%)

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
4-7	26 (43.3%)	15 (51.7%)	41 (46.1%)
8-10	25 (41.7%)	6 (20.7%)	31 (34.8%)
Not done	3 (5.0%)	4 (13.8%)	7 (7.9%)
APGAR score 10 min after birth			
0-3	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
4-7	14 (23.3%)	8 (27.6%)	22 (24.7%)
8-10	13 (21.7%)	4 (13.8%)	17 (19.1%)
Not done	31 (51.7%)	16 (55.2%)	47 (52.8%)
APGAR score 15 min after birth			
0-3	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
4-7	5 (8.3%)	5 (17.2%)	10 (11.2%)
8-10	8 (13.3%)	0	8 (9.0%)
Not done	46 (76.7%)	23 (79.3%)	69 (77.5%)

Study intervention as in previous study 20090.
Post-menstrual age at baseline = Gestational age at birth + Chronological age at baseline in study 20090.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: PH-41618/Table 14.1.2/1

本試験に組入れられた被験者における試験 20090 でのベースライン特性を、表 2.7.6.2-2（被験者別）及び表 2.7.6.2-3（眼別）に示す。

表 2.7.6.2-2 試験 20090 でのベースライン特性（被験者別）（本試験に組入れられた被験者）

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Detailed ROP classification by investigator			
Zone I	13 (21.7%)	5 (17.2%)	18 (20.2%)
Stage 1 plus	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Stage 2 plus	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Stage 3	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Stage 3 plus	7 (11.7%)	3 (10.3%)	10 (11.2%)
Zone II	35 (58.3%)	21 (72.4%)	56 (62.9%)
Stage 2	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Stage 2 plus	6 (10.0%)	4 (13.8%)	10 (11.2%)
Stage 3 plus	29 (48.3%)	16 (55.2%)	45 (50.6%)
AP-ROP	12 (20.0%)	3 (10.3%)	15 (16.9%)
Zone I	10 (16.7%)	2 (6.9%)	12 (13.5%)
Zone II	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Detailed ROP classification by reading center			
Zone I	18 (30.0%)	7 (24.1%)	25 (28.1%)
Stage 2 plus	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Stage 3	2 (3.3%)	2 (6.9%)	4 (4.5%)
Stage 3 plus	15 (25.0%)	5 (17.2%)	20 (22.5%)
Zone II	24 (40.0%)	13 (44.8%)	37 (41.6%)
Stage 2	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Stage 2 plus	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Stage 3	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Stage 3 plus	22 (36.7%)	10 (34.5%)	32 (36.0%)
AP-ROP	15 (25.0%)	8 (27.6%)	23 (25.8%)
Zone I	15 (25.0%)	6 (20.7%)	21 (23.6%)
Zone II	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
NO GRADING	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
MISSING	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)

Study intervention as in previous study 20090.
For each subject the worse eye with regards to ROP classification is presented.
Worst eye that meets inclusion criteria: Eye with AP-
ROP or lower Zone. If the same, consider the eye with the higher stage.
Considered only the eyes which are eligible for the primary analysis.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: PH-41618/Table 14.1.2/3

表 2.7.6.2-3 試験 20090 でのベースライン特性（眼別）（本試験に組入れられた被験者）

	Aflibercept N=116 (100%)	Laser N=54 (100%)	Total N=170 (100%)
Number of eyes	116 (100.0%)	54 (100.0%)	170 (100.0%)
Detailed ROP classification by investigator			
ZONE I	25 (21.6%)	9 (16.7%)	34 (20.0%)
Stage 1 plus	1 (0.9%)	0	1 (0.6%)
Stage 2 plus	4 (3.4%)	2 (3.7%)	6 (3.5%)
Stage 3	6 (5.2%)	1 (1.9%)	7 (4.1%)
Stage 3 plus	14 (12.1%)	6 (11.1%)	20 (11.8%)
ZONE II	67 (57.8%)	39 (72.2%)	106 (62.4%)
Stage 2	0	1 (1.9%)	1 (0.6%)
Stage 2 plus	13 (11.2%)	8 (14.8%)	21 (12.4%)
Stage 3 plus	54 (46.6%)	30 (55.6%)	84 (49.4%)
AP-ROP	24 (20.7%)	6 (11.1%)	30 (17.6%)
Zone I	20 (17.2%)	4 (7.4%)	24 (14.1%)
Zone II	4 (3.4%)	2 (3.7%)	6 (3.5%)
Detailed ROP classification by reading center			
ZONE I	34 (29.3%)	15 (27.8%)	49 (28.8%)
Stage 2	1 (0.9%)	0	1 (0.6%)
Stage 2 plus	2 (1.7%)	0	2 (1.2%)
Stage 3	5 (4.3%)	6 (11.1%)	11 (6.5%)
Stage 3 plus	26 (22.4%)	9 (16.7%)	35 (20.6%)
ZONE II	49 (42.2%)	25 (46.3%)	74 (43.5%)
Stage 2	1 (0.9%)	1 (1.9%)	2 (1.2%)
Stage 2 plus	3 (2.6%)	3 (5.6%)	6 (3.5%)
Stage 3	3 (2.6%)	2 (3.7%)	5 (2.9%)
Stage 3 plus	42 (36.2%)	19 (35.2%)	61 (35.9%)
AP-ROP	26 (22.4%)	13 (24.1%)	39 (22.9%)
Zone I	22 (19.0%)	10 (18.5%)	32 (18.8%)
Zone II	4 (3.4%)	3 (5.6%)	7 (4.1%)
NO GRADING	3 (2.6%)	1 (1.9%)	4 (2.4%)
MISSING	4 (3.4%)	0	4 (2.4%)

Study intervention as in previous study 20090.
Only treated eyes are included.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: PH-41618/Table 14.1.2/5

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

データカットオフ時点の有効性の評価では、主に 1 歳時来院を完了した被験者 60 例（アフリベルセプト群 39 例、網膜光凝固術群 21 例）の結果を示す。また、本試験に組入れられた被験者（89 例：アフリベルセプト群 60 例、網膜光凝固術群 29 例）及び試験 20090 の FAS（113 例：アフリベルセプト群 75 例、網膜光凝固術群 38 例）を対象とした結果も必要に応じて示す。

2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

試験治療は試験 20090 で行い、本試験では行わなかった。

2.7.6.2.2.2.2 主要評価項目：5 歳時の両眼視での最高矯正視力（Snellen 換算スコア）

データカットオフ時点では、本評価は行っていない。

2.7.6.2.2.2.3 副次評価項目

データカットオフ時点では、副次評価項目のうち、「3 及び 5 歳時に ROP の再発を認めた被験者の割合」、「3 及び 5 歳時の各眼の最高矯正視力」及び「3 及び 5 歳時の各眼の等価球面屈折度数」の評価は行っていない。

2.7.6.2.2.2.3.1 不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合

1 歳時来院を完了した被験者における、1 歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合（医師判定）を表 2.7.6.2-4 に示す。

アフリベルセプト群では 39 例が 1 歳時来院を完了し、いずれも不良な形態学的転帰は認められなかった。網膜光凝固術群では 21 例が 1 歳時来院を完了し、1 例に不良な形態学的転帰が認められた。当該被験者で認められた不良な形態学的転帰は網膜剥離であった。1 歳時までのいずれかの時期の結果も、1 歳時来院時の結果と同様であった。

表 2.7.6.2-4 1 歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合－医師判定（1 歳時来院を完了した被験者）

		Aflibercept (N=39)	Laser (N=21)
At age 1 year visit	Number of subjects	39 (100.0%)	21 (100.0%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	None	39 (100.0%)	20 (95.2%)
	Retinal detachment	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	Macular dragging	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Macular Fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Any unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	Number of eyes	75 (100.0%)	40 (100.0%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	None	75 (100.0%)	39 (97.5%)
	Retinal detachment	0 (0.0%)	1 (2.5%)
	Macular dragging	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Macular Fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Any unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (2.5%)
At any time until age 1 year	Number of subjects	39 (100.0%)	21 (100.0%)
	None	39 (100.0%)	20 (95.2%)
	Retinal detachment	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	Macular dragging	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Macular Fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Any unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (4.8%)
	Number of eyes	75 (100.0%)	40 (100.0%)
	None	75 (100.0%)	39 (97.5%)
	Retinal detachment	0 (0.0%)	1 (2.5%)
	Macular dragging	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Macular Fold	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Retrolental opacity	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Any unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (2.5%)

Study intervention as in previous study 20090
At any time until 1 year of chronological age includes unfavorable structural outcome from treatment start in study 20090 until the 1 year of chronological age visit in study 20275.
A subject can report multiple events of unfavorable structural outcomes per eye.
Source: PH-41618/Table 14.2.1/6

試験 20090 の FAS において、1 歳時までのいずれかの時期に不良な形態学的転帰が認められた被験者及びその割合は、アフリベルセプト群で 75 例中 6 例（8.0%）、網膜光凝固術群で 38 例中 3 例（7.9%）であった。両群共に、最も多かった不良な形態学的転帰は網膜剥離であり、それぞれ 5 例（6.7%）及び 2 例（5.3%）に認められた（PH-41618/Table 14.2.1/8）。

2.7.6.2.2.2.3.2 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合

治療が必要な ROP がない場合を、「活動性の ROP がない」と定義した。

1 歳時来院を完了した被験者において、1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合（医師判定）を表 2.7.6.2-5 に示す。

アフリベルセプト群では、1 歳時来院を完了した 39 例のうち、36 例（92.3%）の被験者で両眼、3 例（7.7%）の被験者で片眼が適格眼であった。1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な

形態学的転帰もない被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 35 例（89.7%）、片眼のみ該当する被験者が 1 例（2.6%）、片眼が適格眼であった被験者が 3 例（7.7%）であった。

網膜光凝固術群では、1 歳時来院を完了した 21 例のうち、19 例（90.5%）の被験者で両眼、2 例（9.5%）の被験者で片眼が適格眼であった。1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 17 例（81.0%）、片眼のみ該当する被験者はなく、片眼が適格眼であった被験者が 2 例（9.5%）であった。

表 2.7.6.2-5 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合－医師判定（1 歳時来院を完了した被験者）

	Aflibercept (N=39)	Laser (N=21)
Number of subjects [a]	39 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of subjects both eyes eligible	36 (92.3%)	19 (90.5%)
Number of subjects with response both eyes	35 (89.7%)	17 (81.0%)
Number of subjects with response one eye	1 (2.6%)	0 (0.0%)
Number of subjects with one eye eligible	3 (7.7%)	2 (9.5%)
Number of subjects with response one eye	3 (7.7%)	2 (9.5%)
Number of eyes	75 (100.0%)	40 (100.0%)
Eyes meeting response criterion	74 (98.7%)	36 (90.0%)
Active ROP	0 (0.0%)	1 (2.5%)
Unfavorable structural outcome	0 (0.0%)	1 (2.5%)
Rescue treatment received per protocol during 20090	1 (1.3%)	4 (10.0%)
Need for ROP treatment during study 20275	0 (0.0%)	0 (0.0%)

A subject is considered a responder in case of absence of active ROP and unfavorable structural outcomes at age 1 year based on investigator assessment for both eyes.
Active ROP is defined as ROP requiring treatment (according to the inclusion criteria of study 20090).
Unfavorable structural outcome is defined as retinal detachment, macular dragging, macular fold, or retrolental opacity.
a: All subjects of the respective analysis set.
An eye is considered eligible, if it meets the inclusion criteria and does not meet the exclusion criteria of study 20090 and treatment started prior to Visit 9 (Week 8).
Study intervention as in previous study 20090
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41618/Table 14.2.1/1

試験 20090 の FAS において、アフリベルセプト群の 75 例では、71 例（94.7%）の被験者で両眼、4 例（5.3%）の被験者で片眼が適格眼であった。1 歳時までに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 59 例（78.7%）及び片眼のみ該当する被験者が 4 例（5.3%）、片眼が適格眼であった被験者が 4 例（5.3%）であった。網膜光凝固術群の 38 例では、34 例（89.5%）の被験者で両眼、4 例（10.5%）の被験者で片眼が適格眼であった。1 歳時までに活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者及びその割合は、両眼が適格眼かつ両眼が該当する被験者が 28 例（73.7%）及び片眼のみ該当する被験者が 1 例（2.6%）、片眼が適格眼であった被験者が 4 例（10.5%）であった（PH-41618/Table 14.2.1/3）。

2.7.6.2.2.2.3.3 本試験中に ROP の治療を要した被験者の割合

本試験では治験薬の投与を行っていない。再投与、再治療及びレスキュー治療は試験 20090 でのみ実施された。本試験での「ROP の治療」は、各国の標準治療に従って治験責任（分担）医師が実施した試験治療以外の治療を指す。

1 歳時来院を完了した被験者における、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者の割合を表 2.7.6.2-6 に示す。

1 歳時来院を完了した被験者において、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者は、両群共にいなかった。1 歳時来院を完了した被験者のうち、試験 20090 で再投与/再治療が必要であった被験者はアフリベルセプト群で 39 例中 6 例（15.4%）、網膜光凝固術群で 21 例中 2 例（9.5%）、レスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 1 例（2.6%）及び 2 例（9.5%）であり、再投与/再治療又はレスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 7 例（17.9%）及び 3 例（14.3%）であった。

表 2.7.6.2-6 1 歳時までに ROP の治療を要した被験者の割合（1 歳時来院を完了した被験者）

	Aflibercept (N=39)	Laser (N=21)
Number of subjects	39 (100.0%)	21 (100.0%)
Number of subjects with re-treatment during 20090	6 (15.4%)	2 (9.5%)
Number of subjects with rescue treatment during 20090	1 (2.6%)	2 (9.5%)
Number of subjects with re- or rescue treatment during 20090	7 (17.9%)	3 (14.3%)
Number of subjects requiring treatment for ROP during 20275	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of subjects with re- or rescue treatment during 20090 or requiring treatment for ROP in 20275	7 (17.9%)	3 (14.3%)

Only eyes treated up until Visit 9 / Week 8 of study 20090 are included in the analysis.
Rescue treatment for aflibercept was laser, rescue treatment for laser was aflibercept.
Study intervention as in previous study 20090
ROP = retinopathy of prematurity
Source: PH-41618/Table 14.2.2/1

本試験に組入れられた被験者において、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者はアフリベルセプト群の 60 例のうち 3 例（5.0%）であり、網膜光凝固術群の 29 例ではいなかった。試験 20090 で再投与/再治療が必要であった被験者はアフリベルセプト群で 10 例（16.7%）、網膜光凝固術群で 2 例（6.9%）、レスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 4 例（6.7%）及び 3 例（10.3%）であり、再投与/再治療又はレスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 13 例（21.7%）及び 4 例（13.8%）であった（PH-41618/Table 14.2.2/3）。

試験 20090 の FAS において、1 歳時までに ROP の治療を要した被験者はアフリベルセプト群の 75 例のうち 3 例（4.0%）であり、網膜光凝固術群の 38 例ではいなかった。試験 20090 で再投与/再治療が必要であった被験者はアフリベルセプト群で 16 例（21.3%）、網膜光凝固術群で 4 例（10.5%）、レスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 5 例（6.7%）及び 4 例（10.5%）であり、再投与/再治療又はレスキュー治療が必要であった被験者はそれぞれ 20 例（26.7%）及び 7 例（18.4%）であった（PH-41618/Table 14.2.2/2）。

2.7.6.2.2.2.3.4 本試験中に眼科治療を要した被験者の割合

1 歳時来院を完了した被験者において、本試験中に眼科治療を要した被験者は、アフリベルセプト群で 39 例中 3 例（7.7%）、網膜光凝固術群で 21 例中 1 例（4.8%）であった（PH-41618/Table 14.2.2/4）。

本試験に組入れられた被験者において、本試験中に眼科治療を要した被験者は、アフリベルセプト群で 60 例中 6 例（10.0%）、網膜光凝固術群で 29 例中 1 例（3.4%）であった（PH-41618/Table 14.2.2/5）。

2.7.6.2.2.2.4 事前に規定されたその他の評価項目

データカットオフ時点では、事前に規定されたその他の評価項目のうち、「5 歳時における立体視及び視野」の評価を行っていない。

2.7.6.2.2.2.4.1 視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価

1 歳時来院を完了した被験者における視機能及び屈折並びに形態学的転帰の評価を記述する。

視機能

1 歳時で、アフリベルセプト群では 75 眼すべて、網膜光凝固術群では 40 眼中 39 眼（97.5%）が周辺網膜まで剥離していない正常な網膜であった（PH-41618/Table 14.2.3/1）。

視神経低形成及び視神経委縮はいずれの群でも認められなかった（PH-41618/Table 14.2.3/2）。視神経乳頭陥凹拡大はアフリベルセプト群で 75 眼中 5 眼（6.7%）に認められ、網膜光凝固術群の 40 眼では認められなかった。白内障は、網膜光凝固術群では試験 20090 の 24 週目に 1 眼で認められたが、水晶体摘出により 1 歳時には認められなかった。アフリベルセプト群では試験 20090 の 24 週目及び 1 歳時のいずれの時期でも認められなかった。

いずれの群でもすべての適格眼に固視－対応反射が認められ、中心固視は網膜光凝固術群の 1 眼を除き、両群のすべての適格眼で認められた。網膜光凝固術群の 1 眼を除き、両眼のすべての適格眼で 5cm の玩具を凝視し動きについていくことができた。視覚誘発電位はアフリベルセプト群では評価された 4 眼すべてが正常、網膜光凝固術群では評価された 12 眼中 10 眼で正常、2 眼で異常であった。アフリベルセプト群の 1 眼で第 6 脳神経（外転神経）の麻痺が認められた（PH-41618/Table 14.2.3/3）。

調節麻痺下での屈折検査

調節麻痺下での等価球面屈折度数を「球面屈折値＋1/2 円柱屈折値」として算出した。

1 歳時の等価球面屈折度数（平均値±SD）はアフリベルセプト群で－0.22±2.93 ディオプター（範囲：－13.00～3.50 ディオプター）、網膜光凝固術群で－0.56±2.88 ディオプター（範囲：－10.25～4.50 ディオプター）であった（PH-41618/Table 16.4.1.1/1）。

調節麻痺下での屈折値－軸（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 112.89±67.21 度、網膜光凝固術群で 87.65±74.98 度であった（PH-41618/Table 14.2.3/6）。

眼球運動

1 歳時に顕性斜視はほとんどの眼で認められなかった〔アフリベルセプト群 75 眼中 72 眼（96.0%）、網膜光凝固術群 40 眼中 34 眼（85.0%）〕。第 1 眼位における眼振は網膜光凝固術群の 2 眼（5.0%）でのみ認められた（PH-41618/Table 14.2.3/7）。

2.7.6.2.2.2.4.2 国際新生児コンソーシアムが提言した ROP 活動スケールに基づく ROP の転帰の評価

1 歳時来院を完了した被験者において、試験 20090 のベースラインでの ROP 活動スケール（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 15.00±2.11、網膜光凝固術群で 14.88±2.49 であった。ROP 活動スケールの試験 20090 のベースラインからの変化量は、本試験のベースラインではそれぞれ－14.08±3.04 及び－13.90±3.71 と低下し、1 歳時ではそれぞれ－14.67±2.43 及び－14.35±3.72 と低下が維持された（PH-41618/Table 14.2.2/6）。

本試験に組入れられた被験者において、試験 20090 のベースラインでの ROP 活動スケール（平均値±SD）は、アフリベルセプト群で 15.62±2.27、網膜光凝固術群で 14.87±2.32 であった。ROP 活動スケールの試験 20090 のベースラインからの変化量は、本試験のベースラインではそれぞれ－14.06±4.71 及び－14.20±3.24 と低下し、1 歳時ではそれぞれ－14.67±2.43 及び－14.35±3.72 と低下が維持された（PH-41618/Table 14.2.2/7）。

2.7.6.2.2.2.4.3 5 歳時までの倒像検眼鏡検査に基づき血管の発達の完了を認めた被験者の割合

1 歳時来院を完了した被験者において、血管の発達の完了を認めた眼は、試験 20090 の 24 週目ではアフリベルセプト群で 75 眼中 35 眼（46.7%）、網膜光凝固術群で 40 眼中 17 眼（42.5%）、1 歳時ではそれぞれ 52 眼（69.3%）及び 19 眼（47.5%）であった（PH-41618/Table 14.2.3/8）。

本試験に組入れられた被験者において、血管の発達の完了を認めた眼は、試験 20090 の 24 週目ではアフリベルセプト群で 116 眼中 52 眼（44.8%）、網膜光凝固術群で 54 眼中 23 眼（42.6%）、1 歳時ではそれぞれ 71 眼（61.2%）及び 23 眼（42.6%）であった（PH-41618/Table 14.2.3/10）。

試験 20090 の FAS において、血管の発達の完了を認めた眼は、試験 20090 の 24 週目ではアフリベルセプト群で 146 眼中 57 眼（39.0%）、網膜光凝固術群で 72 眼中 31 眼（43.1%）、1 歳時ではそれぞれ 76 眼（52.1%）及び 31 眼（43.1%）であった（PH-41618/Table 14.2.3/9）。

2.7.6.2.2.2.5 部分集団解析

2.7.6.2.2.2.5.1 1 歳時に不良な形態学的転帰（網膜剥離、黄斑牽引、黄斑皺襞又は水晶体後部組織）を認めた被験者の割合の部分集団解析

1 歳時来院を完了した被験者において、1 歳時に不良な形態学的転帰を認めた被験者を、試験 20090 のベースラインでの Zone 別に以下に示す（PH-41618/Table 14.2.1/7）。

- AP-ROP
  アフリベルセプト群の 6 例及び網膜光凝固術群の 3 例に不良な形態学的転帰はなかった。
- Zone Ⅰ
  アフリベルセプト群の 5 例に不良な形態学的転帰はなかった。網膜光凝固術群の 3 例では、1 例に不良な形態学的転帰（網膜剥離）が認められた。
- Zone Ⅱ
  アフリベルセプト群の 28 例及び網膜光凝固術群の 15 例に不良な形態学的転帰はなかった。

試験 20090 の FAS において、1 歳時までに不良な形態学的転帰を認めた被験者を、試験 20090 のベースラインでの Zone 別に以下に示す（PH-41618/Table 14.2.1/9）。

- AP-ROP
  アフリベルセプト群の 14 例では、3 例に不良な形態学的転帰〔網膜剥離（2 例）、黄斑牽引（2 例）、黄斑皺襞（1 例）〕が認められた。網膜光凝固術群の 5 例では、不良な形態学的転帰はなかった。
- Zone Ⅰ
  アフリベルセプト群の 15 例では、2 例に不良な形態学的転帰〔網膜剥離（2 例）、水晶体後部組織（1 例）〕が認められた。網膜光凝固術群の 7 例では、1 例に不良な形態学的転帰（網膜剥離）が認められた。

- Zone Ⅱ
  アフリベルセプト群の 46 例では、1 例に不良な形態学的転帰（網膜剥離）が認められた。網膜光凝固術群の 26 例では、2 例に不良な形態学的転帰〔網膜剥離（1 例）、黄斑牽引（1 例）〕が認められた。

2.7.6.2.2.5.2 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者の割合の部分集団解析

1 歳時来院を完了した被験者において、1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者を、試験 20090 のベースラインでの Zone 別に以下に示す（PH-41618/Table 14.2.1/2）。

- AP-ROP
  アフリベルセプト群の 6 例は全例両眼が適格眼で、全例で 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。
  網膜光凝固術群の 3 例は全例両眼が適格眼で、1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰もない被験者は 2 例であり、1 例は試験 20090 でレスキュー治療を両眼に受けた。
- Zone Ⅰ
  アフリベルセプト群の 5 例は全例両眼が適格眼で、全例で 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。
  網膜光凝固術群の 3 例では、2 例は両眼が適格眼でそのうち 1 例が 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかったが、1 例は試験 20090 でレスキュー治療を両眼に受けた。片眼が適格眼であった 1 例は 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。
- Zone Ⅱ
  アフリベルセプト群の 28 例では 25 例で両眼、3 例で片眼が適格眼であった。両眼が適格眼であった 25 例中 24 例で両眼、1 例で片眼のみで、1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。両眼が適格眼であった 1 例は片眼に試験 20090 でレスキュー治療を受けた。片眼が適格眼であった 3 例は 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。
  網膜光凝固術群の 15 例では 14 例で両眼、1 例で片眼が適格眼であった。両眼が適格眼であった 14 例の両眼、片眼が適格眼であった 1 例の片眼のいずれも 1 歳時に活動性の ROP がなく、かつ不良な形態学的転帰がなかった。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

特に断らない限り、本試験に組入れられた被験者の「1 歳時まで」の安全性の結果（試験 20090 での事象も含む）を以下に示す。なお、試験治療を「両眼」に受けた被験者及び「片眼のみ」に受けた被験者別の集計、1 歳時来院を完了した被験者の集計、並びに「データカットオフ時点まで」の集計も行った。

2.7.6.2.2.3.1 治験薬の曝露状況

試験治療は試験 20090 で行った。アフリベルセプトの投与回数を表 2.7.6.2-7 に示し、網膜光凝固術の施行回数を表 2.7.6.2-8 に示す。

アフリベルセプト群 60 例では、試験治療が行われた 116 眼に対して 100 眼（86.2%）で 1 回、16 眼（13.8%）で 2 回アフリベルセプトが投与された。網膜光凝固術群 29 例では、試験治療が行われた 54 眼に対して 6 眼（11.1%）で 1 回アフリベルセプトがレスキュー投与され、48 眼（88.9%）には投与されなかった。

また、アフリベルセプト群 60 例では、116 眼に対して 6 眼（5.2%）で 1 回網膜光凝固術がレスキュー施行され、110 眼（94.8%）には施行されなかった。網膜光凝固術群 29 例では、54 眼に対して 50 眼（92.6%）で 1 回、2 眼（3.7%）で 2 回、2 眼（3.7%）で 3 回網膜光凝固術が施行された。

表 2.7.6.2-7 試験 20090 でのアフリベルセプトの投与回数（本試験に組み入れられた被験者）

	Aflibercept (N=60)	Laser (N=29)	Total (N=89)
Number of subjects treated [a]	60 (100.0%)	29 (100.0%)	89 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per subject			
0	0	26 (89.7%)	26 (29.2%)
1	4 (6.7%)	0	4 (4.5%)
2	46 (76.7%)	3 (10.3%)	49 (55.1%)
3	4 (6.7%)	0	4 (4.5%)
4	6 (10.0%)	0	6 (6.7%)
Number of eyes treated [a, b]	116 (100.0%)	54 (100.0%)	170 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye			
0	0	48 (88.9%)	48 (28.2%)
1	100 (86.2%)	6 (11.1%)	106 (62.4%)
2	16 (13.8%)	0	16 (9.4%)
Number of subjects with eligible eyes for Primary efficacy analysis	60	29	89
Number of eligible eyes for Primary efficacy analysis	116 (100.0%)	54 (100.0%)	170 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eligible eye for Primary efficacy analysis			
0	0	48 (88.9%)	48 (28.2%)
1	100 (86.2%)	6 (11.1%)	106 (62.4%)
2	16 (13.8%)	0	16 (9.4%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	60	29	89
Number of eyes treated at baseline [a, c]	114 (100.0%)	54 (100.0%)	168 (100.0%)
Number of aflibercept administrations (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	0	48 (88.9%)	48 (28.6%)
1	98 (86.0%)	6 (11.1%)	104 (61.9%)
2	16 (14.0%)	0	16 (9.5%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercept or with laser treatment.
Aflibercept administrations for the Laser arm are rescue treatments.
a: This row presents the denominator for calculation of percentages in rows below.
b: Number of eyes treated includes all treated eyes, including also eyes for which treatment started only after the baseline visit.
c: Number of eyes treated at baseline includes all eyes for which treatment occurred at the baseline visit.
Study intervention as in previous study 20090.
Source: PH-41618/Table 14.1.3/1

表 2.7.6.2-8 試験 20090 での網膜光凝固術の施行回数（本試験に組み入れられた被験者）

	Aflibercept (N=60)	Laser (N=29)	Total (N=89)
Number of subjects treated	60 (100.0%)	29 (100.0%)	89 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per subject			
0	56 (93.3%)	0	56 (62.9%)
1	2 (3.3%)	4 (13.8%)	6 (6.7%)
2	2 (3.3%)	23 (79.3%)	25 (28.1%)
4	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
6	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Number of eyes treated [a, b]	116 (100.0%)	54 (100.0%)	170 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye			
0	110 (94.8%)	0	110 (64.7%)
1	6 (5.2%)	50 (92.6%)	56 (32.9%)
2	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)
3	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)
Number of subjects with eligible eyes for Primary efficacy analysis	60	29	89
Number of eligible eyes for Primary efficacy analysis	116 (100.0%)	54 (100.0%)	170 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eligible eye for Primary efficacy analysis			
0	110 (94.8%)	0	110 (64.7%)
1	6 (5.2%)	50 (92.6%)	56 (32.9%)
2	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)
3	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)
Number of subjects with eyes treated at baseline	60	29	89
Number of eyes treated at baseline [a, c]	114 (100.0%)	54 (100.0%)	168 (100.0%)
Number of laser treatments (including retreatment) per eye treated at baseline			
0	108 (94.7%)	0	108 (64.3%)
1	6 (5.3%)	50 (92.6%)	56 (33.3%)
2	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)
3	0	2 (3.7%)	2 (1.2%)

Subject/eyes treated refers to any study treatment, either with aflibercebt or with laser treatment.
Laser treatments for the aflibercept arm are rescue treatments.
a: This row presents the denominator for calculation of percentages in rows below.
b: Number of eyes treated includes all treated eyes, including also eyes for which treatment started only after the baseline visit.
c: Number of eyes treated at baseline includes all eyes for which treatment occurred at the baseline visit.
Study intervention as in previous study 20090.
In case multiple sessions of laser treatment were necessary within 1 week from baseline, they were counted as a single treatment.
Source: PH-41618/Table 14.1.3/3

2.7.6.2.2.3.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.2-9 に示す。

有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 93.3%（56/60 例）、網膜光凝固術群で 89.7%（26/29 例）であり、重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 25.0%（15 例）及び 48.3%（14 例）、試験中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 1.7%（1 例）及び 0%であった。

表 2.7.6.2-9 有害事象の要約（1 歳時まで）（本試験に組入れられた被験者）

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any ocular AE	35 (58.3%)	16 (55.2%)	51 (57.3%)
Any ocular AE on treated eye	34 (56.7%)	16 (55.2%)	50 (56.2%)
Any ocular AE on non treated eye	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Any systemic AE	48 (80.0%)	24 (82.8%)	72 (80.9%)
Any AE	56 (93.3%)	26 (89.7%)	82 (92.1%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	27 (45.0%)	11 (37.9%)	38 (42.7%)
MODERATE	20 (33.3%)	8 (27.6%)	28 (31.5%)
SEVERE	9 (15.0%)	7 (24.1%)	16 (18.0%)
Any aflibercept-related AE	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
MODERATE	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
SEVERE	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any photocoagulation-related AE	2 (3.3%)	9 (31.0%)	11 (12.4%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	2 (3.3%)	4 (13.8%)	6 (6.7%)
MODERATE	0	5 (17.2%)	5 (5.6%)
Any AE related to injection procedure	12 (20.0%)	0	12 (13.5%)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (8.3%)	4 (13.8%)	9 (10.1%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any SAE	15 (25.0%)	14 (48.3%)	29 (32.6%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
AEs in treated eye refers to study treatment in study 20090.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41618/Table 14.3.1/1

2.7.6.2.2.3.3 有害事象

2.7.6.2.2.3.3.1 試験治療を受けた眼の有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象の要約を表 2.7.6.2-10 に示す。

試験治療を受けた眼の有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 56.7%（34/60 例）、網膜光凝固術群で 55.2%（16/29 例）であり、試験治療を受けた眼の重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 11.7%（7 例）及び 6.9%（2 例）、試験治療を受けた眼の試験中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 1.7%（1 例）及び 0%であった。

表 2.7.6.2-10 試験治療を受けた眼の有害事象の要約（1 歳時まで）（本試験に組入れられた被験者）

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with ocular adverse events			
Any AE	34 (56.7%)	16 (55.2%)	50 (56.2%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	22 (36.7%)	9 (31.0%)	31 (34.8%)
MODERATE	8 (13.3%)	7 (24.1%)	15 (16.9%)
SEVERE	4 (6.7%)	0	4 (4.5%)
Any aflibercept-related AE	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
MODERATE	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
SEVERE	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any photocoagulation-related AE	2 (3.3%)	9 (31.0%)	11 (12.4%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	2 (3.3%)	4 (13.8%)	6 (6.7%)
MODERATE	0	5 (17.2%)	5 (5.6%)
Any AE related to injection procedure	11 (18.3%)	0	11 (12.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.7%)	4 (13.8%)	5 (5.6%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any SAE	7 (11.7%)	2 (6.9%)	9 (10.1%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41618/Table 14.3.1.1/1

試験治療を受けた眼の有害事象を表 2.7.6.2-11 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上であった試験治療を受けた眼の有害事象は、近視〔アフリベルセプト群 15.0%（9/60 例）、網膜光凝固術群 17.2%（5 例/29）〕、乱視〔8.3%（5 例）、20.7%（6 例）〕、網膜出血〔8.3%（5 例）、17.2%（5 例）〕、結膜炎〔5.0%（3 例）、10.3%（3 例）〕及び斜視〔3.3%（2 例）、10.3%（3 例）〕であった。

表 2.7.6.2-11 試験治療を受けた眼の有害事象（1 歳時まで）（本試験に組み入れられた被験者）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		34 (56.7%)	16 (55.2%)	50 (56.2%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Congenital myopia	先天性近視	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Eye disorders	眼障害	28 (46.7%)	14 (48.3%)	42 (47.2%)
Amblyopia	弱視	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Astigmatism	乱視	5 (8.3%)	6 (20.7%)	11 (12.4%)
Cataract	白内障	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Eye movement disorder	眼運動障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Hypermetropia	遠視	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Iris adhesions	虹彩癒着	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Keratitis	角膜炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Macular degeneration	黄斑変性	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Myopia	近視	9 (15.0%)	5 (17.2%)	14 (15.7%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Retinal detachment	網膜剥離	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	5 (8.3%)	5 (17.2%)	10 (11.2%)
Retinal neovascularisation	網膜血管新生	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Saccadic eye movement	衝動性眼球運動	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Strabismus	斜視	2 (3.3%)	3 (10.3%)	5 (5.6%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vitreoretinal traction syndrome	硝子体網膜牽引症候群	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (5.0%)	3 (10.3%)	6 (6.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (5.0%)	3 (10.3%)	6 (6.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Multiple use of single-use product	使い捨て製品の複数回使用	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Overdose	過量投与	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Nystagmus	眼振	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vasodilatation	血管拡張	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41618/Table 14.3.1.1/10

試験治療を受けなかった眼の有害事象はアフリベルセプト群で 50.0%（2/4 例）の被験者に認められ、網膜光凝固術群の 4 例では認められなかった。アフリベルセプト群で認められた事象は、網膜出血、未熟児網膜症、硝子体網膜牽引症候群及び結膜炎（各 25.0%、1 例）であった（PH-41618/Table 14.3.1.2/1）。

2.7.6.2.2.3.3.2 全身の有害事象

全身の有害事象の要約を表 2.7.6.2-12 に示す。

全身の有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 80.0%（48/60 例）、網膜光凝固術群で 82.2%（24/29 例）であり、全身の重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 18.3%（11 例）及び 44.8%（13 例）であった。試験中止に至った全身の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

表 2.7.6.2-12 全身の有害事象の要約（1 歳時まで）（本試験に組み入れられた被験者）

	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with systemic adverse events until 1 year of chronological age adverse events			
Any AE	48 (80.0%)	24 (82.8%)	72 (80.9%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	23 (38.3%)	12 (41.4%)	35 (39.3%)
MODERATE	19 (31.7%)	5 (17.2%)	24 (27.0%)
SEVERE	6 (10.0%)	7 (24.1%)	13 (14.6%)
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	11 (18.3%)	13 (44.8%)	24 (27.0%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: PH-41618/Table 14.3.1.3/1

全身の有害事象（各群で発現割合が高かった 5 事象）を表 2.7.6.2-13、すべての全身の有害事象を付表 2.7.6.2.a.1-1 に示す。

いずれかの群で発現割合が 10%以上であった全身の有害事象は、発熱〔アフリベルセプト群 16.7%（10/60 例）、網膜光凝固術群 6.9%（2/29 例）〕及び臍ヘルニア〔1.7%（1 例）、10.3%（3 例）〕であった。

表 2.7.6.2-13 全身の有害事象（1 歳時まで、各群で発現割合が高かった 5 事象）（本試験に組み入れられた被験者）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		48 (80.0%)	24 (82.8%)	72 (80.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.3%)	2 (6.9%)	4 (4.5%)
Anaemia	貧血	1 (1.7%)	2 (6.9%)	3 (3.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (25.0%)	8 (27.6%)	23 (25.8%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Vomiting	嘔吐	5 (8.3%)	0	5 (5.6%)
Diarrhoea	下痢	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.7%)	3 (10.3%)	4 (4.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (16.7%)	3 (10.3%)	13 (14.6%)
Pyrexia	発熱	10 (16.7%)	2 (6.9%)	12 (13.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (46.7%)	11 (37.9%)	39 (43.8%)
Bronchiolitis	細気管支炎	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (8.3%)	0	5 (5.6%)
Rhinitis	鼻炎	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (15.0%)	7 (24.1%)	16 (18.0%)
Apnoea	無呼吸	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41618/Table 14.3.1.3/10

2.7.6.2.2.3.3.3 試験治療と関連のある有害事象

2.7.6.2.2.3.3.3.1 アフリベルセプトと関連のある有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象のうち、アフリベルセプトと関連のある事象はアフリベルセプト群で 5.0%（3/60 例）、網膜光凝固術群で 3.4%（1/29 例）に認められた。当該事象は、アフリベルセプト群では黄斑線維症、網膜動脈閉塞、網膜剥離、網膜出血、網膜血管新生、網膜血管障害及び硝子体混濁（各 1.7%、1 例）であり、網膜光凝固術群では網膜剥離（3.4%、1 例）であった（PH-41618/Table 14.3.1.1/28）。

全身の有害事象

アフリベルセプトと関連のある全身の有害事象は、いずれの群でも認められなかった（PH-41618/Table 14.3.1.3/28）。

2.7.6.2.2.3.3.3.2 注射手技と関連のある有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象のうち、注射手技と関連のある事象はアフリベルセプト群で 18.3%（11/60 例）に認められ、網膜光凝固術群では認められなかった。アフリベルセプト群での当該事象は、結膜出血及び眼圧上昇（各 5.0%、3 例）、網膜出血及び注射部位出血（各

3.3%、2 例）、角膜浮腫、硝子体混濁及び注射部位反応（各 1.7%、1 例）であった（PH-41618/Table 14.3.1.1/37）。

全身の有害事象

注射手技と関連のある全身の有害事象は、アフリベルセプト群で 1.7%（1/60 例）に認められ、網膜光凝固術群では認められなかった。アフリベルセプト群での当該事象は、疼痛（1.7%、1 例）であった（PH-41618/Table 14.3.1.3/37）。

2.7.6.2.2.3.3.3 網膜光凝固術と関連のある有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象

試験治療を受けた眼の有害事象のうち、網膜光凝固術と関連のある事象はアフリベルセプト群で 3.3%（2/60 例）、網膜光凝固術群で 31.0%（9/29 例）に認められた。当該事象は、アフリベルセプト群では結膜浮腫、近視、斜視及び眼瞼腫脹（各 1.7%、1 例）であり、網膜光凝固術群では近視及び網膜出血（各 13.8%、4 例）、先天性近視、乱視、角膜浮腫、眼瞼浮腫、虹彩癒着及び処置後浮腫（各 3.4%、1 例）であった（PH-41618/Table 14.3.1.1/46）。

全身の有害事象

網膜光凝固術と関連のある全身の有害事象は、いずれの群でも認められなかった（PH-41618/Table 14.3.1.3/46）。

2.7.6.2.2.3.3.4 有害事象の重症度

試験治療を受けた眼の有害事象のうち、重症度が高度の事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 6.7%（4/60 例）、網膜光凝固術群で 0%であった。アフリベルセプト群での当該事象は、網膜剥離〔5.0%（3 例）〕、黄斑線維症、近視及び網膜血管新生〔各 1.7%（1 例）〕であった（PH-41618/Table 14.3.1.1/64）。

全身の有害事象のうち、重症度が高度の事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 10.0%（6 例）、網膜光凝固術群で 24.1%（7 例）であった。当該事象は、脳幹聴性誘発電位異常及び耳音響放射検査異常〔アフリベルセプト群 3.3%（2 例）、網膜光凝固術群 0%〕、細気管支炎〔1.7%（1 例）、3.4%（1 例）〕、先天性難聴、気道感染、小脳萎縮、神経発達障害、気管支肺異形成症、咳嗽、肺高血圧症及び鼡径部ヘルニア修復〔各 1.7%（1 例）、0%〕、貧血、肺動脈弁狭窄、感音性難聴、鼡径ヘルニア、乳児無呼吸、呼吸停止及び呼吸窮迫〔0%、3.4%（1 例）〕であった（PH-41618/Table 14.3.1.3/64）。

2.7.6.2.2.3.4 死亡

データカットオフ時点までに、死亡は認められなかった（PH-41618/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.2.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を付表 2.7.6.2.a.1-2 に示す。

試験治療を受けた眼の重篤な有害事象

試験治療を受けた眼の重篤な有害事象を表 2.7.6.2-14 に示す。

試験治療を受けた眼の重篤な有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 11.7%（7/60 例）、網膜光凝固術群で 6.9%（2/29 例）であった。当該事象は、アフリベルセプト群では網膜

剥離（5.0%、3/60 例）、網膜出血（3.3%、2 例）、角膜浮腫、黄斑変性、網膜血管新生、未熟児網膜症、硝子体出血、硝子体混濁、過量投与、眼圧上昇及び網膜芽細胞腫（各 1.7%、1 例）、網膜光凝固術群では網膜剥離及び結膜炎（各 3.4%、1/29 例）であった。

試験治療を受けた眼の重篤な有害事象のうち、アフリベルセプトと関連のある事象として、アフリベルセプト群では網膜剥離（1 例）がみられ、重症度は高度で転帰は未回復であった。また、網膜光凝固術群では網膜剥離（1 例）がみられ、重症度は中等度で転帰は軽快であった。網膜光凝固術と関連のある事象はみられなかった（表 2.7.6.2-10）。注射手技と関連のある事象として、アフリベルセプトを過量投与された被験者で眼圧上昇及び角膜浮腫がみられ、いずれの事象も重症度は中等度で、転帰は回復であった。

表 2.7.6.2-14 試験治療を受けた眼の重篤な有害事象（1 歳時まで）（本試験に組み入れられた被験者）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		7 (11.7%)	2 (6.9%)	9 (10.1%)
Eye disorders	眼障害	6 (10.0%)	1 (3.4%)	7 (7.9%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Macular degeneration	黄斑変性	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Retinal detachment	網膜剥離	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Retinal neovascularisation	網膜血管新生	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Overdose	過量投与	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41618/Table 14.3.1.1/19

試験治療を受けなかった眼の重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった（PH-41618/Table 14.3.1.2/4）。

全身の重篤な有害事象

全身の重篤な有害事象を表 2.7.6.2-15 に示す。

全身の重篤な有害事象の発現割合は、アフリベルセプト群で 18.3%（11/60 例）、網膜光凝固術群で 44.8%（13/29 例）であった。

各群で 2 例以上に認められた全身の重篤な有害事象は、アフリベルセプト群では細気管支炎（3.3%、2 例）、網膜光凝固術群では乳児無呼吸（6.9%、2 例）であった。

全身の重篤な有害事象のうち、アフリベルセプト、注射手技又は網膜光凝固術に関連した事象はみられなかった（表 2.7.6.2-12）。

重篤な有害事象の詳細は、PH-41618/Section 15 を参照。

表 2.7.6.2-15 全身の重篤な有害事象（1 歳時まで）（本試験に組み入れられた被験者）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		11 (18.3%)	13 (44.8%)	24 (27.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (5.0%)	3 (10.3%)	6 (6.7%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Intestinal prolapse	腸管脱	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Mechanical ileus	機械的イレウス	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (8.3%)	4 (13.8%)	9 (10.1%)
Bronchiolitis	細気管支炎	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Postoperative adhesion	術後癒着	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Spinal cord lipoma	脊髄脂肪腫	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Cerebellar atrophy	小脳萎縮	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infantile spasms	点頭てんかん	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.0%)	5 (17.2%)	8 (9.0%)
Apnoea	無呼吸	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Bronchopulmonary disease	気管支肺疾患	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41618/Table 14.3.1.3/19

2.7.6.2.2.3.6 その他の重要な有害事象

本試験期間中にその他の重要な有害事象は認められなかった（PH-41618/Listing 16.2.7）。

2.7.6.2.2.3.7 安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.2.2.3.7.1 理学的検査及びバイタルサイン

体長（平均値±SD）は、試験 20275 のベースラインではアフリベルセプト群及び網膜光凝固術群でそれぞれ 64.52±4.29cm 及び 63.09±4.53cm、1 歳時では 69.61±3.42cm 及び 70.44±5.66cm であり、群間で同様であった（PH-41618/Table 14.3.3.1/4）。

頭囲（平均値±SD）は、試験 20275 のベースラインではアフリベルセプト群及び網膜光凝固術群でそれぞれ 41.09±2.34cm 及び 41.85±2.30cm、1 歳時では 43.30±2.15cm 及び 44.03±2.37cm であり、群間で同様であった（PH-41618/Table 14.3.3.1/5）。

体重（平均値±SD）は、試験 20275 のベースラインではアフリベルセプト群及び網膜光凝固術群でそれぞれ 6.5944±1.1294kg 及び 6.4480±1.2070kg、1 歳時では 7.8587±1.1968kg 及び 7.6231±0.7757kg であり、群間で同様であった（PH-41618/Table 14.3.3.1/6）。

2.7.6.2.2.3 結論

試験 20090 での試験治療後 24 週目で認められた効果は、1 歳時（試験 20275 での追跡調査期間約 3 ヵ月）においてもおおむね維持されていた。

本試験に組入れられた被験者に死亡は認められず、1 歳時までの安全性はアフリベルセプトの硝子体内投与で知られている安全性プロファイルから予測される範囲内であり、試験 20275 からの新たな安全性の懸念はみられなかった。

以上のように、本試験に組入れられた被験者の 50%以上で 1 歳時来院が実施された時点での中間解析で有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2.a 付録

2.7.6.2.a.1 全体集団..... 2

付表 2.7.6.2.a.1-1 全身の有害事象（全体集団、本試験に組入れられた被験者）..... 2

付表 2.7.6.2.a.1-2 重篤な有害事象の一覧（全体集団、本試験に組入れられた被験者）..... 6

2.7.6.2.a.2 日本人集団/外国人集団別..... 25

付表 2.7.6.2.a.2-1 被験者の内訳（日本人集団/外国人集団、試験 20090 に組入れられた被験者）..... 25

付表 2.7.6.2.a.2-2 人口統計学的特性（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 27

付表 2.7.6.2.a.2-3 試験 20090 でのベースライン特性（被験者別）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 31

付表 2.7.6.2.a.2-4 試験 20090 でのベースライン特性（眼別）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 33

付表 2.7.6.2.a.2-5 有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 35

付表 2.7.6.2.a.2-6 試験治療を受けた眼の有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 37

付表 2.7.6.2.a.2-7 試験治療を受けた眼の有害事象（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 39

付表 2.7.6.2.a.2-8 全身の有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 41

付表 2.7.6.2.a.2-9 全身の有害事象（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）..... 43

2.7.6.2.a.1 全体集団

付表 2.7.6.2.a.1-1 全身の有害事象（全体集団、本試験に組入れられた被験者）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		48 (80.0%)	24 (82.8%)	72 (80.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.3%)	2 (6.9%)	4 (4.5%)
Anaemia	貧血	1 (1.7%)	2 (6.9%)	3 (3.4%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Splenomegaly	脾腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Thymus enlargement	胸腺腫大	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Bradycardia	徐脈	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Tachycardia	頻脈	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	6 (10.0%)	4 (13.8%)	10 (11.2%)
Ankyloglossia congenital	先天性舌小帯短縮症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cerebral palsy	脳性麻痺	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Congenital arterial malformation	先天性動脈奇形	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Craniotabes	頭蓋癆	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Cryptorchism	停留精巣	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Deafness congenital	先天性難聴	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Developmental hip dysplasia	発育性股関節形成不全	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Hydrocele	陰嚢水瘤	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Laryngomalacia	喉頭軟化症	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Patent ductus arteriosus	動脈管開存症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (3.3%)	3 (10.3%)	5 (5.6%)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Hypoacusis	聴力低下	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Adrenomegaly	副腎肥大	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	15 (25.0%)	8 (27.6%)	23 (25.8%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Cheilitis	口唇炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Constipation	便秘	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Diarrhoea	下痢	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Intestinal prolapse	腸管脱	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Mechanical ileus	機械的イレウス	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.7%)	3 (10.3%)	4 (4.5%)
Vomiting	嘔吐	5 (8.3%)	0	5 (5.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (16.7%)	3 (10.3%)	13 (14.6%)
Developmental delay	発育遅延	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Pain	疼痛	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Pyrexia	発熱	10 (16.7%)	2 (6.9%)	12 (13.5%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gallbladder disorder	胆嚢障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Hepatic lesion	肝病変	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	28 (46.7%)	11 (37.9%)	39 (43.8%)
Abdominal wall infection	腹壁感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Asymptomatic COVID-19	無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Bronchiolitis	細気管支炎	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Bronchitis	気管支炎	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Ear infection	耳感染	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Gastrointestinal candidiasis	消化器カンジダ症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Infection	感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Nail infection	爪感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (8.3%)	0	5 (5.6%)
Neonatal infection	新生児感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Otitis media	中耳炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Otosalpingitis	耳管炎	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Pneumonia	肺炎	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Rhinitis	鼻炎	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Sepsis	敗血症	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Viral sepsis	ウイルス性敗血症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Postoperative adhesion	術後癒着	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Investigations	臨床検査	7 (11.7%)	1 (3.4%)	8 (9.0%)
Body temperature increased	体温上昇	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Brain stem auditory evoked response abnormal	脳幹聴性誘発電位異常	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Otoacoustic emissions test abnormal	耳音響放射検査異常	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	3 (5.0%)	0	3 (3.4%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	7 (11.7%)	2 (6.9%)	9 (10.1%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Hypophagia	過小食	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (6.7%)	1 (3.4%)	5 (5.6%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Osteopenia	骨減少症	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Pathological fracture	病的骨折	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Rickets	くる病	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Cerebral haemangioma	脳血管腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Haemangioma	血管腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Spinal cord lipoma	脊髄脂肪腫	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	9 (15.0%)	2 (6.9%)	11 (12.4%)
Arachnoid cyst	くも膜嚢胞	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cerebellar atrophy	小脳萎縮	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Infantile spasms	点頭てんかん	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Motor developmental delay	運動発達遅滞	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Movement disorder	運動障害	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Neonatal seizure	新生児痙攣	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Tethered cord syndrome	脊髄係留症候群	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Tremor	振戦	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Neurodevelopmental disorder	神経発達障害	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Psychomotor retardation	精神運動制止遅滞	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.3%)	2 (6.9%)	4 (4.5%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Haematuria	血尿	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Nephrocalcinosis	腎石灰沈着症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Pyelocaliectasis	腎盂腎杯拡張症	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (15.0%)	7 (24.1%)	16 (18.0%)
Apnoea	無呼吸	3 (5.0%)	2 (6.9%)	5 (5.6%)
Bronchopulmonary disease	気管支肺疾患	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Catarrh	カタル	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Cough	咳嗽	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (6.9%)	2 (2.2%)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Stridor	上気道性喘鳴	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (21.7%)	3 (10.3%)	16 (18.0%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Dermatitis	皮膚炎	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	3 (5.0%)	1 (3.4%)	4 (4.5%)
Eczema	湿疹	2 (3.3%)	1 (3.4%)	3 (3.4%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Eczema infantile	乳児湿疹	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

2.7.6.2.a 付録

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=60 (100%)	Laser N=29 (100%)	Total N=89 (100%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Intertrigo	間擦疹	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Miliaria	汗疹	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Rash	発疹	2 (3.3%)	0	2 (2.2%)
Rash macular	斑状皮疹	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Uncoded		1 (1.7%)	1 (3.4%)	2 (2.2%)
CEREBRAL VENTRICLE DILATATION		1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
CRANEO-SYNOSTOSIS		0	1 (3.4%)	1 (1.1%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (1.7%)	0	1 (1.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: PH-41618/Table 14.3.1.3/10

付表 2.7.6.2.a.1-2 重篤な有害事象の一覧（全体集団、本試験に組入れられた被験者）

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
Treatment group: Aflibercept											
[redacted]/ 1[redacted]/M/A	Injury, poisoning and procedural complications/ Subdural haematoma（硬膜下血腫）/ ACUTE SUBDURAL HAEMATOMA	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/306/ [redacted]/339	34	NOT APPLICABLE/	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 9[redacted]/F/W	Vascular disorders/ Cyanosis（チアノーゼ）/ CLINICAL OBSERVATION OF CYANOSIS	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]/39/ [redacted]/43	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Surgical and medical procedures/ Inguinal hernia repair（鼠径部ヘルニア修復）/ WORSENING OF INGUINAL HERNIA - BOTH SITES OPERATED	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]/55/ [redacted]/57	3	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ [redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Bronchopulmonary disease（気管支肺疾患）/ RESPIRATORY EXACERBATION (BRONCHO PULMONARY DISEASE)	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/182/ [redacted]20[redacted]/183	2	NOT APPLICABLE/	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Gastroenteritis（胃腸炎）/ GASTROENTERITIS	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/282/ [redacted]20[redacted]/287	6	NOT APPLICABLE/	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Nervous system disorders/ Infantile spasms（点頭てんかん）/ SYNDROME OF WEST	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/222/ [redacted]20[redacted]/264	43	NOT APPLICABLE/	YES/NONE	RECOVERING/ RESOLVING

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT STAGE 4B	NO	SEVERE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/164/ --------		NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Apnoea（無呼吸）/ APNEAS	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/50/ [redacted]20[redacted]/53	4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ [redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT STAGE V	NO	SEVERE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/224/ --------		NOT APPLICABLE/	NO/NONE	
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT STAGE 4B	NO	SEVERE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/164/ --------		NOT APPLICABLE/	YES/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 7[redacted]/F/W	Gastrointestinal disorders/ Gastrooesophageal reflux disease（胃食道逆流性疾患）/ GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/105/ -- -------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERING/ RESOLVING

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 8[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Gastroenteritis salmonella（サルモネラ菌性胃腸炎）/ ENTERITIS CAUSED BY SALMONELLA ENTERITIDIS	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/158/ [redacted]20[redacted]/162	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 5[redacted]/F/W	Injury, poisoning and procedural complications/ Postoperative adhesion（術後癒着）/ FIBROUS STRIPS IN ABDOMINAL CAVITY AFTER PREVIOUS ABDOMINAL SURGERY	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/153/ [redacted]20[redacted]/169	17	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Gastrointestinal disorders/ Vomiting（嘔吐）/ VOMITING	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/131/ [redacted]20[redacted]/134	4	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 4[redacted]/F/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumonia aspiration（誤嚥性肺炎）/ ASPIRATION BRONCHOPNEUMONIA	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/28/ [redacted]20[redacted]/33	6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal haemorrhage（網膜出血）/ SUBRETINAL HAEMORRHAGE LEFT EYE	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/64/ [redacted]20[redacted]/71	8	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ ACUTE BRONCHIOLITIS	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/52/ [redacted]20[redacted]/57	6	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ [redacted]/F/W	Eye disorders/ Retinopathy of prematurity（未熟児網膜症）/ RIGHT EYE WORSENING OF ROP	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/260/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinopathy of prematurity（未熟児網膜症）/ LEFT EYE WORSENING OF ROP	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/261/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 3[redacted]/F/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT - LEFT EYE	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/147/ ----------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal haemorrhage（網膜出血）/ INTRARETINAL HEMORRHAGE - LEFT EYE	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/119/ --------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Vitreous haemorrhage（硝子体出血）/ PARTIAL VITROUS HEMORRHAGE - LEFT EYE	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/119/ --------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ [redacted]/F/W	Eye disorders/ Retinal neovascularisation（網膜血管新生）/ LEFT EYE-POSTERIO POLE-RETINAL FIBROVASCULAR ORGANISATION	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/240/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Vitreous opacities（硝子体混濁）/ DENSE VITREOUS-LEFT EYE	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/240/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 3[redacted]/F/W	Eye disorders/ Macular degeneration（黄斑変性）/ MACULAR ATROPHY- RIGHT EYE	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/147/ - ----------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 9[redacted]/F/B	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20[redacted]/35/ 20[redacted]/41	7	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20[redacted]/42/ 20[redacted]/46	5	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Respiratory tract infection（気道感染）/ RESPIRATORY INFECTION	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20[redacted]/56/ 20[redacted]/65	10	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 12[redacted]/F/W	Infections and infestations/ COVID-19（ＣＯＶＩＤ－１９）/ COVID 19	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted] 20[redacted]/23/ 20[redacted]/48	26	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Pneumonia（肺炎）/ BILATERAL PNEMONIA	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted] 20[redacted]/23/ 20[redacted]/48	26	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 5[redacted]/M/W	Gastrointestinal disorders/ Mechanical ileus（機械的イレウス）/ ILEUS ADHESIVUS	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/81/ [redacted]20[redacted]/91	11	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 8[redacted]/M/W	Investigations/ Intraocular pressure increased（眼圧上昇）/ INCREASED INTRAOCULAR PRESSURE OF THE RIGHT EYE	YES	MODERATE	NO/YES/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/1/ [redacted]20[redacted]/2	2	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Eye disorders/ Corneal oedema（角膜浮腫）/ CORNEAL EDEMA OF THE RIGHT EYE	YES	MODERATE	NO/YES/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/1/ [redacted]20[redacted]/1	1	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	Injury, poisoning and procedural complications/ Overdose（過量投与）/ OVERDOSING AFLIBERCEPT OF THE RIGHT EYE	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/1/ [redacted]20[redacted]/1	1	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ SUSPECTED RETINOBLASTOMA RE	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/139/ --------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ LE, SUSPECTED RETINOBLASTOMA	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/174/ --------		NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] /M/W	Nervous system disorders/ Cerebellar atrophy（小脳萎縮）/ CEREBELLAR ATROPHY	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/216/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ RETINOBLASTOMA RIGHT EYE, GROUP B INTERNATIONAL CLASSSIFICATION OF RETINOBLASTOMA	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/139/ - --------		NOT APPLICABLE/	YES/NONE	
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Retinoblastoma（網膜芽細胞腫）/ RETINOBLASTONA LEFT EYE, GROUP A INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF RETINOBLASTOMA	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/174/ - --------		NOT APPLICABLE/	YES/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 6[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ ----------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ ----------		NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted] [redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT RIGHT EYE	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ PARTIAL RETINAL DETACHMENT LEFT EYE	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/90/ 20[redacted]/195	106	NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
Treatment group: Laser											
[redacted]/ 7[redacted]/M/A	Gastrointestinal disorders/ Intestinal prolapse（腸管脱）/ PROLAPSE OF INTESTINAL	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/76/ [redacted]20[redacted]/126	51	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 5[redacted]/F/W	Investigations/ C-reactive protein increased（Ｃ－反応性蛋白増加）/ C-REACTIVE PROTEIN INCREASED AFTER VACCINATION	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/19/ [redacted]20[redacted]/19	1	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Rhinitis（鼻炎）/ INFECTIOUS RHINITIS	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/24/ [redacted]20[redacted]/27	4	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted]/ 5[redacted]/M/W	Infections and infestations/ Bronchiolitis（細気管支炎）/ BRONCHIOLITIS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/83/ [redacted]20[redacted]/105	23	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 6 /F/W	Infections and infestations/ Laryngitis（喉頭炎）/ MILD ACUTE LARYNGITIS	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20 /161/ 20 /168	8	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory distress（呼吸窮迫）/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20 /71/ 20 /93	23	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 9 /F/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Infantile apnoea（乳児無呼吸）/ LONG LASTING APNEIC PAUSE APNEA OF PREMATURITY	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Other Medically Important Serious Event	[redacted] 20 /10/ 20 /20	11	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 6 /M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Apnoea（無呼吸）/ DRUG-INDUCED APNEA	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20 /1/ 20 /14	14	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Cardiac disorders/ Pulmonary valve stenosis（肺動脈弁狭窄）/ VALVULAR PULMONARY STENOSIS	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted] 20 /4/ 20 /10	7	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment-emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 7[redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Respiratory arrest（呼吸停止）/ RESPIRATORY ARREST	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Is Life Threatening, Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/20/ [redacted]20[redacted]/21	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 11[redacted]/M/W	Gastrointestinal disorders/ Inguinal hernia（鼠径ヘルニア）/ INGUINAL HERNIA WORSENING	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/129/ [redacted]20[redacted]/130	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Gastrointestinal disorders/ Abdominal adhesions（腹部癒着）/ ADHERENT APPENDIX	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/129/ [redacted]20[redacted]/130	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
[redacted] 7[redacted]/F/W	Infections and infestations/ Upper respiratory tract infection（上気道感染）/ SUSPECTED UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/47/ [redacted]20[redacted]/50	4	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED
	Infections and infestations/ Conjunctivitis（結膜炎）/ CONJUNCTIVITIS IN RIGHT EYE	YES	MILD	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/30/ [redacted]20[redacted]/37	8	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERING/ RESOLVING

Unique Subject Identifier/Age/Sex/Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] 1[redacted]/M/W	Congenital, familial and genetic disorders/ Cerebral palsy（脳性麻痺）/ INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS ATOPIC FORM	NO	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/343/ ----------		NOT APPLICABLE/	YES/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 7[redacted]/M/W	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT (ROP 4A)	YES	MODERATE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/29/ ----------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Eye disorders/ Retinal detachment（網膜剥離）/ RETINAL DETACHMENT (ROP 4B)	NO	MODERATE	YES/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity, Other Medically Important Serious Event	[redacted]20[redacted]/71/ ----------		DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	NO/OTHER	RECOVERING/ RESOLVING
[redacted]/ 6[redacted]/M/W	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Infantile apnoea（乳児無呼吸）/ APNEA OF PREMATURITY	YES	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Is Life Threatening	[redacted]20[redacted]/19/ [redacted]20[redacted]/20	2	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted]/ 8[redacted]/F/W	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Spinal cord lipoma（脊髄脂肪腫）/ LIPOMA OF THE TERMINAL FILAMENT OF THE SPINAL CORD, LOCATED AT THE LEVEL OF L3-L4 SPINES	NO	MILD	NO/NO/NO	NO	Congenital Anomaly or Birth Defect	[redacted]20[redacted]/79/ ----------		NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
[redacted]/ 6[redacted]/F/W	Gastrointestinal disorders/ Necrotising colitis（壊死性大腸炎）/ NECROTISING ENTEROCOLITIS	YES	MODERATE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization	[redacted]20[redacted]/2/ [redacted]20[redacted]/15	14	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	YES/NONE	RECOVERED/ RESOLVED

Unique Subject Identifier/Age/Sex/ Race	Primary SOC/ preferred term/ reported term	Treatment - emergent	Severity/ Intensity	Related to aflibercept/injection procedure/laser photocoagulation	Related to protocol-required procedure	Reason(s) for seriousness	Onset date/ study day Stop date/ study day	Duration (days)	Action taken with aflibercept/laser photocoagulation	Remedial drug therapy/ Other specific actions(s) of adverse event	Outcome/ specify
[redacted] /M/W	Nervous system disorders/ Intellectual disability（知的能力障害）/ GROSS MENTAL RETARDATION	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/304/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	Congenital, familial and genetic disorders/ Cerebral palsy（脳性麻痺）/ CEREBRAL PALSY - SPASTIC PARALYSIS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/311/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	RECOVERING/ RESOLVING
	Ear and labyrinth disorders/ Deafness neurosensory（感音性難聴）/ SEVERE SENSORINEURAL HEARING LOSS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/190/ ----------		NOT APPLICABLE/	NO/OTHER	
	Nervous system disorders/ Dystonia（ジストニア）/ SEVERE DYSTONIC ATTACKS	NO	SEVERE	NO/NO/NO	NO	Requires or Prolongs Hospitalization, Persist or Signif Disability/Incapacity	[redacted]20[redacted]/297/ [redacted]20[redacted]/311	15	NOT APPLICABLE/	YES/OTHER	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE

Race: A=Asian B=Black or African American W=White AI=American Indian or Alaska Native NH=Native Hawaiian or Other Pacific Islander NR=Not Reported M=Multiple.
SOC = System Organ Class.
Sex: F = Female, M = Male.
Age: at randomization in days for 20090 and in months for 20275 as collected on the CRF. Subjects with an SAE in both studies will be listed separately.
If AE started on or before end of drug administration, study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset date of AE minus medication start date) plus 1 day.
If AE started after end of drug administration, study day is calculated from the last day of study drug administration. (Onset date of AE minus end date of medication) for 'Onset date' or for 'Stop date' in case the AE started or stopped before start of treatment, respectively.

TEAE is defined as AE that is observed or reported after the first and not later than 30 days after the first administration of study treatment.
Study intervention as in previous study 20090.
Source: PH-41618/Table 14.3.2/2

2.7.6.2.a.2 日本人集団/外国人集団別

付表 2.7.6.2.a.2-1 被験者の内訳（日本人集団/外国人集団、試験 20090 に組入れられた被験者）

日本人集団

Disposition	Aflibercept (N=10)	Laser (N=7)	Total (N=17)
Number of subjects			
Enrolled in study 20090			17
Screening failures/non-randomized in 20090			0
Randomized in study 20090	10 (100.0%)	7 (100.0%)	17 (100.0%)
Drop out without treatment	0	1 (14.3%)	1 (5.9%)
Treated	10 (100.0%)	6 (85.7%)	16 (94.1%)
Did not complete study treatment in study 20090	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Completed study treatment in 20090	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)
Did not complete study 20090	1 (10.0%)	1 (14.3%)	2 (11.8%)
Completed study 20090	9 (90.0%)	6 (85.7%)	15 (88.2%)
Enrolled into extension 20275	8 (80.0%)	3 (42.9%)	11 (64.7%)
Screen failure in study 20275	0	0	0
Discontinued study 20275 prior to 1 year of age visit	0	0	0
Completed 1 year of age visit	6 (60.0%)	2 (28.6%)	8 (47.1%)
All subjects entering extension study 20275	8 (80.0%)	3 (42.9%)	11 (64.7%)

Treatment completed (20090): Subject had assessments of retreatment/rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer as long as at least one eye completed the treatment.
Study completion (20090): Subject completed Week 24 or Week 27 if applicable due to retreatment or rescue treatment.
Screen failures in extension study 20275 are subjects for whom informed consent has been obtained but who do not subsequently enter the study.
Source: 20275_JP/Table 14.1.1/1

外国人集団

Disposition	Aflibercept (N=65)	Laser (N=36)	Total (N=104)
Number of subjects			
Enrolled in study 20090			104
Screening failures/non-randomized in 20090			3
Randomized in study 20090	65 (100.0%)	36 (100.0%)	101 (100.0%)
Drop out without treatment	0	4 (11.1%)	4 (4.0%)
Treated	65 (100.0%)	32 (88.9%)	97 (96.0%)
Did not complete study treatment in study 20090	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Completed study treatment in 20090	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Did not complete study 20090	6 (9.2%)	6 (16.7%)	12 (11.9%)
Completed study 20090	59 (90.8%)	30 (83.3%)	89 (88.1%)
Enrolled into extension 20275	53 (81.5%)	26 (72.2%)	79 (78.2%)
Screen failure in study 20275	0	0	0
Discontinued study 20275 prior to 1 year of age visit	0	0	0
Completed 1 year of age visit	33 (50.8%)	19 (52.8%)	52 (51.5%)
All subjects entering extension study 20275	52 (80.0%)	26 (72.2%)	78 (77.2%)

Treatment completed (20090): Subject had assessments of retreatment/rescue criteria up to and including Week 20 (or Week 23 if performed due to retreatment or rescue treatment) and received all intended treatments (retreatment and rescue treatment) as prescribed in the study protocol.
A subject is considered as treatment completer as long as at least one eye completed the treatment.
Study completion (20090): Subject completed Week 24 or Week 27 if applicable due to retreatment or rescue treatment.
Screen failures in extension study 20275 are subjects for whom informed consent has been obtained but who do not subsequently enter the study.
Source: 20275_JP/Table 14.1.1/1

付表 2.7.6.2.a.2-2 人口統計学的特性（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Sex			
Male	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)
Female	4 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)
Race			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
ASIAN	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
ASIAN INDIAN	0	0	0
ASIAN: OTHER	0	0	0
CHINESE	0	0	0
JAPANESE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
KOREAN	0	0	0
MULTIPLE	0	0	0
Region			
Japan	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
Gestational age at birth in study 20090 (weeks)			
n	8	3	11
Mean (SD)	25w 1d (1.3)	26w 0d (1.9)	25w 2d (1.5)
Median	24w 6d	26w 5d	25w 2d
Min, Max	23, 27	24, 27	23, 27
Chronological age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	8	3	11
Mean (SD)	9.6 (1.9)	12.0 (3.7)	10.3 (2.5)
Median	9.5	11.4	9.6
Min, Max	7, 12	9, 16	7, 16
Post-menstrual age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	8	3	11
Mean (SD)	34w 4d (2.1)	37w 5d (4.6)	35w 3d (3.1)
Median	34w 5d	35w 1d	35w 1d
Min, Max	32, 37	35, 43	32, 43
Chronological age at start of 20275 (month)			
n	8	3	11
Mean (SD)	9.4 (2.1)	9.7 (1.2)	9.5 (1.9)
Median	10.0	9.0	9.0
Min, Max	7, 12	9, 11	7, 12
Gestational age group (3-level)			
<24 weeks	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
>=24 to <27 weeks	6 (75.0%)	1 (33.3%)	7 (63.6%)
>=27 weeks	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
Weight at Birth (g)			
n	8	3	11
Mean (SD)	681.4 (162.7)	758.7 (256.5)	702.5 (181.7)
Median	661.0	860.0	684.0
Min, Max	471, 1020	467, 949	467, 1020
Baseline weight in study 20090 (g)			
n	8	3	11
Mean (SD)	1473.6 (503.88)	2103.3 (1181.3)	1645.4 (737.10)
Median	1342.0	1746.0	1361.0
Min, Max	990.0, 2534	1142, 3422	990.0, 3422
Baseline weight in study 20275 (kg)			
n	8	3	11
Mean (SD)	6.19 (0.83)	5.45 (1.88)	5.99 (1.14)
Median	6.31	6.00	6.07
Min, Max	5.0, 7.1	3.4, 7.0	3.4, 7.1

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Body length at birth(cm)			
n	8	3	11
Mean (SD)	31.11 (2.36)	32.63 (4.05)	31.53 (2.77)
Median	31.25	34.40	31.50
Min, Max	27.0, 35.5	28.0, 35.5	27.0, 35.5
Baseline length in study 20090 (cm)			
n	8	3	11
Mean (SD)	38.01 (4.17)	42.67 (7.02)	39.28 (5.18)
Median	37.35	42.00	37.50
Min, Max	32.0, 46.4	36.0, 50.0	32.0, 50.0
Baseline height in study 20275 (cm)			
n	8	3	11
Mean (SD)	62.26 (3.89)	60.17 (6.47)	61.69 (4.46)
Median	62.10	61.60	61.60
Min, Max	57.4, 67.2	53.1, 65.8	53.1, 67.2
Baseline head circumferences in study 20090 (cm)			
n	8	3	11
Mean (SD)	27.44 (2.25)	29.33 (3.60)	27.95 (2.63)
Median	27.10	29.20	27.30
Min, Max	24.0, 31.8	25.8, 33.0	24.0, 33.0
Baseline head circumferences in study 20275(cm)			
n	8	3	11
Mean (SD)	41.7 (1.6)	40.5 (3.1)	41.4 (2.0)
Median	42.0	39.6	41.9
Min, Max	39, 44	38, 44	38, 44
APGAR score 1 min after birth			
0-3	5 (62.5%)	1 (33.3%)	6 (54.5%)
4-7	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)
8-10	0	0	0
Not done	0	0	0
APGAR score 5 min after birth			
0-3	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)
4-7	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)
8-10	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
Not done	0	0	0
APGAR score 10 min after birth			
0-3	0	0	0
4-7	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
8-10	0	0	0
Not done	7 (87.5%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)
APGAR score 15 min after birth			
0-3	0	0	0
4-7	0	0	0
8-10	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Not done	7 (87.5%)	3 (100.0%)	10 (90.9%)

Study intervention as in previous study 20090.
Post-menstrual age at baseline = Gestational age at birth + Chronological age at baseline in study 20090.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/1

外国人集団

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Sex			
Male	29 (55.8%)	13 (50.0%)	42 (53.8%)
Female	23 (44.2%)	13 (50.0%)	36 (46.2%)
Race			
WHITE	44 (84.6%)	24 (92.3%)	68 (87.2%)
ASIAN: OTHER	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
ASIAN	5 (9.6%)	2 (7.7%)	7 (9.0%)
ASIAN INDIAN	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
ASIAN: OTHER	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
CHINESE	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
JAPANESE	0	0	0
KOREAN	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
MULTIPLE	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Region			
non Japan	52 (100.0%)	26 (100.0%)	78 (100.0%)
Gestational age at birth in study 20090 (weeks)			
n	52	26	78
Mean (SD)	26w 6d (2.1)	25w 5d (1.7)	26w 3d (2.0)
Median	26w 3d	25w 3d	26w 1d
Min, Max	24, 31	24, 31	24, 31
Chronological age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	52	26	78
Mean (SD)	10.4 (3.2)	10.2 (2.1)	10.3 (2.8)
Median	10.7	10.0	10.2
Min, Max	4, 19	6, 16	4, 19
Post-menstrual age at baseline in study 20090 (weeks)			
n	52	26	78
Mean (SD)	37w 1d (2.8)	35w 6d (1.9)	36w 5d (2.6)
Median	37w 1d	36w 1d	36w 3d
Min, Max	32, 44	32, 40	32, 44
Chronological age at start of 20275 (month)			
n	52	26	78
Mean (SD)	8.7 (1.3)	8.7 (1.5)	8.7 (1.4)
Median	9.0	8.0	8.5
Min, Max	6, 12	7, 12	6, 12
Gestational age group (3-level)			
<24 weeks	2 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (5.1%)
>=24 to <27 weeks	29 (55.8%)	18 (69.2%)	47 (60.3%)
>=27 weeks	21 (40.4%)	6 (23.1%)	27 (34.6%)
Weight at Birth (g)			
n	52	26	78
Mean (SD)	941.7 (313.4)	827.5 (256.6)	903.7 (299.0)
Median	905.5	765.0	857.0
Min, Max	410, 1780	470, 1500	410, 1780
Baseline weight in study 20090 (g)			
n	52	26	78
Mean (SD)	2144.4 (667.00)	1856.9 (508.48)	2048.6 (630.25)
Median	1975.0	1742.5	1915.0
Min, Max	800.0, 3800	898.0, 3608	800.0, 3800
Baseline weight in study 20275 (kg)			
n	51	25	76
Mean (SD)	6.66 (1.16)	6.57 (1.10)	6.63 (1.14)
Median	6.70	6.40	6.61
Min, Max	4.5, 10.6	4.4, 9.1	4.4, 10.6
Body length at birth(cm)			
n	49	25	74
Mean (SD)	34.54 (4.72)	33.02 (4.32)	34.03 (4.61)

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Median	34.00	34.00	34.00
Min, Max	26.0, 46.0	22.0, 43.0	22.0, 46.0
Baseline length in study 20090 (cm)			
n	48	25	73
Mean (SD)	42.52 (4.60)	40.94 (4.96)	41.98 (4.75)
Median	43.00	41.00	42.00
Min, Max	30.4, 52.0	28.0, 51.5	28.0, 52.0
Baseline height in study 20275 (cm)			
n	51	25	76
Mean (SD)	64.87 (4.28)	63.44 (4.29)	64.40 (4.31)
Median	65.00	64.00	65.00
Min, Max	57.0, 77.0	56.5, 75.0	56.5, 77.0
Baseline head circumferences in study 20090 (cm)			
n	50	24	74
Mean (SD)	30.78 (2.95)	29.92 (2.58)	30.50 (2.84)
Median	30.50	30.25	30.50
Min, Max	22.4, 37.0	24.0, 35.5	22.4, 37.0
Baseline head circumferences in study 20275(cm)			
n	51	24	75
Mean (SD)	41.0 (2.4)	42.0 (2.2)	41.3 (2.4)
Median	41.0	42.0	41.0
Min, Max	37, 47	37, 46	37, 47
APGAR score 1 min after birth			
0-3	15 (28.8%)	8 (30.8%)	23 (29.5%)
4-7	26 (50.0%)	16 (61.5%)	42 (53.8%)
8-10	8 (15.4%)	1 (3.8%)	9 (11.5%)
Not done	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
APGAR score 5 min after birth			
0-3	3 (5.8%)	4 (15.4%)	7 (9.0%)
4-7	23 (44.2%)	13 (50.0%)	36 (46.2%)
8-10	23 (44.2%)	5 (19.2%)	28 (35.9%)
Not done	3 (5.8%)	4 (15.4%)	7 (9.0%)
APGAR score 10 min after birth			
0-3	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
4-7	13 (25.0%)	7 (26.9%)	20 (25.6%)
8-10	13 (25.0%)	4 (15.4%)	17 (21.8%)
Not done	24 (46.2%)	14 (53.8%)	38 (48.7%)
APGAR score 15 min after birth			
0-3	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
4-7	5 (9.6%)	5 (19.2%)	10 (12.8%)
8-10	7 (13.5%)	0	7 (9.0%)
Not done	39 (75.0%)	20 (76.9%)	59 (75.6%)

Study intervention as in previous study 20090.
Post-menstrual age at baseline = Gestational age at birth + Chronological age at baseline in study 20090.
SD = standard deviation, Min = minimum, Max = maximum
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/1

付表 2.7.6.2.a.2-3 試験 20090 でのベースライン特性（被験者別）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
ROP classification by investigator			
Zone I	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)
Zone II	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)
AP-ROP	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Detailed ROP classification by investigator			
Zone I	4 (50.0%)	2 (66.7%)	6 (54.5%)
Stage 2 plus	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Stage 3	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
Stage 3 plus	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
Zone II	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)
Stage 2 plus	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Stage 3 plus	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)
AP-ROP	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Zone I	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
ROP classification by reading center			
Zone I	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)
Zone II	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)
AP-ROP	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
NO GRADING	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Detailed ROP classification by reading center			
Zone I	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)
Stage 3	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Stage 3 plus	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
Zone II	3 (37.5%)	2 (66.7%)	5 (45.5%)
Stage 3	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Stage 3 plus	3 (37.5%)	1 (33.3%)	4 (36.4%)
AP-ROP	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Zone I	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
NO GRADING	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
O2 supplementation at baseline of 20090			
NO	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
YES	8 (100.0%)	2 (66.7%)	10 (90.9%)
History of sepsis prior to study 20090			
NO	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)
YES	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
History of necrotizing enterocolitis prior to study 20090			
NO	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
History of intraventricular haemorrhage prior to study 20090			
NO	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
History of bronchopulmonary dysplasia prior to study 20090			
NO	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
YES	6 (75.0%)	3 (100.0%)	9 (81.8%)

Study intervention as in previous study 20090.
For each subject the worse eye with regards to ROP classification is presented.
Worst eye that meets inclusion criteria: Eye with AP-ROP or lower Zone. If the same, consider the eye with the higher stage.
Considered only the eyes which are eligible for the primary analysis.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/3

外国人集団

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
ROP classification by investigator			
Zone I	9 (17.3%)	3 (11.5%)	12 (15.4%)
Zone II	32 (61.5%)	20 (76.9%)	52 (66.7%)
AP-ROP	11 (21.2%)	3 (11.5%)	14 (17.9%)
Detailed ROP classification by investigator			
Zone I	9 (17.3%)	3 (11.5%)	12 (15.4%)
Stage 1 plus	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Stage 2 plus	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Stage 3	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Stage 3 plus	6 (11.5%)	2 (7.7%)	8 (10.3%)
Zone II	32 (61.5%)	20 (76.9%)	52 (66.7%)
Stage 2	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Stage 2 plus	6 (11.5%)	3 (11.5%)	9 (11.5%)
Stage 3 plus	26 (50.0%)	16 (61.5%)	42 (53.8%)
AP-ROP	11 (21.2%)	3 (11.5%)	14 (17.9%)
Zone I	9 (17.3%)	2 (7.7%)	11 (14.1%)
Zone II	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
ROP classification by reading center			
Zone I	15 (28.8%)	6 (23.1%)	21 (26.9%)
Zone II	21 (40.4%)	11 (42.3%)	32 (41.0%)
AP-ROP	14 (26.9%)	8 (30.8%)	22 (28.2%)
NO GRADING	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
MISSING	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Detailed ROP classification by reading center			
Zone I	15 (28.8%)	6 (23.1%)	21 (26.9%)
Stage 2 plus	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Stage 3	1 (1.9%)	2 (7.7%)	3 (3.8%)
Stage 3 plus	13 (25.0%)	4 (15.4%)	17 (21.8%)
Zone II	21 (40.4%)	11 (42.3%)	32 (41.0%)
Stage 2	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Stage 2 plus	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Stage 3	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Stage 3 plus	19 (36.5%)	9 (34.6%)	28 (35.9%)
AP-ROP	14 (26.9%)	8 (30.8%)	22 (28.2%)
Zone I	14 (26.9%)	6 (23.1%)	20 (25.6%)
Zone II	0	2 (7.7%)	2 (2.6%)
NO GRADING	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
MISSING	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
O2 supplementation at baseline of 20090			
NO	26 (50.0%)	11 (42.3%)	37 (47.4%)
YES	26 (50.0%)	15 (57.7%)	41 (52.6%)
History of sepsis prior to study 20090			
NO	26 (50.0%)	15 (57.7%)	41 (52.6%)
YES	26 (50.0%)	11 (42.3%)	37 (47.4%)
History of necrotizing enterocolitis prior to study 20090			
NO	37 (71.2%)	21 (80.8%)	58 (74.4%)
YES	15 (28.8%)	5 (19.2%)	20 (25.6%)
History of intraventricular haemorrhage prior to study 20090			
NO	34 (65.4%)	14 (53.8%)	48 (61.5%)
YES	18 (34.6%)	12 (46.2%)	30 (38.5%)
History of bronchopulmonary dysplasia prior to study 20090			
NO	22 (42.3%)	6 (23.1%)	28 (35.9%)
YES	30 (57.7%)	20 (76.9%)	50 (64.1%)

Study intervention as in previous study 20090.
For each subject the worse eye with regards to ROP classification is presented.
Worst eye that meets inclusion criteria: Eye with AP-
ROP or lower Zone. If the same, consider the eye with the higher stage.
Considered only the eyes which are eligible for the primary analysis.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/3

付表 2.7.6.2.a.2-4 試験 20090 でのベースライン特性（眼別）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=16 (100%)	Laser N=5 (100%)	Total N=21 (100%)
Number of eyes	16 (100.0%)	5 (100.0%)	21 (100.0%)
ROP classification by investigator			
ZONE I	8 (50.0%)	3 (60.0%)	11 (52.4%)
ZONE II	6 (37.5%)	2 (40.0%)	8 (38.1%)
AP-ROP	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
Detailed ROP classification by investigator			
ZONE I	8 (50.0%)	3 (60.0%)	11 (52.4%)
Stage 2 plus	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
Stage 3	4 (25.0%)	1 (20.0%)	5 (23.8%)
Stage 3 plus	2 (12.5%)	2 (40.0%)	4 (19.0%)
ZONE II	6 (37.5%)	2 (40.0%)	8 (38.1%)
Stage 2 plus	0	2 (40.0%)	2 (9.5%)
Stage 3 plus	6 (37.5%)	0	6 (28.6%)
AP-ROP	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
Zone I	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
ROP classification by reading center			
ZONE I	6 (37.5%)	1 (20.0%)	7 (33.3%)
ZONE II	6 (37.5%)	4 (80.0%)	10 (47.6%)
AP-ROP	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
NO GRADING	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
Detailed ROP classification by reading center			
ZONE I	6 (37.5%)	1 (20.0%)	7 (33.3%)
Stage 2	1 (6.3%)	0	1 (4.8%)
Stage 3	1 (6.3%)	0	1 (4.8%)
Stage 3 plus	4 (25.0%)	1 (20.0%)	5 (23.8%)
ZONE II	6 (37.5%)	4 (80.0%)	10 (47.6%)
Stage 3	0	1 (20.0%)	1 (4.8%)
Stage 3 plus	6 (37.5%)	3 (60.0%)	9 (42.9%)
AP-ROP	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)
Zone I	1 (6.3%)	0	1 (4.8%)
Zone II	1 (6.3%)	0	1 (4.8%)
NO GRADING	2 (12.5%)	0	2 (9.5%)

Study intervention as in previous study 20090.
Only treated eyes are included.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/5

外国人集団

	Aflibercept N=100 (100%)	Laser N=49 (100%)	Total N=149 (100%)
Number of eyes	100 (100.0%)	49 (100.0%)	149 (100.0%)
ROP classification by investigator			
ZONE I	17 (17.0%)	6 (12.2%)	23 (15.4%)
ZONE II	61 (61.0%)	37 (75.5%)	98 (65.8%)
AP-ROP	22 (22.0%)	6 (12.2%)	28 (18.8%)
Detailed ROP classification by investigator			
ZONE I	17 (17.0%)	6 (12.2%)	23 (15.4%)
Stage 1 plus	1 (1.0%)	0	1 (0.7%)
Stage 2 plus	2 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (2.7%)
Stage 3	2 (2.0%)	0	2 (1.3%)
Stage 3 plus	12 (12.0%)	4 (8.2%)	16 (10.7%)
ZONE II	61 (61.0%)	37 (75.5%)	98 (65.8%)
Stage 2	0	1 (2.0%)	1 (0.7%)
Stage 2 plus	13 (13.0%)	6 (12.2%)	19 (12.8%)
Stage 3 plus	48 (48.0%)	30 (61.2%)	78 (52.3%)
AP-ROP	22 (22.0%)	6 (12.2%)	28 (18.8%)
Zone I	18 (18.0%)	4 (8.2%)	22 (14.8%)
Zone II	4 (4.0%)	2 (4.1%)	6 (4.0%)
ROP classification by reading center			
ZONE I	28 (28.0%)	14 (28.6%)	42 (28.2%)
ZONE II	43 (43.0%)	21 (42.9%)	64 (43.0%)
AP-ROP	24 (24.0%)	13 (26.5%)	37 (24.8%)
NO GRADING	1 (1.0%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
MISSING	4 (4.0%)	0	4 (2.7%)
Detailed ROP classification by reading center			
ZONE I	28 (28.0%)	14 (28.6%)	42 (28.2%)
Stage 2 plus	2 (2.0%)	0	2 (1.3%)
Stage 3	4 (4.0%)	6 (12.2%)	10 (6.7%)
Stage 3 plus	22 (22.0%)	8 (16.3%)	30 (20.1%)
ZONE II	43 (43.0%)	21 (42.9%)	64 (43.0%)
Stage 2	1 (1.0%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
Stage 2 plus	3 (3.0%)	3 (6.1%)	6 (4.0%)
Stage 3	3 (3.0%)	1 (2.0%)	4 (2.7%)
Stage 3 plus	36 (36.0%)	16 (32.7%)	52 (34.9%)
AP-ROP	24 (24.0%)	13 (26.5%)	37 (24.8%)
Zone I	21 (21.0%)	10 (20.4%)	31 (20.8%)
Zone II	3 (3.0%)	3 (6.1%)	6 (4.0%)
NO GRADING	1 (1.0%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
MISSING	4 (4.0%)	0	4 (2.7%)

Study intervention as in previous study 20090.
Only treated eyes are included.
ROP = retinopathy of prematurity, AP-ROP = aggressive posterior retinopathy of prematurity
Source: 20275_JP/Table 14.1.2/5

付表 2.7.6.2.a.2-5 有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any ocular AE	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
Any ocular AE on treated eye	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
Any ocular AE on non treated eye	0	0	0
Any non ocular AE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
Any AE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	7 (87.5%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)
MODERATE	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (66.7%)	2 (18.2%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	0	2 (66.7%)	2 (18.2%)
MODERATE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
AEs in treated eye refers to study treatment in study 20090.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1/1

外国人集団

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Number (%) of subjects with adverse events			
Any ocular AE	34 (65.4%)	14 (53.8%)	48 (61.5%)
Any ocular AE on treated eye	33 (63.5%)	14 (53.8%)	47 (60.3%)
Any ocular AE on non treated eye	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Any non ocular AE	40 (76.9%)	21 (80.8%)	61 (78.2%)
Any AE	48 (92.3%)	23 (88.5%)	71 (91.0%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	20 (38.5%)	9 (34.6%)	29 (37.2%)
MODERATE	19 (36.5%)	7 (26.9%)	26 (33.3%)
SEVERE	9 (17.3%)	7 (26.9%)	16 (20.5%)
Any aflibercept-related AE	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
MODERATE	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
SEVERE	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any photocoagulation-related AE	2 (3.8%)	7 (26.9%)	9 (11.5%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	2 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (5.1%)
MODERATE	0	5 (19.2%)	5 (6.4%)
Any AE related to injection procedure	12 (23.1%)	0	12 (15.4%)
Any AE related to procedures required by the protocol	5 (9.6%)	4 (15.4%)	9 (11.5%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any SAE	15 (28.8%)	13 (50.0%)	28 (35.9%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
AEs in treated eye refers to study treatment in study 20090.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1/1

付表 2.7.6.2.a.2-6 試験治療を受けた眼の有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with ocular adverse events			
Any AE	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	0	0	0
MODERATE	0	0	0
SEVERE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	2 (66.7%)	2 (18.2%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	0	2 (66.7%)	2 (18.2%)
MODERATE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	0	0	0
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.1/1

外国人集団

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Number (%) of subjects with ocular adverse events			
Any AE	33 (63.5%)	14 (53.8%)	47 (60.3%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	21 (40.4%)	7 (26.9%)	28 (35.9%)
MODERATE	8 (15.4%)	7 (26.9%)	15 (19.2%)
SEVERE	4 (7.7%)	0	4 (5.1%)
Any aflibercept-related AE	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Maximum intensity for aflibercept-related AE			
MILD	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
MODERATE	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
SEVERE	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any photocoagulation-related AE	2 (3.8%)	7 (26.9%)	9 (11.5%)
Maximum intensity for photocoagulation-related AE			
MILD	2 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (5.1%)
MODERATE	0	5 (19.2%)	5 (6.4%)
Any AE related to injection procedure	11 (21.2%)	0	11 (14.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (1.9%)	4 (15.4%)	5 (6.4%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any SAE	7 (13.5%)	2 (7.7%)	9 (11.5%)
Any aflibercept-related SAE	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.1/1

付表 2.7.6.2.a.2-7 試験治療を受けた眼の有害事象（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
Eye disorders	眼障害	1 (12.5%)	2 (66.7%)	3 (27.3%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Iris adhesions	虹彩癒着	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.1/10

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Number (%) of subjects with at least one adverse event		33 (63.5%)	14 (53.8%)	47 (60.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Congenital myopia	先天性近視	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Eye disorders	眼障害	27 (51.9%)	12 (46.2%)	39 (50.0%)
Amblyopia	弱視	0	2 (7.7%)	2 (2.6%)
Astigmatism	乱視	5 (9.6%)	6 (23.1%)	11 (14.1%)
Cataract	白内障	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Conjunctival oedema	結膜浮腫	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Corneal oedema	角膜浮腫	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Eye movement disorder	眼運動障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Hypermetropia	遠視	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Keratitis	角膜炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Lenticular opacities	水晶体混濁	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Macular degeneration	黄斑変性	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Myopia	近視	9 (17.3%)	5 (19.2%)	14 (17.9%)
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Retinal detachment	網膜剥離	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Retinal haemorrhage	網膜出血	5 (9.6%)	4 (15.4%)	9 (11.5%)
Retinal neovascularisation	網膜血管新生	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Retinal vascular disorder	網膜血管障害	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Retinopathy of prematurity	未熟児網膜症	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
Saccadic eye movement	衝動性眼球運動	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Strabismus	斜視	2 (3.8%)	3 (11.5%)	5 (6.4%)
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Vitreoretinal traction syndrome	硝子体網膜牽引症候群	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Vitreous opacities	硝子体混濁	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Injection site haemorrhage	注射部位出血	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (5.8%)	3 (11.5%)	6 (7.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (5.8%)	3 (11.5%)	6 (7.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
Multiple use of single-use product	使い捨て製品の複数回使用	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Overdose	過量投与	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Investigations	臨床検査	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Retinoblastoma	網膜芽細胞腫	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	2 (7.7%)	2 (2.6%)
Nystagmus	眼振	0	2 (7.7%)	2 (2.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Vasodilatation	血管拡張	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.1/10

付表 2.7.6.2.a.2-8 全身の有害事象の要約（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with systemic adverse events until 1 year of chronological age adverse events			
Any AE	8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	7 (87.5%)	2 (66.7%)	9 (81.8%)
MODERATE	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
SEVERE	0	0	0
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.3/1

外国人集団

	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Number (%) of subjects with systemic adverse events until 1 year of chronological age adverse events			
Any AE	40 (76.9%)	21 (80.8%)	61 (78.2%)
Maximum intensity for any AE			
MILD	16 (30.8%)	10 (38.5%)	26 (33.3%)
MODERATE	18 (34.6%)	4 (15.4%)	22 (28.2%)
SEVERE	6 (11.5%)	7 (26.9%)	13 (16.7%)
Any aflibercept-related AE	0	0	0
Any photocoagulation-related AE	0	0	0
Any AE related to injection procedure	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	4 (7.7%)	1 (3.8%)	5 (6.4%)
Any AE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
Any SAE	11 (21.2%)	12 (46.2%)	23 (29.5%)
Any aflibercept-related SAE	0	0	0
Any photocoagulation-related SAE	0	0	0
Any SAE related to injection procedure	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Any SAE leading to discontinuation of study intervention	0	0	0
AE with outcome death	0	0	0

All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
AE = adverse event, SAE = serious adverse event
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.3/1

付表 2.7.6.2.a.2-9 全身の有害事象（1 歳時まで）（日本人集団/外国人集団、本試験に組入れられた被験者）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=8 (100%)	Laser N=3 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		8 (100.0%)	3 (100.0%)	11 (100.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Tachycardia	頻脈	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
Cheilitis	口唇炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Constipation	便秘	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Gastric haemorrhage	胃出血	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Intestinal prolapse	腸管脱	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Pyrexia	発熱	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (50.0%)	0	4 (36.4%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (25.0%)	1 (33.3%)	3 (27.3%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Malnutrition	栄養障害	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Cerebral atrophy	大脳萎縮	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (75.0%)	2 (66.7%)	8 (72.7%)
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	3 (37.5%)	0	3 (27.3%)
Eczema	湿疹	1 (12.5%)	1 (33.3%)	2 (18.2%)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (25.0%)	0	2 (18.2%)
Eczema infantile	乳児湿疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (33.3%)	1 (9.1%)
Miliaria	汗疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)
Rash	発疹	1 (12.5%)	0	1 (9.1%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.3/10

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		40 (76.9%)	21 (80.8%)	61 (78.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (5.1%)
Anaemia	貧血	1 (1.9%)	2 (7.7%)	3 (3.8%)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Splenomegaly	脾腫	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Thymus enlargement	胸腺腫大	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Bradycardia	徐脈	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Cardiac failure	心不全	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Pulmonary valve stenosis	肺動脈弁狭窄	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	6 (11.5%)	4 (15.4%)	10 (12.8%)
Ankyloglossia congenital	先天性舌小帯短縮症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Atrial septal defect	心房中隔欠損症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Cerebral palsy	脳性麻痺	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Congenital arterial malformation	先天性動脈奇形	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Craniotabes	頭蓋癆	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Cryptorchism	停留精巣	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Deafness congenital	先天性難聴	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Developmental hip dysplasia	発育性股関節形成不全	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Hydrocele	陰嚢水瘤	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Laryngomalacia	喉頭軟化症	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Patent ductus arteriosus	動脈管開存症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (3.8%)	3 (11.5%)	5 (6.4%)
Auditory disorder	聴覚障害	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Hypoacusis	聴力低下	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Adrenomegaly	副腎肥大	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (25.0%)	7 (26.9%)	20 (25.6%)
Abdominal adhesions	腹部癒着	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Constipation	便秘	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	4 (7.7%)	1 (3.8%)	5 (6.4%)
Flatulence	鼓腸	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3 (5.8%)	2 (7.7%)	5 (6.4%)
Mechanical ileus	機械的イレウス	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Necrotising colitis	壊死性大腸炎	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Umbilical hernia	臍ヘルニア	1 (1.9%)	3 (11.5%)	4 (5.1%)
Vomiting	嘔吐	4 (7.7%)	0	4 (5.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (17.3%)	3 (11.5%)	12 (15.4%)
Developmental delay	発育遅延	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Pain	疼痛	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Pyrexia	発熱	9 (17.3%)	2 (7.7%)	11 (14.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Gallbladder disorder	胆嚢障害	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Hepatic lesion	肝病変	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Secondary immunodeficiency	続発性免疫不全症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (46.2%)	11 (42.3%)	35 (44.9%)
Abdominal wall infection	腹壁感染	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Asymptomatic COVID-19	無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Bacterial disease carrier	細菌性疾患キャリアー	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Bacteriuria	細菌尿	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Bronchiolitis	細気管支炎	4 (7.7%)	1 (3.8%)	5 (6.4%)
Bronchitis	気管支炎	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Ear infection	耳感染	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Gastrointestinal candidiasis	消化器カンジダ症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Infection	感染	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Nail infection	爪感染	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Neonatal infection	新生児感染	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Otitis media	中耳炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Otosalpingitis	耳管炎	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Pneumonia	肺炎	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Rhinitis	鼻炎	3 (5.8%)	2 (7.7%)	5 (6.4%)
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Sepsis	敗血症	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Viral sepsis	ウイルス性敗血症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Postoperative adhesion	術後癒着	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Investigations	臨床検査	7 (13.5%)	1 (3.8%)	8 (10.3%)
Body temperature increased	体温上昇	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Brain stem auditory evoked response abnormal	脳幹聴性誘発電位異常	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Cardiac murmur	心雑音	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Otoacoustic emissions test abnormal	耳音響放射検査異常	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	3 (5.8%)	0	3 (3.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (9.6%)	1 (3.8%)	6 (7.7%)
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Hypophagia	過小食	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Lactose intolerance	ラクトース不耐性	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Malnutrition	栄養障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Metabolic alkalosis	代謝性アルカローシス	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (5.8%)	1 (3.8%)	4 (5.1%)
Osteopenia	骨減少症	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Pathological fracture	病的骨折	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Rickets	くる病	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
Cerebral haemangioma	脳血管腫	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Haemangioma	血管腫	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Haemangioma of liver	肝臓血管腫	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Spinal cord lipoma	脊髄脂肪腫	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (15.4%)	2 (7.7%)	10 (12.8%)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 23.1	器官別大分類 基本語	Aflibercept N=52 (100%)	Laser N=26 (100%)	Total N=78 (100%)
Arachnoid cyst	くも膜嚢胞	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Cerebellar atrophy	小脳萎縮	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Hypoxic-ischaemic encephalopathy	低酸素性虚血性脳症	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Infantile spasms	点頭てんかん	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Intraventricular haemorrhage neonatal	新生児脳室内出血	1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
Motor developmental delay	運動発達遅滞	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Movement disorder	運動障害	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Neonatal seizure	新生児痙攣	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Tethered cord syndrome	脊髄係留症候群	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Tremor	振戦	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (3.8%)
Neurodevelopmental disorder	神経発達障害	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Psychomotor retardation	精神運動制止遅滞	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (3.8%)	2 (7.7%)	4 (5.1%)
Glycosuria	糖尿	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Haematuria	血尿	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Leukocyturia	白血球尿	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Nephrocalcinosis	腎石灰沈着症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Pyelocaliectasis	腎盂腎杯拡張症	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (15.4%)	6 (23.1%)	14 (17.9%)
Apnoea	無呼吸	3 (5.8%)	2 (7.7%)	5 (6.4%)
Bronchopulmonary disease	気管支肺疾患	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Bronchopulmonary dysplasia	気管支肺異形成症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Catarrh	カタル	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Cough	咳嗽	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Infantile apnoea	乳児無呼吸	0	2 (7.7%)	2 (2.6%)
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Respiratory arrest	呼吸停止	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Rhonchi	低音性連続性ラ音	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Stridor	上気道性喘鳴	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Tachypnoea	頻呼吸	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (13.5%)	1 (3.8%)	8 (10.3%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Dermatitis diaper	おむつ皮膚炎	0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Eczema	湿疹	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Intertrigo	間擦疹	2 (3.8%)	0	2 (2.6%)
Rash	発疹	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Rash macular	斑状皮疹	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Uncoded		1 (1.9%)	1 (3.8%)	2 (2.6%)
CEREBRAL VENTRICLE DILATATION		1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
CRANEO-SYNOSTOSIS		0	1 (3.8%)	1 (1.3%)
Vascular disorders	血管障害	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (1.9%)	0	1 (1.3%)

Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
All events with start date on birth date + 365 days are included.
Study intervention as in previous study 20090.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class
Source: 20275_JP/Table 14.3.1.3/10