目次

略号一覧 2
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 関連する分析法 4
2.7.1.1.1.1 FVIII 活性 4
2.7.1.1.1.1.1 凝固一段法 5
2.7.1.1.1.1.2 **発色性合成基質法** 6
2.7.1.1.1.1.3 FVIII 活性アッセイの検査法の比較 7
2.7.1.1.1.1.4 検査のバリデーション 8
2.7.1.1.1.2 **免疫原性** 10
2.7.1.1.1.2.1 FVIII に対するインヒビターの分析 11
2.7.1.1.1.2.2 **結合抗体の分析** 11
2.7.1.1.1.2.3 **検査法のバリデーション** 12
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.1.4 参考文献 15

表一覧

表 2.7.1-1 BAX855 製剤の組成 3
表 2.7.1-2 凝固一段法のバリデーション結果の要約 10
表 2.7.1-3 発色性合成基質法のバリデーション結果の要約 11
表 2.7.1-4 ベセスダ法の Nijmegen 変法のバリデーションの要約 14

略号一覧

略語	定義（英語）	定義
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
API	Active pharmaceutical ingredient	有効成分
BDS	Bulk drug substance	原薬
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素標識免疫吸着測定法
JP/JPC:	Japanese Pharmacopoeia/JP Codex - Current edition	日本薬局方/日本薬局方外医薬品規格の最新版
LLOD	Lower limit of detection	検出限界
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限値
MRD	Minimum required dilution	最少希釈倍率
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia - Current edition	欧州薬局方の最新版
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
RE	Relative error	相対誤差
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限値
USP	United States Pharmacopoeia/National Formulary - Current edition	米国薬局方/国民医薬品集の最新版
VWF	Von Willebrand factor	フォンヴィレブランド因子
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.1.1 背景及び概観

BAX855 は, ポリエチレングリコール（PEG）化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第VIII因子（rFVIII）である．Baxter Healthcare Corporation（以下「バクスター社」）製のrFVIIIであるルリオクトコグ アルファに，分子量 20 kDaの分枝状PEG試薬（PEG2ruNHS 20K）を共役結合させて製造する．ルリオクトコグ アルファは，血漿やアルブミンを添加しない細胞培養法（プラズマ/アルブミンフリー製法）により，チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞に発現させたもので，バクスター社の既承認製品アドベイト[i] の有効成分である．BAX855 の製造工程では，このアドベイト原薬の製造に使用されている固相化抗FVIIIモノクローナル抗体（[redacted]）が，唯一の生物由来原材料である．この病原体除去段階の下流で，中間体のPEG化工程が実施されることから，病原体による安全性の懸念が生じることはない．PEG化工程では，動物又はヒト由来の物質は添加していない．したがって，既承認製品アドベイトで実施されている外来性感染性物質の安全性評価の結果はBAX855 にも適用可能であり，その後の製造工程において，最終製剤にウイルスが混入するリスクが最小限に抑えられているため，患者の安全性が十分に保証されている．

BAX855 製剤は，無菌で発熱性物質を含まない，白色～黄白色の凍結乾燥粉末である．その表示力価は，PEG 化 rFVIII として 1 バイアル当たり 250，500，1000 及び 2000 国際単位（IU）とする．どの力価の製剤にも，静脈内注射前に粉末を溶かすための溶解液として，バイアル入り注射用水 5 mL（米国薬局方，欧州薬局方及び日本薬局方）を付属している．溶解後の注射液の表示活性は，それぞれ 50，100，200 及び 400 IU/mL である．

BAX855 製剤の組成を表 2.7.1-1 に示した．これは最終製剤の組成であり，アドベイトと共通している．

[i] ADVATE（アドベイト）は，Baxter International 社（米国イリノイ州 Deerfield）の登録商標である．

表 2.7.1-1 BAX855 製剤の組成

Component	Quality Standard	Function	Component Quantity per Vial			
			Strength (nominal) 250 IU	Strength (nominal) 500 IU	Strength (nominal) 1000 IU	Strength (nominal) 2000 IU
BAX 855 Drug Substance - PEGylated recombinant human FVIII	In-house specification	Active Pharma-ceutical Ingredient (API)	250 IU	500 IU	1000 IU	2000 IU
Mannitol	USP, Ph.Eur, JP	Bulking agent	160 mg	160 mg	160 mg	160 mg
Trehalose dihydrate	NF, Ph.Eur, JP	Bulking agent	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg
Sodium chloride	USP, Ph.Eur, JP	Tonicity modifier	26.3 mg	26.3 mg	26.3 mg	26.3 mg
Histidine	USP, Ph.Eur, JP	Buffering agent	7.8 mg	7.8 mg	7.8 mg	7.8 mg
Tromethamine / Trometamol [Tris(hydroxymethyl)-aminomethane]	USP, Ph.Eur, JPC	Buffering agent	6.1 mg	6.1 mg	6.1 mg	6.1 mg
Calcium chloride dihydrate	USP, Ph.Eur, JP	Stabilizing agent	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg
Polysorbate 80	NF, Ph.Eur, JP	Surfactant	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
Glutathione	Ph.Eur, JP	Antioxidant	0.4 mg	0.4 mg	0.4 mg	0.4 mg

Abbreviations: USP/NF: United States Pharmacopoeia/National Formulary - Current edition
Ph.Eur.: European Pharmacopoeia - Current edition
JP/JPC: Japanese Pharmacopoeia/JP Codex - Current edition

出典：3.2.P.1, Description and Composition of the Drug Product, and Table 2.3.P.1.2-1

2.7.1.1.1 関連する分析法

2.7.1.1.1.1 FVIII 活性

<u>261101 試験</u>

FVIII 及び BAX855 活性は，主要な検査法として凝固一段法を，参考データを得るために発色性合成基質法を用いて測定した.

<u>261201 試験</u>

PK 評価は，日本の被験者 2 例以上及び青年期被験者（12～18 歳未満）6 例以上を含む，BAX855 の定期補充療法（週 2 回）に割付けられた被験者 25 例に対して実施した.

すべての血液検体について，以下の解析を行った.

- FVIII 活性：
  - 主要な検査法として凝固一段法を用いる

- ➢ 発色性合成基質法による測定を参考データとして用いる

- FVIII 抗原量（ELISA 法を用いる）
- フォンヴィレブランド因子（VWF）抗原量（PK 評価集団における投与前の検体のみ，ELISA 法により測定する）

すべての検査は，中央検査施設において実施した．

2.7.1.1.1.1.1 凝固一段法

FVIII 活性は，活性化剤として[redacted]（[redacted]社）を用いて改良した活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）により測定を行った．検査は[redacted]（[redacted]社）上で，凝固一段法による FVIII 活性検査に関する標準業務手順書（ESO-AUR-CT-TEC-SOP-0043）に基づき実施した．FVIII に関する WHO の第 6 次国際標準物質で校正された既知濃度のヒト FVIII を含む二次検量用試料（[redacted]社の[redacted]）を用いて，高濃度側（1.500～0.050 IU/mL）及び低濃度側（0.150～0.0025 IU/mL）において，それぞれ 7 点検量線を作成した．

高濃度側の検量線については，[redacted]にて，約 1 IU/mL の標準血漿を 50 mM のトリス緩衝液（150 mM の塩化ナトリウム及び 1%の BSA を含む）で希釈することにより，事前に定めた FVIII 活性の各校正用濃度に調製し， 1 : 2 のワーキング希釈で測定した．低濃度側の検量線については，[redacted]にて，免疫除去により作製した FVIII 欠乏血漿（[redacted]社）で標準血漿を希釈し，ワーキング希釈なし（未希釈液）で測定した．検量はそれぞれ 2 回実施し，FVIII 活性（IU/mL）を X 軸に，凝固時間（秒）を Y 軸にして検量線を作成した．高濃度側及び低濃度側のいずれの検量線についても，対数-線形回帰法による近似曲線を使用した．

[redacted]にて 50 mM のトリス緩衝液（150 mM の塩化ナトリウム及び 1%の BSA を含む）で希釈し調製した高濃度側のメタテスト（1 : 2，1 : 4 及び 1 : 8 のワーキング希釈）による高濃度検量線，又は[redacted]にて免疫除去により作製した FVIII 欠乏血漿（[redacted]社）で希釈し調製した低濃度のメタテスト（未希釈液，並びに 1 : 2 及び 1 : 4 のワーキング希釈）による低濃度検量線のいずれかを使用して，検体を 2 回測定した．適切なワーキング希釈の後，検量用試料，患者検体及び品質管理用検体をすべて 1 : 1 の割合で免疫除去により作製した FVIII 欠乏血漿（[redacted]社；0.01 IU/mL 未満の FVIII 活性及び 0.75 IU/mL 以上のその他の因子活性を含む）と混合した．その後，APTT 試薬（[redacted]，[redacted]社）を添加し，混合液をインキュベーションした．インキュベーション後に，同混合液に塩化カルシウムを添加し，凝固時間を光学的に測定した．個々のワーキング希釈における結果が，メタテストのワーキング希釈の結果（平均値）の±15%以内であるか否かを調べるアルゴリズムにより，報告された FVIII 活性を確認した．定量下限値（LLOQ）近くの低濃度検量線を除き，報告された FVIII 活性の確認は，2 回以上のワーキング希釈の結果を必要とした．結果が検量線の上限か

ら外れた［定量上限値（ULOQ）を超えた］場合は，高濃度曲線のメタテストを使いその検体を希釈して行った．

2.7.1.1.1.1.2 発色性合成基質法

発色性合成基質法による FVIII 活性検査に関する標準業務手順書（ESO-AUR-CT-TEC-SOP-0044）に従い，[redacted]（[redacted] 社）を用いて[redacted]上で，血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性を測定した．血液凝固第 X 因子（FX）は，カルシウムイオン及びリン脂質存在下で活性化血液凝固第 IX 因子（FIXa）により活性化され，活性化血液凝固第 X 因子（FXa）となる．この反応の補因子である活性化血液凝固第 VIII 因子（FVIIIa）存在下では，FX 活性化が大きく促進される．至適量のカルシウムイオン，リン脂質及び FIXa 存在下で FX を過剰に加えると，FX 活性化率は検体中の機能性 FVIII 量に対して直線性を有する．発色物質である S-2765 は FXa により加水分解され，発色色素 pNA が遊離する．発色率（pNA 生成量）は 405nm の波長で測定され，これは検体中の FVIII 活性に比例する．生成されたトロンビンによる S-2765 の加水分解は，トロンビン阻害剤（I-2581）を合成基質とともに添加することにより抑制される．FVIII に関する WHO の第 6 次国際標準品で校正された既知濃度のヒト FVIII を含む二次検量用試料（[redacted] 社の[redacted]）を用いて，高濃度側（1.5～0.15 IU/mL）及び低濃度側（0.20～0.0075 IU/mL）においてそれぞれ 8 点検量線を作成した．高濃度検量線については，[redacted]にて，約 1 IU/mL の標準血漿を[redacted]の緩衝液（1%の BSA を含む）で前希釈することにより，事前に定めた各校正用濃度に調製し，1：12 のワーキング希釈で測定した．低濃度検量線については，[redacted]により，先天性 FVIII 欠乏血漿（[redacted] 社）で標準血漿を希釈し，1：5 のワーキング希釈で測定した．検量はそれぞれ 2 回実施し，FVIII 活性（IU/mL）を X 軸に，1 分当たりの吸光度の変化を Y 軸に検量線を作成した．高濃度側及び低濃度側のいずれの検量線についても，線形-線形回帰法による近似線を使用した．[redacted]にて[redacted]の緩衝液（1%の BSA を含む）で希釈し調製した高濃度側のメタテスト（1：12，1：24 及び 1：48 のワーキング希釈）による高濃度検量線，又は[redacted]にて先天性 FVIII 欠乏血漿（[redacted] 社）で希釈し調製した低濃度側のメタテスト（1：5，1：10 及び 1：20 のワーキング希釈）による低濃度検量線のいずれかを使用して，検体を 2 回測定した．個々のワーキング希釈における結果が，メタテストのワーキング希釈の結果（平均値）の±15%以内であるか否かを調べるアルゴリズムにより，報告された FVIII 活性を確認した．報告された FVIII 活性の確認には，定量下限値（LLOQ）近くの低濃度検量線を除き，報告された FVIII の確認は，2 回以上のワーキング希釈の結果を必要とした．結果が検量線の上限から外れた［定量上限値（ULOQ）を超えた］場合は，高濃度曲線のメタテストを使いその検体を希釈して行った．

2.7.1.1.1.1.3 FVIII 活性アッセイの検査法の比較

B ドメイン欠損遺伝子組換え型 FVIII 製剤及び一部の改変型（長時間作用型）FVIII 製剤では，凝固一段法と発色性合成基質法を用いた FVIII 活性の測定において，結果が異なるとの報告がある．臨床検査施設では，凝固因子製剤投与後のヒト血漿検体の検査に様々な凝固一段法や発色性合成基質法が用いられており，検査の結果に大きなバラツキが生じる可能性がある．

バクスター社による *in vitro* 試験

バクスター社は *in vitro* 試験を実施し，複数種類の APTT 試薬が血漿検体中の BAX855 の FVIII 活性に与える影響を検討した（PD_VB_061403_interim）．また，発色性合成基質法を用いても検討した. FVIII 欠乏血漿検体に BAX855 又はアドベイトを添加し（いずれも FVIII 活性として 0.80, 0.50，0.20 及び 0.05 IU/mL），凝固一段法（15 種類）と発色性合成基質法（3 種類）を用いて，検体中の FVIII 活性（FVIII:C）の測定を行った．これらの結果について，各凝固一段法間でのバラツキ及び凝固一段法と発色性合成基質法で測定した FVIII:C が一致しているかを評価した．凝固一段法における FVIII:C の回収率（平均値）は，アドベイト（119%）及び BAX855（109%）で同程度であった．FVIII 活性値 0.8 IU/mL における検査のバラツキはアドベイトで 6%，BAX855 で 14%であり，最低 FVIII 活性値においてより大きなバラツキが認められた（最大 22%）．発色性合成基質法（3 種類）における *in vitro* 回収率（平均値）は，アドベイトで 133%，BAX855 で 134%であった．結論として，FVIII 活性の検査においてアドベイトと BAX855 は類似した反応を示し，投与後検体の検査に凝固一段法及び発色性合成基質法が使用可能であり，これらの検査方法からは類似した結果が得られると考える．

国際共同試験

バクスター社は国際共同試験を行い，参加した臨床検査施設には，血友病A患者の血漿に*in vitro* でFVIII活性として 0.80 IU/mL（高濃度），0.20 IU/mL（中濃度）及び 0.05 IU/mL（低濃度）のアドベイト又はBAX855 を添加した検体の検査を依頼した．当該試験は，ヒト血漿中のアドベイト及びBAX855 の検査について，臨床検査施設間でのバラツキに関するデータ収集を目的とした．前述の通り，同様の試験をバクスター社でも実施しており，既に終了している．この試験では，凝固一段法（15 種類）と発色性合成基質法（3 種類）を使用して，検体中のFVIII活性（FVIII:C）を測定した．国際共同試験では，現時点において，23 の臨床検査施設から凝固一段法による検査結果が得られており，うち 9 施設からは発色性合成基質法による結果も得られている [ii]．

この国際共同試験から得た中間データは，検査結果のバラツキに関する終了した社内試験と一致している．全体として，いずれの試験データからも，凝固一段法及び発色性合成基質法は，血友病 A 患者において血漿検体中のアドベイト及び BAX855 の FVIII 活性を測定する方法として利用可能であり，十分な正確さ及び精度を有することが示されている．

[ii] 中間報告書（PV_VB_061403_interim）作成時点では,凝固 1 段法は 5 施設，発色性合成基質法は 2 施設からデータが得られていた．

2.7.1.1.1.1.4　　検査のバリデーション

261101 試験では，General Hospital of the City of Vienna（Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnostics，オーストリア，ウィーン）において FVIII 活性の測定を行い，同検査法のバリデーションを実施した.

凝固一段法及び発色性合成基質法による FVIII 活性測定について製品固有のバリデーション（[redacted]）を，FVIII 欠乏血漿（[redacted] 社）に BAX855（[redacted]：[redacted]）及びアドベイト（[redacted]：[redacted]）をそれぞれ添加した検体を用いて行った. 6 段階の FVIII を含むバリデーション用検体（FVIII 活性として 0.01～2.5 IU/mL）を調製した．バリデーションでは，検査内及び検査間の精度及び正確さ，並びにロバスト性（短期安定性，凍結融解安定性及び長期安定性）を評価した．最新の日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）及び米国食品医薬品局（FDA）ガイドラインに従い設定したすべての判定基準が達成され，バリデーションにより当該検査がヒト血漿中の FVIII の定量に適していることが示された.

261201 試験では，[redacted] 社（アメリカ，コロラド州，エングルウッド）で FVIII 活性の測定を行い，同検査法のバリデーションを実施した.

凝固一段法の製品固有のバリデーションを，BAX855（[redacted]）及びアドベイト（[redacted]）について実施し，検査内及び検査間の精度及び正確さ，並びに安定性（短期安定性，凍結融解安定性及び長期安定性）を評価した．FVIII 欠乏血漿（[redacted] 社）に，BAX855（[redacted]：[redacted]）及びアドベイト（[redacted]：[redacted]）をそれぞれ添加し，バリデーション用検体を調製した. 高濃度検量線には FVIII 活性として 0.300～2.500 IU/mL の 4 段階の検体を，低濃度検量線には FVIII 活性として 0.005～0.120 IU/mL の 4 段階の検体を用いてバリデーションを行った．各検体は，凝固一段法を用いて 6 回の独立した検査を実施し，各 5 回の測定で評価された. 許容限界及びバリデーション結果は表 2.7.1-2 に示した通り，凝固一段法のバリデーション結果は基準を満たしており，同検査法がヒト血漿中の BAX855 及びアドベイトの定量に適していることが示された.

表 2.7.1-2 凝固一段法のバリデーション結果の要約

Parameter	Acceptance limit	Results BAX 855	Results ADVATE
Intra-assay accuracy	±20% RE (25% at the LLOQ)	-16.4% - 20.5% RE	-32.0%[b] - 14.7% RE
Inter-assay accuracy	±20% RE (25% at the LLOQ)	-9.1% - 13.6% RE	-13.0% - 4.9% RE
Intra-assay precision	≤20% CV (25% at the LLOQ)	1.2% - 16.7% CV	2.6% - 23.3%A CV
Inter-assay precision	≤20% CV (25% at the LLOQ)	6.5% - 15.7% CV	7.0% - 21.7%[a] CV
Short-term stability on instrument up to 6 hours at 2 – 8°C	±20% of the immediate (0 hour) value	96.8% - 103.6% recovery	96.6% - 100% recovery
Short-term stability on cold block up to 6 hours at 2 – 8°C	±20% of the immediate (0 hour) value	83.1% - 100.5% recovery	88.0% - 93.8% recovery
Freeze-thaw stability up to 3 cycles	±20% of the expected value	90.0% - 93.4% recovery	81.1% - 96.7% recovery
Long-term stability up to 12 months at -70°C	±20% of the expected value	83.0% - 108.3% recovery	85.6% - 101.7% recovery
LLOQ	Acceptable accuracy and precision	0.01 IU/mL[b]	0.01 IU/mL[b]
Range	LLOQ / ULOQ	0.01 – 2.66 IU/mL	0.01 – 2.50 IU/mL

[a]At the LLOQ
[b]Low validator at 0.005 IU/mL failed intra-assay accuracy limit (-32.0% RE), LLOQ was therefore set to 0.01 IU/mL for the one stage clotting assay

Abbreviations: CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantification; RE: relative error; ULOQ: upper limit of quantification

また，発色性合成基質法の製品固有のバリデーションを，BAX855（[redacted]）及びアドベイト（[redacted]）について実施し，検査内及び検査間の精度及び正確さ，並びに安定性（短期安定性，凍結融解安定性及び長期安定性）を評価した．FVIII 欠乏血漿（[redacted] 社）に，BAX855（[redacted]：[redacted]）及びアドベイト（[redacted]：[redacted]）をそれぞれ添加し，8 段階の濃度のバリデーション用検体を調製した. 高濃度検量線にはFVIII活性として約0.30～2.500 IU/mL の 4 段階の検体を，低濃度検量線には FVIII 活性約 0.01～0.120 IU/mL の 4 段階の検体を用いてバリデーションを行った．各検体は，発色性合成基質法を用いて 6 回の独立した検査を実施し，各 5 回の測定で評価された．許容限界及びバリデーション結果を表 2.7.1-3 に示した．結果はすべて基準を満たしており，発色性合成基質法がヒト血漿中の BAX855 及びアドベイトの定量に適していることが示された.

表 2.7.1-3 発色性合成基質法のバリデーション結果の要約

Parameter	Acceptance limit	Results BAX855	Results ADVATE
Intra-assay accuracy	±20% RE (25% at the LLOQ)	-24.6%[a] - 16.7% RE	-16.0% - 19.3% RE
Inter-assay accuracy	±20% RE (25% at the LLOQ)	-8.9% - 5.8% RE	-8.3% - 13.4% RE
Intra-assay precision	≤20%CV (25% at the LLOQ)	0.9% - 14.1% CV	1.1% - 15.1% CV
Inter-assay precision	≤20%CV (25% at the LLOQ)	4.0% - 16.6% CV	3.2% - 11.7% CV
Short-term stability on instrument up to 6 hours at 2 – 8°C	±20% of the immediate (0 hour) value	104.5% - 115.4% recovery	86.7% - 101.1% recovery
Short-term stability on cold block up to 6 hours at 2 – 8°C	±20% of the immediate (0 hour) value	82.3% - 117.3% recovery	97.8% - 113.7% recovery
Freeze-thaw stability up to 3 cycles	±20% of the expected value	97.8% - 107.2% recovery	73.9%[a] – 110.1% recovery
Long-term stability up to 12 months at -70°C	±20% of the expected value	92.5% - 108.4% recovery	76.1%[a] – 110.1% recovery
LLOQ	Acceptable accuracy and precision	0.03 IU/mL[b]	0.03 IU/mL[b]
Range	LLOQ / ULOQ	0.03 – 3.325 IU/mL	0.03 – 2.538 IU/mL

[a]At the LLOQ
[b]Low validator at 0.01 IU/mL failed accuracy limit, LLOQ was therefore set to 0.03 IU/mL for the Chromogenic Assay
Abbreviations: CV: coefficient of variation; LLOQ: lower limit of quantification; RE: relative error; ULOQ: upper limit of quantification

2.7.1.1.1.2 免疫原性

261101 試験

FVIII に対するインヒビターは General Hospital of the City of Vienna（Clinical Institute for Medical and Chemical Laboratory Diagnostics，オーストリア，ウィーン）にて，ベセスダ法の Nijmegen 変法により測定した.

FVIII 及び PEG-FVIII に対する結合抗体（IgM 及び IgG）は, Institute of Medical Immunology（Charite Campus Virchow-Klinikum，ドイツ，ベルリン）にて測定し，PEG に対する結合抗体はバクスター社社内で測定した.

261201 試験

以下の抗体検査により BAX855 の免疫原性を評価した.

- FVIII に対するインヒビターは，Esoterix 社（アメリカ，コロラド州，エングルウッド）にて，ベセスダ法の Nijmegen 変法により測定した.

- FVIII, BAX855 及び PEG に対する結合抗体（IgG 及び IgM）は ELISA 法により測定した．［FVIII 及び PEG-FVIII に対する結合抗体は，Institute of Medical Immunology（Charite Campus Virchow-Klinikum，ドイツ，ベルリン）にて測定し，PEG に対する結合抗体はバクスター社社内で測定した．］
- CHO たん白質に対する抗体（IgG, IgM 及び IgA）は, Institute of Medical Immunology（Charite Campus Virchow-Klinikum，ドイツ，ベルリン）にて測定した．

2.7.1.1.1.2.1　　FVIII に対するインヒビターの分析

緩衝化 FVIII 欠乏血漿を用いて不活化（[redacted]℃，[redacted] 分）された段階希釈した血漿を作製し，等量の FVIII 正常血漿［正常プール血漿（凍結乾燥品）を[redacted]（pH[redacted]）で溶解］と混和した．FVIII 正常血漿中の FVIII 活性値は 100%に近い．また同時に，コントロール（対照検体）として，等量の緩衝化正常プール血漿，及び不活化（[redacted]℃，[redacted] 分）した緩衝化 FVIII 欠乏血漿を各 3 本作製した．混合血漿は[redacted]℃ で[redacted] 時間インキュベートされた．インヒビターが存在する場合は，インヒビターの抗体価に比例して FVIII 活性が中和される．インキュベート後，検体を[redacted] 分間氷浴冷却し，混合血漿中の FVIII 活性値を凝固一段法により測定した．患者の混合血漿より得られた FVIII 活性値をコントロールの FVIII 活性値（平均値）で除し, 残存 FVIII 活性値を求めた．残存 FVIII 活性値（%）は，Excel スプレッドシートを用いて，検体の残存活性値（log%）と標準的なベセスダ単位（BU）との関係式によりベセスダ法の Nijmegen 変法の単位（BU）に換算した．1 BU は，37°C において 2 時間後に FVIII 活性を 50%中和するインヒビター量と定義される．

ベセスダ法の Nijmegen 変法にて，インヒビター力価が 0.6～5 BU 以下を低力価（ローレスポンダー），5 BU 超を高力価（ハイレスポンダー）と定義した．インヒビターが陽性となった場合は，2～4 週間以内に追加の採血を行い中央検査施設において検査を行い確認した．

2.7.1.1.1.2.2　　結合抗体の分析

規制ガイドラインに準拠し，また，Whelan ら[1) 2) 3)] の原則に従い，FVIII，PEG-FVIII，PEG 及び CHO たん白質に対する結合抗体の検査法を確立した．

高感度の ELISA 法によるスクリーニング検査と ELISA 法による確認検査から成る重層的アプローチを用いた．ELISA 法によるスクリーニング検査は，偽陰性を除外するが 5%の偽陽性を許容するよう設定された．競合 ELISA 法による確認検査は，スクリーニング検査で認められた抗体シグナルの特異性を確認し，偽陽性の結果を除外するよう設定された．

抗体検査のバラツキを考慮すると，1 又は 2 段階希釈における 2 検体間の抗体力価の差は，検査方法のバラツキを反映している可能性がある．そのため，2 検体間で抗体力価に差がある場合は，検査方法のバラツキを無くすため，3 段階希釈以上の検体での検査を考慮する必要がある．また，特異性を確認するためには，検体が 1：80 以上の抗体力価を持っている必要がある（特異

的抗体の検出限界）．1：20 又は 1：40 の抗体希釈は，特異性の確認には希釈倍率が低く，非特異的抗体の影響を受ける可能性がある（すべての結合抗体の検出限界）．

臨床で必要な場合には，IgG サブクラス 1～4，IgA（ELISA 法）及び IgE［イムノキャップ（[redacted]社）］の検査を実施した．

2.7.1.1.1.2.3 検査法のバリデーション

FVIII インヒビター検査

261201 試験で用いられた FVIII に対するインヒビター（FVIII 活性に対する中和抗体）の検査は，[redacted]社（アメリカ，コロラド州，エングルウッド）においてバリデーションが実施された（[redacted]）．バリデーションにはベセスダ法の Nijmegen 変法を用い，正確さ，検査内及び検査間の精度，並びに短期安定性及び凍結融解安定性が含まれた．市販のヒツジ抗ヒト FVIII インヒビター血漿（[redacted]社）を先天性 FVIII 欠乏血漿（[redacted]社）に添加し，3 段階（濃度：～0.3 BU/mL，～0.4 BU/mL，及び～0.6 BU/mL）の検体を調製した．各検体は，5 回の独立した検査を実施し，各 5 回の測定で評価された．許容限界及びバリデーション結果を表 2.7.1-4 に示した．すべての結果は判定基準を満たしており，同検査法を臨床試験の検体の検査に用いることは許容できるものであり，ヒト血漿中の FVIII に対するインヒビターの測定に適していることが示された．

表 2.7.1-4 ベセスダ法の Nijmegen 変法のバリデーションの要約

Parameter	Acceptance limit	Results
Accuracy	±30% of assigned value	94.0% - 101.7% recovery
Intra-assay precision	≤30% CV	11.5% - 17.0% CV
Inter-assay precision	≤30% CV	12.8% - 18.6% CV
Short-term stability on cold block up to 2 hours	±30% of the immediate (0 hour) value	91.1% - 121.0% recovery
Freeze-thaw stability up to 3 cycles	±30% of the expected value	86.1% - 99.3% recovery
LLOQ	Acceptable accuracy and precision	0.4 BU/mL

Abbreviations: BU: Bethesda units; CV: coefficient of variation;
LLOQ: lower limit of quantification

以下の検査はすべてバクスター社，Laboratories of the Department of Immunology（オーストリア，ウィーン）において評価・確立された．

ヒト FVIII に対する結合抗体（IgG 及び IgM）

ELISA 法によるスクリーニング及び競合法による確認検査を用いて，検査のバリデーションを行った（IMM-VR-01309-R1，IMM-VR-02610-R03）．精度，特異性及び直線性について，判定基準を満たした．これらの検査の陽性コントロールとして，ヒト FVIII に特異的なヒトモノクローナル抗体（IgG 及び IgM）を陰性コントロールに添加した検体を使用した．ELISA 法によるヒト血漿中のヒト FVIII に対する結合抗体（IgG）検出の相対的感度を 62.5 ng/mL（MRD 1：20 における LLOD），また ELISA 法によるヒト血漿中のヒト FVIII に対する結合抗体（IgM）検出の相対的感度を 625 ng/mL（MRD 1：20 における LLOD）とした．

PEG-FVIII に対する結合抗体（IgG 及び IgM）

ELISA 法によるスクリーニング及び競合法による確認検査を用いて，検査のバリデーションを行った（IMM-VR-04611，IMM-VR-04711）．特異性，直線性，相対的感度及びロバスト性について，判定基準を満たした．陽性コントロールとしてヒト FVIII に特異的なヒトモノクローナル抗体（IgG 又は IgM）を陰性コントロールに添加した検体を使用した際，当該検査による血漿中の FVIII に対する抗体（IgG）検出の相対的感度は 62.5 ng/mL, また血漿中の FVIII に対する抗体（IgM）検出の相対的感度は 620 ng/mL であった（MRD 1：20 における LLOD）．

定量化された PEG に対するヒト結合抗体がないため，当該検査による PEG-FVIII の PEG 部分に特異的な抗体検出の相対的感度の特性評価には，ウサギ由来の PEG に対するモノクローナル抗体（IgG 又は IgM）を代替的に用いた．ウサギ由来の PEG に対するコントロール抗体による評価から，当該検査による血漿中の PEG に対する抗体（IgG）検出の相対的感度は 0.5 ng/mL，血漿中の PEG に対する抗体（IgM）検出の相対的感度は 80 ng/mL であった（MRD 1:20 における LLOD）．

PEG に対する結合抗体（IgG 及び IgM）

ELISA 法によるスクリーニング及び競合法による確認検査を用いて，検査のバリデーションを行った（IMM-VR-05311，IMM-VR-05711）．精度，特異性，直線性及びロバスト性について，判定基準を満たした．IgG 検査の陽性コントロールには PEG に対する抗体（IgG）陽性のヒトプール血漿を用いた．相対的感度の評価には定量化されたウサギ由来の PEG に対するモノクローナル抗体（IgG）を用いた．IgM 検査の陽性コントロールには，ウサギ由来の PEG に対するモノクローナル抗体（IgM）を用いた．陽性コントロールの評価から，当該検査による血漿中の PEG に対する抗体（IgG）検出の相対的感度は 7.8 ng/mL，血漿中の PEG に対する抗体（IgM）検出の相対的感度は 160 ng/mL であった（MRD 1：20 における LLOD）．

CHO たん白質に対する結合抗体（IgG，IgM 及び IgA）

ELISA 法によるスクリーニング及び競合法による確認検査を用いて，検査のバリデーションを行った（IMM-VR-04311）．精度，特異性及び直線性について，判定基準を満たした．陽性コントロールには，ヤギ由来の CHO たん白質に対するポリクローナル抗体を陰性コントロールに添加し

た検体を用いた．ELISA 法によるヒト血漿中の CHO たん白質に対する抗体検出の相対的感度は 325 ng/mL であった（MRD 1：20 における LLOD）．

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当せず．生物薬剤学試験は実施していない．

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず．

2.7.1.4 参考文献

1. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006, 18. 12-13-2007. London, European Medicines Agency (EMEA - EMA).
   Link to Publisher´s Site:
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf

2. U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 24. 2009.

3. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-1048.

目次

略号一覧 4
2.7.2.1. 背景及び概観 6
2.7.2.1.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験） 6
2.7.2.1.1.1 261101 試験における PK 評価項目 8
2.7.2.1.2. 261201 試験 9
2.7.2.1.2.1 261201 試験の PK 評価項目 12
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験） 14
2.7.2.2.1.1 日本の被験者における薬物動態試験の結果 18
2.7.2.2.2. 261201 試験 20
2.7.2.2.2.1 主要 PK パラメータ 22
2.7.2.2.2.2 その他の PK パラメータ 24
2.7.2.2.2.3 アドベイト（PK-1）と BAX855（PK-3）の PK 結果の比較 24
2.7.2.2.2.4 PK パラメータの年齢グループ別解析 24
2.7.2.2.2.5 他の因子が PK に及ぼす影響 26
2.7.2.2.2.5.1 フォンヴィレブランド因子が PK パラメータに及ぼす影響 26
2.7.2.2.2.5.2 PEG，FVIII，及び PEG-FVIII に対する抗体が PK パラメータに及ぼす影響 26
2.7.2.2.2.6 日本の被験者における薬物動態試験の結果 27
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較及び解析 28
2.7.2.3.1. 261101 試験及び 261201 試験の PK パラメータの比較 28
2.7.2.4. 特別な試験 28
2.7.2.5. 参考文献 29
2.7.2.6. 付録 30
2.7.2.6.1. 全体的な解析 30
2.7.2.6.2. 日本の被験者の解析 66

表一覧

表 2.7.2-1 臨床概要に含めた薬物動態試験の概要 13
表 2.7.2-2 BAX855 又はアドベイト投与時の凝固一段法による PK パラメータの平均値（SD）（261101 試験，FAS） 15
表 2.7.2-3 コホート 1 における BAX855 及びアドベイト投与後の ピークトロンビン値（nM）の平均値±SD（FAS） 17
表 2.7.2-4 コホート 2 における BAX855 及びアドベイト投与後の ピークトロンビン値（nM）の平均値±SD（FAS） 17
表 2.7.2-5 コホート 2 Japan 及びコホート 2（BAX855 対 アドベイト）の FVIII の PK パラメータ （凝固一段法，FAS） 18
表 2.7.2-6 コホート 2 及びコホート 2 Japan における BAX855 及びアドベイト投与後のピークトロンビン値（nM）の平均値±SD （FAS） 19
表 2.7.2-7 凝固一段法を用いたコホート 2 Japan における MRT 及び $T_{1/2}$ の BAX855 対 アドベイトの増加倍数 （FAS） 20

表 2.7.2-8 凝固一段法による PK パラメータの平均値（SD）（261201 試験，PKFAS）.....21
表 2.7.2-9 発色性合成基質法による PK パラメータの平均値（SD）
（261201 試験，PKFAS）.....22
表 2.7.2-10 経時的に見た BAX855 投与後 30 分の IR（[IU/dL]/[IU/kg]）
（凝固一段法，FAS）.....23
表 2.7.2-11 青年期患者（12～18 歳未満）における BAX855 投与後 30 分の IR 値
（[IU/dL]/[IU/kg]）（凝固一段法，FAS）.....23
表 2.7.2-12 成人患者（18～65 歳）における BAX855 投与後 30 分の IR 値（[IU/dL]/[IU/kg]）
（凝固一段法，FAS）.....23
表 2.7.2-13 凝固一段法による PK 結果及びアドベイト対 BAX855 の変化比.....25
表 2.7.2-14 年齢グループ別の血漿中 VWF 抗原濃度（%）.....26
表 2.7.2-15 VWF 濃度と PK パラメータ（凝固一段法）とのスピアマン相関係数.....26
表 2.7.2-16 ABR と PK パラメータとの Spearman 相関係数.....27
表 2.7.2-17 日本の被験者における経時的な BAX855 投与後 30 分の IR 値（[IU/dL]/[IU/kg]）
（凝固一段法，FAS）.....28
表 2.7.2-18 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の
PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）.....30
表 2.7.2-19 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の
PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）.....33
表 2.7.2-20 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の
PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）.....36
表 2.7.2-21 コホート別の MRT 及び $T_{1/2}$ の増加倍数（BAX855 対 アドベイト）の
記述統計量 （261101 試験，FAS）.....39
表 2.7.2-22 治療別の AUC の幾何平均値の増加倍数（コホート 2 対 コホート 1）
（261101 試験，FAS）.....40
表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量 （261101 試験，FAS）.....41
表 2.7.2-24 日本の被験者の内訳，治療群及び解析対象集団.....66
表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS）.....67
表 2.7.2-26 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 の IR （261201 試験，FAS）..77
表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態 （261201 試験，登録被験者）.....81
表 2.7.2-28 日本の被験者における薬物動態パラメータ （261201 試験，登録被験者）.....88

図一覧

図 2.7.2-1 261101 試験の治験デザイン（コホート 1）.....7
図 2.7.2-2 261101 試験の治験デザイン（コホート 2）.....8
図 2.7.2-3 261201 試験の治験デザイン.....10
図 2.7.2-4 PK 評価集団の略図.....11
図 2.7.2-5 アドベイト及び BAX855（PK-1 及び PK-2）の PK 曲線（凝固一段法）（261201 試験）.....60
図 2.7.2-6 BAX855（PK-2 及び PK-3）の PK 曲線（凝固一段法）（261201 試験）.....63

略号一覧

略語	定義（英語）	定義
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
$AUC_{0\text{-}120h}$	Area under the plasma concentration curve from 0 to 120 h	時間0から120時間までの濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration versus time curve from 0 to infinity	時間0から無限大までの濃度曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}\infty}$	Area under the moment curve from 0 to infinity	時間 0 から無限大までに 1 次モーメント曲線下面積
BAX 855	Product code name for Baxter’s PEGylated recombinant FVIII (rFVIII)	バクスター社のPEG化遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子（rFVIII）の治験成分記号
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ED	Exposure day	実投与日
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRQoL	Health-related quality of life	健康に関連した生活の質
h	Hour(s)	時間
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IND	Investigational New Drug	新薬治験許可申請（米）
IP	Investigational product	治験薬
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IR	Incremental recovery over time	補正回収率
IU	International unit	国際単位
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態

略語	定義（英語）	定義
PKFAS	Pharmacokinetic full analysis set	薬物動態の最大の解析対象集団
PROs	Patient reported outcomes	患者報告アウトカム
PTP	Previously treated patient	治療歴のある患者
SD	Standard deviation	標準偏差
$T_{1/2}$	Plasma half-life	半減期
T_{max}	Time to maximum concentration in plasma	最高血中濃度到達時間
VWF	von Willebrand factor	フォンヴィレブランド因子
VWF:Ag	vonWillebrand factor antigen	フォンヴィレブランド因子抗原
V_{ss}	Apparent volume of distribution at steady state	定常状態分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

血液凝固第 VIII 因子（FVIII）製剤の薬物動態（PK）は，止血効果の代替評価法として一般的に認められている [1)]．本「臨床薬理の概要」では，重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の治療歴のある患者（PTP）における BAX855 の PK 特性の評価及び出発物質であるアドベイトとの PK の比較を目的に計画された臨床試験から得られたデータを示す．重症型血友病 A の小児 PTP を対象とした BAX855 の PK データを得るための試験（261202 試験）については現在進行中である．

完了した 2 つの臨床試験（261101 及び 261201 試験）の治験デザイン及び PK 評価項目を以下に要約する．いずれの臨床試験においても，臨床現場において血友病患者の FVIII 活性の測定法として多く用いられている凝固一段法 [2)] を主要な測定法とし，PK の結果は凝固一段法で得られた血漿中の FVIII 活性値より算出された．また，裏付けデータの提供を目的とし，発色性合成基質法で測定する FVIII 活性に基づき PK パラメータを求めた．

2.7.2.1.1 261101 試験（第 I 相臨床試験）

261101 試験では，重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の成人男性 PTP を対象とした第 I 相，前向き，非盲検，クロスオーバー，用量漸増試験であり，BAX855 単回投与時の安全性及び PK パラメータを評価するため，アドベイト単回投与時と比較した．本治験は，欧州及び日本の治験実施医療機関で実施した．

評価可能例として 18 例を確保するため，スクリーニング不適格例及び脱落例を考慮し，約 25 例の被験者を本治験に登録することとした．早期中止例を除き，登録された全被験者が投与を受けた．本治験は 2 つのコホートから成り，コホート 1 は 8 例の評価可能例，コホート 2 は日本で登録される 2 例を含む 10 例の評価可能例で構成することとした．

- コホート 1：30±3 IU/kg のアドベイトを投与し，2 日間の PK 評価を行った．4 日以上の休薬期間後，同用量の BAX855 を投与し，7 日間の PK 評価を行った．
- コホート 2[i]：データモニタリング委員会（DMC）によるコホート 1 のデータのレビュー及び承認後，コホート 2 に 60±6 IU/kgのアドベイトを投与し，2 日間のPK評価を行った．休薬期間の後，同用量のBAX855 を投与し，7 日間のPK評価を行った．

BAX855 の投与後に，被験者の安全性をモニタリングした［3 日後，2 週後及び治験終了時来院時（4 週±4 日後）に，バイタルサインや臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査）の変化，有害事象（AE）の評価］．また，4 週±4 日後には，インヒビター，並びに FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体を測定し，被験者ごとにスクリーニング及び治験終了来院時の結果を比較することにより免疫原性を評価した．

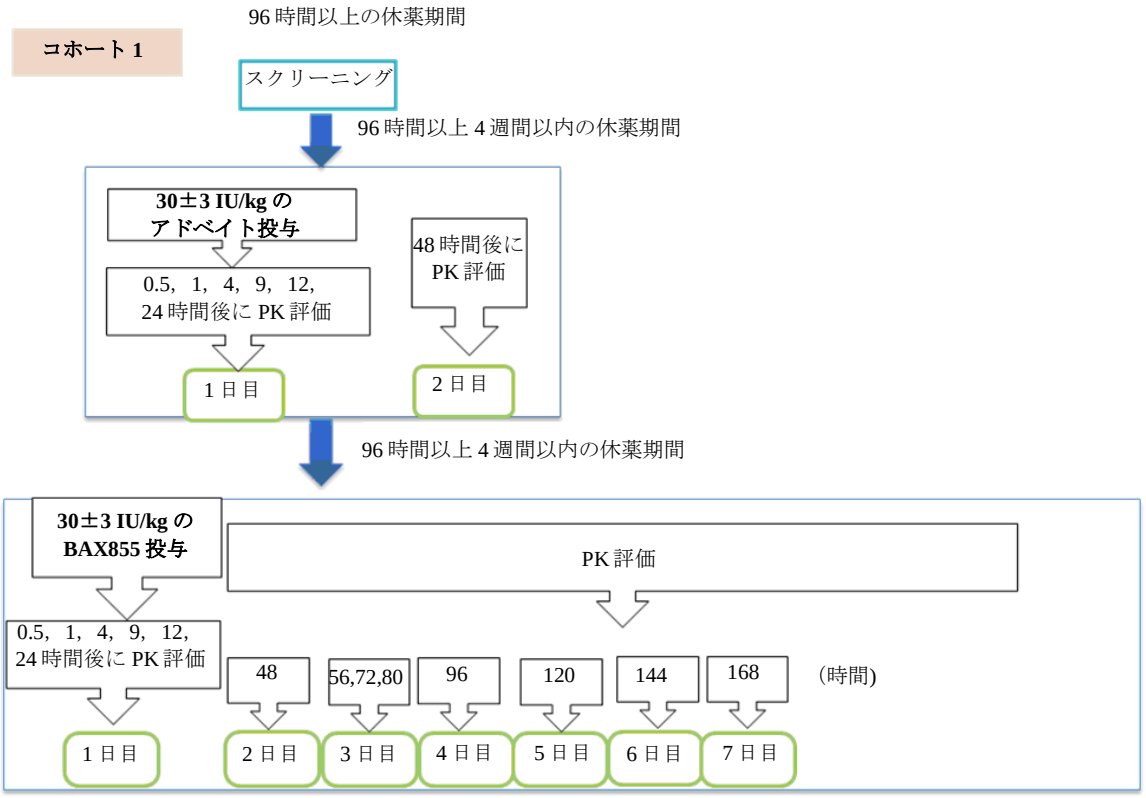
PK パラメータ算出に関する統計手法は，統計解析計画（2012 年 8 月 8 日版）（CSR 261101 Appendix 16.1），また治験デザインの詳細は，261101 試験の治験実施計画書（改訂第 2 版，2012 年 4 月 27 日）（CSR 261101 Appendix 16.1）を参照のこと．

コホート 1 及び 2 の治験デザインの概要を図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 にそれぞれ示した．

---

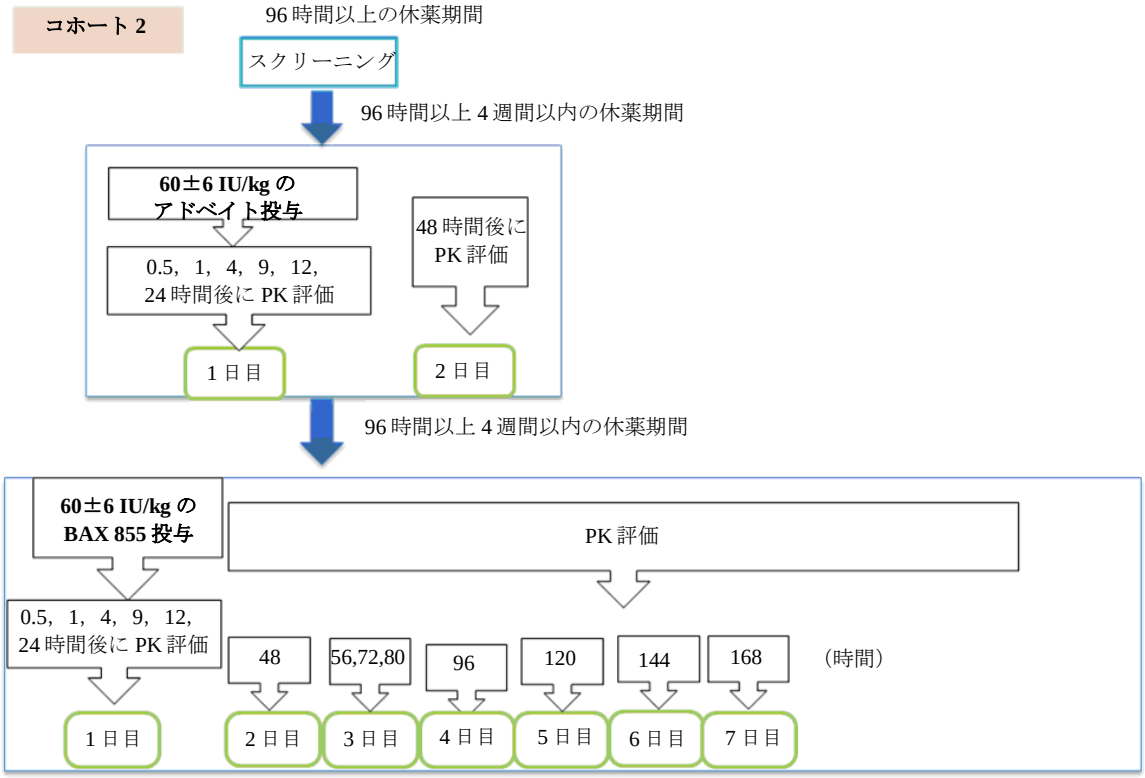
[i] コホート 2 の日本の被験者 2 例から得られたデータは，全体のデータベースに組入れ外国の被験者データとともに報告する．また，日本の被験者のデータのみで記述的に解析した．

図 2.7.2-1 261101 試験の治験デザイン（コホート 1）



出典：261101 試験の治験実施計画書（改訂第 2 版，2012 年 4 月 27 日）

図 2.7.2-2 261101 試験の治験デザイン（コホート 2）



出典：261101 試験の治験実施計画書（改訂第 2 版，2012 年 4 月 27 日）

2.7.2.1.1.1　261101 試験における PK 評価項目

261101 試験では，副次評価項目であった以下の PK パラメータを測定した（主要評価項目は，安全性であった）．

- 時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 時間 0 から 120 時間までの濃度曲線下面積（AUC_{0-120h}）（BAX855 のみ）
- 血漿中半減期（$T_{1/2}$）
- 平均滞留時間（MRT）
- 全身クリアランス（CL）
- 補正回収率（IR）
- 定常状態分布容積（V_{ss}）
- 最高血中濃度（C_{max}）
- 最高血中濃度到達時間（T_{max}）

また，探索的評価項目として，総合的な止血効果の判定に用いられているトロンビン生成試験（TGA）の有用性を評価した．

2.7.2.1.2.　261201 試験

261201 試験は，BAX855 の有効性，安全性，PK パラメータ及び BAX855 の投与を受けた被験者の健康に関連した生活の質（HRQoL）を評価するために，重症型血友病 A の青年期及び成人男性 PTP（評価可能例約 119 例）を対象とした，第 II/III 相，多施設共同，非盲検，2 群比較臨床試験であった．全世界で最大 120 の治験実施医療機関において，本治験を実施することとした．

本治験では，適格性の確認後，被験者を次の 2 つの治療群のいずれかに割付けた．

- A 群（評価可能例約 104 例）：定期補充療法として，45±5 IU/kg の BAX855 の週 2 回投与（3～4 日に 1 回）を，50 実投与日（ED）以上又は約 6 ヵ月間のいずれか長い方の期間
- B 群（評価可能例約 15 例）：出血時補充療法として，10～60±5 IU/kg の BAX855 の投与を約 6 ヵ月間

本治験登録前に定期補充療法を受けていた被験者は A 群に，出血時補充療法を受けていた被験者は B 群の登録例が 17 例になるまで，B 群に割付けられた．B 群の登録例が 17 例に達した後は，すべての被験者は A 群に割付けられた．

すべての来院は，十分な休薬期間後に行われた．スクリーニング前には 72 時間以上，アドベイトの PK 評価（PK-1）及び BAX855 の初回 PK 評価（PK-2）の前には 72 時間以上の休薬期間を設けた．また，BAX855 の $T_{1/2}$ がアドベイトよりも長いと予測されることを考慮して，その他の来院前には 84～96 時間の休薬期間を設けた．

出血の治療には BAX855 を使用した．

BAX855 の初回投与後，2 週，4 週，10～15 ED 後，3 ヵ月及び治験終了/中止来院時［定期補充療法群：BAX855 を 50 ED 以上又は 6 ヵ月間（±2 週間）のいずれか長い方の期間投与後，出血時補充療法群：6 ヵ月間（±2 週間）の BAX855 による出血の治療後］に，安全性及び有効性の評価を行なった．また，必要に応じて AE の追加経過観察を行った．安全性は，AE の発現，併用薬，バイタルサイン及び臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，脂質検査）の変化，並びに免疫原性（FVIII に対するインヒビター，並びに FVIII，PEG，PEG-rFVIII 及び CHO たん白質に対する結合抗体）について評価した．出血の治療における止血効果は 4 段階有効性評定尺度及び出血の治療に必要とされた投与回数によって評価した．

PK 評価は，定期補充療法群の被験者 25 例以上を対象に実施し，そのうち 2 例以上を日本で登録し，6 例以上を青年期患者（12～18 歳未満）とすることとした．最初にアドベイトの PK 評価を実施し（PK-1），続いて BAX855 の PK 評価（PK-2）を実施した．その後，PK 特性が経時的に変化しないかを評価するため，被験者が BAX855 の定期補充療法を完了した後に再度 BAX855 の PK 評価（PK-3）を実施した．

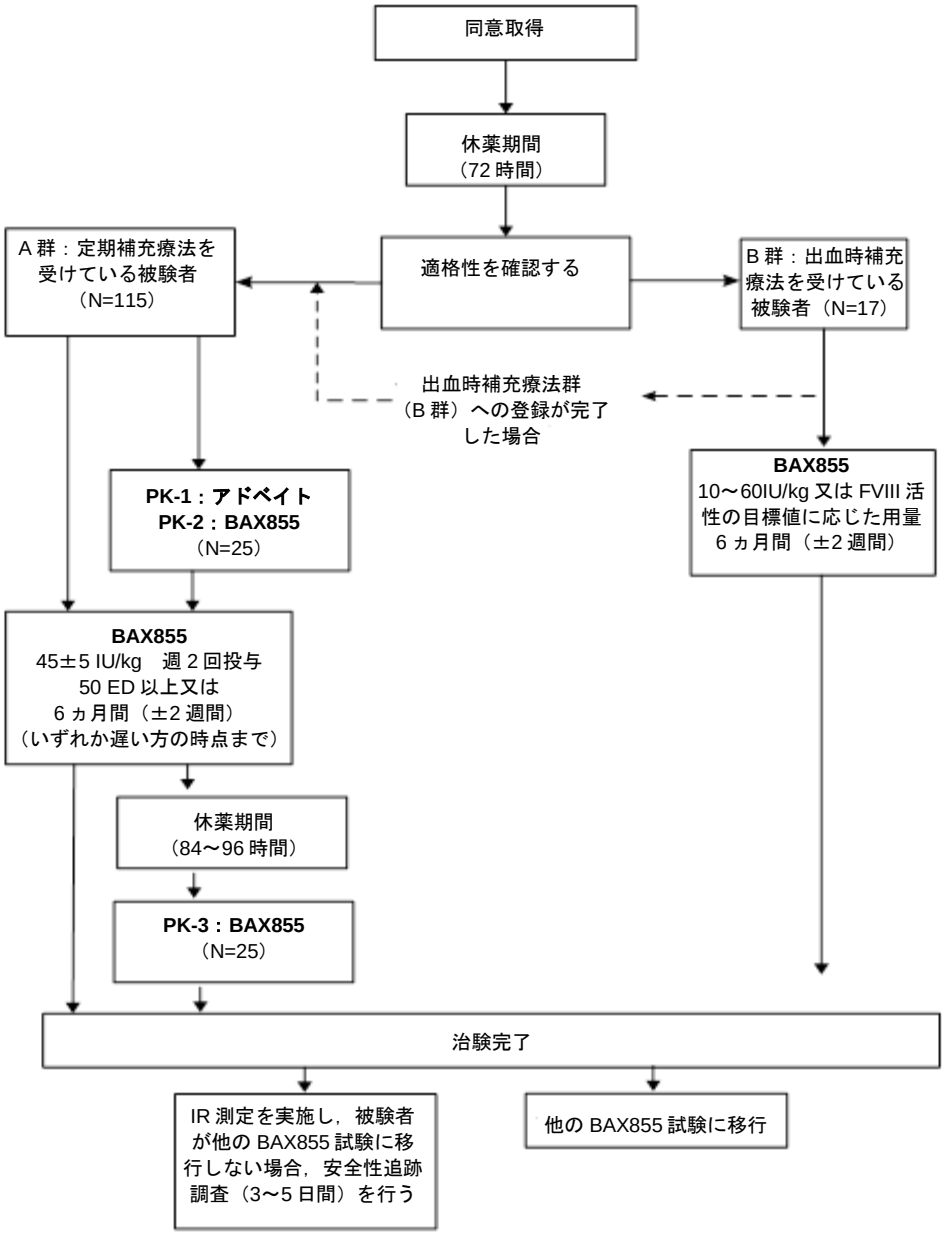
各治験来院時にFVIII活性のトラフ値を測定した．定期補充療法群の被験者は，2 週（±5 日）及び 3 ヵ月（±2 週）来院時に，IR測定のため 45±5 IU/kgのBAX855 を投与し，30 分（±5 分）後のピーク値を測定した．その他の治験来院時におけるIR測定は任意とした[ii]．

261201 試験に参加した被験者は，治験終了/中止来院後に継続試験（261302 試験）へ移行することができ，261201 試験期間中に，待機手術，歯科処置，若しくはその他の侵襲的又は軽微な緊急処置を必要とした場合は，周術期管理の下，BAX855 の有効性及び安全性を評価する手術試験（261204 試験）へ登録することができた．

[ii] 治験実施計画書 改訂第 1 版において，定期補充療法群の被験者で，2 週及び 3 ヵ月来院時に IR を測定することとした．改訂第 1 版は治験進行中に発効されたため，一部の被験者では IR の測定は行われていない．改訂第 3 版及び第 4 版ではさらに変更を加え，各来院時の IR 測定を任意とし，出血時補充療法群でも実施可能とした．ただし，これらの改訂版を発効したのは治験終了に近い時期であった．

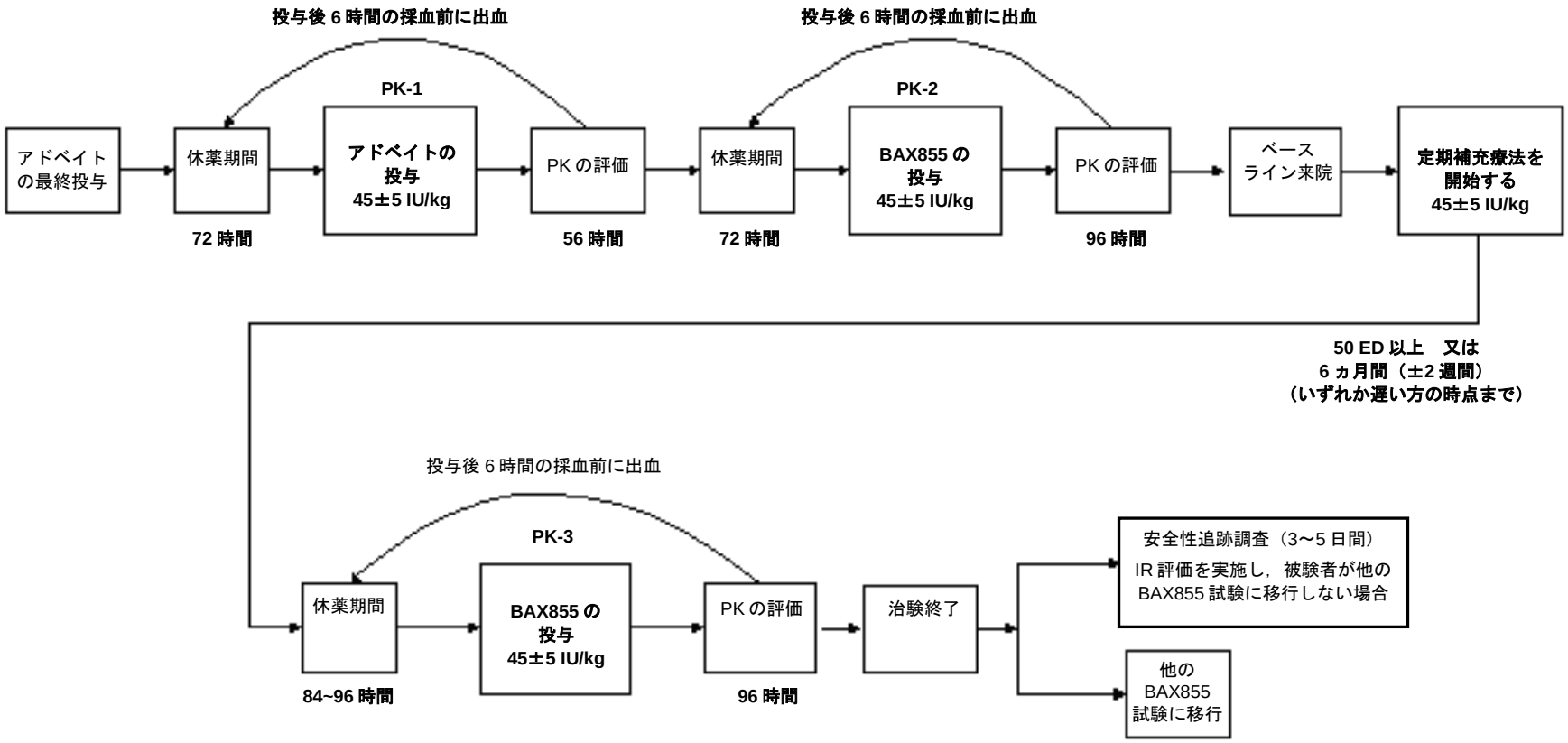
治験デザインの詳細は，261201 試験の治験実施計画書（改訂第 4 版，2014 年 2 月 7 日）Section 8（CSR 261201 Appendix 16.1）を参照のこと．本治験の治験デザインの概要を図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4 に示した．

図 2.7.2-3 261201 試験の治験デザイン



出典：261201 試験の治験実施計画書（改訂第 4 版，2014 年 2 月 7 日）

図 2.7.2-4 PK 評価集団の略図



出典：261201 試験の治験実施計画書（改訂第 4 版，2014 年 2 月 7 日）

2.7.2.1.2.1　261201 試験の PK 評価項目

261201 試験における主要評価項目は，年間出血回数（ABR）であった．副次評価項目であった BAX855 の PK 評価では，PK 評価集団における BAX855 初回単回投与後及び 50 ED 以上経過後の下記 PK パラメータを評価した．

1. 主要 PK パラメータ
   - 血中半減期（$T_{1/2}$）
   - 平均滞留時間（MRT）
   - 全身クリアランス（CL）
   - 補正回収率（IR）[iii]
2. その他の PK パラメータ
   - 時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
   - 定常状態分布容積（V_{ss}）
   - 最高血中濃度（C_{max}）
   - 最高血中濃度到達時間（T_{max}）

[iii] 治験実施計画書改訂第 1 版において，定期補充療法群の被験者で，2 週及び 3 ヵ月来院時に IR を測定することとした．改訂第 1 版は治験進行中に発効されたため，一部の被験者では IR の測定は行われていない．改訂第 3 版及び第 4 版ではさらに変更を加え，各来院時の IR 測定を任意とし，出血時補充療法群でも実施可能とした．ただし，これらの改訂版を発効したのは試験終了に近い時期であった．

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

BAX855 の臨床開発プログラムで完了した PK 試験の概要を表 2.7.2-1 に示す.

表 2.7.2-1 臨床概要に含めた薬物動態試験の概要

試験番号	治験のフェーズ	試験の詳細	被験者	PK 評価の基準
261101	第 I 相	アドベイト単回投与と比較し，BAX855 単回投与の安全性及び PK パラメータを評価する，前向き，非盲検，クロスオーバー，用量漸増試験	重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の男性 PTP	$AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-120h} (BAX 855 のみ), $T_{1/2}$, MRT, CL, IR, $V_{ss,}$ C_{max} 及び T_{max}
261201	第 II/III 相	定期補充療法及び出血の治療における BAX855 の有効性，安全性，及び PK を評価する多施設共同，非盲検試験．BAX855 の初回投与後に PK パラメータを評価し，アドベイトの PK パラメータと比較した．また BAX855 の PK パラメータを 50ED 以上経過後に再度評価した.	重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の男性 PTP	$AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$, MRT, CL, IR, $V_{ss,}$ C_{max} 及び T_{max}

略語：PK=薬物動態，$AUC_{0-\infty}$=時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積，AUC_{0-120h}=時間 0 から 120 時間までの濃度曲線下面積，$T_{1/2}$=血中半減期，MRT=平均滞留時間，CL=全身クリアランス， IR=補正回収率，V_{ss}=定常状態の見かけ上の分布容積，C_{max}=最高血中濃度，T_{max}=最高血中濃度到達時間

2.7.2.2.1.1 261101 試験（第 I 相臨床試験）

261101 試験における治験デザイン及び PK 評価項目については Section 2.7.2.1.1 記載する．また，試験結果の詳細は，CSR 261101 を参照のこと．

PK 評価項目は，アドベイト及び BAX855 の投与を受け，少なくとも 1 つの PK に関する副次評価項目のデータが得られたすべての被験者からなる最大の解析対象集団（FAS）を対象に評価した．

コホート 2 の日本の被験者 2 例から得られたデータについては，別途解析し Section 2.7.2.2.1.1 に示した．

凝固一段法及び発色性合成基質法より得られた結果は類似していた（CSR 261101 の表 20）．FAS（コホート 2 Japan の被験者を除く）について，凝固一段法により測定した 30 及び 60 IU/kg の BAX855 及びアドベイト単回投与後の PK パラメータ（平均値）を表 2.7.2-2 に示す．また，これらより以下の結果が得られている．

- $AUC_{0-\infty}$及び IR は，アドベイトよりも BAX855 の方が高値であった．
- $T_{1/2}$，分布相半減期（$TD_{1/2}$），MRT 及び T_{max} は，アドベイトよりも BAX855 の方が長かった（アドベイトと比較して BAX855 の $T_{1/2}$ は，凝固一段法及び発色性合成基質法それぞれで 1.4～1.5 倍の延長を示した）．
- CL 及び V_{ss} は，アドベイトよりも BAX855 の方が低値であった．
- C_{max} は，アドベイト及び BAX855 で同様であった．

表 2.7.2-2 BAX855 又はアドベイト投与時の凝固一段法による
PKパラメータの平均値（SD）（261101 試験，FAS[iv]）

	Cohort 1: 30 IU/kg Dose Level N = 8		**Cohort 2: 60 IU/kg Dose Level N = 8**	
Parameter	**BAX855**	**ADVATE**	**BAX855**	**ADVATE**
AUC_{0-t} (IU•h/dL)	1501.87 ±417.069	836.04 ± 270.744	3054.11 ± 752.179	1910.69 ± 560.848
$AUC_{0-\infty}$ (IU•h/dL)	1540.64 ± 432.443	913.04 ± 314.282	3096.08 ± 736.259	2055.58 ± 597.858
$AUMC_{0-\infty}$ (IU•h2/dL)	29548.48 ±12849.025	12430.25 ± 6251.361	69664.82 ± 26899.235	32276.94 ± 14800.882
AUC_{0-120h} (IU•h/dL)	1501.87 ± 417.069	-	3045.18 ± 744.413	-
$T_{1/2}$ (h)	13.60 ± 2.786	9.90 ± 1.702	16.64 ± 3.597	11.11 ± 1.835
$TD_{1/2}$ (h)	8.19 ± 2.202 [a]	6.55 ± 4.571 [b]	13.36 ± 4.354[c]	7.47 ± 2.302 [d]
MRT (h)	18.41 ± 3.875	12.88 ± 2.894	21.86 ± 3.791	15.14 ± 2.882
CL (dL/(kg·h))	0.0215 ± 0.00721	0.0377 ± 0.01538	0.0198 ± 0.00408	0.0315 ± 0.00915
V_{ss} (dL/kg)	0.3760 ± 0.06854	0.4533 ± 0.09936	0.4223 ± 0.04747	0.4609 ± 0.09544
C_{max} (IU/dL)	82.88 ± 16.479	78.38 ± 20.325	146.75 ± 23.057	141.00 ± 32.523
T_{max} (h)	0.60 ± 0.263	0.58 ± 0.174	1.11 ± 1.219	0.75 ± 0.257
IR (IU/dL:IU/kg)	2.73 ± 0.586	2.58 ± 0.658	2.49 ± 0.378	2.34 ± 0.543

[a] N = 6

[b] N = 7

[c] N = 5

[d] N = 5

出典：CSR 261101 表 20

[iv] コホート 2 の日本の被験者 2 例のデータは，Section 2.7.2.2.1.1 に示した.

FAS において，アドベイトと比較した BAX855 の推定平均増加倍数は，凝固一段法で，MRT がいずれのコホートでも約 1.4 倍，$T_{1/2}$ がコホート 1 で約 1.4 倍，コホート 2 で約 1.5 倍延長した（表 2.7.2-21）．

また，BAX855 及びアドベイトのいずれにおいても，コホート 1 と比較し，コホート 2 の AUC の幾何平均値は 2 倍超の増加がみられ，投与量の増加を反映していた（CSR 261101 Section 11.3.1 及び表 2.7.2-22）．

261101 試験において，総合的な止血効果の判定における TGA の有用性は，探索的評価項目であった．TGA は，特に FVIII 活性が低い場合に感度が高く，TGA を用いることにより FVIII の消失相について更なる理解が得られると考える．なお，TGA パラメータの分布については，アドベイト及び BAX855 の投与前又は投与後の比較は行っていない．

FAS におけるアドベイト及び BAX855 投与後の TGA パラメータ［AUC，トロンビン生成開始までの時間，ピークトロンビン値に達する時間，ピークトロンビン値及びトロンビン生成速度］を，コホートごとに各測定時点で求め（表 2.7.2-22），コホート 1 及びコホート 2 のピークトロンビン値の結果については，それぞれ表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-4 に示した．コホート 2 の日本の被験者 2 例の結果については，Section 2.7.2.2.1.1 に示す．全体として，アドベイト又は BAX855 の投与後 30 分以内にすべての TGA パラメータの改善が認められた．また，これらの改善は用量依存的であり，コホート 1 と比較し，コホート 2 ではトロンビン生成が速く（トロンビン生成開始までの時間及びピークトロンビン値に達する時間の短縮），ピークトロンビン値及び AUC も高値を示した．いずれのコホートにおいても，投与後 48 時間のピークトロンビン値（平均値）は，アドベイト及び BAX855 の両方で投与前の値を上回っていた．BAX855 においては，ピークトロンビン値（平均値）は，コホート 1 で投与後 120 時間まで，コホート 2 で投与後 7 日まで投与前の値を上回っていた．

表 2.7.2-3 にコホート 1 における BAX855 及びアドベイト投与後のピークトロンビン値の平均値［標準偏差（SD）］示す.

表 2.7.2-3 コホート 1 における BAX855 及びアドベイト投与後の
ピークトロンビン値（nM）の平均値±SD（FAS）

Timepoint	**N**	**BAX 855**	**N**	**ADVATE**
Pre-infusion	8	34.213 (26.588)	8	23.100 (18.478)
15 min Post-infusion	1	245.900 (NA)	1	165.400 (NA)
30 min Post-infusion	8	204.775 (112.694)	8	186.913 (89.507)
60 min Post-infusion	5	243.500 (181.271)	8	222.900 (146.929)
4 h Post-infusion	7	244.643 (100.256)	8	165.300 (89.491)
9 h Post-infusion	7	172.843 (92.762)	8	165.863 (49.140)
12 h Post-infusion	8	137.962 (90.956)	8	169.462 (83.524)
24 h Post-infusion	8	140.663 (53.431)	8	140.913 (74.875)
48 h Post-infusion	8	108.963 (112.369)	7	63.243 (38.303)
56 h Post-infusion	8	79.625 (51.548)	NA	NA
72 h Post-infusion	8	87.050 (43.088)	NA	NA
80 h Post-infusion	7	80.071 (48.997)	NA	NA
96 h Post-infusion	8	54.450 (46.186)	NA	NA
120 h Post-infusion	7	51.243 (67.099)	NA	NA
6 D Post-infusion	5	36.280 (31.346)	NA	NA
7 D Post-infusion	5	30.600 (35.795)	NA	NA

出典：CSR 261101 表 28

表 2.7.2-4 にコホート 2 における BAX855 及びアドベイト投与後のピークトロンビン値の平均値（SD）を示す.

表 2.7.2-4 コホート 2 における BAX855 及びアドベイト投与後の
ピークトロンビン値（nM）の平均値±SD（FAS）

Timepoint	**N**	**BAX855**	**N**	アドベイト
Pre-infusion	7	62.014 (28.012)	8	64.100 (30.363)
30 min Post-infusion	7	486.329 (133.399)	8	487.988 (185.370)
60 min Post-infusion	7	459.400 (142.509)	8	475.788 (169.396)
4 h Post-infusion	8	415.650 (143.690)	8	495.613 (188.639)
9 h Post-infusion	8	319.763 (129.072)	8	389.000 (165.566)
12 h Post-infusion	8	319.250 (88.158)	8	391.200 (125.510)
24 h Post-infusion	8	288.888 (180.520)	8	247.975 (78.946)
48 h Post-infusion	7	225.043 (94.128)	8	177.813 (90.657)
56 h Post-infusion	8	197.275 (85.123)	NA	NA
72 h Post-infusion	8	195.950 (81.667)	NA	NA
80 h Post-infusion	2	153.050 (69.933)	NA	NA
96 h Post-infusion	8	190.325 (94.533)	NA	NA
120 h Post-infusion	8	116.175 (49.569)	NA	NA
6 D Post-infusion	8	88.025 (40.809)	NA	NA
7 D Post-infusion	8	69.588 (37.038)	NA	NA

出典：CSR 261101 表 28

2.7.2.2.1.1　日本の被験者における薬物動態試験の結果

本治験には日本の被験者 2 例が参加した（コホート 2 Japan）．この 2 例は本治験を完了し，FAS に含まれ PK の評価可能例となった．被験者 100001 については，PK 評価のために採血した一部の検体が適切に扱われなかった（誤った遠心分離時間）．これらのエラーは，治験実施計画書からの重大な逸脱として記録された．日本の被験者数が少なかったため，コホート 2 Japan とコホート 2 の PK 評価を比較した統計学的解析は行っていない．

コホート 2 Japan（2 例）とコホート 2 の凝固一段法による PK の結果［平均値（SD）］を表 2.7.2-5 に示す．被験者 100001 について，アドベイト及び BAX855 の $AUC_{0-\infty}$はコホート 2 より低値を示し，アドベイト及び BAX855 の $T_{1/2}$及び MRT はコホート 2 より短かった．被験者 110001 については，アドベイトの $T_{1/2}$はコホート 2 より短かったが，$AUC_{0-\infty}$及び MRT はコホート 2 と同程度であった．ただし，被験者 110001 の $AUC_{0-\infty}$，T1/2 及び MRT はコホート 2 より高値であった．

コホート 2 とコホート 2 Japan の PK の違いについては，被験者数が少なかったため統計学的解析は行っておらず，結論づけることはできなかった．ただし，以下についてはコホート 2 Japan とコホート 2 で同様の傾向が見られた（表 2.7.2-5）．

- BAX855 の $AUC_{0-\infty}$及び IR はアドベイトより高値であった
- BAX855 の $T_{1/2,}$及び MRT はアドベイトより長かった
- BAX855 の CL はアドベイトより低値であった

表 2.7.2-5 コホート 2 Japan 及びコホート 2（BAX855 対 アドベイト）の FVIII の PK パラメータ　（凝固一段法，FAS）

	Cohort 2 Mean (SD) N = 8		Subject 100001[a] (Cohort 2 Japan)		Subject 110001 (Cohort 2 Japan)	
Parameter	**BAX 855**	**ADVATE**	**BAX 855**	**ADVATE**	**BAX 855**	**ADVATE**
AUC_{0-t} (IU•h/dL)	3054.11 ± 752.179	1910.69 ± 560.848	2186.5	1052.3	4715.6	2238.7
$AUC_{0-\infty}$ (IU•h/dL)	3096.08 ± 736.259	2055.58 ± 597.858	2219.7	1062.9	4785.4	2260.1
$AUMC_{0-\infty}$ (IU•h2/dL)	69664.82 ± 26899.235	32276.94 ± 14800.882	33447.5	11166.3	156638.2	30086.1
AUC_{0-120h} (IU•h/dL)	3045.18 ± 744.413	-	2186.5	NA	4642.1	NA
$T_{1/2}$ (h)	16.64 ± 3.597	11.11 ± 1.835	11.5	7.4	24.2	7.5
$TD_{1/2}$ (h)	13.36 ± 4.354[b]	7.47 ± 2.302[c]	NA	5.0	22.5	NA
MRT (h)	21.86 ± 3.791	15.14 ± 2.882	15.1	10.5	32.7	13.3
CL (dL/(kg·h))	0.0198 ± 0.00408	0.0315 ± 0.00915	0.027	0.056	0.012	0.025
Mean V_{ss} (dL/kg)	0.4223 ± 0.04747	0.4609 ± 0.09544	0.407	0.588	0.387	0.331
C_{max} (IU/dL)	146.75 ± 23.057	141.00 ± 32.523	137.0	109.0	144.0	135.0
T_{max} (h)	1.11 ± 1.219	0.75 ± 0.257	0.6	0.6	0.6	0.6
IR (IU/dL:IU/kg)	2.49 ± 0.378	2.34 ± 0.543	2.3	1.8	2.5	2.4

NA = not applicable.
[a]For Subject 100001 some of the samples were incorrectly handled. They are listed as major protocol deviations.
[b]N = 5
[c]N = 5
出典：CSR 261101 表20, CSR 261101 Listing 28

コホート 2 及びコホート 2 Japan におけるピークトロンビンの結果を表 2.7.2-6 に示した．コホート 2 及びコホート 2 Japan における BAX855 及びアドベイトの投与 48 時間後のピークトロンビンの平均値は投与前より高値であった．また，両コホートとも BAX855 のピークトロンビンの平均値は投与 7 日後まで投与前より高値であった．

表 2.7.2-6 コホート 2 及びコホート 2 Japan における
BAX855 及びアドベイト投与後のピークトロンビン値（nM）の平均値±SD
（FAS）

	Cohort 2				Cohort 2 Japan			
Timepoint	**N**	**BAX 855**	**N**	**ADVATE**	**N**	**BAX 855**	**N**	**ADVATE**
Pre-infusion	7	62.014 (28.012)	8	64.100 (30.363)	2	51.650 (10.677)	2	42.550 (19.021)
30 min Post-infusion	7	486.329 (133.399)	8	487.988 (185.370)	2	309.000 (40.305)	2	243.900 (59.680)
60 min Post-infusion	7	459.400 (142.509)	8	475.788 (169.396)	2	241.350 (70.781)	2	283.650 (129.188)
4 h Post-infusion	8	415.650 (143.690)	8	495.613 (188.639)	2	332.600 (57.558)	2	186.300 (57.276)
9 h Post-infusion	8	319.763 (129.072)	8	389.000 (165.566)	2	187.650 (34.012)	2	197.900 (5.657)
12 h Post-infusion	8	319.250 (88.158)	8	391.200 (125.510)	2	144.100 (75.095)	2	156.700 (5.940)
24 h Post-infusion	8	288.888 (180.520)	8	247.975 (78.946)	2	175.050 (48.578)	2	142.700 (16.546)
48 h Post-infusion	7	225.043 (94.128)	8	177.813 (90.657)	2	117.500 (57.417)	2	98.150 (20.435)
56 h Post-infusion	8	197.275 (85.123)	NA	NA	2	167.450 (101.894)	NA	NA
72 h Post-infusion	8	195.950 (81.667)	NA	NA	2	116.350 (15.627)	NA	NA
80 h Post-infusion	2	153.050 (69.933)	NA	NA	2	103.900 (68.024)	NA	NA
96 h Post-infusion	8	190.325 (94.533)	NA	NA	2	98.950 (57.488)	NA	NA
120 h Post-infusion	8	116.175 (49.569)	NA	NA	2	77.000 (28.567)	NA	NA
6 D Post-infusion	8	88.025 (40.809)	NA	NA	2	78.750 (5.586)	NA	NA
7 D Post-infusion	8	69.588 (37.038)	NA	NA	2	71.650 (44.477)	NA	NA

出典：CSR 261101 表 28

FAS の被験者について，$T_{1/2}$ 及び MRT における BAX855 のアドベイトに対する増加倍数を凝固一段法及び発色性合成基質法の両方を用いて推定した．2 つの方法より算出された $T_{1/2}$ 及び MRT の増加倍数は同程度であった（凝固一段法の結果を表 2.7.2-7 に要約する）．被験者 100001 の増加倍数は $T_{1/2}$ において 1.55 倍，MRT において 1.43 倍であり，コホート 2 の範囲内（$T_{1/2}$：最小値 1.27 倍，最大値 2.04 倍，MRT：最小値 1.36 倍，最大値 1.57 倍）であった（表 2.7.2-7，表 2.7.2-21，CSR261101 Listing 29）．しかし，被験者 110001 の増加倍数は $T_{1/2}$（3.21 倍）及び MRT（2.46 倍）とも他のコホートの範囲より高値であった（表 2.7.2-7，表 2.7.2-21，CSR 261101 Listing 29）．

表 2.7.2-7 凝固一段法を用いたコホート 2 Japan における
MRT 及び $T_{1/2}$ の BAX855 対 アドベイトの増加倍数
（FAS）

Parameter	Subject 100001	Subject 110001	Cohort 2 Japan Mean ± SD (N=2)
$T_{1/2}$ (h)	1.55	3.21	2.382 ± 1.172
MRT (h)	1.43	2.46	1.947 ± 0.724

出典：CSR 261101 表 24, CSR 261101 Listing 29

2.7.2.2.2　261201 試験

261201 試験の治験デザイン及び PK 評価項目については，Section 2.7.2.1.2 に記載する．試験結果の詳細については，CSR 261201 を参照のこと．

PK 評価への参加に同意し，PK 評価のために 1 回以上のアドベイト及び BAX855 投与を受け，かつ，PK-1 及び PK-2 の PK 評価が可能な定期補充療法群の全被験者から構成される薬物動態の最大の解析対象集団（PKFAS：26 例）について PK 評価を行った（CSR 261201 Section 9.7.1.1.5）．PK の解析から 1 例（被験者 510001）が除外された（CSR 261201 Section 10.1）．

PKFAS 解析の全被験者は，PK 解析のために初回アドベイト投与を受け（PK-1），休薬期間後に，ベースラインの PK 解析のために初回 BAX855 投与を受けた（PK-2）．50 ED 以上の BAX855 投与後に，再度 BAX855 の PK 評価を実施した（PK-3）．すべての治験来院時には FVIII 活性値の測定を実施したが，各来院時の IR 測定は任意とした．

PK 評価に用いたアドベイト及び BAX855 の用量は，いずれも 45±5 IU/kg であった．すべての PK 評価時における投与量の中央値（Q1；Q3）は同程度であった（CSR 261201，表 15）．

PK-1：（アドベイト）　45.22（44.25；47.55）IU/kg（26 例）

PK-2：（BAX855）　45.04（44.67；47.10）IU/kg（26 例）

PK-3：（BAX855）　45.83（43.36；46.49）IU/kg（22 例）

内挿 FVIII 活性時間曲線から，アドベイト（PK-1）と比較して BAX855（PK-2）は明らかに延長した PK プロファイルを示した（図 2.7.2-5）．BAX855 の初回及び 2 回目の PK 評価（PK-2 及び PK-3）における FVIII 活性時間曲線は類似していた（図 2.7.2-6）．また，凝固一段法又は発色性合成基質法のいずれにおいても，FVIII 活性時間曲線の結果は類似した（CSR 261201 図 2，図 3 及び図 5）．

PK 評価（PK-1，PK-2 及び PK-3）の記述的比較を CSR 261201 表 15 に，各パラメータの平均値（SD）の一覧を表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 にまとめ，これらの結果の記述的説明を Section2.7.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2 に示した．

表 2.7.2-8 凝固一段法による PK パラメータの平均値（SD）
（261201 試験，PKFAS）

Parameter	Statistics	PK-1 ADVATE	PK-2 BAX 855 (Initial dose)	Ratio PK-2/PK-1	PK-3 BAX 855 (After ≥50 EDs)	Ratio PK-3/PK-2
$T_{1/2}$ (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	10.40 (2.244)	14.30 (3.838)	1.382 (0.2535)	16.02 (4.922)	1.181 (0.4730)
MRT (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	12.86 (3.044)	19.56 (5.315)	1.515 (0.1786)	20.65 (4.821)	1.101 (0.2567)
CL (dL/(kg·h))	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.04551 (0.021725)	0.02760 (0.020288)	0.6128 (0.27532)	0.02474 (0.008225)	1.0041 (0.26671)
IR (IU/dL:IU/kg)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	2.372 (0.5357)	2.493 (0.6944)	1.093 (0.3624)	2.297 (0.6377)	0.961 (0.2249)
$AUC_{0-\infty}$ (IU•h/dL)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	1168.0 (425.40)	2073.3 (778.41)	1.897 (0.9132)	2008.7 (631.53)	1.088 (0.5045)
V_{ss} (dL/kg)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.5487 (0.20213)	0.4715 (0.14602)	0.902 (0.2926)	0.4970 (0.15756)	1.075 (0.2843)
C_{max} (IU/dL)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	108.45 (26.250)	113.68 (30.259)	1.117 (0.4708)	103.34 (29.311)	0.949 (0.2277)
T_{max} (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.296 (0.1662)	0.397 (0.2632)	1.597 (1.0692)	0.467 (0.6044)	1.640 (2.4797)

出典：CSR 261201 表 15

表 2.7.2-9 発色性合成基質法による PK パラメータの平均値（SD）
（261201 試験，PKFAS）

Parameter	Statistics	PK-1 ADVATE	PK-2 BAX 855 (Initial dose)	Ratio PK-2/PK-1	PK-3 BAX 855 (After ≥50 EDs)	Ratio PK-3/PK-2
$T_{1/2}$ (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	10.11 (2.926)	14.64 (3.889)	1.511 (0.4622)	15.14 (3.692)	1.083 (0.2906)
MRT (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	12.61 (3.445)	19.10 (5.146)	1.541 (0.2881)	19.99 (5.017)	1.078 (0.2285)
CL (dL/(kg·h))	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.04472 (0.018945)	0.02416 (0.018834)	0.5450 (0.28307)	0.02098 (0.006647)	0.9814 (0.25636)
IR (IU/dL:IU/kg)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	2.556 (0.5219)	2.987 (0.7175)	1.222 (0.4372)	2.881 (0.6870)	0.981 (0.1857)
$AUC_{0-\infty}$ (IU•h/dL)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	1172.3 (433.54)	2377.0 (890.30)	2.171 (1.0237)	2329.4 (636.87)	1.116 (0.5467)
V_{ss} (dL/kg)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.5346 (0.21107)	0.4034 (0.13765)	0.805 (0.2706)	0.4012 (0.09590)	1.018 (0.2066)
C_{max} (IU/dL)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	116.77 (25.063)	136.29 (31.249)	1.253 (0.5865)	129.54 (31.512)	0.967 (0.1842)
T_{max} (h)	N	26	26	26	22	22
	Mean (SD)	0.257 (0.1227)	0.303 (0.1560)	1.314 (0.7397)	0.266 (0.1841)	0.998 (0.7727)

出典：CSR 261201 表 15

2.7.2.2.2.1　主要 PK パラメータ

PK-1 及び PK-2 における平均値（SD）から以下のことが示された：

- $T_{1/2}$ 及び MRT は，アドベイトより BAX855 の方が長かった．
- CL は，アドベイトより BAX855 の方が低値であった．
- IR は，アドベイト及び BAX855 で同程度であった．

2 回目の BAX855 の PK 評価（PK-3）における平均値（SD）の結果は，PK-2 評価の結果と一致していた．

261201 試験中の FAS における投与後 30 分の IR 値について CSR 261201 表 17 に示した．凝固一段法による IR 値（平均値）の結果は，経時的に一定であった．発色性合成基質法による IR 値についても，類似した結果が得られた．

表 2.7.2-10 経時的に見た BAX855 投与後 30 分の IR（[IU/dL]/[IU/kg]）
（凝固一段法，FAS）

Statistics	Baseline	2 Week Visit	4 Week Visit	10-15 ED Visit	3 Month Visit	Completion Termination
N	0	41	0	0	81	1
Mean (SD)	NA (NA)	2.183 (0.5765)	NA (NA)	NA (NA)	2.282 (0.5900)	1.996 (NA)

出典：CSR 261201 表 17

年齢グループ別の解析：凝固一段法による IR 値（平均値）は，青年期及び成人患者のいずれにおいても，経時的に一定であった（CSR 261201 表 17）．発色性合成基質法による IR 値についても，類似した結果が得られた．

表 2.7.2-11 青年期患者（12～18 歳未満）における BAX855 投与後 30 分の
IR 値（[IU/dL]/[IU/kg]）（凝固一段法，FAS）

Statistics	Baseline	2 Week Visit	4 Week Visit	10-15 ED Visit	3 Month Visit	Completion Termination
N	0	10	0	0	17	0
Mean (SD)	NA (NA)	2.003 (0.6122)	NA (NA)	NA (NA)	2.235 (0.4337)	NA (NA)

出典：CSR 261201 表 17

表 2.7.2-12 成人患者（18～65 歳）における BAX855 投与後 30 分の
IR 値（[IU/dL]/[IU/kg]）（凝固一段法，FAS）

Statistics	Baseline	2 Week Visit	4 Week Visit	10-15 ED Visit	3 Month Visit	Completion Termination
N	0	31	0	0	64	1
Mean (SD)	NA (NA)	2.242 (0.5625)	NA (NA)	NA (NA)	2.294 (0.6274)	1.996 (NA)

出典：CSR 261201 表 17

2.7.2.2.2.2　その他の PK パラメータ

PK-1 及び PK-2 での $AUC_{0-\infty}$，V_{ss}，C_{max} 及び T_{max} の平均値（SD）から次のことが示された：

- $AUC_{0-\infty}$は，アドベイトより BAX855 の方が高値であった
- C_{max} は，アドベイト及び BAX855 で同程度であった
- T_{max} は，アドベイトより BAX855 の方が長かった
- V_{ss} は，凝固一段法ではアドベイト及び BAX855 で類似であり，発色性合成基質法ではアドベイトよりも BAX855 の方がやや低値であった

PK-3 における BAX855 の $AUC_{0-\infty}$，V_{ss}，C_{max}，及び T_{max} の結果は，PK-2 の結果と同程度であった.

2.7.2.2.2.3　アドベイト（PK-1）と BAX855（PK-3）の PK 結果の比較

アドベイトの PK（PK-1）と，BAX855 の 50 ED 以上経過後の PK（PK-3）の結果を比較するため，追加解析を行った（表 2.7.2-18）．また，表 2.7.2-19 及び表 2.7.2-20 に年齢グループ別の結果を示した．凝固一段法では，$T_{1/2}$ の PK-3/PK-1 比［平均値（SD）：1.529（0.2986）］は，PK-2/PK-1 比［平均値（SD）：1.382（0.2535）］と比較してやや高値であった（表 2.7.2-18，表 2.7.2-8）．他の PK パラメータについては，PK-3/PK-1 比と PK-2/PK-1 比は同程度であり，発色性合成基質法を用いた場合も，類似した結果が得られた（表 2.7.2-18 ，表 2.7.2-9 ）.

2.7.2.2.2.4　PK パラメータの年齢グループ別解析

年齢グループ別（12～18 歳未満及び 18 歳～65 歳）の PK パラメータについては CSR 261201 表 15 を参照のこと．凝固一段法による結果（$T_{1/2}$，MRT，CL，IR，$AUC_{0-\infty}$，V_{ss}，C_{max} 及び T_{max}）を，年齢グループ別に表 2.7.2-13 に示した．なお，発色性合成基質法を用いた場合にも，凝固一段法と類似した結果が得られた.

表 2.7.2-13 凝固一段法による PK 結果及びアドベイト対 BAX855 の変化比

（PKFAS）

PK Parameter	Age Group	Statistics	PK-1 ADVATE	PK-2 BAX 855	Ratio PK-2/PK-1	PK-3 BAX 855	Ratio PK-3/PK-2
$T_{1/2}$ (h)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	9.45 (2.451)	13.43 (4.051)	1.409 (0.1469)	15.06 (4.083)	1.144 (0.3248)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	10.83 (2.078)	14.69 (3.793)	1.370 (0.2918)	16.39 (5.277)	1.196 (0.5266)
MRT (h)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	11.63 (2.944)	17.96 (5.490)	1.525 (0.1852)	19.47 (5.315)	1.148 (0.4204)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	13.41 (3.003)	20.27 (5.234)	1.511 (0.1809)	21.09 (4.727)	1.084 (0.1794)
CL (dL/ [kg•h])	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	0.06069 (0.030482)	0.03866 (0.033139)	0.6657 (0.47537)	0.02745 (0.009596)	0.8999 (0.30965)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	0.03876 (0.012444)	0.02268 (0.008364)	0.5893 (0.12853)	0.02373 (0.007746)	1.0431 (0.24831)
IR (IU/dL)/ (IU/kg)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	1.938 (0.5199)	2.115 (0.6039)	1.165 (0.4895)	2.216 (0.8806)	1.056 (0.2923)
	18 to65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	2.565 (0.4274)	2.660 (0.6799)	1.061 (0.3016)	2.328 (0.5542)	0.925 (0.1935)
$AUC_{0-\infty}$ (IU•h/dL)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	901.6 (399.70)	1642.4 (752.07)	2.137 (1.5600)	1867.5 (807.06)	1.365 (0.8990)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	1286.3 (390.03)	2264.8 (729.37)	1.791 (0.4305)	2061.7 (574.70)	0.984 (0.2116)
Vss (dL/kg)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	0.6672 (0.30754)	0.5590 (0.18122)	0.947 (0.4775)	0.5099 (0.13142)	0.933 (0.2063)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	0.4960 (0.10765)	0.4326 (0.11239)	0.883 (0.1750)	0.4921 (0.17002)	1.128 (0.2965)
Cmax (IU/dL)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	88.90 (28.643)	95.38 (25.026)	1.231 (0.7418)	100.30 (42.268)	1.062 (0.3036)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	117.14 (20.389)	121.81 (29.341)	1.066 (0.3009)	104.48 (24.540)	0.906 (0.1865)
Tmax (h)	12 to <18	N	8	8	8	6	6
		Mean (SD)	0.213 (0.0375)	0.258 (0.1031)	1.307 (0.8323)	0.708 (1.1579)	2.913 (4.6136)
	18 to 65	N	18	18	18	16	16
		Mean (SD)	0.332 (0.1880)	0.459 (0.2904)	1.725 (1.1571)	0.377 (0.1805)	1.163 (0.7894)

出典：CSR 261201 表 15

2.7.2.2.2.5　他の因子が PK に及ぼす影響

2.7.2.2.2.5.1　　フォンヴィレブランド因子が PK パラメータに及ぼす影響

フォンヴィレブランド因子（VWF）は FVIII の早期分解の抑制に寄与することから [3]，261201 試験において血漿中 WVF 濃度を測定し，BAX855 の PK に対する影響を検討した.

VWF 抗原量の平均値（SD）は，最後の PK 評価時までに低下が認められたが，生理的変動を考慮すると，青年期及び成人患者のいずれにおいても同じ範囲内にとどまっていた（表 2.7.2-14）.

表 2.7.2-14 年齢グループ別の血漿中 VWF 抗原濃度（%）

Age Group	Statistic	PK-1	PK-2	PK-3
All	N	26	26	22
	Mean (SD)	111.0 (37.20)	107.6 (36.92)	97.6 (30.98)
12 to <18	N	8	8	6
	Mean (SD)	99.00 (32.37)	98.9 (38.30)	85.8 (27.07)
18 to 65	N	18	18	16
	Mean (SD)	116.3 (38.81)	111.4 (36.73)	102.1 (31.98)

出典：CSR 261201 表 15

予測された通り，VWF 濃度と，各評価時点（PK-1，PK-2 及び PK-3）の PK パラメータ（$T_{1/2}$，MRT 及び $AUC_{0\infty}$）との間に正の相関が認められた（CSR 261201 図 10，図 11 及び図 12）. VWF 濃度と PK パラメータに関するスピアマン相関解析の結果を表 2.7.2-15 に示した.

表 2.7.2-15 VWF 濃度と PK パラメータ（凝固一段法）とのスピアマン相関係数

Parameter	PK-1 (ADVATE)	PK-2 (BAX 855)	PK-3 (After BAX 855 Treatment)
$AUC_{0-\infty}$ (SCC)	Positive (0.65)	Positive (0.78)	Positive (0.60)
MRT (SCC)	Positive (0.77)	Positive (0.73)	Positive (0.47)
$T_{1/2}$ (SCC)	Positive (0.63)	Positive (0.72)	Positive (0.35)

出典：CSR 261201 図 10; CSR 261201 図 11; CSR 261201 図 12

2.7.2.2.2.5.2 PEG，FVIII，及び PEG-FVIII に対する抗体が PK パラメータに及ぼす影響

261201 試験では，FVIII，PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体による PK の低下を示すエビデンスは得られなかった．ただし，PK 評価集団の 1 例で，PK-1 及び PK-2 において，抗体力価が陽性を示した．被験者 122001 において，PK-1 及び PK-2 で PEG 及び PEG-FVIII に対する抗体（IgM）が認められたが，その後の測定時点では検出されなかった（CSR 261201 表 16）．当該被験者の PK 評価は，凝固一段法による $T_{1/2}$ がアドベイトで 5.32 時間，BAX855 で 6.62 時間であった．一方，PK 評価集団の全被験者の $T_{1/2}$（平均値）は，アドベイトで 10.61 時間，BAX855 では PK-2 で 14.61 時間， PK-3（BAX855 の反復投与後の PK 評価）で 16.02 時間であった（CSR 261201 表 15 及び表 16）．被験者 122001 に関する文章による説明を Section 2.7.4.2.2.1.3.1 に示す.

2.7.2.2.2.5.2.1 ABR 及び PK パラメータ

PK-2 と PK-3 において，$T_{1/2}$ が短くなると ABR が増加傾向を示す負の相関が，$T_{1/2}$ において認められた（表 2.7.2-16 ）．CL 又は IR には，一貫した相関は認められなかった．発色性合成基質法を用いた場合にも，類似した結果が得られた.

表 2.7.2-16 ABR と PK パラメータとの Spearman 相関係数

Parameter	PK-2 (Pre-treatment BAX 855)	PK-3 (Post-treatment BAX 855)
$T_{1/2}$	-0.49	-0.42
CL	0.36	0.15
IR	-0.16	0.04

出典：CSR 261201 図 24, CSR 261201 図 25, CSR 261201 図 26.

2.7.2.2.2.6　日本の被験者における薬物動態試験の結果

日本で 261201 試験に登録された 12 例中 2 例（被験者 233001 及び 237002）が PK 評価の対象となった（表 2.7.2- 24）．この 2 例について PK-1 及び PK-2 のデータは得られたが，PK-3 のデータが得られたのは被験者 237002 のみであった（表 2.7.2-27）．PK 解析の対象となった 2 例は，いずれも 18～65 歳の年齢グループであった（被験者 233001 は 19 歳，被験者 237002 は 25 歳であった．表 2.7.2-27）.

PK-1 におけるアドベイトの投与量は，被験者 233001 が 43.89 IU/kg，被験者 237002 が 48.33 IU/kg で，PK-2 における BAX855 の投与量は，被験者 233001 が 47.34 IU/kg，被験者 237002 が 42.59 IU/kg であった（表 2.7.2-27）．PK-3 における被験者 237002 への BAX855 の投与量は 38.87 IU/kg であった.

被験者 233001 の PK-1 の結果は，$AUC_{0-\infty}$が 1,278 IUxh/dL，$T_{1/2}$ が 8.9 h， MRT が 13.0 h 及び CL が 0.0343 dL/(kg･h)で，PKFAS の PK-1 の平均値（±SD）［$AUC_{0-\infty}$：1,168.0（±425.40）IUxh/dL，$T_{1/2}$：10.4（±2.244）h，MRT：12.86（±3.044）h，CL：0.04551（±0.021725）dL/(kg･h)］の範囲内であった（表 2.7.2-28，表 2.7.2-8 ）．PK-2 においても，被験者 233001 の $AUC_{0-\infty}$（2,769 IUxh/dL），$T_{1/2}$（17.2 h），MRT（22.8 h），及び CL［0.0171 dL/(kg･h)］は，PKFAS の PK-2 の平均値（±SD）［$AUC_{0-\infty}$：2,073.3（±778.41）IUxh/dL，$T_{1/2}$：14.30（±3.838）h，MRT：19.56（±5.315）h，CL：0.02760（±0.020288）dL/(kg･h)］の範囲内であった.

被験者 237002 においては，PK-1 の $AUC_{0-\infty}$（1,928 IUxh/dL），$T_{1/2}$（15.6 h）及び MRT（20.8 h）が PKFAS の PK-1 の平均値（±SD）を上回り，PK-2 の $AUC_{0-\infty}$（3,001 IUxh/dL），$T_{1/2}$（24.0 h）及び MRT（33.1 h）についても，PKFAS の PK-2 の平均値（±SD）を上回った（表 2.7.2-28，表 2.7.2-8 ）．被験者 237002 の CL［PK-1: 0.0251 dL/（kg･h），PK-2：0.0142 dL/（kg･h）は，PKFAS の PK-1 及び PK-2 の平均値（±SD）の範囲内であった．PK-3 では，被験者 237002 の $AUC_{0-\infty}$（2,541 IUxh/dL）及び $T_{1/2}$（20.7 h）は PKFAS の平均値（±SD）［$AUC_{0-\infty}$：2,008.7（±631.53）IUxh/dL，$T_{1/2}$：16.02（±4.922）h］の範囲内であったが，MRT（33.6 h）は PKFAS の平均値（±SD）［20.65（±4.821）h］を上回った．また，PK-3 おける被験者 237002 の CL［0.0153 dL/(kg･h)］は PKFAS の平均値（±SD）よりわずかに低値であった.

日本の被験者 2 例について，凝固一段法を用いて測定された PK 結果の平均値（SD）を表 2.7.2-25 に示す．日本の被験者 2 例において，PKFAS の全被験者と類似した以下の傾向が認められた（表 2.7.2-8 ）.

PK-1 及び PK-2 の結果より次のことが示された：

- $T_{1/2}$及び MRT は，アドベイトより BAX855 の方が長かった．
- CL は，アドベイトより BAX855 の方が低値であった．
- IR は，アドベイト及び BAX855 で同程度であった．

被験者 233001 における 2 回目の BAX855 の PK 評価（PK-3）は，PK-2 の結果と一致していた（表 2.7.2-28）．

本治験中の日本の被験者（FAS）における投与後 30 分の IR 値の解析を，表 2.7.2-17（凝固一段法）に示した．表 2.7.2-10 に示す通り，3 ヵ月来院時の日本の被験者の投与後 30 分の IR 値の平均値は，すべての全被験者の平均値と類似していた．発色性合成基質法による IR 値についても，類似した結果が得られた．すべての被験者の結果と一貫して，すべての日本の被験者における投与後 30 分の IR 値は経時的に一定であったが，入手したデータが限られているため結論付けることはできなかった．

表 2.7.2-17 日本の被験者における経時的な BAX855 投与後 30 分の IR 値（[IU/dL]/[IU/kg]）（凝固一段法，FAS）

Statistics	Baseline	2 Week Visit	4 Week Visit	10-15 ED Visit	3 Month Visit	Completion Termination
N	0	1	0	0	8	0
Mean (SD)	NA (NA)	2.034 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.312 (0.3187)	NA (NA)

出典：表 2.7.2-26

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較及び解析

2.7.2.3.1 261101 試験及び 261201 試験の PK パラメータの比較

止血効果に関する臨床成績は，完了した 1 試験のみであることから，BAX855 の統合概括有効性情報（ISE）は作成していない．261101 及び 261201 試験から得られている PK 及び有効性データについては，臨床に関する概括評価（モジュール 2.5）及び臨床概要（モジュール 2.7）に示している．

全試験を通しての統計学的解析は実施していない．PK 評価に用いた BAX855 の用量は，第 I 相臨床試験（コホート 1：30±3 IU/kg，コホート 2：60±6 IU/kg）と，第 II/III 相臨床試験（45±5 IU/kg）で異なっていたが，全体として凝固一段法又は発色性合成基質法によるデータは一貫しており，親分子であるアドベイトとの比較においても BAX855 の半減期の延長が認められた（表 2.7.2-2，表 2.7.2-8，表 2.7.2-9）．

2.7.2.4 特別な試験

該当なし．

2.7.2.5 参考文献

1. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin.Pharmacokinet. 2001;40:815-832.
2. European Medicines Agency. Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples. EMA/135928/2014, 22. 6-26-2014. London, England, European Medicines Agency (EMA). Link to Publisher´s Site: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169760.pdf
3. Butenas S, Parhami-Seren B, Mann KG. The influence of von Willebrand factor on factor VIII activity measurements. J.Thromb.Haemost. 2009;7:132-137.

2.7.2.6 付録

2.7.2.6.1 全体的な解析

表 2.7.2-18 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝すべての患者

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
Terminal half-life [h]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	1.529 (0.2986)
		Median	1.485
		Q1; Q3	1.347; 1.568
		Min; Max	1.10; 2.38
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	1.536 (0.3030)
		Median	1.589
		Q1; Q3	1.270; 1.738
		Min; Max	0.72; 1.99
MRT [h]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	1.623 (0.2601)
		Median	1.577
		Q1; Q3	1.519; 1.621
		Min; Max	1.22; 2.38
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	1.615 (0.2469)
		Median	1.640
		Q1; Q3	1.484; 1.783
		Min; Max	1.04; 2.00
CL [dL/(kg•h)]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	0.6021 (0.13480)
		Median	0.6042
		Q1; Q3	0.5184; 0.6436
		Min; Max	0.278; 0.913
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	0.5120 (0.11495)
		Median	0.5164
		Q1; Q3	0.4776; 0.5353
		Min; Max	0.257; 0.793
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	0.954 (0.2871)
		Median	0.904
		Q1; Q3	0.842; 0.995
		Min; Max	0.50; 1.91

表 2.7.2-18 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝すべての患者 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	1.106 (0.2980)
		Median	1.075
		Q1; Q3	0.919; 1.161
		Min; Max	0.57; 2.11
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IU•h/dL]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	1.718 (0.4793)
		Median	1.660
		Q1; Q3	1.450; 1.856
		Min; Max	1.07; 3.42
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	2.018 (0.5423)
		Median	1.969
		Q1; Q3	1.759; 2.092
		Min; Max	1.23; 3.70
Vss [dL/kg]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	0.973 (0.2340)
		Median	0.971
		Q1; Q3	0.838; 1.087
		Min; Max	0.42; 1.39
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	0.826 (0.2062)
		Median	0.825
		Q1; Q3	0.714; 0.887
		Min; Max	0.27; 1.34
Cmax [IU/dL]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	0.930 (0.2710)
		Median	0.903
		Q1; Q3	0.756; 0.976
		Min; Max	0.54; 1.82
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	1.077 (0.2740)
		Median	1.044
		Q1; Q3	0.946; 1.144
		Min; Max	0.58; 2.01
Tmax [h]	One-stage Clotting	N	22
		Mean (SD)	1.879 (2.6265)
		Median	1.015

表 2.7.2-18 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝すべての患者 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
		Q1; Q3	1.000; 1.400
		Min; Max	0.40; 13.07
	Chromogenic	N	22
		Mean (SD)	1.229 (0.9524)
		Median	1.000
		Q1; Q3	0.933; 1.111
		Min; Max	0.33; 4.62
PK Dose [IU/kg]	NA	N	22
		Mean (SD)	0.980 (0.0754)
		Median	0.977
		Q1; Q3	0.951; 1.028
		Min; Max	0.80; 1.12
VWF:AG pre-infusion [%]	NA	N	22
		Mean (SD)	0.886 (0.1289)
		Median	0.895
		Q1; Q3	0.796; 0.946
		Min; Max	0.65; 1.11

[generated by 261201_csra_pk_add1.sas]

表 2.7.2-19 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝青年期患者（12～18 歳未満）

PK Parameter / Dose	**Method of Test**	**Statistics**	**Ratio PK3/PK1**
Terminal half-life [h]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	1.588 (0.3557)
		Median	1.432
		Q1; Q3	1.382; 1.811
		Min; Max	1.26; 2.21
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	1.597 (0.3021)
		Median	1.700
		Q1; Q3	1.259; 1.862
		Min; Max	1.19; 1.87
MRT [h]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	1.660 (0.3575)
		Median	1.575
		Q1; Q3	1.458; 1.891
		Min; Max	1.22; 2.24
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	1.661 (0.2844)
		Median	1.701
		Q1; Q3	1.357; 1.938
		Min; Max	1.30; 1.97
CL [dL/(kg•h)]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	0.5657 (0.07133)
		Median	0.5822
		Q1; Q3	0.4828; 0.6233
		Min; Max	0.480; 0.644
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	0.4905 (0.03702)
		Median	0.5017
		Q1; Q3	0.4723; 0.5193
		Min; Max	0.426; 0.522
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	1.007 (0.2202)
		Median	0.933
		Q1; Q3	0.884; 0.995
		Min; Max	0.85; 1.45
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	1.151 (0.2234)
		Median	1.159

表 2.7.2-19 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝青年期患者（12～18 歳未満）　〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
		Q1; Q3	1.015; 1.214
		Min; Max	0.84; 1.52
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IU•h/dL]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	1.740 (0.2798)
		Median	1.673
		Q1; Q3	1.511; 1.990
		Min; Max	1.45; 2.14
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	1.987 (0.2340)
		Median	1.961
		Q1; Q3	1.798; 2.034
		Min; Max	1.76; 2.41
Vss [dL/kg]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	0.937 (0.2099)
		Median	0.947
		Q1; Q3	0.908; 0.984
		Min; Max	0.59; 1.25
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	0.812 (0.1307)
		Median	0.841
		Q1; Q3	0.681; 0.868
		Min; Max	0.64; 1.00
Cmax [IU/dL]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	0.973 (0.2090)
		Median	0.895
		Q1; Q3	0.850; 0.967
		Min; Max	0.84; 1.39
	Chromogenic	N	6
		Mean (SD)	1.112 (0.2086)
		Median	1.099
		Q1; Q3	0.990; 1.190
		Min; Max	0.84; 1.46
Tmax [h]	One-stage Clotting	N	6
		Mean (SD)	3.282 (4.8994)
		Median	0.984
		Q1; Q3	0.769; 3.300
		Min; Max	0.58; 13.07
	Chromogenic	N	6

表 2.7.2-19 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝青年期患者（12～18 歳未満） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
		Mean (SD)	0.834 (0.3363)
		Median	0.813
		Q1; Q3	0.583; 1.111
		Min; Max	0.38; 1.30
PK Dose [IU/kg]	NA	N	6
		Mean (SD)	0.968 (0.0396)
		Median	0.968
		Q1; Q3	0.933; 0.991
		Min; Max	0.92; 1.03
VWF:AG pre-infusion [%]	NA	N	6
		Mean (SD)	0.860 (0.1178)
		Median	0.847
		Q1; Q3	0.767; 0.922
		Min; Max	0.72; 1.05

[generated by 261201_csra_pk_add1.sas]

表 2.7.2-20 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝成人患者（18～65 歳）

PK Parameter / Dose	**Method of Test**	**Statistics**	**Ratio PK3/PK1**
Terminal half-life [h]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	1.507 (0.2841)
		Median	1.501
		Q1; Q3	1.338; 1.564
		Min; Max	1.10; 2.38
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	1.514 (0.3099)
		Median	1.549
		Q1; Q3	1.338; 1.677
		Min; Max	0.72; 1.99
MRT [h]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	1.610 (0.2267)
		Median	1.577
		Q1; Q3	1.534; 1.619
		Min; Max	1.29; 2.38
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	1.598 (0.2392)
		Median	1.600
		Q1; Q3	1.488; 1.757
		Min; Max	1.04; 2.00
CL [dL/(kg•h)]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	0.6157 (0.15171)
		Median	0.6053
		Q1; Q3	0.5464; 0.6747
		Min; Max	0.278; 0.913
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	0.5200 (0.13337)
		Median	0.5210
		Q1; Q3	0.4825; 0.5661
		Min; Max	0.257; 0.793
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	0.934 (0.3126)
		Median	0.880
		Q1; Q3	0.772; 0.996
		Min; Max	0.50; 1.91
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	1.089 (0.3265)
		Median	1.068

表 2.7.2-20 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝成人患者（18～65 歳） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	Ratio PK3/PK1
		Q1; Q3	0.908; 1.138
		Min; Max	0.57; 2.11
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IU•h/dL]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	1.710 (0.5434)
		Median	1.660
		Q1; Q3	1.370; 1.854
		Min; Max	1.07; 3.42
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	2.030 (0.6268)
		Median	1.969
		Q1; Q3	1.603; 2.098
		Min; Max	1.23; 3.70
Vss [dL/kg]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	0.986 (0.2475)
		Median	0.992
		Q1; Q3	0.837; 1.106
		Min; Max	0.42; 1.39
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	0.832 (0.2318)
		Median	0.811
		Q1; Q3	0.741; 0.889
		Min; Max	0.27; 1.34
Cmax [IU/dL]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	0.914 (0.2954)
		Median	0.903
		Q1; Q3	0.713; 1.014
		Min; Max	0.54; 1.82
	Chromogenic	N	16
		Mean (SD)	1.064 (0.2999)
		Median	1.019
		Q1; Q3	0.923; 1.123
		Min; Max	0.58; 2.01
Tmax [h]	One-stage Clotting	N	16
		Mean (SD)	1.353 (0.7578)
		Median	1.015
		Q1; Q3	1.000; 1.350
		Min; Max	0.40; 3.40
	Chromogenic	N	16

表 2.7.2-20 年齢グループ別の PK-1（アドベイト）に対する PK-3（BAX855）の PK パラメータの比率（261201 試験，PKFAS）

年齢グループ＝成人患者（18～65 歳） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	**Method of Test**	**Statistics**	**Ratio PK3/PK1**
		Mean (SD)	1.377 (1.0708)
		Median	1.000
		Q1; Q3	1.000; 1.188
		Min; Max	0.33; 4.62
PK Dose [IU/kg]	NA	N	16
		Mean (SD)	0.985 (0.0858)
		Median	0.981
		Q1; Q3	0.957; 1.048
		Min; Max	0.80; 1.12
VWF:AG pre-infusion [%]	NA	N	16
		Mean (SD)	0.896 (0.1351)
		Median	0.898
		Q1; Q3	0.810; 0.973
		Min; Max	0.65; 1.11

[generated by 261201_csra_pk_add1.sas]

表 2.7.2-21 コホート別の MRT 及び $T_{1/2}$ の増加倍数（BAX855 対 アドベイト）の記述統計量
（261101 試験，FAS）

				Ratio (BAX855 vs. ADVATE)				
Cohort	**Parameter**	**Method**	**N**	**Min**	**Median**	**Max**	**Mean**	**SD**
Cohort 1	MRT	One-stage-clotting	8	1.36	1.437	1.57	1.436	0.072
		Chromogenic	8	1.33	1.422	1.81	1.501	0.184
	$T_{1/2}$	One-stage-clotting	8	1.24	1.380	1.57	1.370	0.116
		Chromogenic	8	1.16	1.326	1.74	1.427	0.223
Cohort 2	MRT	One-stage-clotting	8	1.33	1.426	1.63	1.451	0.115
		Chromogenic	8	1.30	1.493	1.62	1.487	0.113
	$T_{1/2}$	One-stage-clotting	8	1.27	1.414	2.04	1.503	0.246
		Chromogenic	8	1.22	1.634	1.80	1.560	0.200
Cohort 2 Japan	MRT	One-stage-clotting	2	1.43	1.947	2.46	1.947	0.724
		Chromogenic	2	1.45	1.892	2.34	1.892	0.626
	$T_{1/2}$	One-stage-clotting	2	1.55	2.382	3.21	2.382	1.172
		Chromogenic	2	1.92	2.914	3.91	2.914	1.413

[generated by 261101_csra_fi.sas]

出典：CSR 261101 表 24

表 2.7.2-22 治療別の AUC の幾何平均値の増加倍数（コホート 2 対 コホート 1）
（261101 試験，FAS）

Parameter	Treatment	Method	Ratio (Cohort 2 vs. Cohort 1)	95% CI[a]
AUC_{0-t}	ADVATE	One-stage-clotting	2.321	1.616 to 3.334
		Chromogenic	2.417	1.758 to 3.322
	BAX855	One-stage-clotting	2.056	1.535 to 2.753
		Chromogenic	1.999	1.543 to 2.589
AUC_{0-inf}	ADVATE	One-stage-clotting	2.300	1.601 to 3.303
		Chromogenic	2.432	1.777 to 3.327
	BAX855	One-stage-clotting	2.037	1.524 to 2.723
		Chromogenic	1.995	1.540 to 2.586

[a] Confidence intervals for mean differences computed on the log-transformed values (based on the t-distribution), then back-computed.
[generated by 261101_csra_fi.sas]

出典：CSR 261101 表 26

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
Cohort 1	ADVATE STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	8	334.0	1525.00	2752.0	1474.38	863.43
			Onset Time	min	8	14.80	24.750	39.80	26.925	7.911
			Time to Peak	min	8	26.60	52.600	103.50	57.388	26.393
			Peak Thrombin	nM	8	4.00	19.400	55.00	23.100	18.478
			Velocity Index	nM/min	8	0.07	0.830	4.20	1.500	1.618
		15 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	1	5190.0	5190.00	5190.0	5190.00	NA
			Onset Time	min	1	15.60	15.600	15.60	15.600	NA
			Time to Peak	min	1	24.90	24.900	24.90	24.900	NA
			Peak Thrombin	nM	1	165.40	165.400	165.40	165.400	NA
			Velocity Index	nM/min	1	17.70	17.700	17.70	17.700	NA
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2041.0	4725.00	5780.0	4522.13	1199.74
			Onset Time	min	8	10.50	14.300	24.30	14.625	4.224
			Time to Peak	min	8	15.60	22.250	34.60	22.513	5.575
			Peak Thrombin	nM	8	36.30	180.500	325.10	186.913	89.507
			Velocity Index	nM/min	8	3.50	26.035	64.70	26.805	18.048
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2551.0	4795.50	6173.0	4627.63	1127.04
			Onset Time	min	8	10.80	12.600	22.90	14.363	4.012
			Time to Peak	min	8	16.30	20.800	30.30	21.775	4.667
			Peak Thrombin	nM	8	62.80	201.800	518.00	222.900	146.929

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Velocity Index	nM/min	8	8.83	26.635	105.50	35.729	32.287
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3136.0	4511.50	5733.0	4466.50	924.52
			Onset Time	min	8	12.10	15.200	20.10	15.275	2.907
			Time to Peak	min	8	18.60	22.600	28.90	23.800	3.700
			Peak Thrombin	nM	8	72.40	119.750	316.70	165.300	89.491
			Velocity Index	nM/min	8	8.50	11.700	51.07	21.993	16.455
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3558.0	4479.50	5489.0	4563.00	607.36
			Onset Time	min	8	11.70	14.200	17.80	14.463	2.090
			Time to Peak	min	8	19.30	24.550	27.30	24.175	2.483
			Peak Thrombin	nM	8	121.90	144.100	254.90	165.863	49.140
			Velocity Index	nM/min	8	11.67	13.980	37.40	18.358	9.176
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2853.0	4654.00	5487.0	4485.50	797.92
			Onset Time	min	8	10.30	14.600	20.80	15.088	3.208
			Time to Peak	min	8	17.30	25.450	33.60	25.050	4.985
			Peak Thrombin	nM	8	54.90	150.050	295.20	169.462	83.524
			Velocity Index	nM/min	8	4.30	15.235	42.77	19.321	12.909
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3143.0	4116.50	5556.0	4251.13	890.90
			Onset Time	min	8	11.00	16.250	20.30	16.350	3.361
			Time to Peak	min	8	23.90	26.600	33.50	27.625	3.673

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Peak Thrombin	nM	8	73.50	118.250	295.90	140.913	74.875
			Velocity Index	nM/min	8	5.67	10.565	32.77	13.421	8.986
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	1042.0	3017.00	4025.0	2786.43	1123.92
			Onset Time	min	7	12.90	19.900	34.70	22.214	7.288
			Time to Peak	min	7	26.30	33.300	52.90	35.800	9.627
			Peak Thrombin	nM	7	13.90	66.300	131.30	63.243	38.303
			Velocity Index	nM/min	7	0.80	4.970	12.20	5.310	3.800
	BAX855 STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	8	151.0	2033.50	3346.0	1847.88	1100.41
			Onset Time	min	8	16.70	23.250	67.30	30.813	16.457
			Time to Peak	min	8	29.90	39.750	116.60	53.150	30.895
			Peak Thrombin	nM	8	2.70	29.400	77.70	34.213	26.588
			Velocity Index	nM/min	8	0.10	1.665	7.63	2.603	2.623
		15 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	1	5807.0	5807.00	5807.0	5807.00	NA
			Onset Time	min	1	13.90	13.900	13.90	13.900	NA
			Time to Peak	min	1	22.90	22.900	22.90	22.900	NA
			Peak Thrombin	nM	1	245.90	245.900	245.90	245.900	NA
			Velocity Index	nM/min	1	27.23	27.230	27.23	27.230	NA
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2867.0	4752.50	5689.0	4579.88	1065.14
			Onset Time	min	8	11.70	14.000	23.10	16.213	4.597

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Time to Peak	min	8	17.60	22.100	32.20	23.588	5.789
			Peak Thrombin	nM	8	67.50	176.350	366.20	204.775	112.694
			Velocity Index	nM/min	8	7.67	25.720	68.47	31.744	22.629
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	5	2232.0	4817.00	5648.0	4272.20	1342.27
			Onset Time	min	5	12.50	14.100	25.50	16.260	5.373
			Time to Peak	min	5	17.90	21.600	35.30	23.640	6.881
			Peak Thrombin	nM	5	42.90	224.000	444.80	243.500	181.271
			Velocity Index	nM/min	5	4.43	29.770	81.97	40.454	36.143
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	3968.0	5086.00	5698.0	5054.43	635.58
			Onset Time	min	7	10.60	15.500	19.30	14.600	3.322
			Time to Peak	min	7	15.90	23.500	27.60	22.443	4.278
			Peak Thrombin	nM	7	155.20	215.000	448.00	244.643	100.256
			Velocity Index	nM/min	7	16.13	25.070	95.33	36.153	27.708
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	2184.0	5027.00	5712.0	4491.00	1188.84
			Onset Time	min	7	12.40	17.800	26.10	17.429	4.574
			Time to Peak	min	7	19.30	27.300	37.60	26.614	5.860
			Peak Thrombin	nM	7	38.30	163.800	297.70	172.843	92.762
			Velocity Index	nM/min	7	3.33	15.730	47.33	21.084	14.828
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2291.0	4327.50	5849.0	4129.00	1331.32

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Onset Time	min	8	10.20	17.350	26.00	18.175	5.399
			Time to Peak	min	8	17.30	26.950	37.60	28.263	6.749
			Peak Thrombin	nM	8	39.90	124.850	295.90	137.962	90.956
			Velocity Index	nM/min	8	3.47	12.380	42.13	15.399	12.973
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3376.0	4256.50	5281.0	4323.00	724.77
			Onset Time	min	8	12.90	15.850	24.00	17.288	4.033
			Time to Peak	min	8	21.30	25.450	34.60	27.038	4.580
			Peak Thrombin	nM	8	86.60	116.500	220.70	140.663	53.431
			Velocity Index	nM/min	8	7.90	12.930	30.13	15.353	7.510
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	729.0	3133.00	5985.0	3087.13	1730.66
			Onset Time	min	8	12.60	21.850	49.40	25.113	12.420
			Time to Peak	min	8	22.10	32.950	63.30	36.163	14.032
			Peak Thrombin	nM	8	10.70	74.550	350.10	108.963	112.369
			Velocity Index	nM/min	8	0.80	8.015	36.70	11.180	12.058
		56 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	883.0	3723.00	4671.0	3119.38	1511.69
			Onset Time	min	8	13.50	22.750	49.20	25.575	11.692
			Time to Peak	min	8	24.60	34.600	62.00	37.838	12.072
			Peak Thrombin	nM	8	17.30	89.450	145.30	79.625	51.548
			Velocity Index	nM/min	8	1.35	7.700	12.65	6.725	4.578

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）　〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
		72 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	1860.0	3327.50	5584.0	3466.38	1117.56
			Onset Time	min	8	13.30	22.550	30.30	22.038	6.036
			Time to Peak	min	8	27.60	34.050	47.60	35.213	6.811
			Peak Thrombin	nM	8	30.10	72.450	153.50	87.050	43.088
			Velocity Index	nM/min	8	1.80	6.000	12.70	6.956	3.623
		80 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	1138.0	3329.00	4982.0	3260.14	1159.41
			Onset Time	min	7	15.00	21.200	43.10	24.043	8.951
			Time to Peak	min	7	28.10	34.600	58.10	36.943	9.823
			Peak Thrombin	nM	7	16.70	71.200	173.00	80.071	48.997
			Velocity Index	nM/min	7	1.10	5.350	16.50	6.779	4.994
		96 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	497.0	2218.50	5004.0	2524.00	1608.29
			Onset Time	min	8	15.80	24.850	52.90	26.850	12.808
			Time to Peak	min	8	30.10	40.350	108.10	47.900	25.930
			Peak Thrombin	nM	8	7.50	42.950	130.20	54.450	46.186
			Velocity Index	nM/min	8	0.10	3.175	9.00	3.575	3.124
		120 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	256.0	2102.00	5237.0	2129.00	1604.74
			Onset Time	min	7	13.60	24.500	65.50	29.529	17.896
			Time to Peak	min	7	26.10	43.100	115.60	53.300	32.426
			Peak Thrombin	nM	7	4.50	28.600	198.10	51.243	67.099

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Velocity Index	nM/min	7	0.10	2.200	15.90	3.821	5.552
		6 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	5	936.0	1648.00	3717.0	1859.80	1098.97
			Onset Time	min	5	19.90	34.100	37.90	30.920	7.305
			Time to Peak	min	5	32.60	48.600	109.10	58.880	29.338
			Peak Thrombin	nM	5	11.50	27.700	90.30	36.280	31.346
			Velocity Index	nM/min	5	0.15	1.500	7.15	2.460	2.771
		7 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	5	387.0	1214.00	3604.0	1591.00	1222.64
			Onset Time	min	5	17.40	28.600	51.40	31.800	12.384
			Time to Peak	min	5	31.10	55.100	107.50	68.180	33.359
			Peak Thrombin	nM	5	5.60	16.700	93.30	30.600	35.795
			Velocity Index	nM/min	5	0.10	0.800	6.80	1.830	2.822
Cohort 2	ADVATE STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	8	2073.0	3147.00	5229.0	3420.50	1229.96
			Onset Time	min	8	6.90	12.000	17.30	12.400	3.630
			Time to Peak	min	8	25.10	31.600	45.60	33.600	7.188
			Peak Thrombin	nM	8	25.00	72.350	105.40	64.100	30.363
			Velocity Index	nM/min	8	0.90	2.970	5.20	3.064	1.569
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4120.0	5908.50	8324.0	5782.63	1271.38
			Onset Time	min	8	5.40	7.300	12.40	7.750	2.228
			Time to Peak	min	8	9.20	11.450	19.90	12.538	3.759
			Peak Thrombin	nM	8	262.00	436.300	823.10	487.988	185.370
			Velocity Index	nM/min	8	34.70	98.850	245.23	124.440	78.970

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4081.0	6046.00	7772.0	5797.38	1094.38
			Onset Time	min	8	4.00	7.450	13.60	7.900	2.757
			Time to Peak	min	8	6.40	11.800	20.60	12.513	4.265
			Peak Thrombin	nM	8	254.50	460.050	708.70	475.788	169.396
			Velocity Index	nM/min	8	36.60	113.980	268.07	128.713	83.538
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3886.0	5810.50	7153.0	5646.25	969.15
			Onset Time	min	8	4.40	7.450	12.60	7.688	2.496
			Time to Peak	min	8	7.60	12.000	18.90	12.088	3.635
			Peak Thrombin	nM	8	287.20	460.800	786.80	495.613	188.639
			Velocity Index	nM/min	8	45.17	105.820	343.23	136.255	98.755
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3976.0	5690.50	6598.0	5460.00	824.42
			Onset Time	min	8	5.50	8.200	15.20	8.500	2.902
			Time to Peak	min	8	10.90	14.450	23.60	15.250	4.294
			Peak Thrombin	nM	8	162.60	366.100	662.00	389.000	165.566
			Velocity Index	nM/min	8	19.40	51.150	166.57	72.350	53.483
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3484.0	5551.50	6048.0	5270.13	918.58
			Onset Time	min	8	5.60	7.900	14.80	8.450	2.725
			Time to Peak	min	8	10.80	13.750	24.90	14.800	4.429
			Peak Thrombin	nM	8	159.00	389.600	586.30	391.200	125.510

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）　〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Velocity Index	nM/min	8	15.70	62.200	149.93	72.574	41.281
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3689.0	5369.50	6030.0	5140.38	760.71
			Onset Time	min	8	5.90	9.200	14.50	9.525	2.381
			Time to Peak	min	8	14.40	19.950	25.90	19.913	3.481
			Peak Thrombin	nM	8	146.50	231.350	365.10	247.975	78.946
			Velocity Index	nM/min	8	12.87	22.150	45.90	25.939	12.752
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3729.0	4511.50	6483.0	4815.50	1067.99
			Onset Time	min	8	7.50	10.850	14.60	11.038	2.595
			Time to Peak	min	8	21.90	24.150	34.60	25.250	4.167
			Peak Thrombin	nM	8	64.60	159.100	359.90	177.813	90.657
			Velocity Index	nM/min	8	2.73	11.985	32.27	14.068	8.820
	BAX855 STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	7	1792.0	3076.00	5509.0	3703.71	1343.11
			Onset Time	min	7	7.10	10.800	17.30	11.929	3.530
			Time to Peak	min	7	26.40	32.600	51.90	33.714	8.563
			Peak Thrombin	nM	7	19.10	56.600	106.60	62.014	28.012
			Velocity Index	nM/min	7	0.53	3.800	4.93	3.266	1.483
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	7	4920.0	5967.00	8097.0	6010.00	1027.18
			Onset Time	min	7	5.40	7.900	12.40	8.086	2.111
			Time to Peak	min	7	10.10	11.900	19.60	12.914	3.166

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS） 〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Peak Thrombin	nM	7	282.10	448.300	722.00	486.329	133.399
			Velocity Index	nM/min	7	39.43	109.600	193.47	110.786	46.800
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	7	4974.0	6072.00	8244.0	6151.00	1011.16
			Onset Time	min	7	5.30	7.300	13.00	8.029	2.398
			Time to Peak	min	7	10.10	12.600	19.60	13.443	3.137
			Peak Thrombin	nM	7	263.40	464.200	693.30	459.400	142.509
			Velocity Index	nM/min	7	40.37	104.470	160.10	92.666	42.693
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4724.0	5748.00	7224.0	5841.88	693.66
			Onset Time	min	8	6.00	8.550	11.80	8.725	2.058
			Time to Peak	min	8	9.60	14.100	18.90	14.325	3.316
			Peak Thrombin	nM	8	278.10	379.450	669.90	415.650	143.690
			Velocity Index	nM/min	8	34.93	68.935	163.23	87.920	52.117
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4497.0	5526.50	6628.0	5532.50	595.50
			Onset Time	min	8	6.90	9.100	12.60	9.463	2.047
			Time to Peak	min	8	11.90	16.400	21.90	17.113	3.187
			Peak Thrombin	nM	8	198.40	266.850	537.40	319.763	129.072
			Velocity Index	nM/min	8	20.10	33.200	112.20	49.041	35.651
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4399.0	5390.00	6147.0	5372.63	525.42
			Onset Time	min	8	5.70	8.900	11.40	8.613	1.591

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Time to Peak	min	8	12.80	14.750	19.70	16.000	2.819
			Peak Thrombin	nM	8	222.70	299.350	469.40	319.250	88.158
			Velocity Index	nM/min	8	21.10	43.715	92.77	48.739	23.960
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3499.0	5106.00	7274.0	5182.38	1070.93
			Onset Time	min	8	4.80	10.100	16.10	10.388	3.479
			Time to Peak	min	8	9.10	19.600	27.30	19.625	6.495
			Peak Thrombin	nM	8	90.50	237.100	558.00	288.888	180.520
			Velocity Index	nM/min	8	8.10	27.650	118.67	45.330	42.969
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	7	4253.0	5098.00	6845.0	5240.14	802.51
			Onset Time	min	7	6.60	9.800	13.60	10.329	2.474
			Time to Peak	min	7	17.40	23.600	25.60	22.157	3.604
			Peak Thrombin	nM	7	119.60	195.500	403.40	225.043	94.128
			Velocity Index	nM/min	7	7.30	18.270	50.03	21.876	14.223
		56 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2274.0	5464.00	6449.0	5013.13	1300.01
			Onset Time	min	8	8.10	11.600	22.00	12.613	4.586
			Time to Peak	min	8	16.10	24.900	33.10	24.400	5.698
			Peak Thrombin	nM	8	54.70	193.350	352.90	197.275	85.123
			Velocity Index	nM/min	8	4.90	14.625	44.15	18.213	11.971
		72 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3730.0	5377.50	6859.0	5227.88	953.75

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Onset Time	min	8	9.90	11.850	17.60	12.613	2.580
			Time to Peak	min	8	23.60	24.750	30.20	25.713	2.494
			Peak Thrombin	nM	8	107.40	184.600	363.20	195.950	81.667
			Velocity Index	nM/min	8	5.85	13.600	35.80	16.231	9.309
		80 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3461.0	4247.00	5033.0	4247.00	1111.57
			Onset Time	min	2	16.70	18.150	19.60	18.150	2.051
			Time to Peak	min	2	26.60	28.350	30.10	28.350	2.475
			Peak Thrombin	nM	2	103.60	153.050	202.50	153.050	69.933
			Velocity Index	nM/min	2	9.80	15.075	20.35	15.075	7.460
		96 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	4001.0	5058.50	6841.0	5169.38	998.30
			Onset Time	min	8	9.20	11.600	16.90	12.138	2.508
			Time to Peak	min	8	20.10	26.600	38.20	27.213	5.503
			Peak Thrombin	nM	8	56.30	185.350	312.70	190.325	94.533
			Velocity Index	nM/min	8	2.05	16.125	38.45	15.994	11.725
		120 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	3830.0	4319.50	6295.0	4598.63	843.48
			Onset Time	min	8	7.90	12.150	17.10	12.488	3.202
			Time to Peak	min	8	27.10	30.100	72.90	35.025	15.482
			Peak Thrombin	nM	8	44.50	110.850	214.90	116.175	49.569
			Velocity Index	nM/min	8	0.80	6.775	13.25	7.138	4.189
		6 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	2303.0	4257.00	5122.0	4030.25	864.89

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Onset Time	min	8	7.90	11.950	20.60	13.288	4.432
			Time to Peak	min	8	26.60	32.750	41.10	32.838	4.644
			Peak Thrombin	nM	8	42.30	82.650	154.20	88.025	40.809
			Velocity Index	nM/min	8	1.65	3.775	9.85	4.856	2.838
		7 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	8	1456.0	3910.00	4951.0	3562.88	1136.22
			Onset Time	min	8	7.90	14.300	21.90	14.038	4.617
			Time to Peak	min	8	27.60	35.750	58.70	37.088	9.804
			Peak Thrombin	nM	8	21.10	72.200	121.40	69.588	37.038
			Velocity Index	nM/min	8	0.55	3.175	7.70	3.600	2.461
Cohort 2 Japan	ADVATE STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	2	2111.0	2788.50	3466.0	2788.50	958.13
			Onset Time	min	2	14.20	15.900	17.60	15.900	2.404
			Time to Peak	min	2	24.30	30.100	35.90	30.100	8.202
			Peak Thrombin	nM	2	29.10	42.550	56.00	42.550	19.021
			Velocity Index	nM/min	2	2.93	3.015	3.10	3.015	0.120
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5242.0	5281.00	5320.0	5281.00	55.15
			Onset Time	min	2	10.10	11.200	12.30	11.200	1.556
			Time to Peak	min	2	16.60	17.600	18.60	17.600	1.414
			Peak Thrombin	nM	2	201.70	243.900	286.10	243.900	59.680
			Velocity Index	nM/min	2	31.23	38.330	45.43	38.330	10.041
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5296.0	5372.00	5448.0	5372.00	107.48

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Onset Time	min	2	10.50	10.650	10.80	10.650	0.212
			Time to Peak	min	2	15.90	16.900	17.90	16.900	1.414
			Peak Thrombin	nM	2	192.30	283.650	375.00	283.650	129.188
			Velocity Index	nM/min	2	26.10	50.135	74.17	50.135	33.991
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5035.0	5199.50	5364.0	5199.50	232.64
			Onset Time	min	2	11.50	12.100	12.70	12.100	0.849
			Time to Peak	min	2	19.90	19.900	19.90	19.900	0.000
			Peak Thrombin	nM	2	145.80	186.300	226.80	186.300	57.276
			Velocity Index	nM/min	2	17.40	24.335	31.27	24.335	9.808
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5286.0	5304.00	5322.0	5304.00	25.46
			Onset Time	min	2	10.50	12.200	13.90	12.200	2.404
			Time to Peak	min	2	19.30	20.600	21.90	20.600	1.838
			Peak Thrombin	nM	2	193.90	197.900	201.90	197.900	5.657
			Velocity Index	nM/min	2	22.23	23.650	25.07	23.650	2.008
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4781.0	4957.00	5133.0	4957.00	248.90
			Onset Time	min	2	11.70	13.350	15.00	13.350	2.333
			Time to Peak	min	2	21.30	22.100	22.90	22.100	1.131
			Peak Thrombin	nM	2	152.50	156.700	160.90	156.700	5.940
			Velocity Index	nM/min	2	16.87	18.035	19.20	18.035	1.648

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4514.0	4716.50	4919.0	4716.50	286.38
			Onset Time	min	2	11.50	13.850	16.20	13.850	3.323
			Time to Peak	min	2	21.60	23.750	25.90	23.750	3.041
			Peak Thrombin	nM	2	131.00	142.700	154.40	142.700	16.546
			Velocity Index	nM/min	2	13.50	14.400	15.30	14.400	1.273
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4254.0	4368.50	4483.0	4368.50	161.93
			Onset Time	min	2	10.80	13.100	15.40	13.100	3.253
			Time to Peak	min	2	25.90	26.100	26.30	26.100	0.283
			Peak Thrombin	nM	2	83.70	98.150	112.60	98.150	20.435
			Velocity Index	nM/min	2	5.43	8.080	10.73	8.080	3.748
	BAX855 STUDY INFUSION	PRE INFUSION	AUC	nM*min	2	2806.0	3365.50	3925.0	3365.50	791.25
			Onset Time	min	2	11.70	16.650	21.60	16.650	7.000
			Time to Peak	min	2	23.90	31.100	38.30	31.100	10.182
			Peak Thrombin	nM	2	44.10	51.650	59.20	51.650	10.677
			Velocity Index	nM/min	2	2.67	3.750	4.83	3.750	1.527
		30 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5293.0	5568.50	5844.0	5568.50	389.62
			Onset Time	min	2	7.00	9.000	11.00	9.000	2.828
			Time to Peak	min	2	12.90	14.750	16.60	14.750	2.616
			Peak Thrombin	nM	2	280.50	309.000	337.50	309.000	40.305

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Velocity Index	nM/min	2	47.77	54.235	60.70	54.235	9.143
		60 MINUTES POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5453.0	5506.50	5560.0	5506.50	75.66
			Onset Time	min	2	9.90	11.750	13.60	11.750	2.616
			Time to Peak	min	2	17.30	17.950	18.60	17.950	0.919
			Peak Thrombin	nM	2	191.30	241.350	291.40	241.350	70.781
			Velocity Index	nM/min	2	25.90	42.265	58.63	42.265	23.144
		4 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5700.0	5909.00	6118.0	5909.00	295.57
			Onset Time	min	2	5.50	9.050	12.60	9.050	5.020
			Time to Peak	min	2	10.60	14.750	18.90	14.750	5.869
			Peak Thrombin	nM	2	291.90	332.600	373.30	332.600	57.558
			Velocity Index	nM/min	2	46.53	59.880	73.23	59.880	18.880
		9 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5257.0	5310.50	5364.0	5310.50	75.66
			Onset Time	min	2	9.50	11.600	13.70	11.600	2.970
			Time to Peak	min	2	19.90	20.400	20.90	20.400	0.707
			Peak Thrombin	nM	2	163.60	187.650	211.70	187.650	34.012
			Velocity Index	nM/min	2	15.80	22.585	29.37	22.585	9.595
		12 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4273.0	4706.00	5139.0	4706.00	612.35
			Onset Time	min	2	13.40	14.150	14.90	14.150	1.061
			Time to Peak	min	2	21.90	23.100	24.30	23.100	1.697

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）　〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Peak Thrombin	nM	2	91.00	144.100	197.20	144.100	75.095
			Velocity Index	nM/min	2	8.50	18.335	28.17	18.335	13.909
		24 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	5085.0	5085.50	5086.0	5085.50	0.71
			Onset Time	min	2	10.60	12.050	13.50	12.050	2.051
			Time to Peak	min	2	21.60	21.750	21.90	21.750	0.212
			Peak Thrombin	nM	2	140.70	175.050	209.40	175.050	48.578
			Velocity Index	nM/min	2	12.87	18.820	24.77	18.820	8.415
		48 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3854.0	4270.50	4687.0	4270.50	589.02
			Onset Time	min	2	15.00	15.150	15.30	15.150	0.212
			Time to Peak	min	2	24.30	25.800	27.30	25.800	2.121
			Peak Thrombin	nM	2	76.90	117.500	158.10	117.500	57.417
			Velocity Index	nM/min	2	6.30	11.950	17.60	11.950	7.990
		56 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4990.0	5140.00	5290.0	5140.00	212.13
			Onset Time	min	2	12.10	12.150	12.20	12.150	0.071
			Time to Peak	min	2	20.60	23.600	26.60	23.600	4.243
			Peak Thrombin	nM	2	95.40	167.450	239.50	167.450	101.894
			Velocity Index	nM/min	2	6.60	17.600	28.60	17.600	15.556
		72 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	4308.0	4503.50	4699.0	4503.50	276.48
			Onset Time	min	2	14.40	15.500	16.60	15.500	1.556

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Time to Peak	min	2	26.60	27.350	28.10	27.350	1.061
			Peak Thrombin	nM	2	105.30	116.350	127.40	116.350	15.627
			Velocity Index	nM/min	2	7.65	10.175	12.70	10.175	3.571
		80 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3662.0	4374.50	5087.0	4374.50	1007.63
			Onset Time	min	2	14.20	14.750	15.30	14.750	0.778
			Time to Peak	min	2	25.60	27.350	29.10	27.350	2.475
			Peak Thrombin	nM	2	55.80	103.900	152.00	103.900	68.024
			Velocity Index	nM/min	2	3.70	9.225	14.75	9.225	7.814
		96 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3818.0	4288.00	4758.0	4288.00	664.68
			Onset Time	min	2	13.30	14.350	15.40	14.350	1.485
			Time to Peak	min	2	25.60	26.600	27.60	26.600	1.414
			Peak Thrombin	nM	2	58.30	98.950	139.60	98.950	57.488
			Velocity Index	nM/min	2	4.10	9.050	14.00	9.050	7.000
		120 HOURS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3665.0	3885.00	4105.0	3885.00	311.13
			Onset Time	min	2	13.00	15.900	18.80	15.900	4.101
			Time to Peak	min	2	24.60	27.600	30.60	27.600	4.243
			Peak Thrombin	nM	2	56.80	77.000	97.20	77.000	28.567
			Velocity Index	nM/min	2	4.85	6.525	8.20	6.525	2.369
		6 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	3961.0	4270.50	4580.0	4270.50	437.70
			Onset Time	min	2	10.50	14.850	19.20	14.850	6.152

表 2.7.2-23 TGA パラメータの記述統計量
（261101 試験，FAS）

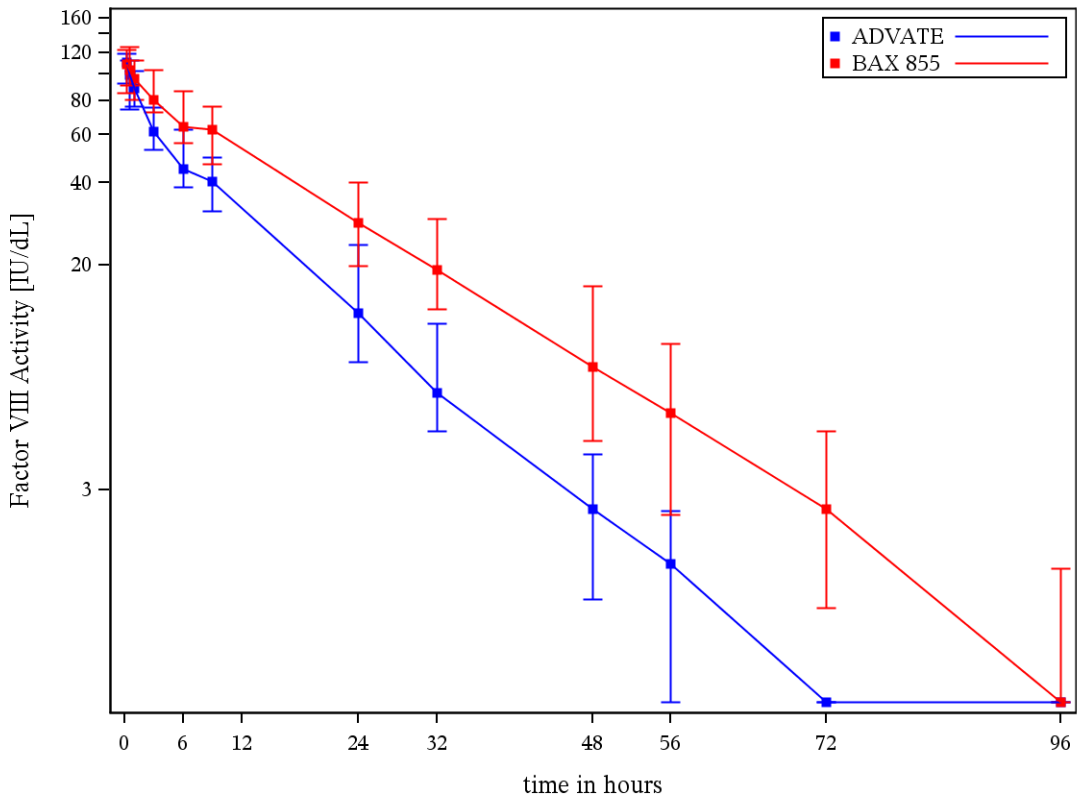
〔続き〕

Cohort	Visit	Timepoint	Parameter	Units of Measurement	N	Min	Median	Max	Mean	SD
			Time to Peak	min	2	24.60	28.600	32.60	28.600	5.657
			Peak Thrombin	nM	2	74.80	78.750	82.70	78.750	5.586
			Velocity Index	nM/min	2	5.35	5.750	6.15	5.750	0.566
		7 DAYS POST INFUSION	AUC	nM*min	2	2950.0	3764.50	4579.0	3764.50	1151.88
			Onset Time	min	2	14.60	15.050	15.50	15.050	0.636
			Time to Peak	min	2	26.10	28.850	31.60	28.850	3.889
			Peak Thrombin	nM	2	40.20	71.650	103.10	71.650	44.477
			Velocity Index	nM/min	2	3.50	4.950	6.40	4.950	2.051

[generated by 261101_csra_fi.sas]

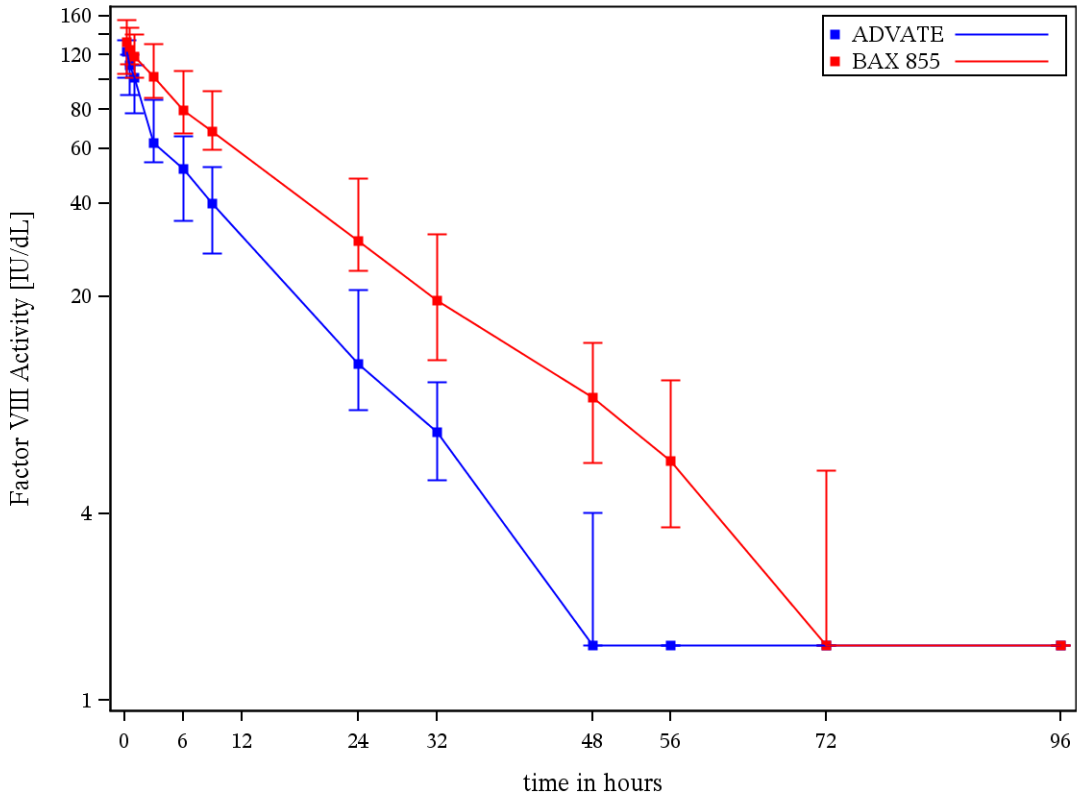
出典：CSR 261101 表 28

図 2.7.2-5 アドベイト及び BAX855（PK-1 及び PK-2）の PK 曲線（凝固一段法）
（261201 試験）



出典：CSR 261201 図 4

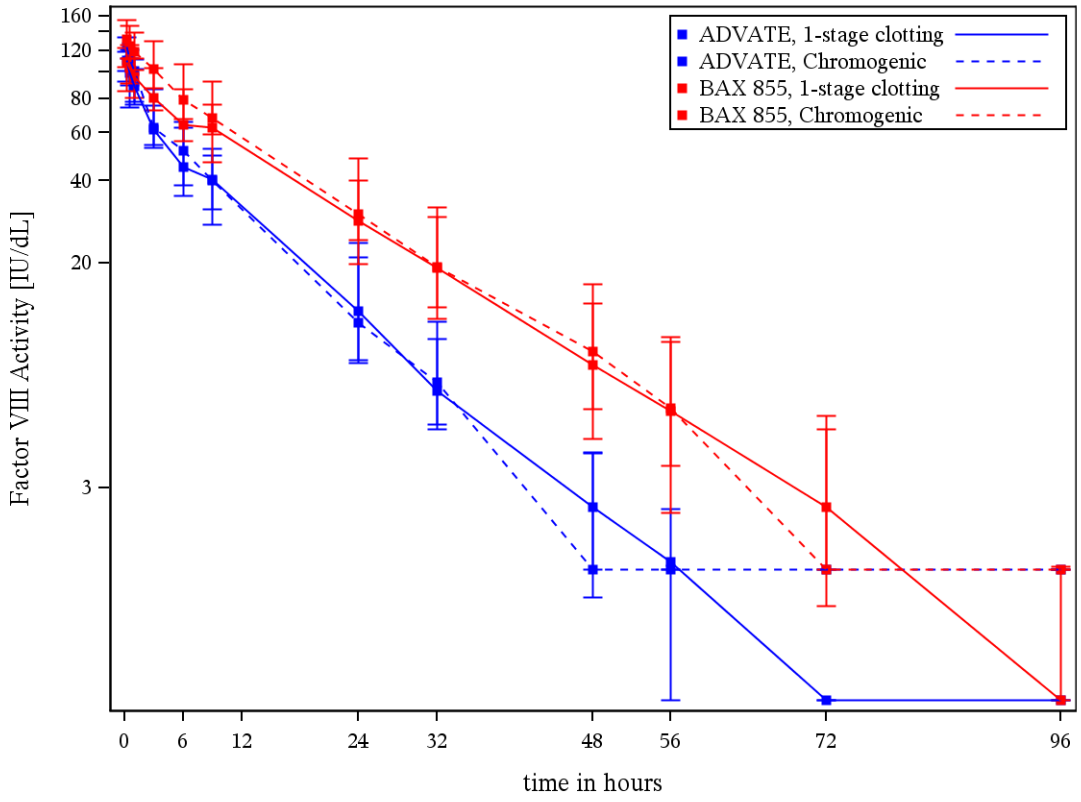
図 2.7.2-5 アドベイト及び BAX855（PK-1 及び PK-2）の PK 曲線（発色性合成基質法）
（261201 試験）〔続き〕



出典：CSR 261201 図 4

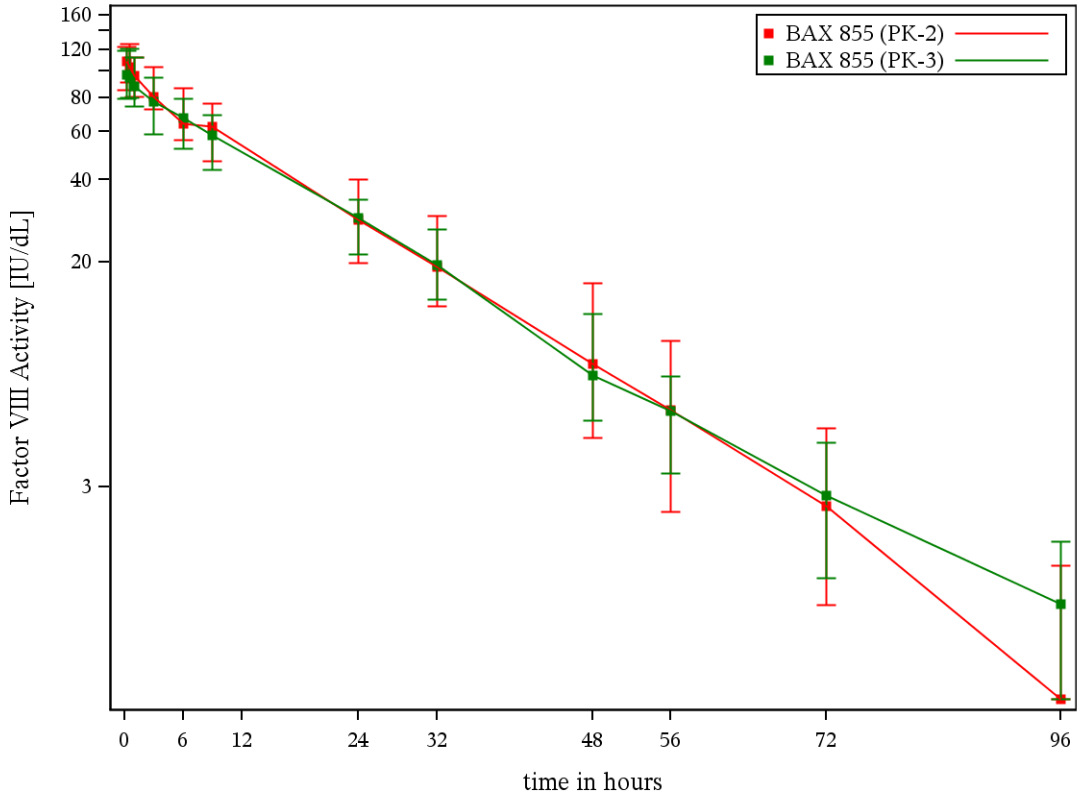
図 2.7.2-5 アドベイト及び BAX855（PK-1 及び PK-2）の PK 曲線
（261201 試験）

〔続き〕



出典：CSR 261201 図 4

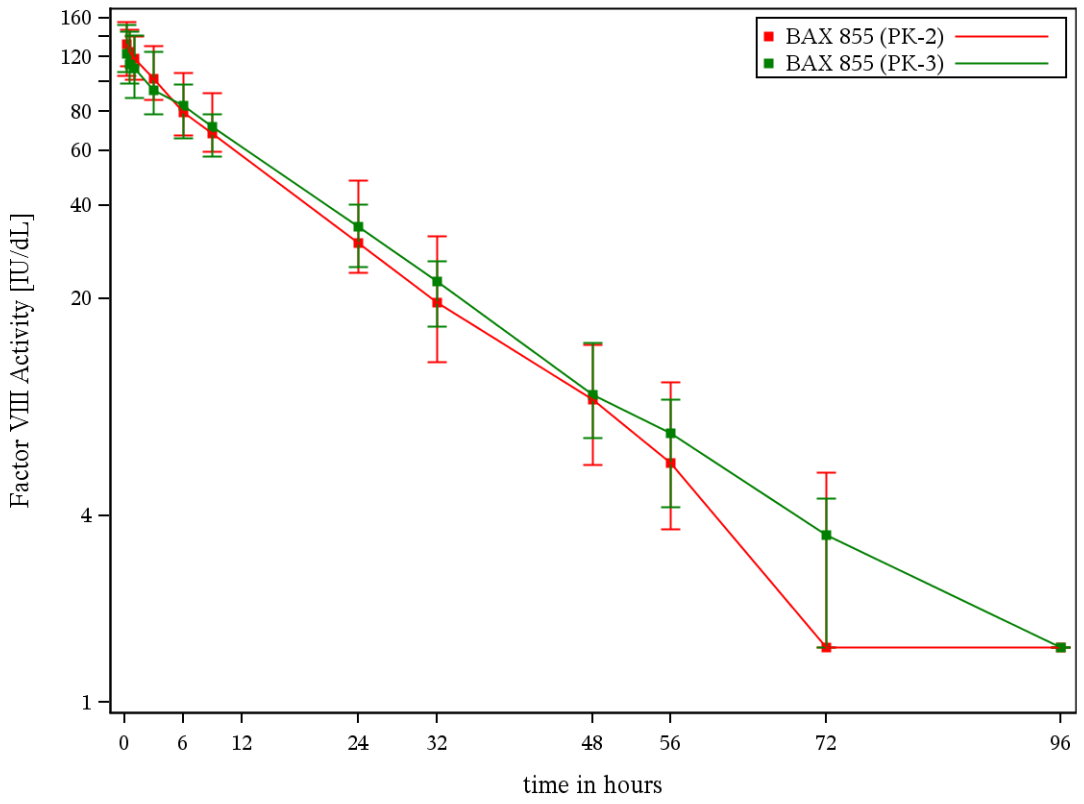
図 2.7.2-6 BAX855（PK-2 及び PK-3）の PK 曲線（凝固一段法）
（261201 試験）



出典：CSR 261201 図 6

図 2.7.2-6 BAX855（PK-2 及び PK-3）の PK 曲線（発色性合成基質法）
（261201 試験）

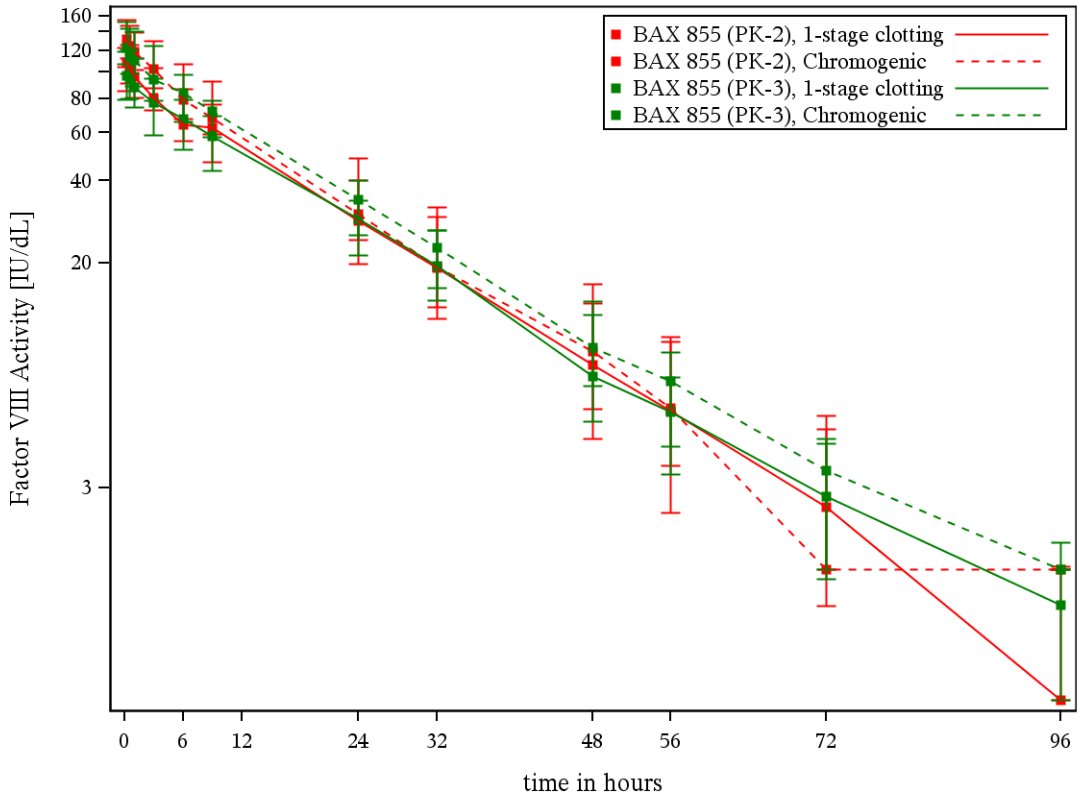
〔続き〕



出典： CSR 261201 図 6

図 2.7.2-6 BAX855（PK-2 及び PK-3）の PK 曲線
（261201 試験）

〔続き〕



出典： CSR 261201 図 6

2.7.2.6.2 日本の被験者の解析

表 2.7.2-24 日本の被験者の内訳，治療群及び解析対象集団

（261201 試験，登録被験者）

					End of Study Disposition		
Subject ID	**Treatment Regimen**	**Study Duration[a] [Months]**	**BAX 855 Exposure[b] [Days]**	**Will Participate in Another BAX 855 Study**	**Term**	**Date**	**Datasets Analyzed[c]**
230001	Prophylaxis	8.3	59	No	Completed	22APR2014	F, PP, S, AS
230002	Prophylaxis	8.7	55	No	Completed	24JUN2014	F, PP, S, AS
231001	Prophylaxis	7.1	50	No	Completed	15APR2014	F, PP, S, AS
231002	Prophylaxis	6.9	53	No	Completed	06JUN2014	F, PP, S, AS
232001	Prophylaxis	7.2	51	No	Completed	16APR2014	F, PP, S, AS
232002	Prophylaxis	7.2	52	No	Completed	22MAY2014	F, PP, S, AS
233001	Prophylaxis + PK	4.4	13	No	Adverse Event	18JAN2014	F, PP, S, AS, PK
234001	Prophylaxis	7.1	55	No	Completed	08APR2014	F, PP, S, AS
235001	Prophylaxis	7.8	57	No	Completed	10MAR2014	F, PP, S, AS
236001	Prophylaxis	7.4	54	Yes	Completed	28MAR2014	F, PP, S, AS
237001	Screen Failure	0.9	0	No	Screen Failure	26AUG2013	AS
237002	Prophylaxis + PK	7.8	55	No	Completed	15APR2014	F, PP, S, AS, PK

[a]Time between date of enrollment and end of study (EOS).
[b]Exposure days between surgery study (261204) are considered.
[c]Analysis Sets - F: Full; PP: Per Protocol; S: Safety; AS: ADVATE Safety; PK: PK Full.
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).
[generated by 261201_JPN2015_disp_list.sas]

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS）

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
Age Group = All							
Terminal half-life [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	12.22 (NA)	20.59 (NA)	1.739 (NA)	20.66 (NA)	0.861 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	8.9; 15.6	17.2; 24.0	1.54; 1.94	20.7; 20.7	0.86; 0.86
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	12.67 (NA)	19.51 (NA)	1.587 (NA)	23.14 (NA)	0.984 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	8.9; 16.4	15.5; 23.5	1.43; 1.74	23.1; 23.1	0.98; 0.98
MRT [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	16.93 (NA)	27.94 (NA)	1.668 (NA)	33.64 (NA)	1.016 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	13.0; 20.8	22.8; 33.1	1.59; 1.75	33.6; 33.6	1.02; 1.02
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	16.75 (NA)	27.15 (NA)	1.668 (NA)	32.71 (NA)	1.000 (NA)

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	11.8; 21.7	21.6; 32.7	1.51; 1.83	32.7; 32.7	1.00; 1.00
CL [dL/(kg•h)]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.02971 (NA)	0.01564 (NA)	0.5319 (NA)	0.01530 (NA)	1.0779 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.0251; 0.0343	0.0142; 0.0171	0.498; 0.566	0.0153; 0.0153	1.078; 1.078
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.02736 (NA)	0.01374 (NA)	0.5054 (NA)	0.01273 (NA)	1.0113 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.0237; 0.0310	0.0126; 0.0149	0.481; 0.530	0.0127; 0.0127	1.011; 1.011
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	2.597 (NA)	2.575 (NA)	0.992 (NA)	2.202 (NA)	0.905 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	2.58; 2.62	2.43; 2.72	0.93; 1.05	2.20; 2.20	0.91; 0.91
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Mean (SD)	2.799 (NA)	3.156 (NA)	1.128 (NA)	2.835 (NA)	0.940 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	2.64; 2.96	3.02; 3.30	1.11; 1.14	2.83; 2.83	0.94; 0.94
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IU•h/dL]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	1602.8 (NA)	2885.3 (NA)	1.862 (NA)	2541.3 (NA)	0.847 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	1278; 1928	2769; 3001	1.56; 2.17	2541; 2541	0.85; 0.85
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	1726.1 (NA)	3282.0 (NA)	1.953 (NA)	3053.8 (NA)	0.902 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	1417; 2035	3180; 3384	1.66; 2.24	3054; 3054	0.90; 0.90
Vss [dL/kg]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.4850 (NA)	0.4295 (NA)	0.884 (NA)	0.5145 (NA)	1.095 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.448; 0.522	0.389; 0.470	0.87; 0.90	0.515; 0.515	1.10; 1.10

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.4404 (NA)	0.3666 (NA)	0.839 (NA)	0.4164 (NA)	1.012 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.366; 0.514	0.322; 0.412	0.80; 0.88	0.416; 0.416	1.01; 1.01
Cmax [IU/dL]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	119.80 (NA)	116.15 (NA)	0.978 (NA)	85.60 (NA)	0.826 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	113.2; 126.4	103.6; 128.7	0.82; 1.14	85.6; 85.6	0.83; 0.83
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	128.70 (NA)	142.25 (NA)	1.104 (NA)	110.20 (NA)	0.858 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	127.5; 129.9	128.5; 156.0	1.01; 1.20	110.2; 110.2	0.86; 0.86
Tmax [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.183 (NA)	0.375 (NA)	1.975 (NA)	0.167 (NA)	0.833 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Min; Max	0.17; 0.20	0.20; 0.55	1.20; 2.75	0.17; 0.17	0.83; 0.83
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.183 (NA)	0.175 (NA)	0.975 (NA)	0.167 (NA)	0.833 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.17; 0.20	0.15; 0.20	0.75; 1.20	0.17; 0.17	0.83; 0.83
PK Dose[IU/kg]	NA	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	46.11 (NA)	44.97 (NA)	0.980 (NA)	38.87 (NA)	0.913 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	43.9; 48.3	42.6; 47.3	0.88; 1.08	38.9; 38.9	0.91; 0.91
VWF:AG pre-infusion [%]	NA	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	112.0 (NA)	115.0 (NA)	1.041 (NA)	89.0 (NA)	0.664 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	87; 137	96; 134	0.98; 1.10	89; 89	0.66; 0.66
Age Group = 12 to <18 years							
No subject was reported in this age group.							

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
Age Group = 18 to 65 years							
Terminal half-life [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	12.22 (NA)	20.59 (NA)	1.739 (NA)	20.66 (NA)	0.861 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	8.9; 15.6	17.2; 24.0	1.54; 1.94	20.7; 20.7	0.86; 0.86
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	12.67 (NA)	19.51 (NA)	1.587 (NA)	23.14 (NA)	0.984 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	8.9; 16.4	15.5; 23.5	1.43; 1.74	23.1; 23.1	0.98; 0.98
MRT [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	16.93 (NA)	27.94 (NA)	1.668 (NA)	33.64 (NA)	1.016 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	13.0; 20.8	22.8; 33.1	1.59; 1.75	33.6; 33.6	1.02; 1.02
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	16.75 (NA)	27.15 (NA)	1.668 (NA)	32.71 (NA)	1.000 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	11.8; 21.7	21.6; 32.7	1.51; 1.83	32.7; 32.7	1.00; 1.00
CL [dL/(kg•h)]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.02971 (NA)	0.01564 (NA)	0.5319 (NA)	0.01530 (NA)	1.0779 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.0251; 0.0343	0.0142; 0.0171	0.498; 0.566	0.0153; 0.0153	1.078; 1.078
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.02736 (NA)	0.01374 (NA)	0.5054 (NA)	0.01273 (NA)	1.0113 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.0237; 0.0310	0.0126; 0.0149	0.481; 0.530	0.0127; 0.0127	1.011; 1.011
IR [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	2.597 (NA)	2.575 (NA)	0.992 (NA)	2.202 (NA)	0.905 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	2.58; 2.62	2.43; 2.72	0.93; 1.05	2.20; 2.20	0.91; 0.91
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	2.799 (NA)	3.156 (NA)	1.128 (NA)	2.835 (NA)	0.940 (NA)

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	2.64; 2.96	3.02; 3.30	1.11; 1.14	2.83; 2.83	0.94; 0.94
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IU•h/dL]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	1602.8 (NA)	2885.3 (NA)	1.862 (NA)	2541.3 (NA)	0.847 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	1278; 1928	2769; 3001	1.56; 2.17	2541; 2541	0.85; 0.85
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	1726.1 (NA)	3282.0 (NA)	1.953 (NA)	3053.8 (NA)	0.902 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	1417; 2035	3180; 3384	1.66; 2.24	3054; 3054	0.90; 0.90
Vss [dL/kg]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.4850 (NA)	0.4295 (NA)	0.884 (NA)	0.5145 (NA)	1.095 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.448; 0.522	0.389; 0.470	0.87; 0.90	0.515; 0.515	1.10; 1.10
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS）　〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
		Mean (SD)	0.4404 (NA)	0.3666 (NA)	0.839 (NA)	0.4164 (NA)	1.012 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.366; 0.514	0.322; 0.412	0.80; 0.88	0.416; 0.416	1.01; 1.01
Cmax [IU/dL]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	119.80 (NA)	116.15 (NA)	0.978 (NA)	85.60 (NA)	0.826 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	113.2; 126.4	103.6; 128.7	0.82; 1.14	85.6; 85.6	0.83; 0.83
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	128.70 (NA)	142.25 (NA)	1.104 (NA)	110.20 (NA)	0.858 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	127.5; 129.9	128.5; 156.0	1.01; 1.20	110.2; 110.2	0.86; 0.86
Tmax [h]	One-stage Clotting	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.183 (NA)	0.375 (NA)	1.975 (NA)	0.167 (NA)	0.833 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.17; 0.20	0.20; 0.55	1.20; 2.75	0.17; 0.17	0.83; 0.83

表 2.7.2-25 日本の被験者における年齢グループ別の薬物動態パラメータの概要
（261201 試験，PKFAS） 〔続き〕

PK Parameter / Dose	Method of Test	Statistics	PK1 ADVATE	PK2 BAX 855	Ratio PK2/PK1	PK3 BAX 855	Ratio PK3/PK2
	Chromogenic	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	0.183 (NA)	0.175 (NA)	0.975 (NA)	0.167 (NA)	0.833 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	0.17; 0.20	0.15; 0.20	0.75; 1.20	0.17; 0.17	0.83; 0.83
PK Dose[IU/kg]	NA	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	46.11 (NA)	44.97 (NA)	0.980 (NA)	38.87 (NA)	0.913 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	43.9; 48.3	42.6; 47.3	0.88; 1.08	38.9; 38.9	0.91; 0.91
VWF:AG pre-infusion [%]	NA	N	2	2	2	1	1
		Mean (SD)	112.0 (NA)	115.0 (NA)	1.041 (NA)	89.0 (NA)	0.664 (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	87; 137	96; 134	0.98; 1.10	89; 89	0.66; 0.66

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_pk2.sas]

表 2.7.2-26 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 の IR
（261201 試験，FAS）

Parameter	Method of Test	Statistics	Baseline	2 Wk	4 Wk	ED10-15	3 Mo	Completion/ Termination
Age Group = All								
IR at 30 min [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	0	1	0	0	8	0
		Mean (SD)	NA (NA)	2.034 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.312 (0.3187)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	2.245	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	2.092; 2.507	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	2.03; 2.03	NA; NA	NA; NA	1.94; 2.87	NA; NA
	Chromogenic	N	0	1	0	0	8	0
		Mean (SD)	NA (NA)	2.202 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.951 (0.3933)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	2.889	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	2.651; 3.214	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	2.20; 2.20	NA; NA	NA; NA	2.46; 3.64	NA; NA
Change from Baseline/2 Wk	One-stage Clotting	N	NA	0	0	0	1	0
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0.095 (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0.09; -0.09	NA; NA
	Chromogenic	N	NA	0	0	0	1	0
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0.257 (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.7.2-26 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 の IR
（261201 試験，FAS）

〔続き〕

Parameter	Method of Test	Statistics	Baseline	2 Wk	4 Wk	ED10-15	3 Mo	Completion/ Termination
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	0.26; 0.26	NA; NA
Age Group = 12 to <18 years								
IR at 30 min [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	0	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
	Chromogenic	N	0	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Change from Baseline/2 Wk	One-stage Clotting	N	NA	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
	Chromogenic	N	NA	0	0	0	0	0

表 2.7.2-26 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 の IR
（261201 試験，FAS） 〔続き〕

Parameter	Method of Test	Statistics	Baseline	2 Wk	4 Wk	ED10-15	3 Mo	Completion/ Termination
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
Age Group = 18 to 65 years								
IR at 30 min [(IU/dL)/(IU/kg)]	One-stage Clotting	N	0	1	0	0	8	0
		Mean (SD)	NA (NA)	2.034 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.312 (0.3187)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	2.245	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	2.092; 2.507	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	2.03; 2.03	NA; NA	NA; NA	1.94; 2.87	NA; NA
	Chromogenic	N	0	1	0	0	8	0
		Mean (SD)	NA (NA)	2.202 (NA)	NA (NA)	NA (NA)	2.951 (0.3933)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	2.889	NA
		Q1; Q3	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	2.651; 3.214	NA; NA
		Min; Max	NA; NA	2.20; 2.20	NA; NA	NA; NA	2.46; 3.64	NA; NA
Change from Baseline/2 Wk	One-stage Clotting	N	NA	0	0	0	1	0
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	-0.095 (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA

表 2.7.2-26 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 の IR
（261201 試験，FAS）　〔続き〕

Parameter	Method of Test	Statistics	Baseline	2 Wk	4 Wk	ED10-15	3 Mo	Completion/ Termination
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	-0.09; -0.09	NA; NA
	Chromogenic	N	NA	0	0	0	1	0
		Mean (SD)	NA	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	0.257 (NA)	NA (NA)
		Median	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1; Q3	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA
		Min; Max	NA	NA; NA	NA; NA	NA; NA	0.26; 0.26	NA; NA

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_pk.sas]

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者）

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
Subject ID (Age [years]) = 233001 (19), Visit = PK-1, VWF:AG [%] = 87, Lot Number = LE01M584AC-15, IP = ADVATE										
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 9:58	0.00	Left Arm/ Right Arm	0.00	<1	0.00	<3	0.00	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 10:12	0.17	Left Arm/ Right Arm	0.20	113.20	113.20	129.90	129.90	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 10:35	0.50	Left Arm/ Right Arm	0.58	96.20	96.20	112.60	112.60	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 11:05	1.00	Left Arm/ Right Arm	1.08	91.50	91.50	105.90	105.90	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 13:04	3.00	Left Arm/ Right Arm	3.07	73.90	73.90	88.70	88.70	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 16:06	6.00	Left Arm/ Right Arm	6.10	62.20	62.20	70.50	70.50	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	17OCT2013/ 19:07	9.00	Left Arm/ Right Arm	9.12	44.10	44.10	51.30	51.30	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	18OCT2013/ 10:12	24.00	Left Arm/ Right Arm	24.20	9.70	9.70	9.20	9.20	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	18OCT2013/ 16:15	32.00	Left Arm/ Right Arm	30.25	13.50	13.50	10.40	10.40	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者）　〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	19OCT2013/ 10:10	48.00	Left Arm/ Right Arm	48.17	<1	NA	3.50	3.50	Yes
3204/73 (43.89)	17OCT2013/ 10:00	19OCT2013/ 14:08	56.00	Left Arm/ Right Arm	52.13	1.40	UNK	<3	NA	Yes
Subject ID (Age [years]) = 233001 (19), Visit = PK-2, VWF:AG [%] = 96, Lot Number = TCA12002A-17, IP = BAX 855										
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 10:10	0.00	Left Arm/ Right Arm	0.00	<1	0.00	<3	0.00	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 10:23	0.17	Left Arm/ Right Arm	0.15	122.30	122.30	156.00	156.00	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 10:47	0.50	Left Arm/ Right Arm	0.55	128.70	128.70	152.50	152.50	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 11:20	1.00	Left Arm/ Right Arm	1.10	120.00	120.00	137.90	137.90	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 13:20	3.00	Left Arm/ Right Arm	3.10	110.30	110.30	126.20	126.20	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 16:20	6.00	Left Arm/ Right Arm	6.10	91.00	91.00	105.70	105.70	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	21OCT2013/ 19:19	9.00	Left Arm/ Right Arm	9.08	75.90	75.90	91.70	91.70	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者）　〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	22OCT2013/ 10:20	24.00	Left Arm/ Right Arm	24.10	39.60	39.60	47.80	47.80	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	22OCT2013/ 16:20	32.00	Left Arm/ Right Arm	30.10	31.20	31.20	34.10	34.10	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	23OCT2013/ 10:18	48.00	Left Arm/ Right Arm	48.07	15.50	15.50	15.80	15.80	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	23OCT2013/ 16:20	56.00	Left Arm/ Right Arm	54.10	10.10	10.10	11.40	11.40	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	24OCT2013/ 10:18	72.00	Left Arm/ Right Arm	72.07	5.20	5.20	6.20	6.20	Yes
3456/73 (47.34)	21OCT2013/ 10:14	25OCT2013/ 10:07	96.00	Left Arm/ Right Arm	95.88	2.30	2.30	<3	NA	Yes
Subject ID (Age [years]) = 237002 (25), Visit = PK-1, VWF:AG [%] = 137, Lot Number = LE01M584AC-15, IP = ADVATE										
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 8:53	0.00	Right Arm/ Right Arm	0.00	<1	0.00	<3	0.00	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 9:05	0.17	Right Arm/ Left Arm	0.17	126.40	126.40	127.50	127.50	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 9:33	0.50	Right Arm/ Left Arm	0.63	98.40	98.40	109.10	109.10	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者） 〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 10:02	1.00	Right Arm/ Left Arm	1.12	97.30	97.30	104.20	104.20	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 12:01	3.00	Right Arm/ Left Arm	3.10	79.00	79.00	85.20	85.20	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 15:02	6.00	Right Arm/ Left Arm	6.12	62.10	62.10	65.10	65.10	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	01OCT2013/ 17:53	9.00	Right Arm/ Left Arm	8.97	55.80	55.80	57.30	57.30	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	02OCT2013/ 9:10	24.00	Right Arm/ Left Arm	24.25	25.90	25.90	26.30	26.30	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	02OCT2013/ 15:37	32.00	Right Arm/ Left Arm	30.70	20.60	20.60	21.30	21.30	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	03OCT2013/ 9:01	48.00	Right Arm/ Left Arm	48.10	11.60	11.60	11.80	11.80	Yes
3204/66.3 (48.33)	01OCT2013/ 8:55	03OCT2013/ 13:36	56.00	Right Arm/ Left Arm	52.68	7.30	7.30	8.50	8.50	Yes
Subject ID (Age [years]) = 237002 (25), Visit = PK-2, VWF:AG [%] = 134, Lot Number = TCA12002A-17; TCA12001A-16, IP = BAX 855										
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 9:17	0.00	Right Arm/ Right Arm	0.00	3.80	0.00	3.70	0.00	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者） 〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 9:31	0.17	Right Arm/ Left Arm	0.20	107.40	103.60	132.20	128.50	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 9:57	0.50	Right Arm/ Left Arm	0.63	93.60	90.29	113.50	110.32	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 10:24	1.00	Right Arm/ Left Arm	1.08	87.10	84.02	111.60	108.48	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 12:29	3.00	Right Arm/ Left Arm	3.17	81.10	78.23	100.60	97.78	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 15:28	6.00	Right Arm/ Left Arm	6.15	66.60	64.24	81.60	79.32	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	04OCT2013/ 18:33	9.00	Right Arm/ Left Arm	9.23	66.00	63.66	75.80	73.68	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	05OCT2013/ 9:15	24.00	Right Arm/ Left Arm	23.93	52.40	50.55	53.20	51.71	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	05OCT2013/ 16:00	32.00	Right Arm/ Left Arm	30.68	37.10	35.79	37.40	36.35	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	06OCT2013/ 9:15	48.00	Right Arm/ Left Arm	47.93	22.30	21.51	25.00	24.30	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	06OCT2013/ 14:00	56.00	Right Arm/ Left Arm	52.68	18.10	17.46	21.20	20.61	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者）　〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	07OCT2013/ 9:15	72.00	Right Arm/ Left Arm	71.93	10.20	9.84	11.50	11.18	Yes
2824/66.3 (42.59)	04OCT2013/ 9:19	08OCT2013/ 9:07	96.00	Right Arm/ Left Arm	95.80	5.20	5.02	6.00	5.83	Yes
Subject ID (Age [years]) = 237002 (25), Visit = PK-3, VWF:AG [%] = 89, Lot Number = TCA12004A-40, IP = BAX 855										
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 9:57	0.00	Right Arm/ Right Arm	0.00	2.70	0.00	3.20	0.00	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 10:09	0.17	Right Arm/ Left Arm	0.17	88.30	85.60	113.40	110.20	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 10:31	0.50	Right Arm/ Left Arm	0.53	86.70	84.05	106.90	103.88	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 11:05	1.00	Right Arm/ Left Arm	1.10	83.80	81.24	107.80	104.76	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 13:05	3.00	Right Arm/ Left Arm	3.10	64.50	62.53	85.30	82.89	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 15:53	6.00	Right Arm/ Left Arm	5.90	58.30	56.52	79.90	77.65	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	11APR2014/ 19:08	9.00	Right Arm/ Left Arm	9.15	49.30	47.79	66.70	64.82	Yes

表 2.7.2-27 日本の被験者における薬物動態
（261201 試験，登録被験者） 〔続き〕

Dose [IU]/ Weight [kg]/ (Weight-Adjusted Dose [IU/kg])	Infusion Start Date/Time	Collection Date/Time	Nominal Time [hours]	Infusion Anatomical Region/ Sample Collection Site	Actual Time[a] [hours]	One-Stage Clotting [IU/dL]		Chromogenic [IU/dL]		Analyzed?
						FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	FVIII Activity	Adjusted FVIII Activity[b]	
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	12APR2014/ 10:15	24.00	Right Arm/ Left Arm	24.27	34.50	33.45	43.60	42.37	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	12APR2014/ 18:20	32.00	Right Arm/ Right Arm	32.35	37.70	36.55	37.10	36.05	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	13APR2014/ 10:25	48.00	Right Arm/ Right Arm	48.43	21.80	21.13	22.80	22.16	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	13APR2014/ 18:00	56.00	Right Arm/ Right Arm	56.02	15.80	15.32	16.60	16.13	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	14APR2014/ 9:46	72.00	Right Arm/ Right Arm	71.78	8.80	8.53	9.90	9.62	Yes
2655/68.3 (38.87)	11APR2014/ 9:59	15APR2014/ 10:29	96.00	Right Arm/ Left Arm	96.50	4.50	4.36	5.40	5.25	Yes

[a]Time difference between actual start date/time of infusion and date/time blood sample drawn.(If the start time of infusion is unknown, the end time of infusion is used as reference.)
[b]Post-Infusion FVIII levels adjusted for pre-infusion FVIII levels using ratio approach: FVIII Corrected at Time t = [1 - {Pre-Infusion FVIII Concentration}/{C_{max} FVIII Concentration}]*[FVIII Concentration at Time t].
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_pc_list.sas]

表 2.7.2-28 日本の被験者における薬物動態パラメータ
（261201 試験，登録被験者）

Subject ID	Visit (IP)	VWF: AG [%]	Method of Test	$T_{1/2}$ [h][a]	MRT [h][b]	CL [dL/(kg·h)][c]	IR [(IU/dL)/(IU/kg)][d]	$AUC_{0\text{-}inf}$ [IU·h/dL][e]	V_{ss} [dL/kg][f]	C_{max} [IU/dL][g]	T_{max} [h][h]
233001	PK1 (ADVATE)	87	1-Stage Clotting	8.9	13.0	0.0343	2.58	1278	0.45	113.2	0.20
233001	PK1 (ADVATE)	87	Chromo-genic	8.9	11.8	0.0310	2.96	1417	0.37	129.9	0.20
233001	PK2 (BAX 855)	96	1-Stage Clotting	17.2	22.8	0.0171	2.72	2769	0.39	128.7	0.55
233001	PK2 (BAX 855)	96	Chromo-genic	15.5	21.6	0.0149	3.30	3180	0.32	156.0	0.15
237002	PK1 (ADVATE)	137	1-Stage Clotting	15.6	20.8	0.0251	2.62	1928	0.52	126.4	0.17
237002	PK1 (ADVATE)	137	Chromo-genic	16.4	21.7	0.0237	2.64	2035	0.51	127.5	0.17
237002	PK2 (BAX 855)	134	1-Stage Clotting	24.0	33.1	0.0142	2.43	3001	0.47	103.6	0.20
237002	PK2 (BAX 855)	134	Chromo-genic	23.5	32.7	0.0126	3.02	3384	0.41	128.5	0.20
237002	PK3 (BAX 855)	89	1-Stage Clotting	20.7	33.6	0.0153	2.20	2541	0.51	85.6	0.17
237002	PK3 (BAX 855)	89	Chromo-genic	23.1	32.7	0.0127	2.83	3054	0.42	110.2	0.17

[a] Plasma Terminal Half-Life [h]
[b] Mean Residence Time [h]
[c] Clearance [dL/(kg*h)]
[d] Incremental Recovery [(IU/dL)/(IU/kg)]
[e] Area Under the Plasma Concentration/Time Curve [IU*h/dL]
[f] Apparent Volume of Distribution at Steady State [dL/kg]]
[g] Maximum Plasma Concentration [IU/dL]
[h] Time to Reach the Maximum Plasma Concentration [h]
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).
[generated by 261201_JPN2015_pk_tr_list.sas]

目次

略号一覧 4
2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び概観 6
2.7.3.1.1 261201 試験の有効性の評価項目 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.3.2.1 臨床的有効性試験の記述 6
2.7.3.2.1.1 主要評価項目：年間出血回数（ABR） 7
2.7.3.2.1.1.1 FAS における解析結果 7
2.7.3.2.1.1.2 PPAS の結果 8
2.7.3.2.1.2 ABR の記述的解析 9
2.7.3.2.1.2.1 出血部位別及び原因別の ABR 9
2.7.3.2.1.2.2 標的関節の有無，出血部位及び原因別の ABR 10
2.7.3.2.1.2.3 関節症の有無，出血部位及び原因別の ABR 12
2.7.3.2.1.2.4 定期補充療法中に 3 回以上の自然出血が発現した被験者 13
2.7.3.2.1.2.5 治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR 16
2.7.3.2.1.3 副次評価項目 18
2.7.3.2.1.3.1 BAX855 の出血の治療成功率 19
2.7.3.2.1.3.2 出血の治療における有効性 19
2.7.3.2.1.3.3 出血の発現間隔 27
2.7.3.2.1.3.4 BAX855 の体重換算消費量 28
2.7.3.2.1.3.5 定期補充療法による投与後の経過時間別の出血 29
2.7.3.2.1.3.6 治験前の定期補充療法の投与頻度の低下 29
2.7.3.2.1.4 その他の有効性の結果 30
2.7.3.2.1.4.1 Thousand Oaks 及び Neuchâtel で製造した BAX855 のロット間の有効性の比較30
2.7.3.2.1.5 患者報告アウトカム（PRO） 30
2.7.3.2.1.5.1 SF-36（Short-Form 36） 30
2.7.3.2.1.5.2 Haemo-SYM 質問票 31
2.7.3.2.1.5.3 患者報告アウトカム：階層的検定 32
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 33
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 有効性の持続及び/又は効果の持続 33
2.7.3.5.1 定期補充療法 33
2.7.3.5.2 出血の治療 34
2.7.3.6 有効性の持続及び/又は効果の耐性 35
2.7.3.7 参考文献 36
2.7.3.8 付録 37
2.7.3.8.1 全体的な解析 37
2.7.3.8.2 日本の被験者の解析 61

表一覧

表 2.7.3-1 年齢グループ別の ABR の主要解析（FAS）.....8
表 2.7.3-2 ABR の人種別解析（FAS）.....8
表 2.7.3-3 各治療群における出血部位及び原因別の ABR（PPAS）.....9
表 2.7.3-4 スクリーニング時の標的関節の有無別の ABR の平均値 (SD) 及び中央値 (Q1；Q3）（PPAS）.....10
表 2.7.3-5 スクリーニング時の関節症の有無別の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1；Q3）（PPAS）.....12
表 2.7.3-6 治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR （PPAS）.....16
表 2.7.3-7 治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR［中央値（Q1；Q3）］（PPAS）.....17
表 2.7.3-8 日本の被験者における治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR［中央値（Q1，Q3）］（PPAS）.....18
表 2.7.3-9 出血の治療における有効性.....18
表 2.7.3-10 出血事象の治療の有効性評定尺度.....19
表 2.7.3-11 出血の治療に必要とされた投与回数及び割合 （PPAS）.....20
表 2.7.3-12 投与 24 時間後の出血部位及び出血原因別の止血効果 （PPAS）.....20
表 2.7.3-13 出血部位及び出血原因別の出血の治療に必要とされた投与量（IU/kg） の平均値（SD） （PPAS）.....21
表 2.7.3-14 重症度別 出血の治療に必要とされた投与回数及び割合 （PPAS）.....22
表 2.7.3-15 出血の治療のための投与 1 回当たりの投与量（年齢グループ別及び出血の重症度別）（PPAS）.....23
表 2.7.3-16 出血の重症度別の止血効果 （PPAS）.....24
表 2.7.3-17 重症度別に示した出血の治療に必要とされた投与量（IU/kg） （PPAS）.....25
表 2.7.3-18 出血が認められなかった被験者［カテゴリー及び治療群別］ （PPAS）.....27
表 2.7.3-19 すべての部位/原因の出血の発現間隔［治療群別］ （PPAS）.....27
表 2.7.3-20 日本の被験者におけるすべての部位/原因の出血の発現間隔 （PPAS）.....28
表 2.7.3-21 直近の投与後の経過時間別 定期補充療法による投与 1 回当たりの出血の発現率 （FAS）.....29
表 2.7.3-22 SF-36 質問票のベースライン時から治験終了時までの変化.....31
表 2.7.3-23 Haemo-SYM 質問票のベースライン時から治験終了時までの変化.....31
表 2.7.3-24 ベースライン来院から治験終了/中止来院までの スコア変化量の治療群間の差の階層的検定.....32
表 2.7.3-25 出血の治療のための投与.....34
表 2.7.3-26 治療の遵守状況の概要［有効性観察期間（OPE）］（261201 試験，FAS）.....37
表 2.7.3-27 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）.....38
表 2.7.3-28 治験前と比較した定期補充療法の投与頻度の低下 （261201 試験，FAS）.....42
表 2.7.3-29 治試験前と比較した定期補充療法の投与頻度の低下（261201 試験，PPAS）.....43
表 2.7.3-30 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，FAS）.....44
表 2.7.3-31 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，PPAS）.....47
表 2.7.3-32 治験前に定期補充療法を受けていた被験者における治験中の投与頻度の低下（261201 試験，SAS）.....50
表 2.7.3-33 出血の治療の有効性評定尺度：年齢グループ別「著効」/「有効」の判定（2612010 試験，PPAS）.....51
表 2.7.3-34 治療群及び年齢グループ別の BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）.....52

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS） 55
表 2.7.3-36 日本の被験者における年間出血回数（ABR）の主要解析（261201 試験，FAS） 61
表 2.7.3-37 日本の被験者における出血部位及び原因別，年齢グループ別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS） 62
表 2.7.3-38 日本の被験者における標的関節の有無，出血部位及び原因別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS） 64
表 2.7.3-39 日本の被験者における BAX855 の消費量（261201 試験，FAS） 67
表 2.7.3-40 日本の被験者における治療の遵守状況の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS） 68
表 2.7.3-41 治験前に定期補充療法を受けていた日本の被験者における治験中の投与頻度の低下（201201 試験，SAS） 69
表 2.7.3-42 日本の被験者における出血部位及び原因別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS） 70
表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS） 72
表 2.7.3-44 日本の被験者における年齢グループ別の OPE 中に発現した出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS） 77
表 2.7.3-45 日本の被験者における治験前の治療レジメン別の ABR の要約（261201 試験，PPAS） 78
表 2.7.3-46 日本の被験者における治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR の要約（261201 試験，PPAS） 79
表 2.7.3-47 日本の被験者における出血（261201 試験，登録被験者） 81
表 2.7.3-48 日本の被験者における年間出血回数（261201 試験，登録被験者） 85

略号一覧

略語	定義（英語）	定義
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
$AUC_{0\text{-}120h}$	Area under the plasma concentration curve from 0 to 120 h	投与後 120 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration versus time curve from 0 to infinity	投与後無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUMC_{0\text{-}\infty,}$	Area under the moment curve from 0 to infinity	投与後無限大時間までのモーメント曲線下面積
BAX 855	Product code name for Baxter's PEGylated recombinant FVIII (rFVIII)	バクスター社の PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子（rFVIII）の治験成分記号
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
ED	Exposure day	実投与日
EQ-5D	EuroQol-5 dimensions	EQ-5D 質問票
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
HRQoL	Health-related quality of life	健康に関連した生活の質
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IND	Investigational New Drug application	治験用新薬許可申請
IP	Investigational product	治験薬
IQR	Interquartile range	四分位範囲
IR	Incremental recovery over time	補正回収率
IU	International unit	国際単位
MRT	Mean residence time	平均滞留時間

略語	定義（英語）	定義
NE	Manufacturing facilities in Neuchâtel, Switzerland	スイス Neuchâtel の製造施設
OPE	Observation period for efficacy	有効性観察期間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PKFAS	Pharmacokinetic full analysis set	薬物動態学的評価における最大の解析対象集団
PPAS	Per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PTP	Previously treated patient	治療歴のある患者
SF-36	Short form-36 questionnaire	36 項目略式健康調査票
SD	Standard deviation	標準偏差
$T_{1/2}$	Plasma half-life	半減期
TGA	Thrombin generation assay	トロンビン生成試験
T_{max}	Time to maximum concentration in plasma	最高血中濃度到達時間
TO	Manufacturing facilities in Thousand Oaks, CA	米国カリフォルニア州 Thousand Oaks の製造施設
V_{ss}	Apparent volume of distribution at steady state	見かけの定常状態分布容積
VWF	von Willebrand factor	フォンヴィレブランド因子
VWF:Ag	vonWillebrand factor antigen	フォンヴィレブランド因子抗原

2.7.3.1　臨床的有効性の背景及び概観

BAX855 の臨床試験プログラムでは，重症型血友病 A（FVIII 活性 1%未満）の治療歴のある患者（PTP）を対象として，2 試験［第 I 相臨床試験（261101 試験），第 II/III 相臨床試験（主要試験，261201 試験）］が完了し，3 試験［手術試験（261204 試験），継続試験（261302 試験），小児試験（261202 試験）］が進行中である．さらに，薬物動態（PK）評価を基にした投与量による有効性試験（261303 試験）及び治療歴のない小児患者を対象とした試験を計画中である．

261201 試験では BAX855 の臨床的有効性を評価した. 261201 試験の治験デザインの概要については Section 2.7.2.1 に，有効性の評価項目については Section 2.7.3.2.7.3.1.1 に，261201 試験に参加した被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性については，Section 2.7.4.1.3 に示した．

また，BAX855 の薬物動態特性の評価については，モジュール 2.7.2 に示した．

2.7.3.1.1　261201 試験の有効性の評価項目

261201 試験では，以下の有効性の評価項目を評価した．

有効性の主要評価項目

主要評価項目は，年間出血回数（ABR）であった．

有効性の副次評価項目

- 出血の治療における BAX855 の治療成功率
- 出血の治療に必要とされた BAX855 の投与回数
- 出血の発現間隔
- BAX855 の体重換算消費量

その他の副次評価項目：患者報告アウトカム

次の患者報告アウトカム（PRO）のベースラインからの変化を，副次評価項目として評価した．

- Haemo-SYM 質問票を用いて測定される出血及び疼痛の重症度
- SF-36 質問票を用いて評価される身体的な健康に関連した生活の質（HRQoL）

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　臨床的有効性試験の記述

261201 試験における有効性の結果の詳細については，CSR 261201 Section 11.3 を参照のこと．本治験では，定期補充療法群又は出血時補充療法群に割付けられた全被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした．また，定期補充療法群（prophylaxis arm）又は出血時補充療法群（on-demand arm）に割付けられた被験者のうち，治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を受け（投与量の変更を行っていない），かつ規定したコンプライアンス（CSR 261201 Section 9.7.1.1.2）の要件を満たした全被験者を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）とした．FAS のうち PPAS から除外された被験者，及び除外された理由を CSR 261201 の Listing 54 に示した．

主要評価項目の主要解析は FAS で実施し，PPAS において補助解析を行った［261201 試験の統計解析計画書（第 2.6 版，2014 年 6 月 30 日）Section 7.1，CSR 261201 Section 9.7.1.3］．また，ABR の記述的解析及び有効性の副次評価項目についても，FAS 及び PPAS で評価した．

FAS における治療の遵守状況を評価したところ，全被験者（100.0%）が出血の治療及び定期補充療法中の破綻出血の治療の基準を遵守し，定期補充療法については 85.8%の被験者が基準を遵守した（表 2.7.3-26）．日本の治験実施医療機関の被験者における治療の遵守状況について表 2.7.3-39 に示す．一部の被験者で定期補充療法の不遵守があり，外れ値が生じた．したがって，ほとんどの投与が予定通りに行われたため，PPAS の結果は BAX855 の有効性に関する情報をより正確に示し，定期補充療法における予定推奨用量の適切性を評価することができる．よって，統計解析計画及び治験実施計画書により FAS で主要解析を実施することが規定された主要評価項目を除き，本「臨床的有効性の概要」では，主として PPAS の結果を示す．全体として，PPAS と FAS の有効性に関する結果に顕著な差異は認められなかった（詳細は，両データセットの結果を参照のこと）．

本治験の有効性に関する主要解析は，BAX855 による定期補充療法又は出血時補充療法のみを含み，有効性観察期間（OPE）に基づき行った（CSR 261201 Section 9.7.1.2）．BAX855 の投与を受けた全被験者（FAS：137 例）の OPE の平均値［標準偏差（SD）］は，定期補充療法群で 5.94（1.14）ヵ月，出血時補充療法群で 6.31（0.41）ヵ月であった（表 2.7.3-27）．

261201 試験では，規定した基準に合致する場合は，治験担当医師の臨床的判断に基づき，定期補充療法の用量を変更できることとした（CSR 261201 Section 9.4.1.2.2）．用量変更後のOPEは，FASにおけるABR解析を打ち切り，用量を変更した被験者はPPASから除外された［261201 試験の統計解析計画（第 2.6 版，2014 年 6 月 30 日）Section 7.1］．定期補充療法群の被験者 120 例中 118 例（98%）は用量を変更することなく治験開始時の推奨用量を継続したが，2 例[i]（被験者 252003[iii] 及び 422004）は用量を 60 IU/kgに増量した（CSR 261201 Listing 20）．よって，治験実施計画書に従い，この 2 例をPPASから除外した（CSR 261201 Listing 54）．被験者 252003[iii]及び 422004 は，1 ヵ月以内に 2 回以上の自然出血が同じ標的関節で発現し，用量変更の基準を満たしたため，用量を 45 IU/kgから 60 IU/kgに増量した．この 2 例は，BAX855 の定期補充療法群への割付け後，それぞれ 3 回以上の自然出血が発現した（文章による説明については，Section2.7.3.2.1.2.4.1 を参照のこと）．各被験者の用量変更前のABRは，59.6 回（被験者 252003[iii]）及び 35.7 回（被験者 422004）で（CSR 261201 Listing 13），用量変更後のABRは 22.3 回（被験者 252003[iii]）及び 32.3 回（被験者 422004）であった（CSR 261201 Listing 52）．なお，FVIII活性のトラフ値が 1%未満との理由で用量を変更した被験者はいなかった．

2.7.3.2.1.1 主要評価項目：年間出血回数（ABR）

定期補充療法と出血時補充療法の比較は，治療レジメン，スクリーニング時の標的関節及び年齢, 並びに OPE を考慮した負の二項回帰モデルから推定した ABR に基づき実施した（CSR 261201 Section 9.7.1.3.1）．主要評価項目である FAS における ABR の解析結果を以下に示す（各被験者の ABR については CSR 261201 Listing 13 を参照のこと）．PPAS での解析結果は，主要評価項目に関する FAS での結果を裏付けるものであった．

2.7.3.2.1.1.1 FAS における解析結果

全年齢及び成人患者（FAS，CSR 261201 表 18）における信頼区間（CI）の上限値は 0.5 を大きく下回っており，定期補充療法を成功とする基準（出血時補充療法と比較して，ABR の平均値が 50%以上低下すること）を達成した（表 2.7.3-1）．ただし，青年期患者においては，出血時補充療法群の被験者が 2 例のみであったため，この結果を結論付けることはできなかった．

[i] 別の1例（被験者361001）で，体重変化に伴い総投与単位を変更したが，体重（kg）当たりの用量は 45 IU/kgのままであった．

全年齢の被験者において，本治験の主要評価項目を達成したことが示され，さらに，定期補充療法群の被験者 120 例（FAS）中 45 例（37.5%）で，治療期間中の出血が認められなかった.

表 2.7.3-1 年齢グループ別の ABR の主要解析（FAS）

	Statistics[a]	Prophylaxis	On-Demand	Ratio Prophylaxis/On-Demand	One-sided p-value
All Ages	N	120	17	NA	
	Mean (95% CI)	4.3 (3.4 ; 5.5)	43.4 (25.2 ; 74.8)	0.10 (0.06 ; 0.19)	p <0.0001
Subgroup: 12 to <18 Years	N	23	2	NA	
	Mean (95% CI)	5.0 (3.2 ; 7.7)	39.9 (11.5 ; 138.8)	0.17 (0.04 ; 0.68)	p =0.0630
Subgroup: 18 to 65 Years	N	97	15	NA	
	Mean (95% CI)	4.1 (3.1 ; 5.5)	43.9 (23.9 ; 80.8)	0.10 (0.05 ; 0.19)	p <0.0001

[a] Point estimates for the mean with 95% CI from negative binomial regression model

出典：CSR 261201 表 18, CSR 261201 表 20.

事前に規定した一般化線形モデルを基に実施した解析を表 2.7.3-1 に示す. 標的関節の有無及び年齢グループによる影響を検討する代替モデル式を用いて ABR の感度解析も実施した（CSR 261201 表 21）．その結果，標的関節の有無（p＜0.0001）又は年齢（p＜0.0001）の影響に関わらず，治療レジメン間で有意差が認められた．検討したいずれの代替モデルにおいても，治療効果の推定値は一貫していた．定期補充療法群／出血時補充療法群の比率［平均値（95% CI）］は，標的関節の有無で補正した場合は 0.12（0.06，0.21），標的関節の有無及び年齢で補正した場合は 0.11（0.06，0.20）となり，補正をしなかった場合は 0.11（0.06，0.20）であった.

ABR の人種別解析

白人の被験者において, 定期補充療法群／出血時補充療法群の比率は, 平均の点推定値（95% CI）が 0.07（0.04，0.15）であったことから，出血時補充療法と比較して定期補充療法の ABR が減少することが示された（CSR 261201 表 20）．一方，アジア人の被験者では，症例数が少なかったため，結論付けることはできないが，平均の点推定値が 0.22 で 95% CI の上限が 0.62 となり，定期補充療法を成功とする基準（0.5）を超えていた（表 2.7.3-2）.

表 2.7.3-2 ABR の人種別解析（FAS）

Subgroup	Statistics[a]	Prophylaxis	On-Demand	Ratio Prophylaxis/On-Demand
Asian	N	27	6	NA
	Mean (95% CI)	6.9 (4.3 ; 11.0)	41.9 (17.6 ; 99.8)	0.22 (0.08 ; 0.62)
White	N	92	11	NA
	Mean (95% CI)	3.4 (2.6 ; 4.5)	44.4 (23.5 ; 83.9)	0.07 (0.04 ; 0.15)

[a] Point estimates for the mean with 95% CI from negative binomial regression model.

出典：CSR 261201 表 20

2.7.3.2.1.1.2 PPAS の結果

PPAS における，ABR の平均の点推定値（平均値の 95% CI）は，定期補充療法群（101 例）で 3.5（2.8，4.4）回，出血時補充療法群（17 例）で 42.5（27.6，65.4）回であり，定期補充療法群／出血時補充療法群の比率［平均値（95% CI）］は，0.08（0.05，0.14）であった（CSR 261201 表 19）．CI の上限値は 0.5 を明らかに下回っており，定期補充療法を成功とする基準（出血時補充

療法と比較して，ABR の平均値が 50% 以上低下すること）を達成し，FAS における解析結果の確認及び裏付けとなった．対応する片側検定の結果は，p＜0.0001 であった．また，年齢グループ別に解析した ABR の平均の点推定値については CSR 261201 表 19 を参照のこと．

2.7.3.2.1.2 ABR の記述的解析

2.7.3.2.1.2.1 出血部位別及び原因別の ABR

定期補充療法群及び出血時補充療法群（PPAS）における ABR を，出血部位及び原因別に表 2.7.3-3 に示した．全出血及びカテゴリー別の出血について，定期補充療法群における ABR は出血時補充療法群と比較して少なかった．

表 2.7.3-3 各治療群における出血部位及び原因別の ABR（PPAS）

Category	**Statistic**	**Prophylaxis N=101**	**On-Demand N=17**
All Sites/Causes	Mean (SD)	3.7 (4.7)	40.8 (16.3)
	Median (Q1 ; Q3)[1]	1.9 (0.0 ;5.8)	41.5(31.7;51.1)
Site: Joint	Mean (SD)	1.8 (3.0)	34.7 (15.1)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0 ;2.0)	38.1 (24.5; 44.6)
Site: Non-Joint	Mean (SD)	1.8 (3.2)	6.1 (6.7)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0; 2.1)	3.7 (2.1; 9.3)
Cause: Spontaneous/Unknown	Mean (SD)	2.1 (3.5)	26.0 (19.6)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0 ;2.2)	21.6(11.2;33.2)
Cause: Injury	Mean (SD)	1.6 (2.6)	14.9 (15.3)
	Median (Q1 ; Q3)	0.0 (0.0; 2.0)	9.3 (0.0; 25.5)

出典：CSR 261201 表 78

[1]Q1; Q3 refers to the interquartile range, i.e. the difference between the 75th and 25th percentile

12～18 歳未満の患者：全出血及びカテゴリー別の出血について，定期補充療法群の青年期患者における ABR は出血時補充療法群と比較して少なかった（CSR 261201 表 78）．ただし，出血時補充療法群の青年期患者は 2 例のみであったため，この比較は限定的である．

18～65 歳の患者：全出血及びカテゴリー別の出血について，定期補充療法群の成人患者における ABR は出血時補充療法群と比較して少なかった（CSR 261201 表 78）．

年齢グループ別の結果も含め，FASにおけるABRは，PPASと類似した結果であった（CSR 261201 表 23）．関節内（joint）出血及び自然/原因不明（spontaneous/unknown）の出血について，定期補充療法群におけるABRの平均値に対してSDが高値であったが，これは成人患者 3 例[ii]（被験者 252003，252006 及び 422004）でABRが比較的多かったためであると考える（各被験者のABRについては，CSR 261201 Listing 13 を参照のこと）．

[ii] 被験者252003は，用量を変更したためPPASから除外された．被験者252006は，定期補充療法群に割付けられたが，出血時補充療法としてBAX855を使用した．しかし，当該被験者は，ベースライン時に治験実施医療機関において定期補充療法としての投与を1回受けたことから，定期補充療法群のFASに含まれた（CSR 261201 Section 10.1）．被験者422004は，遵守の基準を一部満たしていなかったためPPASから除外された（CSR 261201 Listing 20）．

2.7.3.2.1.2.1.1 日本の被験者の出血部位及び原因別の ABR

日本の被験者 11 例（FAS 及び PPAS）における全出血の ABR の平均値（SD）は 4.0（3.4）回，中央値（Q1，Q3）は 4.0（0.0，5.8）回であった（表 2.7.3-37）．出血部位別（関節内/関節以外）では，日本の被験者 11 例中 5 例において関節内出血が発現した．関節内出血の ABR の平均値（SD）は 1.9（2.9）回，中央値（Q1，Q3）は 0.0（0.0，2.1）回で，関節以外の出血の ABR の平均値（SD）は 2.2（2.1）回，中央値（Q1，Q3）は 2.1（0.0，3.7）回であった（表 2.7.3-37）．また，日本の被験者における自然/原因不明の出血の ABR は，平均値（SD）が 2.2（3.1）回，中央値（Q1，Q3）は 0.0（0.0，5.6）回であり，外傷性出血の ABR については，平均値（SD）が 1.9（1.9）回，中央値（Q1，Q3）が 2.0（0.0，2.1）回であった．日本の被験者における全出血の ABR，並びに出血部位及び原因別の ABR は，PPAS の定期補充療法群の全被験者における ABR と同程度であった（全被験者の ABR は表 2.7.3-3 参照）．

2.7.3.2.1.2.2 標的関節の有無，出血部位及び原因別の ABR

PPAS における関節内出血の ABR の平均値は，スクリーニング時に標的関節が認められた被験者より標的関節が認められなかった被験者で少なかったが，中央値はスクリーニング時の標的関節の有無に関わらず同程度であった（表 2.7.3-4）．ただし，出血時補充療法群で，スクリーニング時に標的関節が認められなかった被験者は 2 例のみであったため，標的関節の有無による比較は限定的である．

表 2.7.3-4 スクリーニング時の標的関節の有無別の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1；Q3）（PPAS）

Treatment	Target Joints[a] (Y/N)	Subjects	Site: Joint	Cause: Spontaneous or Unknown	All Sites & Causes
Prophylaxis	N	32	1.2 (2.4) 0.0 (0.0 ; 1.8)	1.9 (2.9) 0.0 (0.0 ; 2.8)	3.7 (4.4) 3.4 (0.0 ; 5.8)
	Y	69	2.2 (3.2) 0.0 (0.0 ; 2.0)	2.2 (3.7) 0.0 (0.0 ; 2.2)	3.6 (4.9) 1.9 (0.0 ; 6.0)
On-Demand	N	2	22.0 (28.5) 22.0 (1.9 ; 42.2)	35.8 (45.4) 35.8 (3.7 ; 67.9)	40.4 (38.8) 40.4 (13.0 ; 67.9)
	Y	15	36.4 (13.3) 38.1 (24.5 ; 47.7)	24.6 (16.6) 21.6 (11.2 ; 33.2)	40.9 (13.9) 41.5 (31.7 ; 51.1)

[a] Target joints at screening, defined as a single joint with ≥3 spontaneous bleeding episodes in any consecutive 6-month period

出典：CSR 261201 表 79

定期補充療法群では，1 例（被験者 272001）に新たな標的関節（1 ヵ所）が発現したが，別の 1 例（被験者 252003）[iii]では標的関節（1 ヵ所）が非標的関節となった．一方，出血時補充療法群では，治験期間中，5 例に新たな標的関節が発現した（CSR 261201 Listing 16）．

12～18 歳未満の患者：関節内出血及び自然/原因不明の出血の ABR は，スクリーニング時に標的関節が認められた青年期患者と比較し，標的関節が認められなかった青年期患者で少なかった（CSR 261201 表 79）．定期補充療法群の青年期患者では，スクリーニング時に 1 ヵ所以上の標的関節が認められた 8 例の関節内出血の ABR の中央値は 1.8 回で，標的関節が認められなかった 9 例の関節内出血の ABR の中央値は 0.0 回であった．

[iii] 被験者252003は，最初，被験者252002としてスクリーニングを実施した．

18～65 歳の患者：定期補充療法群において，関節内出血の ABR の平均値はスクリーニング時に標的関節が認められた成人患者より，標的関節が認められなかった成人患者で少なかったが，関節内出血の ABR の中央値は，標的関節の有無に関わらず同程度であった（CSR 261201 表 79）．定期補充療法群の成人患者において，スクリーニング時に 1 ヵ所以上の標的関節が認められた 61 例及び標的関節が認められなかった 23 例の関節内出血の ABR（中央値）は，いずれも 0.0 回であった．出血時補充療法群では，関節内出血の ABR の平均値及び中央値は，スクリーニング時に標的関節が認められた成人患者と比較し，標的関節が認められなかった成人患者で少なかった．ただし，出血時補充療法群の成人患者で，スクリーニング時に標的関節が認められなかったのは 2 例のみであった．

FAS におけるスクリーニング時の標的関節の有無による ABR の結果は，年齢グループ別の結果も含めて，PPAS と類似した結果であった（CSR 261201 表 24）．

2.7.3.2.1.2.2.1　日本の被験者における標的関節の有無，出血部位別及び原因別の ABR

日本の被験者 11 例（FAS 及び PPAS）のうち 6 例において，スクリーニング時に標的関節が認められた（日本の被験者の結果については，表 2.7.3-38）．

スクリーニング時に標的関節が認められた日本の被験者では，全出血の ABR の平均値（SD）が 4.1（4.4）回，中央値（Q1，Q3）が 3.0（0.0，8.3）回であり，日本の被験者の ABR の平均値（SD）は，定期補充療法群に割付けられ，スクリーニング時に標的関節が認められた全被験者の ABR の平均値（SD）［3.6（4.9）回］と同程度であったが，中央値（Q1，Q3）は，全被験者の ABR の中央値（Q1，Q3）［1.9（0.0，6.0）回］よりわずかに多かった（表 2.7.3-4，表 2.7.3-38）．スクリーニング時に標的関節が認められた日本の被験者の関節内出血の ABR の平均値（SD）は 3.1（3.4）回，中央値（Q1，Q3）は 2.0（0.0，6.2）回であり，定期補充療法群で標的関節が認められた全被験者の関節内出血の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）［平均値（SD）：2.2（3.2）回，中央値：0.0（0.0，2.0）回，表 2.7.3-4］よりわずかに少なかった．また，日本の被験者における自然/原因不明の出血の ABR については，平均値（SD）が 2.8（3.6）回，中央値（Q1，Q3）が 1.0（0.0，6.2）回であり，定期補充療法群に割付けられ，スクリーニング時に標的関節が認められた全被験者における自然/原因不明の出血の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）［平均値（SD）：2.2（3.7）回，中央値：0.0（0.0，2.2）回，表 2.7.3-4］と同程度であった．

スクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者では，全出血の ABR の平均値（SD）が 3.9（2.4）回，中央値（Q1，Q3）が 4.8（3.6，5.6）回であり，日本の被験者の平均値（SD）は，定期補充療法群に割付けられスクリーニング時に標的関節が認められなかった全被験者の全出血の ABR の平均値（SD）［3.7（4.4）回］と同程度で，中央値（Q1，Q3）は全被験者の中央値（Q1,Q3）［3.4（0.0，5.8）回］よりわずかに多かった（表 2.7.3-4，表 2.7.3-38）．スクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者の関節内出血の ABR の平均値（SD）は 0.4（0.8）回，中央値（Q1，Q3）は 0.0（0.0，0.0）回であり，定期補充療法群に割付けられ，スクリーニング時に標的関節が認められなかった全試験の被験者の関節内出血の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）［平均値：1.2（2.4）回，中央値（Q1，Q3）：0.0，（0.0，1.8）回，表 2.7.3-4］は，日本の被験者より多かった．スクリーニング時に標的関節が認められなかった日本の被験者の自然/原因不明の出血の ABR は平均値（SD）が 1.5（2.4）回，中央値（Q1，Q3）は 0.0（0.0，1.8）回であり，定期補充療法群のスクリーニング時に標的関節が認められなかった全被験者における自然/原因不明の出血の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）［平均値：1.9（2.9）回，中央値（Q1,Q3）：0.0（0.0，2.8）回，表 2.7.3-4）と同程度であった．

2.7.3.2.1.2.3 関節症の有無，出血部位及び原因別の ABR

PPAS における関節内出血の ABR の平均値は，スクリーニング時に関節症が認められた被験者より関節症が認められなかった被験者で少なかった．一方，関節内出血の ABR の中央値は，スクリーニング時の関節症の有無に関わらず同程度であった（表 2.7.3-5）．

表 2.7.3-5 スクリーニング時の関節症の有無別の ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1 ; Q3）（PPAS）

Treatment	Arthropathy[a] (Y/N)	Subjects	Site: Joint	Cause: Spontaneous or Unknown	All Sites & Causes
Prophylaxis	N	34	1.4 (2.6) 0.0 (0.0 ; 1.9)	2.3 (3.3) 0.0 (0.0 ; 4.1)	4.4 (5.4) 2.0 (0.0 ; 6.1)
	Y	67	2.1 (3.2) 0.0 (0.0 ; 2.0)	2.0 (3.6) 0.0 (0.0 ; 2.0)	3.3 (4.3) 1.9 (0.0 ; 5.6)
On-demand	N	9	32.3 (16.9) 38.1 (22.4 ; 42.7)	25.7 (24.2) 14.9 (7.8 ; 32.9)	40.4 (19.6) 41.5 (24.5 ; 56.3)
	Y	8	37.4 (13.5) 38.6 (33.1 ; 47.1)	26.2 (14.5) 25.9 (18.4 ; 35.1)	41.3 (12.8) 44.0 (38.0 ; 50.3)

出典：CSR 261201 表 80

[a] Arthropathy at screening.

12～18 歳未満の患者：関節内出血及び自然/原因不明の出血の ABR（平均値及び中央値）は，スクリーニング時に関節症が認められた青年期患者より，関節症が認められなかった青年期患者で少なかった．ただし，定期補充療法群の青年期患者で，スクリーニング時に関節症が認められたのは 4 例のみであった．出血時補充療法群では，スクリーニング時に関節症が認められなかった青年期患者は 2 例のみで，関節症が認められた青年期患者はいなかったため，比較はできなかった（CSR 261201 表 80）．

18～65 歳の患者：関節内出血の ABR の平均値は，スクリーニング時に関節症が認められた成人患者より，関節症が認められなかった成人患者で少なかった．一方，成人患者における関節内出血の ABR の中央値は，関節症の有無に関わらず同程度であった（CSR 261201 表 80）．

FAS におけるスクリーニング時の関節症の有無による ABR の結果は，年齢グループ別も含め，PPAS と概ね類似した結果であった（CSR 261201 表 25）．

2.7.3.2.1.2.3.1 日本の被験者における関節症の有無，出血部位及び原因別の ABR

FAS 及び PPAS の 11 例すべての日本の被験者に，スクリーニング時に関節症が認められた（臨床的安全性の概要 表 2.7.4-46）．よって，出血部位及び原因別の ABR は Section 2.7.3.2.1.2.1.1 での報告と同じある．日本の被験者における関節内の自然/原因不明の出血の ABR の平均値は，スクリーニング時に関節症があった定期補充療法群の全被験者と同程度であり，中央値（Q1，Q3）［4.0（0.0，5.8）回］は，スクリーニング時に関節症が認められた定期補充療法群の全被験者の当該 ABR の中央値［1.9（0.0，5.6）回］よりわずかに多かった（Section 2.7.3.2.1.2.1.1，表 2.7.3-5，表 2.7.3-37）．

2.7.3.2.1.2.4 定期補充療法中に 3 回以上の自然出血が発現した被験者

FAS において，BAX855 の定期補充療法群への割付け後に合計 14 例の被験者に 3 回以上の自然出血が認められた．これらの被験者に関する文章による説明は CSR 261201 Section 14.2 を参照のこと．1 例（被験者 252006）は，ベースライン来院時に定期補充療法としての投与を 1 回のみ治験実施医療機関で受けたが，その後の投与については，被験者が出血時のみに投与を行った．その結果，多くの出血が発現したと考える．その他のほとんどの被験者については，本治験登録前に定期補充療法を受けていたが，治験前の ABR が多く，最も多かった被験者では 50 回であった．また，ほとんどの被験者が，スクリーニング時に血友病性関節症や 1 ヵ所以上の標的関節を有していたことから，治験中においても複数回の関節内出血が発現したと考える．一部の被験者については，こうした病歴に加えて，活動の増加や予定された投与の未実施，定期補充療法の投与量が用量範囲の下限であったこと，また本来は 1 回の出血と見なすべきであった 1 ヵ所の標的関節に複数回発現した出血の不適切な治療（被験者 252003）[iii] が，自然出血が複数回発現した原因となったと考える．

BAX855 による定期補充療法中に 3 回以上の自然出血が発現した 2 例で，定期補充療法の投与量を変更した．文章による説明は Section2.7.3.2.1.2.4.1 を参照のこと．

2.7.3.2.1.2.4.1 定期補充療法中に 3 回以上の自然出血が発現し，定期補充療法の投与量を調節した被験者についての文章による説明

被験者 252003

当該被験者（32 歳）は，アジア系男性の，イントロン 22 に逆位がみられる血友病 A 患者で，両足関節，両膝関節，右肘関節，及び両股関節に血友病性関節症があった．左足関節，両膝関節，右肘関節，及び右股関節は標的関節と報告された．本治験に登録する前に，当該被験者は定期補充療法として ALEVIATE 15 IU/kg の週 2 回投与を処方されており，過去の ABR は 18 回であった．BAX855 の治験期間前に，当該被験者の標的関節内に 3 回の自然出血が発現した．これらは，2013 年 9 月 18 日及び 2013 年 10 月 9 日に右肘関節に発現した 2 回の中等症出血［直近のアドベイト投与（25.2 IU/kg）は，それぞれ 9 月 17 日と 10 月 7 日］，及び 2013 年 10 月 16 日に左膝関節に発現した 1 回の中等症出血［直近のアドベイト投与（25.2 IU/kg）は 10 月 12 日］であった．9 月 18 日の右肘関節の出血の治療は行われなかったが，他の 2 回の出血はアドベイト（25.2 IU/kg）の投与により治療された．右肘関節の出血は，10 月 9 日の 1 回の投与により治療され，止血効果は「有効」と判定された．左膝関節の出血は，2013 年 10 月 16 日の 1 回の投与により治療され，止血効果は「有効」と判定された．

BAX855 の定期補充療法としての用量は，2013 年 10 月 24 日から 2014 年 1 月 27 日までの期間は 40.5～42.4 IU/kg で，2014 年 1 月 30 日に用量が増量され，治験のその後の期間は 51.2～61.5IU/kg となった．定期補充療法としての平均用量は 41.8 IU/kg，定期補充療法としての 1 週間当たりの平均投与回数は 1.9 回であった．当該被験者において，BAX855 投与期間中に計 17 回の自然出血（15 回は標的関節内）が発現し，うち 6 回は 3～4 日以上の投与間隔の後に発現した．当該被験者は，治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を行わなかったため，PPAS には含まれなかった．

- 2013 年 11 月 24 日，両膝関節（標的関節）及び両足関節（左は標的関節）に軽症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（41.0 IU/kg）は 11 月 21 日に行われていた．この出血は，11 月 25 日に 1 回の BAX855 投与（42.4 IU/kg）により治療され，同日消失した．治療の止血効果判定は未報告であった．
- 2013 年 11 月 26 日，左足関節（標的関節）に軽症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（41.0 IU/kg）は 11 月 21 日に行われていた（別の出血を治療するた

めに 11 月 25 日に 1 回追加投与が行われていた）．左足関節の出血は，治療は行われず，2013 年 11 月（日付は不明）に消失した．

- 11 月 27 日，右膝関節（標的関節）に中等症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（41.0 IU/kg）は 11 月 21 日に行われていた（別の出血を治療するために 11 月 25 日に 1 回追加投与が行われた）．右膝関節の出血は，11 月 27 日に 1 回の BAX855 投与（21.2 IU/kg）により治療され，2013 年 11 月（日付は不明）に消失した．治療の止血効果判定は「有効」と報告された．
- 2013 年 12 月 1 日，右膝関節（標的関節）に中等症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（42.4 IU/kg）は 11 月 28 日に行われていた．この出血は，12 月 1 日に 1 回の BAX855 投与（21.2 IU/kg）により治療され，2013 年 12 月（日付は不明）に消失した．治療の止血効果判定は「有効」と報告された．
- 2014 年 3 月 16 日，左股関節に軽症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（61.5 IU/kg）は 3 月 13 日に行われていた．この出血は，3 月 16 日に 1 回の BAX855 投与（20.5 IU/kg）により治療され，2014 年 3 月（日付は不明）に消失した．治療の止血効果判定は「有効」と報告された．
- 2014 年 3 月 23 日，右股関節（標的関節）に中等症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（51.4 IU/kg）は 3 月 20 日に行われていた．この出血は，3 月 23 日に 1 回の BAX855 投与（20.5 IU/kg）により治療され，2014 年 3 月（日付は不明）に消失した．治療の止血効果判定は「有効」と報告された．

他の 11 回の自然出血は 1～2 日の投与間隔の後に発現し，右肘関節（標的関節）の中等症出血 1 回，右膝関節（標的関節）の中等症出血 2 回，及び左足関節（標的関節）の中等症出血 8 回であった．出血のほとんどは標的関節に発現し，恐らくこれらの出血を治療するために投与された用量は十分な止血のためには過少であったため，これらの出血は新規の出血というより，継続中の出血又は再出血であったと考えられた．当該被験者において（治験実施計画書の通り）2 ヵ月以内に同じ標的関節（左足関節）で自然出血が 4 回以上認められたことにより，2014 年 1 月 30 日に BAX855 の用量は 60 IU/kg に増量された. この用量の増量後, 関節内出血は顕著に減少した．

また，当該被験者において BAX855 投与期間中に 4 回の外傷性出血が発現し，1 回は軽症，3 回は中等症であった（左足関節 1 回，左股関節 2 回，右肩関節及び右股関節 1 回）．

2014 年 3 月 8 日，右股関節は新たな標的関節として報告された．この被験者には 5 つの標的関節があったこと，過去の ABR が多かったこと，仕事の性質により活動レベルが高かったこと，及び BAX855 を不十分な用量で投与していたことを考慮すると，本治験中に発現した多数の出血は予期せぬことではなかった．

BAX855 の PK パラメータに関するデータは得られていない．この被験者の IR 値も得られていない．本治験中，FVIII に対するインヒビター，若しくは FVIII，PEG-FVIII，PEG，又は CHO たん白質に対する結合抗体の発現は認められなかった．

被験者 422004

当該被験者は，27 歳，白人，男性の，未知の遺伝子突然変異による血友病 A 患者で，標的関節としても報告されている左足関節に血友病性関節症があった．本治験への登録前に，当該被験者は FANHDI による出血時補充療法を受けており，1 回の出血に平均 1 回，27 IU/kg の用量を投与していた．過去の ABR は 13 回であった．BAX855 の治験期間前に，当該被験者の標的関節に 5 回の自然出血（軽症 1 回，中等症 4 回）が発現した．これらの出血のうち 3 回は，当該被験者がアドベイトによる定期補充療法を開始する前の 2013 年 11 月 14 日，17 日及び 23 日に発現し，それぞれ 2013 年 11 月 14 日に 1 回，11 月 17 日と 18 日に各 1 回，及び 11 月 23 日と 24 日に各 1 回のアドベイト投与（29.3 IU/kg）により治療された．他の 2 回の出血は 2013 年 12 月 1 日及び 7 日に発現し，直近の定期補充療法としてのアドベイト投与（29.3 IU/kg）は 2013 年 11 月 28 日に行

われていた．これらの出血はそれぞれ，2013 年 12 月 1 日に 1 回（29.3 IU/kg），並びに 12 月 7 日及び 8 日に各 1 回（27.6 IU/kg）のアドベイト投与により治療された．

BAX855 の定期補充療法としての用量は 47.3～65.0 IU/kg で，平均用量は 47.4 IU/kg，定期補充療法としての 1 週当たりの平均投与回数は 2.0 回であった．当該被験者において，BAX855 投与期間中に計 18 回の自然出血が発現し，そのすべてが 1～2 日の投与間隔内に発現していた．当該被験者は，治験参加期間全体を通して最初に割付けられた用量の投与を行わなかったため，PPAS には含まれなかった．

2013 年 12 月 15 日～2014 年 6 月 23 日までに，当該被験者の標的関節である左足関節に 17 回の自然出血が発現し，1 回は軽症，14 回は中等症，2 回は重症であった．これらの出血は，BAX855 及び/又はアドベイトの 1～8 回の投与により治療され，重症度の高い出血については次の通り詳述する．

- 2014 年 2 月 15 日，重症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（47.3 IU/kg）は 2 月 14 日に行われていた．この出血は，2 月 15 日に 1 回の BAX855 投与（35.6 IU/kg）により治療された．2 月 16 日にもう 1 回 BAX855 投与（35.6 IU/kg）が行われ，2 月 17 日にアドベイト（27.6 IU/kg）も投与された．この出血は治療の止血効果は判定されず，2014 年 2 月 17 日に消失した．
- 2014 年 3 月 20 日，重症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（59.5 IU/kg）は 3 月 18 日に行われていた．この出血は，3 月 20 日（38.7 IU/kg）及び 21 日（59.5 IU/kg）に 1 回ずつ行われた BAX855 投与により治療され，続いて 3 月 22 日にアドベイト（28.4 IU/kg）が 1 回投与された．この後，3 月 23 日に止血維持のために BAX855（34.8 IU/kg）が 1 回投与され，同日出血は消失した．止血効果は判定されなかった．
- 2014 年 4 月 10 日，中等症出血が発現し，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（59.5 IU/kg）は 4 月 8 日に行われていた．この出血は，4 月 10 日に 1 回の BAX855 投与（33.0 IU/kg）により治療され，同日消失したと考えられた．この後，2014 年 4 月 12～28 日の期間に 5 回の BAX855 投与（33.0～42.3 IU/kg），加えて 2 回のアドベイト投与（27.6 IU/kg）が止血維持のために行われた．この間に，静脈内投与の合併症と考えられる静脈虚脱の有害事象のために治療は一度中断された．治療の止血効果は「有効」と判定された．当該被験者がなぜこの出血をアドベイトで治療したのか，理由は不明である．
- 最後の自然出血は 2014 年 6 月 23 日に発現した中等症出血で，直近の定期補充療法としての BAX855 投与（65.0 IU/kg）は 6 月 20 日に行われていた．この出血は， 6 月 23 日（38.5 IU/kg），24 日（65.0 IU/kg），及び 25 日（50.5 IU/kg）に 1 回ずつ行われた BAX855 投与により治療された．この出血は 2014 年 6 月 25 日に消失したと判断された．この後，6 月 27 日（65.0 IU/kg） と 28 日（47.8 IU/kg）に 1 回ずつ行われた BAX855 投与，及び 6 月 29 日の 1 回のアドベイト投与（29.3 IU/kg）により止血が維持された．止血効果は判定されなかった．この出血をアドベイトで治療した理由も，また不明である．

BAX855 投与期間中，当該被験者に外傷性の出血（左膝）も 1 回発現した．

2014 年 3 月 12 日，用量調節の基準である「2 ヵ月の期間内に同じ標的関節（左足関節）で自然出血が 2 回以上発現した場合」を満たしたため，BAX855 の用量が 60 IU/kg に増量された．本治験中の自然出血は，1 回を除いてすべて標的関節に発現した．本治験に参加する前に当該被験者が出血時補充療法を受けていたことを考慮すると，定期補充療法に適応するのに長い期間がかかると予測される．

BAX855 の PK パラメータに関するデータは得られていない．治験終了/中止来院で測定した IR 値は凝固一段法で 2.0，発色性合成基質法では 2.7 であった．本治験中に，FVIII に対するインヒビター，若しくは FVIII，PEG-FVIII，PEG 又は CHO たん白質に対する結合抗体の発現は認められなかった．

2.7.3.2.1.2.5 治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR

定期補充療法群（PPAS）における治験中の ABR（平均値）は，治験前に定期補充療法を受けていた被験者より，出血時補充療法を受けていた被験者で少なかったが，ABR の中央値は同程度であった（表 2.7.3-6）．予想された通り，治験前に出血時補充療法を受けていた被験者では，治験中に定期補充療法を受けた被験者の ABR は，治験中に出血時補充療法を受けた被験者の ABR より明らかに少なかった．

表 2.7.3-6 治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR
（PPAS）

Pre-Study Regimen	During the Study Regimen	Subjects	Mean (SD) ABR During the Study	Median (Q1 ; Q3) ABR During the Study
Prophylaxis	Prophylaxis	82	4.1 (5.0)	2.0 (0.0 ; 6.0)
On-Demand	Prophylaxis	19	1.7 (2.3)	1.8 (0.0 ; 2.0)
On-Demand	On-Demand	17	40.8 (16.3)	41.5 (31.7 ;51.1)

出典：CSR 261201 表 86

PPAS において, 治験前及び治験中に定期補充療法を受けた被験者の半数以上は, 治験中の ABR が治験前と同程度，若しくは少なかった（表 2.7.3-7）．治験前及び治験中に定期補充療法を受けた被験者のうち 19 例について，治験前の ABR（平均値）は 1 回未満であったが，治験中の ABR（中央値）はそれを上回った［8 例は治験中の ABR が 0 回，残る 11 例では治験中の ABR が 1.9～17.1 回（治験中の出血は 1～5 回）であった（CSR 261201 Listing 13）］．治験前の観察期間が 3～6 ヵ月であり，治験期間も 6 ヵ月であったことから，治験前後の ABR の比較は難しく，結論付けることはできなかった．

予想された通り，治験前に出血時補充療法を受けており，治験中に定期補充療法を受けたすべての被験者では，治験中の ABR は治験前よりも少なかった（表 2.7.3-7）．

治験前及び治験中に出血時補充療法を受けた被験者のうち 5 例については，治験前の ABR（平均値）が 40 回以上で，治験中の ABR は治験前と同程度，若しくは少なかった（表 2.7.3-7）．一方，治験前の ABR（平均値）が 10～40 回未満であった 12 例は，治験中の ABR が治験前よりも多かった．

表 2.7.3-7 治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR［中央値（Q1；Q3）］（PPAS）

Pre-Study Average ABR for Previous 3-6 Mo.	On Prophylaxis Before and On Prophylaxis During	On-Demand Before and On Prophylaxis During	On-Demand Before and On-Demand During
<1	3.4 (0.0 ; 6.1) n=19	NA	NA
1 to <3	0.0 (0.0 ; 1.9) n=9	NA	NA
3 to <5	2.0 (0.0 ; 7.4) n=8	NA	NA
5 to <7	0.0 (0.0 ; 8.8) n=5	NA	NA
7 to <10	1.7 (0.0 ; 5.0) n=8	NA	NA
<10	NA	3.8[a] (3.8 ; 3.8) n=1	NA
10 to <20	3.6 (1.9 ; 13.1) n=23	1.8 (0.0 ; 2.0) n=6	36.9 (24.5 ; 39.1) n=5
20 to <30	1.9 (0.0 ; 3.7) n=3	0.0 (0.0 ; 1.1) n=4	44.5 (27.2 ; 48.6) n=4
30 to <40	1.9 (0.0 ; 9.8) n=3	1.0 (0.0 ; 1.9) n=2	52.7 (31.7 ; 62.2) n=3
40 to <50	8.3 (8.3 ; 8.3) n=1	1.0 (0.0 ; 2.0) n=2	41.5 (41.5 ; 41.5) n=1
50 to <60	0.0 (0.0 ; 12.4) n=3	1.0 (0.0 ; 2.0) n=2	43.5 (19.1 ; 67.9) n=2
60 to <70	NA	NA	48.9 (46.7 ; 51.1) n=2
70 to <80	NA	7.8 (7.8 ; 7.8) n=1	NA
80 to<90	NA	0.0 (0.0 ; 0.0) n=1	NA

出典：CSR 261201 表 87; Abbreviations: n: number of subjects; NA: not applicable.

[b] Pre-study ABR=8 for subject 410001 (CSR 261201 Listing 13)

被験者 252006［治験前は出血時補充療法を受けており，治験では定期補充療法群に割付けられた成人患者で，治験中の ABR（52.2 回）が治験前（9 回）よりも多かった］を除き，治験前の治療別に見た FAS における ABR は，PPAS と同程度の結果であった（CSR 261201 表 73 及び CSR 261201 74）．ただし，被験者 252006 は定期補充療法群に割付けられたが，BAX855 を出血時補充療法としてのみに使用していたことに留意する必要がある（CSR 261201 Section 10.1）．

2.7.3.2.1.2.5.1 日本の被験者における治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR

日本の被験者はすべて，治験前に定期補充療法を受けており，BAX855 による定期補充療法群に割付けられた．よって，治験前及び治験中に定期補充療法を受けた被験者の治験中の ABR については，日本の全被験者の ABR と同じである（Section 2.7.3.2.1.2.1.1，表 2.7.3-37，表 2.7.3-45）．

治験前及び治験中に定期補充療法を受けた全被験者と同様に，ほとんどの日本の被験者で，治験中の ABR は，治験前の ABR と同程度，若しくは少なかった（表 2.7.3-7，表 2.7.3-8，表 2.7.3-46）．

表 2.7.3-8 日本の被験者における治験前の治療及び治験中の治療群別の治験中の ABR［中央値（Q1，Q3）］（PPAS）

Pre-Study Average ABR for Previous 3-6 Mo.	On Prophylaxis Before and On Prophylaxis During
<1	0.0 (0.0 ; 4.8) n=3
1 to <3	5.8 (5.8 ; 5.8) n=1
3 to <5	3.8 (2.1 ; 5.6) n=2
5 to <7	10.4 (10.4 ; 10.4) n=1
7 to <10	2.0 (0.0 ; 4.0) n=2
<10	NA
10 to <20	3.6 (3.6 ; 3.6) n=1
20 to <30	NA
30 to <40	NA
40 to <50	8.3 (8.3 ; 8.3) n=1
50 to <60	NA
60 to <70	NA
70 to <80	NA
80 to<90	NA

出典：表 2.7.3-45
Abbreviations: n: number of subjects; NA: not applicable.

2.7.3.2.1.3 副次評価項目

出血の治療に必要とされた投与回数，出血の治療成功率を含む，有効性の副次評価項目の結果を表 2.7.3-9 に示す．結果の詳細については，次項以降に記載する．

表 2.7.3-9 出血の治療における有効性

Site of bleeding episode		All	Joint	Non-joint
Number of bleeding episode treated		518	394	124
Number of infusions to treat bleeding episodes	1 infusions:	85.5%	85.8%	84.7%
	2 infusions:	10.4%	10.7%	9.7%
	Total (1 or 2 infusions):	95.9%	96.4%	94.4%
Rate of success to treat bleeding episodes*	Excellent or good	96.1%	97.0%	93.5%

* Excellent defined as full relief of pain and cessation of objective signs of bleeding; Good defined as definite pain relief and/or improvement in signs of bleeding

出典：CSR 261201 表 81

2.7.3.2.1.3.1 BAX855 の出血の治療成功率

出血の治療のための投与後 24 時間に，有効性評定尺度を用い「著効」又は「有効」と判定された出血の治療を成功と定義した（CSR 261201 Section 9.4.1.3 表 2.7.3-10）．成功率（95% CI）は一般化推定方程式モデルのフレームワーク内で推定した．このモデルでは，治療群（出血時補充療法 対 定期補充療法），出血の種類（関節内出血 対 関節以外の出血）と重症度を固定効果，及び被験者を変量効果として考慮した．

表 2.7.3-10 出血事象の治療の有効性評定尺度

著効	単回投与のみで疼痛の明らかな消失及び出血の客観的徴候（例：腫脹，圧痛及び関節内出血時の場合は関節可動域の制限）の明らかな改善が得られた．出血を抑制するために追加投与の必要はない．止血の維持のために追加投与しても，このスコアは影響を受けることはない．
有効	単回投与後に疼痛の軽減及び/又は出血の客観的徴候の改善がみられた．明らかな改善を得るために 2 回以上の投与を必要とする場合がある．
やや有効	単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び/又は軽度な軽減，及び出血の客観的徴候のある程度の改善がみられた．明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする．
無効	出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した．

PPAS において 1 回以上の出血を経験した被験者 70 例における推定成功率は 0.97（95% CI：0.94～0.98）であった．片側検定の p 値（p＜0.0001）から，「著効」又は「有効」と判定された割合が 70% を有意に上回ったことが示された（表 2.7.3-33）．

青年期及び成人患者で，BAX855 による出血の治療が「著効」又は「有効」と判定された割合の点推定値は，以下の通りであった（表 2.7.3-33）．

- 12～18 歳未満の患者（14 例）： 点推定値 0.98（95% CI：0.90～0.99），p＝0.0002
- 18～65 歳の患者（56 例）： 点推定値 0.98（95% CI：0.92～0.99），p＜0.0001

FAS における出血の治療成功率は，年齢グループ別の結果も含め，PPAS と同程度の結果であった（CSR 261201 表 22）．

2.7.3.2.1.3.2 出血の治療における有効性

出血部位（関節内，関節以外，不明），出血原因（自然/原因不明，外傷性），重症度（軽症，中等症，重症）及び治療群（定期補充療法群，出血時補充療法群）により出血を特徴付け，出血の治療における BAX855 の止血効果を，3 つの副次評価項目（出血の治療に必要とされた投与回数，止血効果の判定，及び出血の治療に必要とされた総投与量）によって評価した．

PPAS において，OPE 中に 518 回の出血（定期補充療法群：157 回，出血時補充療法群：361 回）が認められた（表 2.7.3-34）．ただし，定期補充療法群の被験者 101 例中 40 例（39.6%）には，治療期間中に出血が認められなかった．出血時補充療法群に割付けられた 17 例（FAS）は，すべて PPAS に含まれた（表 2.7.3-35）．

同様に，FAS においては，OPE 中に 591 回の出血（定期補充療法群：230 回，出血時補充療法群：361 回）が認められた（CSR 261201 表 28）．定期補充療法群の被験者 120 例中 45 例（37.5%）には，出血が認められなかったが，出血時補充療法群の被験者 17 例すべてに出血が認められた（CSR 261201 表 30）．

2.7.3.2.1.3.2.1 出血部位及び出血原因別の出血の治療

PPAS において，治験中に合計 518 回の出血（関節内出血：394 回，関節以外の出血：124 回）が認められた．このうち 321 回は自然出血/原因不明の出血，197 回は外傷性出血であった（CSR 261201 表 81 及び CSR 261201 表 84）．

出血部位や出血原因にかかわらず，ほとんどの出血［すべての出血部位及び出血原因の 95.9%（497/518 回）の出血］は 1 又は 2 回の投与により治療された．また，85.5%（443/518 回）の出血は 1 回の投与で治療された．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血においても同様にほとんどの出血が 1 又は 2 回の投与により治療された（表 2.7.3-11）．

表 2.7.3-11 出血の治療に必要とされた投与回数及び割合
（PPAS）

Number of Infusions	Site		Cause		All
	Joint n (%)	Non-Joint n (%)	Spontaneous/ Unknown n (%)	Injury n (%)	n (%)
1	338 (85.8)	105 (84.7)	280 (87.2)	163 (82.7)	443 (85.5)
2	42 (10.7)	12 (9.7)	29 (9.0)	25 (12.7)	54 (10.4)
3	10 (2.5)	4 (3.2)	10 (3.1)	4 (2.0)	14 (2.7)
≥4	4 (1.0)	3 (2.4)	2 (0.6)	5 (2.5)	7 (1.4)

出典：CSR 261201 表 81

出血の治療に必要とされた投与回数は，関節内出血［平均値（SD）：1.2（0.6）回，中央値：1.0（範囲：1～6）回］と関節以外の出血［平均値（SD）：1.3（0.9）回，中央値：1.0（範囲：1～8）回］で同程度であった（CSR 261201 表 84）．

投与 24 時間後の止血効果は，治療が行われたほとんどの出血［すべての出血部位及び出血原因の 96.1%（498/518 回）の出血］が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された．関節内，関節以外，自然出血/原因不明，及び外傷性のいずれの出血についても同様にほとんどの出血が「著効」又は「有効」と判定された（表 2.7.3-12）．

表 2.7.3-12 投与 24 時間後の出血部位及び出血原因別の止血効果
（PPAS）

Efficacy Rating	Site		Cause		All
	Joint n (%)	Non-Joint n (%)	Spontaneous/ Unknown n (%)	Injury n (%)	n (%)
Excellent	162 (41.1)	57 (46.0)	122 (38.0)	97 (49.2)	219 (42.3)
Good	220 (55.8)	59 (47.6)	190 (59.2)	89 (45.2)	279 (53.9)
Fair	11 (2.8)	4 (3.2)	7 (2.2)	8 (4.1)	15 (2.9)
None	1 (0.3)	2 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (0.6)
Not Reported	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)

出典：CSR 261201 表 81

止血効果の判定が「やや有効（Fair）」又は「無効（None）」であった出血については，Section 2.7.3.2.1.3.2.4 に記載する．

出血の治療に必要とされた総投与量は，関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血においても同程度であった（表 2.7.3-13）．

表 2.7.3-13 出血部位及び出血原因別の出血の治療に必要とされた投与量（IU/kg）の平均値（SD）
（PPAS）

Statistics	Site		Cause		All
	Joint	Non-Joint	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Mean (SD)	35.7 (22.6)	42.5 (41.5)	35.7 (27.6)	40.1 (29.5)	37.3 (28.4)

出典：CSR 261201 表 81

12～18 歳未満の患者：青年期患者において合計 83 回の出血が発現した．そのうち 52 回は関節内出血で，31 回は関節以外の出血であった．また，自然/原因不明の出血及び外傷性出血はそれぞれ 40 及び 43 回であった．出血部位や出血原因にかかわらず，ほとんどの出血［97.6%（81/83 回）］は 1 又は 2 回の投与により治療された［88.0%（73/83 回）の出血は 1 回の投与で治療された］．投与回数の平均値（SD）は 1.2（0.8）回，中央値は 1.0（範囲：1～6）回であった（CSR 261201 表 84）．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血についても同様にほとんどが 1 又は 2 回の投与により治療された（CSR 261201 表 81）．止血効果は，治療が行われた出血のほとんど［すべての出血部位及び出血原因の 97.6%（81//83 回）の出血］が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血についても同様にほとんどの出血が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された．すべての出血部位及び出血原因を含め，出血の治療に必要とされた投与量の平均値（SD）は，40.4（31.4）IU/kg で，中央値（Q1，Q3）は 31.4（29.1，41.8）IU/kg であった．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血の治療に必要とされた投与量は同程度であった（CSR 261201 表 81）．

18～65 歳の患者：成人患者において合計 435 回の出血が発現した．そのうち 342 回は関節内出血で，93 回は関節以外の出血であった．また，自然/原因不明の出血及び外傷性出血については，それぞれ 281 及び 154 回であった．出血部位/出血原因にかかわらず，ほとんどの出血［95.6%（416/435 回）］は 1 又は 2 回の投与により治療された［85.1%（370/435 回）の出血は 1 回の投与で治療された］．投与回数の中央値は 1.0（範囲：1～8）回であった（CSR 261201 表 84）．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血についても同様にほとんどの出血が 1 又は 2 回の投与で治療された（CSR 261201 表 81）．止血効果は，治療が行われた出血のほとんど［すべての出血部位/出血原因の 95.9%（417/435 回）の出血］が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血についても同様にほとんどの出血が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された．すべての出血部位/出血原因を含め，出血の治療に必要とされた投与量の平均値（SD）は 36.8（27.8）IU/kg で，中央値（Q1，Q3）は 29.2（19.7，46.5）IU/kg であった．関節内，関節以外，自然/原因不明，及び外傷性のいずれの出血の治療に必要とされた投与量は同程度であった（CSR 261201 表 84）．

FAS における出血の治療に関する有効性の結果（投与回数，止血効果の判定及び投与量）は，年齢グループ別を含めて，PPAS の有効性と同程度の結果であった（CSR 261201 表 26 及び CSR 261201 表 29）．

2.7.3.2.1.3.2.2 重症度別の出血の治療

518 回の出血（PPAS）のうち，245 回は軽症，238 回は中等症，35 回は重症であった（CSR 261201 表 82）．治療群に関わらず出血の重症度は，同程度であった．また，出血の重症度が高いほど，多くの投与が行われた（表 2.7.3-14）．定期補充療法群及び出血時補充療法群では，軽症及び中

等症出血の治療に必要とされた投与回数の割合が同程度であったが，重症出血については，定期補充療法群より出血時補充療法群で投与回数が多くなった．ただし，重症出血は 35 回と少なかったため，意義のある結論には至らなかった．

表 2.7.3-14 重症度別 出血の治療に必要とされた投与回数及び割合（PPAS）

Treatment Regimen	Number of Infusions	Severity of Bleeding Episode			All
		Minor N=245 (%)	Moderate N=238 (%)	Severe N=35 (%)	N=518 (%)
Total	1	239 (97.6)	182 (76.5)	22 (62.9)	443 (85.5)
	2	5 (2.0)	42 (17.6)	7 (20.0)	54 (10.4)
	3	1 (0.4)	9 (3.8)	4 (11.4)	14 (2.7)
	≥4	0 (0.0)	5 (2.1)	2 (5.7)	7 (1.4)
Prophylaxis	1	57 (91.9)	61 (71.8)	7 (70.0)	125 (79.6)
	2	4 (6.5)	15 (17.6)	2 (20.0)	21 (13.4)
	3	1 (1.6)	6 (7.1)	1 (10.0)	8 (5.1)
	≥4	0 (0.0)	3 (3.5)	0 (0.0)	3 (1.9)
On-Demand	1	182 (99.5)	121 (79.1)	15 (60.0)	318 (88.1)
	2	1 (0.5)	27 (17.6)	5 (20.0)	33 (9.1)
	3	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (12.0)	6 (1.7)
	≥4	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (8.0)	4 (1.1)

出典：CSR 261201 表 82

PPAS において, 出血の治療のための 1 回当たりの投与量は, 出血の重症度が高いほど増加し（表 2.7.3-15），各重症度（軽症，中等症，重症）における出血の治療のための 1 回当たりの投与量は，定期補充療法群より出血時補充療法群で少なかった．定期補充療法群における出血の治療のための 1 回当たりの投与量［平均値（SD）］は，軽症出血で 33.3（10.5）IU/kg，中等症出血で 36.3（10.5）IU/kg，重症出血で 42.8（9.2）IU/kg であった．これに対して，出血時補充療法群における出血の治療のための 1 回当たりの投与量［平均値（SD）］は，軽症出血で 25.3（10.5）IU/kg，中等症出血で 30.2（11.2）IU/kg，重症出血で 34.4（10.0）IU/kg であった．

12～18 歳未満の患者：定期補充療法群の青年期患者における出血の治療のための 1 回当たりの投与量［平均値（SD）］は，軽症出血［39.3（7.4）IU/kg］及び中等症出血［36.8（10.1）IU/kg］と比較して，重症出血［46.7（3.8）IU/kg］で多く，全被験者の結果と一致していた（表 2.7.3-30）．これに対して，出血時補充療法群の青年期患者では，1 回当たりの投与量［平均値（SD）］は，軽症出血［27.4（5.6）IU/kg］，中等症出血［27.1（5.2）IU/kg］，及び重症出血［27.2（6.5）IU/kg］のいずれの重症度においても同程度であった．

18～65 歳の患者：成人患者においては，全被験者と同程度の結果であった（表 2.7.3-31）．

表 2.7.3-15 出血の治療のための投与 1 回当たりの投与量（年齢グループ別及び出血の重症度別）（PPAS）

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=245 n (%)	Moderate N=238 n (%)	Severe N=35 n (%)	N=518 n (%)
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	62	85	10	157
		Mean (Std)	IU/kg	33.3 (10.5)	36.3 (10.5)	42.8 (9.2)	35.5 (10.6)
		Median	IU/kg	35.8	39.3	44.3	37.7
		Q1 ; Q3	IU/kg	24.2 ; 43.0	26.1 ; 43.8	42.8 ; 46.7	26.1 ; 43.7
		Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 54.3	8.4 ; 58.8	25.3 ; 56.9	8.4 ; 58.8
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	183	153	25	361
		Mean (Std)	IU/kg	25.3 (10.5)	30.2 (11.2)	34.4 (10.0)	28.0 (11.1)
		Median	IU/kg	24.2	28.3	34.9	25.6
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.7 ; 30.9	21.7 ; 38.2	26.5 ; 36.4	17.3 ; 36.3
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 50.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	245	238	35	518
		Mean (Std)	IU/kg	27.3 (11.0)	32.4 (11.3)	36.8 (10.4)	30.3 (11.5)
		Median	IU/kg	25.5	30.9	36.4	29.0
		Q1 ; Q3	IU/kg	16.9 ; 37.6	23.0 ; 43.1	29.0 ; 44.5	20.0 ; 39.2
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 54.3	8.4 ; 58.8	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4

出典：表 2.7.3-30

出血の重症度が高いほど，止血効果の評価は低かったが，治療が行われた出血のほとんどが，重症度に関わらず「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された（表 2.7.3-16）．軽症及び中等症出血の治療では，定期補充療法群及び出血時補充療法群の投与回数は同程度であったが，重症出血の治療では，定期補充療法群より出血時補充療法群で投与回数が多かった．軽症出血の治療が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された割合は，定期補充療法群及び出血時補充療法群で同程度であったが，重症出血の治療を「やや有効（Fair）」と判定した割合は，定期補充療法群より出血時補充療法群で高かった．

表 2.7.3-16 出血の重症度別の止血効果
（PPAS）

Treatment Regimen	Efficacy Rating	Severity of Bleeding Episode			All
		Minor N=245 (%)	Moderate N=238 (%)	Severe N=35 (%)	N=518 (%)
Total	Excellent	122 (49.8)	91 (38.2)	6 (17.1)	219 (42.3)
	Good	121 (49.4)	137 (57.6)	21 (60.0)	279 (53.9)
	Fair	0 (0.0)	10 (4.2)	5 (14.3)	15 (2.9)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	3 (0.6)
	Not Reported	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
Prophylaxis	Excellent	38 (61.3)	30 (35.3)	0 (0.0)	68 (43.3)
	Good	22 (35.5	51 (60.0)	8 (80.0)	81 (51.6)
	Fair	0 (0.0)	4 (4.7)	1 (10.0)	5 (3.2)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (0.6)
	Not Reported	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
On-Demand	Excellent	84 (45.9)	61 (39.9)	6 (24.0)	151 (41.8)
	Good	99 (54.1)	86 (56.2)	13 (52.0)	198 (54.8)
	Fair	0 (0.0)	6 (3.9)	4 (16.0)	10 (2.8)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (0.6)
	Not Reported	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：CSR 261201 表 82

止血効果について，「やや有効（Fair）」又は「無効（None）」と判定された出血については，Section 2.7.3.2.1.3.2.4 に記載する．

出血の治療に必要とした投与量は，出血の重症度が高くなるほど増加した（表 2.7.3-17）．軽症及び中等症出血の治療に必要とした投与量は，定期補充療法群より出血時補充療法群で少なかった．一方，重症出血の発現率は，両治療群で同程度であったが［定期補充療法群：10/157 回（6.4%），出血時補充療法群：25/361 回（6.9%）］，重症出血の治療に必要とした投与量は，両治療群で同程度であった．止血効果については，「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された出血の割合は，両治療群で同程度であった（定期補充療法群：94.9%，出血時補充療法群：96.7%）．

表 2.7.3-17 重症度別に示した出血の治療に必要とされた投与量（IU/kg）（PPAS）

Treatment Regimen	Statistics	Severity of Bleeding Episode			All
		Minor	Moderate	Severe	
All	N	245	238	35	518
	Mean (SD)	28.1 (12.5)	43.1 (28.2)	63.0 (63.9)	37.3 (28.4)
	Median (Q1 : Q3)	25.8 (16.9 ; 38.2)	39.9 (23.2 ; 49.4)	44.5 (36.4 ; 73.3)	30.9 (21.6 ; 45.3)
Prophylaxis	N	62	85	10	157
	Mean (SD)	36.2 (14.7)	52.6 (36.6)	59.2 (29.3)	46.6 (30.5)
	Median (Q1 : Q3)	37.6 (26.1 ; 43.7)	43.9 (37.6 ; 52.9)	45.4 (43.4 ; 87.0)	42.9 (29.5 ; 48.0)
On-Demand	N	183	153	25	361
	Mean (SD)	25.4 (10.4)	37.8 (20.4)	64.4 (73.9)	33.3 (26.5)
	Median (Q1 : Q3)	25.3 (15.7 ; 30.9)	30.9 (22.7 ; 49.2)	43.2 (36.3 ; 66.8)	26.4 (19.2 ; 40.8)

出典：CSR 261201 表 82

12～18 歳未満の被験者：青年期患者に認められた 83 回の出血のうち，43 回が軽症，35 回が中等症，5 回が重症であった（CSR 261201 表 82）．定期補充療法群の青年期患者が出血の治療に必要とした投与回数は，全被験者と同程度の結果であったが，出血時補充療法群の青年期患者では軽症，中等症及び重症を含め，すべての出血（100%）が 1 回の投与で治療されていた．止血効果の判定については，出血時補充療法群の青年期患者で重症度にかかわらず「有効（Good）」の判定が多かった．定期補充療法群の青年期患者では，軽症出血で「著効（Excellent）」，中等症出血で「有効（Good）」の判定が多く，重症出血（2 回）については「有効（Good）」と判定された．1 回の出血に必要とした総投与量は，いずれの重症度においても，出血時補充療法群より定期補充療法群で多かった．

18～65 歳の被験者:成人被験者における重症度及び治療群別の出血の治療の有効性については，全被験者と同程度の結果であった（CSR 261201 表 82）．

FAS における重症度及び治療群別の出血の治療の有効性については，年齢グループ別も含めて，PPAS と同程度の結果であった（CSR 261201 表 27）．

2.7.3.2.1.3.2.3 治療群別の出血の治療

出血の治療に関する有効性（投与回数及び止血効果の判定）は，定期補充療法群及び出血時補充療法群で同程度であり，年齢グループ別も含めて，PPAS 及び FAS で類似した結果が得られた（表 2.7.3-34 及び CSR 261201 表 28）．

PPAS において，1 回の出血の治療に必要とした総投与量は，出血時補充療法群［平均値（SD）：33.3（26.5）IU/kg，中央値（Q1，Q3）：26.4（19.2，40.8）IU/kg］より定期補充療法群［平均値（SD）：46.6（30.5）IU/kg，中央値（Q1，Q3）：42.9（29.5，48.0）IU/kg］で多かった．（表 2.7.3-34）．

2.7.3.2.1.3.2.4 出血の治療の止血効果を「やや有効（Fair）」又は「無効（None）」と判定した被験者

治験実施計画書により，止血効果の「やや有効（Fair）」の判定は，単回投与後に疼痛の軽減の見込み及び（又は）軽度な軽減，並びに出血の客観的徴候のある程度の改善がみられ，かつ明らかな改善を得るまでに 2 回以上の投与を必要とする場合とし，「無効（None）」の判定は，出血の客観的徴候の改善が得られなかった又は症状が悪化した場合とした．止血効果の判定は，治療開始後 24（±2）時間に行った．止血効果を「やや有効（Fair）」又は「無効（None）」と判定した被験者については，外傷性及び重症出血に対して，適切な止血を行ったにも関わらず，疼痛が長時間持続したことが，「やや有効」又は「無効」と判定した主な理由であったことが示唆される．また，これらの判定は，標的関節での出血又は止血の確認が困難な箇所からの出血（例：扁桃出血）に起因するものと考えられる．さらに，低用量による初回投与及び投与間隔の延長（例えば，1 回の出血に対する投与間隔が 24 時間を超えた場合）が，止血の遅れ並びに出血に関連する症状の消失の遅れとなったと考える．（止血効果を「やや有効（Fair）」又は「無効（None）」と判定した被験者の詳細については，CSR 261201 Section 14.3 を参照のこと．）

2 例の被験者において，中等症（1 回）及び重症（2 回）出血に対するアドベイトによるレスキュー療法の報告があった（CSR 261201 Listing 14）．

［出血の解剖学的部位，カテゴリー（関節内，関節以外），原因（自然，外傷性）及び重症度（軽症，中等症，重症）を含む，すべての出血の詳細については CSR 261201 Listing 12 を参照のこと．］

2.7.3.2.1.3.2.5 日本の被験者における出血の治療の有効性

日本の被験者に発現した 13 回の出血が BAX855 により治療され，そのうち 12 回の出血については 1 回の投与で治療され，残りの 1 回の出血は 2 回の投与で治療された（表 2.7.3-42）．1 回の出血の治療に必要とされた BAX855 の総投与量の平均値（SD）は 33.5（14.9）IU/kg，中央値（Q1，Q3）は 32.5（21.6，37.7）IU/kg であり，出血部位又は原因に関わらず類似した結果が得られた（表 2.7.3-42）．日本の被験者において出血の治療に必要とされた BAX855 の投与回数，並びに BAX855 の総投与量の平均値及び中央値は，全被験者と同程度の結果であった（Section 2.7.3.2.1.3.2.1）．

日本の被験者において BAX855 の止血効果は，12/13 回（92.3%）が「著効（Excellent）」と判定され，残りの 1 回の出血については効果判定が報告されなかった（表 2.7.3-43）．全被験者における止血効果は，出血の 96.1%が「著効（Excellent）」又は「有効（Good）」と判定された（Section 2.7.3.2.1.3.2.1）．

日本の被験者において BAX855 により治療された 13 回の出血のうち，7 回は軽症で，6 回は中等症であった．1 回の出血の治療に使用された総投与量の平均値（SD）は，軽症及び中等症出血でそれぞれ 34.7（19.6）IU/kg 及び 32.1（8.3）IU/kg で，中央値（Q1，Q3）は，軽症及び中等症出血でそれぞれ 32.5（18.9，45.2）IU/kg 及び 36.0（21.7，37.7）IU/kg であった．日本の被験者において，BAX855 により治療された軽症出血の 85.7%及び中等症出血の 100%は，1 回の投与で消失した（表 2.7.3-42）．これらの結果は，定期補充療法群の全被験者（PPAS）における，1 回当たりの投与量と大きな違いはなく，出血の治療のための 1 回当たりの投与量と同程度であった．全被験者における出血の治療のための 1 回当たりの投与量の平均値（SD）は，軽症出血では 33.3（10.5）IU/kg，中等症出血では 36.3（10.5）IU/kg であり，中央値（Q1，Q3）は軽症出血では 35.8（24.2，43.0）IU/kg，中等症出血では 39.3（26.1，43.8）IU/kg であった（Section 2.7.3.2.1.3.2.2）．日本の被験者の出血回数が限られていたため，日本の被験者と全被験者の止血効果を比較する統計学的解析は行っていない．

2.7.3.2.1.3.3 出血の発現間隔

PPAS において，合計 40 例（39.6%）の定期補充療法群の被験者に出血が認められなかったが，出血時補充療法群のすべての被験者には，1 回以上の関節内出血（自然/原因不明の出血）が認められた（表 2.7.3-18）．

表 2.7.3-18 出血が認められなかった被験者［カテゴリー及び治療群別］
（PPAS）

Category	Number (%) of subjects on prophylaxis	Number (%) of subjects treated on-demand
All Sites/Causes	40 (39.6)	0 (0.0)
Joint	58 (57.4)	0 (0.0)
Non-joint	62 (61.4)	4 (23.5)
Spontaneous/Unknown	58 (57.4)	0 (0.0)
Injury	57 (56.4)	5 (29.4)

出典： CSR 261201 Table 85

出血の発現間隔は，出血時補充療法群より定期補充療法群で長かった（表 2.7.3-35）．定期補充療法群の被験者の 74%では出血の発現間隔が 2 ヵ月以上であったのに対し，出血時補充療法群では，すべての被験者の出血の発現間隔が 1 ヵ月以下であった（表 2.7.3-19）．

表 2.7.3-19 すべての部位/原因の出血の発現間隔［治療群別］
（PPAS）

Interval	Number (%) of subjects on prophylaxis	Number (%) of subjects treated on-demand
> 6 months	3 (3.0)	0 (0.0)
6 months	17 (16.8)	0 (0.0)
5 months	1 (1.0)	0 (0.0)
4 months	0 (0.0)	0 (0.0)
3 months	9 (8.9)	0 (0.0)
2 months	15 (14.9)	0 (0.0)
≤1 month	16 (15.8)	17 (100.0)

出典： CSR 261201 Table 85

また同様に，関節内及び自然/原因不明の出血の発現間隔についても，出血時補充療法群より定期補充療法群で長かった（表 2.7.3-35）．

12～18 歳未満の被験者：出血時補充療法群の青年期患者は 2 例のみで，この 2 例の出血の発現間隔は 1 ヵ月以下であった．定期補充療法の青年期患者では，4 例（23.5%）において出血が認められず（出血回数 0 回），他の 13 例（76.5%）についても出血の発現間隔は 1 ヵ月以上となった（表 2.7.3-35）．

18～65 歳の被験者：成人患者における出血の発現間隔は，全被験者と類似した結果であった（表 2.7.3-35）．

FAS における出血の発現間隔は, 年齢グループ別も含めて, PPAS と類似した結果であった（CSR 261201 表 30）.

2.7.3.2.1.3.3.1 日本の被験者における出血の発現間隔

FAS 及び PPAS において，日本の被験者 11 例中 3 例（27.3%）には，OPE 中に出血が認められなかった（表 2.7.3-20）.

出血が認められた日本の被験者について，ほとんどの被験者では出血の発現間隔が 1 ヵ月以下～3 ヵ月であった．出血の発現間隔が 1 ヵ月以下だった日本の被験者の割合は，定期補充療法の全被験者と同程度であったが，出血の発現間隔が 6 ヵ月以上だった日本の被験者の割合は，定期補充療法群の全被験者より低かった（表 2.7.3-19，表 2.7.3-20）.

表 2.7.3-20 日本の被験者におけるすべての部位/原因の出血の発現間隔（PPAS）

Interval	Number (%) of subjects
No bleed	3 (27.3)
> 6 months	0 (0.0)
6 months	1 (9.1)
5 months	0 (0.0)
4 months	0 (0.0)
3 months	2 (18.2)
2 months	3 (27.3)
≤1 month	2 (18.2)

出典：表 2.7.3-44

2.7.3.2.1.3.4 BAX855 の体重換算消費量

BAX855 の体重換算消費量は，FAS についてのみ算出した．FAS における BAX855 の体重換算消費量の中央値（Q1，Q3）は，定期補充療法としての投与 1 回当たり 44.59（42.56，46.75）IU/kg，1 回の出血の治療当たり 30.87（21.22，45.22）IU/kg，及び止血維持としての投与が 1 回の出血当たり 29.19（22.26，43.99）IU/kg であった（CSR 261201 表 31）.

BAX855 及びアドベイトの曝露量については, 臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.1.2 に記載する. 定期補充療法としての投与及び出血の治療のための投与についての詳細については CSR 261201 Section 11.3.4 を参照のこと.

2.7.3.2.1.3.4.1 日本の被験者における BAX855 の体重換算消費量

日本の被験者における BAX855 の体重換算消費量［中央値（Q1，Q3）］は，定期補充療法としての投与 1 回当たり 45.23（42.47，46.74）IU/kg，及び 1 回の出血の治療当たり 32.54（21.61，37.66）IU/kg であり，全被験者における結果（中央値）と同程度であった（表 2.7.3-39）.

2.7.3.2.1.3.5 定期補充療法による投与後の経過時間別の出血

定期補充療法を受けた被験者に発現した出血について，直近の投与後からの経過時間の解析を行った. FAS における定期補充療法の投与 1 回当たりの出血の発現率を, 出血原因別に CSR 261201 表 76 に示す.

全出血，自然/原因不明の出血及び外傷性出血において，投与 1 回当たりの出血の発現率が最も高かったのは，投与後 96 時間を超えた時点であった（表 2.7.3-21）.

表 2.7.3-21 直近の投与後の経過時間別 定期補充療法による投与 1 回当たりの出血の発現率（FAS）

	Time Since Last Prophylactic Infusion				
Cause	≤24 h	>24 to ≤48 h	>48 to ≤72 h	>72 to ≤96 h	>96 h
All	0.0080	0.0119	0.0125	0.0079	0.0291
Spontaneous/Unknown	0.0044	0.0068	0.0073	0.0058	0.0179
Injury	0.0036	0.0051	0.0052	0.0021	0.0112

出典：CSR 261201 表 76

2.7.3.2.1.3.6 治験前の定期補充療法の投与頻度の低下

PPAS において，治験中の定期補充療法の投与頻度は，治験前の定期補充療法と比較して，平均値（SD）で 26.67（27.932）%，中央値（Q1，Q3）で 33.70（2.46，36.72）%の低下が認められた（表 2.7.3-29）．また，FAS においても類似した結果が得られた（表 2.7.3-28）.

同様に，安全性解析対象集団（SAS）のほとんどの被験者が，治験中の週 2 回の投与頻度にすることで，治験前と比較し投与頻度を 30%以上減少させることができた（表 2.7.3-31）．治験前及び治験中に定期補充療法を受けていた合計 98 例の被験者における, 治験中の投与頻度の低減率は以下の通りであった：

- 30%以上 ：69 例（70.4%）
- 20～30%未満 ： 1 例（1.0%）
- 10～20%未満 ： 3 例（3.1%）
- 0～10%未満 ：18 例（18.4%）

7 例（7.1%）の被験者については，治験前と比較して，治験中の投与頻度が増加した，又は変わらなかった.

治験中に定期補充療法を受けた被験者のうち，46 例がアドベイト，及び 77 例がアドベイト以外の FVIII 製剤による補充療法を本治験登録前の 1 年間に受けていた（2 例については，アドベイトとアドベイト以外の FVIII 製剤を使用した）（CSR 261201 Listing 8）.

2.7.3.2.1.3.6.1 日本の被験者における治験前の定期補充療法の投与頻度の低下

PPAS の全被験者と同様に，ほとんどの日本の被験者で，治験前の定期補充療法と比較して，BAX855 による定期補充療法の投与頻度で 30%以上の減少が認められた（表 2.7.3-41）.

本治験中の投与頻度の低減率は以下の通りであった：

- 30%以上 9 例（81.8%）

- 0～10%未満　　2 例（18.2%）

2.7.3.2.1.4　その他の有効性の結果

2.7.3.2.1.4.1　Thousand Oaks 及び Neuchâtel で製造した BAX855 のロット間の有効性の比較

261201 試験期間中に，臨床用の BAX855 の製造が，米国カリフォルニア州 Thousand Oaks の施設（TO）からスイス Neuchâtel の施設（NE）に移管された．製剤ロット間の同等性/同質性は，生化学的特性，構造特性及び機能特性の評価によって確認されている（2.3.S.2「原薬の製造」及び 3.2.S.2.6「製造工程の開発の経緯」）．

この製造施設の変更により，261201 試験用の BAX855 は，TO 及び NE から提供された．多くの場合，両施設の治験薬が投与された．261201 試験における BAX855 の投与を製造施設別に評価し，製造施設の変更による臨床的な影響の有無を確認した．TO で製造された治験薬は，定期補充療法として 4,717 回，出血の治療として 647 回投与された．一方，NE で製造された治験薬は，定期補充療法として 1,102 回，出血の治療として 64 回投与された（CSR 261201 表 89）．NE で製造された治験薬の投与が限られていたため, TO で製造された治験薬との統計学的な解析や比較はできなかった．ただし，各被験者の治療プロファイルを視覚的に調査したところ，NE と TO で製造された治験薬の投与後の出血パターンを比較したところ, 差異は認められなかった（CSR 261201 図 28）．いずれの被験者においても，NE で製造された治験薬から TO で製造された治験薬へ意図的に切替えを行ったエビデンスは認められなかった．よって，異なる施設で製造された治験薬ロットの投与を受けた被験者における出血パターンの比較からは，BAX855 の有効性に対する製造施設の影響は認められなかった．

日本の被験者は，TO で製造された BAX855 のみの投与を受けた（CSR 261201 図 28）．

2.7.3.2.1.5　患者報告アウトカム（PRO）

患者報告アウトカムとして, Haemo-SYM 質問票及び SF-36 質問票におけるベースライン来院から治験終了来院までの変化を解析した．これらの項目は，261201 試験の副次評価項目であった．

また, 健康効用, 患者満足度, 患者の活動度及び医療資源の使用に関する経時的な評価を含む, 探索的な患者報告アウトカムについては，CSR 261201 Section 11.3.1.6 を参照のこと．

2.7.3.2.1.5.1　SF-36（Short-Form 36）

SF-36 による評価の各下位尺度スコア及びサマリースコアの変化に関する記述統計量を，治療群別に表 2.7.3-22 に示す．スコアが高いほど HRQoL が良好であり，またスコアの変化量は治験終了時の値からベースライン来院時の値を引いて算出したことから，負の変化量は HRQoL の悪化を示し，正の変化量は HRQoL の改善を示している．

平均すると，定期補充療法群の被験者（96～97 例）からは，SF-36 スコアの 10 項目中 3 項目［日常役割機能（身体）及び体の痛みの下位尺度スコア，並びに身体的側面の QOL サマリースコア］で，HRQoL の平均値の改善（1 ポイント超の変化）が報告された．その他の 7 項目では，スコアの変化はわずか（1 ポイント未満の変化）であった．出血時補充療法群の被験者（12 例）からは，SF-36 スコアの 10 項目中 6 項目［身体機能，日常役割機能（身体），社会生活機能及び心の健康の下位尺度スコア，並びに身体的側面及び精神的側面のサマリースコア］で，平均値の低下（1 ポイント超の変化）が報告された．その他の 4 項目では，スコアの変化はわずか（1 ポイント未満の変化）であった．

表 2.7.3-22 SF-36 質問票のベースライン時から治験終了時までの変化

Score	Treatment Regimen	N	Mean	SD	Min	Median	Max
身体機能 (Physical Functioning)	Prophylaxis	97	0.49	5.27	-18.94	0.00	14.73
	On-demand	12	-2.46	4.29	-8.42	-3.16	6.31
日常役割機能（身体） (Role-physical)	Prophylaxis	97	1.31	7.36	-17.14	0.00	24.49
	On-demand	12	-3.67	9.01	-19.59	-2.45	9.80
体の痛み (Bodily Pain)	Prophylaxis	97	2.08	8.19	-20.29	1.69	24.93
	On-demand	12	0.60	4.44	-4.65	0.00	10.99
全体的健康感 (General Health)	Prophylaxis	96	0.40	6.43	-11.92	0.00	19.07
	On-demand	12	-0.28	9.04	-21.45	2.38	14.30
活力 (Vitality)	Prophylaxis	96	-0.38	7.43	-31.22	0.00	15.61
	On-demand	12	0.26	9.36	-12.49	-3.12	18.73
社会生活機能 (Social Functioning)	Prophylaxis	97	0.90	7.54	-21.82	0.00	27.27
	On-demand	12	-3.18	6.35	-10.91	-2.73	10.91
日常役割機能（精神） (Role Emotional)	Prophylaxis	97	-0.20	8.46	-23.32	0.00	19.44
	On-demand	12	0.65	7.92	-19.44	0.00	11.66
心の健康 (Mental Health)	Prophylaxis	96	0.09	7.26	-25.34	0.00	19.71
	On-demand	12	-3.29	7.95	-19.71	-2.82	5.63
身体的側面の QOL サマリースコア (Physical Component Score)	Prophylaxis	96	1.36	5.76	-17.84	1.79	18.58
	On-demand	12	-1.58	4.97	-10.57	-0.66	4.67
精神的側面の QOL サマリースコア (Mental Component Score)	Prophylaxis	96	-0.37	7.38	-26.77	-0.69	17.70
	On-demand	12	-1.14	5.03	-9.57	-0.81	9.73

出典：CSR 261201 表 64

2.7.3.2.1.5.2 Haemo-SYM 質問票

Haemo-SYM 質問票における出血及び疼痛の重症度スコア, 並びに総合スコアの変化の記述統計量を，治療群別に表 2.7.3-23 に示す．Haemo-SYM 質問票は，スコアが高いほど重症であることを示しており，またスコアの変化量は治験終了時の値からベースライン時の値を引いて算出したことから，負の変化量は症状の軽減（改善）を示し，正の変化量は症状の悪化を示している．

定期補充療法群の被験者（82 例）からは，出血の重症度で−4.17，疼痛の重症度で−1.22 といずれの領域においても平均値の改善が報告され，総合スコアの平均値についても−2.70 と改善した．出血時補充療法の被験者（11 例）からは，出血の重症度で−4.24，総合スコアで−2.20 の平均値の改善が報告された．

表 2.7.3-23 Haemo-SYM 質問票のベースライン時から治験終了時までの変化

Score	Treatment Regimen	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Bleed Severity Total Score	Prophylaxis	82	-4.17	17.05	-53.33	-3.33	43.33
	On-demand	11	-4.24	15.71	-30.00	0.00	23.33
Pain Severity Total Score	Prophylaxis	82	-1.22	12.50	-34.55	-0.91	34.55

Score	Treatment Regimen	N	Mean	SD	Min	Median	Max
	On-demand	11	-0.17	11.88	-18.18	5.45	14.55
Total Score	Prophylaxis	82	-2.70	13.42	-43.94	-2.58	35.61
	On-demand	11	-2.20	10.92	-22.42	0.61	16.21

出典：CSR 261201 表 63

2.7.3.2.1.5.3 患者報告アウトカム：階層的検定

定期補充療法群の PRO の変化量を，出血時補充療法群の PRO の変化量と比較した（治療群間の変化量の差（mean relative change）＝定期補充療法群の変化量－出血時補充療法群の変化量）．よって，SF-36 の各下位尺度スコアで治療群間の変化量の差が正の値となれば，出血時補充療法群と比較して定期補充療法群でより大きな改善が見られたことを示す. Haemo-SYM の各スコアで治療群間の変化量の差が負の値となれば，出血時補充療法群と比較して定期補充療法群でより大きな改善が見られたことを示す．階層的アプローチにより，これら 2 種類の PRO 評価方法でとらえた多数の下位尺度スコアにわたる多様性を説明する．すなわち，あるスコアの治療群間の有意差を有効と見なすのは，階層的な一覧表（hierarchical list）において当該スコアより上位階層の全スコアの変化量に有意差があった場合のみとした（CSR 261201 表 65）．定期補充療法群では，SF-36 の身体的側面のサマリースコア，並びに日常役割機能（身体），身体機能及び社会生活機能の下位尺度スコアにおいて，臨床的に意味があるとするのに十分な改善が報告されたが，出血時補充療法群における変化量との比較では，有意差は認められなかった（表 2.7.3-24）．

表 2.7.3-24 ベースライン来院から治験終了/中止来院までの
スコア変化量の治療群間の差の階層的検定

PRO Domain	Median Difference of Change		
	Point Estimate	95% CI	Statistically Significant
SF-36 Physical Component Score	2.67	-0.47 to 6.20	NO
SF-36 Bodily Pain Score	0.85	-1.69 to 5.07	NA
SF-36 Role-Physical Score	4.90	0.00 to 9.80	NA
Haemo-SYM Pain Severity Score	-1.82	-9.09 to 7.27	NA
Haemo-SYM Bleed Severity Score	0.00	-10.00 to 10.00	NA
SF-36 General Health Score	0.00	-4.77 to 3.81	NA
SF-36 Physical Functioning Score	4.21	0.00 to 6.31	NA
SF-36 Mental Component Score	0.82	-2.54 to 4.29	NA
SF-36 Social Functioning Score	5.45	0.00 to 5.45	NA
SF-36 Vitality Score	0.00	-5.20 to 6.24	NA
SF-36 Role Emotional Score	0.00	-3.89 to 0.00	NA
SF-36 Mental Health Score	2.82	-2.82 to 8.45	NA

出典：CSR 261201 表 65

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

現在，完了した 2 試験からデータが得られている．BAX855 の有効性を評価したのは 1 試験［第 II/III 相臨床試験（主要試験，261201 試験）］のみであるため，BAX855 の総合有効性概要（ISE）

は作成していない．261101 及び 261201 試験から得らた PK，有効性及び安全性に関する結果の報告を，臨床に関する概括評価及び臨床概要に示した．

2.7.3.3.1　試験対象集団

有効性に関するデータを収集した 261201 試験は，FVIII 製剤による治療歴のある 12～65 歳の重症型血友病 A（FVIII 1%未満）患者を対象に実施した．本剤の臨床試験における選択基準及び除外基準の詳細については，CSR 261201 Section 9.3 及び CSR 261101 Section 9.3 を参照のこと．また，患者の構成及び BAX855 への曝露については，臨床的安全性の概要 Section 2.7.4.1 を参照のこと．

さらに，BAX855 の有効性を評価する臨床試験として，261302 試験（第 IIIb 相臨床試験，261201 試験の継続試験）及び 261204 試験（周術期管理における BAX855 の有効性を評価するための第 III 相臨床試験）が進行中であるが，現在，これらの試験の有効性に関するデータは得られていない．

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

該当なし．現在，有効性の評価を行ったのは 261201 試験のみである．

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

261201 試験では，有効性の主要評価項目及び副次評価項目を，年齢グループ別（12～18 歳未満及び 18 歳～65 歳）に解析し，結果については，Section 2.7.3.2.1.1.1 に ABR，Section 2.7.3.2.1.2 に ABR の記述的解析，また Section 2.7.3.2.1.3 には副次評価項目を示した．主要評価項目である ABR の人種別の解析結果を，Section 2.7.3.2.1.1.1 に示した．なお，本治験においては，部分評価集団の解析について十分な検出力がないため，記述的に示した．

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

該当なし．現在，有効性の結果が得られている本剤の臨床試験は，比較対照試験である．

2.7.3.5　有効性の持続及び/又は効果の持続

2.7.3.5.1　定期補充療法

定期補充療法として，本剤を 45±5 IU/kg の用量で，週 2 回（3～4 日に 1 回）投与する．

この用法・用量は，ほとんどの被験者で常に 1%を超える FVIII 活性を確実に維持できるように選択された[1)2)]．また用量は，第 I 相，用量漸増，クロスオーバー試験（261101 試験）において，アドベイトと比較して BAX855 では血漿中半減期（$T_{1/2}$）が延長し，補正回収率（IR）が高値であったことに基づき算出した（「臨床薬理の概要」表 2.7.2-2）．また，261101 試験における安全性評価では，本剤は検討した 2 つの用量（30±3 及び 60±6 IU/kg）において安全で，忍容性が良好であることが示された（「臨床的安全性の概要」Section 2.7.4.2.1，2.7.4.3.1 及び 2.7.4.4.1）．

第 II/III 相臨床試験（主要試験，261201 試験）では，本剤による 40～50 IU/kg，週 2 回の定期補充療法の有効性が示された．本治験では，被験者のほとんどが治験実施計画書に従い，予定された本剤の定期補充療法（45±5 IU/kg，週 2 回）を受けていたと考えられる．FAS において，定期補充療法による 1 週間当たりの投与回数の平均値（SD）は 1.86（0.31）回，1 回当たりの投与量の平均値（SD）は 44.36（3.88）IU/kg であった（表 2.7.3-27）．261201 試験の有効性の主要評価項目は，PPAS 及び FAS において達成された（詳細については Section 2.7.3.2.1.1 を参照）．PPAS

における ABR の平均値（95%CI）は，出血時補充療法群（17 例）で 42.5（27.6，65.4）回であったのに対し，定期補充療法群（101 例）では 3.5（2.8，4.4）回であった（CSR 261201 表 19）．261201 試験における有効性の副次評価項目の結果は，45±5 IU/kg の本剤による定期補充療法の有効性を裏付けるものであった（詳細については，Section 2.7.3.2.1 を参照）．

2.7.3.5.2　出血の治療

出血の治療のための BAX855 投与量は，出血の重症度及び種類に基づいて決定する（表 2.7.3-25 のガイダンス参照）．このガイダンスに従って，261201 試験の PPAS の全被験者において出血の治療に用いられた 1 回当たりの投与量の平均値（SD）は 30.3（11.5）IU/kg，中央値（範囲）は 29.0（6.8～61.4）IU/kg であった（表 2.7.3-31）．

血漿中の FVIII 活性は，目標値以上に維持する．患者によって薬物動態（半減期，*in vivo* 回収率など）及び臨床的な反応が異なるため，本剤の投与量及び投与頻度は各患者の臨床反応に基づいて決定する．

表 2.7.3-25 出血の治療のための投与

出血の種類	必要とされる FVIII レベル (IU/dL or %)	投与量 (IU/kg)	投与頻度
軽症 初期の関節内出血，軽度の筋肉内出血，軽度の口腔内出血（鼻出血を含む）	20～40	10～20	12～24 時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う．
中等症 中等度の筋肉内出血，口腔内出血，著明な/より広範な関節内出血，及び既知の外傷	30～60	15～30	12～24 時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う．
重症/生命を脅かす出血 消化管出血，頭蓋内出血，腹腔内出血，胸郭内出血，中枢神経系の出血，咽頭後隙/後腹膜腔又は腸腰筋鞘内の出血，骨折，頭部外傷	60～100	30～60	8～12 時間の間隔で追加投与を出血が消失するまで行う．

予想される *in vivo* での FVIII のピーク上昇値は，単位を IU/dL［又は正常値に対する割合（%）］とし，次の式を用いて算出する．

FVIII の推定上昇値（IU/dL 又は%）＝［総投与量（IU）/体重（kg）］×2（IU/dL）/（IU/kg）

目標とする *in vivo* での FVIII ピーク上昇値を達成するための投与量は，次の式を用いても算出することができる．

投与量（IU）＝体重（kg）×目標とする FVIII の上昇値（IU/dL 又は%）×0.5（IU/kg）/（IU/dL）

261201 試験では出血の治療における本剤の有効性が示され，当該治験中の出血は表 2.7.3-25 と同様の治療ガイダンスに従って治療した（CSR 261201 Section 9.4.1.3）．定期補充療法群の被験者における，出血の治療に用いた投与量の平均値（SD）は，軽症出血で 36.2（14.7）IU/kg，中等症出血で 52.6（36.6）IU/kg，重症出血で 59.2（29.3）IU/kg，すべての出血では 46.6（30.5）IU/kg であった（CSR 261201 表 82）．出血時補充療法群の被験者で，1 回の出血の治療に用いた投与量の平均値（SD）は，軽症出血で 25.4（10.4）IU/kg，中等症出血で 37.8（20.4）IU/kg，重症出血で 64.4

（73.9）IU/kg，すべての出血では 33.3（26.5）IU/kg であった（CSR 261201 表 82）．被験者 70 例（PPAS）の出血の治療における本剤の推定成功率は 0.97，その 95%CI は 0.94～0.98 であり，片側検定の p 値（p＜0.0001）より，「著効」又は「有効」と判定された割合は，臨床的に許容できる最低限の成功率とされる 70%を有意に上回ると考えられる（表 2.7.3-33）．出血の治療における本剤の止血効果の詳細については，Section 2.7.3.2.1 に記載する．

2.7.3.6　有効性の持続及び/又は効果の耐性

261201 試験のデータにより，本剤の PK 特性は，治療開始時及び 50 ED 以上経過後の両時点で類似していることが示された（「臨床薬理の概要」 Section 2.2 参照）．PK パラメータは，FVIII 製剤の有効性の代替マーカとして一般に認められており [3)]，これらのデータより，本剤の有効性は長期間の治療による影響を受けないことが示唆される．

2.7.3.7 参考文献

1. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe haemophilia A. J.Thromb.Haemost. 2009;7:413-420.
2. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method . Biologics. 2014;2014:115-127.
3. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products. CPMP/BPWG/198/95/Rev 1. 10-19-2000. London, European Medicine Agency (EMEA).
   Link to Publisher´s Site:
   http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003621.pdf

2.7.3.8 付録

2.7.3.8.1 全体的な解析

表 2.7.3-26 治療の遵守状況の概要［有効性観察期間（OPE）］（261201 試験，FAS）

治療レジメン	投与理由	Compliance Criterion	n of N (%)
定期補充療法	定期補充	OPE 中，5 日以上の投与間隔が 3 日以下であった	107 of 120 (89.2)
		OPE 中，1 日当たり 35 IU/kg 未満であった投与が 10%以下であった	116 of 120 (96.7)
		OPE 中，1 日当たり 55 IU/kg 超であった投与が 10%以下であった	118 of 120 (98.3)
		上記すべてを満たした	103 of 120 (85.8)
	破綻出血	軽症出血で 5 IU/kg 未満，中等症出血で 10 IU/kg 未満，及び重症出血で 25 IU/kg 未満の投与量で治療を行った出血（軽症/中等症/重症）が 5 回以下であった	120 of 120 (100.0)
	すべての投与理由	上記すべてを満たした	103 of 120 (85.8)
出血時補充療法	急性出血	軽症出血で 5 IU/kg 未満，中等症出血で 10 IU/kg 未満，及び重症出血で 25 IU/kg 未満の投与量で治療を行った出血（軽症/中等症/重症）が 5 回以下であった	17 of 17 (100.0)

[generated by 261201_csra_exc.sas]

出典：CSR 261201 表 36

表 2.7.3-27 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）

Parameter	Statistics	Units	Prophylactic Period		On-Demand Period
			Prophylactic infusions	Break-through Bleeds	Bleeding episodes
Age Group = All					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	120	NA	17
	Mean (SD)	Months	5.94 (1.14)	NA	6.31 (0.41)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (1.35)	NA	NA
	Median	Infusions	8.53	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.20; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.29; 9.11	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.31)	NA	NA
	Median	Infusions	1.96	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.89; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.07; 2.10	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Days	4.90 (9.66)	NA	NA
	Median	Days	3.57	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.71	NA	NA
	Min; Max	Days	3.34; 105.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	44.36 (3.88)	NA	NA
	Median	IU/kg	44.83	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	44.19 to 45.43	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	43.23; 46.62	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	16.69; 53.37	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	65	17

表 2.7.3-27 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）
〔続き〕

Parameter	Statistics	Units	Prophylactic Period		On-Demand Period
			Prophylactic infusions	Break-through Bleeds	Bleeding episodes
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.37 (0.80)	1.21 (0.35)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.04
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.14	1.00 to 1.22
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	65	17
	Mean (SD)	IU/kg	NA	50.64 (33.43)	34.11 (15.37)
	Median	IU/kg	NA	43.03	28.61
	95% CI for Median	IU/kg	NA	39.91 to 44.83	21.74 to 45.26
Age Group=12 to <18 years					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	23	NA	2
	Mean (SD)	Months	6.04 (0.69)	NA	6.52 (0.49)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (0.74)	NA	NA
	Median	Infusions	8.25	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	7.80; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	5.80; 8.77	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.17)	NA	NA
	Median	Infusions	1.90	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.79; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	1.33; 2.02	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Days	3.81 (0.42)	NA	NA
	Median	Days	3.69	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.90	NA	NA
	Min; Max	Days	3.47; 5.25	NA	NA

表 2.7.3-27 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）
〔続き〕

Parameter	Statistics	Units	Prophylactic Period		On-Demand Period
			Prophylactic infusions	Break-through Bleeds	Bleeding episodes
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	43.84 (3.33)	NA	NA
	Median	IU/kg	43.58	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	42.15 to 45.70	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	41.28; 46.92	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	38.12; 49.97	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	15	2
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.57 (1.30)	1.00 (0.00)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.00
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.40	1.00 to 1.00
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	15	2
	Mean (SD)	IU/kg	NA	63.17 (55.51)	27.68 (1.32)
	Median	IU/kg	NA	43.03	27.68
	95% CI for Median	IU/kg	NA	38.68 to 65.47	26.75 to 28.61
Age Group=18 to 65 years					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	97	NA	15
	Mean (SD)	Months	5.91 (1.22)	NA	6.28 (0.41)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (1.46)	NA	NA
	Median	Infusions	8.56	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.27; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.29; 9.11	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.34)	NA	NA
	Median	Infusions	1.97	NA	NA

表 2.7.3-27 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）〔続き〕

Parameter	Statistics	Units	Prophylactic Period		On-Demand Period
			Prophylactic infusions	Break-through Bleeds	Bleeding episodes
	Q1; Q3	Infusions	1.90; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.07; 2.10	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	Days	5.15 (10.73)	NA	NA
	Median	Days	3.56	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.68	NA	NA
	Min; Max	Days	3.34; 105.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	44.48 (4.01)	NA	NA
	Median	IU/kg	45.04	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	44.25 to 45.83	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	43.57; 46.62	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	16.69; 53.37	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	50	15
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.31 (0.58)	1.24 (0.36)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.07
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.20	1.00 to 1.29
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	50	15
	Mean (SD)	IU/kg	NA	46.89 (22.74)	34.96 (16.22)
	Median	IU/kg	NA	42.99	32.23
	95% CI for Median	IU/kg	NA	39.80 to 46.35	21.17 to 54.94

[generated by 261201_csra_ex.sas]

出典：CSR 261201 表 34

表 2.7.3-28 治験前と比較した定期補充療法の投与頻度の低下
（261201 試験，FAS）

Reduction of Dosing Frequency (%)							
N	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
98	27.46	26.560	-98.3	8.10	33.70	37.09	93.1

[generated by 261201_csra_dfrq_add1.sas]

表 2.7.3-29 治試験前と比較した定期補充療法の投与頻度の低下（261201 試験，PPAS）

Reduction of Dosing Frequency (%)							
N	**Mean**	**SD**	**Min**	**Q1**	**Median**	**Q3**	**Max**
82	26.67	27.932	-98.3	2.46	33.70	36.72	93.1

[generated by 261201_csra_dfrq_add1.sas]

表 2.7.3-30 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，FAS）

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = All							
				Minor N=272 n (%)	**Moderate N=282 n (%)**	**Severe N=37 n (%)**	**N=591 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	89	129	12	230
		Mean (Std)	IU/kg	32.8 (11.6)	34.4 (11.3)	42.7 (8.8)	34.2 (11.4)
		Median	IU/kg	35.6	35.8	44.3	36.6
		Q1 ; Q3	IU/kg	21.1 ; 43.2	23.5 ; 43.3	39.2 ; 47.9	22.7 ; 43.8
		Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 54.3	8.4 ; 65.0	25.3 ; 56.9	8.4 ; 65.0
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	183	153	25	361
		Mean (Std)	IU/kg	25.3 (10.5)	30.2 (11.2)	34.4 (10.0)	28.0 (11.1)
		Median	IU/kg	24.2	28.3	34.9	25.6
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.7 ; 30.9	21.7 ; 38.2	26.5 ; 36.4	17.3 ; 36.3
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 50.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	272	282	37	591
		Mean (Std)	IU/kg	27.7 (11.4)	32.1 (11.4)	37.1 (10.3)	30.4 (11.6)
		Median	IU/kg	25.7	30.2	36.4	29.0
		Q1 ; Q3	IU/kg	16.7 ; 38.5	22.7 ; 42.9	30.9 ; 44.5	20.5 ; 39.8
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 54.3	8.4 ; 65.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 65.0

表 2.7.3-30 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，FAS）

〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = 12 to <18 years							
				Minor N=47 n (%)	**Moderate N=38 n (%)**	**Severe N=5 n (%)**	**N=90 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	20	26	2	48
		Mean (Std)	IU/kg	41.0 (7.5)	38.1 (10.3)	46.7 (3.8)	39.7 (9.1)
		Median	IU/kg	39.1	42.0	46.7	41.6
		Q1 ; Q3	IU/kg	37.6 ; 45.7	30.3 ; 43.7	44.0 ; 49.3	37.6 ; 44.6
		Min ; Max	IU/kg	17.6 ; 54.3	8.4 ; 53.8	44.0 ; 49.3	8.4 ; 54.3
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	27	12	3	42
		Mean (Std)	IU/kg	27.4 (5.6)	27.1 (5.2)	27.2 (6.5)	27.3 (5.4)
		Median	IU/kg	30.9	30.9	30.9	30.9
		Q1 ; Q3	IU/kg	20.0 ; 30.9	21.8 ; 30.9	19.8 ; 31.0	20.0 ; 30.9
		Min ; Max	IU/kg	14.8 ; 33.1	20.0 ; 33.1	19.8 ; 31.0	14.8 ; 33.1
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	47	38	5	90
		Mean (Std)	IU/kg	33.2 (9.3)	34.7 (10.3)	35.0 (11.7)	33.9 (9.8)
		Median	IU/kg	31.4	32.0	31.0	31.2
		Q1 ; Q3	IU/kg	29.1 ; 38.9	27.3 ; 43.0	30.9 ; 44.0	29.1 ; 42.2
		Min ; Max	IU/kg	14.8 ; 54.3	8.4 ; 53.8	19.8 ; 49.3	8.4 ; 54.3

表 2.7.3-30 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，FAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = 18 to 65 years							
				Minor N=225 n (%)	**Moderate N=244 n (%)**	**Severe N=32 n (%)**	**N=501 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	69	103	10	182
		Mean (Std)	IU/kg	30.4 (11.5)	33.5 (11.4)	42.0 (9.5)	32.8 (11.6)
		Median	IU/kg	29.5	33.0	43.9	32.2
		Q1 ; Q3	IU/kg	19.7 ; 43.0	21.9 ; 43.3	35.6 ; 46.7	21.7 ; 43.3
		Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 48.4	12.2 ; 65.0	25.3 ; 56.9	11.5 ; 65.0
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	156	141	22	319
		Mean (Std)	IU/kg	24.9 (11.1)	30.5 (11.6)	35.3 (10.2)	28.1 (11.7)
		Median	IU/kg	22.0	28.3	36.3	25.5
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.5 ; 33.8	21.7 ; 40.8	26.5 ; 36.7	16.9 ; 37.9
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 50.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	225	244	32	501
		Mean (Std)	IU/kg	26.6 (11.4)	31.7 (11.6)	37.4 (10.3)	29.8 (11.8)
		Median	IU/kg	25.3	28.8	36.4	27.4
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.8 ; 38.2	21.7 ; 42.9	30.7 ; 44.7	19.7 ; 39.2
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 65.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 65.0

Abbreviations: N= Number of bleeds
Only infusions required until resolution of bleed are considered

[generated by 261201_csra_bleed9091.sas]

表 2.7.3-31 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，PPAS）

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = All							
				Minor N=245 n (%)	**Moderate N=238 n (%)**	**Severe N=35 n (%)**	**N=518 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	62	85	10	157
		Mean (Std)	IU/kg	33.3 (10.5)	36.3 (10.5)	42.8 (9.2)	35.5 (10.6)
		Median	IU/kg	35.8	39.3	44.3	37.7
		Q1 ; Q3	IU/kg	24.2 ; 43.0	26.1 ; 43.8	42.8 ; 46.7	26.1 ; 43.7
		Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 54.3	8.4 ; 58.8	25.3 ; 56.9	8.4 ; 58.8
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	183	153	25	361
		Mean (Std)	IU/kg	25.3 (10.5)	30.2 (11.2)	34.4 (10.0)	28.0 (11.1)
		Median	IU/kg	24.2	28.3	34.9	25.6
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.7 ; 30.9	21.7 ; 38.2	26.5 ; 36.4	17.3 ; 36.3
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 50.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	245	238	35	518
		Mean (Std)	IU/kg	27.3 (11.0)	32.4 (11.3)	36.8 (10.4)	30.3 (11.5)
		Median	IU/kg	25.5	30.9	36.4	29.0
		Q1 ; Q3	IU/kg	16.9 ; 37.6	23.0 ; 43.1	29.0 ; 44.5	20.0 ; 39.2
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 54.3	8.4 ; 58.8	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4

表 2.7.3-31 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = 12 to <18 years							
				Minor N=43 n (%)	**Moderate N=35 n (%)**	**Severe N=5 n (%)**	**N=83 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	16	23	2	41
		Mean (Std)	IU/kg	39.3 (7.4)	36.8 (10.1)	46.7 (3.8)	38.3 (9.1)
		Median	IU/kg	38.9	39.8	46.7	39.3
		Q1 ; Q3	IU/kg	37.6 ; 42.6	29.9 ; 43.3	44.0 ; 49.3	37.6 ; 43.7
		Min ; Max	IU/kg	17.6 ; 54.3	8.4 ; 53.8	44.0 ; 49.3	8.4 ; 54.3
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	27	12	3	42
		Mean (Std)	IU/kg	27.4 (5.6)	27.1 (5.2)	27.2 (6.5)	27.3 (5.4)
		Median	IU/kg	30.9	30.9	30.9	30.9
		Q1 ; Q3	IU/kg	20.0 ; 30.9	21.8 ; 30.9	19.8 ; 31.0	20.0 ; 30.9
		Min ; Max	IU/kg	14.8 ; 33.1	20.0 ; 33.1	19.8 ; 31.0	14.8 ; 33.1
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	43	35	5	83
		Mean (Std)	IU/kg	31.8 (8.5)	33.5 (9.8)	35.0 (11.7)	32.7 (9.2)
		Median	IU/kg	30.9	30.9	31.0	30.9
		Q1 ; Q3	IU/kg	29.0 ; 37.6	26.4 ; 42.8	30.9 ; 44.0	28.7 ; 39.3
		Min ; Max	IU/kg	14.8 ; 54.3	8.4 ; 53.8	19.8 ; 49.3	8.4 ; 54.3

表 2.7.3-31 出血の治療のための 1 回当たりの投与量（年齢グループ及び重症度別）（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
Age Group = 18 to 65 years							
				Minor N=202 n (%)	**Moderate N=203 n (%)**	**Severe N=30 n (%)**	**N=435 n (%)**
Prophylaxis	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	46	62	8	116
		Mean (Std)	IU/kg	31.3 (10.6)	36.1 (10.6)	41.9 (10.1)	34.6 (10.9)
		Median	IU/kg	29.5	38.2	43.9	36.5
		Q1 ; Q3	IU/kg	21.9 ; 43.0	25.3 ; 44.6	35.9 ; 46.5	25.2 ; 44.1
		Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 48.4	12.2 ; 58.8	25.3 ; 56.9	11.5 ; 58.8
On-Demand	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	156	141	22	319
		Mean (Std)	IU/kg	24.9 (11.1)	30.5 (11.6)	35.3 (10.2)	28.1 (11.7)
		Median	IU/kg	22.0	28.3	36.3	25.5
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.5 ; 33.8	21.7 ; 40.8	26.5 ; 36.7	16.9 ; 37.9
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 50.0	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4
Total	Average dose per infusion [IU/kg]	N	Bleeds	202	203	30	435
		Mean (Std)	IU/kg	26.4 (11.3)	32.2 (11.6)	37.1 (10.4)	29.8 (11.8)
		Median	IU/kg	25.5	29.9	36.4	27.4
		Q1 ; Q3	IU/kg	15.7 ; 36.5	22.7 ; 43.3	29.0 ; 44.5	19.2 ; 39.2
		Min ; Max	IU/kg	6.8 ; 48.8	12.0 ; 58.8	16.9 ; 61.4	6.8 ; 61.4

Abbreviations: N= Number of bleeds
Only infusions required until resolution of bleed are considered

[generated by 261201_csra_bleed9091.sas]

表 2.7.3-32 治験前に定期補充療法を受けていた被験者における治験中の投与頻度の低下（261201 試験，SAS）

Dosing Frequency in Subjects Who Were on a Prophylactic Regimen as Compared to Dosing Frequency Before the Study					
Increase or No Change in Dosing Frequency	Reduction of Dosing Frequency				Total
n (%)	<10% n (%)	10 to <20% n (%)	20 to <30% n (%)	30% or more n (%)	n (%)
7 (7.1)	18 (18.4)	3 (3.1)	1 (1.0)	69 (70.4)	98 (100.0)

出典：CSR 261201 表 75
[generated by 261201_csra_dfrq.sas]

表 2.7.3-33 出血の治療の有効性評定尺度：年齢グループ別 「著効」/「有効」の判定（2612010 試験，PPAS）

Parameter	Statistics	Result
Age Group = All		
Proportion of Bleeds with rating of excellent/good[a]	N	70
	Point Estimate for Proportion	0.97
	95% CI for Proportion	0.94 ; 0.98
Hypothesis[b] Test	One-sided p-value	<.0001
Age Group = 12 to <18 years		
Proportion of Bleeds with rating of excellent/good[a]	N	14
	Point Estimate for Proportion	0.98
	95% CI for Proportion	0.90 ; 0.99
Hypothesis[b] Test	One-sided p-value	0.0002
Age Group = 18 to 65 years		
Proportion of Bleeds with rating of excellent/good[a]	N	56
	Point Estimate for Proportion	0.98
	95% CI for Proportion	0.92 ; 0.99
Hypothesis[b] Test	One-sided p-value	<.0001

Only a small number of bleeds was not rated as excellent or good in this subgroup. Therefore, the covariates (bleed severity) had to be omitted from the GEE model in order to obtain a point estimates and confidence interval of the success rate.

[a] Includes all bleeding episodes treated with BAX 855 in subjects on on-demand and prophylaxis treatment regimens

[b] H_0: $\pi \leq 0.7$ H_a: $\pi > 0.7$ where π is the proportion of ratings of excellent/good

出典：CSR 261201 表 77

[generated by 261201_csra_seceffic.sas]

表 2.7.3-34 治療群及び年齢グループ別の BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）

Parameter	Category/ Statistics	Units	Prophylaxis N=157 n (%)	On-Demand N=361 n (%)	All N=518 n (%)
		Age Group = All			
# of infusions per bleed	1		125 (79.6)	318 (88.1)	443 (85.5)
	2		21 (13.4)	33 (9.1)	54 (10.4)
	3		8 (5.1)	6 (1.7)	14 (2.7)
	≥4		3 (1.9)	4 (1.1)	7 (1.4)
	Mean (Std)		1.3 (0.8)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 6	1 ; 8	1 ; 8
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		68 (43.3)	151 (41.8)	219 (42.3)
	Good		81 (51.6)	198 (54.8)	279 (53.9)
	Fair		5 (3.2)	10 (2.8)	15 (2.9)
	None		1 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.6)
	Not Reported		2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	157	361	518
	Mean (Std)	IU/kg	46.6 (30.5)	33.3 (26.5)	37.3 (28.4)
	Median	IU/kg	42.9	26.4	30.9
	Q1 ; Q3	IU/kg	29.5 ; 48.0	19.2 ; 40.8	21.6 ; 45.3
	Min ; Max	IU/kg	8.4 ; 257.1	6.8 ; 400.0	6.8 ; 400.0

表 2.7.3-34 治療群及び年齢グループ別の BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Parameter	Category/ Statistics	Units	Prophylaxis N=41 n (%)	On-Demand N=42 n (%)	All N=83 n (%)
Age Group = 12 to <18 years					
# of infusions per bleed	1		31 (75.6)	42 (100.0)	73 (88.0)
	2		8 (19.5)	0 (0.0)	8 (9.6)
	3		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥4		2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.4)
	Mean (Std)		1.4 (1.1)	1.0 (0.0)	1.2 (0.8)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 6	1 ; 1	1 ; 6
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		22 (53.7)	2 (4.8)	24 (28.9)
	Good		17 (41.5)	40 (95.2)	57 (68.7)
	Fair		2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.4)
	None		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Reported		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	41	42	83
	Mean (Std)	IU/kg	53.9 (40.4)	27.3 (5.4)	40.4 (31.4)
	Median	IU/kg	41.8	30.9	31.4
	Q1 ; Q3	IU/kg	37.6 ; 53.8	20.0 ; 30.9	29.1 ; 41.8
	Min ; Max	IU/kg	8.4 ; 257.1	14.8 ; 33.1	8.4 ; 257.1

表 2.7.3-34 治療群及び年齢グループ別の BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Parameter	Category/ Statistics	Units	Prophylaxis N=116 n (%)	On-Demand N=319 n (%)	All N=435 n (%)
Age Group = 18 to 65 years					
# of infusions per bleed	1		94 (81.0)	276 (86.5)	370 (85.1)
	2		13 (11.2)	33 (10.3)	46 (10.6)
	3		8 (6.9)	6 (1.9)	14 (3.2)
	≥4		1 (0.9)	4 (1.3)	5 (1.1)
	Mean (Std)		1.3 (0.7)	1.2 (0.6)	1.2 (0.7)
	Median		1.0	1.0	1.0
	Min ; Max		1 ; 6	1 ; 8	1 ; 8
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent		46 (39.7)	149 (46.7)	195 (44.8)
	Good		64 (55.2)	158 (49.5)	222 (51.0)
	Fair		3 (2.6)	10 (3.1)	13 (3.0)
	None		1 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.7)
	Not Reported		2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.5)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	116	319	435
	Mean (Std)	IU/kg	44.0 (25.8)	34.1 (28.0)	36.8 (27.8)
	Median	IU/kg	42.9	25.6	29.2
	Q1 ; Q3	IU/kg	25.7 ; 48.0	17.3 ; 44.9	19.7 ; 46.5
	Min ; Max	IU/kg	11.5 ; 167.2	6.8 ; 400.0	6.8 ; 400.0

Only infusions required until resolution of bleed are considered
Abbreviations: N= Number of bleeds
出典：CSR 261201 表 83
[generated by 261201_csra_seceffic.sas]

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
Age Group = All		
No bleed	40 (39.6)	0 (0.0)
>6 Mo	3 (3.0)	0 (0.0)
6	17 (16.8)	0 (0.0)
5	1 (1.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	9 (8.9)	0 (0.0)
2	15 (14.9)	0 (0.0)
≤1 Mo	16 (15.8)	17 (100.0)
Age Group = 12 to <18 years		
No bleed	4 (23.5)	0 (0.0)
>6 Mo	2 (11.8)	0 (0.0)
6	2 (11.8)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)
2	3 (17.6)	0 (0.0)
≤1 Mo	6 (35.3)	2 (100.0)
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	36 (42.9)	0 (0.0)
>6 Mo	1 (1.2)	0 (0.0)
6	15 (17.9)	0 (0.0)
5	1 (1.2)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	9 (10.7)	0 (0.0)
2	12 (14.3)	0 (0.0)

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

〔続き〕

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
≤1 Mo	10 (11.9)	15 (100.0)
Bleed Type = Joint, Age Group = All		
No bleed	58 (57.4)	0 (0.0)
>6 Mo	7 (6.9)	0 (0.0)
6	17 (16.8)	1 (5.9)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	3 (3.0)	0 (0.0)
2	10 (9.9)	0 (0.0)
≤1 Mo	6 (5.9)	16 (94.1)
Age Group = 12 to <18 years		
No bleed	8 (47.1)	0 (0.0)
>6 Mo	2 (11.8)	0 (0.0)
6	2 (11.8)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	1 (5.9)	0 (0.0)
2	4 (23.5)	0 (0.0)
≤1 Mo	0 (0.0)	2 (100.0)
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	50 (59.5)	0 (0.0)
>6 Mo	5 (6.0)	0 (0.0)
6	15 (17.9)	1 (6.7)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (2.4)	0 (0.0)

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

〔続き〕

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
2	6 (7.1)	0 (0.0)
≤1 Mo	6 (7.1)	14 (93.3)
Bleed Type = Non-joint, Age Group = All		
No bleed	62 (61.4)	4 (23.5)
>6 Mo	3 (3.0)	0 (0.0)
6	11 (10.9)	2 (11.8)
5	1 (1.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	10 (9.9)	4 (23.5)
2	8 (7.9)	1 (5.9)
≤1 Mo	6 (5.9)	6 (35.3)
Age Group = 12 to <18 years		
No bleed	8 (47.1)	1 (50.0)
>6 Mo	0 (0.0)	0 (0.0)
6	2 (11.8)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (11.8)	0 (0.0)
2	1 (5.9)	0 (0.0)
≤1 Mo	4 (23.5)	1 (50.0)
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	54 (64.3)	3 (20.0)
>6 Mo	3 (3.6)	0 (0.0)
6	9 (10.7)	2 (13.3)
5	1 (1.2)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

〔続き〕

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
3	8 (9.5)	4 (26.7)
2	7 (8.3)	1 (6.7)
≤1 Mo	2 (2.4)	5 (33.3)
Cause = Spontaneous / Unknown, Age Group = All		
No bleed	58 (57.4)	0 (0.0)
>6 Mo	4 (4.0)	1 (5.9)
6	13 (12.9)	0 (0.0)
5	1 (1.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	6 (5.9)	1 (5.9)
2	13 (12.9)	2 (11.8)
≤1 Mo	6 (5.9)	13 (76.5)
Age Group = 12 to <18 years		
No bleed	7 (41.2)	0 (0.0)
>6 Mo	0 (0.0)	0 (0.0)
6	2 (11.8)	0 (0.0)
5	1 (5.9)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (11.8)	0 (0.0)
2	4 (23.5)	1 (50.0)
≤1 Mo	1 (5.9)	1 (50.0)
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	51 (60.7)	0 (0.0)
>6 Mo	4 (4.8)	1 (6.7)
6	11 (13.1)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

〔続き〕

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	4 (4.8)	1 (6.7)
2	9 (10.7)	1 (6.7)
≤1 Mo	5 (6.0)	12 (80.0)
Cause = Injury, Age Group = All		
No bleed	57 (56.4)	5 (29.4)
>6 Mo	8 (7.9)	0 (0.0)
6	18 (17.8)	0 (0.0)
5	1 (1.0)	0 (0.0)
4	1 (1.0)	0 (0.0)
3	6 (5.9)	1 (5.9)
2	6 (5.9)	1 (5.9)
≤1 Mo	4 (4.0)	10 (58.8)
Age Group = 12 to <18 years		
No bleed	6 (35.3)	1 (50.0)
>6 Mo	2 (11.8)	0 (0.0)
6	4 (23.5)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	3 (17.6)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)
≤1 Mo	2 (11.8)	1 (50.0)
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	51 (60.7)	4 (26.7)
>6 Mo	6 (7.1)	0 (0.0)
6	14 (16.7)	0 (0.0)

表 2.7.3-35 年齢グループ別の OPE 中の出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

〔続き〕

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
5	1 (1.2)	0 (0.0)
4	1 (1.2)	0 (0.0)
3	3 (3.6)	1 (6.7)
2	6 (7.1)	1 (6.7)
≤1 Mo	2 (2.4)	9 (60.0)

[a] Interval between Bleeds[Mo]= (OPE[days]/# of bleeds)*(12/365.2425)

出典：CSR 261201 表 85

[generated by 261201_csra_seceffic.sas]

2.7.3.8.2 日本の被験者の解析

表 2.7.3-36 日本の被験者における年間出血回数（ABR）の主要解析（261201 試験，FAS）

Parameter	Statistics	Prophylaxis
	Age Group = All	
Annualized Bleed Rate	N	11
	Point Estimate for Mean	3.8
	95% CI for Mean	2.3 ; 6.3
	Age Group = 12 to <18 years	
There is no subject to be included into this age group.		
	Age Group = 18 to 65 years	
Annualized Bleed Rate	N	11
	Point Estimate for Mean	3.8
	95% CI for Mean	2.3 ; 6.3

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_prim_ep.sas]

表 2.7.3-37 日本の被験者における出血部位及び原因別，年齢グループ別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS）

Treatment	Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Age Group = All							
On-demand	N	subjects	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
Prophylaxis	N	subjects	11	11	11	11	11
	Mean (SD)	bleeds/year	1.9 (2.9)	2.2 (2.1)	2.2 (3.1)	1.9 (1.9)	4.0 (3.4)
	Median	bleeds/year	0.0	2.1	0.0	2.0	4.0
	Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 2.1	0.0 ; 3.7	0.0 ; 5.6	0.0 ; 2.1	0.0 ; 5.8
	Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 8.3	0.0 ; 5.8	0.0 ; 8.3	0.0 ; 5.8	0.0 ; 10.4
Age Group = 12 to <18 years							
No data reported.							

表 2.7.3-37 日本の被験者における出血部位及び原因別，年齢グループ別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS）

〔続き〕

Treatment	Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Age Group = 18 to 65 years							
On-demand	N	subjects	0	0	0	0	0
	Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
Prophylaxis	N	subjects	11	11	11	11	11
	Mean (SD)	bleeds/year	1.9 (2.9)	2.2 (2.1)	2.2 (3.1)	1.9 (1.9)	4.0 (3.4)
	Median	bleeds/year	0.0	2.1	0.0	2.0	4.0
	Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 2.1	0.0 ; 3.7	0.0 ; 5.6	0.0 ; 2.1	0.0 ; 5.8
	Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 8.3	0.0 ; 5.8	0.0 ; 8.3	0.0 ; 5.8	0.0 ; 10.4

[a] Joints: wrist, elbow, shoulder, hip, knee and ankle
[b] Non-Joints: Soft tissue, muscle, body cavity, intracranial, and other
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_seceffic.sas]

表 2.7.3-38 日本の被験者における標的関節の有無，出血部位及び原因別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS）

Treatment	Subjects with Target Joints at Screening	Statistics	Units	Site		Cause		All
				Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Age Group = All								
On-demand	No	N	subjects	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Yes	N	subjects	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
Prophylaxis	No	N	subjects	5	5	5	5	5
		Mean (SD)	bleeds/year	0.4 (0.8)	3.6 (2.2)	1.5 (2.4)	2.5 (2.7)	3.9 (2.4)
		Median	bleeds/year	0.0	3.7	0.0	1.8	4.8
		Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 0.0	3.6 ; 4.8	0.0 ; 1.8	0.0 ; 4.8	3.6 ; 5.6
		Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 1.9	0.0 ; 5.8	0.0 ; 5.6	0.0 ; 5.8	0.0 ; 5.8
	Yes	N	subjects	6	6	6	6	6

表 2.7.3-38 日本の被験者における標的関節の有無，出血部位及び原因別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS）
〔続き〕

Treatment	Subjects with Target Joints at Screening	Statistics	Units	Site		Cause		All
				Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
		Mean (SD)	bleeds/year	3.1 (3.4)	1.0 (1.1)	2.8 (3.6)	1.4 (1.1)	4.1 (4.4)
		Median	bleeds/year	2.0	1.0	1.0	2.0	3.0
		Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 6.2	0.0 ; 2.1	0.0 ; 6.2	0.0 ; 2.1	0.0 ; 8.3
		Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 8.3	0.0 ; 2.1	0.0 ; 8.3	0.0 ; 2.1	0.0 ; 10.4
Age Group = 12 to <18 years								
No data reported.								
Age Group = 18 to 65 years								
On-demand	No	N	subjects	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
	Yes	N	subjects	0	0	0	0	0
		Mean (SD)	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Median	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA
		Min ; max	bleeds/year	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.7.3-38 日本の被験者における標的関節の有無，出血部位及び原因別の年間出血回数（ABR）（261201 試験，FAS）
〔続き〕

Treatment	Subjects with Target Joints at Screening	Statistics	Units	Site		Cause		All
				Joint[a]	Non-Joint[b]	Spontaneous/ Unknown	Injury	
Prophylaxis	No	N	subjects	5	5	5	5	5
		Mean (SD)	bleeds/year	0.4 (0.8)	3.6 (2.2)	1.5 (2.4)	2.5 (2.7)	3.9 (2.4)
		Median	bleeds/year	0.0	3.7	0.0	1.8	4.8
		Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 0.0	3.6 ; 4.8	0.0 ; 1.8	0.0 ; 4.8	3.6 ; 5.6
		Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 1.9	0.0 ; 5.8	0.0 ; 5.6	0.0 ; 5.8	0.0 ; 5.8
	Yes	N	subjects	6	6	6	6	6
		Mean (SD)	bleeds/year	3.1 (3.4)	1.0 (1.1)	2.8 (3.6)	1.4 (1.1)	4.1 (4.4)
		Median	bleeds/year	2.0	1.0	1.0	2.0	3.0
		Q1 ; Q3	bleeds/year	0.0 ; 6.2	0.0 ; 2.1	0.0 ; 6.2	0.0 ; 2.1	0.0 ; 8.3
		Min ; max	bleeds/year	0.0 ; 8.3	0.0 ; 2.1	0.0 ; 8.3	0.0 ; 2.1	0.0 ; 10.4

[a] Joints: wrist, elbow, shoulder, hip, knee and ankle
[b] Non-Joints: Soft tissue, muscle, body cavity, intracranial, and other
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_seceffic.sas]

表 2.7.3-39 日本の被験者における BAX855 の消費量（261201 試験，FAS）

Consumption of BAX 855	Units	N	Mean (SD)	Min	Q1	Median	Q3	Max
Per Prophylactic Infusion [IU/kg]	Infusion	539	44.85 (2.722)	38.9	42.47	45.23	46.74	49.8
Per PK Infusion [IU/kg]	Infusion	3	42.94 (4.245)	38.9	38.87	42.59	47.34	47.3
Per Treatment of Bleeding Episode[a] [IU/kg]	Bleed	13	33.49 (14.902)	18.9	21.61	32.54	37.66	73.4
Per Bleeding Episode for Maintenance of Hemostasis[b] [IU/kg]	Bleed	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[a]Only infusions required until resolution of bleed are considered.
[b]Infusions following the resolution of a bleed to maintain hemostasis.
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_cons.sas]

表 2.7.3-40 日本の被験者における治療の遵守状況の概要［有効性観察期間（OPE）］（2612001 試験，FAS）

Treatment Regimen	Reason for Treatment	Compliance Criterion	n of N (%)
定期補充療法	定期補充	OPE 中，5 日以上の投与間隔が 3 日以下であった	11 of 11 (100.0)
		OPE 中，1 日当たり 35 IU/kg 未満であった投与が 10%以下であった	11 of 11 (100.0)
		OPE 中，1 日当たり 55 IU/kg 超であった投与が 10%以下であった	11 of 11 (100.0)
		上記すべてを満たした	11 of 11 (100.0)
	破綻出血	軽症出血で 5 IU/kg 未満，中等症出血で 10 IU/kg 未満，及び重症出血で 25 IU/kg 未満の投与量で治療を行った出血（軽症/中等症/重症）が 5 回以下であった	11 of 11 (100.0)
	すべての投与理由	上記すべてを満たした	11 of 11 (100.0)
出血時補充療法	急性出血	軽症出血で 5 IU/kg 未満，中等症出血で 10 IU/kg 未満，及び重症出血で 25 IU/kg 未満の投与量で治療を行った出血（軽症/中等症/重症）が 5 回以下であった	0 of 0 (0.0)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_exc.sas]

表 2.7.3-41 治験前に定期補充療法を受けていた日本の被験者における治験中の投与頻度の低下（201201 試験，SAS）

Dosing Frequency in Subjects Who Were on a Prophylactic Regimen as Compared to Dosing Frequency Before the Study					
Increase or No Change in Dosing Frequency	**Reduction of Dosing Frequency**				**Total**
n (%)	**<10% n (%)**	**10 to <20% n (%)**	**20 to <30% n (%)**	**30% or more n (%)**	**n (%)**
0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (81.8)	11 (100.0)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_dfrq.sas]

表 2.7.3-42 日本の被験者における出血部位及び原因別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）

Parameter	Category/ Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a] n (%)	Non-Joint[b] n (%)	Spontaneous/ Unknown n (%)	Injury n (%)	n (%)
Age Group = All							
# of infusions per bleed	1	Bleeds	9 (90.0)	3 (100.0)	9 (90.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
	2	Bleeds	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent	Bleeds	10 (100.0)	2 (66.7)	9 (90.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
	Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Reported	Bleeds	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	10	3	10	3	13
	Mean (Std)	IU/kg	33.6 (16.3)	33.1 (11.8)	33.6 (16.6)	33.1 (10.0)	33.5 (14.9)
	Median	IU/kg	33.4	32.5	32.5	37.7	32.5
	Q1 ; Q3	IU/kg	21.1 ; 37.7	21.7 ; 45.2	21.1 ; 37.7	21.7 ; 39.9	21.6 ; 37.7
	Min ; Max	IU/kg	18.9 ; 73.4	21.7 ; 45.2	18.9 ; 73.4	21.7 ; 39.9	18.9 ; 73.4
Age Group = 12 to <18 years							
No data reported.							
Age Group = 18 to 65 years							

表 2.7.3-42 日本の被験者における出血部位及び原因別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Parameter	Category/ Statistics	Units	Site		Cause		All
			Joint[a] n (%)	Non-Joint[b] n (%)	Spontaneous/ Unknown n (%)	Injury n (%)	n (%)
# of infusions per bleed	1	Bleeds	9 (90.0)	3 (100.0)	9 (90.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
	2	Bleeds	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Hemostatic Efficacy at 24h	Excellent	Bleeds	10 (100.0)	2 (66.7)	9 (90.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
	Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Reported	Bleeds	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (7.7)
Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	10	3	10	3	13
	Mean (Std)	IU/kg	33.6 (16.3)	33.1 (11.8)	33.6 (16.6)	33.1 (10.0)	33.5 (14.9)
	Median	IU/kg	33.4	32.5	32.5	37.7	32.5
	Q1 ; Q3	IU/kg	21.1 ; 37.7	21.7 ; 45.2	21.1 ; 37.7	21.7 ; 39.9	21.6 ; 37.7
	Min ; Max	IU/kg	18.9 ; 73.4	21.7 ; 45.2	18.9 ; 73.4	21.7 ; 39.9	18.9 ; 73.4

Only infusions required until resolution of bleed are considered
[a] Joints: wrist, elbow, shoulder, hip, knee and ankle
[b] Non-Joints: Soft tissue, muscle, body cavity, intracranial, and other
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_seceffic.sas]

表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）

Treatment Regimen	Parameter	Category/ Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=7 n (%)	Moderate N=6 n (%)	Severe N=0 n (%)	N=13 n (%)
		Age Group = All					
Prophylaxis	# of infusions per bleed	1	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		2	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Not Reported	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	7	6	NA	13
		Mean (Std)	IU	34.7 (19.6)	32.1 (8.3)	NA	33.5 (14.9)
		Median	IU	32.5	36.0	NA	32.5
		Q1 ; Q3	IU	18.9 ; 45.2	21.7 ; 37.7	NA	21.6 ; 37.7
		Min ; Max	IU	18.9 ; 73.4	21.6 ; 39.9	NA	18.9 ; 73.4
On-Demand	# of infusions per bleed	1	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		2	Bleeds	NA	NA	NA	NA
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Good	Bleeds	NA	NA	NA	NA

表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Category/ Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=7 n (%)	Moderate N=6 n (%)	Severe N=0 n (%)	N=13 n (%)
		Fair	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		None	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Not Reported	Bleeds	NA	NA	NA	NA
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Mean (Std)	IU	NA	NA	NA	NA
		Median	IU	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	IU	NA	NA	NA	NA
		Min ; Max	IU	NA	NA	NA	NA
Total	# of infusions per bleed	1	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		2	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Not Reported	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	7	6	NA	13
		Mean (Std)	IU	34.7 (19.6)	32.1 (8.3)	NA	33.5 (14.9)
		Median	IU	32.5	36.0	NA	32.5

表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Category/ Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=7 n (%)	Moderate N=6 n (%)	Severe N=0 n (%)	N=13 n (%)
		Q1 ; Q3	IU	18.9 ; 45.2	21.7 ; 37.7	NA	21.6 ; 37.7
		Min ; Max	IU	18.9 ; 73.4	21.6 ; 39.9	NA	18.9 ; 73.4
Age Group = 12 to <18 years							
No data reported.							
Age Group = 18 to 65 years							
Prophylaxis	# of infusions per bleed	1	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		2	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Not Reported	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	7	6	NA	13
		Mean (Std)	IU	34.7 (19.6)	32.1 (8.3)	NA	33.5 (14.9)
		Median	IU	32.5	36.0	NA	32.5
		Q1 ; Q3	IU	18.9 ; 45.2	21.7 ; 37.7	NA	21.6 ; 37.7
		Min ; Max	IU	18.9 ; 73.4	21.6 ; 39.9	NA	18.9 ; 73.4

表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Category/ Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=7 n (%)	Moderate N=6 n (%)	Severe N=0 n (%)	N=13 n (%)
On-Demand	# of infusions per bleed	1	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		2	Bleeds	NA	NA	NA	NA
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Good	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Fair	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		None	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Not Reported	Bleeds	NA	NA	NA	NA
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	NA	NA	NA	NA
		Mean (Std)	IU	NA	NA	NA	NA
		Median	IU	NA	NA	NA	NA
		Q1 ; Q3	IU	NA	NA	NA	NA
		Min ; Max	IU	NA	NA	NA	NA
Total	# of infusions per bleed	1	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		2	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Hemostatic Efficacy at resolution of bleed	Excellent	Bleeds	6 (85.7)	6 (100.0)	NA	12 (92.3)
		Good	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		Fair	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)
		None	Bleeds	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)

表 2.7.3-43 日本の被験者における出血の重症度及び年齢グループ別 BAX855 により治療した全出血の特性（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Treatment Regimen	Parameter	Category/ Statistics	Units	Severity of Bleeding Episode			All
				Minor N=7 n (%)	Moderate N=6 n (%)	Severe N=0 n (%)	N=13 n (%)
		Not Reported	Bleeds	1 (14.3)	0 (0.0)	NA	1 (7.7)
	Total dose per bleed [IU/kg]	N	Bleeds	7	6	NA	13
		Mean (Std)	IU	34.7 (19.6)	32.1 (8.3)	NA	33.5 (14.9)
		Median	IU	32.5	36.0	NA	32.5
		Q1 ; Q3	IU	18.9 ; 45.2	21.7 ; 37.7	NA	21.6 ; 37.7
		Min ; Max	IU	18.9 ; 73.4	21.6 ; 39.9	NA	18.9 ; 73.4

Abbreviations: N= Number of bleeds
Only infusions required until resolution of bleed are considered
Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_seceffic.sas]

表 2.7.3-44 日本の被験者における年齢グループ別の OPE 中に発現した出血の発現間隔（2612010 試験，PPAS）

Bleed Interval[a] Category	# of subjects on prophylaxis (%)	# of on-demand subjects (%)
Age Group = All		
No bleed	3 (27.3)	0 (0.0)
>6 Mo	0 (0.0)	0 (0.0)
6	1 (9.1)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (18.2)	0 (0.0)
2	3 (27.3)	0 (0.0)
≤1 Mo	2 (18.2)	0 (0.0)
Age Group = 12 to <18 years		
No data reported.		
Age Group = 18 to 65 years		
No bleed	3 (27.3)	0 (0.0)
>6 Mo	0 (0.0)	0 (0.0)
6	1 (9.1)	0 (0.0)
5	0 (0.0)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
3	2 (18.2)	0 (0.0)
2	3 (27.3)	0 (0.0)
≤1 Mo	2 (18.2)	0 (0.0)

[a] Interval between Bleeds[Mo]= (OPE[days]/# of bleeds)*(12/365.2425)

表 2.7.3-45 日本の被験者における治験前の治療レジメン別の ABR の要約（261201 試験，PPAS）

Regimen before study	Regimen during study	Statistic	Units	Bleeding rate During the Study (OPE)
Prophylaxis	Prophylaxis	N	Subjects	11
		Mean (SD)	Bleeds/year	4.0 (3.4)
		Median	Bleeds/year	4.0
		Q1 ; Q3	Bleeds/year	0.0 ; 5.8
		Min ; Max	Bleeds/year	0.0 ; 10.4

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_bleed_add.sas]

表 2.7.3-46 日本の被験者における治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR の要約（261201 試験，PPAS）

Regimen before study	Regimen during study	Pre-Study ABR	Statistic	Units	Bleeding rate During the Study (OPE)
Prophylaxis	Prophylaxis	<1	N	Subjects	3
			Mean (SD)	Bleeds/year	1.6 (2.8)
			Median	Bleeds/year	0.0
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	0.0 ; 4.8
			Min ; Max	Bleeds/year	0.0 ; 4.8
		1 to <3	N	Subjects	1
			Mean (SD)	Bleeds/year	5.8 (NA)
			Median	Bleeds/year	5.8
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	5.8 ; 5.8
			Min ; Max	Bleeds/year	5.8 ; 5.8
		3 to <5	N	Subjects	2
			Mean (SD)	Bleeds/year	3.8 (2.5)
			Median	Bleeds/year	3.8
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	2.1 ; 5.6
			Min ; Max	Bleeds/year	2.1 ; 5.6
		5 to <7	N	Subjects	1
			Mean (SD)	Bleeds/year	10.4 (NA)
			Median	Bleeds/year	10.4
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	10.4 ; 10.4
			Min ; Max	Bleeds/year	10.4 ; 10.4

表 2.7.3-46 日本の被験者における治験前の ABR 及び治療レジメン別の ABR の要約（261201 試験，PPAS）
〔続き〕

Regimen before study	Regimen during study	Pre-Study ABR	Statistic	Units	Bleeding rate During the Study (OPE)
		7 to <10	N	Subjects	2
			Mean (SD)	Bleeds/year	2.0 (2.8)
			Median	Bleeds/year	2.0
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	0.0 ; 4.0
			Min ; Max	Bleeds/year	0.0 ; 4.0
		10 to <20	N	Subjects	1
			Mean (SD)	Bleeds/year	3.6 (NA)
			Median	Bleeds/year	3.6
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	3.6 ; 3.6
			Min ; Max	Bleeds/year	3.6 ; 3.6
		40 to <50	N	Subjects	1
			Mean (SD)	Bleeds/year	8.3 (NA)
			Median	Bleeds/year	8.3
			Q1 ; Q3	Bleeds/year	8.3 ; 8.3
			Min ; Max	Bleeds/year	8.3 ; 8.3

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_bleed_add.sas]

表 2.7.3-47 日本の被験者における出血（261201 試験，登録被験者）

Bleeding Episode Number	Anatomical Bleeding Sites/ Target Joint	Date/Time of Bleed: Onset	Date/Time of Bleed: Resolution	Cause	Severity	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: BAX 855	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: ADVATE	Efficacy Rating: Rating	Efficacy Rating: Date/Time
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 230001									
BE001	Joint: Left Knee/ No	19AUG2013	20AUG2013/ 2:25	Spontaneous	Mild	0.00	37.41	Excellent	21AUG2013/ 2:18
BE002	Muscle: The Left Thigh Outside/ No	18SEP2013	22SEP2013	Unknown	Moderate	0.00	186.83	Good	20SEP2013/ 12:00
BE003	Mucosal: Nose/ No	04OCT2013/ 18:08	04OCT2013/ 18:13	Spontaneous	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE008	Mucosal: Gum/ No	07DEC2013/ 17:00	07DEC2013/ 17:15	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 230002									
BE001	Other: Puncture Site/ No	12DEC2013	13DEC2013	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE002	Other: Puncture Site/ No	16JAN2014	17JAN2014	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE003	Other: Puncture Site/ No	26DEC2013	27DEC2013	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 231001									
BE001	Joint: Right Ankle/ No	09OCT2013/ 18:00	10OCT2013/ 20:00	Spontaneous	Moderate	0.00	32.41	Good	10OCT2013/ 20:00
BE002	Joint: Left Elbow/ Yes	18SEP2013/ 20:00	19SEP2013/ 7:00	Spontaneous	Mild	0.00	16.21	Excellent	19SEP2013/ 21:00
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 231002									
BE001	Joint: Left Knee/ No	09NOV2013/ 21:00	10NOV2013/ 8:00	Spontaneous	Mild	0.00	31.89	Excellent	10NOV2013/ 20:00

表 2.7.3-47 日本の被験者における出血（261201 試験，登録被験者）

〔続き〕

Bleeding Episode Number	Anatomical Bleeding Sites/ Target Joint	Date/Time of Bleed: Onset	Date/Time of Bleed: Resolution	Cause	Severity	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: BAX 855	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: ADVATE	Efficacy Rating: Rating	Efficacy Rating: Date/Time
BE002	Mucosal: Mouth/ No	11DEC2013	12DEC2013	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE004	Joint: Left Knee/ No	27MAR2014/ 9:30	28MAR2014/ 8:00	Spontaneous	Moderate	34.33	0.00	Excellent	28MAR2014/ 14:33
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 232001									
BE001	Skin/ No	17SEP2013	18SEP2013	Unknown	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE002	Skin/ No	10OCT2013/ 21:38	10OCT2013/ 22:00	Injury	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE003	Multiple: Muscle: Lumbar,breech; Joint: Right Elbow; Joint: Left Shoulder; Joint: Right Shoulder; Joint: Left Ankle; Joint: Right Ankle; Other: Back	31DEC2013/ 0:21	31DEC2013	Injury	Moderate	39.91	0.00	Excellent	01JAN2014/ 0:00
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 232002									
BE002	Joint: Right Elbow/ Yes	22OCT2013/ 23:00	22OCT2013/ 23:30	Spontaneous	Mild	0.00	30.30	Excellent	23OCT2013/ 23:30
BE003	Joint: Right Elbow/ Yes	24OCT2013/ 23:00	25OCT2013/ 13:00	Spontaneous	Mild	0.00	30.30	Good	25OCT2013/ 23:30
BE004	Joint: Right Elbow/ Yes	02NOV2013/ 3:52	02NOV2013/ 4:38	Spontaneous	Mild	0.00	30.30	Excellent	03NOV2013/ 6:00
BE005	Muscle: Right Thign/ No	16NOV2013/ 23:55	17NOV2013/ 6:55	Spontaneous	Mild	0.00	30.30	Excellent	17NOV2013/ 23:30

表 2.7.3-47 日本の被験者における出血（261201 試験，登録被験者）

〔続き〕

Bleeding Episode Number	Anatomical Bleeding Sites/ Target Joint	Date/Time of Bleed: Onset	Date/Time of Bleed: Resolution	Cause	Severity	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: BAX 855	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: ADVATE	Efficacy Rating: Rating	Efficacy Rating: Date/Time
BE006	Muscle: Left Calf/ No	25JAN2014/ 23:00	25JAN2014/ 23:50	Unknown	Mild	32.54	0.00	Excellent	26JAN2014/ 23:51
BE007	Joint: Left Knee/ No	08FEB2014	08FEB2014	Unknown	Mild	32.54	0.00	Excellent	09FEB2014/ 21:55
BE008	Joint: Right Elbow/ Yes	04MAY2014/ 14:00	04MAY2014/ 16:21	Spontaneous	Moderate	37.66	0.00	Excellent	05MAY2014/ 15:00
BE009	Joint: Right Elbow/ Yes	18MAY2014/ 0:15	18MAY2014/ 2:00	Injury	Moderate	37.66	0.00	Excellent	18MAY2014/ 23:00
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 233001									
BE001	Muscle: Front Upper Left Leg/ No	14DEC2013	26DEC2013	Injury	Moderate	0.00	44.50	None	15DEC2013
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 234001									
BE001	Skin/ No	18OCT2013/ 22:00	Before	Injury	Moderate	21.65	0.00	Excellent	19OCT2013/ 23:00
BE002	Joint: Left Elbow/ Yes	15NOV2013	16NOV2013/ 10:00	Spontaneous	Moderate	21.61	0.00	Excellent	16NOV2013/ 23:00
BE003	Joint: Left Elbow/ Yes	06DEC2013	06DEC2013	Spontaneous	Mild	21.14	0.00	Excellent	07DEC2013/ 15:00
BE004	Joint: Left Elbow/ Yes	06FEB2014/ 20:00	07FEB2014	Spontaneous	Mild	18.91	0.00	Excellent	07FEB2014/ 23:00
BE005	Joint: Left Elbow/ Yes	20MAR2014	20MAR2014	Spontaneous	Mild	18.91	0.00	Excellent	21MAR2014/ 22:30

表 2.7.3-47 日本の被験者における出血（261201 試験，登録被験者）

〔続き〕

Bleeding Episode Number	Anatomical Bleeding Sites/ Target Joint	Date/Time of Bleed: Onset	Date/Time of Bleed: Resolution	Cause	Severity	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: BAX 855	Total Dose Until Resolution [IU/kg]: ADVATE	Efficacy Rating: Rating	Efficacy Rating: Date/Time
Treatment Regimen = Prophylaxis, Subject ID = 235001									
BE001	Mucosal: Gum/ No	22SEP2013/ 6:50	22SEP2013/ 7:50	Spontaneous	Mild	0.00	0.00	NA	NA
BE002	Skin/ No	09OCT2013/ 23:20	11OCT2013/ 22:00	Spontaneous	Mild	45.18	0.00	Not Reported	UNK
BE003	Joint: Right Knee/ No	28FEB2014/ 11:00	02MAR2014/ 11:00	Spontaneous	Mild	73.38	0.00	Excellent	02MAR2014/ 15:30

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_bleed_list.sas]

表 2.7.3-48 日本の被験者における年間出血回数（261201 試験，登録被験者）

Subject ID	OPE [Days]	Number of Bleeds	ABR [Bleeds/Year]	AJBR [Bleeds/Year]	Average Number of BAX 855 Prophylactic Infusions per Week in OPE	Average Dose of BAX 855 Per Prophylactic Infusion in OPE [IU/kg]	Treatment Before Study	Historical ABR [Bleeds/Year]
Treatment Regimen = Prophylaxis								
230001	204	2	3.6	0	2	47.2	Prophylactic	12
230002	190	3	5.8	0	2	46.4	Prophylactic	2
231001	176	0	0	0	2	44	Prophylactic	8
231002	183	2	4	2	2	45.4	Prophylactic	8
232001	176	1	2.1	2.1	2	45.2	Prophylactic	4
232002	176	4	8.3	6.2	2	46.4	Prophylactic	42
233001	76	1	4.8	0	1.1	48.6	Prophylactic	0
234001	176	5	10.4	8.3	2	43.4	Prophylactic	6
235001	197	3	5.6	1.9	1.9	44.6	Prophylactic	3
236001	190	0	0	0	2	42.8	Prophylactic	0
237002	185	0	0	0	2	41.8	Prophylactic	0
Treatment Regimen = Screen Failure								
237001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Prophylactic	4

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_abr_list.sas]

目次

略号一覧 7
2.7.4.1. 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験）の安全性評価項目 8
2.7.4.1.1.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験）の安全性評価項目 9
2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験） 10
2.7.4.1.2.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験） 11
2.7.4.1.2.2.1. BAX855 への曝露 12
2.7.4.1.2.2.2. アドベイトへの曝露 15
2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.1.3.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験） 16
2.7.4.1.3.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験） 16
2.7.4.1.3.2.1. 日本の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2. 有害事象 20
2.7.4.2.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験） 20
2.7.4.2.1.1. 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1.1. 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現率 20
2.7.4.2.1.1.2. 免疫原性 21
2.7.4.2.1.2. 死亡 21
2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.5. 中止に至った有害事象 22
2.7.4.2.1.6. 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.7. 器官別又は症候群別の有害事象の解析 22
2.7.4.2.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験） 23
2.7.4.2.2.1. 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2.1.1. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率 23
2.7.4.2.2.1.2. 治験依頼者による有害反応の評価 35
2.7.4.2.2.1.3. 免疫原性 38
2.7.4.2.2.2. 死亡 47
2.7.4.2.2.2.1. 死亡についての文章による説明 48
2.7.4.2.2.3. 重篤な非致死的有害事象 50
2.7.4.2.2.3.1. 重篤な非致死的有害事象についての文章による説明 51
2.7.4.2.2.4. その他の重要な有害事象 65
2.7.4.2.2.5. 中止に至った有害事象 65

2.7.4.2.2.6. 比較的よく見られる有害事象 66
2.7.4.2.2.7. 器官別又は症候群別の有害事象の解析 66
2.7.4.2.3. 日本の被験者における有害事象 66
2.7.4.2.3.1. 日本の被験者における 261101 試験の有害事象の解析 66
2.7.4.2.3.2. 日本の被験者における 261201 試験の有害事象の解析 67
2.7.4.2.3.2.1. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率 67
2.7.4.2.3.3. 中止に至った有害事象 68
2.7.4.3. 臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1. 261101 試験 69
2.7.4.3.1.1. FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体及び FVIII に対するインヒビター 69
2.7.4.3.1.2. 血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査 69
2.7.4.3.2. 261201 試験 70
2.7.4.3.2.1. FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体及び FVIII に対するインヒビター 70
2.7.4.3.2.2. 血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査 70
2.7.4.3.2.2.1. 個々の被験者の変化 70
2.7.4.3.2.2.2. 臨床的に重要な臨床検査値異常 72
2.7.4.3.2.2.3. グレード別の臨床検査パラメータの変化 78
2.7.4.3.3. 日本の被験者における臨床検査値の評価 79
2.7.4.4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 80
2.7.4.4.1. 261101 試験 80
2.7.4.4.2. 261201 試験 80
2.7.4.4.3. 日本の被験者におけるバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 81
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 81
2.7.4.5.1. 内因性要因 81
2.7.4.5.1.1. 小児集団 81
2.7.4.5.1.2. 高齢者集団 82
2.7.4.5.2. 外因性要因 82
2.7.4.5.3. 薬物相互作用 82
2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用 82
2.7.4.5.5. 過量投与 82
2.7.4.5.6. 薬物乱用 82
2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象 82
2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 83
2.7.4.6. 市販後データ 83

2.7.4.7. 参考文献 83
2.7.4.8. 付録 84
2.7.4.8.1. 全体的な解析 84
2.7.4.8.1.1. 261101 試験 84
2.7.4.8.1.2. 261201 試験 95
2.7.4.8.2. 日本の被験者の解析 186

表一覧

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含まれる安全性試験の概要 9
表 2.7.4-2 261201 試験を中止した被験者 11
表 2.7.4-3 治療群別の被験者の年齢の平均値（SD）及び中央値（最小値，最大値）（FAS） 17
表 2.7.4-4 治療群別 被験者の人種及び民族（FAS） 17
表 2.7.4-5 スクリーニング時に標的関節が認められた被験者の割合 （FAS） 18
表 2.7.4-6 治療群別血液型の分布 18
表 2.7.4-7 HCV 又は HIV が陽性であった被験者 18
表 2.7.4-8 スクリーニング時に標的関節及び関節症が認められた被験者（%） 19
表 2.7.4-9 261201 試験において認められた有害事象（安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4-10 BAX855 投与後に発現し，治験中に報告された 時間的に関連のある有害事象 31
表 2.7.4-11 アドベイト投与後に発現し，本治験中に報告された時間的に関連のある AE 34
表 2.7.4-12 BAX855 投与後に発現した有害反応 [a] 35
表 2.7.4-13 治験中止に至った AE 65
表 2.7.4-14 血液生化学的検査においてベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない異常値であったが, その後の治験来院時に臨床的に重要な異常値に変化した被験者数 70
表 2.7.4-15 血液学的検査においてベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない 異常値であったが，その後の治験来院時に臨床的に重要な異常値に変化した被験者数 71
表 2.7.4-16 治験来院別 脂質検査においてベースラインから臨床的に重要な異常値に 変化した被験者数 72
表 2.7.4-17 被験者別の臨床的に重要な臨床検査値の異常 （既存疾患及び検査前に食事を控えなかったことによるものを除く） 73
表 2.7.4-18 毒性グレード 3 以上の臨床検査値のシフトテーブル（SAS） 79
表 2.7.4-19 バイタルサインのベースラインからのグレードの移行が認められた被験者数（BAX855 初回投与後の最高スコア） 80
表 2.7.4-20 被験者の内訳 （261101 試験：全被験者） 84

表 2.7.4-21 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ （261101 試験 : SAS） 85
表 2.7.4-22 人口統計学的特性及びベースライン特性 - カテゴリーデータ （261201 試験 : SAS） 86
表 2.7.4-23 スクリーニング時の被験者の既往歴の概要[a] （261101 試験 : SAS） 87
表 2.7.4-24 アドベイトによる PK 評価中又は評価後に発現した有害事象数 （261101 試験 : SAS） 89
表 2.7.4-25 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な全身性有害事象 （261101 試験 : SAS） 90
表 2.7.4-26 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な局所性有害事象 （261101 試験 : SAS） 92
表 2.7.4-27 各解析対象集団の被験者数の内訳（261201 試験） 95
表 2.7.4-28 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ（261201 試験 : PKFAS） 96
表 2.7.4-29 既往歴の概要（261201 試験 : SAS） 99
表 2.7.4-30 治療歴及び投薬歴の概要 （261201 試験，SAS） 100
表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間） （261201 試験 : FAS） 101
表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験 : FAS） 107
表 2.7.4-33 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象（261201 試験 : SAS） 112
表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要 （261201 試験 : SAS） 114
表 2.7.4-35 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象 （261201 試験 : SAS） 121
表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象 （261201 試験 : SAS） 124
表 2.7.4-37 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象（261201 試験 : SAS） 159
表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要 （261201 試験 : ASAS） 161
表 2.7.4-39 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象（261201 試験 : ASAS） 169
表 2.7.4-40 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した重篤な有害事象 （261201 試験 : ASAS） 171

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象 （261201 試験：ASAS） 173
表 2.7.4-42 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した関連のある有害事象（261201 試験：ASAS） 182
表 2.7.4-43 免疫原性：FVIII に対するインヒビター（261201 試験：SAS） 183
表 2.7.4-44 BAX855 投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象（全事象） （261201 試験：ASAS） 184
表 2.7.4-45 アドベイト投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象（全事象） （261201 試験：ASAS） 185
表 2.7.4-46 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－連続データ （261201 試験：FAS） 186
表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ （261201 試験：FAS） 189
表 2.7.4-48 日本の被験者のおける BAX855 の曝露量 （261201 試験：SAS） 194
表 2.7.4-49 日本の被験者のおけるアドベイトの曝露量 （261201 試験：ASAS） 195
表 2.7.4-50 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間） （261201 試験：FAS） 196
表 2.7.4-51 日本の被験者における年齢グループ別の定期補充療法及び出血時補充療法の概要 （261201 試験：FAS） 200
表 2.7.4-52 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象 （261201 試験：SAS） 204
表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要 （261201 試験：SAS） 206
表 2.7.4-54 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した 211
日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象（261201 試験：SAS） 211
表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象 （261201 試験：SAS） 212
表 2.7.4-56 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象 （261201 試験：SAS） 217
表 2.7.4-57 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある有害事象 （261201 試験：SAS） 218
表 2.7.4-58 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある重篤な有害事象 （261201 試験：SAS） 220
表 2.7.4-59 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要 （261201 試験：SAS） 221

表 2.7.4-60 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象の概要 （261201 試験：SAS） 222
表 2.7.4-61 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した時間的に関連のある有害事象 （261201 試験：SAS） 223
表 2.7.4-62 日本の被験者における BAX855 の実投与日数 （261201 試験：SAS） 224
表 2.7.4-63 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある非重篤な有害事象（治験依頼者の評価） （261201 試験：SAS） 225
表 2.7.4-64 日本の被験者における BAX855 投与後に発現した投与と関連のある非重篤な有害事象（治験依頼者の評価） （261201 試験：SAS） 226

略号一覧

略語	定義	定義
AE	Adverse event	有害事象
ALT	Alanine transaminase (SGPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（SGPT）
AP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ASAS	ADVATE safety analysis dataset	アドベイトの安全性解析対象集団
AST	Aspartate transaminase (SGOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（SGOT）
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施基準
LDL	Low density lipoprotein	低比重リポたん白質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPAS	Per protocol analysis dataset	治験実施計画書に適合した解析対象集団
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
US	United States	米国

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

完了した BAX855 の 2 試験の一覧を表 2.7.4-1 に示し，本「臨床的安全性の概要」においてそのデータを説明する．

第 I 相臨床試験（261101 試験）では BAX855 の単回投与における安全性データ，第 II/III 相臨床試験（主要試験，261201 試験）では BAX855 の安全性データが得られた．261101 及び 261201 試験の安全性データの評価については，モジュール 2（「臨床に関する概括評価」及び「臨床概要」）に記載する．現在実施中の臨床試験における被験者の安全性データについては，主要試験から継続試験に移行した被験者のデータを含め，入手でき次第報告する．

2.7.4.1.1.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験）の安全性評価項目

261101 試験の治験デザインの概要については，臨床薬理の概要 Section 2.7.2.1.1 に示した．以下に，261101 試験において評価した安全性評価項目を示す．

主要評価項目

主要評価項目は，BAX855 及びアドベイトの投与後 4 週（±4 日）以内に重篤及び非重篤な有害事象（AE）が発現した被験者数及びその割合［95%信頼区間（CI）］であった．各 AE の重篤性は，治験担当医師が治験実施計画書（改訂第 2 版，2012 年 4 月 27 日）に記載する定義に基づいて評価した．

副次評価項目

- 投与直後の忍容性（局所反応，バイタルサイン及び臨床検査値の評価）
- 免疫原性［治験薬投与後 4 週（±4 日）］
  - 血液凝固第 VIII 因子（FVIII）に対するインヒビター（Nijmegen 変法）
  - FVIII，ポリエチレングリコール（PEG）及び PEG-FVIII に対する結合抗体

すべての AE は患者日記に記録した．治験担当医師は AE の記録を確認し，被験者と協議を行い，該当する症例報告書（CRF）に情報を記録した．治験担当医師が，自らの臨床的専門知識及び判断を用い，治験実施計画書（改訂第 2 版，2012 年 4 月 27 日）に示すアルゴリズムに従って，各 AE の重症度及び BAX855 との因果関係を評価した．治験依頼者は，BAX855 と AE の因果関係を

評価し，その結果について本モジュールで報告する．治験担当医師が判定した AE の重篤性については，その妥当性を治験依頼者が確認した．

2.7.4.1.1.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験）の安全性評価項目

261201 試験の治験デザインについては，臨床薬理の概要 Section 2.7.2.1.2 に示した．本治験で評価した安全性評価項目は以下の通りである．

- AE 及び重篤な有害事象（SAE）の発現率
- バイタルサイン及び臨床検査パラメータ（血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査）の変化
- 免疫原性
  - FVIII に対するインヒビター
  - FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体（IgG，IgM）
  - チャイニーズハムスター卵巣（CHO）たん白質に対する抗体

AE の重篤性，重症度及び治験薬投与との因果関係は，治験担当医師が臨床的専門知識及び 261201 試験の治験実施計画書（改訂第 4 版，2014 年 2 月 7 日，Section 13.1.2）に記載するガイダンスに基づいて評価した．AE と BAX855 との因果関係については治験依頼者も評価を行い，治験担当医師及び治験依頼者の両方の評価の結果を報告する．治験担当医師が判定した AE の重篤性については，その妥当性を治験依頼者が確認した．

表 2.7.4-1 臨床的安全性の概要に含まれる安全性試験の概要

治験の番号	治験のフェーズ	治験の説明	予定症例	予定用量及び投与頻度
261101	I	アドベイト単回投与時と比較して BAX855 単回投与時の安全性及び PK パラメータを評価する，前向き，多施設共同，非盲検，クロスオーバー，用量漸増試験	治療歴のある重症型血友病 A（FVIII<1%）の男性患者（18～65 歳）	コホート 1：30±3 IU/kg のアドベイトを単回投与し，休薬期間後に同用量の BAX855 を単回投与した． コホート 2：60±6 IU/kg のアドベイトを単回投与し，休薬期間後に同用量の BAX855 を単回投与した．
261201	II/III	治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法又は出血時補充療法における BAX855 の有効性，安全性及び薬物動態を評価する，前向き，多施設共同，非盲検試験	治療歴のある重症型血友病 A（FVIII<1%）の男性患者（12～65 歳）	A 群：BAX855 による定期補充療法（45±5 IU/kg，週 2 回投与）．PK の比較のために被験者 25 例の部分集団において，アドベイト及び BAX855 をそれぞれ単回投与した． B 群：BAX855 による出血時補充療法（10～60±5 IU/kg）

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験）

本治験には 24 例の被験者を登録した．症例の内訳は，コホート 1 が 9 例，コホート 2 が 8 例，コホート 2 Japan が 2 例で，5 例が投与を受けなかった（表 2.7.4-20）．投与を受けなかった 5 例のうち，2 例はスクリーニング不適格で，3 例は試験を中止した．治験薬投与前に中止した 3 例については，被験者 200003 及び 200004 が投薬前に治験が終了し治験への参加ができなくなったため，また被験者 300006 は治験参加への同意を撤回したためであった（CSR 261101 Listing 1）．

合計 19 例［コホート 1：9 例，コホート 2：8 例，コホート 2 Japan：2 例］の被験者が治験を終了した（表 2.7.4-20）．アドベイト及び BAX855 を投与した 19 例の被験者［コホート 1：9 例，コホート 2：8 例，コホート 2 Japan：2 例］を安全性解析対象集団とした．

コホート 1 の被験者には 30±3 IU/kg の用量でアドベイト及び BAX855 を単回投与し，コホート 2 の被験者には 60±6 IU/kg の用量でアドベイト及び BAX855 を単回投与した．評価可能なアドベイト及び BAX855 のすべての PK 投与についての被験者別一覧を，CSR 261101 Listing 9 にコホート別に示した．コホート 1 の被験者における曝露量に関するデータは以下の通りである．

- 投与 1 回当たりの総投与単位は，アドベイトが 1,908～4,000 IU，BAX855 が 1,932～4,000 IU であった．
- 投与 1 回当たりの投与量は，アドベイトが 29.02～31.25 IU/kg，BAX855 が 29.40～31.25 IU/kg であった．

コホート 2 の被験者の曝露量に関するデータは以下の通りである．

- 投与 1 回当たりの総投与単位は，アドベイトが 3,180～6,600 IU，BAX855 が 3,129～5,940 IU であった．
- 投与 1 回当たりの投与量は，アドベイトが 60.00～60.57 IU/kg，BAX855 が 54.00～60.00 IU/kg であった．

コホート 2 Japan（2 例）の被験者の曝露量に関するデータは以下の通りである．

- 投与 1 回当たりの総投与単位は，アドベイトが 4,436 IU，BAX855 が 4,470 IU であった．
- 投与 1 回当たりの投与量は，アドベイトが 56.15 及び 59.54 IU/kg，BAX855 が 56.58 及び 60.00 IU/kg であった．

スクリーニング期間，休薬期間及び BAX855 投与後の安全性の経過観察期間中に発現した出血は，対照薬であるアドベイトで治療した．出血の治療のためのアドベイト投与の被験者別一覧については，CSR 261101 Listing 10 を参照のこと．

登録前に定期補充療法を受けていた被験者は，登録後及び治験終了まで対照薬であるアドベイトによる定期補充療法を継続することができた．定期補充療法としてのアドベイト投与の被験者別一覧については，CSR 261101 Listing 11 を参照のこと．

2.7.4.1.2.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験）

本治験に登録された被験者 159 例中 138 例が治験薬の投与を受けた（BAX855 の投与を受けた被験者：137 例，アドベイトのみの投与を受けた被験者：1 例）．このうち 121 例は定期補充療法群，17 例は出血時補充療法群に割付けられ，126 例が本治験を終了した．

有効性の観察期間（OPE）中に，定期補充療法群の 121 例中 12 例が本治験を中止し，出血時補充療法群で本治験を中止した被験者はいなかった．治験を中止した被験者数及び中止の理由を以下に示す（詳細については，CSR 261201 Listing 1 を参照のこと）．4 例が AE により治験参加を中止したが，いずれの AE も治験依頼者により BAX855 と関連なしと評価された（表 2.7.4-13）．

表 2.7.4-2 261201 試験を中止した被験者

治験中止の理由	N
被験者に有害事象が発現した	4
治験責任医師が被験者が治験実施計画書の要件を遵守しないと判断した	4
その他の理由	2
被験者による治験中止	1
外科的又は歯科的処置を必要とする被験者が手術試験に参加しなかった，又は本治験の参加を再開しなかった	1
スクリーニング不適格	1[a]

出典：CSR 261201 表 1

[a] 被験者 483001 は定期補充療法群に割付けられ（FAS に含まれた），スクリーニング期間中にアドベイトの投与のみを受けた．

BAX855 の安全性解析対象集団（SAS，137 例）及びアドベイトの安全性解析対象集団（ASAS，151 例）を対象として安全性解析を実施した（表 2.7.4-27）．

BAX855 の手術試験（261204 試験）に移行した被験者及び移行日については CSR 261201 Listing 45 に，手術試験から本治験へ再移行した被験者及び再移行日については CSR 261201 Listing 46 に示した．

2.7.4.1.2.2.1. BAX855 への曝露

本治験では定期補充療法群の全被験者を 50 実投与日（ED）以上観察することとした．治験実施計画書（改訂第 3 及び 4 版）では，全被験者の経過観察期間を「50 ED 以上又は 6 ヵ月間のいずれか長い方の期間」と設定した．しかし，多くの被験者がすでに試験を終了した後にこれらの改訂版が発効となったため，すべての被験者でこの期間又は ED を達するまで追跡することはできなかった．

BAX855 の ED を 21 日未満，21～50 日未満又は 50 日以上で分類し，各治療群の被験者数及びその割合を以下に示した（CSR 261201 表 72）．

定期補充療法群

- 21 ED 未満： 6 例（5.0%）
- 21～50 ED 未満： 13 例（10.8%）
- 50 ED 以上： 101 例（84.2%）

出血時補充療法群

- 21 ED 未満： 4 例（23.5%）
- 21～50 ED 未満： 13 例（76.5%）
- 50 ED 以上： 0 例（0.0%）

実投与日数の中央値（Q1，Q3）は定期補充療法群が 55.0（52.0，57.0）日，出血時補充療法群が 28.0（21.0，29.0）日であった．

本治験における全被験者の BAX855 の総投与量は 21,803,981 IU であった．本治験中における BAX855 の総実投与日数は，定期補充療法として 5,940 日，出血時の投与として 697 日であった（CSR 261201 表 32）．

定期補充療法としての BAX855 の総投与量は，次の通りであった：

- 19,974,295 IU
- 264,451.84 IU/kg
- 4,397.03 IU/kg/年

出血時の投与としての BAX855 の総投与量は，次の通りであった：

- 1,561,048 IU
- 22,162.31 IU/kg
- 312.38 IU/kg/年

BAX855 の体重換算消費量（投与 1 回及び出血 1 回当たり）は有効性評価項目であり，臨床的有効性の概要 Section 2.1.3.4 に示した.

最大の解析対象集団（FAS）において，261201 試験中に投与された BAX855 による定期補充療法及び出血時の投与の概要を表 2.7.4-31 に示す．定期補充療法群における 1 週当たりの定期補充療法としての投与回数は，平均値［標準偏差（SD）］が 1.86（0.31）回，中央値が 1.96 回で，1 回当たりの投与量は，平均値（SD）が 44.36（3.88）IU/kg，中央値（95% CI）が 44.83（44.19～45.43）IU/kg であった．定期補充療法における投与量の変更は規定の条件を満たした場合に認められ（CSR 261201 Section 11.3.4），3 例が用量を増加した（CSR 261201 Listing 20）．BAX855 による出血の治療において，1 回の出血の治療に必要とされた BAX855 の総投与量の中央値（95% CI）は，出血時補充療法群［28.61（21.74～45.26）IU/kg］より，定期補充療法群（破綻出血時の治療）［43.03（39.91～44.83）IU/kg］で高値となった（表 2.7.4-31）．出血の治療のための総投与量の平均値（SD）についても，出血時補充療法群［34.11（15.37）IU/kg］より，定期補充療法群［50.64（33.43）IU/kg］で高値となった．出血の治療のための投与回数の中央値（95% CI）は両治療群で同程度であり，定期補充療法群（破綻出血の治療）では 1.00（1.00～1.14）回，出血時補充療法群では 1.04（1.00～1.22）回であった．出血の治療のための投与回数の平均値（SD）は，定期補充療法群（破綻出血の治療）では 1.37（0.80）回，出血時補充療法群では 1.21（0.35）回であった.

2.7.4.1.2.2.1.1.　日本の被験者における BAX855 への曝露

日本で登録され安全性解析対象集団に含まれた被験者は，すべて定期補充療法群に割付けられていた（11 例）．これらの 11 例のうち，10 例（90.9%）の BAX855 の ED は 50 日以上であった．残りの 1 例（被験者 233001）については，21 日未満で，当該被験者は，有害事象により本治験の参加を中止した（詳細については Section 2.7.4.2.2.5 に記載する）.

定期補充療法群における ED の中央値（Q1，Q3）は，日本の被験者で 54.0（51.0，55.0）日，全被験者で 55.0（52.0，57.0）日であった（Section 2.7.4.1.2.2.1 参照）.

日本の被験者における BAX855 の総投与量は 1,688,855 IU であった. 本治験中における BAX855 の総実投与日数は, 定期補充療法として 539 日, 出血時の投与として 14 日であった（表 2.7.4-48）.

日本の被験者における定期補充療法としての BAX855 の総投与量は，次の通りであった：

- 1,649,504 IU
- 24,172.28 IU/kg
- 4576.85 IU/kg/年

日本の被験者における出血時の投与としての BAX855 の総投与量は，次の通りであった：

- 30,416 IU
- 435.42 IU/kg
- 82.44 IU/kg/年

日本の被験者における BAX855 の体重換算消費量（投与 1 回及び出血 1 回当たり）は有効性評価項目であるため，臨床的有効性の概要 Section 2.7.3.2.1.3.4.1 に記載する.

日本の被験者において，261201 試験中に投与された BAX855 による定期補充療法の概要を表 2.7.4-50 に示す. 日本の被験者における 1 週当たりの定期補充療法としての投与回数の平均値（SD）は 1.91（0.27）回，中央値は 1.99 回で，1 回当たりの投与量の平均値（SD）は 45.09（2.03）IU/kg，中央値（95% CI）は 45.28（43.45～47.21）IU/kg であった. これらの結果は，日本の被験者が BAX855 による定期補充療法を，治験実施計画書に定義された通り 45±5 IU/kg，週 2 回の投与レジメンで受けたことを示している.

定期補充療法における投与量の変更は規定の条件を満たした場合に認められたが（CSR 261201 Section 11.3.4），用量を調整した日本の被験者はいなかった（CSR 261201 Listing 20）.

定期補充療法中の BAX855 による破綻出血の治療について，1 回の破綻出血の治療に必要とされた BAX855 の総投与量の中央値（95% CI）は 35.1（20.44～59.28）IU/kg で，平均値（SD）は 37.81（14.02）IU/kg であった（表 2.7.4-50）. 破綻出血の治療のための投与回数の中央値（95% CI）は，1.00（1.00～1.50）回で，平均値（SD）は 1.10（0.22）回であった.

2.7.4.1.2.2.2. アドベイトへの曝露

本治験中のアドベイトの総実投与日数は，定期補充療法として 1,595 日，出血の治療として 350 日であり，総投与量は 4,772,660 IU であった（CSR 261201 表 33）．

定期補充療法としてのアドベイトの総投与量は，次の通りであった：

- 3,845,276 IU
- 51,972.02 IU/kg

出血時の投与としてのアドベイトの総投与量は，次の通りであった：

- 773,980 IU
- 11,057.83 IU/kg

アドベイトによる定期補充療法及び出血の治療に関する概要を表 2.7.4-32 に示す．出血の治療のためのアドベイトの投与量の平均値（SD）は，出血時補充療法群［26.95（10.75）IU/kg］より定期補充療法（破綻出血の治療）［44.38（27.22）IU/kg］で高値となった．定期補充療法のためのアドベイトの 1 週当たりの投与量の平均値 (SD) は 32.37 (10.68) IU/kg, 投与回数の平均値 (SD) は 2.73（0.36）回であった.

2.7.4.1.2.2.2.1. 日本の被験者におけるアドベイトへの曝露

すべての日本の被験者は，スクリーニング期間中に定期補充療法としてアドベイトの投与を受けた（12 例）（表 2.7.4-49）．本治験中のアドベイトの総実投与日数は，定期補充療法として 193 日，出血の治療として 14 日であり，総投与量は 398,586 IU であった（表 2.7.4-49）．

日本の被験者における定期補充療法としてのアドベイトの総投与量は，次の通りであった：

- 362,346 IU
- 5,332.90 IU/kg

日本の被験者における出血時の投与としてのアドベイトの総投与量は，次の通りであった：

- 29,832 IU
- 470.45 IU/kg

日本の被験者におけるアドベイトによる定期補充療法及び出血の治療に関する概要を表 2.7.4-51 に示す．日本の被験者における破綻出血の治療のためのアドベイトの投与量［平均値（SD）］は 48.62（36.25）IU/kg であった．また，定期補充療法のためのアドベイトの 1 週当たりの投与量［平均値（SD）］は 26.57（9.72）IU/kg，投与回数［平均値（SD）］は 2.79（0.29）回であった．

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験）

治験薬の投与を受けた全 19 例の安全性解析対象集団の被験者の年齢の中央値は 29 歳（範囲：18～60 歳）であった（表 2.7.4-21）．年齢の中央値は，コホート 1（9 例）が 27 歳（範囲：22～58 歳），コホート 2（8 例）が 28 歳（範囲：18～60 歳），並びにコホート 2 Japan の 2 例は 33 歳及び 55 歳であった．安全性解析対象集団の全被験者の身長及び体重については，表 2.7.4-21 に示した．FAS から除外された 1 例（被験者 010003）は 27 歳であった（CSR 261101 Listing 4）FAS の年齢，身長及び体重の概要は CSR 261101 表 5 を参照のこと．

治験薬を投与された全 19 例(100%)は男性であった. このうち 16 例(84.2%)は白人, 2 例(10.5%)はアジア人（日本人），1 例（5.3%）は人種の表明を拒否した（表 2.7.4-22）．コホート 1（9 例）はすべて（100%）白人，コホート 2 は 7 例（87.5%）が白人，1 例（12.5%）が人種の表明を拒否し，コホート 2 Japan の 2 例（100%）はアジア人（日本人）であった．FAS から除外された 1 例（被験者 010003）は白人であった（CSR 261101 Listing 4）．FAS の人種についての要約は CSR 261101 表 6 を参照のこと．

スクリーニング時における被験者の病歴について，疾患及び手術歴別の要約を表 2.7.4-23 に示す（被験者別一覧については CSR 261101 Listing 5 を参照のこと）．スクリーニング時において，造血疾患/リンパ系疾患（19 例，100%），消化管疾患（12 例，63.2%），筋骨格系疾患（9 例，47.4%）が高い割合で認められたのは，被験者集団においてそれぞれ血友病 A，C 型肝炎，血友病性関節炎の存在によるものと考える（CSR 261101 Listing 5）．また，5 例（26.3%）の被験者には筋骨格系の手術歴があり，ほとんどは血友病性関節症の治療のために行った関節置換術であった．

本治験中に併用した薬物療法の被験者別一覧については CSR 261101 Listing 6 を，非薬物療法の被験者別一覧については CSR 261101 Listing 7 をそれぞれ参照のこと．

2.7.4.1.3.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験）

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性の連続データの詳細については CSR 261201 表 3 を参照のこと．定期補充療法群及び出血時補充療法群の被験者の年齢は同程度であった（表 2.7.4-3）．

表 2.7.4-3 治療群別の被験者の年齢の平均値（SD）及び中央値（最小値，最大値）（FAS）

Subgroup	Total		Prophylaxis		On-Demand	
All	30.0 (12.34) 29.0 (12 ; 58)	N=138	29.8 (12.53) 28.0 (12 ; 58)	N=121	31.5 (11.05) 32.0 (13 ; 56)	N=17
12 to < 18 years	14.5 (1.58) 15.0 (12 ; 17)	N=25	14.5 (1.53) 15.0 (12 ; 17)	N=23	15.0 (NA) NA (13 ; 17)	N=2
18 to 65 years	33.4 (10.96) 31.0 (18 ; 58)	N=113	33.4 (11.18) 30.0 (18 ; 58)	N=98	33.7 (9.74) 32.0 (19 ; 56)	N=15

出典：CSR 261201 表 3

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS, CSR 261201 表 5）, 安全性解析対象集団（SAS, CSR 261201 表 7），及びアドベイトの解析対象集団（ASAS，CSR 261201 表 9）においても類似した連続データの分布が認められた．薬物動態の最大の解析対象集団（PKFAS）の被験者 26 例の年齢の平均値（SD）は 25.6（12.03）歳, 中央値（最小値, 最大値）は 23.0（14, 58）歳で（表 2.7.4-28）, 他の解析対象集団と比べてやや年齢が若かったが，これは PKFAS における青年期患者の割合が FAS よりも高かったためである. FAS では青年期患者が 25 例（18.1%）, 成人患者が 113 例（81.9%）であったのに対し（表 2.7.4-22）, PKFAS では青年期患者が 8 例（30.8%）, 成人患者が 18 例（69.2%）であった（CSR 261201 表 12）．

本治験において両治療群の被験者のほとんどがヒスパニック系（Hispanic）又はラテン系（Latino）以外の白人であった（表 2.7.4-4 参照）．人口統計学的特性及びベースライン特性のカテゴリカルデータの詳細は CSR 261201 表 4 を参照のこと.

表 2.7.4-4 治療群別 被験者の人種及び民族（FAS）

	Prophylaxis (N=121) n (%)	On-Demand (N=17) n (%)
Race		
Asian	27 (22.3%)	6 (35.3%)
Black or African American	1 (0.8%)	0 (0%)
White	93 (76.9%)	11 (64.7%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	6 (5.0%)	0 (0%)
Not Hispanic or Latino	115 (95.0%)	17 (100.0%)

出典：CSR 261201 表 4

定期補充療法群には 121 例が割付けられ，このうち 100 例は本治験前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けており，21 例は出血時補充療法を受けていた（CSR 261201 Section 10.1）．出血時補充療法群に割付りられた 17 例はすべて本治験前に出血時補充療法のみを受けていた.

スクリーニング時に標的関節が認められなかった被験者の割合は，出血時補充療法群より定期補充療法群で高かった（表 2.7.4-5）．

表 2.7.4-5 スクリーニング時に標的関節が認められた被験者の割合
（FAS）

Target Joints at Screening	**Prophylaxis (N=121)** **n (%)**	**On-Demand (N=17)** **n (%)**
0	42 (34.7%)	2 (11.8%)
1	24 (19.8%)	4 (23.5%)
2	22 (18.2%)	5 (29.4%)
3	16 (13.2%)	3 (17.6%)
4	9 (7.4%)	2 (11.8%)
5	6 (5.0%)	0 (0%)
6	2 (1.7%)	1 (5.9%)

出典：CSR 261201 表 4

本治験の定期補充療法群及び出血時補充療法群の被験者の約半数に血友病性関節症が認められた．血友病性関節症が認められた被験者の割合は，両治療群とも約半数であった（定期補充療法群：59.5%，出血時補充療法群：47.1%）（CSR 261201 表 4）．

両治療群における血液型の分布は，同程度であった（表 2.7.4-6 参照）．

表 2.7.4-6 治療群別血液型の分布

ABO Blood Type	**Prophylaxis** **N=121**	**On-Demand** **N=17**
A	45 (37.2)	6 (35.3)
B	18 (14.9)	1 (5.9)
AB	10 (8.3)	3 (17.6)
O	39 (32.2)	6 (35.3)
Unknown or unreported	9 (7.4)	1 (5.9)

出典： CSR 261201 表 4

C 型肝炎ウイルス（HCV）及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の被験者は，適格性の基準を満たしていれば本治験に参加可能であった．治療群別の感染率を表 2.7.4-7 に示した．

表 2.7.4-7 HCV 又は HIV が陽性であった被験者

Treatment Regimen	**HCV (N=138)**	**HIV (N=138)**
Prophylaxis	65 (53.7%)	16 (13.2%)
On-demand	12 (70.6%)	2 (11.8%)

出典：CSR 261201 表 4

PPAS（CSR 261201 表 6），SAS（CSR 261201 表 8）及び ASAS（CSR 261201 表 10）においても，類似したカテゴリカルデータの分布が認められた．しかし，PKFAS の被験者 26 例では，他の解析対象集団に比べて青年期患者の割合高く（8/26 例，30.8%），スクリーニング時に標的関節が認められなかった被験者の割合が高かった（13/26 例，50.0%）（CSR 261201 表 12）．

血友病の病歴の概要については表 2.7.4-29 を参照のこと．ほとんどの被験者（84/137 例）からは，血友病の遺伝子変異に関する記録を入手できなかったが，記録を入手できた被験者のうち最も多かった変異は，イントロン 22 の逆位であった（29/137 例）．当該変異以外の既知の遺伝子変異の被験者別一覧については CSR 261201 Listing 5 を参照のこと．血友病の家族歴については，ほとんどの被験者（73/137 例）から報告がなかった．血友病の家族歴の報告があった被験者について，137 例中 34 例が兄弟，15 例が叔父，7 例が祖父に血友病が見られた．

被験者の約半数は A 型肝炎ウイルス（HAV）ワクチン（41.6%）及び B 型肝炎ウイルス（HBV）ワクチン（59.1%）の接種歴があった．被験者の 16.1%は，PEG 化製剤による治療歴［PEG 化インターフェロンによる C 型肝炎治療，又は第 I 相臨床試験（261101 試験）参加時の BAX855 投与］があった（表 2.7.4-30，CSR 261201 Listing 7）．

年齢グループ：FAS の青年期及び成人患者では，人口統計学的特性（人種）及びその他のベースライン特性は類似していたが，成人患者ではスクリーニング時に標的関節が認められた割合が高く，関節症も多かった（表 2.7.4-8）．

表 2.7.4-8 スクリーニング時に標的関節及び関節症が認められた被験者（%）

Target Joints	**Age 12 to <18 N=25 n (%)**	**Age 18 to 65 N=113 n (%)**
0	14 (56.0)	30 (26.5)
1	6 (24.0)	22 (19.5)
2	2 (8.0)	25 (22.1)
3	1 (4.0)	18 (15.9)
4	2 (8.0)	9 (8.0)
5	0 (0)	6 (5.3)
6	0 (0)	3 (2.7)
Presence of Hemophilic Arthropathy:	4 (16.0)	76 (67.3)

出典：CSR 261201 表 4

被験者別の人口統計学的データについては，CSR 261201 Listing 4 を参照のこと．

被験者別の病歴については，CSR 261201 Listing 6 に，被験者別の血友病歴及び標的関節については，CSR 261201 Listing 5 を参照のこと．また，CSR 261201 Listing 8 には，定期補充療法及び出血時補充療法に割付けられた被験者別の過去の実投与日数，平均年間出血回数（ABR）（過去 3～6 ヵ月間の報告された），出血の治療のために必要とした平均投与回数，出血の治療に対する通常の反応を含む血友病の治療歴を示した．

安全性解析対象集団の各被験者の併用薬及び併用した非薬物療法を時系列で示した一覧については，それぞれ CSR 261201 Listing 49 及び CSR 261201 Listing 50 を参照のこと.

2.7.4.1.3.2.1. 日本の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

261201 試験では，日本の被験者 11 例はすべて定期補充療法群に割付けられ，BAX855 の投与を受けた．日本の被験者（11 例）の年齢の範囲は 19～50 歳［中央値：30.0 歳，平均値（SD）：34.2（11.87）歳］であり（表 2.7.4-46，表 2.7.4-47），日本の被験者と全被験者の年齢特性（表 2.7.4-28）は類似していた.

別の日本の被験者 1 例（被験者 237001，15 歳）については，スクリーニング前に FVIII に対するインヒビターの既往歴（Nijmegen 変法で 0.4 BU 以上，又はベセスダ法で 0.6 BU 以上）があったため早期に治験を中止した（スクリーニング不適格例）．しかし，被験者 237001 は，スクリーニング期間中にアドベイトの投与を受けたため，ASAS の解析には含まれた.

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 261101 試験（第 I 相臨床試験）

2.7.4.2.1.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.1. 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現率

治験薬の投与を受けた 19 例の被験者において, BAX855 は安全で忍容性が良好であると考える.

本治験中に死亡例，血栓形成に関連した事象，アレルギー反応又はその他の SAE は報告されなかった（表 2.7.4-25，表 2.7.4-26，CSR 261101 Listing 16，CSR 261101 Listing 18）.

本治験中，全コホートにおいて，8 例の被験者に計 11 件の非重篤な AE が発現したが，いずれも治験薬投与との関連がない AE であった．治験終了時の AE の転帰は，10 件が「回復/消失」，1 件（鼻咽頭炎）は「回復中/消失中」であった（CSR 261101 Listing 16）．アドベイトの PK 投与中又は投与後に発現した AE の件数については，表 2.7.4-24 に示す.

BAX855 の投与と時間的に関連のある（24 時間以内に）AE が発現した被験者はいなかった．しかし, アドベイトの PK 投与と時間的に関連のある AE が 2 例の被験者で発現した. 被験者 010005（コホート 1）は，投与後 9 時間に非重篤な AE（斑状丘疹状皮疹）を，被験者 010010（コホート 2）は投与後 2.65 時間に非重篤な AE（頭痛）を報告したが，いずれの事象も治験薬投与との関連は認められなかった（表 2.7.4-26 及び CSR 261101 Listing 15）.

全身性の非重篤な AE を重症度及び治験薬との因果関係別に，コホート及び器官別大分類に表 2.7.4-25 に示す（この表では，1 例の被験者に発現した同一の基本語及び因果関係の評価に分類される複数の AE については，これらの AE を最も高い重症度で 1 回のみ記載した）．コホート 1

の 3 例において，BAX855 の投与中又は投与後に嘔吐，鼻咽頭炎及び上気道感染（すべて軽度）の 3 件（33.3%）の AE が発現した．コホート 2 の 1 例では，BAX855 の投与中又は投与後にインフルエンザ様疾患（軽度）の 1 件（12.5%）の AE が発現した．本治験中に報告された全身性の非重篤な AE は，いずれも BAX855 と関連なしと判断された．コホート 2 Japan の 2 例では，全身性の非重篤な AE は発現しなかった．

局所性の非重篤な AE を重症度及び治験薬との因果関係別に，コホート及び器官別大分類により示した表については表 2.7.4-26 を参照のこと（この表では，1 例の被験者に同一の基本語及び因果関係の評価に分類される複数の AE が発現した場合は，これらの AE を最も重篤な重症度で 1 回のみ記載した）．コホート 1 の 2 例において，アドベイトの投与中又は投与後に 2 件（22.2%）の有害事象（軽度の斑状丘疹状皮疹 1 件，中等度の裂傷 1 件）が発現し，コホート 1 の 2 例において，BAX855 投与中又は投与後に 2 件（22.2%）の有害事象（軽度の関節痛 1 件，中等度の局所腫脹 1 件）が発現した．コホート 2 の 1 例では，アドベイトの投与中又は投与後に 1 件（12.5%）の AE（軽度の頭痛）が発現した．コホート 2 Japan の 1 例では，BAX855 の投与中又は投与後に 1 件（50.0%）の AE（軽度の頭痛）が発現した．本治験中に報告された局所性の非重篤な AE は，治験担当医師によりいずれも BAX855 と関連なしと判断された．

BAX855 の投与後に，AE により治験を中止した被験者はいなかった（CSR 261101 Listing 3）．

2.7.4.2.1.1.2. 免疫原性

FVIII，PEG-FVIII（BAX855）及び PEG に対する結合抗体について血漿検体を解析した（CSR 261101 Section 12.4.2.2.1）．

261101 試験では，アドベイト及び BAX855 の投与を受けた 19 例のいずれの被験者にも，治験期間中に，検出可能な FVIII，PEG-FVIII 又は PEG に対して特異性のある結合抗体は認められなかった．また，治験薬投与に関連した，FVIII，PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体の増加も認められなかった．

2.7.4.2.1.2. 死亡

本治験期間中に死亡例の報告はなかった．

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

本治験で SAE が発現した被験者はいなかった．

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

本治験において，その他の重要な有害事象（BAX855 又はアドベイトの投与や治験手順との関連性により重要とみなされたその他の AE）が発現した被験者はいなかった．治験薬の投与中又は投与後に AE が発現した被験者の一覧については，CSR 261101 Listing 16 を，アドベイトの PK 投与前に AE が発現した被験者の一覧については，CSR 261101 Listing 17 を参照のこと．

2.7.4.2.1.5. 中止に至った有害事象

治験薬の投与後に，AE により試験を中止した被験者はいなかった（CSR 261101 Listing 3）．

2.7.4.2.1.6. 比較的よく見られる有害事象

BAX855 の投与中又は投与後に 2 件以上発現した AE はなく，1 件の報告があった AE は，嘔吐，鼻咽頭炎，上気道感染，インフルエンザ様疾患，局所腫脹，関節痛及び頭痛であった（表 2.7.4-25，表 2.7.4-26）．重症度は，局所腫脹が中等度，それ以外はすべて軽度であった．これらの AE はいずれも，治験担当医師により BAX855 投与との関連がないと判断された．

2.7.4.2.1.7. 器官別又は症候群別の有害事象の解析

全身性の非重篤な AE とそれぞれの重症度及び治験薬との因果関係を，コホート及び器官大分類別に表 2.7.4-25 に示した（この表では，1 例の被験者に発現した同一の基本語及び因果関係の評価に分類される複数の AE については，これらの AE を最も高い重症度で 1 回のみ記載した）．コホート 1 の 3 例において，BAX855 の投与中又は投与後に嘔吐，鼻咽頭炎，上気道感染（すべて軽度）の 3 件の AE（33.3%）が発現した．コホート 2 の 1 例では，BAX855 の投与中又は投与後にインフルエンザ様疾患（軽度）の 1 件の AE（12.5%）が発現した．本治験中に報告された全身性の非重篤な AE は，いずれも BAX855 の投与と関連なしと評価された．コホート 2 Japan の 2 例では，全身性の非重篤な AE は発現しなかった．

局所性の非重篤な AE とそれぞれの重症度及び治験薬との因果関係を，コホート及び器官大分類別に表 2.7.4-26 に示した（この表では，1 例の被験者に発現した同一の基本語及び因果関係の評価に分類される複数の AE については，これらの AE を最も高い重症度で 1 回のみ記載した）．コホート 1 の 2 例において，アドベイト投与中又は投与後の AE が 2 件（軽度の斑状丘疹状皮疹 1 件，中等度の裂傷 1 件）（22.2%）発現し，コホート 1 の 2 例では，BAX855 投与中又は投与後の AE が 2 件（軽度の関節痛 1 件，中等度の局所腫脹 1 件）（22.2%）発現した．コホート 2 の 1 例においては，アドベイト投与中又は投与後の AE が 1 件（軽度の頭痛）（12.5%）発現した．また，コホート 2 Japan の 1 例では，BAX855 投与中又は投与後の AE が 1 件（軽度の頭痛）（50.0%）

発現した. 本治験中に報告された局所性の非重篤な AE は，治験担当医師によりいずれも BAX855 の投与と関連なしと評価された.

2.7.4.2.2. 261201 試験（第 II/III 相臨床試験）

2.7.4.2.2.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.2.1.1. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

2.7.4.2.2.1.1.1. BAX855 投与後に発現した有害事象

BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象

本治験期間を通して，BAX855 の投与を受けた 137 例中 5 例（3.6%）に計 5 件の SAE が発現したが，いずれの SAE も治験担当医師及び治験依頼者による評価で，治験薬との関連は認められなかった（表 2.7.4-34，表 2.7.4-35）.

- 被験者 113005： 重度の SAE（変形性関節症）
- 被験者 400002： 重度の SAE（神経合併症を伴う帯状疱疹感染）
- 被験者 332003： 重度の SAE（上腕骨骨折）
- 被験者 233001： 中等度の SAE（筋肉内出血）
- 被験者 521001： 重度の SAE（神経内分泌癌）

BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

137 例中 70 例（51.1%）の被験者に 166 件の非重篤な AE が発現し，このうち 7 例（5.1%）に発現した 8 件の AE は，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された（表 2.7.4-34，表 2.7.4-36）．しかし，治験依頼者により関連ありと評価されたのは，6 例（4.4%）に発現した 7 件のみであった（Section 2.7.4.2.2.1.2）.

261201 試験において認められた有害事象を治療群別に示す（表 2.7.4-9）.

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
鼻咽頭炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	14 (11.7)	16	0 (0.0)	0
	合計	14 (11.7)	16	0 (0.0)	0
頭痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	7 (5.8)	13	0 (0.0)	0

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
	合計	7 (5.8)	13	0 (0.0)	0
関節痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	3 (2.5)	9	0 (0.0)	0
	合計	3 (2.5)	9	0 (0.0)	0
上気道感染	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	7 (5.8)	8	2 (11.8)	2
	合計	7 (5.8)	8	2 (11.8)	2
インフルエンザ	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	4 (3.3)	7	0 (0.0)	0
	合計	4 (3.3)	7	0 (0.0)	0
下痢	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	5 (4.2)	6	0 (0.0)	0
	合計	5 (4.2)	6	0 (0.0)	0
背部痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	3 (2.5)	5	0 (0.0)	0
	合計	3 (2.5)	5	0 (0.0)	0
変形性関節症	重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	3 (2.5)	3	0 (0.0)	0
ウイルス感染	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	3 (2.5)	3	1 (5.9)	1
	合計	3 (2.5)	3	1 (5.9)	1
軟部組織損傷	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	3	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	3	0 (0.0)	0
腹痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
水疱	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
擦過傷	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
胃炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
高血糖	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
高血圧	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
不眠症	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
関節腫脹	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
鼻閉	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
悪心	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
四肢痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
咽頭炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
鼻炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
副鼻腔炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
歯痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
	合計	2 (1.7)	2	0 (0.0)	0
齲歯	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	2	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	2	0 (0.0)	0
注射部位疼痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	2	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	2	0 (0.0)	0
上腹部痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
ざ瘡	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
動物咬傷	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
注意欠陥多動性障害	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
基底細胞癌	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
気管支炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
脳振盪	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
咳嗽	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	1 (5.9)	1
	合計	1 (0.8)	1	1 (5.9)	1
糖尿病	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
浮動性めまい	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
眼乾燥	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
発声障害	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
耳感染	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
鼻出血	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
転倒	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
潮紅	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
眼内異物	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
歯肉腫脹	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
歯肉炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	1 (5.9)	1

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
	合計	1 (0.8)	1	1 (5.9)	1
痔核	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
熱中症	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
C型肝炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
上腕骨骨折	重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
鉄欠乏性貧血	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
関節脱臼	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
裂傷	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
流涙増加	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
靭帯捻挫	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
局所腫脹	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
医療機器合併症	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
筋肉内出血	重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
神経内分泌癌	重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
精巣炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
中耳炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
動悸	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
全眼球炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
肺炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
処置による疼痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
前立腺炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
橈骨骨折	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
脂漏性皮膚炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
歯の知覚過敏	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
皮膚感染	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
皮膚反応	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
滑膜障害	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
滑膜炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
足部白癬	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
癪風	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0

表 2.7.4-9 261201 試験において認められた治療群別の有害事象
（安全性解析対象集団）

MedDRA-PT	重篤度	A 群（120 例） 発現例数（割合：%）	発現件数	B 群（17 例） 発現例数（割合：%）	発現件数
耳鳴	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
視力障害	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
嘔吐	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
	合計	1 (0.8)	1	0 (0.0)	0
びらん性胃炎	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	非重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
高ビリルビン血症	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
筋痙縮	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
鼻浮腫	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
口腔咽頭痛	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
感覚消失	重篤	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
	非重篤	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
	合計	0 (0.0)	0	1 (5.9)	1
計	重篤	4 (3.3)	4	1 (5.9)	1
	非重篤	63 (52.5)	155	7 (41.2)	11
	合計	66 (55.0)	159	7 (41.2)	12

2.7.4.2.2.1.1.2. BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある有害事象

本治験期間を通して，BAX855 の投与後に発現した時間的に関連のある AE は 79 件で，このうち 1 件は SAE（変形性関節炎）であった（表 2.7.4-33，CSR 261201 表 42，CSR 261201 表 43）．投

与 100 回当たりの発現率が高かった時間的に関連のある AE は，頭痛（0.118 件），鼻咽頭炎（0.089 件）及び上気道感染（0.059 件）であった．本治験中に報告された時間的に関連のある AE を表 2.7.4-10 に示した．

表 2.7.4-10 BAX855 投与後に発現し，治験中に報告された
時間的に関連のある有害事象

器官別大分類	基本語	時間的に関連のある有害事象			
		有害事象の件数 n	被験者数 N=137 n(%)	投与 100 回当たりの有害事象の件数 [a] N[b]=6753	年間の有害事象の件数 [c] N[d]=68.3
年齢グループ＝全体					
耳および迷路障害	耳鳴	1	1 (0.7)	0.015	0.015
胃腸障害	腹痛	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	齲歯	2	1 (0.7)	0.030	0.029
	下痢	2	2 (1.5)	0.030	0.029
	胃炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	腫脹歯肉腫脹	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	痔核	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	悪心	2	2 (1.5)	0.030	0.029
	歯痛	2	2 (1.5)	0.030	0.029
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2	1 (0.7)	0.030	0.029
	腫脹局所腫脹	1	1 (0.7)	0.015	0.015
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	1	1 (0.7)	0.015	0.015
感染症および寄生虫症	耳感染	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	歯肉炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	インフルエンザ	3	2 (1.5)	0.044	0.044
	鼻咽頭炎	6	6 (4.4)	0.089	0.088
	中耳炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	咽頭炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	鼻炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	副鼻腔炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	皮膚感染	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	癜風	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	上気道感染	4	4 (2.9)	0.059	0.059
	ウイルス感染	2	2 (1.5)	0.030	0.029
傷害，中毒および処置合併症	脳振盪	1	1 (0.7)	0.015	0.015

表 2.7.4-10 BAX855 投与後に発現し，治験中に報告された
時間的に関連のある有害事象 〔続き〕

器官別大分類	基本語	時間的に関連のある有害事象			
		有害事象の件数 n	被験者数 N=137 n(%)	投与 100 回当たりの有害事象の件数 [a]N[b]=6753	年間の有害事象の件数 [c] N[d]=68.3
	擦過傷	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	眼内異物	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	裂傷	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	靭帯捻挫	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	処置による疼痛	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	橈骨骨折	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	軟部組織損傷	3	1 (0.7)	0.044	0.044
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2 (1.5)	0.030	0.029
	背部痛	3	2 (1.5)	0.044	0.044
	関節腫脹	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	筋痙縮	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	変形性関節症	2	2 (1.5)	0.030	0.029
	四肢痛	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	滑膜炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
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）	基底細胞癌	1	1 (0.7)	0.015	0.015
神経系障害	浮動性めまい	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	頭痛	8	6 (4.4)	0.118	0.117
	感覚消失	1	1 (0.7)	0.015	0.015
生殖系および乳房障害	前立腺炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015
呼吸器，胸郭および縦隔障害	鼻閉	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	鼻浮腫	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	口腔咽頭痛	1	1 (0.7)	0.015	0.015
皮膚および皮下組織障害	脂漏性皮膚炎	1	1 (0.7)	0.015	0.015

表 2.7.4-10 BAX855 投与後に発現し，治験中に報告された
時間的に関連のある有害事象 〔続き〕

器官別大分類	基本語	時間的に関連のある有害事象			
		有害事象の件数 n	被験者数 N=137 n(%)	投与 100 回当たりの有害事象の件数 [a] N[b]=6753	年間の有害事象の件数 [c] N[d]=68.3
血管障害	潮紅	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	高血圧	1	1 (0.7)	0.015	0.015
合計	合計	79	42 (30.7)	1.170	1.156

出典：CSR 261201 表 42. MedDRA ver.:17.0

注釈：時間的に関連のある有害事象は，治験薬との関連にかかわらず，投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象である．

a. 有害事象の件数÷総投与回数×100

b. BAX855 の総投与回数

c. 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

d. 総 OPE（単位：年）

2.7.4.2.2.1.1.3. BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象

SAS における BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性 AE については表 2.7.4-33 に示す．本治験中に発現した AE のうち，127 件は局所性 AE，44 件は全身性 AE であった．いずれの AE も，ほとんどは重症度が軽度で，治験薬との関連はなかった．約半数の局所性 AE（63/127 件）及び全身性 AE（16/44 件）で，治験薬との時間的な関連が認められた（BAX855 投与後 24 時間以内に発現）．

2.7.4.2.2.1.1.4. アドベイト投与後に発現した有害事象

アドベイト投与後に発現した SAE

本治験期間を通して，アドベイト投与を受けた 151 例中 3 例（2.0%）に計 3 件の SAE が発現したが，これらの SAE はいずれもアドベイトとの関連は認められなかった（表 2.7.4-38，表 2.7.4-40）．

- 被験者 252003[i]：中等度のSAE（デング熱）
- 被験者 401002：軽度の SAE（血友病性関節症）
- 被験者 200001：重度の SAE（外傷性血腫）

[i] 被験者252003は，最初，被験者252002としてスクリーニングを受けた．

アドベイト投与後に発現した非重篤な AE

アドベイト投与後に，151 例中 25 例（16.6%）に 40 件の非重篤な AE が発現したが，これらの非重篤な AE はいずれも治験担当医師による評価で，治験薬との関連は認められなかった（表 2.7.4-38，表 2.7.4-41，表 2.7.4-42）．

アドベイト投与後に発現した時間的に関連のある AE

本治験期間を通じて，アドベイトの投与と時間的に関連のある 1 件の SAE（デング熱）が発現したが，アドベイト投与と関連なしと判断された（CSR 261201 表 50，表 2.7.4-40）．

アドベイト投与後に発現した時間的に関連のある AE は 21 件で，このうち 1 件は SAE（デング熱）であった（表 2.7.4-39，CSR 261201 表 49）．投与 100 回当たりの発現率が最も高かった時間的に関連のある AE は，頭痛及び鼻咽頭炎（0.149）であった．本治験中に報告された時間的に関連のある AE を表 2.7.4-11 に示した．

表 2.7.4-11 アドベイト投与後に発現し，本治験中に報告された時間的に関連のある AE

器官別大分類	基本語	時間的に関連のある有害事象 [a]		
		有害事象の件数 n	被験者数 N=151 n(%)	投与 100 回当たりの有害事象の件数 [a] N[b]=2020
年齢グループ＝全体				
胃腸障害	腹壁血腫	1	1 (0.7)	0.050
一般・全身障害および投与部位の状態	腫脹	1	1 (0.7)	0.050
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1 (0.7)	0.050
感染症および寄生虫症	デング熱	1	1 (0.7)	0.050
	鼻咽頭炎	3	3 (2.0)	0.149
	副鼻腔炎	1	1 (0.7)	0.050
	上気道感染	2	2 (1.3)	0.099
傷害，中毒および処置合併症	挫傷	1	1 (0.7)	0.050
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2 (1.3)	0.099
	背部痛	2	1 (0.7)	0.099
	関節腫脹	1	1 (0.7)	0.050
神経系障害	認知障害	1	1 (0.7)	0.050
	頭痛	3	3 (2.0)	0.149
血管障害	静脈虚脱	1	1 (0.7)	0.050
合計	合計	21	17 (11.3)	1.040

出典： CSR 261201 表 49 MedDRA ver.:17.0

注釈：時間的に関連のある有害事象は，治験薬との関連にかかわらず，投与中および又は投与終了後 24 時間以内に発現した有害事象である．

a. 有害事象の件数÷総投与回数×100

b. アドベイトの総投与回数

アドベイト投与後に発現した局所性及び全身性 AE

SAS においてアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性の AE を，表 2.7.4-39 に示す．本治験中に発現した AE のうち，36 件は局所性 AE，7 件は全身性 AE と判断された．いずれの場合も，AE のほとんどの重症度は軽度と判定され，治験薬と関連ありと判断されなかった．約半数の局所性 AE（18/36 件）及び全身性 AE（3/7 件）は，治験薬との時間的な関連が認められた（アドベイト投与後 24 時間以内に発現）．

2.7.4.2.2.1.2. 治験依頼者による有害反応の評価

治験依頼者は本治験中に発現した AE を評価し，AE の発現と BAX855 の使用との因果関係に合理的な可能性があると治験依頼者が考えた 7 件の AE を表 2.7.4-12 に示した．当該 AE と BAX855 又はアドベイトの薬理作用との整合性，BAX855 の投与に対する当該 AE の相対的なタイミング，再投与及び投与中止の有無，当該 AE が関連薬によって発現することが既知となっているかどうか等の要因に基づいて評価を行った．

表 2.7.4-12 BAX855 投与後に発現した有害反応 [a]

器官別大分類	基本語	#	被験者数 N=137 n(%)	頻度 [ii]	投与 100 回当たりの件数 [b] N^c=6753	年間の件数 [d] N^e=68.3
胃腸障害	下痢	1	1 (0.7%) 105001	低頻度	0.015	0.015
	悪心	1	1 (0.7%) 253001	低頻度	0.015	0.015
神経系障害	頭痛	4	3 (2.2%) 332002, 480003, 524001	高頻度	0.059	0.059
血管障害	潮紅	1	1 (0.7%) 109001	低頻度	0.015	0.015
合計	合計	7	6 (4.4%)		0.104	0.102

出典：CSR 261201 表 88，CSR 261201 Listing 55.

a. .治験薬と関連があると治験依頼者が判断した有害反応

b. 有害反応の件数÷総投与回数×100

c. BAX855 の総投与回数

d. 有害反応の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

ii CIOMS の慣例（CIOMS convention）：BAX855 を投与した被験者の総数（137 例）から算出．極めて高頻度 Very common：1/10 以上，高頻度 common：1/100～1/10 未満，低頻度 uncommon：1/1,000～1/100 未満，まれ rare：1/10,000～1/1,000 未満，極めてまれ very rare：1/10,000 未満．

[e] Total OPE years.

最もよく見られた有害反応（1%以上）は頭痛であった．治験担当医師又は治験依頼者により，BAX855 の投与と関連ありと評価された SAE はなかった．

下痢及び悪心の各症例は，投与との時間的な関連により，治験依頼者及び治験担当医師により関連ありと評価された．

投与後 24 時間以内に 3 例の被験者に発現した 4 件の頭痛は，治験担当医師により関連なしと評価されたが，治験依頼者は因果関係の可能性を除外できないとして，慎重に有害反応と判断した．

1 件の潮紅は，治験担当医師及び治験依頼者により有害反応と判断された．当該被験者はその後の投与後に潮紅を発現しなかったため，当該有害反応は過敏症反応ではないと判断された．

2.7.4.2.2.1.2.1. 治験担当医師が関連ありと評価したが，治験依頼者が関連なしと評価した有害事象

注射部位疼痛（器官別大分類：一般・全身障害および投与部位の状態）

治験担当医師により治験薬との関連の可能性あり（possibly related）と評価された注射部位疼痛（被験者 501001）は，治験依頼者により治験手順に関連する事象であり，BAX855 との関連なし（not related）と評価された．一部の薬剤では注射部位に疼痛を引き起こすが，BAX855 に関連する疼痛は投与直後に発現し，この事象のように投与 2 時間後には発現しないことが予測される．当該被験者は，これら 2 件の注射部位疼痛を BAX855 の初回投与時［2013 年 12 月 30 日（ベースライン来院）］及び 2 回目の投与時（2014 年 1 月 2 日）に報告したが，それ以後の報告はない．当該被験者は，2014 年 3 月 27 日まで治験実施計画書に従って，BAX855 による定期補充療法を継続した．当該被験者は治験を早期に中止したが，理由は，外科的処置の必要性が生じたが，手術試験（261204 試験）がまだ実施されていなかったためである．治験の早期中止は，報告された注射部位疼痛とは関連がない．これら 2 件の注射部位疼痛の有害事象が治験当初に発現し，その後の治験期間中に再発していないため，これらの有害事象は BAX855 と関連なし（not related）と評価された．

高ビリルビン血症（器官別大分類：肝胆道系障害）

被験者 400002 は，BAX855 の最終投与の翌日に高ビリルビン血症を発現した．治験担当医師は，総ビリルビン高値 37 µmol/L（基準値：3～21 µmol/L）と BAX855 との関連の可能性あり（possibly related）と評価した．当該被験者は病歴として安定期の HBV 及び HCV 感染を報告しており，総ビリルビン値は変動的でスクリーニング時に 25 µmol/L，2 週及び 4 週時に正常域まで回復し，治験終了/中止時には 37 µmol/L まで上昇した．このような総ビリルビン値の変動は安定期の HCV と一致することから，BAX855 と関連なし（not related）とした．

トランスアミナーゼ上昇（器官別大分類：臨床検査）

被験者 400004 に一過性の ALT 値の上昇（71 U/L まで）が認められたが，治験終了/中止時に基準値まで回復した．当該被験者には，2 週来院時に一過性の AST 値の上昇（43 IU/L）も認められた．この一過性のトランスアミナーゼ上昇は，治験担当医師が BAX855 との関連の可能性あり（possibly related）と評価した．当該被験者は B 型肝炎の既往歴があり，スクリーニング時及びベースライン来院時の B 型肝炎表面抗体及びコア抗体検査で陽性であった．当該事象が一過性であること及び当該被験者に B 型肝炎の既往歴があることから，このトランスアミナーゼ上昇は BAX855 と関連なし（not related）と評価した．

関節痛（器官別大分類：筋骨格系及び結合組織障害）

被験者 108001 は，両肩関節，両肘関節及び膝関節の関節痛を報告した．この複数の関節における疼痛は，治験担当医師により BAX855 との関連の可能性大（probably related）と判断された．当該 AE は直近の BAX855 投与の 3 日後（2014 年 2 月 6 日）に発現し，2014 年 3 月 13 日まで持続した．当該被験者における BAX855 の最終投与は同意撤回後の 2014 年 2 月 23 日であった．当該被験者（30 歳）には両足関節及び左肘関節の関節固定術の既往歴があり，左肘関節及び両足関節が標的関節として報告されていた．関節手術の既往歴，標的関節の存在，また BAX855 の投与中止後も 2 週間以上関節痛が持続したことを考慮し，当該 AE は BAX855 と関連なし（not related）と評価したが，他の被験者からも報告されているように血友病性関節痛であるとした．

腹壁血腫（器官別大分類：胃腸障害）

被験者 250002 に外傷性の腹壁血腫が発現し，最初に BAX855 の投与 1 回による治療が行われた（2014 年 2 月 15 日）．2014 年 2 月 17 日，治験実施医療機関にて当該被験者はアドベイトの投与を 11 時 10 分及び 23 時 00 分に各 1 回受けた．同日，2014 年 2 月 17 日を発現日とする AE として外傷性の腹壁血腫が報告され，治験担当医師は BAX855 と関連があると評価した．出血は 2014 年 2 月 18 日に消失し，当該 AE は 2014 年 2 月 20 日に終了した．当該事象が外傷性であること及び投与間隔が長いことを考慮して，治験依頼者は当該 AE を BAX855 と関連なし（not related）と評価した．また，当該 AE の発現がアドベイト投与の 24 時間以内に報告されたことから，当該 AE は当初アドベイトに割当てられ，関連なし（not related）とされていた．

2.7.4.2.2.1.2.2. Thousand Oaks 及び Neuchâtel で製造された BAX855 のロット間での有害反応の比較

261201 試験の期間中に，BAX855 製剤の製造工程を，米国カリフォルニア州 Thousand Oaks の施設（TO）からスイス Neuchâtel の施設（NE）に移管した．製造施設の変更の結果，261201 試験用の BAX855 は，TO 及び NE より提供された．総投与回数は，NE の製造ロットが 1,185 回（17.5%），

TO の製造ロットが 5,433 回（80.5%），TO と NE の製造ロットの混合が 81 回（1.2%），ロット不明が 54 回（0.8%）であった（CSR 261201 表 89）.

NE で製造された治験薬の投与が限られていたため，統計学的な解析や TO で製造された治験薬との比較はできなかった．治験依頼者により評価された 7 件の有害反応のうち，6 件は TO の製造ロット投与後に発現し，1 件は NE の製造ロットの投与後に発現しており（CSR 261201 Listing 55, CSR 261201 Listing 18），NE の製造ロットに比べて TO の製造ロットの投与回数が，全体的に多かったことと一致している.

2.7.4.2.2.1.3. 免疫原性

免疫原性は安全性評価項目の一つであった．各治験来院時に FVIII に対するインヒビターをベセスダ法の Nijmegen 変法で測定した．FVIII に対するインヒビターの発現に関する解析結果は表 2.7.4-43 を参照のこと.

- インヒビターを発現した被験者の割合：0（95% CI:0.000～0.038）

本治験のいずれの時点においても，0.6 BU 以上の FVIII に対するインヒビターの発現が認められた被験者はいなかった（CSR 261201 表 62）.

FVIII，PEG-FVIII，PEG，及びCHOたん白質（潜在的な不純物）に対する結合抗体（IgG，IgM）を，妥当性が証明されたELISA法を用いて解析した[iii]（「生物薬剤学及び関連する分析法の概要」Section 2.7.1.1.1.2 参照）．SASのいずれの被験者においても，本治験中にFVIII，PEG-FVIII，PEG又はCHOたん白質に対する持続性のある結合抗体の発現は認められなかった．BAX855 の初回投与前に，9 例で既存抗体が認められた［FVIIIに対する抗体（IgG：被験者 511006），PEG-FVIIIに対する抗体（IgG：被験者 115001，203001，251002，501002，524003 及び 527001，IgM：被験者 107001 及び 122001），PEGに対する抗体（IgM：被験者 107001 及び 122001）］．スクリーニング時に抗体価が陰性であった 7 例において，BAX855 投与後の 1 回又は連続する 2 回の治験来院時に，FVIIIに対する一過性の抗体（IgG：被験者 117001, 272003, 421002 及び 522001）又はPEG-FVIIIに対する一過性の抗体（IgG：被験者 203003，300001 及び 483003）の発現が認められた．抗体は一過性で，その後の治験来院時又は本治験の終了時には検出されなかった.

FVIII，PEG-FVIII 又は PEG に対する結合抗体を発現した被験者の文章による説明を，Section 2.7.4.2.2.1.3.1 に記載した.

[iii] 報告書：IMM VR 01309（抗FVIII IgG），IMM VR 02610（抗FVIII IgM），IMM VR 04611（抗PEG-FVIII IgG），IMM VR 04711（抗PEG-FVIII IgM），IMM VR05311（抗PEG IgG），IMM VR 05711（抗PEG IgM），IMM VR 04311（抗CHO Ig）.

2.7.4.2.2.1.3.1.　FVIII，PEG-FVIII，又は PEG に対する結合抗体を保有する被験者についての文章による説明

本項では，既存又は一過性の結合抗体を保有した被験者 16 例について記述する．人口統計学的データ，治療レジメン，出血治療と治療効果を含めた出血についての記述，及び PK データ（入手されている場合）も提供する．いずれの被験者においても，FVIII に対するインヒビター（0.6 BU/mL 以上）の発現は認められなかった．これらの被験者から治験薬と関連のある重篤又は非重篤な有害反応は報告されなかった．治療効果の低下又は PK パラメータの変化との相関が考えられる結合抗体陽性となった被験者はいなかった．

被験者 107001［15 歳，黒人（アフリカ系アメリカ人），ヒスパニック系又はラテン系以外］は，定期補充療法群において，BAX855 の投与を計 57 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）. 当該被験者は, 本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．PEG 及び PEG-FVIII に対する既存の抗体（IgM）がスクリーニング時（力価はいずれも 1:160）とベースライン時に検出されたが［PEG に対する抗体（IgM）の力価は 1:160，PEG-FVIII に対する抗体（IgM）の力価は 1:320］，その後は，定期補充療法中の測定時点において検出されなかった．FVIII に対する抗体（IgG，IgM），また PEG 及び PEG- FVIII に対する抗体（IgG）は，いずれの測定時点においても検出されなかった．さらに，FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されなかった（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中に，当該被験者に外傷性の関節内出血（1 回）が発現したが，BAX855 による止血効果は「著効」（投与 1 回）であった（CSR 261201 Listing 12, CSR 261201 Listing 18；「個別有効性反応データ」）．出血の直前又は直後の測定時点において，結合抗体又はインヒビターは検出されなかった．被験者 107001 の PK 評価は行われていない．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象の報告はなかった（CSR 261201Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．

被験者 115001（34 歳，アジア系：中国人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 54 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．PEG-FVIII に対する既存の抗体（IgG）がスクリーニング時とベースライン時に検出されたが（力価 1:80）, 第 2 及び 4 週の結果は陰性であった. PEG-FVIII に対する抗体（IgG）が 3 ヵ月後に再び検出されたが（力価 1:80），治験終了時の結果は陰性であった．いずれの測定時点においても，FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），及び PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は検出されなかった．さらに，FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）.

当該被験者に本治験期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非

重篤又は重篤な有害事象の報告はなかった（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 115001 の PK 評価は行われていない．

被験者 117001（18 歳，白人，ヒスパニック系やラテン系以外）は，治験の定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 54 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．治験第 4 週（8 実投与日後）に一過性の FVIII に対する抗体（IgG）が観察されたが（力価 1:80），その後のいずれの測定時点においても FVIII に対する抗体（IgG）の測定結果は陰性であった．PEG-FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても検出されていない．さらに，FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

当該被験者に本治験期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されなかった（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 117001 の PK 評価は行われていない．

被験者 122001（15 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 63 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者の血友病歴で標的関節は報告されていない．過去の FVIII 投与は，KOGENATE FS による 60 IU/kg，週 3 回投与で，治験参加前の 3～6 ヵ月間に発現した出血回数に基づく平均 ABR は 16 回と報告された（CSR 261201 Listing 8；「人口統計学的データ」）．出血 1 回の治療に必要とした平均投与量は 60 IU/kg の 3 回投与で，通常の治療効果は「有効」と報告されている．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．スクリーニング時には検出されなかった PEG 及び PEG- FVIII に対する既存抗体（IgM）が，アドベイト（PK-1）及び BAX855（PK-2）の投与前に検出された（力価 1:160）．その後のすべての測定時点において，PEG 及び PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は検出されていない．治験期間を通して，FVIII に対する抗体（IgG，IgM），また PEG 及び PEG- FVIII に対する抗体（IgG）は検出されていない．さらに，FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点にも検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中の当該被験者の ABR は 15.2 回，関節内出血の ABR は 3.8 回であり（CSR 261201 Listing 13；「個別有効性反応データ」），これは過去の ABR として報告された 16 回と同程度であった．報告されたいずれの出血も，PK-1 及び PK-2 の前に検出された PEG 及び PEG-FVIII に対する抗体の存在との時間的な関連はなかった．全出血の ABR は発現した 8 回の出血に基づいており，その内訳は外傷性出血（5 回），自然出血（2 回），原因不明の出血（1 回）であった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．BAX855 の止血効果は，関節内出血 1 回（軽症，外傷性）で「著効」（17,57 IU/kg，1 回投与）と評価された．関節以外の出血 7 回（外傷性出血 4 回を含む）のうち，4 回の出血では止血効果が「著効」（1～2 回の投与で

治療）であった．複数部位（口粘膜，胃腸，扁桃）における中等症の自然出血（1 回）では「やや有効」（59.8 IU/kg，2 回投与）と評価された．

治験担当医師は，当該被験者が「やや有効」とした理由を，この出血が「恐ろしい」と感じられるもので，出血が再発したためであると報告した．2 回の出血（鼻血及び皮膚及び左手中指の複数出血）は，定期補充療法の投与以外に BAX855 の投与を必要としなかった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトと関連がある重篤又は非重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．

当該被験者の PK パラメータの評価によると（CSR 261201 Listing 11;「個別有効性反応データ」），半減期（凝固一段法）はアドベイト（PK-1）が 5.3 時間，BAX855（PK-2）が 6.6 時間であった．これに対し，PK 評価を行った 12～18 歳未満の全被験者における半減期の平均値（SD）は，アドベイトが 9.45（2.451）時間，BAX855 が 13.43（4.051）時間であった（CSR261201 表 15）．治験終了時の PK-3（BAX855）における半減期（凝固一段法）が 11.7 時間であったのに対し，全被験者（12～18 歳未満）では同じ時点における半減期の平均値（SD）が 15.06（4.083）時間であった．PEG 及び PEG-FVIII に対する結合抗体（IgM）が PK-1 と PK-2 で検出されたが，その後（PK-3 を含む）の測定時点では検出されていない．PK 評価のための投与前時点におけるフォンヴィレブランド因子（VWF）抗原量は，PK-1 が 57%，PK-2 が 57%，PK-3 が 60％であった．IR［(IU/dL)/(IU/kg)］は，当該被験者で PK-1 が 1.96，PK-2 が 1.1，PK-3 が 1.66 であったのに対し，全被験者（12～18 歳未満）の平均値（SD）は PK-1 が 1.938（0.5199），PK-2 が 2.115（0.6939），PK-3 が 2.216（0.8806）であった．

被験者 203001（22 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 59 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．PEG-FVIII に対する既存抗体（IgG）がスクリーニング時とベースライン時に検出されたが（力価 1:80），その後すべての測定時点においては陰性であった．FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点にも検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6 BU/mL 以上）は，治験中のどの測定時点にも検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

本治験において，当該被験者に BAX855 による定期補充療法期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．当該被験者において BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 203001 の PK 評価は行われていない．

被験者 203003（35 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 56 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．

当該被験者に一過性の PEG-FVIII に対する抗体（IgG，力価 1:160）が，治験の第 2 週（7 実投与日後）に検出されたが（CSR 261201 Listing 18；「個別有効性反応データ」），その後は，すべての測定時点において PEG-FVIII に対する抗体（IgG）の結果は陰性であった．いずれの測定時点にも，FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中に，当該被験者に発現した関節内出血（1 回）は BAX855 により治療され，治療効果は「やや有効」（投与 1 回）と判定された．別の関節内出血（1 回）は，BAX855 による定期補充療法以外の治療を必要としなかった．2 回の出血は，外傷性であった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．FVIII に対する結合抗体（IgG）抗体，出血発現の直前及び直後の検査では観察されなかった．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 203003 の PK 評価は行われていない．

被験者 251002（37 歳，アジア系：中国人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，出血時補充療法群で，BAX855 の投与を計 24 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．PEG-FVIII に対する既存抗体（IgG）が，スクリーニング時（力価 1:320）及びその後のすべての測定時点において検出されたが，抗体力価は治験期間を通して上昇していない．いずれの時点においても，FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

当該被験者には，関節内出血（自然出血）が 17 回発現し（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」），これらの出血に対する BAX855 の止血効果は「著効」（1 回の投与で治療された出血 4 回）又は「有効」（1 又は 2 回の投与で治療された出血 12 回，及び 3 回の投与で治療された出血 1 回）と評価された．さらに，当該被験者には関節以外の出血が 2 回発現し，そのうち 1 回は自然出血，1 回は原因不明であった（CSR 261201　Listing 12；「個別有効性反応データ」）．地決効果は，「著効」（1 回の投与で治療された出血 1 回）及び「有効」（1 回の投与で治療された出血 1 回）と評価された．当該被験者は，出血の発現時において，PEG-FVIII に対する抗体（IgG）抗体が常に陽性であった．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されなかった（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 251002 の PK 評価は行われなかった．

被験者 272003（27 歳，アジア系：モンゴロイド，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 56 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．FVIII に対する一過性の抗体（IgG，力価 1:80）が，治験の第 2 週（4 実投与日後）に検出されたが，その後の測定時点における測定結果はすべて陰性であった．PEG-FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点にも観察されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

当該被験者に本治験期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 272003 の PK 評価は行われていない．

被験者 300001（33 歳, 白人, ヒスパニック系又はラテン系以外）は, 出血時補充療法群で, BAX855 の投与を計 22 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．一過性の PEG-FVIII に対する抗体（IgG，力価 1:80）が，治験の第 4 週（3 実投与日後）に検出された. 抗体は 3 ヵ月後にも検出されたが, その後の測定時点においてはすべて陰性であった. FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のどの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による出血時補充療法中に，当該被験者に外傷性の関節内出血が 5 回発現し，その止血効果は「著効」（1 回の投与で治療された出血 1 回），「有効」（1 又は 2 回の投与で治療された出血 3 回），又は「やや有効」（4 回の投与で治療された出血 1 回）と評価された．さらに，当該被験者に関節以外の出血が 2 回発現し，そのうち 1 回は外傷性，1 回は原因不明の出血であった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．BAX855 の止血効果は「有効」（1 回の投与，及び 5 回の投与で治療された出血 2 回）と評価された．4 又は 5 回の投与を必要とした出血はいずれも外傷性で，重症度は中等症であり，うち 1 回の出血は複数部位に発現したもので，別の 1 回は左手の深い切り傷であった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．抗体の測定結果は 4 週間から 3 ヵ月まで陽性となった間，複数部位における外傷性出血の止血効果が「やや有効」と評価された．この評価は当該出血の特質によるものと考えられ，外傷に起因する疼痛は出血が発現した翌日（治療開始から 24 時間後）も持続していたと考えられる．その他すべての出血は，抗体の結果が陽性となった第 4 週来院前若しくは 3 ヵ月来院後に発現した．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44；「有害事象」）. 被験者 300001 の PK 評価は行われていない．

被験者 421002（38 歳, 白人, ヒスパニック系又はラテン系以外）は, 出血時補充療法群で, BAX855 の投与を計 48 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，この治験の前に PEG 化製剤による治療を受けていない（Listing 7；「人口統計学的データ」）．一過性の FVIII に対する抗体（IgG，力価 1:80）が，治験の第 2 週（5 実投与日後）に検出されたが（CSR 261201 Listing 18；個別有効性反応データ」），その後はすべての測定時点において測定結果は陰性であった. PEG-FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG, IgM）, また FVIII に対する抗体（IgM）は，どの測定時点においても検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のどの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による出血時補充療法期間中，当該被験者には関節内出血が 20 回発現し，そのうち 10 回は外傷性出血，8 回は自然出血，2 回は原因不明の出血であった（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．BAX855 による止血効果は「著効」（1 回の投与で治療された出血 3 回），「有効」（1 又は 2 回の投与で治療された出血 14 回），又は「やや有効」（3 又は 4 回の投与で治療された出血 3 回）と判定された．さらに，当該被験者には関節以外の出血が 6 回発現し，そのうち 5 回は外傷性出血，1 回は自然出血であった（CSR 261201 Listing 12 ；「個別有効性反応データ」）．BAX855 による止血効果は「著効」（1 回の投与で治療された出血 4 回）又は「有効」（1 又は 2 回の投与で治療された出血 2 回）と評価された（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．抗体検査陽性結果の直前又は直後に治療されたすべての出血の止血効果は「著効」又は「有効」と評価された.

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44；「有害事象」）. 被験者 421002 の PK 評価は行われていない.

被験者 483003（29 歳, 白人, ヒスパニック系又はラテン系以外）は, 定期補充療法群で, BAX855 の投与を計 57 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）. 一過性の PEG-FVIII に対する抗体（IgG，力価 1:80）が，治験の第 2 週（5 実投与日後）に検出された．抗体は第 4 週にも検出されたが（力価 1:80），その後は陰性であった．FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，どの測定時期にも検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中, 当該被験者に発現した関節内出血（自然出血）1 回では BAX855 の止血効果は「有効」（3 回の投与で治療），関節以外の外傷性出血 3 回でも BAX855 の止血効果は「有効」（1 回の投与で治療）と評価された（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．最初の出血が発現する前に PEG-FVIII に対する抗体（IgG）が検出されたが，その後は検出されていない.

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44 ;「有害事象」）. 被験者 483003 の PK 評価は行われていない.

被験者 501002（43 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 60 回受けた（CSR 261201 Listing 19 ;「遵守に関する情報」）. 当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていたことがあると報告した（CSR 261201 Listing 7 ;「人口統計学的データ」）. スクリーニング時に検出された PEG-FVIII に対する既存抗体（IgG，力価 1:80）は，ベースライン時（力価 1:160），第 2 週（力価 1:80），及び第 4 週（力価 1:80）にも検出されたが，その後はすべての測定時点のにおいて抗体検査の結果は陰性であった. FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても観察されていない. FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43 ;「患者別臨床検査測定値」）.

当該被験者に本治験期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12 ;「個別有効性反応データ」）. 当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44 ;「有害事象」）. 被験者 501002 の PK 評価は行われていない.

被験者 511006（28 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 50 回受けた（CSR 261201 Listing 19 ;「遵守に関する情報」）. 当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7 ;「人口統計学的データ」）. 当該被験者は FVIII に対する抗体（IgG）について，スクリーニング時は陰性であったが，アドベイト（PK-1）の投与前に FVIII に対する既存抗体（IgG，力価 1:80）が認められ，その後はすべての測定時点において抗体検査の結果は陰性であった. PEG-FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG, IgM），また FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても検出されていない. FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点にも検出されていない（CSR 261201 Listing 43 ;「患者別臨床検査測定値」）.

当該被験者に BAX855 による定期補充療法期間中の出血は認められなかった（CSR 261201 Listing 12 ;「個別有効性反応データ」）. 当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されなかった（CSR 261201 Listing 24, 表 2.7.4-44 ;「有害事象」）.

PK パラメータ評価より，当該被験者における半減期（凝固一段法）の結果は，アドベイト（PK-1）が 10.8 時間，BAX855（PK-2）が 13.7 時間（CSR 261201 Listing 11 ;「個別有効性反応データ」）で，18～65 歳まで全被験者における半減期の平均値（SD）は，アドベイトが 10.83（2.078）時間，BAX855 が 14.69（3.793）時間であった（CSR 261201 表 15）. さらに，当該被験者の治験終了時における BAX855（PK-3）の半減期（凝固一段法）は 16.3 時間であり，16～65 歳までの全被験者の同時点における BAX855 の半減期の平均値（SD）は 16.39 （5.277）時間であった. PEG-FVIII に対する結合抗体（IgG）が，アドベイト（PK-1）の投与前に検出されたが，その後は PK-2，PK-3

を含め，いずれの測定時点においても抗体検査の結果は陰性であった．被験者 511006 の PK パラメータは，関連する対照グループ（18～65 歳までの被験者）の PK パラメータと類似していた．

被験者 522001（30 歳，アジア系インド人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 56 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていたと報告した（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．一過性の FVIII に対する抗体（IgG，力価 1:80）が治験第 4 週（11 実投与日後）に検出されたが，その後の測定時点においてはすべて陰性であった．PEG-FVIII 及びや PEG に対する抗体（IgG，IgM），また FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中，当該被験者に外傷性の関節内出血が 1 回発現し，BAX855 による止血効果は「有効」（1 回の投与で治療）と評価された（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．FVIII に対する結合抗体（IgG）は，出血の発現前後の検査では検出されていない．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-1；「有害事象」）．被験者 522001 の PK 評価は行われていない．

被験者 524003（14 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 57 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていたことがあると報告した（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．スクリーニング時に PEG-FVIII に対する既存抗体（IgG，力価 1:80）が検出され，ベースライン時（力価 1:160），第 2 週（力価 1:160），第 4 週（力価 1:160），及び 15 実投与日後（力価 1:80）に検出されたが，その後のすべての測定時点において抗体検査の結果は陰性であった．FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点においても検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法の中，当該被験者に発現した外傷性の関節内出血が 1 回発現し，BAX855 による止血効果は「やや有効」（6 回の投与で治療），4 回の関節以外の出血（3 回は自然出血，1 回は原因不明の鼻出血）については投与を行っていない（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．PEG-FVIII に対する抗体（IgG）は，関節以外の出血が発現した時期に陽性であったが，関節内出血の発現前後は陰性であった．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（Listing CSR 261201 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．被験者 524003 の PK 評価は行われていない．

被験者 527001（14 歳，白人，ヒスパニック系又はラテン系以外）は，定期補充療法群で，BAX855 の投与を計 58 回受けた（CSR 261201 Listing 19；「遵守に関する情報」）．当該被験者は，本治験前に PEG 化製剤による治療を受けていない（CSR 261201 Listing 7；「人口統計学的データ」）．当該被験者は，スクリーニング時に FVIII に対する抗体（IgG）が陰性であったが，アドベイト（PK-1）の投与前に PEG-FVIII に対する既存抗体（IgG，力価 1:80）が認められたが，その後すべての測定時点にいて抗体検査の結果は陰性であった．FVIII 及び PEG に対する抗体（IgG，IgM），また PEG-FVIII に対する抗体（IgM）は，いずれの測定時点にも検出されていない．FVIII に対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）は，治験中のいずれの測定時点においても検出されていない（CSR 261201 Listing 43；「患者別臨床検査測定値」）．

BAX855 による定期補充療法中，当該被験者に関節以外の出血がを 5 回発現し，そのうち 1 回は外傷性出血，1 回は自然出血，3 回は原因不明の出血であった．止血効果はすべて「著効」（5 回の出血が 1 回の投与で治療された）と評価された（CSR 261201 Listing 12；「個別有効性反応データ」）．FVIII に対する結合抗体（IgG）は，出血の発現前後の検査では検出されていない．

当該被験者について，BAX855 又はアドベイトの投与後に，投与と関連がある非重篤又は重篤な有害事象は報告されていない（CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44；「有害事象」）．

PK パラメータの評価より，当該被験者における半減期（凝固一段法）の結果は，アドベイト（PK-1）が 9.4 時間，BAX855（PK-2）が 11.5 時間であり（CSR 261201 Listing 11；「個別有効性反応データ」），12～18 歳未満の全被験者における半減期の平均値（SD）は，アドベイトが 9.45（2.451）時間，BAX855 が 13.43（4.051）時間であった（CSR 261201 表 15）．さらに，当該被験者の治験終了時における BAX855（PK-3）の半減期（凝固一段法）は 12.9 時間であり，12～18 歳未満の全被験者の同時点における BAX855 の半減期の平均値（SD）は 15.06（4.083）時間であった．PEG-FVIII に対する結合抗体（IgG）は，アドベイト（PK-1）の投与前に検出されたが，その後は PK-2，PK-3 を含め，測定時点のいずれにおいても抗体検査の結果は陰性であった．被験者 511006 の PK パラメータは，12～18 歳未満の全被験者における結果と類似していた．

2.7.4.2.2.2. 死亡

1 例の被験者において BAX855 の投与中又は投与後に SAE が発現し，死亡に至った（表 2.7.4-44）．当該被験者は，2014 年 2 月 4 日に同意を撤回した後，BAX855 の投与中止後 21 日目である 2014 年 2 月 22 日に死亡した（最終投与日は 2014 年 2 月 1 日）（被験者 521001 についての詳細は CSR 261201 Listing 1，CSR 261201 Listing 18 及び CSR 261201 Section14.4.8 を参照のこと）．当該被験者はアドベイトも投与していた．

2.7.4.2.2.2.1.　死亡についての文章による説明

2.7.4.2.2.2.1.1.　被験者 521001

以下に被験者 521001 について記述する．

症例：2014BAX008044　基本語：神経内分泌癌
製造者による因果関係の評価：「（関連は）ほとんどなし」，報告者による因果関係の評価：「（関連は）ほとんどなし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：521
被験者番号：001
治験依頼者：バクスター

アドベイト（アドベイト 1,000 IU 注射用粉末剤及び溶解液）及び PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤）の投与後に約 52 歳の白人男性被験者に発現した高悪性度神経内分泌癌に関する英国の治験担当医師からの臨床症例報告である．被験者の治療群は A 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：当該被験者は，2013 年 11 月 18 日～2014 年 2 月 1 日に PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤の投与を受けたと報告された（ロット番号，投与量，投与頻度は未報告）．2014 年 2 月 1 日，当該被験者は，治療歴のある重症型血友病 A 患者における定期補充療法として，4,000 IU の PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA12002A-24，1000 単位×4）の静脈内投与を受けた（投与時間，及び投与部位は未報告）．この投与が，当該事象発現前の最終投与であったと報告されている．取られた措置は，「適用せず」であった．

事象の詳細：2014 年 1 月 10 日頃に，当該被験者は体調不良を感じ始め，翌週さらに悪化したため，当該被験者は医師の診察を受け，抗生物質（詳細は不明）を処方された．治験担当医師との相談後，治験薬と関連しない可能性はすべて排除することを被験者が望んだため，当該被験者は 2014 年 2 月 4 日に治験を中止した．胸部Ｘ線写真が撮影され（結果は未報告），抗生物質が変更され（詳細は不明），当該被験者は帰宅した．2014 年 2 月 12 日，最初の可能性ある診断「非ホジキンリンパ腫」により，当該被験者は入院した．CT スキャン及び肝生検（結果は未報告）が行われた．2014 年 2 月 22 日 04 時 20 分，当該被験者は入院中に死亡した．死因は，高悪性度神経内分泌癌（小細胞型）と報告され，これが最終診断であった．剖検が行われたかどうかは未報告である．

転帰：死亡－高悪性度神経内分泌癌：致死（2014 年 2 月 22 日）

既往歴：高悪性度神経内分泌癌

併用薬：Refacto AF．過去に使用された関連医薬品にはアドベイトがあった．

因果関係の評価：重症度：「重度」．因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤と「（関連は）ほとんどなし」．治験手順によるものかどうかについては未報告．他の原因：悪性疾患

追加情報（2014 年 3 月 10 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬に関する詳細情報，有害事象の詳細，及び併用薬が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報:当該被験者は, 2013 年 11 月 18 日～2014 年 2 月 1 日（先の報告通り），4,000 IU の投与を 4 日毎に受けていたことが明らかになった．先に報告された 2014 年 2 月 1 日の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与は, 09 時 21 分に行われていた（前回，投与時間は未報告である）．

事象の詳細:2014 年 2 月 4 日, 胸部感染の疑いについての検査が開始された. 先の報告の通り，胸部Ｘ線が行われ（結果は未報告），抗生物質が変更された（詳細は不明）．先の報告の通り，2014 年 2 月 22 日 04 時 20 分，当該被験者は入院中に死亡した．剖検は行われていない．

併用薬:過去に使用された関連医薬品にはアドベイトがあった（開始時間，投与量，投与頻度，及び終了日が追記された）．

追加情報（2014 年 4 月 29 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬，事象，併用薬，及び因果関係の評価についての詳細が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報:2013 年 11 月 14 日 07 時 39 分，治療歴のある重症型血友病 A 患者における定期補充療法として，当該被験者は 4,272 IU のアドベイト（ロット番号:LE01M584AC-23）の静脈内投与を受けた．これが，当該事象発現前のアドベイトの最終投与であった．当該事象発現前の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の最終投与は 2013 年 12 月 30 日に修正された（先の報告では 2014 年 2 月 1 日であった）．2013 年 12 月 30 日，当該被験者は，4,608 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA12002A-24）の静脈内投与を受けた．当該被験者は，2013 年 11 月 18 日～2014 年 2 月 1 日，4,608 IU～4,496 IU の範囲の投与量で（先の報告で投与量は 4,000 IU）PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与を受けていたことが明らかになった．両被疑薬に対して取られた措置は，「適用せず」であった．

事象の詳細:治験担当医師は，高悪性度神経内分泌癌の発現日を 2014 年 1 月の日付不明に修正した（先の報告では 2014 年 2 月 22 日であった）．先の報告の通り，当該被験者は 2014 年 2 月 4 日に治験中止となった．2014 年 2 月 4 日，当該被験者は血友病治療のために Refacto AF の投与を開始した．先の報告の通り，当該被験者は重篤な有害事象のために 2014 年 2 月 12 日に入院し，2014 年 2 月 22 日 04 時 20 分に息を引きとった．治験担当医師は，当該の重篤な有害事象は持続性の又は重体な障害/無能力を来したと考え，別の医学的に重要な状態であったと判断していた．

併用薬：なし（Refacto AF 及び過去のアドベイトの投与は，今回「事象の詳細」欄及び「被疑薬に関する詳細情報」欄に記載した）．

因果関係の評価：因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤との「（関連は）ほとんどなし」．アドベイトとの「（関連は）ほとんどなし」．治験手順との「（関連は）ほとんどなし」（前回は未報告）．

追加情報（2014 年 5 月 7 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細が追加又は修正された．

事象の詳細：当該被験者の肝生検が 2014 年 2 月 18 日に行われた（前回，実施日は未報告）．この生検の前後の臨床検査結果は，2014 年 2 月 17 日はヘモグロビンが 81 g/L（基準範囲 130～170 g/L），平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）が 28.8 pg（基準範囲 27～32 pg），2014 年 2 月 18 日はヘモグロビンが 79 g/L，MCH が 26.3 pg，2014 年 2 月 19 日はヘモグロビンが 79 g/L，MCH が 26.9 pg であった．治験実施施設は，当該被験者には 2014 年 2 月 22 日に死亡につながるような重大な出血は発現していないと報告した．治験担当医師は，この重篤な有害事象は別の医学的に重大な状態であると考えていなかったが，当該事象から持続性の又は重大な障害/無能力を来したと考えた．

追加情報（2014 年 7 月 1 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細と事象の終了日が追加又は修正された．事象名の死亡－高悪性度神経内分泌癌は，高悪性度神経内分泌癌に修正された．

事象の詳細：治験担当医師も，重篤な有害事象の高悪性度神経内分泌癌は生命を脅かすものと判断した（先に報告された重篤性基準に加えての判断）．

転帰：事象終了日：2014 年 2 月 22 日 04 時 20 分に死亡（前回，事象終了日は不明であった）．

2.7.4.2.2.3. 重篤な非致死的有害事象

7 例の被験者において，治験終了/中止時に消失した又は継続中のSAEが発現した（詳細については被験者 113005，200001，233001，252003[iv]，332003，400002 及び 401002 の文章による説明を参照のこと）．

治験薬投与中又は投与後に SAE が発現した被験者の一覧については，表 2.7.4-44 及び表 2.7.4-45 を参照のこと．治験薬の投与は受けていないが SAE が発現した被験者については，CSR 261201 Listing 37 を参照のこと．

[iv] 被験者252003は，当初は被験者252002としてスクリーニングを受けた．

2.7.4.2.2.3.1.　重篤な非致死的有害事象についての文章による説明

2.7.4.2.2.3.1.1.　被験者 113005

以下に被験者 113005 について記述する．

症例：2014BAX025352　　基本語：変形性関節症
製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：113
被験者番号：005
治験依頼者：バクスター

PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤）及びアドベイト（ADVATE）の投与後に 53 歳の白人男性被験者に発現した重度の変性関節疾患に関する米国の治験担当医師からの臨床症例報告である．当該被験者の治療群は A 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 11 月 2 日 22 時 30 分，当該被験者は，重症型血友病 A の定期補充療法として，5 分間かけて 2,124 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-38）の静脈内投与を受けた．これが，当該事象発現前に受けた最後のアドベイト投与であった．2014 年 5 月 9 日，当該被験者は，重症型血友病 A の定期補充療法として，PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（本報告の時点では，投与量及びロット番号は不明）の静脈内投与を受けた．アドベイトに対して取られた措置は，「投与量の変更はなし」と報告された．PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤に対して取られた措置は，未報告であった．

事象の詳細：2014 年 5 月 14 日 17 時 53 分，当該被験者は左股関節に出血性関節症を発現した．2014 年 5 月 12 日，当該被験者は股関節に「本当にひどい痛み」を感じ始めた．2014 年 5 月 12 日及び 2014 年 5 月 13 日，当該被験者は PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（投与量，投与経路，及びロット番号は未報告）の追加投与を受けたが，疼痛の改善はみられなかった．当該被験者は，担当看護師に，アドベイトを投与し，疼痛が消失しない場合は救急処置室に来院するよう言われた．2014 年 5 月 15 日，当該被験者は救急処置室に来院し（アドベイトを追加投与を受けたかの記載なし），入院した．本報告の時点では，これ以上の情報は入手されていない．

転帰：左股関節の出血性関節症：「未回復／未消失」

既往歴：C 型肝炎，HIV，高血圧，右肩関節置換，左膝関節置換，右股関節置換，左脛骨潰瘍，浮動性めまい，疼痛，重症型血友病 A

併用薬：ゼリット，エムトリバ，レイアタッツ，トプロール，ロサルタン，オキシコドン，ザイアジェン

因果関係の評価：重症度：「重度」．因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤又はアドベイトとの「関連なし」．治験手順によるものかどうかは未報告．
他の原因：未報告

追加情報（2014 年 6 月 16 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬に関する詳細情報，事象の詳細，転帰及び因果関係の評価に関する詳細が追加又は修正された．左股関節出血性関節症の事象は，重度の変性関節疾患±滑膜炎に修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2014 年 5 月 9 日，18 時 00 分～18 時 05 分にかけて，当該被験者は 5,620 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：LE18N501AC-55，LE18N505AG-56）の静脈内投与を受けた（前回，投与量及びロット番号は未報告）．PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤に対して取られた措置は，「投与量の変更はなし」と報告された（前回は未報告）．アドベイトに対して取られた措置は，「適用せず」と報告された（先の報告では「投与量の変更はなし」であった）．

事象の詳細：2014 年 5 月 12 日，当該被験者は左股関節に急性の鋭い疼痛を発現した．股関節の屈曲部に対して延長部で痛みがひどかった．当該被験者は，左股関節の疼痛を出血が始まった徴候と考えた．2014 年 5 月 12 日，当該被験者は，いつも使う投与量の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤を自己投与した（投与量，投与経路，及びロット番号は未報告）．2014 年 5 月 13 日，20 時 00 分～20 時 05 分にかけて，当該被験者はさらに 5,620 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：LE18N501AC，LE18N505AG）を自己投与した．2014 年 5 月 14 日まで症状が改善しなかったため，当該被験者は 15 時 00 分～15 時 05 分にかけて，レスキュー治療として 5,310 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG）の静脈内投与を行なった．アドベイト投与後も当該被験者の症状は改善しなかった．2014 年 5 月 14 日の夜，当該被験者は救急処置室に来院し，入院した．入院中，当該被験者は血液凝固因子の補充治療を受けていない．MRI 検査の結果，非常に平坦化した大腿骨頭が認められ，重度の変性関節疾患であることが判明した．FVIII 活性は 60%～76%であった．従って，治験担当医師は疼痛が出血に関連しているとは考えなかった．2014 年 5 月 16 日，当該被験者は整形外科への紹介状を受け取り，退院した．2014 年 6 月 2 日，当該被験者は整形外科を訪れた．当該被験者の疼痛は，滑膜炎の可能性をともなう重度の変性関節疾患に関連すると考えられた．当該被験者は，耐えられるようなら日常の活動を行い，必要に応じて再来院するように助言された．本報告の時点では，当該被験者の疼痛は消失していたが，それでも長時間活動した後は慢性の疼痛が起こると報告している．最後の治験来院以降，当該被験者に自然出血は発現しなかった．当該被験者は，この治験を終了し，同じ投与量，同じ投与日（月曜日及び金曜日の定期補充療法）で継続試験（261302 試験）に登録する予定であった．治験担当医師は，重篤な有害事象として重度の変性関節疾患+/-滑膜炎，発現日を 2014 年 5 月 14 日として報告した．

転帰：2014 年 6 月 2 日，回復/消失（先の報告では未回復/未消失であった）．

因果関係の評価：重症度：「重度」，因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤又はアドベイトとは「関連なし」．治験手順とは「関連なし」（前回は未報告）．他の原因：左股関節における重度の変性関節疾患（前回は未報告）．

追加情報（2014 年 7 月 8 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細が追加又は修正された．当該事象は，重度の変性関節疾患±滑膜炎から，重度の変性関節疾患に修正された．

事象の詳細：治験担当医師は，重篤な有害事象を重度の変性関節疾患に，発現日を 2014 年 5 月 12 日（先の報告では，2014 年 5 月 14 日）に修正した．先に報告された 2014 年 5 月 12 日の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与について詳細が提供された．2014 年 5 月 12 日，16 時 30 分～16 時 35 分にかけて，当該被験者は 5,620 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：LE18N501AC-55, LE18N505AG-56）の静脈内投与を受けた．

2.7.4.2.2.3.1.2.　被験者 200001

以下に被験者 200001 について記述する．

症例：2013BAX050574　　基本語：外傷性血腫
製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：200
被験者番号：001
治験依頼者：バクスター

これは，アドベイト［ADVATE オクトコグ アルファ(RCH) 1,000 IU の注射用粉末剤バイアル，溶解液バイアル付］の投与を受けた 25 歳の白人男性被験者に発現した外傷性血腫に関するオーストラリアの治験担当医師からの臨床症例報告である．

被疑薬に関する詳細情報：アドベイトの治験後，48 時間を超える休薬期間をおいて，当該被験者はスクリーニングの血液検査を受けるために来院した．当該被験者は左上腹部に重度の疼痛を感じると訴え，医師の診察を受け，採血も行われた．2013 年 10 月 5 日，当該被験者は，　定期補充療法として 3,000 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M549AF13）の静脈内投与（STAT）を腕部より受けた．この投与が，当該事象発現前に受けた最後のアドベイト投与として報告されている．アドベイトの追加投与は，2013 年 10 月 8 日 11 時 30 分に 3,000 IU（ロット番号：LE01M549AF13，静脈内投与），及び 2013 年 10 月 8 日～2013 年 10 月 9 日 01 時 20 分にかけて 2,000 IU（ロット番号：LE01M549AF13，静脈内投与）であった．2013 年 10 月 9 日～2013 年 11 月 19 日のアドベイ

トによる追加の治療歴には，3,000 IU のアドベイトの静脈内投与があった（詳細は不明）．「投与量の増加」の措置が取られた．

事象の詳細：2013 年 10 月 7 日，当該被験者に血腫が発現し，2013 年 10 月 8 日，当該被験者は入院した．超音波検査及び CT スキャン（検査日は未報告）の結果，胃と小腹膜嚢に渡る大きな血腫が認められた．当該被験者は，腹痛の治療として 1 日 2 回パントプラゾール 40mg の静脈内投与を受けた（2013 年 10 月 8 日 15 時 18 分～2013 年 10 月 9 日 08 時 00 分）. 2013 年 10 月 9 日，当該被験者は退院した．

転帰：血腫：回復/消失（2013 年 10 月 9 日 13 時 15 分）

既往歴：なし

併用薬：なし

因果関係の評価：重症度：「重度」，因果関係：アドベイトとは「関連なし」．治験手順によるものかどうかは未報告．他の原因：休薬期間中に友人と遊びで格闘技をしたことがあった．

追加情報（2014 年 3 月 27 日）：治験実施施設から追加情報を入手した．因果関係の評価に関する詳細が追加された．症例ファイルの再確認により，被疑薬に関する情報と事象の詳細が明らかにされた．

被疑薬に関する詳細情報：先の報告の通り，2013 年 10 月 5 日，当該被験者は，定期補充療法として 3,000 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M549AF13）の静脈内投与（STAT）を腕部より受けた．この投与が，当該事象発現前に受けた最後のアドベイト投与として報告された．当該事象は，PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与前に発現した．

事象の詳細：先の報告の通り，2013 年 10 月 7 日，当該被験者に血腫が発現した．2013 年 10 月 8 日，アドベイトの治験後に 48 時間を超える休薬期間をおいて，当該被験者はスクリーニングの血液検査を受けるために来院した．先の報告の通り，当該被験者は左上腹部に重度の疼痛を感じると訴え，医師の診察を受け，採血も行われた．超音波検査及び CT スキャンの結果，胃と小腹膜嚢に渡る大きな血腫が認められた．当該被験者は，2013 年 10 月 8 日～2013 年 10 月 9 日まで入院した．先の報告の通り，2013 年 10 月 8 日，2013 年 10 月 8 日～2013 年 10 月 9 日にかけて，及び 2013 年 10 月 9 日～2013 年 11 月 19 日に，アドベイトの投与が行われた．

因果関係の評価：因果関係：アドベイトとは「関連なし」，PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤とは「関連なし」．治験手順とは「関連なし」（前回は未報告）．

追加情報（2014 年 4 月 15 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬に関する詳細情報が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 10 月 5 日，当該被験者は 3,195 IU（先の報告では 3,000 IU）のアドベイト（ロット番号：LE01M549AF13）の静脈内投与を受けた． アドベイトの追加投与は，2013 年 10 月 8 日 11 時 30 分に 3,195 IU（先の報告では 3,000 IU，ロット番号：LE01M549AF13，静脈内投与），2013 年 10 月 8 日～2013 年 10 月 9 日 01 時 20 分にかけて 2,130 IU（先の報告では

2,000 IU，ロット番号：LE01M549AF13，静脈内投与）であった．2013 年 10 月 9 日，アドベイトは 4,260 IU の静脈内投与に増量された（ロット番号及び投与頻度は未報告）．2013 年 10 月 10 日～2013 年 11 月 19 日，アドベイトは 3,195 IU の静脈内投与に減量された（ロット番号及び投与頻度は未報告）．

追加情報（2014 年 7 月 4 日）：治験実施施設から追加情報を入手した．事象の詳細が追加又は修正された．当該事象は，血腫から外傷性の血腫に修正された．

事象の詳細：治験担当医師は当該事象名を外傷性の血腫に修正した．治験実施施設は，当該事象に関連したメレナも吐血もなく，内視鏡検査は行われていないと報告した．先の報告の通り，超音波検査及び CT スキャンが行われ，これら両方の検査で小腹膜嚢に大きな血腫が認められた．

追加情報（2014 年 7 月 14 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬に関する詳細情報が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 11 月 11 日，当該被験者は 3,192 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M549AF13×2，LE01M581AG43×1）の静脈内投与を受けた．2013 年 11 月 14 日～2013 年 11 月 18 日まで，当該被験者は 3,186 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG43×3）の静脈内投与を受けた．2013 年 10 月 10 日～2013 年 11 月 7 日のアドベイトによる追加の治療歴には，3,195 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M549AF13）があった．

2.7.4.2.2.3.1.3. 被験者 233001

以下に被験者 233001 について記述する．

症例：2013BAX051075　基本語：筋肉内出血
製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：233
被験者番号：001
治験依頼者：バクスター

アドベイト及び BAX855（アドベイト 1000 及び PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤）の投与を受けた約 19 歳のアジア系男性被験者に生じた，交通事故による右大腿部前面の筋肉内出血に関する日本の治験担当医師からの臨床症例報告である．当該被験者の治療群は A 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 11 月 5 日，当該被験者は定期補充療法（「治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法」としてコード化）として，3,204 IU のアドベイト 1000（ロット番号：LE01M584AC-15）の静脈内投与（期間：2013 年 9 月 6 日～）を前腕部（それ以上の詳細不明）に受けた．2013 年 12 月 13 日，当該被験者は定期補充療法（「治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法」としてコード化）として，3,456 IU の BAX855（ロット番号：TCA12002A-17）の静脈内投与（期間：2013 年 11 月 8 日～）を前腕部（それ以上の詳細不明）に受けた．BAX855 に対して取られた措置は，投与の中断（「投与の再開」としてコード化）であった．当該被験者はさらに，2013 年 12 月 14 日 (22 時 09 分～22 時 10 分)に 2,136 IU のアドベイト 1000（ロット番号：LE01M584AC-15）の静脈内投与を 1 回，及び 2013 年 12 月 15 日 (06 時 04 分～06 時 05 分)に 1,068 IU のアドベイト 1000（ロット番号：LE01M584AC-15）の静脈内投与を 1 回受けた．アドベイト 1000 に対して取られた措置は，「投与の中断」（「投与の再開」としてコード化）であった．

事象の詳細：2013 年 12 月 14 日，当該被験者はバイクで走行中に交通事故に遭った．当該被験者は転倒し，右大腿部に出血が発現したと報告された．事故は重篤とみなされず，当該被験者は自分で帰宅した．2013 年 12 月 14 日，当該被験者は，出血の治療のために BAX855 を自己投与したと思ったが，実際にはアドベイトを投与した（詳細は前のセクションに記載）．2013 年 12 月 15 日，出血が止まらなかったため，当該被験者は再び BAX855 を自己投与したと思ったが，実際にはアドベイトを投与した（詳細は前のセクションに記載）．出血が止まらなかったため，当該被験者が治験参加前に使用していた Kogenate FS BIO-SET（2013 年 12 月 15 日，3,000 IU の静脈内投与を 1 回）による治療が行われた．2013 年 12 月 16 日，当該被験者は入院した．出血の治療として 1 日 2 回 Kogenate FS BIO-SET 2000 IU の静脈内投与が継続された（2013 年 12 月 16 日～継続中）．2013 年 12 月 20 日，CT スキャンにより出血の改善が認められ，2013 年 12 月 21 日に退院予定となった．

転帰：交通事故：未回復／未消失

既往歴：未報告

併用薬：1 日 3 回メコバラミン 500μg を経口投与（2013 年 8 月 29 日～継続中）．

因果関係の評価：重症度：「中等度」，因果関係：アドベイト及び BAX855 のいずれとも「関連なし」．治験手順によるものかどうかについては未報告．他の原因：偶発的な原因

追加情報（2014 年 1 月 7 日）：治験実施施設から情報を入手した．事象の詳細及び転帰が追加又は修正された．

事象の詳細：先に報告された交通事故による出血の治療として，2013 年 12 月 15 日～2013 年 12 月 16 日 14 時 20 分まで，Kogenate FS BIO-SET 3,000 IU の 1 日 2 回（「2013 年 12 月 15 日，1 回」から修正）の静脈内投与が行われた．Kogenate FS BIO-SET 2,000 IU の 1 日 2 回静脈内投与による治療は，2013 年 12 月 16 日 22 時 00 分（前回，開始時間は未報告）～2013 年 12 月 19 日まで続けられた（「継続中」から修正）．2013 年 12 月 20 日から（2013 年 12 月 25 日まで），当該被

験者に Kogenate FS BIO-SET 2,000 IU を静脈内投与した（投与頻度は未報告）．2013 年 12 月 22 日，当該被験者は退院した．

転帰：交通事故：回復/消失（2013 年 12 月 26 日）

追加情報（2014 年 3 月 27 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．有害事象及び治療に関する情報が追加又は修正された．重篤な有害事象名が修正された．

事象の詳細：当該事象名は交通事故から交通事故による筋肉内出血：右大腿部前面（「筋肉内出血」としてコード化）に修正された．2013 年 12 月 20 日～2013 年 12 月 25 日に，当該被験者は Kogenate FS BIO-SET 2,000 IU の静脈内投与を「1 回」受けた（前回, 投与頻度は未報告であった）．

因果関係の評価：先の報告からの変更はない．

追加情報（2014 年 4 月 3 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象及び因果関係の評価の詳細が追加又は修正された．

事象の詳細：治験担当医師は，当該被験者の交通事故に医学的な要因はないと報告した．2013 年 12 月 20 日～2013 年 12 月 25 日に, 当該被験者は Kogenate FS BIO-SET 2000 IU の静脈内投与を 1 日 1 回受けた（先の報告で，投与頻度は「1 回」であった）．

因果関係の評価：因果関係：治験手順とは「関連なし」（前回は未報告）．

2.7.4.2.2.3.1.4. 被験者 252002[v]

以下に被験者 252002 について記述する．

症例：2013BAX040248　基本語：デング熱，製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：252
被験者番号：002
治験依頼者：バクスター

アドベイト（アドベイト 1,000 IU 注射用粉末剤及び溶解液）の投与を受けた 32 歳のアジア系男性被験者に発現したデング熱に関するマレーシアの治験担当医師からの臨床症例報告である．被験者の治療群は A 群であった．

[v] 被験者252003は，当初は被験者252002としてスクリーニングを受けた

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 10 月 5 日 07 時 00 分，当該被験者は，治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法として，2 分間かけて 1,000 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を右腕に受けた．「投与量の変更はなし」（「投与量の維持」としてコード化）の措置が取られた．

事象の詳細：2013 年 10 月 3 日～2013 年 10 月 11 日，当該被験者にデング熱が発現した．2013 年 10 月 6 日，当該被験者は入院し，生理食塩水（80mL/時）の継続静脈内注入による治療を受けた（2013 年 10 月 6 日 20 時 30 分～2013 年 10 月 9 日 10 時 00 分）．臨床検査の結果は未報告．2013 年 10 月 11 日，当該被験者は退院した．

転帰：デング熱：回復/消失（2013 年 10 月 11 日）

既往歴：重症型血友病 A，C 型肝炎，慢性滑膜炎（標的関節：左足関節），包茎（2010 年，包茎の環状切除を実施），及び関節障害（慢性，両側膝関節及び両側肘関節）

併用薬：パラセタモール（パラセタモール）

因果関係の評価：重症度：「中等度」，因果関係：アドベイトとは「関連なし」（当該事象が治験手順によるものかどうかは未報告）．他の原因：未報告．

追加情報（2014 年 4 月 22 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬，事象及び因果関係の評価に関する詳細が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 10 月 5 日 07 時 00 分，当該被験者は 25 IU/kg のアドベイトの静脈内投与を受けた．これが，当該事象発現前に受けた最後のアドベイト投与であった．当該事象は PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与前に発現した．

事象の詳細：2013 年 10 月 3 日，当該被験者に発熱が生じたが，2013 年 10 月 6 日まで入院はしなかつた．治験担当医師は，重篤な有害事象であるデング熱の発現日を 2013 年 10 月 6 日に修正した．入院中，当該被験者はさらにアドベイトの投与を受けた．2013 年 10 月 7 日 07 時 17 分～07 時 29 分，当該被験者は 25 IU/kg のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を受けた．2013 年 10 月 9 日 07 時 17 分～07 時 21 分，当該被験者は 25 IU/kg のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を受けた．2013 年 10 月 10 日，当該被験者はアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37，投与量は未報告）の静脈内投与を受けた．先の報告の通り，当該被験者は 2013 年 10 月 11 日に退院した．

因果関係の評価：因果関係：アドベイトとは「関連なし」，PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤とは「関連なし」．当該事象が治験手順によるものかどうかは未報告．他の原因：未報告

追加情報（2014 年 5 月 9 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬，事象，併用薬，及び因果関係の評価に関する詳細が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 9 月 30 日 07 時 03 分，当該被験者は 1,062 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を右腕に受けた．この 2013 年 9 月 30 日の投与が，

当該の重篤な有害事象発現前に受けた最後のアドベイト投与であることが判明した（先の報告では 2013 年 10 月 5 日であった）．先の報告の通り，当該事象は PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与前に発現した．

事象の詳細：2013 年 10 月 3 日，当該被験者に発熱が生じた．当該被験者は，さらに，嘔吐，めまい感，及び経口摂取不良を訴えた．治験担当医師は，重篤な有害事象であるデング熱の発現日を 2013 年 10 月 3 日に修正した（先の報告では 2013 年 10 月 6 日であった）．当該事象の治療は，パナドール（パラセタモール）1g の 1 日 2 回経口投与により 2013 年 10 月 3 日～2013 年 10 月 6 日まで行われた．当該被験者は，さらに 2013 年 10 月 3 日 07 時 27 分～07 時 29 分にかけて 1,062 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を，また 2013 年 10 月 5 日 07 時 07 分～07 時 09 分にも 1,062 IU のアドベイトの静脈内投与を受けた．2013 年 10 月 6 日，当該被験者は発熱のため入院した．先の報告の通り，入院中の治療は，生理食塩水（80mL/時）の継続静脈内注入（2013 年 10 月 6 日 20 時 30 分～2013 年 10 月 9 日 10 時 00 分）により行われた．先の報告の通り，入院中，当該被験者はさらにアドベイトの投与を受けた．2013 年 10 月 7 日 07 時 17 分～07 時 29 分，当該被験者は 1,062 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を受けた（先の報告で，投与量は 25 IU/kg であった）．2013 年 10 月 9 日 07 時 17 分～07 時 21 分，当該被験者は 1,062 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37）の静脈内投与を受けた（先の報告で，投与量は 25 IU/kg であった）．2013 年 10 月 10 日，当該被験者はアドベイト（ロット番号：LE01M581AG-37，投与量は未報告）の静脈内投与を受けた．先の報告の通り，当該被験者は 2013 年 10 月 11 日に退院した．

併用薬：併用薬は報告されていない（先に報告されたパラセタモールは治療のための医薬品であることが判明したため，「事象の詳細」欄に記載した）．

因果関係の評価：因果関係：治験手順とは「関連なし」（前回は未報告）．他の原因：ウイルス性発熱によるもので，治験薬とは「関連なし」（前回は未報告）．

2.7.4.2.2.3.1.5.　被験者 332003

以下に被験者 332003 について記述する．

症例：2014BAX012059　　基本語：上腕骨骨折
製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検．2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：332

被験者番号：003
治験依頼者：バクスター

アドベイト（アドベイト1,000 IU）及びPEG化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第VIII因子製剤（PEG化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤）の投与後に，約 16 歳の白人男性被験者に発現した左上腕骨頭部骨折に関するチェコ共和国の治験担当医師からの臨床症例報告である．被験者の治療群は A 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：2014 年 3 月 2 日 07 時 05 分，当該被験者は，治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法として，2 分間かけて 2,600 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA12001A-25）の静脈内投与を右腕に受けた．「投与の中止」（「投与の終了」としてコード化）の措置が取られた．

事象の詳細：2014 年 3 月 3 日 17 時 00 分，当該被験者に左上腕骨頭部骨折（診断）が発現した．当該被験者はスポーツによる外傷を受けていた（それ以上の詳細は不明）．当該被験者は，治験薬の追加投与を受けた．2014 年 3 月 3 日 17 時 20 分～17 時 25 分，当該被験者は，3,120 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA12001A-25）の静脈内投与を 1 回受けた．2014 年 3 月 4 日 07 時 00 分～07 時 05 分，2,600 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA12001A-25）の静脈内投与を 1 回受けた．2014 年 3 月 5 日，当該被験者は入院した．治療として外科手術及び骨接合が行われた（それ以上の詳細は不明）．当該事象の治療のために医薬品は使われなかった．報告の時点で，当該被験者は入院中であった．

転帰：左上腕骨頭部骨折：未回復／未消失

既往歴：なし

併用薬：なし．過去に使用された関連医薬品には，アドベイト 1000 IU があった．

因果関係の評価：重症度：「重度」，因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤とは「関連なし」，治験手順によるものかどうかは未報告．他の原因：未報告

追加情報（2014 年 4 月 2 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．アドベイトについての被疑薬に関する詳細，及び因果関係の評価の詳細が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 12 月 13 日 09 時 25 分，当該被験者は，治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法（PK-1 投与）として，5 分間かけて 2,517.5 IU のアドベイト（ロット番号：LE01N538AH-51）の静脈内投与を左腕より受けた．アドベイトに対して取られた措置は，「投与量の変更はなし」であった．これが，当該事象発現前のアドベイトの最終投与であった．先の報告の通り，当該事象発現前の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の最終投与は，2014 年 3 月 2 日 07 時 05 分であった．

併用薬：なし（以前使用されていたアドベイト 1,000 IU の投与については，今回「被疑薬に関する詳細情報」欄に記載した）．

因果関係の評価：因果関係：アドベイトとは「関連なし」，PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤とは「関連なし」．治験手順によるものかどうかについては未報告．他の原因：他の原因はない ― 外傷（前回は未報告）．

追加情報（2014 年 4 月 8 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細，転帰，及び因果関係の評価が追加又は修正された．

事象の詳細：2014 年 3 月 5 日，当該被験者は治験中止になった．先に報告された外科手術による治療は，骨折の復位と固定のための手術であったことが分かった．当該事象の治療のために使用された医薬品には，トラネキサム酸 500mg の 8 時間毎静脈内投与があった（2014 年 3 月 6 日～2014 年 3 月 9 日）．2014 年 3 月 6 日，外科手術の前に，当該被験者は 4,000 IU の市販のアドベイト（治験薬ではない）の静脈内投与を受けた．術後は，1,500 IU のアドベイトの 8 時間毎静脈内投与を 2014 年 3 月 9 日まで受けた．2014 年 3 月 10 日，当該被験者は退院した．1,500 IU のアドベイトの 12 時間毎静脈内投与は 2014 年 3 月 13 日まで継続された．次に，1,500 IU のアドベイトの 24 時間毎静脈内投与が 2014 年 3 月 18 日までに行われた．その後，当該被験者は，2,000 IU のアドベイトの週 3 回投与（毎週月，水，金）による定期補充治療を継続した．

転帰：回復中／消失中

因果関係の評価：治験手順とは「関連なし」．

追加情報（2014 年 6 月 26 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．転帰に関する情報が修正された．

転帰 : 2014 年 4 月 3 日 11 時 44 分，「回復/消失」（先の報告では「回復中／消失中」であった．）

2.7.4.2.2.3.1.6. 被験者 400002

以下に被験者 400002 について記述する．

症例：2013BAX034851　基本語：神経合併症を伴う帯状疱疹感染
製造者による因果関係の評価：「関連なし」，報告者による因果関係の評価：「（関連は）ほとんどなし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験
治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：400
被験者番号：002
治験依頼者：バクスター

PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤）の投与を受けた 25 歳の白人男性被験者に発現した右側帯状疱疹（三叉神経）に関するリトアニアの治験担当医師からの臨床症例報告である．被験者の治療群は B 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 8 月 26 日 15 時 19 分，当該被験者は，出血治療のために 1 分間かけて 1,500 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA 12003A-36，TCA 12004A-30）の静脈内投与（投与部位は未報告）を在宅で行った．この投与が，報告された事象発現前に受けた最後の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤投与であった．2013 年 8 月 30 日 10 時 23 分～10 時 25 分，当該被験者は 2 分間かけて 2,000 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA 12003A-36，TCA 12004A-30）の静脈内投与（投与部位は未報告）を行った．2013 年 8 月 31 日 10 時 54 分～10 時 56 分，当該被験者は，2 分間かけて 2,000 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA 12003A-36，TCA 12004A-30）の静脈内投与（投与部位は未報告）を行った．2013 年 9 月 1 日 17 時 48 分～17 時 50 分，当該被験者は，2 分間かけて 2,000 IU の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤（ロット番号：TCA 12003A-36，TCA 12004A-30）の静脈内投与（投与部位は未報告）を行った．「投与量の変更はなし」（「投与量の維持」としてコード化）の措置が取られた．

事象の詳細：2013 年 8 月 29 日，当該被験者に三叉神経（眼帯状疱疹）神経痛と右前頭部の水疱形成発疹の症状を伴う帯状疱疹（三叉神経）が発現した．2013 年 9 月 2 日，当該被験者は入院した．治療には，Xefo Rapid (lornoxicamum)，アシクロビル，トラマドールが使用された．帯状疱疹（三叉神経）の治療のための非薬剤療法は報告されなかった．CT スキャンの実施により（実施日は未報告），頭蓋内出血の可能性は除外された．報告の時点で，当該被験者は入院中であった．

転帰：帯状疱疹（三叉神経）：未回復／未消失

既往歴：血友病 A，頭痛（当該被験者は頭痛を頭蓋内出血によるものかもしれないと考え，BAX855 を自己投与していた．この頭痛は帯状疱疹に関連するものと推測された．）

併用薬：なし

因果関係の評価：重症度：「重度」，因果関係：PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤との「（関連は）ほとんどなし」．他の原因：帯状疱疹

追加情報（2013 年 9 月 24 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細，治療，及び転帰が追加又は修正された．当該事象は，帯状疱疹（三叉神経）から右側帯状疱疹（三叉神経）に修正された．

事象の詳細：先の 2013 年 8 月 29 日の報告の通り，当該被験者は右眼（OD）の角結膜炎の症状を伴う右側帯状疱疹（三叉神経）［帯状疱疹（三叉神経）から修正された）］を発現し，2013 年 9 月 2 日に入院した（先の報告の通り）．先に報告されたアシクロビルによる治療［750mg の 8 時間毎静脈内投与，2013 年 9 月 2 日～2013 年 9 月 6 日（新たに報告された終了日）］に加え，当該被験者は，800 mg のアシクロビルの経口投与（1 日 5 回）を 2013 年 9 月 6 日～2013 年 9 月 11

日まで受けた．その後，400mg のアシクロビルの経口投与（1 日 5 回）を 2013 年 9 月 12 日から 2013 年 9 月 23 日まで受けた．その他の治療には，Cationorm 点眼薬（2013 年 9 月 3 日～2013 年 9 月 23 日，1 日 8 回まで， 適応症は未報告），パラセタモール/コデイン 500/30［2013 年 9 月 2 日～2013 年 9 月 4 日，1 日 4 回まで（適宜）経口投与，疼痛治療のため］，デキサメタゾン 0.1％点眼薬（2013 年 9 月 5 日～2013 年 9 月 11 日，1 日 4 回局所投与，投与量及び投与経路は未報告，角結膜炎の治療のため），VitA-POS（2013 年 9 月 3 日～2013 年 9 月 3 日，局所投与，投与量／投与経路及び投与頻度は未報告，角結膜炎の治療のため）があった．2013 年 9 月 6 日，当該被験者は退院した．

転帰：右側帯状疱疹（三叉神経）：回復/消失（2013 年 9 月 23 日）

追加情報（2014 年 4 月 7 日）治験担当医師から追加情報を入手した．因果関係の評価が追加又は修正された．

因果関係の評価：治験手順との因果関係：「関連なし」

追加情報（2014 年 4 月 15 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬の投与量に関する詳細が修正された．症例ファイルの再確認により，治療のための医薬品である Xefo Rapid 及びトラマドールの投与に関する詳細が，本臨床症例報告に追加された．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 8 月 26 日 15 時 19 分，当該被験者は，1,335 IU（先の報告では 1,500 IU）の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与を行った．2013 年 8 月 30 日 10 時 23 分～10 時 25 分，当該被験者は，1,785 IU（先の報告では 2,000 IU）の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与を行った．2013 年 8 月 31 日 10 時 54 分～10 時 56 分，当該被験者は，1,785 IU（先の報告では 2,000 IU）の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤をの投与を行った．2013 年 9 月 1 日 17 時 48 分～17 時 50 分，当該被験者は 1,781 IU（先の報告では 2,000 IU）の PEG 化遺伝子組換え型ヒト血液凝固第 VIII 因子製剤の投与を行った．

事象の詳細：当該被験者は，頭痛の治療のために 2013 年 9 月 1 日～2013 年 9 月 2 日まで 8 mg の Xefo Rapid (lornoxicam)の経口投与を，また疼痛の治療のために 2013 年 9 月 2 日～2013 年 9 月 4 日まで必要に応じて 100 mg のトラマドールの 6 時間毎経口投与を行った．

2.7.4.2.2.3.1.7. 被験者 401002

以下に被験者 401002 について記述する．

症例：2013BAX029678　基本語：血友病性関節症
製造者による因果関係の評価：「関連なし」報告者による因果関係の評価：「関連なし」

治験の標題：治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験

治験の種類：第 II/III 相，非盲検，2 治療群，多施設共同試験
治験実施計画書番号：261201
施設番号：401
被験者番号：002
治験依頼者：バクスター

アドベイト（アドベイト 1,000 IU 注射用粉末剤及び溶解液）の投与を受けた約 15 歳の白人男性被験者に発現した左肘の血友病性関節症に関するリトアニアの医師からの臨床症例報告である．当該被験者の治療群は A 群であった．

被疑薬に関する詳細情報：2013 年 7 月 20 日，当該被験者は，治療歴のある重症型血友病 A 患者の定期補充療法として，1,500 IU のアドベイト（ロット番号：LE01M584AC-15）の静脈内投与を受けた（投与部位及び投与時間は未報告）．どのような措置が取られたかは未報告．この投与が，報告された事象の発現前のアドベイトの最終投与であった．

事象の詳細：2013 年 7 月 24 日 13 時 15 分，当該被験者に左肘の血友病性関節症が発現した．2013 年 7 月 24 日，当該被験者は入院した．左肘関節内の出血が疑われたため，2013 年 7 月 24 日 13 時 25 分～13 時 28 分，アドベイトの追加投与（ロット番号：LE01M584AC-15，1,500 IU，静脈内投与を 1 回）与が行われた．当該被験者は，超音波検査が行われ（2013 年 7 月 25 日）急性の出血性関節症の可能性が除外されるまで，他の治療を受けなかった．その超音波検査（2013 年 7 月 25 日）では，左肘の関節障害の徴候のみが認められた．当該被験者の左肘に慢性関節障害の徴候が見られたため, 2013 年 7 月 26 日～2013 年 7 月 29 日まで理学療法による治療が行われた. 2013 年 7 月 30 日，当該被験者は退院し，リハビリテーション施設に移った．当該事象は BAX855 の投与前に発現したことが報告された．

転帰：左肘の血友病性関節症：回復（2013 年 7 月 25 日 11 時 15 分）

既往歴：血友病 A（重症型）

併用薬：なし

因果関係の評価：重症度：「軽度」（強度は「中等度」）．因果関係：アドベイト及び BAX855 のいずれとも「関連なし」（当該事象が治験手順によるものかどうかは未報告）．他の原因：未報告．

追加情報（2013 年 11 月 13 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．因果関係の評価が追加又は修正された．

因果関係の評価：他の原因：既存の左肘血友病性関節症（前回は未報告）．

追加情報（2014 年 3 月 27 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．被疑薬に関する詳細情報，事象の詳細，及び因果関係の評価が追加又は修正された．

被疑薬に関する詳細情報：先に報告されたアドベイトの投与量は 1,602 IU（1,500 IU から修正）であったことが分かった．

事象の詳細：先に報告された左肘血友病性関節症は，右肘の関節障害に修正された.

因果関係の評価：治験手順との因果関係：「関連なし」

追加情報（2014 年 4 月 8 日）：治験担当医師から追加情報を入手した．事象の詳細及び因果関係の評価（重症度）が追加又は修正された.

事象の詳細：先に報告された右肘の関節障害は，左肘の血友病性関節症に修正された．先に報告された 2013 年 7 月 24 日（13 時 25 分～13 時 28 分）のアドベイト追加投与の投与量は，1,602 IU（1,500 IU から修正）に修正された.

因果関係の評価：重症度：「軽度」（先の報告では「軽度（強度は「中等度」）」であった）.

2.7.4.2.2.4. その他の重要な有害事象

治験薬及び対照薬の投与，並びに治験手順との関連性のために，重要と判断される AE が発現した被験者はいなかった.

2.7.4.2.2.5. 中止に至った有害事象

AE との関連により治験薬投与を中止した 4 例の被験者を表 2.7.4-13 に示す.

表 2.7.4-13 治験中止に至った AE

被験者 ID	基本語	SAE (Yes/No)	因果関係（治験依頼者による評価）	コメント
108001	関節痛	No	関連なし	中等度，回復/消失. 10 ED 後に治験中止
233001	筋肉内出血	Yes	関連なし	中等度，回復/消失. 13 ED 後に治験終了.
332003	上腕骨骨折	Yes	関連なし	重度，回復/消失. 治験終了が必要，25 ED 後に治験中止
400001	C 型肝炎再燃	No	（関連は）ほとんどなし	中等度，回復中/消失中. ALT 値/AST 値の上昇が報告され，治験を終了．29 ED 後に治験中止.

出典：CSR 261201 表 1，CSR 261201 Listing 1，CSR 261201 Listing 24，表 2.7.4-44

[a] 治験担当医師により（治験薬との関連の）「可能性大」，治験依頼者により「関連なし」と評価された．治験依頼者による評価の詳細は Section 2.7.4.2.2.1.2 を参照のこと．治験担当医師が関連ありと評価したが，治験依頼者が関連なしと評価した有害事象のさらに詳しい情報を Section2.7.4.2.2.1.2.1 に提示する.

2.7.4.2.2.6. 比較的よく見られる有害事象

BAX855 の投与後に最もよく報告された非重篤な AE を以下に示す（5 件以上発現した AE を発現頻度の順に記載）（表 2.7.4-36）.

- 鼻咽頭炎 （被験者 14 例に 16 件；軽度 12 件，中等度 4 件）
- 頭痛 （被験者 7 例に 13 件；軽度 5 件，中等度 7 件，重度 1 件）
- 上気道感染 （被験者 9 例に 10 件；軽度 8 件，中等度 2 件）
- 関節痛 （被験者 3 例に 9 件；軽度 1 件，中等度 8 件）
- インフルエンザ （被験者 4 例に 7 件；軽度 5 件，中等度 2 件）
- 下痢 （被験者 5 例に 6 件；軽度 3 件，中等度 3 件）
- 背部痛 （被験者 3 例に 5 件；軽度 4 件，中等度 1 件）

2.7.4.2.2.7. 器官別又は症候群別の有害事象の解析

BAX855 の投与後に発現した AE の概要を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に分類し，すべての SAE を表 2.7.4-35，時間的に関連のある SAE を CSR 261201 表 43，すべての非重篤な AE を表 2.7.4-36，時間的に関連のある AE を CSR 261201 表 42，治験薬投与と関連のある AE を表 2.7.4-37 に示す.

アドベイト投与後に発現した AE を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に要約し，すべての SAE を表 2.7.4-40，時間的に関連のある SAE を CSR 261201 表 50，すべての非重篤な AE を表 2.7.4-41, 時間的に関連のある AE を CSR 261201 表 49, 治験薬投与と関連のある AE を表 2.7.4-42 に示す.

2.7.4.2.3. 日本の被験者における有害事象

2.7.4.2.3.1. 日本の被験者における 261101 試験の有害事象の解析

261101 試験において報告された 11 件の非重篤な有害事象のうち，1 件の軽度の頭痛が BAX855 の投与中にコホート 2 Japan の 1 例の被験者に発現した．この非重篤な有害事象は，治験責任医師及び治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された．261101 試験において，重篤な有害事象は報告されなかった．261101 試験における有害事象の発現率の概要については，Section 2.7.4.2.2.1.1 を参照のこと.

2.7.4.2.3.2. 日本の被験者における 261201 試験の有害事象の解析

2.7.4.2.3.2.1. 有害事象及び重篤な有害事象の発現率

2.7.4.2.3.2.1.1. BAX855 投与後の有害事象

BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象 166 件（Section 2.7.4.2.2.1.1.1）のうち，12 件（すべて軽度）が日本の被験者 7 例に発現した（表 2.7.4-53）．日本の被験者 1 例（被験者 235001）に発現した悪心（1 件）は治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 との関連を「可能性あり」と判断された（表 2.7.4-55，表 2.7.4-56，表 2.7.4-63，表 2.7.4-64，及び CSR261201 Listing 24）．

日本の被験者において BAX855 投与後に非重篤な血栓性事象やアレルギー反応と考えられる事象についての治験担当医師からの報告はなかった（CSR 261201 Listing 25，Listing 26）．

BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象

261201 試験において BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象 5 件のうち，1 件の重篤な有害事象が日本の被験者 1 例に発現した（Section 2.7.4.2.2.1.1.1）．

- 被験者 233001：中等度の重篤な有害事象（筋肉内出血）

この重篤な有害事象は，治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 との関連はないと判断された(Section 2.7.4.2.2.1.1.1)..

日本の被験者において，BAX855 投与後に重篤な血栓性事象やアレルギー反応と考えられる事象についての治験担当医師からの報告はなかった（CSR 261201 Listing 31，Listing 32）．

2.7.4.2.3.2.1.2. BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある有害事象

当該治験において BAX855 投与と時間的に関連があると評価された有害事象 79 件のうち，5 件が日本の被験者 3 例に発現した［歯肉腫脹（被験者 230001），悪心（被験者 235001），歯肉炎（被験者 230001），鼻咽頭炎（被験者 236001），高血圧（被験者 236001）］（表 2.7.4-57，CSR 261201 Listing 24）. 5 件すべての重症度は軽度であり（表 2.7.4-52）, すべて非重篤であった（表 2.7.4-58）. 日本の被験者において，2 回以上発現した時間的に関連のある有害事象はなかった（投与 100 回当たりの割合：0.2，表 2.7.4-57）．

2.7.4.2.3.2.1.3. BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象

BAX855 投与後に発現した局所性有害事象 127 件及び全身性有害事象 44 件のうち，8 件の局所性有害事象（軽度：7 件，中等度 1 件）及び 5 件の全身性有害事象（すべて軽度）が日本の被験者

に発現した（表 2.7.4-52）．8 件中 2 件の局所性有害事象（歯肉腫脹，歯肉炎）は BAX855 投与後 24 時間以内に発現した（時間的に関連のある有害事象）．8 件すべての局所性有害事象は治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 との関連はないと判断された．5 件中 3 件の全身性有害事象（鼻咽頭炎，悪心及び高血圧）は時間的に関連のある有害事象であった．5 件中 1 件の全身性有害事象（悪心）は，治験担当医師及び治験依頼者が BAX855 との関連ありと判断した（表 2.7.4-52，表 2.7.4-64）．

2.7.4.2.3.2.1.4.　アドベイト投与後に発現した有害事象

アドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

アドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象 40 件のうち，日本の被験者で発現した有害事象はなかった（表 2.7.4-59）．

アドベイト投与後に発現した重篤な有害事象

アドベイト投与後に発現した重篤な有害事象 3 件のうち，日本の被験者で発現した有害事象はなかった（表 2.7.4-59）．

2.7.4.2.3.2.1.5.　アドベイト投与後に発現した時間的に関連のある有害事象

当該治験において，アドベイト投与後に発現した時間的に関連のある有害事象 21 件のうち，日本の被験者で発現した有害事象はなかった（表 2.7.4-61）．

2.7.4.2.3.2.1.6.　アドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象

アドベイト投与後に発現した局所性有害事象 36 件及び全身性有害事象 7 件のうち，日本の被験者で発現した有害事象はなかった（表 2.7.4-60）．

2.7.4.2.3.3.　　中止に至った有害事象

日本の被験者 1 例（被験者 233001）は，BAX855 による治療中に，治験担当医師及び治験依頼者により治験薬と関連なしと判断された重篤な有害事象（筋肉内出血）により，261201 試験を中止した．当該事象の重症度は中等度で，症状は回復した．当該被験者は，13ED 後に治験中止となった（Section 2.7.4.2.2.5 参照）．

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1. 261101 試験

2.7.4.3.1.1. FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体及び FVIII に対するインヒビター

Section 2.7.4.2.1.1.2 を参照のこと.

2.7.4.3.1.2. 血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査

血液学的検査，血液生化学的検査又は脂質検査において，臨床的に重要な異常値は認められておらず（CSR 261101 表 13，CSR 261101 Listing 22），AE とされる異常値はなかった．しかし，以下のコホート 1 の HCV 陽性の被験者 2 例において，BAX855 投与後に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値の上昇が認められた（CSR 261101 Listing 21）.

- 被験者 010003 は，グレード 1[vi]のALT値上昇（スクリーニング時 33 U/L，治験終了時 81 U/L）及びAST値上昇（スクリーニング時 23 U/L，治験終了時 49 U/L）が認められたが，アルカリホスファターゼやビリルビンの変化は認められていない.
- 被験者 010004 は，グレード 1 の ALT 値上昇（スクリーニング時 36 U/L，BAX855 の投与 72 時間後 50 U/L）が認められたが，AST，アルカリホスファターゼ，又はビリルビンの変化は認められていない．治験終了時の ALT 値は基準値まで回復していた.

コホート 2 の被験者 2 例において，スクリーニング時にグレード 1 の AST 値及び ALT 値の上昇が認められたが，BAX855 投与後は基準値であった．したがって，AST 値及び ALT 値の上昇は，治験薬投与に起因するものではないと考える.

血液生化学的検査，血液学的検査及び脂質検査のパラメータの被験者別及び臨床的重要性別一覧をについては CSR 261101 Listing 21 を，臨床検査値異常の被験者別及び臨床的重要性別一覧については CSR 261101 Listing 22 を参照のこと．治験薬の投与を受けた被験者はいずれもスクリーニング時に HIV 陽性ではなかったため，CD4 陽性細胞数は測定していない（CSR 261101 Listing 23）．スクリーニング時のウイルス血清学的検査の被験者別結果については CSR 261101 Listing 24 を参照のこと.

[vi] 米国保健社会福祉省，国立衛生研究所，国立がん研究所が定めた有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.0版（2009年5月28日）によると，グレード1のALT値及びAST値上昇は，基準値上限（ULN）超～ULNの3倍に相当する.

2.7.4.3.2. 261201 試験

2.7.4.3.2.1. FVIII，PEG-FVIII 及び PEG に対する結合抗体及び FVIII に対するインヒビター

Section 2.7.4.2.2.1.3 を参照のこと.

2.7.4.3.2.2. 血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査

ベースライン及びその後の来院時の検査パラメータの記述統計量の詳細については，血液生化学的検査は CSR 261201 表 54，血液学的検査は CSR 261201 表 56，脂質検査は CSR 261201 表 58 を参照のこと．定期補充療法群又は出血時補充療法群における血液生化学的検査，血液学的検査又は脂質検査の数値には，明らかな経時的傾向はなかった.

2.7.4.3.2.2.1. 個々の被験者の変化

血液生化学的検査，血液学的検査及び脂質検査パラメータの変化を，ベースラインからその後の治験来院までに数値の推移/変化が認められた被験者数を示したシフトテーブルで評価した（CSR 261201 表 55，CSR 261201 表 57，CSR 261201 表 59）．臨床検査値の被験者別一覧については CSR 261201 Listing 43 に，臨床検査値異常の被験者別一覧については CSR 261201 Listing 41 を参照のこと.

すべての血液生化学的検査パラメータについて，被験者の過半数（50%以上）がベースライン及びその後の治験来院時に基準値を示した（CSR 261201 表 55）．臨床的に重要な推移が認められた被験者数を表 2.7.4-14 に示した.

表 2.7.4-14 血液生化学的検査においてベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない異常値であったが，その後の治験来院時に臨床的に重要な異常値に変化した被験者数

Parameter	Study Visit	Number of subjects	
		From Normal	From Abnormal NCS
Albumin	Completion/Termination	1	0
Alanine Aminotransferase	2 Wk	1	0
	4 Wk	2	0
	3 Mo	2	0
	Completion/Termination	2	0
Aspartate Aminotransferase	2 Wk	1	0
	3 Mo	3	0
	Completion/Termination	2	0
Glucose	2 wk	1	0
	4 Wk	3	0
	3 Mo	4	0
	Completion/Termination	3	0
Bilirubin	2 wk	1	0
	Completion/Termination	0	1
Blood Urea Nitrogen	4 Wk	1	0

出典：CSR 261201 表 55

被験者のほとんどにおいて，ベースライン及びその後の治験来院時の血液学的検査パラメータは基準値範囲内であった（CSR 261201 表 57）．3 ヵ月来院時に 4 例の被験者に臨床的に重要な好中球数が認められたことを除いて，いずれのパラメータにおいても，正常値又は臨床的に重要でない異常値から臨床的に重要な異常値に変化した被験者に明らかな傾向はなかった．治験担当医師は，当該事象を既存疾患に関連するもの，BAX855 の投与と関連のない AE によるもの又は不明と判断した．臨床的に重要な変化が認められた被験者数を表 2.7.4-15 に示した．

表 2.7.4-15 血液学的検査においてベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない異常値であったが，その後の治験来院時に臨床的に重要な異常値に変化した被験者数

Parameter	Study Visit	Number of Subjects	
		From Normal	From Abnormal NCS
Eosinophils	3 Mo	1	0
	Completion Termination	1	0
Eosinophils/Leukocytes	2 Wk	2	0
	3 Mo	2	0
	Completion Termination	1	0
Hematocrit	4 wk	2	0
	3 Mo	1	0
	Completion Termination	3	0
Hemoglobin	4 Wk	1	1
	3 Mo	0	1
	Completion Termination	1	0
Lymphocytes/ Leukocytes	Completion Termination	1	0
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration	3 Mo	1	0
Ery. Mean Corpuscular Volume	4 Wk	1	0
	Completion Termination	1	0
Monocytes	Completion Termination	1	0
Neutrophils	2 Wk	1	0
	4 Wk	1	0
	3 Mo	4	0
	Completion Termination	1	0
Neutrophils/ Leukocytes	4 Wk	1	0
	3 Mo	1	0
	Completion Termination	1	0
Platelets	3 Mo	1	0
	Completion Termination	1	0
Erythrocytes	Completion Termination	1	0
Leukocytes	2 Wk	1	0
	3 Mo	1	0
	Completion Termination	1	0

出典：CSR 261201 表 57.

すべての脂質検査パラメータでは，被験者のほとんどがベースライン及びその後の治験来院時に基準値を示した（CSR 261201 表 59）．数例に一過性の変化が認められたが，治験終了までに

基準値範囲まで回復し，脂質検査の結果において傾向は示されなかった．臨床的に重要な変化が認められた被験者数については表 2.7.4-16 に示した．

表 2.7.4-16 治験来院別 脂質検査においてベースラインから臨床的に重要な異常値に変化した被験者数

Parameter	Study Visit	Number of Subjects	
		From Normal	From Abnormal NCS
Cholesterol	2 Wk	2	0
	4 Wk	1	0
	3 Mo	1	0
HDL Cholesterol	2 Wk	0	1
	4 Wk	1	1
	3 Mo	0	1
LDL Cholesterol	2 Wk	2	0
	4 Wk	2	0
	3 Mo	2	0
	Completion Termination	2	0
Triglycerides	2 Wk	2	0
VLDL Cholesterol	2 Wk	3	0
	4 Wk	3	0
	3 Mo	1	0
	Completion Termination	2	0

出典：CSR 261201 表 59.

2.7.4.3.2.2.2. 臨床的に重要な臨床検査値異常

本治験期間中に報告された臨床的に重要な臨床検査値のほとんどは，既存疾患に関連するもの，又は被験者が臨床検査前に食事を控えなかったことに関連する一過性のものと評価された．既存疾患や食事を控えなかったことに関連しないと考えられる臨床的に重要な臨床検査値異常について，被験者別に表 2.7.4-17 に示す．臨床的に重要な肝酵素の臨床検査値の上昇が認められた被験者に関する詳細については Section 2.7.4.3.2.2.2.1 を参照のこと．

表 2.7.4-17 被験者別の臨床的に重要な臨床検査値の異常
（既存疾患及び検査前に食事を控えなかったことによるものを除く）

Subject ID	Visit	Date/Time of Assessment	Collected Before Infusion	Abnormal Assay	臨床検査値の異常
Prophylaxis					
109001	Completion/ Termination	15 Oct2012	Yes	Glucose [mmol/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（糖尿病）の症候である，又は疾患に関連している
110001	Completion/ Termination	19FEB2014	Yes	Glucose (mmol/L)	異常値は有害事象（高血糖）によるものである
113001	Month 3	22OCT2013	Yes	Neutrophils (GI/L)	その他：不明
113001	Month 3	22OCT2013	Yes	Neutrophils/ Leukocytes	その他：不明
115004	Baseline	27SEP2013	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：許容値
115004	Week 2	11OCT2013	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：許容値
115004	Week 4	21OCT2013	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：許容値
115004	Month 3	16DEC2013	No	Glucose [mmol/L]	その他：許容値
115004	Completion/ Termination	11APR2014	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：成人発症型糖尿病．さらに臨床的な重要性の可能性ありとされた
231002	Week 4	10JAN2014	Yes	Neutrophils [GI/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（感冒，AE No.1）の症候，又は疾患に関連している
231002	Week 4	10JAN2014	Yes	Neutrophils/ Leukocytes	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（感冒，AE No.1）の症候，又は疾患に関連している
252003[vii]	Baseline	24OCT2013	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：糖尿病を除外する必要あり
252003[viii]	Month 3	27JAN2014	Yes	Glucose [mmol/L]	その他：糖尿病を除外する必要あり
400001	Month 3	23SEP2013	NA	Alanine Aminotransferase [U/L]	異常値は有害事象（C 型肝炎再燃）によるものである
400001	Completion/ Termination	01OCT2013	NA	Alanine Aminotransferase [U/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（C 型肝炎再燃）の症候，又は疾患に関連している
400001	Month 3	23SEP2013	NA	Aspartate Aminotransferase [U/L]	異常値は有害事象（C 型肝炎再燃）によるものである
400001	Completion/ Termination	01OCT2013	NA	Aspartate Aminotransferase [U/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（C 型肝炎再燃）の症候，又は疾患に関連している
400001	Month 3	23SEP2013	NA	Glucose [mmol/L]	異常値は有害事象（軽度の高血糖）によるものである
400001	Month 3	23SEP2013	NA	Neutrophils [GI/L]	異常値は有害事象（C 型肝炎再燃）によるものである
400001	Baseline	21JUN2013	Yes	VLDL Cholesterol [mmol/L]	異常値は有害事象（高リポ蛋白血症）によるものである

[vii] 被験者252003は，当初は被験者252002としてスクリーニングを受けた．

[viii] 被験者252003は，当初は被験者252002としてスクリーニングを受けた．

表 2.7.4-17 被験者別の臨床的に重要な臨床検査値の異常
（既存疾患及び検査前に食事を控えなかったことによるものを除く） 〔続き〕

Subject ID	Visit	Date/Time of Assessment	Collected Before Infusion	Abnormal Assay	臨床検査値の異常
400001	Week 2	05JUL2013	Yes	VLDL Cholesterol [mmol/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（高リポ蛋白血症，A 報告済み）の症候，又は疾患に関連している
400001	Week 4	23JUL2013	Yes	VLDL Cholesterol [mmol/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（高リポ蛋白血症）の症候，又は疾患に関連している
400001	Month 3	23SEP2013	NA	VLDL Cholesterol [mmol/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（高リポ蛋白血症）の症候，又は疾患に関連している
400001	Completion/ Termination	01OCT2013	NA	VLDL Cholesterol [mmol/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（高リポ蛋白血症）の症候，又は疾患に関連している
400004	Week 2	02OCT2013	Yes	Alanine Aminotransferase [U/L]	異常値は有害事象(肝トランスアミナーゼ上昇，原因不明）によるものである
400004	Week 4	16OCT2013	Yes	Alanine Aminotransferase [U/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（肝トランスアミナーゼ上昇）の症候，又は疾患に関連している
400004	Week 2	02OCT2013	Yes	Aspartate Aminotransferase [U/L]	異常値は有害事象(肝トランスアミナーゼ上昇，原因不明）によるものである
401001	Month 3	29NOV2013	Yes	Hemoglobin [g/L]	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（鉄欠乏性貧血）の症候，又は疾患に関連している
401001	Week 4	20SEP2013	Yes	Ery. Mean Corpuscular Volume [fL]	異常値は有害事象(鉄欠乏による小赤血球症）によるものである
440002	Completion/ Termination	26JUN2014	NA	VLDL Cholesterol [mmol/L]	その他：採血前に脂質の多い夕食
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Albumin (g/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Alanine Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Aspartate Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Hematocrit	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Hemoglobin (g/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Lymphocytes/ Leukocytes	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している

表 2.7.4-17 被験者別の臨床的に重要な臨床検査値の異常
（既存疾患及び検査前に食事を控えなかったことによるものを除く）　〔続き〕

Subject ID	Visit	Date/Time of Assessment	Collected Before Infusion	Abnormal Assay	臨床検査値の異常
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Monocytes (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Neutrophils (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Neutrophils/ Leukocytes	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Platelets (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Erythrocytes (TI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
521001	Completion/ Termination	04FEB2014	NA	Leukocytes (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（神経内分泌癌）の症候，又は疾患に関連している
On-demand					
250002	Week 2	07NOV2013	NA	Neutrophils (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患［上気道感染症による好中球（絶対数）減少］の症候，又は疾患に関連している
250002	Week 2	07NOV2013	NA	Leukocytes (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（上気道感染症による白血球数減少）症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Alanine Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Aspartate Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Eosinophils/ Leukocytes	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Neutrophils (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Platelets (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Month 3	16JAN2014	NA	Leukocytes (GI/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（臨床的に重要な AE：ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Unscheduled 8.1[a]	23JAN2014	NA	Alanine Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している

表 2.7.4-17 被験者別の臨床的に重要な臨床検査値の異常
（既存疾患及び検査前に食事を控えなかったことによるものを除く）　〔続き〕

Subject ID	Visit	Date/Time of Assessment	Collected Before Infusion	Abnormal Assay	臨床検査値の異常
250002	Unscheduled 8.1[a]	23JAN2014	NA	Aspartate Aminotransferase (U/L)	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
250002	Unscheduled 8.1[a]	23JAN2014	NA	Monocytes/ Leukocytes	異常値は既に有害事象として記録されている疾患（ウイルス感染）の症候，又は疾患に関連している
400002	Completion/ Termination	27JAN2014	NA	Bilirubin (umol/L)	The abnormal value constitutes an AE: HYPERBILIRUBINEMIA 異常値は有害事象（高ビリルビン血症）によるものである

出典：CSR 261201 Listing 41.
[a]:Eighth visit overall, first unscheduled visit.

2.7.4.3.2.2.2.1.　臨床的に重要な肝酵素値上昇が認められた被験者

合計 18 例の被験者に，生理的範囲と比較して臨床的に重要な ALT 値/AST 値の上昇が認められた．このうち，定期補充療法群の 16 例中 3 例及び出血時補充療法群の 2 例中 1 例で，C 型肝炎の関与しない肝トランスアミナーゼ値の上昇が明らかになった（CSR 261201 Listing 4，CSR 261201 Listing 41，CSR 261201 Listing 42，CSR 261201 Listing 43）．

被験者 115001（34 歳，アジア人男性）には，B 型肝炎ウイルス感染歴（2006 年）があった．当該被験者のベースライン時の ALT 値は基準値範囲を超え［62 U/L（正常範囲：6～43 U/L）］，3 ヵ月来院時に最高 65 U/L まで上昇した．AST 値の上昇はごくわずかであった．ウイルス血清学的検査で過去の HBV 感染が確認された．B 型肝炎ウイルスコア抗体及び表面抗体の結果は陽性であったが，B 型肝炎ウイルス表面抗原の結果が陰性であったことから，当該被験者の免疫系により過去に感染したウイルスが排除されたことが示唆された．

被験者 332002（15 歳，白人男性）は，治験担当医師により臨床的に肥満状態であると診断され（身長：165 cm，体重：83.6 kg，BMI：31.59），脂肪症が肝酵素増加の原因として報告された．ウイルス血清学的検査の結果から，当該被験者は HIV 及び C 型肝炎ウイルスに感染していないが，B 型肝炎ウイルス表面抗体が陽性（HBV 抗原及び HBV コア抗体は陰性）であると確認された．ことから，本治験前の HBV ワクチン接種が示唆された．ベースライン時の ALT 値は 57 U/L と高値を示し，4 週来院時に最高 114 U/L まで上昇した．ベースライン時の AST 値は基準値範囲内であったが［29 U/L（正常範囲：11～36 U/L）］，2 週来院時に最高 47 U/L まで上昇した．

被験者 400004（21 歳，白人男性）は，原因不明の肝酵素増加が認められると報告された．ベースライン時の ALT 値（32 U/L）及び AST 値（22 U/L）はいずれも基準値範囲内であったが，ALT 値が 2 週来院時に最高 71 U/L まで上昇し，AST 値も 2 週来院時に 43 U/L まで上昇していた．この肝トランスアミナーゼ上昇について考えられる説明は，過去の B 型肝炎ウイルス感染であった．

スクリーニング来院時及び追加の予定外の来院時に実施した検査では，HBV 表面抗体及びコア抗体は陽性で，HBV 表面抗原は陰性であった．このことから，HBV の持続感染者ではなく HBV 感染既往者であること示唆された．トランスアミナーゼ上昇は，一過性であること及び B 型肝炎の既往歴があることから，BAX855 と関連なしと判断された．

出血時補充療法群では，被験者 250002（20 歳，アジア人男性）が 3 ヵ月来院前後（2014 年 1 月）に詳細不明のウイルスに感染したことが報告された．この感染は，治験依頼者により，軽度で BAX855 と関連のない AE として記録された．ベースライン時の ALT 値は 87 U/L と高値であり，3 ヵ月来院後の追加の予定外の来院時に最高 91 U/L まで上昇していた（予定外の来院全 8 回中最初の来院時）．同様に，ベースライン時の AST 値は 52 U/L と基準値を超えており，3 ヵ月来院時に 75 U/L まで上昇していた．スクリーニング来院時の規定のウイルス血清学的検査では，当該被験者は HIV，HCV 及び HBV は陰性であった．

また，定期補充療法群の 3 例の被験者で ALT/AST 値の上昇が認められ，C 型肝炎ウイルスの感染歴があることが判明したが，HCV の持続感染者であるという所見は認められなかった（HCV 抗体陽性，RNA ウイルス検出限界以下）．

被験者 521001（50 歳，白人男性）は，神経内分泌癌と診断された．この事象は，治験依頼者により，BAX855 と「関連なし」で，治験中止後に死亡に至った重度の SAE として報告された．当該被験者のベースライン時の ALT 値は 24 U/L 及び AST 値は 32 U/L と基準値範囲内であったが，最後の治験来院（終了/中止来院）時には ALT 値は 98 U/L，AST 値は 134 U/L まで上昇していた．それ以外の来院時の肝トランスアミナーゼ値は基準値範囲内であった．スクリーニング時のウイルス血清学的検査で，C 型肝炎ウイルスの感染歴があること（HCV 抗体：陽性）が判明したが，本治験時点でウイルスは検出限界以下であった．

被験者 251001（24 歳，アジア人男性）は，既存疾患としてトランスアミナイティスを有することが，治験担当医師により報告された．ベースライン時の ALT 値は 89 U/L 及び AST 値は 43 U/L で，いずれも基準値範囲を超えて高値であった．これらの酵素はスクリーニング時にはさらに高値で（ALT 値：137 U/L, AST 値：48 U/L），最低値まで低下したのは ALT 値は 2 週来院時（80 U/L），AST 値は治験終了時（41 U/L）であった．当該被験者は 1997 年から 2012 年まで C 型肝炎感染の既往歴があった．スクリーニング来院時のウイルス血清学的検査では HCV 抗体が陽性であったが，RNA ウイルスは検出限界以下であったため，感染の既往歴が確認された．

被験者 366002（47 歳，白人男性）は，既存疾患として筋炎及び血管炎を有することが，治験担当医師により報告されていた．ベースライン時の肝トランスアミナーゼ値は ALT 値が 48U/L, AST 値が 37U/L で，いずれもわずかに高値であった．3 ヵ月来院時に ALT 値（89 U/L），治験終了時に AST 値（61 U/L）が最高値に達した．また，ウイルス血清学的検査により，当該被験者は過去に B 型肝炎ウイルスワクチンの接種を受け（HBV 表面抗体：陽性，HBV コア抗体及び HBV 表面抗原：陰性），過去に C 型肝炎ウイルスに感染していた（HCV 抗体：陽性，HCV RNA ウイルス検出限界以下）可能性が高いことが判明した．

さらに，過去に潜在的にC型肝炎ウイルスに感染していた1例の被験者において，本治験の3ヵ月来院時にウイルスの再活性化が認められたと報告された．この事象は，中等度で，関連は「ほとんどなし」のAEとして報告された．被験者400001（43歳，白人男性）は，スクリーニング来院時に，2012年にC型肝炎に感染したが感染は安定しており，臨床的な症状はないと述べていた．また，当該被験者の病歴にも過去のB型肝炎の感染が記録されていた．当該被験者のベースライン時のALT値は38 U/L, AST値は30 U/Lと基準値内であったが，3ヵ月来院時にはALT値が197 U/L及びAST値が95 U/Lと生理学的な最大値の3倍を超えていた．治験終了/中止来院時には，ALT値が730 U/L及びAST値が330 U/Lとさらに上昇が認められた．当該被験者の病歴は，スクリーニング時のウイルス血清学的検査で確認され，HBV表面抗体及びコア抗体検査が陽性，HBV表面抗原が陰性，HCV抗体検査は陽性であった．臨床的なHCV感染の再活性化が明らかになった後，追加の予定外の治験来院時に実施した血清学的検査では，HCV抗体の存在と25,800,000 IU/mLという極めて高いRNAウイルス量（注意：HCVの「高ウイルス量」の定義は400,000 IU/mL超）が確認された．

2.7.4.3.2.2.3. グレード別の臨床検査パラメータの変化

米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準第4.0版（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0）[1)]の0～4の段階に基づいて，各臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，脂質検査）パラメータのグレードを判定した．グレードの判定は，中央検査施設から報告された実際の値に基づいて治験依頼者と中央検査施設が行うこととした［治験実施計画書改（訂第4版2014年2月7日）Section 15.4.3］．

各臨床検査パラメータについて，グレードの移行/変化が認められた被験者数を，年齢グループ別にCSR 261201 表60に要約した[ix]．臨床検査パラメータがグレード4に移行した被験者はおらず，グレード3への移行はいずれも成人被験者で生じた．個々の被験者のグレード3又は4の臨床検査値については，CSR 261201 Section12.4.2.3.2に記載した．次のようなにグレード3への移行が認められた（表 2.7.4-18）．

[ix] 本治験中のデータベースロック前に，より慎重なグレード判定を採用した．この判定では，CTCAE v4.0が定めた基準値上限及び下限に基づく範囲ではなく，事前に定めた具体的な数値を用いて臨床検査値の移行が定義された．このようなより厳密なグレード判定基準によると，クレアチニン値のグレード1への移行は63症例，リンパ球数のグレード2への移行は1症例認められた．報告されたこのような差異評価データ（differential assessment data）はより慎重なアプローチを表しているが，CTCAE v4.0の判定基準ではグレードの移行がみられなかったことに注意すべきである．

表 2.7.4-18 毒性グレード 3 以上の臨床検査値のシフトテーブル（SAS）

Parameter	Shift	All Subjects
Alanine Aminotransferase	Increase	被験者 1 例がグレード 0 からグレード 3 へ移行： 被験者 400001，治験終了/中止来院時．既に AE（C 型肝炎再燃）として記録された疾患の症候である又は疾患に関連する，臨床的に重要な異常値.
Aspartate Aminotransferase	Increase	被験者 2 例がグレード 0 からグレード 3 へ移行： 被験者 300002，4 週来院時．臨床的に重要でない，極度のスポーツ活動による AST 値の上昇. 被験者 400001，治験終了/中止来院時．既に AE（C 型肝炎再燃）として記録された疾患の症候である又は疾患に関連する，臨床的に重要な異常値.
Glucose	Increase	被験者 2 例がグレード 2 からグレード 3 へ移行： 被験者 230002，4 週及び 3 ヵ月来院時．既往症（糖尿病）の症候である，臨床的に重要な異常値. 被験者 480001，2 週来院時．既往症（1 型糖尿病）の症候である，臨床的に重要な異常値.
Triglycerides	Increase	被験者 1 例がグレード 1 からグレード 3 へ移行： 被験者 230001，4 週来院時．臨床的に重要でない，生理的変動によるもの.
Neutrophils	Decrease	被験者 1 例がグレード 0 からグレード 3 へ移行： 被験者 511008，2 週来院時．臨床的に重要でない.

出典：CSR 261201 表 60; CSR 261201 Listing 41; CSR 261201 Listing 42.

2.7.4.3.3. 日本の被験者における臨床検査値の評価

日本の被験者 1 例（被験者 231002）で認められた既存疾患及び検査前に食事をひかえなかったことには関連しない臨床検査値異常について，表 2.7.4-17 に示す.

基準値と比較して，ALT/AST 値で臨床的に意義のある上昇が認められた日本の被験者はいなかった（Section 2.7.4.3.2.2.2.1 参照）.

米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準第 4.0 版（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0）[1] の 0～4 の段階に基づいて，各臨床検査（血液生化学的検査，血液学的検査，脂質検査）パラメータのグレードを判定したところ，日本の被験者 2 例（被験者 230001 及び被験者 230002）でグレード 3 への移行が認められた（表 2.7.4-18）.

各被験者のすべての臨床検査値異常及びすべての臨床検査結果については，それぞれ CSR 261201 Listing 41 及び 43 を参照のこと.

2.7.4.4.　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1.　261101 試験

体温，心拍数，呼吸数及び血圧を含むバイタルサインをスクリーニング時，アドベイト投与前及び投与後 48 時間，BAX855 の投与前及び投与後 30 分，72 時間，及び 2 週間，並びに治験終了時に測定した．アドベイト及び BAX855 を投与した被験者の投与前から投与後のバイタルサインの推移については CSR 261101 表 14 を参照のこと．臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められず（CSR 261101 Listing 25），AE とみなされた異常値もなかった．各測定時点のバイタルサイン及びバイタルサインの変化率の記述統計量については CSR 261101 表 15 及び CSR 261101 表 16 を参照のこと．投与前と投与後のバイタルサインの変化の被験者別一覧については，コホート別に CSR 261101 Listing 26 に示す.

2.7.4.4.2.　261201 試験

体温，呼吸数，心拍数，収縮期及び拡張期血圧，並びに体重を含むバイタルサインを測定した．ベースライン来院から 2 週，4 週，ED 10～15，3 ヵ月，及び治験終了/中止時来院までの変化を以下の項に示す.

バイタルサインの記述統計量については CSR 261201 表 51 を参照のこと．本治験の定期補充療法群及び出血時補充療法群のいずれにも，治験期間中にバイタルサインの変化に傾向は認められなかった.

BAX855 の初回投与後の最高スコアに基づくバイタルサインのグレードのシフトテーブルを CSR 261201 表 52 に示し，以下の表 2.7.4-19 に要約した．最も顕著だったのは，33 例の被験者におけるグレード 1 に至る呼吸数の上昇であった.

表 2.7.4-19 バイタルサインのベースラインからのグレードの移行が認められた被験者数（BAX855 初回投与後の最高スコア）

Grade Shifts	Diastolic Blood Pressure Increased	Systolic Blood Pressure Increased	Pulse Rate Increased	Pulse Rate Decreased	Respiration Increased
Grade 0 to 1	6	15	10	7	33
Grade 0 to 2	4	1	0	1	5
Grade 0 to 3	1	2	0	0	0
Grade 1 to 2	3	0	0	0	9
Grade 1 to 3	0	1	0	0	0

出典：CSR 261201 表 52

バイタルサインがグレード 0 又は 1 からグレード 3 に移行した各被験者は以下の通りである（CSR 261201 Listing 40）.

- 被験者 236001：拡張期血圧がスクリーニング時の 90 mmHg から 3 ヵ月来院時の 107 mmHg に上昇し，グレード 0 からグレード 3 に移行した．その後，治験終了/中止来院時には拡張期血圧がグレード 1 の 92 mmHg となった．
- 被験者 360001：収縮期血圧が上昇し，グレード 0 から治験終了/中止時来院及び予定外の来院時のグレード 3 に移行した．スクリーニング時の収縮期血圧はグレード 0 であったが，ベースライン時にもグレード 3 であった．
- 被験者 501001：収縮期血圧がスクリーニング時の 136 mmHg から 4 週来院時の 160 mmHg まで上昇し，グレード 0 からグレード 3 に移行した．その後，治験終了/中止来院時には収縮期血圧がグレード 0 の 126 mmHg となった．
- 被験者 300001:収縮期血圧がスクリーニング時の 144 mmHg から 2 週来院時の 176 mmHg, 4 週来院時の 163 mmHg まで上昇し, グレード 1 からグレード 3 に移行した. その後, 10~15ED 後来院時には収縮期血圧がグレード 1 の 150 mmHg となった．

投与後のバイタルサイン測定値を収集しなかったため，投与前から投与後のバイタルサインの変化については解析していない（CSR 261201 表 53）．

バイタルサインの被験者別及び来院別一覧については CSR 261201 Listing 39 に，グレードが 3 以上となった被験者のバイタルサインの一覧については CSR 261201 Listing 40 を参照のこと．

2.7.4.4.3. 日本の被験者におけるバイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

日本の被験者 1 例（被験者 236001）において，バイタルサインのグレードが 0 から 3 への移行が確認された（詳細については Section 2.7.4.4.2 に記載する）．

各被験者のバイタルサインの結果については CSR 261201 Listing 39 を参照のこと．

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

2.7.4.5.1.1. 小児集団

12 歳未満の小児患者における BAX855 の安全性，有効性又は PK プロファイルは確立されていない．小児患者（12 歳未満）を対象とした臨床試験は進行中である．

第 II/III 相主要試験の安全性解析には，12～18 歳未満の青年期患者 25 例が含まれており，このうち 23 例は定期補充療法群，2 例は出血時補充療法群に割付けられた（表 2.7.4-27）．本治験に

参加した 12～18 歳未満の被験者における BAX855 の総実投与日は 6,717 日, 総投与量は 21,803,981 IU であり（CSR 261201 表 32），AE に年齢特異的な差異は認められなかった（表 2.7.4-34）.

2.7.4.5.1.2. 高齢者集団

BAX855 の臨床試験には，65 歳以上の高齢患者は含まれていない.

2.7.4.5.2. 外因性要因

BAX855 について，活動度を増減させる季節の影響等の外因性要因に関する試験は実施していない.

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

他の薬剤との相互作用に関する試験は実施していない.

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

BAX855 の動物を用いた生殖試験は実施されていない．BAX855 の妊婦への投与が胎児に害を及ぼす可能性があるか又は BAX855 が生殖能力に影響を及ぼす可能性があるかについては不明である．BAX855 の妊婦への投与は，明らかに必要である場合に限定すべきである.

BAX855 が母乳に分泌されるかについては不明である．多くの薬剤は母乳に分泌されることから，BAX855 の授乳婦への投与は注意が必要である.

2.7.4.5.5. 過量投与

過量投与に関する情報は入手されていない.

2.7.4.5.6. 薬物乱用

BAX855 の依存の可能性に関する情報はない.

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

BAX855 の離脱症状及び反跳現象を検討する試験は実施していない.

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

BAX855 が患者の自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす，あるいは精神機能に障害をもたらすというエビデンスはない.

2.7.4.6. 市販後データ

BAX855 は，いずれの国においても承認を得ていない.

2.7.4.7. 参考文献

1. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 5-28-2009. National Cancer Institute (NCI) / National Institute of Health (NIH). Link to Publisher´s Site: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

2.7.4.8. 付録

2.7.4.8.1. 全体的な解析

2.7.4.8.1.1. 261101 試験

表 2.7.4-20 被験者の内訳
（261101 試験：全被験者）

Category	**Cohort 1** **N**	**Cohort 2** **N**	**Cohort 2 Japan** **N**	**Not Assigned**[b] **N**	**Total** **N**
Enrolled Subjects[a]	9	8	2	5	24
Screen failures	NA	NA	NA	2	2
Subjects Treated with ADVATE	9	8	2	0	19
Subjects Treated with BAX855	9	8	2	0	19
Subjects Completed	9	8	2	0	19
Subjects Discontinued Due to:	0	0	0	3	3
Adverse Event	0	0	0	0	0
Physician`s decision	0	0	0	0	0
Subject`s decision	0	0	0	1	1
Other	0	0	0	2	2

[a] Subjects who signed the informed consent.

[b] Refers to enrolled subjects that were not treated in any study cohorts.

[generated by 261101_csra_general.sas]
Source: CSR 261101 表 1

表 2.7.4-21 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ

（261101 試験：SAS）

Parameter	Statistics	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 2 Japan	Total
Age [year]	N	9	8	2	19
	Mean	30.7	30.5	44.0	32.0
	SD	10.68	13.20	NA	12.24
	Min	22	18	33	18
	Median	27.0	28.0	NA	29.0
	Max	58	60	55	60
Weight [kg]	N	9	8	2	19
	Mean	88.86	80.04	76.75	83.87
	SD	17.794	17.660	NA	16.946
	Min	62.7	52.5	74.5	52.5
	Median	89.00	79.00	NA	82.60
	Max	128.0	110.0	79.0	128.0
Height [cm]	N	9	8	2	19
	Mean	178.33	174.19	168.50	175.55
	SD	5.937	8.912	NA	7.683
	Min	171.0	156.0	164.0	156.0
	Median	179.00	174.25	NA	175.00
	Max	187.0	187.0	173.0	187.0

[generated by 261101_csra_demo.sas]
Source: CSR 261101 表 3

表 2.7.4-22 人口統計学的特性及びベースライン特性 - カテゴリーデータ

（261201 試験：SAS）

Parameter	**Category**	**Cohort 1 N = 9 n (%)**	**Cohort 2 N = 8 n (%)**	**Cohort 2 Japan N = 2 n (%)**	**Total N = 19 n (%)**
Race	White	9 (100.0)	7 (87.5)	0 (0.0)	16 (84.2)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (10.5)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)

[generated by 261101_csra_demo.sas]
Source: CSR 261101 表 4

表 2.7.4-23 スクリーニング時の被験者の既往歴の概要 [a]
（261101 試験：SAS）

Subcategory	Cohort 1 N = 9 n (%)[a]	Cohort 2 N = 8 n (%)[a]	Cohort 2 Japan N = 2 n (%)[a]	Total N = 19 n (%)[a]
Category = Condition				
Eyes, Ears, Nose and Throat	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (10.5)
Respiratory	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (5.3)
Cardiovascular	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (5.3)
Gastrointestinal	5 (55.6)	5 (62.5)	2 (100.0)	12 (63.2)
Musculoskeletal	6 (66.7)	1 (12.5)	2 (100.0)	9 (47.4)
Neurological	1 (11.1)	2 (25.0)	1 (50.0)	4 (21.1)
Endocrine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hematopoietic/Lymphatic	9 (100.0)	8 (100.0)	2 (100.0)	19 (100.0)
Dermatological	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)
Genitourinary	3 (33.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	4 (21.1)
Category = Surgery				
Eyes, Ears, Nose and Throat	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiovascular	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
Musculoskeletal	3 (33.3)	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (26.3)
Neurological	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-23 スクリーニング時の被験者の既往歴の概要 [a]

（261101 試験：SAS） 〔続き〕

Subcategory	**Cohort 1 N = 9 n (%)[a]**	**Cohort 2 N = 8 n (%)[a]**	**Cohort 2 Japan N = 2 n (%)[a]**	**Total N = 19 n (%)[a]**
Hematopoietic/Lymphatic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatological	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Genitourinary	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Counts represent the number of subjects with a certain category of medical history findings

[generated by 261101_csra_mh.sas]

Source: CSR 261101 表 8

表 2.7.4-24 アドベイトによる PK 評価中又は評価後に発現した有害事象数
（261101 試験：SAS）

Category		Cohort 1 N = 9	Cohort 2 N = 8	Cohort 2 Japan N = 2
		n[a]	n	n
Serious AEs	After ADVATE PK Infusion	0	0	0
	After BAX855 PK Infusion	0	0	0
Non-Serious Systemic AEs	After ADVATE PK Infusion	0	0	0
	After BAX855 PK Infusion	3	1	0
Non-Serious Local AEs	After ADVATE PK Infusion	2	1	0
	After BAX855 PK Infusion	2	0	2
Treatment-Related AEs	After ADVATE PK Infusion	0	0	0
	After BAX855 PK Infusion	0	0	0
AEs within 24 hours	After ADVATE PK Infusion	1	1	0
	After BAX855 PK Infusion	0	0	0

[a] Counts represent the number of adverse events within a certain category

[generated by 261101_csra_ae.sas]

Source: CSR 261101 表 10

表 2.7.4-25 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な全身性有害事象
（261101 試験：SAS）

		軽度[b]		中等度[b]		重度[b]		計		合計
器官別大分類	**基本語**	**R[c] n (%)[a]**	**UR[c] n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R+UR n (%)[a]**
N = 9; コホート = コホート 1; 治験薬 = アドベイト										
この表に記載するべき所見は認められなかった										
N = 9; コホート = コホート 1; 治験薬 = BAX855										
全体	全体	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	3 (33.3)
胃腸障害	全体	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
			010001							
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
	鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
			200002							
	上気道感染	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
			010003							
N = 8; コホート = コホート 2; 治験薬 = アドベイト										
この表に記載するべき所見は認められなかった										

表 2.7.4-25 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な全身性有害事象

（261101 試験：SAS） 〔続き〕

		軽度[b]		中等度[b]		重度[b]		計		合計
器官別大分類	**基本語**	**R[c] n (%)[a]**	**UR[c] n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R+UR n (%)[a]**
N = 8; コホート = コホート 2; 治験薬 = BAX855										
全体	全体	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
			010011							
N = 2; コホート = コホート 2 Japan; 治験薬 = アドベイト										
この表に記載するべき所見は認められなかった										
N = 2; コホート = コホート 2 Japan; 治験薬 = BAX855										
この表に記載するべき所見は認められなかった										

[a] 被験者数

[b] 1 例の被験者に同じ基本語及び因果関係評価に分類される複数の有害事象が発現した場合は，この有害事象を最も重い重症度に 1 回のみ記載する．

[c] R：関連あり，UR：関連なし

[generated by 261101_csra_aesocpt.sas]

出典： CSR 261101 表 17

表 2.7.4-26 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な局所性有害事象
（261101 試験：SAS）

		軽度 [b]		中等度 [b]		重度 [b]		計		合計
器官別大分類	**基本語**	**R[c] n (%)[a]**	**UR[c] n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R+UR n (%)[a]**
N = 9; コホート = コホート 1; 治験薬 = アドベイト										
全体	全体	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
傷害，中毒および処置合併症	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
	裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
					010009					
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
			010005							
N = 9; コホート = コホート 1; 治験薬 = BAX855										
全体	全体	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	2 (22.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
	腫脹局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
					010009					

表 2.7.4-26 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な局所性有害事象

（261101 試験：SAS） 〔続き〕

		軽度[b]		中等度[b]		重度[b]		計		合計
器官別大分類	**基本語**	**R[c] n (%)[a]**	**UR[c] n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R+UR n (%)[a]**
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
	関節痛	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
			010003							
N = 8; コホート = コホート 2; 治験薬 = アドベイト										
全体	全体	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
神経系障害	全体	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
	頭痛	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
			010010							
N = 8; コホート = コホート 2; 治験薬 = BAX855										
この表に記載するべき所見は認められなかった										
N = 2; コホート = コホート 2 Japan; 治験薬 = アドベイト										
この表に記載するべき所見は認められなかった										
N = 2; コホート = コホート 2 Japan; 治験薬 = BAX855										
全体	全体	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)

表 2.7.4-26 器官別大分類（SOC）別に示した投与中又は投与後に発現した重症度及び因果関係別の非重篤な局所性有害事象

（261101 試験：SAS）

〔続き〕

		軽度[b]		中等度[b]		重度[b]		計		合計
器官別大分類	**基本語**	**R[c] n (%)[a]**	**UR[c] n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R n (%)[a]**	**UR n (%)[a]**	**R+UR n (%)[a]**
神経系障害	全体	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
	頭痛	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
			100001							

[a] 被験者数

[b] 同じ基本語及び因果関係評価に分類される複数の有害事象が同一の被験者に発現した場合，この有害事象は最も重い重症度として 1 回のみ記載する

[c] R：関連あり，UR：関連なし

[generated by 261101_csra_aesocpt.sas]

出典： CSR 261101 表 18

2.7.4.8.1.2. 261201 試験

表 2.7.4-27 各解析対象集団の被験者数の内訳（261201 試験）

		Prophylaxis Regimen (Arm A)				
Analysis Set	**Age Group**	**PK Subset N**	**Only Prophylactic BAX 855 Infusions N**	**All Prophylactic Subjects N**	**On-demand Regimen (Arm B) N**	**All N**
Full Analysis Set (FAS)	12 to <18 years	8	15	23	2	25
	18 to 65 years	19	79	98	15	113
	All	27	94	121	17	138
Per Protocol Analysis Set (PPAS)	12 to <18 years	6	11	17	2	19
	18 to 65 years	19	65	84	15	99
	All	25	76	101	17	118
PK Full Analysis Set (PKFAS)	12 to <18 years	8	0	8	0	8
	18 to 65 years	18	0	18	0	18
	All	26	0	26	0	26
Safety Analysis Set (SAS)	12 to <18 years	8	15	23	2	25
	18 to 65 years	19	78	97	15	112
	All	27	93	120	17	137
ADVATE Safety Analysis Set (ASAS)	12 to <18 years	8	15	23	2	28
	18 to 65 years	19	79	98	13	123
	All	27	94	121	15	151

[generated by 261201_csra_general.sas]

Source: CSR 261201 表 2

表 2.7.4-28 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ（261201 試験：PKFAS）

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen
Age Group = All		
Age [year]	N	26
	Mean	25.6
	SD	12.03
	Min	14
	Median	23.0
	Max	58
Weight [kg]	N	26
	Mean	76.34
	SD	18.820
	Min	50.5
	Median	72.90
	Max	137.5
Height [cm]	N	26
	Mean	175.65
	SD	9.799
	Min	161.4
	Median	174.50
	Max	195.0
Age Group = 12 to <18 years		
Age [year]	N	8
	Mean	14.8
	SD	0.71
	Min	14

表 2.7.4-28 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ（261201 試験：PKFAS） 〔続き〕

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen
	Median	15.0
	Max	16
Weight [kg]	N	8
	Mean	61.59
	SD	10.432
	Min	50.5
	Median	58.05
	Max	83.6
Height [cm]	N	8
	Mean	171.16
	SD	8.479
	Min	162.6
	Median	168.05
	Max	188.0
Age Group = 18 to 65 years		
Age [year]	N	18
	Mean	30.4
	SD	11.53
	Min	18
	Median	26.0
	Max	58
Weight [kg]	N	18
	Mean	82.89
	SD	18.115

表 2.7.4-28 人口統計学的特性及びベースラインの特性 - 連続データ（261201 試験：PKFAS） 〔続き〕

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen
	Min	60.0
	Median	77.50
	Max	137.5
Height [cm]	N	18
	Mean	177.65
	SD	9.894
	Min	161.4
	Median	178.90
	Max	195.0

[generated by 261201_csra_demo.sas]

Source: CSR 261201 表 11

表 2.7.4-29 既往歴の概要（261201 試験：SAS）

Parameter	Category	Relationship to Subject	Prophylaxis Regimen N = 120 n (%)	On-demand Regimen N = 17 n (%)	Total N = 137 n (%)
Hemophilia A history	Yes	NA	120 (100.0)	17 (100.0)	137 (100.0)
	No	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemophilia gene mutation known	Yes, inversion intron 22	NA	26 (21.7)	3 (17.6)	29 (21.2)
	Yes, other	NA	23 (19.2)	1 (5.9)	24 (17.5)
	No	NA	71 (59.2)	13 (76.5)	84 (61.3)
Family history	Yes	Grandfather	7 (5.8)	0 (0.0)	7 (5.1)
		Father	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Uncle	15 (12.5)	0 (0.0)	15 (10.9)
		Brother	31 (25.8)	3 (17.6)	34 (24.8)
		Unknown or Not Reported	3 (2.5)	2 (11.8)	5 (3.6)
		Total	51 (42.5)	5 (29.4)	56 (40.9)
	No	NA	63 (52.5)	10 (58.8)	73 (53.3)
	Unknown or Not Reported	NA	6 (5.0)	2 (11.8)	8 (5.8)

[generated by 261201_csra_mh.sas]

Source: CSR 261201 表 13

表 2.7.4-30 治療歴及び投薬歴の概要

（261201 試験，SAS）

Parameter	**Category**	**Prophylaxis Regimen N = 120 n (%)**	**On-demand Regimen N = 17 n (%)**	**Total N = 137 n (%)**
Vaccination against HAV	Yes	53 (44.2)	4 (23.5)	57 (41.6)
	No	65 (54.2)	13 (76.5)	78 (56.9)
	Unknown or Not Reported	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
Vaccination against HBV	Yes	73 (60.8)	8 (47.1)	81 (59.1)
	No	45 (37.5)	9 (52.9)	54 (39.4)
	Unknown or Not Reported	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.5)
Pegylated medication history	Yes	20 (16.7)	2 (11.8)	22 (16.1)
	No	100 (83.3)	15 (88.2)	115 (83.9)

[generated by 261201_csra_cm.sas]

Source: CSR 261201 表 14

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）
（261201 試験：FAS）

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group = All					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	120	NA	17
	Mean (SD)	Months	5.94 (1.14)	NA	6.31 (0.41)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (1.35)	NA	NA
	Median	Infusions	8.53	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.20; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.29; 9.11	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.31)	NA	NA
	Median	Infusions	1.96	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.89; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.07; 2.10	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	Days	4.90 (9.66)	NA	NA
	Median	Days	3.57	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.71	NA	NA
	Min; Max	Days	3.34; 105.00	NA	NA

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	120	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	44.36 (3.88)	NA	NA
	Median	IU/kg	44.83	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	44.19 to 45.43	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	43.23; 46.62	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	16.69; 53.37	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	65	17
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.37 (0.80)	1.21 (0.35)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.04
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.14	1.00 to 1.22
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	65	17
	Mean (SD)	IU/kg	NA	50.64 (33.43)	34.11 (15.37)
	Median	IU/kg	NA	43.03	28.61
	95% CI for Median	IU/kg	NA	39.91 to 44.83	21.74 to 45.26

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group=12 to <18 years					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	23	NA	2
	Mean (SD)	Months	6.04 (0.69)	NA	6.52 (0.49)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (0.74)	NA	NA
	Median	Infusions	8.25	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	7.80; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	5.80; 8.77	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.17)	NA	NA
	Median	Infusions	1.90	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.79; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	1.33; 2.02	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	Days	3.81 (0.42)	NA	NA
	Median	Days	3.69	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.90	NA	NA
	Min; Max	Days	3.47; 5.25	NA	NA

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	23	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	43.84 (3.33)	NA	NA
	Median	IU/kg	43.58	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	42.15 to 45.70	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	41.28; 46.92	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	38.12; 49.97	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	15	2
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.57 (1.30)	1.00 (0.00)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.00
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.40	1.00 to 1.00
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	15	2
	Mean (SD)	IU/kg	NA	63.17 (55.51)	27.68 (1.32)
	Median	IU/kg	NA	43.03	27.68
	95% CI for Median	IU/kg	NA	38.68 to 65.47	26.75 to 28.61
Age Group=18 to 65 years					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	97	NA	15
	Mean (SD)	Months	5.91 (1.22)	NA	6.28 (0.41)
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	97	NA	NA

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Mean (SD)	Infusions	8.07 (1.46)	NA	NA
	Median	Infusions	8.56	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.27; 8.65	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.29; 9.11	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.86 (0.34)	NA	NA
	Median	Infusions	1.97	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.90; 1.99	NA	NA
	Min; Max	Infusions	0.07; 2.10	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	Days	5.15 (10.73)	NA	NA
	Median	Days	3.56	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.52; 3.68	NA	NA
	Min; Max	Days	3.34; 105.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	97	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	44.48 (4.01)	NA	NA
	Median	IU/kg	45.04	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	44.25 to 45.83	NA	NA

表 2.7.4-31 年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）
（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Q1; Q3	IU/kg	43.57; 46.62	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	16.69; 53.37	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	50	15
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.31 (0.58)	1.24 (0.36)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.07
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.20	1.00 to 1.29
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	50	15
	Mean (SD)	IU/kg	NA	46.89 (22.74)	34.96 (16.22)
	Median	IU/kg	NA	42.99	32.23
	95% CI for Median	IU/kg	NA	39.80 to 46.35	21.17 to 54.94

[generated by 261201_csra_ex.sas]

Source: CSR 261201 表 34

表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験：FAS）

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group = All					
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	107	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	11.88 (1.56)	NA	NA
	Median	Infusions	12.03	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	10.15; 12.91	NA	NA
	Min; Max	Infusions	10.15; 16.49	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	107	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	2.73 (0.36)	NA	NA
	Median	Infusions	2.77	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	2.33; 2.97	NA	NA
	Min; Max	Infusions	2.33; 3.79	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	107	NA	NA
	Mean (SD)	Days	2.60 (0.33)	NA	NA
	Median	Days	2.53	NA	NA
	Q1; Q3	Days	2.36; 3.00	NA	NA
	Min; Max	Days	1.85; 3.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	107	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	32.37 (10.68)	NA	NA
	Median	IU/kg	29.65	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	28.11 to 33.38	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	25.22; 38.95	NA	NA

表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Min; Max	IU/kg	11.87; 63.45	NA	NA
Avg # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	65	15
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.27 (0.63)	1.06 (0.13)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.00
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.00	1.00 to 1.00
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	65	15
	Mean (SD)	IU/kg	NA	44.38 (27.22)	26.95 (10.75)
	Median	IU/kg	NA	35.40	27.28
	95% CI for Median	IU/kg	NA	32.77 to 40.96	16.63 to 35.90
Age Group=12 to <18 years					
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	22	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	12.22 (1.72)	NA	NA
	Median	Infusions	12.61	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	10.15; 13.53	NA	NA
	Min; Max	Infusions	10.15; 16.49	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	22	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	2.81 (0.40)	NA	NA
	Median	Infusions	2.90	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	2.33; 3.11	NA	NA
	Min; Max	Infusions	2.33; 3.79	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	22	NA	NA

表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Mean (SD)	Days	2.54 (0.35)	NA	NA
	Median	Days	2.41	NA	NA
	Q1; Q3	Days	2.25; 3.00	NA	NA
	Min; Max	Days	1.85; 3.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	22	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	36.72 (11.22)	NA	NA
	Median	IU/kg	36.79	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	28.11 to 42.42	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	27.68; 42.42	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	18.74; 63.45	NA	NA
Avg # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	12	2
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.25 (0.45)	1.00 (0.00)
	Median	Infusions	NA	1.00	1.00
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 2.00	1.00 to 1.00
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	12	2
	Mean (SD)	IU/kg	NA	49.89 (26.03)	23.64 (5.15)
	Median	IU/kg	NA	39.83	23.64
	95% CI for Median	IU/kg	NA	32.49 to 71.00	20.00 to 27.28
Age Group=18 to 65 years					
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	85	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	11.80 (1.51)	NA	NA

表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Median	Infusions	11.99	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	10.15; 12.88	NA	NA
	Min; Max	Infusions	10.15; 15.22	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	85	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	2.71 (0.35)	NA	NA
	Median	Infusions	2.76	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	2.33; 2.96	NA	NA
	Min; Max	Infusions	2.33; 3.50	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	85	NA	NA
	Mean (SD)	Days	2.62 (0.32)	NA	NA
	Median	Days	2.54	NA	NA
	Q1; Q3	Days	2.36; 3.00	NA	NA
	Min; Max	Days	2.00; 3.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	85	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	31.24 (10.30)	NA	NA
	Median	IU/kg	29.26	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	27.61 to 32.43	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	24.98; 37.04	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	11.87; 58.72	NA	NA
Avg # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	53	13
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.27 (0.67)	1.07 (0.14)

表 2.7.4-32 年齢グループ別のアドベイトによる定期補充療法及び出血時補充療法の概要（261201 試験：FAS）　〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Median	Infusions	NA	1.00	1.00
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.00	1.00 to 1.25
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	53	13
	Mean (SD)	IU/kg	NA	43.13 (27.57)	27.46 (11.42)
	Median	IU/kg	NA	35.40	27.38
	95% CI for Median	IU/kg	NA	32.43 to 41.76	14.42 to 40.08

[generated by 261201_csra_ex.sas]

Source: CSR 261201 表 35

表 2.7.4-33 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象（261201 試験：SAS）

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
Age Group = All						
Local	All AEs	80 (63.0)	41 (32.3)	1 (0.8)	5 (3.9)	127 (100.0)
	Related AEs	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	44 (69.8)	17 (27.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	63 (100.0)
Systemic	All AEs	30 (68.2)	13 (29.5)	0 (0.0)	1 (2.3)	44 (100.0)
	Related AEs	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	13 (81.3)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (100.0)
All	All AEs	110 (64.3)	54 (31.6)	1 (0.6)	6 (3.5)	171 (100.0)
	Related AEs	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	57 (72.2)	20 (25.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	79 (100.0)
Age Group = 12 to <18 years						
Local	All AEs	7 (41.2)	8 (47.1)	1 (5.9)	1 (5.9)	17 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
Systemic	All AEs	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
All	All AEs	10 (37.0)	15 (55.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	27 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)

表 2.7.4-33 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象（261201 試験：SAS） 〔続き〕

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	7 (70.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (100.0)
Age Group = 18 to 65 years						
Local	All AEs	73 (66.4)	33 (30.0)	0 (0.0)	4 (3.6)	110 (100.0)
	Related AEs	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	38 (69.1)	15 (27.3)	0 (0.0)	2 (3.6)	55 (100.0)
Systemic	All AEs	27 (79.4)	6 (17.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	34 (100.0)
	Related AEs	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	12 (85.7)	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (100.0)
All	All AEs	100 (69.4)	39 (27.1)	0 (0.0)	5 (3.5)	144 (100.0)
	Related AEs	6 (75.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	50 (72.5)	17 (24.6)	0 (0.0)	2 (2.9)	69 (100.0)

[generated by 261201_csra_ae.sas]

Source: CSR 261201 表 37

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS）

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
Age Group = All				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	4	4 (2.9)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	4	4 (2.9)
	Total	Unrelated	5	5 (3.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	5	5 (3.6)
Non-Serious	Mild	Unrelated	104	55 (40.1)
		Related	6	5 (3.6)
		Total	110	56 (40.9)
	Moderate	Unrelated	51	26 (19.0)
		Related	2	2 (1.5)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
		Total	53	28 (20.4)
	Unk	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Severe	Unrelated	2	2 (1.5)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (1.5)
	Total	Unrelated	158	67 (48.9)
		Related	8	7 (5.1)
		Total	166	70 (51.1)
Total	Mild	Unrelated	104	55 (40.1)
		Related	6	5 (3.6)
		Total	110	56 (40.9)
	Moderate	Unrelated	52	27 (19.7)
		Related	2	2 (1.5)
		Total	54	29 (21.2)
	Unk	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Severe	Unrelated	6	6 (4.4)
		Related	0	0 (0.0)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
		Total	6	6 (4.4)
	Total	Unrelated	163	71 (51.8)
		Related	8	7 (5.1)
		Total	171	73 (53.3)
Age Group = 12 to <18 years				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	1	1 (4.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (4.0)
	Total	Unrelated	1	1 (4.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (4.0)
Non-Serious	Mild	Unrelated	10	8 (32.0)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	10	8 (32.0)
	Moderate	Unrelated	15	9 (36.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	15	9 (36.0)
	Unk	Unrelated	1	1 (4.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (4.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	26	12 (48.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	26	12 (48.0)
Total	Mild	Unrelated	10	8 (32.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	10	8 (32.0)
	Moderate	Unrelated	15	9 (36.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	15	9 (36.0)
	Unk	Unrelated	1	1 (4.0)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (4.0)
	Severe	Unrelated	1	1 (4.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (4.0)
	Total	Unrelated	27	12 (48.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	27	12 (48.0)
Age Group = 18 to 65 years				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (0.9)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.9)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	3	3 (2.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	3	3 (2.7)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
	Total	Unrelated	4	4 (3.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	4	4 (3.6)
Non-Serious	Mild	Unrelated	94	47 (42.0)
		Related	6	5 (4.5)
		Total	100	48 (42.9)
	Moderate	Unrelated	36	17 (15.2)
		Related	2	2 (1.8)
		Total	38	19 (17.0)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	2	2 (1.8)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (1.8)
	Total	Unrelated	132	55 (49.1)
		Related	8	7 (6.3)
		Total	140	58 (51.8)
Total	Mild	Unrelated	94	47 (42.0)
		Related	6	5 (4.5)
		Total	100	48 (42.9)

表 2.7.4-34 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=137 n(%)
	Moderate	Unrelated	37	18 (16.1)
		Related	2	2 (1.8)
		Total	39	20 (17.9)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	5	5 (4.5)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	5	5 (4.5)
	Total	Unrelated	136	59 (52.7)
		Related	8	7 (6.3)
		Total	144	61 (54.5)

[generated by 261201_csra_ae.sas]

Source: CSR 261201 表 38

表 2.7.4-35 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象

（261201 試験：SAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
感染症および寄生虫症	神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									400002			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									400002			
傷害，中毒および処置合併症	上腕骨骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									332003			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									332003			
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							
	変形性関節症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									113005			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
					233001				113005			
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）	神経内分泌癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									521001			

表 2.7.4-35 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									521001			
年齢グループ = 12～18 歳未満												
傷害，中毒および処置合併症	上腕骨骨折	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									332003			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									332003			
年齢グループ = 18～65 歳												
感染症および寄生虫症	神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									400002			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									400002			
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							
	変形性関節症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									113005			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
					233001				113005			

表 2.7.4-35 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
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）	神経内分泌癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									521001			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									521001			

略語：R=関連あり，NR＝関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

被験者 ID は被験者数の下に記載

[a] 重症度不明の有害事象を含む.

[generated by 261201_csra_ae.sas]

出典： CSR 261201 表 39

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401001									
心臓障害	動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					390002							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					390002							
耳および迷路障害	耳鳴	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
眼障害	眼乾燥	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	流涙増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			235001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	全眼球炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			300003									
	視力障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			501002									
	小計	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			232001 235001 300003 501002									
胃腸障害	腹痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109001 273002									
	上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
							524003					
	齲歯	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
			109004									
	下痢	1 (1)	2 (2)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (4)	6 (5)
		105001	273002 524003		320001 524001 524003							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	胃炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			422003		511002							
	びらん性胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					511004							
	腫脹歯肉腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									
	痔核	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			105001									
	悪心	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
		235001	122001									
	歯の知覚過敏	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109001									
	歯痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109004 273002									
	嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					524001							
	小計	2 (2)	13 (8)	0 (0)	6 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	20 (12)	22 (13)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
		105001 235001	105001 109001 109004 122001 230001 273002 422003 524003		320001 511002 511004 524001 524003		524003					
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
		501001										
	腫脹局所腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									
	医療機器合併症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			111001									
	小計	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (2)	4 (3)
		501001	109003 111001									
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
				400002								
	小計	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
				400002								

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	耳感染	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	歯肉炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			230001 250002									
	C型肝炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400001							
	インフルエンザ	0 (0)	5 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	7 (4)
			483002 483003		390002 410001							
	鼻咽頭炎	0 (0)	12 (11)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (14)	16 (14)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			102003 111001 119002 231002 236001 272001 363001 491002 511002 524001 528001		102001 119001 119002 390002							
	精巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					491001							
	中耳炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					122001							
	咽頭炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			117001		511005							
	肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					401001							
	鼻炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			272001 360001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	副鼻腔炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			102004		119001							
	皮膚感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					524001							
	足部白癬	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			360001									
	癜風	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									
	上気道感染	0 (0)	8 (7)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (9)	10 (9)
			104003 109001 113002 120001 122001 250002 252006		203001 401001							
	ウイルス感染	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			120001 250002 251001 422001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	39 (29)	0 (0)	15 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (37)	54 (37)
			102003 102004 104003 109001 109003 111001 113002 117001 119002 120001 122001 230001 231002 232001 236001 250002 251001 252006 272001 360001		102001 119001 119002 122001 203001 390002 400001 401001 410001 491001 511005 524001							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			363001 422001 483002 483003 491001 491002 511002 524001 528001									
傷害，中毒および処置合併症	動物咬傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			390002									
	脳振盪	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					491001							
	擦過傷	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109001 280001									
	転倒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					122001							
	眼内異物	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			391002									
	熱中症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			231002									
	関節脱臼	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232002									
	裂傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			280001									
	靭帯捻挫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			119001									
	処置による疼痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			111001									
	橈骨骨折	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			280001									
	軟部組織損傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
					203002							
	小計	0 (0)	10 (8)	0 (0)	5 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (11)	15 (11)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			109001 111001 119001 231002 232002 280001 390002 391002		122001 203002 491001							
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		400004										
	小計	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		400004										
代謝および栄養障害	糖尿病	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109001									
	高血糖	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			110001 400001									
	小計	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109001 110001 400001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS）

〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0)	1 (1)	1 (1)	7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	8 (2)	9 (3)
			111001	108001	111001 400003							
	背部痛	0 (0)	4 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3)	5 (3)
			111001 400001		485001							
	関節腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			115002		280001							
	筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					251002							
	変形性関節症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
					400003				501001			
	四肢痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			104004 115003									
	滑膜障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			361001									
	滑膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	9 (6)	1 (1)	12 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	22 (11)	23 (12)
			104004 111001 115002 115003 361001 400001	108001	111001 251002 280001 400003 485001				501001			
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）	基底細胞癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					360001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					360001							
神経系障害	浮動性めまい	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			390002									
	頭痛	0 (0)	5 (4)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	13 (7)	13 (7)
			332003 400001 483003 524001		363001 390002 480003				390002			
	感覚消失	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			300001									
	小計	0 (0)	7 (6)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	15 (8)	15 (8)
			300001 332003 390002 400001 483003 524001		363001 390002 480003				390002			
精神障害	注意欠陥多動性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					119001							
	不眠症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			390002		400001							
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			390002		119001 400001							
生殖系および乳房障害	前立腺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			271001 390002									
	発声障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			360001									
	鼻出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					332001							
	鼻閉	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			104001 104003									
	鼻浮腫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			271001									
	口腔咽頭痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			271001									
	小計	0 (0)	7 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (6)	8 (6)
			104001 104003 271001 360001 390002		332001							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									
	水疱	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			110001 483003									
	脂漏性皮膚炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	皮膚反応	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	小計	0 (0)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	5 (4)
			110001 231001 483003 491001									
血管障害	潮紅	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		109001										
	高血圧	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			236001 501001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
		109001	236001 501001									
年齢グループ = 12～18 歳未満												
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401001									
胃腸障害	上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
							524003					
	下痢	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	4 (3)
			524003		320001 524001 524003							
	悪心	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			122001									
	嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					524001							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	7 (4)
			122001 524003		320001 524001 524003		524003					
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			524001		102001 119001							
	中耳炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					122001							
	咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					511005							
	肺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					401001							
	副鼻腔炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					119001							
	皮膚感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					524001							
	上気道感染	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			122001		401001							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (6)	10 (6)
			122001 524001		102001 119001 122001 401001 511005 524001							
傷害，中毒および処置合併症	転倒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					122001							
	靭帯捻挫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			119001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			119001		122001							
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			115002									
	四肢痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			104004									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			104004 115002									
神経系障害	頭痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			332003 524001									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			332003 524001									
精神障害	注意欠陥多動性障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					119001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					119001							
呼吸器，胸郭および縦隔障害	鼻出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					332001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					332001							

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 18～65 歳												
心臓障害	動悸	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					390002							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					390002							
耳および迷路障害	耳鳴	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
眼障害	眼乾燥	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	流涙増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			235001									
	全眼球炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			300003									
	視力障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			501002									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			232001 235001 300003 501002									
胃腸障害	腹痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109001 273002									
	齲歯	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
			109004									
	下痢	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
		105001	273002									
	胃炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			422003		511002							
	びらん性胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					511004							
	腫脹歯肉腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									
	痔核	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			105001									
	悪心	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		235001										
	歯の知覚過敏	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109001									
	歯痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109004 273002									
	小計	2 (2)	11 (6)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	13 (8)	15 (9)
		105001 235001	105001 109001 109004 230001 273002 422003		511002 511004							
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1)
		501001										
	腫脹局所腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									
	医療機器合併症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			111001									
	小計	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (2)	4 (3)
		501001	109003 111001									
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
				400002								
	小計	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
				400002								
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	耳感染	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	歯肉炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			230001 250002									
	C型肝炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400001							
	インフルエンザ	0 (0)	5 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	7 (4)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			483002 483003		390002 410001							
	鼻咽頭炎	0 (0)	11 (10)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (11)	13 (11)
			102003 111001 119002 231002 236001 272001 363001 491002 511002 528001		119002 390002							
	精巣炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					491001							
	咽頭炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			117001									
	鼻炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			272001 360001									
	副鼻腔炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			102004									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	足部白癬	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			360001									
	癜風	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									
	上気道感染	0 (0)	7 (6)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (7)	8 (7)
			104003 109001 113002 120001 250002 252006		203001							
	ウイルス感染	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			120001 250002 251001 422001									
	小計	0 (0)	37 (27)	0 (0)	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	44 (31)	44 (31)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			102003 102004 104003 109001 109003 111001 113002 117001 119002 120001 230001 231002 232001 236001 250002 251001 252006 272001 360001 363001		119002 203001 390002 400001 410001 491001							
			422001 483002 483003 491001 491002 511002 528001									

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
傷害，中毒および処置合併症	動物咬傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			390002									
	脳振盪	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					491001							
	擦過傷	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			109001 280001									
	眼内異物	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			391002									
	熱中症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231002									
	関節脱臼	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232002									
	裂傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			280001									
	処置による疼痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			111001									
	橈骨骨折	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			280001									
	軟部組織損傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)
					203002							
	小計	0 (0)	9 (7)	0 (0)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (9)	13 (9)
			109001 111001 231002 232002 280001 390002 391002		203002 491001							
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		400004										
	小計	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		400004										
代謝および栄養障害	糖尿病	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109001									
	高血糖	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			110001 400001									
	小計	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109001 110001 400001									
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0)	1 (1)	1 (1)	7 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	8 (2)	9 (3)
			111001	108001	111001 400003							
	背部痛	0 (0)	4 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3)	5 (3)
			111001 400001		485001							
	関節腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					280001							
	筋痙縮	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					251002							
	変形性関節症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
					400003				501001			
	四肢痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			115003									
	滑膜障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			361001									
	滑膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							
	小計	0 (0)	7 (4)	1 (1)	12 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	20 (9)	21 (10)
			111001 115003 361001 400001	108001	111001 251002 280001 400003 485001				501001			
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）	基底細胞癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					360001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					360001							
神経系障害	浮動性めまい	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			390002									
	頭痛	0 (0)	3 (2)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	11 (5)	11 (5)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			400001 483003		363001 390002 480003				390002			
	感覚消失	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			300001									
	小計	0 (0)	5 (4)	0 (0)	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	13 (6)	13 (6)
			300001 390002 400001 483003		363001 390002 480003				390002			
精神障害	不眠症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			390002		400001							
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			390002		400001							
生殖系および乳房障害	前立腺炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					400003							
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			271001 390002									
	発声障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			360001									
	鼻閉	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			104001 104003									
	鼻浮腫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			271001									
	口腔咽頭痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			271001									
	小計	0 (0)	7 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5)	7 (5)
			104001 104003 271001 360001 390002									
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									
	水疱	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS）

〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			110001 483003									
	脂漏性皮膚炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	皮膚反応	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			491001									
	小計	0 (0)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	5 (4)
			110001 231001 483003 491001									
血管障害	潮紅	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		109001										
	高血圧	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			236001 501001									
	小計	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
		109001	236001 501001									

略語: R=関連あり，NR=関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

表 2.7.4-36 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR

被験者 ID は被験者数の下に記載

[a] 重症度不明の有害事象を含む.

[generated by 261201_csra_ae.sas]

出典: CSR 261201 表 40

表 2.7.4-37 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象（261201 試験：SAS）

		関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の件数 n**	**被験者数 N=137 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=6753**	**年間の有害事象の件数 [d] N^e=68.3**
年齢グループ= 全体					
胃腸障害	下痢	1	1 (0.7)	0.015	0.015
	悪心	1	1 (0.7)	0.015	0.015
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2	1 (0.7)	0.030	0.029
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	1	1 (0.7)	0.015	0.015
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1	1 (0.7)	0.015	0.015
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1 (0.7)	0.015	0.015
血管障害	潮紅	1	1 (0.7)	0.015	0.015
全体	全体	8	7 (5.1)	0.118	0.117
年齢グループ = 12～18 歳未満					
有害事象の報告なし					
年齢グループ = 18～65 歳					
胃腸障害	下痢	1	1 (0.9)	0.018	0.018
	悪心	1	1 (0.9)	0.018	0.018
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛	2	1 (0.9)	0.036	0.036
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	1	1 (0.9)	0.018	0.018

表 2.7.4-37 年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象（261201 試験：SAS） 〔続き〕

		関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の件数 n**	**被験者数 N=137 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=6753**	**年間の有害事象の件数 [d] N^e=68.3**
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	1	1 (0.9)	0.018	0.018
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1 (0.9)	0.018	0.018
血管障害	潮紅	1	1 (0.9)	0.018	0.018
全体	全体	8	7 (6.3)	0.146	0.144

[a] 治験担当医師が関連有と評価した有害事象

MedDRA ver.:17.0

[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100

[c] BAX855 の総投与回数

[d] 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

[e] 総 OPE（単位：年）

[generated by 261201_csra_ae.sas]

出典： CSR 261201 表 41

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS）

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
Age Group = All				
Serious	Mild	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Moderate	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	1	1 (0.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.7)
	Total	Unrelated	3	3 (2.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	3	3 (2.0)
Non-Serious	Mild	Unrelated	25	16 (10.6)
		Related	0	0 (0.0)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要
（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
		Total	25	16 (10.6)
	Moderate	Unrelated	10	7 (4.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	10	7 (4.6)
	Unk	Unrelated	2	2 (1.3)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (1.3)
	Severe	Unrelated	3	3 (2.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	3	3 (2.0)
	Total	Unrelated	40	25 (16.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	40	25 (16.6)
Total	Mild	Unrelated	26	17 (11.3)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	26	17 (11.3)
	Moderate	Unrelated	11	8 (5.3)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	11	8 (5.3)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS）

〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
	Unk	Unrelated	2	2 (1.3)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (1.3)
	Severe	Unrelated	4	3 (2.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	4	3 (2.0)
	Total	Unrelated	43	27 (17.9)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	43	27 (17.9)
Age Group = 12 to <18 years				
Serious	Mild	Unrelated	1	1 (3.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (3.6)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要
（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	1	1 (3.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (3.6)
Non-Serious	Mild	Unrelated	1	1 (3.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (3.6)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	2	2 (7.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (7.1)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	3	3 (10.7)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
		Related	0	0 (0.0)
		Total	3	3 (10.7)
Total	Mild	Unrelated	2	2 (7.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (7.1)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	2	2 (7.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (7.1)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	4	4 (14.3)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	4	4 (14.3)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
Age Group = 18 to 65 years				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (0.8)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.8)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	1	1 (0.8)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (0.8)
	Total	Unrelated	2	2 (1.6)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	2	2 (1.6)
Non-Serious	Mild	Unrelated	24	15 (12.2)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	24	15 (12.2)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS）

〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=151 n(%)**
	Moderate	Unrelated	10	7 (5.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	10	7 (5.7)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	3	3 (2.4)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	3	3 (2.4)
	Total	Unrelated	37	22 (17.9)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	37	22 (17.9)
Total	Mild	Unrelated	24	15 (12.2)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	24	15 (12.2)
	Moderate	Unrelated	11	8 (6.5)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	11	8 (6.5)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)

表 2.7.4-38 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs** **N**	**Unique Subjects** **N=151** **n(%)**
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	4	3 (2.4)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	4	3 (2.4)
	Total	Unrelated	39	23 (18.7)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	39	23 (18.7)

[generated by 261201_csra_ae.sas]

Source: CSR 261201 表 44

表 2.7.4-39 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象
（261201 試験：ASAS）

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
Age Group = All						
Local	All AEs	20 (55.6)	10 (27.8)	2 (5.6)	4 (11.1)	36 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	10 (55.6)	6 (33.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	18 (100.0)
Systemic	All AEs	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
All	All AEs	26 (60.5)	11 (25.6)	2 (4.7)	4 (9.3)	43 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	12 (57.1)	7 (33.3)	2 (9.5)	0 (0.0)	21 (100.0)
Age Group = 12 to <18 years						
Local	All AEs	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100.0)
Systemic	All AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
All	All AEs	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (100.0)

表 2.7.4-39 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100.0)
Age Group = 18 to 65 years						
Local	All AEs	18 (56.3)	10 (31.3)	0 (0.0)	4 (12.5)	32 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	9 (60.0)	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (100.0)
Systemic	All AEs	6 (85.7)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
All	All AEs	24 (61.5)	11 (28.2)	0 (0.0)	4 (10.3)	39 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (100.0)

[generated by 261201_csra_ae.sas]

Source: CSR 261201 表 45

表 2.7.4-40 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
感染症および寄生虫症	デング熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					252003[x]							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					252003[x]							
傷害，中毒および処置合併症	外傷性血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			
筋骨格系および結合組織障害	血友病性関節症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401002									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401002									
年齢グループ = 12～18 歳未満												
筋骨格系および結合組織障害	血友病性関節症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401002									

表 2.7.4-40 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			401002									
年齢グループ = 18～65 歳												
感染症および寄生虫症	デング熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					252003[x]							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					252003[x]							
傷害，中毒および処置合併症	外傷性血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			

略語：R=関連あり，NR＝関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

被験者 ID は被験者数の下に記載

[a] 重症度不明の有害事象を含む.

[x] 被験者 252003 は，当初は被験者 252002 としてスクリーニングを受けた.

[generated by 261201_csra_ae.sas]

出典： CSR 261201 表 46

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：ASAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
胃腸障害	腹壁血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					250002							
	歯痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			400001		250002							
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
			252002[x]									
	腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			111001									
	小計	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	3 (2)
			111001 252002[x]									
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			203004									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			203004									
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			102004 300003 363001 400001									
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					101001							
	副鼻腔炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			102004									
	上気道感染	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109003 203001 422001									
	小計	0 (0)	8 (7)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (8)	9 (8)
			102004 109003 203001 300003 363001 400001 422001		101001							
傷害，中毒および処置合併症	挫傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	靭帯捻挫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	外傷性血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109003 400001						200001			
代謝および栄養障害	高脂血症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	5 (4)
			251001 363001		111001 400003							
	背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
					485001							
	関節腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					111001							
	筋骨格不快感	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			201001									
	小計	0 (0)	3 (3)	0 (0)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (6)	9 (6)
			201001 251001 363001		111001 400003 485001							

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS）

〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
神経系障害	認知障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			122001									
	浮動性めまい	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			252006									
	頭痛	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	8 (6)	8 (6)
			252002[x] 391002		252002 390002		524002 524003		252005			
	小計	0 (0)	5 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	10 (8)	10 (8)
			122001 252002[x] 252006 391002		252002[x] 390002		524002 524003		252005			
呼吸器，胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									390002			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									390002			
血管障害	静脈虚脱	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			422004									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			422004									

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 12～18 歳未満												
神経系障害	認知障害	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			122001									
	頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
							524002 524003					
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			122001				524002 524003					
年齢グループ = 18～65 歳												
胃腸障害	腹壁血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					250002							
	歯痛	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			400001		250002							
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
			252002[x]									
	腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			111001									

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	3 (2)
			111001 252002[x]									
免疫系障害	季節性アレルギー	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			203004									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			203004									
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			102004 300003 363001 400001									
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					101001							
	副鼻腔炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			102004									
	上気道感染	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109003 203001 422001									
	小計	0 (0)	8 (7)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (8)	9 (8)

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			102004 109003 203001 300003 363001 400001 422001		101001							
傷害，中毒および処置合併症	挫傷	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	靭帯捻挫	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			109003									
	外傷性血腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									200001			
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	3 (3)	3 (3)
			109003 400001						200001			
代謝および栄養障害	高脂血症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			400001									
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0 (0)	2 (2)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4)	5 (4)

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象

（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			251001 363001		111001 400003							
	背部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (1)
					485001							
	関節腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					111001							
	筋骨格不快感	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			201001									
	小計	0 (0)	3 (3)	0 (0)	6 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (6)	9 (6)
			201001 251001 363001		111001 400003 485001							
神経系障害	浮動性めまい	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			252006									
	頭痛	0 (0)	3 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	6 (4)	6 (4)
			252002[x] 391002		252002[x] 390002				252005			
	小計	0 (0)	4 (3)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	7 (5)	7 (5)
			252002[x] 252006 391002		252002[x] 390002				252005			
呼吸器，胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)

表 2.7.4-41 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示したアドベイト投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：ASAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
									390002			
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
									390002			
血管障害	静脈虚脱	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			422004									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			422004									

略語：R=関連あり，NR＝関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

被験者 ID は被験者数の下に記載

[a] 重症度不明の有害事象を含む.

[x] 被験者 252003 は，当初は被験者 252002 としてスクリーニングを受けた.

[generated by 261201_csra_ae.sas]
出典： CSR 261201 表 47

表 2.7.4-42 年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した関連のある有害事象
（261201 試験：ASAS）

Age Group = All
No AEs reported
Age Group = 12 to <18 years
No AEs reported
Age Group = 18 to 65 years
No AEs reported

[generated by 261201_csra_ae.sas]

Source: CSR 261201 表 48

表 2.7.4-43 免疫原性：FVIII に対するインヒビター（261201 試験：SAS）

Number of Subjects Who Developed Inhibitory Antibodies to FVIII	Number of Subjects Who Did Not Develop Inhibitory Antibodies to FVIII and Had 50 or more Exposure Days	Proportion of Subjects Who Developed Inhibitory Antibodies to FVIII	95% Confidence Interval for Proportion of Subjects Who Developed Inhibitory Antibodies to FVIII
0	96	0.000	0.000 to 0.038

[generated by 261201_csra_inh.sas]

Source: CSR 261201 表 61

表 2.7.4-44 BAX855 投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象（全事象）

（261201 試験：ASAS）

被験者 ID	261201-113005	261201-233001	261201-332003	261201-400002	261201-521001
生年	1961 年	1994 年	1998 年	1988 年	1962 年
年齢（歳）	52 歳	19 歳	15 歳	25 歳	50 歳
性別	男性	男性	男性	男性	男性
治療群	定期補充療法群	定期補充療法群	定期補充療法群	出血時補充療法群	定期補充療法群
治験薬	BAX 855	BAX 855	BAX 855	BAX 855	BAX 855
報告書に用いられた用語	重度の変性関節疾患	交通事故による筋肉内出血：右大腿部前面 G	左上腕骨頭部骨折（診断）	右側帯状疱疹（三叉神経）	神経内分泌癌
基本語	変形性関節症	筋肉内出血	上腕骨骨折	神経合併症を伴う帯状疱疹感染	神経内分泌癌
器官別大分類	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系および結合組織障害	傷害，中毒および処置合併症	感染症および寄生虫症	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）
種別	局所性	局所性	局所性	局所性	全身性
投与との関連	関連なし	関連なし	関連なし	(関連は) ほとんどなし	(関連は) ほとんどなし
重症度	重度	中等度	重度	重度	重度
発現日	2014 年 5 月 12 日	2013 年 12 月 14 日	2014 年 3 月 3 日	2013 年 8 月 29 日	2014 年 1 月
治験の日数	232 日	100 日	109 日	81 日	不明
投与後の時間	0 日	0 日	1 日	3 日	不明
期間（日）	22 日	13 日	32 日	26 日	不明
転帰	回復/消失	回復/消失	回復/消失	回復/消失	致死
死亡に至るもの	No	No	No	No	Yes
生命を脅かすもの	No	No	No	No	Yes
入院又は入院期間の延長が必要であるもの	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
先天異常/出生異常を来すもの	No	No	No	No	No
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	No	No	No	No	Yes
その他の医学的に重大な状態に陥るもの	No	No	No	No	No

[generated by 261201_csra_ae_list.sas]
出典： CSR 261201 Listing 30

表 2.7.4-45 アドベイト投与中又は投与後に発現した重篤な有害事象（全事象）

（261201 試験：ASAS）

被験者 ID	**261201-200001**	**261201-252002***	**261201-401002**
生年	1988	1981	1998
年齢 [歳]	24	32	15
性別	男性	男性	男性
治療群	定期補充療法群	定期補充療法群	定期補充療法群
治験薬	アドベイト	アドベイト	アドベイト
報告書に用いられた用語	外傷性血腫	デング熱	左肘関節の血友病性関節症
基本語	外傷性血腫	デング熱	血友病性関節症
器官別大分類	傷害，中毒および処置合併症	感染症および寄生虫症	筋骨格系および結合組織障害
種別	局所性	全身性	局所性
投与との関連	関連なし	関連なし	関連なし
重症度	重度	中等度	軽度
発現日	2013 年 10 月 7 日	2013 年 10 月 3 日	2013 年 7 月 24 日
治験の日数	11 日	17 日	43 日
投与後の時間	2 日	0 日	12 日
期間 [日]	3 日	9 日	2 日
転帰	回復/消失	回復/消失	回復/消失
死亡に至るもの	No	No	No
生命を脅かすもの	No	No	No
入院又は入院期間の延長が必要であるもの	Yes	Yes	Yes
先天異常/出生異常を来すもの	No	No	No
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	No	No	No
その他の医学的に重大な状態に陥るもの	No	No	No

[generated by 261201_csra_ae_list.sas]
出典：CSR 261201 Listing 33

2.7.4.8.2. 日本の被験者の解析

表 2.7.4-46 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－連続データ
（261201 試験：FAS）

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen	On-demand Regimen	Total
Age Group = All				
Age [year]	N	11	0	11
	Mean	34.2	NA	34.2
	SD	11.87	NA	11.87
	Min	19	NA	19
	Median	30.0	NA	30.0
	Max	50	NA	50
Weight [kg]	N	11	0	11
	Mean	67.67	NA	67.67
	SD	9.598	NA	9.598
	Min	51.8	NA	51.8
	Median	66.60	NA	66.60
	Max	88.0	NA	88.0
Height [cm]	N	11	0	11
	Mean	169.50	NA	169.50
	SD	4.456	NA	4.456
	Min	160.8	NA	160.8
	Median	170.30	NA	170.30
	Max	173.5	NA	173.5

表 2.7.4-46 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－連続データ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen	On-demand Regimen	Total
Age Group = 12 to <18 years				
Age [year]	N	0	0	0
	Mean	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA
	Min	NA	NA	NA
	Median	NA	NA	NA
	Max	NA	NA	NA
Weight [kg]	N	0	0	0
	Mean	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA
	Min	NA	NA	NA
	Median	NA	NA	NA
	Max	NA	NA	NA
Height [cm]	N	0	0	0
	Mean	NA	NA	NA
	SD	NA	NA	NA
	Min	NA	NA	NA
	Median	NA	NA	NA
	Max	NA	NA	NA

表 2.7.4-46 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－連続データ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Statistics	Prophylaxis Regimen	On-demand Regimen	Total
Age Group = 18 to 65 years				
Age [year]	N	11	0	11
	Mean	34.2	NA	34.2
	SD	11.87	NA	11.87
	Min	19	NA	19
	Median	30.0	NA	30.0
	Max	50	NA	50
Weight [kg]	N	11	0	11
	Mean	67.67	NA	67.67
	SD	9.598	NA	9.598
	Min	51.8	NA	51.8
	Median	66.60	NA	66.60
	Max	88.0	NA	88.0
Height [cm]	N	11	0	11
	Mean	169.50	NA	169.50
	SD	4.456	NA	4.456
	Min	160.8	NA	160.8
	Median	170.30	NA	170.30
	Max	173.5	NA	173.5

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_demo.sas]

表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ

（261201 試験：FAS）

Parameter	Category	Prophylaxis Regimen N = 11 n (%)	On-demand Regimen N = 0 n (%)	Total N = 11 n (%)
Age Group = All				
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
Age	12 to 17 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18 to 65 years	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
Target Joints at Screening	0	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (45.5)
	1	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
	4	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
	5	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
Hemophilic Arthropathy	Presence	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
	Absence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Category	Prophylaxis Regimen N = 11 n (%)	On-demand Regimen N = 0 n (%)	Total N = 11 n (%)
Blood Group	A	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
	B	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
	AB	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (18.2)
	O (null)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
Hepatitis C Virus Antibody	Positive	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (72.7)
	Negative	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
HIV-1/2 Antibody	Reactive	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (18.2)
	Non-Reactive	9 (81.8)	0 (0.0)	9 (81.8)
Age Group = 12 to <18 years				
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Target Joints at Screening	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Category	Prophylaxis Regimen N = 11 n (%)	On-demand Regimen N = 0 n (%)	Total N = 11 n (%)
	1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	8	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemophilic Arthropathy	Presence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Absence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Group	A	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	B	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	AB	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	O (null)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatitis C Virus Antibody	Positive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
HIV-1/2 Antibody	Reactive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-Reactive	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Category	Prophylaxis Regimen N = 11 n (%)	On-demand Regimen N = 0 n (%)	Total N = 11 n (%)
Age Group = 18 to 65 years				
Race	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
Target Joints at Screening	0	5 (45.5)	0 (0.0)	5 (45.5)
	1	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
	2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
	4	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
	5	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (9.1)
Hemophilic Arthropathy	Presence	11 (100.0)	0 (0.0)	11 (100.0)
	Absence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Group	A	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
	B	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)

表 2.7.4-47 日本の被験者における年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースラインの特性－カテゴリーデータ

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

Parameter	Category	Prophylaxis Regimen N = 11 n (%)	On-demand Regimen N = 0 n (%)	Total N = 11 n (%)
	AB	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (18.2)
	O (null)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
Hepatitis C Virus Antibody	Positive	8 (72.7)	0 (0.0)	8 (72.7)
	Negative	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (27.3)
HIV-1/2 Antibody	Reactive	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (18.2)
	Non-Reactive	9 (81.8)	0 (0.0)	9 (81.8)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_demo.sas]

表 2.7.4-48 日本の被験者のおける BAX855 の曝露量

（261201 試験：SAS）

	Exposure days	Total IU Infused	IU/kg Body Mass Infused	Average IU/kg per Year[a]
Reason for Treatment	**[days]**	**[IU]**	**[IU/kg]**	**[IU/kg/year]**
Prophylaxis	539	1,649,504	24,172.28	4576.85
Treatment of Bleeding Episode	14	30,416	435.42	82.44
Maintenance of Hemostasis	0	0	0.00	0.00
PK Study	3	8,935	128.81	NA
Surgery	0	NA	NA	NA
Total	554	1,688,855	24,736.51	NA

[a] IU/kg body mass infused divided by the total observation period for efficacy years

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ex.sas]

表 2.7.4-49 日本の被験者のおけるアドベイトの曝露量

（261201 試験：ASAS）

	Exposure days	Total IU Infused	IU/kg Body Mass Infused
Reason for Treatment	**[days]**	**[IU]**	**[IU/kg]**
Prophylaxis	193	362,346	5,332.90
Treatment of Bleeding Episode	14	29,832	470.45
Maintenance of Hemostasis	0	0	0.00
PK Study	2	6,408	92.22
Total	209	398,586	5,895.57

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ex.sas]

表 2.7.4-50 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）
（261201 試験：FAS）

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group=All					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Months	5.76 (1.13)	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	8.31 (1.17)	NA	NA
	Median	Infusions	8.65	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.65; 8.72	NA	NA
	Min; Max	Infusions	4.81; 8.81	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.91 (0.27)	NA	NA
	Median	Infusions	1.99	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.99; 2.01	NA	NA
	Min; Max	Infusions	1.11; 2.03	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Days	3.77 (0.85)	NA	NA
	Median	Days	3.52	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.49; 3.52	NA	NA
	Min; Max	Days	3.45; 6.33	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	11	NA	NA

表 2.7.4-50 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Mean (SD)	IU/kg	45.09 (2.03)	NA	NA
	Median	IU/kg	45.28	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	43.45 to 47.21	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	43.45; 46.49	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	41.77; 48.61	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.10 (0.22)	NA
	Median	Infusions	NA	1.00	NA
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.50	NA
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	IU/kg	NA	37.81 (14.02)	NA
	Median	IU/kg	NA	35.10	NA
	95% CI for Median	IU/kg	NA	20.44 to 59.28	NA
Age Group=12 to <18 years					
No data reported					
Age Group=18 to 65 years					
Observation Period for Efficacy [month]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Months	5.76 (1.13)	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	11	NA	NA

表 2.7.4-50 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）
（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Mean (SD)	Infusions	8.31 (1.17)	NA	NA
	Median	Infusions	8.65	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	8.65; 8.72	NA	NA
	Min; Max	Infusions	4.81; 8.81	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	1.91 (0.27)	NA	NA
	Median	Infusions	1.99	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	1.99; 2.01	NA	NA
	Min; Max	Infusions	1.11; 2.03	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Days	3.77 (0.85)	NA	NA
	Median	Days	3.52	NA	NA
	Q1; Q3	Days	3.49; 3.52	NA	NA
	Min; Max	Days	3.45; 6.33	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	45.09 (2.03)	NA	NA
	Median	IU/kg	45.28	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	43.45 to 47.21	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	43.45; 46.49	NA	NA

表 2.7.4-50 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 による定期補充療法及び出血時補充療法の概要（有効性の観察期間）
（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Min; Max	IU/kg	41.77; 48.61	NA	NA
Avg. # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.10 (0.22)	NA
	Median	Infusions	NA	1.00	NA
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 1.50	NA
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	IU/kg	NA	37.81 (14.02)	NA
	Median	IU/kg	NA	35.10	NA
	95% CI for Median	IU/kg	NA	20.44 to 59.28	NA

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ex.sas]

表 2.7.4-51 日本の被験者における年齢グループ別の定期補充療法及び出血時補充療法の概要
（261201 試験：FAS）

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group=All					
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	12.11 (1.27)	NA	NA
	Median	Infusions	12.40	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	10.93; 12.88	NA	NA
	Min; Max	Infusions	10.15; 14.05	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	2.79 (0.29)	NA	NA
	Median	Infusions	2.85	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	2.51; 2.96	NA	NA
	Min; Max	Infusions	2.33; 3.23	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Days	2.54 (0.28)	NA	NA
	Median	Days	2.45	NA	NA
	Q1; Q3	Days	2.36; 2.79	NA	NA
	Min; Max	Days	2.17; 3.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	26.57 (9.72)	NA	NA

表 2.7.4-51 日本の被験者における年齢グループ別の定期補充療法及び出血時補充療法の概要

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Median	IU/kg	24.27	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	16.21 to 37.41	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	16.21; 34.56	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	15.95; 45.66	NA	NA
Avg # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.70 (0.84)	NA
	Median	Infusions	NA	1.50	NA
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 3.00	NA
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	IU/kg	NA	48.62 (36.25)	NA
	Median	IU/kg	NA	31.89	NA
	95% CI for Median	IU/kg	NA	24.31 to 112.12	NA
Age Group=12 to <18 years					
No data reported					

表 2.7.4-51 日本の被験者における年齢グループ別の定期補充療法及び出血時補充療法の概要

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
Age Group=18 to 65 years					
Avg. # of prophylactic infusions per month	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	12.11 (1.27)	NA	NA
	Median	Infusions	12.40	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	10.93; 12.88	NA	NA
	Min; Max	Infusions	10.15; 14.05	NA	NA
Avg. # of prophylactic infusions per week	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Infusions	2.79 (0.29)	NA	NA
	Median	Infusions	2.85	NA	NA
	Q1; Q3	Infusions	2.51; 2.96	NA	NA
	Min; Max	Infusions	2.33; 3.23	NA	NA
Avg. interval between prophylactic infusions [days]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	Days	2.54 (0.28)	NA	NA
	Median	Days	2.45	NA	NA
	Q1; Q3	Days	2.36; 2.79	NA	NA
	Min; Max	Days	2.17; 3.00	NA	NA
Avg. dose per prophylactic infusion [IU/kg]	N	Subjects	11	NA	NA
	Mean (SD)	IU/kg	26.57 (9.72)	NA	NA

表 2.7.4-51 日本の被験者における年齢グループ別の定期補充療法及び出血時補充療法の概要

（261201 試験：FAS） 〔続き〕

			Prophylactic Period		On-Demand Period
Parameter	**Statistics**	**Units**	**Prophylactic infusions**	**Break-through Bleeds**	**Bleeding episodes**
	Median	IU/kg	24.27	NA	NA
	95% CI for Median	IU/kg	16.21 to 37.41	NA	NA
	Q1; Q3	IU/kg	16.21; 34.56	NA	NA
	Min; Max	IU/kg	15.95; 45.66	NA	NA
Avg # of infusions to treat bleeding episode	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	Infusions	NA	1.70 (0.84)	NA
	Median	Infusions	NA	1.50	NA
	95% CI for Median	Infusions	NA	1.00 to 3.00	NA
Avg. dose to treat bleeding episode [IU/kg]	N	Subjects	NA	5	NA
	Mean (SD)	IU/kg	NA	48.62 (36.25)	NA
	Median	IU/kg	NA	31.89	NA
	95% CI for Median	IU/kg	NA	24.31 to 112.12	NA

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ex.sas]

表 2.7.4-52 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象
（261201 試験：SAS）

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
Age Group = All						
Local	All AEs	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Systemic	All AEs	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	Related AEs	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
All	All AEs	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (100.0)
	Related AEs	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
Age Group = 12 to <18 years						
No AEs reported.						
Age Group = 18 to 65 years						
Local	All AEs	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100.0)
	Related AEs	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)	0 (NA)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Systemic	All AEs	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)
	Related AEs	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)

表 2.7.4-52 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した局所性及び全身性有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
All	All AEs	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (100.0)
	Related AEs	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
	Temp. Assoc. AEs (within 24h)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100.0)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS）

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs** **N**	**Unique Subjects** **N=11** **n(%)**
Age Group = All				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
Non-Serious	Mild	Unrelated	11	7 (63.6)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)

表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=11 n(%)**
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	11	7 (63.6)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
Total	Mild	Unrelated	11	7 (63.6)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
	Moderate	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)

表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs N**	**Unique Subjects N=11 n(%)**
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	12	8 (72.7)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	13	8 (72.7)
Age Group = 12 to <18 years				
No AEs reported.				
Age Group = 18 to 65 years				
Serious	Mild	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Moderate	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)

表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs** **N**	**Unique Subjects** **N=11** **n(%)**
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
Non-Serious	Mild	Unrelated	11	7 (63.6)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
	Moderate	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	11	7 (63.6)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
Total	Mild	Unrelated	11	7 (63.6)

表 2.7.4-53 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS） 〔続き〕

Seriousness	**Severity**	**Relationship**	**Number of AEs** **N**	**Unique Subjects** **N=11** **n(%)**
		Related	1	1 (9.1)
		Total	12	7 (63.6)
	Moderate	Unrelated	1	1 (9.1)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	1	1 (9.1)
	Unk	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Severe	Unrelated	0	0 (0.0)
		Related	0	0 (0.0)
		Total	0	0 (0.0)
	Total	Unrelated	12	8 (72.7)
		Related	1	1 (9.1)
		Total	13	8 (72.7)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-54 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した

日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した重篤な有害事象 （261201 試験：SAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							
年齢グループ = 12～18 歳未満												
報告なし												
年齢グループ = 18～65 歳												
筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							
	小計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
					233001							

略語：R=関連あり，NR＝関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

被験者 ID は被験者数の下に記載

a 重症度不明の有害事象を含む.

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS）

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
年齢グループ = 全体												
眼障害	眼乾燥	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	流涙増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			235001									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			232001 235001									
胃腸障害	腫脹歯肉腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									
	悪心	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		235001										
	小計	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
		235001	230001									
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	歯肉炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									

表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	鼻咽頭炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			231002 236001									
	小計	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			230001 231002 232001 236001									
傷害，中毒および処置合併症	熱中症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231002									
	関節脱臼	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232002									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			231002 232002									
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									

表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS）

〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
血管障害	高血圧	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			236001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			236001									
年齢グループ = 12～18 歳未満												
報告なし												
年齢グループ = 18～65 歳												
眼障害	眼乾燥	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	流涙増加	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			235001									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			232001 235001									
胃腸障害	腫脹歯肉腫脹	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									
	悪心	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		235001										

表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
	小計	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
		235001	230001									
感染症および寄生虫症	気管支炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232001									
	歯肉炎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			230001									
	鼻咽頭炎	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
			231002 236001									
	小計	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4)	4 (4)
			230001 231002 232001 236001									
傷害，中毒および処置合併症	熱中症	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231002									
	関節脱臼	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			232002									
	小計	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.4-55 器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した日本の被験者における BAX855 投与後に発現した非重篤な有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

器官別大分類	基本語	軽度		中等度		重症度不明		重度		合計 [a]		
		R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
			231002 232002									
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			231001									
血管障害	高血圧	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			236001									
	小計	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
			236001									

略語：R=関連あり，NR＝関連なし

MedDRA ver.:17.0

（ ）の外の数字は有害事象の件数，（ ）の中の数字は重複のない被験者数を表す.

被験者 ID は被験者数の下に記載

[a] 重症度不明の有害事象を含む.

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-56 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある有害事象
（261201 試験：SAS）

		関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の数 n**	**被験者数 N=11 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=556**	年間の有害事象の件数 [d] **N^e=5.3**
年齢グループ = 全体					
全体	全体	1	1 (9.1)	0.180	0.189
胃腸障害	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189
年齢グループ = 12～18 歳未満					
報告なし					
年齢グループ = 18～65 歳					
全体	全体	1	1 (9.1)	0.180	0.189
胃腸障害	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189

[a] 治験担当医師が関連ありと評価した有害事象

MedDRA ver.:17.0

[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100

[c] BAX855 の総投与回数

[d] 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

[e] 総 OPE（単位：年）

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-57 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある有害事象
（261201 試験：SAS）

		時間的に関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有限事象の件数 n**	**被験者数 N=11 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=556**	**年間の有害事象の件数 [d] N^e=5.3**
年齢グループ = 全体					
全体	全体	5	3 (27.3)	0.899	0.947
胃腸障害	腫脹歯肉腫脹	1	1 (9.1)	0.180	0.189
	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189
感染症および寄生虫症	歯肉炎	1	1 (9.1)	0.180	0.189
	鼻咽頭炎	1	1 (9.1)	0.180	0.189
血管障害	高血圧	1	1 (9.1)	0.180	0.189
年齢グループ = 12～18 歳未満					
報告なし					
年齢グループ = 18～65 歳					
全体	全体	5	3 (27.3)	0.899	0.947
胃腸障害	腫脹歯肉腫脹	1	1 (9.1)	0.180	0.189
	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189
感染症および寄生虫症	歯肉炎	1	1 (9.1)	0.180	0.189

表 2.7.4-57 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある有害事象
（261201 試験：SAS） 〔続き〕

		時間的に関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有限事象の件数 n**	**被験者数 N=11 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=556**	**年間の有害事象の件数 [d] N^e=5.3**
	鼻咽頭炎	1	1 (9.1)	0.180	0.189
血管障害	高血圧	1	1 (9.1)	0.180	0.189

[a] 治験薬との関連にかかわらず，投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した時間的に関連のある有害事象 MedDRA ver.:17.0

[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100

[c] BAX855 の総投与回数

[d] 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

[e] 総 OPE（単位：年）

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-58 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した時間的に関連のある重篤な有害事象
（261201 試験：SAS）

		時間的に関連のある重篤な有害事象[a]			
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の件数 n**	**被験者数 N=11 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数[b] N^c=556**	**年間の有害事象の件数[d] N^e=5.3**
年齢グループ = 全体					
報告なし					
年齢グループ = 12～18 歳未満					
報告なし					
年齢グループ = 18～65 歳					
報告なし					

[a] 治験薬との関連にかかわらず，投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した時間的に関連のある有害事象

[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100

[c] BAX855 の総投与回数

[d] 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425

[e] 総 OPE（単位：年）

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-59 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した有害事象の概要

（261201 試験：SAS）

Seriousness	Severity	Relationship	Number of AEs N	Unique Subjects N=12 n(%)
Age Group = All				
No AEs reported.				
Age Group = 12 to <18 years				
No AEs reported.				
Age Group = 18 to 65 years				
No AEs reported.				

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-60 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した局所性及び全身性有害事象の概要
（261201 試験：SAS）

		Severity				
AEs	**Category**	**Mild n (%)**	**Moderate n (%)**	**Unknown n (%)**	**Severe n (%)**	**Total n (%)**
Age Group = All						
No AEs reported.						
Age Group = 12 to <18 years						
No AEs reported.						
Age Group = 18 to 65 years						
No AEs reported.						

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-61 日本の被験者における年齢グループ別のアドベイト投与後に発現した時間的に関連のある有害事象
（261201 試験：SAS）

		時間的に関連のある有害事象 [a]		
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の件数 n**	**被験者数 N=12 n(%)**	**年間の有害事象の件数 [b] N^c=211**
年齢グループ = 全体				
報告なし				
年齢グループ = 12～18 歳未満				
報告なし				
年齢グループ = 18～65 歳				
報告なし				

[a] 治験薬との関連にかかわらず，投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した時間的に関連のある有害事象

[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100

[c] アドベイトの総投与回数

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-62 日本の被験者における BAX855 の実投与日数

（261201 試験：SAS）

	On-demand Regimen N=0	**Prophylactic Regimen N=11**
Number of Subjects (%)		
<21	NA	1 (9.1)
21-<50	NA	0 (0.0)
>=50	NA	10 (90.9)
Mean (SD)	NA	50.4 (12.66)
Minimum; Maximum	NA	13; 59
Median (Q1;Q3)	NA	54.0 (51.0;55.0)

Subjects enrolled in sites in Japan (site numbers 230-237).

[generated by 261201_JPN2015_ed.sas]

表 2.7.4-63 日本の被験者における年齢グループ別の BAX855 投与後に発現した投与と関連のある非重篤な有害事象（治験依頼者の評価）
（261201 試験：SAS）

		関連のある有害事象 [a]			
器官別大分類	**基本語**	**有害事象の件数 n**	**被験者数 N=11 n(%)**	**投与 100 回当たりの有害事象の件数 [b] N^c=556**	**年間の有害事象の件数 [d] N^e=5.3**
年齢グループ = 全体					
全体	全体	1	1 (9.1)	0.180	0.189
胃腸障害	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189
年齢グループ = 12～18 歳未満					
報告なし.					
年齢グループ = 18～65 歳					
全体	全体	1	1 (9.1)	0.180	0.189
胃腸障害	悪心	1	1 (9.1)	0.180	0.189

[a] 治験依頼者が関連ありと評価した有害事象
[b] 有害事象の件数÷総投与回数×100
[c] BAX855 の総投与回数
[d] 有害事象の件数÷有効性に関する観察期間（OPE，単位：日）の合計×365.2425
[e] 総 OPE（単位：年）
日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

MedDRA ver.:17.0

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

表 2.7.4-64 日本の被験者における BAX855 投与後に発現した投与と関連のある非重篤な有害事象（治験依頼者の評価）
（261201 試験：SAS）

被験者 ID	治験薬投与の開始日時及び終了日時	報告書に用いられた用語	基本語	種別	投与後の時間 [h days]	有害事象の発現日時及び終了日時	重症度	対応	転帰
235001	2013 年 8 月 26 日 15:23 2013 年 8 月 26 日 15:27	悪心	悪心	全身性	3 時間	2013 年 8 月 26 日 18:00 2013 年 10 月 9 日	軽度	投与量の変更はなし/薬剤及び非薬物療法の使用なし	回復/消失

日本の試験実施医療機関（施設番号：230-237）で登録された被験者

~S={outputwidth=100% just=c}~n

[generated by 261201_JPN2015_ae.sas]

2.7.5 参考文献

1. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy-- International Kogenate-FS Study Group. Thromb.Haemost. 2000;83:811-816. [5.4-1]

2. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J.Intern.Med. 1994;236:391-399. [5.4-2]

3. Armstrong JK, Hempel G, Koling S et al. Antibody against poly(ethylene glycol) adversely affects PEG-asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia patients. Cancer. 2007;110:103-111. [5.4-3]

4. Auerswald G, Thompson AA, Recht M et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. Thromb.Haemost. 2012;107:1072-1082. [5.4-4]

5. Barrowcliffe TW. Factor VIII and factor IX Sub-Committee. Recommendations for the assay of high-purity factor VIII concentrates. Thromb.Haemost. 1993;70:876-877.5 [5.4-5]

6. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: General aspects, standardization, and recommendations. Semin.Thromb.Hemost. 2002;28:247-256. [5.4-6]

7. Barrowcliffe TW. Standardization of FVIII & FIX assays. Haemophilia. 2003;9:397-402. [5.4-7]

8. Baxter Healthcare Corporation. ADVATE [Antihemophilic Factor (Recombinant)]. 8. 2014. ADVATE. United States. [5.4-8]

9. Baxter Healthcare Corporation. ADVATE company core data sheet. Data on File. 7-15-2014.

10. Bendele A, Seely J, Richey C, Sennello G, Shopp G. Short communication: Renal tubular vacuolation in animals treated with polyethylene-glycol-conjugated proteins. Toxicol.Sci. 1998;42:152-157. [5.4-9]

11. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet 2012;379:1447-1456. [5.4-10]

12. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method . Biologics. 2014;2014:115-127.

13. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clin.Pharmacokinet. 2001;40:815-832. [5.4-11]

14. Björkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. Haemophilia. 2003;9 Suppl 1:101-110. [5.4-12]

15. Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years : A population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. Eur.J.Clin.Pharmacol. 2009;65:989-998. [5.4-13]

16. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ et al. Plasma and albumin free recombinant factor VIII (rAHF-PFM): pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. J.Thromb.Haemost. 2008;6:1319-1326. [5.4-14]

17. Bovenschen N, Boertjes RC, van Stempvoort G et al. Low density lipoprotein receptor-related protein and factor IXa share structural requirements for binding to the A3 domain of coagulation factor VIII. J.Biol.Chem. 2003;278:9370-9377.　[5.4-15]

18. Bovenschen N, Mertens K, Hu L, Havekes LM, van Vlijmen BJ. LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo. Blood. 2005;106:906-912.　[5.4-16]

19. Bovenschen N, van Stempvoort G, Voorberg J, Mertens K, Meijer AB. Proteolytic cleavage of factor VIII heavy chain is required to expose the binding-site for low-density lipoprotein receptor-related protein within the A2 domain. J.Thromb.Haemost. 2006;4:1487-1493.　[5.4-17]

20. Butenas S, Parhami-Seren B, Mann KG. The influence of von Willebrand factor on factor VIII activity measurements. J.Thromb.Haemost. 2009;7:132-137.　[5.4-18]

21. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 5-28-2009. National Cancer Institute (NCI) / National Institute of Health (NIH).
Link to Publisher´s Site: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

22. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe haemophilia A. J.Thromb.Haemost. 2009;7:413-420.　[5.4-19]

23. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of human plasma derived factor VIII and IX products. CPMP/BPWG/198/95/Rev 1. 10-19-2000. London, European Medicine Agency (EMEA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003621.pdf

24. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH Topic E 11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paedatric population. CPMP/ICH/2711/99, 13. 2001. London, European Medicines Agency.
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

25. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on good clinical practice (E6). ICH Harmonised Tripartite Guideline. CPMP/ICH/135/95. 2002. European Medicines Agency (EMEA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

26. Commission of the European Communities. Commission Directive 2005/28/EC Laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Off.J.Eur.Communities 2005;L91:13-19.

27. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. CHMP/BMWP/14327/2006, 18. 12-13-2007. London, European Medicines Agency (EMEA - EMA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf

28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 19. 2009. London, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003614.pdf

29. Committee for Medicinal Products for Human Use. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995, 26. 2009. London, European Medicines Agency.
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf

30. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009. 7-21-2011. European Medicines Agency (EMA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf

31. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products. EMEA/CHMP/BMWP/1619/1999 rev.1. 5-24-2012. London, European Medicines Agency (EMEA - EMA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128995.pdf

32. European Medicines Agency. Workshop report: Characterisation of new clotting factor concentrates (FVIII, FIX) with respect to potency assays used for labelling and testing of post infusion samples. EMA/135928/2014, 22. 6-26-2014. London, England, European Medicines Agency (EMA).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169760.pdf

33. Fischer K, van der Bom JG, Molho P et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. Haemophilia. 2002;8:745-752. [5.4-20]

34. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. Arthritis Res.Ther. 2006;8:R12.

35. Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. Expert Opin.Drug Deliv. 2012;9:1319-1323. [5.4-21]

36. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood. 2007;109:4648-4654. [5.4-22]

37. Gu JM, Ramsey P, Evans V et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. Haemophilia. 2014;20:593-600. [5.4-23]

38. Harris JM, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. Nat.Rev.Drug Discov. 2003;2:214-221. [5.4-24]

39. Hershfield MS, Ganson NJ, Kelly SJ et al. Induced and pre-existing anti-polyethylene glycol antibody in a trial of every 3-week dosing of pegloticase for refractory gout, including in organ transplant recipients. Arthritis Res.Ther. 2014;16:R63.

40. Hoots WK, Nugent DJ. Evidence for the benefits of prophylaxis in the management of hemophilia A. Thromb.Haemost. 2006;96:433-440. [5.4-25]

41. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. 16. 7-20-0007. International Conference on Harmonisaton (ICH).
Link to Publisher´s Site:
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf

42. Kulkarni R: Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. Haemophilia. In press. [5.4-26]

43. Lee CA. Prevention of haemophilic synovitis: prophylaxis. Haemophilia. 2007;13 Suppl 3:20-25. [5.4-27]

44. Leong L, Evans V, Ramsey P et al. Evaluation of methods for potency testing of pegylated FVIII (Peg-FVIII, Bay 94-9027) [abstract]. J.Thromb.Haemost. 2011;9 Suppl 2:379-3. [5.4-28]

45. Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. J.Intern.Med. 1997;241:395-400. [5.4-29]

46. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123:317-325. [5.4-30]

47. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. Am.J.Hematol. 1994;47:113-117. [5.4-31]

48. Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: implications for clinical practice. Haemophilia. 2007;13 Suppl 2:4-9. [5.4-32]

49. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N.Engl.J.Med. 2007;357:535-544. [5.4-33]

50. Mannucci PM, Kempton C, Millar C et al. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial. Blood. 2013;122:648-657. [5.4-34]

51. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Prophylactic Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). 8-3-2007. National Hemophilia Foundation.
Link to Publisher´s Site: http://www.hemophilia.org/research

52. MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). 4-11-2007. National Hemophilia Foundation.

53. Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol JP. Histamine-releasing properties of Polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. Agents Actions 1985;16:470-477. [5.4-35]

54. Mei B, Pan C, Jiang H et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. Blood. 2010;116:270-279. [5.4-36]

55. Morado M, Villar A, Jiménez-Yuste V, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Prophylactic treatment effects in inhibitor risk: experience in one centre. Haemophilia. 2005;11:79-83. [5.4-37]

56. Mikaelsson M, Oswaldsson U, Sandberg H. Influence of phospholipids on the assessment of factor VIII activity. Haemophilia. 1998;4:646-650.　[5.4-38]

57. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. J.Thromb.Haemost. 2008;6:277-283.　[5.4-39]

58. Rendo P, Shafer F, Korth-Bradley JM, Sivamurthy K, Korin J. Factors that influence the bleeding phenotype in severe hemophilic patients. Blood Coagul.Fibrinolysis 2013;24:683-690.　[5.4-40]

59. Rentz A, Flood E, Butler R et al. Psychometric evaluation of a patient-reported symptom assessment tool for adults with haemophilia (the HAEMO-SYM). Haemophilia. 2009;15:1039-1047.　[5.4-41]

60. Richter AW, Åkerblom E. Antibodies against polyethylene glycol produced in animals by immunization with monomethoxy polyethylene glycol modified proteins. Int.Arch.Allergy Appl.Immunol. 1984;70:124-131.　[5.4-42]

61. Roberts CL, Keita ÅV, Duncan SH et al. Translocation of Crohn's disease Escherichia coli across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. Gut. 2010;59:1331-1339.　[5.4-43]

62. Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2006;12 Suppl 3:117-121.　[5.4-44]

63. Roosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia--cost versus benefit. N.Engl.J.Med. 2007;357:603-605.　[5.4-45]

64. Rottensteiner, H., Turecek, P. L., Meijer, A. B., Mertens, K., Muchitsch, E. M., Ehrlich, H., and Schwarz, H. P. The prolonged half-life of PEGylated and polysialylated FVIII in murine models might be caused by a reduced binding to the LRP1 receptor. 2008.　[5.4-46]

65. Royal S, Schramm W, Berntorp E et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. Haemophilia. 2002;8:44-50. [5.4-47]

66. Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, Heidel S. High molecular weight polyethylene glycol cellular distribution and PEG-associated cytoplasmic vacuolation is molecular weight dependent and does not require conjugation to proteins. Toxicol.Pathol. 2013;41:970-983.　[5.4-48]

67. Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients - a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. Haemophilia. 1999;5:145-154.　[5.4-49]

68. Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. Expert Opin.Biol.Ther. 2009;9:273-283.　[5.4-50]

69. Steele RH, Limaye S, Cleland B, Chow J, Suranyi MG. Hypersensitivity reactions to the polysorbate contained in recombinant erythropoietin and darbepoietin. Nephrology.(Carlton.) 2005;10:317-320. [5.4-51]

70. Tarantino MD, Collins PW, Hay PW et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia. 2004;10:428-437.　[5.4-52]

71. Tellier Z, Andre MH, Polack B. Management of haemophilia A-inhibitor patients: clinical and regulatory perspectives. Clin.Rev.Allergy Immunol. 2009;37:125-134.　[5.4-53]

72. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. Hamostaseologie. 2012;32 Suppl 1:S29-S38.　[5.4-54]

73. U.S.Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. 24. 2009. [5.4-55]

74. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J.Thromb.Haemost. 2012;10:359-367. [5.4-56]

75. Valentino LA, Walsh CE, Reding MT et al. Patient- and caregiver-reported bleeding symptoms and reasons for starting and stopping treatment with recombinant factor VIIa: Analysis of the Dosing Observational Study in Haemophilia (DOSE). Haemophilia. 2012;18:554-560. [5.4-57]

76. Webster R, Elliott V, Park BK et al. PEG and PEG conjugates toxicity: Towards an understanding of the toxicity of PEG and its relevnance to PEGylated biologicals. In: Veronese FM, ed. PEGylated Protein Drugs: Basic Science and Clinical Applications.: Birkhauser Basel; 2009:127-146. [5.4-58]

77. Weiszhár Z, Czúcz J, Révész C et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. Eur.J.Pharm.Sci. 2012;45:492-498. [5.4-59]

78. Whelan SFJ, Hofbauer CJ, Horling FM et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-1048. [5.4-60]

79. White GC, II, Courter S, Bray GL et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. Thromb.Haemost. 1997;77:660-667. [5.4-61]

80. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9:418-435. [5.4-62]

81. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey, 2013. 52. 2014. Montreàl, Quebec, Canada, World Federation of Hemophilia (WFH).
Link to Publisher´s Site: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1591.pdf

82. Young MA, Malavalli A, Winslow N, Vandegriff KD, Winslow RM. Toxicity and hemodynamic effects after single dose administration of MalPEG-hemoglobin (MP4) in rhesus monkeys. Transl.Res. 2007;149:333-342. [5.4-63]

目次

臨床試験一覧表 2
261101 試験の概要 3
261201 試験の概要 10

臨床試験一覧表

試験番号	治験の目的	治験デザイン 対照の種類	被験薬 用法・用量 投与経路	被験者	治験の 進行状況
261101	主要目的：臨床検査，バイタルサイン，有害事象及び免疫原性の評価に基づく，単回投与直後の忍容性及び安全性の評価	第 I 相，前向き，非盲検，クロスオーバー，用量漸増試験	BAX855 アドベイト PK（静脈内ボーラス単回投与）： 30±3 IU/kg 又は 60±6 IU/kg	150ED 以上の FVIII 製剤による治療歴のある重症型血友病 A（FVIII<1%）の成人男性患者（18～60 歳） 19 例	治験完了 M5.3.3.2-1
261201	主要目的：定期補充療法群と出血時補充療法群との ABR の比較	第 II/III 相，前向き，2 治療群，非盲検，多施設共同試験	BAX855 アドベイト PK（静脈内ボーラス投与）： 45±5 IU/kg BAX855 静脈内ボーラス投与： 定期補充療法（固定用量）： 45±5 IU/kg，週 2 回投与 又は 出血時補充療法： 10~60±5 IU/ｋｇ	150ED 以上の FVIII 製剤による治療歴のある重症型血友病 A（FVIII<1%）の青年期及び成人患者（12～58 歳） 138 例	治験完了 M5.3.5.1-1

略語：ABR：年間出血回数，ED：実投与日，FVIII：血液凝固第 VIII 因子，PK：薬物動態

261101 試験の概要

治験依頼者名： Baxter Healthcare Corporation Baxter Innovations GmbH		*（審査当局使用欄）*
治験薬（IP）の名称	BAX855	
有効成分の名称	PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（PEG-rFVIII）	
臨床症状/適応		
• 重症型血友病 A（FVIII＜1%）の治療歴のある患者（PTP）		
治験実施計画書識別番号	261101	
治験の標題	BAX 855（PEG-rFVIII）：重症血友病 A（FVIII＜1%）の治療歴のある患者を対象とする第 I 相/プロスペクティブ/オープンラベル/クロスオーバー/用量漸増試験	
略称	BAX855 の第 I 相用量漸増試験	
治験のフェーズ	第 I 相	
治験責任医師及び治験実施医療機関: (01) [redacted], Quintiles Drug Research Unit at Guy's Hospital, London, England. (10) [redacted], Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan. (11) [redacted], Nara Medical University Hospital, Nara, Japan. (20) [redacted], Harrison Clinical Research, Munchen, Germany. (30) [redacted], Specialized Hospital for Active Treatment "Joan Pavel", Sofia, Bulgaria.		
公表文献（引用文献）: 該当なし		
治験期間		
開始	第一被験者登録日（FSI）：2011 年 9 月	
終了	最終被験者完了日（LSO）：2012 年 7 月	
期間	FSI から LSO まで 10 ヵ月間	
治験の趣旨及び目的		
治験の趣旨		
本治験の目的は，治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象に被験薬（BAX 855）の単回投与後の忍容性及び安全性を評価すること，クロスオーバーデザインでアドベイトと比較して被験薬の薬物動態（PK）パラメータを明らかにすること，PK パラメータに対する抗 PEG 抗体の影響を評価することであった.		
主要目的		
• 30±3 IU/kg 及び 60±6 IU/kg の被験薬単回投与直後の治療歴のある重症型血友病 A 患者を対象とした，臨床検査分析，バイタルサイン，有害事象（AE）及び免疫原性の評価に基づく忍容性及び安全性の評価		

副次目的	
• 同じ用量レベルでの単回投与による被験薬とアドベイトの PK プロファイルの比較 • FVIII 活性を 5 日間以上継続して 1%以上に維持するために必要な用量の推定 • PK プロファイルに対する抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の影響の評価	
三次目的	
探索的目的については CSR 261101 Section 8.3 を参照のこと	
治験デザイン	
治験の種類/区分/領域	安全性評価，薬物動態学的評価
対照の種類	実薬対照，用量漸増
適応の種類	治療
介入モデル	クロスオーバー
盲検化/遮蔽化	非盲検
デザイン	本治験は，重症型血友病 A（FVIII＜1%）の治療歴のある男性患者を対象として，アドベイト単回投与時と比較して被験薬の単回投与時の安全性及び PK パラメータを評価する第 I 相/前向き/非盲検/クロスオーバー/用量漸増試験である． 本治験は，2 つの単回投与コホートから成る．対象集団は重症型血友病 A（FVIII＜1%）の治療歴のある成人男性患者 18 例の評価可能例であった．18 例の評価可能例を確保するため，スクリーニング不適格例及び脱落例を見込んで，約 25 例を登録することとした．早期中止例を除く登録のあったすべての患者に対し，投与を行うこととした．コホート 1 には 8 例の評価可能例が含まれた．コホート 2 は 10 例の評価可能例から成り，そのうち 2 例は日本で登録された． • コホート 1:最初のコホート（コホート 1）では，30±3 IU/kg のアドベイトを投与後，2 日間の PK 評価を行った．その後 4 日間以上の休薬期間後，同用量の BAX855 を投与し，7 日間の PK 評価を行った． • コホート 2[1]：データモニタリング委員会（DMC）による最初のコホートのデータのレビュー及び承認後，別のコホート（コホート 2）の患者に 60±6 IU/kgのアドベイトを投与し，2 日間のPK評価を行った．コホート 1 と同様に休薬期間を設けた後，同用量のBAX855 を投与し，7 日間のPK 評価を行った．

[1] コホート 2 の日本の被験者 2 例から得られたデータは，全体のデータベースに組入れ外国の被験者とともに報告する．また，日本の被験者のデータのみで記述的に解析した．

	所定の用量の被験薬の投与後，各コホートの患者の安全性［3 日後，2 週間後及び治験終了来院時（4 週±4 日後）のバイタルサイン，血液学及び血液生化学検査の臨床検査評価における変化，並びに有害事象］を継続的に確認し，4 週±4 日後に各患者のスクリーニング時と治験終了来院時の検査値を比較することで FVIII に対する結合抗体及びインヒビター，並びに被験薬及び PEG に対する全結合抗体を調べ，免疫原性を評価した.
評価基準 **安全性の主要評価項目：** • BAX855 及びアドベイト投与後 4 週±4 日までに発現した重篤及び非重篤な有害事象 **薬物動態の副次評価項目：** 以下のパラメータによって BAX855 及びアドベイト投与後の FVIII レベル活性を求めた. ➢ 投与後無限大時間の濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$） ➢ 投与後 120 時間の AUC（AUC_{0-120h}）［被験薬のみ］ ➢ 血漿中半減期（$T_{1/2}$） ➢ 平均滞留時間（MRT） ➢ 全身クリアランス（CL） ➢ 経時的な増分回収率（IR） ➢ 定常状態の見かけ上の分布容積（V_{ss}） ➢ 最大血漿中濃度（C_{max}） ➢ 最大血漿中濃度到達時間（T_{max}） **安全性の副次評価項目：** ➢ 投与直後の忍容性（局所反応，バイタルサイン及び臨床検査による評価） ➢ 免疫原性（治験薬投与後 4 週±4 日まで） • FVIII に対するインヒビター（ベセスダ法の Nijmegen 変法） • FVIII，PEG-FVIII，PEG に対する結合抗体	
治験薬，用量及び投与方法，及びロット番号	
被験薬	BAX855（30±3 及び 60±6 IU/kg） **剤型：**注射剤，注射用の粉末剤，注射用の凍結乾燥粉末剤 **投与回数：**1 回 **投与方法：**静脈内ボーラス投与 **ロット番号：**VNH5K002A-02，VNH5K002A-05，VNH5L001A-22
プラセボ/対照薬/対照物質	アドベイト（30±3 IU/kg 及び 60±6 IU/kg） **剤型：**注射剤，注射用の粉末剤，注射用の凍結乾燥粉末剤 **投与回数：**1 回 **投与方法：**静脈内ボーラス投与 **ロット番号：**LEO1L022AD，LEO1L022AD-01，LEO1L022AD-07，LEO1L022AD-11，LEO1L022AD-14，LEO1L022AD-16，LEO1L022AD-20，LEO1L040AW-23，LEO1LA22AB-26
投与期間：	10～15 週間
被験者の選択	
予定被験者数	評価可能な PTP 18 例
解析対象	安全性解析対象集団（19 例），最大の解析対象集団（18 例）

診断及び主要な組入れ基準：

FVIII 製剤の投与を 150 実投与日以上受けたことのある重症型血友病 A（FVIII＜1%）の治療歴のある成人男性患者（18～65 歳）を本治験参加に適格とした．スクリーニング時に FVIII に対するインヒビターが検出された患者（ベセスダ法の Nijmegen 変法で力価 0.6 BU 以上），FVIII に対するインヒビターの発現歴がある患者（ベセスダ法の Nijmegen 変法で力価が 0.4 BU 以上，ベセスダ法では 0.6 BU 以上），並びにマウス又はハムスターたん白質や PEG に対して既知の臨床的過敏症を有する患者は，本治験参加に不適格とした．

統計解析計画
データセットの解析

アドベイト及び BAX855 の投与を受けたすべての患者を安全性解析対象集団とし，安全性解析対象集団を対象にすべての安全性解析（一次解析を含む）を行った．

アドベイト及び BAX855 の投与を受け，少なくとも 1 つの PK の副次評価項目のデータが得られたすべての患者を最大の解析対象集団とし，最大の解析対象集団を対象に PK の評価項目の解析を行った．

主要評価項目の解析

BAX855 及びアドベイト投与後 4 週（±4 日）までに重篤及び非重篤な有害事象を発現した患者数と割合［正確な 95%信頼区間（CI）］を，治療及びコホート別に表にまとめた．

副次評価項目の解析

薬物動態の評価項目

算出した PK パラメータは次の通りである：$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-120h}，$T_{1/2}$，MRT，CL，IR，V_{ss}，C_{max}，T_{max}．治療及びコホート別に記述統計解析を行った．

MRT 及び $T_{1/2}$ については，被験者ごとに 2 回の投与期間の比率を計算し，コホート別にこれらの比率の記述統計解析を行った．

FVIII 及び PEG に対する抗体については，それらが PK に影響を及ぼすか明らかにするため，アドベイト又は BAX855 の個別の PK データとの比較により解析した．

安全性の評価項目

バイタルサイン及び臨床検査パラメータは治療及びコホート別に記述的に特性を評価した．臨床検査パラメータの変化を要約した．

FVIII 抗体を発現した被験者の割合（正確な 95%CI）を治療及びコホート別に計算した．

安全性解析

BAX855 及びアドベイト投与後に有害事象が発現した被験者数と割合を種類別［重篤な有害事象（SAE），治療に関連のある全身性有害事象，中等度又は重度の全身性有害事象，あらゆる全身性有害事象，中等度又は重度の局所性有害事象及びあらゆる局所性有害事象）に集計した．

スクリーニング時及び治験終了来院時に，FVIII，PEG-FVIII，PEG に対する抗体の解析を行った．この解析には，被験者当たりの力価（血漿中濃度）並びに被験者集団全体におけるインヒビター発現率又は抗体陽性率も含めた．

被験者ごとに特定の投与に伴う有害事象件数を計算し，治療別に記述統計解析を行った．

さらに，治療実施時又はその後に発現した非重篤な有害事象を因果関係の有無及び重症度別にすべて示し，基本語別に特定の有害事象を発現した被験者数と割合を示した．

要約－結論

安全性の結果：
コホート 1 の被験者には 30 IU/kg のアドベイト及び被験薬をそれぞれ単回投与し，コホート 2 の被験者には 60 IU/kg のアドベイト及び被験薬をそれぞれ単回投与した．コホート 1 の被験者で報告された投与量は以下の通りである：

- 1 回当たりの投与単位数は 1,908～4,000 IU（アドベイト）及び 1,932～4,000 IU（BAX855）であった．

- 1 回当たりの投与量は 29.02～31.25 IU/kg（アドベイト）及び 29.40～31.25 IU/kg（BAX855）であった．

コホート 2 の被験者で報告された投与量は以下の通りである：

- 1 回当たりの投与単位数は 3,180～6,600 IU（アドベイト）及び 3,129～5,940 IU（BAX855）であった．

- 1 回当たりの投与量は 60.00～60.57 IU/kg（アドベイト）及び 54.00～60.00 IU/kg（BAX855）であった．

コホート 2（日本）の 2 例で報告された投与量のデータは以下の通りである：

- 1 回当たりの投与単位数は 4,436 IU（アドベイト）及び 4,470 IU（BAX855）であった．

- 1 回当たりの投与量は 56.15 IU/kg 及び 59.54 IU/kg（アドベイト），56.58 IU/kg 及び 60.00 IU/kg（BAX855）であった．

安全性の主要評価項目：投与を受けた被験者 19 例において，被験薬は安全かつ忍容性が良好であった．

コホート 1 及び 2 のいずれにおいても，治療中又はその後に死亡，血栓性事象，アレルギー反応，その他の重篤な有害事象は認められなかった．治験期間全体でコホート 1 及び 2 において計 8 例の被験者に計 11 件の有害事象が認められたが，いずれも投与との因果関係はないと判断された．コホート 1 における 1 件（11.1%）及びコホート 2 における 1 件（12.5%）の有害事象は，アドベイト投与後 24 時間以内に発現した．BAX855 の投与後にコホート 1 の被験者 3 例（33.3%）及びコホート 2 の被験者 1 例（12.5%）に非重篤な全身性有害事象が認められた．アドベイトの投与後にコホート 1 の被験者 1 例（11.1%）及びコホート 2 の被験者 1 例（12.5%）に，BAX855 の投与後にコホート 1 における 1 例（11.1%）及びコホート 2 Japan における被験者 1 例（50.0%）に，

またアドベイト及び被験薬の投与後にコホート 1 の被験者 1 例（11.1%）に，非重篤な局所性有害事象が認められた．

治験終了時において，すべての有害事象は回復/消失したか，又は回復中/消失中であった．

安全性の副次評価項目：FVIII に対するインヒビターの発現が認められた被験者はいなかった．FVIII 及び PEG-FVIII に対する結合抗体は，被験者数例においてアドベイト及び/又は被験薬の投与前及び投与後に検出された．被験薬投与後に PEG に対する結合抗体の発現が認められた被験者はいなかった．抗体価はいずれも 1:20 又は 1:40 と検出可能な最低値であったため，特異性を検討することができず，「低抗体価であるため判定不能」とされた．さらに，投与後の抗体価の上昇はいずれも 2 段階希釈未満であったため投与に関連なしと判断された．

臨床検査値又はバイタルサインについて，投与に関連する臨床上重大な変化は認められなかった．

有効性の結果：
薬物動態の副次評価項目：FVIII 活性の比較は行っていないが，同用量（30 IU/kg 及び 60 IU/kg）の BAX855 とアドベイトの PK プロファイル（凝固一段法）を直接比較した結果は以下の通りであった：

- $T_{1/2}$（時間）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも長かった（コホート 1：13.60±2.786 vs 9.90±1.702，コホート 2：16.64±3.597 vs 11.11±1.835）．同様に，$TD_{1/2}$（時間）の平均値も BAX855 の方がアドベイトよりも長かった（コホート 1：8.19±2.202 vs 6.55±4.571，コホート 2：13.36±4.354 vs 7.47±2.302）．
- MRT（時間）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも長かった（コホート 1：18.41±3.875 vs 12.88±2.894，コホート 2：21.86±3.791 vs 15.14±2.882）．
- $AUC_{0-\infty}$（IU･h/dL）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも高値であった（コホート 1：1540.64±432.443 vs 913.04±314.282，コホート 2：3096.08±736.259 vs 2055.58±597.858）．BAX855 投与後の AUC_{0-t} の平均値はコホート 1 で 1501.87±417.069，コホート 2 で 3054.11±752.179 であった．検討した 2 用量の BAX855（60 IU/kg vs 30 IU/kg）の AUC_{0-t} 幾何平均値の倍増比は 2.056（95%CI＝1.535～2.753）で，用量比例性を示した．BAX855 の AUC_{0-120h} の平均値も同様にコホート 1 で 1501.87±417.069，コホート 2 で 3045.18±744.413 であった．

    - 投与量に比例して増加する AUC（平均値）については TGA の探索的解析によっても裏付けられている．TGA では AUC，トロンビン生成，トロンビンピーク値の用量依存的な改善が認められた．さらに，BAX855 投与後のトロンビンピーク値（平均値）はコホート 1 では投与後 120 時間まで，コホート 2 では投与後 7 日まで投与前値よりも高値で推移しており，BAX855 の効果が持続することが示された．

- CL［dL/（kg･h）］の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも短かかった（コホート 1：0.0215±0.00721 vs 0.0377±0.01538，コホート 2：0.0198±0.00408 vs 0.0315±0.00915）．
- V_{ss}（dL/kg）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも低値であった（コホート 1：0.3760±0.06854 vs 0.4533±0.09936，コホート 2：0.4223±0.04747 vs 0.4609±0.09544）．
- T_{max}（時間）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも長かった（コホート 1：0.60±0.263 vs 0.58±0.174，コホート 2：1.11±1.219 vs 0.75±0.257）．
- IR（IU/dL：IU/kg）の平均値は BAX855 の方がアドベイトよりも高値であった（コホート 1：2.73±0.586 vs 2.58±0.658，コホート 2：2.49±0.378 vs 2.34±0.543）．

アドベイトと比較した BAX855 の MRT 及び $T_{1/2}$ の平均推定値は以下の通りであった：

- $T_{1/2}$：コホート 1：約 1.4 倍，コホート 2：1.5 倍

- MRT：コホート 1 及び 2：約 1.4 倍

コホート 2 Japan については PK データに外れ値が認められたため，PK に関する結論を出すことができなかった.

結論：

BAX855 及びアドベイトの PK 評価を行った結果, BAX855 において血中での循環時間の延長が認められた．よって，血友病 A 患者における定期補充療法に BAX855 を使用することにより，投与回数を減らすことができると考える．また，TGA の探索的解析の結果，アドベイトと比較して BAX855 で TGA パラメータの改善が認められた．本治験の安全性の評価では，BAX855 が安全で忍容性が良好であることが示された.

報告書の作成日：2012 年 10 月 18 日

261201 試験の概要

治験依頼者名： Baxter Healthcare Corporation Baxter Innovations GmbH		*（審査当局使用欄）*
治験薬（IP）名	BAX855	
有効成分名	PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子（PEG-rFVIII）	
臨床症状/適応		
• 重症型血友病 A（FVIII 1%未満）の治療歴のある患者（PTP）		
治験実施計画書識別番号	261201	
治験標題名	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした PEG 化遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤（BAX855）の定期補充療法及び出血時補充療法における有効性，安全性及び薬物動態を評価する第 II/III 相，多施設共同，非盲検臨床試験	
治験標題名略称	血友病 A 患者を対象とした PEG-rFVIII 製剤（BAX855）試験	
治験の相	第 II/III 相	
治験責任医師及び治験実施医療機関： (100) [redacted] (101) [redacted] (102) [redacted] (104) [redacted] (105) [redacted] (107) [redacted] (108) [redacted] (109) [redacted] (110) [redacted] (111) [redacted] (113) [redacted] (115) [redacted] (117) [redacted] (118) [redacted] (119) [redacted] (120) [redacted] (122) [redacted] (200) [redacted] (201) [redacted] (203) [redacted] (205) [redacted] (230) [redacted] (231) [redacted] (232) [redacted] (233) [redacted] (234) [redacted] (235) [redacted]		

(236) [redacted]
(237) [redacted]
(250) [redacted]
(251) [redacted]
(252) [redacted]
(270) [redacted]
(271) [redacted]
(272) [redacted]
(273) [redacted]
(274) [redacted]
(280) [redacted]
(300) [redacted]
(302) [redacted]
(320) [redacted]
(330) [redacted]
(331) [redacted]
(332) [redacted]
(360) [redacted]
(361) [redacted]
(363) [redacted]
(366) [redacted]
(390) [redacted]
(391) [redacted]
(400) [redacted]
(401) [redacted]
(410) [redacted]
(421) [redacted]
(422) [redacted]
(440) [redacted]
(480) [redacted]
(481) [redacted]
(483) [redacted]
(485) [redacted]
(490) [redacted]
(491) [redacted]
(501) [redacted]
(510) [redacted]
(511) [redacted]
(520) [redacted]

(521) [redacted]
(522) [redacted]
(524) [redacted]
(525) [redacted]
(527) [redacted]
(528) [redacted]

公表文献（引用文献）

Sorensen B, et al.The prolong-ate study: a phase 2/3 study to evaluate efficacy and safety of BAX 855, a longer-acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), for prophylaxis and treatment of bleeding in severe hemophilia A. Haemophilia:The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, 2013, 19 Suppl 2, p. 39.

Abbuehl B, et al.The prolong-ate study: a phase 2/3 study to evaluate efficacy and safety of BAX 855, a longer-acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), for prophylaxis and treatment of bleeding in severe hemophilia A, EAHAD February 2014, 7th Annual Congress.

Konkle B, et al.Pharmacokinetics and Preliminary Immunogenicity of BAX 855, a PEGylated Full-length Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII) with Extended Half-life.WFH February 2014.

治験期間

治験開始日	第一被験者登録日（FSI）　：2013 年 1 月 31 日
治験終了日	最終被験者終了日（LSO）　：2014 年 7 月 17 日
期間	FSI から LSO まで約 18 ヵ月

治験の趣旨及び目的

治験の趣旨

本治験の趣旨は以下の通りであった：

1. 治療歴のある重症型血友病 A の青年期患者（12～18 歳未満）及び成人患者（18～65 歳）を対象とした定期補充療法及び出血時補充療法における BAX855 の有効性及び免疫原性を含む安全性の評価

2. 青年期及び成人患者における BAX855 の薬物動態（PK）パラメータの評価

主要目的

主要目的は, BAX855 の定期補充療法を受けた被験者と出血時補充療法を受けた被験者の年間出血回数（ABR）を比較することであった.

副次目的

1. 重要な副次目的は，BAX855 の出血治療成功率を評価することであった.

他の副次目的は以下の通りであった.

2. 出血の治療に必要な BAX855 の投与回数及び出血の発現間隔より BAX855 の奏効の特性を明らかにすること
3. 各治療群における BAX855 の体重換算消費量を比較すること
4. BAX855 の免疫原性を評価すること
5. BAX855 投与後の有害事象の発現率，バイタルサイン及び臨床検査パラメータの変化から BAX855 の安全性を評価すること

6. BAX855 の初回投与時及び 50 実投与日（ED）以上経過後に，BAX855 の PK パラメータを評価し，アドベイトの PK パラメータと比較すること
7. Haemo-SYM 質問票及び SF-36 質問票を用いて，BAX855 の投与を受けた被験者の健康に関連した生活の質（HRQoL）を経時的に評価すること

三次目的

探索的目的は，CSR 261201 Section 8.3 に記載のとおり.

治験デザイン

治験の種類/分類/分野	有効性，安全性，免疫原性，薬物動態学，薬力学，薬剤経済学
対照の種類	同時に実施（実薬）
適応の種類	治療
介入モデル	治療群間比較，要因
盲検化/遮蔽化	非盲検
治験デザイン	本治験は，BAX855 の有効性，安全性，PK パラメータ並びに BAX855 の投与を受けた被験者の HRQoL を評価するために，治療歴のある重症型血友病 A の青年期（12～18 歳未満）及び成人（18～65 歳）の男性患者約 132 例を対象とした第 II/III 相，多施設共同，非盲検，2 群比較臨床試験であった．被験者は，BAX855 を 45 ± 5 /kg の用量で週 2 回投与する定期補充療法群（A 群）又は BAX855 を 10～60 IU/kg の用量で投与する出血時補充療法群（B 群）のいずれかに登録された．また，PK 評価集団として定期補充療法群（A 群）の被験者 25 例を組入れた.

評価基準

有効性の主要評価項目：ABR

副次評価項目：

有効性

- 出血の治療における BAX855 の治療成功率
- 出血の治療に必要とされる BAX855 の投与回数
- 出血の発現間隔
- BAX855 の体重換算消費量

安全性

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現率
- バイタルサイン及び臨床検査パラメータ（血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査）の変化
- 免疫原性 : FVIII に対するインヒビター／FVIII, BAX855 及び PEG に対する結合抗体／CHO に対する抗体

患者報告アウトカム（PRO）

以下の PRO の変化：

- Haemo-SYM 質問票を用いて測定される出血及び疼痛の重症度
- SF-36 質問票を用いて評価される身体的 HRQoL

薬物動態学

BAX855 の初回単回投与時及び 50 実投与日（ED）以上の投与後の，FVIII 活性に基づく BAX855 の PK パラメータ及びアドベイトの PK パラメータとの比較

主要 PK パラメータは以下の通りである：血中半減期（$T_{1/2}$），平均滞留時間（MRT），全身クリアランス（CL）及び補正回収率（IR）

治験薬，用量及び投与方法，ロット番号	
治験薬	BAX855（PK 評価は 45 ± 5 IU/kg，出血時補充療法は 10～60 IU/kg） 剤型：注射剤，注射用の粉末剤，注射用の凍結乾燥粉末剤 投与回数：定期補充療法群は週 2 回（3～4 日に 1 回），出血時補充療法群は出血時に投与 投与方法：静脈内ボーラス ロット番号:TCA12001A, TCA12002A, TCA12003A, TCA12004A, TCA13003A, TCA13001A，LE18N504AC，LE18N501AC，LE18N505AG
対照薬	アドベイト［PK 評価（PK-1）は 45 ± 5 IU/kg，出血時補充療法/レスキュー療法は 10～60 IU/kg］ 剤型：注射剤，注射用の粉末剤，注射用の凍結乾燥粉末剤 投与回数：定期補充療法群の PK 評価集団は 1 回投与，レスキュー療法を含む出血時補充療法は必要に応じて投与 投与方法：静脈内ボーラス ロット番号：LE01M549AF，LE01M584AC，LE01M581AG，LE01N519AM，LE01N538AH
治療期間	約 9～10 ヵ月
被験者の選択	
予定症例数	スクリーニング症例数：約 146 例，登録症例数：約 132 例，評価可能症例数：約 119 例
解析対象	最大の解析対象集団（FAS）：138 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）：118 例 安全性解析対象集団（SAS）：137 例 アドベイト安全性解析対象集団（ASAS）：151 例 薬物動態の最大の解析対象集団（PKFAS）：26 例

選択のための診断及び主要基準

選択基準

主な選択基準は，重症型血友病 A と診断された，FVIII 製剤による治療歴が 150 実投与日（ED）以上のスクリーニング時に 12～65 歳の男性患者であった.

除外基準

主な除外基準は，検出可能な FVIII に対するインヒビター（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.4 BU 以上）の保有，FVIII に対するインヒビター発現の既往歴，血友病 A 以外の先天性又は後天性の止血障害，又は他の PEG 化製剤の直近の使用であった

統計手法

症例数の設定

本治験では，約 146 例の被験者のスクリーニングを予定していた．スクリーニングの不適格率を 10%と仮定し，約 132 例の被験者を A 群（115 例）又は B 群（17 例）に割付けることとした．治療群への割付け後の脱落率を 10%と仮定し，有効性の評価可能例数を約 119 例（A 群： 約 104 例，B 群：約 15 例）とした．

有効性：

主要評価項目：

A 群の評価可能例 104 例の平均 ABR を 3.8 回［標準偏差（SD）を 5.4 回］，B 群の評価可能例 15 例の平均 ABR を 27.5 回（SD を 21.4 回）と仮定した．

治療群間（A 群：B 群）の平均 ABR の比率における 95% CI の上限値が 0.5 を超えない場合（出血時補充療法群と比較して，平均 ABR が 50%減少することに相当する），定期補充療法の成功とした．このような仮定の下で，定期補充療法が成功する確率は約 82.6%であった．この確率は，負の二項分布に従う 100 万データセットを用いたシミュレーション法を通じて推定された．

重要な副次評価項目：

有効性評定尺度を用いて「著効」又は「有効」と判定された出血治療を成功と定義した．両治療群を併せた平均成功率の 95% CI を一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて推定し，95% CI の下限値を閾値 70%（臨床的に意義のある最低限の成功率と考えられる）と比較した．真の成功率がガウス分布すると仮定し，平均値が 80%，SD が 12%で，主要評価項目と同じ出血率を想定すると，この比較の検出力は 87.3%と推定された．この検出力は，100 万データセットを用いたシミュレーション法を通じて推定された．

安全性：

A 群において 50 ED 以上の評価可能例数を 104 例，また 2 例においてインヒビターが発現するとした場合，被験者がインヒビターを発現する割合の 95% CI（Clopper-Pearson）の上限値は 6.8%を超えないと推定された．

統計解析計画

主要評価項目である ABR が負の二項分布を示すと仮定した．両治療群（A 及び B 群）の平均 ABR について，治療群の固定効果を考慮し，ベースライン来院時の年齢を連続共変量として，追跡調査期間（年）をオフセット項として組込んだ一般線形モデルのフレームワーク内で比較した．このモデル内で両治療群の平均（95% CI）の比率を推定した．

両治療群の比における 95% CI の上限値が 0.5 を超えない場合（出血時補充療法群と比較して，平均 ABR が 50%減少することに相当する），定期補充療法は成功と判断された．

主要解析は最大の解析対象集団（FAS）のデータセットを用いて実施した．

治験中に用量変更基準に該当することが明らかになった被験者は，用量変更を行った時点で，当該被験者の有効性に関する追跡調査期間を打ち切りとした．解析モデルでは，追跡調査期間（年）をオフセット項として考慮した．補助解析として，治験実施計画書に適合した（PP）データセットにも同じモデルを当てはめて解析した．

副次解析

重要な副次解析

出血の治療開始から 24 時間後に有効性評定尺度を用いた評価で「著効」又は「有効」と判定された出血治療を成功と定義した.

成功率（95% CI）は一般化推定方程式（GEE）モデルのフレームワーク内で推定した．このモデルでは，治療群（出血時補充療法 vs. 定期補充療法），ベースライン来院時の年齢，出血の種類（関節内出血 vs. 関節以外の出血）と重症度を固定効果，及び被験者を変量効果をとして考慮している.

従属変数（成功：はい/いいえ）について，リンク関数としてロジット関数を用いて二項分布を仮定し，また被験者の変量効果（repeated ステートメント）については独立作業相関構造を用いて推定を開始した. 次に, 推定されたモデルパラメータ値と CI の限界を元のスケールに逆変換した.

次に 95% CI の下限値を閾値 70%と比較した（統計的有意水準を 2.5%として，成功率 ≤ 70%の帰無仮説の，成功率 > 70%の片側対立仮説に対する暗黙の検定を実施）.

その他の副次解析

BAX855 の体重換算消費量：BAX855 の消費量を 1 ヵ月当たりの平均投与回数と平均体重換算消費量としてまとめた．定期補充療法群における BAX855 の体重換算消費量の分布の特性を，記述的に示した．また，出血時補充療法群の体重換算消費量の特性も，記述的に示した.

出血の治療に必要とされる投与回数：出血の治療に必要とされた投与回数の度数分布表を，アドベイト及び BAX855 についてそれぞれ作成した. 投与回数の中央値(及びノンパラメトリック 95% CI）は，出血時補充療法群及び定期補充療法群について，別々の計算と全被験者についての計算を両方行った．さらに，出血 1 回当たりの投与回数を，出血の種類別（関節内出血 vs. 関節以外の出血），出血の重症度別（軽症 vs. 中等症 vs. 重症），並びに出血原因別（自然出血 vs. 外傷性出血）に，全被験者について求めた．レスキュー治療を必要とした出血の回数を集計し，また被験者別に示した.

出血の発現間隔：各被験者について，連続する 2 回の出血の間の平均時間（治験実施計画書に規定）を計算した．出血の発現が 1 回のみであった被験者は，観察期間を発現間隔として用いた．出血を発現しなかった被験者は，「出血なし」という別の分類に示した． 出血時補充療法群及び定期補充療法群の治療群別に，度数分布表を作成した（カテゴリー：「出血なし」，6 ヵ月超，6 ヵ月，5 ヵ月，4 ヵ月，3 ヵ月，2 ヵ月，1 ヵ月以下）．さらに，出血時補充療法群及び定期補充療法群それぞれについて，出血の種類別（関節内出血 vs. 関節以外の出血），出血の重症度別（軽症 vs. 中等症 vs. 重症），並びに出血原因別（自然出血 vs. 外傷性出血）の発現間隔の度数分布表を作成した.

安全性解析：すべての安全性解析は，安全性解析対象集団及びアドベイト安全性解析対象集団において実施した.

治験中にインヒビターの発現が認められた被験者の割合について，Clopper-Pearson 法で正確な 95%CI を算出した．解析の対象とする被験者集団には，インヒビターの発現が認められたすべての被験者（発現の時期は問わない），及び 50 ED 以上でインヒビターの発現が認められなかったすべての被験者を含めた.

重篤な有害事象（SAE），治療との因果関係を否定できない全身性の有害事象，中等度又は重度の全身性の有害事象，あらゆる全身性の有害事象，中等度又は重度の局所性の有害事象，及びすべての局所性の有害事象を報告した被験者数と割合を，概要表に示すこととした．PK 評価集団に含まれる被験者については，PK 評価のためのアドベイト又は BAX855 の投与後，PK 評価期間中

に発生した有害事象を別途一覧に示した.

BAX855 投与との因果関係を否定できない有害事象の件数を，各被験者において算出し，記述統計量を求めた.

バイタルサイン及び臨床検査パラメータの特性を治療群別に記述的に評価した．臨床検査パラメータ及びバイタルサインのシフトテーブルを作成した．変化を評価する際，臨床検査パラメータについては，米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準，第 4 版（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0）に基づいて 0～4 の段階で評価した．また，バイタルサインについては，FDA の Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials に基づいて 0～3 の段階で評価した．臨床検査パラメータの 段階評価は，中央検査施設から報告された実際の値に基づいて治験依頼者及び（又は）中央検査施設が行い，バイタルサインの段階評価は報告された実際のバイタルサインに基づいて治験依頼者が行なった.

有害事象：安全性追跡調査期間（すなわち，BAX855 の初回投与後）に発現した有害事象を，概要表に示した．手術試験に参加した後に本治験に戻った被験者について，手術試験の期間中に発現した有害事象はこの解析には含めず，手術試験において報告することとした.

各治療群において，1 件以上の有害事象が発現した被験者数及び被験者の割合を示す概要表を作成した．有害事象は，器官別大分類及び MedDRA の基本語を用いて分類した．各有害事象は，定義された重症度（軽度，中等度，重度）に分類した．また，概要表では，有害事象を，投与に関連する有害事象（治験担当医師により「可能性大」又は「可能性あり」と判断された有害事象）及び投与に関連しない有害事象（治験担当医師により「ほとんどなし」又は「関連なし」と判断された有害事象）とに分類した．すべての有害事象は治験依頼者によっても評価された.

各被験者に発現したすべての有害事象（複数回にわたって発現した同一の有害事象を含む）について，MedDRA の基本語及び治験担当医師より報告された逐語的な用語のほか，器官別大分類，重症度，重篤性，投与との関連性，発現日，及び消失日を一覧に示した.

アドベイト又は BAX855 の初回投与前に発現した有害事象については，別途記載した.

薬物動態の評価項目：PKFAS の被験者の PK パラメータを推定し，またベースライン来院時及び 50 ED 以上経過後に評価したパラメータを記述的に比較した.

PK パラメータは，時間 0 から無限大までの濃度曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$），血中半減期（$T_{1/2}$），MRT，全身クリアランス（CL），補正回収率（IR），定常状態分布容積（V_{ss}），最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）で，治療群及び期間別に記述的統計解析を実施した．50 ED 後に測定された PK パラメータについては，トラフ値も記述的に解析した．ベースライン来院時における VWF 抗原量とアドベイト及び BAX855 の PK パラメータとの相関性について，探索的解析を実施した．また，該当する場合には，PEG に対する抗体（既存の抗体，又は治験参加中に検出された抗体）の BAX855 の PK への潜在的な影響についても，探索的解析を実施した.

患者報告アウトカム（PRO）項目：ベースライン及び治療終了時来院における出血及び疼痛の重症度（Haemo-SYM 質問票を用いて評価）及び HRQoL（SF-36 質問票の 8 つの領域及び 2 つのサマリースコアを用いて評価）について，治療群別に記述的に特性を評価した.

これらの PRO について，ベースライン来院から治療終了時来院までの変化を，ホッジス・レーマン推定量（Hodges-Lehmann estimator）により推定し，階層的検定法（統計解析計画に詳述）において，定期補充療法群及び出血時補充療法群間で比較した.

要約　―　結論

登録症例数は計 159 例で，うち 138 例が治療群へ割付けられ，137 例が 1 回以上の BAX855 の投与を受けた．このうち定期補充療法を受けたのは 120 例（本治験参加前に FVIII 製剤による定期補充療法を受けていた患者：99 例，出血時補充療法のみを受けていた患者：21 例），出血時補充療法を受けたのは 17 例（治験実施計画書に従い，すべての被験者は本治験参加前に出血時補充療法を受けていた患者）であった（図 1）．年齢の中央値（最小値，最大値）は 29.0（12，58）歳であり，青年期患者（12～18 歳未満）が 25 例，成人患者（18～65 歳）が 113 例であった（表 3）．すべて男性患者で，ほとんどが白人（75.4%）又はアジア系（23.9%）で，黒人は 1 例であった（表 4）．スクリーニング時に標的関節が認められなかった被験者の割合は，定期補充療法群（34.7%）の方が出血時補充療法群（11.8%）より高かった（表 4）．全被験者及び各治療群において，スクリーニング時に関節症が認められた被験者と関節症が認められなかった被験者の割合は，同程度であった（表 4）．しかし，成人患者と比較して，青年期患者では関節症の発現率が低く（青年期患者：16.0%，成人患者：67.3%），スクリーニング時に標的関節が認められなかった被験者の割合が高かった（青年期患者：56.0%，成人患者：26.5%）．

治療群への割付けは，出血時補充療法群が 17 例に達するまでは過去の治療方法に基づいて行われ，その後はすべての患者が定期補充療法群に割付けられた．BAX855 の定期補充療法では，45 ± 5 IU/kg の用量を週 2 回，50 実投与日（ED）以上又は 6 ヵ月間（いずれか長い方の期間）にわたり投与された. 出血の治療には（定期補充療法群, 及び出血時補充療法群ともに）, 10～60 ± 5 IU/kg を投与された．これらの治療ガイドラインは，出血の治療で 100%，定期補充療法で 85.8%遵守された（表 36）．定期補充療法群の被験者において，投与頻度の中央値（Q1，Q3）は週に 1.96（1.89, 1.99）回であり，定期補充療法による投与 1 回当たりの投与量の中央値（95%CI）は 44.83（44.19, 45.43）IU/kg であった（表 34）．定期補充療法群の被験者の 70.4%において治験前の治療法と比較して投与頻度が 30%以上減少した（表 75）．

有効性の結果

主要な有効性の評価項目：本治験は，定期補充療法を行うことにより，出血時補充療法と比較し平均 ABR を 50%以上減少させるという主要評価項目を達成した．これは FAS において負の二項分布分析（p<0.0001）を行い（表 18），平均の点推定値（平均値の 95%CI）の比が定期補充療法群/出血時補充療法群では 0.10（0.06，0.19）であったことより示された．この結果は，PPAS の解析でも確認された（表 19）．同様の結果が成人患者において認められた．青年期患者では，この比（平均値の 95% CI）が 0.17（0.04，0.68）であった．しかし，出血時補充療法群の青年期患者は 2 例のみであり，この結果について結論を出すことはできなかった．

ABR の記述的解析：全出血の記述的解析，並びに出血部位及び原因別の 2 つのカテゴリーの記述的解析において，定期補充療法群の ABR は出血時補充療法群と比較して少なかった［すべての部位/原因の出血における ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）は，定期補充療法群で 3.7（4.7）回及び 1.9（0.0，5.8）回，出血時補充療法群で 40.8（16.3）回及び 41.5（31.7，51.1）回であった］．関節内出血における ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）は，定期補充療法群で 1.8（3.0）回及び 0.0（0.0，2.0）回であったのに対し，出血時補充療法群では 34.7（15.1）回及び 38.1（24.5, 44.6）回であった．自然出血/原因不明の出血における ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）は，定期補充療法群で 2.1（3.5）回及び 0.0（0.0，2.2）回であったのに対し，出血時補充療法群では 26.0（19.6）回及び 21.6（11.2，33.2）回であった（表 78）．スクリーニング時に関節症が認められなかった被験者と関節症が認められた被験者の ABR は同程度であった（表 80）．

定期補充療法群の青年期患者は，外傷性出血及び関節以外の出血の割合が高く，また，全出血における ABR の平均値（SD）及び中央値（Q1，Q3）は 6.2（6.1）回及び 6.0（1.8，9.5）回で，同群の成人患者［平均値（SD）：3.2（4.2）回，中央値（Q1，Q3）：1.9（0.0，5.2）回］と比較して多かった（表 78）．関節内出血及び自然出血/原因不明の出血における ABR は，スクリーニン

グ時に標的関節が認められた青年期患者と比較し，スクリーニング時に標的関節が認められなかった青年期患者で少なかった．

有効性の副次評価項目：

FAS のうち治験薬の投与を受けたすべての被験者について，有効性に関する観察期間（OPE）中に 591 回の出血（定期補充療法群：230 回，出血時補充療法群：361 回）が認められた（表 28）．定期補充療法群の被験者 120 例中 45 例（37.5%）では，治療期間中に出血は認められなかった．これに対し，出血時補充療法群の被験者全 17 例では，治療期間中に出血が認められた（表 30）．

同様に，PPAS において 518 回の出血（定期補充療法群：157 回，出血時補充療法群：361 回）が認められた（表 83）．定期補充療法群の被験者 101 例中 40 例（39.6%）では，治療期間中に出血は認められなかった．FAS のうち出血時補充療法群に割付けられた被験者 17 例は，PPAS に含まれた（表 85）．

BAX855 の出血の治療における成功率：出血の治療の推定成功率は，「著効」又は「有効」と判定された割合が有意に 70%（臨床的に意義のある最低限の成功率）を超えた（p <0.0001）ことにより示された（表 77）．出血のほとんどは 1 又は 2 回の投与により治療された［すべての出血部位/出血原因を含めて 497/518 回（95.9%），そのうち 443/518 回（85.5%）は 1 回の投与で治療された）（表 81）．投与 24 時間後の止血効果は，治療が行われた出血のほとんどは「著効」又は「有効」と判定された［すべての出血部位/出血原因を含めて 498/518 回（96.1%）］（表 81）．各出血を治療するのに要した総投与量の中央値（Q1，Q3）は，30.9（21.6，45.3）IU/kg であった（表 81）．出血の重症度が高いほど，投与回数及び投与量が増加し，有効性の評価は低下した（表 82）．この止血効果の結果は，部位別及び原因別の出血についても同様であった．

出血の治療に必要とされた BAX855 の投与回数：PPAS において各出血の治療に必要とされた投与回数は，中央値（最小値，最大値）が 1.0（1，8）回，平均値（SD）が 1.2（0.7）回で，95.9%の出血は 1 又は 2 回の投与で治療された．

出血の発現間隔：出血の発現間隔は，出血時補充療法群と比較して定期補充療法群のほうが長かった．出血の発現間隔が 1 ヵ月以下であった被験者は，出血時補充療法群で 100%，定期補充療法群では 15.8%であった（定期補充療法群の 39.6%の被験者では出血が認められなかった）（表 85）．

BAX855 の体重換算消費量：BAX855 の投与量［中央値（Q1，Q3）］は，定期補充療法において投与 1 回当たり 44.59（42.56，46.75）IU/kg，出血治療においては出血 1 回当たり 30.87 （21.22，45.22）IU/kg，また，止血維持として出血 1 回当たり 29.19（22.26，43.99）IU/kg が投与された（表 31）．

薬物動態学：

BAX855 の初回単回投与時及び 50 実投与日（ED）以上の投与後の，FVIII 活性に基づく BAX855 の PK パラメータ：BAX855 とアドベイトの PK パラメータの比較において，BAX855 の $T_{1/2}$ の平均値（SD）は 14.30（3.838）時間でアドベイトの 1.382 倍，BAX855 の MRT の平均値（SD）は 19.56（5.315）時間でアドベイトの 1.515 倍であり，それぞれ延長が認められた（表 15）．BAX855 は血中半減期が延長していることが示され，第 I 相臨床試験（261101 試験）における結果の裏付けとなった．同様に，BAX855 の AUC はアドベイトの約 2 倍（1.897 倍）であり，BAX855 の CL はアドベイトの約半分（0.6128 倍）であった（表 15）．IR については，BAX855 とアドベイトは同程度であった（BAX855/アドベイト：1.093 倍）（表 15）．

その他のパラメータが PK に及ぼす影響は，散布図により評価した．VWF:Ag 濃度は BAX855 の $T_{1/2}$ と正の相関を示したが（図 10），このことは VWF が FVIII の血漿中早期分解を防ぐことから予測されたことであった．ABR は $T_{1/2}$ と負の相関を示しており，このことから $T_{1/2}$ が短い被験者

は出血率が高いことが示唆された（図 24）．

BAX855 投与後の反復 PK パラメータは，初回パラメータの数値とほぼ一致しており，各パラメータについて比較したとき BAX855/アドベイトの比は 1 に近似していた（表 15）．

患者報告アウトカム（PRO）

PRO 評価では，SF-36 の身体的側面のサマリースコア，並びに日常役割機能（身体），身体機能，及び社会生活機能の各下位尺度スコアにおいて，BAX855 を投与された定期補充療法群の被験者からは，出血時補充治療群の被験者から報告された変化と比較して，ベースラインから追跡調査期間までに臨床的に意味のある改善が報告されたが，有意差は認められなかった（表 64）．出血の疼痛と重症度について HaemoSYM 分析が行われたが，HaemoSYM 質問票の階層的検定結果からは有意な結果は得られなかった（表 65）．

質問票の各項目について（週当たりの FVIII 製剤の投与頻度，FVIII 製剤を忘れず投与しやすいか，FVIII 製剤を投与する時間は無理なくとれるか，全般的な便利さ，全般的な FVIII 製剤による治療，及び出血回数），定期補充療法群の被験者では，治験参加前に受けていた治療と比較して BAX855 による治療に対する満足度が高かった（表 68）．

安全性の結果：

本治験中に計 137 例の被験者が BAX855 を実際に投与された．これら SAS の 137 例のうち，120 例は定期補充療法を受け（50 ED 以上が 84.2%, 21 ED 以上 50 ED 未満が 10.8%, 21 ED 未満が 5.0%），17 例は出血時補充療法を受けた（21 ED 以上 50 ED 未満が 76.5%，21 ED 未満が 23.5%）（表 72）．

有害事象と重篤な有害事象の発現率（BAX855 の投与を 1 回以上受けた被験者）：治験期間を通して，BAX855 の投与を 1 回以上受けた被験者のうち，73 例において 171 件の有害事象が報告された．このうち，5 例に発現した 5 件が重篤な有害事象であったが，すべて治験担当医師及び治験依頼者により BAX855 投与に関連しないと判断された（表 38 及び 88）．6 例に発現した 7 件の有害事象（下痢，悪心，頭痛，紅潮）は治験依頼者により BAX855 の投与と関連があると判断された（表 88）．これらの有害事象はアドベイトと一致するものであった．治験中に，BAX855 の投与と関連がある死亡例はなく，アレルギー反応と判断された有害事象はなかった．

バイタルサイン及び臨床検査パラメータ（血液学的検査，血液生化学的検査及び脂質検査）の変化：臨床検査により肝酵素アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）の変化が認められたが，これらは既存疾患，特に HCV 感染に起因するものと考えられる．治験中，定期補充療法群及び出血時補充療法群にバイタルサインの変化傾向は認められなかった．
治験中に安全性シグナルも確認されなかった．

免疫原性：いずれの被験者においても，0.6 BU/mL 以上の FVIII に対するインヒビター，若しくは FVIII，PEG-FVIII，又は PEG に対する持続性のある結合抗体の発現は認められなかった（表 61）．さらに，いずれの被験者においても CHO たん白質に対する抗体の発現は認められなかった．
BAX855 投与前に検出された，若しくは治験中に発現した一過性の非中和抗体については，治療効果の低下，PK パラメータの変化，又は治験薬と関連がある有害事象との相関は認められなかった．これらのデータより，150 ED 以上の治療歴のある患者においては，BAX855 による治療後に FVIII に対するインヒビターの発現リスクの増加は認められなかった．さらに，臨床的に影響のある免疫反応及び過敏症反応のエビデンスは認められなかった．

結論：本治験において，アドベイトと比較して BAX855 の半減期の平均値は約 1.4 倍，MRT の平均値は約 1.5 倍の延長を示し，第 I 相臨床試験（261101 試験）における結果の裏付けとなった．BAX855 の用量 45± 5 IU/kg による週 2 回の定期補充療法は，出血時補充療法と比較し ABR が有

意に少なく，出血時補充療法に対する定期補充療法の ABR 比は 0.10 であった．定期補充療法群における ABR の中央値は 1.9 回で，用法・用量を遵守した被験者の 39.6%には出血は認められなかった．一方，出血時補充療法群においては，全被験者に出血が認められ，ABR の中央値は 41.5 回であった．BAX855 を用いて治療したすべての出血のうち，95.9%は 1 又は 2 回の投与で止血され，96.1%は止血効果が「著効」又は「有効」と判定された．FVIII に対するインヒビター，並びに FVIII，PEG-FVIII，PEG 又は CHO たん白質に対する持続性のある結合抗体は認められず，安全性シグナルも確認されなかった．以上より，本治験の結果から，成人及び青年期の重症型血友病 A 患者の出血の治療，及び週 2 回の定期補充療法において，BAX855 は安全かつ有効であることが示された．
報告書の作成日：2014 年 9 月 25 日