2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.2　臨床試験で使用した製剤 2
2.7.1.3　臨床試験で使用した分析法 3
2.7.1.4　個々の試験結果の要約 4
2.7.1.5　全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.6　付録 4
参考文献一覧 5

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤とする）は、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤であり、完全長ヒト FⅧタンパクを含有する。本剤は、ガラスバイアルに充填された凍結乾燥製剤として提供され、各バイアルの内容物を注射用水 2.5mL（250IU、500IU、1000IU）又は 5mL（2000IU、3000IU）に溶解して使用する。

本剤は、血友病 A 患者における出血の抑制を目的とした定期補充療法、出血エピソードの治療及び手術時の止血管理を目的として開発されている。

臨床試験では、本剤を定期補充療法として 15～50IU/kg の用量で週 1 回以上投与した。出血時治療においては、投与量、投与頻度及び投与期間を各患者の状況及び出血の重篤度に合わせて調整した。

2.7.1.2　臨床試験で使用した製剤

本剤は 2 種類の充填容量（2.5 及び 5mL）の無菌ろ過バルク製剤として提供された。充填容量 2.5mL のバイアルは、表示力価として 250、500 又は 1000IU の有効成分を含有し、5mL のバイアルは、表示力価として 2000 又は 3000IU を含有する。すべての臨床試験において、同一処方の製剤を使用した(2.3.P.1 参照)。

臨床試験では、数種類のロットを用いた。試験 12954 パート A で使用されたロットを表 2.7.1.2- 1 に示す。当該試験においては、12～61 歳の重症血友病 A 患者 26 例を対象として本剤及びコージネイト FS を単回投与（50IU/kg）したときの薬物動態を比較した（試験 12954 パート A の詳細は 2.7.2.2.1 参照）。

表 2.7.1.2- 1　試験 12954 パート A の薬物動態評価で使用されたバイアルサイズ及びロット

製剤	バイアルサイズ	ロット番号
Kogenate FS	250	SG000N4X
Kogenate FS	500	SG000N4Z
Kogenate FS	1000	SG000N50
BAY 81-8973	250	SG000N3W
BAY 81-8973	500	SG000N4U
BAY 81-8973	1000	SG000N4W

欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[1)] では、溶解後に最低及び最高濃度となる力価製剤を用いて薬物動態評価を行うように規定している。成人及び小児（12～17 歳）患者を対象とした試験 12954 では、薬物動態評価に 3 種類の力価（250IU/2.5mL、500IU/2.5mL 及び 1000IU/2.5mL）を使用した。試験開始当時の欧州医薬品審査庁（EMEA）ガイドライン草案[2)] に最低及び最高濃度での評価が記載されていなかったため、試験 12954 の薬物動態評価では、最高濃度を与える力価（3000IU/5mL）を用いなかった。試験 12954 の薬物動態評価の結果（2.7.2.2.1 参照）、本剤はコージネイト FS と比較しておおむね同様の薬物動態特性を示した。更に、国外における FDA 承認時の要件である市販後臨床試験の一部として、コージネイト FS の 3000IU バイアル承認を目的とした、2000IU バイアル製剤と 3000IU バイアル製剤との生物学的同等性試験が実施され、コー

ジネイト FS の 2000IU/5mL と 3000IU/5mL の生物学的同等性が証明された。コージネイト FS では 2000IU/5mL と 3000IU/5mL が生物学的に同等であり、かつコージネイト FS と本剤はおおむね同様の薬物動態特性を示し、また、含量の違いは本剤の薬物動態特性に影響を及ぼさないと考えられることから、3000IU/5mL 投与時の薬物動態の評価は行っていないが、本剤 3000IU/5mL バイアル製剤においても他の含量違いの製剤と同様の薬物動態特性を示すと考えられた。

2.7.1.3　臨床試験で使用した分析法

血友病 A 患者を対象とした臨床試験では、血漿中 FⅧ濃度は凝固一段法及び合成基質法を用い測定した。

凝固一段法

FⅧは、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に基づく凝固一段法により定量できる。FⅧは、ヒト血液凝固第Ⅸa 因子（FⅨa）、カルシウム及びリン脂質の存在下で、ヒト血液凝固第Ⅹ因子（FⅩ）からヒト血液凝固第Ⅹa 因子（FⅩa）への変換における補助因子として機能する。

凝固一段法では、APTT 測定試薬として APTT-SP（HemosIL 社）及び標準血漿（Simens Behring 社）を使用し、比濁計として ACL Advance System（Instrumental Laboratory 社）を使用した。血漿検体を FⅧ欠乏血漿と混合し、APTT-SP リン脂質試薬と共に 37℃でインキュベートした後、塩化カルシウムを添加して凝固を開始させた。凝固時間と FⅧ濃度の対数値との間には逆相関関係が認められた。

標準血漿を用いて作成した、Levenberg-Marquardt 法を用いた 5 パラメータからなるロジスティック曲線によって近似した検量線を用いて、濁度の変化により測定した APTT から、血漿中 FⅧ濃度を求めた。

合成基質法

市販の BIOPHEN Factor Ⅷ:C 合成基質法キットを用いて、FⅧの補助因子活性を測定した。標準試料には STD0100RM4（Lot No.27NOW70、138.4IU/mL、Bayer 社）を使用した。

一定量の FⅨa、カルシウム及びリン脂質の存在下で、トロンビンにより活性化された FⅧは酵素複合体を形成し、その複合体がアッセイ系中に一定量以上存在する FⅩを FⅩa に変換させる。生成した FⅩa を血液凝固第Ⅹa 因子に特異的な発色性基質（SⅩa-11）と反応させ、遊離したパラニトロアニリン（pNA）の吸光度（波長 405nm）をプレートリーダー（Sunrise、Tecan 社）を用いて測定した。

FⅩa 活性は FⅧ量に比例し、一定量以上の FⅨa の存在下で FⅧは FⅩa 生成の律速因子となる。また、SⅩa-11 によって生成した pNA は FⅩa 活性と比例関係にあるため、FⅩa 活性を測定することにより、血漿試料中の FⅧ量が評価可能である。

血漿中 FⅧ濃度測定法の比較

試験 12954 の薬物動態評価では、上述した凝固一段法と合成基質法の 2 通りの測定法を用いた。両測定法で求めた血漿中 FⅧ濃度には平均 15%程度の差異が認められた（図 2.7.1.3- 1）。

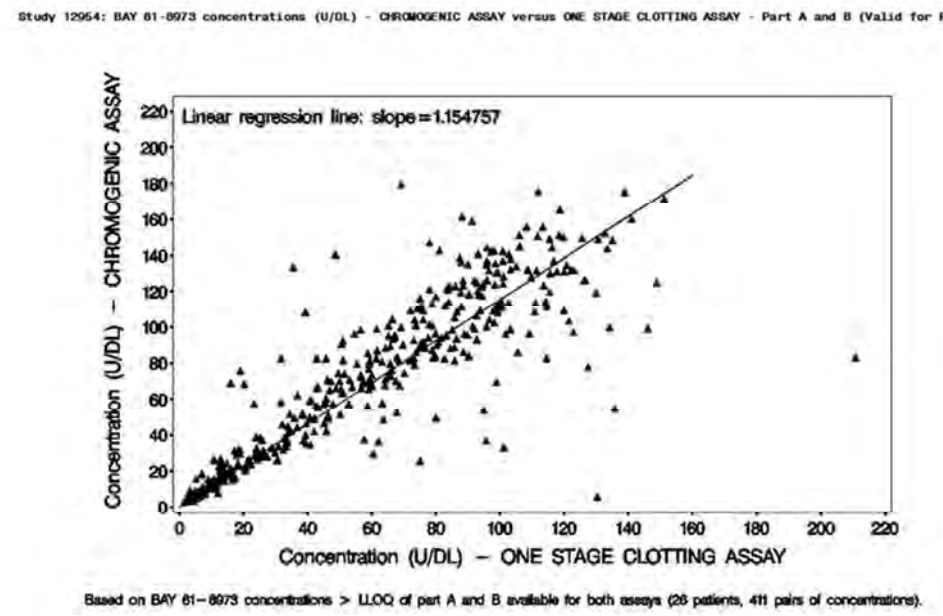


図 2.7.1.3- 1　合成基質法及び凝固一段法で求めた血漿中 FⅧ濃度の関係（試験 12954 パート A 及び B）

2.7.1.4　　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与製剤であるため、溶出試験、バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響に関する試験は実施していない。

2.7.1.5　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.6　　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 21 July 2011 (5.4.14 に添付)

2) EMEA, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 23 July 2009 (5.4.11 に添付)

2.7.2 臨床薬理試験の目次

2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.2.1 外国人患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 12954） 3
2.7.2.2.2 日本人患者における単回投与後の薬物動態（試験 14319） 18
2.7.2.2.3 外国人小児患者における薬物動態（試験 13400） 21
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.2.3.1 薬物動態特性 23
2.7.2.3.2 ノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析結果の比較 23
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（解析 17222） 25
2.7.2.3.4 内因性要因による影響 29
2.7.2.3.4.1 年齢及び体重 29
2.7.2.3.4.2 肝機能 31
2.7.2.3.4.3 腎機能 31
2.7.2.3.4.4 民族差 31
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 33
2.7.2.3.6 QT 間隔に対する影響 33
2.7.2.4 特別な試験 33
2.7.2.5 付録 33
参考文献一覧 33

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

BAY 81-8973 製剤（以下、本剤とする）の薬物動態を 3 つの臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）で検討した。試験 12954 では、12～61 歳の重症血友病 A 被験者 26 例から本剤（50IU/kg）の単回投与後の薬物動態の成績を得た。更に、単回投与後の薬物動態の評価と同じ欧州薬局方準拠の合成基質法で測定した表示力価（CS/EP）に基づく投与量による定期補充療法終了時（すなわち、6 又は 12 ヵ月目）に、外国人被験者 19 例から反復投与後の薬物動態の成績を得た。日本人被験者を含む試験 14319 では、50IU/kg 投与後の薬物動態の成績を日本人被験者 4 例から得た。試験 13400 パート A では、50IU/kg 投与後の薬物動態の成績を 6 歳未満の外国人小児被験者 5 例及び 6～12 歳の 10 例から得た。試験 12954 及び試験 14319 では、本剤投与後 48 時間まで経時的に 10 回採血し、凝固一段法及び合成基質法により血漿中ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）濃度を測定した。

試験 13400 パート A 計画時の欧州医薬品審査庁（EMEA）のガイドラインである Note for Guidance[1)] には薬物動態の成績の提出については記載されていなかったが、EMEA ガイドライン草案[2)] では、小児試験における薬物動態評価の対象被験者数を各年齢群（6 歳未満及び 6～12 歳）につき 13 例と規定し、同時に既存製剤のこれまで得られている薬物動態の成績の提出も要求していた。しかし、欧州医薬品庁（EMA）の小児医薬品委員会(Pediatric Committee)により承認された本剤の小児に対する臨床開発計画（Paediatric Investigation Plan）では薬物動態の評価を予定しておらず、本治験実施計画書では薬物動態の評価を任意とした。その結果、6 歳未満 5 例及び 6～12 歳 10 例の計 15 例の薬物動態の成績が得られた。小児における薬物動態の評価には少数点採血法が適用できることが知られているが[3)]、試験 13400 パート A では、小児被験者からの過度な採血を避けるため、本剤投与後 24 時間までに 4 検体を採取し、合成基質法のみで測定した。なお、採血時間は静脈内投与終了時を起点とした。また、各試験では、すべての被験者を対象に、標準的な薬物動態評価のための採血以外にも本剤投与前と本剤投与 20～30 分後に採血を実施し、これらの血漿中 FⅧ濃度成績は母集団薬物動態解析に含めた。

薬物動態評価を実施した臨床試験の一覧を表 2.7.2.1- 1 に示す。

肝障害又は腎障害患者等の特殊な集団に対する薬物動態評価は行わなかった（2.7.2.3.4.2 及び 2.7.2.3.4.3 参照）。

表 2.7.2.1- 1 本剤の薬物動態評価を実施した臨床試験の一覧

試験番号	被験者	試験の標題	薬物動態評価被験者数	試験の状況
試験 12954 5.3.5.1.1 2.7.6.1 A62366	曝露日数として 150 日以上の治療歴のある重症血友病 A 患者	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、血漿タンパクを含まないショ糖添加遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤（BAY 81-8973）の薬物動態、定期補充療法下での有効性及び安全性プロファイルを評価する 2 パート、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験	パート A：26（単回投与後の薬物動態） パート B：19（反復投与後の薬物動態）	完了
試験 14319 5.3.5.2.1 2.7.6.4 PH-37042	曝露日数として 150 日以上の治療歴のある重症血友病 A 患者	重症血友病 A 患者において BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、個体内クロスオーバー臨床試験	4	完了
試験 13400 5.3.5.2.3 2.7.6.6 A51496 5.3.3.2.1 PH-38067	曝露日数として 50 日以上の治療歴のある重症血友病 A 患者	小児重症血友病 A 患者を対象として BAY 81-8973 の定期補充療法下での安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、非対照、非盲検臨床試験	15	パート A：完了 パート B：進行中

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本剤の安全性及び有効性の評価を主要目的とした 3 つの臨床試験において、一部の被験者を対象とした薬物動態評価を行った。

2.7.2.2.1 外国人患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 12954）

参照項目：5.3.5.1.1 A62366

試験 12954 は、治療歴のある定期補充療法下の重症血友病 A 患者を対象として、本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性プロファイルを検討する国際多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験であった。

試験 12954 は 3 つのパート（パート A、B 及び C）と継続投与期間（任意参加）からなる。パート A の主目的は、最大 30 例の重症血友病 A 患者を対象として、本剤のコージネイト FS に対する薬物動態学的非劣性を生物学的同等性基準を用いて検証することであり、CS/EP に基づく投与量を両剤共に用いた。パート B では、重症血友病 A 患者を対象として、本剤を用いた 12 ヵ月間〔CS/EP 及び合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（CS/ADJ）に基づく投与量による各 6 ヵ月間のクロスオーバー〕の定期補充療法の安全性、忍容性及び有効性を検討した。パート B の CS/EP に基づく投与量による定期補充療法の期間（CS/EP 評価期間）における投与期間終了時（すなわち、6 又は 12 ヵ月目）に、パート A から移行した被験者において反復投与後の薬物動態を評価した。パート C は大手術施行例のみを対象とした。継続投与期間では、投与継続を希望する被験者に対し、定期補充療法を更に 1 年間継続した。

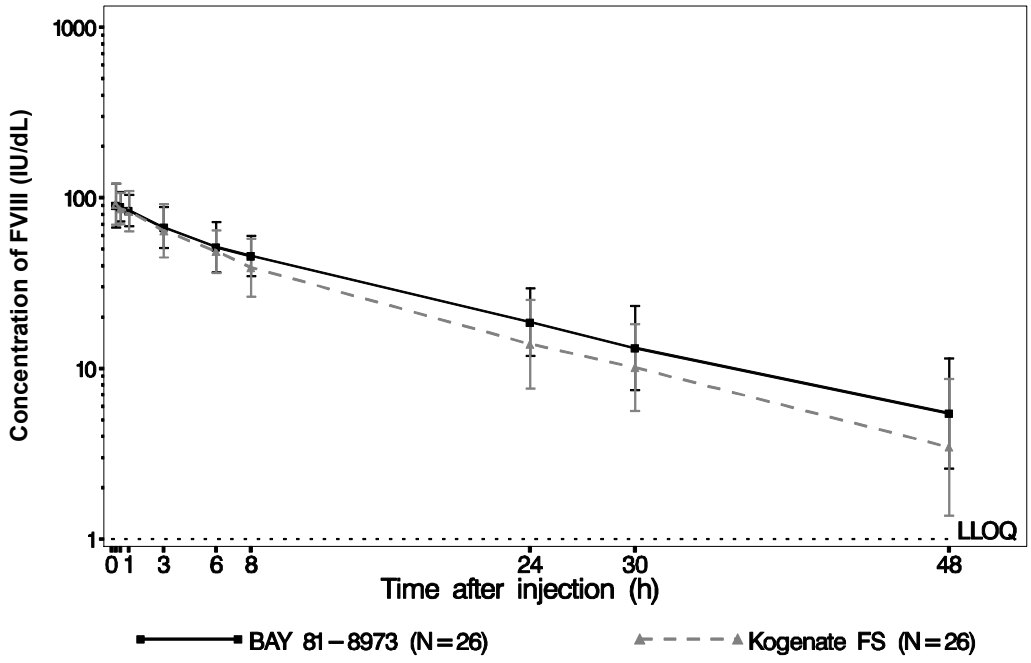
単回投与後の薬物動態の成績は、12～61 歳の重症血友病 A 被験者 26 例に本剤及びコージネイト FS を 50IU/kg を投与し、無作為化、クロスオーバーデザインの下で収集した。両剤の投与の間に 3 日以上の休薬期間を置いた。反復投与後の薬物動態評価は、CS/EP に基づく投与量による 6 ヵ月間の定期補充療法期間を終了した 19 例に対し、本剤 50IU/kg を投与することにより行った。

血漿中 FⅧ濃度の推移

本剤又はコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）を静脈内投与し、投与前と投与 0.25、0.5、1、3、6、8、24、30 及び 48 時間後の血漿中 FⅧ濃度を中央検査機関にて凝固一段法及び合成基質法により測定した。すべての薬物動態評価において、CS/EP に基づく投与量を両剤共に用いた。

全体集団

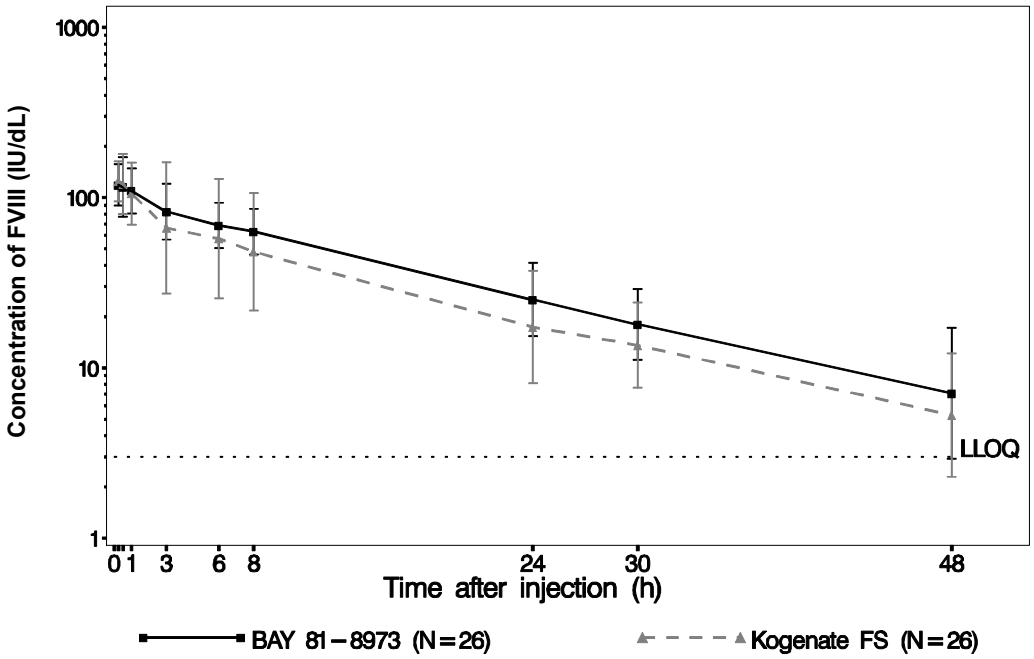
血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）の推移をそれぞれの測定法による結果ごとに図 2.7.2.2- 1（凝固一段法）及び図 2.7.2.2- 2（合成基質法）に示す。いずれの測定法を用いた場合でも、本剤投与 3～48 時間後の血漿中 FⅧ濃度はコージネイト FS 投与後に比べてやや高かった。



LLOQ：定量下限

Source：5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2- 1　本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度〔幾何平均値±幾何標準偏差（SD）、IU/dL〕の推移（凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2- 2 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移（合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）

部分集団解析

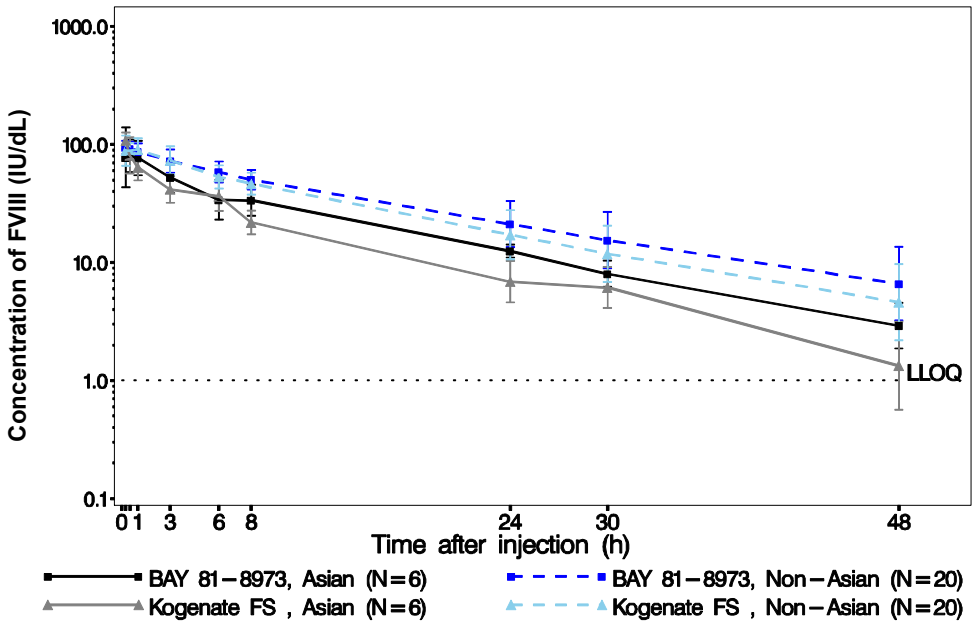
すべての薬物動態学的パラメータについて、民族（アジア人及び非アジア人）並びに年齢（18 歳以上及び 18 歳未満）による部分集団解析を実施した。

アジア人被験者は 6 例と少数であり、6 例中 3 例（50%）は小児被験者であった。また、小児被験者の 5 例中 3 例（60%）がアジア人であったため、これらの部分集団の解析結果の解釈には交絡に対して注意する必要がある（年齢及び民族の影響については 2.7.2.3.4 参照）。

アジア人及び非アジア人

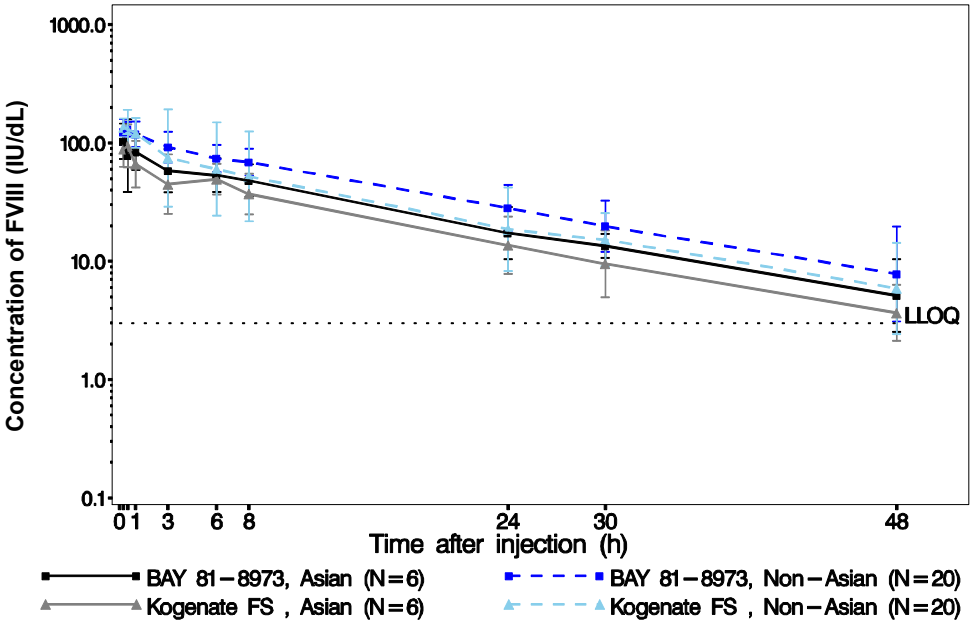
本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度推移について、全体集団で認められた傾向がアジア人又は非アジア人の部分集団でも同様にみられた。

アジア人及び非アジア人集団における血漿中 FⅧ濃度推移の比較では、いずれの測定法においても両剤共にアジア人集団（実線）では非アジア人集団（点線）に比べてわずかに速く減少した〔図 2.7.2.2- 3（凝固一段法）及び図 2.7.2.2- 4（合成基質法）〕。しかし、小児被験者の割合が、アジア人集団では 50%（6 例中 3 例）であるのに対し、非アジア人集団では 10%（20 例中 2 例）であったことから、この結果の解釈には交絡に対して注意する必要がある。



Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2- 3　本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕



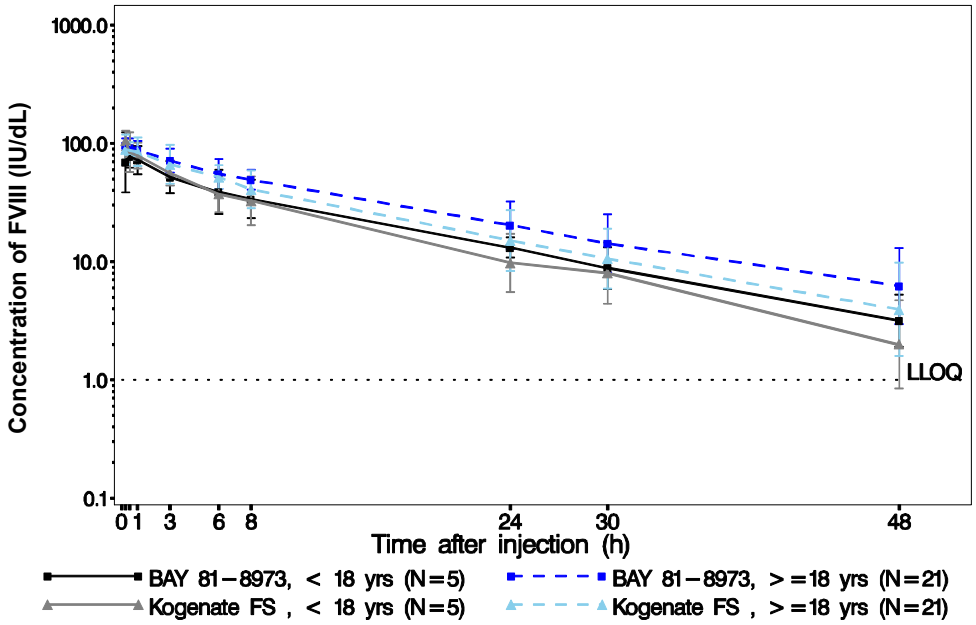
Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2- 4　本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

成人（18 歳以上）及び小児（12～17 歳）

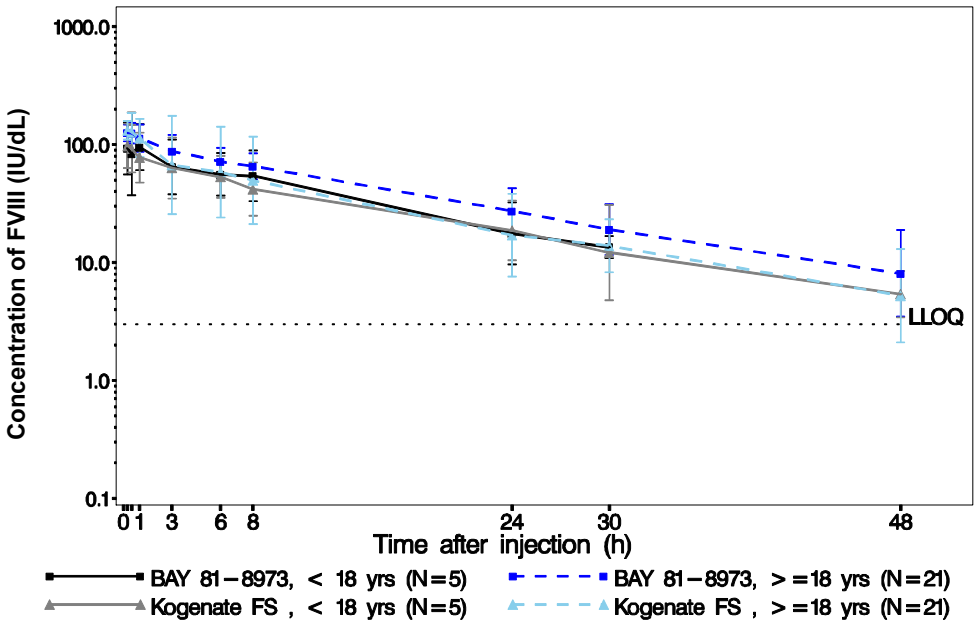
本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度推移について、全体集団で認められた傾向が成人及び小児被験者の部分集団でも同様にみられた。

成人及び小児被験者における血漿中 FⅧ濃度推移を比較した結果（図 2.7.2.2- 5 及び図 2.7.2.2- 6）は、アジア人及び非アジア人集団間の結果（図 2.7.2.2- 3 及び図 2.7.2.2- 4）と類似していたが、小児の 5 例中 3 例がアジア人被験者であり、この結果の解釈には交絡に対して注意する必要がある。



Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/3

図 2.7.2.2- 5　本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移〔部分集団解析（成人及び小児）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕



Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/3

図 2.7.2.2- 6　本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移〔部分集団解析（成人及び小児）：合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

単回投与後の薬物動態評価（試験 12954 パート A）

薬物動態学的パラメータは、Bayer 社のガイドラインに従い、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin（Version 4.1a：Pharsight Corporation）及び Automation Extension（Bayer 社）を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。

検討した血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータは、AUC、AUC(0-t_{last})、C_{max}、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、MRT_{IV}、CL 及び V_{ss} である。

薬物動態学的パラメータの算出には、凝固一段法及び合成基質法により測定された結果の両方を用いた。AUC 及び C_{max} については、製剤間比（本剤／コージネイト FS）とその 90%信頼区間（CI）を求め、生物学的同等性基準を用いて本剤のコージネイト FS に対する非劣性を検証した。更にすべてのパラメータに対して 95%CI を算出し、コージネイト FS と比較して本剤がより好ましい薬物動態特性を示すかどうかについて探索的に評価した。

<u>全体集団における薬物動態学的パラメータ</u>

試験 12954 パート A の薬物動態解析対象集団全体を対象とした解析結果を、表 2.7.2.2- 1（凝固一段法）及び表 2.7.2.2- 2（合成基質法）に示す。

凝固一段法と合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度から求めた本剤の AUC 及び C_{max} は、いずれの測定法を用いた場合においてもコージネイト FS に比べて非劣性であった。C_{max} に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%CI は、いずれの測定法を用いても、生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。AUC に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%CI は、凝固一段法で測定した場合で 1.13～1.25、合成基質法で測定した場合で 1.11～1.28 であった。一部の薬物動態

学的パラメータ（AUC、$t_{1/2}$、CL 及び MRT_{IV}）については、両製剤間に統計的有意差($p<0.02$)が認められ、本剤の薬物動態特性の方が好ましいことが示唆された。合成基質法で測定した場合、本剤はコージネイト FS と比較して AUC は 19%大きく、$t_{1/2}$ は 15%長く、CL は 16%低かった。

表 2.7.2.2- 1 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータの比較（凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=26) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	コージネイト FS (N=26) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	薬物動態学的パラメータの比と CI	
			最小二乗平均比［90%CI］	最小二乗平均比［95%CI］ (p 値) [a]
AUC［IU·h/dL］	1400 (37.9)	1180 (39.2)	1.19	1.19
	1490 ± 534	1260 ± 466	[1.13; 1.25]	[1.12; 1.27]
				<0.0001
AUC(0-t_{last})	1270 (32.4)	1090 (37.4)		1.17
［IU·h/dL］	1330 ± 404	1150 ± 400	NC	[1.09; 1.25]
				<0.0001
C_{max}［IU/dL］	96.6 (18.8)	101 (19.9)	0.95	0.95
	98.2 ± 17.9	103 ± 21.8	[0.88; 1.04]	[0.86; 1.05]
				0.3314
$C_{max,norm}$［kg/dL］	1.93 (18.8)	2.03 (19.9)		0.95
	1.96 ± 0.358	2.07 ± 0.436	NC	[0.86; 1.05]
				0.3314
$t_{1/2}$［h］	13.4 (26.0)	12.2 (24.9)		1.10
	13.8 ± 3.53	12.6 ± 3.04	NC	[1.02; 1.17]
				0.0111
MRT_{IV}［h］	18.4 (28.6)	16.1 (27.6)		1.14
	19.1 ± 5.30	16.7 ± 4.32	NC	[1.07; 1.21]
				0.0001
V_{ss}［dL/kg］	0.659 (21.8)	0.687 (27.7)		0.96
	0.675 ± 0.160	0.713 ± 0.210	NC	[0.87; 1.06]
				0.3801
CL［dL/h/kg］	0.0358 (37.9)	0.0425 (39.2)		0.84
	0.0382 ± 0.0144	0.0455 ± 0.0171	NC	[0.79; 0.90]
				<0.0001

NC = 算出せず
比 = BAY 81-8973／コージネイト FS

a: 探索的 CI 及び p 値

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

表 2.7.2.2- 2 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータの比較（合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=26) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	コージネイト FS (N=26) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	薬物動態学的パラメータの比と CI	
			最小二乗平均比 ［90%CI］	最小二乗平均比 ［95%CI］ (p 値) [a]
AUC ［IU·h/dL］	1890 (36.1)	1580 (39.9)	1.19	1.19
	2000 ± 688	1700 ± 655	［1.11; 1.28］	［1.09; 1.30］
				0.0003
AUC(0-t_{last})	1670 (35.3)	1450 (38.1)		1.15
［IU·h/dL］	1760 ± 578	1550 ± 557	NC	［1.05; 1.25］
				0.0037
C_{max} ［IU/dL］	130 (23.0)	136 (23.8)	0.96	0.96
	133 ± 26.0	139 ± 28.8	［0.86; 1.06］	［0.85; 1.08］
				0.4503
$C_{max,norm}$ ［kg/dL］	2.60 (23.0)	2.72 (23.8)		0.96
	2.66 ± 0.520	2.79 ± 0.575	NC	［0.85; 1.08］
				0.4503
$t_{1/2}$ ［h］	13.8 (28.0)	12.0 (28.2)		1.15
	14.3 ± 3.81	12.4 ± 3.22	NC	［1.06; 1.24］
				0.0016
MRT_{IV} ［h］	19.3 (26.8)	16.5 (27.4)		1.17
	19.9 ± 4.94	17.1 ± 4.30	NC	［1.09; 1.25］
				<0.0001
V_{ss} ［dL/kg］	0.511 (31.0)	0.521 (32.0)		0.98
	0.537 ± 0.203	0.551 ± 0.229	NC	［0.89; 1.08］
				0.6661
CL ［dL/h/kg］	0.0265 (36.1)	0.0316 (39.9)		0.84
	0.0281 ± 0.0101	0.0339 ± 0.0129	NC	［0.77; 0.91］
				0.0003

NC = 算出せず
比 = BAY 81-8973／コージネイト FS
a: 探索的 CI 及び p 値
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

部分集団解析

アジア人及び非アジア人

全体集団と同様の傾向がアジア人及び非アジア人集団でも認められた。すなわち、凝固一段法及び合成基質法のいずれの測定法でも、コージネイト FS 投与後に比べて本剤投与後の AUC、AUC(0-t_{last})は大きく、$t_{1/2}$ 及び MRT_{IV} は長く、CL はわずかに低かった。アジア人及び非アジア人集団における血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2- 3 及び表 2.7.2.2- 5 に示す。

凝固一段法及び合成基質法により求めた血漿中 FⅧ濃度の AUC 及び C_{max} の製剤間比（本剤／コージネイト FS）とその 90%CI を算出した（表 2.7.2.2- 4 及び表 2.7.2.2- 6）。アジア人及

び非アジア人集団共に、本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の AUC はコージネイト FS 投与後よりも約 15～30%大きかった。

アジア人と非アジア人集団の比較（表 2.7.2.2- 3 及び表 2.7.2.2- 5）では、アジア人集団における両製剤投与後の AUC が非アジア人集団に比べて小さく、アジア人集団では FⅧの CL が高いことが示された。ただし、CL が成人被験者に比べて高いことが知られている小児被験者[4)] の割合が、アジア人集団では 50%であるのに対し、非アジア人集団では 10%であったことから、この結果の解釈には交絡に対して注意する必要がある。

表 2.7.2.2- 3 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	アジア人(N = 6)		非アジア人(N = 20)	
	BAY 81-8973	コージネイト FS	BAY 81-8973	コージネイト FS
	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	
AUC［IU·h/dL］	954 (22.5)	733 (13.9)	1570 (33.0)	1360 (31.0)
	973 ± 189	738 ± 99.0	1640 ± 507	1410 ± 416
$AUC(0-t_{last})$	905 (22.2)	666 (12.5)	1410 (27.2)	1260 (27.0)
［IU·h/dL］	922 ± 180	671 ± 84.7	1450 ± 372	1300 ± 335
C_{max}［IU/dL］	98.8 (33.5)	104 (19.8)	95.9 (13.2)	101 (20.4)
	103 ± 31.2	105 ± 21.5	96.7 ± 12.5	103 ± 22.4
$C_{max,norm}$［kg/dL］	1.98 (33.5)	2.07 (19.8)	1.92 (13.2)	2.01 (20.4)
	2.06 ± 0.625	2.11 ± 0.430	1.93 ± 0.249	2.05 ± 0.448
$t_{1/2}$［h］	11.4 (12.7)	12.2 (26.6)	14.0 (27.2)	12.2 (25.2)
	11.5 ± 1.44	12.6 ± 3.48	14.5 ± 3.69	12.5 ± 2.99
MRT_{IV}［h］	15.4 (13.7)	14.7 (23.3)	19.4 (30.0)	16.6 (28.7)
	15.6 ± 2.10	15.1 ± 3.42	20.2 ± 5.53	17.2 ± 4.52
V_{ss}［dL/kg］	0.809 (28.1)	1.00 (16.3)	0.620 (15.6)	0.613 (17.8)
	0.835 ± 0.232	1.02 ± 0.175	0.627 ± 0.0955	0.622 ± 0.110
CL［dL/h/kg］	0.0524 (22.5)	0.0682 (13.9)	0.0319 (33.0)	0.0369 (31.0)
	0.0536 ± 0.0136	0.0688 ± 0.00977	0.0336 ± 0.0112	0.0386 ± 0.0118

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/5

表 2.7.2.2- 4 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の AUC 比及び C_{max} 比〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	製剤間比（BAY 81-8973 / コージネイト FS）［90%CI］	
	アジア人 (N = 6)	非アジア人 (N = 20)
AUC［IU·h/dL］	1.30 [1.04; 1.63]	1.16 [1.11; 1.21]
C_{max}［IU/dL］	0.95 [0.66; 1.38]	0.95 [0.89; 1.03]

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/14, Table 14.4/17

表 2.7.2.2- 5 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	アジア人(N = 6)		非アジア人(N = 20)	
	BAY 81-8973	コージネイト FS	BAY 81-8973	コージネイト FS
	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	
AUC［IU·h/dL］	1420 (20.2)	1080 (27.4)	2060 (35.3)	1780 (34.8)
	1440 ± 279	1110 ± 310	2170 ± 688	1880 ± 630
$AUC(0-t_{last})$	1240 (22.9)	998 (30.4)	1820 (33.4)	1630 (32.0)
［IU·h/dL］	1270 ± 276	1040 ± 314	1910 ± 566	1700 ± 524
C_{max}［IU/dL］	120 (42.5)	107 (30.5)	133 (14.6)	146 (15.8)
	127 ± 43.4	110 ± 26.6	135 ± 19.5	148 ± 23.6
$C_{max,norm}$［kg/dL］	2.39 (42.5)	2.14 (30.5)	2.67 (14.6)	2.93 (15.8)
	2.54 ± 0.867	2.21 ± 0.532	2.69 ± 0.390	2.96 ± 0.471
$t_{1/2}$［h］	14.2 (30.5)	11.6 (23.9)	13.6 (28.1)	12.1 (29.9)
	14.8 ± 4.80	11.9 ± 2.91	14.1 ± 3.59	12.6 ± 3.36
MRT_{IV}［h］	19.9 (24.8)	16.5 (23.4)	19.1 (28.0)	16.5 (29.1)
	20.4 ± 5.09	16.9 ± 4.25	19.8 ± 5.02	17.1 ± 4.42
V_{ss}［dL/kg］	0.700 (39.0)	0.766 (37.4)	0.465 (20.9)	0.464 (18.2)
	0.745 ± 0.310	0.815 ± 0.355	0.475 ± 0.105	0.471 ± 0.0837
CL［dL/h/kg］	0.0352 (20.2)	0.0464 (27.4)	0.0243 (35.3)	0.0281 (34.8)
	0.0358 ± 0.00730	0.0478 ± 0.0122	0.0258 ± 0.00980	0.0297 ± 0.0100

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/5

表 2.7.2.2- 6 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の AUC 比及び Cmax 比〔部分集団解析（アジア人及び非アジア人）：合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	製剤間比（BAY 81-8973 / コージネイト FS）［90%CI］	
	アジア人（N = 6）	非アジア人（N = 20）
AUC［IU·h/dL］	1.32 ［0.91; 1.92］	1.16 ［1.10; 1.22］
C_{max}［IU/dL］	1.12 ［0.76; 1.65］	0.91 ［0.86; 0.97］

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/14, Table 14.4/17

小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）

全体集団と同様の傾向が小児及び成人被験者でも認められた。すなわち、凝固一段法及び合成基質法のいずれの測定法でも、コージネイト FS 投与後の結果に比べて、本剤投与後の AUC 及び $AUC(0-t_{last})$が大きく、$t_{1/2}$ 及び MRT_{IV} が長く、CL がわずかに低かった。小児及び成人被験者における血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2- 7 及び表 2.7.2.2- 9 に示す。

凝固一段法及び合成基質法により求めた血漿中 FⅧ濃度の AUC 及び C_{max} の製剤間比（本剤／コージネイト FS）とその 90%CI を算出した（表 2.7.2.2- 8 及び表 2.7.2.2- 10）。

小児と成人被験者の比較では、両群にいくつかの薬物動態学的パラメータに差異が認められた。小児における AUC は明らかに小さく、小児被験者の CL は成人被験者に比べて高いことが示唆された（表 2.7.2.2- 7 及び表 2.7.2.2- 9）。前述のとおり小児の 5 例中 3 例がアジア人被験者で

あり、この結果の解釈には交絡に対して注意する必要があるが、小児被験者では CL が成人被験者に比べて高いことが知られている[4]。

表 2.7.2.2- 7 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ〔部分集団解析（小児及び成人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	小児（12～17 歳）(N = 5)		成人（18 歳以上）(N = 21)	
	BAY 81-8973	コージネイト FS	BAY 81-8973	コージネイト FS
	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	
AUC［IU·h/dL］	980（30.6） 1010 ± 287	933（33.7） 977 ± 353	1520（34.2） 1600 ± 520	1240（38.9） 1330 ± 472
$AUC(0-t_{last})$［IU·h/dL］	925（29.7） 956 ± 265	877（35.8） 922 ± 347	1370（28.2） 1420 ± 383	1140（36.6） 1210 ± 399
C_{max}［IU/dL］	88.4（30.8） 91.7 ± 28.7	107（20.3） 109 ± 22.2	98.6（15.1） 99.7 ± 14.9	99.9（20.1） 102 ± 22.0
$C_{max,norm}$［kg/dL］	1.77（30.8） 1.83 ± 0.574	2.14（20.3） 2.18 ± 0.443	1.97（15.1） 1.99 ± 0.299	2.00（20.1） 2.04 ± 0.441
$t_{1/2}$［h］	11.7（9.78） 11.7 ± 1.11	10.9（21.3） 11.1 ± 2.56	13.8（27.7） 14.3 ± 3.74	12.5（25.4） 12.9 ± 3.08
MRT_{IV}［h］	16.1（4.89） 16.1 ± 0.784	14.3（13.8） 14.4 ± 2.01	19.0（31.1） 19.8 ± 5.67	16.6（29.5） 17.3 ± 4.57
V_{ss}［dL/kg］	0.822（27.7） 0.847 ± 0.239	0.766（27.4） 0.787 ± 0.197	0.625（17.0） 0.634 ± 0.107	0.669（27.8） 0.695 ± 0.214
CL［dL/h/kg］	0.0510（30.6） 0.0530 ± 0.0168	0.0536（33.7） 0.0558 ± 0.0164	0.0329（34.2） 0.0347 ± 0.0116	0.0402（38.9） 0.0431 ± 0.0168

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/6

表 2.7.2.2- 8 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の AUC 比及び C_{max} 比〔部分集団解析（小児及び成人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	製剤間比（BAY 81-8973 / コージネイト FS）［90%CI］	
	小児（12～17 歳）(N = 5)	成人（18 歳以上）(N = 21)
AUC［IU·h/dL］	1.10［0.94; 1.29］	1.23［1.17; 1.30］
C_{max}［IU/dL］	0.71［0.53; 0.95］	0.98［0.90; 1.07］

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/15, Table 14.4/18

表 2.7.2.2- 9 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ〔部分集団解析（小児及び成人）：合成基質法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

パラメータ［単位］	小児（12～17 歳）(N = 5)		成人（18 歳以上）(N = 21)	
	BAY 81-8973	コージネイト FS	BAY 81-8973	コージネイト FS
	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	
AUC［IU·h/dL］	1520（30.1） 1570 ± 448	1350（38.8） 1420 ± 525	1990（35.9） 2100 ± 703	1650（40.0） 1770 ± 676
$AUC(0-t_{last})$［IU·h/dL］	1290（33.0） 1350 ± 441	1240（41.1） 1320 ± 494	1770（33.4） 1860 ± 570	1510（37.4） 1600 ± 568
C_{max}［IU/dL］	124（46.4） 133 ± 46.3	113（38.1） 119 ± 34.7	132（15.8） 133 ± 20.4	142（17.7） 144 ± 25.7
$C_{max,norm}$［kg/dL］	2.48（46.4） 2.65 ± 0.927	2.26（38.1） 2.37 ± 0.693	2.63（15.8） 2.66 ± 0.407	2.85（17.7） 2.89 ± 0.513
$t_{1/2}$［h］	13.7（35.9） 14.4 ± 5.54	13.0（17.3） 13.1 ± 2.40	13.8（27.0） 14.2 ± 3.46	11.8（30.3） 12.3 ± 3.41
MRT_{IV}［h］	19.2（28.4） 19.8 ± 5.84	18.2（19.9） 18.5 ± 3.91	19.3（27.2） 19.9 ± 4.86	16.1（28.8） 16.7 ± 4.41
V_{ss}［dL/kg］	0.632（57.6） 0.711 ± 0.391	0.674（51.5） 0.751 ± 0.440	0.485（21.1） 0.496 ± 0.108	0.490（23.6） 0.503 ± 0.120
CL［dL/h/kg］	0.0329（30.1） 0.0341 ± 0.0100	0.0371（38.8） 0.0392 ± 0.0147	0.0251（35.9） 0.0267 ± 0.00983	0.0304（40.0） 0.0326 ± 0.0125

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/6

表 2.7.2.2- 10 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の AUC 比及び C_{max} 比〔部分集団解析（小児及び成人）：凝固一段法：試験 12954 パート A、薬物動態解析対象集団〕

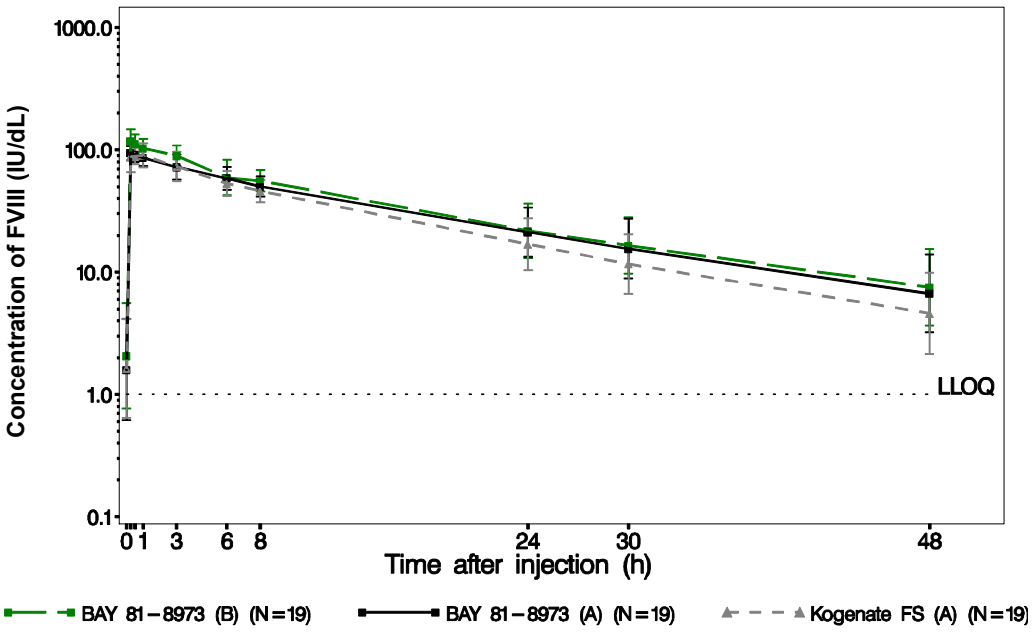
パラメータ［単位］	製剤間比（BAY 81-8973 / コージネイト FS）［90%CI］	
	小児（12～17 歳）(N = 5)	成人（18 歳以上）(N = 21)
AUC［IU·h/dL］	1.21［0.76; 1.94］	1.22［1.14; 1.31］
C_{max}［IU/dL］	1.44［0.75; 2.76］	0.93［0.86; 1.00］

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/15, Table 14.4/18

反復投与後の薬物動態評価（試験 12954 パート B）

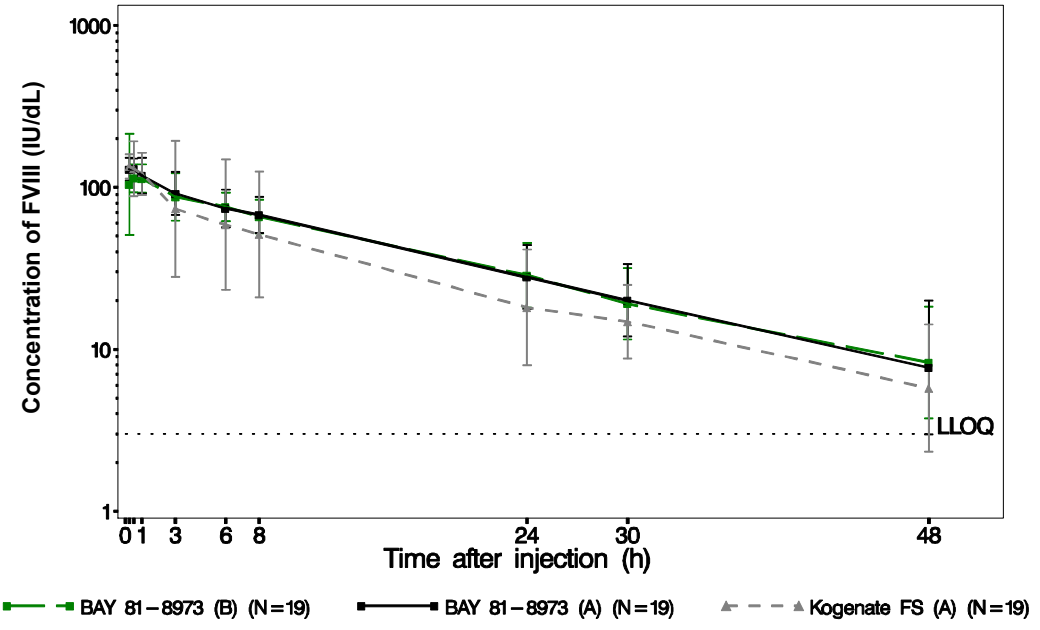
パート A の被験者 26 例中 19 例がパート B に継続的に参加し、本剤（50IU/kg）単回及び反復投与後の薬物動態の成績の両方が得られた。パート B に参加したアジア人被験者はいなかった。

19 例における本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度プロファイルは、いずれの測定法でも、パート A（単回）及びパート B（反復）でおおむね同様であり、血漿中 FⅧ濃度に 6 ヵ月間の反復投与の影響は認められなかった（図 2.7.2.2- 7 及び図 2.7.2.2- 8）。参考のため、図中にはパート A において同被験者集団で得られたコージネイト FS 単回投与後の結果も示す（パート B ではコージネイト FS を投与していない）。



Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/14

図 2.7.2.2- 7　パート A（単回）及びパート B（反復）における本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移（凝固一段法：試験 12954 パート A 及び B、薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1　A62366/Figure 14.4/14

図 2.7.2.2- 8　パート A（単回）及びパート B（反復）における本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移（合成基質法：試験 12954 パート A 及び B、薬物動態解析対象集団）

パート A（単回）及びパート B（反復）で算出された血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2- 11 及び表 2.7.2.2- 12 に示す。参考のため、表中にはパート A において同被験者集団で得られたコージネイト FS 単回投与後の結果も示す。

表 2.7.2.2- 11 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）の単回（パート A）及び反復（パート B）投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ（凝固一段法：試験 12954 パート A 及び B、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=19) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		コージネイト FS (N=19) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD
	パート B（反復）	パート A（単回）	パート A（単回）
AUC［IU·h/dL］	1730 (34.6)	1580 (33.9)	1340 (31.7)
	1820 ± 607	1660 ± 517	1410 ± 425
AUC(0-t_{last})	1560 (29.0)	1410 (27.9)	1250 (27.5)
［IU·h/dL］	1620 ± 458	1460 ± 381	1290 ± 341
C_{max}［IU/dL］	120 (22.0)	95.7 (13.5)	101 (21.0)
	123 ± 28.9	96.5 ± 12.8	103 ± 23.0
$C_{max,norm}$［kg/dL］	2.41 (20.9)	1.91 (13.5)	2.01 (21.0)
	2.46 ± 0.559	1.93 ± 0.255	2.06 ± 0.460
$t_{1/2}$［h］	13.8 (27.4)	14.1 (27.7)	12.3 (25.7)
	14.3 ± 3.64	14.6 ± 3.74	12.6 ± 3.04
MRT_{IV}［h］	18.8 (30.1)	19.6 (30.6)	16.6 (29.6)
	19.5 ± 5.39	20.4 ± 5.62	17.3 ± 4.63
V_{ss}［dL/kg］	0.541 (14.3)	0.621 (16.0)	0.618 (17.8)
	0.546 ± 0.0790	0.628 ± 0.0978	0.627 ± 0.111
CL［dL/h/kg］	0.0288 (33.1)	0.0317 (33.9)	0.0372 (31.7)
	0.0303 ± 0.00965	0.0335 ± 0.0115	0.0389 ± 0.0120

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/21

表 2.7.2.2- 12 本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）の単回（パート A）及び反復（パート B）投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ（合成基質法：試験 12954 パート A 及び B、薬物動態解析対象集団）

パラメータ［単位］	BAY 81-8973 (N=19) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD		コージネイト FS (N=19) 幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD
	パート B（反復）	パート A（単回）	パート A（単回）
AUC［IU·h/dL］	2010 (31.8)	2050 (36.3)	1760 (35.4)
	2100 ± 638	2170 ± 707	1860 ± 643
AUC(0-t_{last})	1810 (29.0)	1810 (34.3)	1610 (32.4)
［IU·h/dL］	1870 ± 512	1900 ± 581	1690 ± 533
C_{max}［IU/dL］	127 (18.6)	134 (15.0)	146 (16.2)
	129 ± 23.9	135 ± 20.0	148 ± 24.2
$C_{max,norm}$［kg/dL］	2.55 (17.0)	2.67 (15.0)	2.92 (16.2)
	2.58 ± 0.447	2.70 ± 0.399	2.96 ± 0.484
$t_{1/2}$［h］	13.2 (28.8)	13.8 (28.6)	12.0 (30.6)
	13.7 ± 3.57	14.2 ± 3.65	12.5 ± 3.44
MRT_{IV}［h］	18.9 (28.2)	19.2 (28.6)	16.4 (29.7)
	19.5 ± 4.91	19.9 ± 5.12	17.0 ± 4.52
V_{ss}［dL/kg］	0.467 (15.8)	0.468 (21.2)	0.466 (18.6)
	0.472 ± 0.0759	0.478 ± 0.107	0.473 ± 0.0856
CL［dL/h/kg］	0.0248 (30.5)	0.0243 (36.3)	0.0284 (35.4)
	0.0258 ± 0.00796	0.0259 ± 0.0101	0.0300 ± 0.0102

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/21

結論

- 本剤（50IU/kg）単回投与後の AUC 及び C_{max} は、コージネイト FS と比べて非劣性であった。
- 本剤投与後に凝固一段法及び合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度の薬物動態特性は、コージネイト FS よりも好ましいものであった。すなわち、AUC は大きく、$t_{1/2}$ 及び MRT_{IV} は長く、CL は低かった（いずれも分散分析による探索的 p 値は＜0.02）。一方、C_{max} 及び V_{ss} 値は両剤で同程度であった（いずれも探索的 p 値は＞0.3）。
- 部分集団解析（アジア人及び非アジア人、小児及び成人）では、成人被験者と薬物動態プロファイルが若干異なる小児被験者の割合がアジア人集団で 50%であったのに対して非アジア人集団では 10%であったことから、本結果のみからアジア人と非アジア人集団の差異について結論付けることはできなかった。12～17 歳の小児被験者における AUC は 18 歳以上の成人被験者に比べ、約 25～30%低かった。
- 本剤（50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態特性は、6～12 ヵ月の定期補充療法による長期投与の影響を受けなかった。

2.7.2.2.2 日本人患者における単回投与後の薬物動態（試験 14319）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-37042

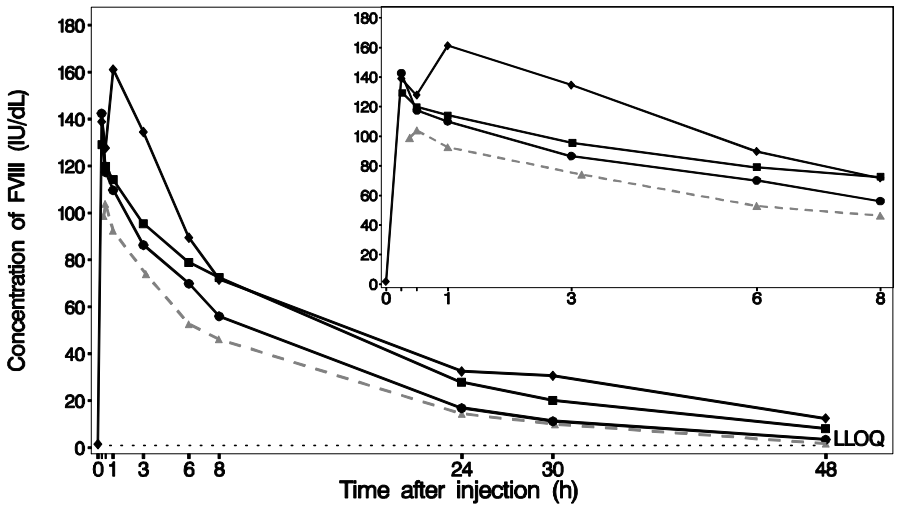
試験 14319 は、治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として本剤を用いた定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証する国際多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー、第Ⅱ/Ⅲ相試験であった。

80 例の被験者を 6 投与群のいずれかに割付け、12 ヵ月間の定期補充療法又は出血時補充療法のいずれかを行った。各被験者は、CS/EP 又は CS/ADJ のいずれかの表示力価に基づく本剤の投与量による定期補充療法又は出血時補充療法を 6 ヵ月間受けた後、もう一方の表示力価に基づく投与量で同一の補充療法を 6 ヵ月間受けた。定期補充療法の場合には、前半と後半の投与期間の間に 2～3 日間の休薬期間を置いた。日本の一部施設で組入れた日本人被験者を対象として、本剤（50IU/kg）単回投与後の薬物動態を評価した。

日本人被験者 4 例が薬物動態評価に参加した。4 例には、本来、CS/EP に基づく投与量 50IU/kg で本剤を投与する予定であったが、1 例（被験者番号 200020002）に対し、CS/ADJ に基づく投与量で本剤が投与された。当該被験者については、CS/ADJ に基づく投与量 50IU/kg を CS/EP に基づく投与量に換算した 65.8IU/kg を用いて薬物動態学的パラメータを計算した。したがって、4 例に投与された CS/EP に基づく実際の投与量は 51.1～65.8IU/kg となる。投与後の血漿中 FⅧ濃度は、凝固一段法及び合成基質法により測定した。本剤は 10 分間にわたって静脈内投与するように規定されていたが、1 例（被験者番号 200020001）に対しては 30 分間にわたって静脈内投与が行われた。

血漿中 FⅧ濃度の推移

血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2- 9（凝固一段法）及び図 2.7.2.2- 10（合成基質法）に示す。CS/ADJ に基づく投与量で本剤の投与を受けた被験者（被験者番号 200020002）における薬物動態プロファイルも、CS/EP に基づく投与量で本剤の投与を受けた他の 3 例と同程度であった。

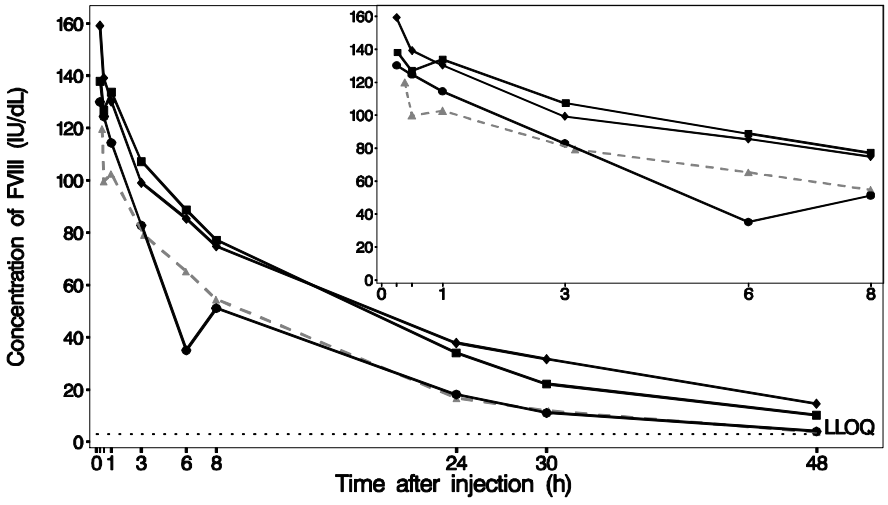


▲--------▲ SID 200020001 （静脈内投与時間：30 分、CS/EP）
■ ———— ■ SID 200020002 （静脈内投与時間：10 分、CS/ADJ）
♦ ———— ♦ SID 200050001 （静脈内投与時間：10 分、CS/EP）
● ———— ● SID 200050003 （静脈内投与時間：10 分、CS/EP）

横軸は投与終了後からの時間を表示。

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2- 9 日本人被験者における本剤（50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）の推移（凝固一段法：試験 14319、薬物動態解析対象集団）



▲--------▲ SID 200020001 （静脈内投与時間：30 分、CS/EP）
■ ———— ■ SID 200020002 （静脈内投与時間：10 分、CS/ADJ）
♦ ———— ♦ SID 200050001 （静脈内投与時間：10 分、CS/EP）
● ———— ● SID 200050003 （静脈内投与時間：10 分、CS/EP）

横軸は投与終了後からの時間を表示。

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Figure 14.4/2

図 2.7.2.2- 10 日本人被験者における本剤（50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）の推移（合成基質法：試験 14319、薬物動態解析対象集団）

薬物動態学的パラメータの評価

薬物動態学的パラメータは、Bayer 社のガイドラインに従い、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin (Version 4.1a : Pharsight Corporation) 及び Automation Extension (Bayer 社) を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。

検討した血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータは、AUC、AUC_{norm}、$AUC(0-t_{last})$、C_{max}、$C_{max,norm}$、$t_{1/2}$、MRT_{IV}、CL 及び V_{ss} であった。

薬物動態学的パラメータの算出には、凝固一段法及び合成基質法により測定された結果の両方を用いた（表 2.7.2.2- 13）。凝固一段法により測定された血漿中 FⅧ濃度から求めた AUC 及び C_{max} は、合成基質法により測定された結果に比べてやや低値であった。

表 2.7.2.2- 13 日本人被験者における本剤（50IU/kg）単回投与後の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ（凝固一段法及び合成基質法：試験 14319、薬物動態解析対象集団、N＝4）

パラメータ［単位］	凝固一段法	合成基質法
	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD	幾何平均値（%CV） 算術平均値 ± SD
AUC［IU·h/dL］	1730 (35.5) 1800 ± 617	1850 (34.9) 1930 ± 643
AUC_{norm}［kg·h/dL］	31.5 (33.1) 32.8 ± 11.5	33.7 (30.7) 34.9 ± 11.2
$AUC(0-t_{last})$［IU·h/dL］	1620 (30.6) 1670 ± 495	1700 (30.0) 1760 ± 507
C_{max}［IU/dL］	132 (18.7) 134 ± 24.1	136 (12.0) 137 ± 16.7
$C_{max,norm}$［kg/dL］	2.42 (22.9) 2.46 ± 0.557	2.48 (16.0) 2.50 ± 0.409
$t_{1/2}$［h］	11.6 (28.4) 11.9 ± 3.34	12.8 (23.0) 13.0 ± 3.05
MRT_{IV}［h］	16.2 (24.7) 16.6 ± 4.07	17.8 (23.6) 18.1 ± 4.37
V_{ss}［dL/kg］	0.515 (13.5) 0.518 ± 0.0684	0.527 (8.39) 0.529 ± 0.0436
CL［dL/h/kg］	0.0318 (33.1) 0.0329 ± 0.00959	0.0297 (30.7) 0.0306 ± 0.00838

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.4/2

結論

試験 14319 の薬物動態評価対象は日本人被験者 4 例のみであった。血漿中 FⅧ濃度を合成基質法で測定したときの AUC は 1,850IU·h/dL、C_{max} は 136IU/dL、$t_{1/2}$ は 12.8 時間であった。凝固一段法でのパラメータは、$t_{1/2}$ を除き、合成基質法に比べてやや低値であった。

2.7.2.2.3　外国人小児患者における薬物動態（試験 13400）

参照項目：5.3.5.2.3　A51496、5.3.3.2.1　PH-38067

試験 13400 は、小児重症血友病 A 患者を対象として本剤の定期補充療法下での安全性及び有効性を検討する国際多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験であった。

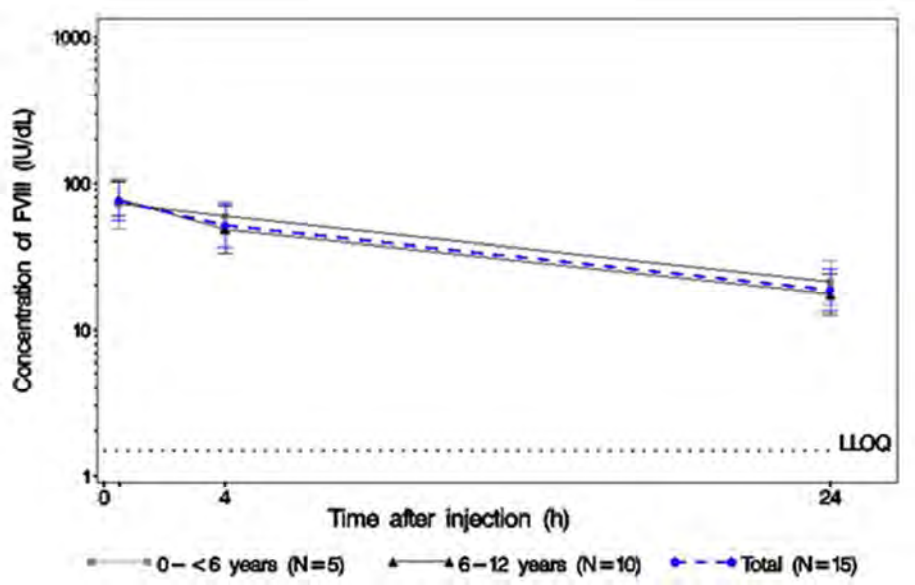
試験 13400 は、12 歳以下の治療歴のある患者 50 例を対象とするパート A と治療歴のない患者 25 例以上を対象とするパート B の 2 つのパートからなる。パート A は既に終了したが、パート B は進行中である。いずれのパートの被験者も、各パート終了後、曝露日数が 100 日以上に達するまで、又は医薬品製造販売承認取得時まで投与を継続する継続投与期間に参加することができた。パート A 及びパート B 共に本剤を用いた定期補充療法を実施した。パート A では本剤 25～50IU/kg を週 2 回以上投与した。パート B では本剤 15～50IU/kg（最小用量 250IU）の週 1 回以上の定期補充療法、又は被験者の初発の出血に対する治療として本剤投与を開始した。試験期間中、本剤は定期補充療法による出血の抑制のほか、出血時及び手術時にも投与された。その際の投与量は治験責任（分担）医師が決定した。

薬物動態評価は、パート A 及び継続投与期間において、薬物動態評価に適した被験者が任意参加し、少数点採血法により行った。

本剤 50IU/kg を 1～10 分間にわたって静脈内投与した 15 例（6 歳未満が 5 例、6～12 歳が 10 例）から、投与前、投与終了時点から 20～30 分、4 時間及び 24 時間後に血液検体を採取し、合成基質法のみにより血漿中 FⅧ濃度を測定した。測定値から、C_{max}、$C_{max,norm}$、t_{max}、V_{ss}、AUC、$t_{1/2}$、MRT_{IV}及び CL を求めた。

血漿中 FⅧ濃度の推移

合成基質法で測定された血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2- 11 に示す。



Source: 5.3.3.2.1　PH-38067/Figure 7-1

図 2.7.2.2- 11　本剤（50IU/kg）投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値±幾何 SD、IU/dL）の推移（合成基質法：試験 13400、薬物動態解析対象集団）

薬物動態学的パラメータ

薬物動態学的パラメータは、Bayer 社のガイドラインに従い、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin (Version 4.1a：Pharsight Corporation) 及び Automation Extension (Bayer 社) を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。年齢群別の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2- 14 に示す。

表 2.7.2.2- 14 本剤 (50IU/kg) 投与後の年齢群別の血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータ (合成基質法：試験 13400、薬物動態解析対象集団)

パラメータ [単位]	6 歳未満 N = 5	6～12 歳 N = 10	全体集団 N = 15
	幾何平均値 (%CV) [最小値; 最大値]	幾何平均値 (%CV) [最小値; 最大値]	幾何平均値 (%CV) [最小値; 最大値]
AUC [IU·h/dL] [a]	1330 (29.4) [975; 1790]	1160 (34.7) [673; 2020]	1200 (32.8) [673; 2020]
$AUC(0\text{-}t_{last})$ [IU·h/dL]	964 (20.9) [791; 1350]	854 (31.3) [515; 1300]	889 (28.1) [515; 1350]
$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$ [kg·h/dL]	19.6 (17.9) [17.2; 26.3]	17.1 (31.4) [10.3; 25.9]	17.9 (27.7) [10.3; 26.3]
AUC_{norm} [kg·h/dL] [a]	27.2 (25.1) [21.5; 34.9]	23.2 (34.8) [13.5; 40.3]	24.2 (32.2) [13.5; 40.3]
C_{max} [IU/dL]	74.2 (40.5) [43.6; 120]	79.8 (23.5) [51.0; 111]	77.9 (28.7) [43.6; 120]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	1.51 (40.0) [0.873; 2.35]	1.60 (23.1) [1.02; 2.23]	1.57 (28.2) [0.873; 2.35]
t_{max} [h] [b]	0.483 [0.417; 4.17]	0.525 [0.350; 3.92]	0.500 [0.350; 4.17]
$t_{1/2}$ [h] [a]	11.8 (27.0) [9.75; 17.3]	11.9 (16.6) [9.83; 16.0]	11.9 (18.9) [9.75; 17.3]
CL [dL/h/kg] [a]	0.0368 (25.1) [0.0287; 0.0466]	0.0432 (34.8) [0.0248; 0.0743]	0.0413 (32.2) [0.0248; 0.0743]
MRT_{IV} [h] [a]	17.3 (24.9) [14.4; 24.7]	17.6 (15.5) [14.7; 23.3]	17.5 (17.6) [14.4; 24.7]
V_{ss} [dL/kg] [a]	0.636 (20.6) [0.475; 0.765]	0.761 (28.6) [0.547; 1.22]	0.723 (27.1) [0.475; 1.22]

a: 6 歳未満被験者の例数は 4 例

b: 中央値

Source: 5.3.3.2.1 PH-38067/Table 1/3, Table 1/4

パラメータは年齢群間で同程度であった。全体集団における AUC は 1,200IU·h/dL、C_{max} は 77.9IU/dL、$t_{1/2}$ は 11.9 時間であった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

単回投与後の薬物動態成績（本剤とコージネイト FS の薬物動態比較）

試験 12954 のパート A において、12～61 歳の被験者 26 例に CS/EP に基づく投与量で本剤及びコージネイト FS（いずれも 50IU/kg）を単回投与したときの薬物動態を比較した。

凝固一段法及び合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度から求めた薬物動態学的パラメータ（それぞれ表 2.7.2.2- 1 及び表 2.7.2.2- 2）は若干異なったものの、本剤の AUC 及び C_{max} はいずれの測定法を用いた場合においてもコージネイト FS に比べて非劣性であった。C_{max} に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%CI は、いずれの測定法を用いても、生物学的同等性基準の範囲内（0.80～1.25）であった。AUC に関する本剤／コージネイト FS 比の 90%CI は、凝固一段法で測定した場合で 1.13～1.25、合成基質法で測定した場合で 1.11～1.28 であった。以上の結果から、本剤の薬物動態におけるコージネイト FS に対する非劣性が示された。一部の薬物動態学的パラメータ（AUC、$t_{1/2}$、CL 及び MRT_{IV}）については、両製剤間に統計的有意差が認められ、本剤の薬物動態特性の方がコージネイト FS よりも好ましいことが示唆された。合成基質法で測定した場合、本剤は、コージネイト FS と比較して、AUC は 19%大きく、$t_{1/2}$ は 15%長く、CL は 16%低かった。

反復投与後の薬物動態成績

試験 12954 のパート A において単回投与後の薬物動態評価に参加した被験者のうち、パート B において CS/EP に基づく投与量における 6 ヵ月間の定期補充療法（20～50IU/kg を週 2～3 回投与）を終了した 19 例の被験者から反復投与後の薬物動態（50IU/kg）の成績を得た。

その結果、本剤の薬物動態特性に 6～12 ヵ月間の定期補充療法において、長期投与による変動は認められなかった。

分布

定常状態における分布容積は 0.51dL/kg であった。（試験 12954 パート A の合成基質法での成績）

代謝又は生体内変換

本剤は天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパク質を有効成分としており、肝酵素による代謝を受けないと考えられる。

消失

消失半減期は 13.8 時間であった。（試験 12954 パート A の合成基質法での成績）

2.7.2.3.2 ノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析結果の比較

薬物動態評価を実施した 3 試験の薬物動態の成績について述べる。試験 12954 及び試験 14319 では 12～65 歳、試験 13400 では 12 歳以下の血友病 A 男性患者を対象とした。試験 12954 及び試験 14319 では、投与後 48 時間にわたって 10 検体を採取し、血漿中 FⅧ濃度を合成基質法及び凝固一段法により測定した。一方、12 歳以下の小児患者を対象とした試験 13400 では、採血量を減らすために、投与後 24 時間までに 4 検体を採取し、合成基質法のみで測定した。

薬物動態評価を実施した試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）の概要を表 2.7.2.3-1 に示す。

試験 12954 及び試験 14319 はいずれも 12～65 歳の血友病 A 男性患者を対象としたが、薬物動態評価に参加した被験者は試験 14319 では日本人被験者 4 例であったのに対し、試験 12954 ではアジア人被験者 6 例を含む外国人被験者 26 例（ほとんどは白人被験者）であった。

表 2.7.2.3- 1　薬物動態評価を実施した試験の概要

試験名 対象被験者	薬物動態評価対象 被験者数	年齢（歳） 平均（範囲）	人種	検体採取回数 測定法
試験 12954[a] 成人及び小児	計：N=26	30.6（12-61）	白人(18) 黒人（1） アジア人（6） ヒスパニック系（1）	被験者あたり 10 回 合成基質法及び凝固一段法
	小児（12～17 歳）：N=5 成人：N=21	15.4（12-17） 34.2（18-61）		
試験 14319[b] 成人	成人：N=4	44（35-51）	日本人（4）	被験者あたり 10 回 合成基質法及び凝固一段法
試験 13400[c] 小児	計：N=15	6.9（2-11）	白人（14） 黒人（1）	被験者あたり 4 回 合成基質法
	6 歳未満：N=5 6～12 歳：N=10	3.0（2-5） 8.8（6-11）		

a：5.3.5.1.1　A62366，b：5.3.5.2.1　PH-37042，c：5.3.3.2.1　PH-38067

血漿中 FⅧ濃度の比較

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 における血漿中 FⅧ濃度推移を図 2.7.2.3- 1 に示す。

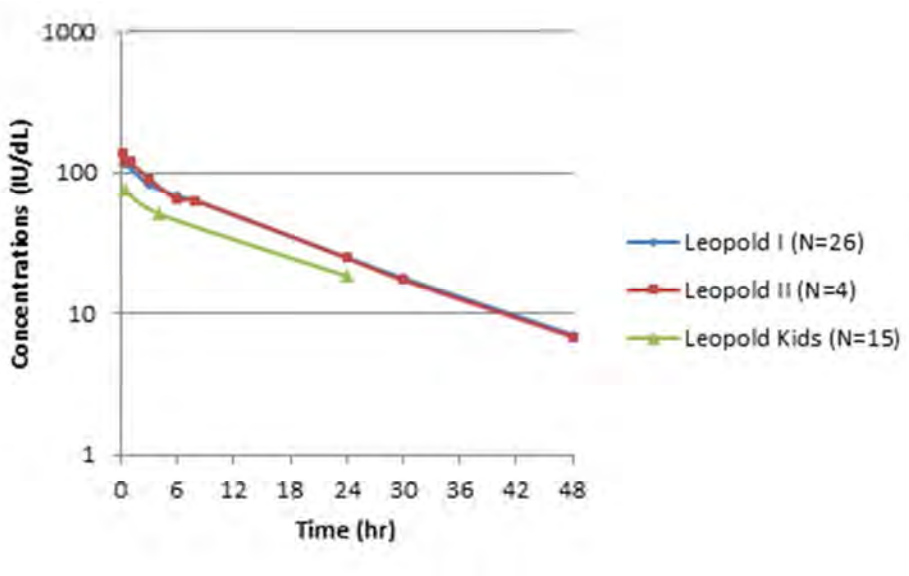


図 2.7.2.3- 1　試験 12954（Leopold Ⅰ）、試験 14319（Leopold Ⅱ）及び試験 13400（Leopold Kids）において合成基質法で測定された血漿中 FⅧ濃度の推移

試験 12954（外国人）及び試験 14319（日本人）における血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）は同程度であり、日本人及び外国人集団の血漿中 FⅧ濃度推移に民族差は認められなかった。一方、

12 歳以下の小児を対象とした試験 13400 で得られた血漿中 FⅧ濃度は他の 2 試験に比べて低かった。小児における血漿中 FⅧ濃度の低値傾向はコージネイト FS でも認められた。

薬物動態学的パラメータの比較

各試験において合成基質法により測定された血漿中 FⅧ濃度の薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3- 2 に示す。

表 2.7.2.3- 2 試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 における本剤（50IU/kg）投与後の薬物動態学的パラメータ（幾何平均値／%CV）

試験	年齢 (歳)	例数	C_{max} (IU/dL)	AUC (IU·h/dL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (dL/kg)	CL (dL/h/kg)
試験 12954[a]	12-65	26	130/23.0	1890/36.1	13.8/28.0	0.511/31.0	0.0265/36.1
試験 14319[b]	12-65	4	136/12.0	1850/34.9	12.8/23.0	0.527/8.39	0.0297/30.7
試験 13400[c]	0-12	15[d]	77.9/28.7	1200/32.8	11.9/18.9	0.723/27.1	0.0413/32.2

a：5.3.5.1.1 A62366, b：5.3.5.2.1 PH-37042, c：5.3.3.2.1 PH-38067
d：AUC、$t_{1/2}$、V_{ss}、CL は n=14

試験 12954（外国人）及び試験 14319（日本人）において得られた薬物動態学的パラメータはおおむね同様であり、日本人及び外国人集団間の薬物動態学的パラメータに明らかな民族差は認められなかった。小児（12 歳以下）被験者を対象とした試験 13400 では、血漿中 FⅧ濃度の低値を反映して C_{max} 及び AUC 値は成人及び小児（12～17 歳）被験者を対象とした他の 2 試験に比べて低かったが、$t_{1/2}$ は同程度であった。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（解析 17222）

参照項目：5.3.3.5.1 R-9361

母集団薬物動態解析に用いた臨床試験

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 の 3 試験の血漿中 FⅧ濃度の結果を用いて母集団薬物動態解析を実施した。これらの結果は、計 183 例の男性被験者（1～61 歳）から頻回採血法（投与 48 時間後までの検体）又は少数点採血法（生体内回収率測定用検体、投与約 30 分後の検体）により得られたものである。測定法別の内訳は、合成基質法によるものが 1,535 点（全被験者）、凝固一段法によるものが 1,178 点であった（132 例）であった。更に、血漿中 FⅧ濃度測定に用いた 2 つの測定方法間差（合成基質法と凝固一段法）を検討した。

母集団薬物動態解析の対象となった 183 例の男性被験者のうち、132 例は白人、31 例はアジア人、10 例は黒人、9 例はヒスパニック系、1 例は他の人種であった。母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3- 3 に示す。

表 2.7.2.3- 3 母集団薬物動態解析対象集団の被験者

	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	BMI（kg/m^2）	LBW（kg）
N	183	182	183	182	182
平均	23.3	160	57.7	21.3	46.2
SD	14.6	25.8	24.8	5.14	16.7
%CV	62.7	16.2	43.0	24.2	36.1
中央値	22	170	60	20.4	51.1
最小値	1	74	11	13	9.25
最大値	61	192	124	38.3	79.2

BMI = 体格指数、LBW = 除脂肪体重
Source: 5.3.3.5.1 R-9361/Table 4.1:7

基本モデル

本剤の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより、最も良く記述できた。共変量探索の結果から、除脂肪体重（LBW）が分布容積及び CL に対して明らかに強い影響を及ぼす共変量であることがわかった。

共変量解析と最終モデル

上述の基本モデルに組込む共変量として、年齢、身長、体重、BMI、LBW、人種を検討した。変数増減法により、CL 及び分布容積に対する有意な共変量として LBW がモデルに組込まれた。本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼす共変量は他には認められなかった。LBW を母集団薬物動態モデルに組込むことにより、クリアランス及び分布容積の変動をかなり説明することができた。

分布容積の推定値（約 3.6L）はヒトの血漿容積に近く、また、CL に対する LBW の影響はアロメトリックスケーリングの結果とも一致した[5)]。これらの結果はいずれも最終モデルの生理学的な妥当性を示すものであった。最終モデルの母集団薬物動態学的パラメータ推定値を表 2.7.2.3- 4 に示す。

表 2.7.2.3- 4 最終モデルの母集団薬物動態学的パラメータ推定値

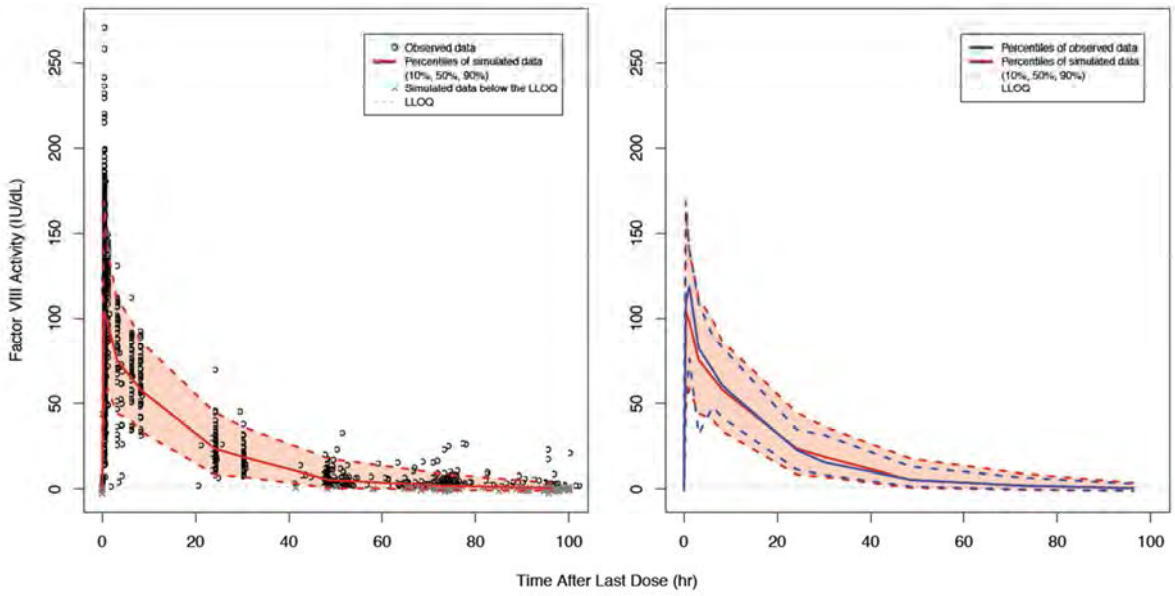
パラメータ		パラメータ推定値	パラメータ SE（%CV）	BSV 推定値（%CV）	BSV SE（%CV）
CL（dL/h）	θ_1	1.88	4.0	37.0	16.6
LBW による CL[a] に対する影響	θ_8	0.610	11.8		
CL_p（dL/h）	θ_3	1.90	21.9	-	-
V_c（dL）	θ_2	30.0	1.7	11.2	38.4
LBW による V_c[a] に対する影響	θ_9	0.950	3.3		
V_p（dL）	θ_4	6.37	18.2	-	-
Additive RUV（IU/dL）	θ_6	1.10	15.1		
Proportional RUV（%CV）	θ_7	26.7	5.7		

BSV=個体間変動；SE=推定値の標準誤差；CV=変動係数；LBW=除脂肪体重；RUV=residual unexplained variability（残差変動）
a: $CL=\theta_1 \cdot (LBW\ (kg)/51.1)^{\theta_8}$, $V_c=\theta_2 \cdot (LBW\ (kg)/51.1)^{\theta_9}$
Typical $t_{1/2\alpha}$= 1.85h, $t_{1/2\beta}$= 13.9h
Source: 5.3.3.5.1 R-9361/Table 5.1:10

凝固一段法及び合成基質法による測定値の統合データを用いて最終モデルで再評価したところ、得られたパラメータ推定値は、合成基質法のみによる測定値から得られたパラメータ推定値に類似していた。それぞれの測定法間での観察値の比の推定値は 0.933 であり、凝固一段法で測定された血漿中 FⅧ濃度は、合成基質法の結果に比べて低いというノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析の結果と一致した。

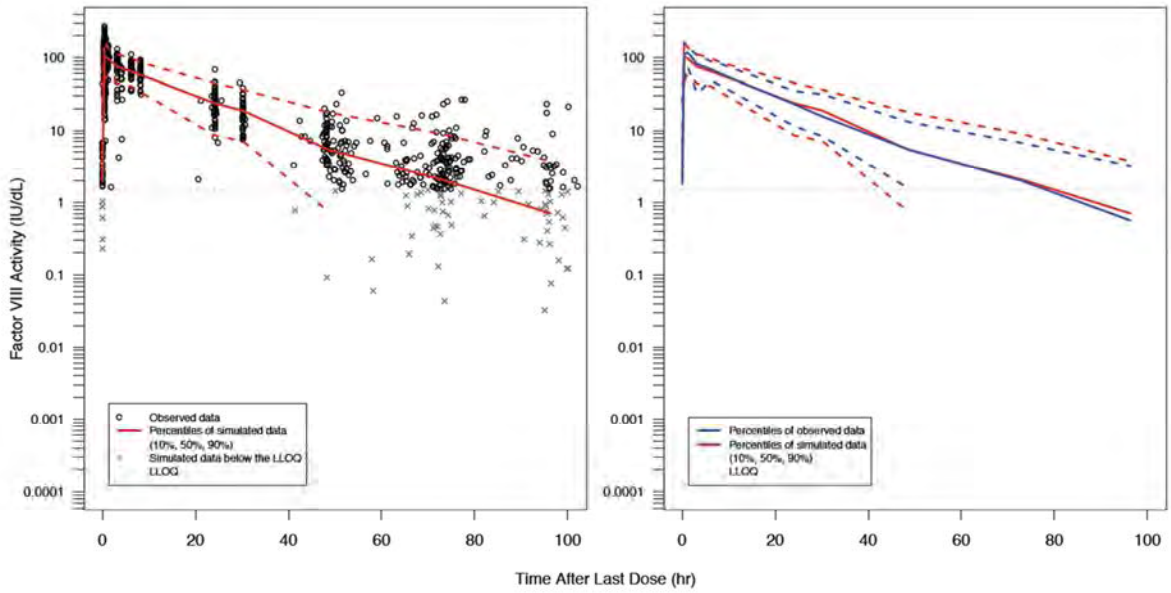
モデルバリデーション

Visual predictive check（VPC）及びブートストラップ法により最終母集団薬物動態モデルの妥当性を評価した。VPC の結果を図 2.7.2.3- 2 及び図 2.7.2.3- 3 に示す。



Source: 5.3.3.5.1　R-9361/Figure 5.1:12

図 2.7.2.3- 2　シミュレーション結果と観察値を比較した VPC〔算術目盛：左：観察値の個別値と VPC によるパーセンタイル値（10、50 及び 90 パーセンタイル）、右：観察値（青）及び VPC（赤）によるパーセンタイル値（10、50 及び 90 パーセンタイル）〕



Source: 5.3.3.5.1　R-9361/Figure 5.1:13

図 2.7.2.3- 3　シミュレーション結果と観察値を比較した VPC〔片対数目盛：左：観察値の個別値と VPC によるパーセンタイル値（10、50 及び 90 パーセンタイル）、右：観察値（青）及び VPC（赤）によるパーセンタイル値（10、50 及び 90 パーセンタイル）〕

10 回のリサンプリングにより生成した 1,830 例分のシミュレーション結果の 10 パーセンタイル値、90 パーセンタイル値及び中央値は観察値からの結果と一致しており、最終モデルは観察値を正確に記述できていた。

最終モデルを用いブートストラップ法（1,000 回繰り返し）で算出された主な薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.3- 5 に示す（5.3.3.5.1　R-9361 参照）。

表 2.7.2.3- 5　ブートストラップ法で算出した主要パラメータ（n=1,000）

	CL (dL/h)	Effect of LBW on CL	Eta on CL	V_c (dL)	Eta on V_c	Effect of LBW on V_c	CL_p (dL/h)	V_p (dL)
5%tile	1.76	0.483	0.0978	29.1	0.00515	0.898	1.38	4.61
中央値	1.89	0.614	0.135	30.0	0.0123	0.952	1.96	6.52
95%tile	2.02	0.725	0.176	30.9	0.0215	1.01	2.98	8.54

Source: 5.3.3.5.1　R-9361/Apendix 8.11

ブートストラップ法で算出したパラメータ値の中央値は最終モデルの結果と同様で、その 90%CI は最終モデルの結果と重複しており、母集団薬物動態解析における最終モデルの安定性・頑健性が示された。

結論

本剤のすべての薬物動態学的パラメータ推定値は、生理学的に妥当な値であった。血漿中へ主に分布する他の製剤と同様に、CL 及び分布容積に関する変動は主として LBW で説明可能であった。したがって、体格に基づいた投与量設定により曝露量の変動が低減する可能性が考えられた。

CL に対する LBW による影響は、アロメトリック係数と同程度であった。この結果は、小児被験者で認められた成人被験者に比べて低い血漿中 FⅧ濃度とも一致した。LBW の他に、臨床的に意味のある統計学的に有意な共変量は認められなかった。

凝固一段法による血漿中 FⅧ濃度の測定値は合成基質法の結果に比べて低値であった。

2.7.2.3.4　内因性要因による影響

2.7.2.3.4.1　年齢及び体重

本剤の臨床試験は 0～65 歳の患者を対象としたが、薬物動態の成績は 18 歳以上の成人（n＝25）のものが多く、6 歳未満（n＝5）、6～12 歳未満（n＝10）及び 12～17 歳（n＝5）の成績は少なかった。年齢群別の薬物動態学的パラメータを図 2.7.2.3- 4、図 2.7.2.3- 5 及び図 2.7.2.3- 6 に示す。

12～17 歳の小児被験者の体重当たりの投与量で補正した AUC 及び C_{max}（それぞれ AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）は成人（18～65 歳）被験者と同程度であったが、6 歳未満及び 6～12 歳未満の小児被験者の $C_{max,norm}$ は成人被験者の結果と一部重複したものの、幾何平均値は成人と比べて約 60%と低かった（図 2.7.2.3- 5）。6 歳未満及び 6～12 歳未満の小児被験者の AUC_{norm} も、$C_{max,norm}$ と同様に成人被験者よりも低値を示したが、より多くの部分において成人被験者の結果と重複していた（図 2.7.2.3- 4）。消失半減期はすべての年齢群でおおむね一貫した値であった（図 2.7.2.3- 6）。

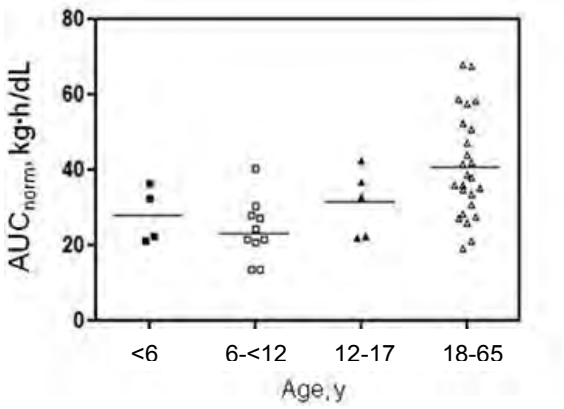


図 2.7.2.3- 4　年齢群別の AUC_{norm}（個別値及び平均値）

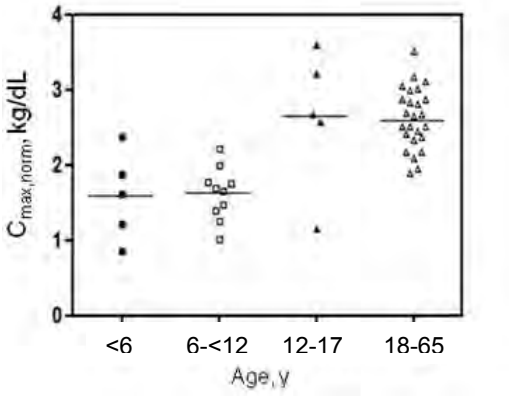


図 2.7.2.3- 5 年齢群別の $C_{max,norm}$（個別値及び平均値）

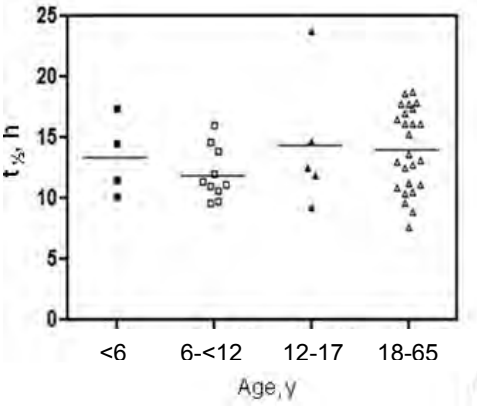


図 2.7.2.3- 6 年齢群別の $t_{1/2}$（個別値及び平均値）

母集団薬物動態解析の結果（2.7.2.3.3 参照）、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなかったが、このことは既に知られている知見と一致していた。一方、LBW は CL 及び分布容積に影響を及ぼす共変量であった。LBW は、成長段階における代謝や分布容積の発達の程度を表す予測因子の 1 つとして知られている[5)]。酵素学的〔チトクローム P450（CYP）酵素など〕及び生理学的（糸球体ろ過など）発達過程が成人レベルに達した場合、アロメトリック法を用いて小児の CL を予測することの合理性はよく知られており、およそ 5 歳までにはこれらの生理学的要因が成熟すると報告されている[6,7)]。アロメトリック法は、多くのタンパク製剤についても適用可能であることが知られており、最近では FⅧについても同様の論文が多く報告されている[8,9,10,11,12)]。

成人被験者と比較して小児被験者において血漿中 FⅧ濃度が低値であった。このことは、一般的に小児被験者では CL が成人被験者に比べて高いこと、及びアロメトリック法により予測した LBW（又は体重）あたりの CL の低下に非線形性が存在することと一致した。

本薬の CL 及び分布容積が体格（LBW）によって影響を受けるため（2.7.2.3.3 参照）、体格（体重）に基づいた投与量設定により個体間の曝露量の変動が縮小されると考えられる。

2.7.2.3.4.2　肝機能

本剤は天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、肝酵素を介した代謝を受けない。したがって、肝機能が本剤の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

2.7.2.3.4.3　腎機能

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、腎排泄されることは考えにくい。したがって、腎障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

2.7.2.3.4.4　民族差

タンパク製剤である本剤の消失には遺伝子多型を有する薬物代謝酵素による代謝が介在しないことから、本剤の薬物動態が民族差の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.4.1 で示したように、年齢により AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ に違いが認められたことから、試験 12954 及び試験 14319 から得られた 18 歳以上の成人被験者の成績（日本人被験者 4 例及び外国人被験者 21 例）を用いて日本人と外国人集団の薬物動態学的パラメータを比較した。日本人集団の例数に限りがあるものの、日本人集団から得られた AUC_{norm}、$C_{max,norm}$ 及び $t_{1/2}$ は外国人集団の結果とおおむね同程度であった（図 2.7.2.3- 7、図 2.7.2.3- 8 及び図 2.7.2.3- 9）。

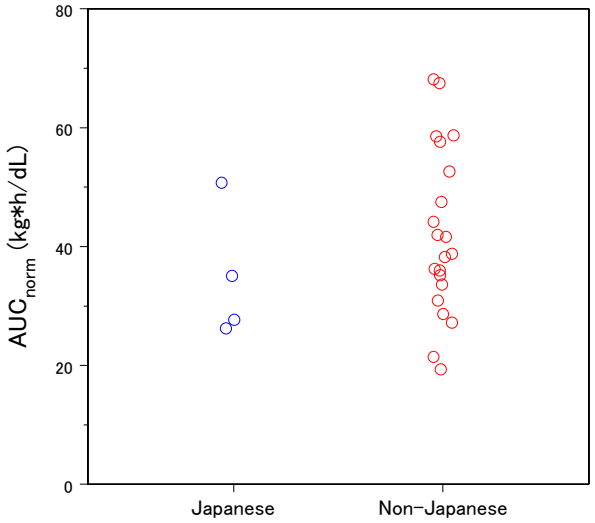


図 2.7.2.3- 7　日本人及び外国人集団における AUC_{norm}（個別値）

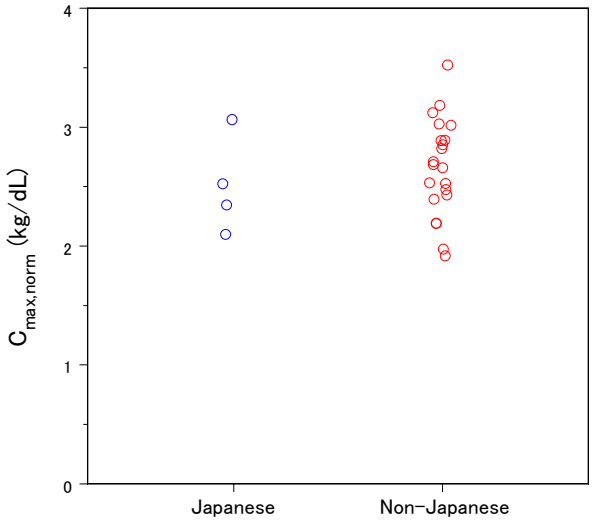


図 2.7.2.3- 8　日本人及び外国人集団における $C_{max,norm}$（個別値）

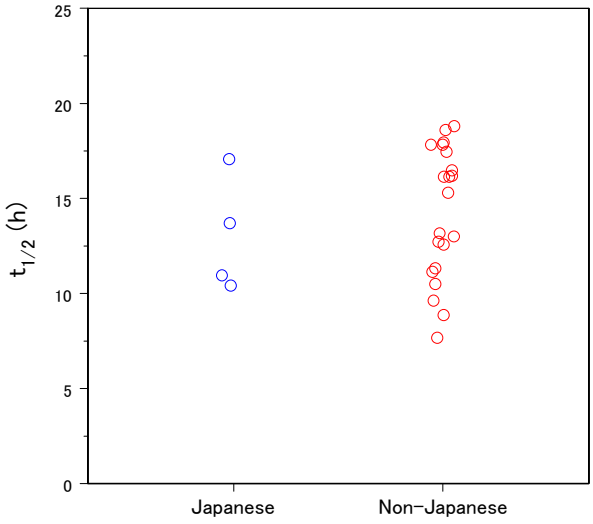


図 2.7.2.3- 9　日本人及び外国人集団における $t_{1/2}$（個別値）

以上のように、日本人及び外国人集団間で本剤の薬物動態特性に大きな差異は認められなかった。更に母集団薬物動態解析においてもアジアと非アジア人集団の差が認められなかったことも考慮すると、民族差は本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3.5 外因性要因の影響

本剤は、異化作用を受ける天然型 FVⅢの遺伝子組換えタンパクが有効成分である。本剤は代謝されず、更に CYP 酵素へ関与することもないと考えられるため、CYP 酵素により代謝される他剤との薬物相互作用は考えにくい。したがって、本剤と併用される可能性のある CYP 酵素により代謝される薬剤との相互作用試験は実施しなかった。

本剤の臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）では、数種類の併用薬が使用された。特に、パラセタモール、イブプロフェン及びトラネキサム酸は安全性解析対象集団の 10%以上の被験者で併用された（2.7.4.1.3.5 参照）。したがって、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいると考えられた。

2.7.2.3.6 QT 間隔に対する影響

高分子の生物学的製剤が hERG チャンネルの細胞外又は細胞内ドメインと相互作用する可能性はほとんどなく、hERG チャネル活性を阻害する可能性は極めて低い。また、FVⅢは高分子かつ細胞膜を通過することの出来ないタンパクであるため、細胞内の hERG チャンネルへ到達してチャンネル孔を遮断する可能性は低い[13)]。以上から、QT 間隔に対する影響を検討する試験を実施する必要はないと判断された。イヌを用いた安全性薬理試験でも、本剤の QT 間隔に対する影響は認められなかった（2.6.2.4 参照）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMEA, CPMP/BPWP/1561/99, 19 October 2000 (5.4.10 に添付)

2) EMEA, EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009, 23 July 2009 (5.4.11 に添付)

3) Bjorkman S, Haemophilia 2010:16:597-605

4) Barnes C et al., Haemophilia 2006:12:40–49

5) McLeay SC et al., Clin Pharmacokinet 2012:51(5):319-330

6) Edginton AN et al., Paediatr Perinat Drug Ther 2006:7(3):146–153

7) Edginton AN et al., Clin Pharmacokinet 2013:52(8):693-703

8) Mahmood I, J Pharm Sci 2004:93(1):177-185

9) Mahmood I, Haemophilia 2009:15(5):1109–1117

10) Mahmood I, J Thromb Haemost 2012:10(8):1609–1613

11) Kosloski MP et al., J Pharm Sci 2013:102(7):2380–2394

12) Bjorkman S et al., Eur J Clin Pharmacol 2009:65(10):989–998

13) Vargas HM et al., J Pharmacol Toxicol Methods 2008:58(2):72-76 (5.4.13 に添付)

2.7.3 臨床的有効性の目次

2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性を検討した臨床試験の概要 3
2.7.3.1.2 有効性の評価項目及び統計解析方法 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 試験 12954（主試験、継続投与期間、試験 14319 との併合解析） 8
2.7.3.2.1.1 試験 12954／主試験 8
2.7.3.2.1.2 試験 12954／継続投与期間 10
2.7.3.2.1.3 試験 12954 と試験 14319 の併合解析 11
2.7.3.2.2 試験 14319 13
2.7.3.2.3 試験 13400 16
2.7.3.2.3.1 試験 13400 パート A 16
2.7.3.2.3.2 試験 13400 パート B 及び継続投与期間 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.3.1 試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1 選択／除外基準 20
2.7.3.3.1.2 各評価における解析対象集団 24
2.7.3.3.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 27
2.7.3.3.1.3.1 人口統計学的特性 27
2.7.3.3.1.3.2 疾患の特性 31
2.7.3.3.1.3.3 病歴及び外科治療歴 35
2.7.3.3.1.4 投薬状況 36
2.7.3.3.1.4.1 曝露日数 36
2.7.3.3.1.4.2 総投与回数及び年間総投与量 37
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 38
2.7.3.3.2.1 出血時の治療 38
2.7.3.3.2.1.1 止血に要した投与回数と 1 回あたりの投与量 38
2.7.3.3.2.1.2 出血時の治療に対する被験者の評価 42
2.7.3.3.2.2 出血の抑制 44
2.7.3.3.2.2.1 出血の概要 44
2.7.3.3.2.3 手術時の止血管理 59
2.7.3.3.2.3.1 手術時の投与量 59
2.7.3.3.2.3.2 止血管理に対する医師評価 61
2.7.3.3.2.4 生体内回収率 64

2.7.3.3.2.4.1　解析方法 64
2.7.3.3.2.4.2　結果 65
2.7.3.3.3　有効性に関する部分集団解析 67
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 68
2.7.3.4.1　出血時の治療（手術時の止血管理を含む） 68
2.7.3.4.2　出血の抑制 69
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 71
参考文献一覧 72

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を検討した臨床試験の概要

本剤の臨床的有効性の評価には、以下の 3 試験が含まれる。

- 重症血友病 A 患者の既治療例を対象として、BAY 81-8973（以下、本剤）の薬物動態（PK）、定期補充療法下での有効性及び安全性を評価する第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験（試験 12954）

- 重症血友病 A 患者の既治療例を対象として、本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験（試験 14319）

- 小児重症血友病 A 患者を対象として、本剤の定期補充療法下での安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、非対照、非盲検試験（試験 13400）

また、力価測定法として従来用いられてきた凝固一段法ではなく、欧州薬局方準拠の合成基質法を採用することがもたらす臨床的影響を評価することを目的として、それに必要な被験者数を確保するため、試験 12954 及び試験 14319 の併合解析を実施した。

試験 12954 及び試験 14319 では、欧州薬局方に準じた合成基質法で測定した表示力価（CS/EP）に基づく投与量と、合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（CS/ADJ）に基づく投与量の 2 種類を用いた。換算に用いる係数を決定するために、2 つの測定法の差を試験 12954 開始前に確認した。合成基質法及び凝固一段法を用いてコージネイト FS 及び本剤の複数ロットを測定し、その結果を比較したところ、各測定で得られた力価の比の平均値は 1.23（合成基質法／凝固一段法）であった。つまり、凝固一段法で得られた力価は合成基質法で得られた力価よりもおよそ 19%低値であった（1／1.23 より算出）。CS/ADJ に基づく投与量では、この比の平均値により換算した値を薬剤バイアルのラベルに表示した（例えば、合成基質法で測定した力価が 250IU、500IU、1,000IU 及び 2,000IU のバイアルに対して CS/ADJ ではそれぞれ 203IU、406IU、813IU 及び 1,626IU となる）。被験者は CS/ADJ 評価期間及び CS/EP 評価期間のいずれにおいても同じ名目投与量を投与されたことから、CS/ADJ 評価期間では CS/EP 評価期間より約 20～25%多く投与された。なお、試験 13400 では、CS/EP に基づく投与量のみを用いた。

試験 12954 は国際共同試験として実施され、試験実施地域は、北米、ヨーロッパ、イスラエル、南アフリカ及びアジア（パート A のみ）であった。本試験は、以下の 4 パートからなるが、パート A では有効性の評価を行っていない。

- パート A（第 I 相）：既治療例を対象にクロスオーバーデザインで単回投与（50IU/kg）し、市販されているコージネイト FS に対する本剤の薬物動態学的非劣性を生物学的同等性基準を用いて検証した。両製剤の投与量については、CS/EP に基づく投与量を用いた。

- パート B（第Ⅱ/Ⅲ相）：試験 12954 の主要パートであり、本剤を用いた 1 年間定期補充療法の安全性、忍容性及び有効性を評価した。クロスオーバーデザインで、被験者には、CS/EP 又は CS/ADJ に基づく投与量で本剤をそれぞれ 6 ヵ月間投与した（2.7.3.3.2.2 参

照）。本剤は、定期補充療法としてだけでなく、コージネイトFSの推奨用量・用法に従って必要に応じ破綻出血時及び外科的手術時（大手術及び小手術）[a]にも投与された。

- パートC（第Ⅱ/Ⅲ相）：パートBには登録されず、新たに組入れた大手術施行例を対象として、本剤（CS/EP に基づく投与量）による止血管理を検討した。被験者には、手術前の入院から退院までの期間（最長3週間）、各被験者が手術に伴って必要とする期間、コージネイトFSの推奨用法・用量に基づき投与した。

- 継続投与期間：パートBの1年間の試験期間を終了した被験者を対象に任意参加で更に1年間の継続投与を実施し、本剤（CS/EPに基づく投与量）の定期補充療法、破綻出血時及び手術時投与の安全性及び有効性データを収集した。

試験14319は国際共同試験として実施され、試験実施地域は、ヨーロッパ、北米、中米、南アフリカ共和国及びアジアであった。日本からは4施設が本試験に参加し、9例が組入れられ、うち8例に治験薬が投与された。本試験では、クロスオーバーデザインで、CS/EP又はCS/ADJに基づく投与量をそれぞれ6ヵ月間、計12ヵ月間投与した際の出血率について、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証した。また、低用量（20～30IU/kg×週2回投与）及び高用量（30～40IU/kg×週3回投与）の2つの異なる定期補充療法レジメンの有効性を比較するとともに、1年間の投与期間の安全性を検討した。

試験13400は国際共同試験として実施され、試験実施地域は、ヨーロッパ、イスラエル及び北米であった。本試験は以下の3パートから成り、パートAのみが終了しており、パートB及び継続投与期間のパートは試験進行中である。

- パートA（終了）：既治療例（6～12歳及び6歳未満）を対象とし、本剤を約6ヵ月間、曝露日数として50日以上投与した。

- パートB（進行中）：25例の未治療例（6歳未満）を対象とし、本パートの被験者登録開始は、パートAで曝露日数が50日以上となった被験者が20例に達した時点とした。

- 継続投与期間（進行中）：パートAまたはパートBを終了し、投与継続を希望する被験者を対象として、各被験者の曝露日数が累計で100日以上になるまで、又はそれぞれの国で製造販売承認取得時まで継続することとした。

また、試験12954及び試験14319を併合した有効性データを用い、本剤の定期補充療法を受けた被験者を対象としてCS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間中の推定年間出血率を被験者内で比較することにより、CS/EPに基づく投与量のCS/ADJに基づく投与量に対する非劣性を検証した〔試験12954の治験総括報告書補遺2（5.3.5.3.1 PH-37290）参照〕。

試験12954及び試験13400では、投与量及び投与頻度の選択は、治験責任（分担）医師が知り得たそれぞれの出血状況及び個々の被験者の状態に基づき行った。一方、定期補充療法と出血時補充療法を比較した試験14319では、各被験者に応じた用量を選択できず、用量範囲と投与頻度は無作為化によって決められた。すなわち、出血時補充療法群に割付けられた被験者は出血時治療のみを受け、定期補充療法群に割付けられた被験者は低用量（20～30IU/kg×週2回投与）又は高用量（30～40IU/kg×週3回投与）のいずれかの定期補充療法を受けることになり、各被験者の

[a] 大手術は全身麻酔及び／又は呼吸補助を要する外科的手技（待機手術又は緊急手術）で、主要体腔の貫通及び露出を伴うか、身体的又は生理学的機能の著明な低下が生じるもの（開腹術、開胸術、開頭術、関節置換術又は四肢切断など）。小手術は全身麻酔及び／又は呼吸補助を要しない外科的手技（待機手術又は緊急手術）（軽微な抜歯、膿瘍の切開排膿又は単純切除）。

出血状況は考慮されなかった。また、試験 12954 パート B 及び試験 14319 では選択した投与量を試験期間を通じて変更することなく継続したが、試験 12954 継続投与期間では登録時に 1 回の変更が認められ、また試験 13400 では各被験者の状態に応じて投与量及び投与頻度の変更が許された。

上記 3 試験のデザイン、投与期間、投与量及び被験者集団を表 2.7.3.1-1 に表形式で示した。

表 2.7.3.1-1　臨床開発プログラム：有効性評価試験の概要

試験番号	開発フェーズ	対象被験者（対象年齢）性別	試験デザイン	被験者数	投与量	投与期間	報告書番号（参照項目）
12954	パートA 第Ⅰ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性、単回投与、非盲検、クロスオーバー	PK解析対象集団[a]（パートA）：26例 PK解析対象集団[a]（パートA/B）：19例	本剤又はコージネイトFS：50IU/kg（CS/EPに基づく投与量）	3日以上の休薬期間をおいて単回静注を2回	A62366 （5.3.5.1.1、2.7.6.1）
	パートB 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性、非盲検、クロスオーバー	ITT：62例 （CS/EP →CS/ADJ：30例 CS/ADJ →CS/EP：32例）	本剤：20～50IU/kg（CS/EP及びCS/ADJに基づく投与量）	週2～3回投与を6ヵ月間（計12ヵ月間）	パートBと試験14319との併合解析は、PH-37290 （5.3.5.3.1、2.7.6.3）
	パートC 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性 大手術を必要とするもの	非盲検	ITT：5例	コージネイトFSの推奨用法・用量（CS/EPに基づく投与量）	手術前の入院から退院までの期間（最長3週間）、 各被験者が手術に伴って必要とする期間	
	継続投与	パートBを終了し、本剤の継続投与を希望するもの	非盲検	ITT：55例	パートBでの投与量に準じる〔本剤：20～50IU/kg（CS/EPに基づく投与量）〕	1年	PH-37225 （5.3.5.1.2、2.7.6.2）
14319	第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー	ITT：80例 定期補充療法群 低用量：28例 高用量：31例 出血時補充療法群：21例 （日本人8例を含む）	定期補充療法 低用量群：20～30IU/kg 高用量群：30～40IU/kg （いずれもCS/EP及びCS/ADJに基づく投与量） 出血時補充療法群：コージネイトFSの推奨用法・用量に従う	定期補充療法 低用量群：週2回投与、高用量群：週3回投与 出血時補充療法群：コージネイトFSの推奨用量・用法に従う CS/EP及びCS/ADJで各6ヵ月間、計12ヵ月間	PH-37042 （5.3.5.2.1、2.7.6.4） 日本人／外国人の追加解析 （5.3.5.2.2、2.7.6.5）
13400[b]	パートA 第Ⅲ相	小児重症血友病A患者 既治療例 （12歳以下） 男児	非盲検、非対照	0～6歳未満：25例 6～12歳：26例 現在までのPK解析対象集団 0～6歳未満：5例 6～12歳：10例	25～50IU/kg（CS/EPに基づく投与量）	週2回以上の投与で約6ヵ月間、50曝露日以上	A51496 （5.3.5.2.3、2.7.6.6）

CS/ADJ＝合成基質法で測定された力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（を用いる投与法）、CS/EP＝欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価（を用いる投与法）、ITT＝Intent-to-treat、PK＝薬物動態

a：試験12954パートAのPK解析対象集団を除き、他の被験者集団はいずれもITTである。

b：試験13400については、パートB（6歳未満の未治療例を対象）及び継続投与期間（パートA又はパートBを終了した被験者対象）が進行中である。

2.7.3.1.2　有効性の評価項目及び統計解析方法

本剤の有効性は、(1) 出血時の治療、(2) 出血の抑制、(3) 手術時の止血管理について検討した。なお、生体内回収率についても有効性評価の適切性を担保する目的で検討した。

試験 12954 及び試験 14319 において、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量間で有効性に関する非劣性が確認されたため（2.7.3.3.2.1、2.7.3.3.2.2 参照）、本項では CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間を併せた全期間でのデータを中心に示し、必要に応じて評価期間別のデータを示した。

主な有効性の評価項目及び統計解析方法について以下に示す。

また、全体集団での検討に加え、日本人集団／外国人集団を対象とした部分集団解析を行った。日本人集団の結果については、全体集団での結果と共に 2.7.3.3.2 に示す。

(1) 出血時の治療

出血時補充療法群での出血（試験 14319 のみ）及び定期補充療法中の破綻出血を対象とし、それぞれにおける止血に要した投与回数及び出血治療に用いた 1 回当たりの投与量、出血時の治療に対する被験者評価について評価した。また、本剤の 2 回以下の投与により止血に至った出血の割合に基づく CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証を行った。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。また、非劣性の検証には試験 14319 の出血時補充療法群のデータを用いた。

詳細は、2.7.3.3.2.1 に示す。

(2) 出血の抑制

出血時補充療法群での出血（試験 14319 のみ）及び定期補充療法中の破綻出血を対象とし、推定年間出血率（全出血[b]、自然出血、外傷性出血、及び関節内出血）について評価した。また、全出血の推定年間出血率に基づく CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証、並びに定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性の検証を行った。更に、定期補充療法における本剤の投与量及び投与頻度の検討を行った。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。また、非劣性の検証には併合解析データを用い、優越性の検証には試験 14319 のデータを用いた。投与量及び投与頻度の検討には試験別のデータを基に部分集団解析を行った。

詳細は、2.7.3.3.2.2 に示す。

(3) 手術時の止血管理

大手術及び小手術を対象とし、それぞれ、手術時の本剤の投与量、及び止血管理に対する医師評価について評価した。

それぞれの評価項目の解析には、試験別及び併合解析データを用いた。

詳細は、2.7.3.3.2.3 に示す。

---

[b] 全出血の定義は 2.7.3.3.2.2.1.1 を参照

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験 12954（主試験、継続投与期間、試験 14319 との併合解析）

2.7.3.2.1.1 試験 12954／主試験

参照項目：2.7.6.1.2.1、2.7.6.1.2.3

パート A：

PK の結果は 2.7.2.2.1 に記載した。パート A で治験薬投与を受けた 28 例のうち 22 例がパート B への参加に同意した。なお、試験 12954 では、パート A の結果に基づいて試験継続の可否を決定することとした。

パート B：

63 例の男性被験者（パート A からの移行を含む）が無作為割付けされ、このうち 1 例（被験者 370010004）が本剤投与開始前に治験実施計画書からの逸脱[c]により試験を中止した。62 例が本剤の投与を受け、intent-to-treat（ITT）に組入れられた。このうち、30 例が CS/EP 群から、32 例が CS/ADJ 群から、それぞれ治療を開始した。その後、1 例（被験者 140010002）が同意撤回により試験を中止し、残りの 61 例が CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間を終了した。全体として、CS/EP→CS/ADJ 群と CS/ADJ→CS/EP 群間において、人口統計学的特性及びベースライン特性に大きな差異は認められなかった。

パート B の ITT の平均年齢は 31.5±12.7 歳（中央値：30.0 歳）であり、小児（12～17 歳）の被験者が 10／62 例(16.1%)含まれていた。ベースライン時の平均体重は 76.95±17.14kg(77.40kg)、BMI の平均値は 25.31±4.65kg/m^2（25.59kg/m^2）であった。被験者の大多数（50／62 例、80.6%）が試験参加前に定期補充療法を受けていた。被験者の大多数（55／62 例、88.7%）が白人であり、黒人 4 例、ヒスパニック系 2 例、混血（属性不明）1 例で、アジア人はいなかった。試験参加前 12 ヵ月間の出血回数の平均値は 11.5±15.1 回（5.5 回）、関節内出血回数は 8.0±11.9 回（3.5 回）であった。標的関節[d]は 44／62 例（71.0%）の被験者で認められた。

異なる力価測定法に基づく投与量を用いた 2 つの評価期間（CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間）で臨床的に意味のある差異がみられなかったことから、2.7.3.2.1.1 では、2 つの評価期間を併合した結果のみを要約する。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間それぞれのデータについては 2.7.6.1.2.1 及び 2.7.6.1.2.3 参照。

1 例を除く 61／62 例（98.4%）において、パート B の 1 年間の両投与期間終了時には、本剤の曝露日数が 50 日以上に達した。出血時治療における本剤の投与量については、241 件の出血に対して本剤は 484 回投与され、その 1 回あたりの名目投与量は 31.31±9.30IU/kg(中央値:28.62IU/kg)であった（表 2.7.6.1-16、表 2.7.3.3-11）。一方、定期補充療法では、投与回数は 8,480 回、1 回あたりの名目投与量は 32.85±6.09IU/kg（31.22IU/kg）で、その範囲は 20.6～43.4IU/kg であった。パート B における総投与回数（定期補充療法、破綻出血時の治療、手術時投与、原因不明の出血、及び「その他の理由」による投与の累計）は 8,975 回、被験者ごとの総投与回数は 144.8±28.8 回（156.5 回）であった。

---

c 試験 12954 の治験総括報告書（5.3.5.1.1 A62366/Figure 8-2）に記載された試験中止理由は誤りである。

d「標的関節」は、6 ヵ月間に出血を 3 回以上繰り返す関節を表す。

パートBの期間での本剤の名目投与量の累計は22,386.87kIUであった(5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/8)。被験者ごとの1回あたりの名目投与量は32.81±6.02IU/kg、年間総投与量は4,785.97±1,201.64IU/kg/年であった。なお、名目投与量は、各6ヵ月間のCS/EP評価期間（2,358.38±639.93IU/kg）とCS/ADJ評価期間（2,438.04±649.01IU/kg）でほぼ同様であることから、実投与量としては約20%の差があった。

パートBにおける有効性の主要評価項目は全出血の推定年間出血率であった。1年間の投与期間を通じて、ITTの62例中46例から241件の出血(総出血)が報告された。このうち、153件(63.5%)は自然出血、79件（32.8%）は外傷性出血、4件（1.7%）は処置を必要としなかった出血（予定された定期補充療法以外に投与を必要としなかった出血）、5件（2.1%）は「その他の理由」による投与であった。被験者ごとの推定年間出血率[e]の平均値は 3.79±5.21 回/年（中央値：1.03回/年)であり(表2.7.3.2-1)、出血の191／241件(79.3%)は関節内出血であった(表2.7.3.3-17)。投与頻度の違い（週2回又は週3回）による明らかな影響は認められなかった。

表2.7.3.2-1　出血の要約（試験12954パートB、ITT）

Annualized bleeding rates	N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
All bleeds (primary variable)	62	3.79 ± 5.21	1.03	[0.00; 5.09]
Spontaneous bleeds	62	2.46 ± 3.50	1.01	[0.00; 3.94]
Trauma bleeds	62	1.27 ± 3.57	0.00	[0.00; 1.00]
Joint bleeds	62	3.07 ± 4.66	1.04	[0.00; 3.00]

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1

パートBにおいて報告された241件の出血のうち、215件（89.2%）の出血の程度は軽度又は中等度であり、208件（86.3%）は本剤の2回以下の投与により止血に至った（表2.7.3.3-11）。また、出血時の治療に対する被験者の評価は235件の出血で行われ、「良好（good）」が136件（57.9%）、「非常に良好（excellent）」が54件（23.0%）であった（表2.7.3.3-13）。

ITTにおける生体内回収率には、経時的な変化はみられなかった（表2.7.3.3-30）。合成基質法により求めた生体内回収率の平均値は、CS/EP 評価期間開始時で 2.42±0.68kg/dL（中央値：2.50kg/dL）、中間／終了時で 2.40±0.77kg/dL（2.39kg/dL）であった。同様に、凝固一段法により求めた生体内回収率は、CS/EP 評価期間開始時で 2.21±0.44kg/dL（2.18kg/dL）、中間／終了時で2.05±0.58kg/dL（1.94kg/dL）であった。凝固一段法により求めた回収率は合成基質法により求めた回収率に比べて低かった。

本剤を用いた定期補充療法は、被験者の生活の質（QOL）にほとんど影響を及ぼさなかった。なお、被験者の80.6%は本試験参加前に既に既存のFⅧ製剤による定期補充療法を受けていた。

パートC：

パートC（大手術施行例）には、パートBに参加しなかった被験者を組入れた。継続投与期間終了時までの試験12954全体の手術時投与の結果は、2.7.3.2.1.2の最後で述べる。

e 推定年間出血率の算出では、「その他の理由」による投与を除外した。「その他の理由」はほとんどが出血以外の理由であった。用語及び定義については、2.7.3.3.2.2.1.1を参照。

2.7.3.2.1.2　試験 12954／継続投与期間

参照項目：2.7.6.2.2.2

試験 12954 の 1 年間の継続投与期間における有効性の結果は、試験 12954 の治験総括報告書補遺 1 として 5.3.5.1.2 PH-37225 で報告した。以下に要約した継続投与期間の結果は、継続投与期間のみから得られたデータを示したものである。パート B と継続投与期間を併合した全投与期間としての結果は、2.7.6.3.2.2 参照。

パート B を終了した 61 例のうち 55 例が、継続投与期間に参加した。55 例中 43 例（78.2%）が 1 年間の継続投与期間を終了し、12 例が試験を中止した〔別の臨床試験への参加：8 例、有害事象：1 例（被験者 390010018）、同意撤回：1 例（被験者 120020001）、治験責任（分担）医師の判断（整形外科手術のため）：1 例（被験者 180020001）及び治験薬未投与による中止：1 例（被験者 180010003）〕。

継続投与期間の ITT は、平均年齢 32.5±12.7 歳（中央値：31.0 歳）であり、小児（12～17 歳）被験者が 8／55 例(14.5%)含まれていた。50 例(90.9%)が白人であり、残りは黒人 3 例(5.5%)、ヒスパニック 2 例（3.6%）であった。

継続投与期間における本剤の曝露日数が 50 日以上であった被験者は 52／55 例(94.5%)であった。出血時治療において、154 件の出血に対して本剤は 315 回投与され、その 1 回あたりの名目投与量は 35.96±10.87IU/kg（中央値：34.15IU/kg）であった（表 2.7.6.2-7、表 2.7.3.3-11）。一方、定期補充療法では、投与回数は 6,895 回、1 回あたりの名目投与量は 31.89±6.47IU/kg（30.61IU/kg）で、その範囲は 17.5～44.6IU/kg であった。継続投与期間における総投与回数（定期補充療法、破綻出血時の治療、手術時投与、原因不明の出血、及び「その他の理由」による投与の累計）は 7,448 回、被験者ごとの総投与回数は 135.4±44.3 回（154.0 回）であった。

継続投与期間で投与された本剤の名目投与量の累計は 18,649.56kIU であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は 32.49±6.42IU/kg、年間総投与量は 4,990.81±1,780.98IU/kg/年であった。1 回あたりの名目投与量はパート B(2.7.3.2.1.1 参照)と継続投与期間でほぼ同じであった。

継続投与期間における有効性の主要評価項目は、全出血の推定年間出血率であった。1 年間の継続投与期間中に、ITT の 55 例中 37 例から 154 件[f]の出血が報告された。その内訳は、自然出血が 79 件（51.3%）、外傷性出血が 70 件（45.5%）、処置を必要としなかった出血（予定された定期補充療法以外に投与を必要としなかった出血）が 4 件（2.6%）、「その他の理由」による投与が 1 件（0.6%）であった。継続投与期間における被験者ごとの推定年間出血率の平均値は 3.69±4.94 回/年（中央値：1.97 回/年）であり（表 2.7.3.2-2）、報告された出血の大部分（120／154 件、77.9%）は関節内出血であった（表 2.7.3.3-17）。投与頻度の違い（週 2 回又は週 3 回）による明らかな影響は認められなかった。

[f] 154件の出血には「その他の理由」による投与の1件を含めた。「その他の理由」による投与も、保守的な観点から、出血に対する投与とみなした。出血率（154 件＝100%）は手計算した。

表 2.7.3.2-2　出血の要約（試験 12954 継続投与期間、ITT）

Annualized bleeding rates	N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
All bleeds (primary variable)	55	3.69 ± 4.94	1.97	[0.00; 5.21]
Spontaneous bleeds	55	1.79 ± 3.01	0.98	[0.00; 1.99]
Trauma bleeds	55	1.79 ± 3.71	0.00	[0.00; 1.19]
Joint bleeds	55	2.68 ± 3.87	1.02	[0.00; 3.94]

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standar deviation,

Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1

継続投与期間において報告された 154 件の出血のうち、出血の程度についてデータが得られなかった 1 件を除く 130／153 件（85.0%）は軽度又は中等度であり、136／154 件（88.3%）は本剤の 2 回以下の投与により止血に至った（表 2.7.3.3-11）。出血時の治療に対する被験者の評価は、149 件の出血で行われ、「良好（good）」が 70 件（47.0%）、「非常に良好（excellent）」は 37 件（24.8%）であった（表 2.7.3.3-13）。継続投与期間では、生体内回収率を測定していない。本剤を用いた定期補充療法は、被験者の QOL にほとんど影響を及ぼさなかった。

手術例（パート C 及び継続投与期間）：

継続投与期間の終了時までに、10 例[g]が 12 件の大手術を受け、止血管理目的で本剤を使用した（7 件はパート C、5 件は継続投与期間）。12 件の大手術のうち、7 件は整形外科手術であった。治験責任（分担）医師又は外科医は、大手術 12 件における本剤を用いた止血管理を手術内容に関係なく「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価した。同様の結果は、パート B、その継続投与期間及びパート C で実施された 26 件の小手術についても認められた（2.7.3.3.2.3.2.2）。継続投与期間では 10 例の被験者が合計 13 件の小手術を受けた。6 件の小手術が全身麻酔下で施行され、このうち 4 件は被験者 100010001 におけるコンパートメント症候群に対する筋膜切開の大手術後の縫合不全のための手術であった。小手術 13 件すべての止血管理は「良好」又は「非常に良好」と評価された。また、輸血が必要となった症例はなかった。

2.7.3.2.1.3　試験 12954 と試験 14319 の併合解析

参照項目：2.7.6.3.2.2、5.3.5.3.1

試験 12954（パート B 及び継続投与期間）と試験 14319（定期補充療法群）の併合解析結果は、試験 12954 の治験総括報告書補遺 2 として 5.3.5.3.1 PH-37290 に示した。試験 12954 継続投与期間のデータは有効性の主要解析の評価では除外し、その他の有効性評価項目の評価では含めた。手術時のデータは、試験 12954（パート B、パート C 及び継続投与期間）と試験 14319 のデータを併合した（データの併合については 2.7.3.1.2 参照）。

試験 12954 及び試験 14319 において定期補充療法群に無作為割付けされた合計 125 例（試験 12954：63 例、試験 14319：62 例）を、本併合解析に含めた。治験薬投与開始前に試験を中止した 4 例を除き、本剤の投与を受けた 121 例を ITT とした（表 2.7.3.2-3）。

試験 12954 の継続投与期間も含めると、108／121 例（89.3%）が試験（試験 12954 パート B 及び継続投与期間、又は試験 14319）を終了した（表 2.7.3.2-3）。13 例が試験中止となり（試験

[g] 同一被験者が 3 回登録され、3 回の大手術を受けた。当該被験者は異なる被験者番号下で 3 例の被験者として扱われたが、ここでは 1 例として集計した。

12954 のパート B：1 例、継続投与期間：12 例）、このうち 8 例は、試験 12954 の継続投与期間中に他の治験に参加したために中止したものであった。

試験 12954 の継続投与期間を含めない場合は、120 例が各試験期間をすべて終了した。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった 118 例（試験 12954：59 例、試験 14319：59 例）を Per protocol set（PPS）とし、有効性の主要解析に用いた（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.2-3　試験 12954 と試験 14319 の併合解析における被験者の内訳

	Study 12954		Study 14319	Study 12954 + Study 14319	
	Part B	Extension	Prophylaxis group	Including extension	Excluding extension
Randomized	63	-	62	125	
Treated (ie, ITT population) [a]	62	55	59	121	
Prematurely discontinued	1	12	0	13	1
Completed the whole study [b]	61	43 + 6 [b]	59	108	120

ITT = intent-to-treat

注：試験 12954＋試験 14319 は、両試験を終了した被験者で構成される（定期補充療法群）

a: 本プールでは、試験 12954 パート B を終了した 62 名を「treated（本剤の投与を受けた被験者）」として算入した（62＋59＝121）。

b: 試験 12954 パート B を終了した被験者（61＋59＝120）又は試験 12954 パート B 及び継続投与期間を終了した被験者（49＋59＝108）のいずれかを試験 12954 終了者として本プールに含めた。後者のうち 6 名については実際には継続投与を行わなかったが、全員がパート B を終了していたいたため本プールの対象とした。

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/7, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/3, Table 14.1/5, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/3, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/1, Table 14.1/4

試験 12954 と試験 14319 の併合解析に用いた ITT の平均年齢は 30.3±12.0 歳（中央値：29.0 歳）であり、小児（12～17 歳）の被験者が 18／121 例（14.9%）含まれた。ベースライン時の平均体重は 71.10±16.41kg (68.30kg) で BMI の平均値は 23.40±4.72kg/m^2 (23.35kg/m^2) であった。人種は、白人 92／121 例（76.0%）、アジア人 23／121 例（19.0%）、黒人 5／121 例（4.1%）、その他 1／121 例（0.8%）であった。各被験者の試験参加前 12 ヵ月間における出血回数は 26.1±26.5 回 (16.0 回)、関節内出血回数は 19.2±22.0 回 (10.0 回) であった。97／121 例 (80.2%) で標的関節が確認された。PPS と ITT との違いは 3 例のみであり、PPS における人口統計学的特性及びベースライン特性もほぼ同様であった。

試験 12954 の 1 例を除くすべての被験者が 1 年間の定期補充療法を終了し、本剤の曝露日数が 50 日以上に達した（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/7）。併合解析に用いた ITT での破綻出血時治療において、687 件の出血に対して本剤は 1,149 回投与され、その 1 回あたりの名目投与量は 32.06±9.37IU/kg（中央値：30.08IU/kg）であった（表 2.7.6.3-10）。一方、定期補充療法では、投与回数は 23,101 回、1 回あたりの名目投与量は 32.66±5.88IU/kg（31.23IU/kg）であった。ITT における総投与回数（定期補充療法、破綻出血時治療、手術時投与、原因不明の出血、及び「その他の理由」による投与の累計）は合計 24,660 回、被験者ごとの総投与回数は 203.8±86.0 回（164.0 回）であった。

併合解析の ITT において投与された本剤の名目投与量の累計は 58,805.80kIU であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は 32.69±5.87IU/kg、年間総投与量は 4,718.08±1,335.49IU/kg/年であった。名目投与量は、各 6 ヵ月間の CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間でほぼ同様であった。

本併合解析の主目的は、本剤の CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検証することであり、主要解析は PPS を対象とした。PPS では、各 6 ヵ月間の評価期間における出血率の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）の Hodges-Lehmann 推定量（中央値）は－0.012 回/年であり、その片側 95%信頼区間下限値（－1.038 回/年）は、あらかじめ定めた非劣性マージンである－1.5 回/年を上回った。このことから、本剤を用いた定期補充療法の出血抑制効果について、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性が統計学的に検証された。同様な結果は ITT でも認められた。

687 件の出血（試験 12954 継続投与期間を含む）のうち、441 件（64.2%）は自然出血、223 件（32.5%）は外傷性出血、5 件（0.7%）は「その他の理由」による投与、18 件は原因不明の出血であった。被験者ごとの推定年間出血率は 4.16±5.73 回/年（中央値：1.98 回/年）であり、566／687 件（82.4%）は関節内出血であった。

出血の程度は、データが得られなかった 1 件を除く 686 件の出血のうち、310 件（45.2%）は軽度、294 件（42.9%）は中等度、82 件（12.0%）は高度に分類された。625／687 件（91.0%）は本剤の 2 回以下の投与により止血に至った（表 2.7.3.3-11）。出血時の治療に対する被験者の評価は、662 件の出血で評価され、「良好(good)」が 329／662 件(49.7%)、「非常に良好(excellent)」が 139／662 件（21.0%）であった（表 2.7.3.3-13）。

合成基質法により求めた生体内回収率は、ITT では CS/EP 評価期間の開始時で 2.25±0.62kg/dL（中央値：2.25kg/dL）、終了時で 2.26±0.76kg/dL（2.22kg/dL）であり、PPS における生体内回収率〔CS/EP 評価期間開始時:2.27±0.60kg/dL(2.26kg/dL)、終了時:2.26±0.77kg/dL(2.21kg/dL)〕と同様であった（表 2.7.3.3-30）。同様に、凝固一段法により求めた生体内回収率は、ITT では CS/EP 評価期間開始時で 2.14±0.48kg/dL（2.16kg/dL）、終了時で 2.11±0.66kg/dL（2.02kg/dL）であり、PPS における生体内回収率〔CS/EP 評価期間開始時：2.16±0.47kg/dL（2.17kg/dL）、終了時：2.10±0.66kg/dL（2.01kg/dL）〕と同様であった。

試験 12954 及び試験 14319 において、合計 13 件の大手術（試験 12954：12 件、試験 14319：1 件）及び 46 件の小手術（試験 12954：26 件、試験 14319：20 件）の止血管理に本剤が投与された。大手術の 13 件中 7 件は整形外科手術であり、小手術のほとんどは抜歯であった。輸血を要した 3 件の大手術のうちの 2 件はいずれも同一被験者が受けた偽腫瘍摘出術であり、他の 1 件は人工膝関節置換術であった。治験責任（分担）医師又は外科医は、大手術 13 件における本剤を用いた止血管理を手術内容に関係なく、「良好（good）」（10 件、76.9%）又は「非常に良好（excellent）」（3 件、23.1%）と評価した。また、小手術 46 件のうち、データの得られなかった 3 件を除くすべての手術時の出血において「良好」（20 件、46.5%）又は「非常に良好」（23 件、53.5%）と評価した。止血関連合併症の報告はなかった。

2.7.3.2.2　試験 14319

参照項目：2.7.6.4.2.2、5.3.5.2.1

97 例の男性被験者が本試験に組入れられ、そのうち 14 例がスクリーニングで不適格となった。残りの 83 例のうち 3 例が初回投与前に試験を中止したため、本剤の投与を 1 回以上受けた 80 例（出血時補充療法：21 例、低用量定期補充療法群：28 例、高用量定期補充療法群：31 例）を ITT とした。投与記録に関する違反のため後半 6 ヵ月間の投与期間を開始する前に試験を中止した出血時補充療法群の 1 例を除き，79 例が 12 ヵ月間の治験薬投与を終了した。

試験 14319 の ITT における被験者の平均年齢は 29.6±11.0 歳（中央値：28.5 歳）であり、小児(18 歳未満)被験者が 10／80 例(12.5%)含まれていた。平均体重は 66.02±13.94kg(65.00kg)

で BMI の平均値は 21.83±3.95kg/m^2（21.63kg/m^2）であった。人種は、白人 36／80 例（45.0%）、アジア人 32／80 例（40.0%）、ヒスパニック系 8／80 例（10.0%）、黒人 4／80 例（5.0%）であった。すべての被験者が FⅧ製剤を用いた出血時補充療法を受けており、過去 5 年間に 6 ヵ月以上連続する定期補充療法を受けた被験者はいなかった（選択基準）。登録前 12 ヵ月間の出血回数（小児 32.8±29.9 回、成人 45.1±26.3 回）及び関節内出血回数（19.7±11.0 回、33.8±24.5 回）についても同様に、小児の方が成人よりも少なかった（表 2.7.6.4-5）。標的関節が 72／80 例（90.0%）で確認された。出血時補充療法群と定期補充療法群との間で人口統計学的特性及びベースライン特性に関して意味のある差異は認められなかった（表 2.7.6.4-4）。

出血時補充療法群の 5 例を除くすべての被験者において、12 ヵ月間の投与期間中の本剤の曝露日数が 50 日以上に達した。用量群を併合した定期補充療法群の破綻出血時治療に対する本剤の投与量を表 2.7.6.4-13 に示す。293 件の出血に対して本剤は 352 回投与され、その 1 回あたりの名目投与量は 29.64±6.86IU/kg（中央値：29.41IU/kg）であった。定期補充療法では、投与回数は 7,714 回、1 回あたりの名目投与量は 32.63±5.66IU/kg（31.22IU/kg）であった。定期補充療法群における総投与回数（定期補充療法及び破綻出血時治療）は 8,224 回、被験者ごとの総投与回数は 139.4±25.9 回（153.0 回）であった。一方、出血時補充療法群では、1,204 件の出血に対して本剤は 1,657 回[h]投与され、その 1 回あたりの名目投与量は 24.06±7.11IU/kg（22.03IU/kg）であった。

試験 14319 において理由の如何によらずに投与された本剤の名目投与量の累計（すべての投与に用いられた量）は、定期補充療法群で 17,730.4kIU、出血時補充療法群で 2,688.5kIU であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は、定期補充療法群で 32.63±5.66IU/kg、出血時補充療法群で 24.06±7.11IU/kg であった。

有効性の主要評価項目は、ITT の定期補充療法群（4 群全体）及び出血時補充療法群（2 群全体）における全出血の推定年間出血率であった。試験期間中、ITT において合計 1,497 件[i]の出血が報告された（定期補充療法群：59 例 293 件、出血時補充療法群：21 例 1,204 件）。報告された出血のほとんどは自然出血〔定期補充療法群：209／293 件（71.3%）、出血時補充療法群：943／1,204 件（78.3%）〕であり、出血の程度は大部分が軽度〔定期補充療法群：120／293 件（41.0%）、出血時補充療法群：367／1,196 件（30.7%）〕又は中等度〔140／293 件（47.8%）、725／1,196 件（60.6%）〕であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/54）。被験者ごとの推定年間出血率は、定期補充療法群で 4.94±6.81 回/年（中央値：1.98 回/年）、出血時補充療法群で 57.69±24.56 回/年（59.96 回/年）であり（表 2.7.3.2-4）、本試験の主要目的である定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（投与群間差 p＜0.0001、ANOVA）。

---

[h] 1,657 回の投与回数の内訳は、急性出血に対して 1,607 回、急性出血以外の理由による投与が 50 回（定期補充療法として 6 回、手術時投与が 42 回、「その他」の理由が 2 回）（保守的な観点から）である。

[i] 1,497 件の出血の内訳は、自然出血、外傷性出血、及び「その他の出血」を合計した定期補充療法群 283 件＋出血時補充療法群 1,202 件と原因不明の出血 12 件（定期補充療法群 10 件＋出血時補充療法群 2 件）であった（表 2.7.3.3-17 参照）。パーセンテージは、1,497 件を 100%として手作業により計算した。

表 2.7.3.2-4　出血の要約（試験 14319、ITT）

Annualized bleeding rates	N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
All bleeds (primary variable)				
Prophylaxis (ALL)	59	4.94 ± 6.81	1.98	[0.00; 7.03]
Prophylaxis low dose	28	5.70 ± 7.17	4.02	[0.00; 7.96]
Prophylaxis high dose	31	4.26 ± 6.51	1.97	[0.00; 4.93]
On-demand [a]	21	57.69 ± 24.56	59.96	[41.74; 76.32]
Spontaneous bleeds				
Prophylaxis (ALL)	59	3.52 ± 6.05	0.99	[0.00; 4.03]
Prophylaxis low dose	28	4.52 ± 7.07	2.01	[0.00; 6.49]
Prophylaxis high dose	31	2.62 ± 4.90	0.00	[0.00; 2.99]
On-demand [a]	21	45.30 ± 22.06	42.09	[24.32; 61.30]
Trauma bleeds				
Prophylaxis (ALL)	59	1.25 ± 2.28	0.00	[0.00; 1.98]
Prophylaxis low dose	28	0.93 ± 1.49	0.00	[0.00; 1.02]
Prophylaxis high dose	31	1.54 ± 2.81	0.98	[0.00; 2.00]
On-demand [a]	21	12.25 ± 16.35	8.11	[1.02; 15.03]
Joint bleeds				
Prophylaxis (ALL)	59	4.30 ± 6.52	1.97	[0.00; 6.03]
Prophylaxis low dose	28	5.16 ± 6.92	2.52	[0.00; 7.46]
Prophylaxis high dose	31	3.53 ± 6.15	1.01	[0.00; 4.02]
On-demand [a]	21	43.84 ± 24.71	38.76	[24.32; 59.96]

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

a: A single '*other*' event in the on-demand group included in the calculation.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/5

副次目的である、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間それぞれにおける出血時補充療法群と定期補充療法群での出血率を比較した結果からも、有効性主要評価項目とほぼ同じ結果が得られた（いずれの比較でも $p<0.0001$）。出血時補充療法群と高用量定期補充療法群又は低用量定期補充療法群とを比較した場合にも、同様の結果であった（いずれの比較でも $p<0.0001$）。定期補充療法の低用量群内及び高用量群内で、推定年間出血率に CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の違いによる臨床的に意味のある差異は認められなかった。

副次目的の 1 つとして、本剤を用いた出血時の治療において CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を、出血時補充療法を行なった被験者を対象として、2 回以下の投与により止血に至った出血の割合に基づいて検討した。2 回以下の投与により止血に至った出血の割合の中央値は、CS/EP 評価期間で 96.8%、CS/ADJ 評価期間で 100.0%であり、被験者内の両期間の差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）の中央値は 0.0%であったことから、出血時の治療においても CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が証明された（$p<0.0001$、対応のある標本における正確な並べ替え検定）。

発現した全出血のほとんど〔定期補充療法群：282／293 件（96.2%）、出血時補充療法群：1,147／1,204 件（95.3%）〕は、2 回以下の本剤投与により止血に至った（表 2.7.3.3-11）。出血時の治療効果に関する評価を各被験者に確認し、合計 1,490 件（定期補充療法群：293 件、出血時補充療法群：1,197 件）の出血のうち 1,475 件（定期補充療法群：279 件、出血時補充療法群：1,196 件）について評価が得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であったのは、全体で 1,006／1,475 件（68.2%）、定期補充療法群で 172／279 件（61.6%）、出血時補充療法群で 834／1,196 件（69.7%）であった。出血に対する効果が「不十分（poor）」

であったのは、全体で 28／1,475 件（1.9%）、定期補充療法群で 12／279 件（4.3%）、出血時補充療法群で 16／1,196 件（1.3%）であった（表 2.7.3.3-13）。

治験責任（分担）医師又は外科医による本剤を用いた手術時の止血管理に関する評価でも、評価が得られなかった小手術 1 件を除き、すべての手術時投与例（大手術 1 件及び小手術 20 件）で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。

ITT における生体内回収率は、合成基質法により求めた場合は CS/EP 評価期間開始時で 2.07±0.50kg/dL（中央値：2.07kg/dL）、終了時で 2.16±0.74kg/dL（2.13kg/dL）であり、凝固一段法により求めた場合は CS/EP 評価期間開始時で 2.08±0.51kg/dL（2.10kg/dL）、終了時で 2.15±0.72kg/dL（2.05kg/dL）であった（表 2.7.3.3-30）。

試験 14319 において本剤の 12 ヵ月間の投与中に、被験者の QOL の評価に意味のある変化は認められなかった。

2.7.3.2.3　試験 13400

試験 13400 パート A（既治療例）は既に終了しており、その結果の詳細は 5.3.5.2.3 A51496 及び 2.7.6.6 に示した。また、試験 13400 パート B（未治療例）及び継続投与期間は進行中であるが、[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフに基づく中間解析の暫定結果についても以下に示した。

2.7.3.2.3.1　試験 13400 パート A

参照項目：2.7.6.6.2.1、2.7.6.6.2.2

試験 13400 は、本剤の先行する試験（試験 12954、試験 14319）で本剤の曝露日数が 50 日以上、かつ、安全性に問題がなかった被験者が 20 例に達した後に、12 歳以下の既治療例を対象としたパート A への組入れを開始することとした。また、パート B の対象である未治療例の組入れは、パート A において本剤の曝露日数が 50 日となった小児（12 歳以下）被験者 20 例で安全性が確認された場合にのみ開始することとした。

既治療例 58 例が試験 13400 パート A に組入れられ、そのうち 7 例がスクリーニングで不適格となり、残りの 51 例が本試験に参加した。51 例のうち、6 歳未満が 25 例、6～12 歳が 26 例であり、実際に登録された最年長の小児は 11 歳であった。51 例すべてが 6 ヵ月間の投与期間を完了したが、1 例[j]は誤って本試験に組入れられていたことが判明した。この 1 例を含む 51 例を ITT、除く 50 例を PPS とした。

ITT における被験者の年齢は 6.4±3.0 歳（中央値:6.0 歳）であり、人種は白人が 48／51 例（94.1%）、黒人が 3／51 例（5.9%）であった。血友病 A と診断された年齢は 0.4±0.8 歳（0.0 歳）であった。11／51 例（21.6%）において FⅧ遺伝子のイントロン 22 逆位[k]が認められた。試験参加前に 11／51 例（21.6%）が出血時補充療法を、40／51 例（78.4%）が定期補充療法を受けていた。各被験者の試験参加前 12 ヵ月間の出血回数は 7.9±12.1 回（4.0 回）であり、出血回数の中央値は 6 歳未満群（2.0 回）で 6～12 歳群（5.0 回）よりも少なかった。また、試験参加前 12 ヵ月間の

[j] 当該被験者（被験者 410010003）は、SAE（PT「出血性貧血」として集計された貧血を伴う胃腸出血）の発現後に実施したインヒビター及び von Willebrand 因子（vWF）測定で vWF 抗原が検出されず、3 型 von Willebrand 病であることが判明した。組入れ時に FⅧ活性が 1%未満であったことから重症血友病 A と誤診された。

[k] FⅧ遺伝子のイントロン 22 逆位は重症血友病患者で最もよくみられる遺伝子変異として知られている。他の遺伝子変異のタイプは 5 例又はわずかな被験者でみられた。

関節内出血回数は 6 歳未満群で 0.0 回、6～12 歳群で 1.5 回あり、標的関節が確認された被験者は 6 歳未満群（5／25 例、20.0%）で 6～12 歳群（9／26 例、34.6%）よりも少なかった。

試験 13400 パート A における曝露日数が 50 日以上であった被験者は 50／51 例(98.0%)であった。破綻出血時治療については、97 件の出血に対して本剤は 134 回投与され、その 1 回あたりの投与量は 38.60±12.95IU/kg（中央値：36.94IU/kg）であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/6、表 2.7.3.3-11）。一方、定期補充療法としては 3,529 回投与され、その 1 回あたりの投与量は 35.1±9.8IU/kg（33.8IU/kg）であった。定期補充療法及び破綻出血時治療を合わせた総投与回数は 3,669 回、被験者ごとの総投与回数は 71.9±17.3 回（77.0 回）であった（表 2.7.6.6-7）。

試験 13400 パート A において投与された本剤の名目投与量の累計は 3,414.27kIU であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/4）。定期補充療法における投与頻度は、週 2 回（20／51 例、39.2%）、週 3 回（22／51 例、43.1%）又は隔日投与（8／51 例、15.7%）であった。なお、被験者に対する 1 回の投与量は、25～50IU/kg の範囲内で治験責任（分担）医師が選択した。被験者ごとの総投与量の平均値は、6 歳未満群で 2,724.8±1,032.1IU/kg、6～12 歳群では 2,381.6±933.6IU/kg であり、1 回あたりの投与量はそれぞれ 37.2±11.3IU/kg 及び 33.4±8.2IU/kg であった。本剤を用いた定期補充療法を実施した 6 ヵ月間に、51 例中 23 例（45.1%）は一度も出血しなかった。

有効性の主要評価項目は、定期補充療法の各投与後 48 時間以内の全出血の推定年間出血率であった。6 ヵ月間の試験期間中、ITT の 51 例中 23 例（45.1%）で定期補充療法の各投与後 48 時間以内に合計 53 件の出血が発現した。したがって、被験者あたりの各投与後 48 時間以内の出血回数は 1.04±1.48 回、推定年間出血率は 2.04±2.91 回/年（中央値：0.00 回/年）であった（表 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-5　出血の要約（試験 13400 パート A、ITT）

Annualized bleeding rates	N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
All bleeds within 48 hours (primary variable)	**51**	**2.04 ± 2.91**	**0.00**	**[0.00; 3.95]**
PTPs 0 to < 6 years	25	2.23 ± 2.77	1.88	[0.00; 3.97]
PTPs 6 to 12 years	26	1.86 ± 3.08	0.00	[0.00; 1.96]
Spontaneous bleeds within 48 hours	**51**	**0.35 ± 1.17**	**0.00**	**[0.00; 0.00]**
PTPs 0 to < 6 years	25	0.55 ± 1.46	0.00	[0.00; 0.00]
PTPs 6 to 12 years	26	0.16 ± 0.79	0.00	[0.00; 0.00]
Trauma bleeds within 48 hours	**51**	**1.24 ± 2.26**	**0.00**	**[0.00; 1.94]**
PTPs 0 to < 6 years	25	1.43 ± 2.41	0.00	[0.00; 2.03]
PTPs 6 to 12 years	26	1.04 ± 2.13	0.00	[0.00; 1.90]
Joint bleeds within 48 hours	**51**	**0.65 ± 1.40**	**0.00**	**[0.00; 0.00]**
PTPs 0 to < 6 years	25	0.47 ± 1.03	0.00	[0.00; 0.00]
PTPs 6 to 12 years	26	0.83 ± 1.68	0.00	[0.00; 0.00]
All bleeds	**51**	**3.75 ± 4.98**	**1.90**	**[0.00; 6.02]**
PTPs 0 to < 6 years	25	4.16 ± 5.02	2.03	[0.00; 6.02]
PTPs 6 to 12 years	26	3.37 ± 5.01	0.93	[0.00; 5.77]

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, PTP = previously treated patient, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

試験 13400 パート A において合計 97 件[l]の出血が報告され、少なくとも 1 件の出血が発現した被験者は 51 例中 28 例（54.9%）であった。97 件の出血には、自然出血（20 件、20.6%）、外傷出血（59 件、60.8%）、「その他の理由」による投与（2 件、2.1%）のほか、処置を必要としなかった出血 16 件も含めた。出血の程度は大部分（94／97 件、96.9%）が軽度（50／97 件、51.5%）又は中等度（44／97 件、45.4%）であった。全出血の推定年間出血率は 3.75±4.98 回/年（中央値：1.90 回/年）であった。推定年間出血率の平均値及び中央値は共に、6 歳未満群（それぞれ4.16及び2.03回/年)で6～12歳群(3.37及び0.93回/年)よりも高かった(5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1）。

報告された出血の多く（87／97 件、89.7%）は本剤の 2 回以下の投与により止血に至った。この中には、定期補充療法以外の投与を必要としなかった 16／97 件（16.5%）が含まれる（表 2.7.3.3-11）。また、出血時の治療に対する被験者の評価は、評価された 81 件の出血のうち、「良好（good）」が 41／81 件（50.6%）、「非常に良好（excellent）」が 32／81 件（39.5%）であった（表 2.7.3.3-13）。

PPS[m]における生体内回収率（表 2.7.3.3-30）は、4 回の来院（ベースライン、1、2 及び 6 ヵ月目)を通じてほぼ同じであったことから､4回の平均値である1.69±0.37kg/dL(中央値:1.73kg/dL)で表した。生体内回収率について、6 歳未満群〔1.63±0.31kg/dL（1.62kg/dL）〕と 6～12 歳群〔1.76±0.42kg/dL(1.80kg/dL)〕との間に臨床的に意味のある差は認められなかった(5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/16）。

2.7.3.2.3.2　試験 13400 パート B 及び継続投与期間

参照項目：5.3.5.2.5

試験 13400 パート B 及び継続投与期間は進行中である（2.7.3.1.2）。

進行中のパート B に登録された未治療例に対する有効性の中間解析の暫定データを本申請で提示する。引用した表及びリストは 5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy に示す。安全性解析対象集団（SAF）で発現した出血の要約及び疾患特性を表 2.7.3.2-6 に示す。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、9 例の未治療例に本剤を 15～50IU/kg の用量で週 1 回以上が投与された（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.1/2）。なお、本剤の最小バイアル単位である 250IU の週 1 回投与から開始することも可能とした。また、数回の出血時治療の後に定期補充療法を始めることも可能とした。これらの被験者のうち 3 例はパート B を終了し、継続投与期間に移行している（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Listing 1.2/9）。

[l] 保守的な観点から、「その他の理由」による投与についても、出血に含めて集計した。パーセンテージは 97 件を 100%として手作業で計算した。

[m] 試験 13400 の PPS 集団には、誤って組入れられた von Willebrand 病の被験者 1 例を含まない。

表 2.7.3.2-6 出血の要約及び疾患特性（試験 13400 パート B、SAF）

	PUP N = 9
Number of bleeds in previous 12 months	
n	8
Mean ± SD	1.50 ± 2.33
Median	1.00
[Min; Max]	[0.0; 7.0]
Number of joint bleeds in previous 12 months	
n	8
Mean ± SD	0.00 ± 0.00
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 0.0]
Number of all bleeds per year	
n	9
Mean ± SD	2.07 ± 2.76
Median	0.68
[Min; Max]	[0.0; 8.1]
Number of spontaneous bleeds per year	
n	9
Mean ± SD	0.72 ± 1.85
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 5.6]
Number of trauma bleeds per year	
n	9
Mean ± SD	1.18 ± 1.53
Median	0.68
[Min; Max]	[0.0; 4.2]
Number of joint bleeds per year	
n	9
Mean ± SD	0.21 ± 0.62
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 1.9]
Number of total bleeds within 48 hrs per year	
n	9
Mean ± SD	0.24 ± 0.48
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 1.2]
Number of joint bleeds within 48 hrs per year	
n	9
Mean ± SD	0.07 ± 0.21
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 0.6]

Min = minimum, Max = maximum, N = total number of patients analyzed, n = number of patients, PUP = previously untreated patient, SAF = safety analysis set, SD= standard deviation

Source:5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/1, Table 1.1/6

出血時補充療法と定期補充療法を合わせた場合の推定年間出血率は 2.07±2.76 回/年（中央値：0.68 回/年）であった（表 2.7.3.2-6）。本剤での未治療例の曝露日数は 63.4±79.3 日（37.0 日）、定期補充療法の被験者ごとの 1 回あたりの投与量は 33.4±11.1IU/kg（31.2IU/kg）であった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/2、Table 1.2/4）。

未治療例で合計 22 件の出血が報告され、そのうち 2 例は処置を必要としない出血であった。残りの 20 件の出血の初回投与の理由は、外傷性出血 10／20 件（50.0%）及び自然出血 10／20 件（50.0%）であった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/6）。出血の程度は、軽度が 7／22 件（31.8%）、中等度が 15／22 件（68.2%）であった。22 回の出血に対して本剤は 33 回投与された（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/5）。1 件の出血に対する本剤の投与回数は 1.5±1.1 回（中央値：1.0 回）であり、出血の 81.8%（18／22 件）が本剤の 2 回以下の投与により止血に至った（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/6）。出血時治療における被験者ごとの 1 回あたりの投与量は 37.4±12.5IU/kg（39.5IU/kg）あった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/5）。

これらのデータから未治療例で既治療例と同様の有効性が示唆されたが、これらは暫定データであり、慎重に解釈されるべきである。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　選択／除外基準

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3

重症血友病 A 患者をスクリーニングし、表 2.7.3.3-1（主な選択基準）及び表 2.7.3.3-2（主な除外基準）に示した適格性基準に従って各試験に組入れた。

試験 12954 及び試験 14319 では、12～65 歳の男性重症血友病 A（スクリーニング時に凝固一段法により測定した FⅧ活性値が 1%未満）で遺伝子組換え FⅧ製剤又は血漿由来 FⅧ製剤の曝露日数が合計 150 日以上であるものを対象とした。

一方、試験 13400 のパート A は、12 歳以下の男児で重症血友病 A（試験開始の検査又はスクリーニング時の臨床検査の記録で、FⅧ活性値が 1%未満）であり、既治療例（いずれかの FⅧ製剤の曝露日数が 50 日以上であるもの）を対象とした。また、試験 13400 パート B には 6 歳未満の未治療例を組入れた。

表 2.7.3.3-1　主な選択基準（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）

試験 12954	試験 14319	試験 13400 パート A
・ 12～65 歳の男性。 ・ 重症血友病 A（スクリーニング時に凝固一段法により測定した FⅧ活性値が 1%未満）であるもの。 ・ 遺伝子組み換え FⅧ製剤又は血漿由来 FⅧ製剤の曝露日数が合計 150 日以上であるもの。 ・ FⅧ製剤の出血時補充療法又は定期補充療法を現在受けているもの。 ・ ベセスダ法の Nijmegen 変法を用いた 2 回の連続した検査でインヒビター陰性〔0.3 ベセスダ単位（BU/mL）未満〕であり、かつ FⅧ製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められないもの。なお、インヒビター検査の試料採取前 72 時間以内は FⅧ製剤の投与を受けてはならない。 ・ FⅧインヒビター発生の既往がないもの（ベセスダ法によるインヒビター力価が 0.6BU/mL 未満）。 ・ 患者本人又は代理人（介護人、又は 18 歳以上の家族）に電子的患者日誌（EPD）の使用に関する訓練を完了する意志及び能力のあるもの。 ・ 患者、又は患者が各国の法令に基づく承諾年齢未満の場合には、親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの。	・ 12～65 歳の男性。 ・ 重症血友病 A（スクリーニング時に凝固一段法により測定した FⅧ活性値が 1%未満）であるもの。 ・ 遺伝子組み換え FⅧ製剤又は血漿由来 FⅧ製剤の曝露日数が合計 150 日以上であるもの。 ・ 現在、FⅧ製剤の非定期的投与を受けており、かつ過去 5 年間に連続した 6 ヵ月を超える期間にわたる定期補充療法を受けていないもの。 ・ ベセスダ法の Nijmegen 変法を用いた 2 回の連続した検査でインヒビター陰性（0.3BU/mL 未満）であり、かつ FⅧ製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められないもの。なお、インヒビター検査の試料採取前 72 時間以内は FⅧ製剤の投与を受けてはならない。また、最後に FⅧを注射してから 4 週間以内でなければならない。 ・ FⅧインヒビター発生の既往がないもの（ベセスダ法によるインヒビター力価が 0.6BU/mL 未満）。 ・ 患者本人又は代理人（介護人、又は 18 歳以上の家族）に EPD の使用に関する訓練を完了する意思及び能力のあるもの。 ・ 患者、又は患者が各国の法令に基づく承諾年齢未満の場合には、親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの。	・ 12 歳以下の男児。 ・ 重症血友病 A〔試験開始の検査又はスクリーニング時の臨床検査の記録で、FⅧ活性値が 1%未満〕であるもの。 ・ いずれかの FⅧ製剤の曝露日数が 50 日以上であるもの。 ・ 最後の FⅧ製剤投与後 2～3 週間以内に実施したベセスダ法の Nijmegen 変法を用いた検査でインヒビター陰性（0.6BU/mL 未満）であるもの。 ・ FⅧインヒビター発生の既往がないもの。診療記録に陰性結果が必要である。 ・ 患者本人又は親に EPD の使用に関する訓練を完了する及び本試験中の投与データを記載する意思及び能力のあるもの ・ 患者、又は法定代理人の書面による同意が得られているもの。

FⅧ = 血液凝固第Ⅷ因子

Source：5.3.5.1.1 A62366/Section 7.2.1, 5.3.5.1.2 PH-37225/Section 7.2.1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Section 7.2.1, 5.3.5.2.3 A51496/Section 7.2.1

表 2.7.3.3-2　主な除外基準（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）

試験 12954	試験 14319	試験 13400 パート A
・ 血友病 A 以外の出血性疾患（例：von Willebrand 病、血友病 B）が認められるもの。 ・ 血小板減少症（血小板数 100,000/mm³未満）であるもの。 ・ 腎機能異常（血漿クレアチニン 2.0 mg/dL 超）があるもの。 ・ 活動性肝疾患〔病歴、又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 5 倍を超える持続的な増加などで確認できるもの〕、又は重度の肝疾患〔国際標準比（INR）が 4 を超えるもの、低アルブミン血症、かつ治験責任（分担）医師の判断により顕著な門脈圧亢進症が認められるもの〕を有するもの。 ・ 試験の登録前3ヵ月以内に免疫調節剤の投与を受けたもの、又は試験期間中に免疫調節剤の投与を必要とするもの。 ・ CD4 リンパ球数絶対値が 250 個/μL 未満のもの。 ・ 試験の登録前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けている又は投与を受けていたもの。 ・ FⅧ製剤の注入に対する忍容性を高めるために前治療（例：抗ヒスタミン薬）を要するもの。 ・ 試験のための来院又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの。 ・ ハムスター又はマウスタンパク質に対する過敏症の既往があるもの。	・ 血友病 A 以外の出血性疾患（例：von Willebrand 病、血友病 B）が認められるもの。 ・ 血小板減少症（血小板数 100,000/mm³未満）であるもの。 ・ 腎機能異常（血清クレアチニン 2.0mg/dL 超）があるもの。 ・ 活動性肝疾患〔病歴、又は ALT 又は AST が基準値上限の5倍を超える持続的な増加などで確認できるもの〕又は重度の肝疾患（INR 4 を超えるもの、低アルブミン血症、かつ門脈圧亢進症が認められるもの）を有するもの。 ・ 試験の登録前3ヵ月以内に免疫調節剤の投与を受けたもの、又は試験期間中に免疫調節剤の投与を必要とするもの。 ・ CD4 リンパ球数絶対値が 250 個/μL 未満のもの。 ・ 試験の登録前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けている又は投与を受けていたもの。 ・ FⅧ製剤の注入に対する忍容性を高めるために前治療（例：抗ヒスタミン薬）を要するもの。 ・ 試験のための来院又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの。 ・ ハムスター又はマウスタンパク質に対する過敏症の既往があるもの。 ・ 本剤の成分に対する過敏症の既往があるもの。	・ 血友病 A 以外の出血性疾患（例：von Willebrand 病、血友病 B）が認められるもの。 ・ 血小板減少症（血小板数 100,000/mm³未満）であるもの。 ・ クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える、又は ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えるもの。 ・ スクリーニング時にインヒビター陰性ではないもの。 ・ 化学療法、免疫調節剤（免疫グロブリン製剤の静脈注射、シクロスポリン、経口又は静脈注射による副腎皮質ホルモン剤の慢性使用）の投与を受けているもの。 ・ 1 ヵ月以内に他の治験中の FⅧ製剤又は 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けたもの。 ・ FⅧ製剤の投与に対する忍容性を高めるために前治療（例：抗ヒスタミン薬）を要するもの。 ・ 試験のための来院、又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの。 ・ 有効成分、マウス又はハムスタータンパク質に対する過敏症の既往があるもの。 ・ 過去に本試験に参加したもの。

表 2.7.3.3-2　主な除外基準（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）（続き）

試験 12954	試験 14319	試験 13400 パート A
・ ウォッシュアウト期間として、FⅧ製剤の投与を少なくとも 3 日間休薬することができないもの。	・ ウォッシュアウト期間として、FⅧ製剤の投与を 2～3 日間休薬することができないもの。	

FⅧ = 血液凝固第Ⅷ因子

Source：5.3.5.1.1 A62366/Section 7.2.2, 5.3.5.1.2 PH-37225/Section 7.2.2, 5.3.5.2.1 PH-37042/Section 7.2.2, 5.3.5.2.3 A51496/Section 7.2.2

2.7.3.3.1.2 各評価における解析対象集団

参照項目：2.7.6.1.2.1.2、2.7.6.2.2.1.2、2.7.6.3.2.1.2
2.7.6.4.2.1.2、2.7.6.5.2.1.2、2.7.6.6.2.1.2

各試験の主要解析は、多くの場合 ITT を用いて行い、PPS を用いた評価は補足的なものとして扱った。一般的に、ITT は優越性解析、PPS は非劣性解析に適している。

試験 12954 及び試験 14319 では、有効性主要評価項目の解析は主に ITT を用いた。試験 14319 では、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性（主要目的）を ITT のほか、PPS でも検証した。試験 13400 パート A においては、主要評価項目については ITT を主要解析として用い、補足的な解析として PPS も行った。生体内回収率は PPS を用いた。試験 12954 と試験 14319 の併合解析においては、主要解析（非劣性検定）に PPS を用い、補足的な解析には ITT を用いた。

試験 12954 と試験 14319 では、両試験とも 12～65 歳の男性重症血友病 A 患者（既治療例）を対象としていた。また、主な選択基準（試験参加前の FⅧ製剤の曝露日数が 150 日以上、FⅧインヒビター発生の既往がなく試験参加時点でも陰性であること）及び除外基準（血小板数、CD4 リンパ球数、腎機能及び肝機能などを制限する基準）も同一であった。また、投与方法についても試験 12954 では 20～50IU/kg の週 2～3 回投与、試験 14319 では 20～40IU/kg の週 2～3 回投与であり、投与期間がいずれの試験も CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の各 6 ヵ月で合計 12 ヵ月であった。以上のことから、両試験における被験者集団や試験デザインに大きな相違はなく、当該 2 試験のデータを併合して有効性を検討することは妥当であると考えた。なお、試験 12954 の継続投与期間は、CS/EP に基づく投与量のみを用いて試験を実施したことから、非劣性検証から除外した。

各解析対象集団に含めた被験者数を表 2.7.3.3-3 に示す。各解析対象集団の定義は各試験の治験総括報告書を参照。ITT は本剤の投与を 1 回以上受け、電子患者日誌及び症例報告書データが記録されている被験者すべてであり、PPS は ITT のうち治験実施計画書からの重大な逸脱が認められず試験 12954 パート B 及び試験 14319 のいずれの投与期間でも電子患者日誌のデータがある被験者である。

表 2.7.3.3-3 解析対象集団：被験者数（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）

	Safety population	ITT population	PPS population	Surgery population
Study 12954 Part B				
CS/EP → CS/ADJ	30	30	29	-
CS/ADJ → CS/EP	32	32	30	-
Total (combined potencies)	**62**	**62**	**59**	**-**
Study 12954 Extension				
All patients who entered the extension	55	55	-	-
Study 14319				
On-demand	21	21	20	-
Low-dose prophylaxis	28	28	28	-
High-dose prophylaxis	31	31	31	-
Total (on-demand and prophylaxis)	**80**	**80**	**79**	**-**
Study 12954 + Study 14319				
Study 12954	62	62	59	-
Study 14319	59	59	59	-
Total (general efficacy)	**121**	**121**	**118**	**-**
Surgery [a]				
Study 12954 [b] (major surgery)	-	-	-	12 [c]
(minor surgery)				18
Total [d]				25
Study 14319 (major surgery)	-	-	-	1
(minor surgery)				14
Total [d]				15
Study 13400 Part A				
0 to <6 years	25	25	25	-
6 to 12 years	26	26	25	-
Total (Part A)	**51**	**51**	**50**	**-**

- replaces 'not applicable', ITT = intent-to-treat, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, PPS = per protocol set

a: The pool comprised all patients who underwent surgery in Study 12954 Part B, Part C and extension, and Study 14319.

b: Surgery data for 'Study 12954' in the pool was derived from Part B, Part C and the extension phase of this study.

c: One patient from Study 12954 Part C who was enrolled more than once for different major surgical procedures.

d: Patients with both major and minor surgery were counted once in 'Total'.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/4, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/2, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/1, Table 14.1/2, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/1

被験者の内訳

各試験及びパートに登録された被験者の内訳、投与例数、中止例数及び終了例数を表 2.7.3.3-4 に示す。各試験及びパートに割付けられたほぼすべての被験者が治験薬の投与を受け〔試験 12954 パート B:62／63 例(98.4%)、試験 14319:80／83 例(96.4%)、試験 13400:51／51 例(100.0%)〕、また、大多数の被験者が試験を完了した〔試験 12954 パート B：96.8%（61／63 例）、試験 14319：95.2%（79／83 例）、試験 13400：51／51 例（100.0%）〕。試験 14319 で組入れられた日本人は 9 例であり、このうち 8 例が治験薬の投与を受け、8 例全例が試験を完了した。

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）

Number of patients (%)	Study 12954			Study 14319	Study 12954 + Study 14319 [b]			Study 13400 Part A
	Part B	Extension	Part C + Extension[a]		Study 12954	Study 14319	Total	
Enrolled	67	55	11	97	67	97	164	58
Failed screening	4	-	1	14	-	-	-	7
Randomized	63 (100.0)	-	-	83 (100.0)	63 (100.0)	62 (100.0)	125 (100.0)	51 (100.0)
Not treated	1	-	-	3	1	3	4	-
Treated	62 (98.4)	55 (100.0)	10	80 (96.4)	62 (98.4)	59 (95.2)	121 (96.8)	51 (100.0)
Prematurely discontinued	1 (1.6)	12 (21.8)	-	1 (1.2)	13 (20.6)	-	13 (10.4)	-
Adverse event	-	1	-	-	1	-	1	-
Withdrawal of consent	1[c]	1	-	-	2	-	2	-
Non-compliance with drug	-	1	-	1[d]	1	-[d]	1	-
Investigator's decision	-	1	-	-	1	-	1	-
Starting another study	-	8	-	-	8	-	8	-
Completed	61 (96.8)	43 (78.2)	10	79 (95.2)	49 (77.8) [b]	59 (95.2)	108 (86.4)	51 (100.0)

- replaces zero or is not applicable

a: 試験 12954 パート C＋継続投与期間の被験者数は大手術施行例のみを示した。大手術を 3 回受けた同一被験者については 1 例として計算したが、元帳票においては個別の被験者として取り扱われている。

b: 試験 12954＋試験 14319 は、各試験パートを終了した被験者の合計である（定期補充療法群）。試験終了者数、複数試験間における整合性、及び本表のプールにおけるパーセンテージ表示については無作為割り付けされた被験者数を基に手作業で計算した。

c: 5.3.5.1.1 A62366 の図 8-2（2.7.6.1 の図 2.7.6.1-2）の脚注において、中止例数／中止理由の記載に誤りがあったため、本表では正しい数字を記載している。

d:「投薬規定違反」により試験を中止した被験者は、試験 14319 の出血時補充療法群に属していたため、試験 12954＋試験 14319 には含まれていない。

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/7, Table 14.1/8, Table 14.1/10, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/3, Table 14.1/4, Table 14.1/5, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/3, Table14.1/4, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/1, Table 14.1/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/5

試験 14319 及び試験 13400 パート A の部分集団の被験者の内訳、投与例数、中止例数及び終了例数を表 2.7.3.3-5 に示す。

試験 14319 では、無作為割付例は低用量定期補充療法群及び高用量定期補充療法群でそれぞれ 30 例及び 32 例であった。このうち治験薬の投与を受けた被験者はそれぞれ 28 例及び 31 例であり、全例が試験を完了した。出血時補充療法群では無作為割付例は 21 例であり、全例が治験薬の投与を受けた。このうち中止例は 1 例（投薬規定違反）であり、20 例が試験を完了した。

試験 13400 パート A では、無作為割付された 6 歳未満群 25 例、6～12 歳群 26 例（試験終了後に von Willebrand 病と診断された 10 歳の被験者 1 例を含む）全例が治験薬の投与を受け、試験を完了した。

表 2.7.3.3-5　部分集団の被験者の内訳（試験 14319 及び試験 13400 パート A）

Number of patients (%)	Sudy 14319				Study 13400 Part A	
	Prophylaxis Low-dose	Prophylaxis High-dose	Prophylaxis Combined	On-demand	0 to < 6 years	6 to 12 years [a]
Randomized	30 (100.0)	32 (100.0)	62	21 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)
Not treated	2 (6.7)	1 (3.1)	3	-	-	-
Treated	28 (93.3)	31 (96.9)	59	21 (100.0)	25 (100.0)	26 (100.0)
Prematurely discontinued	-	-	-	1 (4.8)	-	-
Non-compliance with drug	-	-	-	1	-	-
Completed	28 (93.3)	31 (96.9)	59	20 (95.2%)	25 (100.0)	26 (100.0)

- replaces zero or is not applicable

a: including a 10-year old patient diagnosed with von Willebrand disease after completion of the study.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/3, Table 14.1/4, 5.3.5.2.3 A51496 Table 14.1/5

2.7.3.3.1.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

2.7.3.3.1.3.1　　人口統計学的特性

参照項目：2.7.6.1.2.1.3.1、2.7.6.2.2.1.3、2.7.6.3.2.1.3
2.7.6.4.2.1.3.1、2.7.6.5.2.1.3.1、2.7.6.6.2.1.3.1

試験 12954（パート B、パート C 及び継続投与期間）、試験 14319 及び試験 13400 パート A のベースライン時の人口統計学的特性（ITT）を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT／SAF）

Demographic characteristics	Study 12954 Part B (N = 62)	Study 12954 Extension [a] (N = 55)	Study 12954 Part C [b] (N = 7)	Study 14319 On-demand (N = 21)	Study 14319 Prophylaxis Low-dose (N = 28)	Study 14319 Prophylaxis High-dose (N = 31)	Study 12954+ Study 14319 (N = 121)	Study 13400 Part A (N = 51)
Population	ITT/Safety	ITT/Safety	Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT	ITT/Safety
Sex [n (%)]								
Male	62 (100.0)	55 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	28 (100.0)	31 (100.0)	121 (100.0)	51 (100.0)
Race/ethnicity								
White	55 (88.7)	50 (90.9)	7 (100.0)	6 (28.6)	16 (57.1)	14 (45.2)	92 (76.0)[c]	48 (94.1)
Black	4 (6.5)	3 (5.5)	-	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	5 (4.1)	3 (5.9)
Asian	-	-	-	9 (42.9)	9 (32.1)	14 (45.2)	23 (19.0)	-
Hispanic	2 (3.2)	2 (3.6)	-	3 (14.3)	3 (10.7)	2 (6.5)	see footnote c	see footnote d
Other	-	-	-	-	-	-	1 (0.8)	
uncodable	1 (1.6)	-	-	-	-	-	-	-
Age (years)								
n	62	55	7	21	28	31	121	51
Mean ± SD	31.5 ± 12.7	32.5 ± 12.7	35.1 ± 3.8	31.4 ± 10.9	28.8 ± 10.9	29.1 ± 11.5	30.3 ± 12.0	6.4 ± 3.0
Median	30.0	31.0	37.0	30.0	27.0	28.0	29.0	6.0
[Min; Max]	[12; 61]	[12; 61]	[28; 38]	[14; 53]	[14; 54]	[14; 59]	[12; 61]	[1; 11]
Age group [n (%)]								
Category in years:	12-<18: 10 (16.1) 18-<30: 20 (32.3) 30-<60: 30 (48.4) 60-<65: 2 (3.2)	8 (14.5) 16 (29.1) 29 (52.7) 2 (3.6)	1 (14.3) 6 (85.7)	<18: 2 (9.5) 18-<30: 6 (28.6) ≥30: 13 (61.9)	4 (14.3) 14 (50.0) 10 (35.7)	4 (12.9) 12 (38.7) 15 (48.4)	<18: 18 (14.9) 18-<30: 46 (38.0) ≥30: 57 (47.1)	0-<6: 25 (49.0) 6-12: 26 (51.0)
Baseline weight (kg)								
n	62	55	7	20	28	31	121	51
Mean ± SD	76.95 ± 17.14	76.32 ± 16.88	75.34 ± 7.07	69.17 ± 15.96	65.31 ± 14.79	64.63 ± 11.74	71.10 ± 16.41	25.8 ± 10.7
Median	77.40	77.00	76.80	65.00	65.00	64.00	68.30	22.6
[Min; Max]	[39.0; 121.1]	[39.0; 118.0]	[63.9; 82.0]	[45.0; 103.0]	[46.0; 98.0]	[46.0; 88.9]	[39.0; 121.1]	[11; 59]

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT／SAF）（続き）

Demographic characteristics	Study 12954 Part B (N = 62)	Study 12954 Extension [a] (N = 55)	Study 12954 Part C [b] (N = 7)	Study 14319 On-demand (N = 21)	Study 14319 Prophylaxis Low-dose (N = 28)	Study 14319 Prophylaxis High-dose (N = 31)	Study 12954 + Study 14319 (N = 121)	Study 13400 Part A (N = 51)
Population	ITT/Safety	ITT/Safety	Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT	ITT/Safety
Baseline height (cm)								
n[e]	61	54	5	20	28	31	120	51
Mean ± SD	174.5 ± 8.5	174.2 ± 9.0	171.8 ± 5.8	172.6 ± 9.8	175.0 ± 6.9	173.2 ± 8.0	174.2 ± 8.0	123.5 ± 20.1
Median	175.0	174.5	170.0	170.2	173.8	173.0	174.0	123.0
[Min; Max]	[148; 192]	[148; 192]	[167; 182]	[156; 192]	[158; 190]	[153; 189]	[148; 192]	[74; 168]
Baseline BMI (kg/m^2)								
n[e]	61	54	5	20	28	31	120	51
Mean ± SD	25.31 ± 4.65	25.19 ± 4.55	25.96 ± 2.74	23.02 ± 3.80	21.33 ± 4.59	21.51 ± 3.33	23.40 ± 4.72	16.3 ± 2.6
Median	25.59	25.40	25.78	22.65	21.12	21.32	23.35	15.7
[Min; Max]	[16.2; 37.4]	[16.2; 33.1]	[22.1; 28.8]	[16.5; 31.7]	[15.0; 30.9]	[17.0; 27.6]	[15.0; 37.4]	[13; 24]

- replaces zero, BMI = body mass index, ITT = intent-to-treat, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of patients analyzed, n = number of patitents, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation,

a: 試験 12954 継続投与期間の 55 名は、同試験パート B を終了済み。本表では試験を終了した被験者数のみを示す。

b: 手術を受けた被験者については、試験 12954 パート C 及び継続試験期間中のデータから得られたものである。本表ではパート C からのデータのみを示しており、元帳票では1例の被験者が3例の個別施術例として取り扱われている。継続投与期間における施術例の統計データ(パートCのデータとほぼ同じ)については、報告書PH-37225に記載されている。

c: 試験 12954＋試験 14319 の「白人」にはヒスパニック系も含まれる。

d: 試験 13400 の民族性については、「非ヒスパニック系／ラテン系＝48（94.1%）、ヒスパニック系／ラテン系＝1（2.0%）、報告なし＝2（3.9%）」との報告もある。試験 12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319 の元帳票は、民族性に関する情報を含んでいない。

e: 試験 12954 は、データ欠測の被験者も含む。

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/19, Table 14.1/22, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/9, Table 14.1/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/8, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/6, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/3, Table 14.1/7

表 2.7.3.3-7 年齢及び地域別の人口統計学的特性（試験 12954 パート B 及び試験 14319、ITT／SAF）

	Study 12954 Part B (N = 62)		Study 14319 (N = 80)			
	Adolescents	Adults	Adolescents	Adults	Asian	Non-Asian
Race/ethnicity						
White	6 (60.0)	49 (94.2)	6 (7.5)	30 (37.5)	-	36 (45.0)
Black	1 (10.0)	3 (5.8)	1 (1.3)	3 (3.8)	-	4 (5.0)
Asian	-	-	1 (1.3)	31 (38.8)	32 (40.0)	-
Hispanic	2 (20.0)	-	2 (2.5)	6 (7.5)	-	8 (10.0)
uncodable	1 (10.0)	-	-	-	-	-
Age (years)						
n	10	52	10	70	32	48
Mean ± SD	14.5 ± 1.8	34.8 ± 11.2	14.9 ± 0.9	31.7 ± 10.2	31.2 ± 10.3	28.5 ± 11.5
Median	14.5	34.0	15.0	30.0	29.5	27.0
[Min; Max]	[12; 17]	[18; 61]	[14; 16]	[18; 59]	[15; 53]	[14; 59]
Age group [n (%)]						
Category in years: *12 - <18:*	10 (100.0)	-	*<18:* 10 (12.5)	-	1 (1.3)	9 (11.3)
18 - <30:	-	20 (38.5)	*18 - <30:* -	32 (40.0)	15 (18.8)	17 (21.3)
30 - <60:	-	30 (57.7)	*≥30:* -	38 (47.5)	16 (20.0)	22 (27.5)
60 - <65:	-	2 (3.8)				
Baseline BMI (kg/m²)						
n	9 [a]	52	10	69 [a]	32	47 [a]
Mean ± SD	25.26 ± 6.30	25.31 ± 4.38	19.26 ± 2.28	22.20 ± 4.01	21.57 ± 3.75	22.01 ± 4.11
Median	23.48	26.04	18.93	21.97	21.71	21.63
[Min; Max]	[18.0; 37.4]	[16.2; 33.1]	[16.1; 23.0]	[15.0; 31.7]	[15.0; 31.7]	[15.8; 30.9]

- replaces zero, BMI = body mass index, ITT = Intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, n = number of patients, Min = minimum, Max = maximum, SAF = Safety analysis set, SD = standard deviation

a: Missing information in a few patients

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/20, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/9

試験 12954 では被験者の大部分（パート B：88.7%、パート C：100.0%、継続投与期間：90.9%）は白人であったのに対し、試験 14319 では白人が 36／80 例（45.0%）、アジア人が 32／80 例（40.0%）であった（表 2.7.3.3-6）。試験 14319 の出血時補充療法群と定期補充療法群間で人種差に意味のある違いは認められなかった。試験 14319 においてアジア人の比率が多かった理由は、参加国として日本、中国及び台湾が含まれたためである。なお、試験 14319 ではアジア人 32 例のうち 8 例が日本人であった。

試験 12954 及び試験 14319 の両試験とも、被験者の平均年齢は 30 歳前後であり、両試験のパート／群別での小児（12～17 歳）被験者の割合の範囲は 9.5～16.1%であった。全般的に 30 歳以上 60 歳未満の被験者が最も多かったが、試験 14319 の低用量定期補充療法群では 18 歳以上 30 歳未満の被験者の割合が最も高かった（表 2.7.3.3-6）。

平均体重は、試験 12954（各パートの平均値の範囲：75.34～76.95kg）で試験 14319（各群の平均値の範囲：64.63～69.17kg）に比べて高かったが、それ以外は、試験 12954 と試験 14319 で人口統計学的特性に大きな差異はみられなかった（表 2.7.3.3-7）。

試験 14319 の日本人集団の ITT 及び SAF は 8 例で、平均年齢は 38.9±11.6 歳（中央値：37.5 歳）であり、小児（12～17 歳）はいなかった。全体集団では、平均年齢は 29.6±11.0 歳（中央値：28.5 歳）であり、10／80 例（12.5%）は小児（12～17 歳）であった。全体集団と比較して日本人集団の年齢の平均値及び中央値はいずれも高かったが、その他に特記すべき相違はなかった。

試験 13400 パート A の被験者の 48/51 例（94.1%）は白人であり、平均年齢は 6.4±3.0 歳（中央値：6.0 歳）であった（表 2.7.3.3-6）。6 歳未満群及び 6～12 歳群の被験者の割合はほぼ半々（それぞれ 25 例及び 26 例）であった。被験者全体の体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 25.8±10.7kg（22.6kg）、123.5±20.1cm（123.0cm）及び 16.3±2.6kg/m^2（15.7kg/m^2）であり、本試験の対象とした低年齢層の小児（12 歳以下）に応じたものであった。

2.7.3.3.1.3.2　疾患の特性

参照項目：2.7.6.1.2.1.3.2、2.7.6.2.2.1.4、2.7.6.3.2.1.4
2.7.6.4.2.1.3.2、2.7.6.5.2.1.3.2、2.7.6.6.2.1.3.2

試験 12954（パート B 及びパート C）、試験 14319 及び試験 13400 パート A の疾患特性を表 2.7.3.3-8 に示す。

表 2.7.3.3-8 疾患の特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT／SAF）

Disease characteristics	Study 12954 [a] Part B (N = 62)	Study 12954 [a] Part C (N = 7)	Study 14319 On-demand (N = 21)	Study 14319 Prophylaxis Low-dose (N = 28)	Study 14319 Prophylaxis High-dose (N = 31)	Study 12954 + Study 14319 (N = 121)	Study 13400 Part A (N = 51)
Population	ITT/Safety	Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT	ITT/Safety
Patient history of inhibitor [n (%)]							
No	62 (100.0)	7 (100.0)	21 (100.0)	27 (96.4)	30 (96.8)	119 (98.3)	50 (98.0)
Yes	-	-	-	1 (3.6)	-	1 (0.8)	-
Unknown	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (0.8)	1 (2.0)
Family history of hemophilia[b]							
No	29 (46.8)	4 (57.1)	13 (61.9)	14 (50.0)	15 (48.4)	58 (47.9)	26 (51.0)
Yes	32 (51.6)	3 (42.9)	8 (38.1)	14 (50.0)	15 (48.4)	61 (50.4)	21 (41.2)
Unknown	1 (1.6)	-	-	-	1 (3.2)	2 (1.7)	4 (7.8)
Age at diagnosis[b] (years)							
N	60	5	21	28	31	119	51
Mean ± SD	1.07 ± 1.59	0.55 ± 0.45	4.1 ± 6.2	1.8 ± 1.6	3.1 ± 4.7	1.8 ± 2.9	0.4 ± 0.8
Median	0.79	0.50	1.3	1.4	1.6	1.08	0.0
[Min; Max]	[0.0; 11.0]	[0.0; 1.1]	[0; 26]	[0; 8]	[0; 22]	[0; 22]	[0; 4]
Age at start of therapy[c] (years)							
n	57	5	21	28	31	116	51
Mean ± SD	1.92 ± 2.62	4.83 ± 6.19	4.3 ± 4.7	2.8 ± 3.0	3.8 ± 5.3	2.6 ± 3.7	1.0 ± 0.9
Median	0.92	2.08	2.2	1.7	1.8	1.42	0.8
[Min; Max]	[0.0; 11.5]	[0.9; 15.7]	[0; 18]	[0; 12]	[0; 22]	[0; 22]	[0; 4]
Most recent prior treatment[b,c] [n (%)]							
Prophylaxis	50 (80.6)	6 (85.7)	-	-	-	50 (41.3)	40 (78.4)
On-demand	12 (19.4)	1 (14.3)	21 (100.0)	28 (100 0)	31 (100.0)	68 (56.2)	11 (21.6)

表 2.7.3.3-8 疾患の特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT／SAF）（続き）

Disease characteristics	Study 12954 [a] Part B (N = 62)	Study 12954 [a] Part C (N = 7)	Study 14319 On-demand (N = 21)	Study 14319 Prophylaxis Low-dose (N = 28)	Study 14319 Prophylaxis High-dose (N = 31)	Study 12954 + Study 14319 (N = 121)	Study 13400 Part A (N = 51)
Population	ITT/Safety	Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT	ITT/Safety
No. of bleeds in the last 12 months							
n	62	7	21	26	30	118	51
Mean ± SD	11.5 ± 15.1	18.9 ± 24.4	47.5 ± 26.4	38.4 ± 23.3	45.6 ± 29.9	26.1 ± 26.5	7.9 ± 12.1
Median	5.5	10.0	41.0	35.0	38.5	16.0	4.0
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 67]	[12; 106]	[7; 84]	[3; 106]	[0; 106]	[0; 55]
No. of joint bleeds in the last 12 months							
n	62	7	21	26	30	118	51
Mean ± SD	8.0 ± 11.9	17.4 ± 23.2	33.5 ± 23.9	30.3 ± 22.5	32.7 ± 25.4	19.2 ± 22.0	3.6 ± 6.2
Median	3.5	8.0	28.0	24.0	25.0	10.0	0.0
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 64]	[1; 104]	[2; 76]	[3; 95]	[0; 95]	[0; 33]
Target joint for bleeds [n (%)]							
No	18 (29.0)	-	2 (9.5)	3 (10.7)	2 (6.5)	23 (19.0)	37 (72.5)
Yes	44 (71.0)	7 (100.0)	19 (90.5)	25 (89.3)	28 (90.3)	97 (80.2)	14 (27.5)
Missing	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (0.8)	-
Number of target joints [n (%)]							
0	18 (29.0)	-	2 (9.5)	3 (10.7)	2 (6.5)	23 (19.0)	37 (72.5)
1	20 (32.3)	3 (42.9)	2 (9.5)	7 (25.0)	9 (29.0)	36 (29.8)	9 (17.6)
2	13 (21.0)	2 (28.6)	2 (9.5)	3 (10.7)	5 (16.1)	21 (17.4)	3 (5.9)
3	7 (11.3)	1 (14.3)	7 (33.3)	5 (17.9)	4 (12.9)	16 (13.2)	1 (2.0)
4	2 (3.2)	-	4 (19.0)	2 (7.1)	3 (9.7)	7 (5.8)	1 (2.0)
5	2 (3.2)	1 (14.3)	2 (9.5)	2 (7.1)	2 (6.5)	6 (5.0)	-
≥ 6	-	-	2 (9.5)	6 (21.4)	5 (16.1)	11 (9.1)	-
Missing	-	-	-	-	1 (3.2)	1 (0.8)	-

表 2.7.3.3-8 疾患の特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT／SAF）（続き）

Disease characteristics	Study 12954 [a] Part B (N = 62)	Study 12954 [a] Part C (N = 7)	Study 14319 On-demand (N = 21)	Study 14319 Prophylaxis Low-dose (N = 28)	Study 14319 Prophylaxis High-dose (N = 31)	Study 12954 + Study 14319 (N = 121)	Study 13400 Part A (N = 51)
Population	ITT/Safety	Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT/Safety	ITT	ITT/Safety
Number of target joints							
n	62	7	21	28	30	120	51
Mean ± SD	1.4 ± 1.3	2.1 ± 1.5	3.2 ± 2.0	3.0 ± 2.2	2.8 ± 2.1	2.1 ± 1.9	0.4 ± 0.9
Median	1.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	0.0
[Min; Max]	[0; 5]	[1; 5]	[0; 9]	[0; 7]	[0; 8]	[0; 8]	[0; 4]

- replaces zero, ITT = intent-to-treat, Min = minimum, Max = maximum, N = total number of patients analyzed, n = number of patients, SAF = safety analysis set, SD = standard deviation

a: Data for Study 12954 Extension (55 of the 62 patients in Part B) are not displayed above but are available in the study report (5.3.5.1.2 PH-37225).

b: Missing values in Study 12954 and Study 12954 + Study 14319.

c: Refers to most recent treatment prior to enrollment, not to long-term treatment.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/32, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/18, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/15, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/11, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/10, Table 14.1/13

試験 12954 パート B 及び試験 14319 において、本剤の定期補充療法を受けたすべての被験者（試験 12954 パート B：62 例、試験 14319：59 例）で、重症血友病 A 患者の確定診断基準である FⅧ活性値が 1%未満であった[n]。血友病 A の家族歴を有する被験者は、試験 12954 パート B では 32／62 例（51.6%）、試験 14319 では 29／59 例（49.2%）であった。試験 14319 の低用量定期補充療法群の 1 例（3.6%）が FⅧインヒビター発生の既往を有していた（表 2.7.3.3-8）。

重症血友病 A 診断時の年齢（中央値）は、試験 12954 パート B で 0.79 歳、試験 14319 の低用量定期補充療法群で 1.4 歳、高用量定期補充療法群で 1.6 歳であった。血友病治療を開始した年齢は、試験 12954 パート B で 0.92 歳、試験 14319 の低用量定期補充療法群で 1.7 歳、高用量定期補充療法群で 1.8 歳であった。試験 12954 のパート B では、50／62 例（80.6%）の被験者が試験登録前（直近の治療として）に定期補充療法を受けていた。一方、試験 14319 では、すべての被験者が出血時補充療法を受けており、試験登録前の 5 年間に 6 ヵ月以上連続して定期補充療法を受けていた被験者はいなかった（選択基準）。

試験登録前 12 ヵ月間の出血回数は、試験 12954 パート B で 11.5±15.1 回（中央値：5.5 回）、試験 14319 で 42.2±27.1 回（36.0 回）であった（表 2.7.6.3-6）。関節内出血の年間出血回数の平均値は、試験 12954 パート B で 8.0±11.9 回（3.5 回）、試験 14319 で 31.6±23.9 回（24.0 回）であった。標的関節のある被験者の割合は、試験 12954 パート B で 71.0%、試験 14319 で 89.8%であった。標的関節数の平均値は、試験 12954 パート B で 1.4±1.3 個（1.0 個）、試験 14319 では 2.9±2.1 個（2.5 個）であった。この違いは、試験 12954 では前治療として定期補充療法を受けた被験者の割合が高いが、試験 14319 では出血時補充療法の患者を対象にしていたことによる。

試験 14319 の日本人集団では、3／8 例（37.5%）の被験者は血友病 A の家族歴を有しており、インヒビター発生の既往を有する被験者はいなかった。重症血友病 A と診断された年齢の中央値は 2.2 歳であり、治療を開始した年齢の中央値は 2.3 歳であった。過去 12 ヵ月間に出血を認めた被験者は 8 例全例であり、被験者あたりの出血回数の平均値は 50.1±28.1 回（範囲：20～100 回、中央値：38.5 回）であった。7／8 例（87.5%）の被験者は標的関節を有しており、被験者あたりの標的関節数の平均値は 2.5±1.4 個（0～4 個、3.0 個）であった。試験 14319 の日本人集団と全体集団のベースライン時の疾患特性に、臨床的に意味のある差異はみられなかった。

試験 13400 パート A の被験者は、いずれも重症血友病 A 患者を確定する FⅧ活性値が 1%未満（選択基準）である記録を有していた。51 例中 21 例（41.2%）は血友病の家族歴を有しており、不明であった 1 例（2.0%）を除くすべての被験者で FⅧインヒビター発生は認められなかった（表 2.7.3.3-8）。

試験登録前 12 ヵ月間の出血回数は 7.9±12.1 件（中央値：4.0 件、範囲：0～55 件）であった。標的関節は、試験 13400 パート A の被験者の約 4 分の 1（14／51 例、27.5%）が有しており、その多く（12／14 例、85.7%）が 1～2 個の標的関節を有していた。

2.7.3.3.1.3.3　病歴及び外科治療歴

参照項目：2.7.6.1.2.1.5、2.7.6.2.2.1.7、2.7.6.3.2.1.6
2.7.6.4.2.1.5、2.7.6.5.2.1.5、2.7.6.6.2.1.5

---

[n] 3 例を除き、診断のための FⅧ活性値は治験実施施設で凝固一段法により測定され中央検査機関で確認された（5.3.5.1.1 A62366/Section 8.5.2）。3 例の重症血友病 A の診断は、試験 12954 登録前に参加した試験 12781（LIPLONG）で確認した。

試験 12954 パート B では、62 例中 55 例（88.7%）が 1 つ以上の病歴を有していた（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/25）。報告された病歴を ICH 国際医薬用語集（MedDRA、version 15.0）の器官別大分類（SOC）別、高位語（HLT）別及び基本語（PT）別に 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/25 に示す。多く報告された病歴は、PT で血友病性関節症（33 例、53.2%）及び血友病に関連するもの（C 型肝炎：41 例、66.1%、B 型肝炎：21 例、33.9%）であった。試験 12954 パート C では、5 例全例（100.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/26）。多く報告された病歴は、PT で C 型肝炎（5 例、100.0%）、血友病性関節症（4 例、80.0%）、HIV 感染（3 例、60.0%）であった。

試験 14319 では、80 例中 76 例（95.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の SOC 別、HLT 別及び PT 別に 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/19、Listing 16.2.4/5 に示す。多く報告された病歴は HLT で関節症 NEC（72 例、90.0%）及び血友病に関連する症状〔肝炎ウイルス感染：40 例、50.0%、免疫処置（A 型肝炎免疫及び B 型肝炎免疫）：12 例、15.0%など〕であった。

試験 14319 の日本人集団では、8 例中 8 例（100.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の SOC 別、HLT 別及び PT 別に 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/11 に示す。多く報告された病歴は PT で血友病性関節症、C 型肝炎（それぞれ 7 例、87.5%）、慢性 C 型肝炎（6 例、75.0%）、B 型肝炎（5 例、62.5%）、齲歯、季節性アレルギー、不眠及び高血圧（それぞれ 3 例、37.5%）であった。

試験 13400 パート A では、51 例中 36 例（70.6%）〔6 歳未満群で 20／25 例（80.0%）、6～12 歳群で 16／26 例（61.5%）〕が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の SOC 別、HLT 別及び PT 別に 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/14 に示す。3 例以上の被験者で報告された病歴は、PT で中心静脈カテーテル留置（11 例、21.6%）と喘息（4 例、7.8%）のみであった。6 歳未満群及び 6～12 歳群間で最も差が大きかった病歴は中心静脈カテーテル留置であり、6 歳未満群で 7／25 例（28.0%）、6～12 歳群で 4／26 例（15.4%）であった。

2.7.3.3.1.4　投薬状況

2.7.3.3.1.4.1　　曝露日数

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.3.1

本剤の曝露日数（中央値）は、試験 12954 パート B では 156.5 日、試験 12954 継続投与期間では 154.0 日、試験 14319 の定期補充療法群では 153.0 日であった。試験 12954 パート B 及び継続投与期間のいずれにも参加した被験者 55 例のパート B 及び継続投与期間を通しての曝露日数の中央値は、309.0 日であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/3）。試験 14319 の出血時補充療法群の曝露日数は、74.0 日であった。

試験 12954 パート B、試験 14319 では、本剤の定期補充療法を受けた大部分の被験者（120／121 例、99.2%）で曝露日数が 50 日以上に達した。試験 14319 の出血時補充療法群では 16／21 例（76.2%）の被験者で曝露日数が 50 日以上に達した（表 2.7.3.3-9）。EMA ガイドライン[1)] では FⅧ製剤の有効性評価は 50 曝露日以上で行うことが推奨されており、これらの試験においても十分な曝露日数が得られたと考える。

表 2.7.3.3-9 曝露日数（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

	Study 12954 Part B [a]	Study 12954 Extension	Study 14319 [a] Prophylaxis [b]	Study 14319 [a] On-demand	Study 12954 + Study 14319	Study 13400 Part A
	(N = 62)	(N = 55)	(N = 59)	(N = 21)	(N = 121)	(N = 51)
Exposure days (EDs)						
Mean ± SD	143.2 ± 27.6	132.8 ± 42.2	138.6 ± 25.7	72.3 ± 33.5	201.4 ± 83.4	70.9 ± 16.6
Median	156.5	154.0	153.0	74.0	163.0	73.0
[Min; Max]	[25; 178]	[10; 192]	[103; 187]	[8; 120]	[25; 355]	[37; 103]
Sum	8881	7302	8175	1519	24371	3618
≥ 50 EDs?						
No	1 (1.6)	3 (5.5)[c]	0 (0.0)	5 (23.8)	1 (0.8)[c]	1 (2.0)
Yes	61 (98.4)	52 (94.5)	59 (100.0)	16 (76.2)	120 (99.2)	50 (98.0)

ITT = intent-to-treat, Min = minimum, Max = maximum, N = number of patients, SD = standard deviation

a: For Study 12954 Part B and Study 14319, the CS/EP and CS/ADJ combined data only are displayed. Results by individual potency period are available in the study reports.

b: Combined low-dose and high-dose prophylaxis group in Study 14319 displayed; results by dose group are available in 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/18 and Table 14.2/19.

c: The 3 patients in Study 12954 Extension who did not reach 50 EDs were premature discontinuations in the extension phase; they had reached 50 ED for Part B and therefore included in Study 12954 + Study 14319.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/5, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/3, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/20, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/7, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/3

なお、評価期間別の本剤の曝露日数の中央値は、試験 12954 パート B では CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間でそれぞれ 75.0 日及び 77.0 日であり、試験 14319 の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間では、低用量定期補充療法群でいずれも 55.0 日、高用量定期補充療法群ではそれぞれ 79.0 日及び 80.0 日、出血時補充療法群ではそれぞれ 34.0 日及び 37.0 日であった。

試験 14319 の日本人集団における被験者あたりの曝露日数（中央値）は、定期補充療法群では 159.0 日、出血時補充療法群では 97.0 日であり、曝露日数が 50 日以上に達した被験者は、定期補充療法群では 5／5 例（100%）、出血時補充療法群で 2／3 例（66.7%）であった。

試験 13400 試験パート A における被験者あたりの曝露日数の中央値は 73.0 日であり、大部分(50／51 例、98.0%）の被験者で曝露日数が 50 日以上に達した。

2.7.3.3.1.4.2 総投与回数及び年間総投与量

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3

試験 12954 及び試験 14319 で投与された被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は、試験 12954 パート B で 144.8±28.8 回（中央値：156.5 回）、継続投与期間で 135.4±44.3 回（154.0 回）、試験 14319 で 139.4±25.9 回（153.0 回）であった（表 2.7.3.3-21）。また、試験 12954 及び試験 14319 で投与された被験者あたりの年間総投与量は、試験 12954 パート B では 4,785.97±1,201.64IU/kg/年、継続投与期間では 4,990.81±1,780.98IU/kg/年であった。試験 14319 では、出血時補充療法群では 1,780.8±851.7IU/kg/年、定期補充療法群では 4,621.4±1,420.6IU/kg/年であった。

定期補充療法における被験者あたりの本剤の総投与回数を、評価期間別に表 2.7.3.3-10 に示す。いずれの試験においても、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で、定期補充療法における被験者あたりの本剤の総投与回数に差はみられなかった。

表 2.7.3.3-10 定期補充療法における被験者あたりの本剤の評価期間別の総投与回数（試験 12954 パート B 及び試験 14319、ITT）

Number of all injections per subject [n]	CS/EP		CS/ADJ		Combined	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Study 12954 Part B	71.6±13.1	75.5	74.3±14.4	77.0	144.8±28.8	156.5
Study 14319 Low-dose	57.0± 5.7	55.0	58.0± 9.2	55.5	114.9±13.1	110.0
High-dose	80.8± 5.8	80.0	80.7± 5.2	80.0	161.5± 9.1	159.0

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/8, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/26, 14.2/27

試験 14319 の日本人集団において、被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は、154.6±23.4 回（中央値：160 回）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/18）。

試験 13400 における被験者あたりの本剤の総投与回数（定期補充療法としての投与と破綻出血時の投与の合計）は、71.9±17.3（77.0 回）であった（表 2.7.3.3-21）。試験 13400 で投与された被験者あたりの年間総投与量は、5081.1±1873.5IU/kg/年であった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　出血時の治療

2.7.3.3.2.1.1　止血に要した投与回数と 1 回あたりの投与量

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.3.1

出血時の治療のために投与された本剤の投与回数を、全期間（表 2.7.3.3-11）及び評価期間別（表 2.7.3.3-12）に示す。

表 2.7.3.3-11 出血時の治療（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

	Study 12954 Part B	Study 12954 Extension	Study 14319 On-demand	Study 14319 Prophylaxis (combined)	Study 14319 Prophylaxis low dose	Study 14319 Prophylaxis high dose	Study 12954 + Study 14319	Study 13400 Part A
	N = 62	N = 55	N = 21	N = 59	N = 28	N = 31	N = 121	N = 51
Number of injections per bleed								
n	241	154	1204	293	160	133	687	97
Mean ± SD	2.01 ± 4.06	2.05 ± 3.50	1.33 ± 0.95	1.20 ± 0.71	1.24 ± 0.87	1.16 ± 0.47	1.68 ± 2.98	1.4 ± 1.7
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
[Min, Max]	[0; 48]	[0; 28]	[0; 20]	[0; 7]	[0; 7]	[0; 4]	[0; 48]	[0; 9]
Sum	484 [a]	315	1607 [b]	352	198	154	[c]	134
Number of bleeds by number of injections								
n	241 (100.0)	154 (100.0)	1204 (100.0)	293 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	687 (100.0)	97 (100.0)
Not treated	4 (1.7)	4 (2.6)	2 (0.2)	8 (2.7)	7 (4.4)	1 (0.8)	16 (2.3)	16 (16.5)
1 injection	169 (70.1)	110 (71.4)	909 (75.5)	240 (81.9)	126 (78.8)	114 (85.7)	517 (75.3)	65 (67.0)
2 injections	35 (14.5)	22 (14.3)	236 (19.6)	34 (11.6)	19 (11.9)	15 (11.3)	92 (13.4)	6 (6.2)
≤2 injections [d]	208 (86.3)	136 (88.3)	1147 (95.3)	282 (96.2)	152 (95.0)	130 (97.7)	625 (91.0)	87 (89.7)
3 injections	15 (6.2)	5 (3.2)	40 (3.3)	6 (2.0)	4 (2.5)	2 (1.5)	26 (3.8)	3 (3.1)
> 3 injections	18 (7.5)	13 (8.4)	17 (1.4)	5 (1.7)	4 (2.5)	1 (0.8)	36 (5.2)	7 (7.2)

ITT = intent-to-treat, (k)IU/kg = (kilo) International Units per kilogram, Min = minimum , Max = maximum, N = number of patients, n = number of injections or bleeds, SD = standard deviation

a: Includes 5 injections given for '*other*' reason (see 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/20).

b: Excludes 50 injections given for different reasons: 6 prophylaxis injections, 42 for surgery, and 2 '*other*' reasons.

c: Sum not provided in source table.

d: Manually calculated.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.1.2/PH-37225/Table 14.2/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/54, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

表 2.7.3.3-12 出血時の治療のために投与された本剤の評価期間別の投与回数（試験 12954、試験 14319 及び試験 12954 と試験 14319 の併合解析、ITT）

	Study 12954		Study 14319								Study 12954 + Study 14319	
	Part B		On-demand		Prophylaxis				Combined			
					Low dose		High dose					
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
Number of injections per bleed												
n	111	130	606	598	86	74	66	67	758	739	262	271
Mean	1.55	2.40	1.32	1.35	1.17	1.31	1.15	1.16	1.29	1.33	1.33	1.80
± SD	± 1.54	± 5.32	± 0.98	± 0.92	± 0.80	± 0.94	± 0.44	± 0.51	± 0.92	± 0.89	±1.13	± 3.77
Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
[Min, Max]	[0.0, 11.0]	[1.0, 48.0]	[0.0, 20.0]	[0.0, 17.0]	[0.0, 6.0]	[0.0, 7.0]	[1.0, 3.0]	[0.0, 4.0]	[0.0, 20.0]	[0.0, 17.0]	[0.0, 11.00]	[0.0, 48.0]
Sum	172.00	312.00	798.00	809.00	101.00	97.00	76.00	78.00	975.00	984.00	[a]	[a]
Number of bleeds by number of injections												
n	111 (100.0)	130 (100.0)	606 (100.0)	598 (100.0)	86 (100.0)	74 (100.0)	66 (100.0)	67 (100.0)	758 (100.0)	739 (100.0)	262 (100.0)	271 (100.0)
Not treated	4 (3.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (4.7)	3 (4.1)	0	1 (1.5)	5 (0.7)	5 (0.7)	8 (3.1)	4 (1.5)
1 injection	80 (72.1)	89 (68.5)	466 (76.9)	443 (74.1)	71 (82.6)	55 (74.3)	58 (87.9)	56 (83.6)	595 (78.5)	554 (75.0)	207 (79.0)	200 (73.8)
2 injections	15 (13.5)	20 (15.4)	112 (18.5)	124 (20.7)	8 (9.3)	11 (14.9)	6 (9.1)	9 (13.4)	126 (16.6)	144 (19.5)	30 (11.5)	40 (14.8)
3 injections	5 (4.5)	10 (7.7)	20 (3.3)	20 (3.3)	1 (1.2)	3 (4.1)	2 (3.0)	0	23 (3.0)	23 (3.1)	8 (3.1)	13 (4.8)
> 3 injections	7 (6.3)	11 (8.5)	7 (1.2)	10 (1.7)	2 (2.3)	2 (2.7)	0	1 (1.5)	9 (1.2)	13 (1.8)	9 (3.4)	14 (5.2)

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, Min = minimum, Max = maximum, n = number of injections or bleeds, SD = standard deviation

a: Sum not provided in source table.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/50, Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/53, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/10

試験12954パートBでは､241件の出血に対して484回の投与が行われた｡このうち169件(70.1%)は1回投与、35件（14.5%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった4件（1.7%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は208件（86.3%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療に対する投与量は、試験12954パートBで31.31±9.30IU/kg/回（中央値：28.62IU/kg/回）であった。

試験12954継続投与期間では、154件の出血に対して315回の投与が行われた。このうち110件（71.4%）は1回投与、22件（14.3%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった4件（2.6%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は136件（88.3%）であった。定期補充療法中の破綻出血時の治療に対する投与量は、継続投与期間では35.96±10.87IU/kg/回（34.15IU/kg/回）であった。

試験14319の定期補充療法群では、293件の出血に対して352回の投与が行われた。このうち240件（81.9%）は1回の投与、34件（11.6%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった8件（2.7%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は282件(96.2%)であった。出血時補充療法群では､1,204件の出血に対して1,657回の投与が行われた 。このうち909件（75.5%）は1回投与、236件（19.6%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった2件（0.2%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は1,147件（95.3%）であった。出血時補充療法における1回あたりの投与量は、23.90±6.84IU/kg/回（22.03IU/kg/回)、定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の1回あたりの投与量は､29.64±6.86IU/kg/回(29.41IU/kg/回)であった。

試験14319の日本人集団において､大部分の出血は､1回〔出血時補充療法群:140／171件(81.9%)、定期補充療法群：27／31件（87.1%）〕又は2回〔15／171件（8.8%）、2／31件（6.5%）〕の投与で止血に至った。出血に対する本剤投与1回あたりの投与量は、出血時補充療法群で25.58±6.46IU/kg/回（28.98IU/kg/回）、定期補充療法群で30.36±4.93IU/kg/回（29.34IU/kg/回）であった。

試験12954（継続投与期間を含む）と試験14319試験の併合解析では、687件の出血に対して1,149回の投与が行われた。このうち517件（75.3%）は1回投与、92件（13.4%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった16件（2.3%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は625件（91.0%）であった。投与1回当たりの投与量は32.06±9.37IU/kg（中央値：30.08IU/kg）であった。

試験13400パートAでは､97件の出血に対して134回の投与が行われた｡このうち65件(67.0%)は1回投与、6件（6.2%）は2回投与で止血に至った。予定された定期補充療法以外の追加投与を必要としなかった16件（16.5%）を加えると、2回以下の投与により止血に至った出血は合計87件（89.7%）であった。試験13400パートAでは、定期補充療法中の破綻出血時の治療のために投与された本剤の1回あたりの投与量は38.60±12.95IU/kg/回（中央値：36.94IU/kg/回）であった。

以上の結果から、いずれの試験においても、出血の多くは2回以下の本剤投与（投与回数の中央値は1.0回）により止血に至ることが明らかとなった。また、CS/EP評価期間とCS/ADJ評価期間で、止血に要した本剤の投与回数に差はみられなかった。

出血時補充療法におけるCS/EPに基づく投与量のCS/ADJに基づく投与量に対する非劣性の検討

試験 14319 では、出血時補充療法群において、本剤の 2 回以下の投与により止血に至った出血の割合に基づいて、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検討した。帰無仮説は、2 回以下の投与により止血に至った出血の割合の群間差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）が－10%未満であることとした。2 回以下の投与により止血に至った出血の割合（中央値）は、CS/EP 評価期間では 96.77%、CS/ADJ 評価期間では 100.00%であった。被験者内の両期間の差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）は 0.00%であった。非劣性の検定結果から、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性が示された（p＜0.0001、対応のある標本における正確な並べ替え検定）。また、Hodges-Lehmann 推定量を用いた両期間の差の両側 95%信頼区間は－5.45～4.63%であり、片側 95%信頼区間の下限値が－4.90%となり、－10%を上回ったことから、非劣性検定の結果が裏付けられた。

2.7.3.3.2.1.2　出血時の治療に対する被験者の評価

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.3.1

出血時の治療に対する被験者の評価を表 2.7.3.3-13 に要約する。

表 2.7.3.3-13　出血時の治療に対する被験者の評価（ITT）

Response to treatment [n (%)]	Study 12954 Part B (N = 62)	Study 12954 Extension (N = 55)	Study 14319 [a] Prophylaxis (N = 59)	Study 14319 [a] On-demand (N = 21)	Study 12954 + Study 14319 [b] (N = 121)	Study 13400 Part A [c] (N = 51)
Total number of bleeds	241	154	293	1204	687	97
Percentage of total bleeds assessed	97.5%	96.8%	95.2%	99.3%	96.4%	83.5%
No. of assessments done	235 (100.0)	149 (100.0)	279 (100.0)	1196 (100.0)	662 (100.0)	81 (100.0)
Assessments						
Excellent or good	190 (80.9)	107 (71.8)	172 (61.6)	834 (69.7)	468 (70.7)	73 (90.1)
Excellent	54 (23.0)	37 (24.8)	48 (17.2)	335 (28.0)	139 (21.0)	32 (39.5)
Good	136 (57.9)	70 (47.0)	124 (44.4)	499 (41.7)	329 (49.7)	41 (50.6)
Moderate	38 (16.2)	34 (22.8)	95 (34.1)	346 (28.9)	167 (25.2)	7 (8.6)
Poor	7 (3.0)	8 (5.4)	12 (4.3)	16 (1.3)	27 (4.1)	1 (1.2)
Missing	6	5	14	8	25	16

ITT = intent-to-treat, N = number of patients, No. = number

a: For Study 14319, data by dose group are available in the source table.

b: The pooled data for this evaluation includes the extension phase of Study 12954.

c: For Study 13400, the source data included '*missing*' in the overall percentages.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/54, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

試験 12954 パート B では 235／241 件（97.5%）、継続投与期間では 149／154 件（96.8%）、試験14319の定期補充療法群で279／293件(95.2%)、出血時補充療法群では1196／1197件(99.9%)の出血について、被験者による評価が得られた（表 2.7.3.3-13）。

出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は高く、この2つの評価を合わせた割合は、試験12954パートBでは190／235件(80.9%)、継続投与期間では107／149件(71.8%)、試験14319の定期補充療法群では172／279件(61.6%)、出血時補充療法群では834／1196件（69.7%）であった。

評価期間別の出血時の治療に対する被験者の評価を表2.7.3.3-14に示す。いずれの試験においても、CS/EP評価期間とCS/ADJ評価期間で、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合に差はなかった。

表2.7.3.3-14　出血時の治療に対する被験者の評価（評価期間別、ITT）

Response to treatment [n (%)]	Study 12954 Part B		Study 14319							
			Prophylaxis				On-demand		Combined	
			Low dose		High dose					
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
Total number of bleeds	111	130	86	74	66	67	606	598	758	739
No. of assessments done	106 (100.0)	129 (100.0)	82 (100.0)	66 (100.0)	66 (100.0)	65 (100.0)	599 (100.0)	597 (100.0)	747 (100.0)	728 (100.0)
Assessments										
Excellent	31 (29.2)	23 (17.8)	17 (20.7)	17 (25.8)	4 (6.1)	10 (15.4)	176 (29.4)	159 (26.6)	197 (26.4)	186 (25.5)
Good	64 (60.4)	72 (55.8)	28 (34.1)	21 (31.8)	44 (66.7)	31 (47.7)	249 (41.6)	250 (41.9)	321 (43.0)	302 (41.5)
Moderate	9 (8.5)	29 (22.5)	34 (41.5)	21 (31.8)	18 (27.3)	22 (33.8)	161 (26.9)	185 (31.0)	213 (28.5)	228 (31.3)
Poor	2 (1.9)	5 (3.9)	3 (3.7)	7 (10.6)	0	2 (3.1)	13 (2.2)	3 (0.5)	16 (2.1)	12 (1.6)
Missing	5	1	4	8	0	2	7	1	11	11

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, No. = number

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/50, Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/53

試験14319の日本人集団では、合計202件の出血のすべてについて被験者の評価が得られた。出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血は70／202件（34.7%）、「不十分（poor）」と評価された出血は3／202件（1.5%）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/30）。治療法別では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血は、出血時補充療法群では58／171件（33.9%）、定期補充療法群では12／31件（38.7%）であった。日本人集団では、全体集団に比べて「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された割合が低かったが、日本人被験者数が少なかったこと、また、被験者の評価は主観的なものであり、前述の2回以下の本剤投与により止血に至った割合は全体集団、日本人集団で同程度であったことを考慮すると、臨床的に意味のある差ではないと考える。

試験13400パートAでは、81／97件（83.5%）の出血について被験者の評価が得られた（表2.7.3.3-13）。被験者／介護人による評価が「良好(good)」であった割合は、41／81件(50.6%)、「非常に良好（excellent）」の割合は32／81件（39.5%）であった。被験者／介護人の評価が確認できなかった出血は、16／97件（16.5%）であった。

2.7.3.3.2.2 出血の抑制

2.7.3.3.2.2.1 出血の概要

2.7.3.3.2.2.1.1 解析方法

参照項目：5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.3.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.3

有効性主要評価項目を表す用語が試験により若干異なり〔全出血（all bleeds）に対して総出血（total bleeds）〕、その定義にも違いがある（本剤の投与理由が「その他」である事象の有無）。

臨床的有効性の項では、「全出血（all bleeds）」の用語のみを使用し（各試験パート又は併合については脚注[o]参照）、有効性主要評価項目の定義を各試験の解析に合わせ以下のように設定する。

試験 12954 パート B、継続投与期間、試験 14319（定期補充療法群）[p]及び試験 12954 と試験 14319 の併合解析における有効性主要評価項目は、全出血の推定年間出血率である。全出血は、自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血[q]、原因不明の出血の総和とする。これらの試験の出血の集計では、投与理由が「その他」と記載されている投与（以降、その他の理由による投与）を全出血に含めない。その他の理由による投与の詳細は 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/19 を参照。

試験 13400 パート A における有効性主要評価項目は、定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した推定年間出血率である。試験 13400 パート A では、全出血は、自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血に加えて、その他の理由による投与を含む。小児（12 歳以下）では、保守的な見方をとってその他の理由による投与を主要評価項目の評価対象とする。

統計解析の手法

推定年間出血率は、脱落例を含めた全被験者で算出した。結果は、要約統計量を用いて評価した。

---

[o] 各試験の統計解析計画書に記載された定義に従って、試験 12954 パート B 及び試験 12954 と試験 14319 の併合解析では投与理由を「その他」とする事象（その他の理由による投与）を主要評価項目の解析から除外したが、試験 12954 継続投与期間及び試験 14319 では含めた。これらの定義は各試験の治験総括報告書にも適用されたため、臨床的有効性の項の値が報告書の数値と若干異なる場合がある。臨床的有効性の項では、すべての試験パート及び併合（ただし、脚注 p に示すように試験 14319 を除く）においてその他の理由による投与を除外した結果を示した。その他の理由による投与は件数が少なく、これらを含めた場合及び含めなかった場合の解析結果にほとんど差異が認められないことから、解析からその他の理由による投与を除外しても問題ないと考えられる。なお、試験 14319 において、4 件の出血（定期補充療法群及び出血時補充療法群の各 2 例で発現した）に対して治験薬以外の薬剤が投与されたが、これらの事象は試験 14319 及び試験 12954 と試験 14319 の併合解析のいずれの解析でも適切な投与群のデータに含めた。

[p] 定期補充療法群では投与理由が「その他」である事象は報告されなかった。すなわち、試験 14319 の定期補充療法群に限っては、試験 12954 パート B 又は試験 12954 と試験 14319 の併合解析と有効性主要評価項目が一致することになる。一方、出血時補充療法群では、前述の定義に従って、有効性主要評価項目にその他の理由による投与を含める。出血時補充療法群のデータは試験 12954 と試験 14319 の併合解析の対象外である。

[q] 「処置を必要としなかった出血」は、規定された定期補充療法以外の追加投与を必要としない出血を表す(5.3.5.1.1 A62366/Section 9.3.1.1)。

2.7.3.1.2 で述べたように、試験 12954 と試験 14319 の併合解析の推定年間出血率の評価に用いるデータは、試験 12954 と試験 14319（定期補充療法群のみ）を併合したものである。

出血に対して治験薬が投与されたが､その出血に関する出血日の情報が得られなかった場合は、投与日を出血日とした。処置を必要としなかった出血 q 及び原因不明の出血は、対応する治験薬の投与に関する情報が得られない事象であり、自然出血又は外傷性出血のどちらであるかを確認することは不可能であった。その他の詳細については、それぞれの治験総括報告書に添付された統計解析計画書を参照(5.3.5.1.1 A62366/Section 16.1.9､5.3.5.1.2 PH-37225/Section 16.1.9、5.3.5.2.1 PH-37042/Section 16.1.9、5.3.5.3.1 PH-37290/Section 16.1.9 及び 5.3.5.2.3 A51496/Section 16.1.9）。

本剤の投与量として CS/EP に基づく投与量を用いたときの CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証は、2.7.3.3.2.2.1.2 を参照。

2.7.3.3.2.2.1.2　推定年間出血率

全出血

参照項目：2.7.6.1.2.3.1、2.7.6.2.2.2.1、2.7.6.3.2.2.1
2.7.6.4.2.2.1、2.7.6.5.2.2.1、2.7.6.6.2.2.1

有効性主要評価項目は、試験 12954 及び試験 14319 では全出血の推定年間出血率とし、その他の理由による投与を除いた（2.7.3.3.2.2.1.1）。一方、試験 13400 では定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の推定年間出血率とし､その他の理由による投与を含めた｡各試験、パート及び併合における有効性主要評価項目の結果を表 2.7.3.3-15 に、各試験の評価期間別の全出血の推定年間出血率を表 2.7.3.3-16 に、各試験の自然出血、外傷性出血及び関節内出血の評価期間別の推定年間出血率を表 2.7.3.3-17 に、出血の種類別（自然出血又は外傷性出血）及び関節内出血の推定年間出血率を表 2.7.3.3-18 に示す。その他の理由による投与の一覧は、5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/19 を参照。

表 2.7.3.3-15 全出血の推定年間出血率（有効性主要評価項目）（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

Study Treatment (prophylaxis or on-demand)	N	Mean ± SD	Mini-mum	25% quartile	Median	75% quartile	Maxi-mum
Study 12954 Part B							
Prophylaxis	62	3.79 ± 5.21	0.0	0.00	1.03	5.09	26.1
Study 12954 Extension							
Prophylaxis	55	3.69 ± 4.94	0.0	0.00	1.97	5.21	20.1
Study 14319							
Prophylaxis (low + high dose combined)	59	4.94 ± 6.81	0.0	0.00	1.98	7.03	33.1
Low dose prophylaxis (2x/week)	28	5.70 ± 7.17	0.0	0.00	4.02	7.96	33.1
High dose prophylaxis (3x/week)	31	4.26 ± 6.51	0.0	0.00	1.97	4.93	25.9
On-demand	21	57.69 ± 24.56	18.2	41.74	59.96	76.32	101.3
Study 12954 + Study 14319 [a]							
Prophylaxis (all)	121	4.16 ± 5.73	0.0	0.50	1.98	5.50	33.1
Adolescents (< 18 years)	18	4.65 ± 5.86	0.0	0.51	1.99	7.05	20.6
Adults (≥ 18 years)	103	4.07 ± 5.73	0.0	0.49	1.98	5.48	33.1
Study 13400 Part A							
Combined (within 48 hours of previous prophylaxis)	51	2.04 ± 2.91	0.0	0.00	0.00	3.95	10.1
0 to < 6 years	25	2.23 ± 2.77	0.0	0.00	1.88	3.97	10.0
6 to 12 years	26	1.86 ± 3.08	0.0	0.00	0.00	1.96	10.1
Combined (all bleeds)	51	3.75 ± 4.98	0.0	0.00	1.90	6.02	18.1
0 to < 6 years	25	4.16 ± 5.02	0.0	0.00	2.03	6.02	18.1
6 to 12 years	26	3.37 ± 5.01	0.0	0.00	0.93	5.77	17.7

ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

a: The pooled data for this evaluation includes the extension phase of Study 12954.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/5, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/1, Table 14.2.2/2, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

表 2.7.3.3-16 評価期間別推定年間出血率（試験 12954 パート B、試験 14319 及び試験 12954（継続投与期間を除く）と試験 14319 の併合解析、ITT）

Annualized bleeding rates [bleeds/year]	Study 12954		Study 14319								Study 12954 + Study 14319	
	Part B		On-demand		Prophylaxis							
					Low dose		High dose		Combined			
	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ	CS/EP	CS/ADJ
	N = 62	N = 61	N = 21	N = 20	N = 28	N = 28	N = 31	N = 31	N = 59	N = 59	N = 121	N = 120
All bleeds												
Mean±SD	3.46± 5.28	4.11±6.17	57.61± 24.26	59.73± 25.06	6.08±8.55	5.28±6.96	4.23±7.41	4.31±6.71	5.11±7.95	4.77±6.79	4.26± 6.74	4.44± 6.46
Median	1.91	1.88	59.55	59.12	3.93	2.91	1.96	1.97	2.03	2.00	1.96	1.98
Spontaneous bleeds												
Mean±SD	2.04± 3.62	2.85±4.61	46.93± 23.60	44.87± 21.35	4.61±8.45	4.42±7.08	2.31±5.09	2.95±5.64	3.40±6.93	3.65±6.35	2.71± 5.51	3.24±5.53
Median	0.00	0.00	46.67	42.31	1.99	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Trauma bleeds												
Mean±SD	1.29± 3.47	1.26±4.04	10.58± 14.43	14.65± 19.10	1.20±2.10	0.66±1.49	1.92±4.32	1.17±1.89	1.57±3.44	0.93±1.71	1.43± 3.44	1.10± 3.11
Median	0.00	0.00	6.02	9.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Joint bleeds												
Mean±SD	2.79± 4.96	3.33±5.41	44.47± 25.74	45.28± 23.08	5.30±8.20	5.00±6.71	3.51±7.14	3.55±6.17	4.36±7.65	4.24±6.42	3.56± 6.43	3.78±5.92
Median	0.00	1.78	38.55	39.54	2.96	2.91	0.00	1.92	1.95	1.95	0.00	1.90

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1, 5.3.5.2.1 PH 37042/Table 14.2/1, Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/4, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/8

表 2.7.3.3-17 出血の特性（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

Characteristics of bleeds [n (%)]	Study 12954 Part B	Study 12954 Extension	Study 14319 On-demand	Study 14319 Prophylaxis (combined)	Study 14319 Prophylaxis low dose	Study 14319 Prophylaxis high dose	Study 12954 + Study 14319	Study 13400 Part A
	N = 62	N = 55	N = 21	N = 59	N = 28	N = 31	N = 121	N = 51
Bleeding type								
n [a]	237 (100.0)	150 (100.0)	1202 (100.0)	283 (100.0)	153 (100.0)	130 (100.0)	669 (100.0)	81 (100.0)
Spontaneous	153 (64.6)	79 (52.7)	943 (78.5)	209 (73.9)	127 (83.0)	82 (63.1)	441 (65.9)	20 (24.7)
Trauma	79 (33.3)	70 (46.7)	258 (21.5)	74 (26.1)	26 (17.0)	48 (36.9)	223 (33.3)	59 (72.8)
Other [b]	5 (2.1)	1 (0.7)	1 (<0.1)	-	-	-	5 (0.7)	2 (2.5)
Missing [c]	4	4	2	10	7	3	18	16
Bleeding site								
n	241 (100.0)	154 (100.0)	1197 (100.0)	293 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	687 (100.0)	97 (100.0)
Joint	191 (79.3)	120 (77.9)	924 (77.2)	255 (87.0)	145 (90.6)	110 (82.7)	566 (82.4)	32 (33.0)
Muscle	19 (7.9)	16 (10.4)	179 (15.0)	24 (8.2)	7 (4.4)	17 (12.8)	58 (8.4)	9 (9.3)
Skin/mucosa	16 (6.6)	8 (5.2)	83 (6.9)	10 (3.4)	7 (4.4)	3 (2.3)	35 (5.1)	45 (46.4)
Internal	1 (0.4)	-	7 (0.6)	2 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.8)	3 (0.4)	2 (2.1)
Other	14 (5.8)	10 (6.5)	4 (0.3)	2 (0.7)	-	2 (1.5)	25 (3.6)	11 (11.3)
Missing	-	-	7	-	-	-	-	-
Bleeding severity								
n	241 (100.0)	153 (100.0)	1196 (100.0)	293 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	686 (100.0)	97 (100.0)
Mild	123 (51.0)	68 (44.4)	367 (30.7)	120 (41.0)	60 (37.5)	60 (45.1)	310 (45.2)	50 (51.5)
Moderate	92 (38.2)	62 (40.5)	725 (60.6)	140 (47.8)	90 (56.3)	50 (37.6)	294 (42.9)	44 (45.4)
Severe	26 (10.8)	23 (15.0)	104 (8.7)	33 (11.3)	10 (6.3)	23 (17.3)	82 (12.0)	3 (3.1)
Missing	-	1	8	-	-	-	1	-

- replaces 0, ITT = intent-to-treat, N = number of patients, n = number of bleeds

a: 本表のパーセンテージ表示は本文中の記載と若干異なる場合がある。本文中のパーセント表示は、元帳票では除外している「missing（データ欠測）」を含めて合計 100%とするために手計算で調整している。

b: 本表では出血のエビデンスが得られなかった試験 14319 の 1 例（SID 89002-0001）を除外した。本事象については、5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/19（「その他」の理由による全投与一覧）に記載されている。

c: 「Bleeding Type（出血の種類）」は、通常既治療例における出血のみをさす。「missing（データ欠測）」の大部分は未治療例における出血であった（例：試験 12954＋試験 14319 のプールでは、データ欠測 18 例のうち 16 例が未治療例であり、2 例が理由不明の既治療例であった）。

注: 試験 12954（パート B）及び試験 14319 については、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の併合データを示す。それぞれの評価期間における推定年間出血率の結果は各試験報告書に示されている。

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/54, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

表 2.7.3.3-18 出血の種類別推定年間出血率（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

Study Type of bleed	N	Mean ± SD	Minimum	25% quartile	Median	75% quartile	Maximum
Spontaneous or trauma bleeds							
Study 12954 Part B							
Spontaneous	62	2.46 ± 3.50	0.0	0.00	1.01	3.94	16.7
Trauma	62	1.27 ± 3.57	0.0	0.00	0.00	1.00	24.1
Study 12954 Extension [a]							
Spontaneous	55	1.79 ± 3.01	0.0	0.00	0.98	1.99	13.5
Trauma	55	1.79 ± 3.71	0.0	0.00	0.00	1.19	17.0
Study 14319							
Prophylaxis (low + high dose combined)							
Spontaneous	59	3.52 ± 6.05	0.0	0.00	0.99	4.03	33.1
Trauma	59	1.25 ± 2.28	0.0	0.00	0.00	1.98	14.9
On-demand [b]							
Spontaneous	21	45.30 ± 22.06	15.3	24.32	42.09	61.30	96.4
Trauma	21	12.25 ± 16.35	0.0	1.02	8.11	15.03	69.1
Study 12954 + Study 14319							
Spontaneous	121	2.78 ± 4.75	0.0	0.00	0.99	3.34	33.1
Trauma	121	1.26 ± 2.67	0.0	0.00	0.00	1.49	19.6
Study 13400 Part A [c]							
Spontaneous within 48 hours	51	0.35 ± 1.17	0.0	0.00	0.00	0.00	6.0
0 to <6 years	25	0.55 ± 1.46	0.0	0.00	0.00	0.00	6.0
6 to 12 years	26	0.16 ± 0.79	0.0	0.00	0.00	0.00	4.0
Trauma within 48 hours	51	1.24 ± 2.26	0.0	0.00	0.00	1.94	10.0
0 to <6 years	25	1.43 ± 2.41	0.0	0.00	0.00	2.03	10.0
6 to 12 years	26	1.04 ± 2.13	0.0	0.00	0.00	1.90	7.9
Joint bleeds (which could be either spontaneous and trauma bleeds)							
Study 12954 Part B							
Joint	62	3.07 ± 4.66	0.0	0.00	1.04	3.00	25.1
Study 12954 Extension [a]							
Joint	55	2.68 ± 3.87	0.0	0.00	1.02	3.94	14.0
Study 14319							
Prophylaxis							
Joint (low + high dose combined)	59	4.30 ± 6.52	0.0	0.00	1.97	6.03	32.1
Joint (low dose)	28	5.16 ± 6.92	0.0	0.00	2.52	7.46	32.1
Joint (high dose)	31	3.53 ± 6.15	0.0	0.00	1.01	4.02	24.9
On-demand [b]							
Joint	21	43.84 ± 24.71	0.0	24.32	38.76	59.96	97.3
Study 12954 + Study 14319							
Joint	121	3.50 ± 5.37	0.0	0.00	1.64	4.09	32.1
Study 13400 Part A [c]							
Joint within 48 hours	51	0.65 ± 1.40	0.0	0.00	0.00	0.00	5.9
0 to <6 years	25	0.47 ± 1.03	0.0	0.00	0.00	0.00	3.9
6 to 12 years	26	0.83 ± 1.68	0.0	0.00	0.00	0.00	5.9

ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

a: See footnote o for clarification of the primary variable in Study 12954 Extension.

b: The annualized number of all bleeds excludes events documented as 'other', with the following exceptions (1) the on-demand population of Study 14319, (2) Study 13400 Part A.

c: For Study 13400, the-above table displays numbers of spontaneous and trauma bleeds within 48 hours.

Note: For Study 12954 + Study 14319, the-above numbers include data from the extension phase.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/5, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/1, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

いずれの試験においても、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間で推定年間出血率に意味のある差が認められなかったことから（表 2.7.3.3-16）、2.7.3.3.2.2.1.2 では、試験 12954 及び試験 14319 については、主に CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間を合わせた全期間の結果について示す。

各試験の ITT を対象とした主要解析を以下に要約する。PPS を対象とした解析結果は、ITT を対象とした場合と同様の結果であったことから、ITT を対象とした場合の結果のみを示す。PPS を対象とした場合の結果は、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/2 及び 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/7～Table 14.2/12 参照。なお、臨床的有効性の項に示した試験 12954 と試験 14319 の併合解析結果は、試験 12954 パート B、継続投与期間及び試験 14319（定期補充療法群のみ）を併合したものである。

試験 12954 における推定年間出血率は、パート B（62 例）では 3.79±5.21 回/年（中央値：1.03 回/年）、継続投与期間（55 例）では 3.69±4.94 回/年（1.97 回/年）であった（表 2.7.3.3-15）。

試験 14319 における推定年間出血率は、定期補充療法群（59 例）で 4.94±6.81 回/年（中央値：1.98 回/年）、出血時補充療法群（21 例）で 57.69±24.56 回/年（59.96 回/年）であった。両群の推定年間出血率を ANOVA により比較した結果、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証された（p＜0.0001）。定期補充療法の用量別の推定年間出血率は、低用量群（28 例）で 5.70±7.17 回/年（4.02 回/年）、高用量群（31 例）で 4.26±6.51 回/年（1.97 回/年）であった。

試験 12954（継続投与期間を含む）と試験 14319 の併合解析[r]（121 例）における推定年間出血率は 4.16±5.73 回/年（中央値：1.98 回/年）であった。

試験 14319 の定期補充療法群と試験 12954 パート B 及び継続投与期間の差は、試験 12954 パート B の被験者の 50／62 例（80.6%）が試験開始前に定期補充療法を受けていたのに対して、試験 14319 ではいずれの被験者も定期補充療法を受けていなかったことと合致する（表 2.7.3.3-8）。

各試験の評価期間別の全出血の推定年間出血率の比較では、いずれの試験においても CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で、全出血の推定年間出血率に差はみられなかった（表 2.7.3.3-16）。

定期補充療法を受けた被験者のうち、1 年間の各試験期間に出血を認めなかった被験者は試験 12954 パート B で 18／62 例（29.0%）、継続投与期間で 18／55 例（32.7%）、試験 14319 で 16／59 例（27.1%）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3、5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1、5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/5）。

試験 14319 の日本人集団の ITT では合計 202 件（出血時補充療法群：171 件、定期補充療法群：31 件）の出血が報告された。被験者あたりの推定年間出血率は、出血時補充療法群（3 例）で 56.93±18.52 回/年（中央値：59.96 回/年）、定期補充療法群（5 例）で 6.10±9.13 回/年（1.97 回/年）であり、出血時補充療法群と比べて定期補充療法群で低かった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。この傾向は、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間別の比較でも同様であり、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間のいずれにおいても、推定年間出血率は出血時補充療法群と比べて定期補充療法群で低かった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/1～Table 14.2/4）。更に、定期補充療法の用量群別の推定年間出血率は、低用量定期補充療法群（1 例）で 6.90 回/年、高用量定期補充療法群（4 例）で 5.90±10.53 回/年（中央値：0.99 回/年）であり、いずれも出血時補充療法群と比べて顕著に低かった。また、定期補充療法中の推定年間出血率の評価期間別比較では、CS/EP 評価期間（平均値：7.89±11.72 回/年、中央値：3.86 回/年）と比べて CS/ADJ

[r] 本併合解析データは、試験 12954 の継続投与期間を含む（併合の詳細は 2.7.3.1.2 参照）

評価期間（4.33±6.76 回/年、0.00 回/年）で低かったが、被験者数が定期補充療法群全体で 5 例と少ないため､臨床的な意味は明らかではなかった(5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/4)。

試験期間中、出血時補充療法群では 3 例全例に出血が発現したが、定期補充療法群では 5 例中 2 例（40.0%）には出血は認められなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。

試験 13400 パート A（51 例）における有効性主要評価項目である定期補充療法の各投与後 48 時間以内の推定年間出血率の平均値は、2.04±2.91 回/年（中央値：0.00 回/年）であった（表 2.7.3.3-15）。

なお、試験 13400 パート A で投与からの時間によらず試験期間中に認められた出血の推定年間出血率の平均値は 3.75±4.98 回/年（中央値：1.90 回/年）であり、28／51 例（54.9%）に計 97 件発現した（表 2.7.3.3-15、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1）。

出血の種類別の推定年間出血率

参照項目：2.7.6.1.2.3.2.1、2.7.6.2.2.2.2.1、2.7.6.3.2.2.2.1
2.7.6.4.2.2.2.1、2.7.6.5.2.2.2.1、2.7.6.6.2.2.3.1

試験 12954 パート B、継続投与期間及び試験 14319 の定期補充療法を受けた被験者では、推定年間出血率は外傷性出血と比較して自然出血で高く、本結果は試験 12954 と試験 14319 の併合解析にも反映された〔自然出血：2.78±4.75 回/年（中央値：0.99 回/年）、外傷性出血：1.26±2.67 回/年（0.00 回/年）〕（表 2.7.3.3-18）。試験 14319 の出血時補充療法群においても、推定年間出血率は、外傷性出血と比較して自然出血で高かった〔自然出血：45.30±22.06 回/年（42.09 回/年）、外傷性出血：12.25±16.35 回/年（8.11 回/年）〕。

最も発現の多かった出血部位は関節内出血であった。関節内出血では、推定年間出血率は試験 14319 の定期補充療法群〔4.30±6.52 回/年（中央値：1.97 回/年）〕と比較して試験 12954 パート B〔3.07±4.66 回/年（1.04 回/年）〕及び継続投与期間〔2.68±3.87 回/年（1.02 回/年）〕で低かった。

試験 14319 の日本人集団において、自然出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群 48.26±22.75 回/年（中央値：59.96 回/年）、定期補充療法群 5.31±8.73 回/年（1.97 回/年）であり、定期補充療法の用量群別では、低用量定期補充療法群（1 例）で 3.94 回/年、高用量定期補充療法群で 5.90±10.53 回/年（0.99 回/年）であった。また、外傷性出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群 8.66±7.77 回/年（10.96 回/年）、定期補充療法群 0.79±1.29 回/年（0.00 回/年）であり、低用量定期補充療法群（1 例）で 2.96 回/年、高用量定期補充療法群で 0.25±0.49 回/年（0.00 回/年）であった。いずれの群においても、推定年間出血率は、外傷性出血に比べて自然出血で高かった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/2、Table 14.2/3、Table 14.2/5）。

試験 14319 の日本人集団において、発現した出血の多くは関節内出血であり〔出血時補充療法群：89／171 件（52.0%）、定期補充療法群：29／31 件（93.5%）〕、その推定年間出血率の平均値は、出血時補充療法群 29.66±23.45 回/年（中央値：22.05 回/年）と比べて定期補充療法群 5.71±8.69 回/年(1.97 回/年)で顕著に低かった(5.3.5.2.2 14319_Additional/ Table 14.2/5)。標的関節のある被験者では、関節内出血に占める標的関節内出血の割合は高かった〔出血時補充療法群：65.10±7.01%（63.64%）、定期補充療法群：89.29±8.42%（89.29%）〕。

試験 13400 パート A では、投与後 48 時間以内に発現した外傷性出血の推定年間出血率の平均（1.24±2.26 回/年）は自然出血（0.35±1.17 回/年）よりも高かった（表 2.7.3.3-18）。関節内出血の推定年間出血率は、1.24±2.74 回/年（中央値：0.00 回/年）であった（5.3.5.2.3

A51496/Table 14.2/1）。関節内出血 37 件のうち、最も発現の多かった出血部位は足首（12 件、32.4%）であり、次いで膝（7 件、18.9%）、肘（6 件、16.2%）及び足指（5 件、13.5%）であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/12）。

推定年間出血率における CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性の検証

参照項目：2.7.6.3.2.2.1

PPS には 118 例（試験 12954：59 例、試験 14319：59 例）、ITT には 121 例（試験 12954：62 例、試験 14319：59 例）が採用された。

PPS における推定年間出血率は、CS/EP 評価期間で 4.37±6.79 回/年（中央値：1.98 回/年）、CS/ADJ 評価期間で 4.36±6.42 回/年（1.98 回/年）であった。Hodges-Lehmann 推定量による出血率の被験者内の評価期間の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）の中央値は－0.012 回/年であり、その片側 95%信頼区間の下限は－1.038 回/年であった（表 2.7.3.3-19）。評価期間の差の片側 95%信頼区間の下限が、事前に設定した非劣性の許容限界値である－1.5 回/年を上回ったことから、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が検証された。

表 2.7.3.3-19　非劣性検定：推定年間出血率における CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間の差（試験 12954 と試験 14319 の併合解析、PPS／ITT）

	PPS (N = 118)	ITT (N = 121) [b]
Median difference [a] (Hodges-Lehmann estimate)	-0.012	0.011
Lower limit of the 1-sided 95% confidence interval	-1.038	-0.972
2-sided 95% confidence interval	[-1.232; 1.066]	[-1.089; 1.166]

CS/ADJ = chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent to treat, N = number of patients, PPS = per protocol set

a: Difference = prophylaxis CS/ADJ minus prophylaxis CS/EP.

b: Only 120 patients in the ITT population were included in the calculation, since patients have to be exposed to both potency periods for this non-inferiority analysis.

Note: Non-inferiority margin = -1.5 bleeds/year. The primary analysis is with the PPS population.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/2, Table 14.2.1/3, Table 14.2.1/4

この結果は、ITT でも確認され、Hodges-Lehmann 推定量は 0.011 回/年、片側 95%信頼区間の下限は―0.972 回/年であった。ITT で全出血の推定年間出血率は、CS/EP 評価期間で 4.26±6.74 回/年（中央値：1.96 回/年）、CS/ADJ 評価期間で 4.44±6.46 回/年（1.98 回/年）であった。

両側 95%信頼区間を用いた場合、全出血の推定年間出血率は、PPS 及び ITT のいずれの解析対象集団においても CS/ADJ 評価期間と CS/EP 評価期間との間に差はみられなかった。定期補充療法の全出血の推定年間出血率について、CS/ADJ 評価期間と CS/EP 評価期間の差の中央値は、試験 12954、試験 14319 及び試験 14319 の併合解析のいずれでも 0.00 回/年であった。

試験 12954 パート B と試験 14319 の併合解析における、PPS 及び ITT それぞれでの全出血、出血の種類（自然出血又は外傷性出血）別、及び関節内出血の推定年間出血率を表 2.7.3.3-20 に示す。最も発現の多かった出血は関節内出血であり、試験 12954（継続投与期間を含む）と試験 14319 の併合解析の結果と同様であった。

表 2.7.3.3-20 出血の種類別推定年間出血率（試験 12945 と試験 14319 の併合解析、PPS／ITT）

Population Type of bleed	N	Mean ± SD	Minimum	25% quartile	Median	75% quartile	Maximum
Per protocol set (PPS)							
All [a]	118	4.38 ± 6.09	0.0	0.00	1.98	6.13	33.1
Spontaneous	118	2.97 ± 4.94	0.0	0.00	1.00	3.95	33.1
Trauma	118	1.30 ± 3.03	0.0	0.00	0.00	1.02	24.1
Joint	118	3.68 ± 5.69	0.0	0.00	1.90	4.86	32.1
Intent to treat (ITT)							
All [a]	121	4.35 ± 6.04	0.0	0.00	1.98	6.13	33.1
Spontaneous	121	2.98 ± 4.92	0.0	0.00	1.00	3.95	33.1
Trauma	121	1.26 ± 3.00	0.0	0.00	0.00	1.02	24.1
Joint	121	3.67 ± 5.65	0.0	0.00	1.86	4.86	32.1

ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, PPS = per protocol set, SD = standard deviation

a: See footnote o for clarification of nomenclature for the primary variable.

Note: The-above data for Study 12954 + Study 14319 are based on Study 12954 Part B (excluding the extension phase) combined with Study 14319 (prophylaxis).

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Tables 14.2.1/7, Table 14.2.1/8

2.7.3.3.2.2.1.3 定期補充療法における投与量及び投与頻度別の比較

参照項目：2.7.6.1.2.1.7、2.7.6.2.2.1.8、2.7.6.3.2.1.7
2.7.6.4.2.1.6.2、2.7.6.5.2.1.6.2、2.7.6.6.2.1.6.2

試験 12954 パート B 及び継続投与期間、並びに試験 14319 では、本剤を週 2 回投与又は週 3 回投与のいずれかの頻度で投与した。2.7.3.1.2 で述べたように、試験 12954 では、被験者の出血状況やライフスタイルに応じて治験責任（分担）医師が 1 回あたりの投与量及び投与頻度を決定したのに対し、試験 14319 では、低用量群（20、25 又は 30IU/kg の週 2 回投与）か高用量群（30、35 又は 40IU/kg の週 3 回投与）のいずれかの群に無作為に割付けられ、投与量のみ、それぞれの投与群であらかじめ規定された範囲内で治験責任（分担）医師が選択した。

その結果、定期補充療法として投与された本剤の投与量の平均値は、試験 12954 パート B で 32.85±6.09IU/kg/回（中央値：31.22IU/kg/回、範囲：20.6～43.4IU/kg/回）、継続投与期間では 31.89±6.47IU/kg/回（30.61IU/kg/回、17.5～44.6IU/kg/回）であった。試験 14319 の定期補充療法群では 32.78±5.67IU/kg/回（31.69IU/kg/回、20.7～42.1IU/kg/回）であり、低用量群では 28.72±3.81IU/kg/回（30.36IU/kg/回、20.7～33.6IU/kg/回）、高用量群では 36.45±4.45IU/kg/回（37.41IU/kg/回、29.6～42.1IU/kg/回）であった（表 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-22）。なお、試験 12954 パート B 及び試験 14319 において、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間で本剤の投与量に差はみられなかった（表 2.7.3.3-23）。

また、試験 13400 パート A において定期補充療法として投与された本剤の投与量は 35.1±9.8IU/kg/回（中央値：33.8IU/kg/回、範囲：21～58IU/kg/回）であり（表 2.7.3.3-21）、6～12 歳群(33.3±8.3IU/kg/回)に比べて 6 歳未満群(37.0±10.9IU/kg/回)で高かった(表 2.7.3.3-22)。

定期補充療法として投与された本剤の被験者あたりの投与量について表 2.7.3.3-21 に、更に部分集団別に表 2.7.3.3-22 に示す。

表 2.7.3.3-21 定期補充療法における被験者あたりの投与量（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

Factor Ⅷ consumption	N	Mean ± SD	Median	[Min; Max]	Sum
Study 12954 Part B					
Prophylaxis					
Dose per prophylaxis injection [IU/kg/injection]	62	32.85 ± 6.09	31.22	[20.6; 43.4]	-
Number of prophylaxis injections [a]	62	136.8 ± 26.5	151.0	[25; 163]	8480
Total consumption					
Total dose per year [IU/kg/year]	62	4785.97 ± 1201.64	4861.83	[2199.1; 7785.6]	-
Total number of injections [a]	62	144.8 ± 28.8	156.5	[25; 207]	8975
Study 12954 Extension					
Prophylaxis					
Dose per prophylaxis injection [IU/kg/injection]	55	31.89 ± 6.47	30.61	[17.5; 44.6]	-
Number of prophylaxis injections	55	125.4 ± 41.4	150.0	[3; 158]	6895
Total consumption					
Total dose per year [IU/kg/year]	55	4990.81 ± 1780.98	4827.38	[1862.3; 12497.1]	-
Total number of injections	55	135.4 ± 44.3	154.0	[10; 250]	7448
Study 14319 - prophylaxis group					
Prophylaxis (combined low and high dose groups)					
Dose per prophylaxis injection [IU/kg/injection]	59	32.78 ± 5.67	31.69	[20.7; 42.1]	-
Number of prophylaxis injections	59	130.7 ± 26.6	148.0	[86; 162]	7714
Total consumption					
Total dose per year [IU/kg/year]	59	4621.4 ± 1420.6	4783.2	[2305; 6738]	-
Total number of injections	59	139.4 ± 25.9	153.0	[103; 187]	8224
Study 12954 + Study 14319 [b]					
Prophylaxis					
Dose per prophylaxis injection [IU/kg/injection]	121	32.66 ± 5.88	31.23	[19.1; 44.0]	-
Number of prophylaxis injections	121	190.9 ± 79.8	158.0	[25; 315]	23101
Total consumption					
Total dose per year [IU/kg/year]	121	4718.08 ± 1335.49	4807.25	[2046.7; 8121.3]	-
Total number of injections	121	203.8 ± 86.0	164.0	[25; 424]	24660
Study 13400 Part A					
Prophylaxis (combined younger and older groups)					
Dose per prophylaxis injection [IU/kg/injection]	51	35.1 ± 9.8	33.8	[21; 58]	-
Number of prophylaxis injections	51	69.2 ± 16.9	73.0	[37; 100]	3529
Total consumption					
Total dose per year [IU/kg/year]	51	5081.1 ± 1873.5	4551.0	[2217; 9474]	-
Total number of injections	51	71.9 ± 17.3	77.0	[37; 112]	3669

ITT = intent-to-treat, (k)IU/kg = (kilo) International Units per kilogram, Min = minimum , Max = maximum, N = number of patients, SD = standard deviation,- indicates values that were not provided in the source tables.

a: 投与回数は観察期間における数値を示す。

b: 試験 12954＋試験 14319 には、12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319（定期補充療法群）からのデータが含まれる。本プールにおける本剤の総投与量には、定期補充療法による投与、破綻出血時の治療、手術、及び理由不明および「その他」の理由による投与も含まれている。

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/8, Table 14.2/10, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/5, Table 14.2/7, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/28, Table 14.2/35, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/10, Table 14.2.2/13, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/4, Table 14.2/5

表 2.7.3.3-22 定期補充療法における投与量：部分集団別（試験 14319 及び試験 13400 パート A、ITT）

Factor Ⅷ consumption	N	Mean ± SD	Median	[Min; Max]	Sum
Study 14319- prophylaxis group					
Prophylaxis					
Low dose group					
Dose per prophylaxis injection (IU/kg/injection)	28	28.72 ± 3.81	30.36	[20.7; 33.6]	-
Number of prophylaxis injections per patient	28	103.3 ± 4.5	104.0	[86; 108]	2892
High dose group					
Dose per prophylaxis injection (IU/kg/injection)	31	36.45 ± 4.45	37.41	[29.6; 42.1]	-
Number of prophylaxis injections per patient	31	155.5 ± 3.5	156.0	[145; 162]	4822
Total consumption					
Low dose group					
Total dose per year (IU/kg/year)	28	3278.7 ± 589.33	3281.7	[2305; 4349]	-
Total number of injections		Not available			
High dose group					
Total dose per year (IU/kg/year)	31	5834.1 ± 622.02	5960.8	[4620; 6738]	-
Total number of injections		Not available			
Study 13400 Part A					
Prophylaxis (combined younger and older groups)					
Younger group (0 to <6 years)					
Dose per prophylaxis injection (IU/kg/injection)	25	37.0 ± 10.9	36.4	[21; 58]	-
Number of prophylaxis injections per patient	25	70.8 ± 18.0	77.0	[37; 100]	1770
Older group (6 to 12 years)					
Dose per prophylaxis injection (IU/kg/injection)	26	33.3 ± 8.3	31.8	[22; 50]	-
Number of prophylaxis injections per patient	26	67.7 ± 15.9	59.5	[48; 93]	1759
Total consumption					
Younger group (0 to <6 years)					
Total dose per year [IU/kg/year]	25	5499.1 ± 1996.2	5127.5	[2217; 8964]	-
Total number of injections per patient	25	73.6 ± 19.2	78.0	[37; 112]	1840
Older group (6 to 12 years)					
Total dose per year [IU/kg/year]	26	4679.1 ± 1688.7	4139.4	[2546; 9474]	-
Total number of injections per patient	26	70.3 ± 15.5	65.5	[52; 98]	1829

ITT = intent-to-treat, (k)IU/kg = (kilo) International Units per kilogram, Min = minimum , Max = maximum, N = number of patients, SD = standard deviation, - indicates values that were not provided in the source tables.

Note: Total consumption comprises both categories 'Prophylaxis' and 'Breakthrough bleeds'.

Note: Numbers of injections refer to statistics during the observation period.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/26, Table 14.2/27, Table 14.2/33, Table 14.2/34, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/4, Table 14.2/5

表 2.7.3.3-23　定期補充療法として投与された本剤の評価期間別の投与量（試験 12954 パート B 及び試験 14319、ITT）

Nominal dose per kg for prophylaxis injection [IU/kg/injection]	CS/EP		CS/ADJ		Combined	
	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median
Study 12954 Part B	32.92±6.32	31.44	32.78±6.00	31.08	32.85±6.09	31.22
Study 14319 Low-dose	28.72±3.80	30.41	28.73±3.99	30.38	28.72±3.81	30.36
High-dose	36.44±4.62	37.46	36.46±4.45	37.57	36.45±4.45	37.41

CS/ADJ =chromogenic substrate assay/label adjusted to mimic one-stage assay, CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent-to-treat, IU/kg = international units per kilogram, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/10, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/33, Table 14.2/34

投与頻度別の推定年間出血率を表 2.7.3.3-24 に示す。

試験 12954 パート B 及び継続投与期間では、定期補充療法の推定年間出血率は、週 2 回投与と週 3 回投与で明らかな差はみられなかった。

表 2.7.3.3-24　投与頻度別推定年間出血率（試験 12954 及び試験 14319、ITT）

Study Frequency of BAY 81-8973 injections	N	Mean ± SD	Minimum	25% quartile	Median	75% quartile	Maximum
Study 12954 Part B							
2-times/ week	18	4.77 ± 7.61	0.0	0.00	1.02	8.03	26.1
3-times/ week	44	3.39 ± 3.89	0.0	0.46	2.02	5.01	14.0
Study 12954 Extension							
2-times/ week	17	4.27 ± 5.22	0.0	0.00	2.01	6.90	16.0
3-times/ week	38	3.45 ± 4.92	0.0	0.00	1.92	4.93	20.1
Study 14319							
Low dose prophylaxis group (2x/week) [a]	28	5.70 ± 7.17	0.0	0.00	4.02	7.96	33.1
First 6 months	28	7.65 ± 9.08	0.0	-	4.08	-	40.2
Second 6 months	28	3.72 ± 5.60	0.0	-	1.06	-	26.0
High dose prophylaxis group (3x/week) [b]	31	4.26 ± 6.51	0.0	0.00	1.97	4.93	25.9
First 6 months	31	4.49 ± 7.42	0.0	-	1.97	-	30.4
Second 6 months	31	4.05 ± 6.69	0.0	-	1.96	-	26.1

'-' replaces 'not provided in source', ITT = intent-to-treat, N = total number of patients analyzed, SD = standard deviation

a: Median nominal doses per injection were 30.04 IU/kg (range: 20.7 – 33.1 IU/kg) with 2 injections/week.

b: Median nominal doses per injection were 37.41 IU/kg (range: 29.6 – 42.3 IU/kg) with 3 injections/week.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/2, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/8, Table 14.2/9, Table 14.2/95, Table 14.2/96

更に、1 回投与量と投与頻度の関係を検討するため、試験 12954 パート B における 4 つの異なる用法・用量間（20～30IU/kg×週 2 回投与、20～30IU/kg×週 3 回投与、35～50IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与）の部分集団を用いて追加部分集団解析を行ったところ、いずれの部分集団においても有効性は同程度であった（表 2.7.3.3-25）。また、人口統計学的特性及び疾患特性についても上述した 4 つの部分集団を用いて追加解析したところ、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられた（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-25　推定年間出血率の部分集団解析（試験 12954 パート B、ITT）

Dose category	20 - 30 IU/kg Twice per week	20 - 30 IU/kg Three times per week	35 - 50 IU/kg Twice per week	35 - 50 IU/kg Three times per week
N	8	30	10	14
Mean ± SD	4.95 ± 6.62	3.22 ± 3.47	4.63 ± 8.67	3.76 ± 4.78
Median	2.01	2.33	1.00	1.54
[Min; Max]	[0.0 ;18.7]	[0.0 ;13.9]	[0.0 ;26.1]	[0.0 ;14.0]
[Q1; Q3]	[0.00; 8.46]	[0.00; 5.09]	[0.00; 1.98]	[0.93; 3.94]

ITT = intent-to-treat, Max = maximum, Min = minimum, N = number of patients,[Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 2/3

表 2.7.3.3-26 人口統計学的特性（試験 12954 パート B の部分集団解析）

	20-30IU/kg x 2/week N=8 (100%)	20-30IU/kg x 3/week N=30 (100%)	35-50IU/kg x 2/week N=10 (100%)	35-50IU/kg x 3/week N=14 (100%)
Age (years)				
Mean ± SD	43.9 ± 14.9	28.0 ±9.7	31.0 ± 13.6	32.4 ± 13.2
Median	43.5	26.5	29.0	32.5
Min ; Max	13 ; 61	12 ; 47	12 ; 51	14 ; 60
Age Group				
12-<18 years	1 (12.5%)	5 (16.7%)	2 (20.0%)	2 (14.3%)
18-<30 years	0	13 (43.3%)	3 (30.0%)	4 (28.6%)
30-<60 years	6 (75.0%)	12 (40.0%)	5 (50.0%)	7 (50.0%)
60-<65 years	1 (12.5%)	0	0	1 (7.1%)
Baseline Weight (kg)				
Mean ± SD	79.18 ± 20.04	81.68 ± 17.52	65.63 ± 14.64	73.63 ± 12.80
Median	84.70	80.05	64.90	77.40
Min ; Max	49.0 ; 107.0	39.0 ; 121.1	45.5 ; 84.0	48.2 ; 92.0
Number of Target Joints				
0	5 (62.5%)	8 (26.7%)	3 (30.0%)	2 (14.3%)
1	1 (12.5%)	11 (36.7%)	5 (50.0%)	3 (21.4%)
2	1 (12.5%)	4 (13.3%)	2 (20.0%)	6 (42.9%)
3	1 (12.5%)	3 (10.0%)	0	3 (21.4%)
4	0	2 (6.7%)	0	0
5	0	2 (6.7%)	0	0
Number of Target Joints				
Mean ± SD	0.8 ± 1.2	1.5 ± 1.5	0.9 ± 0.7	1.7 ± 1.0
Median	0.0	1.0	1.0	2.0
Min ; Max	0 ; 3	0 ; 5	0 ; 2	0 ; 3
Number of Bleeds in Last 12 Months				
Mean	3.1 ± 4.5	13.8 ± 17.9	10.3 ± 14.2	12.4 ± 12.4
Median	0.5	5.0	4.0	8.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 55	0 ; 37	0 ; 40
Number of Bleeds in Last 12 Months - Prior Treatment = Prophylaxis				
n	7	23	9	11
Mean ± SD	3.6 ± 4.6	5.7 ± 5.7	7.4 ± 11.6	11.2 ± 11.7
Median	1.0	4.0	4.0	8.0
Min ; Max	0 ; 12	0 ; 24	0 ; 37	0 ; 40
Number of Bleeds in Last 12 Months - Prior Treatment = On-Demand				
n	1	7	1	3
Mean ± SD	0.0 ± 0.0	40.7 ± 18.0	36.0 ± 36.0	16.7 ± 16.8
Median	0.0	50.0	36.0	8.0
Min ; Max	0 ; 0	10 ; 55	36 ; 36	6 ; 36
Number of Joint Bleeds in Last 12 Months				
Mean	1.9 ± 2.5	8.4 ± 13.3	7.7 ± 10.8	10.6 ± 12.4
Median	0.5	3.5	3.5	6.0
Min ; Max	0 ; 6	0 ; 55	0 ; 35	0 ; 40

表 2.7.3.3-26 人口統計学的特性（試験 12954 パート B の部分集団解析）（続き）

	20-30IU/kg x 2/week N=8 (100%)	20-30IU/kg x 3/week N=30 (100%)	35-50IU/kg x 2/week N=10 (100%)	35-50IU/kg x 3/week N=14 (100%)
Age at Start of Therapy (yrs)				
n	7	28	9	13
Mean ± SD	2.63 ± 1.99	2.31 ± 3.05	1.98 ± 2.97	0.66 ± 0.89
Median	1.92	1.13	0.92	0.50
Min ; Max	0.4 ; 5.8	0.0 ; 11.5	0.0 ; 9.6	0.0 ; 3.2

N = number of patients, Max = maximum, Min = minimum, [Q1; Q3] = interquartile range, SD = standard deviation

Source: 5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 2/1

また、試験 14319 では、低用量群における全出血の推定年間出血率の中央値は、高用量群と比較して高かったが（低用量群：4.02 回/年、高用量群：1.97 回/年）（表 2.7.3.3-24）、臨床的に意味のある差ではないと考える。高用量群の推定年間出血率の中央値は、最初の 6 ヵ月間（1.97 回/年）とその後の 6 ヵ月間（1.96 回）で同程度であり、出血の抑制効果が維持された。一方、低用量群では、最初の 6 ヵ月間（4.08 回/年）と比較して、その後の 6 ヵ月間（1.06 回/年）で改善がみられており、過去に出血時補充療法を受けていた被験者では、低用量で投与を行ったとしても、時間経過に伴って出血のコントロールが改善することが示唆された。

2.7.3.3.2.3 手術時の止血管理

試験 12954 及び試験 14319 で行われた小手術及び大手術の一覧は 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2 に示した。実施されたすべての大手術及び小手術時の手順を以下に示した。

2.7.3.3.2.3.1 手術時の投与量

参照項目：2.7.6.3.2.2.2.5、2.7.6.5.2.2.2.7

手術時の止血管理のために投与された本剤の被験者及び手術あたりの投与量について表 2.7.3.3-27 に示す。

表 2.7.3.3-27 定期補充療法中の被験者及び手術あたりの投与量（試験 12954 及び試験 14319、ITT）

Factor Ⅷ consumption	N	Mean ± SD	Median	[Min; Max]	Sum
Study 12954 + Study 14319 [a]					
Surgery [b]					
Dose for major surgery [IU/kg]	13	988.47 ± 760.98	801.13	[63; 2420]	12850
Dose for major surgery on day of surgery [IU/kg]	13	114.25 ± 49.70	107.50	[60; 207]	-
Number of injections for major surgery	13	28.5 ± 17.6	25.0	[1; 54]	370
Total dose for major surgery (IU)	13	71169.00 ± 52673.53	56000.00	[5000; 180486]	925197
Total dose for major surgery on day of surgery (IU)	13	8333.31 ± 3319.00	7000.00	[5000; 15447]	-
Dose for minor surgery [IU/kg]	46	257.91 ± 514.66	102.67	[0; 3413]	11864
Dose for minor surgery on day of surgery [IU/kg]	46	53.53 ± 34.19	47.42	[0; 163]	-
Number of injections for minor surgery	46	6.7 ± 10.5	2.5	[0; 62]	310
Total dose for minor surgery (IU)	46	18279.76 ± 40305.52	7500.00	[0; 273000]	840869
Total dose for minor surgery on day of surgery (IU)	46	3792.70 ± 2591.12	3353.00	[0; 13000]	-

ITT = intent-to-treat, (k)IU/kg = (kilo) International Units per kilogram, Min = minimum , Max = maximum, N = number of patients, SD = standard deviation, - indicates values that were not provided in the source tables.

a: 試験 12954＋試験 14319 には、12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319（定期補充療法群）からのデータが含まれる。本プールにおける本剤の総投与量には、定期補充療法による投与、破綻出血時の治療、手術、及び理由不明および「その他」の理由による投与も含まれる。

b: 本プールにおける手術に関するデータは、試験 12954（パート B、C 及び継続投与期間）及び試験 14319 より得られたものである。本表では、大手術を 3 回受けた被験者については 3 回算入し、また大手術と小手術の両方を受けた被験者が含まれる場合もある。

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/4

試験 12954 と試験 14319 の併合解析において、大手術時に投与された本剤の被験者あたりの投与量[S]は、988.47±760.98IU/kg(中央値:801.13IU/kg)、手術当日の被験者あたりの投与量は 114.25±49.70IU/kg（107.50IU/kg）であった。小手術時では、被験者あたり 257.91±514.66IU/kg（102.67IU/kg）、手術当日の被験者あたりの投与量は 53.53±34.19IU/kg（47.42IU/kg）であった。

試験 14319 の日本人集団では試験期間中に大手術はなく、小手術は 2 例の被験者に 2 件実施された。手術前の本剤投与量は各被験者に対して 2,033IU 及び 3,000IU であった。

[S] 手術のためだけに投与された投与量を示す。

2.7.3.3.2.3.2　止血管理に対する医師評価

2.7.3.3.2.3.2.1　大手術

参照項目：2.7.6.1.2.3.2.6、2.7.6.2.2.2.2.6、2.7.6.3.2.2.2.5.1

2.7.6.4.2.2.2.7、2.7.6.5.2.2.2.7、2.7.6.6.2.2.2.2

試験 12954 では、試験期間中に 10 例の被験者が計 12 件の大手術を受けた（表 2.7.3.3-28）。このうちの 7 件は整形外科手術であった。本剤の初回投与量は最大 5,000IU であった。術中及び術後の出血量は想定の範囲内であった。止血管理に対する医師評価はいずれの手術施行例でも「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。輸血を要した症例は 3 例（被験者 100010007／100010010 及び 220030001）であった。被験者 100010007／100010010 は同一被験者であり、手術を 2 回受けた。いずれも 7～10 時間に及ぶ偽腫瘍摘出術であり、出血量は 1,000mL であった。被験者 220030001 は出血量が最も多かったが（2,200mL）、24 時間排液には血液の他に体液も含まれていた。被験者の FⅧ濃度を注意深く監視し、毎日の本剤による治療は最長 8 週間継続し、その間に被験者の必要度に応じて最大 52 回の追加投与を行った。

試験 14319 では、大手術（痔核切除術）が 1 件行われた（表 2.7.3.3-28）。当該被験者には、本剤を初回投与量として 3,252IU、その後約 4 週間にわたって減量しながら投与した（最後の 2.5 週間の投与量は 813IU/日）。

試験 14319 の日本人集団において、大手術を受けた被験者はいなかった。

試験 13400 パート A では、大手術（抜歯）が 1 件行われた。当該被験者は、手術当日に本剤を 2 回〔朝（手術前）に 1,000IU、夕方（手術後）に 1,500IU〕投与され、総投与量は 2,500IU（108.7IU/kg）であった。手術時間は 44 分間であり、止血管理に対する医師評価は「良好（good）」であった。

表 2.7.3.3-28 大手術ーすべての被験者（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A）

Patient identification	Type of surgery	Duration of surgery	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	BAY 81-8973 total dose on the day of surgery [IU]	Blood loss [mL] (during / post-surgery)	Blood transfusion required?	Assessment of hemostasis	Study period
Study 12954								
100010001	Compartment syndrome splitting	40 min	5000	5000	500 / ND	No	Good	Extension
100010007 [a]	Extirpation of pseudotumor	6h 56min	4250	12000	1000 / ND	Yes	Good	Part C
100010009 [a]	Excision of foreign body	2h 15min	4065	15447	500 / 80	No	Good	Part C
100010010 [a]	Extirpation of pseudotumor	9h 58min	4065	11382	1000 / ND	Yes	Good	Part C
120020001	Capsular release and arthrolysis of elbow	1h 30min	4000	7000	100 / 140	No	Good	Extension
120020002	Arthroscopic ankle fusion	n / r	3250	5000	20 / ND	No	Good	Part C
180010005	Total knee replacement	1h 15min	4000	7000	200 / 100	No	Excellent	Part C
180010006	Total hip replacement	1h 00min	4000	10000	300 / 420	No	Good	Part C
220010001	Video laparoscopy, cholecystectomy with liver biopsy	1h 30min	4000	5500	ND	No	Good	Extension
220030001	Knee prosthesis	2h 10min	5000	11000	2200 / ND	Yes	Good	Extension
390010007	Ulnar nerve at elbow neurolysis; B/transposition	n / r	3000	5000	0 / ND	No	Excellent	Extension
390010019	Total knee replacement	1h 37min	3500	7500	350 / 150	No	Good	Part C
Study 14319								
540020001	Elective hemorrhoidectomy with local anesthesia	75min	3252	6504	50 / 18	No	Excellent	n / a
Study 13400 Part A								
220030001	Teeth extraction during dental cleaning	44min	n / r	2500	0 / 0	No	Good	n / a

n / a = not applicable, ND = No data available, n / r = not reported, min = minutes, h = hours

a: One patient was enrolled 3 times for 3 major surgical procedures at intervals of several months and was handled as 3 independent patients.

Note: Further details (eg, demography, potency determination, start/end of anesthesia) are provided in 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/14, Table 14.3.5/15, Table 14.3.5/16, 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/9, Table 14.3.5/10, Table 14.3.5/11, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/7, Table 14.3.5/5, Table 14.3.5/7

2.7.3.3.2.3.2.2　小手術

参照項目：2.7.6.1.2.3.2.6、2.7.6.2.2.2.2.6、2.7.6.3.2.2.2.5.2
2.7.6.4.2.2.2.7、2.7.6.5.2.2.2.7、2.7.6.6.2.2.2.2

試験 12954 では、試験期間中に 18 例の被験者が合計 26 件の小手術（歯科及び整形外科手術など）を受けた（表 2.7.3.3-29）。大部分の小手術は局所麻酔下で行われ、初回投与量は 1,000～12,000IU であった。止血管理に対する医師評価は、評価が行われなかった 2 件を除き、いずれも「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

試験 14319 では、試験期間中に 14 例の被験者が合計 20 件の小手術を受けた。その内訳は、抜歯が 16 件、齲歯治療が 2 件、耳垂再建 1 件及び口腔偽腫瘍切除 1 件であった（表 2.7.3.3-29）。本剤の術前投与量は 1,500～4,878IU であった。手術中の最大出血量は 30mL であり、術後の出血は報告されず、輸血を要した被験者もいなかった。止血管理に対する医師評価は、評価が行われなかった 1 件を除き、いずれも「良好（good）」又は「非常に良好（Excellent）」であった。

試験 14319 の日本人集団では、試験期間中に小手術は 2 例に 2 件（いずれも抜歯）実施された。手術前の本剤の投与量は各被験者に対して 2,033IU 及び 3,000IU であった。2 例共に、手術中及び手術後に出血は認められず、輸血も要さなかった。止血管理に対する医師評価は、「良好(good)」及び「非常に良好（excellent）」が 1 件ずつであった。

試験 13400 パート A では、試験期間中、些細な外科的手技若しくは小手術に伴う本剤の投与、又は輸血は行われなかった。

表 2.7.3.3-29　小手術（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）

Patient identification	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post-surgery)	Assessment of hemostasis	Study part
Study 12954					
100010001	Second look (1 day after compartment syndrome splitting [a])	5000	0 / ND	Good	Extension
	Wound examination and wound covering	4000	0 / ND	Good	Extension
	Wound covering	2000	0 / ND	Good	Extension
	Wound covering	4000	0 / ND	Good	Extension
	Debridement and wound closure	4000	0 / ND	Good	Extension
100010004	Cataract operation	12000	0 / ND	Good	Part B
	Cataract	12000	0 / ND	Good	Part B
100010005	Radiosynoviortheses	3000	0 / ND	Good	Extension
100010007	Change catheter (central line)	3000	0 / ND	Good	Part B/C
120020001	Bilateral ankle injections	3500	0 / ND	Excellent	Part B/C
140020001	¤　Circumcision	3500	0 / ND	Excellent	Extension
	Incision and drainage performed for paronychia on left 1st toe	2000	0 / ND	Excellent	Part B
220010001	Dental extraction	ND	ND	ND	Extension
	Dental extraction	2846	ND	ND	Part B
350010001	Injection of hydrocortisone into Baker cyst	2000	0 / ND	Good	Part B/C
370010005	Dental extraction	4500	0 / ND	Good	Extension
370020002	Circumcision	3500	100 / ND	Excellent	Extension
390010001	Tooth extraction	4000	10 / ND	Excellent	Extension

表 2.7.3.3-29 小手術（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）（続き）

Patient identifi-cation	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post-surgery)	Assessment of hemostasis	Study part
390010003	2 fillings in teeth, root canal treatment and tooth extraction	3049	ND	Excellent	Part B/C
390010005	Excision of 2 nevi on thigh	ND	ND	Excellent	Part B/C
390010007	Surgical extraction of tooth	4000	0 / ND	Excellent	Part B/C
	Root canal	4000	ND	Excellent	Extension
390010008	Teeth extraction	2000	5 / ND	Excellent	Extension
390010016	Tooth extraction	2439	10 / ND	Excellent	Part B/C
390010017	Impaction tooth surgery and single extraction of tooth, root	ND	ND	Excellent	Part B/C
390010018	Left heart catheterization	2000	ND	Excellent	Extension
Study 14319					
140010001	Tooth extraction	4878	0 / ND	Excellent	n/a
200010003	Tooth extraction (2 teeth)	3000	ND	Good	n/a
200020002	Tooth extraction	2033	ND	Excellent	n/a
320020002	Ear lobule reconstruction	2500	10 / ND	Excellent	n/a
370010101	Tooth extraction	3000	ND	Good	n/a
370010102	Tooth extraction	3500	ND	Good	n/a
	Dental extraction	3659	ND	Good	n/a
370010104	Tooth extraction	3000	ND	ND	n/a
540010002	Tooth extraction	1500	5 / ND	Excellent	n/a
	Tooth extraction	1500	8 / ND	Good	n/a
	Tooth extraction	1500	8 / ND	Excellent	n/a
540010003	Tooth extraction	1500	5 / ND	Excellent	n/a
	Tooth extraction	2033	10 / ND	Excellent	n/a
540010004	Dental extraction	2000	5 / ND	Good	n/a
	Oral pseudotumor resection	2033	5 / ND	Excellent	n/a
820020003	Tooth extraction	3252	10 / ND	Excellent	n/a
820020006	Tooth extraction	3252	30 / ND	Excellent	n/a
890020001	Dental extraction	3000	20 / ND	Good	n/a
890040001	Dental carries treatment	1829	ND	Good	n/a
	Dental carries treatment	1829	ND	Good	n/a
Study 13400 Part A					
None					

ND = No data available

a: 'Compartment syndrome splitting' was reported as major surgery.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2, 14.2.3/5

2.7.3.3.2.4 生体内回収率

2.7.3.3.2.4.1 解析方法

参照項目：2.7.6.1.2.3.2.7.1、2.7.6.3.2.2.2.6、2.7.6.4.2.2.2.8.1
2.7.6.5.2.2.2.8.1、2.7.6.6.2.2.2.3.1

用語

生体内回収率については、現行の EMA ガイドライン[1)]では、「incremental recovery（生体内回収率）」は「注入後 1 時間以内に記録された最高活性値であり、IU/mL 又は IU/kg として報告

する」と定義されている。試験 12954 パート B、試験 14319 及び試験 13400 はいずれも EMA ガイドラインの施行前に計画されたため、用語は統一されておらず、試験 12954 パート B 及び試験 14319 では *in vivo* recovery が、試験 13400 では incremental recovery が使われている。また、治験総括報告書では、EMA ガイドラインで規定された単位（IU/mL 又は IU/kg）ではなく、kg/dL が使用されている。しかしながら、*in vivo* recovery と incremental recovery は同義語である。EMA ガイドラインに準拠し、臨床的有効性の項では「incremental recovery（生体内回収率）」を使用し、単位は「kg/dL」を用いる。

統計解析方法

FⅧ濃度は、試験 12954 及び試験 14319 では合成基質法及び凝固一段法、試験 13400 では合成基質法により測定した。

FⅧの生体内回収率は、いずれの試験でも以下のように算出した。

生体内回収率(kg/dL)＝[投与後の FⅧ濃度(IU/dL)－投与前の FⅧ濃度(IU/dL)]×体重（kg）
／投与量（IU）

得られた値は、治験実施計画書に既定した条件のいずれにも該当しない場合に有効とした（5.3.5.1.1 A62366/Section 7.6.4、5.3.5.2.1 PH-37042/Section 7.6.4、5.3.5.2.3 A51496/Section 7.6.4）。定量下限（LLOQ）未満の場合は、LLOQ の 2 分の 1 の値を用いた。

生体内回収率は、試験期間中に 2 時点以上で測定した。試験 12954 及び試験 14319 では、生体内回収率は、被験者ごとの各評価時点すべての値を用いて、評価期間別(CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の開始時及び中間時／終了時）に算出した。試験 12954 と試験 14319 の併合解析では、生体内回収率を、評価期間別だけでなく全評価期間（表示力価の違いに関係なく）でも算出した。また、CS/EP 評価期間についてのみ、各被験者の平均生体内回収率を算出した。試験 13400 では、4 つの評価時点の生体内回収率を算出し、すべての値の平均値を算出した（最初に、被験者ごとに得られた各評価時点の平均値を算出し、その後、各被験者から得られた平均値の平均値を算出した）。

試験 12954 及び試験 14319 では、ITT を対象とし、生体内回収率を算出した。試験 13400 パート A では、1 例の被験者が von Willebrand 病であるにもかかわらず誤って試験に組入れられたため、当該被験者 1 例を除外した PPS での結果を主要な生体内回収率とした。

試験 12954 と試験 14319 の併合解析では、ITT 及び PPS を対象として生体内回収率を算出した。詳細な統計手法については、各試験の治験総括報告書に添付されている統計解析計画書を参照（5.3.5.1.1 A62366/Section 16.1.9、5.3.5.1.2 PH-37225/Section 16.1.9、5.3.5.2.1 PH-37042/Section 16.1.9、5.3.5.3.1 PH-37290/Section 16.1.9、5.3.5.2.3 A51496/Section 16.1.9）。

2.7.3.3.2.4.2　結果

参照項目：2.7.6.1.2.3.2.7.1、2.7.6.3.2.2.2.6、2.7.6.4.2.2.2.8.1
2.7.6.5.2.2.2.8.1、2.7.6.6.2.2.2.3.1

試験 12954、試験 14319、試験 12954 と試験 14319 の併合解析、及び試験 13400 パート A における生体内回収率を表 2.7.3.3-30 に示す。

表 2.7.3.3-30 生体内回収率（試験 12954 及び試験 14319：ITT、試験 13400 パート A：PPS）

Incremental recovery based on nominal doses *[kg/dL]*	Study 12954 [a] Part B (N = 62)		Study 14319 (prophylaxis group) (N = 56)		Study 12954 + Study 14319 (N = 121)		Study 13400 Part A [d] (N = 50)		
	Start	End [b]	Start	End	Start	End	Mean of 4 visits		
							<6 years	6-12 years	Total
Population	ITT		ITT		ITT [c]		PPS		
Chromogenic assay, CS/EP period									
N	59	41	56	54	115	95	25	25	50
Mean	2.42	2.40	2.07	2.16	2.25	2.26	1.63	1.76	1.69
Standard deviation	0.68	0.77	0.50	0.74	0.62	0.76	0.31	0.42	0.37
Minimum	0.24	0.98	0.7	0.5	0.2	0.5	0.84	1.01	0.84
25% quartile	2.09	1.89	1.74	1.75	1.79	1.79	1.51	1.47	1.47
Median	2.50	2.39	2.07	2.13	2.25	2.22	1.62	1.80	1.73
75% quartile	2.77	2.80	2.38	2.47	2.63	2.66	1.77	1.90	1.89
Maximum	4.59	4.31	3.0	3.7 [e]	4.6	5.6	2.25	2.62	2.62
One-stage assay, CS/EP period									
N	59	41	56	55	115	96	Not applicable		
Mean	2.21	2.05	2.08	2.15	2.14	2.11			
Standard deviation	0.44	0.58	0.51	0.72	0.48	0.66			
Minimum	1.09	1.05	1.2	1.1	1.1	1.1			
25% quartile	1.94	1.64	1.69	1.64	1.80	1.64			
Median	2.18	1.94	2.10	2.05	2.16	2.02			
75% quartile	2.52	2.42	2.34	2.45	2.41	2.45			
Maximum	3.11	3.73	4.3	5.0	4.3	5.0			

CS/EP = chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = intent to treat, kg/dL = kilogram per deciliter, N = number of patients, PPS = per protocol set

a: Not planned/done for Study 12954 Extension

b: Mid/end of period

c: PPS and ITT values in the pool were very similar.

d: In Study 13400 Part A, measurements for calculation of recovery were made at 4 time points. Recovery values displayed above were mean values over all 4 time points.

e: The correct value shown above, was erroneously given as 5.6 kg/dL in the source table due to a data error.

Note: For Study 13400 Part A, the primary recovery data are based on the PPS.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/31, 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/99, 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/17, Table 14.2.1/18, 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/16

試験 12954 継続投与期間では、生体内回収率を評価しなかった。試験 12954 パート B 及び試験 14319 では、FⅧ投与後 2～3 日間のウォッシュアウト期間を置いた後、本剤 50IU/kg（名目投与量）を投与し、投与前と投与終了 15～30 分後に採血した。投与前及び投与後の FⅧ濃度から無効なデータを除外し、ITT を対象として合成基質法で測定した CS/EP 評価期間の生体内回収率を算出した。

試験 12954 の生体内回収率は、CS/EP 評価期間開始時で 2.42±0.68kg/dL（中央値：2.50kg/dL）、中間時／終了時で 2.40±0.77kg/dL（2.39kg/dL）であった（表 2.7.3.3-30）。試験 14319 では、CS/EP 評価期間開始時は 2.07±0.50kg/dL（2.07kg/dL）、中間時／終了時は 2.16±0.74kg/dL（2.13kg/dL）であった。

試験 12954 及び試験 14319 では、凝固一段法で測定した CS/EP 評価期間の生体内回収率についても算出した（表 2.7.3.3-30）。凝固一段法で測定した生体内回収率は、評価期間の開始時と終了時に大きな違いはみられなかった。

試験 12954 と試験 14319 の併合解析において、CS/EP 評価期間における合成基質法で測定した生体内回収率は、ITT では開始時 2.25±0.62kg/dL（中央値：2.25kg/dL）、終了時 2.26±0.76kg/dL（2.22kg/dL）、PPS では開始時 2.27±0.60kg/dL（2.26kg/dL）、終了時 2.26±0.77kg/dL（2.21kg/dL）であり、ITT と PPS でほぼ同じであった。生体内回収率は、ITT 及び PPS のいずれを対象とした場合も、評価期間の開始時から終了時までほとんど変化はみられなかった〔各集団における変化の平均値は、それぞれ 0.08±0.79kg/dL（0.03kg/dL）及び 0.08±0.80kg/dL（0.03kg/dL）〕。CS/EP 評価期間の凝固一段法で測定した生体内回収率は、表 2.7.3.3-30 に示す。

これらの結果の頑健性は、表示力価を考慮せずに算出した生体内回収率から確認された。ITT 及び PPS のいずれにおいても、投与期間の前半 6 ヵ月間及び後半 6 ヵ月間における生体内回収率の差が 0.1kg/dL 未満であった。

試験 14319 の日本人集団について、名目投与量 50IU/kg から算出した生体内回収率を定期補充療法群の 5 例を対象に合成基質法で測定した結果、CS/EP 評価期間の開始時は 2.40±0.16kg/dL（中央値：2.34kg/dL）、終了時は 2.40±0.42kg/dL（2.26kg/dL）であった。凝固一段法で測定した結果についても同様の生体内回収率が得られ、合成基質法で測定した結果と比較して意味のある差はみられなかった。

試験 13400 パート A では、生体内回収率の測定を試験開始時（ベースライン）から終了時（最終来院時）までの間に数回行った。生体内回収率の測定のため各被験者に投与された本剤の投与量は、ベースライン時で 37.08±12.12IU/kg（中央値：34.2IU/kg）、最終来院時で 33.82±9.75IU/kg（33.0IU/kg）であった。

FⅧ濃度が試験期間を通じてほぼ一定であったことから、投与前の血漿中 FⅧ濃度に基づき 4 時点の平均 FⅧ濃度から生体内回収率を算出した。投与前及び投与後の FⅧ濃度から無効なデータを除外したデータを基に算出した生体内回収率は、被験者全体では 1.69±0.37kg/dL（中央値：1.73kg/dL）、6 歳未満群では 1.63±0.31kg/dL（1.62kg/dL）、6～12 歳群では 1.76±0.42kg/dL（1.80kg/dL）であった（表 2.7.3.3-30）。

2.7.3.3.3　有効性に関する部分集団解析

参照項目：5.3.5.3.1

試験 12954 及び試験 14319 の併合解析において、止血に要した投与回数、出血時の治療に対する被験者の評価、及び推定年間出血率について下記の部分集団解析を実施した。

- 年齢：小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）
- 地域／人種：アジア（アジア人被験者の人種集団と同一）及び非アジア

定期補充療法中の破綻出血の治療において、本剤の 2 回以下の投与で止血に至った割合は、年齢別（小児：92.6%、成人：90.6%）及び地域／人種別（アジア人：90.3%、非アジア人：88.4%）の部分集団間で、共に同程度であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5、Table 14.2.2/6）。

出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好(excellent)」であった割合は、成人に比べて小児（小児：90.4%、成人：65.7%）の部分集団で、また、アジア人に

比べて非アジア人（アジア人：54.6%、非アジア人：73.5%）の部分集団で、それぞれ高かった。これらの違いについての臨床的な意味については不明であるが、被験者による評価には主観的な要素も含まれることも考慮する必要がある(5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5、Table 14.2.2/6)。

全出血の推定年間出血率は、年齢別（小児：4.65±5.86 回/年、成人：4.07±5.73 回/年）及び地域／人種別（アジア人：4.43±5.72 回/年、非アジア人：4.09±5.76 回/年）の部分集団間で、共に同程度であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/2、Table 14.2.2/3）。

なお、小児では、成人に比べて外傷性出血の全出血に占める割合が高く(小児58.5%、成人27.0%)、また、アジア人では、非アジア人に比べて軽度の出血の割合が高かった（アジア人 61.2%、非アジア人 42.4%）（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5、Table 14.2.2/6）。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　出血時の治療（手術時の止血管理を含む）

本剤の臨床試験（試験 12954、試験 14319 及び試験 13400）では、出血治療（手術時の止血管理を含む）に対する用法・用量は、現行の標準治療である一般的なガイドライン（米国及びヨーロッパにおけるコージネイト FS の添付文書に記載された用法・用量)に従って、出血部位及び重症度、又は手術内容に応じて決定することと規定していた。実際の FⅧ投与量については、表 2.7.3.4-1 の情報を参考に、体重 1kg あたり 1IU を投与すると血漿中 FⅧ活性が約 2IU/dL 上昇するという経験的な知見に基づいて、以下の式を用いて算出した。

必要投与量（IU）＝体重（kg）×目標とする FⅧレベル（%又は IU/dL）×測定された生体内回収率の逆数（dL/kg）[t]

このような基準により投与した結果、実際には 1 回体重 1kg あたりの投与量（中央値）として 22.03IU/kg（範囲：10.8～34.6IU/kg、試験 14319 出血時補充療法群）～36.94IU/kg（20.8～71.6IU/kg、試験 13400 パート A）の投与が行われ、十分な止血効果が得られたこと、また、上記計算式及び計算で用いる用量の指標（表 2.7.3.4-1）は、体重あたりの投与量に換算すると、軽度、中等度及び重度の出血に対してそれぞれ 10～20IU/kg、15～30IU/kg、及び 30～50IU/kg、小手術及び大手術に対してそれぞれ 15～30IU/kg 及び 40～50IU/kg となることを考慮し、コージネイト FS を含む既承認の rFⅧ製剤における用法・用量（通常、1 回体重当たり 10～30IU）と同様に、「通常、1 回体重 1kg 当たり 10～30 国際単位を投与するが、症状に応じて適宜増減する。」とすることが適切と考えた。

[t] 測定された生体内回収率が 2kg/dL であれば、測定された生体内回収率の逆数は 0.5（IU/kg）/（IU/dL）となる。

表 2.7.3.4-1　小児及び成人での出血のコントロール

Degree of hemorrhage / type of surgery	FⅧ level required (% or IU/dL)	Frequency of doses (hours) / duration of therapy (days)
Hemorrhage		
Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeds [a]	20 – 40	Repeat every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved
More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma [a]	30 – 60	Repeat infusion every 12 to 24 hours for 3 to 4 days or more until pain and acute disability are resolved
Life-threatening hemorrhages	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved
Surgery		
Minor surgery including tooth extraction	30 – 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved
Major surgery	80 – 100 (pre- and post-operative)	Repeat infusion every 8 to 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a FⅧ activity of 30% to 60% (IU/dl)

a: Usual dosages are 10 to 30 IU/kg for achieving plasma levels of 20 to 60 IU/dL.

2.7.3.4.2　出血の抑制

成人（12 歳以上の小児を含む）における定期補充療法

試験 12954 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、当初、EMA ガイドライン[2)]に従い 20～40IU/kg を週 2～3 回投与することが規定されていたが、治験実施施設での実地診療に準じるため、1 回投与量を 20～50IU/kg へと変更した。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を治験実施計画書の規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。

その結果、試験 12954 において本剤の良好な有効性及び安全性が示された。

試験 12954 における異なる用法・用量間（1 回投与量及び投与頻度）の有効性及び安全性について比較するため、20～30IU/kg×週 2 回投与、20～30IU/kg×週 3 回投与、35～50IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の 4 つの部分集団を用いて追加部分集団解析を行った。その結果、いずれの部分集団においても有効性（推定年間出血率、表 2.7.3.2-1）及び安全性（有害事象の発現割合、表 2.7.4.2-6）は同程度であった。なお、人口統計学的特性及び疾患特性についても部分集団解析を行ったところ、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられた（表 2.7.3.3-26）。

一方、試験 14319 では、本剤の定期補充療法における用法・用量として、低用量群：20～30IU/kg×週 2 回投与又は高用量群：30～40IU/kg×週 3 回投与のいずれかの群に割り付けられた。治験責任（分担）医師は、試験 12954 同様、個々の被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して規定範囲内で 1 回投与量を決定し、投与に用いたバイアルの全量を投与した。

試験 14319 における有効性については、低用量群に比べて高用量群でやや推定年間出血率が低かったものの（表 2.7.3.2-4）、いずれの群も登録前の出血率に比べて有意な減少を認めており、低用量群においても、臨床的に十分に意味のある効果が示されたと考える。また、安全性については、低用量群及び高用量群で同程度であった（表 2.7.4.2-7）。なお、日本人と外国人の間に有効性及び安全性に関する違いはみられなかった。

更に、試験 14319 における低用量群及び高用量群の有効性及び安全性は、それぞれ、上述した試験 12954 において同程度の曝露量に相当する 20～30IU/kg×週 2 回投与及び 35～50IU/kg×週 3 回投与の部分集団における有効性及び安全性とも同程度であった。

また、試験 12954 で用いた 20～30IU/kg×週 3 回投与及び 35～50IU/kg×週 2 回投与については、日本人における有効性及び安全性の検討は行っていないが、上述したように試験 14319 における有効性及び安全性は日本人と外国人で同程度であったこと、また、薬物動態学的にも日本人と外国人で大きな違いはみられなかったことから、本剤の有効性及び安全性に関して民族差はないと考えられ、日本人患者にこれらの用法・用量を投与した場合でも、試験 12954 で得られた結果と同程度の有効性及び安全性が期待できると考えられる。

以上の試験結果から、本剤は、それぞれ 1 回投与量として 20～50IU/kg、投与頻度として週 2～3 回の範囲内で患者の状態に応じて調節することで、1 回投与量及び投与頻度に依存しない同程度の有効性及び安全性が得られると考えられた。

定期補充療法については、国内外のガイドラインにおける推奨用法・用量は様々であり〔世界血友病連盟（WFH）[3]：25～40IU/kg×週 3 回投与又は 15～30IU/kg×週 3 回投与、米国血友病協会の医学及び科学諮問委員会（MASAC）[4]：25～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与、日本血栓止血学会（JSTH）[5]：20～50IU/kg×週 3 回又は隔日投与〕、用法・用量の個別化が提唱されている。JSTH のガイドラインでは「患者の出血回数や仕事の内容、ライフスタイルも考慮しながら、個々の患者において PK study を行い、出血を予防できるトラフレベルを保つための最適な定期補充療法の投与量や投与間隔を個々の患者で設定する必要がある」と述べられている。

表 2.7.3.3-26 に示した通り、試験 12954 において、標的関節数や過去 1 年間の出血回数が多い被験者ほど、1 回投与量あるいは投与頻度が多い傾向がみられたことは、個々の患者に適した用法・用量が選択されていたことを示していると考える。

以上のことから、成人における本剤の用法・用量については、1 回投与量や投与頻度を一義的に規定するのではなく、患者の状態やライフスタイルに合わせて一定の範囲の中から適切な用法・用量を選択できるようにすることが適切であると考え、試験 12954 での規定に準じて、「20～50IU/kg×週 2～3 回投与」と設定した。

12 歳以下の小児における定期補充療法

試験 13400（パート A）では、小児の既治療例に対する本剤の定期補充療法の用法・用量として、25～50IU/kg を週 2 回以上投与することが規定されていた。治験責任（分担）医師は、個々の被験者の出血状況や治療歴、各国での標準治療などを考慮して 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度を規定範囲内で決定し、体重より求めた投与量（IU）に近い量になるようにバイアルサイズを組み合わせ、それらのバイアルの全量を投与した。

その結果、12 歳以下の小児に対する本剤の良好な有効性及び安全性が示された。

また、週 2 回以内及び週 3 回以上の投与頻度を用いた追加部分集団解析を行った結果、いずれの投与頻度においても、同程度の有効性（表 2.7.6.6-20）及び安全性（表 2.7.4.2-8）が確認された。

小児における定期補充療法については、上述したガイドラインでの推奨用法・用量に加えて、EMA ガイドライン[6]では「若年者に対しては投与間隔の短縮や増量も考慮すること」とされており、試験 13400（パート A）で用いた用法・用量はこれに基づいて設定されている。また、これは、JSH ガイドラインにおいて一次補充療法として推奨されている「20～50IU/kg を週 3 回又は隔日投与する」からも逸脱するものではないと考える。

以上のことから、小児における用法・用量については、試験 13400（パート A）での規定に基づいて、25～50IU/kg×週 2～3 回又は隔日投与と設定した。

なお、現在実施中のパート B（未治療例対象）では、15～50IU/kg を週 1 回以上投与することと規定されている。本パートでは、安全性の観点から 1 回投与量の下限を 15IU/kg と設定し、更に、本剤の最小バイアル単位である 250IU の週 1 回投与から開始することも可能とした。しかしながら、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点までに得られた投与開始例 9 例における有効性及び安全性の中間解析結果（表 2.7.3.2-6、2.7.4.2.1.7 参照）からは、パート A 及び既存の FⅧ製剤での小児に対する有効性及び安全性と比べて懸念される所見はみられていないことから、小児に対する本剤の申請用法・用量はパート A の結果に基づいて設定することが適切であると判断した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤は、パート B 終了時と継続投与終了時で同様の治療効果がみられている。耐薬性（経時的な効果の減弱）は認められていない。FⅧインヒビターについては 2.7.4.3.2.1 を参照のこと。

参考文献一覧

1) EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011 (5.4.14 に添付)

2) EMEA, CPMP/BPWG/1619/99, 2000 (5.4.15 に添付)

3) Srivastava A. et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47 (5.4.3 に添付)

4) National Hemophilia Foundation, MASAC Document #179; http://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac179.pdf (Accessed 2015 Apr 07) (5.4.5 に添付)

5) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24(6):619-639 (5.4.4 に添付)

6) EMA, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev.1, 2012 (5.4.8 に添付)

2.7.4　臨床的安全性の目次

2.7.4.1　医薬品への曝露 3
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 3
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた解析対象集団 7
2.7.4.1.1.3　現在進行中の臨床試験 8
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 8
2.7.4.1.2.2　曝露状況 9
2.7.4.1.2.2.1　曝露日数及び試験期間 9
2.7.4.1.2.2.2　投与量及び投与回数 10
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 17
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 17
2.7.4.1.3.2　ベースラインにおける疾患特性 18
2.7.4.1.3.3　病歴及び手術歴 22
2.7.4.1.3.3.1　すべての病歴及び手術歴 22
2.7.4.1.3.3.2　ヒト免疫不全ウイルス又はC型肝炎に関する病歴 26
2.7.4.1.3.4　FⅧによる前治療歴 27
2.7.4.1.3.5　併用薬 28
2.7.4.2　有害事象 29
2.7.4.2.1　有害事象の解析 29
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 29
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 32
2.7.4.2.1.2.1　TEAE 32
2.7.4.2.1.2.2　治験薬と関連のあるTEAE 34
2.7.4.2.1.2.3　重症度別のTEAE 36
2.7.4.2.1.2.4　治験薬投与下ではない有害事象 38
2.7.4.2.1.2.5　用法・用量別の有害事象の発現割合 38
2.7.4.2.1.2.6　時期別の有害事象の発現割合 42
2.7.4.2.1.3　死亡 43
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 43
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 46
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析 46
2.7.4.2.1.6.1　器官別大分類による有害事象 46
2.7.4.2.1.6.2　注目すべき有害事象 47

2.7.4.2.1.7　現在進行中の試験における安全性 51
2.7.4.2.1.8　日本人集団と外国人集団の有害事象の比較 52
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 53
2.7.4.3　臨床検査値の評価 54
2.7.4.3.1　臨床検査値 54
2.7.4.3.2　免疫原性 55
2.7.4.3.2.1　FⅧに対するインヒビターの発生 55
2.7.4.3.2.2　抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体の産生 56
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 60
2.7.4.4.1　バイタルサイン 60
2.7.4.4.2　妊娠 60
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 61
2.7.4.5.1　内因性要因 61
2.7.4.5.2　外因性要因 62
2.7.4.5.3　薬物相互作用 62
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.5　過量投与 63
2.7.4.5.6　薬物乱用 63
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 63
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 63
2.7.4.6　市販後データ 63
参考文献一覧 64

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

BAY 81-8973（以下、本剤）の臨床的安全性は、試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A に基づいて評価した。

試験 12954 は、12～65 歳の重症血友病 A 患者を対象として、本剤の安全性及び有効性を評価する第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であった。試験 12954 は下記の 4 パートから成る。

- パート A（第Ⅰ相）：既治療例を対象としたクロスオーバーデザインを用いて、本剤のコージネイト FS に対する単回投与（50IU/kg）後の薬物動態学的非劣性を生物学的同等性基準を用いて検討した。両製剤の投与量については、CS/EP（欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価）に基づく投与量を用いた。なお、パート A においてのみ、アジア人被験者 6 例を香港の 1 施設で組入れた。
- パート B（第Ⅱ/Ⅲ相）：パート B は試験 12954 の主要パートであり、本剤の 1 年間の定期補充療法における安全性、忍容性及び有効性を検討した。クロスオーバーデザインで、CS/EP 又は CS/ADJ（合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価）に基づく投与量で、本剤をそれぞれ 6 ヵ月間、各被験者に投与した。本剤は、コージネイト FS の推奨用量・用法に従って、必要に応じ破綻出血及び外科的手術時（大手術及び小手術）にも投与された。
- パート C（第Ⅱ/Ⅲ相）：新たに組入れた大手術施行例を対象として、本剤（CS/EP に基づく投与量）による止血管理を検討した。被験者には、手術前の入院から退院までの期間（最長 3 週間）と、各被験者が手術に伴って必要とする期間において、コージネイト FS の推奨用法・用量に基づき投与した。
- 継続投与期間（オプション）：パート B の 1 年間の試験期間を終了した被験者を対象に任意参加で更に 1 年間の継続投与を実施し、本剤（CS/EP に基づく投与量）の定期補充療法、破綻出血時及び手術時投与の安全性及び有効性データを収集した。

試験 14319 は、12～65 歳の重症血友病 A 患者の既治療例を対象として、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験であり、日本を含む国際共同試験として実施された。用法・用量として、出血時補充療法と、定期補充療法の低用量（20、25 又は 30IU/kg の週 2 回投与）及び高用量（30、35 又は 40IU/kg の週 3 回投与）の 3 つのレジメンについて、1 年間の投与期間の安全性及び有効性を評価した。

試験 13400 は、12 歳以下の小児重症血友病 A 患者を対象として、本剤の定期補充療法、出血時治療及び手術時投与の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、非対照試験であった。投与量については、CS/EP に基づく投与量のみを用いた。試験 13400 は下記の 3 パートからなり、そのうちパート A のみが申請時までに終了した。

- パートA（終了済み）：12歳以下の既治療例（6～12歳、6歳未満の順に登録）に対し、本剤を約6ヵ月間（曝露日数として50日以上）投与した。
- パートB（進行中）：6歳未満の未治療の小児重症血友病A患者を対象に実施中である。本パートの被験者登録は、パートAでの曝露日数が50日以上となった被験者が20例に達した時点で開始することとした。被験者は曝露日数が50日となるまで試験を継続する。
- 継続投与期間（オプション：進行中）：パートA又はパートBを終了し、継続投与を希望する被験者を対象として、各被験者の曝露日数が100日以上となるまで、又は製造販売承認取得まで継続することとした。

当該申請に含まれる臨床試験は、進行中の試験も含め、ICH GCP、ヘルシンキ宣言の原則及び各地域における試験実施当時の適用規制を遵守した。また、各臨床試験の治験実施計画書及びその改訂は、独立倫理委員会又は治験審査委員会の審査を受けて承認された。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表2.7.4.1-1に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	開発フェーズ	対象被験者（対象年齢）性別	試験デザイン	被験者数	投与量	投与期間	報告書番号（参照項目）
12954	パート A 第Ⅰ相	重症血友病 A 患者 既治療例 （12～65 歳） 男性	無作為化、非劣性、単回投与、非盲検、クロスオーバー	PK 解析対象集団（パート A）：26 例 PK 解析対象集団（パート A/B）：19 例	本剤又はコージネイト FS：50IU/kg（CS/EP に基づく投与量）	3 日以上の休薬期間をおいて単回静注を 2 回	A62366 （5.3.5.1.1 、2.7.6.1）
	パート B 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病 A 患者 既治療例 （12～65 歳） 男性	無作為化、非劣性、非盲検、クロスオーバー	SAF：62 例 （CS/EP →CS/ADJ：30 例 CS/ADJ →CS/EP：32 例）	本剤：20～50IU/kg（CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量）	週 2～3 回投与を 6 ヵ月間（計 12 ヵ月間）	パート B と試験 14319 との併合解析は、 PH-37290 （5.3.5.3.1、2.7.6.3）
	パート C 第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病 A 患者 既治療例 （12～65 歳） 男性 大手術を必要とするもの	非盲検	SAF：5 例	コージネイト FS の推奨用法・用量（CS/EP）	手術前の入院から退院までの期間（最長 3 週間）、各被験者が手術に伴って必要とする期間	
	継続投与	パート B を終了し、本剤の継続投与を希望するもの	非盲検	SAF：55 例	パート B での投与量に準じる〔本剤：20～50IU/kg（CS/EP に基づく投与量）〕	1 年	PH-37225 （5.3.5.1.2、2.7.6.2）

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き）

試験番号	開発フェーズ	対象被験者（対象年齢）性別	試験デザイン	被験者数	投与量	投与期間	報告書番号（参照項目）
14319	第Ⅱ/Ⅲ相	重症血友病A患者 既治療例 （12～65歳） 男性	無作為化、非劣性及び優越性、非盲検、クロスオーバー	SAF：80例 定期補充療法群 低用量：28例 高用量：31例 出血時補充療法群：21例 （日本人8例を含む）	定期補充療法 低用量群：20～30IU/kg 高用量群：30～40IU/kg （いずれもCS/EP及びCS/ADJに基づく投与量） 出血時補充療法群：コージネイトFSの推奨用法・用量に従う	定期補充療法 低用量群：週2回投与 高用量群：週3回投与 出血時補充療法群：コージネイトFSの推奨用量・用法に従う CS/EP及びCS/ADJ各6ヵ月間、計12ヵ月間	PH-37042 （5.3.5.2.1、2.7.6.4） 日本人／外国人の追加解析 （5.3.5.2.2、2.7.6.5）
13400[a]	パートA 第Ⅲ相	小児重症血友病A患者 既治療例 （12歳以下） 男児	非盲検、非対照	SAF： 6歳未満：25例 6～12歳：26例 現在までのPK解析対象集団 6歳未満：5例 6～12歳：10例	25～50IU/kg （CS/EPに基づく投与量）	週2回以上の投与で約6ヵ月間、50曝露日以上	A51496 （5.3.5.2.3、2.7.6.6）

CS/ADJ = 合成基質法で測定された力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価（を用いる投与法）、CS/EP = 欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価（を用いる投与法）、PK = 薬物動態、SAF = Safety analysis set
a:試験13400については、パートB（6歳未満の未治療例を対象）及び継続投与期間（パートA又はパートBを終了した被験者対象）が進行中である。

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いた解析対象集団

安全性評価には、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）及び試験 14319 のすべての本剤投与群を、（1）表示力価（CS/EP 又は CS/ADJ）、（2）治療方法（定期補充療法又は出血時補充療法）、（3）投与量又は投与頻度（試験 12954 では 20～50IU/kg の週 2～3 回投与、試験 14319 では 20～30IU/kg の週 2 回投与又は 30～40IU/kg の週 3 回投与）にかかわらず併合した。この併合解析は、人口統計学的特性（年齢及び人種／地域）に基づく部分集団の被験者数を増やすことにより安全性の解析結果をより意味のあるものにすることを目的として実施した。

安全性の評価においては、下記の安全性解析対象集団についての結果を主に示す。

(1) 試験 12954 安全性プール：パート B 及び継続投与期間の安全性データの併合解析

(2) 試験 14319 安全性プール：すべての表示力価、治療方法（定期補充療法又は出血時補充療法）、投与量及び投与頻度を含めた安全性データの併合解析

(3) 試験 12954＋試験 14319 安全性プール：(1)及び(2)の安全性データの併合解析

(4) 試験 13400 パート A の安全性解析対象集団

試験 12954 パート A 及び C については、上記の安全性プールのいずれにも含まれていない。この理由は、パート A の被験者は、他のパートの被験者と異なり本剤又はコージネイト FS の単回投与のみを受けていたこと、パート C では被験者は大手術中に本剤の投与を受けたため主に手術自体によると考えられる有害事象プロファイルを有していたことであった。

試験 12954 と試験 14319 では成人及び 12～17 歳の小児の被験者、試験 13400 パート A では 12 歳以下の小児の被験者を対象としており、これらの間には年齢差を背景とした対象集団特性の違いがあるため、試験 13400 パート A のデータについては、試験 12954 及び試験 14319 データとの併合解析は実施しなかった。そのため、試験 13400 パート A は単独の試験結果のみを示す。

部分集団解析として、試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、曝露状況及び有害事象を含む安全性評価項目を、年齢〔小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）〕及び地域／人種（アジア人及び非アジア人）別に評価した。なお、アジアという地理的部分集団はデータプール内のアジア人被験者の人種集団と同一であったため、臨床的安全性では、地域／人種群については「アジア人／非アジア人」と表記する。

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 の個々の試験について、用法・用量別の有害事象の発現に関する部分集団解析を実施した（2.7.4.2.1.2.5 参照）。

試験 14319 においては、日本人集団及び外国人集団の部分集団について安全性評価を行った（2.7.6.5 参照）。

安全性評価項目は、有害事象（重篤度、重症度、治験薬との関連）、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固パラメータ、尿検査）、インヒビター発生、抗体産生、バイタルサインなどであった。

血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）に対するインヒビター発生について、適切な臨床観察及び中央測定で実施したベセスダ法の Nijmegen 変法を用いた検査結果に基づき、被験者を注意深く観察した。インヒビター発生は重要な医学的事象であるため、重篤な有害事象（SAE）として報告することとした。また、熱ショックタンパク質 70（HSP70）及びハムスタータンパク質〔ベビーハムス

ター腎細胞（BHK）／宿主由来タンパク質（HCP）〕は、本剤の製造工程に由来するタンパク質であったため、これらに対する抗体産生を試験 12954 及び試験 14319 において臨床検査により中央測定にて評価した。

なお、出血事象については、出血事象の件数、頻度及び出血事象に対する治療は有効性評価項目として評価し、いずれの試験においても有害事象とはしなかった。

2.7.4.1.1.3　現在進行中の臨床試験

試験 13400 で未治療例を対象としたパート B 及び継続投与期間は申請時点で進行中である。

これらのパートについて、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ時点における暫定的な安全性データを 2.7.4.2.1.7 に示す。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

個々の試験と併合解析における安全性解析対象集団は同一の定義で設定した。安全性プールには、無作為割付けされ、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）又は試験 14319 で治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者（出血時補充療法及び定期補充療法を含む）が含まれた。なお、試験 12954 パート A 後に脱落した被験者は含まなかった。

無作為割付けされ、治験薬投与を受けた被験者の内訳と、試験を早期中止した被験者の主な中止理由を表 2.7.4.1-2 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールには 142 例が含まれ、その内訳は、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）が 62 例、及び試験 14319 が 80 例（出血時補充療法群 21 例及び定期補充療法群 59 例）であった。このうち、128 例（90.1%）が試験を完了した。試験終了前に中止した 14 例（継続投与期間中に中止した 12 例を含む）の中止理由の内訳は、8 例が別の治験への参加、2 例が服薬不遵守、2 例が同意撤回、1 例が有害事象、1 例が医師の判断であった。

試験 14319 の日本人集団では、8 例が治験薬投与を受け、全被験者が試験を完了した。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A では、既治療例 51 例（6 歳未満群 25 例及び 6～12 歳群 26 例）が治験薬投与を受けた。これらのすべての被験者が約 6 ヵ月間の本剤投与期間を終了した。

表 2.7.4.1-2 被験者の内訳

	Study12954+14319 Safety Pool	Study12954 Safety Pool	Study14319 Safety Pool	Study13400 Part A
Number of enrolled[a] patients	164	67	97	58
Number of subjects randomized	146	63	83	51
Study drug never administered	4	1	3	0
Treated	142 (100.0%)	62 (100.0%)	80 (100.0%)	51 (100.0%)
Completed	128 (90.1%)	49 (79.0%)	79 (98.8%)	51 (100.0%)
Not completed	14 (9.9%)	13 (21.0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Primary reason				
Adverse event	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Non-compliance with study drug	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Physician decision	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Starting another study	8 (5.6%)	8 (12.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Withdrawal by patient	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)

a: Number of enrolled patients is the number of patients who signed informed consent.
Note: 'Study12954 Safety Pool' shows results of all part B subjects from start of part B to end of study (including the extension phase). 61 subjects completed Part B of the Study12954, of whom 6 did not participate in the optional extension. 43 subjects completed the extension phase.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/1, 1.1/2, 1.1/3、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/2, 14.1/4

2.7.4.1.2.2 曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 曝露日数及び試験期間

曝露日数及び試験期間を表 2.7.4.1-3 に示す。曝露日数は、治験薬を実際に投与した日とし、試験期間は治験薬投与開始から終了までの期間とした。曝露日数及び試験期間は個々の試験により定められたとおりに示した。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954（パート B 及び継続投与期間）又は試験 14319 において治験薬投与を受け、試験 12954＋試験 14319 安全性プールに含まれた 142 例の曝露日数の合計は 25,890 日に達した。試験期間の中央値は 371.50 日（範囲：92.4～749.4 日）で、曝露日数の中央値は 159.00 日（範囲：8～355 日）であった。125 例（88.0%）で本剤の曝露日数が試験終了までに 100 日以上に達した。

試験 14319 の日本人集団では、8 例全例が 12 ヵ月の投与期間を完了し、曝露日数の合計は 1,022 日に達した。日本人集団での試験期間の中央値は 366.0 日（範囲：360～372 日）、曝露日数の中央値は 134.5 日（範囲：40～180 日）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/14）。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において小児 51 例の曝露日数の合計が 3,618 日に達した。試験期間の中央値は 182.0 日（範囲：113～216 日）で、曝露日数の中央値は 73.0 日（範囲：37～103 日）であった。曝露日数が 50 日未満であった被験者は 1 例のみであった（37 日、6 歳未満群）。

表 2.7.4.1-3 曝露日数及び試験期間（安全性解析対象集団）

	Study12954+14319 Safety Pool N = 142	Study12954 Safety Pool N = 62	Study14319 Safety Pool N = 80	Study13400 Part A N = 51
• Exposure days				
Mean ± SD	182.32 ± 90.50	261.23 ± 74.78	121.18 ± 40.37	70.9 ± 16.6
Median	159.00	304.50	117.50	73.0
[Min; Max]	[8.0; 355.0]	[25.0; 355.0]	[8.0; 187.0]	[37; 103]
Sum	25890.00	16196.00	9694.00	3618.0
• Number of days in study				
Mean ± SD	490.18 ± 174.11	654.22 ± 143.77	363.06 ± 25.68	182.9 ± 16.3
Median	371.50	728.59	365.50	182.0
[Min; Max]	[92.4; 749.4]	[92.4; 749.4]	[140.5 ± 375.5]	[113; 216]
Sum	69606.22	40561.70	29044.52	n.d.
• Grouped number of exposure days				
< 50 n (%)	6 (4.2%)	1 (1.6%)	5 (6.3%) [a]	1 (2.0%) [b]
50 to < 100 n (%)	11 (7.7%)	0 (0%)	11 (13.8%)	n.d.
≥ 100 n (%)	125 (88.0%)	61 (98.4%)	64 (80.0%)	n.d.

a: These subjects were in the on-demand treatment group.
b: The remaining 50 subjects had more than 50 exposure days or more.
Exposure days = days with any administration of study drug.
Number of days in study = time in days from start of treatment at visit 2 of Study12954 Part B and Study14319 to end of last treatment period.
n.d. = not done
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.1/1、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/3

2.7.4.1.2.2.2 投与量及び投与回数

本剤の被験者ごとの投与量及び投与回数を表 2.7.4.1-4 に示す。なお、投与量は、CS/EP 評価期間と CS/ADJ 評価期間のそれぞれの名目投与量（ラベル表示に基づく投与量）の合計を両期間の併合データとして示した。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは、試験期間中に出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかの治療法により本剤が 26,317 回投与された。被験者あたりの投与回数の平均値は 185.33±92.21 回（中央値：159.5 回、範囲：8～424 回、表 2.7.4.1-4）であり、総投与量の平均値は 4,283.69 ± 1,647.95IU/kg/年（中央値：4,551.71IU/kg/年、範囲：597.4～8,121.3IU/kg/年）であった。試験期間の相違により（試験 12954 は継続投与期間を含めて 2 年間、試験 14319 は 1 年間）、名目投与量は試験 12954 の安全性解析対象集団の方が試験 14319 の安全性解析対象集団に比べて多かった。

試験 14319 の日本人集団では、試験期間中に出血時補充療法又は定期補充療法のいずれかの治療法により本剤が 1,039 回投与された。被験者あたりの投与回数の平均値は 129.9±44.8 回（中央値：137.5 回、範囲：40～181 回）であり、総投与量の平均値は 4,319.0±1,887.0IU/kg/年

（中央値：4,616.9IU/kg/年、範囲：726.7～6,165IU/kg/年）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/18）。

小児（0～12歳）：試験13400

試験13400パートAの小児被験者（0～12歳）では、6ヵ月間の試験期間中に本剤が3,669回投与された。被験者当たりの総投与量の平均値は 5,081.1±1,873.5IU/kg/年（中央値：4,551.0IU/kg/年、範囲：2,217～9,474回）であった。

表2.7.4.1-4 投与量及び投与回数（安全性解析対象集団）

	N	Mean ± SD	Median	[Min; Max]	Sum
Study12954+14319 Safety Pool					
Total dose [IU/kg/year]	142	4,283.69±1,647.95	4,551.71	[597.4; 8,121.3]	-
Total dose [IU/year]	142	304,754±131,980	313,078	[33,859; 654,226]	-
Total number of injections	142	185.33±92.21	159.50	[8.0; 424.0]	26,317
Dose per injection [IU/kg/injection]	142	31.41±6.78	30.92	[10.8; 42.9]	-
Study12954 Safety Pool					
Total dose [IU/kg/year]	62	4,810.08±1,253.81	4,808.20	[2,046.7; 8,121.3]	-
Total dose [IU/year]	62	368,877±113,753	352,788	[110,725; 654,226]	-
Total number of injections	62	265.10±77.88	306.00	[25.0; 424.0]	16,436
Dose per injection [IU/kg/injection]	62	32.75±6.10	31.17	[19.2; 42.9]	-
Study14319 Safety Pool					
Total dose [IU/kg/year]	80	3,875.73±1,802.01	3528.67	[597.4; 6,737.5]	-
Total dose [IU/year]	80	255,057±123,976	236,412	[33,859; 549,985]	-
Total number of injections	80	123.51±40.38	123.00	[8.0; 187.0]	9,881
Dose per injection [IU/kg/injection]	80	30.38±7.12	30.78	[10.8; 42.3]	-
Study13400 Part A					
Total dose [IU/kg/year]	51	5,081.1±1,873.5	4,551.0	[2,217; 9,474]	-
Total dose [IU/year]	51	133,306±72,655	108,408	[26,098; 397,151]	-
Total number of injections	51	71.9±17.3	77.0	[37; 112]	3,669
Dose per injection [IU/kg/injection]	51	35.2±9.9	34.0	[21; 61]	-

-: not applicable
Note: 「名目投与量」のみを示す。名目投与量は、CS/EP期間では欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価に基づいてラベル表示された投与量を、CS/ADJ期間では合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価に基づいてラベル表示された投与量を指す。
投与には、定期補充療法、出血時補充療法、手術時及び投与理由が不明であった投与のすべての投与を含む。
「実際の投与量」は5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.1/4に示す。実際の投与量は、CS/EP評価期間では合成基質法に基づく実投与量、CS/ADJ 評価期間では凝固一段法で測定した値に換算する前の合成基質法で測定した力価に基づく投与量に基づく実投与量を指す。
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.1/4、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/4

曝露状況の部分集団解析

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおける曝露日数及び試験期間について、年齢別（小児 12～17 歳：n＝20、成人：n＝122）及び地域／人種別（アジア人：n＝32、非アジア人：n＝110）の部分集団解析を行った（表 2.7.4.1-5）。

年齢別では、小児（12～17 歳）と成人の試験期間の中央値は、小児（12～17 歳）では 371.10 日、成人では 371.50 日、曝露日数の中央値はそれぞれ 161.50 日及び 159.00 日であり、いずれも類似していた。

地域／人種別では、試験期間の中央値はアジア人で 367.00 日及び非アジア人で 400.78 日で、曝露日数の中央値はそれぞれ 131.50 日及び 167.50 日であり、アジア人では非アジア人に比べて短かった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおける名目投与量及び投与回数の年齢別及び地域／人種別の部分集団解析を表 2.7.4.1-6 に示す。

名目投与量及び投与回数は、2 つの年齢群間では非常に類似していたが、アジア人は非アジア人に比べて少なかった。これは、試験 14319 の試験期間は 1 年間で、試験 12954 は 2 年間であり、アジア人被験者が組入れられたのは試験 14319 のみであったことによるものと考えられた。

表 2.7.4.1-5　曝露日数及び試験期間の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析、安全性解析対象集団）

	Study12954+14319 Safety Pool N = 142		Study12954 Safety Pool N = 62		Study14319 Safety Pool N = 80	
Age subgroup	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs
Number of subjects	20	122	10	52	10	70
Exposure days						
Mean ± SD	183.10 ± 103.88	182.20 ± 88.60	252.80 ± 95.98	262.85 ± 71.04	113.40 ± 52.66	122.29 ± 38.65
Median	161.50	159.00	292.50	305.50	120.00	117.00
[Min; Max]	[22.0; 337.0]	[8.0; 355.0]	[25.0; 337.0]	[103.0; 355.0]	[22.0; 163.0]	[8.0; 187.0]
Number of days in study						
Mean ± SD	499.54 ±202.02	488.65 ±170.00	633.62 ± 214.92	658.18 ± 128.35	365.47 ± 4.87	362.71 ± 27.40
Median	371.10	371.50	729.56	728.55	366.03	365.50
[Min; Max]	[92.4; 749.4]	[140.5; 741.6]	[92.4; 749.4]	[360.0; 741.6]	[357.5; 371.6]	[140.5; 375.5]
Grouped number of exposure days						
< 50 n (%)	3 (15.0%)	3 (2.5%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	3 (4.3%)
50 to < 100 n (%)	0 (0.0%)	11 (9.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (15.7%)
≥ 100 n (%)	17 (85.0%)	108 (88.5%)	9 (90.0%)	52 (100.0%)	8 (80.0%)	56 (80.0%)
Geographical subgroup	Asia	Non-Asia	Asia	Non-Asia	Asia	Non-Asia
Number of subjects	32	110	0	62	32	48
Exposure days						
Mean ± SD	127.53 ± 37.14	198.26 ± 95.21	N/A	261.23 ± 74.78	127.53 ± 37.14	116.94 ± 42.23
Median	131.50	167.50		304.50	131.50	112.00
[Min; Max]	[40.0; 182.0]	[8.0; 355.0]		[25.0; 355.0]	[40.0; 182.0]	[8.0; 187.0]
Number of days in study						
Mean ± SD	367.18 ± 4.21	525.97 ± 182.96	N/A	654.22 ± 143.77	367.18 ± 4.21	360.31 ± 32.82
Median	367.00	400.78		728.59	367.00	364.57
[Min; Max]	[358.5; 374.5]	[92.4; 749.4]		[92.4; 749.4]	[358.5; 374.5]	[140.5; 375.5]
Grouped number of exposure days						
< 50 n (%)	1 (3.1%)	5 (4.5%)	N/A	1 (1.6%)	1 (3.1%)	4 (8.3%)
50 to < 100 n (%)	5 (15.6%)	6 (5.5%)		0 (0.0%)	5 (15.6%)	6 (12.5%)
≥ 100 n (%)	26 (81.3%)	99 (90.0%)		61 (98.4%)	26 (81.3%)	38 (79.2%)

表 2.7.4.1-5　曝露日数及び試験期間の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析、安全性解析対象集団）（続き）

N/A = not applicable
Note: The geographical subgroups (Asia / non-Asia) are identical to the ethnicity subgroups (Asian / non-Asian). Asian subjects were from the Study14319 study only.
Exposure days = days with any administration of study drug.
Number of days in study = time in days from start of treatment at visit 2 of Study12954 Part B and Study14319 to end of last treatment period.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.1/2, 1.3.1/3

表 2.7.4.1-6　投与量及び投与回数の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析、安全性解析対象集団）

	Study12954+14319 Safety Pool N = 142		Study12954 Safety Pool N = 62		Study14319 Safety Pool N = 80	
Age subgroup	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs	12 to 17 yrs	≥ 18 yrs
Number of subjects	20	122	10	52	10	70
Total dose [IU/kg/year]						
Mean ± SD	4,296.99 ± 1,884.42	4,281.51 ± 1,614.62	4,663.40 ± 1,401.64	4,838.29 ± 1,236.35	3,930.59 ± 2,287.73	3,867.90 ± 1,742.04
Median	4,507.00	4,551.71	4,758.10	4,808.20	3,708.03	3,511.33
[Min; Max]	[597.4; 6,737.5]	[726.7; 8,121.3]	[2,046.7; 6,736.6]	[2,197.2; 8,121.3]	[597.4; 6,737.5]	[726.7; 6,568.2]
Total dose [IU/year]						
Mean ± SD	284,151.04 ± 131,058.23	308,131.00 ± 132,360.15	342,802.43 ± 105,985.42	373,891.93 ± 115,479.79	225,499.64 ± 131,847.15	259,280.02 ± 123,228.68
Median	311,552.65	313,845.35	365,683.04	350,322.73	216,889.18	241,641.59
[Min; Max]	[33,858.5; 512,487.2]	[40,294.7; 654,226.2]	[110,724.9; 512,487.2]	[199,149.4; 654,226.2]	[33,858.5; 414,428.7]	[40,294.7; 549,985.0]
Total number of injections						
Mean ± SD	184.70 ± 105.35	185.43 ± 90.37	255.70 ± 97.12	266.90 ± 74.63	113.70 ± 52.89	124.91 ± 38.54
Median	162.50	159.00	294.00	307.50	120.50	123.00
[Min; Max]	[22.0; 343.0]	[8.0; 424.0]	[25.0; 343.0]	[103.0; 424.0]	[22.0; 164.0]	[8.0; 187.0]
Dose per injection [IU/kg/injection]						
Mean ± SD	32.44 ± 6.34	31.25 ± 6.86	32.08 ± 6.33	32.88 ± 6.11	32.80 ± 6.66	30.04 ± 7.16
Median	31.45	30.86	31.45	31.05	31.03	30.78
[Min; Max]	[19.2; 42.3]	[10.8; 42.9]	[19.2; 41.7]	[19.3; 42.9]	[22.7; 42.3]	[10.8; 41.1]

表 2.7.4.1-6　投与量及び投与回数の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析、安全性解析対象集団）（続き）

	Study12954+14319 Safety Pool N = 142		Study12954 Safety Pool N = 62		Study14319 Safety Pool N = 80	
Geographical subgroup	Asia	Non-Asia	Asia	Non-Asia	Asia	Non-Asia
Number of subjects	32	110	0	62	32	48
Total dose [IU/kg/year]						
Mean ± SD	4,120.76 ±1,800.39	4,331.08 ± 1,606.58	N/A	4,810.08 ± 1,253.81	4,120.76 ± 1,800.39	3,712.38 ± 1,803.35
Median	4,225.85	4,607.94		4,808.20	4,225.85	3,432.29
[Min; Max]	[726.7; 6,540.6]	[597.4; 8,121.3]		[2,046.7; 8,121.3]	[726.7; 6,540.6]	[597.4; 6,737.5]
Total dose [IU/year]						
Mean ± SD	259,781.19 ± 122,835.60	317,836.40 ± 132,192.52	N/A	368,877.49 ± 113,752.50	259,781.19 ± 122,835.60	251,908.33 ± 125,925.33
Median	260,738.83	320,885.28		352,787.74	260,738.83	216,889.18
[Min; Max]	[42,391.1; 506,671.2]	[33,858.5; 654,226.2]		[110,724.9; 654,226.2]	[42,391.1; 506,671.2]	[33,858.5; 549,985.0]
Total number of injections						
Mean ± SD	130.81 ± 37.54	201.19 ± 97.33	N/A	265.10 ± 77.88	130.81 ± 37.54	118.65 ± 41.84
Median	144.50	170.50		306.00	144.50	115.50
[Min; Max]	[40.0; 182.0]	[8.0; 424.0]		[25.0; 424.0]	[40.0; 182.0]	[8.0; 187.0]
Dose per injection [IU/kg/injection]						
Mean ± SD	30.39 ± 7.52	31.71 ± 6.55	N/A	32.75 ± 6.10	30.39 ± 7.52	30.38 ± 6.93
Median	30.57	31.04		31.17	30.57	30.90
[Min; Max]	[15.0; 41.9]	[10.8; 42.9]		[19.2; 42.9]	[15.0; 41.9]	[10.8; 42.3]

N/A = not applicable
Note: The geographical subgroups (Asia / non-Asia) are identical to the ethnicity subgroups (Asian / non-Asian). Asian subjects were from the Study14319 study only.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.1/5, 1.3.1/6

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　人口統計学的特性

試験 12954、試験 14319 及び試験 12954+試験 14319 の安全性プール、並びに試験 13400 の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-7 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、142 例全例が男性であった。年齢は 30.4±11.8 歳（中央値：29.0 歳）であり、試験 12954 と試験 14319 との間で大きな差異は認められなかった。このうち、12～17 歳の被験者は 20 例（14.1%）であり、それぞれの試験で 10 例ずつであった。白人は 101 例（71.1%、10 例のヒスパニック系を含む）で、アジア人は 32 例（22.5%）であった。アジア人はすべて試験 14319 の被験者であった。

試験 14319 の日本人集団では、8 例全例が男性で、年齢は 38.9±11.6 歳（中央値：37.5 歳）であり、小児（12～17 歳）はいなかった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの年齢別及び地域／人種別の部分集団では、年齢は小児（12～17 歳）で 14.7±1.4 歳（中央値：15.0 歳）、成人で 33.0±10.7 歳（中央値：31.0 歳）であった。小児（12～17 歳）では白人が 16 例（80.0%）であり、成人では白人が 85 例（69.7%）で、アジア人が 31 例（25.4%）であった（5.3.5.3.2 IA_Safety/ Table 1.1/5）。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A は、51 例全例が男性であり、年齢は 6.4±3.0 歳（中央値：6.0 歳）であった。ほとんどの被験者は白人（94.1%）であった。ベースライン時の身長、体重は、6 歳未満群及び 6～12 歳群のそれぞれの年齢層に応じたものであった。

表 2.7.4.1-7 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Demographic characteristics	Study12954+14319 Safety Pool N = 142	Study12954 Safety Pool N = 62	Study14319 Safety Pool N = 80	Study13400 Part A N = 51
Sex [n (%)]				
Male	142 (100%)	62 (100%)	80 (100%)	51 (100%)
Race [n (%)]				
White	101 (71.1%) [a]	57 (91.9%)	44 (55.0%)	48 (94.1%)
Black	8 (5.6%)	4 (6.5%)	4 (5.0%)	3 (5.9%)
Asian	32 (22.5%)	0 (0%)	32 (40.0%)	0 (0%)
Other	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Geographical region [n (%)]				
Asia	32 (22.5%)	0 (0%)	32 (40.0%)	N/A
Non-Asia	110 (77.5%)	62 (100.0%)	48 (60.0%)	N/A
Age [years]				
Mean ± SD	30.4 ± 11.8	31.5 ± 12.7	29.6 ± 11.0	6.4 ± 3.0
Median	29.0	30.0	28.5	6.0
[Min; Max]	[12; 61]	[12; 61]	[14; 59]	[1; 11]
Age group [n (%)]				
0 to < 6 years	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (49.0%)
6 to 12 years	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (51.0%)
12 to 17 years	20 (14.1%)	10 (16.1%)	10 (12.5%)	0 (0%)
≥ 18 years	122 (85.9%)	52 (83.9%)	70 (87.5%)	0 (0%)
Baseline weight [kg]				
Mean ± SD	70.82 ± 16.30	76.95 ± 17.14	66.02 ± 13.94	25.8 ± 10.7
Median	68.00	77.40	65.00	22.6
[Min; Max]	[39.0; 121.1]	[39.0; 121.1]	[45.0; 103.0]	[11; 59]
Baseline height [cm]				
Mean ± SD	174.0 ± 8.3	174.5 ± 8.5	173.6 ± 8.1	123.5 ± 20.1
Median	173.0	175.0	173.0	123.0
[Min; Max]	[148; 192]	[148; 192]	[153; 192]	[74; 168]
Baseline BMI [kg/m^2]				
Mean ± SD	23.34 ± 4.59	25.31 ± 4.65	21.83 ± 3.95	16.3 ± 2.6
Median	23.22	25.59	21.63	15.7
[Min; Max]	[15.0; 37.4]	[16.2; 37.4]	[15.0; 31.7]	[13; 24]

NA = Not applicable

a: Including 10 Hispanic subjects, 2 in the Study12954 Safety Pool and 8 in the Study14319 Safety Pool.

Note: For 1 patient in the Study12954, baseline height and BMI were missing. For 1 patient in the Study14319 study, baseline height, weight, and BMI were missing.

Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/ Table 1.1/4、5.3.5.2.3 A51496/ Table 14.1/7

2.7.4.1.3.2 ベースラインにおける疾患特性

ベースラインにおける疾患特性を表 2.7.4.1-8 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、全例が重症血友病 A 患者であった。インヒビター発生については、既往ありの 1 例と「不明」の 1 例（いずれも試験 14319）を除くすべての被験者で既往が認められなかった。ほぼ 50%の被験者が血友病の家族歴を有していた。

血友病 A 診断時の年齢は 2.13±3.63 歳（中央値：1.13 歳）、血友病治療を開始した年齢は 2.88±3.87 歳（1.42 歳）であった。血友病 A の最初の診断時及び治療開始時の年齢は、試験 12954 では試験 14319 と比べて低かった。

ベースライン時に 1 個以上の標的関節を有していた被験者の割合は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 81.7%、試験 12954 安全性プールで 71.0%、試験 14319 安全性プールで 90.0%であった。標的関節数は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて 2.3±2.0 個（中央値：2.0 個）であった。試験ごとの標的関節数は、試験 12954 安全性プールで 1.4±1.3 個（1.0 個）、試験 14319 安全性プールで 3.0±2.1 個（3.0 個）であり、試験 12954 安全性プールの方が少なかった。

試験 14319 では試験開始前に出血時補充療法を受けていた被験者のみが組入れられたのに対し、試験 12954 パート B では 80.6%の被験者が定期補充療法を受けていたため、登録前の 12 ヵ月における出血回数は試験 12954（11.5±15.1 回）の方が試験 14319（43.7±26.8 回）よりも顕著に低かった。これらの出血のほとんどは関節内出血であった。

試験 14319 の日本人集団における疾患特性は、8 例中 3 例（37.5%）が血友病 A の家族歴を有しており、インヒビター発生の既往を有する被験者はいなかった（2.7.6.5.2.1.3.2 参照）。重症血友病 A と診断された年齢（中央値）は 2.9±2.5 歳（2.2 歳）であり、治療を開始した年齢は 2.9±2.5 歳（2.3 歳）であった。過去 1 年間の出血回数は 50.1±28.1 回（38.5 回）であった。8 例中 7 例（87.5%）は標的関節を有しており、標的関節数は 2.5±1.4 個（3.0 個）であった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A の被験者では、血友病 A と診断された年齢は大変低く、0.4±0.8 歳（中央値：0 歳）、年齢範囲は 0～4 歳であった。51 例中 21 例（41.2%）が血友病の家族歴を有し、2 例（3.9%）がインヒビター発生の家族歴を有していた。標的関節を有していた被験者の割合は 27.5%であり、標的関節数は 0.4±0.9 個（0 個）であった。登録前 12 ヵ月の出血回数は 7.9±12.1 回（4.0 回）であった。試験開始前に、11 例（21.6%）が出血時補充療法を、40 例（78.4%）が定期補充療法を受けていた。

表 2.7.4.1-8　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）

	Study12954+ 14319 Safety Pool N = 142	Study12954 Safety Pool N = 62	Study14319 Safety Pool N = 80	Study13400 Part A N = 51
Family history of hemophilia [n (%)]				
No	71 (50.0%)	29 (46.8%)	42 (52.5%)	26 (51.0%)
Yes	69 (48.6%)	32 (51.6%)	37 (46.3%)	21 (41.2%)
Unknown	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	4 (7.8%)
Family history of inhibitor [n (%)]				
No	132 (93.0%)	56 (90.3%)	76 (95.0%)	42 (82.4%)
Yes	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)
Unknown	7 (4.9%)	3 (4.8%)	4 (5.0%)	7 (13.7%)
Patient history of inhibitor [n (%)]				
No	140 (98.6%)	62 (100.0%)	78 (97.5%)	50 (98.0%)
Yes	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Unknown	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (2.0%)
Age at diagnosis (years)				
Mean ± SD	2.13 ± 3.63	1.07 ± 1.59	2.92 ± 4.45	0.4 ± 0.8
Median	1.13	0.79	1.50	0.0
[Min; Max]	[0.0; 25.9]	[0.0; 11.0]	[0.0; 25.9]	[0; 4]
Age at start of therapy (years)				
Mean ± SD	2.88 ± 3.87	1.92 ± 2.62	3.56 ± 4.45	1.0 ± 0.9
Median	1.42	0.92	1.83	0.8
[Min; Max]	[0.0; 21.9]	[0.0; 11.5]	[0.0; 21.9]	[0; 4]
Target joint for bleeds [n (%)]				
No	25 (17.6%)	18 (29.0%)	7 (8.8%)	37 (72.5%)
Yes	116 (81.7%)	44 (71.0%)	72 (90.0%)	14 (27.5%)
Number of target joints [n (%)]				
0	25 (17.6%)	18 (29.0%)	7 (8.8%)	37 (72.5%)
1	38 (26.8%)	20 (32.3%)	18 (22.5%)	9 (17.6%)
2	23 (16.2%)	13 (21.0%)	10 (12.5%)	3 (5.9%)
3	23 (16.2%)	7 (11.3%)	16 (20.0%)	1 (2.0%)
4	11 (7.7%)	2 (3.2%)	9 (11.3%)	1 (2.0%)
5	8 (5.6%)	2 (3.2%)	6 (7.5%)	0 (0.0%)
6	10 (7.0%)	0 (0.0%)	10 (12.5%)	0 (0.0%)
7	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
8	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
9	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Number of target joints				
Mean ± SD	2.3 ± 2.0	1.4 ± 1.3	3.0 ± 2.1	0.4 ± 0.9
Median	2.0	1.0	3.0	0.0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 5]	[0; 9]	[0; 4]
No. of bleeds in the last 12 months				
Mean ± SD	29.3 ± 27.5	11.5 ± 15.1	43.7 ± 26.8	7.9 ± 12.1
Median	21.0	5.5	36.0	4.0
[Min; Max]	[0; 106]	[0; 55]	[3; 106]	[0; 55]
No. of joint bleeds in the last 12 months				
Mean ± SD	21.3 ± 22.8	8.0 ± 11.9	32.1 ± 23.8	3.6 ± 6.2
Median	12.0	3.5	24.0	0.0
[Min; Max]	[0; 104]	[0; 55]	[1; 104]	[0; 33]

表 2.7.4.1-8　ベースラインにおける疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

Note: 試験 14319 では、1 例で標的関節に関する情報が得られず、3 例で登録前の 12 ヵ月における出血回数及び関節内出血回数の情報が得られなかった。試験 12954 では、2 例で血友病 A 診断時の年齢、5 例で血友病治療を開始した年齢の情報が得られなかった。
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/7、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/10, 14.1/13

ベースラインにおける疾患特性の部分集団解析

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおける疾患特性について、年齢別（小児：12～17 歳、成人：18 歳以上）及び地域／人種別（アジア人、非アジア人）の部分集団解析を行った。これらの部分集団で認められた主な差異は以下のようなものであった（5.3.5.3.2 IA_Safety/ Table 1.1/8 及び Table 1.1/9）。なお、小児（12～17 歳）及びアジア人の部分集団の被験者数が他方に比べて少なかったこと、アジア人はすべて試験 14319 に参加しており試験開始前に出血時補充療法を受けていたのに対して、試験 12954 では多くの被験者が試験開始前に定期補充療法を受けていたことの影響が考えられるため、結果の解釈には注意が必要である。

小児（12～17 歳）（n＝20）及び成人（n＝122）

- 血友病 A 診断時及び治療開始時の年齢の中央値は、小児（12～17 歳）では成人に比べて低かった。
  - 血友病 A 診断時の年齢の中央値：小児（12～17 歳）0.63 歳（範囲：0～3.3 歳）、成人 1.25 歳（範囲：0～25.9 歳）
  - 治療開始時の年齢の中央値：小児（12～17 歳）0.92 歳（範囲：0～3.3 歳）、成人 1.50 歳（範囲：0～21.9 歳）
- 出血を繰り返す標的関節を有する被験者の割合及び標的関節数の中央値は、小児（12～17 歳）では成人に比べて低値であった。
  - 標的関節を有する被験者の割合：小児（12～17 歳）55%、成人 86%
  - 標的関節数の中央値：小児（12～17 歳）1.0 個（範囲：0～4 個）、成人 2.0 個（範囲：0～9 個）
- 試験前の 12 ヵ月間の出血回数の中央値及び関節内出血回数の中央値は、小児（12～17 歳）では成人に比べて低値であった。
  - 出血回数の中央値：小児（12～17 歳）13.0 回（範囲：0～106 回）、成人 24.0 回（範囲：0～106 回）
  - 関節内出血回数の中央値：小児（12～17 歳）10.0 回（範囲：0 ～43 回）、成人 15.5 回（範囲：0～104 回）

アジア人（n＝32）及び非アジア人（n＝110）

- 血友病 A 診断時及び治療開始時の年齢の中央値は、アジア人では非アジア人に比べて高かった。
  - 診断時年齢の中央値：アジア人 2.38 歳（範囲：0.4～25.9 歳）、非アジア人 0.92 歳（範囲：0～21.9 歳）

- 治療開始時年齢の中央値：アジア人 3.00 歳（範囲：0.4～17.7 歳）、非アジア人 1.25 歳（範囲：0～21.9 歳）

- 出血を繰り返す標的関節を有する被験者の割合は、アジア人では非アジア人に比べて高かった（97%、77%）。標的関節数の中央値は、アジア人 2.0 個（範囲：0～7 個）、非アジア人 2.0 個（範囲：0～9 個）であり、同程度であった。
- 試験前の 12 ヵ月間の出血回数の中央値及び関節内出血回数の中央値は、アジア人では非アジア人に比べて高かった。
  - 出血回数の中央値：アジア人 60.0 回（範囲：12～106 回）、非アジア人 12.0 回（範囲：0～106 回）
  - 関節内出血回数の中央値：アジア人 28.5 回（範囲：1～90 回）、非アジア人 10.0 回（範囲：0～104 回）

2.7.4.1.3.3　病歴及び手術歴

2.7.4.1.3.3.1　　すべての病歴及び手術歴

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

いずれかの安全性プールで、器官別大分類で 10%以上の被験者で認められた病歴を、基本語で 3 例以上に認められたものと合わせて表 2.7.4.1-9 に示す。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは、被験者の 92.3%が 1 つ以上の病歴を有していた。最も多く報告された病歴は、関節症（血友病性関節症を含む）及びその他の血友病関連症状（C 型肝炎など）であり、関節症は 77.5%の被験者で認められた。

試験 14319 の日本人集団では、8 例全例（100.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた（2.7.6.5.2.1.5 参照）。多く報告された病歴は、血友病性関節症、C 型肝炎（それぞれ 7 例、87.5%）、慢性 C 型肝炎（6 例、75.0%）、B 型肝炎（5 例、62.5%）、齲歯、季節性アレルギー、不眠及び高血圧（各 3 例、37.5%）であった。

病歴及び手術歴の部分集団解析

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの年齢及び地域別の部分集団解析で、小児（12～17 歳）と成人との比較は 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/11 に、アジア人と非アジア人との比較を 5.3.5.3.2 IA_Safety/Tables 1.1/12 に示す。

年齢別の部分集団解析では、1 つ以上の病歴を有する被験者数は、小児（12～17 歳）では 20 例中 15 例（75%）、成人では 122 例中 116 例（95%）であり、小児（12～17 歳）の方が成人よりも割合は低かった。両群で、最も多く報告された病歴は、器官別大分類では「筋骨格系および結合組織障害」〔小児（12～17 歳）：55.0%、成人：87.7%〕であり、基本語では血友病性関節症（それぞれ 45.0%及び 73.0%）であった。地域／人種別の部分集団解析では、病歴、特に血友病関連の病歴は、アジア人集団において多くみられる傾向が認められた。アジア人では 32 例全例が 1 つ以上の病歴を有しており、非アジア人では 110 例中 99 例（90%）であった。両群で、最も多く報告された病歴は、器官別大分類では「筋骨格系および結合組織障害」（アジア

人：93.8%、非アジア人：80.0%）であり、基本語では血友病性関節症（アジア人：90.6%、非アジア人：62.7%）であった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの病歴における小児（12～17 歳）と成人の差異は、これらの年齢層に応じて予想されるものであった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A の小児被験者の約 71%が 1 つ以上の病歴を有していた。最も多く報告されたものは、中心静脈カテーテル留置（11 例、21.6%）であった（2.7.4.2.1.6.2.2 参照）。

表 2.7.4.1-9 病歴（器官別大分類で 10%以上、基本語で 3 例以上、安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954+ 14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Any finding		**131 (92.3%)**	**55 (88.7%)**	**76 (95.0%)**	**36 (70.6%)**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**118 (83.1%)**	**45 (72.6%)**	**73 (91.3%)**	**4 (7.8%)**
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	98 (69.0%)	33 (53.2%)	65 (81.3%)	2 (3.9%)
Arthropathy	関節障害	12 (8.5%)	6 (9.7%)	6 (7.5%)	0 (0%)
Synovitis	滑膜炎	6 (4.2%)	1 (1.6%)	5 (6.3%)	1 (2.0%)
Arthralgia	関節痛	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)	0 (0%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**87 (61.3%)**	**45 (72.6%)**	**42 (52.5%)**	**11 (21.6%)**
Chronic hepatitis C [a]	慢性 C 型肝炎	43 (30.3%)	19 (30.6%)	24 (30.0%)	0 (0%)
Hepatitis C [a]	C 型肝炎	42 (29.6%)	22 (35.5%)	20 (25.0%)	0 (0%)
Hepatitis B	B 型肝炎	38 (26.8%)	21 (33.9%)	17 (21.3%)	0 (0%)
HIV infection	HIV 感染	6 (4.2%)	4 (6.5%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Tinea versicolour	癜風	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**66 (46.5%)**	**40 (64.5%)**	**26 (32.5%)**	**16 (31.4%)**
Hepatitis B immunisation	B 型肝炎免疫	36 (25.4%)	25 (40.3%)	11 (13.8%)	0 (0%)
Hepatitis A immunisation	A 型肝炎免疫	16 (11.3%)	14 (22.6%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Synovectomy	滑膜切除	15 (10.6%)	6 (9.7%)	9 (11.3%)	1 (2.0%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	14 (9.9%)	10 (16.1%)	4 (5.0%)	0 (0%)
Hip arthroplasty	股関節形成	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)	0 (0%)
Appendicectomy	虫垂切除	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Tenotomy	腱切離	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Central venous catheterization	中心静脈カテーテル留置	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	11 (21.6%)
Investigations	**臨床検査**	**25 (17.6%)**	**18 (29.0%)**	**7 (8.8%)**	**3 (5.9%)**
Crystal urine present	尿中結晶陽性	9 (6.3%)	9 (14.5%)	0 (0%)	0 (0%)
HIV test positive	HIV 検査陽性	5 (3.5%)	3 (4.8%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**19 (13.4%)**	**10 (16.1%)**	**9 (11.3%)**	**4 (7.8%)**
Dental caries	齲歯	3 (2.1%)	0 (0%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**18 (12.7%)**	**11 (17.7%)**	**7 (8.8%)**	**5 (9.8%)**
Splenomegaly	脾腫	6 (4.2%)	6 (9.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Anemia	貧血	3 (2.1%)	0 (0%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Vascular disorders	**血管障害**	**18 (12.7%)**	**10 (16.1%)**	**8 (10.0%)**	**1 (2.0%)**
Hypertension	高血圧	17 (12.0%)	9 (14.5%)	8 (10.0%)	0 (0%)

表 2.7.4.1-9 病歴（器官別大分類で 10%以上、基本語で 3 例以上、安全性解析対象集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954+ 14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15 (10.6%)**	**10 (16.1%)**	**5 (6.3%)**	**9 (17.6%)**
Asthma	喘息	9 (6.3%)	7 (11.3%)	2 (2.5%)	4 (7.8%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**14 (9.9%)**	**8 (12.9%)**	**6 (7.5%)**	**1 (2.0%)**
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)	0 (0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**13 (9.2%)**	**8 (12.9%)**	**5 (6.3%)**	**5 (9.8%)**
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**13 (9.2%)**	**4 (6.5%)**	**9 (11.3%)**	**5 (9.8%)**
Femur fracture	大腿骨骨折	3 (2.1%)	0 (0%)	3 (3.8%)	0 (0%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**13 (9.2%)**	**8 (12.9%)**	**5 (6.3%)**	**2 (3.9%)**
Depression	うつ病	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Insomnia	不眠症	4 (2.8%)	0 (0%)	4 (5.0%)	0 (0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**12 (8.5%)**	**6 (9.7%)**	**6 (7.5%)**	**6 (11.8%)**
Headache	頭痛	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)	1 (2.0%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**11 (7.7%)**	**8 (12.9%)**	**3 (3.8%)**	**0 (0%)**
Proteinuria	蛋白尿	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Immune system dsorders	**免疫系障害**	**11 (7.7%)**	**5 (8.1%)**	**6 (7.5%)**	**2 (3.9%)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	6 (4.2%)	2 (3.2%)	4 (5.0%)	2 (3.9%)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**9 (6.3%)**	**8 (12.9%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Hepatic steatosis	脂肪肝	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**6 (4.2%)**	**6 (9.7%)**	**0 (0%)**	**1 (2.0%)**
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**5 (3.5%)**	**4 (6.5%)**	**1 (1.3%)**	**4 (7.8%)**
Gilbert's syndrome	ジルベール症候群	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)

a : For several subjects both hepatitis C and chronic hepatitis C were recorded.
Sorted by frequencies in the primary SOC based on the Study12954+14319 Safety pool
Source:5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/10

2.7.4.1.3.3.2 ヒト免疫不全ウイルス又はC型肝炎に関する病歴

病歴として、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に関して「HIV 感染」又は「HIV 検査陽性」という用語のうち 1 つ以上が報告された被験者と、C 型肝炎に関して「C 型肝炎」及び「慢性 C 型肝炎」という用語のうち 1 つ以上が報告された被験者について、ベースライン時の CD4 数と共に表 2.7.4.1-10 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールで、病歴として HIV が記録されていた被験者の割合は 7.0%であった。C 型肝炎が記録されていた被験者の割合は 54.9%であり、試験 12954 安全性プールで 66.1%、試験 14319 安全性プールで 46.3%であった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、ベースライン時の CD4 数は 766.3±249.1/μL であり、全例で 200/μL 超であった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおける年齢別及び地域別の部分集団解析で、小児（12～17 歳）の被験者には HIV 及び C 型肝炎の病歴を有するものはなく、C 型肝炎の病歴を有する被験者の割合は、非アジア人（59.1%）でアジア人（40.6%）に比べて高い傾向が認められた（5.3.5.3.2 IA_Safety/ Table 1.1/8 及び Table 1.1/9）。

試験 14319 の日本人集団において、HIV 感染の病歴を有する被験者数は 1 例（12.5%）、C 型肝炎及び慢性 C 型肝炎は、それぞれ 7 例（87.5%）及び 6 例（75.0%）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Tables 14.1/11）。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A の小児被験者には HIV 及び C 型肝炎の病歴を有するものはいなかった。

表 2.7.4.1-10 HIV、C 型肝炎の病歴及びベースライン時の CD4 数（安全性解析対象集団）

	Study12954+14319 Safety Pool N = 142	Study12954 Safety Pool N = 62	Study14319 Safety Pool N = 80
Medical history of HIV [n (%)]			
No	132 (93.0%)	55 (88.7%)	77 (96.3%)
Yes	10 (7.0%)	7 (11.3%)	3 (3.8%)
Medical history of Hepatitis C [n (%)]			
No	64 (45.1%)	21 (33.9%)	43 (53.8%)
Yes	78 (54.9%)	41 (66.1%)	37 (46.3%)
CD4 count at baseline [μ/L]			
Mean ± SD	766.3 ± 249.1	805.6 ± 206.7	735.8 ± 274.9
Median	728.5	796.0	708.0
[Min; Max]	[292; 1,789]	[376; 1,341]	[292; 1,789]
CD4 count at baseline			
not < 200 μ/L	142 (100.0%)	62 (100.0%)	80 (100.0%)

Note: Medical history of HIV: At least one of the terms 'HIV infection' and 'HIV test positive' was reported.
Note: Medical history of hepatitis C: At least one of the terms 'Hepatitis C' and 'Chronic hepatitis C' was reported.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/7

2.7.4.1.3.4 FⅧによる前治療歴

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A には既治療例のみが登録されることになっていたため、全被験者が前治療として抗出血薬の投与を受けていた。

試験 12954 及び試験 14319 では、最後に用いられた FⅧの前治療の種類は「rFⅧ」（遺伝子組換え FⅧ製剤）又は「pdFⅧ」（血漿由来 FⅧ製剤）と定義された。試験 13400 パート A では、FⅧ前治療に関する区別（rFⅧ又は pdFⅧ）はしなかった。

FⅧの前治療について、試験 12954 では 72.6%の被験者が rFⅧを用いていたのに対し、試験 14319 では 52.5%の被験者が pdFⅧを用いており、試験 12954 と試験 14319 で差異がみられた。（表 2.7.4.1-11）。

表 2.7.4.1-11 FⅧによる前治療（安全性解析対象集団）

Type of last prior FⅧ Treatment	Study12954+14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)
rFⅧ	80 (56.3%)	45 (72.6%)	35 (43.8%)
pdFⅧ	59 (41.5%)	17 (27.4%)	42 (52.5%)
Not Unique	3 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (3.8%)

rFⅧ = recombinant human coagulation factor eight, pdFⅧ = plasma-derived FⅧ product
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.1/7

FⅧの前治療に関して、臨床的に意味のある差異は年齢及び地域別の部分集団間で認められなかった（5.3.5.3.2 IA_Safety/ Table 1.1/8 及び Table 1.1/9）。

2.7.4.1.3.5 併用薬

試験 12954、試験 14319、試験 13400 パート A において、複数の併用薬が用いられた（5.3.5.3.3 IA_concomitant medication/Table 1.2/1）。これらの試験の安全性解析対象となった 193 例のうち、80%超の被験者が 1 つ以上の併用薬を用いていた。3 試験のいずれにおいても、最も多く用いられた併用薬はパラセタモール（全被験者の約 40%）であり、次いでイブプロフェン及びトラネキサム酸（全被験者の 10.9%及び 10.4%）であった。

試験 12954 の 44 例、試験 14319 の 4 例、試験 13400 パート A の 3 例で、FⅧ製剤が併用薬として記録された。これらの症例とは、試験 12954 で終了日が記録されていない PK パート期間中の単回静注、治験薬投与開始前のスクリーニング期間中の投与、治験実施計画書で手術のための治験薬投与が承認される前に小手術のために FⅧ製剤投与を受けた被験者、最終来院後の 3 日以内の投与、緊急事態での投与、外傷性出血に治験薬が利用できなかった場合であった（5.3.5.3.3 IA_concomitant medication/Table 1.3/2）。

試験 14319 における日本人集団で、投与期間中に併用薬の投与を受けた被験者の割合は 6／8 例（75.0%）であり、最も多かった併用薬は、抗炎症薬及び抗リウマチ薬、並びに向精神薬（それぞれ 4／8 例、50.0%）であった。抗出血薬の投与を受けた被験者は 1／8 例（12.5%）であり、この被験者は出血時補充療法群であった（2.7.6.5.2.1.4 参照）。

2.7.4.2 有害事象

試験 12954 と試験 14319 の併合解析では、主に治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の評価を行った。2 つのクロスオーバー期間の併合解析では、試験 12954 パート B 及び試験 14319 における有害事象について、初回投与から最終投与後 3 日以内に発現した場合に治験薬投与下での発現と定義した。試験 13400 パート A においても、初回投与以降、最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を TEAE とした。インヒビターは、初回投与後に発生した場合に治験薬投与下での発生と定義した。試験 12954 のパート A 及びパート B の両パートに参加した被験者においては、パート A で発現した有害事象は TEAE として集計せず、これらの有害事象は投与前に発現した有害事象の要約の表に含めた（5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/3）。なお、インヒビター発生は医学的に重要な事象と定め、SAE として報告することとした。同意取得後に発現したすべての有害事象を症例報告書に記録した。

すべての有害事象は MedDRA version 15.1 を用いて分類した。有害事象、治験薬と関連のある有害事象、SAE、治験薬の投与中止に至った有害事象、重症度別の有害事象は、MedDRA の器官別大分類及び基本語で示す。有害事象について、試験 12954＋試験 14319 安全性プールで年齢〔小児（12～17 歳）、成人〕、地域／人種（アジア人、非アジア人）別の部分集団解析も実施した。

全ての出血事象を収集することとしたが、出血により入院が必要となるか、重篤の基準を満たした場合を除き、各試験では出血事象を有害事象とみなさないこととした。有害事象と判断された場合、出血は SAE として報告した。なお、出血事象の回数及び頻度、並びに治療は、有効性の評価において検討した。

臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常、例えば、被験者の試験中止の原因となるもの、治療を必要とするもの、明らかな臨床症状を引き起こすもの、治験責任（分担）医師により臨床的に意味があると判断されたものは有害事象として報告することとした。各事象は、その詳細を、開始日及び終了日、重篤度、治験薬との関連、処置、転帰と共に記述することとした。

妊娠（試験 12954 及び試験 14319 のみ）について、治験責任（分担）医師は、被験者が試験に参加中に被験者のパートナーが妊娠した場合、治験依頼者に報告する義務はなかった。試験中にパートナーの妊娠により有害となる事象が認められた場合には、治験責任（分担）医師はパートナーの同意を得た後に治験依頼者に報告することとした。妊娠は SAE とみなさないが、SAE と同じスケジュールで報告することとした。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

<u>小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319</u>

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、TEAE が認められた被験者数は、142 例中 98 例（69.0%）であった（表 2.7.4.2-1）。TEAE の発現割合は、試験 12954 安全性プール（87.1%）の方が試験 14319 安全性プール（55.0%）よりも高かったが、これは試験 12954 安全性プールでは 1 年間の継続投与期間を含むため、試験 14319 安全性プールよりも投与期間が長かった（投与期間の中央値：728.59 日及び 365.50 日）ことを考慮すれば予測できることであった。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 6.3%であった。試験 12954 及び試験 14319 の試験期間中に、14 例に重篤な TEAE が認められた。試験 12954 の継続投与期間で認められた SAE の心筋梗塞は治験薬と関連があると判断された。これは、試験中止に至った唯一の有害事象でもあった。SAE はすべて試験終了までに改善又は消失し、死亡例は認められなかった。

試験 12954 及び試験 14319 の個々の試験における有害事象の要約は、それぞれ 2.7.6.1.2.4 及び 2.7.6.4.2.3.1 に示す。

試験 14319 の日本人集団では、TEAE は 8 例中 7 例（87.5%）に発現したが、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。試験期間中に重篤な TEAE 及び重症度が高度と判断された TEAE は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象又は SAE は認められなかった。

有害事象の要約の部分集団解析

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの年齢及び地域別の部分集団解析の結果を表 2.7.4.2-2 に示す。小児（12～17 歳）及び非アジア人の部分集団において TEAE の発現が高い傾向がみられたが、これらの部分集団の被験者数は少ないために、十分な解釈は困難であった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、TEAE が認められた被験者数は 51 例中 35 例（68.6%）であった（表 2.7.4.2-1）。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。1 例に認められた軽度のそう痒症は治験薬と関連があると判断された。SAE は 5 例で発現が認められたが、いずれも治験薬と関連はないと判断された。これらの SAE はすべて消失し、死亡例は認められなかった。被験者のうち 1 例は、中心静脈カテーテル感染により治験薬投与を中止した（2.7.4.2.1.5 参照）。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（安全性解析対象集団）

Number of subjects (%) with TEAE	Study12954+14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Any TEAE	98 (69.0%)	54 (87.1%)	44 (55.0%)	35 (68.6%)
Any drug-related TEAE	9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	51 (35.9%)	21 (33.9%)	30 (37.5%)	18 (35.3%)
Moderate	35 (24.6%)	23 (37.1%)	12 (15.0%)	15 (29.4%)
Severe	12 (8.5%)	10 (16.1%)	2 (2.5%)	2 (3.9%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE				
Mild	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Moderate	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Severe	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TEAE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	14 (9.9%)	12 (19.4%)	2 (2.5%)	5 (9.8%)
Any drug-related SAE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Discontinuation due to (S)AE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.2/2、5.3.5.2.3 A51496/Table14.3.1/2

表 2.7.4.2-2 年齢及び地域による TEAE の要約の部分集団解析（試験 12954＋試験 14319 安全性プール）

Number of subjects (%) with TEAE	Age subgroups		Geographical subgroups [a]	
	Study12954+14319 Safety Pool		Study12954+14319 Safety Pool	
	12 to 17 years N = 20 (100%)	≥ 18 years N = 122 (100%)	Asia N = 32 (100%)	Non-Asia N = 110 (100%)
Any TEAE	15 (75.0%)	83 (68.0%)	17 (53.1%)	81 (73.6%)
Any drug-related TEAE	0 (0.0%)	9 (7.4%)	1 (3.1%)	8 (7.3%)
Maximum intensity for any TEAE				
Mild	9 (45.0%)	42 (34.4%)	12 (37.5%)	39 (35.5%)
Moderate	4 (20.0%)	31 (25.4%)	4 (12.5%)	31 (28.2%)
Severe	2 (10.0%)	10 (8.2%)	1 (3.1%)	11 (10.0%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE				
Mild	0 (0.0%)	6 (4.9%)	1 (3.1%)	5 (4.5%)
Moderate	0 (0.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)
Severe	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
TEAE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	2 (10.0%)	12 (9.8%)	1 (3.1%)	13 (11.8%)
Any drug-related SAE	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Discontinuation due to (S)AE	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)

a : The geographical subgroups (Asia/non-Asia) are identical to the ethnicity subgroups (Asian/non-Asian). Asian subjects were from the Study14319 study only.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.2/10, 1.3.2/11

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　TEAE

いずれかの安全性プールにおいて 3 例以上に発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-3 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、最も多くみられた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（40.8%）で、次いで「胃腸障害」（23.2%）であった。5%以上に発現が認められた TEAE は、鼻咽頭炎（19.0%）、上気道感染（9.9%）、インフルエンザ（7.0%）、頭痛（5.6%）であった。

試験 14319 の日本人集団で最も多く報告された TEAE は鼻咽頭炎（3/8 例、37.5%）で、その他の事象はいずれも 1 例のみに発現が認められた。

TEAE の部分集団解析

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおける TEAE の発現についての年齢及び地域／人種別の部分集団解析を 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/10 から Table 1.3.2/23 に示す。

試験 12954 及び試験 14319 に組入れられた小児（12～17 歳）（n＝20）は成人（n＝122）と比べて少数であった。年齢別の TEAE の発現割合は、小児（12～17 歳）で 75.0%（15/20 例）、成人で 68.0%（83/122 例）であった。小児（12～17 歳）及び成人で最も多く報告された TEAE は、器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」〔小児（12～17 歳）：20 例中 9 例（45.0%）、成人：122 例中 49 例（40.2%）〕であった。

地域／人種別の部分集団についても、アジア人集団（n＝32）の被験者数は非アジア人集団（n＝110）に比べ少数であった。地域／人種別の TEAE の発現割合は、アジア人で 53.1%（17/32 例）、非アジア人で 73.6%（81/110 例）であった。アジア人において、TEAE の発現割合がより低い傾向が認められたが、これにはアジア人の治験薬投与期間が短かったことによる影響が考えられた（アジア人が参加した試験 14319 の試験期間は 1 年間、試験 12954 は 2 年間）。両部分集団で最も多く報告された TEAE は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」〔アジア人：32 例中 10 例（31.3%）、非アジア人：110 例中 48 例（43.6%）〕であった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、最も多くみられた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（51.0%）で、次いで「胃腸障害」（25.5%）であった。5%以上に発現が認められた TEAE は、発熱（13.7%）、頭痛及び咳嗽（各 11.8%）、ウイルス感染（9.8%）、鼻咽頭炎（7.8%）、下痢及びそう痒症（5.9%）であった。概して、TEAE の発現プロファイルは小児において予想されるものであり、試験 12954 及び試験 14319 の小児（12～17 歳）及び成人被験者と比べて新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 2.7.4.2-3 比較的よくみられた TEAE（いずれかの安全性プール及び試験 13400 で 3 例以上、安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954+ 14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such event		98 (69.0%)	54 (87.1%)	44 (55.0%)	35 (68.6%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**58 (40.8%)**	**33 (53.2%)**	**25 (31.3%)**	**26 (51.0%)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	27 (19.0%)	14 (22.6%)	13 (16.3%)	4 (7.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (9.9%)	8 (12.9%)	6 (7.5%)	2 (3.9%)
Influenza	インフルエンザ	10 (7.0%)	6 (9.7%)	4 (5.0%)	1 (2.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Bronchitis	気管支炎	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)	1 (2.0%)
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	5 (9.8%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**33 (23.2%)**	**22 (35.5%)**	**11 (13.8%)**	**13 (25.5%)**
Toothache	歯痛	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Dental caries	齲歯	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	1 (2.0%)
Diarrhoea	下痢	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)	3 (5.9%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)	2 (3.9%)
Constipation	便秘	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)	1 (2.0%)
Dyspepsia	消化不良	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)	0 (0%)
Nausea	悪心	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Abdominal pain	腹痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**21 (14.8%)**	**19 (30.6%)**	**2 (2.5%)**	**3 (5.9%)**
Arthralgia	関節痛	7 (4.9%)	6 (9.7%)	1 (1.3%)	1 (2.0%)
Back pain	背部痛	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**17 (12.0%)**	**12 (19.4%)**	**5 (6.3%)**	**7 (13.7%)**
Headache	頭痛	8 (5.6%)	3 (4.8%)	5 (6.3%)	6 (11.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**16 (11.3%)**	**12 (19.4%)**	**4 (5.0%)**	**8 (15.7%)**
Head injury	頭部損傷	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)	1 (2.0%)
Procedural pain	処置による疼痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**15 (10.6%)**	**12 (19.4%)**	**3 (3.8%)**	**11 (21.6%)**
Chest pain	胸痛	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Pyrexia	発熱	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	7 (13.7%)

表 2.7.4.2-3 比較的よくみられた TEAE（いずれかの安全性プール及び試験 13400 で 3 例以上、安全性解析対象集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954+14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15 (10.6%)**	**10 (16.1%)**	**5 (6.3%)**	**10 (19.6%)**
Cough	咳嗽	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)	6 (11.8%)
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**13 (9.2%)**	**4 (6.5%)**	**9 (11.3%)**	**5 (9.8%)**
Pruritus	そう痒症	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)	3 (5.9%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**9 (6.3%)**	**5 (8.1%)**	**4 (5.0%)**	**0 (0%)**
Insomnia	不眠症	5 (3.5%)	1 (1.6%)	4 (5.0%)	0 (0%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**9 (6.3%)**	**9 (14.5%)**	**0 (0%)**	**1 (2.0%)**
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (4.9%)**	**7 (11.3%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Hypertension	高血圧	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**7 (4.9%)**	**6 (9.7%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Investigations	**臨床検査**	**7 (4.9%)**	**5 (8.1%)**	**2 (2.5%)**	**2 (3.9%)**
Eye disorders	**眼障害**	**6 (4.2%)**	**5 (8.1%)**	**1 (1.3%)**	**5 (9.8%)**
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**5 (3.5%)**	**4 (6.5%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**4 (2.8%)**	**2 (3.2%)**	**2 (2.5%)**	**0 (0%)**

Note: TEAEs are sorted by frequency of primary SOC in the Study12954+14319 Safety Pool. A patient is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.2/4、5.3.5.2.3 A51496/Table14.3.1/4

2.7.4.2.1.2.2 治験薬と関連のある TEAE

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、治験薬と関連のある TEAE は 9 例に認められた（表 2.7.4.2-4）。これらの事象はすべて 1 例のみにおける発現であった。

試験 14319 の日本人集団では、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、治験薬と関連のある TEAE は軽度のそう痒症（1 例）であった。

表 2.7.4.2-4 治験薬と関連のある TEAE（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such event		9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)	1 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Nausea	悪心	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (1.4%)**	**1 (1.6%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Myalgia	筋肉痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (1.4%)**	**2 (3.2%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Headache	頭痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (1.4%)**	**1 (1.6%)**	**1 (1.3%)**	**1 (2.0%)**
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (2.0%)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)

Note: TEAEs are sorted by alphabetical SOC order
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table1.3.2/6、5.3.5.2.3 A51496/Table14.3.1/8

2.7.4.2.1.2.3　重症度別の TEAE

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

重症度が高度の TEAE は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 12 例に認められた（表 2.7.4.2-5）。これらのほとんどの事象は 1 例のみにおける発現であった。

試験 14319 の日本人集団では、すべての TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は認められなかった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A では、重症度が高度の TEAE は 2 例に認められた（表 2.7.4.2-5）。

表 2.7.4.2-5 高度の TEAE（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		12 (8.5%)	10 (16.1%)	2 (2.5%)	2 (3.9%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (2.0%)**
Anemia	貧血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.0%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Chest pain	胸痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**	**1 (2.0%)**
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**3 (2.1%)**	**2 (3.2%)**	**1 (1.3%)**	0 (0%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Injury	損傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**4 (2.8%)**	**4 (6.5%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Arthralgia	関節痛	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Arthritis	関節炎	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Epilepsy	てんかん	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (2.1%)**	**3 (4.8%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Anxiety	不安	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Depression	うつ病	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0%)**	**1 (1.3%)**	0 (0%)
Asthma	喘息	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)

表 2.7.4.2-5 高度の TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver. 15.1)	Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Social circumstances	**社会環境**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.7%) [a]	1 (1.6%) [a]	0 (0%)	0 (0%)

TEAEs are sorted by alphabetical SOC order. Note: Several events may occur in the same patient.
a: 被験者番号 390010015 の女性パートナーが、パート B 参加期間中に妊娠し、その後に妊娠中絶が報告された。治験責任（分担）医師は、被験者のパートナーの妊娠について治験依頼者に報告する義務はなく、積極的に被験者のパートナーの妊娠の追跡調査をするように規定されていなかったため、本事象はデータベースに含まれなかったが、継続投与期間を含む最終のデータベースに追加された。詳細な情報は治験依頼者の Global Pharmacovigilance 部門で管理されている。
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/9、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/12

2.7.4.2.1.2.4 治験薬投与下ではない有害事象

治験薬投与下ではない有害事象は、初回投与前に発現した有害事象及び最終投与から 3 日を超えた後に発現したすべての有害事象とした。治験薬投与下ではない有害事象の発現は少数であった。詳細は、下記の個々の治験総括報告書に示した。

- 試験 12954 パート A、B、C：5.3.5.1.1 A62366/ Section 10.3.2.2
- 試験 12954 継続投与期間：5.3.5.1.2 PH-37225/ Section 10.3.2.2
- 試験 14319：5.3.5.2.1 PH-37042/ Section 10.3.2.2
- 試験 13400 パート A：5.3.5.2.3 A51496/ Section 10.3.2.2

2.7.4.2.1.2.5 用法・用量別の有害事象の発現割合

各試験において、本剤の定期補充療法の 1 回投与量（IU/kg）及び投与頻度は、被験者の出血状況やライフスタイルを考慮して、治験責任（分担）医師が治験実施計画書の規定範囲内で決定した。試験 12954 パート B では 20～50IU/kg の週 2～3 回投与、試験 14319 の低用量定期補充療法群では 20、25 又は 30IU/kg の週 2 回投与、高用量定期補充療法群では 30、35 又は 40IU/kg の週 3 回静脈内投与を行った。試験 13400 の小児の既治療例を対象としたパート A では 25～50IU/kg の週 2 回以上投与、小児の未治療例を対象としたパート B では 15～50IU/kg（最小用量 250IU）の週 1 回以上の定期補充療法、又は被験者の初発の出血に対する治療として本剤を投与開始した。

以下に、各試験における用法・用量別の部分集団ごとの有害事象の発現割合を示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954

試験 12954 において、20～30IU/kg×週 2 回投与（40～60IU/kg/週）、20～30IU/kg×週 3 回投与（60～90IU/kg/週）、35～50IU/kg×週 2 回投与（70～100IU/kg/週）及び 35～50IU/kg×週 3 回投与（105～150IU/kg/週）の部分集団のいずれかで 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-6 に示す。

TEAE を発現した被験者の割合は、20～30IU/kg×週 2 回投与群で 75.0%（6/8 例）、20～30IU/kg×週 3 回投与群で 76.7%（23/30 例）、35～50IU/kg×週 2 回投与群で 80.0%（8/10 例）及び 35～50IU/kg×週 3 回投与群で 71.4%（10/14 例）であり、これらの部分集団間で大きな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-6 試験 12954 における用法・用量別の TEAE（いずれかの群で 2 例以上、パート B、安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.0)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.15.0)	20-30IU/kg x 2/week N=8 (100%)	20-30IU/kg x 3/week N=30 (100%)	35-50IU/kg x 2/week N=10 (100%)	35-50IU/kg x 3/week N=14 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		6 (75.0%)	23 (76.7%)	8 (80.0%)	10 (71.4%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (12.5%)**	**8 (26.7%)**	**2 (20.0%)**	**3 (21.4%)**
Nausea	悪心	0	2 (6.7%)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (6.7%)	0	1 (7.1%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (62.5%)**	**14 (46.7%)**	**5 (50.0%)**	**6 (42.9%)**
Influenza	インフルエンザ	1 (12.5%)	2 (6.7%)	2 (20.0%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (37.5%)	6 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (21.4%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (6.7%)	0	2 (14.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (6.7%)	2 (20.0%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**3 (10.0%)**	**2 (20.0%)**	**2 (14.3%)**
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (10.0%)	2 (14.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (25.0%)**	**8 (26.7%)**	**1 (10.0%)**	**2 (14.3%)**
Back pain	背部痛	0	3 (10.0%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	3 (10.0%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (12.5%)**	**3 (10.0%)**	**1 (10.0%)**	**0**
Cough	咳嗽	0	2 (6.7%)	1 (10.0%)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (37.5%)**	**1 (3.3%)**	**0**	**1 (7.1%)**
Hypertension	高血圧	3 (37.5%)	0	0	0

Source : 5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 2/4

試験 14319

試験 14319 において、低用量定期補充療法群（20～30IU/kg×週 2 回投与：40～60IU/kg/週）及び高用量定期補充療法群（30～40IU/kg×週 3 回投与：90～120IU/kg/週）のいずれかの群で 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-7 に示す。

TEAE を発現した被験者の割合は、低用量定期補充療法群で 57.1%（16/28 例）、高用量定期補充療法群で 58.1%（18/31 例）であり、部分集団間で同程度であった。

表 2.7.4.2-7　試験 14319 における用法・用量別の TEAE（いずれかの群で 2 例以上、安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.15.1)	Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	High Dose Prophylaxis N=31 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		16 (57.1%)	18 (58.1%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (10.7%)**	**4 (12.9%)**
Dyspepsia	消化不良	0	2 (6.5%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**11 (39.3%)**	**10 (32.3%)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (14.3%)	7 (22.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (10.7%)	1 (3.2%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (10.7%)**	**2 (6.5%)**
Headache	頭痛	3 (10.7%)	2 (6.5%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (7.1%)**	**0**
Insomnia	不眠症	2 (7.1%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**4 (14.3%)**	**4 (12.9%)**
Acne	ざ瘡	2 (7.1%)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2 (6.5%)

Source：5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14/1

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 のパート A において、週 2 回以内の投与群及び週 3 回以上の投与群のいずれかの群で 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 2.7.4.2-8 に示す。

TEAE を発現した被験者の割合は、週 2 回以内の投与群で 61.9%（13/21 例）、週 3 回以上の投与群で 73.3%（22/30 例）であった。また、現在進行中である未治療例を対象としたパート B において、TEAE を発現した被験者の割合は 55.6%（5/9 例）であり、パート A の結果と大きな差異は認められなかった（2.7.4.2.1.7 参照）。

表 2.7.4.2-8 試験 13400 における用法・用量別の TEAE（いずれかの群で 2 例以上、安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.15.1)	<=2x/Week Total N=21 (100%)	>2x/Week Total N=30 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		13 (61.9%)	22 (73.3%)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (4.8%)**	**4 (13.3%)**
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (6.7%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (19.0%)**	**9 (30.0%)**
Diarrhoea	下痢	0	3 (10.0%)
Vomiting	嘔吐	0	2 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (14.3%)**	**8 (26.7%)**
Pyrexia	発熱	1 (4.8%)	6 (20.0%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**10 (47.6%)**	**16 (53.3%)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	4 (13.3%)
Rhinitis	鼻炎	0	2 (6.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (9.5%)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (4.8%)	4 (13.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (9.5%)**	**6 (20.0%)**
Contusion	挫傷	0	2 (6.7%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (9.5%)**	**5 (16.7%)**
Headache	頭痛	1 (4.8%)	5 (16.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (14.3%)**	**7 (23.3%)**
Cough	咳嗽	2 (9.5%)	4 (13.3%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	2 (6.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (14.3%)**	**2 (6.7%)**
Pruritus	そう痒症	1 (4.8%)	2 (6.7%)
Rash	発疹	2 (9.5%)	0
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**1 (4.8%)**	**2 (6.7%)**
Tooth extraction	抜歯	0	2 (6.7%)

Source：5.3.5.2.4 13400_Additional/Table 1/1

2.7.4.2.1.2.6 時期別の有害事象の発現割合

試験 12954（パート B 及び継続投与期間）、試験 14319 及び試験 13400 パート A における 6 ヵ月ごとの TEAE の発現割合を表 2.7.6.1.a－7（付録）、表 2.7.6.2.a－3（付録）、表 2.7.6.4.a－3（付録）及び表 2.7.6.6.a－3（付録）に示す。

いずれの試験においても、0～6 ヵ月に比べて 7～12 ヵ月の期間における TEAE の発現割合は同程度若しくは低下がみられた。試験 12954 において、継続投与期間の開始から 0～6 ヵ月に比べて、7～12 ヵ月及び 13～18 ヵ月の TEAE の発現割合は大きな差異はないか若しくは低下がみられた。

2.7.4.2.1.3　死亡

試験 12954、試験 14319 及び試験 13400 パート A のいずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

各試験の評価期間中に発現したすべての重篤な TEAE を表 2.7.4.2-9 に示す。すべての SAE の被験者ごとの一覧を個々の試験ごとに表 2.7.4.7-7 から表 2.7.4.7-13 に、詳細な叙述は 2.7.6.1 a.2（付録）、2.7.6.2 a.2（付録）、2.7.6.4 a.2（付録）及び 2.7.6.6 a.2（付録）に示す。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、重篤な TEAE は 14 例に認められた。胸痛を除き、すべての重篤な TEAE は 1 例のみにおける発現であった。胸痛は試験 12954 のパート B 及び継続投与期間中に各 1 例に報告され、自殺念慮は試験 12954 の継続投与期間中に 1 例に 2 件報告された。既知の複数の心血管イベントの危険因子を有する被験者に認められた急性心筋梗塞は、因果関係は否定できないと判断された（2.7.4.2.1.5 参照）。すべての SAE は消失、又は改善した。

試験 14319 の日本人集団では、重篤な TEAE は認められなかった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、重篤な TEAE が 5 例 7 件に認められた。これらはすべて治験薬と関連はないと判断され、消失が認められた。

表 2.7.4.2-9 重篤な TEAE（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.15.1)	Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such event		14 (9.9%)	12 (19.4%)	2 (2.5%)	5 (9.8%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (2.0%)**
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)[a]
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)[b]	1 (1.6%)[b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**3 (2.1%)**	**3 (4.8%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Chest pain	胸痛	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0.0%)**	**4 (7.8%)**
Bacterial infection	細菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Erysipelas	丹毒	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Viral infection	ウイルス感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (1.4%)**	**1 (1.6%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0.0%)**
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Injury	損傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (1.4%)**	**2 (3.2%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (1.4%)**	**2 (3.2%)**	**0 (0.0%)**	**1 (2.0%)**
Epilepsy	てんかん	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorder	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

表 2.7.4.2-9 重篤な TEAE（安全性解析対象集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	器官別大分類 基本語 (MedDRA J/ver.15.1)	Study12954+ 14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	**妊娠、産褥および周産期の状態**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (1.4%)**	**2 (3.2%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0.0%)**
Asthma	喘息	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Social circumstances	**社会環境**	**1 (0.7%)**	**1 (1.6%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.7%) [c]	1 (1.6%) [c]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (2.0%)**
Dental cleaning	歯牙清掃	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

Terms are listed by Primary System Organ Class in alphabetical order.
a: 被験者 410010003 は、SAE（基本語：出血性貧血、報告用語：急性びらん性胃炎、上部消化管出血、出血後貧血）が発現した後にインヒビター及び von Willebrand 因子の濃度が測定された。その結果、vonWillebrand 抗原は検出されず、3 型 von Willebrand 病であることが判明した。適格性の確認時に FⅧ濃度が 1%未満であったことから、重症血友病 A と誤診されていた。
b: 急性心筋梗塞は継続投与期間開始の約 1 か月後に発現し、予期せぬ重篤な有害反応の疑い（suspected unexpected serious adversereaction；SUSAR）として報告された。詳細な症例の叙述は 5.3.5.1.2 PH-37225/Section 15 に示す。
c: 被験者 390010015 の女性パートナーが、被験者のパート B 参加期間中に妊娠し、その後に妊娠中絶が報告された。治験責任（分担）医師は、被験者のパートナーの妊娠について治験依頼者に報告する義務はなく、積極的に被験者のパートナーの妊娠の追跡調査をするように規定されていなかったため、本事象はデータベースに含まれなかった。詳細な情報は治験依頼者の Global Pharmacovigilance 部門で管理されている。
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/5、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/5

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

試験 12954 のパート A、B、C 及び試験 14319 において、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

試験 12954 の継続投与期間において、複数の心血管イベントの危険因子を有する被験者（被験者番号 390010018）に認められた重篤な TEAE の急性心筋梗塞は、継続投与期間に移行した約 1 ヵ月後になる本剤投与開始後 13 ヵ月、直近の本剤投与の 4 時間後に発現した。本剤投与との因果関係は否定できなかったため、治験責任（分担）医師は、この被験者への治験薬投与を中止することとした。ステント埋植による外科的処置の 2 週間後、この被験者は回復した〔2.7.6.2.a.2（付録）〕。

試験 13400 パート A において、4 歳の男児（被験者番号 220020002）に、本剤投与開始 6 ヵ月後に中等度の医療機器関連感染（報告書の記載：中心静脈カテーテル感染）の有害事象が発現したために治験薬投与を中止した。本事象に対する治療を実施した。本事象は 3 日以内に消失し、治験薬と関連はないと判断された。

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1　　器官別大分類による有害事象

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、10%超の被験者で報告された TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（40.8%）、「胃腸障害」（23.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（14.8%）、「神経系障害」（12.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」（11.3%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（10.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10.6%）であった。

試験 14319 の日本人集団において、最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」（いずれも 37.5%、3／8 例）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（25.0%、2／8 例）、「臨床検査」、「精神障害」、「呼吸器」及び「胸郭および縦隔障害」（いずれも 12.5%、1／8 例）であった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、10%超の被験者で報告された TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（51.0%）、「胃腸障害」（25.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（19.6%）、「傷害、中毒および処置合併症」（15.7%）、「神経系障害」（13.7%）であった。

2.7.4.2.1.6.2 注目すべき有害事象

本剤の医薬品としての性質及び投与経路との関連に基づき、下記の事象について更に検討した。

- アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応
- 中心静脈アクセスデバイス（CVAD）関連事象
- 心血管イベント
- インヒビター発生、抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体の産生（2.7.4.3.2 参照）

2.7.4.2.1.6.2.1 アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応

アレルギー型過敏症／アナフィラキシー反応及びそれに関連する有害事象が、本剤投与により発現する可能性がある。

過敏症又はアレルギー反応がまれに観察されており、一部の場合には重度のアナフィラキシー（ショックを含む）を起こす可能性がある。

本剤の臨床開発プログラムの実施期間中には、アナフィラキシー反応の発現は報告されていない。

過敏症は MedDRA の個々の基本語に基づいて評価した。MedDRA 標準検索式による基本語の血管浮腫、アナフィラキシー反応及び過敏症と、個々の基本語である頻脈、洞性頻脈、浮動性めまい、悪心、嘔吐、注入部位そう痒感、悪寒、頭痛を、すべての過敏症を検出するアルゴリズムとして用いた。なお、過敏症に関連するすべての MedDRA 基本語は、5.3.5.3.4 IA_Hypersensitivity/ Table 1.2/1 に示す。

MedDRA 標準検索式による上記の手法により抽出した過敏症と関連のあるすべての事象を表 2.7.4.2-10 に示す。過敏症と関連のある事象は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールの 29 例（20.4%）及び試験 13400 パート A の小児 19 例（37.3%）に認められた。このうち、治験薬と関連のある TEAE は 7 例に認められ、その内訳は、試験 12954＋試験 14319 安全性プールでは 6 例 7 件（アレルギー性皮膚炎、潮紅、頭痛、注入部位そう痒感、悪心、そう痒症、季節性アレルギー）、試験 13400 パート A では 1 例（そう痒症）であった。これらの治験薬と関連があると判断された事象は、いずれも 1 例のみにおける発現であった。試験 14319 で 1 例に認められた喘息は、重症度は高度で重篤であったが、治験薬と関連はないと判断された（2.7.4.2.1.4 参照）。

試験 14319 の日本人集団において、過敏症に関連する有害事象は、嘔吐、喘息及び皮膚びらん（各 1 例、12.5%）であり、いずれも治験薬と関連はないと判断された。

表 2.7.4.2-10 過敏症に関連する TEAE（安全性解析対象集団）

Preferred term (MedDRA version 15.1)	基本語 (MedDRA J/ver.15.1)	Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		29 (20.4%)	18 (29.0%)	11 (13.8%)	19 (37.3%)
Asthma	喘息	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)	0 (0.0%)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0.0%)
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Cough	咳嗽	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)	6 (11.8%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (2.5%)	0 (0.0%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	8 (5.6%)	3 (4.8%)	5 (6.3%)	6 (11.8%)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Nausea	悪心	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Pruritus	そう痒症	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)	3 (5.9%)
Rash	発疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.9%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Tachycardia	頻脈	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)	2 (3.9%)

Note: A subject is counted only once within each preferred term or any known class effect grouping.
Source: 5.3.5.3.4 IA_ Hypersensitivity/Table 1.2/2

2.7.4.2.1.6.2.2 中心静脈アクセスデバイス（CVAD）関連事象

小児において治験薬投与に CVAD を要する場合、CVAD 関連合併症（局所感染、菌血症、カテーテル留置部位血栓症を含む）を考慮する必要がある。

試験 13400 パート A で治験薬投与に CVAD を用いた小児被験者で発現が認められたすべての有害事象の一覧を表 2.7.4.2-11 に示す。CVAD は通常試験前に挿入するため、CVAD の使用は病歴として記録された。このうち、治験薬と関連があると判断された事象は認められなかった。医療機

器機能不良の 1 例（被験者番号 220020002、治験薬投与下ではない有害事象）は、中心静脈カテーテル交換のために入院したために重篤と判断された〔2.7.6.6 a.2（付録）〕。

表 2.7.4.2-11 試験 13400 パート A において中心静脈アクセスデバイス（CVAD）を用いた被験者における有害事象の一覧

Subject identification Age / Race	Medical history finding[a] (start date / end date)	Any AE (treatment-emergent and non-treatment emergent) by preferred term 基本語/ intensity / outcome
0 to 5 years of age		
140030001 2 years / White	Port insertion (22 Jul 2011 / ongoing)	(1) Muscle haemorrhage 筋肉内出血/ mild / resolved (2) Head injury 頭部損傷/ mild / resolved (3) Contusion 挫傷/ mild / resolved (4) Hand-foot-and-mouth disease 手足口病/ mild / resolved (5) Pyrexia 発熱/ mild / resolved (6) Haemoglobin decreased ヘモグロビン減少/ mild / resolved
140030002 4 years / White	Indwelling vascular line (port) (30 Mar 2009 / ongoing)	(1) Oedema peripheral 末梢性浮腫/ mild / resolved (2) Oedema peripheral 末梢性浮腫/ mild / resolved (3) Contusion 挫傷/ mild / resolved (4) Contusion 挫傷/ mild / resolved (5) Otitis media 中耳炎/ moderate / resolved (6) Contusion 挫傷/ mild / resolved (7) Subcutaneous haematoma 皮下血腫/ mild / resolved (8) Genital injury 性器損傷/ mild / resolved (9) Tongue injury 舌損傷/ moderate / resolved (10) Glossodynia 舌痛/ moderate / resolved (11) Contusion 挫傷/ mild / resolved
140040004 3 years / Black	Mediport placement (6 Apr 2010 / ongoing)	None
220020001 5 years / White	Central venous catheter implantation for prophylaxis (26 Mar 2008 / ongoing)	None
220020002 4 years / White	Central venous catheter (Broviac type) implantation (21 Jan 2009 / 21 Jan 2009)	(1) Device malfunction 医療機器機能不良* / - /resolved (2) Headache 頭痛/ mild / resolved (3) Device related infection (central venous catheter infection 中心静脈カテーテル感染**)/ moderate / resolved (4) Vomiting 嘔吐/ mild / resolved (5) Headache 頭痛/ mild / resolved (6) Pruritus そう痒症/ mild / resolved * serious (“requires or prolongs hospitalization”), reported term: central venous catheter malfunction ** reported term: central venous catheter infection
350010001 5 years / White	Patient has a Port-A-Cath (11 Jul 2008 / ongoing)	(1) Tooth abscess 歯膿瘍/ mild / resolved

表 2.7.4.2-11 試験 13400 パート A において中心静脈アクセスデバイス（CVAD）を用いた被験者における有害事象の一覧（続き）

Subject identification Age / Race	Medical history finding[a] (start date / end date)	Any AE (treatment-emergent and non-treatment emergent) by preferred term 基本語/ intensity / outcome
350010002 4 years / White	Change of Part-A-Cath (6 Apr 2011 / -)	(1) Central venous catheterization 中心静脈カテーテル留置* / moderate / resolved (2) Pruritus そう痒症/ mild / resolved (3) Abdominal pain upper 上腹部痛/ mild / resolved (4) Injury associated with device 医療機器関連損傷** / mild / resolved * reported term: relocation of Part A Cath ** reported term: skin over Part A Cath is damaged
6 to 12 years of age		
140040001 11 years / White	Peripheral central catherer insertion (18 Aug 2010 / 23 Aug 2010)	None
140060001 11 years / White	PICC placement (7 Nov 2003 / 14 Nov 2003)	(1) Arthralgia 関節痛/ moderate / resolved (2) Dehydration 脱水/ mild / resolved (3) Diarrhoea 下痢/ mild / resolved (4) Diarrhoea 下痢/ moderate / resolved (5) Excoriation 擦過傷/ mild / resolved (6) Gastroenteritis 胃腸炎/ mild / resolved (7) Gastroenteritis 胃腸炎/ severe / resolved (8) Headache 頭痛/ moderate / resolved (9) Infusion site swelling 注入部位腫脹 / mild / resolved (10) Joint swelling 関節腫脹 / mild / resolved (11) Oedema peripheral 末梢性浮腫 / mild / resolved (12) Pain in extremity 四肢痛 / moderate / resolved (13) Perineal pain 会陰痛 / mild / resolved (14) Photophobia 羞明 / moderate / resolved (15) Vomiting 嘔吐 / moderate / resolved
260010001 8 years / Black	Part-A-Cath insertion (6 Apr 2010 / -)	(1) Pain in extremity 四肢痛/ mild / resolved
260010002 9 years / Black	Port insertion (Sep 2008 / -)	None

a: Only the latest medical history finding which used CVAD is presented.
Source: 5.3.5.2.3 A51496/Listing 16.2.4/1, 16.2.4/3, 16.2.7/1

2.7.4.2.1.6.2.3 心血管イベント

心血管危険因子又は心血管疾患を有する血友病患者は、FⅧ製剤による治療で血液凝固が正常化した場合、非血友病患者と同一の心血管イベントの発現リスクを持つ可能性がある。特に既存の心血管危険因子がある場合、血友病患者は投与後の FⅧ濃度上昇により非血友病患者と同一の血管閉塞又は心筋梗塞のリスクを有する状態になる。したがって、定期補充療法を受けている患者は心血管イベントに関する評価を受けなければならない。

心血管イベントとして器官別大分類の「心臓障害」と「血管障害」に分類されるすべてのTEAE を基本語別に表 2.7.4.2-12 に示す。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、心血管イベントは 7 例（4.9%）に認められた。「血管障害」では、高血圧が 5 例に認められ、その他の事象は 2 例又は 1 例における発現であった。最も重要な心血管イベントは、重篤かつ治験薬と関連があると判断された急性心筋梗塞であった（2.7.4.2.1.5 参照）。「血管障害」では、潮紅の 1 例が治験薬と関連があると判断された。試験 14319 の日本人集団において、器官別大分類の「心臓障害」と「血管障害」に分類される有害事象は認められなかった。

試験 13400 パート A においては、「心臓障害」又は「血管障害」の発現は報告されなかった。

表 2.7.4.2-12 器官別大分類の「心臓障害」と「血管障害」に分類される TEAE（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Study12954 +14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)	Study13400 Part A N = 51 (100%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**7 (4.9%)**	**6 (9.7%)**	**1 (1.3%)**	**0 (0%)**
Acute myocardial infarction [a]	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Bradycardia	徐脈	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Palpitations	動悸	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	0 (0%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Tachycardia	頻脈	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (4.9%)**	**7 (11.3%)**	**0 (0%)**	**0 (0%)**
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Flushing [b]	潮紅	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypertension	高血圧	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0 (0%)	0 (0%)

a: The case of acute myocardial infarction was classified as serious and drug-related
b: The case of flushing was classified as drug-related
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/4,1.3.2/6、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/4

2.7.4.2.1.7 現在進行中の試験における安全性

現在実施中の試験 13400 パート B 及び継続投与期間における安全性について中間解析（カットオフ日：[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）を行った（5.3.5.2.6 13400_Interim safety）。

<u>試験 13400 パート B</u>

試験 13400 パート B には、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日までに未治療例 12 例のスクリーニングが実施された。このうちスクリーニング不適格例が 2 例あり、治験薬投与を受けなかった被験者は 1 例であった。したがって、9 例が治験薬投与を受け、そのうち 3 例がパート B を終了し、継続投与期間に移行した。

ベースラインにおける人口統計学的特性において、平均年齢は 0.79±0.30 歳（中央値：0.92 歳）であった。1 例が 1 ヵ月齢未満、5 例が 1 ヵ月齢～1 歳未満、3 例が 1～6 歳未満であった。被験者はすべて白人であった。

本剤の曝露日数は、4 例で 20 日以下、2 例で 20 日超～50 日未満、3 例で 50 日以上に達した。未治療例における被験者当たりの曝露日数の中央値は 38.0 日であった。

TEAE を発現した被験者は 9 例中 5 例（55.6%）であった。このうち 2 例にインヒビターの発生がみられ、いずれも重篤かつ治験薬と関連があると判断された（5.3.5.2.6 13400_Interim safety/Table 1.3.2/1）。

- 曝露日数が 51 日の 11 ヵ月齢の男児（被験者番号 220010003）において、陽性カットオフレベル〔0.6 ベセスダ単位（BU/mL）以上〕を超える最高値 1.8BU/mL の一過性の低力価インヒビターが発生した。本被験者には投与量を変えずに投与を継続し、最終測定時には陰性になったと報告された（0.2BU/mL 未満）。
- 9 ヵ月齢の男児（被験者番号 220020003）において、FⅧ抗体発生が認められ、治験薬投与を中止した。曝露日数 6 日の後、本被験者に高力価インヒビター（50BU/mL）が発生した。約 10 ヵ月間本剤投与をしなかったところ、力価は 20BU/mL 未満に低下した。

その他の TEAE はそれぞれ 1 回ずつの発現であった。中心静脈カテーテル留置の 1 症例（被験者番号 220020003）は重篤とされたが、治験薬投与下での発現ではなかった。

試験 13400 継続投与期間

継続投与期間に移行した被験者は 49 例で、既治療例は 46 例、未治療例は 3 例であった。7 例が継続投与期間を終了し、von Willebrand 病の 1 例（被験者番号 410010003）は継続投与期間中に試験を中止した。被験者の平均年齢は 6.24±3.20 歳（中央値：5.00 歳）であり、2 例が 1 ヵ月齢～1 歳未満で、23 例が 1～6 歳未満、24 例が 6～12 歳であった。大多数の被験者は白人（46/49 例、93.9%）で、その他は黒人（3/49 例、6.1%）であった。

4 例を除くすべての被験者で、本剤の曝露日数が 100 日以上に達した。試験の継続投与期間（試験の主要パートを除く）における被験者当たりの曝露日数の中央値は 224.0 日であった。

TEAE を発現した被験者は 49 例中 41 例（83.7%）であった。これらの事象はいずれも治験薬と関連はないと判断され、治験薬の投与中止に至った TEAE も認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 3 例（6.1%）に認められた。最も多く報告された TEAE は、鼻咽頭炎（8 例、16.3%）、急性扁桃炎及び咳嗽（各 7 例、14.3%）、発熱及び頭痛（各 6 例、12.2%）、四肢損傷（5 例、10.2%）、腹痛及び口腔咽頭痛（各 4 例、8.2%）であった。その他の TEAE はいずれも 3 例以下における発現であった。

重篤な TEAE を発現した被験者は 15 例（30.6%）であった。中心静脈カテーテル除去（入院を伴う）は 2 例に認められ、その他の重篤な TEAE はすべて 1 例のみにおける発現であった。SAE はすべて治験薬と関連はないと判断された。試験中に死亡例は認められなかった。

継続投与期間中にインヒビターを発生した被験者は認められなかった。

2.7.4.2.1.8 日本人集団と外国人集団の有害事象の比較

試験 14319 において、全被験者 80 例のうち日本人は 8 例であった。試験 14319 の日本人集団と外国人集団において、有害事象を発現した被験者の割合は、それぞれ 87.5%（7/8 例）及び 51.4%（37/72 例）であり、日本人集団の方が高かったが、治験薬と関連のある有害事象及び重症度が高度の有害事象は日本人集団では認められなかった（2.7.6.5.2.3.2 参照）。発現割合の高かった有害事象の器官別大分類は、いずれの集団も「感染症および寄生虫症」と「胃腸障害」であり、有害事象の発現プロファイルは類似していた。日本人集団の被験者数が少ないために、

結果の解釈には注意を要するものの、概して本剤の安全性プロファイルに日本人集団と外国人集団において大きな差異はみられず、日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

安全性の評価資料とした臨床試験で認められた重篤な有害事象の叙述は、各試験の個々の試験のまとめの 2.7.6.1 a.2（付録）、2.7.6.2 a.2（付録）、2.7.6.4 a.2（付録）及び 2.7.6.6 a.2（付録）に記載した。

各試験における抗 HSP70 抗体陽性及び治験薬投与下で発現した過敏症の叙述を、それぞれ 5.3.5.1.3 12954_Additional Narrative 、 5.3.5.2.2 14319_Additional Narrative 及び 5.3.5.2.4 13400_Additional Narrative に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値

臨床検査値の評価として、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固パラメータの検査、尿検査を行った。各試験の臨床検査値の追加解析又は併合解析は実施しなかった。

個々の被験者において治験薬投与下で臨床検査値異常は認められたが、全体的に本剤による臨床検査値への影響はみられなかった。

臨床検査値のベースラインからの変化

各試験において、臨床検査項目のベースラインからの変化量の平均値及び中央値を解析した。概して、これらの解析のいずれにおいても臨床的に意味のある変動は認められなかった。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

試験 12954

試験 12954 パート B において、臨床検査の異常低値が認められた被験者の割合は、いずれの項目でも 10%未満であった。これらのうち、低カリウム血症の 1 例が有害事象として報告されたが、治験薬と関連はないと判断された。

臨床検査の異常高値が最も多くみられたのは、（非空腹時）グルコース（51.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（27.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（14.6%）、γ―グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）（11.5%）であった。これらの変動はいずれも臨床的に意味があるものではなく、有害事象としても報告されなかった。有害事象として報告された臨床検査の異常高値は「血中クレアチニン増加」のみであった。被験者番号 220220001 では、パート B 開始時にはクレアチニンは基準値範囲内（0.9mg/dL、基準値範囲：0.5～1.2mg/dL）であったが、3 ヵ月目に 1.9mg/dL に増加し、その後の測定時に 1mg/dL 以下に戻った。この異常変動は本剤投与との関連はないとされた。

試験 12954 の継続投与期間において、ベースライン（パート B で最後に得られた値）から継続投与期間終了までの変化量の平均値及び中央値については、特に顕著な変動はみられなかった。臨床検査の異常低値がみられた被験者の割合は、いずれの項目でも 6%以下であった。これらのうち、いずれも臨床的に意味のあるものではなく、有害事象としても報告されなかった。臨床検査の異常高値（ベースライン：パート B で最後に得られた値）が最も多くみられたのは、（非空腹時）グルコース（22.5%）、AST（15.0%）、ALT（11.1%）であった。これらの変動はいずれも臨床的に意味のあるものではなく、有害事象としても報告されなかった。

試験 14319

試験 14319 において、異常低値がみられた被験者の割合が 10%以上であった項目は、好中球（絶対数）（8／76 例、10.5%）であった。異常高値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、プロトロンビン時間（5／23 例、21.7%）、好塩基球（14／74 例、18.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（10／59 例、16.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（10／63 例、15.9%）、リンパ球（9／78 例、11.5%）、単球（8／75 例、10.7%）であった。これらの変動のほとんどは臨床的に意味のあるものではなかった。有害事象として報告された異

常高値が 3 件認められ、AST 増加、ALT 増加、総ビリルビン増加（それぞれ 1 件）であった。これらの有害事象はいずれも治験薬と関連はないと判断された。

試験 14319 の日本人集団では、投与開始後 3、6、9、12 ヵ月目（終了時）の臨床検査値のベースラインからの変化の平均値及び中央値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。異常低値を示した被験者が認められた項目は、好中球（絶対数）（2／8 例、25.0%）、GGT（1／7 例、14.3%）及び白血球数（1／7 例、14.3%）であった。異常高値を示した被験者が認められた検査項目は、好酸球（絶対数）（2／8 例、25.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（1／7 例、14.3%）、好酸球（%）（1／7 例、14.3%）、総好中球（%）（1／8 例、12.5%）、好中球（絶対数）（1／8 例、12.5%）及び白血球数（1／8 例、12.5%）であった。いずれの臨床検査値の変動も有害事象として報告されなかった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A においては、ベースラインから最終来院までの変化量の平均値及び中央値を評価した。全体として、これらの変化のいずれも臨床的に意味のあるものではなかった。治験薬投与下で臨床検査の異常低値がみられた被験者の割合は 20%未満であった。これらの変化のうち、ヘモグロビン減少（1 件）は軽度の有害事象として報告され、治験薬と関連はないと判断され、試験期間中に消失が認められた。好酸球数（絶対数）及び好酸球（%）の増加が、検査を受けた被験者のそれぞれ 32 例中 8 例（25.0%）及び 30 例中 9 例（30.0%）にみられ、その他で臨床検査の異常高値がみられた被験者の割合はいずれも 20%未満であった。これらの変化のほとんどは臨床的に意味のあるものではなかった。有害事象として報告されたものは 1 例 2 件（被験者 570010002）であった。このうち 1 件は好中球数増加〔報告書の記載：臨床的に意味のある血球数の変化―好中球数増加（13.2×10^9/L）〕で、もう 1 件は白血球数増加〔報告書の記載：臨床的に意味のある血球数の変化―白血球数増加（15.7×10^9/L）〕であった。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連はないと判断された。また、いずれも重症度は軽度であった。

2.7.4.3.2　免疫原性

本剤の医薬品としての性質から、FⅧ補充療法の重篤な合併症は、FⅧに対するインヒビター発生及び製造工程に由来する BHK/HCP に対する反応であった。以下に、免疫原性に関して、インヒビター発生、HSP70 及び BHK/HCP に対する抗体産生について示す。

2.7.4.3.2.1　FⅧに対するインヒビターの発生

インヒビターの発生について、臨床観察を適切に行い、3～4 ヵ月ごとの各来院時又は何らかの臨床上の疑いがみられた場合にベセスダ法の Nijmegen 変法による検査を実施し、被験者を注意深く観察した[1)]。

一般的に、インヒビター発生は重要な医学的事象であるため、SAE として報告することとした。確認検査を含めて 0.6BU/mL 以上のインヒビターが認められた被験者は、インヒビター反応を有するものとして分類された。ベセスダ法の Nijmegen 変法により測定されるインヒビター発生は評価時点別に被験者一覧表に示した。

試験 12954、試験 12954 継続投与期間、試験 14319、試験 13400 パート A において、試験中にインヒビター陽性値（0.6BU/mL 以上）を示した被験者は認められなかった。

進行中の試験 13400 パート B において、未治療例の 2 例にインヒビターが発生した。両事象とも重篤で、治験薬と関連があると判断された。曝露日数が 51 日の 11 ヵ月齢の男児（被験者番号 220010003）に、陽性カットオフレベル（0.6BU/mL 以上）を超える最高値 1.8BU/mL の一過性低力価抗体が発現した。当該被験者には投与量を変更しないで投与を継続したところ、この値は最終測定時には陰性になったと報告された（0.2BU/mL 未満）。もう 1 例の 9 ヵ月齢の男児（被験者番号 220020003）がインヒビター発生のため治験薬投与を中止した。曝露日数 6 日の後、当該被験者に高力価インヒビター（50BU/mL）が発生した。約 10 ヵ月間本剤を投与しなかったところ、力価は 20BU/mL 未満に低下した（5.3.5.2.6 13400_Interim safety/Table 1.3.2/4）。

2.7.4.3.2.2　抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体の産生

本剤の製造工程において HSP70 を BHK 細胞株で発現させることから、HSP70 に対する抗体産生を評価した。

- ヒト HSP70 遺伝子との共発現により発現細胞株の生存能力を強化することで、本剤の製造工程は改善された[2)]。HSP70 には、アポトーシスを抑制し、それによって FⅧ分子を損傷し得る細胞内プロテアーゼの放出を抑制させる効果があり、FⅧタンパク質の正常な折り畳みを促進するシャペロンタンパク質として働くことでタンパク質凝集を減少させる。
- rFⅧ製造に BHK 細胞を用いた。

全体的に、これらの抗体産生の変動に特異的なパターンはみられず、抗 HSP70 抗体濃度の上昇に関連する特異的な臨床症状を示した被験者は認められなかった。

抗 HSP70 抗体

抗 HSP70 抗体濃度を、市販のキットを用いて ELISA 法により定期的に各評価時点において測定した。測定した濃度は、反応の力価を示すものであった。正常対照 50 例の空試料の解析に基づき、抗体陰性のカットオフ値又は基準値を求めた。95%信頼区間を用いた結果 5%の疑陽性試料が生じた。抗 HSP70 抗体陰性又は基準値のカットオフ値は 239ng/mL であり、定量下限は 25ng/mL 又は 50ng/mL であった。用いた検査試料の希釈係数は 1:1000 であった。

小児（12～17 歳）及び成人：試験 12954 及び試験 14319

大多数の被験者はスクリーニング時に検出可能な抗 HSP70 抗体濃度を有しており、試験 12954 及び試験 14319 において、平均値はそれぞれ 88.35ng/mL 及び 86.17ng/mL、中央値はそれぞれ 74.25ng/mL 及び 67.15ng/mL であった。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、1 つ以上のカットオフ値を超える抗 HSP70 抗体濃度を有していた被験者数を表 2.7.4.3-1 に示す。大多数の被験者は、ベースライン又はスクリーニング時にカットオフ値未満の抗 HSP70 抗体濃度を有していた。合計で 13 例の被験者が、いずれかの時点（スクリーニング又はベースライン、並びに試験中）で陽性カットオフ値を超える値を示した。該当するすべての被験者の抗 HSP70 抗体濃度の推移を表 2.7.4.3-2 に示す。

- 2 例が試験登録時に陽性で、いずれかの時点で陰性になった。
  試験 12954：被験者番号 140010003
  試験 14319：被験者番号 820010004
- 1 例が試験登録時に陽性で、陽性のままであった。
  試験 14319：被験者番号 320010003

- 5 例が試験登録時に陰性で、いずれかの時点で一時的に陽性になった。
  試験 14319：被験者番号 470010001、540010002、540050004、820010002、820020008
- 5 例が試験登録時に陰性で、いずれかの時点で陽性になり、その後も陽性のままであった。
  試験 12954：被験者番号 390010007、390010011
  試験 14319：被験者番号 510010001、540010003、540010005

試験 14319 の日本人集団では、ベースラインにおける抗 HSP70 抗体値（平均値±SD）は 53.06 ± 17.05ng/mL （中央値 58.60 、範囲 25.0 ～ 69.7ng/mL ）であった（5.3.5.2.1 14319_Additional/Table 14.3.2/7）。すべての評価時点において個々の被験者の抗体値の増加又は減少が認められたが、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は共に 12 ヵ月の投与期間中に増加する傾向はみられなかった。

小児（0～12 歳）：試験 13400

試験 13400 パート A において、1 例（被験者番号 350010002、4 歳）に抗 HSP70 抗体がカットオフ値を超える結果が 1 回みられたが、試験中に陽性閾値未満の濃度に低下した。本被験者は、治験薬投与開始前のベースライン時に陽性値（1865ng/mL）を有していた。この被験者は、20 日前に皮下埋め込み式中心静脈カテーテル（port-A-cath）を再留置していた。最終来院時に、この被験者の結果は陰性（69.4ng/mL）であった。

表 2.7.4.3-1 抗 HSP70 抗体産生がみられた被験者数（試験 12954、試験 14319 及びその併合解析、安全性解析対象集団）

Subjects with	Study12954+ 14319 Safety Pool (N = 142) (100%)	Study12954 Safety Pool (N = 62) (100%)	Study14319 Safety Pool (N = 80) (100%)
At least one positive [a] anti-HSP70 antibody result at baseline/screening	**3 (2.1%)**	**1 (1.6%)**	**2 (2.5%)**
of these:			
At least one positive anti-HSP70 antibody result during study	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (50.0%)
Only negative anti-HSP70 antibody results during study	2 (66.7%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)
Only negative anti-HSP70 antibody results at baseline/screening	**139 (97.9%)**	**61 (98.4%)**	**78 (97.5%)**
of these:			
At least one positive anti-HSP70 antibody result during study	10 (7.2%)	2 (3.3%)	8 (10.3%)
Only negative anti-HSP70 antibody results during study	129 (92.8%)	59 (96.7%)	70 (89.7%)

a: Positive is defined as a value above the 95th percentile of a normal population.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.3/1

表 2.7.4.3-2 カットオフ値（239ng/mL）を超える抗 HSP70 抗体濃度を有する被験者の一覧（安全性解析対象集団）

Study (Treatment) SID (age, race)	Anti-HSP70 antibody level					
	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 12 of extension
Study 12954						
140010003 (14 yrs, OT)	*244 ng/mL*	181 ng/mL	162 ng/mL	220 ng/mL	227 ng/mL	N/A
390010007 (37 yrs, W)	223 ng/mL	*430 ng/mL*	*461 ng/mL*	*317 ng/mL*	*275 ng/mL*	*279 ng/mL*
390010011 (28 yrs, W)	81.8 ng/mL	92 ng/mL	64 ng/mL	74.2 ng/mL	110 ng/mL	*346 ng/mL*
Study14319						
(On-demand)						
320010003 (27 yrs, W)	*268 ng/mL*	*294 ng/mL*	*294 ng/mL*	*512 ng/mL*	*372 ng/mL*	N/A
(High-dose prophylaxis)						
540010002 (33 yrs, A)	74.1 ng/mL	37.6 ng/mL	194 ng/mL	*278 ng/mL*	226 ng/mL	N/A
540010005 (24 yrs, A)	166 ng/mL	*282 ng/mL*	*374 ng/mL*	*427 ng/mL*	*327 ng/mL*	N/A
820010002 (34 yrs, W)	77 ng/mL	*584 ng/mL*	138 ng/mL	121 ng/mL	112 ng/mL	N/A
820020008 (19 yrs, W)	90.3 ng/mL	*269 ng/mL*	236 ng/mL	168 ng/mL	162 ng/mL	N/A
(Low-dose prophylaxis)						
470010001 (16 yrs, W)	202 ng/mL	192 ng/mL	*240 ng/mL*	114 ng/mL	87.6 ng/mL	N/A
510010001 (27 yrs, W)	190 ng/mL	198 ng/mL	*361 ng/mL*	*457 ng/mL*	*430 ng/mL*	N/A
540010003 (27 yrs, A)	199 ng/mL	236 ng/mL	203 ng/mL	*401 ng/mL*	*368 ng/mL*	N/A
540050004 (19 yrs, A)	62.8 ng/mL	59.8 ng/mL	68.4 ng/mL	*265 ng/mL*	61.9 ng/mL	N/A
820010004 (26 yrs, W)	*861 ng/mL*	78.7 ng/mL	46.6 ng/mL	80.2 ng/mL	65.9 ng/mL	N/A
Study13400						
350010002 (4 yrs, W)	1,865 ng/mL	N/A	69.40 ng/mL	N/A	N/A	N/A

yrs = years, OT = other, A = Asian, W = White, SID = subject identification
Levels above the cut-off value are printed in *italic*.
Note: the dilution factor of plasma samples was 1:1000.
Lab values from the screening/baseline or Study12954 Part A screening/baseline visit have been forwarded to the baseline visit which has been used for analysis.
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.3/2、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.3/2

抗 BHK/HCP 抗体

抗 BHK/HCP 抗体検査陽性であった被験者数（試験 12954 及び試験 14319)を表 2.7.4.3-3 に示す。1 回以上の陽性検査結果がみられた被験者の検査結果の経時的変化の一覧を表 2.7.4.3-4 に示す。なお、試験 13400 においては、抗 BHK/HCP 抗体検査を実施しなかった。

試験 12954 及び試験 14319 において、大多数の被験者で抗 BHK/HCP 抗体はベースライン時及び全試験期間を通して陰性であった。スクリーニング又はベースライン時、並びに試験期間中に、陽性又は陽性の可能性ありであった被験者は 5 例認められた。これらの被験者はすべて試験登録時に既に検査結果が陽性であった。

- 試験 12954 の 2 例で、試験前及びほとんどの来院中に陽性であったが、継続投与期間の 12 ヵ月目で陰性であった。
  被験者番号 390010013
  被験者番号 390010015

- 試験 14319 の 2 例で試験前に陽性の可能性があり、3 ヵ月目及び 9 ヵ月目は両被験者共に陰性であった。
  被験者番号 540020004
  被験者番号 540040001
- 試験 14319 の 1 例で、試験登録時に「陽性の可能性あり」であったが、試験中は陰性の結果のみであった。そのため、この被験者は治験総括報告書において陽性とされなかった。
  被験者番号 320020006

試験 14319 の日本人集団では、抗 BHK/HCP 抗体陽性を示した被験者は認められなかった。

表 2.7.4.3-3　抗 BHK/HCP 抗体形成がみられた被験者数（試験 12954、試験 14319 及びその併合解析、安全性解析対象集団）

Subjects with	Study12954+14319 Safety Pool N = 142 (100%)	Study12954 Safety Pool N = 62 (100%)	Study14319 Safety Pool N = 80 (100%)
At least one positive anti-BHK/HCP antibody result at baseline/screening	5 (3.5%)	2 (3.2%)	3 (3.8%)
of these:			
At least one positive anti-BHK/HCP antibody result during study	4 (80.0%)	2 (100.0%)	2 (66.7%)
Only negative anti-BHK/HCP antibody results during study	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Only negative anti-BHK/HCP antibody results at baseline/screening	137 (96.5%)	60 (96.8%)	77 (96.3%)
of these:			
At least one positive anti-BHK/HCP antibody result during study	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Only negative anti-BHK/HCP antibody results during study	137 (100.0%)	60 (100.0%)	77 (100.0%)

Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.3/3

表 2.7.4.3-4 抗 BHK/HCP 抗体形成がみられた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

Study SID (age, race)	Anti-BHK/HCP antibody status					
	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 12 of extension
Study12954						
390010013 [a] (27 yrs, W)	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative
390010015 [a] (35 yrs, W)	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive	Negative
Study14319						
320020006 (47 yrs, W) [b]	Possibly positive	Negative	Negative	Negative	Not available	N/A
540020004 (21 yrs, A)	Possibly positive	Negative	Positive	Negative	Possibly positive	N/A
540040001 (31 yrs, A)	Possibly positive	Negative	Possibly positive	Negative	Positive	N/A

yrs = years, A = Asian, W = White, N/A = not applicable
a:これらの被験者はパート A 期間中にすでに陽性であった。スクリーニング/ベースライン時の、又は試験 12954 のパート A のスクリーニング/ベースライン時の来院日の臨床検査値を、解析に用いたベースライン時の来院における測定値として扱った。
b:この被験者はベースラインにおいて偽陽性の検査のみ実施し、試験期間を通して陰性であったため、5.3.5.2.1 PH-37042/Section 10.6.3 の一覧には含まれていない。
Source: 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.3/4

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 バイタルサイン

各試験におけるバイタルサインの評価には、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数（試験 13400 を除く）、体温、体重、身長、BMI を含む。

これらの項目のいずれにも試験期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった。更に、各バイタルサインの平均値は、すべての来院時において投与前後でほぼ同程度であった。

各試験のバイタルサインの併合解析は実施しなかった。

2.7.4.4.2 妊娠

各治験実施計画書（試験 12954 及び試験 14319）で、治験責任（分担）医師は、被験者が試験に参加中に被験者のパートナーが妊娠した場合、治験依頼者に報告する義務はなかったが、パートナーの妊娠に関する有害な転帰情報を知った場合には、治験責任（分担）医師はパートナーの同意を得た後に治験依頼者に報告することと規定した。妊娠は SAE とみなさないが、SAE と同じスケジュールで報告することとした。

試験 12954 において有害事象として妊娠が 1 件報告された。被験者番号 390010015 の女性パートナーが、被験者がパート B に参加中に妊娠した。妊娠 8 週目に、超音波で胎児心拍がみられなくなり、6 日後に流産が報告された。この女性はこれまでに 2 回の人工流産を経験しており、1 回は胎児性軟骨無形性症のため、もう 1 回は胎児の多発奇形のためであった。継続投与期間には、被験者の女性パートナーの妊娠は報告されなかった。

試験 14319 において、被験者番号 370010100 の女性パートナーが試験中に妊娠した。正常分娩で、妊娠中及び分娩中に母体の合併症も認められなかった。

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

年齢及び体重

治験薬は、体重に基づく投与量計算により各被験者に応じて投与する。母集団薬物動態解析の結果から、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量ではなく、このことは既に知られている知見と一致していた。一方、除脂肪体重（LBW）はクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす共変量であった。本薬のクリアランス及び分布容積が除脂肪体重（LBW）によって影響を受けるため（2.7.2.3.4.1 参照）、体格（体重）に基づいた投与量設定により個体間の曝露量の変動が縮小されると考えられる。試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、有害事象の発現を年齢別に解析した（2.7.4.2.1.2 参照）。試験 12954 及び試験 14319 の小児（12～17 歳）被験者（n＝20）は成人被験者（n＝122）に比べて少数であったため、臨床的に意味のある結論をだすには十分ではなかった。小児（12～17 歳）及び成人において、最も多く報告された TEAE は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」であった。試験 13400 パート A における 12 歳までの小児における安全性プロファイルは小児集団で予想されるものであり、試験 12954 及び試験 14319 の小児（12～17 歳）被験者及び成人被験者と比べて新たな安全性の懸念は認められなかった。

民族

試験 12954＋試験 14319 安全性プールにおいて、有害事象を地域／人種別の部分集団解析を実施した（2.7.4.2.1.2 参照）。地域／人種別の部分集団では、アジア人は非アジア人に比べて少数であり、アジア人の治験薬投与期間が短かったことの影響が考えられたため、結論をだすには十分なものではなかったものの、アジア人において TEAE の発現割合が低い傾向が認められた。両部分集団において、最もよくみられた TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。また、日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

肝障害

本剤は天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、肝酵素を介した代謝を受けない。したがって、肝機能が本剤の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

試験 12954＋試験 14319 安全性プールの被験者の 50%超は C 型肝炎（報告用語は「C 型肝炎」及び「慢性 C 型肝炎」）の病歴を有していた。安全性所見から rFⅧ製剤の既知の安全性の所見以外の新たな安全性の懸念は認められなかったため、本剤投与中に肝障害を有する患者のリスクが高まる、又は各被験者に応じた治療が必要であると考える根拠は得られてない。

腎障害

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパクを有効成分としており、腎排泄されることは考えにくい。したがって、腎障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

遺伝的背景及びインヒビター発生

インヒビター発生のリスクが最も高いのは、最初の 50ED である。この期間に該当する被験者集団は、既治療例を対象とした試験には含まれていなかった。インヒビター発生のリスクが高い被験者では、FⅧ遺伝子変異がインヒビター発生の明らかな危険因子として特定されている。重症血友病患者で null 又は quasi-null 変異（例えば大きな欠失、ナンセンス変異、イントロン 22 逆位）を有するものは、非 null 変異〔ミスセンス変異、小さな欠失、スプライシング部位の変異（低リスク変異）〕を有するものと比べて、インヒビター発生の可能性が 7～10 倍になる[3]。Gouw et al.[4] は、単一施設コホートにおけるインヒビターの累積発生率は、高リスク遺伝子異常で 18%（大きな欠失のある患者の 67%、ナンセンス変異のある患者の 30%、イントロン 1 または 22 逆位のある患者の 15%）、低リスク遺伝子異常で 7%であると報告した。点変異のある患者においては、インヒビター発生リスクは FⅧ遺伝子の A3 及び C2 領域に変異のある患者で最も高い。

本臨床開発プログラムの実施期間中に得られた安全性及び PK データからは、体重以外の内因性要因に基づき各被験者に応じた治療を行う必要性は示唆されていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

本臨床開発プログラムの実施期間中に得られた安全性データからは、外因性要因に基づき各被験者に応じた治療を行う必要性は示唆されていない。本剤に対する外因性要因の影響は予想されていない。しかし、破綻出血を抑制するために、投与量及び定期補充療法のスケジュールには患者の活動レベルを考慮しなければならない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組換えタンパク質が有効成分である。本剤は肝代謝されず、更に CYP 酵素へ関与することもないと考えられるため、CYP 酵素により代謝される他剤との薬物相互作用は考えにくい。したがって、本剤と併用される可能性のある CYP 酵素により代謝される薬剤との相互作用試験は実施しなかった。

各臨床試験（試験 12954、試験 14319、試験 13400 パート A）において、数種類の薬剤が併用された（2.7.4.1.3.5 参照）。特に、パラセタモール、イブプロフェン及びトラネキサム酸は安全性解析対象集団の 10%以上の被験者で併用された。したがって、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいると考えられた。アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬などの出血傾向を増大させる薬剤の併用に対しては注意しなければならない。そのような薬剤は血友病患者には推奨されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤又はコージネイト FS について、動物における生殖発生毒性試験は実施されていない。

血友病 A 患者は女性には稀なため、妊娠及び授乳時のコージネイト FS の使用経験はない。したがって、コージネイト FS 同様、明らかな適応がある場合のみ本剤を使用すべきである。

本剤の生殖能に関するデータはない。

2.7.4.5.5　過量投与

本剤の過量投与の症例は報告されていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の乱用又は誤用に関して被験者の安全に影響を及ぼす可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象は知られていない。しかし、定期補充療法下の患者が投与を中止する場合、出血事象が発生する可能性がある。

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

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。本剤の濃度、添加剤の組成は、現在市販されているコージネイト FS と同一であることから、コージネイト FS 同様、本剤についても自動車運転及び機械操作に対する影響はないと考えられる。

2.7.4.6　市販後データ

現在、本剤はいずれの国においても承認されていないため、市販後データは得られていない。

参考文献一覧

1)　Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. 1998;79(4):872-5.

2)　Konstantinov KB. Biotechnol Bioeng. 1996;52(2):271-89.

3)　Oldenburg J, Ivaskevicius V, Schroder J, Muller CR, Ganguly A. Thromb Haemost. 2006;95(5):903-5.

4)　Gouw SC, Van Der Bom JG, Van Den Berg HM, Zewald RA, Ploos Van Amstel JK, Mauser-Bunschoten EP. Haemophilia. 2011;17(2):275-81.

2.7.4.7 付録

2.7.4.7 付録 1

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 2

表 2.7.4.7- 2　治験薬と関連のある TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 12

表 2.7.4.7- 3　重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 14

表 2.7.4.7- 4　重篤な TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 39

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 41

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF） 54

表 2.7.4.7- 7　試験 12954 の Pre-tratment において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 67

表 2.7.4.7- 8　試験 12954 の Part A において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 69

表 2.7.4.7- 9　試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 70

表 2.7.4.7- 10　試験 12954 の Part C において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 75

表 2.7.4.7- 11　試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 76

表 2.7.4.7- 12　試験 14319 において SAE を発現した被験者一覧（SAF） 83

表 2.7.4.7- 13　試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF） 84

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		98 (69.0%)	54 (87.1%)	44 (55.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (4.9%)	6 (9.7%)	1 (1.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Palpitations	動悸	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Phimosis	包茎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Ear pain	耳痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Eye disorders	眼障害	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Blindness transient	一過性失明	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Eye pain	眼痛	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Vision blurred	霧視	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Visual impairment	視力障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	33 (23.2%)	22 (35.5%)	11 (13.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Abdominal pain	腹痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Anal fissure	裂肛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Constipation	便秘	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
Dental caries	齲歯	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0
Diarrhoea	下痢	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Dyspepsia	消化不良	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastritis	胃炎	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0
Toothache	歯痛	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.6%)	12 (19.4%)	3 (3.8%)
Asthenia	無力症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Chest pain	胸痛	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0
Fatigue	疲労	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Malaise	倦怠感	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cholelithiasis	胆石症	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Allergy to metals	金属アレルギー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	58 (40.8%)	33 (53.2%)	25 (31.3%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Bronchitis	気管支炎	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Ear infection	耳感染	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	10 (7.0%)	6 (9.7%)	4 (5.0%)
Measles	麻疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	27 (19.0%)	14 (22.6%)	13 (16.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Pyospermia	膿精液症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	14 (9.9%)	8 (12.9%)	6 (7.5%)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	16 (11.3%)	12 (19.4%)	4 (5.0%)
Contusion	挫傷	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Hand fracture	手骨折	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Head injury	頭部損傷	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)
Injury	損傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Wound	創傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Investigations	臨床検査	7 (4.9%)	5 (8.1%)	2 (2.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (6.3%)	9 (14.5%)	0
Dehydration	脱水	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Obesity	肥満	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (14.8%)	19 (30.6%)	2 (2.5%)
Arthralgia	関節痛	7 (4.9%)	6 (9.7%)	1 (1.3%)
Arthritis	関節炎	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Arthropathy	関節障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Back pain	背部痛	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Bone cyst	骨嚢腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1　TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (12.0%)	12 (19.4%)	5 (6.3%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Headache	頭痛	8 (5.6%)	3 (4.8%)	5 (6.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Loss of consciousness	意識消失	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Syncope	失神	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	9 (6.3%)	5 (8.1%)	4 (5.0%)
Anxiety	不安	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Depression	うつ病	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hallucination	幻覚	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Insomnia	不眠症	5 (3.5%)	1 (1.6%)	4 (5.0%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1 TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Haematuria	血尿	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (10.6%)	10 (16.1%)	5 (6.3%)
Asthma	喘息	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cough	咳嗽	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Nasal disorder	鼻部障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 1 TEAE の発現割合（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (9.2%)	4 (6.5%)	9 (11.3%)
Acne	ざ瘡	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Cold sweat	冷汗	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
Pruritus	そう痒症	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash	発疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Social circumstances	社会環境	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vascular disorders	血管障害	7 (4.9%)	7 (11.3%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hypertension	高血圧	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Notes: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source : 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/4

表 2.7.4.7- 2　治験薬と関連のある TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Headache	頭痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 2 治験薬と関連のある TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Notes: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source : 5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/6

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		MILD	51 (35.9%)	21 (33.9%)	30 (37.5%)
		MODERATE	35 (24.6%)	23 (37.1%)	12 (15.0%)
		SEVERE	12 (8.5%)	10 (16.1%)	2 (2.5%)
		Total	98 (69.0%)	54 (87.1%)	44 (55.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	7 (4.9%)	6 (9.7%)	1 (1.3%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Bradycardia	徐脈	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Palpitations	動悸	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Tachycardia	頻脈	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Phimosis	包茎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Ear pain	耳痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vertigo	回転性めまい	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Eye disorders	眼障害	MILD	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Blindness transient	一過性失明	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Eye pain	眼痛	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Vision blurred	霧視	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Visual impairment	視力障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	23 (16.2%)	15 (24.2%)	8 (10.0%)
		MODERATE	10 (7.0%)	7 (11.3%)	3 (3.8%)
		Total	33 (23.2%)	22 (35.5%)	11 (13.8%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Abdominal pain	腹痛	MILD	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		Total	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Anal fissure	裂肛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Constipation	便秘	MILD	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
		Total	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
Dental caries	齲歯	MILD	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		MODERATE	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0
Diarrhoea	下痢	MILD	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
		Total	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Dyspepsia	消化不良	MILD	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)
		Total	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Food poisoning	食中毒	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastritis	胃炎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Gingival pain	歯肉痛	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	MILD	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0
Toothache	歯痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	5 (3.5%)	2 (3.2%)	3 (3.8%)
		Total	6 (4.2%)	3 (4.8%)	3 (3.8%)
Vomiting	嘔吐	MILD	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
		Total	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)
		MODERATE	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	15 (10.6%)	12 (19.4%)	3 (3.8%)
Asthenia	無力症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Chest pain	胸痛	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		MODERATE	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0
Fatigue	疲労	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Malaise	倦怠感	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pyrexia	発熱	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Spinal pain	脊椎痛	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MILD	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
Biliary colic	胆道仙痛	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cholelithiasis	胆石症	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Immune system disorders	免疫系障害	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Allergy to metals	金属アレルギー	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	43 (30.3%)	23 (37.1%)	20 (25.0%)
		MODERATE	15 (10.6%)	10 (16.1%)	5 (6.3%)
		Total	58 (40.8%)	33 (53.2%)	25 (31.3%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Bronchitis	気管支炎	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		MODERATE	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		Total	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Ear infection	耳感染	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Erysipelas	丹毒	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Eye infection	眼感染	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hordeolum	麦粒腫	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Infected fistula	感染性瘻孔	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	MILD	9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)
		MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	10 (7.0%)	6 (9.7%)	4 (5.0%)
Measles	麻疹	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	22 (15.5%)	12 (19.4%)	10 (12.5%)
		MODERATE	5 (3.5%)	2 (3.2%)	3 (3.8%)
		Total	27 (19.0%)	14 (22.6%)	13 (16.3%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Paronychia	爪囲炎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Pyospermia	膿精液症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Respiratory tract infection	気道感染	MODERATE	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Skin infection	皮膚感染	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
Tooth abscess	歯膿瘍	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tooth infection	歯感染	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	9 (6.3%)	6 (9.7%)	3 (3.8%)
		MODERATE	5 (3.5%)	2 (3.2%)	3 (3.8%)
		Total	14 (9.9%)	8 (12.9%)	6 (7.5%)
Viral infection	ウイルス感染	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
		MODERATE	7 (4.9%)	5 (8.1%)	2 (2.5%)
		SEVERE	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
		Total	16 (11.3%)	12 (19.4%)	4 (5.0%)
Contusion	挫傷	MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Hand fracture	手骨折	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Head injury	頭部損傷	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	3 (2.1%)	1 (1.6%)	2 (2.5%)
Injury	損傷	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Limb injury	四肢損傷	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	MILD	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		Total	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Road traffic accident	交通事故	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Wound	創傷	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Wound secretion	創部分泌	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Investigations	臨床検査	MILD	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
		MODERATE	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	7 (4.9%)	5 (8.1%)	2 (2.5%)

表 2.7.4.7- 3　重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	MILD	8 (5.6%)	8 (12.9%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	9 (6.3%)	9 (14.5%)	0
Dehydration	脱水	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Obesity	肥満	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	9 (6.3%)	8 (12.9%)	1 (1.3%)
		MODERATE	8 (5.6%)	7 (11.3%)	1 (1.3%)
		SEVERE	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0
		Total	21 (14.8%)	19 (30.6%)	2 (2.5%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Arthralgia	関節痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)
		SEVERE	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	7 (4.9%)	6 (9.7%)	1 (1.3%)
Arthritis	関節炎	SEVERE	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Arthropathy	関節障害	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Back pain	背部痛	MILD	4 (2.8%)	3 (4.8%)	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Bone cyst	骨嚢腫	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Groin pain	鼠径部痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	SEVERE	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Joint swelling	関節腫脹	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Myalgia	筋肉痛	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Haemangioma	血管腫	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	MILD	9 (6.3%)	7 (11.3%)	2 (2.5%)
		MODERATE	7 (4.9%)	4 (6.5%)	3 (3.8%)
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	17 (12.0%)	12 (19.4%)	5 (6.3%)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Dysgeusia	味覚異常	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Epilepsy	てんかん	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Headache	頭痛	MILD	4 (2.8%)	2 (3.2%)	2 (2.5%)
		MODERATE	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)
		Total	8 (5.6%)	3 (4.8%)	5 (6.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Loss of consciousness	意識消失	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Syncope	失神	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cephalhaematoma	頭血腫	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)
		MODERATE	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		SEVERE	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		Total	9 (6.3%)	5 (8.1%)	4 (5.0%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Anxiety	不安	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Depression	うつ病	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Hallucination	幻覚	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Insomnia	不眠症	MILD	4 (2.8%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)
		MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	5 (3.5%)	1 (1.6%)	4 (5.0%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MILD	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
		MODERATE	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		Total	5 (3.5%)	4 (6.5%)	1 (1.3%)
Haematuria	血尿	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Proteinuria	蛋白尿	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Breast pain	乳房痛	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Epididymitis	精巣上体炎	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	12 (8.5%)	9 (14.5%)	3 (3.8%)
		MODERATE	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		SEVERE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	15 (10.6%)	10 (16.1%)	5 (6.3%)
Asthma	喘息	MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		SEVERE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
Bronchospasm	気管支痙攣	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cough	咳嗽	MILD	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
		Total	6 (4.2%)	5 (8.1%)	1 (1.3%)
Dry throat	咽喉乾燥	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Nasal congestion	鼻閉	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Nasal disorder	鼻部障害	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	MILD	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
		Total	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Respiratory disorder	呼吸障害	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	10 (7.0%)	2 (3.2%)	8 (10.0%)
		MODERATE	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
		Total	13 (9.2%)	4 (6.5%)	9 (11.3%)
Acne	ざ瘡	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Maximum Intensity	Pooled N=142 (100%)	Study 12954 N=62 (100%)	Study 14319 N=80 (100%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Cold sweat	冷汗	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	MILD	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
		Total	2 (1.4%)	0	2 (2.5%)
Pruritus	そう痒症	MILD	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	3 (2.1%)	2 (3.2%)	1 (1.3%)
Psoriasis	乾癬	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash	発疹	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Skin erosion	皮膚びらん	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)

表 2.7.4.7- 3 重症度別の TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		Maximum Intensity	BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
		Total	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Social circumstances	社会環境	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	SEVERE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Vascular disorders	血管障害	MILD	6 (4.2%)	6 (9.7%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	7 (4.9%)	7 (11.3%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Flushing	潮紅	MILD	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Hypertension	高血圧	MILD	4 (2.8%)	4 (6.5%)	0
		MODERATE	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
		Total	5 (3.5%)	5 (8.1%)	0

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same AE in one individual.
Source : 5.3.5.3.2 IA_Safety /Table 1.3.2/9

表 2.7.4.7- 4　重篤な TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		14 (9.9%)	12 (19.4%)	2 (2.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.1%)	3 (4.8%)	0
Chest pain	胸痛	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Injury	損傷	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 4 重篤な TEAE（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=142 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=80 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.4%)	2 (3.2%)	0
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Asthma	喘息	1 (0.7%)	0	1 (1.3%)
Social circumstances	社会環境	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.7%)	1 (1.6%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Notes: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source : 5.3.5.3.2 IA_Safety /Table 1.3.2/5

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Age Group: <18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=20 (100%)	 Study 12954 N=10 (100%)	 Study 14319 N=10 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		15 (75.0%)	8 (80.0%)	7 (70.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Phimosis	包茎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Eye disorders	眼障害	4 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (10.0%)
Blindness transient	一過性失明	2 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Eye pain	眼痛	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Vision blurred	霧視	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Visual impairment	視力障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (20.0%)	4 (40.0%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Constipation	便秘	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Food poisoning	食中毒	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Nausea	悪心	2 (10.0%)	2 (20.0%)	0
Vomiting	嘔吐	3 (15.0%)	3 (30.0%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: <18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=20 (100%)	 Study 12954 N=10 (100%)	 Study 14319 N=10 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (15.0%)	3 (30.0%)	0
Chest pain	胸痛	2 (10.0%)	2 (20.0%)	0
Malaise	倦怠感	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (45.0%)	3 (30.0%)	6 (60.0%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Influenza	インフルエンザ	2 (10.0%)	0	2 (20.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Paronychia	爪囲炎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (25.0%)	3 (30.0%)	2 (20.0%)
Contusion	挫傷	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Head injury	頭部損傷	2 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (10.0%)	2 (20.0%)	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Dehydration	脱水	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: <18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=20 (100%)	 Study 12954 N=10 (100%)	 Study 14319 N=10 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Arthritis	関節炎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (25.0%)	4 (40.0%)	1 (10.0%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Headache	頭痛	1 (5.0%)	0	1 (10.0%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Anxiety	不安	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Depression	うつ病	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Hallucination	幻覚	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Insomnia	不眠症	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: <18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=20 (100%)	 Study 12954 N=10 (100%)	 Study 14319 N=10 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0%)	2 (20.0%)	0
Cough	咳嗽	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (10.0%)	2 (20.0%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	1 (5.0%)	1 (10.0%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	 Study 12954 N=52 (100%)	 Study 14319 N=70 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		83 (68.0%)	46 (88.5%)	37 (52.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	7 (5.7%)	6 (11.5%)	1 (1.4%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Palpitations	動悸	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Ear pain	耳痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	 Study 12954 N=52 (100%)	 Study 14319 N=70 (100%)
Eye disorders	眼障害	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	29 (23.8%)	18 (34.6%)	11 (15.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Anal fissure	裂肛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Constipation	便秘	3 (2.5%)	1 (1.9%)	2 (2.9%)
Dental caries	齲歯	5 (4.1%)	5 (9.6%)	0
Diarrhoea	下痢	4 (3.3%)	3 (5.8%)	1 (1.4%)
Dyspepsia	消化不良	4 (3.3%)	1 (1.9%)	3 (4.3%)
Gastritis	胃炎	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nausea	悪心	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Toothache	歯痛	6 (4.9%)	3 (5.8%)	3 (4.3%)
Vomiting	嘔吐	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=52 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=70 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	12 (9.8%)	9 (17.3%)	3 (4.3%)
Asthenia	無力症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Chest pain	胸痛	3 (2.5%)	3 (5.8%)	0
Fatigue	疲労	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (3.3%)	2 (3.8%)	2 (2.9%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Cholelithiasis	胆石症	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Allergy to metals	金属アレルギー	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=52 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=70 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	49 (40.2%)	30 (57.7%)	19 (27.1%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Bronchitis	気管支炎	3 (2.5%)	3 (5.8%)	0
Ear infection	耳感染	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.6%)	6 (11.5%)	2 (2.9%)
Measles	麻疹	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	26 (21.3%)	14 (26.9%)	12 (17.1%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	5 (4.1%)	4 (7.7%)	1 (1.4%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Pyospermia	膿精液症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	3 (2.5%)	2 (3.8%)	1 (1.4%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (8.2%)	6 (11.5%)	4 (5.7%)

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=52 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=70 (100%)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	11 (9.0%)	9 (17.3%)	2 (2.9%)
Hand fracture	手骨折	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Head injury	頭部損傷	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Injury	損傷	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Procedural pain	処置による疼痛	3 (2.5%)	3 (5.8%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Wound	創傷	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Investigations	臨床検査	7 (5.7%)	5 (9.6%)	2 (2.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	 Study 12954 N=52 (100%)	 Study 14319 N=70 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (6.6%)	8 (15.4%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Obesity	肥満	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	20 (16.4%)	18 (34.6%)	2 (2.9%)
Arthralgia	関節痛	6 (4.9%)	5 (9.6%)	1 (1.4%)
Arthritis	関節炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Arthropathy	関節障害	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Back pain	背部痛	5 (4.1%)	4 (7.7%)	1 (1.4%)
Bone cyst	骨嚢腫	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (2.5%)	3 (5.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=52 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=70 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	12 (9.8%)	8 (15.4%)	4 (5.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Headache	頭痛	7 (5.7%)	3 (5.8%)	4 (5.7%)
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Syncope	失神	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	8 (6.6%)	4 (7.7%)	4 (5.7%)
Anxiety	不安	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Depression	うつ病	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Insomnia	不眠症	4 (3.3%)	0	4 (5.7%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=52 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=70 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (4.1%)	4 (7.7%)	1 (1.4%)
Haematuria	血尿	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.6%)	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (10.7%)	8 (15.4%)	5 (7.1%)
Asthma	喘息	2 (1.6%)	0	2 (2.9%)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Cough	咳嗽	5 (4.1%)	4 (7.7%)	1 (1.4%)
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Nasal disorder	鼻部障害	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.6%)	2 (3.8%)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0

表 2.7.4.7- 5　年齢区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Age Group: >=18 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=122 (100%)	 Study 12954 N=52 (100%)	 Study 14319 N=70 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (10.7%)	4 (7.7%)	9 (12.9%)
Acne	ざ瘡	2 (1.6%)	0	2 (2.9%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Cold sweat	冷汗	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (1.6%)	0	2 (2.9%)
Pruritus	そう痒症	3 (2.5%)	2 (3.8%)	1 (1.4%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Rash	発疹	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Skin erosion	皮膚びらん	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.8%)	0	1 (1.4%)
Social circumstances	社会環境	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Vascular disorders	血管障害	7 (5.7%)	7 (13.5%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.8%)	1 (1.9%)	0
Hypertension	高血圧	5 (4.1%)	5 (9.6%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Notes: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source : 5.3.5.3.2 IA_Safety /Table 1.3.2/12

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）

Geographical region: Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=32 (100%)	 Study 12954 N=0 (100%)	 Study 14319 N=32 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		17 (53.1%)	0	17 (53.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Palpitations	動悸	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (15.6%)	0	5 (15.6%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Constipation	便秘	2 (6.3%)	0	2 (6.3%)
Diarrhoea	下痢	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Toothache	歯痛	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3%)	0	2 (6.3%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Fatigue	疲労	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=32 (100%)	 Study 12954 N=0 (100%)	 Study 14319 N=32 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (31.3%)	0	10 (31.3%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	8 (25.0%)	0	8 (25.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Tonsillitis	扁桃炎	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Head injury	頭部損傷	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Headache	頭痛	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (9.4%)	0	3 (9.4%)
Insomnia	不眠症	3 (9.4%)	0	3 (9.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=32 (100%)	 Study 12954 N=0 (100%)	 Study 14319 N=32 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3%)	0	2 (6.3%)
Asthma	喘息	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Cough	咳嗽	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (18.8%)	0	6 (18.8%)
Acne	ざ瘡	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Cold sweat	冷汗	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Skin erosion	皮膚びらん	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=48 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		81 (73.6%)	54 (87.1%)	27 (56.3%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	6 (5.5%)	6 (9.7%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Palpitations	動悸	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Phimosis	包茎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Ear pain	耳痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6 地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Eye disorders	眼障害	6 (5.5%)	5 (8.1%)	1 (2.1%)
Blindness transient	一過性失明	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Eye pain	眼痛	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Vision blurred	霧視	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Visual impairment	視力障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28 (25.5%)	22 (35.5%)	6 (12.5%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	3 (2.7%)	3 (4.8%)	0
Abdominal pain	腹痛	3 (2.7%)	3 (4.8%)	0
Anal fissure	裂肛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Constipation	便秘	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Dental caries	齲歯	5 (4.5%)	5 (8.1%)	0
Diarrhoea	下痢	4 (3.6%)	4 (6.5%)	0
Dyspepsia	消化不良	4 (3.6%)	1 (1.6%)	3 (6.3%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Gastritis	胃炎	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Nausea	悪心	4 (3.6%)	4 (6.5%)	0
Toothache	歯痛	5 (4.5%)	3 (4.8%)	2 (4.2%)
Vomiting	嘔吐	4 (3.6%)	4 (6.5%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (11.8%)	12 (19.4%)	1 (2.1%)
Asthenia	無力症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Chest pain	胸痛	5 (4.5%)	5 (8.1%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Malaise	倦怠感	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (2.7%)	2 (3.2%)	1 (2.1%)
Biliary colic	胆道仙痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Allergy to metals	金属アレルギー	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	48 (43.6%)	33 (53.2%)	15 (31.3%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Bronchitis	気管支炎	4 (3.6%)	3 (4.8%)	1 (2.1%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Ear infection	耳感染	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Eye infection	眼感染	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Influenza	インフルエンザ	10 (9.1%)	6 (9.7%)	4 (8.3%)
Measles	麻疹	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	19 (17.3%)	14 (22.6%)	5 (10.4%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	5 (4.5%)	5 (8.1%)	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Pyospermia	膿精液症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=48 (100%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	13 (11.8%)	8 (12.9%)	5 (10.4%)
Viral infection	ウイルス感染	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	15 (13.6%)	12 (19.4%)	3 (6.3%)
Contusion	挫傷	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Hand fracture	手骨折	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Head injury	頭部損傷	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Injury	損傷	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	3 (2.7%)	3 (4.8%)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Wound	創傷	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	 Study 12954 N=62 (100%)	 Study 14319 N=48 (100%)
Investigations	臨床検査	6 (5.5%)	5 (8.1%)	1 (2.1%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	9 (8.2%)	9 (14.5%)	0
Dehydration	脱水	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Obesity	肥満	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (19.1%)	19 (30.6%)	2 (4.2%)
Arthralgia	関節痛	7 (6.4%)	6 (9.7%)	1 (2.1%)
Arthritis	関節炎	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Arthropathy	関節障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Back pain	背部痛	5 (4.5%)	4 (6.5%)	1 (2.1%)
Bone cyst	骨嚢腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (2.7%)	3 (4.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	16 (14.5%)	12 (19.4%)	4 (8.3%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Headache	頭痛	7 (6.4%)	3 (4.8%)	4 (8.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Loss of consciousness	意識消失	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Syncope	失神	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	6 (5.5%)	5 (8.1%)	1 (2.1%)
Anxiety	不安	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Depression	うつ病	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Hallucination	幻覚	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Insomnia	不眠症	2 (1.8%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (3.6%)	4 (6.5%)	0
Haematuria	血尿	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (11.8%)	10 (16.1%)	3 (6.3%)
Asthma	喘息	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Cough	咳嗽	5 (4.5%)	5 (8.1%)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.7%)	3 (4.8%)	0
Nasal disorder	鼻部障害	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (1.8%)	2 (3.2%)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4.7- 6　地理的区分による TEAE の部分集団解析（試験 12954、試験 14319 及び両試験の併合解析）（SAF）（続き）

Geographical region: non-Asia

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 15.1		BAY 81-8973 Pooled N=110 (100%)	BAY 81-8973 Study 12954 N=62 (100%)	BAY 81-8973 Study 14319 N=48 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (6.4%)	4 (6.5%)	3 (6.3%)
Acne	ざ瘡	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.9%)	0	1 (2.1%)
Pruritus	そう痒症	3 (2.7%)	2 (3.2%)	1 (2.1%)
Psoriasis	乾癬	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Rash	発疹	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Social circumstances	社会環境	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Vascular disorders	血管障害	7 (6.4%)	7 (11.3%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.9%)	1 (1.6%)	0
Hypertension	高血圧	5 (4.5%)	5 (8.1%)	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Notes: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.

Source：5.3.5.3.2 IA_Safety/Table 1.3.2/13

表 2.7.4.7- 7 試験 12954 の Pre-tratment において SAE を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
	100010007	GERMANY	WHITE	M	37	Abdominal distension 腹部膨満	MILD	No	No	.	5	No	NONE	RESOLVED
						Abdominal distension 腹部膨満	MILD	No	No	30	4	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Constipation 便秘	MILD	No	No	35	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Constipation 便秘	MILD	No	No	35		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Dyspepsia 消化不良	MILD	No	No	31	1	No	NONE	RESOLVED
						Dyspepsia 消化不良	MILD	No	No	29	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Malaise 倦怠感	MILD	No	No	31	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Nausea 悪心	MILD	No	No	29	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Nausea 悪心	MILD	No	No	32	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

表 2.7.4.7- 7 試験 12954 の Pre-tratment において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
	140020001	UNITED STATES	HISPANIC	M	14	Abdominal discomfort 腹部不快感	MILD	No	No	.	1	Yes	OTHER	RESOLVED
						Dizziness 浮動性めまい	MILD	No	No	.	1	No	OTHER	RESOLVED
						Gastritis viral ウイルス性胃炎	MILD	No	No	.	2	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Haemarthrosis 出血性関節症	MILD	Yes	No	.	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED
	180010003	POLAND	WHITE	M	22	Injury 損傷	MODERATE	No	No	35		No	OTHER	IMPROVED

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Listing 14/1

表 2.7.4.7- 8 試験 12954 の Part A において SAE を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
Kogenate FS	390010018	ISRAEL	WHITE	M	61	Monocytosis 単球増加症	MILD	0	1	2	10		NONE	RESOLVED
	650010002	HONGKONG	ASIAN	M	37	Abdominal discomfort 腹部不快感	MODERATE	0	0	13	12		REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Haematuria 血尿	MILD	1	0	14	8		REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pneumonia 肺炎	MILD	1	0	18	7		REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set

Source : 5.3.5.1.3 12954_Additional/Listing 14/1

表 2.7.4.7- 9 試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
CS/ADJ	120020001	UNITED KINGDOM	WHITE	M	41	Ear infection 耳感染	MODERATE	No	Yes	31	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Ear pain 耳痛	MILD	No	Yes	24	8	No	NONE	RESOLVED
	140020001	UNITED STATES	HISPANIC	M	14	Phimosis 包茎	MILD	No	Yes	158	370	No	NONE	RESOLVED
	180010002	POLAND	WHITE	M	34	Bronchitis 気管支炎	MODERATE	No	Yes	116	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pharyngitis 咽頭炎	MODERATE	No	Yes	109	7	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	WORSENED
						Pharyngitis 咽頭炎	MODERATE	No	Yes	160	6	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	240020002	SPAIN	WHITE	M	16	Cephalhaematoma 頭血腫	MODERATE	Yes	Yes	15	4	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Post-traumatic pain 外傷後疼痛	MODERATE	No	Yes	15	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Road traffic accident 交通事故	MODERATE	No	Yes	15	31	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

表 2.7.4.7- 9 試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
	350010001	DENMARK	WHITE	M	47	Arthralgia 関節痛	MILD	No	Yes	103	8	No	OTHER	RESOLVED
	350010004	DENMARK	WHITE	M	51	Erysipelas 丹毒	MILD	No	Yes	98	9	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Erysipelas 丹毒	MODERATE	Yes	Yes	90	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Hypertension 高血圧	MILD	No	Yes	183	92	No	OTHER	RESOLVED
						Hypokalaemia 低カリウム血症	MILD	No	Yes	93	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Wound 創傷	MODERATE	No	Yes	132	153	No	NONE	RESOLVED
	390010002	ISRAEL	WHITE	M	51	Anxiety 不安	SEVERE	No	Yes	18	166	No	NONE	IMPROVED
						Chest pain 胸痛	MILD	No	Yes	18	8	No	OTHER	WORSENED
						Chest pain 胸痛	MODERATE	Yes	Yes	25	2	No	NONE	RESOLVED
						Headache 頭痛	MILD	No	Yes	18	9	No	NONE	RESOLVED

表 2.7.4.7- 9 試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Spinal column stenosis 脊柱管狭窄症	MILD	No	Yes	107		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
	390010007	ISRAEL	WHITE	M	37	Dental caries 齲歯	MILD	No	Yes	179	79	No	OTHER	RESOLVED
	390010015	ISRAEL	WHITE	M	35	Miscarriage of partner パートナーの自然流産	SEVERE	Yes	Yes	5	1	No	NONE	RESOLVED
						Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	MILD	No	Yes	19	33	No	NONE	RESOLVED
CS/EP	120020001	UNITED KINGDOM	WHITE	M	41	Ear infection 耳感染	MODERATE	No	Yes	85	9	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Ear infection 耳感染	MODERATE	No	Yes	99	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Ear pain 耳痛	MILD	No	Yes	140	12	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Eye infection 眼感染	MILD	No	Yes	92	15	No	NONE	RESOLVED
						Myalgia 筋肉痛	MILD	No	Yes	61		No	NONE	UNCHANGED
						Tooth infection 歯感染	MODERATE	No	Yes	25	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

表 2.7.4.7- 9 試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Toothache 歯痛	MODERATE	No	Yes	21	5	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	180010002	POLAND	WHITE	M	34	Acute tonsillitis 急性扁桃炎	MILD	No	Yes	60	10	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Arthralgia 関節痛	MODERATE	No	Yes	168	7	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pharyngitis 咽頭炎	MILD	No	Yes	98	5	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pharyngitis bacterial 細菌性咽頭炎	MODERATE	No	Yes	172	7	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	180010003	POLAND	WHITE	M	22	Hand fracture 手骨折	MILD	No	Yes	181	15	No	OTHER	RESOLVED
						Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	MILD	No	Yes	174	5	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	350010001	DENMARK	WHITE	M	47	Back pain 背部痛	MILD	No	Yes	71	30	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Flushing 潮紅	MILD	No	Yes	1	1	Yes	NONE	RESOLVED
						Flushing 潮紅	MILD	No	Yes	5	1	Yes		RESOLVED

表 2.7.4.7- 9 試験 12954 の Part B において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Pain in extremity 四肢痛	MILD	No	Yes	50	21	No	OTHER	RESOLVED
						Synovial cyst 滑液嚢腫	MILD	No	Yes	86	32	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Viral infection ウイルス感染	MILD	No	Yes	30	4	No	NONE	RESOLVED
	350010004	DENMARK	WHITE	M	51	Nephrolithiasis 腎結石症	MILD	No	Yes	110		No	OTHER	UNCHANGED
	390010007	ISRAEL	WHITE	M	37	Neuropathy peripheral 末梢性ニューロパチー	MODERATE	No	Yes	123	81	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	WORSENED
						Procedural pain 処置による疼痛	MILD	No	Yes	74	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	390010015	ISRAEL	WHITE	M	35	Hypertriglyceridaemia 高トリグリセリド血症	MILD	No	Yes	192		No	OTHER	UNCHANGED

AE = Adverse event, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set

Source : 5.3.5.1.3 12954_Additional /Listing 14/1

表 2.7.4.7- 10　試験 12954 の Part C において SAE を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
CS/EP	100010007	GERMANY	WHITE	M	37	Ascites 腹水	MODERATE	Yes	Yes	8	36	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Device related infection 医療機器関連感染	MODERATE	No	Yes	19	2	No	OTHER	RESOLVED
						Dyspepsia 消化不良	MILD	No	Yes	22	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Nausea 悪心	MILD	No	Yes	7	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Nausea 悪心	MILD	No	Yes	13	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pleural effusion 胸水	MODERATE	No	Yes	19	46	No	OTHER	RESOLVED

AE = Adverse event, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Listing 14/1

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
CS/EP	100010001	GERMANY	WHITE	M	25	Compartment syndrome コンパートメント症候群	MODERATE	No	Yes	343		No	OTHER	UNCHANGED
						Compartment syndrome コンパートメント症候群	SEVERE	Yes	Yes	323	20	No	OTHER	IMPROVED
	120020001	UNITED KINGDOM	WHITE	M	41	Arthralgia 関節痛	MILD	No	Yes	144		No	NONE	UNCHANGED
						Arthralgia 関節痛	MODERATE	No	Yes	76	69	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Arthralgia 関節痛	SEVERE	Yes	Yes	74	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Bradycardia 徐脈	MILD	No	Yes	70	1	No	NONE	RESOLVED
						Dental caries 齲歯	MILD	No	Yes	43	48	No	NONE	RESOLVED
						Depressed mood 抑うつ気分	MODERATE	No	Yes	.		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Influenza インフルエンザ	MILD	No	Yes	29	24	No	NONE	RESOLVED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Joint range of motion decreased 関節可動域低下	MODERATE	No	Yes	76	69	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Joint range of motion decreased 関節可動域低下	SEVERE	Yes	Yes	74	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Joint swelling 関節腫脹	MODERATE	No	Yes	70	75	No	NONE	RESOLVED
						Nausea 悪心	MILD	No	Yes	70	1	No	NONE	RESOLVED
						Syncope 失神	MILD	No	Yes	70	1	No	NONE	RESOLVED
						Tooth infection 歯感染	MODERATE	No	Yes	141	6	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Wound secretion 創部分泌	MILD	No	Yes	70	3	No	NONE	RESOLVED
	140020001	UNITED STATES	HISPANIC	M	14	Anxiety 不安	MODERATE	No	Yes	24		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Constipation 便秘	MILD	No	Yes	29		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Depression うつ病	SEVERE	No	Yes	24		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Hallucination 幻覚	MILD	No	Yes	320		No	NONE	UNCHANGED
						Hallucination, auditory 幻聴	MILD	No	Yes	96		No	NONE	IMPROVED
						Insomnia 不眠症	MILD	No	Yes	25		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Nasal congestion 鼻閉	MILD	No	Yes	.		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Periodic limb movement disorder 周期性四肢運動障害	MILD	No	Yes	158		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Pharyngitis 咽頭炎	MILD	No	Yes	306		No	NONE	UNCHANGED
						Rhinitis allergic アレルギー性鼻炎	MILD	No	Yes	306		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Suicidal ideation 自殺念慮	MODERATE	Yes	Yes	24	15	No	OTHER	RESOLVED
						Suicidal ideation 自殺念慮	MODERATE	Yes	Yes	104	14	No	NONE	RESOLVED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Upper airway resistance syndrome 上気道抵抗症候群	MILD	No	Yes	158		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Upper respiratory tract infection 上気道感染	MILD	No	Yes	299	6	No	NONE	RESOLVED
						Vision blurred 霧視	MILD	No	Yes	131		No	NONE	UNCHANGED
	180010002	POLAND	WHITE	M	34	Chest pain 胸痛	SEVERE	No	Yes	51	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	WORSENED
						Cholelithiasis 胆石症	MILD	No	Yes	57		No	NONE	UNCHANGED
						Constipation 便秘	MILD	No	Yes	266	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Epilepsy てんかん	MODERATE	No	Yes	193		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Epilepsy てんかん	SEVERE	Yes	Yes	192	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED
						Gastritis 胃炎	MILD	No	Yes	58	19	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Hyperlipidaemia 高脂血症	MODERATE	No	Yes	267		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Hypothyroidism 甲状腺機能低下症	MILD	No	Yes	62		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Loss of consciousness 意識消失	SEVERE	Yes	Yes	118	10	No	OTHER	RESOLVED
						Pharyngitis bacterial 細菌性咽頭炎	MODERATE	No	Yes	192	8	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Somatoform disorder 身体表現性障害	MODERATE	No	Yes	63		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED
						Somatoform disorder 身体表現性障害	SEVERE	Yes	Yes	54	9	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED
						Spinal pain 脊椎痛	SEVERE	Yes	Yes	264	6	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Spinal pain 脊椎痛	SEVERE	No	Yes	257	7	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	WORSENED
	180010003	POLAND	WHITE	M	22	Hypertension 高血圧	MILD	No	Yes	13		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED
						Injury 損傷	SEVERE	Yes	Yes	11	24	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	IMPROVED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Tachycardia 頻脈	MILD	No	Yes	21	2	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	240020002	SPAIN	WHITE	M	16	Ligament sprain 靭帯捻挫	MILD	No	Yes	343	4	No	NONE	RESOLVED
	350010001	DENMARK	WHITE	M	47	Chest pain 胸痛	MODERATE	Yes	Yes	162	1	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pain in extremity 四肢痛	MILD	No	Yes	156	13	No	OTHER	RESOLVED
						Synovial cyst 滑液嚢腫	MILD	No	Yes	168	20	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	350010004	DENMARK	WHITE	M	51	Infected fistula 感染性瘻孔	MILD	No	Yes	99		No	OTHER	UNCHANGED
	390010002	ISRAEL	WHITE	M	51	Anxiety 不安	MILD	No	Yes	14	173	No	NONE	RESOLVED
	390010007	ISRAEL	WHITE	M	37	Peripheral sensory neuropathy 末梢性感覚ニューロパチー	MODERATE	Yes	Yes	14	81	No	OTHER	IMPROVED
						Peripheral sensory neuropathy 末梢性感覚ニューロパチー	MODERATE	No	Yes	94		No	NONE	UNCHANGED

表 2.7.4.7- 11 試験 12954 の継続投与期間において SAE を発現した被験者一覧（SAF）（続き）

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/ Intensity	Serious Event	Period Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
						Toothache 歯痛	MILD	No	Yes	286	2	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
	390010015	ISRAEL	WHITE	M	35	Abdominal discomfort 腹部不快感	MILD	No	Yes	.		No	OTHER	UNCHANGED
						Viral infection ウイルス感染	MILD	No	Yes	89	5	No	STUDY DRUG DISCONTINUED AND RESTARTED	RESOLVED
	390010018	ISRAEL	WHITE	M	61	Acute myocardial infarction 急性心筋梗塞	SEVERE	Yes	Yes	29	11	Yes	STUDY DRUG DISCONTINUED PERMANENTLY	RESOLVED

AE = Adverse event, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Listing 14/1

表 2.7.4.7- 12 試験 14319 において SAE を発現した被験者一覧 (SAF)

Treatment Group	Subject Number	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent Flag	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
On-Demand	370010104	SOUTH AFRICA	BLACK	MALE	33	Asthma 喘息	MODERATE	No	Yes	139		No	REMEDIAL DRUG THERAPY	UNCHANGED
						Asthma 喘息	MODERATE	No	Yes	67	1	No	NONE	WORSENED
						Asthma 喘息	SEVERE	Yes	Yes	68	4	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Pruritus そう痒症	MILD	No	Yes	29	1		NONE	RESOLVED
						Toothache 歯痛	MODERATE	No	Yes	1	3	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
Low Dose Prophylaxis	510010001	RUSSIA	WHITE	MALE	27	Gastric ulcer haemorrhage 出血性胃潰瘍	MODERATE	Yes	No	-14	10	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Haemorrhagic anaemia 出血性貧血	MODERATE	No	No	-13	100	No	OTHER	RESOLVED
High Dose Prophylaxis	540020004	CHINA	ASIAN	MALE	21	Head injury 頭部損傷	SEVERE	Yes	Yes	103	10	No	REMEDIAL DRUG THERAPY	RESOLVED
						Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	MILD	No	Yes	184	9	No	NONE	RESOLVED

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set
Source : 5.3.5.2.2 14319_Additional /Listing 14/1

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400140060001	UNITED STATES	WHITE	Male	11 Y	Pain in extremity 四肢痛	MODERATE	NO	YES	32	17	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Oedema peripheral 末梢性浮腫	MILD	NO	YES	32	9	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Infusion site swelling 注入部位腫脹	MILD	NO	YES	55	3	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Headache 頭痛	MODERATE	NO	YES	55	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Excoriation 擦過傷	MILD	NO	YES	54	17	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Arthralgia 関節痛	MODERATE	NO	YES	89	8	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Joint swelling 関節腫脹	MILD	NO	YES	89	8	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Photophobia 羞明	MODERATE	NO	YES	55	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Vomiting 嘔吐	MODERATE	NO	YES	148	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Dehydration 脱水	MILD	NO	YES	152	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Diarrhoea 下痢	MODERATE	NO	YES	148	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Diarrhoea 下痢	MILD	NO	YES	157	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Gastroenteritis 胃腸炎	SEVERE	YES	YES	152	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Gastroenteritis 胃腸炎	MILD	NO	YES	153	3	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Perineal pain 会陰痛	MILD	NO	YES	168	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）（続き）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400180030002	POLAND	WHITE	Male	10 Y	Mental status changes 精神状態変化	MILD	YES	NO	-8	6	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Bronchitis 気管支炎	MILD	NO	NO	-10	13	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Abdominal pain 腹痛	MILD	NO	NO	-8	37	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Rhinitis 鼻炎	MILD	NO	YES	4.5	6	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Tooth extraction 抜歯	MILD	NO	YES	76	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Tooth extraction 抜歯	MILD	NO	YES	127	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Dental caries 齲歯	MODERATE	NO	YES	87	.	NO	DOSE NOT CHANGED	
13400220020002	ITALY	WHITE	Male	4 Y	Device malfunction 医療機器機能不良	.	YES	NO	-17	5	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Headache 頭痛	MILD	NO	YES	185	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Device related infection 医療機器関連感染	MODERATE	NO	YES	187	3	NO	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED / RESOLVED
					Vomiting 嘔吐	MILD	NO	YES	187	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Headache 頭痛	MILD	NO	YES	187	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Pruritus そう痒症	MILD	NO	YES	187	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）（続き）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400220030001	ITALY	WHITE	Male	6 Y	Tooth abscess 歯膿瘍	MODERATE	YES	YES	23	13	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED WITH SEQUELAE
					Gastrointestinal viral infection ウイルス性消化管感染	MODERATE	NO	YES	27	9	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Constipation 便秘	MILD	NO	YES	29	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Anaemia 貧血	MODERATE	NO	YES	24	133	NO	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
					Tooth abscess 歯膿瘍	MILD	NO	YES	21	2	NO	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
					Tooth abscess 歯膿瘍	MODERATE	NO	YES	41	12	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Dental cleaning 歯牙清掃	MILD	YES	YES	72	4	NO	DOSE INCREASED	RECOVERED / RESOLVED
					Tracheitis 気管炎	MILD	NO	YES	52	.	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Fatigue 疲労	MILD	NO	YES	161	17	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Anaemia 貧血	SEVERE	NO	YES	157	35	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Anaemia 貧血	MODERATE	NO	YES	192	.	NO	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）（続き）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400350010002	DENMARK	WHITE	Male	4 Y	Central venous catheterization 中心静脈カテーテル留置	MODERATE	YES	NO	-20	3	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Pruritus そう痒症	MILD	NO	YES	-4	25	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Abdominal pain upper 上腹部痛	MILD	NO	YES	23	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Injury associated with device 医療機器関連損傷	MILD	NO	NO	-22	5	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
13400410010001	BULGARIA	WHITE	Male	7 Y	Rash 発疹	MILD	NO	YES	7.5	2	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Strabismus 斜視	MODERATE	NO	YES	50	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Rash 発疹	MILD	NO	YES	56	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Nervous system disorder 神経系障害	MODERATE	YES	YES	65	6	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED WITH SEQUELAE
					Toothache 歯痛	MILD	NO	YES	61	3	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Strabismus 斜視	MILD	NO	YES	59	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Strabismus 斜視	MILD	NO	YES	53	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Viral upper respiratory tract infection ウイルス性上気道感染	MODERATE	NO	YES	115	11	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）（続き）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400410010003	BULGARIA	WHITE	Male	10 Y	Viral infection ウイルス感染	MILD	NO	NO	-2	2	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Viral infection ウイルス感染	MILD	NO	YES	70	9	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Injection site haematoma 注射部位血腫	MILD	NO	YES	42	22	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Headache 頭痛	MILD	NO	YES	127	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Haemorrhagic anaemia 出血性貧血	MODERATE	YES	YES	127	15	NO	DOSE INCREASED	RECOVERED / RESOLVED
					Tooth extraction 抜歯	MILD	NO	YES	45	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Viral infection ウイルス感染	MODERATE	YES	YES	175	8	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Cough 咳嗽	MILD	NO	YES	202	5	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
13400410020002	BULGARIA	WHITE	Male	4 Y	Haemarthrosis 出血性関節症	MILD	YES	NO	-11	5	NO	NOT APPLICABLE	RECOVERED / RESOLVED
					Viral infection ウイルス感染	MILD	NO	YES	127	3	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED

表 2.7.4.7- 13 試験 13400 パート A において SAE を発現した被験者一覧（既治療例、SAF）（続き）

Unique Subject Identifier	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events Preferred Term (MedDRA version 15.1)	Severity/Intensity	Serious Event	Treatment Emergent	Relative Day of AE	Duration of AE	Related to Study Drug?	Action Taken with Study Treatment	Outcome of Adverse Event
13400570010002	LITHUANIA	WHITE	Male	6 Y	Cough 咳嗽	MILD	NO	YES	12	.	NO	DOSE NOT CHANGED	
					Haemarthrosis 出血性関節症	MILD	YES	NO	-23	1	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Limb injury 四肢損傷	MODERATE	NO	YES	152	.	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING / RESOLVING
					Hyperthermia 高熱	MODERATE	NO	YES	185	3	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Bacterial infection 細菌感染	MODERATE	YES	YES	186	2	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					White blood cell count increased 白血球数増加	MILD	NO	YES	190	6	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED
					Neutrophil count increased 好中球数増加	MILD	NO	YES	190	6	NO	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED / RESOLVED

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set
Source：5.3.5.2.4 13400_Additional/Listing 14/1

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 12954（報告書番号 A62366）
2.7.6.2	【国外試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 12954 の継続投与期間（補遺 1：報告書番号 PH-37225）
2.7.6.3	【国外試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 12954 と試験 14319 の併合解析（補遺 2：報告書番号 PH-37290）
2.7.6.4	【国際共同試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 14319（報告書番号 PH-37042）
2.7.6.5	【国際共同試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 14319（報告書番号 PH-37042）の部分集団解析（日本人集団／外国人集団）
2.7.6.6	【国外試験】小児重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験：試験 13400（報告書番号 A51496）

2.7.6.1 【国外試験】重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験12954（報告書番号A62366）

参照項目：5.3.5.1.1 A62366

2.7.6.1.1 試験計画

試験の標題：

治療歴のある重症血友病A患者を対象として、血漿タンパクを含まないショ糖添加遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤（BAY 81-8973）の薬物動態、定期補充療法下での有効性及び安全性プロファイルを評価する2パート、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]、米国）ら

実施医療機関：

12ヵ国26施設〔デンマーク、ドイツ、香港（パートAのみ）、イスラエル、イタリア、スペイン、ポーランド、スウェーデン、南アフリカ、トルコ、英国、米国〕

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：2009年12月21日
最後の被験者の完了日：
パートA：[redacted]年[redacted]月[redacted]日[a]
パートB：2012年6月1日（継続投与期間を除く）[b]
注：継続投与期間については別途報告（報告書PH-37225）

開発のフェーズ：
第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相

目的：

パートA（第Ⅰ相）

主要目的：

単回投与後の薬物動態について、BAY 81-8973（以下、本剤）のコージネイト®FS（Bayer HealthCare社）に対する非劣性を生物学的同等性基準を用いて検証する。

副次目的：

本剤の単回静脈内投与15分後における血漿中ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の生体内回収率（*in vivo* recovery）[c]を評価する。

パートB（第Ⅱ/Ⅲ相）

主要目的：

- 出血時の治療及び定期補充療法における本剤の有効性と安全性を評価する。

副次目的：

- 本剤の2つの異なる表示力価〔CS/EP[d]及びCS/ADJ[e]〕に基づく投与量における定期補充療法での推定年間出血率を比較する。

---

[a] 薬物動態評価可能被験者。

[b] パートBにおいて、データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以前に最終投与日があった被験者のデータに基づく。

[c] 生体内回収率（kg/dL）＝（投与後のFⅧ因子活性－投与前のFⅧ因子活性）×体重（kg）／投与量（IU）

[d] CS/EP：欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価

[e] CS/ADJ：合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価

- 本剤を用いた定期補充療法下の生体内回収率を、各6ヵ月間のCS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間の終了時に求めて比較する。
- 本剤の定期補充療法におけるインヒビター発生の可能性を検討する。
- 本剤の定期補充療法における熱ショックタンパク質70（HSP-70）及びハムスタータンパク質（BHK/HCP）に対する抗体産生の可能性を検討する。
- 手術時（大手術及び小手術）の止血管理における本剤の有効性及び安全性を評価する（パートCにおける大手術を含む）。
- 本剤による定期補充療法中のQOL及び医療経済学的パラメータを検討する。
- 本剤の安全性及び忍容性プロファイルを血液生化学的検査、血液学的検査及び有害事象により評価する。

追加目的：

以下の目的に関しては、本試験及び本試験開始後に実施される試験14319を併合して集積されたデータにより評価することとし、試験14319の完了時に実施する。これらの結果は本試験の別報告書（補遺2、5.3.5.3.1 PH-37290）に示す（2.7.6.3参照）。

- 本剤による定期補充療法における出血率について、CS/ADJに基づく投与量に対するCS/EPに基づく投与量の非劣性を検証する。
- 出血の治療及び定期補充療法における本剤の有効性を評価する。
- 本剤による定期補充療法期間中の生体内回収率を、各6ヵ月間のCS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間の終了時に評価し比較する。
- 本剤による定期補充療法期間中のインヒビター発生の可能性について評価する。
- 本剤による定期補充療法期間中のHSP-70及びBHK/HCPに対する抗体産生の可能性について評価する。
- 本剤を投与した2試験（本試験及び試験14319）を通して、15例以上の被験者に実施した15件以上の手術結果を評価する。なお、これらの手術のうち8件以上が事前に規定した大手術に分類されるものとする。

本試験の継続投与期間の目的：

本剤の長期投与時（パートB及び継続投与期間を併せて最長2年間）における安全性及び有効性プロファイルを評価する。

試験デザイン及び方法：

パートA：第Ⅰ相、無作為化、非盲検、クロスオーバー法による、本剤単回投与時の薬物動態における非劣性試験

本剤のコージネイトFSに対する薬物動態学的非劣性を、3日間以上の休薬期間を置いた2期間において検討するために、治験薬投与後48時間にわたり血液検体を採取した。本剤又はコージネイトFS 50IU/kg（CS/EPに基づく投与量）を、10分間かけて単回静脈内投与した。本試験では、パートAの結果を基に本試験の継続を判断することとし、本剤投与15分後における生体内回収率の平均値が1.7kg/dLを超えている場合のみ本試験を継続することとした。パートAを完了した被験者は、それぞれのCS/EP評価期間終了時に、更に本剤50IU/kgを1回投与して反復投与後の薬物動態評価を行った。

パートB：第Ⅱ/Ⅲ相、無作為化、非盲検、クロスオーバー法による、重症血友病A患者に対する本剤の定期補充療法の安全性、忍容性、有効性の検討

本剤による定期補充療法（20～50IU/kg、週2～3回、1～15分かけて単回静脈内投与）を1年間実施し、その安全性及び有効性を評価した。2種類の表示力価（CS/EP及びCS/ADJ）に基づく投与量を各6ヵ月間投与（各評価期間の間に2～3日以上のウォッシュアウト期間を置いた）し、クロスオーバー法により比較した。すべての投与データ及び出血エピソードを電子患者日誌（EPD）に記録し、各6ヵ月間のCS/EP及びCS/ADJ評価期間中に定期補充療法下の生体内回収率を求めた。

また、定期補充療法中に認められた出血の治療、及び手術時（大手術、小手術）の止血管理に対し

ては、コージネイトFSで用いられている標準的な用法・用量に基づいて、本剤を投与した。

大手術は、全身麻酔又は呼吸補助を使用し、主要な体腔の穿通及び露出、又は身体的又は生理学的機能の実質的な損傷を伴う（待機的及び緊急的）外科的処置と定義した（開腹術、開胸術、開頭術、関節置換術、四肢切断術等）。

パートC：大手術実施群

パートBに参加していない被験者を対象として、本剤の大手術時における止血効果を検討した。本剤の投与は、コージネイトFSの大手術時における標準的な用法・用量に従い、CS/EPに基づく投与量を用いた。

大手術時の有効性評価に必要な被験者数を確保するため、本パートを設け、大手術を実施予定の被験者のみの参加を可能とした（治験実施計画書改訂第9版）。当該被験者は手術前から退院まで（合計3週間を超えない）の入院期間中は治験薬のみを使用することとし、試験終了時は退院時又は最長3週間の治療終了時とみなすこととした。パートCのみに参加した被験者は、パートBに参加し大手術を受けた被験者と同様のデータを試験参加期間中に収集することとした。

パートBの継続投与期間：

本試験の継続投与期間は1年間のパートB期間を終了した被験者に対し、追加の安全性及び有効性データを収集するために計画された。継続期間は1年以内とし、継続投与期間における有効性及び安全性ついては別途報告する（補遺1、5.3.5.1.2 PH-37225）。ただし、継続投与期間中に大手術を実施した3例の手術時における有効性についてはパートCの有効性評価に含める。

選択・除外基準：

選択基準

以下の選択基準を満たしていること。

(1) 12～65歳の男性

(2) 重症血友病A（スクリーニング時に凝固一段法により測定したFVⅢ活性値が1%未満）であるもの。スクリーニング結果でFVⅢ活性値が1%以上であった場合、以下のうちの1つにより重症血友病Aと判断しても良いこととする。
- 過去に臨床検査機関において凝固一段法で測定したFVⅢ活性値が1%未満であることを示す記録〔Global Clinical Leader（GCL）による承認が必要〕
- Bayer HealthCare社が実施した以前の血友病臨床試験のFVⅢ活性値

(3) 遺伝子組換えFVⅢ製剤又は血漿由来FVⅢ製剤の曝露日数が合計150日（150 ED)以上であるもの。ただし、クリオプレシピテート及び新鮮凍結血漿による治療はこの合計に含めない。

(4) FVⅢ製剤の出血時補充療法又は定期補充療法を現在受けているもの

(5) ベセスダ法のNijmegen変法を用いた2回の連続した検査でインヒビター陰性（0.3BU/mL未満）であり、かつ、FVⅢ製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められないもの。ただし、スクリーニング前3ヵ月以内の陰性結果はこれを1回目とすることができる。また、確認検査となる2回目の陰性結果は、すべての場合において中央検査機関でNijmegen変法にて実施されたものでなければならない。1回目となる3ヵ月以内のデータがない場合の2回の陰性結果は、中央検査機関で少なくとも1週間以上の間を空けて得られたものでなくてはならない。なお、インヒビター検査の試料採取前72時間以内は、FVⅢ製剤の投与を受けてはならない。

(6) 過去にFVⅢインヒビター発生が認められていないもの（ベセスダ法によるインヒビター力価が0.6BU/mL未満）。ただし、ベセスダ法によるインヒビター力価測定で過去に1.0BU/mL以下の発現が1回のみであり、その後連続して3回以上陰性（0.6BU/mL未満）であるものは許容する。

(7) 患者本人又は代理人（介護人、又は18歳以上の家族）にEPDの使用に関する訓練を完了する意志及び能力があるもの
注：本項は大手術実施群の被験者には適用しない

(8) 患者、又は患者が各国の規制に基づく承諾年齢未満の場合には親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの

パートC：大手術実施群には以下の基準を追加する。
(9) 周術期にFVⅢ製剤による処置が必要な大手術が医学的に必要なもの
(10) スクリーニング後6週間以内に手術が予定されているもの

除外基準

スクリーニング又はベースライン来院時に、以下のいずれかの項目に抵触するものは除外する。
(1) 血友病A以外の出血性疾患（例、von Willebrand病、血友病B）が認められるもの
(2) 血小板減少症（血小板数：100,000/mm^3未満）であるもの
(3) 腎機能異常（血漿クレアチニン：2.0 mg/dL超）があるもの
(4) 活動性肝疾患〔病歴、又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の5倍を超える持続的な増加等で確認されるもの〕、又は、高度の肝疾患〔国際標準比（INR）が4を超えるもの、低アルブミン血症、かつ治験責任（分担）医師の判断により顕著な門脈圧亢進が認められるもの〕を有するもの
(5) 試験の登録前3ヵ月以内に免疫調節剤の投与を受けたもの、又は試験期間中に免疫調節剤の投与を必要とするもの。ただし、以下の治療薬の投与は許容する。
C型肝炎ウイルス（HCV）の治療のためのインターフェロン-αの投与、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に対する高活性抗レトロウイルス療法(HAART)、又は最長7日間の1mg/kg以下のステロイドパルス療法合計2コース
(6) CD4リンパ球数が250個/μL未満のもの
(7) 試験の登録前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けている、又は投与を受けていたもの。ただし、試験の登録前2週間以内に治験薬としてコージネイトFSを投与されたものを除く。
(8) FVⅢ製剤の注入に対する忍容性を高めるために前治療（例、抗ヒスタミン薬）を要するもの
(9) 試験のための来院、又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの
(10) ハムスター又はマウスタンパク質に対する過敏症の既往があるもの
(11) ウォッシュアウト期間として、FVⅢ製剤の投与を少なくとも3日間休薬することができないもの

薬物動態の評価項目：

パートA

- 本剤及びコージネイトFS（いずれも50IU/kg）投与後の血漿中FVⅢ濃度の測定（合成基質法及び凝固一段法による）
  採血ポイント：投与前及び投与0.25、0.5、1、3、6、8、24、30及び48時間後
- 薬物動態学的パラメータの解析
  最高血漿中濃度（C_{max}）、体重(kg)あたりの投与量（IU/kg）で補正したC_{max}（$C_{max,norm}$）、濃度-時間曲線下面積（AUC）、投与後0時間から最終測定時点までのAUC〔$AUC(0\text{-}t_{last})$〕、消失半減期（$t_{1/2}$）、定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）、平均滞留時間（MRT_{IV}）、クリアランス（CL）及び生体内回収率

パートB（パートAに参加した被験者のみ）

CS/EP評価期間終了時（割付けられた投与群により6又は12ヵ月目）の本剤（50IU/kg）投与後の血漿中FVⅢ濃度の測定及び薬物動態学的パラメータの解析（パートAと同様）

パートAで得られた生体内回収率は、バートBで得られた生体内回収率と有効性評価のため比較した。

有効性の評価項目：

パートB

有効性主要評価項目

各6ヵ月間のCS/EP及びCS/ADJ評価期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）に基づく推定年間出血率

その他の有効性評価項目：

1. 出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血及び定期補充療法の投与後48時間以内に発生した出血）の推定年間出血率
2. 出血の特徴（発現部位別、出血様式、程度）
3. 定期補充療法中に起こった出血に対するFVⅢ使用量（出血治療に対する投与回数、IU/kg/年）、及び各出血（定期補充療法における投与、破綻出血時投与、及び手術時投与）に対するFVⅢ使用量（IU/kg/出血）
4. 出血に対する治療内容（1回の出血エピソードの治療に要した投与回数、2回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合）
5. 出血時の治療効果に関する被験者の評価（止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」、のいずれかで判定する）
6. 大手術及び小手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）
7. 各6ヵ月間のCS/EP及びCS/ADJ評価期間におけるFVⅢの生体内回収率及びトラフ濃度
8. QOLの変化〔Hemophilia-specific quality of life (Haemo-QoL) -A質問票及びEuropean quality of life- 5 dimensions (EQ-5D) 質問票を使用〕

パートC

・ 手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）

安全性の評価項目：

各パート共通

・ 有害事象（AE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合

・ 免疫原性［FVⅢインヒビター、並びにHSP-70及びBHK/HCPに対する抗体の産生］

・ 投与前後のバイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の変化

・ 臨床検査値〔全血球数（CBC）及び血液像、血液生化学的検査、凝固機能検査、尿検査〕の変化

その他の評価項目：

薬理遺伝学的解析として、遺伝的背景を有する血友病被験者におけるFVⅢの多型について評価した。薬理遺伝学的解析のための検体採取に対する同意は本試験の主試験とは別に得ることとし、主試験の参加に際しての必須事項とはしなかった。なお、薬理遺伝学的データは別途解析し、本報告書とは別に報告する（PH-37958）。

症例数：

パートA

計画時：30例以下

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：28例

薬物動態解析対象集団（単回投与、パートA）：26例

薬物動態解析対象集団（反復投与、パートA及びB）：19例

パートB

計画時：60例

解析時：

SAF：62例

intention to treat解析集団（ITT）：62例

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：59例

パートC

計画時：2つの試験（本試験及び試験14319）において大手術実施例8～10例

解析時：

SAF：大手術実施例5例

ITT：大手術実施例8例（パートBの継続投与期間の3例を含む）

症例数の設定根拠

本試験の症例数は、遺伝子組換えヒトFVIII製剤に関するガイドライン（EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009）に則り決定した。

本剤の定期補充療法において、CS/ADJに基づく投与量に対するCS/EPに基づく投与量の非劣性を検証することとした。治験実施計画書の改訂第8版にて、本試験及び試験14319の結果を併合後に検証することが、本試験の目的に追加された。各評価期間（CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間）で年平均5回の出血が被験者に認められると仮定し、同一被験者のCS/ADJ評価期間における出血率からCS/EP評価期間における出血率を引いた差の平均値は0回／年、標準偏差は6回／年であると予想した（Mussoらの文献[1]より）。片側95%信頼区間（CI）、検出力80%、非劣性の限界値を1.5回／年、また脱落の割合を15%とすると、120例の被験者が必要である。

解析方法：

解析集団

- SAF：無作為割付けされ、治験薬を投与された又は手術のみを実施したすべての被験者。
- ITT：SAFのうち、治験薬を投与され、EPD又はCRFに出血に関するデータを有するすべての被験者。有効性の主要解析に用いる。
- PPS：ITTのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、パートBのクロスオーバーの両期間のEPDデータを有するすべての被験者。PPSは有効性解析の補助的な解析集団とする。
- 薬物動態解析集団（パートA）：パートAにおいて、本剤及びコージネイトFSの評価可能な薬物動態プロファイルを有するすべての被験者。
- 薬物動態解析集団（パートA及びB）：パートA及びBを完了し、評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者。

薬物動態の解析

薬物動態学的パラメータについて、要約統計量〔算術平均、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）、幾何平均、幾何SD及びCV、最小値、中央値、最大値、評価例数〕を求めた。薬物動態の主要評価項目であるAUC及びC_{max}については、対数正規分布を仮定し、これらの対数変換値を、順序、被験者（順序）、期間及び治療効果を含む分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。ANOVAにより得られた被験者内SDを用いて、また得られた対数値を再変換することにより、AUC及びC_{max}に関する製剤間比（本剤／コージネイトFS）の点推定値（最小二乗平均）及びその90%CIを求め、本剤のコージネイトFSに対する非劣性を生物学的同等性基準を用いることにより検討した。また、本剤の薬物動態特性がコージネイトFSよりも優れているか否かを検討するため、すべての薬物動態学的パ

ラメータについて、探索的に製剤間比及びその 95%CI を求めた。

有効性の解析

パート B における有効性の主要評価項目は、「全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）の推定年間出血率」であった。有効性の主要評価項目及びその他の出血関連評価項目について、評価期間（CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間）別及びパート B 全体の要約統計量を求めた。また、出血のコントロールに要した本剤の投与回数、出血治療に対する被験者による評価として「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」のカテゴリーを用いて評価した結果、各評価期間の FVⅢ使用量、及び推定年間出血率の両評価期間の差（被験者内比較）を要約した。有効性の主要解析には ITT を用いた。

血漿中 FVⅢ濃度及び生体内回収率（測定法：凝固一段法及び合成基質法）は、測定時点別に集計し一覧表に示した。

安全性の解析

安全性評価項目の要約統計量を求めた。各投与期間の治験薬初回投与以降、最終投与後 3 日以内、かつ、次の投与期間の初回投与までに発現した有害事象（AE）を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とみなした。有害事象の集計は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA version 15.0）を用いた。

表 2.7.6.1-1 パートA（薬物動態）のスケジュール

	Visit 1 Screening/ Baseline (within 6 weeks)	Visit 2 Randomization/first PK (No later than 6 wks after Visit 1) (Allow for at least 3 days FⅧ washout)			Visit 3 Second PK (No later than 4 wks after first PK) (Allow for at least 3 days FⅧ washout)			Visit 4 Follow Up/ Early Discontinuation/ Randomization in Part B (3 - 14 days following Visit 3)	Comments
Procedures		Pre-injection	Injection #1 (50IU/Kg)	Post-injection	Pre-injection	Injection #2 (50IU/Kg)	Post-injection		Subjects not randomizing to Part B at Visit 4 were required to complete a re-screening visit.
Informed Consent	X								
In-/exclusion criteria	X	X						X	Subjects randomizing to Part B at Visit 4
Medical & Disease History	X								
Complete Physical Exam	X				X			X	
CBC w/ diff, platelets, coag	X			X	X		X	X	Pre-injection and 24-hour post-injection
Serum Chemistry including liver enzymes, renal function	X			X	X		X	X	Pre-injection and 24-hour post-injection
Routine Urinalysis	X				X			X	
Urine by dipstick for hematuria	X	X		X	X		X	X	Pre-injection and 24-hour post-injection
CD4 cell count	X								
Serology (HIV, HBV, HCV)	X								Only required for those not known to be positive.
FⅧ:C Level	X								
HSP-70 antibody and hamster protein Ab	X				X			X	

表 2.7.6.1-1 パートA（薬物動態）のスケジュール（続き）

	Visit 1 Screening/ Baseline (within 6 weeks)	Visit 2 Randomization/first PK (No later than 6 wks after Visit 1) (Allow for at least 3 days FⅧ washout)			Visit 3 Second PK (No later than 4 wks after first PK) (Allow for at least 3 days FⅧ washout)			Visit 4 Follow Up/ Early Discontinuation/ Randomization in Part B (3 - 14 days following Visit 3)	Comments
Procedures		Pre-injection	Injection #1 (50IU/Kg)	Post-injection	Pre-injection	Injection #2 (50IU/Kg)	Post-injection		Subjects not randomizing to Part B at Visit 4 were required to complete a re-screening visit.
Lupus anticoagulant Ab	X								
Pharmacogenetics								X[c]	
Inhibitor Testing (Nijmegen Beth. Assay)	X	X		X[b]	X		X[b]	X	≥ 3 days washout before sampling.
Vital Signs (pulse, BP, resp. rate, temp) (Pre and post injections)		X		X	X		X	X	Obtain pre-injection and at 30 minutes post end of injection
48-hour PK sampling (BAY 81-8973 or rFⅧ-FS)[a]		X	X	X	X	X	X		Collect sample at pre-injection, and 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 8, 24, 30, 48 h post-injection end.
Administer study drug			X			X		X	
Adverse Event Review	X	X	X	X	X	X	X	X	Collection of AEs starts right after signing ICF
Con. Medication Review	X	X	X	X	X	X	X	X	
Joint Assessment using Gilbert Score								X	Only subjects randomized to Part B

表 2.7.6.1-1 パートA（薬物動態）のスケジュール（続き）

	Visit 1 Screening/ Baseline (within 6 weeks)	Visit 2 Randomization/first PK (No later than 6 wks after Visit 1) (Allow for at least 3 days FVIII washout)			Visit 3 Second PK (No later than 4 wks after first PK) (Allow for at least 3 days FVIII washout)			Visit 4 Follow Up/ Early Discontinuation/ Randomization in Part B (3 - 14 days following Visit 3)	Comments
Procedures		Pre-injection	Injection #1 (50 IU/Kg)	Post-injection	Pre-injection	Injection #2 (50 IU/Kg)	Post-injection		Subjects not randomizing to Part B at Visit 4 were required to complete a re-screening visit.
Haemo-QoL-A Questionnaire								X	Only subjects randomized to Part B
EQ-5D Questionnaire								X	Only subjects randomized to Part B
FVIII recovery/ aPTT								X	Only subjects randomized to Part B
EPD Training and Review Data Entry								X	Only subjects randomized to Part B
Dispense Study Drug for home								X	Only subjects randomized to Part B
Drug Accountability								X	Only subjects randomized to Part B
Follow-up phone call to subject every 2 weeks								X	Only subjects randomized to Part B

aPTT = Activated partial thromboplastin time; BP = Blood pressure; HBV = Hepatitis B virus; ICF = Informed consent form; Injection #1 = first injection; Injection #2 = second injection

(a) A third 48 h PK profile was to be performed at 6 months in Part B study, but only with BAY 81-8973 (CS/EP). (See also Flowchart Part B)

(b) To be collected at 24-hour post-injection.

(c) A separate informed consent must be signed for pharmacogenetics. A sample for FVIII genetic analysis should be taken preferably at Screening; however, it can also be taken at a later visit, but not later than the last visit.

表 2.7.6.1-2 パートB（定期補充療法）のスケジュールーパートAに参加しパートBの3ヵ月目（visit 3）で生体内回収率の評価を実施しない被験者

Procedures	Visit 1 Screening/ baseline (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Month 0 (no later than 6 wks from visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4 Month 6 end of 6-mo period (± 7 days)	Visit 5 Start of next 6-month period Cross-Over (± 7 days) at least 3 days washout	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Obtain Informed Consent	X[a]							
Confirm Eligibility Criteria	X	X						
Medical & Disease History	X[a]							
Complete Physical Exam	X			X			X	
Joint Assessment using Gilbert Score	X							
Haemo-QoL-A Questionnaire	X	X		X	X		X	
EQ-5D Questionnaire	X	X		X	X		X	
CBC w/ diff, platelets, coag	X	X	X	X		X	X	
Serum Chemistry including liver enzymes, renal function	X	X	X	X		X	X	
Routine Urinalysis	X		X	X		X	X	
Urine by dipstick for hematuria		X	X	X	X		X	
CD4 cell count	X							
Serology (HIV, HBV, HCV)	X[a]							
FⅧ:C Level	X[a]							
HSP-70 antibody(as of Amd 1) and hamster protein antibodies	X		X	X		X	X	
Lupus anticoagulant antibodies	X[a]							
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)	X		X	X		X	X	
In vivo FⅧ recovery/aPTT		X		X	X		X	

表 2.7.6.1-2 パートB（定期補充療法）のスケジュールーパートAに参加しパートBの3ヵ月目（visit 3）で生体内回収率の評価を実施しない被験者（続き）

Procedures	Visit 1 Screening/ baseline (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Month 0 (no later than 6 wks from visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4 Month 6 end of 6-mo period (± 7 days)	Visit 5 Start of next 6-month period Cross-Over (± 7 days) at least 3 days washout	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Pharmacogenetics	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	X(b)	
3rd 48-hour PK sampling (Part A PK subjects ONLY)				X(c)			X(c)	
Vital Signs (pulse, BP, resp. rate, temp) (Pre and post-injection)		X	X	X	X	X(d)	X	
Administer Study Medication		X	X	X	X		X	
EPD Training and Review Data Entry		X	X	X	X	X	X	
Adverse Event Review	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispense Study Drug for home		X	X		X	X		
Drug Accountability		X	X	X	X	X	X	
Follow-up phone call to subject every 2 weeks		X	X	X	X	X	X	

(a) Only applied to subjects participating in Part B of the study only.
(b) A separate informed consent was to be signed for pharmacogenetics. A sample for FⅧ genetic analysis was to be taken preferably at Screening; however, it could also be taken at a later visit, but not later than the last visit.
(c) Only applied to subjects previously participating in Part A PK and currently on treatment in CS/EP arm
(d) Vital signs done only once at this visit

表 2.7.6.1-3 パートB（定期補充療法）のスケジュールーパートBの3ヵ月目（visit 3）で生体内回収率の評価を実施する被験者（改訂第8版承認以降）

Procedures	Visit 1 Screening/ baseline (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Month 0 (no later than 6 wks visit s from Visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4/5 Month 6 End of 6-mo period Start of next 6-mo period Cross-Over (± 7 days)	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Obtain Informed Consent	X[a]						
Confirm Eligibility Criteria	X	X					
Medical & Disease History	X[a]						
Complete Physical Exam	X			X		X	
Joint Assessment using Gilbert Score	X						
Haemo-QoL-A Questionnaire	X	X		X		X	
EQ-5D Questionnaire	X	X		X		X	
CBC w/ diff, platelets, coag	X	X	X	X	X	X	
Serum Chemistry including liver enzymes, renal function	X	X	X	X	X	X	
Routine Urinalysis	X		X	X	X	X	
Urine by dipstick for hematuria		X	X	X		X	
CD4 cell count	X						
Serology (HIV, HBV, HCV)	X[a]						
FⅧ:C Level	X[a]						
HSP-70 antibody and hamster protein antibodies	X		X	X	X	X	
Lupus anticoagulant antibodies	X[a]						
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)	X		X	X	X	X	
In vivo FⅧ recovery/aPTT		X	X	X		X	
Pharmacogenetics	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	X[b]	

表 2.7.6.1-3 パートB（定期補充療法）のスケジュールーパートBの3ヵ月目（visit 3）で生体内回収率の評価を実施する被験者（改訂第8版承認以降）（続き）

Procedures	Visit 1 Screening/ baseline (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Month 0 (no later than 6 wks from visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4/5 Month 6 End of 6-mo period Start of next 6-mo period Cross-Over (± 7 days)	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Vital Signs (pulse, BP, resp. rate, temp) (Pre and post-injection)		X	X	X	X[(c)]	X	
Administer Study Medication		X	X	X		X	
EPD Training and Review Data Entry		X	X	X	X	X	
Adverse Event Review	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X	X
Dispense Study Drug for home		X	X	X	X		
Drug Accountability		X	X	X	X	X	
Follow-up phone call to subject every 2 weeks		X	X	X	X	X	

(a) Only applied to subjects participating in Part B of the study only.

(b) A separate informed consent was to be signed for pharmacogenetics. A sample for FⅧ genetic analysis was to be taken preferably at Screening; however, it could also be taken at a later visit, but not later than the last visit.

(c) Vital signs done only once at this visit

表 2.7.6.1-4 パートC（大手術実施群）のスケジュール

Procedures	Visit 1 Screening (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Pre-Op (-2 to 0 days, no later than 6 wks from Visit 1)	Visit 3 Post-Op Discharge/ End of Treatment/ Early Discontinuation (up to max. 3 wks after surgery whichever comes first)	Follow up Phone Call (1 week after Visit 3)
Obtain Informed Consent	X			
Confirm Eligibility Criteria	X	X		
Medical & Disease History	X			
Collect demographic information	X			
Complete Physical Exam	X		X	
Joint Assessment using Gilbert Score	X			
Haemo-QoL-A Questionnaire	X		X	
EQ-5D Questionnaire	X		X	
CBC w/ diff, platelets, coag	X	X	X	
Serum Chemistry including liver enzymes, renal function	X	X	X	
Routine Urinalysis	X	X	X	
Urine by dipstick for hematuria		X		
CD4 cell count	X			
Serology (HIV, HBV, HCV)	X			
FⅧ:C Level	X[(a)]			
HSP-70 antibody and hamster protein antibodies	X		X	
Lupus anticoagulant antibodies	X			
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)	X		X	
In vivo FⅧ recovery/aPTT		X[(b)]		
Vital Signs (pulse, BP, resp. rate, temp)	X	X[(c)]	X	
Adverse Event Review	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X
Administer Study Medication, pre-, intra-, and post surgery		X	X	
Drug Accountability		X	X	

表 2.7.6.1-4 パートC（大手術実施群）のスケジュール（続き）

Procedures	Visit 1 Screening (within 6 wks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Pre-Op (-2 to 0 days, no later than 6 wks from Visit 1)	Visit 3 Post-Op Discharge/ End of Treatment/ Early Discontinuation (up to max. 3 wks after surgery whichever comes first)	Follow up Phone Call (1 week after Visit 3)
Follow-up phone call				X
Documentation of all FⅧ results [(d)]	X	X	X	

(a): Must have at least 3 days washout of FⅧ treatment prior to sample collection.
(b): Must have at least 2-3 days washout of FⅧ treatment prior to sample collection.
(c): Vital signs performed twice; once at pre- and once at post In-vivo recovery.
(d): Collect and document in CRF all FⅧ results performed locally during the entire perioperative period.

表 2.7.6.1-5 継続投与期間のスケジュール

Procedures	Visit 21[a] Start of Extension phase	Visit 22 Month 3 (± 7 days) Extension phase	Visit 23 Month 6 (± 7 days) Extension phase	Visit 24 Month 9 (± 7 days) Extension phase	Visit 25 Month 12 (± 7 days) End of Treatment/ Early Discontinuation Extension phase	Follow up Phone Call (1-2 weeks after End of Treatment Visit 25) Extension Phase
Obtain Informed Consent	X					
Confirm Eligibility Criteria						
Complete Physical Exam including Vital Signs (pulse, blood pressure, respiratory rate, temp)					X	
Haemo-QoL-A Questionnaire					X	
EQ-5D Questionnaire					X	
CBC w/ diff, platelets, coag					X	
Serum Chemistry including liver enzymes, renal function					X	
Routine Urinalysis					X	
HSP-70 antibody and hamster protein antibodies					X	
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)			X		X	
Dispense Study Medication	X	X	X	X		
Adverse Event Review	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X
Drug Accountability		X	X	X	X	
Review EPD Data Entry	X[b]	X	X	X	X	
Follow-up phone call to subject every 4 weeks	X	X	X	X		

a: Visit 21 should occur on the same day as the final Visit 7 of Part B

b: Reprogram EPD to new dose if applicable.

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 被験者の背景

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

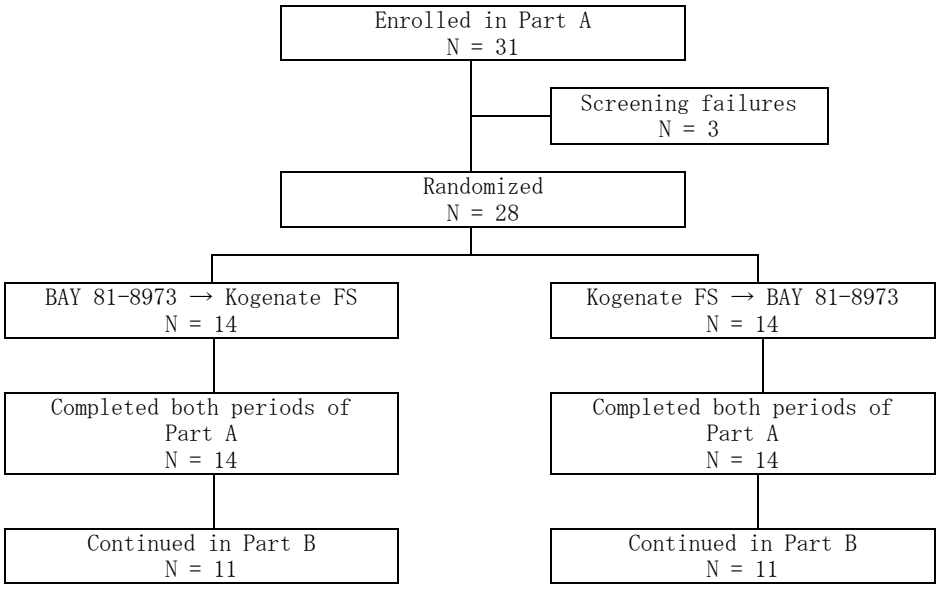
パートA、パートBに登録された被験者の内訳を図 2.7.6.1-1及び図 2.7.6.1-2 示す。

パートA（薬物動態試験）では31例の被験者が登録され、このうち28例が投与順の異なる2群（各群14例）に無作為割付けされた。すべての被験者が両製剤（本剤及びコージネイトFS）の薬物動態評価を完了し、そのうち各群11例の被験者がパートB（本剤による定期補充療法）に移行することに同意した。このうち19例はパートBを完了し、パートB期間中に長期投与後の薬物動態評価を受けた。

パートBに登録された被験者は67例（パートAに参加していた22例を含む）であったが、このうち4例はスクリーニング不適格となり、63例が本剤を投与する2群に無作為割付けされた（CS/EP→CS/ADJ群：31例、CS/ADJ→CS/EP群：32例）。このうち、CS/EP→CS/ADJ群の1例は治験薬の初回投与前に同意を撤回し、他の1例は最初の6ヵ月間（CS/EP評価期間）を完了する前に試験を中止した。その結果、CS/EP→CS/ADJ群の29／31例及びCS/ADJ→CS/EP群の32／32例がパートBの両期間を完了した。

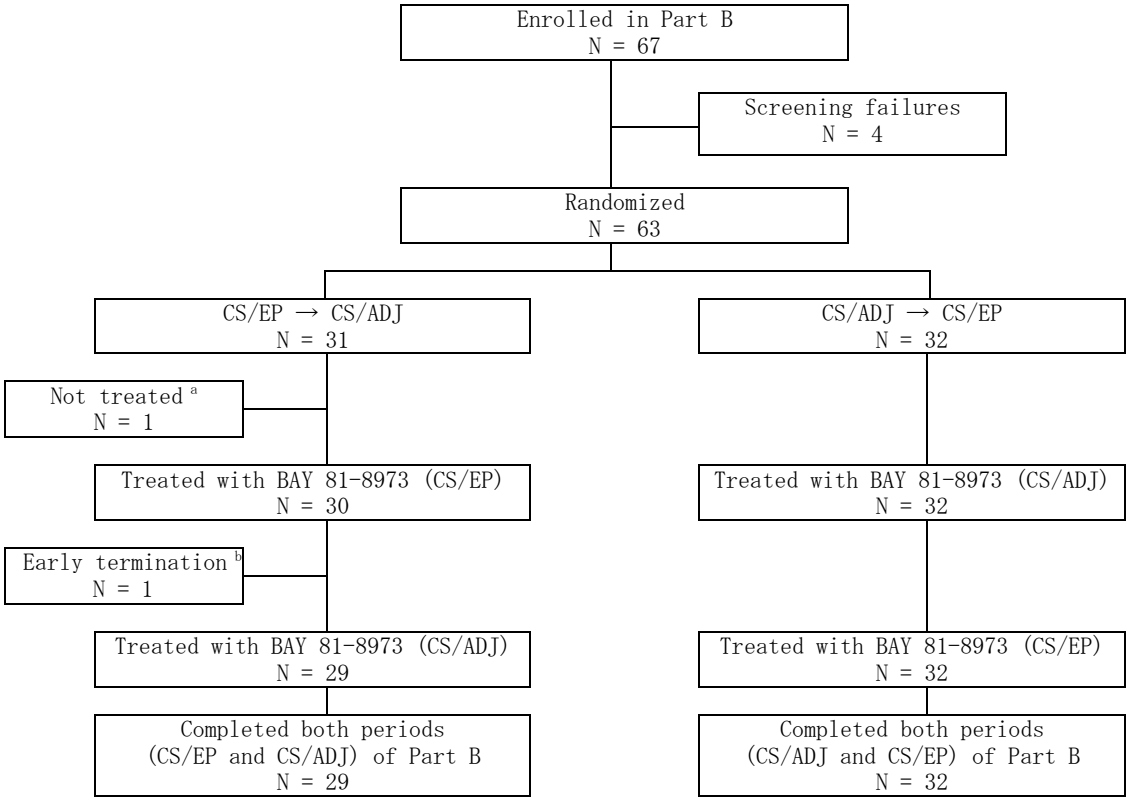
パートBに参加した被験者のうち3例が継続投与期間中に大手術を受けた。更に6例の被験者がパートC（大手術実施群）に登録されたが、1例はスクリーニング不適格となり、5例が大手術中に本剤の投与を受けた。なお、実際にパートCに登録された被験者は4例であったが、このうちの1例は約9ヵ月の間隔をあけて2回の大手術を受けたため（2回登録）、2例として取り扱った（被験者100010007及び100010009）。

スクリーニング不適格となった被験者並びにその理由の一覧、及び治験中止に至った被験者の施設ごとの一覧については、それぞれ5.3.5.1.1 A62366/Section 16.2.1.1及び16.2.1.2に示す。



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/6, Table 14.1/9

図 2.7.6.1-1 パート A における被験者の内訳（パート A に参加したすべての被験者）



a: Reason for not being treated: Subject withdrew consent.
b: Reason for early termination: Protocol violation.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/7, Table 14.1/10

図 2.7.6.1-2 パート B における被験者の内訳（パート B に参加したすべての被験者）

2.7.6.1.2.1.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験で用いた各解析対象集団について表 2.7.6.1-6に示す。

治験薬を投与したすべての被験者（パート A：28 例、パート B：62 例、パート C：5 例）を SAF とした。

パート A における薬物動態解析は、薬物動態に関する有効な測定値が得られた 26 例を対象に実施した。治療を継続した 22 例の被験者のうち、21 例はパート B を完了し、そのうちの 19 例はそれぞれの CS/EP 評価期間の終了時に、更に薬物動態の測定を実施し、パート A 及びパート B の両期間に薬物動態に関する有効な測定値が得られた。

パート B の ITT はすべての投与例 62 例（CS/EP→CS/ADJ 群：30 例、CS/ADJ→CS/EP 群：32 例）であった。パート B の各被験者から得られたそれぞれの 6 ヵ月間のデータを更に集積し、併合したデータセットとした。併合した PPS は、重大な治験実施計画書違反が認められた 3 例を除いた 59 例（CS/EP→CS/ADJ 群：29 例、CS/ADJ→CS/EP 群：30 例）であった。

大手術時における本剤の安全性は、パート C に登録され本剤が投与された 5 例について評価した。また、大手術時における本剤の有効性は、パート B の継続投与期間に手術を受けた 3 例も加えて評価した。

パート A において薬物動態解析集団から除外した被験者、及びパート B において PPS から除外した被験者の一覧は、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/12、Table 14.1/13、及び Listing 16.2.3 に示す。

表 2.7.6.1-6 各パートの解析対象集団（すべての投与例）

	SAF	ITT	PPS	PK analysis population
Part A (PK part)				
BAY 81-8973	28	-	-	26
Kogenate FS	28	-	-	26
Completed Part A and Part B	21	-	-	19
Part B (prophylaxis part)				
CS/EP → CS/ADJ	30	30	29	-
CS/ADJ → CS/EP	32	32	30	-
Combined	62	62	59	-
Part C (major surgery part)				
Treated in Part C	5	5	-	-
Part B subjects with major surgeries	- [a]	3	-	-
Combined major surgeries	-	8	-	-

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, SAF = Safety analysis set, PK = Pharmacokinetics, PPS = Per protocol set

a: Subjects with major surgeries during the extension period were included in the safety population of Part B.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/1, Table 14.1/4, Table 14.1/6, Table 14.1/8, Table 14.1/13, Table 14.3.5/14

2.7.6.1.2.1.3 人口統計学的特性及び他のベースライン特性

2.7.6.1.2.1.3.1 人口統計学的特性

パートA：

パート A 被験者の SAF の人口統計学的特性及び他のベースライン特性について 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/14 に示す。

平均年齢 30.0±12.8 歳（中央値 28.5 歳）の男性被験者 28 例がパート A に参加した。小児（12～17 歳）被験者は 5 例で、そのうち 4 例がコージネイト FS→本剤群であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/14）。

パート A に参加した被験者の人種は、白人 20／28 例（71.4%）、アジア人（日本人を含まない）6／28 例（21.4%）、黒人 1／28 例（3.6%）、ヒスパニック系 1／28 例（3.6%）であった。白人の成人 2 例（18～30 歳未満）については、薬物動態に関する有効な測定値が得られず、薬物動態解析から除外した。ベースライン時の平均身長は 171.5±7.5cm（中央値 171.0cm）、平均体重は 71.56±16.76kg（70.60kg）、BMI の平均値は 24.26±5.02kg/m^2（25.23kg/m^2）であった。

小児（12～17 歳）の被験者の 4／5 例がコージネイト FS→本剤群であったが、ベースライン特性の他の項目において 2 つの投与群に大きな偏りは見られなかった。

パート A 被験者の薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表2.7.6.1-7に、アジア人／非アジア人集団別の人口統計学的特性及びベースライン特性を表2.7.6.1-8 に示す。また、部分集団（アジア人、非アジア人、18 歳以上及び 12～17 歳）ごとの人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/15、Table 14.1/17 及び Table 14.1/18 に示す。

アジア人集団の 3／6 例（50.0%）は小児被験者であり、アジア人集団に 37 歳以上の被験者はいなかった。結果として、アジア人集団の平均年齢（21.0±8.4 歳）は非アジア人集団の年齢（33.5±13.0 歳）と比較して著しく低かった。

「パート A に参加しパート B を完了した被験者」の中にアジア人はいなかった。すべての人種の中でパート A 及びパート B の両期間を完了した小児被験者は 1 例のみであったため、「パート A に参加しパート B を完了した被験者」の平均年齢（34.3±12.8 歳）は、パート A のすべての SAF の平均年齢（30.6±13.1 歳）よりわずかに高かった。

表 2.7.6.1-7 パート A 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（薬物動態解析対象集団）

	BAY 81-8973 → Kogenate FS	Kogenate FS → BAY 81-8973	Total
	N = 13	N = 13	N = 26
Sex [n (%)]			
Male	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
Race [n (%)]			
White	10 (76.9)	8 (61.5)	18 (69.2)
Black	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.8)
Asian	3 (23.1)	3 (23.1)	6 (23.1)
Hispanic	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.8)
Age (years)			
n	13	13	26
Mean ± SD	33.2 ± 14.1	28.0 ± 11.9	30.6 ± 13.1
Median	34.0	28.0	29.5
[Min; Max]	[17; 61]	[12; 51]	[12; 61]
Age group [n (%)]			
12 - <18 years	1 (7.7)	4 (30.8)	5 (19.2)
18 - <30 years	4 (30.8)	4 (30.8)	8 (30.8)
30 - <60 years	6 (46.2)	5 (38.5)	11 (42.3)
60 - <65 years	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (7.7)
Baseline weight (kg)			
n	13	13	26
Mean ± SD	71.95 ± 14.71	71.88 ± 20.09	71.92 ± 17.25
Median	79.00	68.00	70.60
[Min; Max]	[47.7; 91.0]	[46.0; 119.7]	[46.0; 119.7]
Baseline height (cm)			
n	13	13	26
Mean ± SD	171.7 ± 7.7	170.9 ± 7.8	171.3 ± 7.6
Median	170.0	172.0	171.0
[Min; Max]	[156; 186]	[155; 182]	[155; 186]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	13	13	26
Mean ± SD	24.36 ± 4.50	24.46 ± 5.82	24.41 ± 5.10
Median	25.65	22.99	25.25
[Min; Max]	[18.0; 30.5]	[16.7; 36.9]	[16.7; 36.9]

BMI = Body mass index, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/16

表 2.7.6.1-8 パートA被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（部分集団：アジア人／非アジア人、薬物動態解析対象集団）

	Asian	Non-Asian
	N = 6	N = 20
Sex [n (%)]		
Male	6 (100.0)	20 (100.0)
Race [n (%)]		
White	0 (0.0)	18 (90.0)
Black	0 (0.0)	1 (5.0)
Asian	6 (100.0)	0 (0.0)
Hispanic	0 (0.0)	1 (5.0)
Age (years)		
n	6	20
Mean ± SD	21.0 ± 8.4	33.5 ± 13.0
Median	17.5	32.0
[Min; Max]	[14; 37]	[12; 61]
Age group [n (%)]		
12 - <18 years	3 (50.0)	2 (10.0)
18 - <30 years	2 (33.3)	6 (30.0)
30 - <60 years	1 (16.7)	10 (50.0)
60 - <65 years	0 (0.0)	2 (10.0)
Baseline weight (kg)		
n	6	20
Mean ± SD	56.82 ± 9.16	76.45 ± 16.61
Median	56.80	79.00
[Min; Max]	[46.3; 70.0]	[46.0; 119.7]
Baseline height (cm)		
n	6	20
Mean ± SD	167.4 ± 8.8	172.5 ± 7.1
Median	166.0	171.5
[Min; Max]	[156; 179]	[155; 186]
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	6	20
Mean ± SD	20.29 ± 3.14	25.64 ± 4.97
Median	19.42	26.91
[Min; Max]	[17.6; 26.3]	[16.7; 36.9]

BMI = Body mass index, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/17

パートB：

パートB被験者の人口統計学的特性及び他のベースライン特性について表 2.7.6.1-9に示す。

平均年齢 31.5±12.7 歳（中央値 30.0 歳）の男性被験者 62 例がパート B 期間に本剤の投与を受けた。このうち 10 例（CS/EP→CS/ADJ 群：5 例、CS/ADJ→CS/EP 群 5 例）が 12～17 歳までの小児被験者であった。

パート B に参加した被験者の大部分（88.7%）は白人であり、黒人 4 例、ヒスパニック系 2 例、混血（属性不明）1 例で、アジア人はいなかった。

ベースライン時の平均身長は 174.5±8.5cm（中央値 175.0cm）、平均体重は 76.95±17.14kg（77.40kg）、BMI の平均値は 25.31±4.65kg/m^2（25.59kg/m^2）であった。全体的に人口統計学的特性及び他のベースライン特性について、CS/EP→CS/ADJ 群と CS/ADJ→CS/EP 群間において偏りはなかった。

年齢層別（成人及び小児被験者）、前治療法別（定期補充療法及び出血時補充療法）、及び定期補充療法の投与間隔別（週 2 回及び週 3 回）の部分集団におけるデータについて 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/20 に示す。

表 2.7.6.1-9 パートB被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性（SAF）

	CS/EP → CS/ADJ	CS/ADJ → CS/EP	Total
	N = 30	N = 32	N = 62
Sex [n (%)]			
Male	30 (100.0)	32 (100.0)	62 (100.0)
Race [n (%)]			
White	28 (93.3)	27 (84.4)	55 (88.7)
Black	1 (3.3)	3 (9.4)	4 (6.5)
Hispanic	1 (3.3)	1 (3.1)	2 (3.2)
uncodable	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.6)
Age (years)			
n	30	32	62
Mean ± SD	30.8 ± 12.8	32.2 ± 12.8	31.5 ± 12.7
Median	29.0	32.0	30.0
[Min; Max]	[13; 59]	[12; 61]	[12; 61]
Age group [n (%)]			
12 - <18 years	5 (16.7)	5 (15.6)	10 (16.1)
18 - <30 years	11 (36.7)	9 (28.1)	20 (32.3)
30 - <60 years	14 (46.7)	16 (50.0)	30 (48.4)
60 - <65 years	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.2)
Baseline weight (kg)			
n	30	32	62
Mean ± SD	79.90 ± 18.77	74.18 ± 15.23	76.95 ± 17.14
Median	81.60	75.65	77.40
[Min; Max]	[46.0; 121.1]	[39.0; 107.0]	[39.0; 121.1]
Baseline height (cm)			
n	29	32	61
Mean ± SD	175.1 ± 8.5	173.9 ± 8.7	174.5 ± 8.5
Median	176.0	174.0	175.0
[Min; Max]	[148; 192]	[155; 189]	[148; 192]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	29	32	61
Mean ± SD	26.24 ± 4.72	24.46 ± 4.49	25.31 ± 4.65
Median	26.20	24.83	25.59
[Min; Max]	[16.7; 37.4]	[16.2; 32.8]	[16.2; 37.4]

BMI = Body mass index, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/19

パートC：

大手術実施群の8例（パートBの継続投与期間に大手術を受けた3例を含む）はいずれも白人成人であった。平均年齢は36.4±4.4歳（中央値37.0歳）、BMIの平均値 25.98±4.64kg/m^2（中央値26.63kg/m^2）であった。

大手術を受けたパートB及びCのすべての要約統計量は5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/23に示す。手術実施時期（パートB又はパートC）ごとの結果はそれぞれ5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/21及びTable 14.1/22に示す。

2.7.6.1.2.1.3.2　　疾患特性

パートA：

パートA被験者の疾患特性の概要を表 2.7.6.1-10に示す。

治験実施計画書で規定した通り、すべての被験者は FVⅢ活性値が 1%未満であり、インヒビター発生の既往はなかった(表 2.7.6.1-10)。27／28 例（96.4%）の被験者において治験実施医療機関での凝固一段法により FVⅢ活性値が測定されており、残り 1 例については詳細が不明であった。ほとんどの被験者が1歳未満で重症血友病Aと診断され、また、ほとんどの被験者が診断後まもなく治療を開始していた。本試験登録前の血友病に対する治療方法は、定期補充療法が21／28例（75.0%）、出血時補充療法が7／28例（25.0%）であった。

ベースライン時に 1 個以上の標的関節内出血が認められた被験者は 26／28 例（92.9%）であった。出血が認められた標的関節数の中央値は 2 個、最大値は 4 個であった。登録前 12 ヵ月間の出血回数には被験者間に大きなばらつきが認められ、全体の出血回数は 0～130 回、中央値は9回であり、ほとんどは関節内出血であった。しかし、この期間の出血回数の中央値は定期補充療法の 8 回に比較して、出血時補充療法では 45 回と著しく高く、このばらつきが大きかった要因の一部は治療スケジュールの違いと考えられた。

ベースライン時の血友病病歴や疾患特性において、コージネイト FS→本剤群と本剤→コージネイトFS群間に問題となる差異は認められなかった。

表 2.7.6.1-10 パートA被験者の疾患特性（SAF）

	BAY 81-8973 → Kogenate FS	Kogenate FS → BAY 81-8973	Total
	N = 14	N = 14	N = 28
FⅧ level from history [n (%)]			
< 1%	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
Type for FⅧ:C assay [n (%)]			
One-stage	14 (100.0)	13 (92.9)	27 (96.4)
Other	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.6)
Subject history of inhibitor [n (%)]			
No	14 (100.0)	14 (100.0)	28 (100.0)
Family history of hemophilia [n (%)]			
No	7 (50.0)	5 (35.7)	12 (42.9)
Yes	7 (50.0)	8 (57.1)	15 (53.6)
Unknown	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.6)
Family history of inhibitor [n (%)]			
No	13 (92.9)	13 (92.9)	26 (92.9)
Yes	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.6)
Unknown	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
Prior treatment [a] [n (%)]			
On-demand	4 (28.6)	3 (21.4)	7 (25.0)
Prophylaxis	10 (71.4)	11 (78.6)	21 (75.0)
Age at diagnosis (years)			
n	14	14	28
Mean ± SD	0.76 ± 0.76	0.77 ± 1.09	0.76 ± 0.92
Median	0.92	0.25	0.63
[Min; Max]	[0.0; 2.5]	[0.0; 3.3]	[0.0; 3.3]
Age at start of therapy (years)			
n	14	14	28
Mean ± SD	3.60 ± 5.41	4.53 ± 8.55	4.06 ± 7.03
Median	0.92	0.96	0.92
[Min; Max]	[0.0; 16.5]	[0.0; 31.3]	[0.0; 31.3]
Target joint for bleeds [n (%)]			
No	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (7.1)
Yes	14 (100.0)	12 (85.7)	26 (92.9)
Number of target joints [n (%)]			
0	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (7.1)
1	5 (35.7)	3 (21.4)	8 (28.6)
2	4 (28.6)	4 (28.6)	8 (28.6)
3	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (17.9)
4	3 (21.4)	2 (14.3)	5 (17.9)
Number of target joints			
n	14	14	28
Mean ± SD	2.2 ± 1.2	2.0 ± 1.3	2.1 ± 1.2
Median	2.0	2.0	2.0
[Min; Max]	[1; 4]	[0; 4]	[0; 4]

表 2.7.6.1-10 パート A 被験者の疾患特性（SAF）（続き）

	BAY 81-8973 → Kogenate FS	Kogenate FS → BAY 81-8973	Total
	N = 14	N = 14	N = 28
No. of bleeds in the last 12 months			
n	14	14	28
Mean ± SD	20.9 ± 33.7	23.1 ± 28.1	22.0 ± 30.4
Median	8.0	10.5	9.0
[Min; Max]	[0; 130]	[3; 100]	[0; 130]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: prophylaxis)			
n	10	11	21
Mean ± SD	8.3 ± 8.3	11.3 ± 11.3	9.9 ± 9.9
Median	6.0	8.0	8.0
[Min; Max]	[0; 24]	[3; 40]	[0; 40]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: on-demand)			
n	4	3	7
Mean ± SD	52.5 ± 53.3	66.7 ± 29.3	58.6 ± 42.0
Median	36.0	55.0	45.0
[Min; Max]	[8; 130]	[45; 100]	[8; 130]
No. of joint bleeds in the last 12 months			
n	14	14	28
Mean ± SD	20.1 ± 34.0	21.7 ± 29.0	20.9 ± 31.0
Median	7.5	9.0	8.0
[Min; Max]	[0; 130]	[0; 100]	[0; 130]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety anlysis set, SD = Standard deviation
a: Refers to most recent treatment prior to enrolment, not to long-term treatment.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/29

パート A の部分集団及び適切な薬物動態データを有するパート A 被験者でパート B を完了した被験者の疾患特性を表 2.7.6.1-11に示す。

登録前に出血時補充療法を実施していた被験者は 5／7 例がアジア人（このうちの 3 例は小児被験者）であった。したがって、登録前 12 ヵ月間の出血頻度は、アジア人及び小児被験者の部分集団において極めて高かった。更にアジア人被験者の血友病治療開始年齢の中央値は 12.08 歳（範囲：9.9～31.3 歳）で、すべての被験者は登録時に標的関節の 2 個以上に出血が認められた（出血が認められた標的関節数の中央値：アジア人 3.5 個、非アジア人 2.0 個）。

表 2.7.6.1-11 パートAの部分集団及び適切な薬物動態データを有するパートA被験者でパートBを完了した被験者の疾患特性

	Asian N = 6	Non-Asian N = 22	Children 12 - 17 year N = 5	Adults ≥ 18 years N = 23	Subjects valid for PK in Parts A & B N = 19
FⅧ level from history [n (%)]					
< 1%	6 (100.0)	22 (100.0)	5 (100.0)	23 (100.0)	19 (100.0)
Age at start of therapy (years)					
n	6	22	5	23	19
Mean ± SD	15.38 ± 8.18	0.98 ± 1.09	6.43 ± 5.59	3.55 ± 7.31	1.11 ± 1.11
Median	12.08	0.92	9.92	0.92	0.92
[Min; Max]	[9.9; 31.3]	[0.0; 3.9]	[0.0; 11.3]	[0.0; 31.3]	[0.0; 3.9]
Most recent treatment[a] [n (%)]					
On-demand	5 (83.3)	2 (9.1)	3 (60.0)	4 (17.4)	1 (5.3)
Prophylaxis	1 (16.7)	20 (90.9)	2 (40.0)	19 (82.6)	18 (94.7)
Target joint for bleeds [n (%)]					
Yes	6 (100.0)	20 (90.9)	3 (60.0)	23 (100.0)	18 (94.7)
Number of target joints [n (%)]					
0	0 (0.0)	2 (9.1)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
1	0 (0.0)	8 (36.4)	0 (0.0)	8 (34.8)	7 (36.8)
2	2 (33.3)	6 (27.3)	1 (20.0)	7 (30.4)	5 (26.3)
3	1 (16.7)	4 (18.2)	1 (20.0)	4 (17.4)	4 (21.1)
4	3 (50.0)	2 (9.1)	1 (20.0)	4 (17.4)	2 (10.5)
Number of target joints					
n	6	22	5	23	19
Mean ± SD	3.2 ± 1.0	1.8 ± 1.1	1.8 ± 1.8	2.2 ± 1.1	1.9 ± 1.1
Median	3.5	2.0	2.0	2.0	2.0
[Min; Max]	[2; 4]	[0; 4]	[0; 4]	[1; 4]	[0; 4]

表 2.7.6.1-11 パートAの部分集団及び適切な薬物動態データを有するパートA被験者でパートBを完了した被験者の疾患特性（続き）

	Asian N = 6	Non-Asian N = 22	Children 12 - 17 year N = 5	Adults ≥ 18 years N = 23	Subjects valid for PK in Parts A & B N = 19
No. of bleeds in the last 12 months					
n	6	22	5	23	19
Mean ± SD	64.5 ± 41.8	10.5 ± 10.9	58.4 ± 56.8	14.1 ± 13.6	10.2 ± 11.2
Median	50.0	8.0	55.0	8.0	8.0
[Min; Max]	[21; 130]	[0; 40]	[3; 130]	[0; 45]	[0; 40]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: prophylaxis)					
n	1	20	2	19	18
Mean ± SD	21.0	9.3 ± 9.8	3..5 ± 0.7	10.5 ± 10.2	8.8 ± 9.6
Median	21.0	6.5	3.5	8.0	6.5
[Min; Max]	[21; 21]	[0; 40]	[3; 4]	[0; 40]	[0; 40]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: on-demand)					
n	5	2	3	4	1
Mean ± SD	73.2 ± 40.2	22.0 ± 19.8	95.0 ± 37.7	31.3 ± 16.1	36.0
Median	55.0	22.0	100.0	36.0	36.0
[Min; Max]	[36; 130]	[8; 36]	[55; 130]	[8; 45]	[36; 36]
No. of joint bleeds in the last 12 months					
n	6	22	5	23	19
Mean ± SD	64.5 ± 41.8	9.0 ± 11.4	57.0 ± 58.5	13.1 ± 14.1	9.2 ± 11.5
Median	50.0	4.5	55.0	8.0	5.0
[Min; Max]	[21; 130]	[0; 40]	[0; 130]	[0; 45]	[0; 40]

Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

a: Refers to most recent treatment prior to enrolment, not to long-term treatment.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/30, Table 14.1/31

パートB：

パート B 被験者の疾患特性の概要を表 2.7.6.1-12に、小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）被験者の部分集団別の疾患特性を表 2.7.6.1-13に示す。また、パート B のすべての部分集団のデータは5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/33 に示す。

パート B のすべての被験者は FⅧ活性値が 1%未満であり、インヒビター発生の既往はなかった。3 例を除いて、FⅧ活性値は治験実施医療機関での凝固一段法により測定された。ほとんどの被験者が 1 歳未満で重症血友病 A と診断され、また、ほとんどの被験者が診断後まもなく治療を開始していた。本試験登録前の血友病に対する治療方法は、50／62 例（80.6%）が定期補充療法、12／62 例（19.4%）が出血時補充療法であった。

ベースライン時に 1 個以上の標的関節（過去 6 ヶ月間に出血を 3 回以上繰り返す関節)が認められた被験者は 44／62 例（71.0％）であり、このうち 3 例は小児被験者であった(表 2.7.6.1-13)。出血が認められた標的関節数の中央値は 1 個、最大値は 5 個であった。登録前 12 ヵ月間の出血回数は被験者間で大きなばらつきが認められ、全体の出血回数は 0～55 回、中央値は 5.5 回であり、ほとんどは関節内出血であった。パート A の被験者と同様に当該期間の出血回数の中央値及び平均値は、定期補充療法に比較して出血時補充療法で著しく高かった(表 2.7.6.1-12)。

直前の治療で定期補充療法を受けていた被験者の割合は、CS/EP→CS/ADJ 群で 86.7%であり、CS/ADJ→CS/EP 群の 75.0%に比較して高かったが、登録前 12 ヵ月間の全体及び関節内の出血回数は CS/EP→CS/ADJ 群の方がわずかに高かった。

小児（12～17 歳）と成人の被験者の部分集団別の疾患特性の結果から、登録時に出血時補充療法を受けていた被験者は成人では 12／52 例（23.1%）であったのに対し、小児被験者にはいなかった。標的関節内出血が認められなかったのは、小児被験者の 7／10 例（70.0%）に対し、成人被験者では 11／52 例（21.2%）のみであった。過去 12 ヵ月間の全出血並びに関節内の出血回数の中央値及び平均値については、成人に比較して小児被験者でわずかに少なかった（表 2.7.6.1-13）。

表 2.7.6.1-12 パートB被験者の疾患特性（SAF）

	CS/EP → CS/ADJ	CS/ADJ → CS/EP	Total
	N = 30	N = 32	N = 62
FⅧ level from history [n (%)]			
< 1%	30 (100.0)	32 (100.0)	62 (100.0)
Type for FⅧ:C assay [n (%)]			
One-stage	29 (96.7)	30 (93.8)	59 (95.2)
Chromogenic	1 (3.3)	2 (6.3)	3 (4.8)
Subject history of inhibitor [n (%)]			
No	30 (100.0)	32 (100.0)	62 (100.0)
Family history of hemophilia [n (%)]			
No	17 (56.7)	12 (37.5)	29 (46.8)
Yes	12 (40.0)	20 (62.5)	32 (51.6)
Unknown	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
Family history of inhibitor [n (%)]			
No	26 (86.7)	30 (93.8)	56 (90.3)
Yes	2 (6.7)	1 (3.1)	3 (4.8)
Unknown	2 (6.7)	1 (3.1)	3 (4.8)
Most recent treatment [a] [n (%)]			
On-demand	4 (13.3)	8 (25.0)	12 (19.4)
Prophylaxis	26 (86.7)	24 (75.0)	50 (80.6)
Age at diagnosis (years)			
n	29	31	60
Mean ± SD	1.33 ± 1.98	0.83 ± 1.10	1.07 ± 1.59
Median	1.00	0.42	0.79
[Min; Max]	[0.0; 11.0]	[0.0; 4.2]	[0.0; 11.0]
Age at start of therapy (years)			
n	28	29	57
Mean ± SD	2.31 ± 3.18	1.55 ± 1.92	1.92 ± 2.62
Median	1.17	0.75	0.92
[Min; Max]	[0.0; 11.5]	[0.0; 7.8]	[0.0; 11.5]
Target joint for bleeds [n (%)]			
No	10 (33.3)	8 (25.0)	18 (29.0)
Yes	20 (66.7)	24 (75.0)	44 (71.0)
Number of target joints [n (%)]			
0	10 (33.3)	8 (25.0)	18 (29.0)
1	9 (30.0)	11 (34.4)	20 (32.3)
2	8 (26.7)	5 (15.6)	13 (21.0)
3	2 (6.7)	5 (15.6)	7 (11.3)
4	1 (3.3)	1 (3.1)	2 (3.2)
5	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.2)
Number of target joints			
n	30	32	62
Mean ± SD	1.2 ± 1.1	1.6 ± 1.4	1.4 ± 1.3
Median	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 4]	[0; 5]	[0; 5]

表 2.7.6.1-12 パートB被験者の疾患特性（SAF）（続き）

	CS/EP → CS/ADJ	CS/ADJ → CS/EP	Total
	N = 30	N = 32	N = 62
No. of bleeds in the last 12 months			
n	30	32	62
Mean ± SD	12.3 ± 13.8	10.8 ± 16.4	11.5 ± 15.1
Median	8.5	4.0	5.5
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 53]	[0; 55]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: prophylaxis)			
n	26	24	50
Mean ± SD	8.5 ± 9.3	5.1 ± 7.5	6.9 ± 8.6
Median	8.0	4.0	4.0
[Min; Max]	[0; 40]	[0; 37]	[0; 40]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: on-demand)			
n	4	8	12
Mean ± SD	36.8 ± 14.3	28.0 ± 23.7	30.9 ± 20.8
Median	36.0	28.5	36.0
[Min; Max]	[20; 55]	[0; 53]	[0; 55]
No. of joint bleeds in the last 12 months			
n	30	32	62
Mean ± SD	10.5 ± 13.8	5.6 ± 9.3	8.0 ± 11.9
Median	6.0	3.0	3.5
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 47]	[0; 55]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

a: Refers to most recent treatment prior to enrolment, not to long-term treatment.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/32

表 2.7.6.1-13 パートB小児及び成人被験者の部分集団における疾患特性（SAF）

	Children 12 - 17 years N = 10	Adults ≥ 18 years N = 52
Age at start of therapy (years)		
n	10	47
Mean ± SD	0.86 ± 0.57	2.15 ± 2.82
Median	0.75	1.00
[Min; Max]	[0.0; 1.9]	[0.0; 11.5]
Most recent treatment [a] [n (%)]		
On-demand	0 (0.0)	12 (23.1)
Prophylaxis	10 (100.0)	40 (76.9)
Target joint for bleeds [n (%)]		
Yes	3 (30.0)	41 (78.8)
Number of target joints [n (%)]		
0	7 (70.0)	11 (21.2)
1	2 (20.0)	18 (34.6)
2	0 (0.0)	13 (25.0)
3	1 (10.0)	6 (11.5)
4	0 (0.0)	2 (3.8)
5	0 (0.0)	2 (3.8)
Number of target joints		
n	10	52
Mean ± SD	0.5 ± 1.0	1.5 ± 1.3
Median	0.0	1.0
[Min; Max]	[0; 3]	[0; 5]
No. of bleeds in the last 12 months		
n	10	52
Mean ± SD	8.1 ± 10.8	12.2 ± 15.8
Median	4.5	6.0
[Min; Max]	[0; 37]	[0; 55]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: prophylaxis)		
n	10	40
Mean ± SD	8.1 ± 10.8	6.6 ± 8.1
Median	4.5	4.0
[Min; Max]	[0; 37]	[0; 40]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: on-demand)		
n	0	12
Mean ± SD	-	30.9 ± 20.8
Median	-	36.0
[Min; Max]	-	[0; 55]
No. of joint bleeds in the last 12 months		
n	10	52
Mean ± SD	4.3 ± 4.9	8.7 ± 12.7
Median	3.0	4.0
[Min; Max]	[0; 15]	[0; 55]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
a: Refers to most recent treatment prior to enrolment, not to long-term treatment.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/33

2.7.6.1.2.1.3.3 ギルバートスコア

関節の臨床評価は、疼痛スコア、出血スコア、並びに足首、膝、及び肘の関節の理学的検査により行った。総合スコアは 0～100 ポイントで表し、0 ポイントは影響を受けていない正常な関節を示す。なお、このうち疼痛スコア及び出血スコアを除いた理学的検査スコアの合計スコアは、0～62 ポイントの範囲での評価となる。

本試験の最大の解析集団であるパート B の SAF におけるギルバートスコアのデータを表2.7.6.1-14に示す。

ギルバートスコアの総合スコアの平均値は 19.6±13.7 ポイント（範囲：0～51 ポイント）であった。理学的検査スコアの平均値は 13.6±10.9 ポイント（0～38 ポイント）であった。CS/EP→CS/ADJ 群と CS/ADJ→CS/EP 群間に偏りはなかった。

表 2.7.6.1-14 パート B 被験者におけるギルバートスコア（SAF）

	CS/EP → CS/ADJ N = 30	CS/ADJ → CS/EP N = 32	Total N = 62
Pain score			
n	28	32	60
Mean ± SD	2.3 ± 2.4	3.2 ± 3.9	2.8 ± 3.3
Median	1.5	2.0	2.0
[Min; Max]	[0; 8]	[0; 18]	[0; 18]
Bleeding score			
n	30	32	62
Mean ± SD	2.9 ± 3.0	3.7 ± 3.8	3.3 ± 3.5
Median	2.5	2.0	2.0
[Min; Max]	[0; 11]	[0; 12]	[0; 12]
Total score (excl. pain and bleeding scores)			
n	29	32	61
Mean ± SD	14.3 ± 11.3	12.9 ± 10.7	13.6 ± 10.9
Median	13.0	11.0	12.0
[Min; Max]	[0; 38]	[0; 35]	[0; 38]
Total score			
n	30	32	62
Mean ± SD	19.5 ± 13.3	19.8 ± 14.4	19.6 ± 13.7
Median	17.5	18.5	17.5
[Min; Max]	[0; 46]	[0; 51]	[0; 51]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/37

2.7.6.1.2.1.4 前治療及び併用薬

本試験では抗出血薬の前治療を受けた被験者のみを組入れたため、すべての被験者が抗出血薬の投与を受けていた。パート B に参加した全被験者の 10%以上（7 例以上）において、試験期間中に用いられた併用薬を解剖治療化学分類（ATC 分類）法により作用部位・薬効別に、表2.7.6.1-15に示す。また、パート C において投与されたすべての併用薬については、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/28 に示す。ただし、１つの薬剤が複数の ATC 分類項を有し、そのため同じ

薬剤が複数の ATC 分類に重複して記載されていることがあるため、割合の解釈については注意が必要である。

試験期間中に併用薬を使用した被験者は、58／62 例（93.5%）であった。併用薬のうち最も多く使用されたのは、抗出血薬（44／62 例、71.0%）、鎮痛薬（28／62 例、45.2%）、全身性抗菌薬（25／62 例、40.3%）、及び抗炎症薬及び抗リウマチ薬（22／62 例、35.5%）であった。抗出血薬として、小手術時の局所止血薬などの投与は可能とされた。

表 2.7.6.1-15　10%以上（7 例以上）の被験者で使用された併用薬一覧（パート B、SAF）

ATC class Subclass (WHO-DD version 3q2005)	CS/EP → CS/ADJ N=30 (100%)	CS/ADJ → CS/EP N=32 (100%)	Total N=62 (100%)
Any concomitant medication	**29 (96.7%)**	**29 (90.6%)**	**58 (93.5%)**
Alimentary tract and metabolism	**16 (53.3%)**	**18 (56.3%)**	**34 (54.8%)**
Antidiarr.,Intest.antiinfl./Antiinfect.agents	6 (20.0%)	4 (12.5%)	10 (16.1%)
Drugs for acid related disorders	2 (6.7%)	8 (25.0%)	10 (16.1%)
Stomatological preparations	5 (16.7%)	3 (9.4%)	8 (12.9%)
Vitamins	3 (10.0%)	5 (15.6%)	8 (12.9%)
Antiinfectives for systemic use	**15 (50.0%)**	**15 (46.9%)**	**30 (48.4%)**
Antibacterials for systemic use	12 (40.0%)	13 (40.6%)	25 (40.3%)
Antivirals for systemic use	4 (13.3%)	4 (12.5%)	8 (12.9%)
Blood and blood forming organs	**21 (70.0%)**	**25 (78.1%)**	**46 (74.2%)**
Antihemorrhagics [a]	20 (66.7%)	24 (75.0%)	44 (71.0%)
Cardiovascular system	**10 (33.3%)**	**10 (31.3%)**	**20 (32.3%)**
Agents acting on the renin-angiotensin sysmem	2 (6.7%)	5 (15.6%)	7 (11.3%)
Cardiac therapy	6 (20.0%)	5 (15.6%)	11 (17.7%)
Musculo-skeletal system	**12 (40.0%)**	**11 (34.4%)**	**23 (37.1%)**
Antiinflammatory and antirheumatic products	11 (36.7%)	11 (34.4%)	22 (35.5%)
Nervous system	**12 (40.0%)**	**18 (56.3%)**	**30 (48.4%)**
Analgesics	12 (40.0%)	16 (50.0%)	28 (45.2%)
Respiratory system	**9 (30.0%)**	**12 (37.5%)**	**21 (33.9%)**
Cough and cold preparations	4 (13.3%)	3 (9.4%)	7 (11.3%)
Drugs for obstructive airway diseases	4 (13.3%)	4 (12.5%)	8 (12.9%)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, SAF = Safety analysis set, WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary

Note: Multiple ATC codes per drug are possible, *ie*, the same drug may appear in more than 1 ATC class. Sorted by frequencies of ATC classes and subclasses in the pooled group.

a: Treatment with local hemostatics, *eg*, for minor surgeries was allowed.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/27

2.7.6.1.2.1.5　病歴及び外科治療歴

試験 12954 パート B では、62 例中 55 例（88.7%）が 1 つ以上の病歴を有していた（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/25）。報告された病歴を MedDRA の器官別大分類別、高位語別及び基本語別に 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/25 に示す。多く報告された病歴は、PT で血友病性関節症（33 例、53.2%）及び血友病に関連する症状（C 型肝炎：41 例、66.1%、B 型肝炎：21 例、33.9%）であった。試験 12954 パート C では、5 例全例（100.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた。多く報告された病歴は、PT で C 型肝炎（5 例、100.0%）、血友病性関節症（4 例、80.0%）、HIV 感染（3 例、60.0%）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/26）。

2.7.6.1.2.1.6 治験薬投与の遵守状況

パート B では、治験薬の投与は被験者が EPD に記録し、また治験実施医療機関にて治験スタッフが定期的に確認した。

被験者の 59／62 例（95.2%）が、各治験実施医療機関の治験責任（分担）医師によって決定された投与スケジュールを遵守していた。3 例の被験者が投与不遵守により PPS から除外された（2.7.6.1.2.1.2参照）。

2.7.6.1.2.1.7 投薬状況

パート A

パート A に参加したすべての被験者 28 例は、本剤及びコージネイト FS の 50IU/kg（CS/EP に基づく投与量）の単回投与を受けた（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/4)。

パート B

パート B における投薬状況に関する要約を表 2.7.6.1-16に、詳細については 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/8、Table 14.2/10 及び Table 14.2/12 に示す。

パート B に参加した被験者 62 例における平均治療期間は 361.5±36.0 日であり、パート B における平均累積曝露日数は 143.2±27.6 日（中央値 156.5 日）であった。パート B の前半期間に治験を中止した 1 例を除く全被験者における本剤の累積曝露日数は、パート B の両期間終了時で 50 日以上に達した。パート B において本剤は合計 8,975 回静脈内投与され、このうち 8,480 回は定期補充療法としての投与であった（表 2.7.6.1-16）。

パート B 期間中における名目投与量の合計は 22,386.87kIU、被験者ごとの 1 回投与量及び年間投与量の平均値はそれぞれ 32.81±6.02IU/kg、4,785.97±1,201.64IU/kg/年であり、各 6 ヵ月の両期間で同様であった。

特に CS/ADJ 評価期間では、定期補充療法における本剤の実際の投与量、すなわち凝固一段法で測定した値に換算する前の合成基質法で測定した力価に基づく投与量（41.9IU/kg）は、ラベルに表示された力価である名目投与量（32.8IU/kg）より約 28%高かった。また、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における実際の投与量の比率（CS/EP に基づく投与量：CS/ADJ に基づく投与量）は 1：1.22（平均値）〔1：1.20（中央値）〕であった。

合計 8,975 回の本剤投与のうち、18 歳未満の被験者への投与はパート B に参加した 10 例で 1,347 回行われた。平均投与回数及び各被験者の投与量ともに成人への投与との差異は認められなかった。パート B の部分集団の投与量及び曝露日数の要約統計量を、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/9、Table 14.2/11 及び Table 14.2/13 に示す。

表 2.7.6.1-16 パートB被験者における投薬状況（SAF）

	CS/EP N = 62	CS/ADJ N = 61	Combined N = 62
Number of days in period			
Mean ± SD	181.0 ± 16.0	183.5 ± 9.2	361.5 ± 36.0
Median	182.0	183.8	364.5
[Min; Max]	[92; 240]	[166; 205]	[92; 413]
Exposure days in period			
Mean ± SD	71.2 ± 12.9	73.2 ± 12.9	143.2 ± 27.6
Median	75.0	77.0	156.5
[Min; Max]	[25; 89]	[49; 100]	[25; 178]
Sum	4,413	4,468	8,881
≥ 50 Exposure days [n(%)]			
No	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.6)
Yes	61 (98.4)	59 (96.7)	61 (98.4)
Number of all injections [n]			
Mean ± SD	71.6 ± 13.1	74.3 ± 14.4	144.8 ± 28.8
Median	75.5	77.0	156.5
[Min; Max]	[25; 90]	[49; 123]	[25; 207]
Sum	4,441	4,534	8,975
Number of prophylaxis injections [n]			
Mean ± SD	68.8 ± 13.0	69.1 ± 11.5	136.8 ± 26.5
Median	74.0	74.0	151.0
[Min; Max]	[25; 86]	[49; 85]	[25; 163]
Sum	4,263	4,217	8,480
Nominal total dose (all injections) [kIU]			
Mean ± SD	178.58 ± 53.27	185.49 ± 58.21	361.08 ± 112.19
Median	171.70	180.49	349.25
[Min; Max]	[59.00; 301.00]	[56.29; 315.27]	[95.99; 592.09]
Sum	11,072.00	11,314.87	22,386.87
Nominal dose per kg and injection (all injections) [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.83 ± 6.21	32.80 ± 6.01	32.81 ± 6.02
Median	31.53	32.22	31.61
[Min; Max]	[19.1; 46.5]	[19.3; 42.8]	[19.2; 43.4]
Nominal dose per kg for prophylaxis injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.92 ± 6.32	32.78 ± 6.00	32.85 ± 6.09
Median	31.44	31.08	31.22
[Min; Max]	[20.8; 46.4]	[19.7; 42.8]	[20.6; 43.4]
Nominal dose per kg and injection for bleeds [IU/kg/injection] [a]			
Mean ± SD	31.36 ± 9.90	30.66 ± 8.72	31.31 ± 9.30
Median	29.63	29.10	28.62
[Min; Max]	[11.8; 54.3]	[13.7; 53.8]	[12.9; 54.3]
Nominal total dose per kg for bleeds [IU/kg] [a]			
Mean ± SD	163.99 ± 199.23	308.31 ± 436.84	339.76 ± 479.07
Median	81.08	157.02	154.16
[Min; Max]	[14.9; 1005.7]	[23.2; 2222.3]	[14.9; 2730.9]

表 2.7.6.1-16 パートB被験者における投薬状況（SAF）（続き）

	CS/EP N = 62	CS/ADJ N = 61	Combined N = 62
Nominal annual dose per kg (all injections) [IU/kg/year]			
Mean ± SD	4,747.80 ± 1,192.45	4,851.98 ± 1,250.65	4,785.97 ± 1,201.64
Median	4,828.75	4,844.88	4,861.83
[Min; Max]	[2,165.1; 7,390.9]	[2,156.0; 8,929.8]	[2,199.1; 7,785.6]
Actual total dose (all injections) [kIU] [b]			
Mean ± SD	186.20 ± 56.87	237.06 ± 75.11	419.43 ± 133.06
Median	184.35	230.53	408.39
[Min; Max]	[59.32; 313.99]	[72.10; 400.85]	[102.38; 693.30]
Sum	11,544.19	14,460.58	26,004.77
Actual dose per kg for prophylaxis injection [IU/kg/injection] [b]			
Mean ± SD	34.45 ± 7.05	41.94 ± 7.82	38.13 ± 7.36
Median	32.88	39.58	36.18
[Min; Max]	[19.9; 49.0]	[25.23; 56.5]	[23.3; 51.6]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

Note: Unless otherwise specified, the exposure data include all injections, ie, those for prophylaxis, bleeds, surgery, and injections with missing reasons.

a: Numbers based on the 44 subjects who experienced any bleeds during the CS/EP and/or CS/ADJ periods.

b: The actual dose was calculated from the actual units in the vials based on chromogenic assay potency assignment.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/5, Table 14.2/8, Table 14.2/10, Table 14.2/12

パートC

パートCで大手術を受けた5例における試験期間中の累積曝露日数は86日であり、曝露日数の平均値は17.2±6.8日（中央値21.0日）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/7）。

2.7.6.1.2.2 薬物動態

パート A における主要目的は、コージネイト FS と比較した際の本剤の薬物動態特性の非劣性を検証することであった。また、パート B で本剤の投与を継続した 19／22 例において 6 ヵ月の CS/EP 評価期間終了時に再度薬物動態評価を実施した。すべての薬物動態評価において本剤又はコージネイト FS を 50IU/kg（CS/EP に基づく投与量）投与し、血漿中 FⅧ濃度を凝固一段法及び合成基質法の両方を用いて測定した。

2.7.6.1.2.2.1 血漿中FⅧ濃度推移（パートA）

血液検体は投与前及び投与 48 時間後まで採取した。投与前の血漿中 FⅧ濃度が各測定法の定量下限値（LLOQ）以上であった被験者は全体の 30～50％のみであった（合成基質法：LLOQ＝3IU/dL、凝固一段法：LLOQ＝1IU/dL）。そのため、投与前の血漿中 FⅧ濃度に対する解析は評価

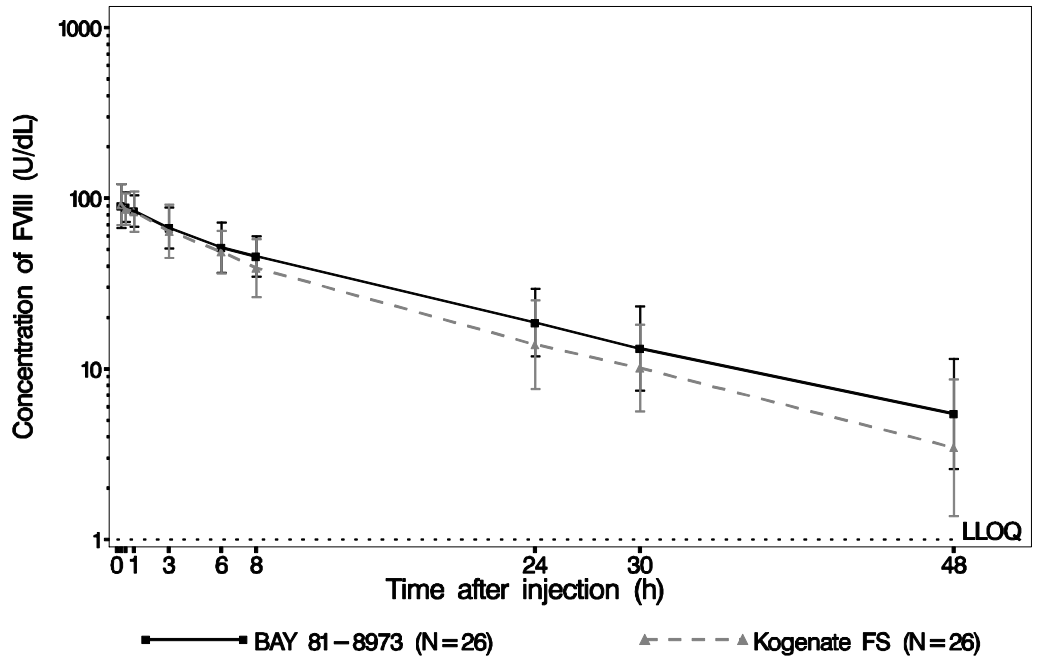
可能なサンプル数、LLOQ 以上であった測定値の数、最大値及び最小値のみを算出した。投与後の血漿中 FⅧ濃度が LLOQ 未満であった場合は、LLOQ の 1／2 として解析を行った。

2.7.6.1.2.2.1.1 血漿中 FⅧ濃度の全般的評価

投与 0.25 時間後の血漿中 FⅧ濃度の幾何平均値は、凝固一段法で測定した場合では、本剤群及びコージネイト FS 群でそれぞれ 90.2IU/dL 及び 92.1IU/dL に増加し、同様に合成基質法で測定した場合では、それぞれ 118.8IU/dL 及び 124.5IU/dL に増加した。両群共に血漿中 FⅧ濃度は時間と共に低下し、48 時間後にはそれぞれ 5.5IU/dL 及び 3.5IU/dL となった（測定法：凝固一段法）。

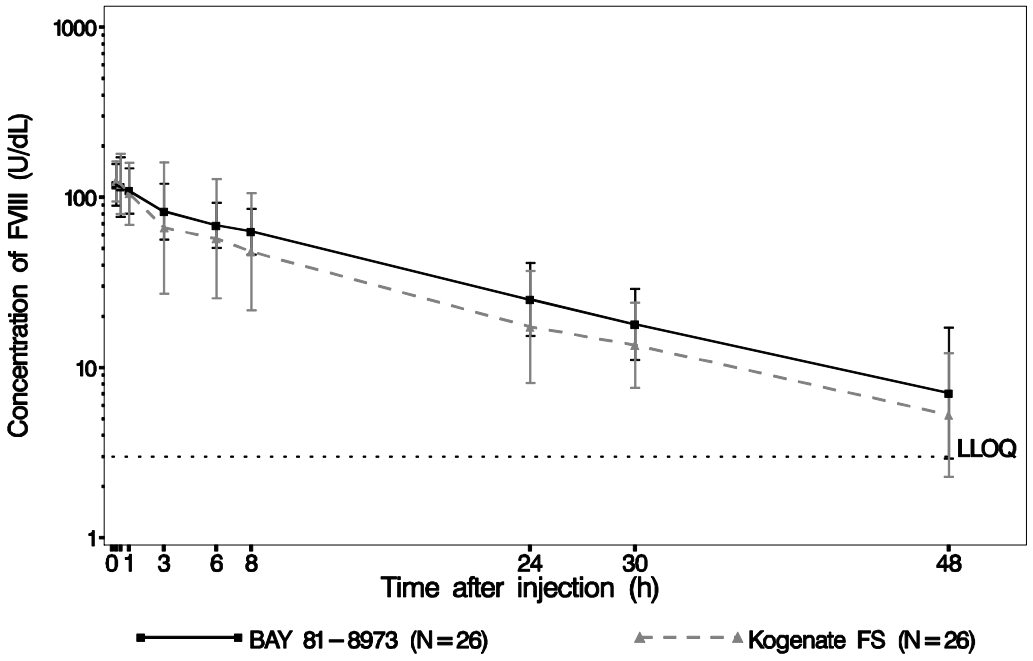
50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）の推移を図 2.7.6.1-3（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.1-4（測定法：合成基質法）に示す。

いずれの測定方法においても、投与 3～48 時間後の血漿中 FⅧ濃度は本剤群でコージネイト FS 群に比較してわずかに高かった。



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-3 50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/1

図 2.7.6.1-4 50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

2.7.6.1.2.2.1.2 部分集団における血漿中 FⅧ濃度推移の評価

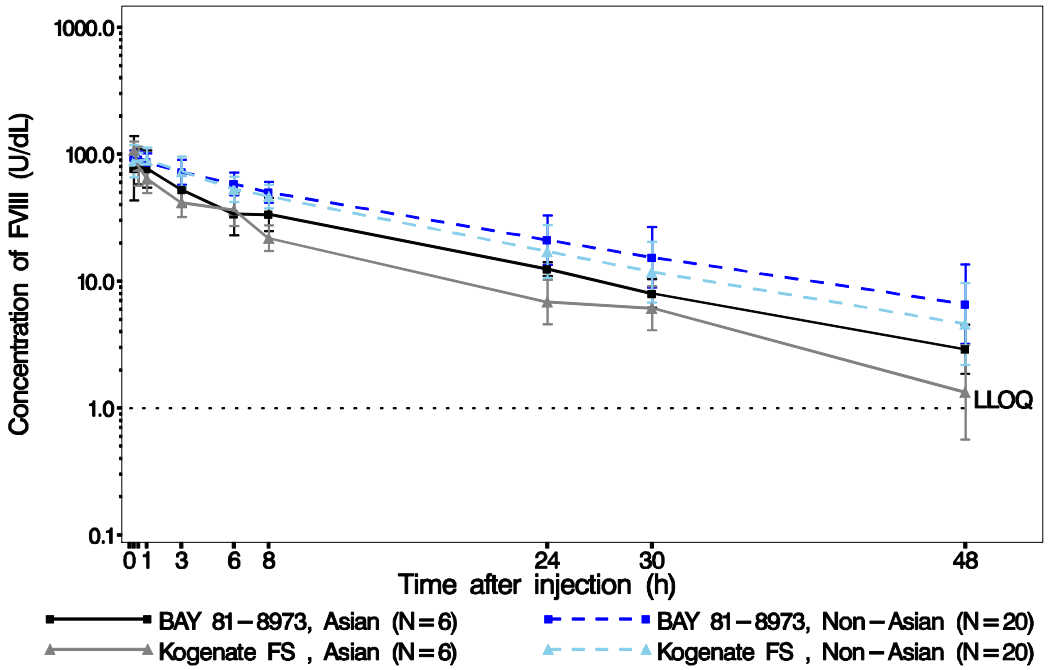
すべての薬物動態学的パラメータにつき、アジア人及び非アジア人並びに成人（18 歳以上）及び小児（12～17 歳）被験者について部分集団の解析を行った。全般的な血漿中 FⅧ濃度に関する要約統計量を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/2 及び Table 14.4/3 に示す。

アジア人被験者は 6 例と少数であり、3／6 例（50%）は小児被験者であった。また、小児被験者の 3／5 例（60%）がアジア人であったため、これらの部分集団の解析結果の解釈には注意が必要である。成人及び小児被験者間で薬物動態特性に真の差がある場合にはアジア人及び非アジア人集団の比較においてバイアスとなる可能性があり、アジア人及び非アジア人集団間で薬物動態特性に真の差がある場合には成人及び小児被験者の比較においてバイアスとなる可能性があった。

部分集団：アジア人／非アジア人

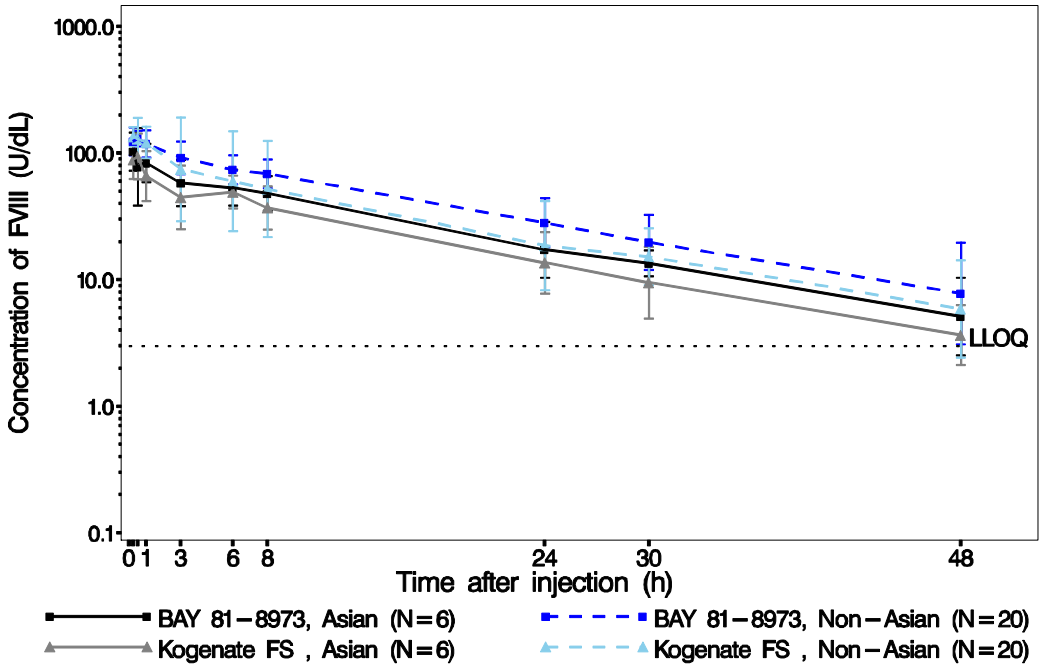
アジア人及び非アジア人集団の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値）を図 2.7.6.1-5（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.1-6（測定法：合成基質法）に示す。両部分集団における本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度推移の比較において、両集団共に全般的にすべての被験者における結果と同様の傾向が認められた。血漿中 FⅧ濃度推移の比較において、両製剤共にアジア人集団では非アジア人集団と比較してわずかに速く減少した。3／6 例のアジア人被験者が 12～17 歳の小児被験者であったため、アジア人被験者の部分集団で血漿中 FⅧ濃度が低かったことの原因が、アジア人であること又は 50%が小児被験者であったことに関連しているのかどうかを結論付けることはこの時点ではできなかった。

更に、両部分集団には、過去の出血回数及び、その結果として関節状態に大きな差が認められていた。アジア人集団では登録前 12 ヵ月間の出血回数の中央値が 50 回／年で、高度の慢性滑膜炎を引き起こしており、また、標的関節の数は 3.2±1.0 個（平均値）であったのに対し、非アジア人集団では登録前 12 ヵ月間の出血回数は 8 回／年、標的関節の数は 1.8±1.1 個であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.1/30）。



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/2

図 2.7.6.1-5 アジア人／非アジア人集団の比較—50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/2

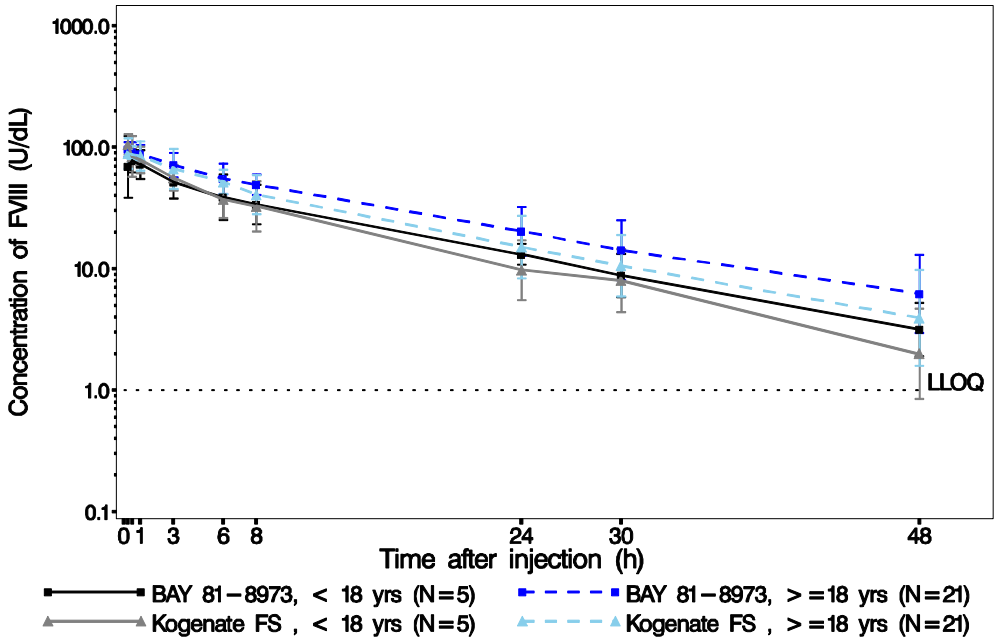
図 2.7.6.1-6 アジア人／非アジア人集団の比較—50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

部分集団：小児（12～17 歳）／成人（18 歳以上）

小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）被験者の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値）を図 2.7.6.1-7（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.1-8（測定法：合成基質法）に示す。

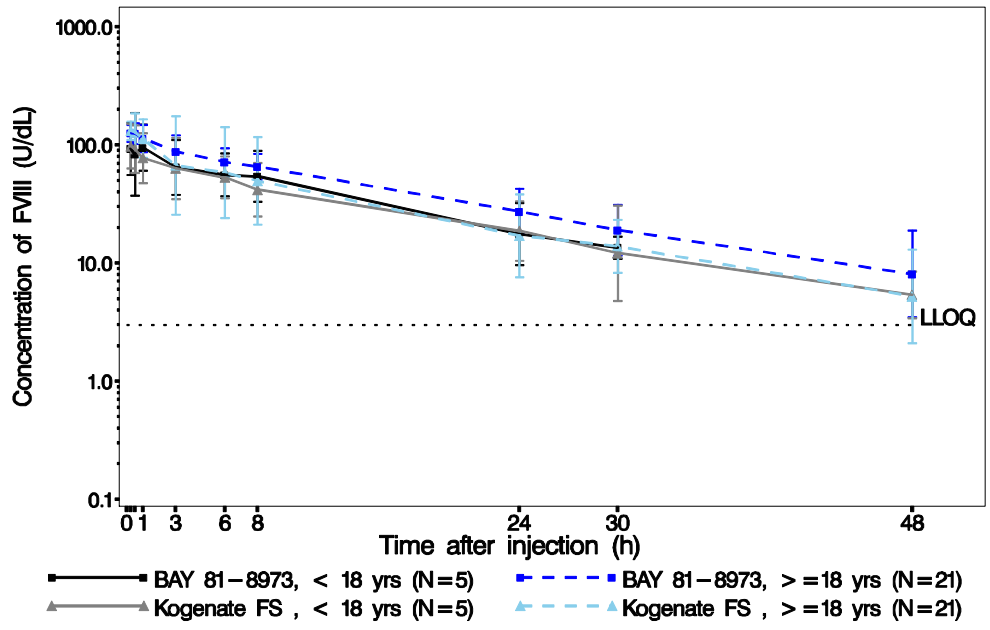
両部分集団における本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度推移の比較において、両部分集団共に全般的にパート A の薬物動態解析対象集団全体の結果と同様の傾向が認められた。両部分集団の血漿中 FⅧ濃度推移の比較では、アジア人／非アジア人集団での比較の結果（図 2.7.6.1-5及び図 2.7.6.1-6）に類似していた。前述のとおり 3／5 例の小児被験者がアジア人被験者であり、アジア人被験者と小児被験者とで大部分が重なり合っていることに注意する必要がある。

いずれの製剤においても、小児被験者の血漿中 FⅧ濃度は成人被験者に比較してわずかに速く減少した。



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/3

図 2.7.6.1-7 小児／成人被験者の比較—50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/3

図 2.7.6.1-8 小児／成人被験者の比較—50IU/kg の本剤及びコージネイト FS 投与後の血漿中FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

2.7.6.1.2.2.2 薬物動態学的パラメータの評価（パートA）

2.7.6.1.2.2.2.1 薬物動態学的パラメータの全般的評価

血漿中 FⅧ濃度測定には凝固一段法及び合成基質法の両測定法を用いた。解析はモデルに依存しない方法で WinNonlin（Version 4.1a; Pharsight Corporation）-Automation Extension プログラム（Bayer AG）を用いて、本剤及びコージネイト FS の血漿中濃度推移から薬物動態学的パラメータを算出した。また、本剤のコージネイト FS に対する非劣性の検証のために、AUC 及び C_{max} について製剤間比（本剤／コージネイト FS）及びその 90%CI を算出した。更に、本剤の薬物動態特性がコージネイト FS に比較してより有益であるかどうかの評価のために、探索的にすべての薬物動態学的パラメータについて製剤間比（本剤／コージネイト FS）とその 95%CI を求めた。

パート A の薬物動態解析対象集団における薬物動態学的パラメータの解析結果を表 2.7.6.1-17（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-18（測定法：合成基質法）に示す。

両測定法により得られた血漿中 FⅧ濃度から算出した薬物動態学的パラメータについては数値は異なるものの、いずれの測定方法を用いても本剤のバイオアベイラビリティはコージネイト FS に比較して非劣性であることが示された。いずれの測定方法においても AUC の比の幾何最小二乗平均の 90%CI は 1 を超えており、C_{max} では 0.80～1.25 の範囲に収まっていた。より厳しい評価である 95%CI を適用した場合のすべての薬物動態学的パラメータの ANOVA 解析の結果（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/19）から、本剤投与後の AUC、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$ 及び MRT_{IV} 値は、コージネイト FS 投与後と比較して 10%～19%（平均推定値）高く、CL 値は 16%低かった（すべての 95%CI は 1 を超えるか下回っていた、$p<0.02$）。C_{max}、$C_{max,norm}$ 及び V_{ss} に意味のある差は認められなかった（すべての 95%CI の範囲：0.86～1.08、$p>0.3$）。

t_{max} の中央値は、両製剤共に凝固一段法で測定した場合は 0.42 時間（25 分）及び合成基質法で測定した場合は 0.67 時間（40 分）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/7）。

表 2.7.6.1-17 本剤及びコージネイト FS の薬物動態学的パラメータ比較（測定法：凝固一段法、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	BAY 81-8973 (N=26) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Kogenate FS (N=26) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Relative bioavailability LSmean ratio [90% CI]	Relative bioavailability LSmean ratio [95% CI] (p-value) [a]
AUC [IU·h/dL]	1400 (37.9) 1490 ± 534 [624 - 2450]	1180 (39.2) 1260 ± 466 [589 - 2180]	1.19 [1.13; 1.25]	1.19 [1.12; 1.27] *<0.0001*
AUC(0-t_{last}) [IU·h/dL]	1270 (32.4) 1330 ± 404 [601 - 2120]	1090 (37.4) 1150 ± 400 [575 - 1960]	NC	1.17 [1.09; 1.25] *<0.0001*
C_{max} [IU/dL]	96.6 (18.8) 98.2 ± 17.9 [64.3 - 136]	101 (19.9) 103 ± 21.8 [68.4 - 168]	0.95 [0.88; 1.04]	0.95 [0.86; 1.05] *0.3314*
$C_{max, norm}$ [kg/dL]	1.93 (18.8) 1.96 ± 0.358 [1.29 - 2.72]	2.03 (19.9) 2.07 ± 0.436 [1.37 - 3.36]	NC	0.95 [0.86; 1.05] *0.3314*
$t_{1/2}$ [h]	13.4 (26.0) 13.8 ± 3.53 [8.75 - 20.9]	12.2 (24.9) 12.6 ± 3.04 [7.81 - 18.2]	NC	1.10 [1.02; 1.17] *0.0111*
MRT_{IV} [h]	18.4 (28.6) 19.1 ± 5.30 [10.7 - 29.5]	16.1 (27.6) 16.7 ± 4.32 [9.81 - 24.3]	NC	1.14 [1.07; 1.21] *0.0001*
V_{ss} [dL/kg]	0.659 (21.8) 0.675 ± 0.160 [0.438 - 1.22]	0.687 (27.7) 0.713 ± 0.210 [0.457 - 1.34]	NC	0.96 [0.87; 1.06] *0.3801*
CL [dL/h/kg]	0.0358 (37.9) 0.0382 ± 0.0144 [0.0204 - 0.0802]	0.0425 (39.2) 0.0455 ± 0.0171 [0.0230 - 0.0849]	NC	0.84 [0.79; 0.90] *<0.0001*

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Note: Ratio = BAY 81-8973 / Kogenate FS.
a: Exploratory CIs and p-values.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

表 2.7.6.1-18 本剤及びコージネイト FS の薬物動態学的パラメータ比較（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	BAY 81-8973 (N=26) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Kogenate FS (N=26) Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Relative bioavailability LSmean ratio [90% CI]	Relative bioavailability LSmean ratio [95% CI] (p-value) [a]
AUC [IU·h/dL]	1890 (36.1) 2000 ± 688 [964 - 3410]	1580 (39.9) 1700 ± 655 [807 - 3050]	1.19 [1.11; 1.28]	1.19 [1.09; 1.30] *0.0003*
AUC(0-t_{last}) [IU·h/dL]	1670 (35.3) 1760 ± 578 [841 - 2980]	1450 (38.1) 1550 ± 557 [713 - 2730]	NC	1.15 [1.05; 1.25] *0.0037*
C_{max} [IU/dL]	130 (23.0) 133 ± 26.0 [58.5 - 180]	136 (23.8) 139 ± 28.8 [59.4 - 189]	0.96 [0.86; 1.06]	0.96 [0.85; 1.08] *0.4503*
$C_{max, norm}$ [kg/dL]	2.60 (23.0) 2.66 ± 0.520 [1.17 - 3.60]	2.72 (23.8) 2.79 ± 0.575 [1.19 - 3.79]	NC	0.96 [0.85; 1.08] *0.4503*
$t_{1/2}$ [h]	13.8 (28.0) 14.3 ± 3.81 [7.67 - 23.7]	12.0 (28.2) 12.4 ± 3.22 [6.42 - 20.5]	NC	1.15 [1.06; 1.24] *0.0016*
MRT_{IV} [h]	19.3 (26.8) 19.9 ± 4.94 [10.7 - 29.3]	16.5 (27.4) 17.1 ± 4.30 [8.94 - 25.6]	NC	1.17 [1.09; 1.25] *<0.0001*
V_{ss} [dL/kg]	0.511 (31.0) 0.537 ± 0.203 [0.338 - 1.30]	0.521 (32.0) 0.551 ± 0.229 [0.326 - 1.52]	NC	0.98 [0.89; 1.08] *0.6661*
CL [dL/h/kg]	0.0265 (36.1) 0.0281 ± 0.0101 [0.0147 - 0.0519]	0.0316 (39.9) 0.0339 ± 0.0129 [0.0164 - 0.0620]	NC	0.84 [0.77; 0.91] *0.0003*

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Note: Ratio = BAY 81-8973 / Kogenate FS.
a: Exploratory CIs and p-values.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/4, Table 14.4/13, Table 14.4/16, Table 14.4/19

2.7.6.1.2.2.2.2 部分集団における薬物動態学的パラメータの解析

部分集団：アジア人／非アジア人

アジア人及び非アジア人の部分集団における薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-19（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-21（測定法：合成基質法）に示す。

アジア人／非アジア人の部分集団においてもパート A の薬物動態解析対象集団全体の結果と同様の傾向が認められた。いずれの測定方法でも両部分集団共に本剤投与後の AUC、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$、及び MRT_{IV} 値はコージネイト FS 投与後と比較して高く、CL 値はわずかに低かった。

両製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価では、AUC 及び C_{max} について製剤間比（本剤／コージネイト FS）及びその 90%CI を算出し、それらの結果を表 2.7.6.1-20（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-22（測定法：合成基質法）に示す。アジア人及び非アジア人集団共に本剤投与後の AUC はコージネイト FS 投与後と比較して 15～30%高く、両製剤の比の 90%CI から本剤が優れているという結果が示唆された。

両部分集団の薬物動態学的パラメータの比較から、いくつかのパラメータに差異が認められた。両製剤共にアジア人集団で AUC の平均値は明らかに低く、アジア人集団における高い FⅧクリアランスを示唆していた。しかし、前述のとおりアジア人集団では 50%が小児被験者であったのに対して非アジア人集団ではわずか 10%であり、小児被験者は成人被験者と比較して FⅧのクリアランスが高いことが知られていることから、これらの結果の解釈には注意を払う必要がある。更に、両部分集団の疾患状態も全く異なっており、アジア人で出血時補充療法を受けていた被験者は出血の発現割合が高く、標的関節の数が多い被験者の割合も高かった（表 2.7.6.1-11）。したがって、アジア人集団では薬物動態評価の時点で高度の慢性的炎症が多くの関節で発現していたのに対し、非アジア人集団（主に定期補充療法を受けていた被験者）では少ないものであった。

凝固一段法による測定では本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値はアジア人及び非アジア人集団でそれぞれ 0.71 時間（43 分）及び 0.42 時間（25 分）、コージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.42 時間（25 分）及び 0.54 時間（32 分）であった。合成基質法による測定では本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値はアジア人及び非アジア人集団でそれぞれ 0.54 時間（32 分）及び 0.67 時間（40 分）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/8）。

表 2.7.6.1-19 本剤及びコージネイトFSの薬物動態学的パラメーターアジア人／非アジア人集団の比較（測定法：凝固一段法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		Asian N = 6		Non-Asian N = 20	
		BAY 81-8973	Kogenate FS	BAY 81-8973	Kogenate FS
		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	
AUC	[IU·h/dL]	954 (22.5) 973 ± 189	733 (13.9) 738 ± 99.0	1570 (33.0) 1640 ± 507	1350 (31.0) 1410 ± 416
AUC(0-t_{last}) [IU·h/dL]		905 (22.2) 922 ± 180	666 (12.5) 671 ± 84.7	1410 (27.2) 1450 ± 372	1260 (27.0) 1300 ± 335
C_{max}	[IU/dL]	98.8 (33.5) 103 ± 31.2	104 (19.8) 105 ± 21.5	95.9 (13.2) 96.7 ± 12.5	101 (20.4) 103 ± 22.4
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	1.98 (33.5) 2.06 ± 0.625	2.07 (19.8) 2.11 ± 0.430	1.92 (13.2) 1.93 ± 0.249	2.01 (20.4) 2.05 ± 0.448
$t_{1/2}$	[h]	11.4 (12.7) 11.5 ± 1.44	12.2 (26.6) 12.6 ± 3.48	14.0 (27.2) 14.5 ± 3.69	12.2 (25.2) 12.5 ± 2.99
MRT_{IV}	[h]	15.4 (13.7) 15.6 ± 2.10	14.7 (23.3) 15.1 ± 3.42	19.4 (30.0) 20.2 ± 5.53	16.6 (28.7) 17.2 ± 4.52
V_{ss}	[dL/kg]	0.809 (28.1) 0.835 ± 0.232	1.00 (16.3) 1.02 ± 0.175	0.620 (15.6) 0.627 ± 0.0955	0.613 (17.8) 0.622 ± 0.110
CL	[dL/h/kg]	0.0524 (22.5) 0.0536 ± 0.0136	0.0682 (13.9) 0.0688 ± 0.00977	0.0319 (33.0) 0.0336 ± 0.0112	0.0369 (31.0) 0.0386 ± 0.0118

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/5

表 2.7.6.1-20 血漿中FⅧの相対的バイオアベイラビリティーアジア人／非アジア人集団の比較（測定法：凝固一段法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter		Ratio BAY 81-8973 / Kogenate FS [90% CI]	
		Asian N = 6	Non-Asian N = 20
AUC	[IU·h/dL]	1.30 [1.04; 1.63]	1.16 [1.11; 1.21]
C_{max}	[IU/dL]	0.95 [0.66; 1.38]	0.95 [0.89; 1.03]

AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, PK = Pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/14, Table 14.4/17

表 2.7.6.1-21 本剤及びコージネイト FS の薬物動態学的パラメーターアジア人／非アジア人集団の比較（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		Asian N = 6		Non-Asian N = 20	
		BAY 81-8973	Kogenate FS	BAY 81-8973	Kogenate FS
		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	
AUC	[IU·h/dL]	1420 (20.2) 1440 ± 279	1080 (27.4) 1110 ± 310	2060 (35.3) 2170 ± 688	1780 (34.8) 1880 ± 630
AUC(0-t_{last})	[IU·h/dL]	1240 (22.9) 1270 ± 276	998 (30.4) 1040 ± 314	1820 (33.4) 1910 ± 565	1630 (32.0) 1700 ± 524
C_{max}	[IU/dL]	120 (42.5) 127 ± 43.4	107 (30.5) 110 ± 26.6	133 (14.6) 135 ± 19.5	146 (15.8) 148 ± 23.6
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	2.39 (42.5) 2.54 ± 0.867	2.14 (30.5) 2.21 ± 0.532	2.67 (14.6) 2.69 ± 0.390	2.93 (15.8) 2.96 ± 0.471
$t_{1/2}$	[h]	14.2 (30.5) 14.8 ± 4.80	11.6 (23.9) 11.9 ± 2.91	13.6 (28.1) 14.1 ± 3.59	12.1 (29.9) 12.6 ± 3.36
MRT_{IV}	[h]	19.9 (24.8) 20.4 ± 5.09	16.5 (23.4) 16.9 ± 4.25	19.1 (28.0) 19.8 ± 5.02	16.5 (29.1) 17.1 ± 4.42
V_{ss}	[dL/kg]	0.700 (39.0) 0.745 ± 0.310	0.766 (37.4) 0.815 ± 0.355	0.465 (20.9) 0.475 ± 0.105	0.464 (18.2) 0.471 ± 0.0837
CL	[dL/h/kg]	0.0352 (20.2) 0.0358 ± 0.00730	0.0464 (27.4) 0.0478 ± 0.0122	0.0243 (35.3) 0.0258 ± 0.00980	0.0281 (34.8) 0.0297 ± 0.0100

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/5

表 2.7.6.1-22 血漿中FⅧの相対的バイオアベイラビリティーアジア人／非アジア人集団の比較（測定法：合成基質法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter		Ratio BAY 81-8973 / Kogenate FS [90% CI]	
		Asian	Non-Asian
		N = 6	N = 20
AUC	[IU·h/dL]	1.32 [0.91; 1.92]	1.16 [1.10; 1.22]
C_{max}	[IU/dL]	1.12 [0.76; 1.65]	0.91 [0.86; 0.97]

AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, PK = Pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/14, Table 14.4/17

部分集団：小児(12～17歳)／成人（18歳以上）

小児及び成人被験者の部分集団における薬物動態学的パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-23（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-25（測定法：合成基質法）に示す。

両部分集団における本剤及びコージネイト FS 投与後の薬物動態学的パラメータの比較において、両部分集団共に全般的にパート A の薬物動態解析対象集団全体の結果と同様の傾向が認められた。いずれの測定方法でも両部分集団共に本剤投与後の AUC、AUC(0-t_{last})、$t_{1/2}$及び MRT_{IV}値は、コージネイト FS 投与後と比較して高く、CL 値はわずかに低かった。

両製剤の相対的バイオアベイラビリティの評価では、AUC 及び C_{max} について製剤間比（本剤／コージネイト FS）及びその 90%CI を算出し、それらのデータを表 2.7.6.1-24（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-26（測定法：合成基質法）に示す。

2 つの部分集団の薬物動態学的パラメータの比較から、いくつかのパラメータに差異が認められた。両製剤ともに成人被験者と比較して小児被験者で AUC、$t_{1/2}$及び MRT_{IV}の平均値は明らかに低く、小児被験者における高い FⅧクリアランスを示していた。また、小児被験者では本剤投与後の薬物動態学的パラメータはコージネイト FS 投与後と比較して AUC、$t_{1/2}$及び MRT_{IV}が高く、クリアランスが小さいことを示していた。しかし、前述のとおり、小児被験者の 3／5 例（60%）がアジア人被験者であったため、これらの結果の解釈には注意を払う必要がある。

合成基質法による測定では、本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値は、小児及び成人被験者でそれぞれ 0.75 時間（45 分）及び 0.67 時間（40 分）、コージネイト FS 投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.42 時間（25 分）及び 0.67 時間（40 分）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/9）。

表 2.7.6.1-23 本剤及びコージネイトFSの薬物動態学的パラメーター小児／成人被験者の比較（測定法：凝固一段法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		Children 12 - 17 years N = 5		Adults ≥ 18 years N = 21	
		BAY 81-8973	Kogenate FS	BAY 81-8973	Kogenate FS
		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	
AUC	[IU·h/dL]	980 (30.6) 1010 ± 287	933 (33.7) 977 ± 353	1520 (34.2) 1600 ± 520	1240 (38.9) 1320 ± 472
AUC(0-t_{last}) [IU·h/dL]		925 (29.7) 956 ± 265	877 (35.8) 922 ± 347	1370 (28.2) 1419 ± 383	1140 (36.6) 1210 ± 399
C_{max}	[IU/dL]	88.4 (30.8) 91.7 ± 28.7	107 (20.3) 109 ± 22.2	98.6 (15.1) 99.7 ± 14.9	99.9 (20.1) 102 ± 22.0
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	1.77 (30.8) 1.83 ± 0.574	2.14 (20.3) 2.18 ± 0.443	1.97 (15.1) 1.99 ± 0.299	2.00 (20.1) 2.04 ± 0.441
$t_{1/2}$	[h]	11.7 (9.78) 11.7 ± 1.11	10.9 (21.3) 11.1 ± 2.56	13.8 (27.7) 14.3 ± 3.74	12.5 (25.4) 12.9 ± 3.08
MRT_{IV}	[h]	16.1 (4.89) 16.1 ± 0.784	14.3 (13.8) 14.4 ± 2.01	19.0 (31.1) 19.8 ± 5.67	16.6 (29.5) 17.3 ± 4.57
V_{ss}	[dL/kg]	0.822 (27.7) 0.847 ± 0.239	0.766 (27.4) 0.787 ± 0.197	0.625 (17.0) 0.634 ± 0.107	0.669 (27.8) 0.695 ± 0.214
CL	[dL/h/kg]	0.0510 (30.6) 0.0530 ± 0.0168	0.0536 (33.7) 0.0558 ± 0.0164	0.0329 (34.2) 0.0347 ± 0.0116	0.0402 (38.9) 0.0431 ± 0.0168

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/6

表 2.7.6.1-24 血漿中FⅧの相対バイオアベイラビリティー小児／成人被験者の比較（測定法：凝固一段法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter		Ratio BAY 81-8973 / Kogenate FS [90% CI]	
		Children 12 - 17 years N = 5	Adults ≥ 18 years N = 21
AUC	[IU·h/dL]	1.10 [0.94; 1.29]	1.23 [1.17; 1.30]
C_{max}	[IU/dL]	0.71 [0.53; 0.95]	0.98 [0.90; 1.07]

AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, PK = Pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/15, Table 14.4/18

表 2.7.6.1-25 本剤及びコージネイトFSの薬物動態学的パラメーター小児／成人被験者の比較（測定法：合成基質法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		Children 12 - 17 years N = 5		Adults ≥ 18 years N = 21	
		BAY 81-8973	Kogenate FS	BAY 81-8973	Kogenate FS
		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD		Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD	
AUC	[IU·h/dL]	1520 (30.1) 1570 ± 448	1350 (38.8) 1420 ± 525	1990 (35.9) 2100 ± 703	1650 (40.0) 1770 ± 676
AUC(0-t_{last}) [IU·h/dL]		1290 (33.0) 1350 ± 441	1240 (41.1) 1320 ± 494	1770 (33.4) 1860 ± 570	1510 (37.4) 1600 ± 568
C_{max}	[IU/dL]	124 (46.4) 133 ± 46.3	113 (38.1) 119 ± 34.7	132 (15.8) 133 ± 20.4	142 (17.7) 144 ± 25.7
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	2.48 (46.4) 2.65 ± 0.927	2.26 (38.1) 2.37 ± 0.693	2.63 (15.8) 2.66 ± 0.407	2.85 (17.7) 2.89 ± 0.513
$t_{1/2}$	[h]	13.7 (35.9) 14.4 ± 5.54	13.0 (17.3) 13.1 ± 2.40	13.8 (27.0) 14.2 ± 3.46	11.8 (30.3) 12.3 ± 3.41
MRT_{IV}	[h]	19.2 (28.4) 19.8 ± 5.84	18.2 (19.9) 18.5 ± 3.91	19.3 (27.2) 19.9 ± 4.86	16.1 (28.8) 16.7 ± 4.41
V_{ss}	[dL/kg]	0.632 (57.6) 0.711 ± 0.391	0.674 (51.5) 0.751 ± 0.440	0.485 (21.1) 0.496 ± 0.108	0.490 (23.6) 0.503 ± 0.120
CL	[dL/h/kg]	0.0329 (30.1) 0.0341 ± 0.0100	0.0371 (38.8) 0.0392 ± 0.0147	0.0251 (35.9) 0.0267 ± 0.00983	0.0304 (40.0) 0.0326 ± 0.0125

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, AUC(0-t_{last}) = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/6

表 2.7.6.1-26 血漿中FⅧの相対バイオアベイラビリティー小児／成人被験者の比較（測定法：合成基質法、パートAの薬物動態解析対象集団）

Parameter		Ratio BAY 81-8973 / Kogenate FS [90% CI]	
		Children 12 - 17 years N = 5	Adults ≥ 18 years N = 21
AUC	[IU·h/dL]	1.21 [0.76; 1.94]	1.22 [1.14; 1.31]
C_{max}	[IU/dL]	1.44 [0.75; 2.76]	0.93 [0.86; 1.00]

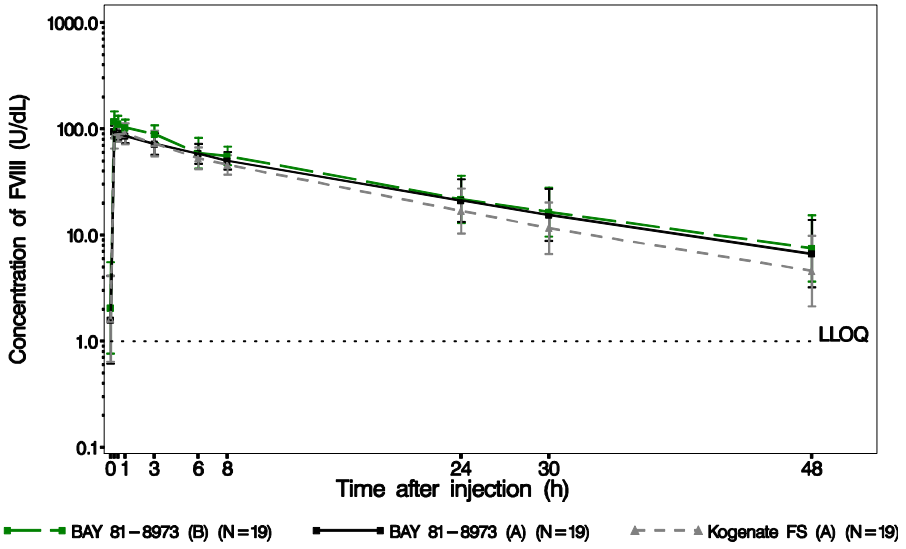
AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, C_{max} = maximum drug concentration, PK = Pharmacokinetics
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/15, Table 14.4/18

2.7.6.1.2.2.3　反復投与後の薬物動態評価（パートB）

パートAに参加し、パートBまでの治療を継続した22例のうち19例から両投与期間中に適切な薬物動態測定値が得られた。パートBに参加したアジア人被験者はいなかった。

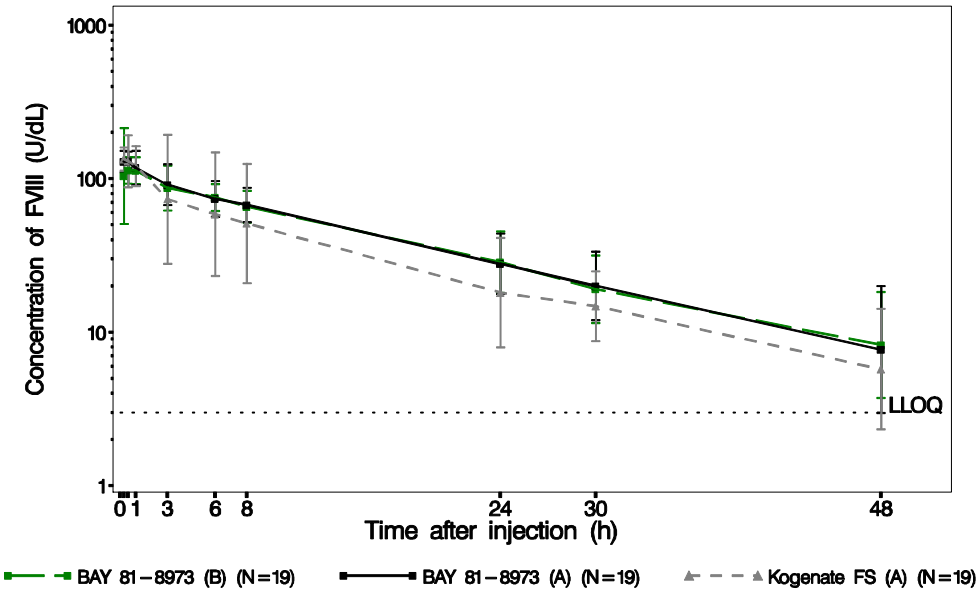
この19例における血漿中FⅧ濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.1-9（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.1-10（測定法：合成基質法）に示す。また、パートA及びパートBの血漿中FⅧ濃度に関するすべての要約統計量については 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/20 に、個々の被験者の血漿中FⅧ濃度の推移については 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/15 及び Figure 14.4/16 に示す。

パートA及びパートBの両投与期間における本剤投与後の血漿中FⅧ濃度―時間推移は類似しており、本剤の初回投与後と6ヵ月以上の反復投与（定期補充療法）後の血漿中FⅧ濃度－時間推移に意味のある違いはみられなかった。



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/14

図 2.7.6.1-9　50IU/kg 本剤投与後の血漿中FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何SD）（測定法：凝固一段法、パートAの薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.1.1 A62366/Figure 14.4/14

図 2.7.6.1-10 50IU/kg 本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の薬物動態解析対象集団）

パート A 及びパート B における薬物動態学的パラメータの平均値（範囲）を表 2.7.6.1-27（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.1-28（測定法：合成基質法）に示す。

パート A 及びパート B における本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度推移から予想された通り、パート B で血漿中 FⅧ濃度から算出された本剤の薬物動態特性は、パート A の薬物動態解析対象集団における血漿中 FⅧ濃度から算出された本剤の薬物動態特性とほぼ同一であった。なお、パート A の同一被験者集団におけるコージネイト FS 投与後の薬物動態学的パラメータを参考として記載した（パート B ではコージネイト FS の薬物動態評価は行わなかった）。

合成基質法による測定で本剤投与後の血漿中 FⅧ濃度の t_{max} の中央値は、パート B では 0.42 時間（25 分）、パート A では 0.67 時間（40 分）、コージネイト FS 投与後では 0.67 時間（40 分）であった。凝固一段法を用いた結果も同様であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/22）。

表 2.7.6.1-27 パートA（単回投与後）及びパートB（反復投与後）の薬物動態評価における本剤並びにコージネイトFSの薬物動態学的パラメータ（測定法：凝固一段法、パートA/Bの薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		BAY 81-8973 N=19 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]		Kogenate FS N=19 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]
		Part B	Part A	Part A
AUC	[IU·h/dL]	1730 (34.6) 1820 ± 607 [989; 2770]	1580 (33.9) 1660 ± 517 [831; 2450]	1340 (31.7) 1410 ± 425 [823; 2180]
$AUC(0-t_{last})$ [IU·h/dL]		1560 (29.0) 1620 ± 457 [961; 2310]	1410 (27.9) 1460 ± 381 [807; 2120]	1250 (27.5) 1290 ± 341 [810; 1960]
C_{max}	[IU/dL]	120 (22.0) 123 ± 28.9 [81.8; 211]	95.7 (13.5) 96.5 ± 12.8 [72.2; 119]	101 (21.0) 103 ± 23.0 [68.4; 168]
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	2.41 (20.9) 2.46 ± 0.559 [1.77; 4.22]	1.91 (13.5) 1.93 ± 0.255 [1.44; 2.37]	2.01 (21.0) 2.06 ± 0.460 [1.37; 3.36]
$t_{1/2}$	[h]	13.8 (27.4) 14.3 ± 3.64 [8.70; 19.5]	14.1 (27.7) 14.6 ± 3.74 [8.75; 20.9]	12.3 (25.7) 12.6 ± 3.04 [7.81; 17.5]
MRT_{IV}	[h]	18.8 (30.1) 19.5 ± 5.39 [10.8; 26.5]	19.6 (30.6) 20.4 ± 5.62 [10.7; 29.5]	16.6 (29.6) 17.3 ± 4.63 [9.81; 24.3]
V_{ss}	[dL/kg]	0.541 (14.3) 0.546 ± 0.0790 [0.407; 0.751]	0.621 (16.0) 0.628 ± 0.0978 [0.438; 0.813]	0.618 (17.8) 0.627 ± 0.111 [0.457; 0.865]
CL	[dL/h/kg]	0.0288 (33.1) 0.0303 ± 0.00965 [0.0182; 0.0506]	0.0317 (33.9) 0.0335 ± 0.0115 [0.0204; 0.0602]	0.0372 (31.7) 0.0389 ± 0.0120 [0.0230; 0.0608]

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/21

表 2.7.6.1-28 パートA（単回投与後）及びパートB（反復投与後）の薬物動態評価における本剤並びにコージネイトFSの薬物動態学的パラメータ（測定法：合成基質法、パートA/Bの薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		BAY 81-8973 N=19 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]		Kogenate FS N=19 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]
		Part B	Part A	Part A
AUC	[IU·h/dL]	2010 (31.8) 2100 ± 638 [1110; 3190]	2050 (36.3) 2170 ± 707 [964; 3410]	1760 (35.4) 1860 ± 643 [954; 3050]
$AUC(0-t_{last})$ [IU·h/dL]		1810 (29.0) 1870 ± 512 [1010; 2710]	1810 (34.3) 1900 ± 581 [841; 2980]	1610 (32.4) 1690 ± 533 [886; 2730]
C_{max}	[IU/dL]	127 (18.6) 129 ± 23.9 [94.0; 176]	134 (15.0) 135 ± 20.0 [98.5; 176]	146 (16.2) 148 ± 24.2 [116; 189]
$C_{max, norm}$	[kg/dL]	2.55 (17.0) 2.58 ± 0.447 [2.01; 3.59]	2.67 (15.0) 2.70 ± 0.399 [1.97; 3.52]	2.92 (16.2) 2.96 ± 0.484 [2.32; 3.79]
$t_{1/2}$	[h]	13.2 (28.8) 13.7 ± 3.57 [7.64; 19.7]	13.8 (28.6) 14.2 ± 3.65 [7.67; 18.8]	12.0 (30.6) 12.5 ± 3.44 [6.42; 20.5]
MRT_{IV}	[h]	18.9 (28.2) 19.5 ± 4.91 [10.6; 27.5]	19.2 (28.6) 19.9 ± 5.12 [10.7; 26.4]	16.4 (29.7) 17.0 ± 4.52 [8.94; 25.6]
V_{ss}	[dL/kg]	0.467 (15.8) 0.472 ± 0.0759 [0.364; 0.645]	0.468 (21.2) 0.478 ± 0.107 [0.338; 0.743]	0.466 (18.6) 0.473 ± 0.0856 [0.326; 0.652]
CL	[dL/h/kg]	0.0248 (30.5) 0.0258 ± 0.00796 [0.0157; 0.0449]	0.0243 (36.3) 0.0259 ± 0.0101 [0.0147; 0.0519]	0.0284 (35.4) 0.0300 ± 0.0102 [0.0164; 0.0524]

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], CL = Clearance, C_{max} = maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, CV = Coefficient of variation, Geom. = Geometric, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, NC = Not calculated, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, PK = Pharmacokinetics, SD = Standard deviation, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.4/21

2.7.6.1.2.3 有効性の結果

2.7.6.1.2.3.1 有効性主要評価項目

有効性の主要評価項目は、全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血及び原因不明の出血）に基づく推定年間出血率である。

ITT における全出血の出血数及び推定年間出血率を表 2.7.6.1-29に示す。

CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間を併合した全評価期間中に、ITT の 46／62 例[f]から 236 件（CS/EP 評価期間 108 件、CS/ADJ 評価期間 128 件）の出血が報告された（5.3.5.1.1 Table 14.2/1 及び Table 14.2/14）。これらの出血の内訳は、自然出血 153／236 件（64.8%）、外傷性出血 79／236 件（33.5%）、処置を必要としなかった出血（予定された定期補充療法以外に追加投与を必要としない出血）4／236 件（1.7%）であった（5.3.5.1.1 Table 14.2/1 及び Table 14.2/14）。

ITT における各被験者の推定年間出血率の平均値は 3.79±5.21 回／年（中央値 1.03 回／年）であった。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の出血数をそれぞれ 1 年間に外挿した場合の推定年間出血率は 3.46±5.28 回／年（中央値 1.91 回／年）及び 4.11±6.17 回／年（中央値 1.88 回／年）であり、両評価期間に差はなかった。

表 2.7.6.1-29 全出血数及び推定年間出血率（ITT）

	CS/EP N = 62	CS/ADJ N = 61	Combined N = 62
No. of total bleeds			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.7 ± 2.6	2.1 ± 3.2	3.8 ± 5.2
Median	1.0	1.0	1.0
[Q1; Q3]	[0.0; 2.0]	[0.0; 4.0]	[0.0; 5.0]
Sum	108	128	236
No. of total bleeds per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	3.46 ± 5.28	4.11 ± 6.17	3.79 ± 5.21
Median	1.91	1.88	1.03
[Q1; Q3]	[0.00; 4.37]	[0.00; 7.34]	[0.00; 5.09]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Total bleeds include spontaneous, trauma, untreated bleeds and bleeds with missing reason.
CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1

---

f 被験者 240020002：other reason for first injection のために投与が実施されたが、出血は報告されていなかった。そのため、本被験者は全出血の解析に含まれていない。（5.3.5.1.1 A62366/Listing 16.2.6/2）

6 ヵ月ごとの推定年間出血率を表 2.7.6.1-30に示す。クロスオーバー前後の各 6 ヵ月の両評価期間において、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の出血率の直接比較では意味のある差は認められなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/22）。また、いずれの投与順においても、それぞれの評価期間において前半（最初の 6 ヵ月）と後半（次の 6 ヵ月）の推定年間出血率に差は認められなかった（差の中央値：0.0 回／年）。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の出血率に差は認められなかったが、前半の 6 ヵ月間の出血率（2.0 回／年）は、後半の 6 ヵ月間（0.0 回／年）に対し高かった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/25）。

表 2.7.6.1-30 6 ヵ月ごとの推定年間出血率（ITT）

Time in Part B	CS/EP	CS/ADJ	Total
First 6 months			
n	30	32	62
Mean ± SD	4.12 ± 5.19	4.90 ± 7.12	4.52 ± 6.22
Median	2.01	1.93	1.98
[Min; Max]	[0.0; 17.4]	[0.0; 29.1]	[0.0; 29.1]
Second 6 months			
n	32	29	61
Mean ± SD	2.84 ± 5.36	3.25 ± 4.90	3.03 ± 5.11
Median	0.00	0.00	0.00
[Min; Max]	[0.0; 22.8]	[0.0; 20.1]	[0.0; 22.8]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/25

ITT（62 例）と PPS（59 例）の被験者数の差が小さかったことから予測された通り、両解析対象集団から得られた結果はほぼ同様であった。PPS における有効性解析の要約は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/2 に示す。

各評価期間のデータを併合した結果について、主な部分集団別の推定年間出血率の解析結果の要約を表 2.7.6.1-31に、すべての部分集団における推定年間出血率の解析結果は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3 に示す。

年齢別の部分集団解析の結果、全出血の推定年間出血率の中央値は、成人（18 歳以上）被験者（1.02 回／年）に比較して小児（12～17 歳）被験者（2.83 回／年）で高かったが、小児被験者における出血の大部分（46／66 件、69.7％）は外傷性出血であった（表 2.7.6.1-45、2.7.6.1.2.3.3.1)。地域別の部分集団解析において、出血率が高かったのは南アフリカの被験者 6 例（中央値 3.95 回／年）であった。本試験参加前の 1 年間に 6 回を超える出血（中央値 3.03 回／年）が認められている被験者が 28 例、3 回を超える関節内出血（3.05 回／年）が認められている被験者が 31 例であった。また、1 歳を超えてから血友病の治療を開始した被験者は 25 例で、その部分集団の推定年間出血率は 2.96 回／年であった。

定期補充療法における投与間隔（週 2 回及び週 3 回）ごとの部分集団解析では、推定年間出血率の中央値がそれぞれ 1.02 回／年及び 2.02 回／年であり、投与間隔の違いにより若干の差異が認められた。

本試験直前の治療が定期補充療法であった被験者 50 例では、本試験での推定年間出血率の平均値は 3.67±5.23 回／年（中央値 1.03 回／年)であり(5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3)、試験開始前の年間出血率（平均値 6.9±8.6 回／年、中央値 4.0 回／年）に比較して著しく低かった（表 2.7.6.1-12）。定期補充療法期間中の全出血数の平均値の標準偏差は大きく（平均値の 100%超）、また範囲も広かったことから、この期間の出血率の分布は指数分布的であると言え、したがって中央値、四分位範囲、及び全体の範囲を用いてデータを要約することが妥当と考えられた。

表 2.7.6.1-31 推定年間出血率の部分集団解析（ITT）

		Combined analysis N = 62 Subgroups	
Age group		Children (12-17 years)	Adults (≥ 18 years)
	n	10	52
	Mean ± SD	6.38 ± 8.47	3.30 ± 4.28
	Median	2.83	1.02
	[Q1; Q3]	[0.00; 10.80]	[0.00; 4.50]
Prior treatment		On-demand	Prophylaxis
	n	12	50
	Mean ± SD	4.32 ± 5.31	3.67 ± 5.23
	Median	1.99	1.03
	[Q1; Q3]	[0.49; 7.46]	[0.00; 5.09]
Treatment schedule during Part B		2x per week	3x per week
	n	18	44
	Mean ± SD	4.77 ± 7.61	3.39 ± 3.89
	Median	1.02	2.02
	[Q1; Q3]	[0.00; 8.03]	[0.46; 5.01]
FⅧ dose per injection during Part B		20-30 IU/kg	35-50 IU/kg
	n	38	24
	Mean ± SD	3.59± 4.27	4.12 ± 6.52
	Median	2.33	1.02
	[Q1; Q3]	[0.00; 5.99]	[0.46; 3.50]
Weekly FⅧ dose during Part B		< 80 IU/kg	≥ 80 IU/kg
	n	14	48
	Mean ± SD	3.76± 5.18	3.80 ± 5.28
	Median	2.01	1.03
	[Q1; Q3]	[0.00; 3.99]	[0.00; 5.54]
No. of bleeds during the last year		≤ 6	> 6
	n	34	28
	Mean ± SD	2.68 ± 4.89	5.15 ± 5.36
	Median	1.01	3.03
	[Q1; Q3]	[0.00; 3.00]	[0.98; 8.39]
No. of joint bleeds during the last year		≤ 3	> 3
	n	31	31
	Mean ± SD	2.67 ± 5.43	4.92 ± 4.81
	Median	0.99	3.05
	[Q1; Q3]	[0.00; 2.01]	[1.01; 6.80]
Presence of target joints		Absent	Present
	n	18	44
	Mean ± SD	4.83 ± 7.47	3.37 ± 3.98
	Median	1.53	1.02
	[Q1; Q3]	[0.00; 4.93]	[0.96; 5.54]
Age at start of therapy		≤ 1 year	> 1 year
	n	32	25
	Mean ± SD	4.03 ± 5.90	4.06 ± 4.68
	Median	1.03	2.96
	[Q1; Q3]	[0.46; 4.57]	[0.98; 6.80]

表 2.7.6.1-31 推定年間出血率の部分集団解析（ITT）（続き）

		Combined analysis N = 62 Subgroups	
Race		White	Non-White
	n	55	7
	Mean ± SD	3.60 ± 5.13	5.33 ± 6.01
	Median	1.02	2.65
	[Q1; Q3]	[0.00; 4.93]	[0.00; 10.80]
Region		Europe	Israel
	n	31	18
	Mean ± SD	4.45 ± 6.32	2.45 ± 2.91
	Median	1.05	1.02
	[Q1; Q3]	[0.00; 7.18]	[0.98; 3.05]
		United States of America	South Africa
	n	7	6
	Mean ± SD	2.91± 4.11	5.45 ± 5.43
	Median	0.93	3.95
	[Q1; Q3]	[0.00; 5.99]	[0.98; 9.98]
Baseline BMI		< 25 kg/m^2	≥ 25 kg/m^2
	n	28	33
	Mean ± SD	3.41± 5.78	3.91 ± 4.68
	Median	1.01	2.65
	[Q1; Q3]	[0.00; 3.97]	[0.93; 5.09]

BMI = Body mass index, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
Note: Subjects, for whom an allocation to a certain subgroup was not possible, are not included.
a: Total bleeds include spontaneous and trauma bleeds, untreated bleeds and bleeds with missing reason.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3

2.7.6.1.2.3.2 その他の有効性評価項目

2.7.6.1.2.3.2.1 出血の種類別推定年間出血率

ITT における出血の種類別推定年間出血率の要約を表 2.7.6.1-32及び下記に示す。なお、PPS においても同様の結果であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/2）。

<u>総出血</u>

総出血とは、全出血に、初回投与の理由が「その他」の非出血時投与を加えた分類とした。例えば、身体活動の増加などにより出血が予測される事態に備えて追加の予防的投与を行う場合も「その他」の理由に含まれるものとした。5 件の出血（CS/EP 評価期間 3 件、CS/ADJ 評価期間 2 件）がこの分類に該当したため、総出血は合計 241 件であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1 及び Table 14.2/14）。両評価期間を通した総出血の推定年間出血率の平均値は 3.87± 5.21 回／年（中央値 1.92 回／年）であり、両評価期間でほぼ同様であった。

自然出血

試験期間中に自然出血は合計 153 件（CS/EP 評価期間 64 件及び CS/ADJ 評価期間 89 件）発現した。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間を合わせた自然出血の推定年間出血率は 2.46±3.50 回／年（中央値 1.01 回／年）であった（表 2.7.6.1-32）。自然出血の推定年間出血率の平均値は両評価期間で同様であり、両評価期間における推定年間出血率の中央値の差は 0.0 回／年であった（Table 14.2/22）。

外傷性出血

パート B 期間中に報告された外傷性出血は合計 79 件（CS/EP 評価期間 40 件及び CS/ADJ 評価期間 39 件）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14）。外傷性出血の推定年間出血率の平均値は 1.27±3.57 回／年（中央値 0.0 回／年）であり、両評価期間でほぼ同様であった（表 2.7.6.1-32）。

関節内出血

関節内出血は合計 191 件（CS/EP 評価期間 87 件及び CS/ADJ 評価期間 104 件）報告された。関節内出血の推定年間出血率は 3.07±4.66 回／年（中央値 1.04 回／年）であった。関節内出血の出血率は両評価期間でほぼ同様であった（表 2.7.6.1-32）。

30／44 例において、標的関節に 1 件以上の関節内出血が認められた（CS/EP 評価期間 18 例及び CS/ADJ 評価期間 21 例）。9 例の被験者は両評価期間で出血が認められた。全出血のうち標的関節の出血が認められた割合には被験者間で大きなばらつきが認められ、範囲は 0%から 100%であった。

定期補充療法の投与から 48 時間以内に発現した出血

本剤による定期補充療法の投与を行ってから 48 時間以内に発現した出血は合計 134 件（全出血の 56.8%）であり、そのうち 58 件は CS/EP 評価期間、76 件は CS/ADJ 評価期間に発現した。両評価期間を併合した定期補充療法の投与から 48 時間以内に発現した出血の推定年間出血率は 2.16±2.76 回／年（中央値 1.0 回／年）であった。評価期間別の推定年間出血率の平均値は、CS/EP 評価期間で 1.86±2.61 回／年であり、CS/ADJ 評価期間の 2.44±4.19 回／年に比較して意味のある差は認められなかった。両評価期間の推定年間出血率の中央値は共に 0.0 回／年であった（表 2.7.6.1-32）。

各評価期間での投与開始後初めての出血発現までの時間

16／62 例（25.8%）の被験者には 1 年間の投与期間中に出血が認められなかった。投与開始後初めての出血発現までの時間の解析は、いずれかの評価期間に出血が認められた 46 例（74.2%）の被験者で行った。これらの被験者のうち、出血発現までの時間の平均値は 58.45±51.29 日（中央値 40.61 日）であった（表 2.7.6.1-32）。CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間における出血発現までの時間に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.1-32 出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	CS/EP	CS/ADJ	Combined
	N = 62	N = 61	N = 62
No. of all bleeds[a]			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.8 ± 2.6	2.1 ± 3.2	3.9 ± 5.2
Median	1.0	1.0	2.0
[Q1; Q3]	[0.0; 2.0]	[0.0; 4.0]	[0.0; 5.0]
Sum	111	130	241
No. of all bleeds[a] per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	3.55 ± 5.29	4.18 ± 6.17	3.87 ± 5.21
Median	1.91	1.97	1.92
[Q1; Q3]	[0.00; 4.37]	[0.00; 7.38]	[0.00; 5.09]
No. of spontaneous bleeds			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.0 ± 1.8	1.5 ± 2.4	2.5 ± 3.5
Median	0.0	0.0	1.0
[Q1; Q3]	[0.0; 2.0]	[0.0; 2.0]	[0.0; 4.0]
Sum	64	89	153
No. of spontaneous bleeds per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	2.04 ± 3.62	2.85 ± 4.61	2.46 ± 3.50
Median	0.00	0.00	1.01
[Q1; Q3]	[0.00; 3.04]	[0.00; 3.93]	[0.00; 3.94]
No. of trauma bleeds			
n	62	61	62
Mean ± SD	0.6 ± 1.7	0.6 ± 2.1	1.3 ± 3.6
Median	0.0	0.0	0.0
[Q1; Q3]	[0.0; 0.0]	[0.0; 0.0]	[0.0; 1.0]
Sum	40	39	79
No. of trauma bleeds per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.29 ± 3.47	1.26 ± 4.04	1.27 ± 3.57
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 1.00]
No. of joint bleeds			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.4 ± 2.5	1.7 ± 2.8	3.1 ± 4.7
Median	0.0	1.0	1.0
[Q1; Q3]	[0.0; 2.0]	[0.0; 2.0]	[0.0; 3.0]
Sum	87	104	191
No. of joint bleeds per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	2.79 ± 4.96	3.33 ± 5.41	3.07 ± 4.66
Median	0.00	1.78	1.04
[Q1; Q3]	[0.00; 3.93]	[0.00; 4.01]	[0.00; 3.00]

表 2.7.6.1-32 出血の種類別推定年間出血率（ITT）（続き）

	CS/EP	CS/ADJ	Combined
	N = 62	N = 61	N = 62
Percentage of joint bleeds in target joints [%]			
n	18	21	30
Mean ± SD	51.62 ± 45.62	72.06 ± 41.66	63.39 ± 42.69
Median	56.25	100.00	80.91
[Q1; Q3]	[0.00; 100.00]	[33.33; 100.00]	[9.09; 100.00]
No. of total bleeds[b] within 48 h of previous prophylaxis injection			
n	62	61	62
Mean ± SD	0.9 ± 1.3	1.2 ± 2.1	2.2 ± 2.8
Median	0.0	0.0	1.0
[Q1; Q3]	[0.0; 2.0]	[0.0; 1.0]	[0.0; 3.0]
Sum	58	76	134
No. of total bleeds[b] within 48 h of prev. prophylaxis injection per year			
n	62	61	62
Mean ± SD	1.86 ± 2.61	2.44 ± 4.19	2.16 ± 2.76
Median	0.00	0.00	1.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.87]	[0.00; 2.00]	[0.00; 3.04]
Time to first bleed [days]			
n	32	33	46
Mean ± SD	57.13 ± 45.26	57.64 ± 50.76	58.45 ± 51.29
Median	45.68	42.72	40.61
[Q1; Q3]	[21.80; 85.49]	[13.93; 106.72]	[13.93; 106.75]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: All bleeds include total bleeds and injections for which the reason for injection was other.

b: Total bleeds include spontaneous and trauma bleeds, untreated bleeds and bleeds with missing reason.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1

2.7.6.1.2.3.2.2 出血の特徴

ITT におけるパート B 期間に発現した出血の特徴について表 2.7.6.1-33に示す。

パート B 期間中に 241 件の出血（総出血）が発現し、153／241 件（63.5%）は自然出血であった。小児被験者（12～17 歳）の部分集団解析では、46／66 件（69.7%）は外傷性出血であり、18／66 件（27.3%）は自然出血であった（2.7.6.1.2.3.3.1参照）。

191／241 件（79.3%）は関節内出血、19／241 件（7.9%）は筋肉内出血、16／241 件（6.6%）は皮膚／粘膜出血であった。内出血の発現は 1／241 件（0.4%）であった。123／241 件（51.0%）は軽度、92／241 件（38.2%）は中等度、26／241 件（10.8%）は重度と分類された（表 2.7.6.1-33）。

CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間において、出血のタイプ及び重症度に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.1-33 パートB期間に発現した出血の特徴（ITT）

	CS/EP N = 111	CS/ADJ N = 130	Total N = 241
Reason for 1st injection [n (%)] [a]			
Missing	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (1.7)
Spontaneous bleed	64 (57.7)	89 (68.5)	153 (63.5)
Trauma bleed	40 (36.0)	39 (30.0)	79 (32.8)
Other	3 (2.7)	2 (1.5)	5 (2.1)
Bleeding type [n (%)]			
Joint	87 (78.4)	104 (80.0)	191 (79.3)
Muscle	12 (10.8)	7 (5.4)	19 (7.9)
Skin/mucosa	6 (5.4)	10 (7.7)	16 (6.6)
Internal	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Other	6 (5.4)	8 (6.2)	14 (5.8)
Bleeding severity [n (%)]			
Mild	59 (53.2)	64 (49.2)	123 (51.0)
Moderate	38 (34.2)	54 (41.5)	92 (38.2)
Severe	14 (12.6)	12 (9.2)	26 (10.8)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia
a: Percentages calculated manually.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14

ITT における関節内出血の出血部位別の出血率を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/18 に、部分集団別の解析を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/19 に示す。最も多く関節内出血が発現した部位は膝（64／191 件、33.5%）、次いで足首（57／191 件、29.8%）及び肘（54／191 件、28.3%）であった。その他、肩及び足の関節に出血がみられた（各 3／191 件、1.6%）。小児被験者において最も多く関節内出血が発現した部位は足首（19／53 件、35.8%）、次いで膝（18／53 件、34.0%）であった。

ベースライン時に既に標的関節が認められた 44 例（このうち 3 例は小児被験者）において、合計 117 件の関節内出血が発現し、このうち 81 件（69.2%）は標的関節における発現であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/15）。

部分集団解析により、標的関節の出血率は成人（73／102 件、71.6%）に比較して小児被験者（8／15 件、53.3%）で低く、直前の治療が出血時補充療法である被験者（19／37 件、51.4%）は定期補充療法の被験者（62／80 件、77.5%）に比較して低く、また、週 3 回投与の被験者（70／104 件、67.3%）は週 2 回投与を行った被験者（11／13 件、84.6%）に比較して低いことが示された（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/17）。

2.7.6.1.2.3.2.3 パートB期間に発現した出血に対するFⅧ使用量

出血治療のための本剤使用状況の要約を表 2.7.6.1-34に、使用状況のすべてのデータについて 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/12 に示す。

1 件以上の出血が発現した 46 例の被験者のうち、44 例に本剤[g] による治療が行われた（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/1）。237 件の出血の治療に用いられた本剤の投与回数は合計 479 回、1 回投与量の平均値は 31.31±9.30IU/kg、本剤が投与された 44 例の出血 1 件当たりの合計投与量の平均値は 8.18±19.07kIU/件（中央値 3.46kIU/件）であった。小児被験者に対する出血 1 件当たりの合計投与量（平均値 2.94±1.41kIU/件、中央値 2.50kIU/件）は、成人被験者での合計投与量（9.17±20.68kIU/件、3.47kIU/件）と比較して低かった（表 2.7.6.1-45）。

表 2.7.6.1-34 パート B における出血治療のための本剤使用状況（ITT）

	CS/EP N = 31	CS/ADJ N = 32	Combined N = 44
Total number of injections for bleeds per subject			
n	31	32	44
Mean ± SD	5.5 ± 6.8	9.7 ± 11.1	10.9 ± 13.1
Median	3.0	5.0	5.0
[Min; Max]	[1; 36]	[1; 50]	[1; 62]
Sum	169	310	479
Dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)			
n	31	32	44
Mean ± SD	31.36 ± 9.90	30.66 ± 8.72	31.31 ± 9.30
Median	29.63	29.10	28.62
[Min; Max]	[11.8; 54.3]	[13.7; 53.8]	[12.9; 54.3]
Total dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year)			
n	31	32	44
Mean ± SD	328.84 ± 413.87	601.25 ± 830.20	338.73 ± 475.18
Median	162.71	298.91	155.97
[Min; Max]	[28.5; 2097.5]	[48.7; 4140.6]	[15.1; 2688.8]
Total dose per bleed (kIU/bleed)			
n	31	32	44
Mean ± SD	3.37 ± 2.86	11.02 ± 24.17	8.18 ± 19.07
Median	2.75	3.32	3.46
[Min; Max]	[0.88; 16.00]	[1.60; 92.69]	[0.88; 92.69]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: Dosing information based on nominal doses. 1 kIU = 1000 IU
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/12

[g] 被験者 390010016 は、CS/EP 評価期間に 1 件（関節内出血）の出血が認められたが、規定の定期補充療法での投与以外に追加投与による治療は行わなかった。被験者 240020002 は出血の記録はなかったが、「その他の理由による初回投与」が 1 回行われている。従って、当該被験者はこの解析に含まれていない。さらに 2 名の被験者（識別番号：370010002 及び 370010005）において、3 件の出血が認められたが、それらは定期補充療法以外の追加投与は実施していない。しかし、さらに出血が認められ、それらに対しては、本剤を追加投与している（5.3.5.1.1 A623668/Listing 16.2.6/2）。

2.7.6.1.2.3.2.4　出血に対する治療内容

パートB期間に発現した出血に対して行われた治療内容の要約を表 2.7.6.1-35に示す。

本剤の投与はCS/EP評価期間で111件の出血に対し172回、CS/ADJ評価期間では130件の出血に対し312回、全体では241件の出血に対し合計484回行われた（表 2.7.6.1-35）。また、小児被験者に発現した66件の出血治療のために行われた投与は105回、成人被験者では175件の出血治療のために行われた投与は379回であった。すべての投与の約3分の2は自然出血の治療のために実施した初回投与であった。注目すべきことは、小児被験者における初回投与の69.7%（46／66件）は外傷性出血の治療であったのに対し、成人では初回投与の78.9%（135／171件）は自然出血の治療のための投与であった（表 2.7.6.1-45）。

1件の出血に対する投与回数は0～48回とばらつきがあった（4件の出血は定期補充療法により予定されていた投与以外の追加投与をすることなく消失した）。大部分の出血には1回（169／241件、70.1%）又は2回（35／241件、14.5%）の投与が行われた。

1件の出血に対する投与回数は、治療効果に応じて規定されてはいなかった。したがって、2回以下の投与であった出血の約10%の治療効果は「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」であったが、反対に3回以上投与した出血のうち約50%の治療効果は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった（5.3.5.1.1 A62366/Listing 16.2.6/2）。詳細な治療効果については2.7.6.1.2.3.2.5に示す。

出血の発現から治療開始までの時間の中央値は1.5時間（範囲：－2.3～93.5時間）であった。治療の開始が早いほど、出血の程度が低く、より良好な止血効果が得られる傾向が認められたが、治療開始までの時間と出血の程度、又は治療に対する効果との間に相関性は認められなかった（r＝0.126及びr＝－0.080：スピアマン順位相関係数）（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/26）。

定期補充療法の投与から出血（外傷性出血を含む）の発現までの日数の平均値は1.94±1.26日、ほとんどの場合（166／237件、70.0%）が1～3日であり、この期間より早く又は遅く出血が発現したのはそれぞれ20%未満（19.4及び10.6%）であった（表 2.7.6.1-35）。

表 2.7.6.1-35 パートBにおける出血に対する治療（ITT）

	CS/EP	CS/ADJ	Combined
	N = 111	N = 130	N = 241
Reason for first injection [n (%)]			
missing	4	0	4
n	107 (100.0)	130 (100.0)	237 (100.0)
Spontaneous bleed -1st injection	64 (59.8)	89 (68.5)	153 (64.6)
Trauma bleed -1st injection	40 (37.4)	39 (30.0)	79 (33.3)
Other	3 (2.8)	2 (1.5)	5 (2.1)
No. of injections per bleed			
n	111	130	241
Mean ± SD	1.55 ± 1.54	2.40 ± 5.32	2.01 ± 4.06
Median	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 11]	[1; 48]	[0; 48]
Sum	172	312	484
No. of bleeds by number of injections [n (%)]			
n	111 (100.0)	130 (100.0)	241 (100.0)
Not treated	4 (3.6)	0	4 (1.7)
1 injection	80 (72.1)	89 (68.5)	169 (70.1)
2 injections	15 (13.5)	20 (15.4)	35 (14.5)
3 injections	5 (4.5)	10 (7.7)	15 (6.2)
>3 injections	7 (6.3)	11 (8.5)	18 (7.5)
Time to 1st injection for bleed [h]			
n	107	130	237
Mean ± SD	5.23 ± 11.12	3.75 ± 8.31	4.42 ± 9.68
Median	1.50	1.46	1.50
[Min; Max]	[-2.3; 93.5]	[0.0; 69.0]	[-2.3; 93.5]
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days] [a]			
n	109	128	237
Mean ± SD	2.09 ± 1.54	1.81 ± 0.95	1.94 ± 1.26
Median	1.96	1.80	1.86
[Min; Max]	[0.0; 13.1]	[0.1; 4.6]	[0.0; 13.1]
Time from previous prophylaxis injection to bleed (categorical)			
n	109 (100.0)	128 (100.0)	237 (100.0)
<1 day	15 (13.8)	31 (24.2)	46 (19.4)
≥ 1 to <2 days	46 (42.2)	47 (36.7)	93 (39.2)
≥ 2 to <3 days	36 (33.0)	37 (28.9)	73 (30.8)
≥ 3 to <4 days	8 (7.3)	10 (7.8)	18 (7.6)
≥ 4 days	4 (3.7)	3 (2.3)	7 (3.0)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

a: Only the first bleed which occurred after the previous prophylaxis injection was considered.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14

2.7.6.1.2.3.2.5 出血時の治療効果に関する被験者の評価

パート B 期間中の被験者による出血に対する治療効果の評価結果を表 2.7.6.1-36に、すべての部分集団における結果を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/16 に示す。

出血に対する治療効果に関する評価を各被験者に確認し、241 件の出血のうち 235 件について評価が得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であったのは 190／235 件（80.9%）、小児被験者では 62／66 件（93.9%）[h]であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/16）。出血に対する効果が「不十分（poor）」であったのは、7／235 件（3.0%）、小児被験者では 1／66 件（1.5%）であったが、これらの出血に対して 2 回の投与を行ったのが 3 件、3 回の投与を行ったのが 3 件、4 回の投与を行ったのが 1 件であった（5.3.5.1.1 A62366/Listing 16.2.6/2）。

全体的に CS/EP 評価期間における治療効果の方が良好である傾向がみられた。

表 2.7.6.1-36 パート B における出血に対する治療効果に関するる評価（ITT）

	CS/EP N = 111	CS/ADJ N = 130	Total N = 241
Response to treatment [n (%)]			
Missing	5	1	6
n	106 (100.0)	129 (100.0)	235 (100.0)
Excellent	31 (29.2)	23 (17.8)	54 (23.0)
Good	64 (60.4)	72 (55.8)	136 (57.9)
Moderate	9 (8.5)	29 (22.5)	38 (16.2)
Poor	2 (1.9)	5 (3.9)	7 (3.0)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/14

2.7.6.1.2.3.2.6 大手術及び小手術時の止血管理（パート C を含む）

本試験期間中に 7 例の被験者において、止血管理のために本剤を使用した 8 件の大手術（パート B の継続投与期間に 3 件、パート C に 5 件）が実施された。すべての手術は待機的手術であった。

実施した 8 件の大手術の主要な内容について表 2.7.6.1-37に、詳細については 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/14、Table 14.3.5/15、Table 14.3.5/16 及び Table 14.3.5/17 に示す。

8 件の大手術のうち 5 件は整形外科的手術であった。本剤の初回用量は 3,000～5,000IU（名目投与量）の範囲であった。手術中及び手術後の出血量は予測されていた量の範囲内であり、止血管理についての外科医の評価はすべての症例において「良好（good）」又は「非常に良好

[h] 5.3.5.1.1 A62366/Section 9.3.4 では 94.0%と記載されているが、再計算により 93.9%とした。

（excellent）」であった。出血量が最も多かった 2 例の被験者（被験者 100010007：約 7 時間にわたる偽性腫瘍の切除手術中に 1,000mL の出血、被験者 220030001：人口膝関節の埋め込み手術中に 2,200mL の出血)は輸血が必要となった。しかし、被験者 220030001 の追加情報により、24 時間ドレナージにより測定した出血量は血液だけではなく、他の体液も含まれていたことが明らかとなった。

被験者の FⅧ濃度を注意深く監視し、毎日の本剤による治療は約 1～4 週間継続した。その間、被験者の必要度に応じて 11～51 回の追加投与を行った。

2 つの試験（本試験及び試験 14319）で実施されたすべての手術についての詳細な結果は、本試験の追加報告書（補遺 2、5.3.5.3.1 PH-37290）に示す。

表 2.7.6.1-37 パートB（継続投与期間）及びパートCに実施された大手術の一覧（すべての被験者）

SID	Type of surgery (reported term)	Duration of surgery	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	BAY 81-8973 total dose on the day of surgery [IU]	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Blood transfusion required?	Assessment of hemostasis
100010007 [a]	Extirpation of pseudotumors	6 h 56 min	4250	12000	1000 / 0	yes	Good
100010009 [a]	Excision of foreign body	2 h 15 min	4065	15447	500 / 80	no	Good
120020001	Capsular release and arthrolysis of elbow	1 h 30 min	4000	7000	100 / 140	no	Good
120020002	Arthroscopic ankle fusion	Not reported	3250	5000	20 / 0	no	Good
180010005	Total knee replacement	1 h 15 min	4000	7000	200 / 100	no	Excellent
180010006	Total hip replacement	1 h 00 min	4000	10000	300 / 420	no	Good
220030001	Knee prosthesis	2 h 10 min	5000	11000	2200 / 0	yes	Good
390010007	Ulnar nerve at elbow neurolysis; B/transposition	Not reported	3000	5000	0 / 0	no	Excellent

SID = Subject ID

a: One subject was enrolled for surgery twice: once as SID 100010007 (with BAY 81-8973 potency assignment using CS/EP) and once as SID 100010009 (with BAY 81-8973 potency assignment using CS/ADJ).

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/14, Table 14.3.5/15, Table 14.3.5/16

パートB（継続投与期間）及びパートCで実施された小手術の一覧を表 2.7.6.1-38に示す。

本試験参加中に14例の被験者が合計19件の小手術（歯科手術、整形外科手術など）を受けた。小手術の大部分は局所麻酔下で実施された。各被験者の小手術における本剤の初回用量は1,000IU～12,000IUの範囲であった。これらの初回用量は16件のうち13件の手術では十分な量であった。追加投与を行った症例は、放射性滑膜整復を行った1例（8日間に13回の追加投与）、包皮切開を受けた1例（2日間に5回の追加投与）、及び抜歯を受けた1例（2日間に2回の追加投与）であった。すべての被験者の止血評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。輸血が必要となった症例はなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/18、Table 14.3.5/19、Table 14.3.5/20）。

表 2.7.6.1-38 パートB（継続投与期間）及びパートCに実施された小手術の一覧（すべての被験者）

SID	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
100010004	Cataract operation	12000	0 / 0	Good
100010004	Cataract	12000	0 / 0	Good
100010005	Radiosynoviorthesis	3000	0 / 0	Good
100010007	Change catheder (central line)	3000	0 / 0	Good
120020001	Bilateral ankle injections	3500	0 / 0	Excellent
140020001	Incision and drainage for paronychia on toe	1000	0 / 0	Excellent
350010001	Injection of hydrocortisone into Baker cyst	2000	0 / 0	Good
370010005	Dental extraction	4500	0 / 0	Good
370020002	Circumcision	3500	100 / 0	Excellent
390010001	Tooth extraction	4000	10 / 0	Excellent
390010005	Excision of 2 nevi on thigh	ND	0 / 0	Excellent
390010007	Surgical extraction of tooth	4000	0 / 0	Excellent
390010007	Root canal treatment	4000	0 / 0	Excellent
390010008	Teeth extraction	2000	5 / 0	Excellent
390010017	Impaction tooth surgery and single extraction of tooth, root	ND	0 / 0	Excellent
390010018	Left heart catheterization	ND	0 / 0	Excellent
220010001	Dental extraction	2846	0 / 0	ND
390010003	2 fillings in teeth, root canal treatment and tooth extraction	3049	0 / 0	Excellent
390010016	Tooth extraction	2439	10 / 0	Excellent

ND = No data available, SID = Subject ID
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/18, Table 14.3.5/20

2.7.6.1.2.3.2.7 生体内回収率及びトラフ濃度

2.7.6.1.2.3.2.7.1 生体内回収率

生体内回収率についてはパート A における薬物動態データ〔体重（kg）あたり投与量で補正した C_{max}（$C_{max, norm}$）〕からも求めることができたが、生体内回収率に関する主要な評価は被験者集団がより大きなパート B で実施した。パート A の血漿中 FⅧ濃度（測定法：合成基質法）から算出した生体内回収率は、本剤で 2.4±0.6kg/dL、コージネイト FS で 2.5±0.6kg/dL であり（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/27）、同様に凝固一段法で測定した結果はそれぞれ 1.8±0.4kg/dL 及び 1.9±0.4kg/dL であった。これらの値が 1.7kg/dL を超えていたため、パート B への継続が決定された。

パート B 期間中の本剤投与後に 2～3 日以上のウォッシュアウト期間を置いて、この後に各被験者に 50IU/kg の本剤を投与し、本剤投与前及び投与終了 15 分後に採血を行った。これらの評価は 0 ヵ月（前半の評価期間開始時）、3 ヵ月又は 6 ヵ月（前半の評価期間の中間又は終了時）、6 ヵ月（後半の評価期間開始時）及び 12 ヵ月(後半の評価期間終了時)に実施した。

FⅧ濃度は、遺伝子組換え FⅧ標準品又は標準血漿と合成基質法又は凝固一段法を組み合わせて測定した。これらの組合せの中で、組換え標準試薬を用いた合成基質法及び標準血漿を用いた凝固一段法が最も一般的な方法であった。

各評価期間に本剤を投与した際の投与前後の血漿中 FⅧ濃度、及びその値から得られる生体内回収率について、組換え標準試薬を用いた合成基質法により測定した要約統計量を表 2.7.6.1-39に、標準血漿を用いた凝固一段法により測定した要約統計量を表 2.7.6.1-40に、すべてのデータを 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/31 に示す。

組換え標準試薬を用いた合成基質法で測定した投与前及び投与後の血漿中 FⅧ濃度を基に、無効なデータを除外して得られた生体内回収率の平均値は、CS/EP 評価期間で約 2.4kg/dL であり、これは予測された通り CS/ADJ 評価期間の 2.9～3.0kg/dL（表 2.7.6.1-39）より約 20%低かった。各評価期間の開始時と中間/終了時の生体内回収率に意味のある差異は認められなかった。両評価期間共に、投与前の血漿中 FⅧ濃度（範囲 1.50～32.71IU/dL）及び投与後の血漿中 FⅧ濃度（13.57～270.30IU/kg）には大きなばらつきが認められた。CS/EP 評価期間の開始時及び中間／終了時の投与前血漿中 FⅧ濃度の中央値はそれぞれ 1.58IU/dL 及び 2.15IU/dL であり、これらは投与後それぞれ 130.06IU/dL 及び 125.00IU/dL に増加した。パート B に参加した被験者において、CS/EP 評価期間終了時の薬物動態及び生体内回収率の解析のための血液検体採取は必須ではなかったため、CS/EP 評価期間の終了時の被験者数は開始時の被験者数より少なかった。同様に CS/ADJ 評価期間の開始時及び中間／終了時の投与前血漿中 FⅧ濃度の中央値は 1.61IU/dL 及び 1.86IU/dL であり、投与後は 152.15IU/dL 及び 142.50IU/dL であった。血漿中 FⅧ濃度のばらつきは生体内回収率にも影響するが、四分位範囲（25%～75%）は 1.1kg/dL 以下であり、評価の期間及び時期とは無関係であった。

標準血漿を用いた凝固一段法により測定した場合の投与前後の血漿中 FⅧ濃度についても同様の傾向が見られたが、絶対値は合成基質法で求めた結果より約 10～20%低かった。測定法により測定値が異なること及びその程度は予測範囲内であった。

表 2.7.6.1-39 パート B の血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：組換え標準試薬を用いた合成基質法、ITT）

	Start of Period		Mid/End of Period	
	CS/EP N = 62	CS/ADJ[a] N = 61	CS/EP N = 62	CS/ADJ[a] N = 61
Pre-injection FⅧ level [IU/dL]				
n	59	57	42	57
Arithm. Mean	3.95	3.27	5.17	4.51
Arithm. SD	5.46	2.98	6.70	6.22
Minimum	1.50	1.50	1.50	1.50
Q1	1.50	1.50	1.50	1.50
Median	1.58	1.61	2.15	1.86
Q3	3.89	3.82	5.09	4.11
Maximum	26.72	13.79	25.47	32.71
Post-injection FⅧ level [IU/dL]				
n	60	58	42	57
Arithm. Mean	125.50	151.38	127.93	146.78
Arithm. SD	34.44	36.94	40.21	38.93
Minimum	13.57	61.88	56.10	73.18
Q1	104.17	129.90	100.69	127.01
Median	130.06	152.15	125.00	142.50
Q3	146.51	172.37	160.64	168.08
Maximum	235.88	241.29	217.62	270.30
In vivo recovery [kg/dL]				
n	59	57	41	57
Mean	2.42	2.97	2.40	2.87
SD	0.68	0.74	0.77	0.79
Minimum	0.24	1.23	0.98	1.14
Q1	2.09	2.51	1.89	2.36
Median	2.50	3.05	2.39	2.71
Q3	2.77	3.25	2.80	3.41
Maximum	4.59	4.89	4.31	5.38

Arithm. = Arithmetic, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25%-Quartile, Q3 = 75%-Quartile, SD = Standard deviation

Note: Only valid *in vivo* recovery values and their associated FⅧ values included.
For values below LLOQ (chromogenic assay: 3 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/31

表 2.7.6.1-40 パート B の血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：標準血漿を用いた凝固一段法、ITT）

	Start of Period		Mid/End of Period	
	CS/EP N = 62	CS/ADJ[a] N = 61	CS/EP N = 62	CS/ADJ[a] N = 61
Pre-injection FⅧ level [IU/dL]				
n	59	57	42	60
Arithm. Mean	2.79	2.55	4.17	4.39
Arithm. SD	4.15	3.54	6.89	5.82
Minimum	0.50	0.50	0.50	0.50
Q1	0.50	0.50	0.50	0.50
Median	1.24	1.10	1.41	1.82
Q3	3.26	3.18	4.24	4.77
Maximum	21.74	17.13	28.24	24.20
Post-injection FⅧ level [IU/dL]				
n	59	58	42	61
Arithm. Mean	113.97	138.38	108.47	132.85
Arithm. SD	23.25	33.06	32.05	30.44
Minimum	54.25	70.99	48.70	70.87
Q1	95.56	120.93	82.76	111.29
Median	113.08	136.78	103.83	132.98
Q3	131.96	155.08	129.92	144.88
Maximum	159.66	282.33	198.66	212.28
In vivo recovery [kg/dL]				
n	59	57	41	60
Mean	2.21	2.74	2.05	2.59
SD	0.44	0.59	0.58	0.62
Minimum	1.09	1.53	1.05	1.39
Q1	1.94	2.38	1.64	2.10
Median	2.18	2.70	1.94	2.65
Q3	2.52	3.02	2.42	2.92
Maximum	3.11	5.19	3.73	4.30

Arithm. = Arithmetic, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75%-Quartile, SD = Standard deviation

Note: Only valid *in vivo* recovery values and their associated FⅧ values included.
For values below LLOQ (one-stage assay: 1 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/31

2.7.6.1.2.3.2.7.2　　FⅧトラフ濃度

パートBにおける薬物動態学的パラメータ評価を含む完全な薬物動態評価はパートAに参加していた被験者のみで実施したが、血漿中 FⅧトラフ濃度の評価は、生体内回収率の算出のためにパートBに参加したすべての被験者において本剤投与前の来院時に実施した。

各測定時期の血漿中FⅧトラフ濃度についての要約統計量を表 2.7.6.1-41に示す。

血漿中 FⅧトラフ濃度の平均値は本剤投与からの経過時間に依存して減少した。血漿中 FⅧトラフ濃度の評価には投与後 36～108 時間の血漿中 FⅧ濃度のみを対象した。この中で測定に最も多く用いられたのは本剤投与から 61～84 時間後のデータであった。これらの被験者の部分集団（CS/EP 評価期間 33 例、CS/ADJ 評価期間 31 例）において、血漿中 FⅧトラフ濃度の平均値は、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間でぞれぞれ 4.15±5.94IU/dL 及び 4.59±4.64IU/kg であった（測定法：標準血漿を用いた凝固一段法）。

表 2.7.6.1-41 パート B におけるベースライン以後の血漿中 FⅧトラフ濃度（IU/dL）（測定法：標準血漿を用いた凝固一段法、ITT）

Time since previous BAY 81-8973 injection	CS/EP N = 62	CS/ADJ N = 61
FⅧ trough level after 36 - 60 h		
n	6	11
Arithm. Mean	8.10	7.51
Arithm. SD	9.04	7.97
Minimum	0.5	0.5
Q1	3.53	1.28
Median	5.85	1.91
Q3	6.96	11.77
Maximum	25.9	23.8
FⅧ trough level after 61 - 84 h		
n	33	31
Arithm. Mean	4.15	4.59
Arithm. SD	5.94	4.64
Minimum	0.5	0.5
Q1	0.50	1.43
Median	1.83	2.49
Q3	4.24	6.23
Maximum	21.9	17.4
FⅧ trough level after 85 - 108 h		
n	11	13
Arithm. Mean	1.85	0.84
Arithm. SD	2.19	0.52
Minimum	0.5	0.5
Q1	0.50	0.50
Median	0.50	0.50
Q3	3.26	1.11
Maximum	6.6	2.2

Arithm. = Arithmetic, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75%-Quartile, SD = Standard deviation
Note: Only valid FⅧ values included.
For values below LLOQ (one-stage assay: 1 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/32

本剤投与からの経過時間別に、トラフ濃度範囲別の被験者割合について、標準血漿を用いた凝固一段法により測定した結果を表 2.7.6.1-42に、他の測定方法による結果は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/32 に示す。

本剤投与後からトラフ濃度評価時点までの平均時間は、投与後 36～60 時間の範囲では 48.5±2.4 時間（CS/EP 評価期間）及び 51.8±4.3 時間（CS/ADJ 評価期間）、投与後 61～84 時間の範囲では 72.9±5.0 時間（CS/EP 評価期間）及び 72.4±5.4 時間（CS/ADJ 評価期間）、投与後 85

～108 時間の範囲では 94.3±5.0 時間（CS/EP 評価期間）及び 97.9±4.9 時間（CS/ADJ 評価期間）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/32）。

投与後 61～84 時間において、トラフ濃度が評価された被験者のうち 2IU/dL 以上の血漿中 FⅧ濃度を維持していた被験者は CS/EP 評価期間で 16／33 例（48.5%）、CS/ADJ 評価期間で 20／31 例（64.5%）であった。更に、3IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者は CS/EP 評価期間で 12／33 例（36.4%）、CS/ADJ 評価期間で 14／31 例（45.2%）であった（表 2.7.6.1-42）。投与後 85～108 時間では、トラフ濃度が評価された被験者 24 例（CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間のデータを併合)のうち 10 例（41.7%）で、1IU/dL 以上の FⅧ濃度が持続していた。

表 2.7.6.1-42 パート B のベースライン以後の血漿中 FⅧトラフ濃度範囲別の被験者割合（測定法：標準血漿を用いた凝固一段法、ITT）

Time from last BAY 81-8973 dose	FⅧ trough level category	CS/EP N = 62 n (%)	CS/ADJ N = 61 n (%)
36 - 60 h (1.5 - 2.5 days)	Total	6 (100.0)	11 (100.0)
	<1 IU/dL	1 (16.7)	1 (9.1)
	1 to <2 IU/dL	0 (0.0)	5 (45.5)
	2 to <3 IU/dL	0 (0.0)	0 (0.0)
	3 to <5 IU/dL	1 (16.7)	0 (0.0)
	≥ 5 IU/dL	4 (66.7)	5 (45.5)
61 - 84 h (>2.5 - 3.5 days)	Total	33 (100.0)	31 (100.0)
	<1 IU/dL	10 (30.3)	5 (16.1)
	1 to <2 IU/dL	7 (21.2)	6 (19.4)
	2 to <3 IU/dL	4 (12.1)	6 (19.4)
	3 to <5 IU/dL	5 (15.2)	6 (19.4)
	≥ 5 IU/dL	7 (21.2)	8 (25.8)
85 - 108 h (>3.5 - 4.5 days)	Total	11 (100.0)	13 (100.0)
	<1 IU/dL	6 (54.5)	8 (61.5)
	1 to <2 IU/dL	2 (18.2)	4 (30.8)
	2 to <3 IU/dL	0 (0.0)	1 (7.7)
	3 to <5 IU/dL	1 (9.1)	0 (0.0)
	≥ 5 IU/dL	2 (18.2)	0 (0.0)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat
Note: Only valid FⅧ values included. For values below LLOQ, 0.5 x LLOQ was used.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/32

小児被験者で、本剤投与後 61～84 時間の血漿中 FⅧトラフ濃度が 2IU/dL 以上 5IU/dL 未満であった割合は、CS/EP 評価期間で 3／6 例（50.0%）、CS/ADJ 評価期間で 2／5 例（40.0%）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/33）。

週 2 回投与と週 3 回投与の部分集団比較においては、週 3 回投与した被験者群で高い血漿中 FⅧトラフ濃度を示した被験者の割合が高く、特に投与後 61～84 時間でトラフ濃度が高い被験者が多かった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/33）。

標準血漿を用いた凝固一段法での測定結果から、FVⅢトラフ濃度と推定年間出血率又は年間関節内出血率には弱い相関性のみが認められた（CS/EP 評価期間：r＝－0.251 及び r＝－0.228、CS/ADJ 評価期間 r＝－0.204 及び r ＝－0.180、スピアマン相関係数、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/34）。

2.7.6.1.2.3.2.8 パートBにおけるQOLの変化

被験者のQOLの変化について、Haemo-QoL質問表（18歳以上の成人用Haemo-QoL-A質問表及び8～17歳向けの小児者用Haemo-QoL質問表）及びEQ-5D健康に関する質問表を用いて評価した。

2.7.6.1.2.3.2.8.1 Haemo-QoL-A

パートBのHaemo-QoL-A質問表による成人のスコアのベースラインからの変化について、前後半の評価期間を併合した結果を表 2.7.6.1-43に、評価期間別の結果を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/36に示す。

12 ヵ月目における Haemo-QoL-A スコアのベースラインからの変化について解析を行った結果、スコアに意味のある変化は認められなかった。成人におけるベースライン時の Haemo-QoL-A 総合スコアの平均値は 74.60±16.71 ポイントであり、12 ヵ月間の治療期間終了時までほとんど変化がなかった（変化の中央値 2.02 ポイント）（表 2.7.6.1-43）。

小児被験者における結果でも同様に Haemo-QoL スコアに意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/38）。

表 2.7.6.1-43 パートBのQOLの変化：成人用Haemo-QoL-A質問表（ITT）

	Combined analysis N = 62
Haemo-QoL-A (adults) total score	
Baseline (start of Part B)	
n	52
Mean ± SD	74.60 ± 16.71
Median	78.09
[Min; Max]	[27.1; 99.5]
Month 12	
n	51
Mean ± SD	76.81 ± 16.21
Median	79.78
[Min; Max]	[27.8; 98.1]
Change from Baseline at Month 12	
n	51
Mean ± SD	2.35 ± 9.39
Median	2.02
[Min; Max]	[-22.9; 26.5]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/47

2.7.6.1.2.3.2.8.2 EQ-5D

パート B の EQ-5D 質問表を使用した全体的健康評価のベースラインからの変化について、ビジュアルアナログスケール（0：想像し得る最も悪い健康状態～100：想像し得る最も良い健康状態）及び効用指数（－0.594 ポイント：可能な限り最も悪いスコア～1.00 ポイント：可能な限り最も良いスコア）を用いて評価した結果を表 2.7.6.1-44に、投与順ごとの結果を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/48 に示す。

EQ-5D 質問表を使用した全体的健康評価において、ビジュアルアナログスケールのベースライン時の平均値は 79.18±15.18 であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/48）。1 年間の投与期間終了時までに開始時評価からの変化はなかった（変化の平均値 0.63±13.74、中央値 0.00）。同様に EQ-5D の効用指数のベースライン時の平均値は 0.79±0.17 ポイントであり、投与期間終了時までの変化の平均値は 0.00±0.16 ポイント（中央値 0.00 ポイント）であった。

被験者の QOL の評価結果の平均値及び中央値には共に意味のある変化は認められなかったが、被験者ごとの質問表のサブスケールでは改善又は悪化が認められた。各サブスケールに関するベースラインから各評価期間の終了時までの変化の推移表は、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/41（評価時期別及び評価時期併合）に、すべての評価時点の推移表は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/49 に示す。

表 2.7.6.1-44 パートBのQOLの変化：EQ-5D健康質問表（ITT）

	Combined analysis N = 62
EQ-5D - assessment of health state	
Baseline (start of Part B)	
n	62
Mean ± SD	79.18 ± 15.18
Median	80.00
[Min; Max]	[25.0; 100.0]
Month 12	
n	60
Mean ± SD	79.48 ± 18.45
Median	85.00
[Min; Max]	[20.0; 100.0]
Change from Baseline at Month 12	
n	60
Mean ± SD	0.63 ± 13.74
Median	0.00
[Min; Max]	[-65.0; 30.0]
EQ-5D - utility index	
Baseline (start of Part B)	
n	62
Mean ± SD	0.79 ± 0.17
Median	0.80
[Min; Max]	[0.2; 1.0]
Month 12	
n	61
Mean ± SD	0.80 ± 0.21
Median	0.80
[Min; Max]	[-0.0; 1.0]
Change from Baseline at Month 12	
n	61
Mean ± SD	0.00 ± 0.16
Median	0.00
[Min; Max]	[-0.6; 0.5]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/48

本試験期間中の推定年間出血率（全出血及び関節内出血）又は登録前12ヵ月間の出血回数（全出血及び関節内出血）と2つのQOL質問票の各サブスケールとの相関性の解析では、一貫した傾向は示されなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/43、Table 14.2/44、Table 14.2/45、Table 14.2/46、Table 14.2/50及びTable 14.2/51）。

2.7.6.1.2.3.3 部分集団における解析

主な部分集団（小児又は成人被験者、定期補充療法の投与間隔が週2回又は週3回）に関する有効性の解析について示す。

なお、パートBの評価期間（CS/EP及びCS/ADJ）別の部分集団解析の結果に顕著な差が認められなかったことから、本項では両評価期間を併合した結果のみを示す。

2.7.6.1.2.3.3.1　小児（12～17歳）及び成人被験者（18歳以上）別の有効性

パートBの小児及び成人被験者の部分集団における出血及びその治療に対する解析結果を表2.7.6.1-45に示す。

推定年間出血率の中央値は、小児被験者で2.83回／年、成人被験者で1.02回／年であった。この差は主に外傷性出血の発現が成人被験者では52例に33件（平均値0.6件／例）であったのに対し、小児被験者では10例に46件（平均値4.6件／例）と成人被験者と比較して多かったことによるものであった。注目すべきことは10例の小児被験者のうち3例は週2回の定期補充療法を受けていたことである。自然出血の発現割合は2つの部分集団間でほぼ同等であった（小児被験者1.8件／例、成人被験者2.6件／例）。

小児被験者では 2／10 例（20.0%）、成人被験者では 13／52 例（25.0%）の被験者において、パートB期間中に出血の発現が認められなかった（5.3.5.1.1 A62366/Listing 16.2.6/2）。全般的に、小児被験者における出血の多く（46／66 件、69.7%）は外傷性出血であったのに対し、成人では自然出血が135／176件（78.9%）であった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/16）。2つの部分集団の出血の種類、程度、定期補充療法による投与から出血発現までの時間に関し、意味のある差は認められなかった。

出血の治療に必要とした本剤の投与回数（両部分集団共に中央値は1回）及び投与1回あたりの投与量（小児被験者28.19IU/kg、成人被験者29.04IU/kg）についても、両部分集団で同様の結果が得られた。推定年間出血率が小児被験者でわずかに高かったことから、その結果として、治療に必要な用量を体重で調整した年間のFⅧ用量が、小児被験者では成人被験者の2倍となった（小児被験者309.7IU/kg/年、成人被験者154.8IU/kg/年）。

総出血のうち、出血に対する止血効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった被験者は、成人被験者（128／169件、75.7%）に比較して小児被験者（62／66件、94.0%）で多い傾向にあった。

表 2.7.6.1-45 パートBの部分集団解析：小児/成人被験者における出血及び治療（ITT）

Variable	Children (12-17 years)	Adults (≥ 18 years)
Annualized no. of total bleeds [a]		
n	10	52
Mean ± SD	6.38 ± 8.47	3.30 ± 4.28
Median	2.83	1.02
[Min; Max]	[0.0; 26.1]	[0.0; 18.7]
Reason for 1st injection [b]		
Missing	0	4
n	66 (100.0)	171 (100.0)
Spontaneous bleed 1st injection	18 (27.3)	135 (78.9)
Trauma bleed 1st injection	46 (69.7)	33 (19.3)
Other	2 (3.0)	3 (1.8)
Bleeding type [b]		
n	66 (100.0)	175 (100.0)
Joint	53 (80.3)	138 (78.9)
Muscle	4 (6.1)	15 (8.6)
Skin/mucosa	4 (6.1)	12 (6.9)
Internal	0 (0.0)	1 (0.6)
Other	5 (7.6)	9 (5.1)
Bleeding severity [b]		
n	66 (100.0)	175 (100.0)
Mild	32 (48.5)	91 (52.0)
Moderate	28 (42.4)	64 (36.6)
Severe	6 (9.1)	20 (11.4)
Time from previous prophylaxis injection [days] [b]		
n	64	173
Mean ± SD	2.30 ± 1.69	1.81 ± 1.04
Median	2.08	1.78
[Min; Max]	[0.0; 13.1]	[0.0; 9.1]
Time from previous prophylaxis injection (categorical) [days] [b]		
n	64 (100.0)	173 (100.0)
<1 day	9 (14.1)	37 (21.4)
≥ 1 to <2 days	19 (29.7)	74 (42.8)
≥ 2 to <3 days	24 (37.5)	49 (28.3)
≥ 3 to <4 days	9 (14.1)	9 (5.2)
≥ 4 days	3 (4.7)	4 (2.3)
Time to 1st infusion for bleed [h] [b]		
n	66	171
Mean ± SD	6.36 ± 12.02	3.67 ± 8.54
Median	1.84	1.42
[Min; Max]	[0.1; 69.0]	[-2.3; 93.5]
Number of injections per bleed [b]		
n	66	175
Mean ± SD	1.59 ± 1.56	2.17 ± 4.66
Median	1.00	1.00
[Min; Max]	[1; 11]	[0; 48]
Sum	105	379

表 2.7.6.1-45 パートBの部分集団解析：小児/成人被験者における出血及び治療（ITT）（続き）

Variable	Children (12-17 years)	Adults (≥ 18 years)
Number of injections per bleed (categorical) [b]		
n	66 (100.0)	175 (100.0)
Not treated	0 (0.0)	4 (2.3)
1 injection	49 (74.2)	120 (68.6)
2 injections	9 (13.6)	26 (14.9)
3 injections	5 (7.6)	10 (5.7)
>3 injections	3 (4.5)	15 (8.6)
Dose per kg per injection for bleeds per subject (IU/kg/injection) [c]		
n	7	37
Mean ± SD	30.01 ± 5.14	31.56 ± 9.93
Median	28.19	29.04
[Min; Max]	[23.2; 38.8]	[12.9; 54.3]
Total dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year) [c]		
n	7	37
Mean ± SD	426.9 ± 435.9	322.1 ± 486.0
Median	309.7	154.8
[Min; Max]	[35.2; 1229.4]	[15.1; 2688.8]
Total dose per bleed and subject (kIU/bleed) [c]		
n	7	37
Mean ± SD	2.94 ± 1.41	9.17 ± 20.68
Median	2.50	3.47
[Min; Max]	[1.21; 4.58]	[0.88; 92.69]
Response to treatment [b]		
Missing	0	6
n	66 (100.0)	169 (100.0)
Poor	1 (1.5)	6 (3.6)
Moderate	3 (4.5)	35 (20.7)
Good	37 (56.1)	99 (58.6)
Excellent	25 (37.9)	29 (17.2)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

a: Based on number of subjects.

b: Based on number of all bleeds.

c: Based on number of subjects with bleeds.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3, Table 14.2/13, Table 14.2/16

2.7.6.1.2.3.3.2 定期補充療法における週2回投与と週3回投与別の有効性

パートB期間中に18例は週2回投与、44例は週3回投与で定期補充療法を受けた。各投与間隔は治験責任（分担）医師が決定した。パートBの週2回投与と週3回投与の部分集団解析の結果を表 2.7.6.1-46に示す。

両部分集団の比較では、すべての出血に対する外傷性出血の割合が週 2 回投与は 40／85 件（47.1%）であるのに対して週3回投与では39／152件（25.7%）であること、及び定期補充療

法による投与から出血発現までの期間が、週 2 回投与では 2 日間以上が 52／84 件（61.9%）に対し週 3 回投与では 46／153 件（30.0%）と少なかったこと、週 2 回投与の方が出血発現までの期間が長かったこと以外は、投与間隔（週 2 回及び週 3 回）による顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.1-46 パート B の部分集団解析：週 2 回投与と週 3 回投与における出血及び治療（ITT）

Variable	Injection frequency 2x / week	Injection frequency 3x / week
Annualized no. of total bleeds [a]		
n	18	44
Mean ± SD	4.77 ± 7.61	3.39 ± 3.89
Median	1.02	2.02
[Min; Max]	[0.0; 26.1]	[0.0; 14.0]
Reason for 1st injection [b]		
Missing	1	3
n	85 (100.0)	152 (100.0)
Spontaneous bleed 1st injection	45 (52.9)	108 (71.1)
Trauma bleed 1st injection	40 (47.1)	39 (25.7)
Other	0 (0.0)	5 (3.3)
Bleeding type [b]		
n	86 (100.0)	155 (100.0)
Joint	74 (86.0)	117 (75.5)
Muscle	5 (5.8)	14 (9.0)
Skin/mucosa	6 (7.0)	10 (6.5)
Internal	0 (0.0)	1 (0.6)
Other	1 (1.2)	13 (8.4)
Bleeding severity [b]		
n	86 (100.0)	155 (100.0)
Mild	49 (57.0)	74 (47.7)
Moderate	30 (34.9)	62 (40.0)
Severe	7 (8.1)	19 (12.3)
Time from previous prophylaxis injection [days] [b]		
n	84	153
Mean ± SD	2.28 ± 0.97	1.75 ± 1.37
Median	2.32	1.65
[Min; Max]	[0.1; 4.6]	[0.0; 13.1]
Time from previous prophylaxis injection (categorical) [days] [b]		
n	84 (100.0)	153 (100.0)
<1 day	11 (13.1)	35 (22.9)
≥ 1 to <2 days	21 (25.0)	72 (47.1)
≥ 2 to <3 days	33 (39.3)	40 (26.1)
≥ 3 to <4 days	16 (19.0)	2 (1.3)
≥ 4 days	3 (3.6)	4 (2.6)

表 2.7.6.1-46 パートBの部分集団解析：週2回投与と週3回投与における出血及び治療（ITT）（続き）

Variable	Injection frequency 2x / week	Injection frequency 3x / week
Time to 1st infusion for bleed [h] [b]		
n	85	152
Mean ± SD	1.98 ± 3.49	5.78 ± 11.60
Median	1.00	2.00
[Min; Max]	[0.1; 24.3]	[-2.3; 93.5]
Number of injections per bleed [b]		
n	86	155
Mean ± SD	1.83 ± 2.28	2.11 ± 4.77
Median	1.00	1.00
[Min; Max]	[0; 17]	[0; 48]
Sum	157	327
Number of bleeds by number of injections [b]		
n	86 (100.0)	155 (100.0)
Not treated	1 (1.2)	3 (1.9)
1 injection	58 (67.4)	111 (71.6)
2 injections	15 (17.4)	20 (12.9)
3 injections	7 (8.1)	8 (5.2)
>3 injections	5 (5.8)	13 (8.4)
Dose per kg per injection for bleeds per subject (IU/kg/injection) [c]		
n	11	33
Mean ± SD	27.91 ± 12.26	32.45 ± 8.00
Median	25.90	29.23
[Min; Max]	[12.9; 54.3]	[21.7; 53.8]
Total dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year) [c]		
n	11	33
Mean ± SD	334.8 ± 398.2	340.1 ± 503.8
Median	110.6	157.2
[Min; Max]	[15.1; 1229.4]	[20.8; 2688.8]
Total dose per bleed and subject (kIU/bleed) [c]		
n	11	33
Mean ± SD	3.06 ± 1.49	9.89 ± 21.81
Median	2.88	3.50
[Min; Max]	[1.21; 5.58]	[0.88; 92.69]
Response to treatment [b]		
Missing	2	4
n	84 (100.0)	151 (100.0)
Poor	0 (0.0)	7 (4.6)
Moderate	7 (8.3)	31 (20.5)
Good	61 (72.6)	75 (49.7)
Excellent	16 (19.0)	38 (25.2)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

a: Based on number of subjects.

b: Based on number of all bleeds.

c: Based on number of subjects with bleeds.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/3, Table 14.2/13, Table 14.2/16

2.7.6.1.2.3.4 治験薬の用量又は血中薬物濃度と効果との関連性

パート B 期間中の各被験者に投与される本剤の用法・用量は、治験責任（分担）医師の判断により決定されるため、その用法・用量は多様（許容用量 20～50IU/kg、週 2～3 回投与）なものとなる。実際には名目投与量 19.2～43.4IU/kg の週 2～3 回投与であったが、本剤の 2 つの異なる表示力価（CS/EP 及び CS/ADJ）に基づく、実質的には異なる投与量を用いた各評価期間（CS/EP 評価期間又は CS/ADJ 評価期間）では用量に約 18%の違いがあると推察された。このため本試験において実際に投与された用量は、合成基質法に基づく投与量を基準にすると 21.84～51.56IU/kg の更に広い用量範囲と考えられた。

前項までに示した結果から、本剤の投与間隔（週 2 回及び週 3 回）又は CS/EP 又は CS/ADJ に基づく投与量の違いは、臨床的効果及び被験者による評価に著しい影響を与えるものではないと考えられた。なお、定期補充療法における投与間隔や投与量の選択は医師判断による部分が大きかった。

2.7.6.1.2.4 安全性の結果

2.7.6.1.2.4.1 有害事象の要約

各投与期間の治験薬初回投与以降、最終投与後 3 日以内、かつ、次の投与期間の初回投与までに発現した有害事象（AE）を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とみなした。

パート B では、全被験者が 2 つの異なる表示力価（CS/EP 及び CS/ADJ）に基づく本剤の定期補充療法を受けた。2 つの異なる表示力価による実際の用量の差異については、安全性評価では考慮しなかった。各被験者の用量及び投与間隔は、それぞれ 20～50IU/kg 及び週 2～3 回の範囲で治験責任（分担）医師により決定された。

各パートにおける TEAE の要約を表 2.7.6.1-47（パート A）、表 2.7.6.1-48（パート B）、及び表 2.7.6.1-49（パート C）に示す。

パート A、B 及び C における TEAE の発現割合は、パート A の 25.0%からパート C の 80%まで大きな幅があったが、投与目的（薬物動態評価、定期補充療法、大手術実施時投与）や各パートの投与期間（数日間から 1 年間）の違いを考慮すれば、予測されることであった。TEAE の重症度はほとんどが軽度であり、最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（パート B における発現割合は 48.4%）であった。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、合計で 10%未満と低かった。試験期間中に発現した重篤な有害事象（SAE）は 7 件（TEAE ではない SAE 3 件を含む）であったが、いずれも治験薬と関連はないと判断された。すべての SAE は消失し、死亡例は認められなかった。また、AE あるいは SAE により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.1-47 パートAにおけるTEAEの要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event	Kogenate FS N = 28 n (%)	BAY 81-8973 N = 27 n (%)	Combined N = 28 n (%)
Any adverse event	5 (17.9)	3 (11.1)	7 (25.0)
Any drug-related AE	2 (7.1)	1 (3.7)	2 (7.1)
Maximum intensity: mild	5 (17.9)	3 (11.1)	7 (25.0)
Any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE-related death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to (S)AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = Adverse event, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.1-48 パートBにおけるTEAEの要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event		CS/EP N = 62 n (%)	CS/ADJ N = 61 n (%)	Combined N = 62 n (%)
Any adverse event		36 (58.1)	39 (63.9)	47 (75.8)
Any drug-related AE		1 (1.6)	3 (4.9)	4 (6.5)
Maximum intensity:	mild	24 (38.7)	27 (44.3)	29 (46.8)
	Moderate	11 (17.7)	11 (18.0)	16 (25.8)
	Severe	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)
Any SAE		0 (0.0)	3 (4.9)	3 (4.8)
Any drug-related SAE		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE-related death		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to (S)AE		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

AE = Adverse event, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.1/8

表 2.7.6.1-49 パートCにおけるTEAEの要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event	Total N = 5 n (%)
Any adverse event	4 (80.0)
Any drug-related AE	0 (0.0)
Maximum intensity: mild	2 (40.0)
Moderate	2 (40.0)
Any SAE	1 (20.0)
Any drug-related SAE	0 (0.0)
AE-related death	0 (0.0)
Discontinuation due to (S)AE	0 (0.0)

AE = Adverse event, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.1/9

2.7.6.1.2.4.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.1.2.4.2.1 TEAE

パートA

パートA期間中に認められたすべてのTEAEの発現例数（発現割合）を表 2.7.6.1-50に示す。

パートA期間に1件以上のTEAEが認められた被験者数は7／28例（25.0%）であった。両投与期間にTEAEの発現に差異は認められなかった。

表 2.7.6.1-50 パートAにおいて認められたすべてのTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.0)		Kogenate FS N=28 (100%)	BAY 81-8973 N=27 (100%)	Combined N=28 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (17.9%)	3 (11.1%)	7 (25.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)
Monocytosis	単球増加症	1 (3.6%)	1 (3.7%)	2 (7.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
Palpitations	動悸	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	1 (3.7%)	1 (3.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Venous insufficiency	静脈不全	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.1/10

パートB

パートB期間中に認められたすべてのTEAEの発現例数（発現割合）を表2.7.6.1.a-2（付録）に示す。

パートBの1年間の定期補充療法中に1件以上のTEAEが認められた被験者は47／62例（75.8%）であった。最も多く報告されたTEAEの器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（48.4%）であり、その中で発現割合の高かったTEAEは、鼻咽頭炎（21.0%）、インフルエンザ（8.1%)などであった。その他で20%を超える被験者に認められた器官別大分類は「胃腸障害」（22.6%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（21.0%）であり、その中で多く報告されたTEAEは、「胃腸障害」では下痢、嘔吐、「筋骨格系および結合組織障害」では関節痛、背部痛、筋肉痛であった。

パートC

パートCにおいて認められたすべてのTEAEの発現例数（発現割合）を表2.7.6.1-51に示す。パートC期間に大手術を受けた4／5例の被験者において、本剤投与中に1件以上のTEAEが発現した。

表 2.7.6.1-51 パートCにおいて認められたすべてのTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.0)		CS/EP N=4 (100%)	CS/ADJ N=1 (100%)	Combined N=5 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (75.0%)	1 (100.0%)	4 (80.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)
Anaemia	貧血	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Thymus disorder	胸腺障害	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (75.0%)	0	3 (60.0%)
Ascites	腹水	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Diarrhoea	下痢	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)
Dyspepsia	消化不良	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Nausea	悪心	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (100.0%)	1 (20.0%)
Pyrexia	発熱	0	1 (100.0%)	1 (20.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Anuria	無尿	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)
Pleural effusion	胸水	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Pulmonary artery dilatation	肺動脈拡張	1 (25.0%)	0	1 (20.0%)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ.
Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.1/12

2.7.6.1.2.4.2.2 治験薬と関連のある有害事象

パートA

治験薬と関連のあるTEAEは、2例に3件（いずれも非重篤）発現した。詳細を以下に示す。

- 被験者 390010006：当該被験者にはコージネイト FS 投与期間中に軽度の知覚障害が発現し、同日に消失した。その約3週間後（本剤投与期間中）に軽度の単球増加症が発現し、3週間以内に消失した。

- 被験者 390010018：当該被験者はコージネイト FS 投与期間中に軽度の単球増加症と診断され、本事象は1週間以内に消失した。

パートB

パート B 期間中に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）を表 2.7.6.1.a-2（付録）に示す。

治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された TEAE は、4 例で 9 件認められ、CS/EP 群で 1 例（1.6%）、CS/ADJ 群で 3 例（4.9%）であった。いずれの事象も 1 例のみに発現し 2 例以上に発現したものは認められなかった。

治験薬と関連があると判断された 9 件の TEAE のうち、5 件は中等度、4 件は軽度であった。被験者 370020002 に発現した鼻閉及び鼻漏に関しては転帰は不変であったが、その他の TEAE についてはパート B 期間終了時までに消失していた。

パートC

パート C 期間中に、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.2.3 重症度別の TEAE

パートA

パート A 期間中に認められたすべての TEAE の重症度は軽度であった。

パートB

パート B 期間中に認められたすべての TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.6.1.a-5（付録）に示す。

ほとんどの TEAE の重症度は、軽度（46.8%）又は中等度（25.8%）であった。2 例（3.2%）の被験者において高度の TEAE が認められ、その内訳は靭帯捻挫、関節痛、関節炎、関節可動域低下及び不安（それぞれ 1 件）であった。

パートC

パート C 期間中に認められたすべての TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.6.1.a-6（付録）に示す。

パート C で発現が認められた TEAE のうち、軽度は 2 例（40.0%）、中等度は 2 例（40.0%）であった。

2.7.6.1.2.4.3 死亡

試験期間（パート A、B 及び C）を通して、死亡例は認められなかった。

2.7.6.1.2.4.4 重篤な有害事象

試験期間中に発現したすべての SAE について表 2.7.6.1-52に示す。SAE は、試験全体で 6 例の被験者に発現した。その内訳は、パート A の初回薬物動態評価期間と 2 回目薬物動態評価期間

の間で1例、パートBのスクリーニング期間中に1例、投与期間中に3例、パートCの投与期間中に1例であった。

いずれのSAEも治験薬と関連はないと判断された。すべてのSAEは観察期間終了時までに消失した。重篤なTEAEの叙述を2.7.6.1.a.2（付録）に示す。

表 2.7.6.1-52 各パートにおいて発現したSAE（すべての被験者）

Time	SID	Age (years)	Preferred term (MedDRA v. 15.0)	Severity	Treatment-emergent?	Drug-related?	Outcome
Part A	650010002	37	血尿 Haematuria	mild	no	no	resolved
			肺炎 Pneumonia	mild	no	no	resolved
Part B	140020001	14	出血性関節症 Haemarthrosis	mild	no	no	improved
	240020002	16	頭血腫 Cephalhaematoma	moderate	yes	no	resolved
	350010004	51	丹毒 Erysipelas	moderate	yes	no	resolved
	390010002	51	胸痛 Chest pain	moderate	yes	no	resolved
Part C	100010007	37	腹水 Ascites	moderate	yes	no	resolved

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Srious adverse event, SID: Subject ID
Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.2/1, Table 14.3.2/4, Table 14.3.2/5, Table 14.3.2/8

2.7.6.1.2.4.5 その他の重要な有害事象

試験期間（パート A、B 及び C）を通して、用量変更を必要とする有害事象、又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

なお、継続投与期間（5.3.5.1.2 PH-37225）の 1 例で重篤で未知の疑いがある有害事象（Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR）と判断される心筋梗塞が発現し、治験薬と関連があると判断された。当該被験者は高血圧、高脂血症、喫煙歴、肥満などの心血管事象に対する危険因子を有していた。

2.7.6.1.2.4.6 妊娠

被験者のパートナー1 例に妊娠が認められた。

被験者 390010015 の女性パートナーが、男性被験者のパート B 参加期間中に妊娠した。妊娠 8 週時に超音波検査にて胎児の心拍が聞こえず、その 6 日後に妊娠中絶が報告された。女性は過去 2 度の人口流産を経験しており、1 度目は胎児の軟骨形成不全、2 度目は胎児の複合異常によるものであった。

2.7.6.1.2.4.7 臨床検査

パートBの各評価期間（CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間）終了時の臨床検査値のベースラインからの変化、並びに、パートCの手術後の臨床検査値の手術前（ベースライン）からの変化について、平均値及び中央値を評価した。全般的に臨床検査値に意味のある変化は認められなかった。

パートB

パートBの治験薬投与下で発現した臨床検査値の異常低値及び異常高値の発現について、ベースライン時に基準値範囲内又は基準値上限超であった検査値が治験薬投与後に基準値を下回った場合を異常低値、ベースライン時に基準値範囲内又は基準値下限未満であった検査値が治験薬投与後に基準値上限を上回った場合を異常高値とした。異常低値を示した被験者数を表 2.7.6.1-53に、異常高値を示した被験者数を表 2.7.6.1-54に示す。また、各パラメータのベースラインからの変化の要約統計量については5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/5～Table 14.3.4/87に、各パラメータについて、規定した基準値範囲（低値、基準値内、高値）を基に、投与後にベースラインから変化した被験者数の推移表を5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/88～Table 14.3.4/207に示す。

異常低値を示した被験者の割合はすべてのパラメータにおいて10%未満であった。

異常高値を示した被験者が10%以上認められたパラメータは、非絶食時グルコース（21/41例、51.2%）、SGPT/ALT（12/43例、27.9%）、SGOT/AST（7/48例、14.6%）、及びGGT（6/52例、11.5%）であった。これらについて、臨床的に意味のある差は認められなかった。

TEAEとして報告された異常高値は、クレアチニン増加の1件のみであった。本事象を発現した被験者（被験者番号220020001）のパートB開始時のクレアチニン値（0.9mg/dL）は基準値範囲内（0.5～1.2mg/dL）であったが、3ヵ月目の測定時には1.9mg/dLに増加していた。しかし、次の測定時には1mg/dL以下に回復しており、治験薬と関連はないと考えられた。

表 2.7.6.1-53 パートBの治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）[a]

Laboratory variable	CS/EP N=62 n / N (%)	CS/ADJ N=61 n / N (%)	Combined N=62 n / N (%)
Clinical chemistry			
Albumin	0 / 61 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 61 (1.6)
Bilirubin - total	2 / 61 (3.3)	1 / 58 (1.7)	2 / 59 (3.4)
GGT	0 / 51 (0.0)	1 / 51 (2.0)	1 / 51 (2.0)
Glucose, serum (non-fasting)	3 / 60 (5.0)	3 / 61 (4.9)	6 / 61 (9.8)
LDH	0 / 60 (0.0)	1 / 60 (1.7)	1 / 59 (1.7)
Potassium	0 / 60 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 61 (1.6)
Hematology			
aPTT	4 / 61 (6.6)	4 / 61 (6.6)	6 / 61 (9.8)
Hematocrit	2 / 56 (3.6)	3 / 58 (5.2)	4 / 57 (7.0)
Hemoglobin	0 / 57 (0.0)	1 / 58 (1.7)	1 / 58 (1.7)
Lymphocytes	0 / 59 (0.0)	3 / 59 (5.1)	3 / 58 (5.2)
Monocytes	2 / 59 (3.4)	1 / 60 (1.7)	3 / 60 (5.0)
Monocytes - absolute count	2 / 55 (3.6)	0 / 54 (0.0)	2 / 55 (3.6)
Neutrophils - absolute count	0 / 58 (0.0)	2 / 60 (3.3)	2 / 59 (3.4)
Platelets	2 / 58 (3.4)	2 / 60 (3.3)	3 / 59 (5.1)
Prothrombin time (PT)	0 / 60 (0.0)	2 / 61 (3.3)	2 / 61 (3.3)
RBC	1 / 56 (1.8)	4 / 58 (6.9)	4 / 58 (6.9)
WBC	1 / 55 (1.8)	3 / 59 (5.1)	4 / 57 (7.0)

aPTT = activated partial thromboplastin time, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, GGT = Gamma glutamyltransferase, LDH = Lactate dehydrogenase, RBC = Red blood cells, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cells

Note: One subject may be counted in both periods.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ.
CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

a: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table. Note that total and absolute count are displayed together (eg, neutrophils, monocytes) because they are related to the same variable

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/1

表 2.7.6.1-54 パートBの治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Laboratory variable	CS/EP N=62 n / N (%)	CS/ADJ N=61 n / N (%)	Combined N=62 n / N (%)
Clinical chemistry			
Albumin	0 / 60 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 61 (1.6)
Alkaline phosphatase	1 / 58 (1.7)	2 / 59 (3.4)	3 / 60 (5.0)
Bilirubin - total	3 / 56 (5.4)	5 / 56 (8.9)	5 / 55 (9.1)
Calcium	2 / 60 (3.3)	2 / 60 (3.3)	4 / 60 (6.7)
Creatinine	2 / 60 (3.3)	1 / 61 (1.6)	3 / 61 (4.9)
GGT	6 / 53 (11.3)	1 / 49 (2.0)	6 / 52 (11.5)
Glucose, serum (non-fasting)	13 / 43 (30.2)	11 / 42 (26.2)	21 / 41 (51.2)
LDH	0 / 58 (0.0)	2 / 59 (3.4)	2 / 57 (3.5)
Potassium	1 / 61 (1.6)	0 / 60 (0.0)	1 / 61 (1.6)
SGOT/AST	3 / 45 (6.7)	6 / 49 (12.2)	7 / 48 (14.6)
SGPT/ALT	3 / 39 (7.7)	10 / 43 (23.3)	12 / 43 (27.9)
Sodium	0 / 61 (0.0)	1 / 61 (1.6)	1 / 61 (1.6)
Urea	2 / 56 (3.6)	3 / 59 (5.1)	4 / 58 (6.9)
Uric acid	3 / 58 (5.2)	1 / 59 (1.7)	4 / 59 (6.8)
Hematology			
aPTT	4 / 4 (100.0)	6 / 7 (85.7)	4 / 4 (100.0)
Basophils	4 / 55 (7.3)	0 / 54 (0.0)	3 / 53 (5.7)
Eosinophils	2 / 57 (3.5)	1 / 57 (1.8)	3 / 57 (5.3)
Eosinophils - absolute count	4 / 60 (6.7)	2 / 60 (3.3)	5 / 60 (8.3)
Hematocrit	2 / 60 (3.3)	0 / 60 (0.0)	2 / 60 (3.3)
Lymphocytes - absolute count	1 / 60 (1.7)	0 / 60 (0.0)	1 / 60 (1.7)
Monocytes	1 / 58 (1.7)	2 / 58 (3.4)	2 / 57 (3.5)
Monocytes - absolute count	1 / 60 (1.7)	0 / 61 (0.0)	1 / 60 (1.7)
Neutrophils - total	1 / 59 (1.7)	3 / 59 (5.1)	4 / 58 (6.9)
Neutrophils - absolute count	2 / 60 (3.3)	3 / 59 (5.1)	5 / 59 (8.5)
Platelets	0 / 59 (0.0)	1 / 60 (1.7)	1 / 59 (1.7)
Prothrombin time (PT)	2 / 58 (3.4)	3 / 59 (5.1)	5 / 59 (8.5)
WBC	2 / 60 (3.3)	1 / 60 (1.7)	2 / 60 (3.3)

aPTT = activated partial thromboplastin time, CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, GGT = Gamma glutamyltransferase, LDH = Lactate dehydrogenase, RBC = Red blood cells, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cells

Note: One subject may be counted in both periods.
CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ.
n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

a: Only laboratory variables with at least one high abnormality are displayed in this table.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/3

パートC

パートC期間中の手術後の臨床検査値の各パラメータの測定値について、異常低値を示した被験者数を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/2 に、異常高値を示した被験者数を Table 14.3.4/4 に示す。

パート C 期間中の手術後の臨床検査値について、手術前からの変化が認められたパラメータは、そのほとんどが大手術時の出血に関連するものであり、有害事象として報告された事象はなかった。

投与前の FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）との相関

凝固一段法で測定した投与前の血漿中 FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）には高い相関が認められた（測定法：合成基質法：r＝－0.558 及び r＝－0.660、測定法：凝固一段法：r＝－0.819 及び－0.788、スピアマン順位相関係数）。投与後の血漿中 FⅧ濃度と aPTT の相関は合成基質法では r＝－0.403 及び r＝－0.281、凝固一段法では r＝0.028 及び r＝－0.047 であった。詳細は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2/35 に示す。

2.7.6.1.2.4.8 免疫原性

本剤の免疫原性を、FⅧインヒビター、並びに HSP-70 及び BHK/HCP に対する抗体の発現に基づいて検討した。

2.7.6.1.2.4.8.1 FⅧインヒビター

試験期間中に FⅧインヒビター陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）となった被験者は認められなかった（5.3.5.1.1 A62366/Listing 14.3.3/1 及び Listing 14.3.3/2）。

パート B 及びパート C では、すべての被験者のすべての評価時点において FⅧインヒビター値は定量下限（0.2BU/mL）以下であった(5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/51 及び Table 14.3.4/70)。

2.7.6.1.2.4.8.2 抗 HSP-70 抗体

抗 HSP-70 抗体陰性とするカットオフ値は 239ng/mL であった（定量下限は 25ng/mL 又は 50ng/mL）。パート B 開始時の抗 HSP-70 抗体値の平均値は 88.35±46.90ng/mL（範囲：25.0～244.0ng/mL）であったが、12 ヵ月の投与期間中に減少し、パート B 終了時におけるベースラインからの変化量は－22.4±32.42ng/mL（範囲：－110.1～73.4ng/mL）であった。

パート B のベースライン時、6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の抗 HSP-70 抗体値、更にそれらのベースラインからの変化について、2 つの評価期間別及び両評価期間の併合解析の要約統計量を、5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/11 に示す。いずれの投与群でも、ベースラインから 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目までの平均変化量の低下がみられた。また、パート C において大手術を受けた被験者のベースライン値を 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/31 に示す。

2 例に抗 HSP-70 抗体の状態に関するセロコンバージョンが認められた（5.3.5.1.1 A62366/Listing 14.3.3/3）。

- 被験者 140010003 は、パート B 期間に入る前の抗 HSP-70 抗体がカットオフ値をわずかに上回る陽性を示した（244ng/mL）が、次の測定時には陰性に戻っていた（最大値 227ng/mL）。
- 被験者 390010007 はパート A 期間中、抗 HSP-70 抗体は陰性（最大値 223ng/mL）を示していたが、パート B の 3 ヵ月目に陽性（430ng/mL）に転じた。パート B 終了時には、抗

HSP-70 抗体は基準値に近い値（275ng/mL）まで戻っていた。この一過性の増加は臨床的影響があるものではなかった。また、当該被験者には 1 年間の投与期間中に 1 回の出血が認められた。有害事象として報告されたのは齲歯及び末梢性ニューロパチーのみであり、これらの事象は治験薬と関連はないと判断された。

2.7.6.1.2.4.8.3 抗 BHK/HCP 抗体

パート B 期間中に 2 例（3.3%）の被験者が抗 BHK/HCP 抗体陽性を示したが、この 2 例は共にスクリーニング時に陽性を示しており、試験期間を通して抗体の状態に変化は認められなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.4/206）。

このうち 1 例に陰性結果を示す一過性のセロコンバージョンが認められた(5.3.5.1.1 A62366/Listing 14.3.3/3)。

- 被験者 390010015 はパート A の試験開始前及びパート B の前半の投与期では抗 BHK/HCP 抗体陽性を示していたが、パート B の後半の投与期に一過性の陰性を示し、試験の最終検体では再び陽性となった。

2.7.6.1.2.4.9 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として、収縮期血圧、拡張期血圧（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/1 及び Table 14.3.5/2）、心拍数（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/3）、呼吸数（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/4）、及び体温（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/5）について、パート B の各評価期間終了時における治験薬投与前後のベースラインからの変化を解析した。体重及び BMI の変化については解析を行わなかったが、要約統計量は 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/6 及び Table 14.3.5/7 に示す。パート C で得られたデータについても同様に行った（5.3.5.1.1 A62366/Tables 14.3.5/8～14.3.5/13）。

パート B の各評価期間における投与 6 ヵ月目のバイタルサインのベースラインからの変化について表 2.7.6.1-55に示す。パート B のいずれの評価期間においてもバイタルサインの平均値に意味のある変化は見られなかった。更に、投与前後のベースライン及び各評価期間終了時の平均値に臨床的に意味のある差異は見られなかった。

表 2.7.6.1-55 パートBの各評価期間における6ヵ月目のバイタルサインのベースラインからの変化（SAF）

Parameter		CS/EP N=62		CS/ADJ N=61	
		N	Mean ± SD	N	Mean ± SD
Diastolic blood pressure [mmHg]					
Pre-injection	Baseline	62	75.0 ± 11.4	61	77.2 ± 10.2
	Change at Month 6	53	0.2 ± 9.3	54	-2.1 ± 8.6
Post-injection	Baseline	62	75.4 ± 11.6	60	76.1 ± 12.8
	Change at Month 6	51	-1.3 ± 10.0	52	-1.3 ± 10.4
Systolic blood pressure [mmHg]					
Pre-injection	Baseline	62	122.0 ± 13.2	61	123.9 ± 12.0
	Change at Month 6	53	1.6 ± 13.5	54	0.4 ± 11.6
Post-injection	Baseline	62	121.2 ± 13.3	60	122.8 ± 13.1
	Change at Month 6	51	0.2 ± 10.8	52	-0.2 ± 10.2
Heart rate [beats per minute]					
Pre-injection	Baseline	62	72.3 ± 12.1	61	73.7 ± 11.3
	Change at Month 6	53	0.7 ± 12.3	54	-1.7 ± 11.6
Post-injection	Baseline	61	70.9 ± 11.7	60	71.2 ± 12.6
	Change at Month 6	50	1.4 ± 12.6	52	1.2 ± 13.4
Respiration rate [breaths per minute]					
Pre-injection	Baseline	62	16.3 ± 3.8	61	16.8 ± 4.3
	Change at Month 6	53	-0.4 ± 3.1	54	-0.6 ± 4.7
Post-injection	Baseline	62	15.7 ± 3.7	60	16.2 ± 3.9
	Change at Month 6	50	0.3 ± 3.0	51	0.1 ± 3.3

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, SAF = Safety analysis set

Note: CS/EP = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/EP.
CS/ADJ = 6-month treatment period using drug with potency assignment by CS/ADJ.

Source: 5.3.5.1.1 A62366/Table 14.3.5/1, Table 14.3.5/2, Table 14.3.5/3, Table 14.3.5/4

2.7.6.1.3　結論

薬物動態

・ 本剤（50IU/kg）の単回投与後の薬物動態プロファイルは、少なくともコージネイト FS に対して非劣性であることが示された。

・ 凝固一段法及び合成基質法の 2 つの測定方法で測定した血漿中 FVⅢ濃度から得られた本剤の薬物動態特性は、コージネイト FS の薬物動態特性と比較して AUC は高く、$t_{1/2}$ 及び MRT_{IV} は長く、CL は低かった（すべて探索的評価、p 値＜0.02、ANOVA）。C_{max} 及び V_{ss} は同程度であった（すべて探索的評価、p 値＞0.3）。

・ 部分集団解析〔アジア人／非アジア人、小児（12～17 歳）／成人（18 歳以上）〕では信頼できる結論が得られなかった。これには、アジア人集団では 50%が小児被験者であったのに対し、非アジア人集団では 10%のみであり、小児被験者の薬物動態プロファイルは成人被験者と比較して AUC は 25～35%低いなど、若干の違いがあったことが挙げられる。

・ 6～12 ヵ月間の本剤の定期補充療法期間における反復投与後の薬物動態評価結果から、長期間投与後の薬物動態特性に意味のある変化は見られないことが示された。

有効性

・ 本剤 19.2～43.4IU/kg を週 2 回又は 3 回投与する定期補充療法は、出血の抑制に有効な治療法であった。

・ CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の推定年間出血率の中央値は同程度であった。

・ 全出血の推定年間出血率（約 80%は関節内出血）の中央値は、1.03 回／年であった。ほとんどの出血は軽度又は中等度であり、総出血のうち 86.3%は 2 回以下の本剤投与（用量の平均値：31.31±9.30IU/kg）により良好な治療効果が得られた。

・ 被験者による治療効果評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」が全体の出血の 80%以上であった。2 つの期間における治療効果に差異は認められなかった。

・ 小児（12～17 歳）被験者では成人（18 歳以上）被験者と比較して外傷性出血の割合が明らかに高く（小児：成人＝69.7%：19.3%）、このため推定年間出血率がわずかに高かったこと以外は、この 2 つの部分集団におけるその他の出血データ、出血に対する治療及び止血効果はほぼ同程度であった。

・ 本試験期間中に実施された 8 件の大手術及び 19 件の小手術すべてにおいて、本剤による止血管理に対する評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と判定された。これらのすべての被験者において出血量は想定の範囲内であり、止血関連の合併症発現の報告はなかった。

・ パート B の CS/EP 評価期間に組換え標準試薬を用いた合成基質法で測定した生体内回収率は、期間開始時が 2.42±0.68kg/dL（中央値 2.50kg/dL）であったのに対し、期間中間／終了時は 2.40±0.77kg/dL（中央値 2.39kg/dL）であった。同様に CS/EP 評価期間に標準血漿を用いた凝固一段法により測定した生体内回収率は、期間開始時が 2.21±0.44kg/dL（中央値 2.18kg/dL）であったのに対し、期間中間／終了時は 2.05±0.58kg/dL（中央値 1.94kg/dL）

であった。これらの差異は予測されたものであり、全般的な本剤の有効性に明らかな影響を与えるものではなかった。

・ 全被験者集団において、本剤による 12 ヵ月の定期補充療法期間に被験者の QOL の変化は認められなかった。

安全性

・ 本試験（パート A からパート C）で本剤の投与を受けた 73 例の被験者の合計累積曝露日数は 8,995 日であり、1 年間の定期補充療法期間中（パート B）の被験者ごとの曝露日数の中央値は 156.5 日であった。

・ 本試験期間中に発現した有害事象は、ほとんどが軽度であった。最も多くみられた有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった。

・ 治験薬と関連のある TEAE は 4 例 9 件（味覚異常、潮紅、頭痛、注射部位疼痛、筋肉痛、鼻閉、悪心、鼻漏）に認められた。これらは、すべてコージネイト FS でも認めらている既知の事象であった。これらの有害事象は、同一被験者で発現した鼻閉及び鼻漏を除き、いずれも 1 例のみから報告され、パート B 終了時までに消失した。

・ 重篤な有害事象は 7 件発現し、そのうち 4 件は TEAE であったが、治験薬と関連のある事象は認められなかった。4 件の SAE は、パート B で発現した頭血腫、丹毒及び胸痛（各 1 例）と、パート C で発現した腹水であり、いずれも試験期間中に消失した。死亡例はなく、有害事象又は SAE により治験薬投与を中止した被験者も認められなかった。なお、パート B の継続投与期間（5.3.5.1.2 PH-37225）中に 1 例で心筋梗塞が発現し、治験薬と関連があると判断されたが、当該被験者は心血管事象に対する危険因子を複数保有していた。

・ 臨床検査において、治験薬投与下で個々の検査値の異常値が認められたが、いずれも基礎疾患に関係したものであり、治験薬と関連があると判断されたものはなかった。治験薬投与期間中の臨床検査パラメータの平均値又は中央値の変化に注目すべき傾向は認められなかった。また、バイタルサインに本剤の投与の影響はみられなかった。

・ 本剤による免疫原性は認められなかった。試験期間中に FⅧに対するインヒビターが発現した（0.6BU/mL 以上）被験者はなく、1 例にのみ抗 HSP-70 抗体陽性が見られたが、パート B 期間の終了時までにはほぼ基準値に回復した。抗 HSP-70 抗体陽性であった 1 例は陰性に変わった。また、試験開始時に抗 BHK/HCP 抗体陽性であった 2 例のうち 1 例は、試験期間中にこれらの抗体が一過性の血清反応陰性となった。

・ パート A、B 及び C を通して、全般的に本剤の安全性は高く、忍容性は良好であることが示された。

全般的結論

・ 薬物動態プロファイルについて本剤のコージネイト FS に対する非劣性が示された。本剤のクリアランスはコージネイト FS よりも低く、そのために本剤のすべてのクリアランス依存性パラメータ（AUC、$t_{1/2}$、MRT_{IV}）はコージネイト FS よりも高値を示した。本剤の 6 ヵ月間又は 12 ヵ月間の長期間投与後も、本剤の薬物動態特性に大きな変化は見られなかった。

・ 本剤の生体内回収率は 2kg/dL を超えており、予測範囲内であった。投与期間を通して生体内回収率に大きな変化は認められなかった。

- 本剤は、定期補充療法及び出血時治療の双方において有効であった。
- 本剤は、すべての手術例（大手術及び小手術）の止血管理において「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と判定された。出血量も予側された範囲内であった。
- 本試験では、既に定期補充療法を受けていた被験者の割合が 80%以上を占めており、本剤を用いた 1 年間の定期補充療法による QOL の大きな変化は認められなかった。
- 本剤は、本試験のパート A、B 及び C を通して、良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。
- 本剤の投与により、新たな又は未知の副作用は認められなかった。
- パート A、B 及び C を通して報告された有害事象は予測されたものであり、治験薬と関連があると判断された有害事象は少なかった。
- 本剤の免疫原性は認められなかった。また、臨床検査値又はバイタルサインに本剤投与の影響は見られなかった。

参考文献一覧

1) R Musso et al. Thromb Haemost 2008:99:52-58

2.7.6.1.a 付録

2.7.6.1.a.1 付表..... 2
表 2.7.6.1.a- 1 パートAにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE (SAF)..... 3
表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE (SAF)..... 5
表 2.7.6.1.a- 3 パートCにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE (SAF)..... 11
表 2.7.6.1.a- 4 パートAに認められたTEAEの重症度別の発現 (SAF)..... 13
表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現 (SAF)..... 17
表 2.7.6.1.a- 6 パートCに認められたTEAEの重症度別の発現 (SAF)..... 31
表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現 (SAF)..... 34

2.7.6.1.a.2 重篤な有害事象の叙述..... 43
2.7.6.1.a.2.1 被験者12954-240020002［重篤な有害事象：頭血腫］..... 43
2.7.6.1.a.2.2 被験者12954-350010004［重篤な有害事象：丹毒］..... 44
2.7.6.1.a.2.3 被験者12954-390010002［重篤な有害事象：胸痛］..... 45
2.7.6.1.a.2.4 被験者12954-100010007／12954-100010009［重篤な有害事象：腹水］..... 46

2.7.6.1.a.1　付表

表 2.7.6.1.a- 1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent Kogenate FS N=28 (100%)	Treatment emergent BAY 81-8973 N=27 (100%)	Treatment emergent study drug related Kogenate FS N=28 (100%)	Treatment emergent study drug related BAY 81-8973 N=27 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		5 (17.9%)	3 (11.1%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.6%)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	1 (3.7%)
Monocytosis	単球増加症	1 (3.6%)	1 (3.7%)	1 (3.6%)	1 (3.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.7%)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (3.7%)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.7%)	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (3.6%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (3.6%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.6%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (3.7%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	1 (3.7%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.6%)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (3.6%)	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent Kogenate FS N=28 (100%)	Treatment emergent BAY 81-8973 N=27 (100%)	Treatment emergent study drug related Kogenate FS N=28 (100%)	Treatment emergent study drug related BAY 81-8973 N=27 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (3.6%)	0	0	0
Venous insufficiency	静脈不全	1 (3.6%)	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/1

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		36 (58.1%)	40 (65.6%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.6%)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.6%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.6%)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.6%)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.6%)	0	0
Phimosis	包茎	0	1 (1.6%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.6%)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (3.3%)	0	0
Blindness transient	一過性失明	0	1 (1.6%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (9.7%)	11 (18.0%)	0	1 (1.6%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (1.6%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (3.2%)	0	0	0
Anal fissure	裂肛	0	1 (1.6%)	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (1.6%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	2 (3.3%)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.6%)	3 (4.9%)	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.6%)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	1 (1.6%)	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (1.6%)	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.6%)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Toothache	歯痛	1 (1.6%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	3 (4.9%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2%)	5 (8.2%)	0	1 (1.6%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.6%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.6%)	0	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Malaise	倦怠感	0	1 (1.6%)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (1.6%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (1.6%)	0	0
Allergy to metals	金属アレルギー	0	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (25.8%)	24 (39.3%)	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (3.2%)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ear infection	耳感染	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0
Erysipelas	丹毒	0	1 (1.6%)	0	0
Eye infection	眼感染	1 (1.6%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.6%)	4 (6.6%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (4.8%)	11 (18.0%)	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	1 (1.6%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (4.8%)	2 (3.3%)	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (1.6%)	0	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0	1 (1.6%)	0	0
Pyospermia	膿精液症	0	1 (1.6%)	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (1.6%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.6%)	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.6%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.2%)	4 (6.6%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.6%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (8.1%)	4 (6.6%)	0	0
Hand fracture	手骨折	1 (1.6%)	0	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.6%)	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (1.6%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0
Road traffic accident	交通事故	0	1 (1.6%)	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	1 (1.6%)	0	0
Wound	創傷	0	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Investigations	臨床検査	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	0	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	1 (1.6%)	0	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	0	1 (1.6%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (6.5%)	3 (4.9%)	0	0
Dehydration	脱水	1 (1.6%)	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (1.6%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.6%)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	2 (3.2%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (16.1%)	5 (8.2%)	0	1 (1.6%)
Arthralgia	関節痛	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (1.6%)	0	0	0
Arthropathy	関節障害	1 (1.6%)	0	0	0
Back pain	背部痛	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0
Bone cyst	骨嚢腫	1 (1.6%)	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (1.6%)	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (1.6%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (1.6%)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (3.2%)	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.6%)	0	0	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0	1 (1.6%)	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.6%)	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6%)	0	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (1.6%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.2%)	5 (8.2%)	0	2 (3.3%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Headache	頭痛	1 (1.6%)	3 (4.9%)	0	1 (1.6%)
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (1.6%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.6%)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.6%)	0	0
Cephalhaematoma	頭血腫	0	1 (1.6%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (3.3%)	0	0
Anxiety	不安	0	1 (1.6%)	0	0
Depression	うつ病	0	1 (1.6%)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (6.5%)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (1.6%)	0	0	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	1 (1.6%)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (1.6%)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.6%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.6%)	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	0	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 2 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=61 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=62 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=61 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.5%)	2 (3.3%)	0	1 (1.6%)
Cough	咳嗽	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.6%)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.6%)	0	0
Rash	発疹	1 (1.6%)	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (1.6%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.6%)	0	0	0
Social circumstances	社会環境	0	1 (1.6%)	0	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	0	1 (1.6%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (4.8%)	2 (3.3%)	1 (1.6%)	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (1.6%)	0	0	0
Flushing	潮紅	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	0
Hypertension	高血圧	1 (1.6%)	2 (3.3%)	0	0

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/1

表 2.7.6.1.a- 3 パート C における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=5 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=2 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=5 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=2 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		3 (60.0%)	2 (100.0%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (40.0%)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (20.0%)	0	0	0
Thymus disorder	胸腺障害	1 (20.0%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (60.0%)	0	0	0
Ascites	腹水	1 (20.0%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (40.0%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (20.0%)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (20.0%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (100.0%)	0	0
Pyrexia	発熱	0	2 (100.0%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (20.0%)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (20.0%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (20.0%)	0	0	0
Anuria	無尿	1 (20.0%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0%)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (20.0%)	0	0	0
Pulmonary artery dilatation	肺動脈拡張	1 (20.0%)	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 3 パート C における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=5 (100%)	Treatment emergent CS/ADJ N=2 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=5 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/ADJ N=2 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (50.0%)	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (50.0%)	0	0

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/1

表 2.7.6.1.a- 4 パートAに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent Kogenate FS MISSING N=28 (100%)	 MILD N=28 (100%)	 MODERATE N=28 (100%)	 SEVERE N=28 (100%)	 Total N=28 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	5 (17.9%)	0	0	5 (17.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Monocytosis	単球増加症	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.1.a- 4 パート A に認められた TEAE の重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent Kogenate FS MISSING N=28 (100%)	 MILD N=28 (100%)	 MODERATE N=28 (100%)	 SEVERE N=28 (100%)	 Total N=28 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Venous insufficiency	静脈不全	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.1.a- 4 パート A に認められた TEAE の重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent BAY 81-8973 MISSING N=27 (100%)	 MILD N=27 (100%)	 MODERATE N=27 (100%)	 SEVERE N=27 (100%)	 Total N=27 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	3 (11.1%)	0	0	3 (11.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Monocytosis	単球増加症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Palpitations	動悸	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 4 パートAに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent BAY 81-8973 MISSING N=27 (100%)	 MILD N=27 (100%)	 MODERATE N=27 (100%)	 SEVERE N=27 (100%)	 Total N=27 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0
Venous insufficiency	静脈不全	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/2

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	24 (38.7%)	11 (17.7%)	1 (1.6%)	36 (58.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0
Phimosis	包茎	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Ear pain	耳痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0
Blindness transient	一過性失明	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	4 (6.5%)	2 (3.2%)	0	6 (9.7%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Anal fissure	裂肛	0	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Nausea	悪心	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Toothache	歯痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0
Allergy to metals	金属アレルギー	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	11 (17.7%)	5 (8.1%)	0	16 (25.8%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Ear infection	耳感染	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)
Erysipelas	丹毒	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (4.8%)	0	0	3 (4.8%)
Paronychia	爪囲炎	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	3 (4.8%)	0	0	3 (4.8%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0
Pyospermia	膿精液症	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	5 (8.1%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Head injury	頭部損傷	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Road traffic accident	交通事故	0	0	0	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	0	0	0	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	4 (6.5%)	0	0	4 (6.5%)
Dehydration	脱水	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	6 (9.7%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)	10 (16.1%)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.2%)
Arthritis	関節炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Arthropathy	関節障害	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Back pain	背部痛	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Bone cyst	骨嚢腫	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Myalgia	筋肉痛	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Haemangioma	血管腫	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.2%)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0
Cephalhaematoma	頭血腫	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP				
		MISSING N=62 (100%)	MILD N=62 (100%)	MODERATE N=62 (100%)	SEVERE N=62 (100%)	Total N=62 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	3 (4.8%)	1 (1.6%)	0	4 (6.5%)
Haematuria	血尿	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	4 (6.5%)	0	0	4 (6.5%)
Cough	咳嗽	0	2 (3.2%)	0	0	2 (3.2%)
Dry throat	咽喉乾燥	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Social circumstances	社会環境	0	0	0	0	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=62 (100%)	 MILD N=62 (100%)	 MODERATE N=62 (100%)	 SEVERE N=62 (100%)	 Total N=62 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	3 (4.8%)	0	0	3 (4.8%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Flushing	潮紅	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hypertension	高血圧	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パート B に認められた TEAE の重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	27 (44.3%)	11 (18.0%)	2 (3.3%)	40 (65.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Phimosis	包茎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)
Ear pain	耳痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)
Blindness transient	一過性失明	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	9 (14.8%)	2 (3.3%)	0	11 (18.0%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0
Anal fissure	裂肛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)
Diarrhoea	下痢	0	3 (4.9%)	0	0	3 (4.9%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Food poisoning	食中毒	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	3 (4.9%)	0	0	3 (4.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (4.9%)	2 (3.3%)	0	5 (8.2%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Malaise	倦怠感	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Allergy to metals	金属アレルギー	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	18 (29.5%)	6 (9.8%)	0	24 (39.3%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Ear infection	耳感染	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Erysipelas	丹毒	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Eye infection	眼感染	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	4 (6.6%)	0	0	4 (6.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	10 (16.4%)	1 (1.6%)	0	11 (18.0%)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	0	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Pyospermia	膿精液症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Skin infection	皮膚感染	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	4 (6.6%)
Viral infection	ウイルス感染	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	4 (6.6%)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Road traffic accident	交通事故	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Wound	創傷	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Investigations	臨床検査	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (4.9%)	0	0	3 (4.9%)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (4.9%)	2 (3.3%)	0	5 (8.2%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Bone cyst	骨嚢腫	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	0	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0
Haemangioma	血管腫	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	4 (6.6%)	1 (1.6%)	0	5 (8.2%)
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Headache	頭痛	0	2 (3.3%)	1 (1.6%)	0	3 (4.9%)
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Cephalhaematoma	頭血腫	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)	2 (3.3%)
Anxiety	不安	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Depression	うつ病	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (3.3%)
Cough	咳嗽	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Dry throat	咽喉乾燥	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (1.6%)	0	1 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Rash	発疹	0	0	0	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (1.6%)	0	0	1 (1.6%)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	0	0	0	1 (1.6%)	1 (1.6%)

表 2.7.6.1.a- 5 パートBに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=61 (100%)	 MILD N=61 (100%)	 MODERATE N=61 (100%)	 SEVERE N=61 (100%)	 Total N=61 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	2 (3.3%)	0	0	2 (3.3%)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/2

表 2.7.6.1.a- 6 パートCに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=5 (100%)	 MILD N=5 (100%)	 MODERATE N=5 (100%)	 SEVERE N=5 (100%)	 Total N=5 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)
Anaemia	貧血	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)
Thymus disorder	胸腺障害	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)	0	3 (60.0%)
Ascites	腹水	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)
Diarrhoea	下痢	0	2 (40.0%)	0	0	2 (40.0%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
Nausea	悪心	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
Anuria	無尿	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	2 (40.0%)
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (20.0%)	0	1 (20.0%)
Pulmonary artery dilatation	肺動脈拡張	0	1 (20.0%)	0	0	1 (20.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 6 パートCに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ				
		MISSING N=2 (100%)	MILD N=2 (100%)	MODERATE N=2 (100%)	SEVERE N=2 (100%)	Total N=2 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	2 (100.0%)	0	0	2 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0
Thymus disorder	胸腺障害	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (100.0%)	0	0	2 (100.0%)
Pyrexia	発熱	0	2 (100.0%)	0	0	2 (100.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0
Anuria	無尿	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	0	0	0
Pulmonary artery dilatation	肺動脈拡張	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.a- 6 パートCに認められたTEAEの重症度別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/ADJ MISSING N=2 (100%)	 MILD N=2 (100%)	 MODERATE N=2 (100%)	 SEVERE N=2 (100%)	 Total N=2 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (50.0%)	0	0	1 (50.0%)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/2

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）

Treatment: CS/EP

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Number of subjects evaluated		62 (100.0%)	62 (100.0%)	41 (100.0%)	0
All TEAEs		36 (58.1%)	34 (54.8%)	3 (7.3%)	0
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		0	0	0	0
Number of subjects who discontinued		0	0	0	0
TEAE by Primary system organ class and Preferred term					
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (1.6%)	0	1 (2.4%)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (1.6%)	0	1 (2.4%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (9.7%)	6 (9.7%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nausea	悪心	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Toothache	歯痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/EP

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (25.8%)	16 (25.8%)	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ear infection	耳感染	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Eye infection	眼感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (4.8%)	3 (4.8%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (4.8%)	3 (4.8%)	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (8.1%)	4 (6.5%)	1 (2.4%)	0
Hand fracture	手骨折	1 (1.6%)	0	1 (2.4%)	0
Head injury	頭部損傷	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Investigations	臨床検査	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/EP

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (6.5%)	3 (4.8%)	1 (2.4%)	0
Dehydration	脱水	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.6%)	0	1 (2.4%)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (16.1%)	10 (16.1%)	0	0
Arthralgia	関節痛	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Arthropathy	関節障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Back pain	背部痛	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Bone cyst	骨嚢腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Headache	頭痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/EP

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (6.5%)	4 (6.5%)	0	0
Haematuria	血尿	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hyperoxaluria	高シュウ酸塩尿	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.5%)	4 (6.5%)	0	0
Cough	咳嗽	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Rash	発疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (4.8%)	3 (4.8%)	0	0
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Flushing	潮紅	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/ADJ

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Number of subjects evaluated		61 (100.0%)	61 (100.0%)	47 (100.0%)	0
All TEAEs		40 (65.6%)	39 (63.9%)	4 (8.5%)	0
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		4 (6.6%)	4 (6.6%)	0	0
Number of subjects who discontinued		0	0	0	0
TEAE by Primary system organ class and Preferred term					
Cardiac disorders	心臓障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Phimosis	包茎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Blindness transient	一過性失明	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/ADJ

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (18.0%)	10 (16.4%)	1 (2.1%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Anal fissure	裂肛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Dental caries	齲歯	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (4.9%)	3 (4.9%)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Gastritis	胃炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nausea	悪心	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vomiting	嘔吐	3 (4.9%)	2 (3.3%)	1 (2.1%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (8.2%)	4 (6.6%)	1 (2.1%)	0
Asthenia	無力症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Chest pain	胸痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Infusion site pain	注入部位疼痛	1 (1.6%)	0	1 (2.1%)	0
Malaise	倦怠感	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Allergy to metals	金属アレルギー	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/ADJ

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	24 (39.3%)	24 (39.3%)	1 (2.1%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Ear infection	耳感染	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	4 (6.6%)	4 (6.6%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (18.0%)	11 (18.0%)	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Pyospermia	膿精液症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (6.6%)	4 (6.6%)	1 (2.1%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (6.6%)	4 (6.6%)	0	0
Head injury	頭部損傷	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Wound	創傷	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Crystal urine present	尿中結晶陽性	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vitamin B12 decreased	ビタミンＢ１２減少	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (4.9%)	3 (4.9%)	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/ADJ

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (8.2%)	5 (8.2%)	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Back pain	背部痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Spinal column stenosis	脊柱管狭窄症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (8.2%)	4 (6.6%)	1 (2.1%)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (1.6%)	0	1 (2.1%)	0
Headache	頭痛	3 (4.9%)	3 (4.9%)	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Cephalhaematoma	頭血腫	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Anxiety	不安	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Depression	うつ病	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Cough	咳嗽	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0

表 2.7.6.1.a- 7 パートBにおけるTEAEの時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: CS/ADJ

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.3%)	2 (3.3%)	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Social circumstances	社会環境	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Miscarriage of partner	パートナーの自然流産	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)	0
Hypertension	高血圧	2 (3.3%)	1 (1.6%)	1 (2.1%)	0

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/3

2.7.6.1.a.2 重篤な有害事象の叙述

2.7.6.1.a.2.1 被験者 12954-240020002

被験者識別番号	12954-240020002
生年月日	1994 年 4 月 13 日
性別	男性
身長 (cm)	184
ベースライン時の体重 (kg)	72
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 3 月 11 日／2012 年 2 月 22 日、 継続投与期間にて投与継続
事象	頭血腫 Cephalhaematoma
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011 年 9 月 16 日／2011 年 9 月 19 日
事象発現前の治験薬最終投与日	2011 年 9 月 16 日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	**治験責任医師の判断** **治験依頼者の判断** なし なし

被験者は 16 歳の血友病 A 患者で、合併症はなかった。血友病に対する治療として、コージネイト FS による定期補充療法を 1997 年 2 月～2011 年 3 月 8 日まで行っていた。ただし、2010 年 6 月から 11 月までの間は Emoclot を使用していた。その他の併用薬は報告されていない。

2011 年 9 月 16 日〔パート B の本剤を用いた定期補充療法（週 3 回投与）の開始から約 6 ヵ月後〕、被験者は自転車事故により中等度の頭血腫（左前頭部）を負った。当該事象は、血友病患者にとって医学的に重大であることから重篤であると判断した。疼痛に対してパラセタモール 3g が投与された。2011 年 9 月 19 日の脳 CT において頭蓋内に外傷後合併症は認められず、当該事象は同日に消失したものと判断した。

治験責任医師は、当該事象について「自転車事故によるものであり、本剤投与との関連はない」と判断した。

SAE による本剤の休薬又は中止はなく、定期補充療法は継続され、頭蓋内出血に対して良好な予防効果を発揮した。被験者は、継続投与期間において本剤を用いた定期補充療法を継続した。

2.7.6.1.a.2.2 被験者 12954-350010004

被験者識別番号	12954-350010004
生年月日	1959 年 8 月 19 日
性別	男性
身長（cm）	178.5
ベースライン時の体重（kg）	90
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 2 月 10 日／2012 年 2 月 9 日、 継続投与期間にて投与継続
事象	丹毒 Erysipelas
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011 年 11 月 8 日／2011 年 11 月 15 日
事象発現前の治験薬最終投与日	2011 年 11 月 7 日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	**治験責任医師の判断** **治験依頼者の判断** なし なし

被験者は 51 歳の血友病 A 患者であり、既往歴としてプロテーゼ関連感染及び膝手術（共に 2009 年 3 月）、A 型肝炎ワクチン接種、B 型及び C 型肝炎感染、右膝の（人工物による）感染、右膝手術、左人工膝関節置換術、顕微鏡的血尿が報告されている。また、両足首の滑膜炎及び両肘の疼痛を併発していた。被験者は、本試験前の最後の予防投与としてコージネイト FS を 2011 年 2 月 6 日に投与した。2011 年 2 月 10 日、本剤の定期補充療法（週 2 回投与）を開始した。その他の併用薬は報告されていない。

2011 年 11 月 8 日〔本剤を用いた定期補充療法（週 2 回投与）の開始から約 9 ヵ月後〕、被験者は中等度の皮膚丹毒により入院した。臨床検査において、C 反応性蛋白増加（CRP：925mg/L）、白血球数増加（WBC：19.5 x 10^9/L）が認められた。2011 年 11 月 11 日、CRP は 210mg/L に、カリウムは 3.6mmol/L（ULN に相当）から 3.2mmol/L に低下した。丹毒に対し、ベンジルペニシリン（2011 年 11 月 8 日～14 日に 3.6g を静脈内投与）、フェノキシメチルペニシリン、ジクロキサシリン（2011 年 11 月 13 日に 3.0g を静脈内投与、2011 年 11 月 14 日～20 日に 3.0g を経口投与）、塩化カリウム（2011 年 11 月 11 日に 3g、2011 年 11 月 13 日まで 750mg）を投与した。2011 年 11 月 15 日、当該事象の重篤性は消失した。2011 年 11 月 24 日、当該事象が消失した。

治験責任医師は、当該事象について「原因不明の併発感染によるものであり、本事象発現と本剤投与との間に関連はない」と判断した。

SAE による本剤の休薬又は中止はなく、定期補充療法は継続された。被験者は、継続投与期間において本剤による定期補充療法を継続した。

2.7.6.1.a.2.3 被験者 12954-390010002

被験者識別番号	12954-390010002	
生年月日	1959 年 2 月 18 日	
性別	男性	
身長 (cm)	172	
ベースライン時の体重 (kg)	66	
人種	白人	
治験薬	BAY 81-8973	
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 5 月 7 日（薬物動態評価において単回投与） 2010 年 5 月 16 日／2011 年 5 月 11 日（定期補充療法） 継続投与期間にて投与継続	
事象	胸痛 Chest pain	
重症度	中等度	
重篤性（有／無）	有	
発現日／転帰日	2010 年 12 月 19 日／2010 年 12 月 20 日	
事象発現前の治験薬最終投与日	2010 年 12 月 19 日	
処置	なし	
転帰	回復	
死亡日	該当しない	
治験薬との因果関係	**治験責任医師の判断** なし	**治験依頼者の判断** なし

被験者は 51 歳の血友病 A 患者で、既往歴として慢性 B 型及び C 型肝炎、血友病性関節症（1964 年～）、腰痛（1999 年～）、尿中シュウ酸カルシウム（2008 年～）、軽度の血小板減少症（2010 年 1 月～）が報告されている。本試験パート B 参加前、血友病に対する治療として、コージネイト FS を用いた定期補充療法を受けていた。その他の併用薬として、（血友病性関節症に対して）エトドラク（Etopan、400mg、頓用）、その後エトリコキシブ（Arcoxia、90mg、頓用）に変更し、エトリコキシブはパート B を通して継続的に使用していた。

薬物動態評価のための本剤投与を行った 1 週間後に、本剤の定期補充療法（週 3 回投与）を開始した。投与開始から約 7 か月後に、高度の不安と軽度の胸痛が発現した。高度の不安は治療を要することなく 2 日以内に軽快したが、胸痛は悪化した。2010 年 12 月 19 日、被験者は 24 時間経過観察のために入院した。胸痛は、入院を要したことから、重篤と判断された。臨床検査において CPK は正常、心電図検査で虚血は認められなかった。軽度の頭痛も併発したが、胸痛及び頭痛ともに処置を要することなく 1 日以内に消失した。2010 年 12 月 20 日、被験者は退院した。

治験責任医師は、胸痛について「併用した Arcoxia 及び被験者のストレスに起因する可能性が高く、本剤投与との間に関連はない」と判断した。

SAE による本剤の休薬又は中止はなく、定期補充療法は継続された。被験者は、継続投与期間において本剤による定期補充療法を継続し、終了した。

2.7.6.1.a.2.4 被験者 12954-100010007／12954-100010009

被験者識別番号	12954-100010007（パートCでの1回目の大手術） 12954-100010009（パートCでの2回目の大手術）
生年月日	1974年3月10日
性別	男性
身長（cm）	170
ベースライン時の体重（kg）	82
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011年8月29日／2011年9月20日
事象	腹水 Ascites
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011年9月5日／2011年10月10日
事象発現前の治験薬最終投与日	2011年9月4日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	**治験責任医師の判断** **治験依頼者の判断** なし なし

被験者は37歳の血友病A患者で、パートCに2回登録されて2回の待機的大手術を実施し、その都度異なる被験者識別番号を付与された（2011年8月30日の偽腫瘍摘出術：被験者識別番号100010007、2012年5月11日の異物除去術：被験者識別番号100010009）。既往歴として血友病性関節症、脾腫、肝硬変、HIV感染（1989年～）、慢性C型肝炎（1989年～）、LDH高値（2010年2月～）が報告されている。また、本試験での手術の対象となった偽腫瘍は2004年に診断されている。初回手術前の併用薬として、ロピナビル／リトナビル（Kaletra）（2006年～）、硫酸アバカビル／ラミブジン（Kivexa）、及びOctanate（2009年～）を投与していた。

2011年8月29日に本剤の3回目投与を行った後、2011年8月30日に偽腫瘍の摘出術を全身麻酔及び呼吸補助下で実施した。手術時間は7時間、手術中の失血量は1000mLに及んだが、止血関連合併症はなく、外科医によれば止血管理は良好であった。本剤を用いた定期補充療法は手術期間中及び終了後、2011年9月20日まで1～4日間隔で継続された。

本手術に関連して使用された併用薬は下記のとおりである。

- 麻酔薬／カテコールアミン類：プロポフォール、イソフルラン、ミダゾラム（Dormicum）、臭化ロクロニウム（Esmeron）、ノルアドレナリン（Arterenol）
- 鎮痛薬：スフェンタニル、パラセタモール（Perfalgan）、ピリトラミド（Dipdolor）、メタミゾール（Novalgin）、イブプロフェン（Imbun）
- 感染予防目的の抗生剤：リファンピシン、セフロキシム（Zinacef）、クリンダマイシン（Sobelin）、タゾバクタム／ピペラシリンナトリウム（Tazobac）
- 抗アレルギー薬：クレマスチン（Tavegil）、カルシウム、ラニチジン

- 制吐薬：ジメンヒドリナート（Vomex）
- 抗凝固薬：エノキサパリン（Clexane）
- 輸液：電解質輸液
- 出血抑制：トラネキサム酸（Cyclokapron）
- 手術関連出血の管理：ヒト血液凝固第Ⅷ因子（Fibrogammin）、濃厚赤血球、新鮮凍結血漿
- HIV 治療：スルファトメトキサゾール／トリメトプリム（Cotrim）

2011 年 9 月 5 日（本剤の投与から 7 日後、手術から 6 日後）、中等度の腹水が認められたが、薬物治療により 20 日以内に消失した。治験責任医師は、当該事象について「本剤投与との関連はなく、被験者の基礎疾患である慢性 C 型肝炎による肝硬変と極めて広範囲にわたった手術が原因である可能性が高い」と判断した。2011 年 9 月 21 日の臨床検査において、GGT、SGOT/AST 及び SGPT/ALT は正常値、コリンエステラーゼは低値（1,624IU/L、基準値：5,320～12,820IU/L）であった。2011 年 9 月 27 日、肝の超音波検査において肝硬変を確認した。

初回手術時に発現した重篤でない有害事象を下記に示す。

- 軽度の腹部膨満［2011 年 8 月 26 日～30 日（治験薬投与開始前）、2011 年 9 月 27 日～30 日］
- 軽度の便秘（2011 年 10 月 2 日）
- 中等度の医療機器関連感染（2011 年 9 月 16 日～17 日）
- 中等度の胸水（2011 年 9 月 16 日～2011 年 10 月 31 日）
- 軽度の消化不良（2011 年 9 月 19 日、26 日及び 28 日）
- 軽度の悪心（2011 年 9 月 4 日、10 日及び 26 日）
- 軽度の倦怠感（2011 年 9 月 28 日）

いずれの有害事象も治験薬との関連はないと判断され、消失した。

2012 年 5 月 8 日、被験者は大手術を対象とするパート C に再登録され、2012 年 5 月 11 日に異物除去術を受けた。手術合併症はなかった。本手術期間中では軽度の（重篤でない）発熱のみが有害事象として報告され、治験薬投与と関連がないと判断された。当該事象は 1 日以内に消失した。

2.7.6.2 【国外試験】重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験12954の継続投与期間（補遺1：報告書番号PH-37225）

参照項目：5.3.5.1.2 PH-37225

2.7.6.2.1 試験計画

試験の標題：

治療歴のある重症血友病A患者を対象として、血漿タンパクを含まないショ糖添加遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤（BAY 81-8973）の薬物動態、定期補充療法下での有効性及び安全性プロファイルを評価する2パート、無作為化、非盲検、クロスオーバー臨床試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]、米国）ら

実施医療機関（継続投与期間）：

20施設、10ヵ国（デンマーク、ドイツ、イスラエル、イタリア、スペイン、ポーランド、南アフリカ、トルコ、英国、米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の最初の来院日：2009年12月21日 最後の被験者の最終来院日：2013年3月14日 （継続投与期間終了日）	第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相

目的：

継続投与期間では、試験12954の試験目的のうち以下について評価した。

- BAY 81-8973（以下、本剤）の長期投与時（パートB及び継続投与期間を併せて最長2年間）における安全性及び有効性プロファイルを評価する。
- パートBの継続投与期間中及びパートCにおける手術時（大手術及び小手術）の止血管理における本剤の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン及び方法：

試験デザイン

試験12954の試験デザインは、2.7.6.1.1参照。

本報告書では、試験12954のパートB終了後、任意で1年間の継続投与期間に参加した被験者におけるデータ、及び手術群のデータについて記述する。

試験方法

パートBの継続投与期間：

試験12954の試験方法は、2.7.6.1.1参照。

パートBにおいて1年間の投与を終了した被験者は、任意で更に1年間の継続投与期間に参加した。

継続投与期間中に認められた出血の治療、及び手術時（大手術、小手術）の止血管理に対しても本剤を投与した。なお、パートB、継続投与期間、及びパートCにおける手術の転帰に関するデータの最終的な評価は両試験（本試験及び試験14319）が完了した時点で行い、本試験の治験総括報告書補遺2（5.3.5.3.1 PH-37290）に記載した。

パートC（大手術実施群）：

パートBに参加していない被験者を対象として、大手術時の本剤投与による止血効果を評価した（大手術の定義は、2.7.6.1.1参照）。被験者には手術前から退院までの入院期間中（合計3週間を超えない）、CS/EPに基づく投与量で本剤を投与し、退院時又は最長3週間の治療終了時を試験

の完了とみなすものとした。また、試験期間中、パートBに参加し大手術を受けた被験者と同様のデータを収集した。

治験薬の用法・用量

パートBの継続投与期間：本剤20～50IU/kgを週2～3回、1～15分かけて静脈内投与した。継続投与期間中は、CS/EPによる投与量に基づいて定期補充療法を継続した。継続投与期間は1年間とした。継続投与期間開始時に用量調節を1回のみ可能としたが、変更後の1週間での総投与量がパートBで投与された1週間での総投与量を超えないようにした。投与期間はパートB及び継続投与期間の合計で最長2年とした。

パートC（大手術実施群）：パートCに参加した被験者には、手術前から手術後退院までの期間（術後最長3週間）、コージネイトFSの大手術時投与の標準方法に従い、CS/EPに基づく投与量で本剤を投与した。また、生体内回収率の評価のために、すべての被験者に対し、手術前に本剤50IU/kgを投与した。

選択・除外基準：

選択基準

試験12954の選択基準は、2.7.6.1.1参照。

パートC（大手術実施群）のみに適用される選択基準：

1.　周術期にFVIII製剤による処置が必要な大手術が医学的に必要なもの
2.　スクリーニング後6週間以内に手術が予定されているもの

除外基準

試験12954の除外基準は、2.7.6.1.1参照。

有効性の評価項目：

パートBの継続投与期間

主要評価項目：

継続投与期間における総出血〔自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血、及びその他の理由（最悪の事態に備える場合）による非出血時投与を出血とみなす〕に基づく推定年間出血率

その他の有効性評価項目：

1. 継続投与期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）に基づく推定年間出血率
2. 出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血及び定期補充療法の投与後48時間以内に発生した出血）の推定年間出血率
3. 出血の特徴（発現部位別、出血様式、程度）
4. 定期補充療法中に起こった出血に対するFVIII使用量（出血治療に対する投与回数、IU/kg/年）、及び各出血（定期補充療法における投与、破綻出血時投与、及び手術時投与）に対するFVIII使用量（IU/kg/出血）
5. 出血に対する治療内容（1回の出血エピソードの治療に要した投与回数を含む）
6. 出血時の治療効果に関する被験者の評価（止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」のいずれかで判定する）
7. 大手術及び小手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）（パートCにおける大手術例も含む）
8. 継続投与期間におけるQOLの変化〔Hemophilia-specific quality of life (Haemo-QoL) -A質問票及びEuropean quality of life- 5 dimensions (EQ-5D) 質問票を使用〕

安全性の評価項目：

各パート共通

- 有害事象及び重篤な有害事象（SAE）の発現割合
- 免疫原性〔FⅧインヒビターの発生、並びに熱ショックタンパク質（HSP-70）及びハムスタータンパク質（宿主細胞由来タンパク質：BHK/HCP）に対する抗体の産生〕
- 投与前後のバイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の変化
- 臨床検査値〔全血球数（CBC）及び血液像、血液生化学的検査、凝固機能検査、尿検査〕の変化

症例数：

パートCについては、2.7.6.1.1参照。パートBの継続投与期間において被験者数は特に設定しなかった。

症例数の設定根拠

2.7.6.1.1参照

解析方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：パートBの継続投与期間に参加し、治験薬を投与されたすべての被験者
- Intent-to-treat集団（ITT）：SAFのうち、治験薬を投与され、継続投与期間におけるEPD又はCRFに出血に関するデータを有するすべての被験者。有効性の主要評価項目の解析に用いる。
- パートC集団：パートCにおいて、大手術を受けたすべての被験者

有効性の解析

有効性の主要評価項目及びその他の有効性評価項目について、評価期間（パートB及び継続投与期間）別及び両期間全体の要約統計量を求めた。

また、以下の項目についてスピアマン相関係数を求めた。

- 出血の発現から出血に対する初回治験薬投与までの時間と出血の程度
- 出血の発現から出血に対する初回治験薬投与までの時間と治療効果
- 年間出血率（全出血及び関節内出血）とQOLスコア（継続投与期間終了時及びベースラインからの変化）
- 継続投与期間前のFⅧトラフ値（Visit 7：パートB終了時)と全出血数及び関節内出血数

手術を受けた被験者については、FⅧ活性値を要約し、一覧表に示した。また、治験薬の投与量、輸血量、手術時出血量について一覧表に示した。ただし、手術当日の治験薬投与は投与理由によらず手術時投与として計数した。

安全性の解析

安全性評価項目の要約統計量を求めた。パートBの継続投与期間の安全性データはパートBとは別に要約した。また、継続投与期間に実施された大手術及び小手術における安全性データは別に報告した。各投与期間の治験薬初回投与以降、最終投与後3日以内、かつ、次の投与期間の初回投与までに発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。有害事象の集計には、ICH国際医薬用語集（MedDRA version 15.1）を用いた。臨床検査値について高値及び低値を示した被験者数及び割合、ベースラインからの変化を要約した。ベセスダ法のNijmegen変法により測定した各被験者のインヒビターの発生については評価時期ごとに一覧表に示した。インヒビター陽性（0.6BU/mL以上）の発生割合は評価時期毎に示した。

表 2.7.6.2-1 パートBの継続投与期間のスケジュール

Procedures	Visit 21[a] Start of Extension phase	Visit 22 Month 3 (± 7 days) Extension phase	Visit 23 Month 6 (± 7 days) Extension phase	Visit 24 Month 9 (± 7 days) Extension phase	Visit 25 Month 12 (± 7 days) End of Treatment/ Early Discontinuation Extension phase	Follow up Phone Call (1-2 weeks after End of Treatment Visit 25) Extension Phase
Obtain Informed Consent	X					
Confirm Eligibility Criteria						
Complete Physical Exam including Vital Signs (pulse, blood pressure, respiratory rate, temp)					X	
Haemo-QoL-A Questionnaire					X	
EQ-5D Questionnaire					X	
CBC w/ diff, platelets, coag					X	
Serum chemistry including liver enzymes, renal function					X	
Routine Urinalysis					X	
HSP-70 antibody and hamster protein antibodies					X	
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)			X		X	
Dispense Study Medication	X	X	X	X		
Adverse Event Review	X	X	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X	X	X
Drug Accountability		X	X	X	x	
Review EPD Data Entry	X[b]	X	X	X	x	
Follow-up phone call to subject every 4 weeks	X	X	X	X		

a: Visit 21 should occur on the same day as the final Visit 7 of Part B

b: Reprogram EPD to new dose if applicable.

表 2.7.6.2-2 パートC（大手術実施群）のスケジュール

Procedures	Visit 1 Screening (within 6 weeks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Pre-Op (-2 to 0 days, no later than 6 weeks from Visit 1)	Visit 3 Post-Op Discharge/ End of Treatment/ Early Discontinuation (up to max. 3 wks after surgery)	Follow up Phone Call (1 week after Visit 3)
Obtain Informed Consent	X			
Confirm Eligibility Criteria	X	X		
Medical & Disease History	X			
Collect demographic information	X			
Complete Physical Exam	X		X	
Joint Assessment using Gilbert Score	X			
Haemo-QoL-A Questionnaire	X		X	
EQ-5D Questionnaire	X		X	
CBC w/ diff, platelets, coag	X	X	X	
Serum chemistry	X	X	X	
Routine Urinalysis	X	X	X	
Urine by dipstick for hematuria		X		
CD4 cell count	X			
Serology (HIV, HBV, HCV)	X			
FⅧ:C Level	X[a]			
HSP-70 antibody and BHK/HCP antibodies	X		X	
Lupus anticoagulant antibodies	X			
Inhibitor Testing (Nijmegen Bethesda Assay)	X		X	
In vivo FⅧ recovery/aPTT		X[b]		
Vital Signs (pulse, BP, resp. rate, temp);	X	X[c]	X	
Adverse Event Review	X	X	X	X
Concomitant Medication Review	X	X	X	X
Study Medication, pre-, intra-, & post surgery		X	X	
Drug Accountability		X	X	

表 2.7.6.2-2 パートC（大手術実施群）のスケジュール（続き）

Procedures	Visit 1 Screening (within 6 weeks prior to Visit 2)	Visit 2 Randomization Pre-Op (-2 to 0 days, no later than 6 weeks from Visit 1)	Visit 3 Post-Op Discharge/ End of Treatment/ Early Discontinuation (up to max. 3 wks after surgery)	Follow up Phone Call (1 week after Visit 3)
Follow-up phone call				X
Documentation of all FⅧ results [(d)]	X	X	X	

a: Must have at least 3 days washout of FⅧ treatment prior to sample collection.

b: Must have at least 2-3 days washout of FⅧ treatment prior to sample collection.

c: Vital signs performed twice; once at pre- and once at post *in vivo* recovery.

d: Collect and document in CRF all FⅧ results performed locally during the entire perioperative period.

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 被験者の背景

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

CS/EP→CS/ADJ 群の 31 例中 29 例及び CS/ADJ→CS/EP 群の 32 例全例がパート B の両期間の投与を完了した。パート B を完了した 61 例のうち 55 例が継続投与期間に移行し、本剤による定期補充療法を受け、そのうち 43 例（78.2%）が 1 年間の継続投与期間を終了した（5.3.5.1.2 PH-37225/Section 8.1、Table 14.1/1 及び Table 14.1/3）。

継続投与期間の終了前に試験を中止した被験者は 12／55 例（21.8%）であり、このうち 8 例は他の試験を開始した。その他、有害事象、同意撤回、治験責任（分担）医師の判断（治験実施計画書の規定によるものではなく、整形外科の予定手術のため）及び治験薬未投与による中止が各 1 例であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/5）。

継続投与期間終了時までに本剤投与を伴う 12 件の大手術が実施された（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/2 及び Table 14.1/4）。これらの大手術は、継続投与期間に参加した 5 例及びパート C の 7 例において計 12 件実施された。なお、パート C の被験者 1 例に対して 3 件の大手術が実施されたが、それぞれの手術に数ヵ月の間隔があいていたため、3 例の被験者（被験者 100010007、100010009、及び 100010010）として取り扱った。また、パート C には他に 1 例が登録されたが、スクリーニング不適格のため手術は実施されなかった。

12 件の大手術のうち 8 件については、5.3.5.1.1 A62366 に既に記載されている。

スクリーニング不適格となった被験者並びにその理由の一覧、及び治験中止に至った被験者の施設ごとの一覧については、それぞれ 5.3.5.2.1 PH37225/Listing 16.2.1/1 及び Listing 16.2.1 に示す。

2.7.6.2.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

本剤の有効性及び安全性解析対象集団（ITT/SAF）は継続投与期間に定期補充療法を継続した 55 例すべての被験者であった(5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/1)。

大手術時の本剤の安全性及び有効性は、パート C に登録された 7 例及び継続投与期間に投与された 5 例について評価した。小手術時については、継続投与期間の 10 例を対象に評価した。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

パート B の継続投与期間及びパート C 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表 2.7.6.2-3に示す。

継続投与期間に参加した 55 例の男性被験者の平均年齢は 32.5±12.7 歳（範囲：12～61 歳）であり、このうち、8 例（14.5%）が 12 歳から 16 歳の小児被験者であった。人種は、白人 50 例（90.9%）、黒人 3 例（5.5%）、ヒスパニック 2 例（3.6%）であった。ベースライン時の身

長は平均値 174.2±9.0cm（148～192cm）、体重は平均値 76.32±16.88kg（39.0～118.0kg）、BMI は平均値 25.19±4.55kg/m^2（16.2～33.1kg/m^2）であった。

パート C に参加した被験者はすべて白人の成人であり、平均年齢 35.1±3.8 歳（28～38 歳）であった。これらの被験者の BMI は平均値 25.96±2.74kg/m^2（22.1～28.8kg/m^2）であった。

異なる部分集団別の人口統計学的特性及びベースライン特性を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/10 に、被験者ごとの一覧を 5.3.5.1.2 PH-37225/Listing 16.2.4 に示す。

表 2.7.6.2-3 継続投与期間及びパート C 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（ITT/SAF）

	Subjects in Extension Period N = 55	Subjects in Part C N = 7
Sex [n (%)]		
Male	55 (100.0)	7 (100.0)
Race [n (%)]		
White	50 (90.9)	7 (100.0)
Black	3 (5.5)	0 (0.0)
Hispanic	2 (3.6)	0 (0.0)
Age (years)		
n	55	7
Mean ± SD	32.5 ± 12.7	35.1 ± 3.8
Median	31.0	37.0
[Min; Max]	[12; 61]	[28; 38]
Age group [n (%)]		
12 - <18 years	8 (14.5)	0 (0.0)
18 - <30 years	16 (29.1)	1 (14.3)
30 - <60 years	29 (52.7)	6 (85.7)
60 - <65 years	2 (3.6)	0 (0.0)
Baseline weight (kg)		
n	55	7
Mean ± SD	76.32 ± 16.88	75.34 ± 7.07
Median	77.00	76.80
[Min; Max]	[39.0; 118.0]	[63.9; 82.0]
Baseline height (cm)		
n	54	5
Mean ± SD	174.2 ± 9.0	171.8 ± 5.8
Median	174.5	170.0
[Min; Max]	[148; 192]	[167; 182]
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	54	5
Mean ± SD	25.19 ± 4.55	25.96 ± 2.74
Median	25.40	25.78
[Min; Max]	[16.2; 33.1]	[22.1; 28.8]

BMI = Body mass index, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/9, Table 14.1/11

2.7.6.2.2.1.4　疾患特性

パートBの継続投与期間及びパートCの被験者における疾患特性の概要を表 2.7.6.2-4に示す。

治験実施計画書で規定した通り、すべての被験者は FVⅢ活性が 1%未満であり、インヒビター発生の既往はなかった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/16）。重症血友病 A と診断された年齢は継続投与期間で 0.93±0.92 歳、パート C で 0.55±0.45 歳、治療開始時の年齢は継続投与期間で 1.70±2.12 歳、パート C で 4.83±6.19 歳であった。本試験への組入れ前に血友病に対する治療として定期補充療法を受けていた被験者は 80.0%、出血時補充療法を受けていた被験者は 20.0%であった（5.3.5.2.1 PH37225/Listing 16.2.4/6）。

継続投与期間における疾患特性に関して、40／55 例（72.7%）の被験者にベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節内出血が認められた。出血が認められた標的関節数の平均値は 1.4±1.3 ヵ所（範囲：0～5 ヵ所、中央値：1 ヵ所）であった。投与スケジュールの違いにより、登録前 12 ヵ月間の出血回数は、被験者間で大きなばらつきが認められた。全体的な出血回数は、平均値 12.3±15.7 回（0～55 回、6 回）であり、ほとんどは関節内出血であった。登録前 12 ヵ月間の出血回数の平均値は、定期補充療法を受けていた患者で 7.1±8.6 回（中央値：4 回）、出血時補充療法を受けていた患者で 33.0±20.5 回（36 回）であった。

パート C で大手術を受けた被験者における血友病の既往及びベースライン時の疾患特性も継続投与期間の被験者と同様であった。

表 2.7.6.2-4　継続投与期間及びパートCの被験者の疾患特性（ITT/SAF）

	Subjects in Extension Period N = 55	Subjects in Part C N = 7
Family history of hemophilia [n (%)]		
No	29 (52.7)	4 (57.1)
Yes	25 (45.5)	3 (42.9)
unknown	1 (1.8)	0 (0.0)
Family history of inhibitor [n (%)]		
No	50 (90.9)	7 (100.0)
Yes	2 (3.6)	0 (0.0)
unknown	3 (5.5)	0 (0.0)
Prior treatment [a] [n (%)]		
on-demand	11 (20.0)	1 (14.3)
prophylaxis	44 (80.0)	6 (85.7)
Age at diagnosis (years)		
n	53	5
Mean ± SD	0.93 ± 0.92	0.55 ± 0.45
Median	0.83	0.50
[Min; Max]	[0.0; 4.2]	[0.0; 1.1]
Age at start of therapy (years)		
n	50	5
Mean ± SD	1.70 ± 2.12	4.83 ± 6.19
Median	0.96	2.08
[Min; Max]	[0.0; 9.7]	[0.9; 15.7]

表 2.7.6.2-4 継続投与期間及びパートCの被験者の疾患特性（ITT/SAF）（続き）

	Subjects in Extension Period (N = 55)	Subjects in Part C (N = 7)
Target joint for bleeds [n (%)]		
No	15 (27.3)	0 (0.0)
Yes	40 (72.7)	7 (100.0)
Number of target joints [n (%)]		
0	15 (27.3)	0 (0.0)
1	18 (32.7)	3 (42.9)
2	11 (20.0)	2 (28.6)
3	7 (12.7)	1 (14.3)
4	2 (3.6)	0 (0.0)
5	2 (3.6)	1 (14.3)
Number of target joints		
n	55	7
Mean ± SD	1.4 ± 1.3	2.1 ± 1.5
Median	1.0	2.0
[Min; Max]	[0; 5]	[1; 5]
No. of bleeds in the last 12 months		
n	55	7
Mean ± SD	12.3 ± 15.7	18.9 ± 24.4
Median	6.0	10.0
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 67]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: prophylaxis)		
n	44	6
Mean ± SD	7.1 ± 8.6	18.0 ± 26.6
Median	4.0	5.5
[Min; Max]	[0; 40]	[0; 67]
No. of bleeds in the last 12 months (prior treatment: on-demand)		
n	11	1
Mean ± SD	33.0 ± 20.5	24.0
Median	36.0	-
[Min; Max]	[0; 55]	-
No. of joint bleeds in the last 12 months		
n	55	7
Mean ± SD	8.5 ± 12.2	17.4 ± 23.2
Median	4.0	8.0
[Min; Max]	[0; 55]	[0;64]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

a: Refers to most recent treatment prior to enrolment in the study.

Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/16, Table 14.1/18

2.7.6.2.2.1.5 ギルバートスコア

パート B の継続投与期間及びパート C に参加したすべての被験者について、疾患特性に加えてベースライン時のギルバートスコアについても評価した。

関節の臨床評価は、疼痛スコア、出血スコア、並びに足首、膝及び肘の関節の理学的検査により行った。総合スコアを 0～100 ポイントで表した。0 ポイントは影響を受けていない正常な関節を示す。疼痛スコア及び出血スコアを除いた理学的検査スコアの合計スコアは 0～62 ポイントの幅であった。

パート B の継続投与期間及びパート C の ITT/SAF におけるギルバートスコアのデータを表 2.7.6.2-5に示す。継続投与期間におけるギルバートスコアの総合スコアの平均値は 21.1±13.6 ポイント（範囲：0～51 ポイント）であった。理学的検査スコアの平均値は 14.8±10.8 ポイント（範囲：0～38 ポイント）であった。パート C の被験者のギルバートスコアの総合スコア（32.0±15.6 ポイント）は、パート B の継続投与を受けた被験者の総合スコア（21.1±13.6 ポイント）よりも高かった。

表 2.7.6.2-5 継続投与期間及びパート C の被験者のギルバートスコア（ITT/SAF）

	Subjects in Extension Period N = 55	Subjects in Part C N = 7
Pain score		
n	53	5
Mean ± SD	2.9 ± 3.4	5.2 ± 2.3
Median	2.0	6.0
[Min; Max]	[0; 18]	[2; 8]
Bleeding score		
n	55	5
Mean ± SD	3.5 ± 3.5	6.4 ± 5.5
Median	2.0	6.0
[Min; Max]	[0; 12]	[0; 15]
Total score (excl. pain and bleeding scores)		
n	54	5
Mean ± SD	14.8 ± 10.8	20.4 ± 14.4
Median	13.5	22.0
[Min; Max]	[0; 38]	[0; 40]
Total score		
n	55	5
Mean ± SD	21.1 ± 13.6	32.0 ± 15.6
Median	20.0	34.0
[Min; Max]	[0; 51]	[8; 46]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/19, Table 14.1/20

2.7.6.2.2.1.6 前治療及び併用薬

継続投与期間に参加した全被験者の 10%以上（6 例以上）において、試験期間中に用いられた併用薬を解剖治療化学分類（ATC 分類）法により作用部位・薬効別に、表 2.7.6.2-6に示す。ただし、１つの薬剤が複数の ATC 分類項を有し、そのため同じ薬剤が複数の ATC 分類に重複して記載されていることがあるため、割合の解釈については注意が必要である。

試験期間中に併用薬を使用した被験者は、49／55 例（89.1%）であった。併用薬のうち最も多く使用されたのは、鎮痛薬（24／55 例、43.6%）及び抗炎症及び抗リウマチ薬（16／55 例、29.1%）であった。

表 2.7.6.2-6 10%以上（6 例以上）の被験者で使用された併用薬一覧（SAF）

ATC class Subclass (WHO-DD version 3q2005)	Total N=55 (100%)
Any concomitant medication	**49 (89.1%)**
Alimentary tract and metabolism	**27 (49.1%)**
Antidiarr.,Intest.antiinfl./Antiinfect.agents	7 (12.7%)
Drugs for acid related disorders	10 (18.2%)
Stomatological preparations	6 (10.9%)
Vitamins	11 (20.0%)
Antiinfectives for systemic use	**19 (34.5%)**
Antibacterials for systemic use	13 (23.6%)
Antivirals for systemic use	6 (10.9%)
Blood and blood forming organs	**13 (23.6%)**
Antihemorrhagics[a]	8 (14.5%)
Cardiovascular system	**22 (40.0%)**
Agents acting on the renin-angiotensin system	8 (14.5%)
Beta blocking agents	6 (10.9%)
Cardiac therapy	14 (25.5%)
Musculo-skeletal system	**17 (30.9%)**
Antiinflammatory and antirheumatic products	16 (29.1%)
Nervous system	**25 (45.5%)**
Analgesics	24 (43.6%)
Anesthetics	6 (10.9%)
Psycholeptocs	6 (10.9%)
Respiratory system	**13 (23.6%)**
Antihistamines for systemic use	7 (12.7%)
Drugs for obstructive airway diseases	6 (10.9%)

SAF = Safety analysis set, WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary
a: Treatment with local hemostatics, *eg*, for minor surgeries was allowed.
Note: Multiple ATC codes per drug are possible, *ie*, the same drug may appear in more than 1 ATC class.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/22

2.7.6.2.2.1.7 病歴及び外科治療歴

継続投与期間において、55 例中 50 例（90.9%）が 1 つ以上の病歴を有していた（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/12）。報告された病歴を MedDRA の器官別大分類別、高位語別及び基本語別に 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/12 に示す。多く報告された病歴は、PT で血友病性関節症（31 例、56.4%）及び血友病に関連する症状（C 型肝炎：21 例、38.2%、B 型肝炎：20 例、36.4%）であった。

2.7.6.2.2.1.8 投薬状況

治験薬の投与については被験者が EPD に記載し、治験実施医療機関で定期的に確認した。継続投与期間の 1 例（被験者 240030002）において治験薬投与に関するコンプライアンス不良が明らかになったことより、本被験者は早期に治験を中止した（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.1/7、14.1/8 及び Listing 16.2.2）。各被験者におけるコンプライアンスに関するデータの一覧を PH37225/Listing 16.2.5 に示す。

パート B 及び継続投与期間における曝露状況に関する要約を表 2.7.6.2-7に、詳細については 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/3、Table 14.2/5、Table 14.2/7 及び Table 14.2/9 に示す。

パート B 及び継続投与期間に参加した 55 例における平均曝露期間は 694.2±87.0 日（範囲：386～749 日、中央値：729.6 日）であり、その間の被験者ごとの平均累積曝露日数は 278.5±57.8 日（115～355 日、309.0 日）であった。

この期間に本剤は合計 15,554 回静脈内投与され、このうち、14,518 回は定期補充療法及びパート B における生体内回収率の評価のための投与であった。この期間における名目投与量の合計は 38,707.97kIU、被験者ごとの平均 1 回投与量は 32.46±6.18IU/kg（年間投与量：4,838.30±1,266.44IU/kg/年）であり、各 12 ヵ月のパート B 及び継続投与期間でほぼ同様であった。

パート B において CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量で本剤を投与した場合（5.3.5.1.1 A62366 参照）、定期補充療法における本剤の実際の投与量（CS/EP に基づく実投与量、すなわち CS/EP 評価期間では合成基質法に基づく実投与量であり、CS/ADJ 評価期間では凝固一段法で測定した値に換算する前の合成基質法で測定した力価に基づく投与量に基づく実投与量、平均値：37.90±7.50IU/kg、中央値：36.05IU/kg）は名目投与量（CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の併合、32.58±6.16IU/kg、30.99IU/kg）より高かった。

合計 15,554 回の本剤投与のうち、小児被験者への投与はパート B 及び継続投与期間に参加した 8 例に 2,369 回であった。平均投与回数及び各被験者の投与量ともに成人被験者への投与との差異は認められなかった。パート B 及び継続投与期間の部分集団ごとの曝露量の要約統計量を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/4、Table 14.2/6、Table 14.2/8 及び Table 14.2/10 に示す。

表 2.7.6.2-7 各時期における被験者の曝露状況（SAF）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
Number of days in period			
Mean ± SD	364.3 ± 5.8	329.9 ± 88.3	694.2 ± 87.0
Median	364.0	365.6	729.6
[Min; Max]	[348; 376]	[22; 377]	[386; 749]
Exposure days in period			
Mean ± SD	145.7 ± 22.9	132.8 ± 42.2	278.5 ± 57.8
Median	157.0	154.0	309.0
[Min; Max]	[105; 178]	[10; 192]	[115; 355]
Sum	8,014	7,302	15,316
≥ 50 Exposure days [n(%)]			
No	0 (0.0)	3 (5.5)	0 (0.0)
Yes	55 (100.0)	52 (94.5)	55 (100.0)
Number of all injections [n]			
Mean ± SD	147.4 ± 24.3	135.4 ± 44.3	282.8 ± 61.0
Median	157.0	154.0	309.0
[Min; Max]	[105; 207]	[10; 250]	[115; 424]
Sum	8,106	7,448	15,554
Number of prophylaxis injections [n]			
Mean ± SD	138.6 ± 22.2	125.4 ± 41.4	264.0 ± 55.9
Median	151.0	150.0	300.0
[Min; Max]	[94; 159]	[3; 158]	[114; 315]
Sum	7,623	6,895	14,518
Nominal total dose (all injections) [kIU]			
Mean ± SD	364.70 ± 110.03	339.08 ± 150.62	703.78 ± 242.90
Median	349.01	336.50	681.33
[Min; Max]	[115.29; 592.09]	[22.00; 837.00]	[223.29; 1,317.61]
Sum	20,058.40	18,649.56	38,707.97
Nominal dose per kg and injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.54 ± 6.09	32.49 ± 6.42	32.46 ± 6.18
Median	31.23	31.25	30.94
[Min; Max]	[19.5; 43.4]	[17.7; 43.3]	[19.2; 42.9]
Nominal dose per kg for prophylaxis injections [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.58 ± 6.16	31.89 ± 6.47	32.24 ± 6.19
Median	30.99	30.61	30.93
[Min; Max]	[20.6; 43.4]	[17.5; 44.6]	[19.1; 44.0]
Nominal dose per kg and injection for bleeds [IU/kg/injection] [a]			
Mean ± SD	31.19 ± 9.23	35.96 ± 10.87	34.37 ± 10.84
Median	28.62	34.15	32.67
[Min; Max]	[12.9; 54.3]	[15.4; 67.4]	[13.5; 67.4]
Nominal annual dose per kg for bleeds [IU/kg/year] [a]			
Mean ± SD	363.90 ± 491.42	655.42 ± 1,824.17	321.97 ± 388.80
Median	185.79	247.00	197.42
[Min; Max]	[15.1; 2,688.8]	[22.0; 11,204.3]	[11.6; 1,927.9]

表 2.7.6.2-7 各時期における被験者の曝露状況（SAF）（続き）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
Nominal annual dose per kg [IU/kg/year]			
Mean ± SD	4,818.03 ± 1,207.08	4,990.81 ± 1,780.98	4,838.30 ± 1,266.44
Median	4,869.00	4,827.38	4,809.14
[Min; Max]	[2,199.1; 7,785.6]	[1,862.3; 12,497.1]	[2,046.7; 8,121.3]
Actual total dose (all injections) [kIU] [b]			
Mean ± SD	423.86 ± 130.24	345.90 ± 150.33	769.76 ± 260.64
Median	403.78	340.38	754.20
[Min; Max]	[131.42; 693.30]	[9.36; 687.38]	[243.14; 1,299.34]
Sum	23,312.02	19,024.75	42,336.77
Actual dose per kg for prophylaxis injections [b] [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	37.90 ± 7.50	33.24 ± 6.76	35.69 ± 6.86
Median	36.05	31.88	33.93
[Min; Max]	[23.3; 51.6]	[18.2; 46.6]	[20.7; 48.7]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Note: Unless otherwise specified, the exposure data include all injections, *ie*, those for prophylaxis, bleeds, surgery, and injections with missing reasons.
a: Numbers based on the 40 subjects who experienced any bleeds during Part B, 37 during the extension period, and 44 during the whole study period. Only subjects who reported at least one bleed treated with BAY 81-8973 are included in this analysis.
b: Actual dose base on chromogenic assay and actual vial content.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/3, Table 14.2/5, Table 14.2/7 Table 14.2/9

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.1 有効性主要評価項目

有効性の主要評価項目は、パート B 及び継続投与期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血及び原因不明の出血）に、出血につながる可能性のある「その他の理由（最悪の事態に備える場合）」による投与が行われた事象を併せた総出血の推定年間出血率である。

ITT における総出血の発現数及び推定年間出血率を表 2.7.6.2-8に示す。主要な部分集団における結果は、2.7.6.2.2.2.3に示す。

パート B 及び継続投与期間を併せた投与期間中に、55 例中 46 例から 386 件（パート B：232 件、継続投与期間：154 件）の出血が報告された。このうち、本剤の初回投与理由が EPD に記録された出血は 378 件であった（表 2.7.6.2-10）。初回投与理由の内訳は、自然出血 227 件（60.1%）、外傷性出血 147 件（38.9%）、その他の理由 4 件（1.1%）であった。なお、「その他の理由」に対する初回投与は、必ずしも出血事象に起因するものではなく、身体活動の増加など出血が予想される場合の定期補充療法による投与以外の追加投与を含むものであった。

ITT 全体の総出血の推定年間出血率の平均値は両期間を通して 3.76±4.61 回/年（中央値：1.99 回/年）であった。各期間における推定年間出血率はパート B では 4.21±5.42 回/年、継続投与期間では 3.71±4.98 回/年であった。このことから、継続投与期間に出血しなかった被験者数が増加することに伴い〔パート B：13 例（23.6%）、継続投与期間：18 例（32.7%）〕、推

定年間出血率が減少する傾向が示された（表 2.7.6.2-9）。ただし、総出血の推定年間出血率の中央値はパートB及び継続投与期間でそれぞれ2.01回/年及び1.97回/年であり、両期間でほぼ同等であった。

表 2.7.6.2-8 出血の発現数及び年間出血発現率[a]（ITT）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
Time in study [days]			
n	55	55	55
Mean ± SD	364.3 ± 5.8	329.9 ± 88.3	694.2 ± 87.0
Median	364.0	365.6	729.6
[Min; Max]	[348; 376]	[22; 377]	[386; 749]
No. of all bleeds			
n	55	55	55
Mean ± SD	4.2 ± 5.4	2.8 ± 3.7	7.0 ± 8.7
Median	2.0	1.0	4.0
[Q1; Q3]	[1; 6]	[0; 5]	[1; 11]
Sum	232	154	386
No. of all bleeds per year			
n	55	55	55
Mean ± SD	4.21 ± 5.42	3.71 ± 4.98	3.76 ± 4.61
Median	2.01	1.97	1.99
[Q1; Q3]	[0.98; 6.09]	[0.00; 5.21]	[0.50; 5.48]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
a: All bleeds include spontaneous, trauma, untreated bleeds, bleeds with missing reason and other reason for injection.
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1, Table 14.2/3

2.7.6.2.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.6.2.2.2.2.1 出血の種類別推定年間出血率

ITTにおける種類別出血率の要約を表 2.7.6.2-9及び下記に示す。

全出血

全出血には、自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、及び原因不明の出血が含まれた。初回投与の理由が「その他（最悪の事態に備える場合）」である場合の投与は 4／378件（1.1%）であったことから、これを加えた総出血と全出血の発現数の絶対値及び中央値はほぼ同様であった。

試験期間中に発現した出血の種類別推定年間出血率について、表 2.7.6.2-9に示す。試験期間中に報告された全出血の発現数は 382 件（パート B：229 件、継続投与期間：153 件）、全期間の推定年間出血率の平均値は 3.72±4.58 回/年（中央値：1.99 回/年）であった。パート B の全出血の推定年間出血率の平均値（4.16±5.42 回/年）と比較して継続投与期間の結果（3.69±

4.94 回/年）はわずかに低かった。ただし、中央値についてはパート B で 1.98 回/年、継続投与期間で 1.97 回/年であり、両期間でほぼ同様であった。

自然出血

試験期間中に自然出血は合計 227 件（パート B：148 件、継続投与期間：79 件）発現し、各評価期間の推定年間出血率の平均値はパート B の 2.68±3.64 回/年（中央値：1.02 回/年）と比較して、継続投与期間には 1.79±3.01 回/年（0.98 回/年）に減少したが、全出血と同様に、自然出血の推定年間出血率の中央値は両投与期間でほぼ同様であった。

外傷性出血

試験期間中に報告された外傷性出血の総数は 147 件（パート B：77 件、継続投与期間：70 件）であり、推定年間出血率の平均値は 1.39±3.17 回/年（中央値：0.0 回/年）であった。両期間で出血の発現数はほぼ同様であったが、外傷性出血の割合はパート B の 33.8%（77／228 件）と比較して継続投与期間で 46.7%（70／150 件）と高かった（表 2.7.6.2-10）。

関節内出血

関節内出血は 304 件（パート B：184 件、継続投与期間 120：件）報告された。両期間を通じての関節内出血の年間出血率の平均値は 2.95±4.05 回/年（中央値：1.49 回/年）であった。また、発現率の四分位範囲は両期間でほぼ同様であった。

標的関節のある被験者 40 例中 33 例において、標的関節に 1 件以上の関節内出血が認められた。標的関節のある被験者における関節内出血は、パート B で 28 例、継続投与期間で 25 例で認められた。全出血のうち標的関節の出血が認められた割合には被験者間で大きなばらつきが認められ、範囲は 0～100%（中央値：80%）であった。

定期補充療法の投与から 48 時間以内に発現した出血

本剤の定期補充療法の投与を行ってから 48 時間以内に発現した出血は 249 件（「全出血」のうちの 65.2%）であり、そのうち 131 件はパート B、118 件は継続投与期間に発現した。これらの出血について、両期間を通じての推定年間出血率の平均値は 2.41±2.66 回/年（中央値：1.51 回/年）、パート B 及び継続投与期間の各期間別での平均値はそれぞれ 2.38±2.90 回/年（1.01 回/年）及び 2.88±3.91 回/年（1.97 回/年）であり、平均値、中央値共に継続投与期間と比較してパート B で低かった。

各期間での投与開始後初めての出血までの時間

9 例（16.4%）の被験者には約 2 年間の投与期間中に出血が認められなかったため、投与開始後初めての出血までの時間の解析は、いずれかの投与期間に出血が認められた 46 例（81.8%）の被験者で実施した。出血はパート B では 42 例、継続投与期間では 37 例に認められた。両期間を通じての出血までの時間の平均値は 61.55±52.72 日（中央値：44.25 日）、パート B 及び継続投与期間の各期間別での平均値はそれぞれ 59.02±52.32 日（39.52 日）及び 90.02±78.57 日（82.30 日）であり、推定年間出血率の平均値、中央値共に継続投与期間で顕著に長くなっていた。

表 2.7.6.2-9 出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
No. of subjects with ≥ 1 bleed [n (%)]			
n	55 (100.0)	55 (100.0)	55 (100.0)
No	13 (23.6)	18 (32.7)	9 (16.4)
Yes	42 (76.4)	37 (67.3)	46 (83.6)
No. of total bleeds [a]			
n	55	55	55
Mean ± SD	4.2 ± 5.4	2.8 ± 3.6	6.9 ± 8.6
Median	2.0	1.0	4.0
[Q1; Q3]	[0.0; 6.0]	[0.0; 5.0]	[1.0; 11.0]
Sum	229	153	382
No. of total bleeds per year [a]			
n	55	55	55
Mean ± SD	4.16 ± 5.42	3.69 ± 4.94	3.72 ± 4.58
Median	1.98	1.97	1.99
[Q1; Q3]	[0.00; 6.09]	[0.00; 5.21]	[0.50; 5.48]
No. of spontaneous bleeds			
n	55	55	55
Mean ± SD	2.7 ± 3.7	1.4 ± 2.1	4.1 ± 5.4
Median	1.0	1.0	2.0
[Q1; Q3]	[0; 4]	[0; 2]	[1; 5]
Sum	148	79	227
No. of spontaneous bleeds per year			
n	55	55	55
Mean ± SD	2.68 ± 3.64	1.79 ± 3.01	2.25 ± 3.06
Median	1.02	0.98	1.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.99]	[0.00; 1.99]	[0.49; 3.26]
No. of trauma bleeds			
n	55	55	55
Mean ± SD	1.4 ± 3.8	1.3 ± 2.8	2.7 ± 6.3
Median	0.0	0.0	0.0
[Q1; Q3]	[0; 1]	[0; 1]	[0; 2]
Sum	77	70	147
No. of trauma bleeds per year			
n	55	55	55
Mean ± SD	1.40 ± 3.77	1.79 ± 3.71	1.39 ± 3.17
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.01]	[0.00; 1.19]	[0.00; 1.30]
No. of joint bleeds			
n	55	55	55
Mean ± SD	3.3 ± 4.9	2.2 ± 3.2	5.5 ± 7.6
Median	1.0	1.0	2.0
[Q1; Q3]	[0; 4]	[0; 3]	[1; 8]
Sum	184	120	304
No. of joint bleeds per year			
n	55	55	55
Mean ± SD	3.34 ± 4.87	2.68 ± 3.87	2.95 ± 4.05
Median	1.05	1.02	1.49
[Q1; Q3]	[0.00; 4.06]	[0.00; 3.94]	[0.50; 3.97]

表 2.7.6.2-9 出血の種類別推定年間出血率（ITT）（続き）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
Percentage of joint bleeds in target joints [b]			
n	28	25	33
Mean ± SD	67.92 ± 40.48	54.41 ± 43.05	64.66 ± 40.01
Median	90.91	60.00	80.00
[Q1; Q3]	[35.00; 100.00]	[0.00; 100.00]	[28.57; 100.00]
No. of total bleeds within 48 h of previous prophylaxis injection			
n	55	55	55
Mean ± SD	2.4 ± 2.9	2.1 ± 2.6	4.5 ± 5.1
Median	1.0	1.0	3.0
[Q1; Q3]	[0; 3]	[0; 3]	[1; 7]
Sum	131	118	249
No. of total bleeds within 48 h of previous prophylaxis injection per year			
n	55	55	55
Mean ± SD	2.38 ± 2.90	2.88 ± 3.91	2.41 ± 2.66
Median	1.01	1.97	1.51
[Q1; Q3]	[0.00; 3.05]	[0.00; 3.95]	[0.49; 3.52]
Time to first bleed [days] [c]			
n	42	37	46
Mean ± SD	59.02 ± 52.32	90.02 ± 78.57	61.55 ± 52.72
Median	39.52	82.30	44.25
[Q1; Q3]	[13.93; 106.75]	[31.91; 142.02]	[14.38; 106.75]

ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: Total bleeds include spontaneous and trauma bleeds, untreated bleeds and bleeds with missing reason.

b: Only subjects with target joints at screening and ≥ 1 joint bleed during the study.

c: Only subjects with ≥ 1 bleed during the study.

Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/1

2.7.6.2.2.2.2.2 出血の特徴

ITT における出血の特徴について表 2.7.6.2-10に示す。

本試験における定期補充療法期間に 386 件（パート B：232 件、継続投与期間：154 件）の出血が認められた。このうち、本剤の初回投与理由が EPD に記録された出血は 378 件であった。初回投与理由は、自然出血 227 件（60.1%）、外傷性出血 147 件（38.9%）、その他の理由 4 件（1.1%）であった。小児被験者（12～17 歳）の部分集団では 98 件中 68 件（69.4%）が外傷性出血であり、自然出血は 27 件（27.6%）のみであった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/12）。

自然出血の全体に占める割合は、パート B（64.9%）と比較すると継続投与期間（52.7%）では低く、継続投与期間では外傷性出血の割合が高くなる傾向が認められた。

出血部位は、関節内出血 304 件（78.8%）、筋肉内出血 33 件（8.5%）及び皮膚／粘膜出血 25 件（6.5%）であった。内出血がパート B で 1 件（0.3%）認められた。出血の程度は、軽度が 187 件（48.6%）、中等度が 150 件（39.0%）、高度が 48 件（12.5%）であった。

両投与期間（パート B 及び継続投与期間）の出血のタイプ及び程度に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.2-10 各出血の特徴（ITT）

	Part B / Year 1 N = 232	Extension / Year 2 N = 154	Combined / Year 1+2 N = 386
Reason for 1st injection [n (%)]			
n	228	150	378
Spontaneous bleed	148 (64.9)	79 (52.7)	227 (60.1)
Trauma bleed	77 (33.8)	70 (46.7)	147 (38.9)
Other	3 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.1)
Bleeding type [n (%)]			
n	232	154	386
Joint	184 (79.3)	120 (77.9)	304 (78.8)
Muscle	17 (7.3)	16 (10.4)	33 (8.5)
Skin/mucosa	17 (7.3)	8 (5.2)	25 (6.5)
Internal	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	13 (5.6)	10 (6.5)	23 (6.0)
Bleeding severity [n (%)]			
n	232	153	385
Mild	119 (51.3)	68 (44.4)	187 (48.6)
Moderate	88 (37.9)	62 (40.5)	150 (39.0)
Severe	25 (10.8)	23 (15.0)	48 (12.5)

ITT = Intent-to-treat
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11

ITT における関節内出血の出血部位ごとの発現率を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/15 に、部分集団ごとの解析を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/16 に示す。304 件中、最も多く関節内出血が発現した部位は足首（104 件、34.2%）、次いで膝（97 件、31.9%）、及び肘（79 件、26.0%）であった。小児被験者においても同様に、最も多く関節内出血が発現した部位は足首（34／78 件、43.6%）、ついで膝（22／78 件、28.2%）であった。

ベースライン時に既に標的関節が認められた 40 例（このうち 2 例は小児被験者）において、合計 200 件の関節内出血が発現し、このうち 134 件（67.0%）は標的関節における出血であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/13）。

部分集団解析により、標的関節における出血率は成人（68.5%）と比較して小児被験者（54.5%）で低く、直近の治療が定期補充療法の被験者（75.0%）と比較して出血時補充療法の被験者（46.4%）で低かったが、投与間隔が 2 回/週（66.7%）と 3 回/週（67.0%）の被験者における出血率はほぼ同様であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/14）。

2.7.6.2.2.2.3 定期補充療法中に起こった出血に対する FⅧ使用量

パート B 及び継続投与期間に発現した出血に対して行われた治療内容の要約を表 2.7.6.2-11 に示す。本剤の投与はパート B で 232 件の出血に対し 471 回、継続投与期間では 154 件の出血に対し 315 回、全体では 386 件の出血に対し合計 786 回行われた。初回投与理由の記録がある出血（378 件）のうち、227 件（60.1%）が自然出血の治療のための投与であった。注目すべきことは、小児被験者における初回投与の 69.4%（68／98 件）は外傷性出血の治療であったのに対し、

成人被験者では初回投与の 71.4%（200／280 件）は自然出血の治療のための投与であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/12）。2 年間の投与期間中に小児被験者（8 例）に発現した 98 件の出血治療に要した総投与回数は 147 回であった。

表 2.7.6.2-11 出血に対する治療（ITT）

	Part B / Year 1 N = 232	Extension / Year 2 N = 154	Combined / Year 1+2 N = 386
Reason for 1st injection [n (%)]			
Missing	4	4	8
n	228 (100.0)	150 (100.0)	378 (100.0)
Spontaneous bleed -1st injection	148 (64.9)	79 (52.7)	227 (60.1)
Trauma bleed -1st injection	77 (33.8)	70 (46.7)	147 (38.9)
Other reason	3 (1.3)	1 (0.7)	4 (1.1)
No. of injections per bleed			
n	232	154	386
Mean ± SD	2.03 ± 4.13	2.05 ± 3.50	2.04 ± 3.89
Median	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 48]	[0; 28]	[0; 48]
Sum	471	315	786
No. of bleeds by number of injections [n (%)]			
n	232 (100.0)	154 (100.0)	386 (100.0)
Not treated	4 (1.7)	4 (2.6)	8 (2.1)
1 injection	161 (69.4)	110 (71.4)	271 (70.2)
2 injections	36 (15.5)	22 (14.3)	58 (15.0)
3 injections	14 (6.0)	5 (3.2)	19 (4.9)
>3 injections	17 (7.3)	13 (8.4)	30 (7.8)
Time to 1st injection for bleed [h]			
n	228	150	378
Mean ± SD	4.03 ± 9.37	3.79 ± 5.37	3.94 ± 8.02
Median	1.46	1.50	1.50
[Min; Max]	[-2.3; 93.5]	[0.0; 26.0]	[-2.3; 93.5]
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days] [a]			
n	228	153	381
Mean ± SD	1.92 ± 1.06	1.57 ± 0.98	1.78 ± 1.04
Median	1.87	1.38	1.70
[Min; Max]	[0.0; 9.1]	[0.0; 5.0]	[0.0; 9.1]
Time from previous prophylaxis injection to bleed (categorical) [a]			
n	228 (100.0)	153 (100.0)	381 (100.0)
<1 day	44 (19.3)	48 (31.4)	92 (24.1)
≥ 1 to <2 days	90 (39.5)	70 (45.8)	160 (42.0)
≥ 2 to <3 days	69 (30.3)	19 (12.4)	88 (23.1)
≥ 3 to <4 days	18 (7.9)	12 (7.8)	30 (7.9)
≥ 4 days	7 (3.1)	4 (2.6)	11 (2.9)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
a: Only the first bleed which occurred after the previous prophylaxis injection was considered.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11

2.7.6.2.2.2.4 出血に対する治療内容

出血 1 件当たりの投与回数は 0～48 回とばらつきがあった。8／386 件（2.1%）の出血は、定期補充療法により予定されていた投与以外の追加投与をすることなく消失した。出血の治療における投与回数は、大部分が 1 回（271／386 件、70.2%）又は 2 回（58／386 件、15.0%）であった。

出血から治療開始までの時間の中央値は 1.5 時間（範囲：－2.3～93.5 時間）であった。（なお、範囲のマイナス値は、「その他の理由」に分類された投与が、実際の出血の発現前に行われていたことを意味する。）出血の程度が低いほど、早く治療が開始された場合により良好な止血効果が得られる傾向が認められたが、治療開始までの時間と出血の程度、又は治療に対する効果との間に相関性は認められなかった（r＝0.153 及び r＝－0.110：スピアマン順位相関、5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/19）。

定期補充療法における最終投与から出血（外傷性出血を含む）の発現までの日数の平均値は 1.78±1.04 日であった。

出血の治療のための FⅧ製剤の使用状況の要約を表 2.7.6.2-12に、すべてのデータを 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/9 に示す。

パート B 又は継続投与期間のいずれかで 1 件以上の出血が発現した 46 例の被験者のうち、44 例に本剤による治療が行われた（表 2.7.6.2-9、表 2.7.6.2-12）。出血の治療に用いられた本剤の投与回数の平均値は 17.8±18.9 回（中央値：12.0 回)、投与 1 回当たりの平均名目投与量は 34.37±10.84IU/kg（32.67IU/kg）、出血 1 件当たりの本剤の合計名目投与量の平均値は 8.38±14.64kIU/件（3.58kIU/件）であった。小児被験者の部分集団では、体重が少ないことに起因して出血 1 件の当たりの合計名目投与量は低かった（平均値：2.76±1.14kIU/件、中央値：2.57kIU/件）（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/10）。

出血に対する投与 1 回当たりの名目投与量はパート B（平均値：31.19±9.23、中央値：28.62IU/kg）と比較して継続投与期間（35.96±10.87IU/kg、34.15IU/kg）で増加したが、おそらく外傷性出血の割合が高くなったことに関連していると考えられた。実際の投与量はパート B で 36.45±11.12IU/kg、継続投与期間で 37.79±11.39IU/kg であり、両期間でほぼ同様であった。

表 2.7.6.2-12 出血の治療のためのFⅧ製剤の使用状況（ITT[a]）

	Part B / Year 1 N = 55	Extension / Year 2 N = 55	Combined / Year 1+2 N = 55
Total number of injections for bleeds per subject			
n	40	37	44
Mean ± SD	11.7 ± 13.5	8.6 ± 7.7	17.8 ± 18.9
Median	7.5	7.0	12.0
[Min; Max]	[1; 62]	[1; 30]	[1; 83]
Nominal dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)			
n	40	37	44
Mean ± SD	31.19 ± 9.23	35.96 ± 10.87	34.37 ± 10.84
Median	28.62	34.15	32.67
[Min; Max]	[12.9; 54.3]	[15.4; 67.4]	[13.5; 67.4]
Actual dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)			
n	40	35	44
Mean ± SD	36.45 ± 11.12	37.79 ± 11.39	37.26 ± 12.54
Median	34.20	35.37	34.62
[Min; Max]	[15.5; 68.5]	[15.9; 70.7]	[8.3; 70.7]
Total nominal dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year)			
n	40	37	44
Mean ± SD	363.90 ± 491.42	655.42 ± 1,824.17	321.97 ± 388.80
Median	185.79	247.00	197.42
[Min; Max]	[15.1; 2,688.8]	[22.0; 11,204.3]	[11.6; 1,927.9]
Total nominal dose per bleed (kIU/bleed)			
n	40	37	44
Mean ± SD	8.64 ± 19.96	10.92 ± 18.58	8.38 ± 14.64
Median	3.24	4.00	3.58
[Min; Max]	[1.21; 92.69]	[1.33; 78.00]	[1.31; 73.90]
Total actual dose per bleed (kIU/bleed)			
n	40	35	44
Mean ± SD	10.60 ± 25.40	9.63 ± 15.67	8.94 ± 16.62
Median	3.56	4.20	4.16
[Min; Max]	[1.36; 117.97]	[1.37; 67.03]	[1.31; 84.01]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: 1 kIU = 1000 IU
a: Only subjects who treated their bleeds with BAY 81-8973 injections are included in this table.
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/9

2.7.6.2.2.2.5 出血時の治療効果に関する被験者の評価

出血に対する治療効果を表 2.7.6.2-13に、すべての部分集団における効果を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/12 に示す。

出血に対する治療効果に関する被験者の評価は、375 件（このうち小児被験者は 98 件）の出血について得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であったのは 290 件（77.3%）であり、小児被験者では 92 件（93.9%）であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/12）。出血に対する効果が「不十分（poor）」であったのは全体で 15 件（4.0%）、小児被験者では 1 件（1.0%）であったが、これらの出血のうち 10 件は最大 3 回の投与により治療効果を得られた（5.3.5.1.2 PH-37225/Listing 16.2.6/2）。

パート B における外傷性出血の割合が 77／228 件（33.8%）と継続投与期間（70／150 件、46.7%）よりも低かったことに起因して、出血時の治療効果に関する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった割合は、継続投与期間（107／149 件、71.8%）と比較してパート B（183／226 件、81.0%）でわずかに良好である傾向がみられた。

表 2.7.6.2-13 出血時の治療効果に関する被験者の評価（ITT）

	Part B / Year 1 N = 232	Extension / Year 2 N = 154	Combined / Year 1+2 N = 386
Response to treatment [n (%)]			
Missing	6	5	11
n	226 (100.0)	149 (100.0)	375 (100.0)
Excellent	54 (23.9)	37 (24.8)	91 (24.3)
Good	129 (57.1)	70 (47.0)	199 (53.1)
Moderate	36 (15.9)	34 (22.8)	70 (18.7)
Poor	7 (3.1)	8 (5.4)	15 (4.0)

ITT = Intent-to-treat
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/11

2.7.6.2.2.2.6 大手術及び小手術時の止血管理

パート B の継続投与期間及びパート C において施行された大手術の主要な内容について表 2.7.6.2-14に、輸血量、本剤投与量、手術前後の FⅧ値などの詳細について 5.3.5.1.2 PH-37225/Tables 14.3.5/9～14.3.5/12 に示す。

本試験期間中に 10 例の被験者において、止血管理のために本剤を使用した 12 件の大手術〔パート B の継続投与期間に 5 件、パート C（大手術群）に 7 件〕が施行された。1 件の手術（被験者 100010001 におけるコンパートメント症候群に対する筋膜切開術）を除いて、すべての手術は待機的手術であった。

12 件の大手術のうち 7 件は整形外科的手術であった。本剤の開始用量 3,000～5,000IU（名目投与量)であった。手術中及び手術後の出血量は予測されていた量の範囲内であり、止血管理についての執刀医の評価はすべての症例において「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。出血量が最も多いと評価された 2 例の被験者（被験者 100010007 及び 100010010：7～10 時間にわたる偽性腫瘍の切除手術中に各 1,000mL の出血、被験者 220030001：人口膝関節の埋め込み手術中に 2,200mL の出血）は輸血が必要となった。被験者 220030001 の追加情報により、24 時間ドレナージを使用して測定した出血量は血液だけではなく、他の体液も含まれていたことが明らかとなった。

被験者の FⅧ濃度を注意深く観察し、本剤による治療を 1 日最長 8 週間継続し、その間被験者の必要に応じて最大 52 回の追加投与を行った。

表 2.7.6.2-14 パートB継続投与期間及びパートCに施行された大手術の一覧

SID	Type of surgery (reported term)	Duration of surgery	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	BAY 81-8973 total dose on the day of surgery [IU]	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Blood transfusion required	Assessment of hemostasis
100010001	Compartment syndrome splitting	40 min	5000	5000	500 / 0	no	Good
100010007 [a]	Extirpation of pseudotumor	6 h 56 min	4250	12000	1000 / 0	yes	Good
100010009 [a,b]	Excision of foreign body	2 h 15 min	4065	15447	500 / 80	no	Good
100010010 [a,b]	Extirpation of pseudotumor	9 h 58 min	4065	11382	1000 / 0	yes	Good
120020001	Capsular release and arthrolysis of elbow	1 h 30 min	4000	7000	100 /140	no	Good
120020002	Arthroscopic ankle fusion	not reported	3250	5000	20 / 0	no	Good
180010005	Total knee replacement	1 h 15 min	4000	7000	200 / 100	no	Excellent
180010006	Total hip replacement	1 h 00 min	4000	10000	300 / 420	no	Good
220010001	Video laparoscopy, chole-cystectomy with liver biopsy	1 h 30 min	4000	5500	0 / 0	no	Good
220030001	Knee prosthesis	2 h 10 min	5000	11000	2200 / 0	yes	Good
390010007	Ulnar nerve at elbow neurolysis; B/transposition	not reported	3000	5000	0 / 0	no	Excellent
390010019	Total knee replacement	1 h 37 min	3500	7500	350 / 150	no	Good

SID = Subject ID

a: One subject was enrolled for surgery 3 times: once as SID 100010007, once as SID 100010009, and once as SID 100010010

b: BAY 81-8973 potency assignment using CS/ADJ.

Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/9, Table 14.3.5/10, Table 14.3.5/11

パートBの継続投与期間に施行された小手術の一覧を表 2.7.6.2-15に示す。

継続投与期間に10例の被験者が合計13件の小手術を受けた。このうち7件の小手術については2.7.6.1.2.3.2.6で既に報告している。6件の小手術は全身麻酔下で施行され、このうち4件は上述の被験者100010001におけるコンパートメント症候群に対する筋膜切開の大手術後の縫合不全のための手術であった。各被験者の小手術における本剤の初回投与量は2,000IU～5,000IUの範囲であった。13件のうち4件の手術（歯科手術3件、左心カテーテル法1件）では追加投与を行う必要はなかった。しかし、被験者100010001には再手術後33日間にわたって、61回の追加投与を行った。本被験者における本剤総投与回数は91回であったが、大部分は先に施行した大手術後の追加投与であると考えられた。追加投与を受けた他の被験者における投与回数は1～14回の範囲であった。すべての被験者の止血評価は「非常に良好（excellent）」又は「良好（good）」であった。輸血が必要となった症例はなかった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/14）。

表 2.7.6.2-15 継続投与期間に施行された小手術の一覧（ITT）

SID	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
100010001	Second look *(1 day after compartment syndrome splitting[a])*	5000	0 / 0	Good
	Wound examination and wound covering	4000	0 / 0	Good
	Wound covering[b]	2000	0 / 0	Good
	Debridement and wound closure	4000	0 / 0	Good
100010005	Radiosynoviorthesis[c]	3000	0 / 0	Good
140020001	Circumcision	3500	0 / 0	Excellent
220010001	Dental extraction	ND	0 / 0	ND
370010005	Dental extraction[c]	4500	0 / 0	Good
370020002	Circumcision[c]	3500	100 / 0	Excellent
390010001	Tooth extraction[c]	4000	10 / 0	Excellent
390010007	Root canal treatment[c]	4000	0 / 0	Excellent
390010008	Teeth extraction[c]	2000	5 / 0	Excellent
390010018	Left heart catheterization[c]	2000	0 / 0	Excellent

ITT = Intent-to-treat, SID = Subject ID, ND = No data available
a: Compartment syndrome splitting was reported as major surgery.
b: The subject received a further wound covering 2 days later, which is not presented here, as it was entered into the clinical database with a wrong date, which was outside the extension period (5.3.5.1.2 PH-37225/Section 8.4).
c: Already previously reported in CSR (5.3.5.1.1 A62366).
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/13, Table 14.3.5/15

2.7.6.2.2.2.7 パートBにおけるQOLの変化

被験者のQOLの変化について、Haemo-QoL-A質問票（18歳以上向けの成人用Haemo-QoL-A質問票及び8～17歳向けの小児用Haemo-QoL-A)及びEQ-5D質問票を用いて評価した。

2.7.6.2.2.2.7.1　Haemo-QoL-A 成人用

継続投与期間終了時までの Haemo-QoL-A 質問票による成人の QOL のベースライン（パート B 開始時）からの変化について表 2.7.6.2-16に、それぞれの投与期間の結果を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/20 に示す。

パート B 及び継続投与期間におけるベースラインからの変化について Haemo-QoL-A 質問票を用いて解析を行った結果、QOL に意味のある変化は認められなかった。成人におけるベースライン時の Haemo-QoL-A 総合スコアの平均値は 74.39±17.47 ポイントであり、継続投与期間終了時までほとんど変化がなかった（変化の中央値：0.01 ポイント未満）。

すべての部分集団及び小児被験者における結果でも同様に QOL に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/21 及び Table 14.2/22)。

表 2.7.6.2-16　QOL の変化：成人用 Haemo-QoL-A 質問票（ITT）

	ITT - adults N = 47
Haemo-QoL-A (adults) total score	
Baseline (start of Part B)	
n	46
Mean ± SD	74.39 ± 17.47
Median	78.09
[Min; Max]	[27.1; 99.5]
Month 12 (end of Part B / start of the extension period)	
n	46
Mean ± SD	77.28 ± 16.37
Median	79.83
[Min; Max]	[27.8; 98.1]
End of the extension period	
n	46
Mean ± SD	74.89 ± 17.93
Median	79.02
[Min; Max]	[20.9; 100.0]
Change from Baseline at Month 12	
n	46
Mean ± SD	2.88 ± 8.78
Median	2.03
[Min; Max]	[-11.6; 26.5]
Change from Month 12 at the end of the extension period	
n	46
Mean ± SD	-2.39 ± 7.53
Median	-1.46
[Min; Max]	[-20.9; 17.7]
Change from Baseline at the end of the extension period	
n	46
Mean ± SD	0.49 ± 9.32
Median	0.01
[Min; Max]	[-24.5; 20.1]

ITT = Intent-to-treat

Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/20

2.7.6.2.2.2.7.2 EQ-5D

パート B の EQ-5D 質問票を使用した全体的健康評価による QOL のベースラインからの変化について、ビジュアルアナログスケール（0：想像し得る最も悪い健康状態～100 ポイント：想像し得る最も良い健康状態）及び効用指数（－0.594：可能な限り最も悪いスコア～1.00 可能な限り最も良いスコア）を用いて評価した結果の要約を表 2.7.6.2-17に、部分集団別の結果を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/24 に示す。

EQ-5D 質問票を使用した全体的健康評価において、ビジュアルアナログスケールのベースライン時の平均値は 79.05±15.08 ポイントであった。パート B の投与期間終了時、更に継続投与期間終了時までに開始時評価からの変動はなかった（変化の中央値：0.0 ポイント）。同様に EQ-5D の効用指数のベースライン時の平均値は 0.80±0.17 ポイントであり、各投与期間の終了時までほとんど変化がなかった（パート B 及び継続投与期間終了時のベースラインからの変化の中央値：両期間共に 0.00 ポイント）。

被験者の QOL の評価結果の平均値及び中央値には共に意味のある変動は認められなかったが、被験者ごとの質問票のサブスケールでは改善や悪化が認められた。ITT 全体及び部分集団別の各サブスケールに関するベースラインから各投与期間の終了時までの変化の推移表を 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/25 及び Table 14.2/26 に示す。

表 2.7.6.2-17 QOLの変化：EQ-5D健康質問票（ITT）

	ITT N = 55
EQ-5D - assessment of health state	
Baseline (start of Part B)	
n	55
Mean ± SD	79.05 ± 15.08
Median	80.00
[Min; Max]	[25.0; 100.0]
Month 12 (end of Part B / start of the extension period)	
n	54
Mean ± SD	79.39 ± 18.85
Median	85.00
[Min; Max]	[20.0; 100.0]
End of the extension period	
n	55
Mean ± SD	78.16 ± 19.98
Median	80.00
[Min; Max]	[10.0; 100.0]
Change from Baseline at Month 12	
n	54
Mean ± SD	0.33 ± 13.56
Median	0.00
[Min; Max]	[-65.0; 30.0]
Change from Month 12 at the end of the extension period	
n	54
Mean ± SD	-1.61 ± 18.26
Median	0.00
[Min; Max]	[-70.0; 55.0]
Change from Baseline at the end of the extension period	
n	55
Mean ± SD	-0.89 ± 19.50
Median	0.00
[Min; Max]	[-70.0; 40.0]

表 2.7.6.2-17 QOLの変化：EQ-5D健康質問票（ITT）（続き）

	ITT N = 55
EQ-5D - utility index	
Baseline (start of Part B)	
n	55
Mean ± SD	0.80 ± 0.17
Median	0.80
[Min; Max]	[0.2; 1.0]
Month 12 (end of Part B / start of the extension period)	
n	55
Mean ± SD	0.81 ± 0.19
Median	0.80
[Min; Max]	[-0.0; 1.0]
End of the extension period	
n	55
Mean ± SD	0.77 ± 0.24
Median	0.76
[Min; Max]	[-0.1; 1.0]
Change from Baseline at Month 12	
n	55
Mean ± SD	0.01 ± 0.15
Median	0.00
[Min; Max]	[-0.5; 0.5]
Change from Month 12 at the end of the extension period	
n	55
Mean ± SD	-0.04 ± 0.19
Median	0.00
[Min; Max]	[-0.9; 0.4]
Change from Baseline at the end of the extension period	
n	55
Mean ± SD	-0.03 ± 0.17
Median	0.00
[Min; Max]	[-0.9; 0.2]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/23

2.7.6.2.2.2.3 部分集団解析

全出血の推定年間出血率について、複数の部分集団解析を実施したが、1 つの部分集団の例数が 5 例を超える場合のみを考慮して比較した。主要な部分集団について、パート B 及び継続投与期間を併合した推定年間出血率を表 2.7.6.2-18に、すべての部分集団における年間出血率について 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/2 に示す。

推定年間出血率は、成人被験者（1.99 回/年）と比較して小児被験者（3.99 回/年）で高かった。これは、小児被験者では外傷性出血（68／98 件、69.4%）の割合が成人被験者（79／280 件、28.2%）よりも高いことに起因するものと考えられた（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/12）。

登録前の 1 年間の出血回数が 6 回を超えていた被験者における推定年間出血率（中央値：3.89 回/年）と比較して、6 回以下であった被験者における推定年間出血率（0.66 回/年）は顕著に低かった（表 2.7.6.2-18）。更に、登録前の 1 年間の関節内出血回数が 3 回を超えていた被験者における推定年間出血率（3.48 回/年）と比較して、3 回以下であった被験者における推定年間出血率（中央値：0.51 回/年）は顕著に低かった。

ベースライン時の BMI が 25kg/m^2 以上の被験者の出血率（中央値：3.34 回/年）と比較して、BMI が 25kg/m^2 未満であった被験者における出血率（1.49 回/年）は顕著に低かった。

前治療、試験期間中の投与スケジュール、FⅧ投与量（1 回の投与量、又は 1 週間の投与量）、標的関節の有無、治療開始時の年齢、地域に関する部分集団における差は小さかった。

複数の部分集団で、パート B 及び継続投与期間における推定年間出血率にある程度の差が認められたが、一貫した傾向は認められなかった。

表 2.7.6.2-18 主要な部分集団における推定年間出血率（ITT）

Stratification factor	Combined / Year 1+2 N = 55	
Age group	Children (12-17 years)	Adults (≥ 18 years)
n	8	47
Mean ± SD	6.11 ± 7.21	3.36 ± 3.98
Median	3.99	1.99
[Q1; Q3]	[0.52; 9.39]	[0.50; 4.52]
Prior treatment	On-demand	Prophylaxis
n	11	44
Mean ± SD	3.95 ± 4.68	3.71 ± 4.64
Median	1.97	1.99
[Q1; Q3]	[0.50; 5.46]	[0.50; 5.49]
Treatment schedule during the study	2x per week	3x per week
n	17	38
Mean ± SD	4.45 ± 6.34	3.45 ± 3.64
Median	1.98	2.48
[Q1; Q3]	[0.50; 5.48]	[0.50; 5.46]
FⅧ dose per injection during the study	20-30 IU/kg	35-50 IU/kg
n	34	21
Mean ± SD	3.48 ± 3.83	4.21 ± 5.73
Median	1.98	2.00
[Q1; Q3]	[0.50; 5.46]	[0.50; 5.50]
Weekly FⅧ dose during the study	< 80 IU/kg	≥ 80 IU/kg
n	14	41
Mean ± SD	3.47 ± 4.63	3.86 ± 4.65
Median	1.99	1.99
[Q1; Q3]	[0.50; 3.79]	[0.50; 5.50]
No. of bleeds during the last 12 months before Part A/Part B	≤ 6	> 6
n	29	26
Mean ± SD	2.57 ± 4.32	5.09 ± 4.63
Median	0.66	3.89
[Q1; Q3]	[0.49; 3.34]	[1.97; 8.29]
No. of joint bleeds during the last 12 months before Part A/Part B	≤ 3	> 3
n	25	30
Mean ± SD	2.61 ± 4.78	4.71 ± 4.30
Median	0.51	3.48
[Q1; Q3]	[0.49; 1.64]	[1.98; 5.99]
Presence of target joints	Absent	Present
n	15	40
Mean ± SD	4.78 ± 6.68	3.38 ± 3.58
Median	1.98	1.99
[Q1; Q3]	[0.00; 9.17]	[0.50; 5.47]
Age at start of therapy	≤ 1 year	> 1 year
n	28	22
Mean ± SD	3.91 ± 5.10	4.24 ± 4.30
Median	2.23	2.89
[Q1; Q3]	[0.50; 4.25]	[0.52; 5.99]

表 2.7.6.2-18 主要な部分集団における推定年間出血率（ITT）（続き）

Stratification factor		Combined / Year 1+2 (N = 55)	
Race		White	Non-White
	n	50	5
	Mean ± SD	3.66 ± 4.66	4.78 ± 4.40
	Median	1.98	5.46
	[Q1; Q3]	[0.50; 4.52]	[0.50; 8.29]
Region		Europe	Israel
	n	29	18
	Mean ± SD	4.33 ± 5.68	2.48 ± 2.57
	Median	1.64	1.99
	[Q1; Q3]	[0.50; 7.02]	[0.50; 3.50]
		United States of America	South Africa
	n	3	5
	Mean ± SD	4.76 ± 4.28	4.42 ± 3.53
	Median	5.99	4.52
	[Q1; Q3]	[0.00; 8.29]	[1.97; 5.46]
Baseline BMI		< 25 kg/m^2	≥ 25 kg/m^2
	n	25	29
	Mean ± SD	3.22± 4.90	4.07 ± 4.39
	Median	1.49	3.34
	[Q1; Q3]	[0.50; 3.26]	[0.66; 5.46]

BMI = Body mass index, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
Note: Subjects, for whom an allocation to a certain subgroup was not possible, are not included.
a: All bleeds include spontaneous and trauma bleeds, untreated bleeds, bleeds with missing reason, and other reason for injection.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.2/2

2.7.6.2.2.2.4 治験薬の用量又は血中薬物濃度と止血効果との関連性

前項で記述した結果より、本剤の投与間隔（週 2 回又は週 3 回）、1 回あたりの投与量（19～43IU/kg/回）又は 1 週当たりの投与量（80IU/kg/週未満又は 80IU/kg/週以上）の違いは、臨床的効果及び被験者の評価に重大な影響を与えるものではなかった。

2.7.6.2.2.3 安全性の結果

2.7.6.2.2.3.1 有害事象の要約

継続投与期間において、投与期間中又は最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を TEAE とした。

継続投与期間及びパート C における TEAE について、表 2.7.6.2-19に要約した。

継続投与期間における TEAE の発現割合は 67.3%（37／55 例）であり、ほとんどの TEAE の重症度は軽度（17／55 例、30.9%）又は中等度（13／55 例、23.6%）であった。継続投与期間における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 5.5%（3／55 例）であった。継続投与期間及びパート C に少なくとも 1 件以上の重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者はそれぞれ 8／55 例

（14.5%）及び 1／7 例（14.3%）であった。このうち継続投与期間に認められた SAE（心筋梗塞 1 例）は治験薬と関連があると判断された。試験中止に至った TEAE は本事象のみであった。すべての SAE は試験期間終了時までに改善又は消失し、死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.2-19 継続投与期間及びパート C に発現した TEAE の要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event		Extension period N = 55 n (%)	Part C N = 7 n (%)
Any adverse event		37 (67.3)	5 (71.4)
Any drug-related AE		3 (5.5)	0 (0.0)
Maximum intensity:	mild	17 (30.9)	3 (42.9)
	moderate	13 (23.6)	2 (28.6)
	severe	7 (12.7)	0 (0.0)
Any SAE		8 (14.5)	1 (14.3)
Any drug-related SAE		1 (1.8)	0 (0.0)
AE-related death		0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to (S)AE		1 (1.8)	0 (0.0)

AE = Adverse event, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.1/3, Table 14.3.1/4

2.7.6.2.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.2.2.3.2.1 TEAE

継続投与期間

継続投与期間に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は、55 例中 37 例（67.3%）であった。継続投与期間中に 2 例以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.2-20に示す。

最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（15 例、27.3%）であり、基本語別では、上気道感染症（5 例、9.1%）及び鼻咽頭炎（3 例、5.5%）であった。次いで、多く認められた器官別大分類は「胃腸障害」（12 例、21.8%）であった。3 例以上の被験者で認められた TEAE は、上気道感染（5 例、9.1%）、鼻咽頭炎、関節痛及び胸痛（いずれも 3 例、5.5%）であった。

表 2.7.6.2-20 継続投与期間中に認められた TEAE（2 例以上、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total N = 55 n (%)
Any adverse event	1 件以上の TEAE が発現した被験者数	37 (67.3)
Infections and infestations	感染症及び寄生虫症	15 (27.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (9.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (5.5)
Tonsillitis	扁桃炎	2 (3.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (21.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (3.6)
Constipation	便秘	2 (3.6)
Dental caries	齲歯	2 (3.6)
Diarrhoea	下痢	2 (3.6)
Nausea	悪心	2 (3.6)
Toothache	歯痛	2 (3.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (18.2)
Arthralgia	関節痛	3 (5.5)
Joint swelling	関節腫脹	2 (3.6)
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (12.7)
Chest pain	胸痛	3 (5.5)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (3.6)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (12.7)
Syncope	失神	2 (3.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.9)
Cough	咳嗽	2 (3.6)
Nasal congestion	鼻閉	2 (3.6)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (9.1)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (7.3)
Anxiety	不安	2 (3.6)
Eye disorders	眼障害	3 (5.5)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6)
Investigations	臨床検査	2 (3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)
Vascular disorders	血管障害	2 (3.6)
Hypertension	高血圧	2 (3.6)

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: AEs are sorted by frequencies in the primary system organ class.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.1/5

パートC

パートCにおいて大手術を受けた被験者のうち、本剤投与中に1件以上のTEAEが発現した被験者数は7例中5例（71.4%）であった。パートCにおいて発現したTEAEを表 2.7.6.2-21に示す。

治験薬と関連のある、又は治験薬の投与中止に至ったTEAEは認められなかった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.1/10及びTable 14.3.1/12）。

表 2.7.6.2-21 パートCにおいて認められたTEAE（SAF）

Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total N = 7 n (%)
Any adverse event	1件以上のTEAEが発現した被験者数	5 (71.4)
Anaemia	貧血	1 (14.3)
Anuria	無尿	1 (14.3)
Ascites	腹水	1 (14.3)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (14.3)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (14.3)
Diarrhoea	下痢	2 (28.6)
Dyspepsia	消化不良	1 (14.3)
Nausea	悪心	1 (14.3)
Pleural effusion	胸水	1 (14.3)
Pulmonary artery dilatation	肺動脈拡張	1 (14.3)
Pyrexia	発熱	2 (28.6)
Thymus disorder	胸腺障害	1 (14.3)

AE = Adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: AEs are sorted in alphabetical order.
Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.1/6

2.7.6.2.2.3.2.2 治験薬と関連のあるTEAE

継続投与期間において、治験薬と関連のあるTEAEが発現した被験者の一覧を表 2.7.6.2-22に示す。

治験薬と関連のあるTEAEは3例に4件発現し、その内訳は高度の急性心筋梗塞1件、軽度の季節性アレルギー1件、軽度及び中等度のそう痒症が各1件（同一被験者）であった（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.1/9）。いずれの事象も消失した。

表 2.7.6.2-22 継続投与期間において治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者（SAF）

Treatment	Unique Subject Identifier Age/Sex/Race	Period	MeDRA SOC	Adverse event (PT)	Rel day start of AE to start of period	Treatment (period) emergent	Severity	Relation to study drug possible	AE start date/time
CS/EP	350010003/44/M/W	5	Immune system disorders（免疫系障害）	Seasonal allergy（季節性アレルギー）	189	Y	MILD	Y	16AUG2012/09:00
	370020001/38/M/W	5	Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	Pruritus（そう痒症）	314	Y	MILD	Y	28NOV2012/00:00
					334	Y	MODERATE	Y	18DEC2012/00:00
	390010018/61/M/W	5	Cardiac disorders（心臓障害）	Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	29	Y	SEVERE	Y	22JUN2011/09:00

CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, M = Male, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = Preferred term, SAF = Safety analysis set, SOC = System organ class, W = White, Y = Yes

Note: Study day is calculated from the first day of study drug administration. The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day. In some countries, collection of ethnicity information is not permitted by law.

Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.2/2

2.7.6.2.2.3.2.3 重症度別の TEAE

TEAE の重症度はほとんどが軽度（17 例、30.9%）又は中等度（13 例、23.6%）であり、高度の TEAE は継続投与期間において 7 例（12.7%）に発現が認められた（表 2.7.6.2-19、表 2.7.6.2.a-2：付録）。高度の TEAE は、急性心筋梗塞、胸痛、脊椎痛、損傷、関節痛、関節炎、コンパートメント症候群、関節可動域低下、てんかん、意識消失、うつ病、身体表現性障害（各 1 例、重複例あり）であり、このうち 5 例に発現した TEAE は SAE と判断された。

2.7.6.2.2.3.3 死亡

試験期間を通して、死亡例は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.4 重篤な有害事象

試験期間中に発現したすべての SAE を表 2.7.6.2-23に示す。

継続投与期間に SAE が 8 例に 13 件発現した（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.2/1）。パート C で大手術を施行した 1 例で腹水症が発現した。

すべての SAE の重症度は中等度又は高度であり、いずれも「入院又は入院期間の延長が必要となるもの」であった。いずれの SAE も試験終了時までには改善又は消失していた。

被験者 390010018 に発現した急性心筋梗塞は、治験薬との因果関係を否定できず、治験責任（分担）医師は本被験者への治験薬の投与を中止した。2 週間の薬物療法の後、本事象は回復した。本事象は予期せぬ重篤な有害反応の疑い（suspected unexpected serious adverse reaction；SUSAR）として報告された。当該被験者は心血管事象に対する危険因子を複数有していた。

すべての重篤な TEAE の叙述を表 2.7.6.2.a.2（付録）に示す。

表 2.7.6.2-23 継続投与期間及びパートCにおいて発現したSAEの一覧

Time	SID	Age (years)	Preferred term (MedDRA v. 15.1)		Rel. day of start	Severity	Drug-related	Outcome
Extension	100010001	25	Compartment syndrome	コンパートメント症候群	323	severe	no	improved
	120020001	41	Arthralgia	関節痛	74	severe	no	resolved
			Joint range of motion decreased	関節可動域低下	74	severe	no	resolved
	140020001	14	Suicidal ideation	自殺念慮	24	moderate	no	resolved
			Suicidal ideation	自殺念慮	104	moderate	no	resolved
	180010002	34	Spinal pain	脊椎痛	264	severe	no	resolved
			Epilepsy	てんかん	192	severe	no	improved
			Loss of consciousness	意識消失	118	severe	no	resolved
			Somatoform disorder	身体表現性障害	54	severe	no	improved
	180010003	22	Injury	損傷	11	severe	no	improved
	350010001	47	Chest pain	胸痛	162	moderate	no	resolved
	390010007	37	Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	14	moderate	no	improved
	390010018	61	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	29	severe	yes	resolved
パートC	100010007	37	Ascites	腹水	-	moderate	no	resolved

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, Rel. = relative, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set, SID = Subject ID, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.2/1, Table 14.3.2/4

2.7.6.2.2.3.5 他の重要な有害事象

継続投与期間中に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例に認められた。本事象は、被験者 390010018 に発現した重篤な TEAE の急性心筋梗塞であった。

2.7.6.2.2.3.6 妊娠

継続投与期間に女性パートナーに妊娠が認められた被験者は報告されなかった。

2.7.6.2.2.3.7 臨床検査値

継続投与期間終了時の臨床検査値のベースライン（パート B 終了時）からの変化について評価した。これらの変化の平均値又は中央値に大きな変動はみられなかった。

ベースラインで基準値範囲内又は基準値上限超であった検査値が、治験薬投与下で基準値下限を下回った場合を異常低値、ベースラインで基準値範囲内又は基準値下限未満であった検査値が、治験薬投与下で基準値上限を上回った場合を異常高値とした。

継続期間中の治験薬投与下における臨床検査値の異常低値及び異常高値の発現割合を、それぞれ表 2.7.6.2-24及び表 2.7.6.2-25に示す。また、各検査値のベースラインからの変化については 5.3.5.1.2 PH-37225/Tables 14.3.4/3～14.3.4/40 に、各検査値について、規定した基準値範囲（低値、基準値内、高値）を基に、投与後にベースラインから変化した被験者数の推移表を 5.3.5.1.2 PH-37225/Tables 14.3.4/41～14.3.4/78 に示す。

異常低値を示した被験者の割合は、いずれの検査値においても 6%以下であった。これらの変化はいずれも臨床的に意味のあるものではなく、有害事象として報告された事象は認められなかった。

異常高値を示した被験者が高頻度に認められた検査値は、非絶食時グルコース（22.5%）、AST（15.0%）、ALT（11.1%）であった。これらの変化はいずれも臨床的に意味のあるものではなく、有害事象として報告された事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-24 継続投与期間の治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）[a]

Laboratory variable	Total N = 55 n / N (%)
Clinical chemistry	
GGT	2 / 49 (4.1)
Hematology	
Hematocrit	2 / 51 (3.9)
Hemoglobin	1 / 52 (1.9)
Lymphocytes - absolute count	1 / 54 (1.9)
Monocytes - absolute count	1 / 50 (2.0)
Platelets	2 / 53 (3.8)
RBC	3 / 50 (6.0)
WBC	3 / 54 (5.6)

GGT = Gamma glutamyltransferase, RBC = Red blood cells, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cells.

Note: n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline (last value in Part B).

N = number of subjects at baseline (last value in Part B) with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

a: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table.

Source:5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.4/1

表 2.7.6.2-25 継続投与期間の治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）[a]

Laboratory variable	Total N = 55 n / N (%)
Clinical chemistry	
Albumin	1 / 54 (1.9)
Alkaline phosphatase	1 / 51 (2.0)
GGT	2 / 46 (4.3)
Glucose, serum (non-fasting)	9 / 40 (22.5)
LDH	1 / 40 (2.5)
SGOT/AST	6 / 40 (15.0)
SGPT/ALT	4 / 36 (11.1)
Uric acid	2 / 51 (3.9)
Hematology	
Eosinophils	1 / 51 (2.0)
Lymphocytes	1 / 53 (1.9)
Monocytes	1 / 53 (1.9)
Neutrophils, total	2 / 53 (3.8)
Prothrombin time (PT)	1 / 49 (2.0)
WBC	1 / 54 (1.9)

GGT = Gamma glutamyltransferase, RBC = Red blood cells, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cells.

Note: n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline (last value in Part B).

N = number of subjects at baseline (last value in Part B) with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

a: Only laboratory variables with at least one high abnormality are displayed in this table.

Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.4/2

2.7.6.2.2.3.8 免疫原性

FⅧインヒビターの発生、並びに熱ショックタンパク質（HSP-70）及びハムスタータンパク質（BHK/HCP）に対する抗体の産生について検討した。

2.7.6.2.2.3.8.1 FⅧインヒビター

試験期間中に FⅧインヒビター陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）となった被験者は認められなかった。すべての被験者において、いずれの評価時点においても FⅧインヒビター値は定量下限（0.2BU/mL）未満であった。

2.7.6.2.2.3.8.2 抗 HSP-70 抗体

試験期間中 2 例に抗 HSP-70 抗体値の増加が認められた。この 2 例における試験期間中の抗 HSP-70 抗体値の変化を表 2.7.6.2-26に示す。

表 2.7.6.2-26 被験者 390010007 及び被験者 390010011 における抗 HSP-70 抗体値の変化

Time	Time [days] [a]	anti-HSP-70 antibody level	Serostatus
SID 390010007			
Screening	-44	223 ng/mL	negative
Part A - first period	1	218 ng/mL	negative
Part A - second period	1	211 ng/mL	negative
Part B - first period (Month 3)	95	430 ng/mL	positive
(Month 6)	179	461 ng/mL	positive
Part B - second period (Month 9)	92	317 ng/mL	positive
(Month 12)	187	275 ng/mL	positive
Extension period (Month 24)	367	279 ng/mL	positive
SID 390010011			
Screening	-39	81.8 ng/mL	negative
Part A - first period	1	82.6 ng/mL	negative
Part A - second period	1	98.6 ng/mL	negative
Part B - first period (Month 3)	99	92.0 ng/mL	negative
(Month 6)	190	64.0 ng/mL	negative
Part B - second period (Month 9)	84	74.2 ng/mL	negative
(Month 12)	166	110.0 ng/mL	negative
Extension period (Month 24)	364	346.0 ng/mL	positive

SID = Subject ID
Note: The maximum value for anti-HSP-70 antibody negativity: 239 ng/mL.
a: Time: Relative day to start of the respective period.
Source: 5.3.5.1.2 PH-37225/Listing 14.3.3/3

各被験者の詳細を以下に示す。

- 被験者 390010007 は、パート A 期間中、抗 HSP-70 抗体は陰性（最大値 223ng/mL）を示していたが、パート B の 3 ヵ月目（抜歯手術後、3 週間後）に陽性（430ng/mL）に転じた（5.3.5.1.1 A62366/Section 10.6.3）。パート B 終了時、更に継続投与期間終了時までには、抗 HSP-70 抗体は基準値に近い値（275ng/mL 及び 279ng/mL）まで回復した。この増加は臨床的な影響があるものではなかった。2 年間の投与期間中に出血が 1 回認められた。本被験者で報告された TEAE（齲歯、尺骨神経ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、及び歯痛）は治験薬投与との関連はないと判断された。なお、虫歯は抗 HSP-70 抗体値の増加と同時に発現が認められた。

- 被験者 390010011 は、パート A 及びパート B 期間中、抗 HSP-70 抗体は陰性（最大値 110ng/mL）を示していたが、継続投与期間の終了時に陽性（346ng/mL）に転じた。この増加は臨床的な影響があるものではなかった。2 年間の投与期間中に出血が 3 回認められた。本被験者で報告された TEAE（関節痛、消化不良及び咽頭炎）はいずれも治験薬と関連はないと判断された。なお、抗 HSP-70 抗体の増加が測定された 20 日前に関節痛（左膝疼痛）に対する局所的処置（伸縮包帯）が行われた。

2.7.6.2.2.3.8.3 抗 BHK/HCP 抗体

スクリーニング時及びパート B 期間中に、2 例の被験者が抗 BHK/HCP 抗体陽性を示したが、継続投与期間終了時には両被験者共に陰性に転じた（5.3.5.2.1 PH37225/Listing 14.3.3/3）。新たに抗 BHK/HCP 抗体値の増加が認められた被験者は認められなかった。

2.7.6.2.2.3.9 その他の安全性項目

収縮期血圧、拡張期血圧（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/1 及び Table 14.3.5/2）、心拍数（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/3）、呼吸数（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/4）、体温（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/5）、及び体重（5.3.5.1.2 PH-37225/Table 14.3.5/6）について、継続投与期間終了時におけるベースライン（パート B の最終値）からの変化を評価した。

これらの項目に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

有効性

- 本剤の名目投与量 19～44IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与する定期補充療法は、2 年にわたり出血の抑制に有効であった。週 2 回及び週 3 回投与の定期補充療法時における推定年間出血率は同様であった。

- パート B で示された本剤の有効性は継続投与期間においても完全に維持され、全出血の推定年間出血率の中央値（パート B：2.01 回/年、継続投与期間：1.97 回/年）はほぼ同等であった。

- パート B 及び継続投与期間共に、ほとんどの出血は軽度又は中等度であり、約 90%の出血は 2 回以下の本剤投与により良好に治療された。

- 被験者による出血に対する治療効果評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」が全体の約 80%であった。

- 本試験期間中に施行された 12 件の大手術及び 13 件の小手術すべてにおいて、本剤による止血管理に対する評価は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と判定された。止血関連の合併症発現の報告はなかった。

- 全体集団において、本剤による 2 年間の定期補充療法期間に被験者の QOL の変化は認められなかった。

安全性

- パート B 及び継続投与期間に本剤の投与を受けた 55 例の被験者の累積曝露日数は 15,316 日であり、2 年間の定期補充療法期間中の被験者 1 人当たりの曝露日数の中央値は 309 日であった。

- 本試験期間中に発現した有害事象の発現割合及び発現の特徴に注目すべき傾向は認められなかった。治験薬と関連のある有害事象は、3 例に 4 件（高度の急性心筋梗塞 1 件、軽度の季

節性アレルギー1 件、同一被験者における軽度及び中等度のそう痒症が各 1 件）認められたが、これらの TEAE は試験期間終了時までには消失した。

- 継続投与期間に SAE は 8 例に 13 件発現した。そのうち、治験薬と関連があると判断された SAE は、心血管事象に対するリスク因子を複数保有していた 1 例において認められた急性心筋梗塞であった。この SAE は SUSAR として報告された。致命的な SAE 及び死亡例は認められなかった。

- 本剤の投与による臨床検査値又はバイタルサインの有害事象は認められなかった。治験薬投与下で個々の臨床検査値の異常値が認められたが、治験薬と関連があると判断された事象は認められなかった。

- 試験期間中に FⅧに対するインヒビター（0.6BU/mL 以上）、又は抗 BHK/HCP 抗体を発現した被験者は認められなかった。また、抗 HSP-70 抗体については、継続投与期間終了時に陽性判定の閾値をわずかに上回る抗 HSP-70 抗体陽性が 2 例に認められたが、これは両事象共に炎症反応を伴う有害事象（感染症及び関節痛）と関連のあるものであった。

- 臨床検査値及びバイタルサインに関する安全性に対して、本剤の投与による影響は認められなかった。

- 定期補充療法の継続投与期間においても、全般的に本剤の安全性は高く、忍容性は良好であることが示された。

全般的結論

本剤の長期投与は有用であり、安全性プロファイルも極めて良好であった。パート B で認められた定期補充療法としての有効性が継続投与期間においても良好な安全性及び忍容性プロファイルが保たれたまま完全に維持された。このように、本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。

2.7.6.2.a 付録

2.7.6.2.a.1 付表..... 2
表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められたTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）..... 3
表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別のTEAE（SAF）..... 9
表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められたTEAEの時期別の発現割合（SAF）..... 15
2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象の叙述..... 20
2.7.6.2.a.2.1 被験者12954-100010001［重篤な有害事象：コンパートメント症候群］..... 20
2.7.6.2.a.2.2 被験者12954-120020001 ［重篤な有害事象：関節痛、関節可動域低下］..... 21
2.7.6.2.a.2.3 被験者12954-140020001［重篤な有害事象：自殺念慮（2エピソード）］..... 23
2.7.6.2.a.2.4 被験者12954-180010002［重篤な有害事象：身体表現性障害、意識消失、てんかん、脊椎痛］..... 25
2.7.6.2.a.2.5 被験者12954-180010003［重篤な有害事象：損傷］..... 27
2.7.6.2.a.2.6 被験者12954-350010001［重篤な有害事象：胸痛］..... 28
2.7.6.2.a.2.7 被験者12954-390010007［重篤な有害事象：末梢性感覚ニューロパチー］..... 29
2.7.6.2.a.2.8 被験者12954-390010018［重篤な有害事象：急性心筋梗塞］..... 30
2.7.6.2.a.2.9 被験者12954-100010007／12954-100010009／12954-100010010［重篤な有害事象：腹水］..... 32

2.7.6.2.a.1　付表

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		37 (67.3%)	3 (5.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (9.1%)	1 (1.8%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Bradycardia	徐脈	1 (1.8%)	0
Palpitations	動悸	1 (1.8%)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.8%)	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.8%)	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.8%)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.8%)	0
Eye disorders	眼障害	3 (5.5%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (1.8%)	0
Vision blurred	霧視	1 (1.8%)	0
Visual impairment	視力障害	1 (1.8%)	0

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (21.8%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (3.6%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.8%)	0
Constipation	便秘	2 (3.6%)	0
Dental caries	齲歯	2 (3.6%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (3.6%)	0
Gastritis	胃炎	1 (1.8%)	0
Nausea	悪心	2 (3.6%)	0
Toothache	歯痛	2 (3.6%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.8%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (12.7%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.8%)	0
Chest pain	胸痛	3 (5.5%)	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (3.6%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.8%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.8%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6%)	0
Biliary colic	胆道仙痛	1 (1.8%)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.8%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.8%)	1 (1.8%)

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (27.3%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.8%)	0
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (1.8%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.8%)	0
Measles	麻疹	1 (1.8%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (5.5%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.8%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.8%)	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (1.8%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.8%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (3.6%)	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.8%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (9.1%)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.8%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.9%)	0
Injury	損傷	1 (1.8%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.8%)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.8%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.8%)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (1.8%)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (1.8%)	0

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Investigations	臨床検査	2 (3.6%)	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.8%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	1 (1.8%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.8%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.8%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (18.2%)	0
Arthralgia	関節痛	3 (5.5%)	0
Arthritis	関節炎	1 (1.8%)	0
Back pain	背部痛	1 (1.8%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (1.8%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (1.8%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (3.6%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.8%)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.8%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.6%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.8%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (1.8%)	0

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (12.7%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.8%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (1.8%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (1.8%)	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	1 (1.8%)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.8%)	0
Syncope	失神	2 (3.6%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (7.3%)	0
Anxiety	不安	2 (3.6%)	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.8%)	0
Depression	うつ病	1 (1.8%)	0
Hallucination	幻覚	1 (1.8%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (1.8%)	0
Insomnia	不眠症	1 (1.8%)	0
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (1.8%)	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (1.8%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.8%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (1.8%)	0

表 2.7.6.2.a- 1 継続投与期間に認められた TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP N=55 (100%)	Treatment emergent study drug related CS/EP N=55 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.9%)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (1.8%)	0
Cough	咳嗽	2 (3.6%)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (3.6%)	0
Nasal disorder	鼻部障害	1 (1.8%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	1 (1.8%)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (1.8%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.6%)	1 (1.8%)
Pruritus	そう痒症	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Psoriasis	乾癬	1 (1.8%)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (3.6%)	0
Hypertension	高血圧	2 (3.6%)	0

CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/1

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=55 (100%)	 MILD N=55 (100%)	 MODERATE N=55 (100%)	 SEVERE N=55 (100%)	 Total N=55 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	17 (30.9%)	13 (23.6%)	7 (12.7%)	37 (67.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	4 (7.3%)	0	1 (1.8%)	5 (9.1%)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Bradycardia	徐脈	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Palpitations	動悸	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Eye disorders	眼障害	0	3 (5.5%)	0	0	3 (5.5%)
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Vision blurred	霧視	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Visual impairment	視力障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	9 (16.4%)	3 (5.5%)	0	12 (21.8%)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Constipation	便秘	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Dental caries	齲歯	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Diarrhoea	下痢	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Gastritis	胃炎	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Nausea	悪心	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Toothache	歯痛	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=55 (100%)	 MILD N=55 (100%)	 MODERATE N=55 (100%)	 SEVERE N=55 (100%)	 Total N=55 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (5.5%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	7 (12.7%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Chest pain	胸痛	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (5.5%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Spinal pain	脊椎痛	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=55 (100%)	 MILD N=55 (100%)	 MODERATE N=55 (100%)	 SEVERE N=55 (100%)	 Total N=55 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	10 (18.2%)	5 (9.1%)	0	15 (27.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Infected fistula	感染性瘻孔	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Measles	麻疹	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0	3 (5.5%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	5 (9.1%)	0	0	5 (9.1%)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	3 (5.5%)	2 (3.6%)	1 (1.8%)	6 (10.9%)
Injury	損傷	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Wound secretion	創部分泌	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Investigations	臨床検査	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=55 (100%)	 MILD N=55 (100%)	 MODERATE N=55 (100%)	 SEVERE N=55 (100%)	 Total N=55 (100%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	4 (7.3%)	3 (5.5%)	3 (5.5%)	10 (18.2%)
Arthralgia	関節痛	0	0	2 (3.6%)	1 (1.8%)	3 (5.5%)
Arthritis	関節炎	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Back pain	背部痛	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Pain in extremity	四肢痛	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (5.5%)	3 (5.5%)	1 (1.8%)	7 (12.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Syncope	失神	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP				
		MISSING N=55 (100%)	MILD N=55 (100%)	MODERATE N=55 (100%)	SEVERE N=55 (100%)	Total N=55 (100%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (3.6%)	4 (7.3%)
Anxiety	不安	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Depression	うつ病	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Hallucination	幻覚	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Hallucination, auditory	幻聴	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Insomnia	不眠症	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Somatoform disorder	身体表現性障害	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Suicidal ideation	自殺念慮	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Breast pain	乳房痛	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (10.9%)	0	0	6 (10.9%)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Cough	咳嗽	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Nasal congestion	鼻閉	0	2 (3.6%)	0	0	2 (3.6%)
Nasal disorder	鼻部障害	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)
Psoriasis	乾癬	0	1 (1.8%)	0	0	1 (1.8%)

表 2.7.6.2.a- 2 継続投与期間に認められた重症度別の TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment emergent CS/EP MISSING N=55 (100%)	 MILD N=55 (100%)	 MODERATE N=55 (100%)	 SEVERE N=55 (100%)	 Total N=55 (100%)
Vascular disorders	血管障害	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)
Hypertension	高血圧	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (3.6%)

CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/2

表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められた TEAE の時期別の発現割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Number of subjects evaluated		55 (100.0%)	55 (100.0%)	51 (100.0%)	37 (100.0%)
All TEAEs		37 (67.3%)	27 (49.1%)	24 (47.1%)	2 (5.4%)
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		8 (14.5%)	7 (12.7%)	2 (3.9%)	0
Number of subjects who discontinued		1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
TEAE by Primary system organ class and Preferred term					
Cardiac disorders	心臓障害	5 (9.1%)	5 (9.1%)	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Palpitations	動悸	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Tachycardia	頻脈	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (5.5%)	2 (3.6%)	1 (2.0%)	0
Dacryostenosis acquired	後天性涙道狭窄	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Vision blurred	霧視	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Visual impairment	視力障害	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められた TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (21.8%)	8 (14.5%)	6 (11.8%)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Constipation	便秘	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Dental caries	齲歯	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (3.6%)	2 (3.6%)	1 (2.0%)	0
Gastritis	胃炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Nausea	悪心	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Toothache	歯痛	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (12.7%)	4 (7.3%)	4 (7.8%)	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Chest pain	胸痛	3 (5.5%)	3 (5.5%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (3.6%)	0	2 (3.9%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められた TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (27.3%)	8 (14.5%)	9 (17.6%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Infected fistula	感染性瘻孔	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Measles	麻疹	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (5.5%)	1 (1.8%)	2 (3.9%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (3.6%)	0	2 (3.9%)	0
Tooth infection	歯感染	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (9.1%)	1 (1.8%)	4 (7.8%)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (10.9%)	4 (7.3%)	2 (3.9%)	0
Injury	損傷	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Wound secretion	創部分泌	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Investigations	臨床検査	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Intraocular pressure increased	眼圧上昇	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Von Willebrand's factor antigen increased	フォンウィルブランド因子抗原増加	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0

表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められた TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	10 (18.2%)	5 (9.1%)	5 (9.8%)	2 (5.4%)
Arthralgia	関節痛	3 (5.5%)	2 (3.6%)	2 (3.9%)	1 (2.7%)
Arthritis	関節炎	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Back pain	背部痛	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Compartment syndrome	コンパートメント症候群	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (3.6%)	1 (1.8%)	0	1 (2.7%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	7 (12.7%)	6 (10.9%)	2 (3.9%)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Epilepsy	てんかん	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Periodic limb movement disorder	周期性四肢運動障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Syncope	失神	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0

表 2.7.6.2.a- 3 継続投与期間に認められたTEAEの時期別の発現割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total	To Month 6	Month 7 to 12	Month 13 to 18
Psychiatric disorders	精神障害	4 (7.3%)	4 (7.3%)	1 (2.0%)	0
Anxiety	不安	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Depression	うつ病	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Hallucination	幻覚	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Hallucination, auditory	幻聴	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Insomnia	不眠症	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Somatoform disorder	身体表現性障害	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Breast pain	乳房痛	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.9%)	3 (5.5%)	4 (7.8%)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Cough	咳嗽	2 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (2.0%)	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0
Nasal disorder	鼻部障害	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Upper airway resistance syndrome	上気道抵抗症候群	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (3.6%)	0	2 (3.9%)	0
Pruritus	そう痒症	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Psoriasis	乾癬	1 (1.8%)	0	1 (2.0%)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0
Hypertension	高血圧	2 (3.6%)	2 (3.6%)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.1.3 12954_Additional/Table 14/3

2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象の叙述

以下に、試験 12954 の延長期間中に治験薬投与下で発現した SAE の全症例について記述する。また、被験者番号 100010007（パート C の被験者）の 3 回目の大手術に関するデータを追加する。

2.7.6.2.a.2.1 被験者 12954-100010001

被験者識別番号	12954-100010001	
生年月日	1984 年 12 月 27 日	
性別	男性	
身長（cm）	186	
ベースライン時の体重（kg）	82	
人種	白人	
治験薬	BAY 81-8973	
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 12 月 15 日／2012 年 12 月 19 日	
事象名	コンパートメント症候群 Compartment syndrome	
重症度	高度	
重篤性（有／無）	有	
発現日／転帰日	2012 年 11 月 2 日／2012 年 11 月 21 日	
処置	その他（治験薬投与に関する変更なし）	
転帰	軽快	
死亡日	該当しない	
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 なし	治験依頼者の判断 なし

本被験者（25 歳、男性、血友病）には治験責任医師により以下の病歴・治療歴の報告があった：両耳後方のアテローム、右肘の関節障害、水及び草への過剰接触時に軽度の皮膚反応、A 型及び B 型肝炎ワクチン接種（2000 年）。血友病に対する前治療は 2004 年 4 月から本治験に登録された 2010 年 12 月 11 日までコージネイト Bayer を用いた出血時補充療法を受けていた。その他の併用薬としては、2012 年 5 月からジクロフェナク及びパントゾールの投与を受けていた。

2012 年 11 月 2 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 23 ヵ月後）、本被験者は、外傷性筋肉内出血（治療せず）後に発現した高度のコンパートメント症候群により入院した。同日夕方、全身麻酔下で筋膜切開術（splitting）を施行した。手術合併症は認められなかった。術後に BAY 81-8973 5000IU を、翌日に BAY 81-8973 5000IU、3000IU 及び 4000IU を追加投与した。この際、麻酔薬、鎮痛薬及び感染予防薬を併用した。被験者の症状は軽快し、当該事象の重症度を高度から中等度に変更した。

コンパートメント症候群は、2012 年 11 月 22 日以降も継続したが、重篤性は消失した。治験責任医師は、コンパートメント症候群について、SAE 及び AE として報告されたいずれの場合も「BAY 81-8973 投与との関連なし」と判断した。BAY 81-8973 を用いた定期補充療法は延長期間終了時まで継続された。

2.7.6.2.a.2.2 被験者 12954-120020001

被験者識別番号	12954-120020001
生年月日	1970 年 1 月 15 日
性別	男性
身長（cm）	179
ベースライン時の体重（kg）	105.6
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 3 月 18 日／2012 年 8 月 19 日
事象名	1. 関節痛 Arthralgia 2. 関節可動域低下 Joint range of motion decreased
重症度	1. 高度 2. 高度
重篤性（有／無）	1. 有 2. 有
発現日／転帰日	1. 2012 年 6 月 11 日／2012 年 6 月 13 日 2. 2012 年 6 月 11 日／2012 年 6 月 13 日
処置	1. 薬物治療 2. 薬物治療
転帰	1. 回復 2. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　　治験依頼者の判断 1 及び 2 とも「なし」　　1 及び 2 とも「なし」

本被験者（41 歳、男性、血友病）には治験責任医師により以下の病歴・治療歴が報告された：右肘の関節ロック〔1996 年～2012 年 6 月 6 日（上記 2 件の SAE 発現の 5 日前）〕、HIV（1984 年から～）、うつ病（1988 年～）、関節症性疼痛（2000 年～）、C 型肝炎感染（2003 年～2004 年 12 月）、喘息（2003 年～）、高脂血症（2009 年～）、背部の色素性母斑（2010 年～2011 年 12 月）。血友病に対する前治療として、コージネイト Bayer を用いていた。定期的に用いていた併用薬はジヒドロコデイン（商品名：DF118）、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール（商品名：Arthrotec forte）、ラルテグラビル、吸入ベクロメタゾン（商品名：Becotide）、吸入サルブタモール（商品名：Ventolin inhaler）、ミルタザピンであった。

本被験者は 1996 年から右肘の関節ロックを有していた。2012 年 6 月 6 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 14 ヵ月後）、患部の肘の関節解離術及び橈骨頭除去術を受けた。手術は全身麻酔下（アルフェンタニル、ミダゾラム及びプロポフォール）で施行され、止血管理として BAY 81-8973 7000IU/日を投与した。手術合併症は報告されなかった。術後、モルヒネ（10mg）及び硫酸モルヒネ（Oramorph、10mg）と共に、BAY 81-8973 を 1 日目に 3000IU×2 回、2 及び 3 日目に 3000IU＋2000IU、4 日目に 4000IU＋2000IU、5 日目に 3000IU×2 回の用量で投与した。1 日目の手術後、軽度の悪心と一過性の失神発作が認められたが、いずれも重篤ではなく、同日中に処置を要することなく消失した。その他に、重篤でない軽度の創部分泌が報告された。被験者は、当初 2012 年 6 月 13 日に退院する予定であったが、高度の疼痛（関節痛）と術後の関節可動域低下により退院を延期した。関節痛及び関節可動域低下は、2012 年 6 月 13 日にいずれも重篤性が消失し、2012 年 8 月 20 日に症状が完全に消失したことが確認された。

治験責任医師は、関節痛及び関節可動域低下について「SAE 及び AE として報告されたいずれの場合も BAY 81-8973 投与との関連はなく、既往の右肘の関節ロックと先に施行された手術に起因する」と判断した。BAY 81-8973 を用いた定期補充療法は継続された。なお、手術直後の約 10 日間は、用量を 3000～6000IU/日に増量した。

2.7.6.2.a.2.3 被験者 12954-140020001

被験者識別番号	12954-140020001
生年月日	1996 年 8 月 14 日
性別	男性
身長（cm）	報告なし
ベースライン時の体重（kg）	48.2
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 12 月 9 日／2012 年 12 月 24 日
事象名	1. 自殺念慮 Suicidal ideation 2. 自殺念慮 Suicidal ideation
重症度	1. 中等度 2. 中等度
重篤性（有／無）	1. 有 2. 有
発現日／転帰日	1. 2012 年 1 月 10 日／2012 年 1 月 24 日 2. 2012 年 3 月 30 日／2012 年 4 月 12 日
処置	1. 薬物治療 2. なし
転帰	1. 回復 2. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　　治験依頼者の判断 1 及び 2 とも「なし」　　1 及び 2 とも「なし」

本若年被験者（14 歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：慢性出血性関節症〔右膝、右肘及び右足首（2007 年～）、左肘（2010 年～）〕、爪囲炎（2010 年 10 月～2011 年 2 月）。血友病に対する前治療はアドベイト及び Helixate FS であった。SAE 発現時の併用薬はフェキソフェナジン（2011 年 10 月に発症した重篤でないアレルギー性鼻炎に対して）、及びリスペリドン（2011 年 11 月に発症した重篤でない不安に対して）であった。

2012 年 1 月 10 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 13 ヵ月後）、被験者は、母親及び心理カウンセラーに「うつ状態が数ヵ月間続いている。手首を切りたい」と訴え、母親に連れられて救急診療部を受診した。経過観察のため、精神科病棟に入院し、睡眠用にロラゼパム 1mg を投与された。その後、青年期における慢性疾患への適応、社会的活動及び自尊心に対する影響、両親の別居及び離婚の影響などの複数のストレス要因を考慮した母親の判断により、精神科クリニックに転院した。

最初の自殺念慮エピソードは 2012 年 1 月 24 日に消失したと報告された。その後、2012 年 3 月 30 日に 2 回目の自殺念慮エピソードが発現し、2012 年 4 月 12 日に消失した。入院期間中、不眠症に対してロラゼパム、ジフェンヒドラミン及びトラゾドン、うつ病に対してフルオキセチン（商品名：Prozac）、不安に対してリスペリドン、便秘に対してマクロゴール（商品名：Miralax）が投与された。

1 回目の自殺念慮エピソードの発現以降も、BAY 81-8973 を用いた定期補充療法は継続された。治験責任医師及び治験依頼者は、2 件の自殺念慮について、併発するうつ病性障害及び不安が原因となった可能性が高く、「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。

2.7.6.2.a.2.4 被験者 12954-180010002

被験者識別番号	12954-180010002
生年月日	1976 年 4 月 22 日
性別	男性
身長（cm）	179
ベースライン時の体重（kg）	82
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 12 月 21 日／2012 年 12 月 14 日
事象名	1. 身体表現性障害 Somatoform disorder 2. 意識消失 Loss of consciousness 3. てんかん Epilepsy 4. 脊椎痛 Spinal pain
重症度	1. 高度 2. 高度 3. 高度 4. 高度
重篤性（有／無）	1. 有 2. 有 3. 有 4. 有
発現日／転帰日	1. 2012 年 2 月 13 日／2012 年 2 月 21 日 2. 2012 年 4 月 17 日／2012 年 4 月 26 日 3. 2012 年 6 月 30 日／2012 年 6 月 30 日 4. 2012 年 9 月 10 日／2012 年 9 月 15 日
処置	1. 薬物療法 2. その他（治験薬投与に関する変更なし） 3. 薬物療法 4. 薬物療法
転帰	1. 軽快 2. 回復 3. 軽快 4. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　　治験依頼者の判断 1～4 について「なし」　　1～4 について「なし」

本被験者（34 歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：B 型肝炎ワクチン接種（1990 年）、A 型肝炎ワクチン接種（2000 年）、右膝の人工関節置換術（2008 年 4 月）、うつ病（2008 年 9 月～2010 年 2 月）、腰椎痛（2010 年）、腰椎側湾症（2010 年 9 月～）。その他の合併症又病歴としては慢性胃炎、胆石症、無症候性甲状腺機能低下症、滑膜切除、及び放射線滑膜切除が治験責任医師により報告された。血友病に対する前治療は Immunate を用いた出血時補充療法であった。

2012 年 2 月 10 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 14 ヵ月後）、高度の胸痛が発現した。パラセタモール及びドロタベリンを投与したが、次の 2 日間に症状が悪化した。

2012 年 2 月 12 日に実施した胸部 CT では異常所見を認めなかった。2012 年 2 月 13 日、被験者は入院した。TSH 値が 5.18μU/mL（基準値：0.27～4.2μU/mL）に上昇したことを除き、臨床検査値に異常はみられなかった。なお、TSH の高値については、退院時にレボチロキシン投与を開始した。虚血の徴候はなく、血圧は 130/90mmHg、脈拍数は 90bpm、胸部 X 線所見は正常であった。ECG において洞性頻脈（心拍数が 110）が認められた。2012 年 2 月 15 日に実施した CT 及び ECG では、異常所見を認めなかった。また、腹部超音波検査でも胆石症以外の異常所見を認めなかった。胸痛に対し、ケトプロフェン、パラセタモール、塩酸ヒロドキシジン、アルプラゾラム（alprazolam）、プロプラノロールを投与した。

医学的検査において被験者の症状（胸痛）の原因を明らかにできなかったこと、また、臨床所見、診断的検査及び精神科医の意見から神経症性障害が示唆されたことから、事象名を「胸痛」から「身体表現性障害」に変更した。治験責任医師及び治験依頼者は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。被験者は、症状の改善に伴い、2012 年 2 月 21 日に退院した。

約 2 ヵ月後の 2012 年 4 月 17 日、意識障害を呈してベッドに横たわっている被験者を妻が発見し、入院させた。被験者は不安を訴え、舌咬傷を有していたが、尿失禁はみられなかった。被験者には、過去数ヵ月間に身体表現性障害による入院などのストレスがあった。入院時に意識は戻ったが、意識障害を起こしていた記憶はなかった。診察の結果、脳神経に異常なし、四肢に不全麻痺なし、バビンスキー徴候陰性であった。両肘及び両膝に血友病性関節症による関節可動域低下が認められた。脳 CT 及び MRI において巣状病変を認めず、頸動脈及び椎骨動脈の超音波検査でも異常所見はみられなかった。安静時及び睡眠遮断時脳波検査では、頭頂部及び側頭部における非矯正の脳波記録に汎化/般化（generalization）の傾向があることが明らかとなった。臨床検査値は、脂質異常を除き、基準値内であった。ホルター心電図において、重大な心律動異常は認められなかった。抗てんかん薬の投与を開始することなく、症状の改善が認められたため、被験者は退院した。治験責任医師は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。BAY 81-8973 を用いた定期補充療法は継続された。

入院期間中に新たな意識消失エピソードは起こらなかったが、退院から 2 ヵ月後の 2012 年 6 月 20 日、2 回目の意識消失が痙攣を伴って発現した。てんかんと診断された。バルプロ酸（商品名：Depakine）を用いた抗てんかん治療を開始したところ、症状は即座に改善した。治験責任医師は、当該 SAE についても「BAY 81-8973 の定期補充療法との関連はない」と判断した。前回の意識消失エピソードについても、新たに診断された基礎疾患であるてんかんが被験者のストレス状態により増悪したことが原因であったと推察された。

2012 年 9 月 3 日、既往の腰椎痛（2010 年に発症し、ジクロフェナク 100mg を服用中）が悪化した。この時点では、重症度は高度であるが、重篤性はないと判断された。2012 年 9 月 9 日にかけて腰椎痛はさらに増悪し、2012 年 9 月 10 日に被験者は入院し、脊柱 MRI を実施した。入院後、疼痛緩和を得るべく、ketofan 及びトラマドールを投与した。脊椎の X 線検査と腹部及び後腹膜腔の超音波検査を実施したが、新たな所見は見られなかった。2012 年 9 月 14 日、神経内科医が L4-L5 間に硬膜外ステロイド（酢酸メチルプレドニゾロン）を注射したところ奏効し、被験者は良好な状態で退院した。

治験責任医師は、当該事象について、既往の脊椎側湾症によるものであり、「BAY 81-8973 の定期補充療法との関連はない」と判断した。

2.7.6.2.a.2.5　被験者 12954-180010003

被験者識別番号	12954-180010003
生年月日	1988 年 3 月 30 日
性別	男性
身長（cm）	189
ベースライン時の体重（kg）	118
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 12 月 21 日／2012 年 1 月 9 日
事象名	損傷 Injury
重症度	高度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2012 年 1 月 1 日／2012 年 1 月 24 日
処置	薬物治療
転帰	軽快
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　治験依頼者の判断 なし　なし

本被験者（22 歳、男性、血友病）には以下の病歴・治療歴を有していた：左前腕のフォルクマン拘縮（持続中）、左手首の腱延長術（1993 年）、C 型肝炎感染（1993 年～）、肝生検（1994 年 11 月）、B 型肝炎ワクチン接種（2000 年）、頭蓋内血腫（2005 年 11 月）、血友病性関節症（持続中）。血友病に対する前治療は Immunate を用いた出血時補充療法であった。治験登録時の併用薬はなかった。パート B 期間中に重篤でない高血圧を発現し、これに対してカプトプリル及びエナラプリルの投与を受けた。

2012 年 1 月 1 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 12 ヵ月後）、被験者は自動車事故により入院した。CT 及び X 線検査において、右第Ⅱ～Ⅶ肋骨骨折、右肺挫傷、左踵骨骨折、左足首の皮下血腫、左上腕骨外側上顆骨折を認めた。病院からの報告によると、被験者は事故当時、アルコール及び薬物の影響下にあった（2012 年 1 月 1 日の尿検査でカンナビノイド及びその代謝物とアンフェタミンを検出。血中アルコール濃度は 0.162%）。2012 年 1 月 1 日、FⅧ製剤 4000IU が投与された。さらに同日夕方、治験責任医師と電話で相談した上で、被験者が手元に所持していた BAY 81-8973 5000IU を投与した。その後、FⅧ製剤（商品名：Octanate）、塩酸トラマドール（商品名：Tramal）、パラセタモール（商品名：Perfalgan）、複合抗生剤（商品名：Augmentin）が併用された。

治験責任医師及び治験依頼者は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。2011 年 1 月 10 日、被験者は当該事象とは関係なく、服薬不遵守により治験を中止した。

2.7.6.2.a.2.6　被験者 12954-350010001

被験者識別番号	12954-350010001
生年月日	1962 年 12 月 26 日
性別	男性
身長（cm）	183
ベースライン時の体重（kg）	83
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 1 月 31 日／2012 年 8 月 9 日
事象名	胸痛 Chest pain
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2012 年 7 月 12 日／2012 年 7 月 12 日
事象発現前の治験薬最終投与日	2012 年 7 月 11 日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　治験依頼者の判断 なし　なし

本被験者（47 歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：右膝関節の異物使用形成術（1983 年及び 1992 年）、左膝関節の異物使用形成術（1992 年）、両膝関節痛（1992 年～）、右肘の滑膜切除術（1992 年）、両肘の関節痛（1993 年～）、両足首の関節痛（2000 年～）、左足首の異物使用形成術（2002 年）、左股関節の異物使用形成術（2008 年 1 月）、B 型肝炎感染（1992～1993 年）、慢性 C 型肝炎（1992～1998 年）。2011 年 1 月 31 日に本試験に登録するまでの血友病に対する前治療は Refacto を用いた定期補充療法であった。疼痛管理のための併用薬としてパラセタモール（1～4g、頓用）、及びコデイン／パラセタモール（商品名：Pinex Comp）が投与されていた。

2012 年 7 月 12 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 18 ヵ月後）、被験者は中等度の胸痛（胸壁筋の疼痛）により入院した。胸部筋肉に筋硬症を認めた。臨床検査において、クレアチンキナーゼ／クレアチンホスホキナーゼ、、D-ダイマー、トロポニン T 及びリン酸化トロポニン I 値は基準値内であった。治療のためのニトログリセリン舌下錠（0.4g）の投与により、6 時間以内に胸痛は回復した。それ以降の胸痛の再発は報告されなかった。

2012 年 7 月 16 日の心電図検査において、心筋梗塞を示唆する所見は認められなかった。

治験責任医師は、当該事象について、併用したパラセタモールに起因したものであり、「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。

2.7.6.2.a.2.7 被験者 12954-390010007

被験者識別番号	12954-390010007
生年月日	1973 年 2 月 15 日
性別	男性
身長（cm）	183
ベースライン時の体重（kg）	91
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 5 月 16 日／2012 年 5 月 20 日
事象名	末梢性感覚ニューロパチーPeripheral sensory neuropathy
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011 年 6 月 5 日／2011 年 8 月 24 日
処置	その他（治験薬投与に関する変更なし）
転帰	軽快
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 なし　　治験依頼者の判断 なし

本被験者（37 歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：C 型肝炎感染（～2003 年）、B 型肝炎ワクチン接種、母斑（多数）、癜風、血友病性関節症（1979 年～）、脂肪肝（2008 年～）、軽度の脾腫（2008 年～）、尿中シュウ酸カルシウム（2008 年～）。血友病に対する前治療はコージネイト FS を用いた定期補充療法であった。また、血友病性関節症に対してセレコキシブ（商品名：Celcox）が投与されていた。

2011 年 3 月 17 日（BAY 81-8973 を用いた定期補充療法の開始から約 13 ヵ月後）、重篤でない左尺骨神経の末梢性感覚ニューロパチーが発現した。被験者は、2 週間前に歯痛を訴え、ナプロキセン（商品名：Narocin）及びメタミゾール（商品名：Optalgin）を服用していた。ビタミン B 配合錠（商品名：Tribemin、ビタミン B1 100mg＋ビタミン B6 250mg＋ビタミン B12 250μg）2 錠を連日投与したが、末梢性感覚ニューロパチーは悪化した。2011 年 6 月 5 日、被験者は手術のために入院した。筋電図検査において、左尺骨神経からの感覚性及び運動性反応は検出不能、他の神経からの感覚性及び運動性反応は正常であった。症状から、尺側手根屈筋枝より遠位の左尺骨神経の急性、部分的軸索型ニューロパチーの可能性が高いと考えられた。BAY 81-8973 を止血管理に用い、尺骨神経の圧迫原因を突き止める手術を施行した。手術合併症は認められなかった。尺骨神経に炎症過程による圧迫が認められた。術中及び術後、トラネキサム酸（商品名：Hexakapron）を投与した。症状が改善したことから、2011 年 6 月 12 日に被験者は退院した。2011 年 8 月 24 日以降、手の第 4 及び 5 指の感覚は回復したが、運動機能は改善していない。当該事象は重篤性は消失したものの、延長期間終了時まで持続した。

治験責任医師及び治験依頼者は当該事象について、被験者の血友病性関節症の合併症と考えられ、「BAY 81-8973 投与との関連はない」と判断した。一般的に、血友病又は血腫患者では軸索型ニューロパチーが起こる可能性があった。

2.7.6.2.a.2.8 被験者 12954-390010018

被験者識別番号	12954-390010018
生年月日	1949 年 1 月 18 日
性別	男性
身長（cm）	170
ベースライン時の体重（kg）	80
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2010 年 5 月 17 日／2011 年 6 月 22 日
事象名	急性心筋梗塞 Acute myocardial infarction
重症度	高度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011 年 6 月 22 日／2011 年 7 月 2 日
当該事象発現前の治験薬最終投与日	2011 年 6 月 22 日
処置	治験薬投与の中止
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　治験依頼者の判断 有　有

本被験者（62 歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：高血圧（2003 年～）、蛋白尿（2004 年～）、高トリグリセリド血症（2009 年～）、腰椎椎間板症（2009 年 2 月～）、肝脾腫（2009 年 3 月～）、腎嚢胞（右）及び腎結石症（2009 年 5 月～）、リンパ節症、両下肢の浮腫及び収縮期心雑音（2010 年 3 月～）。

本被験者は BAY 81-8973 を用いた定期補充療法として、2010 年 5 月 17 日から 2010 年 11 月 15 日までは名目投与量 2033IU（25IU/kg）を週 2 回、その後は 2000IU（25IU/kg）を週 2 回の頻度で投与を受けていた。2011 年 6 月 22 日（延長期間開始から約 1 ヵ月後、BAY 81-8973 投与開始から約 13 ヵ月後）、BAY 81-8973 投与の 4 時間後に高度の心筋梗塞が発現した。入院後の血管造影検査において、右冠動脈中間部に閉塞性凝血塊を認めたことから、凝血塊を除去し、金属ステントを留置した。これとは別に、左前下行枝の約 60%を閉塞させるプラークも認められた。臨床検査（脂質、血液凝固因子、血液学的検査、血液生化学的検査）の結果はいずれも基準値内であった。トロポニンの最高値は 103ng/mL、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）は 1400IU/L であった。

治療のためにアスピリン、クロピドグレル（商品名：Plavix）、ビバリルジン（商品名：Angiomax）、リドカイン、塩化カリウム（商品名：Slow K）を投与した。治験責任医師は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との関連あり」と判断したが、（BAY 81-8973 以外の）遺伝子組換え型 FVⅢ製剤 1000IU の 1 日 2 回投与を翌週まで継続した。BAY 81-8973 の投与は中止した。

被験者は、2011 年 6 月 27 日にリハビリ病棟に移った後、2011 年 7 月 2 日に良好な状態で退院した。当該事象は消失したと判断した。また、スタチンの投与も開始した。

被験者は、心筋梗塞に対する危険因子を複数（高血圧、高脂血症、肥満、喫煙歴）有していた。また、血管造影検査において左前下行枝にも別のプラーク形成を認めたことから、アテローム性

動脈硬化が進行しているものと推察される。過去の臨床検査では、トリグリセリド、超低密度リポ蛋白（VLDL）及びvon Willebrand因子が高値であった。

治験責任医師は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との因果関係を否定できない」と判断した。同様に、治験依頼者も「当該事象の発現において BAY 81-8973 の関連は否定できない（治験薬投与によりFⅧ活性が上昇し、動脈中での血栓形成を亢進させた）」と判断した。

2.7.6.2.a.2.9 被験者 12954-100010007／12954-100010009／12954-100010010

被験者識別番号	12954-100010007（パートCでの1回目の大手術） 12954-100010009（パートCでの2回目の大手術） 12954-100010010（パートCでの3回目の大手術）
生年月日	1974年3月10日
性別	男性
身長（cm）	170
ベースライン時の体重（kg）	82
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011年8月29日／2011年9月20日
事象名	腹水 Ascites
重症度	中等度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011年9月5日／2011年10月10日
当該事象発現前の治験薬最終投与日	2011年9月4日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　治験依頼者の判断 なし　なし

本被験者は、パートCにおいて3回の待機的大手術を実施し、その都度異なる被験者識別番号（2011年8月30日の偽腫瘍摘出時にはID 100010007、2012年5月11日の異物除去時にはID 100010009、2012年9月25日の偽腫瘍摘出時にはID 100010010）を付与された。

本被験者（37歳、男性、血友病）は以下の病歴・治療歴を有していた：血友病性関節症、肝硬変、脾腫、HIV感染（1989年～）、慢性C型肝炎（1989年～）、LDH高値（2010年2月～）。本試験で予定された大手術で摘出することとなった偽腫瘍は2004年に診断されていた。初回手術前に受けていた併用薬はロピナビル／リトナビル（商品名：Kaletra）（2006年～）、硫酸アバカビル／ラミブジン（商品名：Kivexa）、及びOctanate（2009年～）であった。

2011年8月29日にBAY 81-8973の3回目投与を行い、その翌日の2011年8月30日に偽腫瘍（2004年に診断）の摘出術が全身麻酔及び呼吸補助下で施行された。手術時間は7時間、失血量は1000 mLに及んだが、止血関連合併症は報告されず、執刀医によれば止血管理は「良好（good）」であった。BAY 81-8973を用いた定期補充療法は手術期間中及び終了後、2011年9月20日まで1～4日間隔で継続された。

本手術に関連して使用された併用薬は下記のとおりである。

- 麻酔薬／カテコールアミン類：プロポフォール、イソフルラン、ミダゾラム（商品名：Dormicum）、臭化ロクロニウム（商品名：Esmeron）、ノルアドレナリン（商品名Arterenol）
- 鎮痛薬：スフェンタニル、パラセタモール（商品名：Perfalgan）、ピリトラミド（商品名：Dipdolor）、メタミゾール（商品名：Novalgin）、イブプロフェン（商品名：Imbun）

・ 感染予防目的の抗生剤：リファンピシン、セフロキシム（商品名：Zinacef ）、クリンダマイシン（商品名：Sobelin）、タゾバクタム／ピペラシリンナトリウム（商品名：Tazobac）

・ 抗アレルギー薬：クレマスチン（商品名：Tavegil）、カルシウム、ラニチジン

・ 制吐薬：ジメンヒドリナート（商品名：Vomex）

・ 抗凝固薬：エノキサパリン（商品名：Clexane）

・ 輸液：電解質輸液

・ 出血抑制：トラネキサム酸（商品名：Cyclokapron）

・ 手術関連出血の管理：ヒト血液凝固第 XIII因子（FVIIIフィブリン安定化因子）（商品名：Fibrogammin）、濃厚赤血球、新鮮凍結血漿

・ HIV 治療：スルファトメトキサゾール／トリメトプリム（商品名：Cotrim）

2011 年 9 月 5 日（本剤の投与から 7 日後、手術から 6 日後）、中等度の腹水が認められたが、薬物治療により 20 日以内に消失した。治験責任医師は、当該事象について「BAY 81-8973 投与との関連はなく、被験者の基礎疾患である慢性 C 型肝炎による肝硬変と極めて広範囲にわたった手術が原因である可能性が高い」と判断した。2011 年 9 月 21 日の臨床検査において、GGT、SGOT/AST 及び SGPT/ALT は基準値、コリンエステラーゼは低値〔1624IU/L（基準値：5320～12820IU/L）〕であった。2011 年 9 月 27 日、肝の超音波検査において肝硬変を確認した。

初回手術時に発現した重篤でない有害事象を下記に示す。

・ 軽度の腹部膨満〔2011 年 8 月 26～30 日（治験薬投与開始前）、2011 年 9 月 27～30 日〕

・ 軽度の便秘（2011 年 10 月 2 日）

・ 中等度の医療機器関連感染（2011 年 9 月 16～17 日）

・ 中等度の胸水（2011 年 9 月 16 日～2011 年 10 月 31 日）

・ 軽度の消化不良（2011 年 9 月 19、26 及び 28 日）

・ 軽度の悪心（2011 年 9 月 4、10 及び 26 日）

・ 軽度の倦怠感（2011 年 9 月 28 日）

いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断され、消失した。

2012 年 5 月 8 日、被験者は大手術症例を対象とするパート C に再登録され、2012 年 5 月 11 日に異物除去術を受けた。手術合併症はなかった。本手術期間中、唯一、軽度の発熱が重篤でない、治験薬と関連がない有害事象として報告されたが、1 日以内に回復した。

2012 年 9 月 25 日、被験者は 3 回目の大手術となる偽腫瘍摘出術を受けた。手術合併症はなかった。2012 年 9 月 27 日、軽度の発熱が発現したが、治療を要することなく 1 日以内に消失した。1 週間後、軽度の（医療用）テープアレルギーが発現したが、吉草酸ベタメタゾン（Betnesol V クリーム）の使用により 9 日以内に消失した。発熱及びテープアレルギーともに重篤性は認められず、治験薬投与との関連もないと判断された。

2.7.6.3 【国外試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験：試験 12954 と試験 14319 の併合解析（補遺 2：報告書番号 PH-37290）

参照項目：5.3.5.3.1 PH-37290

2.7.6.3.1 試験計画

試験の標題：

治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、血漿タンパクを含まないショ糖添加遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤（BAY 81-8973）の薬物動態、定期補充療法下での有効性及び安全性プロファイルを評価する 2 パート、無作為化、非盲検、クロスオーバー臨床試験

補遺 2：試験 12954 び試験 14319 に参加した血友病 A 患者を対象とした、BAY 81-8973 の有効性に関する併合解析

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]、トルコ）

治験実施医療機関：

試験 12954：2.7.6.1.1 参照

試験 14319：2.7.6.4.1 参照

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相
最初の被験者組入れ日：2009 年 12 月 21 日 最後の被験者の最終来院日：2013 年 3 月 14 日 （継続投与期間終了日）	

目的：

本補遺では、試験 12954 における追加目的及び試験 14319 における補遺的目的に規定した以下の目的について、両試験の併合解析の結果を評価した。

- BAY 81-8973（以下、本剤）による定期補充療法における出血率について、CS/EP（欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価）に基づく投与量と CS/ADJ（合成基質法で測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価）に基づく投与量を用いた場合を比較し、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検証する。
- 出血の治療及び定期補充療法における本剤の有効性を評価する。
- 本剤の定期補充療法期間中の生体内回収率を、各 6 ヵ月間の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の終了時に求めて比較する。
- 本剤による定期補充療法期間中のインヒビター発生の可能性について評価する。
  （注：試験 12954 及び試験 14319 のいずれの試験でもインヒビターが検出されなかったことから、本補遺ではこの結果についての記述は行わない。個々の試験の結果については 2.7.6.1.2.4.8.1 及び 2.7.6.4.2.3.8.1 参照。）
- 本剤による定期補充療法期間中の熱ショックタンパク質 70（HSP-70）又はハムスタータンパク質（BHK/HCP）に対する抗体産生の可能性について評価する。
  （注：試験 12954 及び試験 14319 における抗体産生率は、それぞれ 2.7.6.1.2.4.8.2 及び 2.7.6.4.2.3.8.2 に、両試験の併合データは 2.7.4.3.2.2 に記述する。）
- 本剤を投与した 2 試験（試験 12954 及び試験 14319)を通して、15 例以上の患者に実施した 15 件以上の手術結果を評価する。なお、これらの手術のうち 8 件以上が事前に規定した大手術に分類されるものとする。

試験デザイン及び方法：

試験 12954 及び試験 14319 と同様（2.7.6.1.1、2.7.6.4.1 参照）

選択・除外基準：
選択基準
試験 12954 及び試験 14319 と同様（2.7.6.1.1、2.7.6.4.1 参照）
除外基準
試験 12954 及び試験 14319 と同様（2.7.6.1.1、2.7.6.4.1 参照）

有効性の評価項目：
有効性主要評価項目：
各 6 ヵ月間の CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）に基づく推定年間出血率

その他の有効性評価項目：
1. 出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血）の推定年間出血率
2. 出血に対する治療内容（1 回の出血エピソードの治療に要した投与回数、2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合）
3. 出血時の治療効果に関する被験者の評価〔止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」のいずれかで判定する〕
4. 大手術及び小手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）
5. 各 6 ヵ月間の CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における FⅧの生体内回収率

安全性の評価項目：
FⅧインヒビターの発生、並びに HSP-70 及び BHK/HCP に対する抗体の産生
（注： 試験 12954 及び試験 14319 を併合した免疫原性データは、2.7.4.3.2 に記述する。）

その他の評価項目：
該当なし

症例数：
計画時：120 例
解析時：121 例（試験 12954：62 例、試験 14319：59 例）
症例数の設定根拠
試験 12954 及び試験 14319 に必要な症例数は、組換えヒト FⅧ製剤に関するガイドライン（EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009）に準拠して決定した。
本剤を用いた定期補充療法中の推定年間出血率について、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性を検証することが、試験 12954 の追加目的として試験 12954 治験実施計画書改訂第 8 版（5.3.5.1.1 A62366/Section 7.7.1）に明示された。
各評価期間（CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間）で年平均 5 回の出血が被験者に認められると仮定した。同一被験者の CS/ADJ 評価期間での出血発現率から CS/EP 評価期間での出血率を引いた差の平均値は 0 回/年、標準偏差は 6 回/年であると予想した（Musso らの報告[1)]に基づく）。片側検定の 95%信頼区間、検出力 80%、非劣性の限界値マージンを 1.5 回/年とするとき、15%の脱落例を考慮して 120 例の被験者が必要と算出した。

解析方法：

解析対象集団

intent-to-treat（ITT）：定期補充療法として治験薬を1回以上投与された安全性解析対象集団（SAF）のうち、電子患者日誌（EPD）に治験薬投与及び出血に関するデータを有するすべての被験者

PPS：ITTのうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、クロスオーバーの両期間のEPDデータを有するすべての被験者。非劣性の検証にはPPSを主要な解析集団とし、ITTは補助的な解析集団とする。

手術時の有効性解析対象集団：いずれかの試験において1件以上の大手術又は小手術が施行されたすべての被験者

有効性の解析

本併合解析の主要目的は、本剤を用いた定期補充療法中の推定年間出血率について、CS/ADJに基づく投与量に対するCS/EPに基づく投与量の非劣性を検証することである。CS/EP及びCS/ADJ評価期間における推定年間出血率データを両方有する被験者を対象として、両評価期間中の推定年間出血率を被験者内で比較し、この差についてホッジス・レーマン推定量（中央値）を用いて、片側95%検定の信頼区間を算出した。非劣性の限界値は1.5回／年とした。すなわち、信頼区間下限値が－1.5回／年以上であれば、非劣性が証明されることになる。

その他の有効性の評価項目については、評価期間別（CS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間）及び評価期間全体として解析した。

本剤の定期補充療法中の生体内回収率を、各6ヵ月間のCS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間の終了時に求めて比較する。各6ヵ月間のCS/EP評価期間及びCS/ADJ評価期間における本剤の定期補充療法中の生体内回収率を比較するために、各評価期間別の生体内回収率、並びに前半及び後半の各評価期間の生体内回収率について6ヵ月間ごとの標本統計量を名目投与量及び実際の投与量でそれぞれ示した。また、個々の被験者の各評価期間の開始時と終了時の生体内回収率及びその平均値を求めた。

手術（大手術／小手術）を受けた被験者については、FⅧ使用量について手術前から手術後まで測定時期ごとの一覧表にして示した。また、止血に要した治験薬の投与量、輸血量、手術時出血量、並びに執刀医又は治験責任医師による止血効果の評価について一覧表にして示した。

安全性の解析

いずれの試験においてもFⅧインヒビター陽性であった被験者が認められなかったことから、本剤投与に伴うインヒビターの発生に関する併合解析は行わなかった。HSP-70及びBHK/HCPに対する抗体の産生に関する併合解析の結果は2.7.4.3.2に記載した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 被験者の背景

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

2.7.6.3.2.1.1.1 有効性の主要解析及び全般的解析対象集団

定期補充療法を受けた被験者の内訳について、試験 12954、試験 14319 及び両試験を併合した結果を表 2.7.6.3-1に示す。

2 つのピボタル試験（試験 12954 及び試験 14319）に合計 164 例が登録され、このうち 146 例（試験 12954：63 例、試験 14319：83 例）が各投与群に無作為割り付けされた（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/1）。試験 14319 において出血時補充療法群に割り付けられた 21 例については、本補遺の目的に関する評価に含めなかった。更に定期補充療法群に割り付けられた 125 例中 4 例（試験 12954：1 例、試験 14319：3 例）は、本剤の投与を 1 度も受けなかったために除外し、実際に本剤の定期補充療法を受けた 121 例（試験 12954：62 例、試験 14319：59 例）から併合解析に有効なデータを得た（表 2.7.6.3-1）。このうち 120 例は前後半の各 6 ヵ月間の評価期間をすべて終了した。試験 12954 のパート B を終了した 55 例が更に継続投与期間における本剤の投与を受け、このうち 43 例（78.2%）が継続投与期間を終了した。全体で 108／121 例（89.3%）が参加した各試験パートを完了した（試験 12954 のパート B のみ完了：6 例、試験 12954 の継続投与期間完了：43 例、試験 14319 完了：59 例）。13 例の未完了例（試験 12954 のパート B における中止例 1 例、継続投与期間における中止例 12 例）における主な中止理由は、試験 12954 の継続投与期間中に他の治験に参加したためであり、8／55 例（14.5%）が該当した。

表 2.7.6.3-1 有効性の主要解析及び全般的解析対象集団（ITT/SAF）

	Study 12954 N=62 n (%)	Study 14319 N=59 n (%)	Pooled N=121 n (%)
Number of subjects treated	62 (100.0)	59 (100.0)	121 (100.0)
Completed whole study [a]	49 (79.0)	59 (100.0)	108 (89.3)
Not completed whole study [a]	13 (21.0)	0 (0.0)	13 (10.7)
Primary reason:			
Starting another study	8 (12.9)	0 (0.0)	8 (6.6)
Withdrawal by subject	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (1.7)
Adverse event (AE)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Non-compliance with study drug	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Physician decision	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Subjects at start of 1st cross-over period	62 (100.0)	59 (100.0)	121 (100.0)
Completed 1st cross-over period	61 (98.4)	59 (100.0)	120 (99.2)
Terminated during 1st cross-over period	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Primary reason:			
Withdrawal by subject	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Subjects at start of 2nd cross-over period	61 (100.0)	59 (100.0)	120 (100.0)
Completed 2nd cross-over period	61 (100.0)	59 (100.0)	120 (100.0)
Terminated during 2nd cross-over period	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects at start of extension [b]	55 (100.0)	-	-
Completed extension	43 (78.2)	-	-
Terminated during extension	12 (21.8)	-	-
Primary reason:			
Starting another study	8 (14.5)	-	-
Adverse event (AE)	1 (1.8)	-	-
Non-compliance with study drug	1 (1.8)	-	-
Physician decision	1 (1.8)	-	-
Withdrawal by subject	1 (1.8)	-	-

a: Including extension part of Study 12954 for subjects who entered the extension.
b: Applicable in Study 12954 only.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/4

2.7.6.3.2.1.1.2 手術時の有効性解析対象集団

試験期間中に本剤を止血管理に用いた大手術又は小手術が、40 例の被験者で施行された（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/2）。その内訳は、試験 12954 のパート B 及び継続投与期間で 18 例、試験 12954 のパート C で 7 例、試験 14319 で 15 例であった。その他に 1 例が試験 12954 のパート C に登録されたが、スクリーニング不適格により手術は施行されなかった。

2.7.6.3.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

本剤の ITT 及び SAF は、いずれかの試験において定期補充療法群に無作為割り付けされた被験者 125 例のうち、本剤の投与を 1 回以上受けた 121 例である（試験 12954：62 例、試験 14319：59 例）（表 2.7.6.3-2）。全般的な有効性の解析及び有効性主要評価項目の補助的解析に ITT を用いた。PPS は、試験 12954 で重大な治験実施計画書違反が認められた 3 例を除いた 118 例であった（5.3.5.1.1 A62366/Section 8.2）。なお、SAF は本補遺において記述するいかなる解析にも用いなかった。

表 2.7.6.3-2 有効性の主要解析及び全般的解析対象集団（定期補充療法群に無作為割り付けされたすべての被験者）

Analysis set	Study 12954 N=63	Study 14319 N=62	Pooled N=125
ITT/SAF	62	59	121
PPS	59	59	118

ITT = Intent-to-treat, PPS = Per protocol set, SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/1

手術時の有効性解析対象集団（surgery set）は、いずれかの試験において本剤による止血管理のもと、実際に 1 回以上の大手術又は小手術を施行した 40 例であった（表 2.7.6.3-3）。小手術を受けた被験者は 32 例、大手術を受けた被験者は 13 例であり、このうち 5 例は小手術及び大手術の両方を受けた。

表 2.7.6.3-3 手術時の有効性評価に用いた解析対象集団（手術を受けたすべての被験者）

Analysis set	Study 12954 part B and extension N=18	Study 12954 part C N=7	Study 14319 N=15	Pooled N=40
Surgery set	18	7	15	40
Minor surgery	17	1	14	32
Major surgery	5	7	1	13 [a]

SID = Subject ID
Note: Five subjects underwent both minor and major surgery.
a: Actually, only 11 different subjects underwent major surgeries, because 1 subject in Study 12954 was enrolled for surgery in Part C 3 times (as SID 100010007, SID 100010009, and SID 100010010).
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/2

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

試験 12954、試験 14319 及び 2 つの試験の併合データの ITT における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性について表 2.7.6.3-4に、PPS におけるデータを 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/7 に示す。

併合解析に用いた ITT の人種は、白人 92／121 例（76.0%）、アジア人 23／121 例（19.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 5／121 例（4.1%）、その他 1／121 例（0.8%）であった。アジア人は試験 14319 にのみ含まれ、試験 14319 の定期補充療法群の 39.0%（23／59 例）を占めていた。

併合解析に用いた ITT の平均年齢は、30.3±12.0 歳（範囲：12～61 歳）であり、両試験でほぼ同様であった。また、小児（12～17 歳）の被験者が 18／121 例（14.9%）含まれた。ベースライン時の身長は 174.2±8.0cm（中央値：174.0cm）、体重は 71.10±16.41kg（68.30kg）、BMI は 23.40±4.72kg/m^2（23.35kg/m^2）であった。試験 12954 と比較して試験 14319 の被験者における体重及び BMI は全体的に低かった。これは試験 14319 の被験者にアジア人が多く含まれていたことだけでなく、試験 14319 の非アジア人被験者においても体重（66.42±13.61kg）及び BMI（21.61±4.23kg/m^2）が試験 12954 の被験者より低かったことに起因していた（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/10）。

また、PPS と ITT との違いは 3 例のみであり、PPS における人口統計学的特性及び他のベースライン特性もほぼ同様であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/7）。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（ITT）

	Study 12954 N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Race [n (%)]			
White (incl. Hispanic)	57 (91.9)	35 (59.3)	92 (76.0)
Black or African American	4 (6.5)	1 (1.7)	5 (4.1)
Asian	0 (0.0)	23 (39.0)	23 (19.0)
Other	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Region/ethnicity [n (%)]			
Asia	0 (0.0)	23 (39.0)	23 (19.0)
Non-Asia	62 (100.0)	36 (61.0)	98 (81.0)
Age (years)			
n	62	59	121
Mean ± SD	31.5 ± 12.7	29.0 ± 11.1	30.3 ± 12.0
Median	30.0	27.0	29.0
[Min; Max]	[12; 61]	[14; 59]	[12; 61]
Age group [n (%)]			
<18 years	10 (16.1)	8 (13.6)	18 (14.9)
≥ 18 years	52 (83.9)	51 (86.4)	103 (85.1)
Age group 2 [n (%)]			
<18 years	10 (16.1)	8 (13.6)	18 (14.9)
18 to <30 years	20 (32.3)	26 (44.1)	46 (38.0)
≥ 30 years	32 (51.6)	25 (42.4)	57 (47.1)
Baseline weight (kg)			
n	62	59	121
Mean ± SD	76.95 ± 17.14	64.95 ± 13.16	71.10 ± 16.41
Median	77.40	65.00	68.30
[Min; Max]	[39.0; 121.1]	[46.0; 98.0]	[39.0; 121.1]
Baseline height (cm)			
n	61	59	120
Mean ± SD	174.5 ± 8.5	174.0 ± 7.5	174.2 ± 8.0
Median	175.0	173.0	174.0
[Min; Max]	[148; 192]	[153; 190]	[148; 192]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	61	59	120
Mean ± SD	25.31 ± 4.65	21.42 ± 3.95	23.40 ± 4.72
Median	25.59	21.32	23.35
[Min; Max]	[16.2; 37.4]	[15.0; 30.9]	[15.0; 37.4]

BMI = Body mass index, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/6

手術群の有効性解析対象集団における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表2.7.6.3-5に示す。

この集団においても結果は ITT とほぼ同様であったが、この集団における小児被験者は 4／40 例（10.0%）であり、年齢の中央値（36.0 歳）は ITT における年齢の中央値（29.0 歳）と比較して 7 歳高かった。

表 2.7.6.3-5 人口統計学的特性及び他のベースライン特性（手術群の有効性解析対象集団）

	Study 12954 N = 25	Study 14319 N = 15	Pooled N = 40
Race [n (%)]			
White	23 (92.0)	6 (40.0)	29 (72.5)
Black or African American	2 (8.0)	3 (20.0)	5 (12.5)
Asian	0 (0.0)	6 (40.0)	6 (15.0)
Region/ethnicity [n (%)]			
Asia	0 (0.0)	6 (40.0)	6 (15.0)
Non-Asia	25 (100.0)	9 (60.0)	34 (85.0)
Age (years)			
n	25	15	40
Mean ± SD	37.0 ± 12.1	33.5 ± 14.7	35.7 ± 13.1
Median	37.0	33.0	36.0
[Min; Max]	[14; 61]	[15; 59]	[14; 61]
Age group [n (%)]			
<18 years	1 (4.0)	3 (20.0)	4 (10.0)
≥ 18 years	24 (96.0)	12 (80.0)	36 (90.0)
Age group 2 [n (%)]			
<18 years	1 (4.0)	3 (20.0)	4 (10.0)
18 - <30 years	5 (20.0)	4 (26.7)	9 (22.5)
≥ 30years	19 (76.0)	8 (53.3)	27 (67.5)
Baseline weight (kg)			
n	25	14	39
Mean ± SD	75.70 ± 14.42	67.41 ± 15.30	72.73 ± 15.09
Median	76.80	64.80	74.50
[Min; Max]	[46.0; 105.6]	[46.0; 90.3]	[46.0; 105.6]
Baseline height (cm)			
n	22	14	36
Mean ± SD	174.2 ± 6.8	177.4 ± 9.1	175.4 ± 7.8
Median	171.5	177.8	174.5
[Min; Max]	[163; 186]	[161;192]	[161; 192]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	22	14	36
Mean ± SD	25.46 ± 4.47	21.34 ± 4.01	23.86 ± 4.70
Median	25.87	22.18	24.63
[Min; Max]	[16.7; 33.0]	[15.0; 27.6]	[15.0; 33.0]

BMI = Body mass index, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/8

2.7.6.3.2.1.4 疾患特性

ITT におけるベースライン時の疾患特性の包括的な要約を表 2.7.6.3-6に、すべての要約統計量を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/11 に示す。

121 例すべての被験者はスクリーニング時の中央検査又は治験実施医療機関における測定で FⅧ活性値が 1％未満であり、重症血友病 A であることが確認された（5.3.5.3.1 PH-37290/Section 8.5.2）。

遺伝子解析に関する有効な結果が得られた 45 例における血友病の原因として、FⅧ遺伝子のイントロン 22 の逆位が 20 例（44.4%）、ミスセンス変異及び小欠失が各 2 例（4.4%）、その他の FⅧ遺伝子の欠損が 3 例（6.7%）で同定された。残る 18 例（40.0%）においては遺伝子の欠損は同定されなかった。

薬理ゲノム学的検査を実施した 43 例のうち、FⅧハプロタイプ H1 が 32 例（74.4%）、H2 が 9 例（20.9%）、その他のハプロタイプが 2 例（4.7%）で認められた。ハプロタイプ H1 は白人では 27／35 例（77.1%）、アジア人では 4／4 例（100.0%）、その他人種で 1／1 例（100.0%）で認められた。また、ハプロタイプ H2 は黒人又はアフリカ系アメリカ人の 2／3 例（66.7%）、白人 7／35 例（20.0%）で認められた。詳細については 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/16 に示す。

61 例（50.4%）の被験者が血友病 A の家族歴を有し、1 例（0.8%）が FⅧインヒビター発生の既往を有していた。重症血友病 A と診断された年齢は 1.78±2.85 歳（試験 12954：1.07±1.59 歳、試験 14319：2.51±3.60 歳）、治療を開始時の年齢は 2.62±3.66 歳（1.92±2.62 歳、3.30±4.36 歳）であった。

登録前の FⅧ製剤による治療は、遺伝子組換え型 FⅧ製剤が 72／121 例（59.5%）であった〔試験 12954：45／62 例（72.6%）、試験 14319：27／59 例（45.8%）〕。血漿由来 FⅧ製剤による治療は、46／121 例（38.0%）であった〔試験 12954：17／62 例（27.4%）、試験 14319：29／59 例（49.2%）〕。タイプ分類できない FⅧ製剤による治療が、試験 14319 でのみ 3／59 例（5.1%）行われた。

3 例を除くすべての被験者（118 例）には過去 1 年の間に出血の報告があり、これらの被験者における年間出血回数の平均値は 26.1±26.5 件（中央値：16.0 件）であった。

ベースライン時に 1 ヵ所以上の標的関節内出血が認められた被験者は 97／121 例（80.2%）であり、出血が認められた標的関節数の平均値は 2.1±1.9 個（中央値：2.0 個）であった。登録前の直近の血友病に対する治療は、試験 12954 では出血時補充療法及び定期補充療法であったのに対し、試験 14319 では出血時補充療法のみであった。このことにより、登録前の標的関節の年間出血回数は、両試験の被験者間で顕著な違いが認められた。全出血の年間出血回数は、試験 12954 で 11.5±15.1 回（中央値：5.5 回）、試験 14319 で 42.2±27.1 回（36.0 回）であった。関節内出血の年間出血回数の平均値は、試験 12954 で 8.0±11.9 回（3.5 回）、試験 14319 で 31.6±23.9 回（24.0 回）であった。標的関節のある被験者の割合は、試験 12954 で 71.0%、試験 14319 で 89.8%であった。標的関節数の平均値は、試験 12954 で 1.4±1.3 個（1.0 個）、試験 14319 では 2.9±2.1 個（2.5 個）であった。

68／121 例（56.2%）に C 型肝炎の病歴があり、9／121 例（7.4%）がヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染歴を有していた。両感染症の有病率は、試験 12954 で各々66.1%（41 例）及び 11.3%（7 例）、試験 14319 で各々45.8%（27／59 例）及び 3.4%（2／59 例）であり、両感染症ともに試験 12954 で有病率が高かった。

すべての被験者における CD4 細胞数はベースライン時に 200/μL 以上であった（最小値 360/μL）。

PPS 及び手術群の有効性解析対象集団におけるベースライン時の疾患特性（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/12 及び Table 14.1/13)も ITT と同様であった。年齢別（小児／成人）及び地域別（アジア人／非アジア人）の各部分集団における結果はそれぞれ 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/14 及び Table 14.1/15 に示す。

表 2.7.6.3-6 ベースラインの疾患特性（ITT）

	Study 12954 N = 62	Study14319 N = 59	Pooled N = 121
Gene mutation [n (%)]			
n	38 (100.0)	7 (100.0)	45 (100.0)
Intron 22 inversion	16 (42.1)	4 (57.1)	20 (44.4)
Missense mutation	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.4)
Small deletion	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.4)
Other	2 (5.3)	1 (14.3)	3 (6.7)
Not identified/assessable	16 (42.1)	2 (28.6)	18 (40.0)
Pharmacogenetic type [n (%)][a]			
n	29 (100.0)	14 (100.0)	43 (100.0)
H1	22 (75.9)	10 (71.4)	32 (74.4)
H2	5 (17.2)	4 (28.6)	9 (20.9)
other	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (4.7)
Family history of hemophilia [n (%)]			
No	29 (46.8)	29 (49.2)	58 (47.9)
Yes	32 (51.6)	29 (49.2)	61 (50.4)
Unknown	1 (1.6)	1 (1.7)	2 (1.7)
Family history of inhibitor [n (%)]			
No	56 (90.3)	56 (94.9)	112 (92.6)
Yes	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (2.5)
Unknown	3 (4.8)	3 (5.1)	6 (5.0)
Subject history of Inhibitor [n (%)]			
No	62 (100.0)	57 (96.6)	119 (98.3)
Yes	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
Unknown	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
Age at diagnosis (years)			
n	60	59	119
Mean ± SD	1.07 ± 1.59	2.51 ± 3.60	1.78 ± 2.85
Median	0.79	1.50	1.08
[Min; Max]	[0.0; 11.0]	[0.0; 21.9]	[0.0; 21.9]
Age at start of therapy (years)			
n	57	59	116
Mean ± SD	1.92 ± 2.62	3.30 ± 4.36	2.62 ± 3.66
Median	0.92	1.67	1.42
[Min; Max]	[0.0; 11.5]	[0.0; 21.9]	[0.0; 21.9]
Type of last prior FⅧ treatment [n (%)]			
rFⅧ	45 (72.6)	27 (45.8)	72 (59.5)
pdFⅧ	17 (27.4)	29 (49.2)	46 (38.0)
Not unique	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (2.5)
No. of bleeds in the last 12 months			
n	62	56	118
Mean ± SD	11.5 ± 15.1	42.2 ± 27.1	26.1 ± 26.5
Median	5.5	36.0	16.0
[Min; Max]	[0; 55]	[3; 106]	[0; 106]

表 2.7.6.3-6 ベースラインの疾患特性（ITT）（続き）

	Study 12954 N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Number of joint bleeds in the last 12 months			
n	62	56	118
Mean ± SD	8.0 ± 11.9	31.6 ± 23.9	19.2 ± 22.0
Median	3.5	24.0	10.0
[Min; Max]	[0; 55]	[2; 95]	[0; 95]
Target joint for bleeds [n (%)]			
N	62 (100.0)	59 (100.0)	121 (100.0)
missing	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
No	18 (29.0)	5 (8.5)	23 (19.0)
Yes	44 (71.0)	53 (89.8)	97 (80.2)
Number of target joints [n (%)]			
n	62 (100.0)	59 (100.0)	121 (100.0)
missing	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
0	18 (29.0)	5 (8.5)	23 (19.0)
1	20 (32.3)	16 (27.1)	36 (29.8)
2	13 (21.0)	8 (13.6)	21 (17.4)
3	7 (11.3)	9 (15.3)	16 (13.2)
4	2 (3.2)	5 (8.5)	7 (5.8)
5	2 (3.2)	4 (6.8)	6 (5.0)
6	0 (0.0)	9 (15.3)	9 (7.4)
7	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
8	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.8)
Number of target joints			
n	62	58	120
Mean ± SD	1.4 ± 1.3	2.9 ± 2.1	2.1 ± 1.9
Median	1.0	2.5	2.0
[Min; Max]	[0; 5]	[0; 8]	[0; 8]
Medical history of hepatitis C[b] [n (%)]			
No	21 (33.9)	32 (54.2)	53 (43.8)
Yes	41 (66.1)	27 (45.8)	68 (56.2)
Medical history of HIV[c] [n (%)]			
No	55 (88.7)	57 (96.6)	112 (92.6)
Yes	7 (11.3)	2 (3.4)	9 (7.4)
CD4 count at baseline			
n	62	59	121
Mean ± SD	805.6 ± 206.7	747.3 ± 294.7	777.1 ± 254.1
Median	796.0	698.0	729.0
[Min; Max]	[376; 1341]	[360; 1789]	[360; 1789]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, FⅧ = Factor Ⅷ; ; SD = Standard deviation

a: Percentage calculated manually, based on number of observations.

b: At least one of the terms "hepatitis C" or "chronic hepatitis C" was reported.

c: At least one of the terms "HIV infection" or "HIV test positive" was reported.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/11

2.7.6.3.2.1.5 前治療及び併用薬

本試験では抗出血薬の前治療を受けた被験者のみを組入れたため、すべての被験者が抗出血薬の投与を受けていた。

併合した全被験者の 10%以上（12 例以上）において、試験期間中に用いられた併用薬を解剖治療化学分類（ATC 分類）法により作用部位・薬効別に、表 2.7.6.3-7に示す。また、ITT 並びに PPS において投与されたすべての併用薬（継続・新規）については、5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/22、Table 14.1/23、Table 14.1/25 及び Table 14.1/26 に示す。ただし、1 つの薬剤が複数の ATC 分類項を有し、そのため同じ薬剤が複数の ATC 分類に重複して記載されていることがあるため、割合の解釈については注意が必要である。

試験期間中に併用薬を継続又は新規に投与開始した被験者は、98／121 例（81.0%）であった。併用薬のうち最も多く使用されたのは、抗出血薬（51／121 例、42.1%）及び鎮痛薬（50／121 例、41.3%）であった。抗出血薬として、小手術時の局所止血薬などの投与は可能とされた。

手術群の有効性解析対象集団では 32／40 例（80.0%）が 1 つ以上の併用薬を継続使用しており（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/24）、かつ、試験期間中に 1 つ以上の併用薬を新規に投与開始した（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/27）。

表 2.7.6.3-7 10%以上の被験者で使用された併用薬一覧（ITT）

ATC class Subclass (WHO-DD version 3q2005)	Study 12954 N = 62 n (%)	Study 14319 N = 59 n (%)	Pooled N = 121 n (%)
Any concomitant medication	**60 (96.8)**	**38 (64.4)**	**98 (81.0)**
Blood and blood forming organs	**49 (79.0)**	**8 (13.6)**	**57 (47.1)**
Antihemorrhagics [a]	46 (74.2)	5 (8.5)	51 (42.1)
Blood substitutes and perfusion solutions	12 (19.4)	1 (1.7)	13 (10.7)
Nervous system	**36 (58.1)**	**22 (37.3)**	**58 (47.9)**
Analgesics	34 (54.8)	16 (27.1)	50 (41.3)
Anesthetics	10 (16.1)	4 (6.8)	14 (11.6)
Psycholeptics	8 (12.9)	5 (8.5)	13 (10.7)
Alimentary tract and metabolism	**39 (62.9)**	**14 (23.7)**	**53 (43.8)**
Drugs for acid related disorders	11 (17.7)	7 (11.9)	18 (14.9)
Vitamins	15 (24.2)	2 (3.4)	17 (14.0)
Stomatological preparations	11 (17.7)	5 (8.5)	16 (13.2)
Antidiarrhea, intestinal antiinflammatory/ antiinfective agents	13 (21.0)	2 (3.4)	15 (12.4)
Antiinfectives for systemic use	**37 (59.7)**	**13 (22.0)**	**50 (41.3)**
Antibacterials for systemic use	31 (50.0)	9 (15.3)	40 (33.1)
Respiratory system	**32 (51.6)**	**12 (20.3)**	**44 (36.4)**
Throat preparations	13 (21.0)	6 (10.2)	19 (15.7)
Cough and cold preparations	10 (16.1)	7 (11.9)	17 (14.0)
Nasal preparations	15 (24.2)	2 (3.4)	17 (14.0)
Drugs for obstructive airway diseases	14 (22.6)	1 (1.7)	15 (12.4)
Antihistamines for systemic use	10 (16.1)	4 (6.8)	14 (11.6)
Sensory organs	**30 (48.4)**	**12 (20.3)**	**42 (34.7)**
Ophtalmologicals	28 (45.2)	12 (20.3)	40 (33.1)
Otologicals	13 (21.0)	2 (3.4)	15 (12.4)
Musculo-skeletal system	**30 (48.4)**	**11 (18.6)**	**41 (33.9)**
Antiinflammatory and antirheumatic products	28 (45.2)	10 (16.9)	38 (31.4)
Topical products for joint and muscular pain	19 (30.6)	9 (15.3)	28 (23.1)
Cardiovascular system	**24 (38.7)**	**12 (20.3)**	**36 (29.8)**
Cardiac therapy	16 (25.8)	6 (10.2)	22 (18.2)
Vasoprotectives	11 (17.7)	2 (3.4)	13 (10.7)
Dermatologicals	**24 (38.7)**	**5 (8.5)**	**29 (24.0)**
Corticosteroids, dermatological preparations	11 (17.7)	2 (3.4)	13 (10.7)
Genito-urinary system and sex hormones	**18 (29.0)**	**6 (10.2)**	**24 (19.8)**
Other gynecologicals	13 (21.0)	4 (6.8)	17 (14.0)
Various	**11 (17.7)**	**9 (15.3)**	**20 (16.5)**
All other therapeutic products	5 (8.1)	8 (13.6)	13 (10.7)

ITT = Intent-to-treat, WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary

Note: Multiple ATC codes per drug are possible, *ie*, the same drug may appear in more than 1 ATC class.
Sorted by frequencies of ATC classes and subclasses in the pooled group.

a: Treatment with local hemostatics, *eg*, for minor surgeries was allowed.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/22

2.7.6.3.2.1.6 病歴及び外科治療歴

ITT のうち 110／121 例（90.9%）は 1 つ以上の病歴を有していた。併合した全被験者におけるすべての病歴について、有病率が MedDRA の基本語で 5%以上（6 例以上）であった疾患を器官別大分類ごとに表 2.7.6.3-8に、すべての病歴の所見は 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/17 に示す。

有病率の高かった事象は血友病性関節症 65.3%（79／121 例）、慢性 C 型肝炎 30.6%（37／121 例）、C 型肝炎 28.9%（35／121 例）及び B 型肝炎 28.1%（34／121 例）であった（表 2.7.6.3-8）。肝炎ワクチン接種率は試験 12954 で顕著に高かったが、肝炎感染率は試験 14319 の方が低かった。

表 2.7.6.3-8 有病率 5%以上の病歴及び治療歴（ITT）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)	Study 12954 N = 62 n (%)	Study 14319 N = 59 n (%)	Pooled N = 121 n (%)
Any finding	55 (88.7)	55 (93.2)	110 (90.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (72.6)	53 (89.8)	98 (81.0)
Haemophilic arthropathy	33 (53.2)	46 (78.0)	79 (65.3)
Arthropathy	6 (9.7)	5 (8.5)	11 (9.1)
Synovitis	1 (1.6)	5 (8.5)	6 (5.0)
Infections and infestations	45 (72.6)	32 (54.2)	77 (63.6)
Chronic hepatitis C	19 (30.6)	18 (30.5)	37 (30.6)
Hepatitis C	22 (35.5)	13 (22.0)	35 (28.9)
Hepatitis B	21 (33.9)	13 (22.0)	34 (28.1)
HIV infection	4 (6.5)	2 (3.4)	6 (5.0)
Surgical and medical procedures	40 (64.5)	20 (33.9)	60 (49.6)
Hepatitis B immunization	25 (40.3)	6 (10.2)	31 (25.6)
Hepatitis A immunization	14 (22.6)	1 (1.7)	15 (12.4)
Knee arthroplasty	10 (16.1)	4 (6.8)	14 (11.6)
Synovectomy	6 (9.7)	7 (11.9)	13 (10.7)
Investigations	18 (29.0)	3 (5.1)	21 (17.4)
Crystal urine present	9 (14.5)	0 (0.0)	9 (7.4)
Blood and lymphatic system disorders	11 (17.7)	6 (10.2)	17 (14.0)
Splenomegaly	6 (9.7)	0 (0.0)	6 (5.0)
Vascular disorders	10 (16.1)	4 (6.8)	14 (11.6)
Hypertension	9 (14.5)	4 (6.8)	13 (10.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (16.1)	1 (1.7)	11 (9.1)
Asthma	7 (11.3)	0 (0.0)	7 (5.8)

ITT = Intent-to-treat, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Note: Sorted by frequencies in primary system organ classes in the pooled group.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/17

手術群の有効性解析対象集団における病歴は、MedDRA の器官別大分類ごとに 5.3.5.3.1 PH-37290/Table.14.1/19 に示す。

手術を施行された 40 例の被験者は、全例が 1 つ以上の病歴を有していた。MedDRA の基本語で 10 例以上の被験者が有していた疾患は、血友病性関節症 31 例（77.5%）、慢性 C 型肝炎 15 例（37.5%）、C 型肝炎 14 例（35.0%）、B 型肝炎 12 例（30.0%）及び B 型肝炎免疫 14 例（35.0%）であった。

年齢別（小児／成人）、地域別（アジア人／非アジア人）の各部分集団における結果はそれぞれ 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/20 及び Table 14.1/21 に示す。

2.7.6.3.2.1.7 投薬状況

治験薬の投与状況については被験者が EPD に記載し、治験実施医療機関において定期的に確認した。試験 12954 のパート B において、1 例（被験者 12954/240030002）の服薬不遵守により早期に治験を中止した（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.1/3）。更に、他の 2 例に投与量に関する不遵守があったことより、これら 3 例を PPS から除外した（5.3.5.1.1 A62366/Section 8.2）。試験 14319 で定期補充療法群に割り付けられた被験者には治験実施計画書の不遵守は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-37042/Section 8.2）。

2.7.6.3.2.1.7.1 1年目の曝露状況

PPS における各期間ごとの 1 年目の曝露状況に関する要約を表 2.7.6.3-9に、曝露状況の詳細及び被験者ごとの投与量については 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/23 及び Table 14.2.1/25 に示す。また、ITT における結果については Table 14.2.1/24 及び Table 14.2.1/26 示す。

本補遺における主要目的、すなわち、本剤による定期補充療法における推定年間出血率について、CS/ADJ に基づく投与量と CS/EP に基づく投与量で本剤を投与した場合を比較し、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検証するために、試験 12954 のパート B 及び試験 14319 のデータを併合して評価した。なお、試験 12954 の継続投与期間のデータは除外した。

PPS での累積曝露期間の平均は、CS/EP 評価期間で 70.8±12.6 日（中央値：75.0 日）、CS/ADJ 評価期間で 71.3±13.0 日（76.0 日）であり、両評価期間でほぼ同様であった。両評価期間を併せた累積曝露期間の合計は 16,773 日（CS/EP 評価期間 8,355 日、CS/ADJ 評価期間 8,418 日）であった。

1 回投与量（表示用量による投与量：名目投与量）は両評価期間で極めて類似していた（中央値：CS/EP 評価期間 162.00kIU、CS/ADJ 評価期間 166.26kIU）。しかし、CS/EP に基づいて算出した実際の投与量は、CS/EP 評価期間と比較して CS/ADJ 評価期間で約 20%多かった（CS/EP 評価期間 167.82kIU、CS/ADJ 評価期間 210.94kIU）。したがって、非劣性の解析においては 2 つの評価期間の力価の比である（CS/ADJ:CS/EP）1.23、すなわちこの約 20%の差を考慮して評価した。

表 2.7.6.3-9　各評価期間における1年目の被験者の曝露状況（PPS）

	CS / EP N = 118	CS / ADJ N = 118	Combined N = 118
Number of days in period			
Mean ± SD	182.9 ± 9.1	183.1 ± 7.7	365.9 ± 7.6
Median	182.6	183.0	365.0
[Min; Max]	[161.6; 239.9]	[166.0; 200.9]	[348.0; 412.9]
Exposure days in period			
Mean ± SD	70.8 ± 12.6	71.3 ± 13.0	142.1 ± 24.6
Median	75.0	76.0	155.0
[Min; Max]	[50; 102]	[49; 100]	[103; 187]
Sum	8,355	8,418	16,773
Exposure days (categorical)			
<50	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
50 - <100	117 (99.2)	115 (97.5)	0 (0.0)
≥ 100	1 (0.8)	1 (0.8)	118 (100.0)
Total number of injections [n]			
Mean ± SD	71.2 ± 12.7	72.2 ± 14.0	143.4 ± 25.4
Median	75.5	76.0	155.5
[Min; Max]	[50; 102]	[49; 123]	[103; 207]
Sum	8,401	8,515	16,916
Nominal total dose [kIU] [a]			
Mean ± SD	166.38 ± 55.28	168.87 ± 58.78	335.25 ± 111.98
Median	162.00	166.26	327.95
[Min; Max]	[59.00; 301.00]	[56.29; 315.27]	[115.29; 592.09]
Sum	19,633.11	19,926.53	39,559.64
Nominal dose per kg per injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.84 ± 5.97	32.83 ± 5.78	32.84 ± 5.81
Median	31.60	31.77	31.31
[Min; Max]	[19.7; 46.5]	[19.3; 42.9]	[19.5; 43.4]
Nominal annual dose per kg [IU/kg/year]			
Mean ± SD	4,719.45 ± 1,318.43	4,767.98 ± 1,334.78	4,743.87 ± 1,307.18
Median	4,828.75	4,833.19	4,862.79
[Min; Max]	[2,165.1; 7,390.9]	[2,156.0; 8,929.8]	[2,199.1; 7,785.6]
Actual total dose [kIU] [b]			
Mean ± SD	173.20 ± 57.77	216.03 ± 75.53	389.22 ± 130.90
Median	167.82	210.94	376.85
[Min; Max]	[59.32; 313.99]	[72.10; 400.85]	[131.42; 693.30]
Sum	20,437.16	25,491.30	45,928.45
Actual dose per kg per injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	34.23 ± 6.55	41.98 ± 7.46	38.13 ± 6.89
Median	33.02	40.63	36.41
[Min; Max]	[19.1; 48.4]	[25.0; 56.5]	[22.1; 51.6]

表 2.7.6.3-9 各評価期間における1年目の被験者の曝露状況（PPS）（続き）

	CS / EP N = 118	CS / ADJ N = 118	Combined N = 118
Actual annual dose per kg [IU/kg/year]			
Mean ± SD	4,919.01 ± 1,400.30	6,098.29 ± 1,714.02	5,509.02 ± 1,533.83
Median	5,022.70	6,118.58	5,625.84
[Min; Max]	[2,166.7; 7,704.5]	[2,761.6; 11,350.3]	[2,527.9; 9,203.2]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: The exposure data include all injections, ie, those for prophylaxis, bleeds, surgery, and injections with missing or other reasons.
a: Nominal dose refers to the labeled dose which reflects the chromogenic assay based potency /dosing in the CS/EP period and the one-stage adjusted potency/dosing in the CS/ADJ period.
b: Actual dose is the dosing based on chromogenic assay potency in both periods.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/23, Table 14.2.1/25

2.7.6.3.2.1.7.2 全般的な曝露状況

ITTにおける試験ごとの全般的な曝露状況の要約を表 2.7.6.3-10に示す。

試験 12954 及び試験 14319 における全般的な曝露状況の解析には、CS/EP に基づく投与量のみを投与した1年間の継続投与期間のデータも含まれた。

ITT の 121 例に対し、累積 62,161 日間の試験期間中（中央値：372.4 日）、31.19IU/kg の名目投与量（中央値）で合計 24,660 回の本剤投与が行われた。曝露日数は、試験 12954 の 1 例を除き、すべての被験者において累積 100 日以上（試験 12954：304.5 日、試験 14319：153.0 日、試験 12954 と試験 14319 の併合：163.0 日）であった。

定期補充療法と出血時の投与の1回投与量（名目投与量）は 31.23IU/kg 及び 30.08IU/kg であり、いずれの投与時もほぼ同様であった。

表 2.7.6.3-10 全般的な曝露状況（ITT）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Exposure time [days]			
Mean ± SD	654.2 ± 143.8	366.1 ± 4.9	513.7 ± 177.3
Median	728.6	365.6	372.4
[Min; Max]	[92.4; 749.4]	[350.4; 374.5]	[92.4; 749.4]
Sum	40,562	21,599	62,161
Exposure days			
Mean ± SD	261.2 ± 74.8	138.6 ± 25.7	201.4 ± 83.4
Median	304.5	153.0	163.0
[Min; Max]	[25; 355]	[103; 187]	[25; 355]
Sum	16,196	8,175	24,371
Exposure days (categorical)			
<50	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
50 - <100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 100	61 (98.4)	59 (100.0)	120 (99.2)

表 2.7.6.3-10 全般的な曝露状況（ITT）（続き）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Total number of injections [n]			
Mean ± SD	265.1 ± 77.9	139.4 ± 25.9	203.8 ± 86.0
Median	306.0	153.0	164.0
[Min; Max]	[25; 424]	[103; 187]	[25; 424]
Sum	16,436	8,224	24,660
Nominal total dose [kIU] [a]			
Mean ± SD	662.51 ± 260.24	300.51 ± 105.94	486.00 ± 269.93
Median	660.99	290.36	410.97
[Min; Max]	[95.99; 1,317.61]	[136.41; 536.66]	[95.99; 1,317.61]
Sum	41.075.43	17,730.37	58,805.80
Nominal dose per kg per injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.75 ± 6.10	32.63 ± 5.66	32.69 ± 5.87
Median	31.17	31.22	31.19
[Min; Max]	[19.2; 42.9]	[20.7; 42.3]	[19.2; 42.9]
Nominal dose per kg per injection for prophylaxis [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	32.55 ± 6.13	32.78 ± 5.67	32.66 ± 5.88
Median	31.00	31.69	31.23
[Min; Max]	[19.1; 44.0]	[20.7; 42.1]	[19.1; 44.0]
Nominal dose per kg per injection for bleeds [IU/kg/injection]			
n	48	43	91
Mean ± SD	34.22 ± 10.78	29.64 ± 6.86	32.06 ± 9.37
Median	31.62	29.41	30.08
[Min; Max]	[13.5; 67.4]	[18.7; 49.4]	[13.5; 67.4]
Nominal annual dose per kg [IU/kg/year]			
Mean ± SD	4,810.08 ± 1,253.81	4,621.39 ± 1,420.63	4,718.08 ± 1,335.49
Median	4,808.20	4,783.24	4,807.25
[Min; Max]	[2,046.7; 8,121.3]	[2,304.5; 6,737.5]	[2,046.7; 8,121.3]
Actual total dose [kIU] [b]			
Mean ± SD	726.29 ± 278.83	349.27 ± 122.94	542.45 ± 287.46
Median	701.11	331.97	471.79
[Min; Max]	[102.38; 1,299.34]	[157.29; 620.0]	[102.38; 1,299.34]
Sum	45,030.06	20,606.88	65,636.94
Actual dose per kg per injection [IU/kg/injection]			
Mean ± SD	36.04 ± 6.93	37.93 ± 6.55	36.96 ± 6.79
Median	34.59	36.21	35.88
[Min; Max]	[20.9; 48.1]	[24.0; 49.4]	[20.9; 49.4]

表 2.7.6.3-10 全般的な曝露状況（ITT）（続き）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Actual annual dose per kg [IU/kg/year]			
Mean ± SD	5,285.32 ± 1,352.50	5,372.59 ± 1,649.88	5,327.87 ± 1,499.16
Median	5,247.11	5,566.35	5,316.70
[Min; Max]	[2,226.1; 8,202.3]	[2,691.9; 7,872.3]	[2,226.1; 8,202.3]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: The exposure data include all injections, *ie*, those for prophylaxis, bleeds, surgery, and injections with missing or other reasons.
a: Nominal dose refers to the labeled dose which reflects the chromogenic assay based potency/dosing in the CS/EP period and the one-stage adjusted potency/dosing in the CS/ADJ period.
b: Actual dose is the dosing based on chromogenic assay potency in both periods.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/7, Table 14.2.2/10, Table 14.2.2/13, Table 14.2.2/16

小児／成人、及びアジア人／非アジア人の各部分集団における全般的な曝露状況及び被験者当たりの投与量についての詳細を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/8、14.2.2/9、14.2.2/11 及び 14.2.2/12 に示す。

全体で合計 24,660 回の本剤の投与のうち、小児被験者 18 例への投与回数は 3,647 回であった。被験者当たりの平均投与回数及び平均投与量のいずれにおいても、小児／成人及びアジア人／非アジア人の部分集団において両集団の間に意味のある差は認められなかった。

2.7.6.3.2.1.7.3 大手術/小手術における本剤投与量

手術 1 件当たりの本剤投与の要約を表 2.7.6.3-11に、投与に関する詳細を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/4 に示す。

13 件の大手術時（試験 12954 で 12 件、試験 14319 で 1 件）の止血管理のために実施した本剤の投与回数は合計 370 回（手術後の追加投与を含む）であった。手術 1 件当たりの投与回数の平均値は 28.5±17.6 回、中央値は 25.0 回、手術 1 件当たりの名目投与量の平均値は 71.17±52.67kIU（体重当たり 801.13IU/kg）であった。しかし、手術の種類及び治験実施医療機関の標準治療の違いなどにより、投与量の範囲は 5.0～180.5kIU（体重当たり 62.5～2,420.0IU/kg)と大きな幅があった。

手術当日の投与量の平均値は 8.33±3.32kIU（中央値：7.0kIU）、体重あたり 114.25±49.70IU/kg（107.50IU/kg）、投与回数の平均値は 2.4±0.9 回（2 回）であり、これにより迅速な止血管理が行われた。

小手術時の投与量については、大手術と比較して大幅に少なかった。46 件の小手術時（試験 12954 で 26 件、試験 14319 で 20 件）の止血管理のために実施した本剤の投与回数は合計 310 回であった。手術 1 件当たりの投与回数の平均値は 6.7±10.5 回（中央値：2.5 回）、手術 1 件当たりの名目投与量の平均値は 18.3±40.3kIU（7.5kIU）及び体重当たり 257.91±514.66IU/kg（102.67IU/kg)であった。手術 1 件当たりの投与回数及び投与量の平均値と中央値に大きな偏りが見られたが、その要因として、3 件の小手術においては本剤の手術時の追加投与は行われず、

また、1 件の小手術（先に施行した大手術後の傷口縫合）においては手術後に合計 58 回の追加投与が行われたことが考えられる（2.7.6.3.2.2.2.5.1参照）。

手術当日の止血管理のために実施した本剤の投与回数の平均値は 1.4±0.8 回（中央値：1.0 回）、名目投与量の平均値は 3.79±2.59kIU（3.4kIU）及び体重当たり 53.53±34.19IU/kg（47.42IU/kg）であった。

小手術の種類は試験 12954 及び試験 14319 で類似しており（表 2.7.6.3-20）、また、手術当日の投与量は両試験でほぼ同様であったが、試験 12954 と比較して試験 14319 の被験者は手術 1 件当たりの投与回数がより多かった（5.9±12.3 回、7.8±7.9 回）。そのため、手術 1 件当たりの名目投与量が多くなった（284.48±662.40IU/kg、223.37±218.61IU/kg）（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/4）。

表 2.7.6.3-11 大手術/小手術における本剤投与（手術時の有効性解析対象集団）

	Major surgery N = 13	Minor surgery N = 46
Number of all injections for surgery		
n	13	46
Mean ± SD	28.5 ± 17.6	6.7 ± 10.5
Median	25.0	2.5
[Min; Max]	[1; 54]	[0; 62]
Sum	370	310
Total nominal dose for surgery [kIU]		
n	13	46
Mean ± SD	71.17 ± 52.67	18.3 ± 40.3
Median	56.0	7.5
[Min; Max]	[5.0; 180.5]	[0.0; 273.0] [a]
Sum	925.20	840.87
Nominal dose for surgery [IU/kg]		
n	13	46
Mean ± SD	988.47 ± 760.98	257.91 ± 514.66
Median	801.13	102.67
[Min; Max]	[62.5; 2,420.0]	[0.0; 3,412.5] [a]
Sum	12,850.06	11,863.89
Number of injections on the day of surgery		
n	13	46
Mean ± SD	2.4 ± 0.9	1.4 ± 0.8
Median	2.0	1.0
[Min; Max]	[1; 4]	[0; 3]
Sum	31	64
Total nominal dose on the day of surgery [kIU]		
n	13	46
Mean ± SD	8.33 ± 3.32	3.79 ± 2.59
Median	7.0	3.4
[Min; Max]	[5.0; 15.4]	[0.0; 13.0]
Nominal dose on the day of surgery [IU/kg]		
n	13	46
Mean ± SD	114.25 ± 49.70	53.53 ± 34.19
Median	107.50	47.42
[Min; Max]	[59.5; 207.3]	[0.0; 162.5]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: Nominal dose reflects labeled dose and depended on period (CS/EP or CS/ADJ).
a: The minimum value of 0 is due to the 3 surgeries for which no surgery-specific injections were documented. The maximum value is due to the reported 91 injections for 5 minor surgeries in a subject with a preceding major surgery (compartment syndrome splitting). These injections may also be seen as follow-up injections for the major surgery.
Source: 5.3.5.3.1 PH 37290/Table 14.2.3/4

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 有効性主要評価項目

本補遺では、定期補充療法を受けた 121 例（試験 12954：62 例、試験 14319 試験：59 例）すべてを ITT とした。CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間の両方のデータを有し、重大な治験実施計画書違反が認められなかった 118 例を PPS とした。

本補遺における主要目的は、本剤による定期補充療法における推定年間出血率について、CS/ADJ に基づく投与量と CS/EP に基づく投与量を比較し、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検証することである。有効性の主要評価項目は、各期間の全出血（自然出血、外傷性出血、無処置の出血、原因不明の出血）の推定年間出血率であった。この目的に基づき、いずれかの試験において、CS/ADJ 及び CS/EP 評価期間のいずれにおいても全出血の推定年間出血率が得られた被験者について、同一被験者内の出血率の差を求め、この差についてホッジス・レーマン推定量（中央値）を用いて、片側 95%検定の信頼区間を算出した。

これらの主要解析は PPS（118 例）で実施すると共に、補助的情報を得るために ITT（121 例）における解析も実施した。ITT は主としてその他の全般的な有効性評価項目の解析に用いた。

両試験を併せた PPS における推定年間出血率の中央値は CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間共に 1.98 回/年であった（平均値はそれぞれ 4.37±6.79 回/年、4.36±6.42 回/年）（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/7)。

ITT 及び PPS での CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における全出血の推定年間出血率の差についての非劣性解析の結果を表 2.7.6.3-12に示す。

PPS における両評価期間の推定年間出血率の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）のホッジス・レーマン推定量（中央値）は－0.012 回/年、片側 95%信頼区間下限は－1.038 回/年であった。このことから、下限は前もって規定した非劣性の限界値の「－1.5 回/年」を明らかに上回り、CS/ADJ に基づく投与に対する CS/ES に基づく投与の非劣性が統計学的に証明された。

ITT において同じ解析を行った場合の推定年間出血率の差のホッジス・レーマン推定量（中央値）は 0.011 回/年、片側 95%信頼区間下限は－0.972 回/年であり、主要解析の結果を裏付けるものであった。

追加的に算出した両側 95%信頼区間の結果からも、両評価期間における推定年間出血率に関して意味のある差は示されなかった。

表 2.7.6.3-12 CS/ADJ 評価期間と CS/EP 評価期間における全出血の推定年間出血率の差：非劣性検証[a]

	PPS N = 118	ITT N = 121
Median difference (Hodges-Lehmann estimate)	-0.012	0.011
Lower limit of the 1-sided 95% confidence interval	**-1.038**	-0.972
2-sided 95% confidence interval	[-1.232; 1.066]	[-1.089; 1.166]

ITT = Intent-to-treat, PPS = Per protocol set
Note: The primary result of the non-inferiority testing is the 1-sided 95% confidence interval for the difference in the PP population (printed in bold).
Non-inferiority margin = -1.5 bleeds/year.
a: Difference = Prophylaxis CS/ADJ - prophylaxis CS/EP.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/2, Table 14.2.1/3, Table 14.2.1/4.

標準的な標本統計量では、PPS における両評価期間の推定年間出血率の差（CS/ADJ 評価期間－CS/EP 評価期間）の平均値は、試験 12954 では 0.31 回/年、試験 14319 では－0.40 回/年、併合データでは－0.05 回/年であった。また、中央値は各試験及び併合データすべてにおいて 0.00 回/年であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/5）。

2.7.6.3.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.6.3.2.2.2.1 出血の種類別推定年間出血率

各試験における評価期間別（CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間）及び併合データについて、ITT における推定年間出血率を表 2.7.6.3-13に、PPS における推定年間出血率を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/5 及び Table 14.2.1/7 に示す。

併合データにおける全出血の推定年間出血率は 4.35±6.04 回/年（中央値：1.98 回/年）であった。推定年間出血率の試験別の比較では、週 2 回投与群を含む試験 14319（1.98 回/年）の方が、試験 12954（1.03 回/年）よりも高かった。したがって、推定年間出血率は、試験 12954 よりも試験 14319 及び併合データで高かった。多くの出血は自然出血（441／669 件、65.9%）であったが（表 2.7.6.3-15）、各 6 ヵ月の両評価期間における自然出血の出血回数は各 0 回（中央値）、1 年間の観察期間では 1 回であった。ほとんどの出血（566／687 件、82.4%）は関節内出血であった（両試験の併合データの中央値：1.86 回／年）。

全出血、自然出血、外傷性出血、及び関節内出血の各推定年間出血率について、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間における差（中央値）はすべてにおいて 0.00 であり、推定年間出血率に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.6.3-13 試験 12954（パート B）及び試験 14319 における各出血率の要約（ITT）

	Study 12954 N = 62	Study14319 N = 59	Pooled N = 121
Number of total bleeds per year			
Combined [a]: n	62	59	121
Mean ± SD	3.79 ± 5.21	4.94 ± 6.81	4.35 ± 6.04
Median	1.03	1.98	1.98
[Q1; Q3]	[0.00; 5.09]	[0.00; 7.03]	[0.00; 6.13]
CS/EP period: n	62	59	121
Mean ± SD	3.46 ± 5.28	5.11 ± 7.95	4.26 ± 6.74
Median	1.91	2.03	1.96
[Q1; Q3]	[0.00; 4.37]	[0.00; 6.78]	[0.00; 5.90]
CS/ADJ period:n	61	59	120
Mean ± SD	4.11 ± 6.17	4.77 ± 6.79	4.44 ± 6.46
Median	1.88	2.00	1.98
[Q1; Q3]	[0.00; 7.34]	[0.00; 7.78]	[0.00; 7.36]
Difference [b]: n	61	59	120
Mean ± SD	0.60 ± 4.81	-0.40 ± 5.78	0.11 ± 5.31
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[-1.91; 2.09]	[-3.14; 1.95]	[-2.00; 2.00]
Number of spontaneous bleeds per year			
Combined [a]: n	62	59	121
Mean ± SD	2.46 ± 3.50	3.52 ± 6.05	2.98 ± 4.92
Median	1.01	0.99	1.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.94]	[0.00; 4.03]	[0.00; 3.95]
CS/EP period: n	62	59	121
Mean ± SD	2.04 ± 3.62	3.40 ± 6.93	2.71 ± 5.51
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.04]	[0.00; 3.94]	[0.00; 3.85]
CS/ADJ period:n	61	59	120
Mean ± SD	2.85 ± 4.61	3.65 ± 6.35	3.24 ± 5.53
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.93]	[0.00; 3.89]	[0.00; 3.91]
Difference [b]: n	61	59	120
Mean ± SD	0.77 ± 4.51	0.25 ± 5.49	0.51 ± 5.00
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[-0.43; 1.98]	[-1.65; 1.71]	[-0.88; 1.96]

表 2.7.6.3-13 試験 12954（パート B）及び試験 14319 における各出血率の要約（ITT）（続き）

	Study 12954 N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Number of trauma bleeds per year			
Combined [a]: n	62	59	121
Mean ± SD	1.27 ± 3.57	1.25 ± 2.28	1.26 ± 3.00
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.00]	[0.00; 1.98]	[0.00; 1.02]
CS/EP period: n	62	59	121
Mean ± SD	1.29 ± 3.47	1.57 ± 3.44	1.43 ± 3.44
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 2.01]	[0.00; 1.95]
CS/ADJ period:n	61	59	120
Mean ± SD	1.26 ± 4.04	0.93 ± 1.71	1.10 ± 3.11
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 1.94]	[0.00; 0.00]
Difference [b]: n	61	59	120
Mean ± SD	-0.05 ± 2.37	-0.64 ± 3.06	-0.34 ± 2.73
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[-1.66; 0.00]	[0.00; 0.00]
Number of joint bleeds per year			
Combined [a]: n	62	59	121
Mean ± SD	3.07 ± 4.66	4.30 ± 6.52	3.67 ± 5.65
Median	1.04	1.97	1.86
[Q1; Q3]	[0.00; 3.00]	[0.00; 6.03]	[0.00; 4.86]
CS/EP period: n	62	59	121
Mean ± SD	2.79 ± 4.96	4.36 ± 7.65	3.56 ± 6.43
Median	0.00	1.95	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.93]	[0.00; 5.61]	[0.00; 4.01]
CS/ADJ period:n	61	59	120
Mean ± SD	3.33 ± 5.41	4.24 ± 6.42	3.78 ± 5.92
Median	1.78	1.95	1.90
[Q1; Q3]	[0.00; 4.01]	[0.00; 5.84]	[0.00; 4.83]
Difference [b]: n	61	59	120
Mean ± SD	0.49 ± 4.63	-0.12 ± 5.46	0.19 ± 5.05
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[-1.90; 1.98]	[-1.98; 0.63]	[-1.96; 1.97]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Total bleeds include spontaneous bleeds, trauma bleeds, untreated bleeds and bleeds for which this information is missing. Bleeds with reason for injection other are excluded. However, such bleeds are included in the number of joint bleeds.

a: Combined data from CS/EP and CS/ADJ periods.

b: Difference in the annualized bleeding rates between the CS/ADJ minus the CS/EP periods.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/6, Table 14.2.1/8

ITT における試験 12954 の継続投与期間のデータを含めて算出した推定年間出血率の要約を表 2.7.6.3-14に、詳細は 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/1 に示す。

継続投与期間のデータを含まない場合に認められた推定年間出血率（中央値）の差（試験 12954 で 1.03 回/年、試験 14319 で 1.98 回/年）は、試験 12954 の継続投与期間のデータを含めて算出した場合には認められなかった（試験 12954、試験 14319 ともに 1.98 回/年）（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-14 試験 12954（パート B＋継続投与期間）及び試験 14319 における各出血率の要約（ITT）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 62	Study 14319 N = 59	Pooled N = 121
Number of total bleeds per year			
n	62	59	121
Mean ± SD	3.41 ± 4.41	4.94 ± 6.81	4.16 ± 5.73
Median	1.98	1.98	1.98
[Q1; Q3]	[0.50; 4.52]	[0.00; 7.03]	[0.50; 5.50]
Number of spontaneous bleeds per year			
n	62	59	121
Mean ± SD	2.08 ± 2.94	3.52 ± 6.05	2.78 ± 4.75
Median	1.00	0.99	0.99
[Q1; Q3]	[0.00; 2.49]	[0.00; 4.03]	[0.00; 3.34]
Number of trauma bleeds per year			
n	62	59	121
Mean ± SD	1.26 ± 3.01	1.25 ± 2.28	1.26 ± 2.67
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.05]	[0.00; 1.98]	[0.00; 1.49]
Number of joint bleeds per year			
n	62	59	121
Mean ± SD	2.73 ± 3.88	4.30 ± 6.52	3.50 ± 5.37
Median	1.25	1.97	1.64
[Q1; Q3]	[0.49; 3.46]	[0.00; 6.03]	[0.00; 4.09]

ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
Note: Total bleeds include spontaneous bleeds, trauma bleeds, untreated bleeds and bleeds for which this information is missing. Bleeds with reason for injection other are excluded. However, such bleeds are included in the number of joint bleeds.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/1

小児／成人、及びアジア人／非アジア人の部分集団における解析についてはそれぞれ 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/2 及び Table 14.2.2/3 に示す。

これらの部分集団解析では新たな所見は認められなかった。成人被験者と比較して小児被験者では外傷性出血が多く、自然出血が少なかったこと以外は、ITT の各部分集団における推定年間出血率は全般的にほぼ同様であった。

2.7.6.3.2.2.2.2 出血の特徴

ITT における出血の特徴について、試験 12954（パート B 及び継続投与期間）、試験 14319 及び併合データを表 2.7.6.3-15に示す。また、試験 12954 の継続投与期間を除外したデータについては試験別、評価期間別（CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間）に 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/9 に示す。

EPD に記録された出血に関するデータによると、両試験における定期補充療法期間に 687 件〔試験 12954（パート B 及び継続投与期間の 2 年間）で 394 件、試験 14319（1 年間）で 293 件）〕の出血が発現した。原因不明の出血 18 件を除く 669 件の出血のうち、初回投与の理由が自然出血であったのは 441 件（65.9%）であり、その割合は試験 12954（232／386 件、60.1%）と比較して試験 14319（209／283 件、73.9%）で高かった。その他に、外傷性出血 223／669 件（33.3%）、「その他の理由」が 5／669 件（0.7%）であった。「その他の理由」で投与を受けた被験者の一覧を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/19 に示す。ただし、一覧には 6 例が記載されているが、試験 14319 の 1 例（被験者 14319/890020001）については出血に関する詳細な情報が欠落していたため、この被験者における事象は出血の特徴の解析からは除外した。

全出血 687 件中、関節内出血 566 件（82.4%）、次いで筋肉内出血 58 件（8.4%）、皮膚又は粘膜出血 35 件（5.1%）、内出血 3 件（0.4%）が認められた。その他の部位の出血は 25 件（3.6%）であった。重症度データが得られなかった 1 件を除く 686 件の出血のうち、310 件（45.2%）は軽度、294 件（42.9%）は中等度、82 件（12.0%）は高度に分類された。高度に分類された出血はいずれの試験においても全出血の約 10%であった〔試験 12954：49／393 件（12.5%）、試験 14319：33／293 件（11.3%）〕。中等度と分類された出血の割合は、試験 12954（154／393 件、39.2%）と比較して試験 14319（140／293 件、47.8%）で高かった。

また、試験 12954 の継続投与期間を除外したデータにおいて、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間における出血の特徴に意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/9）。

表 2.7.6.3-15 出血の特徴（ITT）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 394	Study 14319 N = 293	Pooled N = 687
Bleeding type [n (%)]			
Missing	8	10	18
n	386 (100.0)	283 (100.0)	669 (100.0)
Spontaneous bleed	232 (60.1)	209 (73.9)	441 (65.9)
Trauma bleed	149 (38.6)	74 (26.1)	223 (33.3)
Other	5 (1.3)	0 (0.0)	5 (0.7)
Bleeding site [n (%)]			
n	394 (100.0)	293 (100.0)	687 (100.0)
Joint	311 (78.9)	255 (87.0)	566 (82.4)
Muscle	34 (8.6)	24 (8.2)	58 (8.4)
Skin/mucosa	25 (6.3)	10 (3.4)	35 (5.1)
Internal	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.4)
Other	23 (5.8)	2 (0.7)	25 (3.6)
Bleeding severity [n (%)]			
n	393 (100.0)	293 (100.0)	686 (100.0)
Mild	190 (48.3)	120 (41.0)	310 (45.2)
Moderate	154 (39.2)	140 (47.8)	294 (42.9)
Severe	49 (12.5)	33 (11.3)	82 (12.0)

ITT = Intent-to-treat
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4

2.7.6.3.2.2.2.3 定期補充療法中に起こった出血に対するFⅧ使用量

両試験（試験 12954 の継続投与期間を含む）で定期補充療法中に発現した出血に対して行われた治療内容の要約を表 2.7.6.3-16に、継続投与期間を除外したデータを 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/9 に示す。

1 件の出血に対する本剤の投与回数は 0～48 回とばらつきがあった。16／687 件（2.3%）の出血は定期補充療法により予定されていた投与以外の追加投与をすることなく消失した。大部分の出血には 1 回（517／687 件、75.3%）又は 2 回（92／687 件、13.4%）の投与が行われた。1 件の出血に対する本剤の投与回数の中央値は両試験におけるすべての部分集団において 1.0 回／件であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5 及び Table 14.2.2/6）。また、定期補充療法における最終投与から出血（外傷性出血を含む）の発現までの日数の平均値は 1.84±1.23 日であった。

表 2.7.6.3-16 出血に対する治療（ITT）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 394	Study 14319 N = 293	Pooled N = 687
Reason for first injection [n (%)]			
n	386 (100.0)	283 (100.0)	669 (100.0)
Spontaneous bleed -1st injection	232 (60.1)	209 (73.9)	441 (65.9)
Trauma bleed -1st injection	149 (38.6)	74 (26.1)	223 (33.3)
Other reason	5 (1.3)	0 (0.0)	5 (0.7)
No. of injections per bleed			
n	394	293	687
Mean ± SD	2.03 ± 3.85	1.20 ± 0.71	1.68 ± 2.98
Median	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 48]	[0; 7]	[0; 48]
No. of bleeds by number of injections [n (%)]			
n	394 (100.0)	293 (100.0)	687 (100.0)
Not treated	8 (2.0)	8 (2.7)	16 (2.3)
1 injection	277 (70.3)	240 (81.9)	517 (75.3)
2 injections	58 (14.7)	34 (11.6)	92 (13.4)
3 injections	20 (5.1)	6 (2.0)	26 (3.8)
>3 injections	31 (7.9)	5 (1.7)	36 (5.2)
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days] [a]			
n	389	292	681
Mean ± SD	1.78 ± 1.04	1.92 ± 1.44	1.84 ± 1.23
Median	1.69	1.88	1.77
[Min; Max]	[0.0; 9.1]	[0.0; 16.9]	[0.0; 16.9]
Time from previous prophylaxis injection to bleed (categorical) [a]			
n	389 (100.0)	292 (100.0)	681 (100.0)
<1 day	94 (24.2)	50 (17.1)	144 (21.1)
≥ 1 to <2 days	163 (41.9)	114 (39.0)	277 (40.7)
≥ 2 to <3 days	91 (23.4)	94 (32.2)	185 (27.2)
≥ 3 to <4 days	30 (7.7)	27 (9.2)	57 (8.4)
≥ 4 days	11 (2.8)	7 (2.4)	18 (2.6)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
a: Only the first bleed which occurred after the previous prophylaxis injection was considered.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4

ITT における出血の治療のための FⅧ製剤の使用状況の要約を表 2.7.6.3-17に、詳細を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/16 に示す。

いずれかの試験において、1 件以上の出血に対し本剤の投与を受けた被験者は 91／121 例（75.2%）であった。両試験における被験者当たりの本剤の投与回数の平均値は 12.6±15.2 回（中央値：6.0 回）、投与 1 回当たりの名目投与量の平均値は 32.06±9.37IU/kg（30.08IU/kg）であった。出血の治療のための年間 FⅧ使用量の平均値は 267.73 ± 312.18IU/kg/年（159.34IU/kg/年）であった。

全体として、両試験において出血率は類似していたが、試験 14319 と比較して試験 12954 では本剤の年間使用量の平均値はわずかに多く、また、出血の程度は低い傾向にあった（2.7.6.3.2.2.2.1、2.7.6.3.2.2.2.2参照）。これは主に試験 12954 で出血に対する投与回数が多いことに起因していた。また、各部分集団の解析においても意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/17、Table 14.2.2/18）。

表 2.7.6.3-17 出血の治療のための FⅧ製剤の使用状況（ITT[a]）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 48	Study 14319 N = 43	Pooled N = 91
Total number of injections for bleeds per subject			
n	48	43	91
Mean ± SD	16.6 ± 18.6	8.2 ± 8.4	12.6 ± 15.2
Median	8.5	5.0	6.0
[Min; Max]	[1; 83]	[1; 35]	[1; 83]
Nominal dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)			
n	48	43	91
Mean ± SD	34.22 ± 10.78	29.64 ± 6.86	32.06 ± 9.37
Median	31.62	29.41	30.08
[Min; Max]	[13.5; 67.4]	[18.7; 49.4]	[13.5; 67.4]
Total nominal dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year)			
n	48	43	91
Mean ± SD	302.39 ± 377.97	229.03 ± 214.62	267.73 ± 312.18
Median	175.50	159.34	159.34
[Min; Max]	[11.6; 1927.9]	[18.6; 801.3]	[11.6; 1927.9]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
a: Only subjects who treated their bleeds with BAY 81-8973 injections are included in this table.
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/16

2.7.6.3.2.2.2.4 出血に対する治療効果

出血に対する治療効果を表 2.7.6.3-18に、すべての部分集団における効果を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5 に示す。

687 件の出血のうち 662 件の出血では、初回投与の治療効果について各被験者の評価が得られた。出血に対する治療効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった被験者は全体で 468／662 件（70.7％）、小児被験者では 122／135 件（90.4％）であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4 及び 14.2.2/5）。出血に対する効果が「不十分（poor）」であった被験者は全体で 27／662 件（4.1％）、小児被験者では 1／135 件（0.7％）であった。

低用量群も含む試験 14319（2.7.6.3.2.2.2.3参照）と比較して、試験 12954 で良好な治療効果が得られる傾向が認められた。また、部分集団解析では、成人被験者と比較して小児被験者で、アジア人集団と比較して非アジア人集団で良好な治療効果が得られる傾向が認められた（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5、Table 14.2.2/6）。

表 2.7.6.3-18 出血に対する治療効果（ITT）

	Study 12954 (Part B + Extension) N = 394	Study 14319 N = 293	Pooled N = 687
Response to treatment [n (%)]			
n	383 (100.0)	279 (100.0)	662 (100.0)
Excellent	91 (23.8)	48 (17.2)	139 (21.0)
Good	205 (53.5)	124 (44.4)	329 (49.7)
Moderate	72 (18.8)	95 (34.1)	167 (25.2)
Poor	15 (3.9)	12 (4.3)	27 (4.1)

ITT = Intent-to-treat
Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/4

2.7.6.3.2.2.2.5 大手術及び小手術時の止血効果

試験 12954 及び試験 14319 において、合計 40 例（試験 12954 試験のパート B 及び継続投与期間で 18 例、同試験のパート C で 7 例、試験 14319 試験で 15 例）が本剤を止血管理に使用した大手術（13 件）又は小手術（46 件）を受けた。ただし、パート C の 7 例には大手術を 3 回受けた 1 例が含まれたため、パート C で手術を受けた被験者は実際には 5 例であった。

手術時における本剤の有効性は、40 例の手術群の有効性解析対象集団におけるデータを用いて解析した。

2.7.6.3.2.2.2.5.1 大手術

施行した大手術の主要な内容について表 2.7.6.3-19に、治療効果、本剤投与量、輸血量などの詳細については 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/3～Table 14.2.3/6 に示す。

止血管理に本剤を使用した大手術は、試験 12954 の試験期間中に 10 例の被験者において 12 件〔パート B の継続投与期間 5 件、パート C（大手術群）7 件〕、試験 14319 の試験期間中に 1 例の被験者において 1 件施行された（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/1 及び Table 14.2.3/2）。試験 12954 で施行された 1 件の手術（被験者 12954/100010001 におけるコンパートメント症候群に対する筋膜切開術）を除いて、すべての手術は待機的手術であった。

13 件の大手術のうち 7 件は整形外科的手術であった。本剤は初回投与量は 3,000～5,000IU の範囲であった。手術当日の名目投与量の平均値は 8.33±3.32kIU（中央値：7.0kIU）、体重当たりの平均値は 114.25±49.70IU/kg（中央値：107.50IU/kg）であった（表 2.7.6.3-11）。手術 1 件当たりの本剤の総投与量の平均値は 71.17±52.67kIU（中央値：56.0kIU)、体重当たりの平均値は 988.47±760.98IU/kg（中央値：801.13IU/kg）であった（2.7.6.3.2.1.7.3参照）。

手術中及び手術後の出血量は予測されていた量の範囲内であり、止血管理についての執刀医の評価はすべての症例において「良好（good）」（10 件、76.9％）又は「非常に良好（excellent）」（3 件、23.1％）であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/3）。出血量が最も多かった 3 例（被験者 12954/100010007 及び 12954/100010010：7～10 時間にわたる偽性腫瘍の切除手術中に各 1,000mL の出血、被験者 12954/220030001：人口膝関節の埋め込み手術中に 2,200mL の出血）には輸血が必要となった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2、Table 14.2.3/6）。輸血の種類及び量は、被験者 12954/100010007 及び 12954/100010010 では手術日とその翌日から 3 日間に濃厚赤血球合計 1,600mL、被験者 12954/220030001 では手術当日のみに全血 1,700mL であった。被験者 12954/220030001 の追加情報から、24 時間ドレナージにより測定した出血量は血液だけではなく、他の体液も含まれていたことが明らかとなった（Listing 16.2.8.3/1）。

被験者の FⅧ濃度を注意深く監視し、毎日の本剤による治療は最長 8 週間継続し、その間に被験者の必要度に応じて最大 52 回の追加投与を行った。

表 2.7.6.3-19 大手術の一覧（手術群の有効性解析対象集団）

Study no. / subject identifier	Type of surgery (reported term)	Duration of surgery	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	BAY 81-8973 total dose on the day of surgery [IU]	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
12954 / 100010001	Compartment syndrome splitting	40 min	5000	5000	500 / ND	Good
12954 / 100010007 [a]	Extirpation of pseudotumor	6 h 56 min	3000	12000	1000 / ND	Good
12954 / 100010009 [a,b]	Excision of foreign body	2 h 15 min	4065	15447	500 / 80	Good
12954 / 100010010 [a,b]	Extirpation of pseudotumor	9 h 58 min	4065	11382	1000 / ND	Good
12954 / 120020001	Capsular release and arthrolysis of elbow	1 h 30 min	4000	7000	100 / 140	Good
12954 / 120020002	Arthroscopic ankle fusion	not reported	3250	5000	20 / 0	Good
12954 / 180010005	Total knee replacement	1 h 15 min	4000	7000	200 / 100	Excellent
12954 / 180010006	Total hip replacement	1 h 00 min	4000	10000	300 / 420	Good
12954 / 220010001	Video laparoscopy, chole-cystectomy with liver biopsy	1 h 30 min	4000	5500	ND	Good
12954 / 220030001	Knee prosthesis	2 h 10 min	5000	11000	2200 / ND	Good
12954 / 390010007	Ulnar nerve at elbow neurolysis; B/transposition	not reported	not reported	5000	0 / ND	Excellent
12954 / 390010019	Total knee replacement	1 h 37 min	3500	7500	350 / 150	Good
14319 / 540020001 [b]	Hemorrhoidectomy	1 h 15 min	3252	6504	50 / 18	Excellent

SID = Subject ID, ND = No data available

a: One subject in Leopold I was enrolled for surgery 3 times: once as SID 100010007, once as SID 100010009, and once as SID 100010010.

b: BAY 81-8973 potency assignment using CS/ADJ.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2, Table 14.2.3/5

2.7.6.3.2.2.2.5.2 小手術

施行された小手術の一覧の要約を表 2.7.6.3-20に示す。小手術は、試験 12954 の試験期間中に 18 例に 26 件、試験 14319 の試験期間中に 14 例に 20 件、両試験期間中に合計 32 例に 46 件施行された（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/1 及び Table 14.2.3/2）。

28 件（60.9%）の小手術は歯科手術であった。また、全身麻酔下で施行されたのは 9 件で、このうち 5 件は被験者 12954/100010001 における大手術（コンパートメント症候群に対する筋膜切開術）後の縫合不全のための手術であった。

3 件（6.5%）の小手術においては、定期補充療法により予定されていた投与以外に手術時に本剤の追加投与を行った記録は残っていない（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/5）。これ以外の小手術における個々の本剤の初回投与量は 1,500～5,000IU の範囲であった。また、17 件の小手術では手術後の追加投与の必要がなかった（5.3.5.1.1 A62366/Table 14.2.3/5）。しかし、被験者 12954/100010001 には追加手術後にも 34 日間にわたり、58 回の追加投与を行った。本被験者における本剤総投与回数は 91 回であったが、このほとんどは先に施行した大手術後の追加投与であると推測された。追加投与を受けた他の被験者における投与回数は 1～26 回の範囲であった。

出血に対する治療効果は、データの得られなかった 3 件を除くすべての出血において「非常に良好（excellent）」（23 件、53.5%）又は「良好（good）」（20 件、46.5%）と評価された（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/3）。輸血が必要となった被験者はいなかった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/6）。

表 2.7.6.3-20 小手術の一覧（手術群の有効性解析対象集団）

SID	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
Study no. 12954				
100010001	Second look *(1 day after compartment syndrome splitting[a])*	5000	0 /ND	Good
	Wound examination and wound covering	4000	0 /ND	Good
	Wound covering	2000	0 /ND	Good
	Wound covering	4000	0 /ND	Good
	Debridement and wound closure	4000	0 /ND	Good
100010004	Cataract operation	12000	0 /ND	Good
	Cataract	12000	0 /ND	Good
100010005	Radiosynoviorthesis	3000	0 /ND	Good
100010007	Change catheder (central line)	3000	0 /ND	Good
120020001	Bilateral ankle injections	3500	0 /ND	Excellent
140020001	Circumcision	3500	0 /ND	Excellent
	Incision and drainage for paronychia on toe	2000	0 /ND	Excellent
220010001	Dental extraction	ND	ND	ND
	Dental extraction	2846	ND	ND

表 2.7.6.3-20 小手術の一覧（手術群の有効性解析対象集団）（続き）

SID	Type of surgery (reported term)	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
350010001	Injection of hydrocortisone into Baker cyst	2000	0 /ND	Good
370010005	Dental extraction	4500	0 /ND	Good
370020002	Circumcision	3500	100 /ND	Excellent
390010001	Tooth extraction	4000	10 /ND	Excellent
390010003	2 fillings in teeth, root canal treatment and tooth extraction	3049	ND	Excellent
390010005	Excision of 2 nevi on thigh	ND	ND	Excellent
390010007	Root canal treatment	4000	ND	Excellent
	Surgical extraction of tooth	4000	0 /ND	Excellent
390010008	Teeth extraction	2000	5 /ND	Excellent
390010016	Tooth extraction	2439	10 /ND	Excellent
390010017	Impaction tooth surgery and single extraction of tooth, root	ND	ND	Excellent
390010018	Left heart catheterization	2000	ND	Excellent
Study no. 14319				
140010001	Tooth extraction	4878	0 /ND	Excellent
200010003	Tooth extraction (2 teeth)	3000	ND	Good
200020002	Tooth extraction	2033	ND	Excellent
320020002	Ear lobule reconstruction	2500	10 /ND	Excellent
370010101	Tooth extraction	3000	ND	Good
370010102	Tooth extraction	3500	ND	Good
	Tooth extraction	3659	ND	Good
370010104	Tooth extraction	3000	ND	ND
540010002	Tooth extraction	1500	5 /ND	Excellent
	Tooth extraction	1500	8 /ND	Good
	Tooth extraction	1500	8 /ND	Excellent
540010003	Tooth extraction	1500	10 /ND	Excellent
	Tooth extraction	2033	5 /ND	Excellent
540010004	Tooth extraction	2000	5 /ND	Good
	Oral pseudotumor resection	2033	5 /ND	Excellent
820020003	Tooth extraction	3252	10 /ND	Excellent
820020006	Tooth extraction	3252	30 /ND	Excellent
890020001	Tooth extraction	3000	20 /ND	Good
890040001	Dental caries treatment	1829	0 /ND	Good
	Dental caries treatment	1829	0 /ND	Good

SID = Subject ID, ND = Not documented

a: Compartment syndrome splitting was reported as major surgery.

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.3/2, Table 14.2.3/5

2.7.6.3.2.2.2.6　　生体内回収率

試験 12954 及び試験 14319 の併合解析における追加目的は、本剤による定期補充療法の各 6 ヵ月間の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間における生体内回収率を比較することであった。生体内回収率は、FⅧ製剤投与時の投与量（IU/kg）当たりの血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）の増加と定義した。生体内回収率は 6 ヵ月の各評価期間の開始時及び終了時に測定し、試験 12954 のパート B 及び試験 14319 で得られたデータに基づき評価を行った。

本剤投与前後の FⅧ濃度は合成基質法及び凝固一段法の両測定法で測定した。それぞれの生体内回収率の評価にあたっては、3 日間以上のウォッシュアウト期間を置いた後、被験者に本剤を正確に 50IU/kg（名目投与量）を投与し、名目投与量及び実際の投与量に基づいて生体内回収率を算出した。

ITT における各評価期間の開始時の生体内回収率について遺伝子組換え標準試薬を用いた合成基質法により測定した結果を表 2.7.6.3-21に、標準血漿を用いた凝固一段法により測定した結果を表 2.7.6.3-22に、詳細を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/13、Table 14.2.1/17 及び Table 14.2.1/21 に示す。

名目投与量に基づき、投与前後の FⅧ濃度を合成基質法により測定した場合の生体内回収率の平均値は、CS/EP 評価期間の開始時で 2.25±0.62kg/dL（中央値 2.25kg/dL）であり、CS/ADJ 評価期間の 2.71±0.75kg/dL（2.69kg/dL）より約 20%低かった。しかし、CS/ADJ を適用したことによる用量の差を考慮し、生体内回収率を CS/EP に基づいて算出した実際の投与量を用いて比較した場合、生体内回収率の平均値は CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間でそれぞれ 2.16±0.59kg/dL 及び 2.11±0.57kg/dL となり、差はみられなかった。

また、凝固一段法により測定した場合の生体内回収率も同様の傾向が認められたが、絶対値は合成基質法による結果より約 10～20%低かった。

各評価期間の開始時及び終了時の生体内回収率には臨床的に意味のある差は認められなかった。個々の被験者における開始時及び終了時の生体内回収率を平均することにより算出した CS/EP 評価期間の生体内回収率の平均値は、合成基質法による測定では 2.27±0.59kg/dL（中央値 2.24kg/dL）、凝固一段法による測定では 2.14±0.47kg/dL（2.09kg/dL）であった（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/21 及び Table 14.2.1/22）。

更に、時間経過に伴う生体内回収率の変化について検討するために、1 年間の投与期間における前半の 6 ヵ月間及び後半の 6 ヵ月間の生体内回収率を比較する追加解析を行った（5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/13 及び Table 14.2.1/14）。この解析には、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の違いは考慮しなかった。合成基質法及び凝固一段法で測定した場合のいずれにおいても前半及び後半の 6 ヵ月間の生体内回収率の差は 0.1kg/dL 未満であった。

表 2.7.6.3-21 各評価期間開始時の生体内回収率－合成基質法－（ITT）

	Potency assignment:		Cross-over period:	
	CS/EP	CS/ADJ [a]	1st period	2nd period
Nominal dose injected [IU/kg]				
n	116	114	117	113
Mean ± SD	50.15 ± 2.86	50.22 ± 2.75	50.35 ± 2.15	50.01 ± 3.35
Median	50.48	50.44	50.78	50.07
[Min; Max]	[30.0; 59.0]	[39.9; 63.7]	[39.9; 54.4]	[30.0; 63.7]
Actual dose injected [IU/kg]				
n	115	114	116	113
Mean ± SD	52.27 ± 3.27	64.33 ± 4.77	58.80 ± 7.14	57.73 ± 7.43
Median	52.60	65.00	57.33	54.87
[Min; Max]	[33.1; 61.6]	[34.0; 82.1]	[34.0; 72.1]	[33.2; 82.1]
Nominal *in vivo* recovery [kg/dL]				
n	115	113	115	113
Mean ± SD	2.25 ± 0.62	2.71 ± 0.75	2.44 ± 0.75	2.51 ± 0.70
Median	2.25	2.69	2.43	2.50
[Q1; Q3]	[1.79; 2.63]	[2.23; 3.19]	[2.00; 2.85]	[2.00; 2.93]
[Min; Max]	[0.2; 4.6]	[0.8; 4.9]	[0.2; 4.6]	[0.8; 4.9]
Actual *in vivo* recovery [kg/dL]				
n	114	113	114	113
Mean ± SD	2.16 ± 0.59	2.11 ± 0.57	2.10 ± 0.61	2.17 ± 0.55
Median	2.17	2.13	2.10	2.18
[Q1; Q3]	[1.73; 2.51]	[1.74; 2.42]	[1.72; 2.42]	[1.76; 2.51]
[Min; Max]	[0.3; 4.4]	[0.6; 3.8]	[0.3; 4.4]	[0.6; 3.8]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: *In vivo* recovery is defined as the increase of FⅧ plasma concentrations in IU/dL per IU/kg FⅧ administered (= kg/dL). Only valid *in vivo* recovery values included. For values below lower limit of quantitation (LLOQ) (chromogenic assay: 3 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used. Actual dose is based on the actual potency in the vial measured by the chromogenic assay. Actual *in vivo* recovery is based on actual dose.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/13, Table 14.2.1/17

表 2.7.6.3-22 各評価期間開始時の生体内回収率－凝固一段法－（ITT）

	Potency assignment:		Cross-over period:	
	CS/EP	CS/ADJ [a]	1st period	2nd period
Nominal *in vivo* recovery [kg/dL]				
n	115	112	113	114
Mean ± SD	2.14 ± 0.48	2.61 ± 0.57	2.32 ± 0.56	2.43 ± 0.58
Median	2.16	2.61	2.34	2.36
[Q1; Q3]	[1.80; 2.41]	[2.31; 2.96]	[1.94; 2.66]	[2.05; 2.81]
[Min; Max]	[1.1; 4.3]	[1.0; 5.2]	[1.1; 5.2]	[1.0; 4.7]
Actual *in vivo* recovery [kg/dL]				
n	114	112	112	114
Mean ± SD	2.07 ± 0.46	2.05 ± 0.50	2.01 ± 0.49	2.10 ± 0.46
Median	2.06	2.02	1.99	2.08
[Q1; Q3]	[1.70; 2.29]	[1.79; 2.26]	[1.67; 2.26]	[1.84; 2.38]
[Min; Max]	[1.2; 4.1]	[0.8; 4.8]	[1.1; 4.8]	[0.8; 4.1]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: *In vivo* recovery is defined as the increase of FⅧ plasma concentrations in IU/dL per IU/kg FⅧ administered (= kg/dL). Only valid *in vivo* recovery values and their associated FⅧ values included. For values below LLOQ (one-stage assay: 1 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay

Source: 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.1/14, Table 14.2.1/18

2.7.6.3.2.2.3 部分集団解析

小児／成人及びアジア人／非アジア人の部分集団解析における出血率の要約を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/2 及び Table 14.2.2/3 に、出血の特徴の要約を 5.3.5.3.1 PH-37290/Table 14.2.2/5 及び Table 14.2.2/6 に示す。

本部分集団解析では出血率、出血の種類、出血に対する治療効果について、各部分集団の間に顕著な差異は認められなかった。

2.7.6.3.2.2.4 治験薬の用量又は血中薬物濃度と治療効果との相関性

治験薬の用量又は血中薬物濃度と治療効果との相関性について、累積データによる解析は行わなかった。

試験 12954 及び試験 14319 における 1 週間当たりの本剤の投与量に関する部分集団解析の結果は 2.7.6.1.2.3.3.2 及び 2.7.6.4.2.2.3 に示す。

2.7.6.3.2.2.5 薬物－薬物相互作用及び薬物－疾患相互作用

薬物－薬物相互作用及び薬物－疾患相互作用についての解析は実施しなかった。

2.7.6.3.2.3 安全性の結果

本補遺では試験 12954 及び試験 14319 の併合データによる安全性評価は行わなかった。

2.7.6.3.3 結論

有効性

- CS/ADJ に基づく投与量で本剤の定期補充療法を実施した場合と比較して、CS/EP に基づく投与量で実施した場合、実際の FⅧ濃度は約 20%低かったが、出血の抑制に関する有効性については非劣性が示された。

- 本剤の定期補充療法により、全出血の推定年間出血率は 1.98 回／年（中央値）、関節内出血の推定年間出血率は 1.86 回／年であった。試験 14319 の出血時補充療法における推定年間出血率（59.96 回／年、2.7.6.4.2.2.1 参照）と比較して顕著に低かった。

- ほとんどの出血は軽度（310／686 件、45.2%）又は中等度（294／686 件、42.9%）であった。投与 1 回当たりの名目投与量は 30.08IU/kg（中央値）で、大部分の出血は本剤の 1 回（517／687 件、75.3%）又は 2 回（92／687 件、13.4%）の投与により良好に治療された。

- 被験者による治療効果評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」が全体の出血の 70.7%（468／662 件）であった。

- 本試験期間中に施行さた 13 件の大手術において、本剤による止血管理に対する評価は「良好（good）」（10 件、76.9%）又は「非常に良好（excellent）」（3 件、23.1%）と判定された。本試験期間中に施行さた 46 件の小手術においては、データの得られなかった 3 件を除くと、その他の小手術はすべて「良好（good）」（20 件、46.5%）又は「非常に良好（excellent）」（23 件、53.5%）と判定された。すべての手術例において、止血関連の合併症発現の報告はなかった。

- 合成基質法における各評価期間の開始時の生体内回収率は、CS/EP 評価期間で 2.25±0.62kg/dL（中央値 2.25kg/dL）、CS/ADJ 評価期間で 2.71±0.75kg/dL（2.69kg/dL）であった。凝固一段法における各評価期間の開始時の生体内回収率は、CS/EP 評価期間で 2.14±0.48kg/dL（2.16kg/dL）、CS/ADJ 評価期間で 2.61±0.57kg/dL（2.61kg/dL）であった。

全般的結論

本剤の定期補充療法による出血の抑制に関する有効性は、CS/EP に基づく投与量と CS/ADJ に基づく投与量の違いと無関係であった。CS/ADJ に基づく投与量と比較して、CS/EP に基づく投与量では実際の投与量が約 20%減少することになるが、推定年間出血率を指標とした本剤の有効性の比較において、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性が示された。

2.7.6.3.4 重篤な有害事象の叙述

試験 12954 補遺 2 の 5.3.5.3.1 PH-37290、及び試験 14319 の 5.3.5.2.1 PH-37042 を参照のこと。

参考文献一覧

1)　Musso R, et al., Thromb Haemost 2008:99:52-58

2.7.6.4 【国際共同試験】重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験14319（報告書番号PH-37042）

参照項目： 5.3.5.2.1 PH-37042

2.7.6.4.1 試験計画

試験の標題：
重症血友病A患者においてBAY 81-8973を用いた定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、クロスオーバー臨床試験

治験責任医師：
Prof. Dr. Kaan Kavakli (Ege Univ Tip Fakultesi, Pediatrik Hematoloji BD,トルコ) ら

実施医療機関：
11ヵ国30施設（中国、チェコ、日本、メキシコ、ルーマニア、セルビア、ロシア、南アフリカ、台湾、トルコ、米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2011年1月18日 最後の被験者の最終来院日：2012年12月5日	第Ⅱ/Ⅲ相

目的：

主要目的：

BAY 81-8973（以下、本剤）を12ヵ月間投与した際の出血率低下について、定期補充療法（Prophylaxis）の出血時補充療法（On-demand）に対する優越性を検討する。

副次目的：

・本剤のCS/EP[a]に基づく投与量を用いたときの出血率について、同剤による定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検討する。

・本剤のCS/ADJ[b]に基づく投与量を用いたときの出血率について、同剤による定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検討する。

・出血時補充療法群を対象とし、本剤の2回以下の投与でコントロール可能であった出血の（全出血に対する）割合について、CS/ADJに基づく投与量に対するCS/EPに基づく投与量の非劣性を検討する。

・日本人被験者における本剤の薬物動態を検討する。

探索的目的：

・本剤を定期補充療法で使用したときの出血率について、CS/EPに基づく投与量とCS/ADJに基づく投与量における出血頻度を比較する。

・本剤を定期補充療法で使用したときの出血率について、低用量投与時と高用量投与時での出血頻度を比較する。

・本剤を定期補充療法で使用したときの、CS/EPに基づく投与量とCS/ADJに基づく投与量の投与開始時及び6ヵ月後の生体内回収率を比較する。

・血液生化学的検査、血液学的検査及び有害事象発現状況をもとに（定期補充療法及び出血時補充

[a] CS/EP：欧州薬局方に準拠した合成基質法で測定した表示力価

[b] CS/ADJ：合成基質法により測定した力価を凝固一段法で測定した値に換算した表示力価

療法における）本剤の安全性及び忍容性プロファイルを検討する。

・本剤投与中の熱ショックタンパク質 70（HSP-70）及びハムスタータンパク質（BHK/HCP）に対する抗体産生の可能性を評価する。

・試験中の本剤に対するインヒビター発生の可能性を評価する。

・本剤投与中のすべての手術結果を評価する。

・本剤投与中の生活の質（QOL）及び医療経済学的パラメータを検討する。

補遺的目的

以下の目的に関しては、本試験及び試験 12954 を併合して集積されたデータにより評価することとし、本試験の完了時に実施した。これらの結果は試験 12954 の補遺 2（5.3.5.3.1 PH-37290）に示す（2.7.6.3 参照）。

・本剤による定期補充療法における出血率について、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性を検証する。

・出血の治療及び定期補充療法における本剤の有効性を評価する。

・本剤の定期補充療法期間中の生体内回収率を、6 ヵ月間の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の各終了時に評価し比較する。

・本剤による定期補充療法期間中のインヒビター発生の可能性について評価する。

・本剤による定期補充療法期間中の HSP-70 及び BHK/HCP に対する抗体産生の可能性について評価する。

・本剤を投与した 2 試験（試験 12954 及び本試験）を通して、15 例以上の被験者に実施した 15 件以上の手術結果を評価する。なお、これらの手術のうち 8 件以上が事前に規定した大手術に分類されるものとする。

試験デザイン及び方法：第Ⅱ/Ⅲ相、無作為化、多施設共同、非盲検、個体内クロスオーバー試験

被験者を下記の 6 投与群のうちのいずれかに無作為に割付けた。

・出血時補充療法： CS/EP → CS/ADJ

・出血時補充療法： CS/ADJ → CS/EP

・低用量定期補充療法： CS/EP → CS/ADJ

・低用量定期補充療法： CS/ADJ → CS/EP

・高用量定期補充療法： CS/EP → CS/ADJ

・高用量定期補充療法： CS/ADJ → CS/EP

すべての被験者に試験期間を通じて本剤のみを投与することとした。低用量定期補充療法群では、20、25 又は 30IU/kg を週 2 回、高用量定期補充療法群では 30、35 又は 40IU/kg を週 3 回静脈内投与した。定期補充療法の各用量群の中での投与量は治験責任（分担）医師が決定し、定期補充療法開始後はその投与量を試験期間を通じて変更しないこととした。出血時補充療法及び定期補充療法中の破綻出血時の本剤の投与量は、出血の部位及び程度に応じて、各出血時に適切な標準治療に準拠して実施した。

上記 6 投与群の各被験者は割付けられた定期補充療法又は出血時補充療法を 6 ヵ月間受け、2～3 日間のウォッシュアウト期間（定期補充療法に割付けられた被験者のみ）を置いた後、各投与群内においてクロスオーバーを行い、もう一方の表示力価（CS/EP 又は CS/ADJ）に基づく投与量で、更に 6 ヵ月間の投与を受けた。

定期補充療法及び出血時補充療法中、各被験者は在宅にて本剤を自己注射により静脈内投与した。投与に関するデータ及び出血事象は電子的患者日誌（EPD）により収集した。

生体内回収率は、定期補充療法群に割付けられた被験者のみを対象に 6 ヵ月間の治験薬の各投与期間の開始時及び終了時に評価した。定期補充療法群の生体内回収率の評価においては、本剤を 50IU/kg で投与した。

試験期間中に大手術又は小手術が必要となった被験者には本剤を使用し、有効性及び安全性評価の対象とした。

選択・除外基準：

選択基準

スクリーニング又はベースライン来院（来院1）時の評価において、以下のすべての基準を満たすものを本試験の対象とした。

(1) 12～65歳の男性

(2) 重症血友病A〔スクリーニング時に凝固一段法により測定した血漿中ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）活性値が1%未満〕であるもの。スクリーニング結果でFⅧ活性値が1%以上であった場合、以下のうちの1つにより重症血友病Aと判断しても良いこととした。
- 過去に臨床検査機関において凝固一段法で測定したFⅧ活性値が1%未満であることを示す記録〔Global Clinical Leader（GCL）による承認が必要〕
- Bayer HealthCare社が実施した以前の血友病の臨床試験のFⅧ活性値

(3) 遺伝子組換えFⅧ製剤又は血漿由来FⅧ製剤の曝露日数が合計150日（150ED)以上であるもの。ただし、クリオプレシピテート及び新鮮凍結血漿による治療はこの合計に含めない。

(4) 現在、FⅧ製剤の非定期的投与を受けており、かつ過去5年間に連続した6ヵ月を超える期間にわたる定期補充療法を受けていないもの

(5) ベセスダ法のNijmegen変法を用いた2回の連続した検査でインヒビター陰性（0.3BU/mL未満）であり、かつ、FⅧ製剤の効果減弱を示唆する臨床徴候又は症状が認められないもの。ただし、スクリーニング前3ヵ月以内の陰性結果はこれを1回目とすることができる。また、確認検査となる2回目の陰性結果は、すべての場合において中央検査機関でNijmegen変法にて実施されたものでなければならない。1回目となる3ヵ月以内のデータがない場合の2回の陰性結果は、中央検査機関で少なくとも1週間以上の間を空けて得られたものでなくてはならない。なお、インヒビター検査の試料採取前72時間以内は、FⅧ製剤の投与を受けてはならない。また、最後にFⅧ製剤を投与してから4週間以内でなければならない。

(6) FⅧインヒビター発生の既往がない（ベセスダ法によるインヒビター力価が0.6BU/mL未満）。ただし、ベセスダ法又はベセスダ法のNijmegen変法によるインヒビター力価測定で過去に1.0BU/mL以下の発現が1回のみであり、その後連続して3回以上陰性（0.6BU/mL未満）であるものは許容した。

(7) 患者本人又は代理人（介護人、又は18歳以上の家族）にEPDの使用に関する訓練を完了する意志及び能力があるもの

(8) 患者、又は患者が各国の規制に基づく承諾年齢未満の場合には親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの

除外基準

スクリーニング又はベースライン来院時に、以下の基準のいずれかに抵触するものは除外した。

(1) 血友病A以外の出血性疾患（例：von Willebrand病、血友病B）が認められるもの

(2) 血小板減少症（血小板数100,000/mm^3未満）であるもの

(3) 腎機能異常（血清クレアチニン2.0mg/dL超）があるもの

(4) 活動性肝疾患〔病歴、又は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の5倍を超える持続的な増加等で確認されるもの〕、又は、重度の肝疾患〔国際標準比（INR）が4を超えるもの、低アルブミン血症、かつ門脈圧亢進が認められるもの〕を有するもの

(5) 試験の登録前3ヵ月以内に免疫調節剤の投与を受けたもの、又は試験期間中に免疫調節剤の投与を必要とするもの。ただし、以下の治療薬の投与は許容した。
C型肝炎ウイルス（HCV）の治療のためのインターフェロン-αの投与、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に対する高活性抗レトロウイルス療法（HAART）、又は最長7日間の1mg/kg以下のステロイドパルス療法合計2コース

(6) CD4リンパ球数が250個/μL未満のもの

(7) 試験の登録前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けている、又は投与を受けていたもの。ただ

し、試験の登録前2週間以内に治験薬としてコージネイト®FS（Bayer Healthcare社）を投与されたものを除く。
(8) FⅧ製剤の注入に対する忍容性を高めるために前治療（例、抗ヒスタミン薬）を要するもの
(9) 試験のための来院、又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの
(10)ハムスター又はマウスタンパク質に対する過敏症の既往があるもの
(11)本剤の成分に対する過敏症の既往があるもの
(12)ウォッシュアウト期間として、FⅧ製剤の投与を2～3日間休薬することができないもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目：

全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）に基づく推定年間出血率

その他の有効性評価項目：

(1) 出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血及び定期補充療法の投与後48時間以内の出血）の推定年間出血率
(2) 出血の特徴（発現部位、出血様式、程度）
(3) FⅧ使用量（投与回数、定期補充療法としての投与回数、1回あたりの投与量）
(4) 出血に対する治療内容（1回の出血エピソードの治療に要した投与回数を含む）
(5) 止血に要した本剤投与回数が2回以下であった出血の全出血に対する割合〔注：治験実施計画書では1回又は2回の投与と規定していたが、投与を必要としなかった出血も含めた〕
(6) 出血時の治療効果に関する被験者の評価〔止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」のいずれかで判定する〕
(7) 大手術及び小手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）
(8) FⅧの生体内回収率及びトラフ濃度
(9) QOLの変化〔Hemophilia-specific quality of life (Haemo-QoL)-A質問票及びEuropean quality of life - 5 dimensions (EQ-5D)質問票を使用〕

安全性の評価項目：

・有害事象及び重篤な有害事象
・免疫原性（FⅧインヒビター、並びにHSP-70及びBHK/HCPに対する抗体の産生）
・投与前後のバイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の変化
・臨床検査値（全血球数及び血液像、血液生化学的検査、凝固機能検査、尿検査）の変化

その他の評価項目：薬理遺伝学

異なる遺伝的背景を持つ血友病患者の被験者ごとのFⅧ遺伝子多型を評価する。薬理遺伝学的データの解析結果についてはBiomarker Evaluation Report (PH-37958)を作成した。

薬物動態（日本人被験者のみ）

・血漿中FⅧ濃度の測定
採血ポイント：来院2（Visit 2）の投与前及び50IU/kg（CS/EPに基づく投与量）の本剤投与0.25、0.5、1、3、6、8、24、30及び48時間後

・薬物動態学的パラメータの解析
C_{max}、AUC、$t_{1/2}$、V_{ss}、MRT、及びCL

症例数：

計画時：80例
出血時補充療法： 20例（投与順序が異なる2群に各10例）
低用量定期補充療法： 30例（投与順序が異なる2群に各15例）
高用量定期補充療法： 30例（投与順序が異なる2群に各15例）

解析時：
出血時補充療法： 21 例（CS/EP→CS/ADJ 群：11 例、CS/ADJ→CS/EP 群：10 例）
低用量定期補充療法： 28 例（CS/EP→CS/ADJ 群：13 例、CS/ADJ→CS/EP 群：15 例）
高用量定期補充療法： 31 例（CS/EP→CS/ADJ 群：16 例、CS/ADJ→CS/EP 群：15 例）
安全性解析対象集団（SAF）： 80 例
intent-to-treat（ITT）： 80 例
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）： 79 例

症例数の設定根拠

本試験の主要目的は、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を、推定年間出血率に関して検証することであった。定期補充療法群の出血回数を平均 5 回／年（Musso らの報告[1]参考）、出血時補充療法群の出血回数を平均 15 回／年、また両群を併せた標準偏差（SD）を 11 回／年（Manco-Johnson の報告に基づく保守的な推定値）と仮定すると、両側有意水準α＝0.05、検出力 90%、脱落率 15%、定期補充療法群と出血時補充療法群との割付比が 3：1 のとき、定期補充療法群 60 例、また出血時補充療法群 20 例の被験者数がそれぞれ必要であった。

解析方法：

解析集団

・SAF：無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者
・ITT：EPD 又は症例報告書により、注射及び出血に関するデータが入手可能なすべての被験者。有効性の主要解析に用いた。
・PPS：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間を通じて EPD データが入手可能なすべての被験者。PPS は有効性解析の補助的な解析集団とした。
・薬物動態解析対象集団：本剤の適切な薬物動態プロファイルが得られたすべての日本人被験者（中央検査センターにより抽出した）

有効性の解析

有効性の主要評価項目は、「全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血、原因不明の出血）の推定年間出血率」とした。各投与期間における推定年間出血率は以下のように算出した。

（投与期間中の出血発現数）×365.25/〔(投与終了日時―投与開始日時)/(60×60×24)〕

定期補充療法群の被験者においては、投与後 48 時間以内に発現した全出血、すべての投与群において関節内出血、自然出血、外傷性出血の推定年間出血率について要約した。他の評価項目として、各出血のコントロールに必要であった本剤の投与回数、及び出血に対する治療効果についての被験者による評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」〕についても要約した。また、定期補充療法群において、各 6 ヵ月の投与期間での全出血、自然出血、外傷性出血の各被験者内における推定年間出血率の差について要約した。

本試験の主要目的は、本剤の 12 ヵ月間の投与において、臨床的に意義のある出血率の低下により、定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を検証することであった。推定年間出血率に関する定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を、投与群を要因とした分散分析（ANOVA）モデルを用いて検証した。

また、定期補充療法群の出血率に関して、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性について検討した。この非劣性の検討に関しては試験 12954 の結果と併合して正式に解析することとした。

更に、出血時補充療法群において、2 回以下の投与でコントロールできた出血の全出血に対する割合について、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検討した。帰無仮説は CS/EP 群における本剤の 2 回以下の投与でコントロールできた出血の割合に 10%を加えた割合が、CS/ADJ 群の割合より低いことであり、これを正確な並べ替え検定（exact permutation test）を用いて検討した。また、Hodges-Lehmann 推定量を用いて両側 90%信頼区間を求め、その下限値を参照することで片側 95%信頼区間を示した。

また、本剤の CS/EP に基づく投与量、CS/ADJ に基づく投与量について、2 回以下の投与でコントロールできた出血の割合と片側 95%信頼区間を算出した。信頼区間の下限が 78.7%以上であった場合に、ヒストリカルコントロールの 88.7%[2)]に対して非劣性であるとした（非劣性の限界値は 10%）。信頼区間は Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。

FⅧ使用量及び生体内回収率（測定法：凝固一段法及び合成基質法）について、評価時点別に集計した。

Haemo-QoL-A 及び EQ-5D 質問票のデータについては、ベースラインから最終評価時点までの変化を算出した。

手術施行例（大手術及び小手術）については、手術前日から術後期までの FⅧ値を時点別に集計した。また、これらの被験者について、治験薬及び血液製剤の投与状況、術中の出血量、輸血の必要性、外科医及び治験責任（分担）医師による周術期の止血に対する評価についても要約した。

安全性の解析

安全性評価項目は、出血時補充療法群、定期補充療法群及びそれらの合計について要約した。また、安全性については CS/EP と CS/ADJ に基づく投与量の比較は行わず、12 ヵ月間の投与期間を通した評価を行った。治験薬投与下でみられた有害事象（本剤の初回投与以降、最終投与後 3 日以内に発現した有害事象：TEAE）の発現を ICH 国際医薬用語集（MedDRA version 15.1）を用いて示した。

臨床検査値については、基準値範囲より高値又は低値の発現割合、及びベースラインからの変化を要約した。

抗 HSP-70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体は、陽性を示した被験者のすべての測定値を一覧表に示し、抗 HSP70 抗体及び抗 BHK/HCP 抗体産生の割合を評価した。

ベセスダ法に基づくインヒビター発生の結果を製剤別及び発現時点別に要約すると共に、被験者ごとの一覧も示した。陽性インヒビター力価（≧0.6BU/mL）が認められた被験者の割合を発現時点別に示した。本剤の初回投与後にインヒビターの発生が認められた場合、治験薬投与下における発生とした。

本試験の結果を試験 12954 の結果と併合した上で、本剤に関連するインヒビター発生率とその 95%信頼区間を求めた。インヒビター発生率を算出する際、インヒビター陰性例については、50 曝露日以上の被験者のみを分母に含めた。この信頼区間の上限が 0.0675 以下であると示すことを目標として設定し、観察されたインヒビター発生率が 1/80、2/104 又は 3/126 以下であれば、この目標は達成したとみなした。

バイタルサインの測定値及びそのベースラインからの変化について、測定時点別に要約統計量を示した。

薬物動態の解析（日本人被験者のみ）

血漿中 FⅧ濃度推移の一覧を検体採取時点ごとに要約統計量〔算術平均、SD、変動係数（CV）、幾何平均、幾何 SD（対数変換値の SD を再変換する）、幾何 CV、最小値、中央値、最大値、及び評価例数〕で示した。いずれの時点の平均も、2/3 以上の被験者で定量下限（LLOQ）を超える濃度を測定した場合に算出した。平均値を算出する際、LLOQ 未満である測定結果については、LLOQ の 1/2 の値で代用した。平均値を示す表において、LLOQ 未満の値が平均値の計算に含まれている場合は、該当する平均値に注釈を付した。血漿中 FⅧ濃度の個別値及び平均値の推移を線形スケール及び片対数スケールで図示した。薬物動態学的パラメータを上述の要約統計量を用いて示した。また薬物動態学的パラメータ及び血漿中 FⅧ濃度を一覧表で示した。

表 2.7.6.4-1 試験のスケジュール

Procedures	Visit 1 Screening/ Baseline (within 6 wks)	Visit 2 Month 0 (no later than 6 wks from Visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4 Month 6 End of 6-mo period (± 7 days)	Visit 5 Start of next 6-mo period Cross-Over (± 7 days) a 2-3-day washout)	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow-up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Informed consent	X							
Confirm eligibility criteria	X	X						
Medical and disease history	X							
Complete physical exam with weight	X[(a)]			X			X	
Joint assessment (Gilbert Score)	X							
Haemo-QoL(-A) questionnaire	X	X		X			X	
EQ-5D questionnaire	X	X		X			X	
CD4 cell count	X							
Serology (HIV, HBV, HCV)	X							
FVIII:C level	X							
Lupus anticoagulant antibodies	X							
CBC with differentials, platelets, coagulation	X	X	X	X		X	X	
Serum chemistry including liver enzymes, renal function	X	X	X	X		X	X	
Routine urinalysis	X		X	X		X	X	
Urine by dipstick for hematuria		X[(b)]		X[(b)]	X[(b)]		X[(b)]	
Inhibitor testing	X		X	X		X	X	
HSP-70 Ab and host cell protein Ab	X		X	X		X	X	
In vivo FVIII recovery/aPTT		X[(b)]		X[(b)]	X[(b)]		X[(b)]	
Pharmacogenetics	X[(f)]	X[(f)]	X[(f)]	X[(f)]	X[(f)]	X[(f)]	X[(f)]	
48-hour PK sampling [(g)]		X						

表 2.7.6.4-1 試験のスケジュール（続き）

Procedures	Visit 1 Screening/ Baseline (within 6 wks)	Visit 2 Month 0 (no later than 6 wks from Visit 1)	Visit 3 Month 3 (± 7 days)	Visit 4 Month 6 End of 6-mo period (± 7 days)	Visit 5 Start of next 6-mo period Cross-Over (± 7 days) a 2-3-day washout)	Visit 6 Month 9 (± 7 days)	Visit 7 Month 12 End of Treatment/ Early Discon-tinuation (± 7 days)	Follow-up Phone Call (1-2 weeks after end of treatment)
Vital signs (pulse, BP, resp. rate, temperature (pre- & post-injection)	X(c)	X	X(c)	X	X(b)	X(c)	X	
Administer study medication		X(b)		X(b)	X(b)		X(b, d)	
Electronic patient diary training and review data entry		X	X	X	X(b)	X	X	
Adverse event review	X	X	X	X	X(b)	X	X	X
Concomitant medication review	X	X	X	X	X(b)	X	X	X
Dispense study drug for home		X	X	X(e)	X(b)	X		
Drug accountability		X	X	X	X(b)	X	X	
Follow-up phone call every 2 weeks		X	X	X	X(b)	X	X	

(a) Height is also measured during Visit 1.

(b) For subjects randomized to prophylaxis treatment arm only.

(c) Vital signs done only once at this visit.

(d) Study drug administration may not occur, if subject is discontinued early.

(e) For subjects randomized to the on-demand treatment arm only.

(f) A separate informed consent must be signed for pharmacogenetics. A sample for FⅧ genetic analysis should be taken preferably at Screening; however, it can also be taken at a later visit, but not later than the last visit.

(g) Blood samples will be collected in Japanese subjects. (local Amendment 2)

2.7.6.4.2 成績

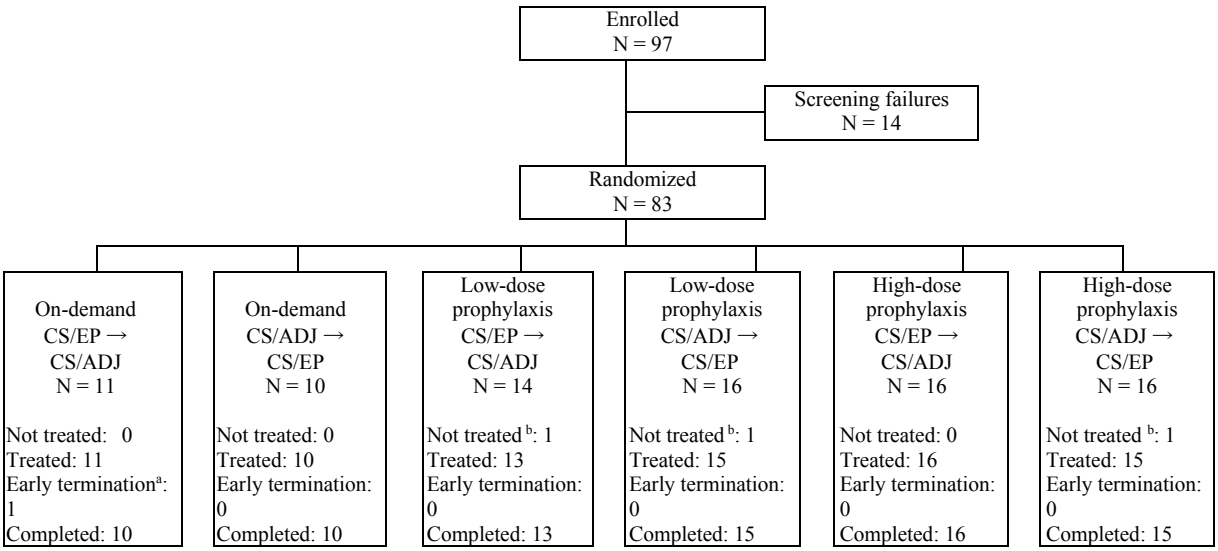
2.7.6.4.2.1 被験者の背景

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1に示す。

組入れられた 97 例の男性被験者のうち、14 例がスクリーニングで不適格となった。残りの 83 例が 6 つの投与群に無作為に割付けられた。出血時補充療法の 2 群は合計 21 例、低用量定期補充療法の 2 群は合計 30 例、高用量定期補充療法の 2 群は合計 32 例であった。各療法における CS/EP→CS/ADJ の投与順及び CS/ADJ→CS/EP の投与順のグループに大きな偏りはみられなかった。

83 例のうち 3 例（低用量定期補充療法群：2 例、高用量定期補充療法群：1 例）は初回投与を受ける前に試験を中止した。また、出血時補充療法群（CS/EP→CS/ADJ）の 1 例が 12 ヵ月の投与期間終了前に試験を中止した。これらの 4 例はいずれも有害事象による中止ではなかった。



a: Reason for termination: Non-compliance with documentation of dosing.
b: Reasons for not being treated: Consent withdrawn (n=2) and protocol violation (n=1).
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/3, Table 14.1/4

図 2.7.6.4-1 被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）

2.7.6.4.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験で用いた各解析対象集団について表 2.7.6.4-2に示す。

治験薬を投与した 80 例（出血時補充療法群：21 例、定期補充療法群：59 例）を ITT 及び SAF とした。このうち、出血時補充療法群でコンプライアンス不良により試験を中止した 1 例を除き、

全被験者が 12 ヵ月間の投与期間を終了した。この中止例を除いたすべての被験者（79 例）を PPS とした。

薬物動態解析は 4 例（出血時補充療法群：1 例、低用量定期補充療法群：1 例、高用量定期補充療法群：2 例）の日本人被験者におけるデータを基に評価した。

表 2.7.6.4-2 解析対象集団（すべての投与例）

Analysis set	On-demand N = 21	Low-dose Prophylaxis N = 28	High-dose Prophylaxis N = 31	Total N = 80
SAF	21	28	31	80
ITT	21	28	31	80
PPS	20	28	31	79
PK analysis population	1	1	2	4

ITT = Intent-to-treat, PK = Pharmacokinetics, PPS = Per protocol set, SAF = Safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/2

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.6.4.2.1.3.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.4-3に示す。

ITT 及び SAF において、80 例全例が男性で、年齢は 29.6±11.0 歳（範囲：14～59 歳、中央値：28.5 歳）であり、10／80 例（12.5%）は 18 歳未満であった。体重は 66.02±13.94kg（45.0～103.0kg、65.00kg）、BMI は 21.83±3.95kg/m^2（15.0～31.7kg/m^2、21.63kg/m^2）であった。人種は白人 36／80 例（45.0%）、アジア人 32／80 例（40.0%）、ヒスパニック 8／80 例（10.0%）、黒人 4／80 例（5.0%）であった。人口統計学的特性について、出血時補充療法群と定期補充療法群との間に臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.4-3 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT／SAF）

	On-demand	Low-dose Prophylaxis	High-dose Prophylaxis	Total
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 80
Sex [n (%)]				
Male	21 (100.0)	28 (100.0)	31 (100.0)	80 (100.0)
Race				
White	6 (28.6)	16 (57.1)	14 (45.2)	36 (45.0)
Black	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (3.2)	4 (5.0)
Asian	9 (42.9)	9 (32.1)	14 (45.2)	32 (40.0)
Hispanic	3 (14.3)	3 (10.7)	2 (6.5)	8 (10.0)
Age (years)				
n	21	28	31	80
Mean ± SD	31.4 ± 10.9	28.8 ± 10.9	29.1 ± 11.5	29.6 ± 11.0
Median	30.0	27.0	28.0	28.5
[Min; Max]	[14; 53]	[14; 54]	[14; 59]	[14; 59]
Age group [n (%)]				
<18 years	2 (9.5)	4 (14.3)	4 (12.9)	10 (12.5)
18 - <30 years	6 (28.6)	14 (50.0)	12 (38.7)	32 (40.0)
≥ 30 years	13 (61.9)	10 (35.7)	15 (48.4)	38 (47.5)
Baseline weight (kg)				
n	20	28	31	79
Mean ± SD	69.17 ± 15.96	65.31 ± 14.79	64.63 ± 11.74	66.02 ± 13.94
Median	65.00	65.00	64.00	65.00
[Min; Max]	[45.0; 103.0]	[46.0; 98.0]	[46.0; 88.9]	[45.0; 103.0]
Baseline height (cm)				
n	20	28	31	79
Mean ± SD	172.6 ± 9.8	175.0 ± 6.9	173.2 ± 8.0	173.6 ± 8.1
Median	170.2	173.8	173.0	173.0
[Min; Max]	[156; 192]	[158; 190]	[153; 189]	[153; 192]
Baseline BMI (kg/m^2)				
n	20	28	31	79
Mean ± SD	23.02 ± 3.80	21.33 ± 4.59	21.51 ± 3.33	21.83 ± 3.95
Median	22.65	21.12	21.32	21.63
[Min; Max]	[16.5; 31.7]	[15.0; 30.9]	[17.0; 27.6]	[15.0; 31.7]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/8

年齢別（小児／成人）、地域別（アジア／非アジア）の人口統計学的特性及びベースライン特性については 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/9 に示す。

2.7.6.4.2.1.3.2 疾患特性

被験者のベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.4-4に示す。37／80 例（46.3%）の被験者は血友病 A の家族歴を有しており、また、1／80 例（1.3%）はインヒビター発生の病歴を有して

いた。重症血友病 A と診断された年齢は 2.9±4.4 歳であり、治療を開始した年齢は 3.6±4.4 歳であった。

登録前 12 ヵ月間に出血を認めた被験者は 77／80 例（96.3%）であり、被験者当たりの出血回数は 43.7±26.8 回（範囲：3～106 回、中央値：36.0 回）であった。79／80 例の被験者は標的関節を有しており、被験者当たりの標的関節数は 3.0±2.1 個（0～9 個、3.0 個）であった。投与群間で、ベースライン時の疾患特性に関する意味のある差異は認められなかった。

表 2.7.6.4-4　ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）

	On-demand	Low-dose Prophylaxis	High-dose Prophylaxis	Total
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 80
Subject history of inhibitor [n (%)]				
no	21 (100.0)	27 (96.4)	30 (96.8)	78 (97.5)
yes	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.3)
Family history of hemophilia [n (%)]				
no	13 (61.9)	14 (50.0)	15 (48.4)	42 (52.5)
yes	8 (38.1)	14 (50.0)	15 (48.4)	37 (46.3)
unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.3)
Family history of inhibitor [n (%)]				
no	20 (95.2)	27 (96.4)	29 (93.5)	76 (95.0)
unknown	1 (4.8)	1 (3.6)	2 (6.5)	4 (5.0)
Age at diagnosis (years)				
n	21	28	31	80
Mean ± SD	4.1 ± 6.2	1.8 ± 1.6	3.1 ± 4.7	2.9 ± 4.4
Median	1.3	1.4	1.6	1.5
[Min; Max]	[0; 26]	[0; 8]	[0; 22]	[0; 26]
Age at start of therapy (years)				
n	21	28	31	80
Mean ± SD	4.3 ± 4.7	2.8 ± 3.0	3.8 ± 5.3	3.6 ± 4.4
Median	2.2	1.7	1.8	1.8
[Min; Max]	[0; 18]	[0; 12]	[0; 22]	[0; 22]
Target joint for bleeds [n (%)]				
missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.3)
no	2 (9.5)	3 (10.7)	2 (6.5)	7 (8.8)
yes	19 (90.5)	25 (89.3)	28 (90.3)	72 (90.0)
Number of target joints [n (%)]				
missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (1.3)
0	2 (9.5)	3 (10.7)	2 (6.5)	7 (8.8)
1	2 (9.5)	7 (25.0)	9 (29.0)	18 (22.5)
2	2 (9.5)	3 (10.7)	5 (16.1)	10 (12.5)
3	7 (33.3)	5 (17.9)	4 (12.9)	16 (20.0)
4	4 (19.0)	2 (7.1)	3 (9.7)	9 (11.3)
5	2 (9.5)	2 (7.1)	2 (6.5)	6 (7.5)
≥ 6	2 (9.5)	6 (21.4)	5 (16.1)	13 (16.3)

表 2.7.6.4-4 ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）（続き）

	On-demand N = 21	Low-dose Prophylaxis N = 28	High-dose Prophylaxis N = 31	Total N = 80
Number of target joints				
n	21	28	30	79
Mean ± SD	3.2 ± 2.0	3.0 ± 2.2	2.8 ± 2.1	3.0 ± 2.1
Median	3.0	3.0	2.0	3.0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 7]	[0; 8]	[0; 9]
Number of bleeds in the last 12 months				
n	21	26	30	77
Mean ± SD	47.5 ± 26.4	38.4 ± 23.3	45.6 ± 29.9	43.7 ± 26.8
Median	41.0	35.0	38.5	36.0
[Min; Max]	[12; 106]	[7; 84]	[3; 106]	[3; 106]
Number of joint bleeds in the last 12 months				
n	21	26	30	77
Mean ± SD	33.5 ± 23.9	30.3 ± 22.5	32.7 ± 25.4	32.1 ± 23.8
Median	28.0	24.0	25.0	24.0
[Min; Max]	[1; 104]	[2; 76]	[3; 95]	[1; 104]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/13

薬物動態解析に関する有効なデータが得られた被験者 4 例の疾患特性については 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/12 に示す。

小児（12～17 歳）及び成人（18 歳以上）被験者別の部分集団における主な疾患特性を表 2.7.6.4-5に示す。

標的関節数は、成人で 3.2±2.1 個、小児で 1.5±1.3 個であり、小児の方が成人よりも少なかった。登録前 12 ヵ月間の出血回数（小児：32.8±29.9 回、成人：45.1±26.3 回）及び関節内出血回数（19.7±11.0 回、33.8±24.5 回）についても同様に、小児の方が成人よりも少なかった。

表 2.7.6.4-5 小児（12～17 歳）及び成人別の主な疾患特性（ITT／SAF）

	Children N = 10	Adults N = 70
Age at start of therapy (years)		
n	10	70
Mean ± SD	1.3 ± 0.9	3.9 ± 4.7
Median	1.0	1.9
[Min; Max]	[0; 3]	[0; 22]
Target joint for bleeds [n (%)]		
n	10 (100.0)	70 (100.0)
missing	0 (0.0)	1 (1.4)
no	2 (20.0)	5 (7.1)
yes	8 (80.0)	64 (91.4)
Number of target joints [n (%)]		
missing	0 (0.0)	1 (1.4)
0	2 (20.0)	5 (7.1)
1	4 (40.0)	14 (20.0)
2	2 (20.0)	8 (11.4)
3	1 (10.0)	15 (21.4)
4	1 (10.0)	8 (11.4)
5	0 (0.0)	6 (8.6)
≥ 6	0 (0.0)	13 (18.6)
Number of target joints		
n	10	69
Mean ± SD	1.5 ± 1.3	3.2 ± 2.1
Median	1.0	3.0
[Min; Max]	[0; 4]	[0; 9]
No. of bleeds in the last 12 months		
n	9	68
Mean ± SD	32.8 ± 29.9	45.1 ± 26.3
Median	20.0	41.0
[Min; Max]	[13; 106]	[3; 106]
No. of joint bleeds in the last 12 months		
n	9	68
Mean ± SD	19.7 ± 11.0	33.8 ± 24.5
Median	14.0	26.5
[Min; Max]	[10; 43]	[1; 104]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/14

年齢別（小児／成人）、地域別（アジア／非アジア）の疾患特性については 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/14 に示す。

2.7.6.4.2.1.3.3　　ギルバートスコア

関節の臨床評価は、疼痛スコア、出血スコア、並びに足首、膝、及び肘の関節の理学的検査により行った。総合スコアは 0～100 ポイントで表し、0 ポイントは影響を受けていない正常な関節を示す。疼痛スコア及び出血スコアを除いた理学的検査スコアの合計スコアは 0～62 ポイントの範囲である。

ベースライン時のギルバートスコアを表 2.7.6.4-6に示す。

全被験者におけるギルバートスコアの総合スコアは 21.0±14.1 ポイント（範囲：2～61 ポイント）であった。理学的検査スコアは 11.6±9.9 ポイント（0～44 ポイント）であった。投与群間に臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.4-6 ベースライン時のギルバートスコア（SAF）

	On-demand	Low-dose Prophylaxis	High-dose Prophylaxis	Total
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 80
Pain score				
Mean ± SD	1.5 ± 2.2	2.2 ± 2.9	3.0 ± 3.0	2.3 ± 2.8
Median	1.0	1.0	2.0	1.0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 12]	[0; 11]	[0; 12]
Bleeding score				
Mean ± SD	6.8 ± 5.1	6.8 ± 5.6	7.5 ± 4.8	7.1 ± 5.1
Median	7.0	6.0	7.0	7.0
[Min; Max]	[0; 16]	[0; 18]	[0; 18]	[0; 18]
Total score (excl. pain and bleeding scores)				
Mean ± SD	11.0 ± 9.7	11.9 ± 10.5	11.8 ± 9.8	11.6 ± 9.9
Median	7.0	10.0	8.0	10.0
[Min; Max]	[0; 33]	[0; 44]	[0; 36]	[0; 44]
Total score				
Mean ± SD	19.3 ± 13.3	20.9 ± 14.7	22.4 ± 14.5	21.0 ± 14.1
Median	16.0	19.0	17.0	17.0
[Min; Max]	[4; 48]	[2; 61]	[2; 54]	[2; 61]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/17

2.7.6.4.2.1.4 前治療及び併用薬

本試験では抗出血薬の前治療を受けた被験者のみを組入れたため、すべての被験者が抗出血薬の投与を受けていた。投与期間中に本剤に加えて併用薬の投与を受けた被験者の割合は 68.8%であり、最も多かったものは鎮痛薬（24／80 例、30.0%）で、次いで抗出血薬（14／80 例、17.5%）、全身性抗菌薬（12／80 例、15.0%）であった（表 2.7.6.4-7）。

表 2.7.6.4-7 10%以上の被験者に使用された併用薬（ITT／SAF）

ATC class Subclass (WHO-DD version 3q2005)	On-demand N = 21 n (%)	Low-dose Prophylaxis N = 28 n (%)	High-dose Prophylaxis N = 31 n (%)	Total N = 80 n (%)
Any concomitant medication	16 (76.2)	21 (75.0)	18 (58.1)	55 (68.8)
Nervous system	12 (57.1)	13 (46.4)	9 (29.0)	34 (42.5)
Analgesics	8 (38.1)	8 (28.6)	8 (25.8)	24 (30.0)
Alimentary tract and metabolism	8 (38.1)	8 (28.6)	6 (19.4)	22 (27.5)
Drugs for acid related disorders	4 (19.0)	4 (14.3)	3 (9.7)	11 (13.8)
Antiinfectives for systemic use	5 (23.8)	7 (25.0)	6 (19.4)	18 (22.5)
Antibacterials for systemic use	3 (14.3)	6 (21.4)	3 (9.7)	12 (15.0)
Cardiovascular system	6 (28.6)	6 (21.4)	6 (19.4)	18 (22.5)
Cardiac therapy	2 (9.5)	2 (7.1)	4 (12.9)	8 (10.0)
Respiratory system	8 (38.1)	3 (10.7)	7 (22.6)	18 (22.5)
Antihistamines for systemic use	5 (23.8)	1 (3.6)	3 (9.7)	9 (11.3)
Cough and cold preparations	2 (9.5)	3 (10.7)	3 (9.7)	8 (10.0)
Blood and blood forming organs	6 (28.6)	6 (21.4)	5 (16.1)	17 (21.3)
Antihaemorrhagics	6 (28.6)	4 (14.3)	4 (12.9)	14 (17.5)
Musculoskeletal system	7 (33.3)	4 (14.3)	2 (6.5)	13 (16.3)
Antiinflammatory and antirheumatic products	6 (28.6)	4 (14.3)	1 (3.2)	11 (13.8)
Various	3 (14.3)	5 (17.9)	3 (9.7)	11 (13.8)
All other therapeutic products	1 (4.8)	5 (17.9)	2 (6.5)	8 (10.0)
Dermatologicals	5 (23.8)	2 (7.1)	1 (3.2)	8 (10.0)

ITT = Intent-to-treat, SAF = Safety analysis set, WHO-DD = World health organization- drug dictionary

Note: Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject.
Sorted by frequencies in ATC classes in the total group.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/21

2.7.6.4.2.1.5 病歴及び外科治療歴

80 例中 76 例（95.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の器官別大分類、高位語及び基本語別に 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.1/19、Listing 16.2.4/5 に示す。多く報告された病歴は高位語で関節症 NEC（not elsewhere classified）（72／80 例、90.0%）及び血友病に関連する症状〔肝炎ウイルス感染：40／80 例、50.0%、免疫処置（A 型肝炎免疫及び B 型肝炎免疫）：12／80 例、15.0%など〕であった。

2.7.6.4.2.1.6 治験薬投与の遵守状況

2.7.6.4.2.1.6.1 コンプライアンス

79／80 例（98.8%）の被験者が、割付けられた投与群の投与スケジュール及び治験責任（分担）医師が決定した投与量を遵守していた。

2.7.6.4.2.1.6.2 投薬状況

出血時補充療法群の 1 例を除いたすべての被験者は 12 ヵ月間の投与期間を完了し、すべての投与群における試験期間は 366.1±4.9 日であった。すべての被験者における曝露日数は 138.6±25.7 日であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/20）。

投与群別の曝露日数は、出血時補充療法群で 72.3±33.5 日（中央値：74.0 日）、低用量定期補充療法群で 113.8±11.2 日（109.5 日）、高用量定期補充療法群で 160.9±8.9 日（159.0 日）であった（表 2.7.6.4-8）。定期補充療法群において、予定投与回数の合計は 7,855 回であり、実際の投与回数の合計は 7,714 回であった。

投与理由によらず全投与期間中に投与された名目投与量の合計は、出血時補充療法群で 2,688.5kIU、低用量定期補充療法群で 5,925.2kIU、高用量定期補充療法群で 11,805.2kIU であった。被験者ごとの 1 回投与量は、出血時補充療法群で 24.06±7.11IU/kg、低用量定期補充療法群で 28.52±3.62IU/kg、高用量定期補充療法群 36.34±4.50IU/kg であった。なお、1 回投与量は、低用量定期補充療法群では 20、25 又は 30IU/kg、高用量定期補充療法群では 30、35 又は 40IU/kg の範囲内で治験責任（分担）医師が決定した。

表 2.7.6.4-8 投薬状況（ITT/SAF）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined N = 21	Low dose N = 28	High dose N = 31	Combined N = 59
Number of days in study				
Mean ± SD	354.6 ± 49.3	366.0 ± 5.7	366.2 ± 4.2	366.1 ± 4.9
Median	365.5	365.6	365.6	365.6
[Min; Max]	[140; 375]	[350; 375]	[356; 375]	[350; 375]
Exposure days in study				
Mean ± SD	72.3 ± 33.5	113.8 ± 11.2	160.9 ± 8.9	138.6 ± 25.7
Median	74.0	109.5	159.0	153.0
[Min; Max]	[8; 120]	[103; 141]	[146; 187]	[103; 187]
Sum	1,519	3,187	4,988	8,175
≥ 50 Exposure days? [n (%)]				
No	5 (23.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	16 (76.2)	28 (100.0)	31 (100.0)	59 (100.0)
Number of all injections				
Mean ± SD	78.9 ± 40.7	114.9 ± 13.1	161.5 ± 9.1	139.4 ± 25.9
Median	79.0	110.0	159.0	153.0
[Min; Max]	[8; 164]	[103; 154]	[147; 187]	[103; 187]
Sum	1,657	3,218	5,006	8,224
Number of expected prophylaxis injections				
Mean ± SD	0.0 ± 0.0	105.7 ± 1.7	157.9 ± 1.8	133.1 ± 26.4
Median	0.0	105.5	158.0	155.0
[Min; Max]	[0; 0]	[102; 108]	[154; 161]	[102; 161]
Sum	0.0	2,959	4,896	7,855
Actual number of prophylaxis injections				
Sum	6	2,892	4,822	7,714
Nominal total dose (all injections) [kIU]				
Mean ± SD	128.02 ± 75.29	211.61 ± 46.98	380.81 ± 75.31	300.51 ± 105.94
Median	129.09	214.70	373.24	290.36
[Min; Max]	[15.5; 269.3]	[136.4; 324.0]	[270.2; 536.7]	[136.4; 536.7]
Sum	2,688.5	5,925.2	11,805.2	17,730.4
Nominal dose per kg per injection [IU/kg/injection]				
Mean ± SD	24.06 ± 7.11	28.52 ± 3.62	36.34 ± 4.50	32.63 ± 5.66
Median	22.03	30.04	37.41	31.22
[Min; Max]	[10.8; 36.1]	[20.7; 33.1]	[29.6; 42.3]	[20.7; 42.3]
Nominal annual dose per kg (all injections) [IU/kg/year]				
Mean ± SD	1,780.8 ± 851.69	3,278.7 ± 589.33	5,834.1 ± 622.02	4,621.4 ± 1,420.6
Median	1,727.9	3,281.7	5,960.8	4,783.2
[Min; Max]	[597.4; 3,529]	[2,305; 4,349]	[4,620; 6,738]	[2,305; 6,738]

表 2.7.6.4-8 投薬状況（ITT/SAF）（続き）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined N = 21	Low dose N = 28	High dose N = 31	Combined N = 59
Nominal dose per kg per prophylaxis injection [IU/kg/prophylaxis injection]				
Mean ± SD	-	28.72 ± 3.81	36.45 ± 4.45	32.78 ± 5.67
Median	-	30.36	37.41	31.69
[Min; Max]	-	[20.7; 33.6]	[29.6; 42.1]	[20.7; 42.1]
Actual total dose (all injections) [kIU] [a]				
Mean ± SD	148.57 ± 88.85	246.03 ± 54.26	442.52 ± 87.40	349.27 ± 122.94
Median	150.09	250.05	434.00	331.97
[Min; Max]	[15.05; 329.71]	[157.3; 374.5]	[312.4; 620.0]	[157.3; 620.0]
Sum	3,120.0	6,888.9	13,718.0	20,606.9
Actual dose per kg per injection (all injections) [IU/kg/injection] [a]				
Mean ± SD	27.58 ± 7.80	33.16 ± 4.16	42.24 ± 5.18	37.93 ± 6.55
Median	25.13	34.96	43.39	36.21
[Min; Max]	[12.5; 39.1]	[24.0; 38.5]	[34.3; 49.4]	[24.0; 49.4]
Actual annual dose per kg [IU/kg/year] [a]				
Mean ± SD	2,059.1 ± 1,006.0	3,813.3 ± 691.1	6,781.0 ± 716.7	5,372.6 ± 1,649.9
Median	2,002.6	3,802.3	6,892.3	5,566.4
[Min; Max]	[685.3; 4,314]	[2,692; 5,026]	[5,361; 7,872]	[2,692; 7,872]
Actual dose per kg per prophylaxis injection [IU/kg/prophylaxis injection] [a]				
Mean ± SD	-	33.36 ± 4.41	42.39 ± 5.11	38.10 ± 6.58
Median	-	35.09	43.34	36.94
[Min; Max]	-	[23.9; 39.2]	[34.4; 49.7]	[23.9; 49.7]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

Note: Unless otherwise specified, the exposure data include all injections, ie, those for prophylaxis, bleeds, surgery, in vivo recovery, and injections with missing reasons.

a: The actual dose was calculated from the actual units in the vials based on chromogenic assay potency assignment.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/18～14.2/20, Tables 14.2/26～14.2/28, Tables 14.2/33～14.2/35, Tables 14.2/78～14.2/80

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 有効性主要評価項目

有効性の主要解析は ITT（80 例）、補助的な解析は PPS（79 例）を対象とした。

ITT における出血時補充療法及び定期補充療法における推定年間出血率及び両療法の比較を表 2.7.6.4-9及び表 2.7.6.4-10に示す。

試験期間中、ITT において合計 1,497 件（出血時補充療法群：21 例 1,204 件、定期補充療法群：59 例 293 件）の出血が報告された（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/5）。各被験者の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群で 59.96 回／年、定期補充療法群で 1.98 回／年であった。両群における年間出血率を ANOVA により比較した結果、本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が示され（p＜0.0001）、本試験の主要目的が達成された。

出血時補充療法群及び定期補充療法群における推定年間出血率を CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量別に比較した副次目的においても、有効性の主要評価項目とほぼ同様の結果が得られた。CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量のいずれにおいても、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が示された（いずれも p＜0.0001）。更に、出血時補充療法と高用量又は低用量定期補充療法とを比較した場合にも、同様の結果であった（いずれも p＜0.0001）。

いずれの表示力価を用いた場合でも、高用量群における推定年間出血率の中央値は低用量群に比べて低かった（それぞれ 1.97 回／年及び 4.02 回／年）。また、定期補充療法中の推定年間出血率について、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の違いによる臨床的に意味のある差異は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/1～14.2/4）。

定期補充療法群の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の比較では、全出血、自然出血、及び外傷性出血の推定年間出血率における被験者内の差の中央値は、いずれも 0.0 であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/87）。しかし、いずれの評価期間においても、前半の 6 ヵ月と比較して後半の 6 ヵ月で出血率が低い傾向が認められた。

表 2.7.6.4-9 出血時補充療法及び定期補充療法における推定年間出血率（ITT）

	Potency / dose	Annualized number of bleeds			
		N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
Primary variable					
On-demand	All combined	21	57.69 ± 24.56	59.96	[41.74; 76.32]
Prophylaxis	All combined	59	4.94 ± 6.81	1.98	[0.00; 7.03]
Secondary variables					
On-demand	CS/EP	21	57.61 ± 24.26	59.55	[39.38; 72.68]
Prophylaxis	CS/EP combined [a]	59	5.11 ± 7.95	2.03	[0.00; 6.78]
On-demand	CS/ADJ	20	59.73 ± 25.06	59.12	[40.98; 77.84]
Prophylaxis	CS/ADJ combined [a]	59	4.77 ± 6.79	2.00	[0.00; 7.78]
Exploratory variables					
Prophylaxis	Low dose combined [b]	28	5.70 ± 7.17	4.02	[0.00; 7.96]
Prophylaxis	High dose combined [b]	31	4.26 ± 6.51	1.97	[0.00; 4.93]
Prophylaxis	CS/EP / low dose	28	6.08 ± 8.55	3.93	[0.00; 7.75]
Prophylaxis	CS/ADJ / low dose	28	5.28 ± 6.96	2.91	[0.00; 9.07]
Prophylaxis	CS/EP / high dose	31	4.23 ± 7.41	1.96	[0.00; 4.25]
Prophylaxis	CS/ADJ / high dose	31	4.31 ± 6.71	1.97	[0.00; 6.12]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
a: High-dose and low-dose prophylaxis combined
b: CS/EP and CS/ADJ periods combined
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/1, Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/4, Table 14.2/5

表 2.7.6.4-10 出血時補充療法及び定期補充療法における推定年間出血率の比較（ITT）

Treatment Comparison			p-value for the treatment difference (ANOVA)
Primary comparison			
On-demand (combined [b])	vs.	Prophylaxis (all combined)	< 0.0001
Secondary comparisons			
On-demand CS/EP	vs.	Prophylaxis CS/EP (combined [a])	< 0.0001
On-demand CS/ADJ	vs.	Prophylaxis CS/ADJ (combined [a])	< 0.0001
Other comparisons			
On-demand (combined [b])	vs.	High dose prophylaxis (combined [b])	< 0.0001
On-demand (combined [b])	vs.	Low dose prophylaxis (combined [b])	< 0.0001

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat
a: High-dose and low-dose prophylaxis combined
b: CS/EP and CS/ADJ periods combined
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/6

2.7.6.4.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.6.4.2.2.2.1 出血の種類別の推定年間出血率

ITT における本剤による出血時補充療法及び定期補充療法群の出血の種類別推定年間出血率を表 2.7.6.4-11に示す。

出血時補充療法群では、試験期間中に 21 例全例で出血が認められた。定期補充療法群では、16／59 例（27.1%）において出血が認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/5）。

自然出血の推定年間出血率は出血時補充療法群では 45.30±22.06 回／年であり、定期補充療法群では 3.52±6.05 回／年であった。投与量別では、高用量群（2.62±4.90 回／年）と比較して低用量群（4.52±7.07 回／年）で高かった。一方、外傷性出血の推定年間出血率は高用量群（1.54±2.81 回／年）に比較して低用量群（0.93±1.49 回／年）でわずかに低かったが、これらの出血率は出血時補充療法群（12.25±16.35 回／年）で認められた出血の 10 分の 1 程度であった。

定期補充療法群において、本剤の投与を行ってから 48 時間以内に発現した出血は、全体の出血の 57.3%（168／293 件）であり、この割合は低用量群（68／160 件、42.5%）と比較して高用量群（100／133 件、75.2%）で高かった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/2、Table 14.2/3、Table 14.2/5）。投与後 48 時間以内の出血の推定年間出血率は、高用量群で 3.20±4.53 回／年、低用量群で 2.43±2.40 回／年であり、中央値はそれぞれ 1.01 回／年及び 2.00 回／年であった。

ほとんどの出血が関節内出血であったため、関節内出血の推定年間出血率も出血時補充療法群（43.84±24.71 回／年）と比較して、定期補充療法群（4.30±6.52 回／年）では 10 分の 1 程度であった。標的関節のある被験者に限定すると、関節内出血が認められた被験者の大部分で標的関節内出血が発現した（中央値：出血時補充療法群 83.81%、定期補充療法群 71.43%）が、その中では高用量定期補充療法群における出血率が最も低かった(67.71%)。

各期間での投与開始後の最初の出血発現までの平均日数も、定期補充療法群では出血時補充療法群と比較して約 10 倍長く（それぞれ 51.16±44.52 日及び 4.99±5.25 日）、また、高用量群では低用量群と比較して約 18 日長かった（それぞれ 59.58±46.36 日及び 41.49±41.33 日）。

表 2.7.6.4-11 出血時補充療法及び定期補充療法における出血のまとめ（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 59
Number of spontaneous bleeds per year				
n	21	28	31	59
Mean ± SD	45.30 ± 22.06	4.52 ± 7.07	2.62 ± 4.90	3.52 ± 6.05
Median	42.09	2.01	0.00	0.99
[Q1; Q3]	[24.3; 61.3]	[0.0; 6.5]	[0.0; 2.99]	[0.0; 4.0]
Number of trauma bleeds per year				
n	21	28	31	59
Mean ± SD	12.25 ± 16.35	0.93 ± 1.49	1.54 ± 2.81	1.25 ± 2.28
Median	8.11	0.00	0.98	0.00
[Q1; Q3]	[1.0; 15.0]	[0.0; 1.0]	[0.0; 2.0]	[0.0; 2.0]
Number of bleeds within 48 h after prophylaxis per year				
n	N/A	28	31	59
Mean ± SD	-	2.43 ± 2.40	3.20 ± 4.53	2.84 ± 3.67
Median	-	2.00	1.01	1.97
[Q1; Q3]	-	[0.0; 4.5]	[0.0; 4.0]	[0.0; 4.1]
Number of joint bleeds per year				
n	21	28	31	59
Mean ± SD	43.84 ± 24.71	5.16 ± 6.92	3.53 ± 6.15	4.30 ± 6.52
Median	38.76	2.52	1.01	1.97
[Q1; Q3]	[24.3; 60.0]	[0.0; 7.5]	[0.0; 4.0]	[0.0; 6.0]
Percentage of joint bleeds into target joints [a]				
n	18	19	16	35
Mean ± SD	77.42 ± 20.72	62.05 ± 40.46	62.91 ± 36.68	62.44 ± 38.21
Median	83.81	75.00	67.71	71.43
[Q1; Q3]	[71.4; 91.4]	[12.5; 100.0]	[45.0; 95.6]	[25.0; 100.0]
Time to first bleed in period [days] [b]				
n	21	20	23	43
Mean ± SD	4.99 ± 5.25	41.49 ± 41.33	59.58 ± 46.36	51.16 ± 44.52
Median	3.08	31.26	48.04	40.27
[Q1; Q3]	[1.0; 8.0]	[9.2; 60.7]	[27.5; 87.3]	[12.5; 67.9]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, N/A = Not applicable, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation
a: Only subjects with target joints.
b: Only subjects with at least 1 bleed.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/1, Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/4, Table 14.2/5

2.7.6.4.2.2.2.2 出血の特徴

ITTにおける出血の特徴について表 2.7.6.4-12に示す。

2.7.6.4.2.2.1に記載したように、試験期間中、ITT において合計 1,497 件（出血時補充療法群 1,204 件、定期補充療法群 293 件）の出血が報告された。1,152／1,485 件（77.6%）の出血

は自然出血であり、この出血の割合は高用量定期補充療法群が最も低かった（82／133 件、63.1%）（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51、Table 14.2/52、Table 14.2/54）。

投与方法に関わらず、ほとんどの出血部位は関節内〔出血時補充療法群：924／1,197 件（77.2%）、定期補充療法群：255／293 件（87.0%）〕であり、次いで筋肉内〔179／1,197 件（15.0%）、24／293 件（8.2%）〕、皮膚／粘膜〔83／1,197 件（6.9%）、10／293 件（3.4%）〕であった。内臓又はその他の部位の出血はほとんどみられなかった（いずれも1.0%未満）（表 2.7.6.4-12）。標的関節のある被験者では、関節内出血は主に標的関節内で発現した〔661／868 件（76.2%）、184／246 件（74.8%）〕（5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/61～14.2/64）。

重度の出血は、出血時補充療法群で 104／1,196 件(8.7%)、定期補充療法群で 33／293 件（11.3%）発現した。その他の出血は軽度〔出血時補充療法群 367／1,196 件（30.7%）、定期補充療法群 120／293 件（41.0%）〕又は中等度〔725／1,196 件（60.6%）、140／293 件（47.8%）〕と判断された（表 2.7.6.4-12）。重度の出血は、出血時補充療法群の 1 件を除き、すべて成人被験者における発現であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/59）。

部分集団解析の結果と全体集団における結果との間に大きな差異は認められなかった。詳細は5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/56～14.2/59 に示す。

表 2.7.6.4-12 出血の特徴（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined N = 1204 n (%)	Low dose N = 160 n (%)	High dose N = 133 n (%)	Combined N = 293 n (%)
Reason for first infusion [n (%)]				
Missing	2	7	3	10
n	1202 (100.0)	153 (100.0)	130 (100.0)	283 (100.0)
Spontaneous bleed	943 (78.5)	127 (83.0)	82 (63.1)	209 (73.9)
Trauma bleed	258 (21.5)	26 (17.0)	48 (36.9)	74 (26.1)
Other	1 (<0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bleeding type [n (%)]				
Missing	7	0	0	0
n	1197 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	293 (100.0)
Joint	924 (77.2)	145 (90.6)	110 (82.7)	255 (87.0)
Muscle	179 (15.0)	7 (4.4)	17 (12.8)	24 (8.2)
Skin/Mucosa	83 (6.9)	7 (4.4)	3 (2.3)	10 (3.4)
Internal	7 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)	2 (0.7)
Other	4 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
Target joint bleed [n (%)]				
n	868 (100.0)	141 (100.0)	105 (100.0)	246 (100.0)
Yes	661 (76.2)	102 (72.3)	82 (78.1)	184 (74.8)
Bleeding severity [n (%)]				
Missing	8	0	0	0
n	1196 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	293 (100.0)
Mild	367 (30.7)	60 (37.5)	60 (45.1)	120 (41.0)
Moderate	725 (60.6)	90 (56.3)	50 (37.6)	140 (47.8)
Severe	104 (8.7)	10 (6.3)	23 (17.3)	33 (11.3)
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days]				
N	N/A	159	133	292
Mean ± SD	-	2.34 ± 1.75	1.43 ± 0.64	1.92 ± 1.44
Median	-	2.15	1.42	1.88
[Min; Max]	-	[0.1; 16.9]	[0.0; 3.0]	[0.0; 16.9]
Time from previous prophylaxis injection to bleed [categorical]				
n	N/A	159 (100.0)	133 (100.0)	292 (100.0)
<1 day	-	20 (12.6)	30 (22.6)	50 (17.1)
≥ 1 to <2 days	-	45 (28.3)	69 (51.9)	114 (39.0)
≥ 2 to <3 days	-	61 (38.4)	33 (24.8)	94 (32.2)
≥ 3 to <4 days	-	26 (16.4)	1 (0.8)	27 (9.2)
≥ 4 days	-	7 (4.4)	0 (0.0)	7 (2.4)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/53, Table 14.2/54, Table 14.2/62, Table 14.2/63, Table 14.2/64.

特定の出血関連の評価項目について投与群別にスピアマン相関係数を算出した。相関性の評価は出血時補充療法群において実施することが適切であると思われたが、意味のある相関性を示したのは投与回数と出血の程度との相関性のみであった（r = 0.301）。その他の項目ではそれぞ

れ単独の被験者において低い相関性（r＜-0.2 又は r＞0.2）が認められたのみで、特定の傾向は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/98）。

2.7.6.4.2.2.2.3　FⅧ使用量

出血治療のための主な本剤の使用状況を表 2.7.6.4-13に、本剤の使用状況に関する詳細について 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/39～14.2/42 に示す。また、部分集団別のデータを 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/43～14.2/46 に示す。

出血時補充療法群の 21／21 例（100.0%）、定期補充療法群の 43／59 例（72.9%）に少なくとも 1 件の出血が発現し、それぞれの群において、1,607 回及び 352 回の本剤投与が行われた（5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/40～14.2/42）。

出血に対する本剤の 1 回投与量は、定期補充療法群（中央値：29.41IU/kg/回）と比較して出血時補充療法群（22.03IU/kg/回）でわずかに少なかった。また、出血 1 件当たりの累積投与量は、出血時補充療法群及び定期補充療法群でそれぞれ 1.857kIU/件及び 2.000kIU/件であり、両群で同程度であった。しかし、試験期間中の出血に対する治療のための被験者当たりの累積投与回数の中央値は、出血時補充療法群及び定期補充療法群でそれぞれ 76 回及び 5 回、出血の治療のために使用した年間累積投与量は、それぞれ 1,610IU/kg/年及び 159IU/kg/年であり、定期補充療法群と比較して出血時補充療法群で顕著に多かった。

出血に対して実施した定期投与（低用量群：週 2 回投与、高用量群：週 3 回投与）以外の追加投与の合計回数は、低用量群（中央値：9.0 回）で高用量群（3.0 回）の 3 倍であり、出血治療に対する追加投与の年間総投与量は、低用量群（221.52IU/kg/年）で高用量群（82.73IU/kg/年）の約 2.5 倍であった。

表 2.7.6.4-13 出血治療のための本剤の使用状況（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 59
Total number of injections for bleeds per subject				
n	21	20	23	43
Mean ± SD	76.5 ± 40.4	9.9 ± 8.6	6.7 ± 8.0	8.2 ± 8.4
Median	76.0	9.0	3.0	5.0
[Min; Max]	[7; 164]	[1; 35]	[1; 30]	[1; 35]
Sum	1607	198	154	352
Nominal dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)				
n	21	20	23	43
Mean ± SD	23.90 ± 6.84	27.77 ± 5.42	31.26 ± 7.64	29.64 ± 6.86
Median	22.03	28.13	30.83	29.41
[Min; Max]	[10.8; 34.6]	[18.7; 38.5]	[20.2; 49.4]	[18.7; 49.4]
Total nominal dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year)				
n	21	20	23	43
Mean ± SD	1726.10 ± 854.71	262.95 ± 207.02	199.54 ± 221.29	229.03 ± 214.62
Median	1609.50	221.52	82.73	159.34
[Min; Max]	[500.2; 3475.0]	[18.6; 732.3]	[21.2; 801.3]	[18.6; 801.3]
Total nominal dose per bleed (kIU/bleed)				
n	21	20	23	43
Mean ± SD	2.155 ± 0.938	2.186 ± 1.150	2.436 ± 1.115	2.319 ± 1.125
Median	1.857	1.798	2.000	2.000
[Min; Max]	[1.08; 4.42]	[1.03; 6.15]	[1.21; 6.10]	[1.03; 6.15]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: Dosing information based on nominal doses. 1 kIU = 1000 IU
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/40, Table 14.2/41, Table 14.2/42

2.7.6.4.2.2.2.4 出血に対する治療内容

発現した出血に対して行われた治療内容の要約を表 2.7.6.4-14に示す。

本剤の投与は、出血時補充療法群で 1,204 件の出血に対し 1,607 回、定期補充療法群では 293 件の出血に対し 352 回行われた。

いずれの投与群においても 1 件の出血に対する本剤の投与回数の中央値は 1.0 回であり、投与回数の範囲は出血時補充療法群で 0～20 回、定期補充療法で 0～7 回であった。大部分の出血は 1 回〔出血時補充療法群 909／1,204 件（75.5%）、定期補充療法群：240／293 件（81.9%）〕又は 2 回〔236／1,204 件（19.6%）、34／293 件（11.6%）〕の投与により良好に止血された。

出血の発現から本剤の初回投与までの時間は、出血時補充療法群で 1.17 時間（中央値）、定期補充療法群で 1.67 時間であった。

表 2.7.6.4-14 出血に対する本剤による治療（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 1204	N = 160	N = 133	N = 293
Number of injections per bleed				
n	1204	160	133	293
Mean ± SD	1.3 ± 1.0	1.2 ± 0.9	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.7
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 20]	[0; 7]	[0; 4]	[0; 7]
Sum	1607	198	154	352
Number of bleeds by number of injection [n (%)]				
n	1204 (100.0)	160 (100.0)	133 (100.0)	293 (100.0)
≤ 2 injections	1147 (95.3)	152 (95.0)	130 (97.7)	282 (96.2)
Not treated	2 (0.2)	7 (4.4)	1 (0.8)	8 (2.7)
1 injection	909 (75.5)	126 (78.8)	114 (85.7)	240 (81.9)
2 injections	236 (19.6)	19 (11.9)	15 (11.3)	34 (11.6)
3 injections	40 (3.3)	4 (2.5)	2 (1.5)	6 (2.0)
>3 injections	17 (1.4)	4 (2.5)	1 (0.8)	5 (1.7)
Time to First Infusion for Bleed (hrs)				
n	1202	153	130	283
Mean ± SD	3.17 ± 5.45	3.80 ± 7.04	4.39 ± 5.92	4.07 ± 6.54
Median	1.17	1.63	1.77	1.67
[Min; Max]	[0.0; 77.6]	[0.0; 52.0]	[0.2; 29.3]	[0.0; 52.0]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/54

2.7.6.4.2.2.2.5 止血に要した本剤投与回数が 2 回以下であった出血の割合

2.7.6.4.2.2.2.5.1 CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性

出血時補充療法群において、本剤の 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に基づいて、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与に量に対する非劣性を評価した。

帰無仮説は、CS/EP 評価期間に 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に 10%（非劣性マージン）加えた割合が、CS/ADJ 評価期間における 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合と比較して低いということであった。

本剤の 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合を表 2.7.6.4-15に示す。

各被験者において 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合は、CS/EP 評価期間では 96.77%（中央値）、CS/ADJ 評価期間では 100.00%であった。被験者内の両期間の差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）は 0.00%であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/115）。非劣性の検定結果から、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性が示された（p＜0.0001、対応のある標本における正確な並べ替え検定）。

Hodges-Lehmann 推定量を用いた両期間の差の両側 95%信頼区間は－5.45～4.63%であり、また片側 95%信頼区間の下限値が－4.90%と－10%を上回り、非劣性検定の結果を裏付けた。

表 2.7.6.4-15 止血に要した本剤投与回数が 2 回以下であった出血の全出血に対する割合（出血時補充療法群、ITT）

	CS/EP	CS/ADJ
Percentage of bleeds per subject controlled by ≤ 2 injections		
n	21	20
Mean ± SD	95.86 ± 5.62	95.19 ± 8.53
Median	96.77	100.00
[Min; Max]	[77.8; 100.0]	[65.7; 100.0]
2-sided 95% CI for the difference CS/EP minus CS/ADJ [a]	(-5.45; 4.63)	
P-value for non-inferiority [b]	<0.0001	
Lower limit of the 1-sided 95% CI [a]	-4.90	

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
a: Hodges-Lehmann estimates.
b: Exact permutation test for paired samples.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/60, Table 14.2/115

2.7.6.4.2.2.2.5.2 既存データとの比較

本剤の止血効果を評価するために、各被験者において 2 回以下の投与により止血に至った出血の割合について、更に既存のデータとの比較を行った。

信頼区間の下限が 78.7%以上（非劣性の限界値を 10%に設定）のとき、ヒストリカルコントロールの 88.7%[2)]に対する非劣性が示されることとし、帰無仮説は CS/EP 評価期間に 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に 10%（非劣性の限界値）を加えた割合が 88.7%未満であることとした。

2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に基づく Hodges-Lehmann 推定量を用いた片側 95%信頼区間の下限値は、CS/EP 評価期間では 95.00%、CS/ADJ 評価期間では 93.10%、試験期間全体では 93.02%であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/60）。したがって、すべての検定で帰無仮説は棄却され、ヒストリカルコントロールに対する本剤投与の非劣性が示された。

2.7.6.4.2.2.2.6 出血時の治療効果に関する被験者の評価

出血時の治療効果に関する被験者の評価を表 2.7.6.4-16に、すべての部分集団における評価を 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/55～14.2/59 に示す。

出血時の治療効果に関する評価を各被験者に確認し、合計 1,497 件の出血のうち 1,475 件について評価が得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」

であったのは全体で 1,006／1,475 件（68.2%）、出血に対する効果が「不十分（poor）」であったのは 28／1,475 件（1.9%）であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/54）。

全体的に出血時補充療法群の被験者における評価で良好な治療効果が得られた。

表 2.7.6.4-16　出血に対する治療効果に関する評価（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined N = 1204	Low dose N = 160	High dose N = 133	Combined N = 293
Response to treatment [n (%)]				
Missing	8	12	2	14
n	1196 (100.0)	148 (100.0)	131 (100.0)	279 (100.0)
Excellent or good	834 (69.7)	83 (56.1)	89 (67.9)	172 (61.6)
Excellent	335 (28.0)	34 (23.0)	14 (10.7)	48 (17.2)
Good	499 (41.7)	49 (33.1)	75 (57.3)	124 (44.4)
Moderate	346 (28.9)	55 (37.2)	40 (30.5)	95 (34.1)
Poor	16 (1.3)	10 (6.8)	2 (1.5)	12 (4.3)

ITT = Intent-to-treat
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/51, Table 14.2/52, Table 14.2/54

2.7.6.4.2.2.2.7　大手術及び小手術時の止血管理

本試験期間中に 1 例の被験者（低用量定期補充療法群の被験者 540020001）において 1 件の大手術が実施された。本被験者は CS/ADJ 評価期間に局所麻酔下で痔核切除のための待機的手術を受けた。手術時間は 75 分であった。出血量（手術中 50mL、手術後 18mL）は想定の範囲内であり、輸血の必要はなかった。手術中の止血管理は「非常に良好（excellent）」と評価された。本被験者は手術日の朝（手術前）に最初に本剤の 3,252IU の投与を受け、夕方（手術後）に更に 3,252IU の投与を受けた。本剤の投与は漸減的に約 4 週間続けられ、最終 2.5 週間の投与量は 813IU/日であった。大手術の詳細は 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.3.5/9～14.3.5/12 に示す。

本試験期間中に 14 例の被験者において、20 件の小手術が実施され、その内訳は抜歯 16 件、齲蝕治療 2 件、耳垂再建 1 件、口腔内偽腫瘍切除 1 件であった。実施した 20 件の小手術の主な内容について表 2.7.6.4-17に、詳細については 5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.3.5/13～14.3.5/16 に示す。

手術前の本剤の投与量は 1,500～4,878IU であった。手術中の最大出血量は 30mL であり、手術後の出血が認められた被験者、及び輸血を要した被験者はいなかった。手術中の止血管理の適切性については、評価が得られなかった 1 件を除き、すべての症例で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

表 2.7.6.4-17 小手術の一覧（すべての被験者）

Treatment group / SID	Type of surgery	BAY 81-8973 dose [IU] (initial dose)	Blood loss [mL] (during / post surgery)	Assessment of hemostasis
On-demand:				
200010003	Tooth extraction (2 teeth)	3000	0 / 0	good
820020003	Tooth extraction	3252	10 / 0	excellent
820020006	Tooth extraction	3252	30 / 0	excellent
370010101	Tooth extraction	3000	0 / 0	good
370010104	Tooth extraction	3000	0 / 0	not reported
High-dose prophylaxis:				
320020002	Ear lobule reconstruction	2500	10 / 0	excellent
890020001	Tooth extraction	3000	20 / 0	good
200020002	Tooth extraction	2033	0 / 0	excellent
370010102	Tooth extraction	3500	0 / 0	good
	Tooth extraction	3659	0 / 0	good
540010002	Tooth extraction	1500	5 / 0	excellent
	Tooth extraction	1500	8 / 0	good
	Tooth extraction	1500	8 / 0	excellent
Low-dose prophylaxis:				
140010001	Tooth extraction	4878	0 / 0	excellent
890040001	Dental caries treatment	1829	0 / 0	good
	Dental caries treatment	1829	0 / 0	good
540010003	Tooth extraction	2033	10 / 0	excellent
	Tooth extraction	1500	5 / 0	excellent
540010004	Tooth extraction	2000	5 / 0	good
	Oral pseudotumor resection	2033	5 / 0	excellent

SID = Subject ID
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.5/13, Table 14.3.5/15, Table 14.3.5/16

2.7.6.4.2.2.2.8 FⅧの生体内回収率及びトラフ濃度

2.7.6.4.2.2.2.8.1 生体内回収率

生体内回収率の評価においては、定期補充療法群の被験者のみを対象に名目投与量として50IU/kg の本剤を投与し、本剤の投与前及び投与後 15～30 分に採血を行った。これらの評価は 2～3 日以上のウォッシュアウト期間を置いて、各投与期間の開始時及び終了時に実施した。血漿中 FⅧ濃度は、キャリブレーション用の遺伝子組換え標準試薬を用いた合成基質法及びキャリブレーション用の標準血漿を用いた凝固一段法によって測定した。

各投与期間に本剤の 50IU/kg を投与した際の投与前後の血漿中 FⅧ濃度及びそれらのデータから得られる生体内回収率について、合成基質法により測定した結果を表 2.7.6.4-18に、凝固一段法により測定した結果を表 2.7.6.4-19に示す。

合成基質法で求めた投与前後の血漿中 FⅧ濃度から無効なデータを除外し、CS/EP 評価期間での名目投与量 50IU/kg の本剤投与時における生体内回収率を算出した。生体内回収率は約 2.1kg/dL（評価期間開始時：2.07±0.50kg/dL、評価期間終了時：2.16±0.74kg/dL）であり、これは CS/ADJ 評価期間（2.44±0.66kg/dL、2.46±0.69kg/dL）より約 20％低かった（表 2.7.6.4-18）。CS/ADJ 評価期間に生体内回収率評価に用いられた投与量は、合成基質法に基づ

く投与量としては 64IU/kg と計算された。生体内回収率を実際の投与量から算出した場合には、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量間に差異はみられなかった。したがって、各投与期間の開始時と終了時の生体内回収率に意味のある差異は認められなかった。

CS/EP 評価期間の開始時及び終了時の FⅧ濃度（中央値）は、それぞれ 106.02IU/dL 及び 108.60IU/dL であった。同様に CS/ADJ 評価期間開始時及び終了時の FⅧ濃度はそれぞれ 127.22IU/dL 及び 126.82IU/dL であった。なお、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間前の FⅧ濃度は、合成基質法における LLOQ（1.5IU/ｄL）未満であった。

凝固一段法で測定した結果についても合成基質法で測定した結果と比較して意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.4-18 定期補充療法群における血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：合成基質法、ITT）

	Start of Period		End of Period	
	CS/EP (N = 59)	CS/ADJ[a] (N = 59)	CS/EP (N = 59)	CS/ADJ[a] (N = 59)
Pre-injection FVIII level [IU/dL]				
n	56	56	54	57
Arithm. Mean	2.29	1.82	2.25	3.71
Arithm. SD	3.00	2.42	2.34	4.64
Minimum	0.8	0.8	0.8	0.8
25%-Quartile	0.75	0.75	0.75	0.75
Median	0.75	0.75	0.75	1.50
75%-Quartile	2.91	1.68	3.16	3.98
Maximum	15.5	13.3	12.5	17.6
Post-injection FVIII level [IU/dL]				
n	56	56	55	57
Arithm. Mean	105.25	124.89	106.76	125.75
Arithm. SD	25.67	35.02	30.83	34.44
Minimum	35.7	42.1	25.9	38.7
25%-Quartile	88.19	107.87	93.37	104.33
Median	106.02	127.22	108.60	126.82
75%-Quartile	121.54	148.25	122.74	155.59
Maximum	153.3	198.6	170.9	183.1
In vivo recovery [kg/dL] based on nominal dose				
n	56	56	54	57
Mean	2.07	2.44	2.16	2.46
SD	0.50	0.66	0.74	0.69
Minimum	0.7	0.8	0.5	0.7
25%-Quartile	1.74	2.05	1.75	2.02
Median	2.07	2.49	2.13	2.32
75%-Quartile	2.38	2.87	2.47	3.11
Maximum	3.0	4.0	5.6[b]	3.7
In vivo recovery [kg/dL] based on actual dose				
n	56	56	54	57
Mean	1.98	1.91	2.01	1.92
SD	0.48	0.52	0.55	0.54
Minimum	0.7	0.6	0.5	0.6
25%-Quartile	1.68	1.55	1.66	1.59
Median	1.98	1.95	2.01	1.81
75%-Quartile	2.28	2.23	2.34	2.41
Maximum	2.9	3.1	3.2	2.9

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Phamacopoeia, ITT = Intent-to-treat, SD = Standard deviation

Note: Only valid *in vivo* recovery values and their associated FVIII values included.
For values below LLOQ (chromogenic assay: 1.5IU/dL), 0.5 x LLOQ (= 0.75IU/dL) was used. To comply with internal programming standards, this was rounded to 1 decimal place (0.8) for minimum values.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay

b: The maximum value of 5.6kg/dL is due to a data error. The correct value should be 3.7kg/dL.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/99

表 2.7.6.4-19 定期補充療法群における血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：凝固一段法、ITT）

	Start of Period		End of Period	
	CS/EP (N = 59)	CS/ADJ[a] (N = 59)	CS/EP (N = 59)	CS/ADJ[a] (N = 59)
Pre-injection FVIII level [IU/dL]				
n	56	55	55	57
Arithm. Mean	2.08	1.50	2.23	3.18
Arithm. SD	3.01	2.24	3.48	4.09
Minimum	0.5	0.5	0.5	0.5
25%-Quartile	0.50	0.50	0.50	0.50
Median	0.50	0.50	1.20	1.24
75%-Quartile	2.56	1.33	2.65	4.05
Maximum	14.2	12.1	23.0	17.4
Post-injection FVIII level [IU/dL]				
n	56	55	56	57
Arithm. mean	105.79	126.58	106.20	130.94
Arithm. SD	26.49	27.13	30.92	38.65
Minimum	47.7	55.6	27.7	43.5
25%-Quartile	87.51	105.51	82.97	109.14
Median	106.68	130.15	105.47	131.85
75%-Quartile	120.61	145.34	120.79	156.66
Maximum	207.7	179.1	187.9	249.7
In vivo recovery [kg/dL] based on nominal dose				
n	56	55	55	57
Mean	2.08	2.48	2.15	2.57
SD	0.51	0.51	0.72	0.73
Minimum	1.2	1.0	1.1	0.8
25%-Quartile	1.69	2.11	1.64	2.16
Median	2.10	2.52	2.05	2.59
75%-Quartile	2.34	2.87	2.45	3.02
Maximum	4.3	3.4	5.0[b]	4.6
In vivo recovery [kg/dL] based on actual dose				
n	56	55	55	57
Mean	1.99	1.94	2.01	2.00
SD	0.49	0.40	0.56	0.57
Minimum	1.2	0.8	1.1	0.6
25%-Quartile	1.63	1.66	1.57	1.69
Median	2.02	1.97	1.95	2.02
75%-Quartile	2.27	2.21	2.35	2.36
Maximum	4.1	2.6	3.7	3.6

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat , SD = Standard deviation

Note: Only valid *in vivo* recovery values and their associated FVIII values included. For values below LLOQ (one-stage assay: 1IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay

b: The maximum value of 5.0kg/dL is due to a data error. The correct value should be 4.0kg/dL.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/99

2.7.6.4.2.2.2.8.2　FⅧトラフ濃度

血漿中 FⅧトラフ濃度（投与前値）を 4 つの定期補充療法群における生体内回収率の評価時に測定し、本剤投与後の経過時間別（48±12 時間、72±12 時間、96±12 時間）に要約した。各評価時点において、それぞれの投与群の検体採取における投与後時間の平均値はほぼ同様であった。

本剤投与からの経過時間別に、トラフ値の FⅧ濃度カテゴリー別の被験者の割合について、合成基質法により測定した結果を表 2.7.6.4-20に、凝固一段法により測定した結果を表 2.7.6.4-21に示す。

合成基質法で測定された血漿中 FⅧトラフ濃度の平均値は本剤投与からの経過時間に依存して減少した（表 2.7.6.4-20）。これらのデータのカテゴリー分析の結果、投与後 61～84 時間（2.5 超 3.5 日以下）まで 2IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、CS/EP 評価期間の高用量群で 6／19 例（31.6%）、CS/ADJ 評価期間の高用量群で 7／17 例（41.2%）、CS/EP 評価期間の低用量群で 4／11 例（36.4%）、CS/ADJ 評価期間の低用量群で 7／14 例（50.0%）であった。更に、投与後 85～108 時間（3.5 超 4.5 日以下）でも定期補充療法群の多くの被験者において 2IU/dL 以上の FⅧ濃度が維持されていた。この結果は高用量群及び低用量群で同様であったが、両用量群において、実際の本剤投与量が少ない CS/EP 評価期間と比較して、CS/ADJ 評価期間で良好な結果が得られる傾向がみられた。

凝固一段法により測定した結果は、合成基質法により測定した結果と同様であった（表 2.7.6.4-21）。

血漿中FⅧトラフ濃度と推定年間出血率又は関節内出血率との相関性に関して一貫性のある結果は得られなかった。

表 2.7.6.4-20 定期補充療法群におけるベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度に関するFⅧ濃度カテゴリー別被験者の割合（測定法：合成基質法、ITT）

Time from last BAY 81-8973 dose FVIII trough level category	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)
36 - 60 h (48 ± 12 h)				
n	5 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1 IU/dL	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 to <2 IU/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 to <3 IU/dL	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 to <5 IU/dL	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 5 IU/dL	3 (60.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
61 - 84 h (72 ± 12 h)				
n	19 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
<1 IU/dL	11 (57.9)	9 (52.9)	7 (63.6)	6 (42.9)
1 to <2 IU/dL	2 (10.5)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (7.1)
2 to <3 IU/dL	2 (10.5)	2 (11.8)	3 (27.3)	3 (21.4)
3 to <5 IU/dL	2 (10.5)	2 (11.8)	1 (9.1)	1 (7.1)
≥ 5 IU/dL	2 (10.5)	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (21.4)
85 - 108 h (96 ± 12 h)				
n	2 (100.0)	5 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)
<1 IU/dL	1 (50.0)	3 (60.0)	7 (58.3)	6 (54.5)
1 to <2 IU/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (18.2)
2 to <3 IU/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
3 to <5 IU/dL	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	2 (18.2)
≥ 5 IU/dL	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat
Note: Only valid FVIII values included. For values below LLOQ, 0.5 x LLOQ was used.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/100

表 2.7.6.4-21 定期補充療法群におけるベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度に関するFⅧ濃度カテゴリー別被験者の割合（測定法：凝固一段法、ITT）

Time from last BAY 81-8973 dose FVIII trough level category	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)
36 - 60 h (48 ± 12 h)				
n	5 (100.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<1 IU/dL	1 (20.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 to <2 IU/dL	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 to <3 IU/dL	1 (20.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 to <5 IU/dL	1 (20.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 5 IU/dL	1 (20.0)	5 (62.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
61 - 84 h (72 ± 12 h)				
n	19 (100.0)	17 (100.0)	11 (100.0)	14 (100.0)
<1 IU/dL	10 (52.6)	8 (47.1)	6 (54.5)	5 (35.7)
1 to <2 IU/dL	3 (15.8)	2 (11.8)	2 (18.2)	2 (14.3)
2 to <3 IU/dL	2 (10.5)	2 (11.8)	1 (9.1)	4 (28.6)
3 to <5 IU/dL	1 (5.3)	2 (11.8)	1 (9.1)	0 (0.0)
≥ 5 IU/dL	3 (15.8)	3 (17.6)	1 (9.1)	3 (21.4)
85 - 108 h (96 ± 12 h)				
n	2 (100.0)	5 (100.0)	12 (100.0)	11 (100.0)
<1 IU/dL	0 (0.0)	3 (60.0)	6 (50.0)	7 (63.6)
1 to <2 IU/dL	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (9.1)
2 to <3 IU/dL	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (33.3)	1 (9.1)
3 to <5 IU/dL	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
≥ 5 IU/dL	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat
Note: Only valid FVIII values included. For values below LLOQ, 0.5 x LLOQ was used.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/100

2.7.6.4.2.2.2.9 QOL の変化

QOL を、Haemo-QoL 質問票（18 歳以上の Haemo-QoL-A 質問票及び 8～17 歳向けの Haemo-QoL 質問票)及び EQ-5D 健康に関する質問票を用いて評価した。

2.7.6.4.2.2.2.9.1 Haemo-QoL-A

Haemo-QoL-A 質問票による成人の QOL のベースラインからの変化について、投与期間を併合した結果を表 2.7.6.4-22に、表示力価ごとの結果を 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/106 に示す。

6 ヵ月目、12 ヵ月目におけるベースラインからの変化について、Haemo-QoL-A 質問票における QOL に意味のある変化は認められなかった。出血時補充療法群及び定期補充療法群の成人におけるベースライン時の Haemo-QoL-A 総合スコアは、45.84 及び 52.10 ポイント（中央値）であり、12 ヵ月間の投与期間の終了時までほとんど変化がなかった（表 2.7.6.4-22）。定期補充療法群の高用量群及び低用量群における結果にも意味のある差異は認められなかった。

また、アジア人及び非アジア人の部分集団においても同様に、各 Haemo-QoL-A カテゴリーに臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/107）。

相関性の解析では、推定年間出血率と 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目における Haemo-QoL-A 質問票の各サブスケールとの相関係数はほとんどが -0.2＜r＜0.2（スピアマン相関係数）であり、意味のある相関性は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/113）。

本試験では 10 例の小児（12～17 歳、出血時補充療法群 2 例、定期補充療法群 8 例）を対象に小児用 Haemo-QoL を用いて評価した。その結果、12 ヵ月の投与期間終了時まで、すべての投与群における総合変換スコアに約 5～10 ポイントのわずかな改善が認められた（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/108）。

表 2.7.6.4-22 QOL の変化：成人用 Haemo-QoL-A 質問票（ITT）

	On-demand (N = 21)	Prophylaxis (N = 59)
Haemo-QoL-A (adults) total score		
Baseline		
n	19	51
Mean ± SD	53.97 ± 23.53	54.75 ± 21.94
Median	45.84	52.10
[Min; Max]	[20.6; 96.3]	[12.0; 88.5]
Change from Baseline at Month 6		
n	18	51
Mean ± SD	5.45 ± 10.23	1.91 ± 8.50
Median	2.54	2.28
[Min; Max]	[-6.1; 32.3]	[-17.1; 21.8]
Change from Baseline at Month 12		
n	18	51
Mean ± SD	3.54 ± 10.90	1.40 ± 11.59
Median	0.28	1.87
[Min; Max]	[-12.1; 31.9]	[-28.9; 45.6]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/106

2.7.6.4.2.2.2.9.2 EQ-5D

EQ-5D 質問票を使用した全体的健康評価による QOL のベースラインからの変化について、ビジュアルアナログスケール（0：想像し得る最も悪い健康状態～100：想像し得る最も良い健康状態）及び効用指数（－0.594：可能な限り最も悪いスコア～1.0 可能な限り最も良いスコア）を用いて評価した結果を表 2.7.6.4-23に示す。

EQ-5D 質問票を使用した全体的健康評価において、ビジュアルアナログスケールのベースライン時の中央値は出血時補充療法群で 70.00（範囲：30.0～100.0）、定期補充療法群で 70.00（20.0～96.0）であった。12 ヵ月間の投与期間終了後までの変化の中央値は、定期補充療法群で 9.00（－45.0～46.0）であり、低用量定期補充療法群で最も改善が認められた（－30.0～40.0）。出血時補充療法群においても、程度は小さいものの改善が認められた（－30.0～45.0）（表 2.7.6.4-23）。

ベースライン時の効用指数の平均値は約 0.70 であり、この値は各投与期間の終了時までほとんど変化がみられなかった（変化の中央値：0.00～0.03）。

被験者ごとの質問票のサブスケールでは改善や悪化が認められた。各サブスケールに関するベースラインから各投与期間の終了時（6 ヵ月目及び 12 ヵ月目）までの変化のシフトテーブル

及び 6 ヵ月目から 12 ヵ月目までの変化のシフトテーブルは、それぞれ 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/111 及び Table 14.2/112 に示す。

すべての投与群において、推定年間出血率と EQ-5D の両項目の結果との間に負の相関が示され、特に 6 ヵ月目において顕著（スピアマン相関係数：-0.606＜r＜-0.261、5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/113）であったが、12 ヵ月目では明確な相関はみられなかった。

表 2.7.6.4-23 QOL の変化：EQ-5D 健康質問票（ITT）

EQ-5D - assessment of health state	On-demand Combined (N = 21)	Prophylaxis Low dose (N = 27)	Prophylaxis High dose (N = 31)	Prophylaxis Combined (N = 58)
Baseline				
n	21	27	31	58
Mean ± SD	69.86 ± 20.50	65.59 ± 18.70	70.00 ± 18.21	67.95 ± 18.41
Median	70.00	70.00	70.00	70.00
[Min; Max]	[30.0; 100.0]	[20.0; 95.0]	[27.0; 96.0]	[20.0; 96.0]
Change from Baseline at Month 6				
n	20	27	31	58
Mean ± SD	5.30 ± 16.97	10.22 ± 15.48	0.16 ± 13.07	4.84 ± 15.00
Median	7.50	10.00	0.00	4.50
[Min; Max]	[-40.0; 35.0]	[-32.0; 50.0]	[-25.0; 31.0]	[-32.0; 50.0]
Change from Baseline at Month 12				
n	20	27	31	58
Mean ± SD	6.90 ± 19.89	9.93 ± 16.61	5.55 ± 16.81	7.59 ± 16.72
Median	4.00	10.0	5.00	9.00
[Min; Max]	[-30.0; 45.0]	[-30.0; 40.0]	[-45.0; 46.0]	[-45.0; 46.0]
EQ-5D - utility index				
Baseline				
n	20	27	29	56
Mean ± SD	0.74 ± 0.16	0.66 ± 0.29	0.73 ± 0.23	0.70 ± 0.26
Median	0.71	0.71	0.76	0.73
[Min; Max]	[0.5; 1.0]	[-0.2; 1.0]	[0.1; 1.0]	[-0.2; 1.0]
Change from Baseline at Month 6				
n	19	27	29	56
Mean ± SD	0.06 ± 0.18	0.09 ± 0.29	0.04 ± 0.17	0.06 ± 0.24
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
[Min; Max]	[-0.3; 0.3]	[-0.2; 1.2]	[-0.2; 0.6]	[-0.2; 1.2]
Change from Baseline at Month 12				
n	19	26	29	55
Mean ± SD	0.00 ± 0.12	0.13 ± 0.25	0.06 ± 0.20	0.09 ± 0.23
Median	0.00	0.03	0.00	0.00
[Min; Max]	[-0.3; 0.2]	[-0.2; 0.8]	[-0.3; 0.8]	[-0.3; 0.8]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: Health state: 0 = worst imaginable health state, 100 = best imaginable health state,
Utility Index: 1.0 = best possible score, -0.594 = worst possible score.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042 /Table 14.2/109

2.7.6.4.2.2.3 部分集団における解析

主要評価項目（推定年間出血率）について、部分集団解析を行った（5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.2/13～14.2/16）。このうち、最も重要な解析結果について表 2.7.6.4-24に示

すが、いくつかの部分集団では被験者数が少ないため、これらの結果の解釈は限定的で困難であった。

すべて部分集団解析を通じて、出血時補充療法群と比較して、定期補充療法群における出血率は明らかに低かった。

表 2.7.6.4-24 推定年間出血率の出血時補充療法群及び定期補充療法群の部分集団解析（ITT）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 21	N = 28	N = 31	N = 59
Age group				
Adolescents (14 to 16 years)				
n	2	4	4	8
Mean ± SD	20.13 ± 2.46	5.96 ± 7.24	2.47 ± 1.70	4.22 ± 5.21
Median	20.13	4.03	1.98	1.98
[Min; Max]	[18.4; 21.9]	[0.0; 15.8]	[1.0; 4.9]	[0.0; 15.8]
Adults (≥ 18 years)				
n	19	24	27	51
Mean ± SD	61.65 ± 22.28	5.65 ± 7.31	4.53 ± 6.92	5.06 ± 7.06
Median	61.30	4.02	1.97	1.98
[Min; Max]	[18.2; 101.3]	[0.0; 33.1]	[0.0; 25.9]	[0.0; 33.1]
Adults (18 to < 30 years)				
n	6	14	12	26
Mean ± SD	70.26 ± 24.93	7.55 ± 8.87	6.02 ± 7.34	6.84 ± 8.07
Median	63.13	5.58	3.00	4.53
[Min; Max]	[41.7; 101.3]	[0.0; 33.1]	[0.0; 21.6]	[0.0; 33.1]
Adults (≥ 30 years)				
n	13	10	15	25
Mean ± SD	57.68 ± 20.77	3.01 ± 3.10	3.33 ± 6.58	3.20 ± 5.37
Median	59.96	2.48	1.01	1.96
[Min; Max]	[18.2; 85.5]	[0.0; 8.1]	[0.0; 25.9]	[0.0; 25.9]
Region				
Asia				
n	9	9	14	23
Mean ± SD	66.93 ± 21.71	5.74 ± 4.09	3.59 ± 6.56	4.43 ± 5.72
Median	62.13	5.05	1.97	1.98
[Min; Max]	[37.1; 101.3]	[0.0; 11.8]	[0.0; 21.6]	[0.0; 21.6]
Non-Asia (total)				
n	12	19	17	36
Mean ± SD	50.77 ± 25.13	5.68 ± 8.34	4.81 ± 6.60	5.27 ± 7.48
Median	48.01	2.03	1.97	2.00
[Min; Max]	[18.2; 85.5]	[0.0; 33.1]	[0.0; 25.9]	[0.0; 33.1]
South Africa				
n	4	0	1	1
Mean ± SD	39.86 ± 28.65	-	4.10	4.10
Median	31.22	-	4.10	4.10
[Min; Max]	[18.2; 78.8]	-	[4.1; 4.1]	[4.1; 4.1]
North America				
n	3	4	2	6
Mean ± SD	32.01 ± 9.95	3.46 ± 6.26	0.50 ± 0.71	2.47 ± 5.09
Median	32.42	0.51	0.50	0.50
[Min; Max]	[21.9; 41.7]	[0.0; 12.8]	[0.0; 1.0]	[0.0; 12.8]
Europe				
n	5	15	14	29
Mean ± SD	70.76 ± 13.73	6.27 ± 8.91	5.48 ± 7.09	5.89 ± 7.95
Median	76.32	3.01	2.99	3.01
[Min; Max]	[52.0; 85.5]	[0.0; 33.1]	[0.0; 25.9]	[0.0; 33.1]

表 2.7.6.4-24 推定年間出血率の出血時補充療法群及び定期補充療法群の部分集団解析（ITT）（続き）

	On-demand	Prophylaxis		
	Combined N = 21	Low dose N = 28	High dose N = 31	Combined N = 59
No. of joint bleeds in the previous 12 months				
< 24 joint bleeds				
n	10	12	13	25
Mean ± SD	51.79 ± 25.05	4.97 ± 5.75	4.75 ± 7.47	4.85 ± 6.56
Median	46.93	3.50	1.97	1.97
[Min; Max]	[18.4; 85.5]	[0.0; 15.8]	[0.0; 25.9]	[0.0; 25.9]
≥ 24 joint bleeds				
n	11	14	17	31
Mean ± SD	63.07 ± 23.97	7.07 ± 8.49	4.08 ± 6.05	5.43 ± 7.28
Median	61.30	5.61	1.98	2.03
[Min; Max]	[18.2; 101.3]	[0.0; 33.1]	[0.0; 21.6]	[0.0; 33.1]
Total Gilbert score				
Total Gilbert score < 17				
n	11	13	14	27
Mean ± SD	47.90 ± 23.08	6.01 ± 5.73	5.37 ± 6.85	5.68 ± 6.22
Median	44.06	5.05	1.99	2.00
[Min; Max]	[18.4; 101.3]	[0.0; 15.8]	[0.0; 21.6]	[0.0; 21.6]
Total Gilbert score ≥ 17				
n	10	15	17	32
Mean ± SD	68.46 ± 22.41	5.42 ± 8.41	3.35 ± 6.27	4.32 ± 7.30
Median	75.03	3.01	1.01	1.49
[Min; Max]	[18.2; 100.2]	[0.0; 33.1]	[0.0; 25.9]	[0.0; 33.1]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/14, Table 14.2/15, Table 14.2/16

2.7.6.4.2.2.4 治験薬の用量又は血中薬物濃度と止血効果との関連性

定期補充療法群の各被験者に投与される本剤の投与量は、治験責任（分担）医師の判断により決定されるが、投与量は前もって規定された許容範囲内（低用量群では 20、25 又は 30IU/kg、高用量群では 30、35 又は 40IU/kg）でなければならなかった。実際には名目投与量の中央値は低用量群では 30.04IU/kg（範囲：20.7～33.1IU/kg）の週 2 回投与、高用量群では 37.41IU/kg（29.6～42.3IU/kg)の週 3 回投与であった。更に、2 つの投与期間（CS/EP 評価期間又は CS/ADJ 評価期間）においては表示力価の違いにより、実際の投与量に約 20%の違いがあると予想された。

有効性における結果から、本剤の定期補充療法は両用量群共に出血抑制に関して有効性が高く、高用量定期補充療法群でより良好な結果が示された。

CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の違いは、臨床的な結果に重大な影響を与えるものではなかった。なお、治験責任（分担）医師は、各被験者の出血頻度、標的関節の数、過去の FⅧ製剤使用状況などに基づいた判断により、定期補充療法における用量（許容範囲内）を決定した。

定期補充療法群の用量別部分集団の推定年間出血率を表 2.7.6.4-25に示す。

低用量定期補充療法群において、投与量が 30IU/kg 以下の被験者と比較して、30IU/kg を超えた被験者では推定年間出血率が高かった（投与量 30IU/kg 以下：1.96 回／年、投与量 30IU/kg 超：5.09 回／年）（表 2.7.6.4-25）。これは、特に過去の出血回数が多い被験者に対し、治験責任（分担）医師が高用量の投与を選択したためと考えられた。しかし、このような補充療法で予想されるように、高用量定期補充療法群では 1 回当たりの投与量が多いほど、出血率が低いという結果であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/15）。

表 2.7.6.4-25 定期補充療法群における投与量に関する部分集団の推定年間出血率（ITT）

	Annualized no. of bleeds
Low-dose prophylaxis group	
Subgroup ≤ 30 IU/kg/injection	
n	11
Mean ± SD	3.38 ± 3.75
Median	1.96
[Min; Max]	[0.0; 11.0]
Subgroup > 30 IU/kg/injection	
n	17
Mean ± SD	7.20 ± 8.47
Median	5.09
[Min; Max]	[0.0; 33.1]
High-dose prophylaxis group	
Subgroup ≤ 37 IU/kg/injection	
n	15
Mean ± SD	6.81 ± 8.45
Median	4.02
[Min; Max]	[0.0; 25.9]
Subgroup > 37 IU/kg/injection	
n	16
Mean ± SD	1.87 ± 2.34
Median	1.01
[Min; Max]	[0.0; 8.0]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Note: Cut-off values for the dosing subgroups were the median doses administered in each group.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/14, Table 14.2/15

2.7.6.4.2.3 安全性の結果

2.7.6.4.2.3.1 有害事象の要約

本剤の初回投与以降、最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。

試験期間中に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.4-26に示す。

TEAE は 44／80 例（55.0%）に発現した。このうち、治験薬と関連のある TEAE は 3／80 例（3.8%）に認められた。試験期間中に発現した重篤な TEAE は 2／80 例（2.5%）であり、いずれも治験薬との関連はないと判断された。また、これらの重篤な TEAE のみが重症度においても

高度と判断された。また、有害事象又は SAE により治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった。

治験薬投与下ではない有害事象は、スクリーニング時に 8／80 例（10%）、投与終了後に 2／80 例（2.5%）に認められた（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.1/1 及び Table 14.3.1/4）。投与前に発現した 1 件の有害事象は重篤と判断された。

表 2.7.6.4-26 TEAE の要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event	On-demand N = 21 n (%)	Prophylaxis N = 59 n (%)	Total N = 80 n (%)
Any adverse event	10 (47.6)	34 (57.6)	44 (55.0)
Any drug-related AE	1 (4.8)	2 (3.4)	3 (3.8)
Maximum intensity: mild	6 (28.6)	24 (40.7)	30 (37.5)
moderate	3 (14.3)	9 (15.3)	12 (15.0)
severe	1 (4.8)	1 (1.7)	2 (2.5)
Any SAE	1 (4.8)	1 (1.7)	2 (2.5)
Any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE-related death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to (S)AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.1/3

2.7.6.4.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.4.2.3.2.1 TEAE

試験期間中に認められたすべての TEAE を器官別大分類及び基本語別に表 2.7.6.4-27に示す。また、投与群別（出血時補充療法、低用量定期補充療法、高用量定期補充療法）の TEAE を表 2.7.6.4.a-1（付録）に示す。

12 ヵ月間の投与期間中に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は、44／80 例（55.0%）であった。最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（25／80 例、31.3%）であり、主な事象は鼻咽頭炎（13／80 例、16.3%）、上気道感染（6／80 例、7.5%）、インフルエンザ（4／80 例、5.0%）であった。また、「感染症および寄生虫症」における TEAE の発現割合は、出血時補充療法群（4／21 例、19.0%）と定期補充療法群（21／59 例、35.6%）との間に差異が認められた。その他の器官別大分類で 10%を超える被験者に認められたものは「胃腸障害」（10／80 例、12.5%）及び「皮膚および皮下組織障害」（9／80 例、11.3%）であった。

表 2.7.6.4-27 試験期間中に認められたすべてのTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N=21 (100%)	Prophylaxis N=59 (100%)	Total N=80 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAEを発現した被験者数	10 (47.6%)	34 (57.6%)	44 (55.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Palpitations	動悸	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Blindness transient	一過性失明	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Eye pain	眼痛	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (14.3%)	7 (11.9%)	10 (12.5%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Constipation	便秘	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Dyspepsia	消化不良	1 (4.8%)	2 (3.4%)	3 (3.8%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Toothache	歯痛	1 (4.8%)	2 (3.4%)	3 (3.8%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	2 (3.4%)	3 (3.8%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Fatigue	疲労	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)

表 2.7.6.4-27 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N=21 (100%)	Prophylaxis N=59 (100%)	Total N=80 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (3.4%)	2 (2.5%)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫	4 (19.0%)	21 (35.6%)	25 (31.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Influenza	インフルエンザ	2 (9.5%)	2 (3.4%)	4 (5.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (9.5%)	11 (18.6%)	13 (16.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (9.5%)	4 (6.8%)	6 (7.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8%)	3 (5.1%)	4 (5.0%)
Contusion	挫傷	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Head injury	頭部損傷	0	2 (3.4%)	2 (2.5%)
Limb injury	四肢損傷	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)

表 2.7.6.4-27 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N=21 (100%)	Prophylaxis N=59 (100%)	Total N=80 (100%)
Investigations	臨床検査	0	2 (3.4%)	2 (2.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	1 (1.7%)	2 (2.5%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Back pain	背部痛	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	5 (8.5%)	5 (6.3%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Headache	頭痛	0	5 (8.5%)	5 (6.3%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (9.5%)	2 (3.4%)	4 (5.0%)
Insomnia	不眠症	2 (9.5%)	2 (3.4%)	4 (5.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.5%)	3 (5.1%)	5 (6.3%)
Asthma	喘息	2 (9.5%)	0	2 (2.5%)
Cough	咳嗽	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)

表 2.7.6.4-27 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N=21 (100%)	Prophylaxis N=59 (100%)	Total N=80 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.8%)	8 (13.6%)	9 (11.3%)
Acne	ざ瘡	0	2 (3.4%)	2 (2.5%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Cold sweat	冷汗	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2 (3.4%)	2 (2.5%)
Pruritus	そう痒症	1 (4.8%)	0	1 (1.3%)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.7%)	1 (1.3%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary System Organ Class.
Sourse : 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.1/5

2.7.6.4.2.3.2.2 治験薬と関連のあるTEAE

試験期間中に認められたすべてのTEAE及び治験薬と関連のあるTEAEを、器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.4.a-1（付録）に示す。

治験薬と関連のあるTEAEは、以下の3例（注入部位そう痒感、アレルギー性皮膚炎、リンパ節腫脹）に認められた。

- 被験者 140020001（出血時補充療法群）：本剤投与開始後約 9 ヵ月に軽度の注入部位そう痒感（報告書の記載：注射部位の痒み）が発現した。本事象は2分以内に消失した。

- 被験者 540050006（高用量定期補充療法群）： 本剤投与開始後 20 日目に軽度のアレルギー性皮膚炎（報告書の記載：皮膚過敏症）が発現した。症状は改善と判断されるまでに 2 ヵ月間近く持続した。

- 被験者 820010002（高用量定期補充療法群）： 本剤投与開始後 2、23、34、89 及び 91 日目の投与後に5件（各1件）の軽度で一過性のリンパ節腫脹〔報告書の記載：（左）側方頸部リンパ節肥大〕が発現した。それぞれの事象は 30 分以内に消失した。その後本事象の発現は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.2.3 重症度別のTEAE

重症度別のTEAEを表2.7.6.4.a-2（付録）に示す。

ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった。高度のTEAEは2件（頭部損傷1件、喘息1件）報告され、これらは共に重篤なTEAEであった。

2.7.6.4.2.3.3 死亡

試験期間を通して、死亡例は認められなかった。

2.7.6.4.2.3.4 重篤な有害事象

SAE は 3 例（3.8%）の被験者に各 1 件ずつ発現した。そのうち、低用量定期補充療法群で発現した出血性胃潰瘍は投与開始前における発現であった。重篤な TEAE は、出血時補充療法群における喘息、及び高用量定期補充療法群における頭部損傷であり、両事象共に重症度は高度であった。いずれも治験薬との関連がないと判断され、観察期間終了時までに消失した。

重篤なTEAEの叙述を2.7.6.4.a.2（付録）に示す。

2.7.6.4.2.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.1/11）。

2.7.6.4.2.3.6 妊娠

被験者パートナーの 1 例に妊娠が認められた。本被験者（被験者番号 370010100）の試験期間中にその女性パートナーが妊娠した。妊娠期間中及び出産時に母体に合併症は認められず、出産した子供の健康にも問題はなかった。

2.7.6.4.2.3.7 臨床検査値

第 3、6、9、12 ヵ月（終了時）の臨床検査値のベースラインからの変化の平均値及び中央値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースラインで基準値範囲内又は基準値上限超であった検査値が治験薬投与下で基準値下限を下回った場合を異常低値、ベースラインで基準値範囲内又は基準値下限未満であった検査値が治験薬投与下で基準値上限を上回った場合を異常高値とした。

異常低値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、好中球（絶対数）（8／76 例、10.5%）であった。いずれの臨床検査値の変動も有害事象として報告されなかった（表 2.7.6.4-28）。

表 2.7.6.4-28 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

Laboratory variable	On-demand N = 20 n / N (%)	Prophylaxis N = 59 n / N (%)	Total N = 79 n / N (%)
Clinical chemistry			
Creatinine	0 / 20 (0.0)	1 / 59 (1.7)	1 / 79 (1.3)
GGT	0 / 17 (0.0)	1 / 50 (2.0)	1 / 67 (1.5)
AST	1 / 20 (5.0)	1 / 59 (1.7)	2 / 79 (2.5)
Urea	0 / 20 (0.0)	1 / 59 (1.7)	1 / 79 (1.3)
Hematology			
Lymphocytes	0 / 19 (0.0)	4 / 59 (6.8)	4 / 78 (5.1)
Lymphocytes - absolute count	0 / 20 (0.0)	2 / 58 (3.4)	2 / 78 (2.6)
Monocytes - absolute count	0 / 18 (0.0)	5 / 57 (8.8)	5 / 75 (6.7)
Neutrophils (total)	1 / 20 (5.0)	5 / 59 (8.5)	6 / 79 (7.6)
Neutrophils - absolute count	1 / 19 (5.3)	7 / 57 (12.3)	8 / 76 (10.5)
Platelets	0 / 20 (0.0)	3 / 57 (5.3)	3 / 77 (3.9)
RBC	2 / 20 (10.0)	4 / 54 (7.4)	6 / 74 (8.1)
WBC	2 / 20 (10.0)	4 / 53 (7.5)	6 / 73 (8.2)

AST = Aspartate aminotransferase, GGT = Gamma-glutamyl transferase, RBC = Red blood cell , SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table.
n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.4/1

異常高値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（10／63 例、15.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（10／59 例、16.9%）、

好塩基球（14／74 例、18.9%）、リンパ球（9／78 例、11.5%）、単球（8／75 例、10.7%）、プロトロンビン時間（5／23 例、21.7%）であった（表 2.7.6.4-29）。

ほとんどの臨床検査値の変化は臨床的に意味のあるものではなかった。TEAE として報告されたのは 3 件のみであり、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及び総ビリルビンの増加が各 1 件であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.1/5）。これらの TEAE はすべて治験薬と関連はないと判断された。

表 2.7.6.4-29　治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Laboratory variable	On-demand N = 20 n / N (%)	Prophylaxis N = 59 n / N (%)	Total N = 79 n / N (%)
Clinical chemistry			
Bilirubin, total	1 / 20 (5.0)	6 / 56 (10.7)	7 / 76 (9.2)
GGT	0 / 18 (0.0)	3 / 53 (5.7)	3 / 71 (4.2)
AST	3 / 15 (20.0)	7 / 48 (14.6)	10 / 63 (15.9)
ALT	4 / 13 (30.8)	6 / 46 (13.0)	10 / 59 (16.9)
Urea	1 / 20 (5.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 78 (1.3)
Uric acid	3 / 18 (16.7)	2 / 54 (3.7)	5 / 72 (6.9)
Hematology			
Basophils	2 / 19 (10.5)	12 / 55 (21.8)	14 / 74 (18.9)
Eosinophils	1 / 19 (5.3)	3 / 55 (5.5)	4 / 74 (5.4)
Eosinophils - absolute count	2 / 20 (10.0)	4 / 59 (6.8)	6 / 79 (7.6)
Hematocrit	1 / 19 (5.3)	3 / 58 (5.2)	4 / 77 (5.2)
Hemoglobin	0 / 19 (0.0)	2 / 58 (3.4)	2 / 77 (2.6)
Lymphocytes	1 / 19 (5.3)	8 / 59 (13.6)	9 / 78 (11.5)
Monocytes	2 / 19 (10.5)	6 / 56 (10.7)	8 / 75 (10.7)
Monocytes - absolute count	1 / 20 (5.0)	2 / 59 (3.4)	3 / 79 (3.8)
Neutrophils - total	1 / 19 (5.3)	3 / 54 (5.6)	4 / 73 (5.5)
Neutrophils - absolute count	1 / 20 (5.0)	2 / 54 (3.7)	3 / 74 (4.1)
Platelets	0 / 20 (0.0)	1 / 57 (1.8)	1 / 77 (1.3)
Prothrombin time (PT)	1 / 5 (20.0)	4 / 18 (22.2)	5 / 23 (21.7)
RBC	1 / 20 (5.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 78 (1.3)
WBC	1 / 20 (5.0)	0 / 58 (0.0)	1 / 78 (1.3)

ALT = Alanine aminotransferase, AST = Aspartate aminotransferase, GGT = Gamma-glutamyl transferase, RBC = Red blood cell, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: Only laboratory variables with at least one high abnormality are displayed in this table.
n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.4/2

投与前の血漿中 FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の相関

投与前血漿中 FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）には高い相関が認められた（r= －0.788～-0.548、スピアマン順位相関係数）。一方、投与後の血漿中 FⅧ濃度と aPTT には高い相関は認められなかった（r=－0.356～-0.086）（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.2/103）。

2.7.6.4.2.3.8 免疫原性

2.7.6.4.2.3.8.1 FⅧインヒビター

試験期間中にFⅧインヒビターが陽性（ベセスダ法のNijmegen変法で0.6BU/mL以上）となった被験者は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/1、Table 14.3.4/18及びTable 14.3.4/47）。

2.7.6.4.2.3.8.2 抗HSP-70抗体

抗HSP-70抗体値の変化を表 2.7.6.4-30に示す。

ベースラインにおける抗HSP-70抗体値は86.17±98.96ng/mL（中央値：67.15、範囲：25.0～861.0ng/mL）であった。個々の被験者ではすべての評価時点において抗体値の増加又は減少がみられたものの、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は共に12ヵ月の投与期間中ほとんど変化がみられなかった。

表 2.7.6.4-30 第12ヵ月までの抗HSP-70抗体値の変化（SAF）

	On-demand N = 21 n / N (%)	Prophylaxis N = 59 n / N (%)	Total N = 80 n / N (%)
Baseline			
n	21	59	80
Mean ± SD	85.06 ± 57.30	86.56 ± 110.48	86.17 ± 98.96
Median	67.40	66.20	67.15
[Min; Max]	[26.7; 268.0]	[25.0; 861.0]	[25.0; 861.0]
Change from Baseline at Month 3			
n	20	59	79
Mean ± SD	-4.80 ± 23.54	-2.55 ± 126.66	-3.12 ± 109.84
Median	0.50	-3.00	-0.80
[Min; Max]	[-64.0; 26.0]	[-782.3; 507.0]	[-782.3; 507.0]
Change from Baseline at Month 6			
n	19	58	77
Mean ± SD	11.84 ± 31.44	2.11 ± 119.37	4.51 ± 104.59
Median	2.10	4.00	3.50
[Min; Max]	[-28.0; 90.0]	[-814.4; 208.0]	[-814.4; 208.0]
Change from Baseline at Month 9			
n	19	59	78
Mean ± SD	17.14 ± 64.55	12.90 ± 126.03	13.93 ± 113.76
Median	4.20	4.20	4.20
[Min; Max]	[-65.0; 244.0]	[-780.8; 267.0]	[-780.8; 267.0]
Change from Baseline at Month 12			
n	20	58	78
Mean ± SD	1.77 ± 35.70	2.72 ± 119.66	2.48 ± 104.47
Median	-5.85	2.30	1.05
[Min; Max]	[-76.6; 104.0]	[-795.1; 240.0]	[-795.1; 240.0]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.3.4/5

抗 HSP-70 抗体陰性とするカットオフ値は 239ng/mL であった（LLOQ：25ng/mL 又は 50ng/mL）。

抗 HSP-70 抗体のセロコンバージョンが 10／80 例（12.5%）に認められた（表 2.7.6.4-31、5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/2）。このうち 9 例は定期補充療法群（高用量群 4 例、低用量群 5 例）であったが、これらのセロコンバージョンに一定の傾向は認められなかった。その内訳は、試験開始時に陽性で、投与後も陽性を維持した被験者が 1 例、試験開始時に陽性であったが、投与後に陰性となった被験者が 1 例、試験開始時に陰性で、一過性に陽性となった被験者が 5 例、試験開始時に陰性で、投与後に陽性となりそのまま陽性を維持した被験者（試験終了時まで徐々に減少）が 3 例であった。このうち、抗 HSP-70 抗体産生に伴う臨床症状が認められた被験者はみられなかった。

表 2.7.6.4-31 抗 HSP-70 抗体セロコンバージョンの認められた被験者一覧（SAF）

Treatment / SID	Anti-HSP-70 antibody level				
	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
On-demand					
320010003	*268 ng/mL*	*294 ng/mL*	*294 ng/mL*	*512 ng/mL*	*372 ng/mL*
High-dose prophylaxis					
540010002	74.1 ng/mL	37.6 ng/mL	194 ng/mL	*278 ng/mL*	226 ng/mL
540010005	166 ng/mL	*282 ng/mL*	*374 ng/mL*	*427 ng/mL*	*327 ng/mL*
820010002	77 ng/mL	*584 ng/mL*	138 ng/mL	121 ng/mL	112 ng/mL
820020008	90.3 ng/mL	*269 ng/mL*	236 ng/mL	168 ng/mL	162 ng/mL
Low-dose prophylaxis					
470010001	202 ng/mL	192 ng/mL	*240 ng/mL*	114 ng/mL	87.6 ng/mL
510010001	190 ng/mL	198 ng/mL	*361 ng/mL*	*457 ng/mL*	*430 ng/mL*
540010003	199 ng/mL	236 ng/mL	203 ng/mL	*401 ng/mL*	*368 ng/mL*
540050004	62.8 ng/mL	59.8 ng/mL	68.4 ng/mL	*265 ng/mL*	61.9 ng/mL
820010004	*861 ng/mL*	78.7 ng/mL	46.6 ng/mL	80.2 ng/mL	65.9 ng/mL

SAF = Safety analysis set, SID = Subject ID
Note: Positive values are printed in italic. Cut-off value for anti-HSP-70 antibody positivity: 239ng/mL.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/2

2.7.6.4.2.3.8.3 抗 BHK/HCP 抗体

2 例（2.5%）の被験者が抗 BHK/HCP 抗体に対して陽性を示した（表 2.7.6.4-32）。

表 2.7.6.4-32 抗 BHK/HCP 抗体セロコンバージョンの認められた被験者一覧（SAF）

SID	Anti-BHK/HCP antibody status				
	Baseline	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
540020004	possible positive	negative	positive	negative	possible positive
540040001	possible positive	negative	possible positive	negative	positive

SAF = Safety analysis set, SID = Subject ID
Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/2

2.7.6.4.2.3.9 その他の安全性項目

その他の安全性項目として、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、及び体温について、3 ヵ月ごとの評価時における治験薬投与前後のベースラインからの変化を解析した。これらのバイタルサインについては、割付けられた投与群における投与スケジュールの違いから、投与後の

測定は定期補充療法群においてのみで可能であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Tables 14.3.5/1～14.3.5/5）。

試験期間中にいずれのパラメータにおいても意味のある変化は認められず、バイタルサインの平均値はすべての評価時において投与前後で同程度であった。

2.7.6.4.2.4 薬物動態

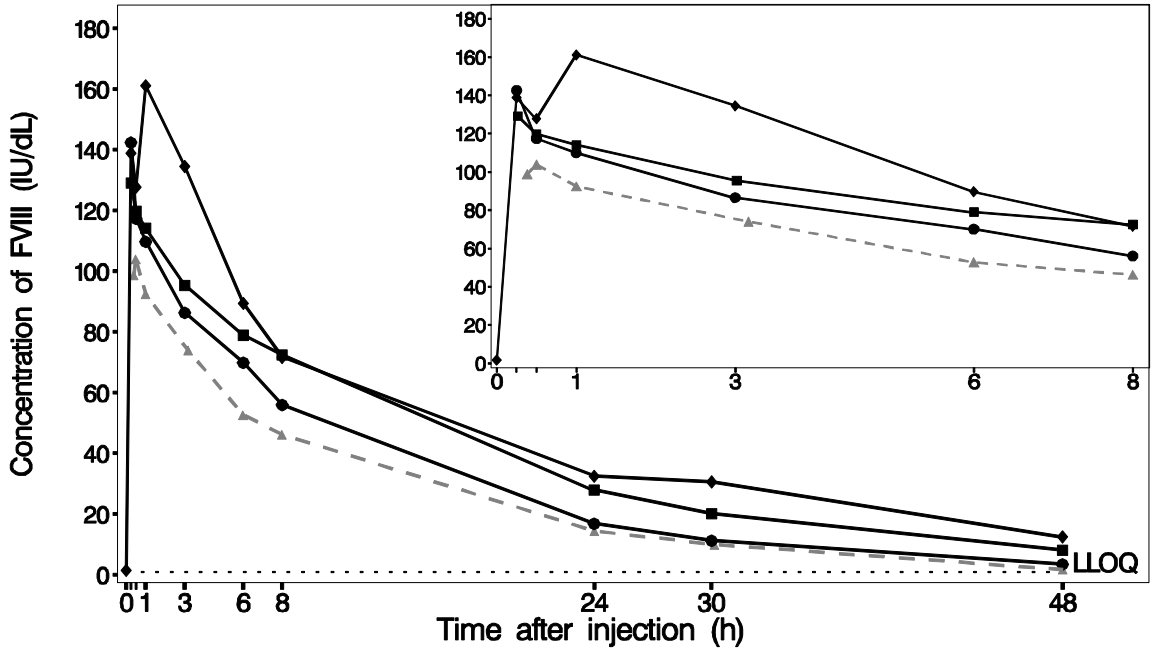
薬物動態の検討は、日本の医療機関において本試験に参加し、薬物動態評価のための採血に同意が得られた被験者においてのみ実施することとした。4 例の被験者が薬物動態評価の対象となった。治験実施計画書では、すべての被験者に対して CS/EP に基づく投与量 50IU/kg で本剤を投与する予定であったが、4 例中 1 例（被験者 200020002）が CS/ADJ に基づく投与量 50IU/kg で本剤を投与した。本被験者における投与量は CS/EP に基づく投与量に換算すると 65.8IU/kg であり、投与量で標準化した薬物動態学的パラメータを算出する際にはこの値を用いた。したがって、4 例の被験者の投与量は CS/EP に基づく投与量換算で 51.1～65.8IU/kg の範囲であった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.4/5）。血漿中 FⅧ濃度は凝固一段法及び合成基質法により測定した。詳細は生体試料分析に関する報告（5.3.5.2.1 PH-37042/Section 16.1.10）に示す。

2.7.6.4.2.4.1 血漿中 FⅧ濃度推移

すべての被験者に対して本剤 50IU/kg を 10 分間にわたって静脈内投与した。なお、1 例は 30 分にわたって投与が行われた。

本剤投与 0.25 時間後の血漿中 FⅧ濃度の幾何平均値は、凝固一段法及び合成基質法で測定した場合、それぞれ 126.0IU/dL 及び 136.0IU/dL に増加した。その後、FⅧ濃度は時間と共に低下し、48 時間後にはそれぞれ 5.1IU/dL 及び 6.9IU/dL となった（5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.4/1）。

凝固一段法及び合成基質法で測定したデータにおける血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）の推移をそれぞれ図 2.7.6.4-2及び図 2.7.6.4-3に示す。CS/ADJ に基づく投与量で本剤の投与を受けた被験者（被験者 200020002）の薬物動態プロファイルは、CS/EP に基づく投与量で本剤の投与を受けた他の 3 例の被験者においてみられたばらつきの範囲内であった。

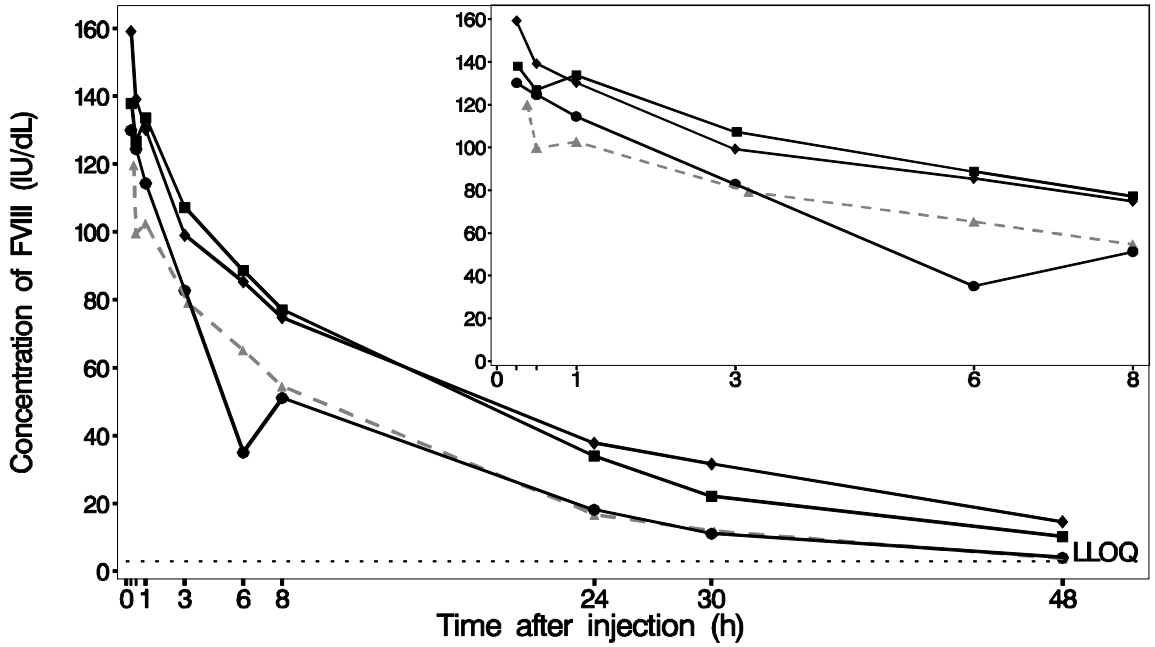


▲--------▲ SID 200020001 (BAY 81-8973 injection over 30 min; CS/EP potency assignment)
■ ———— ■ SID 200020002 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/ADJ potency assignment)
♦ ———— ♦ SID 200050001 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/EP potency assignment)
● ———— ● SID 200050003 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/EP potency assignment)

Note: Actual sampling times were used for individual data after injection. Planned sampling time (0 h) was only used for pre-dose sample.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Figure 14.4/2

図 2.7.6.4-2 個々の被験者の血漿中FⅧ濃度（IU/dL）の推移（測定法：凝固一段法、薬物動態解析対象集団）



▲--------▲ SID 200020001 (BAY 81-8973 injection over 30 min; CS/EP potency assignment)
■ ———— ■ SID 200020002 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/ADJ potency assignment)
♦ ———— ♦ SID 200050001 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/EP potency assignment)
● ———— ● SID 200050003 (BAY 81-8973 injection over 10 min; CS/EP potency assignment)

Note: Actual sampling times were used for individual data after injection. Planned sampling time (0 h) was only used for pre-dose sample.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Figure 14.4/2

図 2.7.6.4-3 個々の被験者の血漿中FⅧ濃度（IU/dL）の推移（測定法：合成基質法、薬物動態解析対象集団）

2.7.6.4.2.4.2 薬物動態学的パラメータの評価

解析はモデルに依存しない方法で WinNonlin（Version 4.1a; Pharsight Corporation）- Automation Extension プログラム（Bayer 社）を用いて、本剤の血漿中濃度推移から薬物動態学的パラメータを算出した。

薬物動態解析対象集団における凝固一段法及び合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度に基づく薬物動態学的パラメータの解析結果の要約を表 2.7.6.4-33に示す。

凝固一段法を用いて測定した血漿中 FⅧ濃度から算出した AUC 及び C_{max} は、合成基質法で測定した結果と比べてわずかに低かった。

表 2.7.6.4-33 凝固一段法及び合成基質法で測定した血漿中FⅧ濃度に基づく本剤の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団、n = 4）

Parameter [unit]	One-stage clotting assay Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Chromogenic assay Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]
AUC [IU·h/dL]	1730 (35.5) 1800 ± 617 [118; 2570]	1850 (34.9) 1930 ± 643 [1350; 2640]
AUC_{norm} [kg·h/dL]	31.5 (33.1) 32.8 ± 11.5 [23.1; 49.4]	33.7 (30.7) 34.9 ± 11.2 [26.2; 50.7]
$AUC(0-t_{last})$ [IU·h/dL]	1620 (30.6) 1670 ± 495 [1160; 2270]	1700 (30.0) 1760 ± 507 [1290; 2280]
C_{max} [IU/dL]	132 (18.7) 134 ± 24.1 [104; 161]	136 (12.0) 137 ± 16.7 [120; 159]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.42 (22.9) 2.46 ± 0.557 [1.96; 3.10]	2.48 (16.0) 2.50 ± 0.409 [2.10; 3.06]
$t_{1/2}$ [h]	11.6 (28.4) 11.9 ± 3.34 [8.50; 16.2]	12.8 (23.0) 13.0 ± 3.05 [10.4; 17.1]
MRT_{IV} [h]	16.2 (24.7) 16.6 ± 4.07 [12.8; 21.6]	17.8 (23.6) 18.1 ± 4.37 [14.5; 23.9]
V_{ss} [dL/kg]	0.515 (13.5) 0.518 ± 0.0684 [0.437; 0.592]	0.527 (8.39) 0.529 ± 0.0436 [0.472; 0.576]
CL [dL/h/kg]	0.0318 (33.1) 0.0329 ± 0.00959 [0.0202; 0.0433]	0.0297 (30.7) 0.0306 ± 0.00838 [0.0197; 0.0382]

Arithm. = Arithmetic, AUC = Area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity, $AUC(0-t_{last})$ = AUC from time 0 to the last data point [same as AUC(0-tn)], AUC_{norm} = AUC normalized by dose per kg body weight, CL = Clearance, C_{max} = Maximum drug concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} normalized by dose per kg body weight, Geom. = Geometric, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = Mean residence time after an iv administration, SD = Standard deviation, $t_{1/2}$ = Half-life associated with terminal slope, V_{ss} = Apparent volume distribution at steady state.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37042/Table 14.4/2

2.7.6.4.3 結論

有効性

- 本剤を 20～40IU/kg の投与量で週 2 回又は週 3 回投与する定期補充療法は、出血時補充療法と比較して出血の抑制に関して優越性を示した（推定年間出血率の中央値：出血時補充療法群 59.96 回／年、定期補充療法群 1.98 回／年、p＜0.0001）。

- CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量並びに用法・用量（高用量及び低用量）のいずれにおいても、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が認められた（p＜0.0001）。すべての比較において、定期補充療法の優越性が示された。

- 出血時補充療法群の各被験者において、本剤の 2 回以下の投与によりコントロール可能であった出血の割合の中央値は、CS/EP 評価期間で 96.77%、CS/ADJ 評価期間で 100.00%であった。この結果に対して、非劣性検定を実施した結果、CS/ADJ に基づく投与量に対する CS/EP に基づく投与量の非劣性が示された（p＜0.0001）。また、出血に対する治療効果に基づく有効性において、コージネイト FS（ヒストリカルコントロール）に対する本剤の非劣性が示された。

- 定期補充療法群における CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間の推定年間出血率は同様であり、中央値はそれぞれ 2.03 回／年及び 2.00 回／年であった。

- 高用量定期補充療法群（30～40IU/kg、週 3 回投与）における推定年間出血率は、低用量定期補充療法群（20～30IU/kg、週 2 回投与）と比較して低かった（中央値：それぞれ 1.97 回／年及び 4.02 回／年）。

- 1,497 件の出血の大部分は自然出血（ほとんどは関節内出血）であり、程度は軽度又は中等度であった。

- 試験期間中に発現した出血のほとんどは、本剤の 10.8IU/kg から 49.4IU/kg までの投与量での 2 回以下の投与により良好な治療効果が得られた。

- 被験者による評価では、出血の 68.2%に対する治療効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

- 本剤 50kg/dL（名目投与量）を投与したときの生体内回収率は、合成基質法で測定したとき、CS/EP 評価期間開始時で 2.07±0.50kg/dL（中央値：2.07kg/dL）、終了時で 2.16±0.74kg/dL（2.13kg/dL）であった。凝固一段法で測定した場合の結果も同様であった。

- 本剤の手術時投与の止血効果に関する外科医又は治験責任（分担）医師の評価は、大手術 1 件及び小手術 20 件のすべてで「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。これらのすべての被験者において出血量は想定された範囲内であった。止血に関連する合併症は報告されなかった。

- すべての投与群において、12 ヵ月間の本剤投与期間中、被験者の QOL に臨床的に意味のある変化は認められなかった。しかし、健康状態に関する EQ-5D 質問票のビジュアルアナログスケールにおいて、特に定期補充療法では若干の改善が認められた。

安全性

・ 試験期間中に本剤の投与を受けたすべての被験者における曝露日数は138.6±25.7日であった。投与群ごとの曝露日数は、出血時補充療法群で72.3±33.5日（中央値：74.0日）、低用量定期補充療法群で113.8±11.2日（109.5日）、高用量定期補充療法群で160.9±8.9日（159.0日）であり、これは試験デザインによる投与回数の違いを反映したものであった。

・ TEAEは80例中44例（55.0%）で報告され、そのほとんどが軽度で、治験薬との関連はないと判断された。器官別大分類で最も発現割合の高かったものは、「感染症および寄生虫症」（31.3%）で、主な事象は鼻咽頭炎（13／80例、16.3%）であった。治験薬と関連のあるTEAEは3例に認められ、重症度はすべて軽度であった。

・ SAEは3例に発現し、このうち重篤なTEAEは2例に認められた。SAEはいずれも治験薬との関連はないと判断され、観察期間終了時までに消失した。死亡例は認められなかった。

・ 臨床検査値及びバイタルサインのいずれにおいても臨床的に意味のある変動はみられず、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

・ 試験期間中にFVⅢインヒビターの発生（0.6BU/mL以上）が確認された被験者はいなかった。8例の被験者において抗 HSP-70 抗体が少なくとも一過性に陽性となり、2 例の被験者では抗BHK/HCP 抗体がベースラインにはわずかに陽性だったが試験期間中に少なくとも 1 回陽性となった。セロコンバージョンによる臨床症状又は徴候は認められなかった。

・ 全般的に本剤は良好な安全性及び忍容性を示した。

薬物動態

・ 本試験における薬物動態評価は 4 例の日本人被験者による限られたデータのみで行った。合成基質法を用いて測定した FVⅢ濃度から算出した AUC（幾何平均値：1850IU･h/dL）及び C_{max}（幾何平均値：136IU/dL）と比較して、凝固一段法を用いた場合の AUC（1730IU･h/dL）及び C_{max}（132IU/dL）はわずかに低かったが、$t_{1/2}$ はほぼ同程度であった（それぞれ 12.8 時間及び11.6時間）。

全般的結論

・ 本試験の主要目的である、出血抑制における本剤の定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性が検証され、更に副次目的及び探索的目的についてもすべて達成された。本剤の安全性及び忍容性プロファイルは良好であり、新たな有害事象は認められなかった。

参考文献一覧

1) Musso R et al., Thromb Haemost 2008:99:52-58

2) Yoshioka A et al., Haephilia 2001:7:242-249

2.7.6.4.a 付録

2.7.6.4.a.1 付表..... 2
表 2.7.6.4.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）..... 3
表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）..... 7
表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）..... 15
2.7.6.4.a.2 重篤な有害事象の叙述..... 22
2.7.6.4.a.2.1 被験者 14319-370010104 22
2.7.6.4.a.2.2 被験者 14319-540020004 23

2.7.6.4.a.1　付表

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent High Dose Prophylaxis N=31 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related High Dose Prophylaxis N=31 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		10 (47.6%)	16 (57.1%)	18 (58.1%)	1 (4.8%)	0	2 (6.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Blindness transient	一過性失明	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (14.3%)	3 (10.7%)	4 (12.9%)	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (4.8%)	0	2 (6.5%)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (4.8%)	1 (3.6%)	1 (3.2%)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (3.2%)	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent High Dose Prophylaxis N=31 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related High Dose Prophylaxis N=31 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	2 (7.1%)	0	1 (4.8%)	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3.6%)	1 (3.2%)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (19.0%)	11 (39.3%)	10 (32.3%)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (9.5%)	1 (3.6%)	1 (3.2%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (9.5%)	4 (14.3%)	7 (22.6%)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (9.5%)	3 (10.7%)	1 (3.2%)	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent High Dose Prophylaxis N=31 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related High Dose Prophylaxis N=31 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8%)	1 (3.6%)	2 (6.5%)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	1 (3.6%)	1 (3.2%)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	0	2 (6.5%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.8%)	1 (3.6%)	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (10.7%)	2 (6.5%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	3 (10.7%)	2 (6.5%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (9.5%)	2 (7.1%)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (9.5%)	2 (7.1%)	0	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent High Dose Prophylaxis N=31 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related On-Demand N=21 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Low Dose Prophylaxis N=28 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related High Dose Prophylaxis N=31 (100%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.5%)	2 (7.1%)	1 (3.2%)	0	0	0
Asthma	喘息	2 (9.5%)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.8%)	4 (14.3%)	4 (12.9%)	0	0	1 (3.2%)
Acne	ざ瘡	0	2 (7.1%)	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Cold sweat	冷汗	0	0	1 (3.2%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (6.5%)	0	0	1 (3.2%)
Pruritus	そう痒症	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (3.6%)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (3.6%)	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.2.1 14319_Additional/Table 14.1

表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand MISSING N=21 (100%)	On-Demand MILD N=21 (100%)	On-Demand MODERATE N=21 (100%)	On-Demand SEVERE N=21 (100%)	On-Demand TOTAL N=21 (100%)	Low Dose Prophylaxis MISSING N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MILD N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MODERATE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis SEVERE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis TOTAL N=28 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	6 (28.6%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	10 (47.6%)	0	11 (39.3%)	5 (17.9%)	0	16 (57.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blindness transient	一過性失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (9.5%)	1 (4.8%)	0	3 (14.3%)	0	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	3 (10.7%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Constipation	便秘	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Toothache	歯痛	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand MISSING N=21 (100%)	On-Demand MILD N=21 (100%)	On-Demand MODERATE N=21 (100%)	On-Demand SEVERE N=21 (100%)	On-Demand TOTAL N=21 (100%)	Low Dose Prophylaxis MISSING N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MILD N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MODERATE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis SEVERE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis TOTAL N=28 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0	4 (19.0%)	0	7 (25.0%)	4 (14.3%)	0	11 (39.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (9.5%)	0	0	2 (9.5%)	0	1 (3.6%)	3 (10.7%)	0	4 (14.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0	3 (10.7%)

表 2.7.6.4.a- 2 TEAEの重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand MISSING N=21 (100%)	MILD N=21 (100%)	MODERATE N=21 (100%)	SEVERE N=21 (100%)	TOTAL N=21 (100%)	Low Dose Prophylaxis MISSING N=28 (100%)	MILD N=28 (100%)	MODERATE N=28 (100%)	SEVERE N=28 (100%)	TOTAL N=28 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常P波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Back pain	背部痛	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	3 (10.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	3 (10.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)
Insomnia	不眠症	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 2 TEAEの重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand MISSING N=21 (100%)	On-Demand MILD N=21 (100%)	On-Demand MODERATE N=21 (100%)	On-Demand SEVERE N=21 (100%)	On-Demand TOTAL N=21 (100%)	Low Dose Prophylaxis MISSING N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MILD N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis MODERATE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis SEVERE N=28 (100%)	Low Dose Prophylaxis TOTAL N=28 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)
Asthma	喘息	0	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	3 (10.7%)	1 (3.6%)	0	4 (14.3%)
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	2 (7.1%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cold sweat	冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		High Dose Prophylaxis MISSING N=31 (100%)	 MILD N=31 (100%)	 MODERATE N=31 (100%)	 SEVERE N=31 (100%)	 TOTAL N=31 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		0	13 (41.9%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	18 (58.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Blindness transient	一過性失明	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Eye pain	眼痛	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0	4 (12.9%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (6.5%)	0	0	2 (6.5%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	0	0	0	0	0
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		High Dose Prophylaxis MISSING N=31 (100%)	 MILD N=31 (100%)	 MODERATE N=31 (100%)	 SEVERE N=31 (100%)	 TOTAL N=31 (100%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	10 (32.3%)	0	0	10 (32.3%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	7 (22.6%)	0	0	7 (22.6%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)
Contusion	挫傷	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0

表 2.7.6.4.a- 2 TEAE の重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		High Dose Prophylaxis MISSING N=31 (100%)	 MILD N=31 (100%)	 MODERATE N=31 (100%)	 SEVERE N=31 (100%)	 TOTAL N=31 (100%)
Investigations	臨床検査	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	2 (6.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Asthma	喘息	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)

表 2.7.6.4.a- 2 TEAEの重症度別の発現例数（発現割合）（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		High Dose Prophylaxis MISSING N=31 (100%)	 MILD N=31 (100%)	 MODERATE N=31 (100%)	 SEVERE N=31 (100%)	 TOTAL N=31 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	4 (12.9%)	0	0	4 (12.9%)
Acne	ざ瘡	0	0	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Cold sweat	冷汗	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2 (6.5%)	0	0	2 (6.5%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0
Skin erosion	皮膚びらん	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set,
TEAE = Treatment-emergent adverse event
Source：5.3.5.2.1 14319_Additional/Table 14.2

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）

Treatment: On-Demand

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=21 (100%)	Month 7 to Month 12 N=20 (100%)	Month 13 to 18 N=14 (100%)	Total N=21 (100%)
Number of subjects evaluated		21 (100.0%)	20 (100.0%)	14 (100.0%)	21 (100.0%)
All Treatment-emergent Adverse events		7 (33.3%)	8 (40.0%)	1 (7.1%)	10 (47.6%)
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Number of subjects who discontinued		0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (9.5%)	1 (5.0%)	0	3 (14.3%)
Constipation	便秘	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Dyspepsia	消化不良	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Toothache	歯痛	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (9.5%)	3 (15.0%)	1 (7.1%)	4 (19.0%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (5.0%)	1 (7.1%)	2 (9.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	2 (10.0%)	0	2 (9.5%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (9.5%)	0	0	2 (9.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAEの時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: On-Demand

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=21 (100%)	Month 7 to Month 12 N=20 (100%)	Month 13 to 18 N=14 (100%)	Total N=21 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
Back pain	背部痛	0	1 (5.0%)	0	1 (4.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (9.5%)	1 (5.0%)	0	2 (9.5%)
Insomnia	不眠症	2 (9.5%)	1 (5.0%)	0	2 (9.5%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	2 (9.5%)
Asthma	喘息	1 (4.8%)	1 (5.0%)	0	2 (9.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)
Pruritus	そう痒症	1 (4.8%)	0	0	1 (4.8%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: Low Dose Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=28 (100%)	Month 7 to Month 12 N=28 (100%)	Month 13 to 18 N=27 (100%)	Total N=28 (100%)
Number of subjects evaluated		28 (100.0%)	28 (100.0%)	27 (100.0%)	28 (100.0%)
All Treatment-emergent Adverse events		15 (53.6%)	8 (28.6%)	1 (3.7%)	16 (57.1%)
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		0	0	0	0
Number of subjects who discontinued		0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Palpitations	動悸	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (10.7%)	0	0	3 (10.7%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Toothache	歯痛	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	2 (7.1%)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Fatigue	疲労	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: Low Dose Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=28 (100%)	Month 7 to Month 12 N=28 (100%)	Month 13 to 18 N=27 (100%)	Total N=28 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (28.6%)	5 (17.9%)	0	11 (39.3%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Hordeolum	麦粒腫	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Influenza	インフルエンザ	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (10.7%)	2 (7.1%)	0	4 (14.3%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	3 (10.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Head injury	頭部損傷	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (10.7%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Headache	頭痛	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1 (3.7%)	3 (10.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)
Insomnia	不眠症	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.1%)	0	0	2 (7.1%)
Cough	咳嗽	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: Low Dose Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=28 (100%)	Month 7 to Month 12 N=28 (100%)	Month 13 to 18 N=27 (100%)	Total N=28 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	4 (14.3%)	0	4 (14.3%)
Acne	ざ瘡	0	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: High Dose Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=31 (100%)	Month 7 to Month 12 N=31 (100%)	Month 13 to 18 N=30 (100%)	Total N=31 (100%)
Number of subjects evaluated		31 (100.0%)	31 (100.0%)	30 (100.0%)	31 (100.0%)
All Treatment-emergent Adverse events		10 (32.3%)	10 (32.3%)	1 (3.3%)	18 (58.1%)
Number of deaths		0	0	0	0
Number of subjects with serious TEAEs other than deaths		1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Number of subjects who discontinued		0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Eye disorders	眼障害	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Blindness transient	一過性失明	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Eye pain	眼痛	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.2%)	3 (9.7%)	0	4 (12.9%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)
Toothache	歯痛	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (9.7%)	7 (22.6%)	1 (3.3%)	10 (32.3%)
Bronchitis	気管支炎	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (6.5%)	5 (16.1%)	1 (3.3%)	7 (22.6%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)

表 2.7.6.4.a- 3 TEAE の時期別の発現割合（SAF）（続き）

Treatment: High Dose Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=31 (100%)	Month 7 to Month 12 N=31 (100%)	Month 13 to 18 N=30 (100%)	Total N=31 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (6.5%)	0	0	2 (6.5%)
Contusion	挫傷	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Head injury	頭部損傷	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Investigations	臨床検査	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	2 (6.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常Ｐ波	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)
Headache	頭痛	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (12.9%)	0	0	4 (12.9%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Cold sweat	冷汗	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (6.5%)	0	0	2 (6.5%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source：5.3.5.2.1 14319_Additional/Table 14.3

2.7.6.4.a.2　重篤な有害事象の叙述

2.7.6.4.a.2.1　被験者 14319-370010104

被験者識別番号	14319-370010104	
生年月日	1978 年 7 月 6 日	
性別	男性	
身長（cm）	168	
ベースライン時の体重（kg）	65	
人種	黒人	
治験薬	BAY 81-8973	
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 8 月 26 日／2012 年 8 月 16 日	
事象	喘息 Asthma	
重症度	高度	
重篤性（有／無）	有	
発現日／転帰日	2011 年 11 月 1 日／2011 年 11 月 4 日	
事象発現前の治験薬最終投与日	2011 年 10 月 25 日	
処置	薬物治療	
転帰	回復	
死亡日	該当しない	
治験薬との関連性	**治験責任医師の判断**	**治験依頼者の判断**
	なし	なし

被験者は 33 歳の血友病 A 男性で、血友病性関節症、C 型肝炎、喘息、及び肺感染の合併症を有していた。本試験への登録前には、出血に対する治療としてヒト血漿由来 FⅧ製剤（Hemosolvate）を投与していた。その他の併用薬はジクロフェナク（Voltaren）及びシメチジンであった。

本被験者は 2011 年 7 月 20 日に本試験に登録され、本剤の出血時補充療法群に割付けられた。2011 年 8 月 26 日に治験薬の初回投与を受けた。

2011 年 11 月 1 日（本剤による出血時補充療法を開始してから約 2 ヵ月後）、被験者は高度の喘息発作により入院した。被験者は前夜に雨及び寒気に曝され、胸部絞扼感を感じていたが、翌朝になっても症状が軽快しないことからクリニックを受診した。診察の結果、気管支呼吸音の減弱と喘息の徴候が認められた。プレドニゾン、アルブテロール（Ventolin）及び臭化イプラトロピウム（Atrovent）の投与により、被験者は 3 日以内に回復した。

治験責任医師は、当該事象について「治験薬と関連のない」事象と判断した。本剤による出血時補充療法は継続された。

2.7.6.4.a.2.2　被験者 14319-540020004

被験者識別番号	14319-540020004
生年月日	1989 年 12 月 31 日
性別	男性
身長（cm）	169
ベースライン時の体重（kg）	50
人種	アジア人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 8 月 2 日／2012 年 8 月 5 日
事象	頭部損傷 Head injury
重症度	高度
重篤性（有／無）	有
発現日／転帰日	2011 年 11 月 12 日／2011 年 11 月 21 日
事象発現前の治験薬最終投与日	2011 年 11 月 11 日
処置	薬物治療
転帰	回復
死亡日	該当しない
治験薬との関連性	**治験責任医師の判断**　**治験依頼者の判断** なし　なし

被験者は 21 歳の血友病 A 男性で、病歴は血友病性関節症（1993 年診断）のみが報告されていた。本試験への登録前は血友病に対する治療としてヒト血漿由来 FⅧ製剤を投与していた。その他の併用薬は報告されていなかった。

本被験者は本剤の高用量定期補充療法群（週 3 回投与）に割付けられ、2011 年 8 月 2 日から投与が開始された。

2011 年 11 月 12 日（本剤による定期補充療法の開始から約 15 週間後）、被験者は自転車事故により高度の頭部損傷を負い、救急治療室にて創傷を縫合した。この際、ヒト血漿由来 FⅧ製剤 2000IU が投与された。9 日後の抜糸をもって、当該事象は回復したものと判断した。

治験責任医師は、当該事象について「治験薬と関連のない」事象と判断した。本剤による定期補充療法は継続された。

2.7.6.5 【国際共同試験】重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅱ/Ⅲ相試験：試験14319（報告書番号PH-37042）の部分集団解析（日本人集団／外国人集団）

参照項目：5.3.5.2.2 14319_Additional

2.7.6.5.1 試験計画

全体集団の試験計画の概要（2.7.6.4.1）を参照。

試験 14319 の日本人及び外国人集団について、追加の部分集団解析を実施した。本項には、日本人集団（国内の施設で登録された被験者集団）及び外国人集団の有効性及び安全性の成績を記載する。なお、試験 14319 では日本人被験者における本剤の薬物動態を検討することを副次目的の 1 つとしており、日本人被験者 4 例のみを対象として実施した薬物動態の成績は 2.7.6.4.2.4 に記載した。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 被験者の背景

2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

試験に組入れられた日本人集団及び外国人集団の内訳を表 2.7.6.5-1 に示す。

日本人男性被験者 9 例、外国人男性被験者 88 例が本試験に組入れられ、このうち日本人被験者 8 例、外国人被験者 75 例が 6 つの群に無作為に割付けられた。

日本人集団では、出血時補充療法の 2 群は合計 3 例（CS/EP→CS/ADJ 群：2 例、CS/ADJ→CS/EP 群：1 例）、低用量定期補充療法の 2 群は合計 1 例（CS/EP→CS/ADJ 群：1 例、CS/ADJ→CS/EP 群：0 例）、高用量定期補充療法の 2 群は合計 4 例（CS/EP→CS/ADJ 群：3 例、CS/ADJ→CS/EP 群：1 例）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/2）。8 例すべての日本人被験者が試験を完了した。

外国人集団では、出血時補充療法の 2 群は合計 18 例（CS/EP→CS/ADJ 群：9 例、CS/ADJ→CS/EP 群：9 例）、低用量定期補充療法の 2 群は合計 29 例（CS/EP→CS/ADJ 群：13 例、CS/ADJ→CS/EP 群：16 例）、高用量定期補充療法の 2 群は合計 28 例（CS/EP→CS/ADJ 群：13 例、CS/ADJ→CS/EP 群：15 例）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/2）。75 例の外国人被験者のうち 3 例が初回投与を受ける前に試験を中止し、1 例が 12 ヵ月の投与期間終了前に試験を中止した。これらの 4 例はいずれも有害事象による中止ではなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/3）。71 例の外国人被験者が試験を完了した。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳（組入れられたすべての被験者）

	日本人集団 N = 9	外国人集団 N = 88
Number of subjects	9	88
Enrolled	9	88
Screening failures	1	13
Randomized	8 (100.0)	75 (100.0)
Study drug never administered	0	3
Treated	8 (100.0)	72 (96.0)
Not completed study	0	1 (1.3)
Completed study	8 (100.0)	71 (94.7)

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/2

2.7.6.5.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

日本人集団及び外国人集団を対象とした部分集団解析でも、intent-to-treat（ITT）、安全性解析対象集団（SAF）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を用いた。治験薬を投与したすべての被験者（日本人集団：8 例、外国人集団：72 例）を ITT 及び SAF とし、このうち、出血時補充療法群でコンプライアンス不良により試験を中止した 1 例を除いたすべての被験者（日本人集団：8 例、外国人集団：71 例）を PPS とした。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.6.5.2.1.3.1 人口統計学的特性

日本人集団及び外国人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性について表 2.7.6.5-2 に示す。

日本人集団の ITT 及び SAF において、8 例全例が男性で、平均年齢は 38.9±11.6 歳（中央値：37.5 歳）であり、小児（12～17 歳）はいなかった。平均体重は 62.44±8.42kg（62.50kg）、BMI は 21.80±2.44kg/m^2（21.87kg/m^2）であった。

外国人集団の ITT 及び SAF は、72 例全例が男性で、平均年齢は 28.6±10.6 歳（中央値：27.0 歳）であり、10／72 例（13.9%）は小児（12～17 歳）であった。平均体重は 66.42±14.41kg（65.00kg）、BMI は 21.83±4.10kg/m^2（21.63kg/m^2）であった。人種は、白人が 36／72 例（50.0%）、アジア人が 24／72 例（33.3%）、ヒスパニック系が 8／72 例（11.1%）、黒人が 4／72 例（5.6%）であった。

外国人集団と比較して日本人集団の年齢の平均値及び中央値はいずれも高かったが、BMI はほぼ同程度であった。

表 2.7.6.5-2 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT／SAF）

	日本人集団 N = 8	外国人集団 N = 72
Sex [n (%)]		
Male	8 (100.0)	72 (100.0)
Race [n (%)]		
White	0	36 (50.0)
BLACK	0	4 (5.6)
ASIAN	8 (100.0)	24 (33.3)
HISPANIC	0	8 (11.1)
Age (years)		
n	8	72
Mean ± SD	38.9 ± 11.6	28.6 ± 10.6
Median	37.5	27.0
[Min; Max]	[22; 53]	[14; 59]
Age group [n (%)]		
< 18 years	0	10 (13.9)
18 - < 30 years	2 (25.0)	30 (41.7)
> 30 years	6 (75.0)	32 (44.4)
Baseline weight (kg)		
n	8	71
Mean ± SD	62.44 ± 8.42	66.42 ± 14.41
Median	62.50	65.00
[Min; Max]	[50.3; 74.0]	[45.0; 103.0]
Baseline height (cm)		
n	8	71
Mean ± SD	169.1 ± 4.7	174.2 ± 8.2
Median	169.8	173.0
[Min; Max]	[161; 178]	[153; 192]
Baseline BMI (kg/m^2)		
n	8	71
Mean ± SD	21.80 ± 2.44	21.83 ± 4.10
Median	21.87	21.63
[Min; Max]	[17.4; 25.4]	[15.0; 31.7]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/4, Table 14.1/5

2.7.6.5.2.1.3.2 疾患特性

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

日本人集団では、3／8 例（37.5%）の被験者は血友病 A の家族歴を有しており、インヒビター発生の既往を有する被験者はいなかった。重症血友病 A と診断された年齢は 2.9±2.5 歳であり、治療を開始した年齢は 2.9±2.5 歳であった。過去 12 ヵ月間に出血を認めた被験者は 8 例全例であり、被験者あたりの出血回数の平均値は 50.1±28.1 回（範囲：20～100 回、中央値：38.5 回）であった。7／8 例（87.5%）の被験者は標的関節を有しており、被験者あたりの標的関節数の平均値は 2.5±1.4 個（0～4 個、3.0 個）であった。

外国人集団では、34／72 例（47.2%）が血友病 A の家族歴を有しており、1／72 例（1.4%）はインヒビター発生の既往を有していた。重症血友病 A と診断された年齢は 2.9±4.6 歳であり、治療を開始した年齢は 3.6±4.6 歳であった。過去 12 ヵ月間に出血を認めた被験者は 69／72 例であり、被験者あたりの出血回数の平均値は 42.9±26.8 回（範囲：3～106 回、中央値：36.0 回）であった。65／72 例（90.3%）の被験者は標的関節を有しており、被験者あたりの標的関節数の平均値は 3.0±2.2 個（0～9 個、3.0 個）であった。

日本人集団と外国人集団のベースライン時の疾患特性に、臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.5-3　ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）

	日本人集団 N = 8	外国人集団 N = 72
Subject history of inhibitor [n (%)]		
no	8 (100.0)	70 (97.2)
yes	0	1 (1.4)
unknown	0	1 (1.4)
Family history of hemophilia [n (%)]		
no	5 (62.5)	37 (51.4)
yes	3 (37.5)	34 (47.2)
unknown	0	1 (1.4)
Family history of inhibitor [n (%)]		
no	6 (75.0)	70 (97.2)
unknown	2 (25.0)	2 (2.8)
Age at diagnosis (years)		
n	8	72
Mean ± SD	2.9 ± 2.5	2.9 ± 4.6
Median	2.2	1.5
[Min; Max]	[1; 8]	[0; 26]
Age at start of therapy (years)		
n	8	72
Mean ± SD	2.9 ± 2.5	3.6 ± 4.6
Median	2.3	1.8
[Min; Max]	[1; 8]	[0; 22]
Target joint for bleeds [n (%)]		
missing	0	1 (1.4)
no	1 (12.5)	6 (8.3)
yes	7 (87.5)	65 (90.3)
Number of target joints [n (%)]		
missing	0	1 (1.4)
0	1 (12.5)	6 (8.3)
1	1 (12.5)	17 (23.6)
2	1 (12.5)	9 (12.5)
3	3 (37.5)	13 (18.1)
4	2 (25.0)	7 (9.7)
5	0	6 (8.3)
6	0	10 (13.9)
7	0	1 (1.4)
8	0	1 (1.4)
9	0	1 (1.4)

表 2.7.6.5-3 ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）（続き）

	日本人集団 N = 8	外国人集団 N = 72
Number of target joints		
n	8	71
Mean ± SD	2.5 ± 1.4	3.0 ± 2.2
Median	3.0	3.0
[Min; Max]	[0; 4]	[0; 9]
Number of bleeds in the last 12 months		
n	8	69
Mean ± SD	50.1 ± 28.1	42.9 ± 26.8
Median	38.5	36.0
[Min; Max]	[20; 100]	[3; 106]
Number of joint bleeds in the last 12 months		
n	8	69
Mean ± SD	28.4 ± 21.5	32.6 ± 24.1
Median	23.5	24.0
[Min; Max]	[8; 78]	[1; 104]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/7

2.7.6.5.2.1.3.3 ギルバートスコア

関節の臨床評価は、疼痛スコア、出血スコア、並びに足首、膝、及び肘の関節の理学的検査により行った。総合スコアは 0～100 ポイントで表し、0 ポイントは影響を受けていない正常な関節を示す。疼痛スコア及び出血スコアを除いた理学的検査スコアの合計スコアは 0～62 ポイントの範囲である。

ベースライン時のギルバートスコアを表 2.7.6.5-4 に示す。

日本人集団におけるギルバートスコアの総合スコアは 21.4±16.4 ポイント（範囲：4～52 ポイント）、理学的検査スコアは 14.8±14.0 ポイント（0～44 ポイント）であった。外国人集団では、ギルバートスコアの総合スコアは 21.0±14.0 ポイント（2～61 ポイント）、理学的検査スコアは 11.3±9.4 ポイント（0～42 ポイント）であった。

日本人集団と外国人集団のベースライン時のギルバートスコアに、臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.5-4 ベースライン時のギルバートスコア（SAF）

	日本人集団 N = 8	外国人集団 N = 72
Pain score		
Mean ± SD	1.4 ± 3.2	2.4 ± 2.8
Median	0.0	2.0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 12]
Bleeding score		
Mean ± SD	5.3 ± 2.7	7.3 ± 5.3
Median	5.5	7.0
[Min; Max]	[0; 8]	[0; 18]
Total score (excl. pain and bleeding scores)		
Mean ± SD	14.8 ± 14.0	11.3 ± 9.4
Median	13.0	9.5
[Min; Max]	[0; 44]	[0; 42]
Total score		
Mean ± SD	21.4 ± 16.4	21.0 ± 14.0
Median	18.0	17.0
[Min; Max]	[4; 52]	[2; 61]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/10

2.7.6.5.2.1.4 前治療及び併用薬

日本人集団及び外国人集団のすべての被験者が抗出血薬の投与を受けていた（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/12）。投与期間中に併用薬の投与を受けた被験者の割合は、日本人集団では 6／8 例（75.0%）であり、最も多かったものは抗炎症薬及び抗リウマチ薬、並びに向精神薬（それぞれ 4／8 例、50.0%）であり、次いで口腔用薬、レニン・アンジオテンシン系作用薬及びカルシウムチャネル遮断薬（それぞれ 3／8 例、37.5%）であった。抗出血薬の投与を受けた日本人被験者は 1／8 例（12.5%）であり、本被験者は出血時治療群であった。外国人集団で投与期間中に併用薬の投与を受けた被験者の割合は、49／72 例（68.1%）であり、最も多かったものは鎮痛薬（22／72 例、30.6%）であり、次いで抗出血薬（13／72 例、18.1%）、全身性抗菌薬（10／72 例、13.9%）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/13）。

2.7.6.5.2.1.5 病歴及び外科治療歴

試験 14319 の日本人集団では、8 例中 8 例（100.0%）が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の器官別大分類別、高位語別及び基本語別に 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.1/11 に示す。多く報告された病歴は、基本語で、血友病性関節症、C 型肝炎（それぞれ 7 例、87.5%）、慢性 C 型肝炎（6 例、75.0%）、B 型肝炎（5 例、62.5%）、齲歯、季節性アレルギー、不眠及び高血圧（それぞれ 3 例、37.5%）であった。

2.7.6.5.2.1.6　治験薬投与の遵守状況

2.7.6.5.2.1.6.1　コンプライアンス

日本人集団では、8 例全例が、割付けられた群の投与スケジュール及び治験責任（分担）医師が決定した投与量を遵守していた。外国人集団では、71／72 例が割付けられた群の投与スケジュール及び治験責任（分担）医師が決定した投与量を遵守していた。

2.7.6.5.2.1.6.2　投薬状況

投薬状況を表 2.7.6.5-5 に示す。

日本人集団では、8 例全例が 12 ヵ月の投与期間を完了した。日本人集団における被験者ごとの試験期間は 366.8±4.0 日、被験者ごとの本剤の曝露日数は 127.8±45.5 日であり、日本人被験者全体の累積曝露日数は 1,022.0 日であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/14）。また、療法群別の被験者ごとの曝露日数は、出血時補充療法群（3 例）で 84.0±39.2 日、定期補充療法群（5 例）で 154.0±23.5 日であった（表 2.7.6.5-5）。定期補充療法群において、定期補充療法として予定された累積投与回数は 740.0 回であり、定期補充療法として実際に投与された累積投与回数は 734.0 回であった。

投与理由によらず全投与期間中に日本人被験者 8 例に投与された累積名目投与量は、出血時補充療法群で 513,185.00IU、定期補充療法群で 1,597,719.0IU であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は、出血時補充療法群で 25.63±6.51IU/kg、定期補充療法群で 35.42±3.65IU/kg であった。

外国人集団では、出血時補充療法群の 1 例を除く 71 例が 12 ヵ月の投与期間を完了した。外国人集団 72 例における被験者ごとの試験期間は 362.6±27.0 日、被験者ごとの本剤の曝露日数は 120.4±40.0 日であり、外国人集団全体の累積曝露日数は 8,672.0 日であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/14）。また、療法群別の被験者ごとの曝露日数は、出血時補充療法群（18 例）で 70.4±33.3 日、定期補充療法群（54 例）で 137.1±25.6 日であった（表 2.7.6.5-5）。定期補充療法群全体で、定期補充療法として予定された累積投与回数は 7,115 回であり、定期補充療法として実際に投与された累積投与回数は 6,980 回であった。

投与理由によらず全投与期間中に外国人被験者 72 例に投与された累積名目投与量は、出血時補充療法群で 2,175,315.0IU、定期補充療法群で 16,132,648IU であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は、出血時補充療法群で 23.80±7.35IU/kg、定期補充療法群で 32.37±5.77IU/kg であった。

日本人集団と外国人集団の投薬状況について、臨床的に意味のある差異はみられなかった。

表 2.7.6.5-5 投薬状況（SAF）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Number of days in study								
Mean ± SD	365.5 ± 1.0	370.6	366.8 ± 5.4	367.5 ± 5.0	352.7 ± 53.2	365.8 ± 5.7	366.1 ± 4.1	365.9 ± 5.0
Median	365.5	370.6	368.0	370.4	365.1	364.6	365.6	365.5
[Min; Max]	[364; 366]	[371; 371]	[360; 372]	[360; 372]	[140; 375]	[350; 375]	[356; 375]	[350; 375]
Exposure days in study								
Mean ± SD	84.0 ± 39.2	116.0	163.5 ± 11.6	154.0 ± 23.5	70.4 ± 33.3	113.7 ± 11.4	160.5 ± 8.6	137.1 ± 25.6
Median	97.0	116.0	160.5	159.0	73.5	109.0	159.0	143.5
[Min; Max]	[40; 115]	[116; 116]	[153; 180]	[116; 180]	[8; 120]	[103; 141]	[146; 187]	[103; 187]
Sum	252.0	116.0	654.0	770.0	1267.0	3071.0	4334.0	7405.0
≥50 Exposure days? [n (%)]								
No	1 (33.3)	-	-	0	4 (22.2)	-	-	0
Yes	2 (66.7)	1 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	14 (77.8)	27 (100.0)	27 (100.0)	54 (100.0)
Number of all injections [n]								
Mean ± SD	88.7 ± 43.1	117.0	164.0 ± 12.0	154.6 ± 23.4	77.3 ± 41.4	114.9 ± 13.3	161.1 ± 8.8	138.0 ± 25.9
Median	104.0	117.0	161.0	160.0	77.0	110.0	159.0	150.0
[Min; Max]	[40; 122]	[117; 117]	[153; 181]	[117; 181]	[8; 164]	[103; 154]	[147; 187]	[103; 187]
Sum	266.0	117.0	656.0	773.0	1391	3101	4350	7451
Number of expected prophylaxis injections [n]								
Mean ± SD	-	107.0	158.3 ± 2.4	148.0 ± 23.0	-	105.6 ± 1.7	157.9 ± 1.8	131.8 ± 26.4
Median	-	107.0	159.0	158.0	-	105.0	158.0	131.0
[Min; Max]	-	[107; 107]	[155; 160]	[107; 160]	-	[102; 108]	[154; 161]	[102; 161]
Sum	0.0	107.0	633.0	740.0	0.0	2852	4263	7115

表 2.7.6.5-5 投薬状況（SAF）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Actual number of prophylaxis injections [n]								
Sum	-	104.0	630.0	734.0	-	2788	4192	6980
Nominal total dose (all injections) [IU]								
Mean ± SD	171061.67 ± 116538.32	264873.00	333211.50 ± 22254.26	319543.80 ± 36131.27	120850.83 ± 68480.84	209639.93 ± 46678.96	387865.56 ± 78022.36	298752.74 ± 110209.56
Median	201569.00	264873.00	327686.50	325799.00	116688.00	214003.00	391591.00	276850.00
[Min; Max]	[42304.0; 269312.0]	[264873.0; 264873.0]	[312693.0; 364780.0]	[264873.0; 364780.0]	[15500.0; 267273.0]	[136412.0; 323986.0]	[270226.0; 536661.0]	[136412.0; 536661.0]
Sum	513185.00	264873.00	1332846.0	1597719.0	2175315.0	5660278.0	10472370	16132648
Nominal dose per kg per injection [IU/kg/injection]								
Mean ± SD	25.63 ± 6.51	33.12	35.99 ± 3.95	35.42 ± 3.65	23.80 ± 7.35	28.35 ± 3.57	36.39 ± 4.65	32.37 ± 5.77
Median	28.94	33.12	36.94	36.48	21.90	29.98	39.18	31.14
[Min; Max]	[18.1; 29.8]	[33.1; 33.1]	[30.4; 39.7]	[30.4; 39.7]	[10.8; 36.1]	[20.7; 32.5]	[29.6; 42.3]	[20.7; 42.3]
Nominal annual dose per kg [IU/kg/year]								
Mean ± SD	2448.8 ± 1507.3	3820.0	5846.4 ± 319.63	5441.1 ± 947.55	1669.5 ± 703.01	3258.7 ± 590.75	5832.3 ± 659.26	4545.5 ± 1439.3
Median	3090.8	3820.0	5903.5	5827.1	1661.7	3213.2	5960.8	4484.4
[Min; Max]	[726.7; 3529]	[3820; 3820]	[5414; 6165]	[3820; 6165]	[597.4; 2878]	[2305; 4349]	[4620; 6738]	[2305; 6738]

表 2.7.6.5-5 投薬状況（SAF）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Nominal dose per kg per prophylaxis injection [IU/kg/prophyalaxis injection]								
Mean ± SD	-	33.60	36.15 ± 3.66	35.64 ± 3.37	-	28.54 ± 3.76	36.49 ± 4.61	32.52 ± 5.78
Median	-	33.60	36.95	36.49	-	30.31	38.71	31.54
[Min; Max]	-	[33.6; 33.6]	[31.0; 39.7]	[31.0; 39.7]	-	[20.7; 32.4]	[29.6; 42.1]	[20.7; 42.1]
Actual total dose (all injections) [IU]								
Mean ± SD	202182.00 ± 142491.28	307115.00	385973.00 ± 26060.48	370201.40 ± 41869.78	139636.61 ± 79411.66	243767.96 ± 53930.42	450894.07 ± 90393.78	347331.02 ± 127917.59
Median	228451.00	307115.00	379702.00	378246.00	135812.00	249108.00	456709.00	325244.00
[Min; Max]	[48384.0; 329711.0]	[307115.0; 307115.0]	[361618.0; 422870.0]	[307115.0; 422870.0]	[15053.0; 311015.0]	[157287.0; 374484.0]	[312363.0; 619950.0]	[157287.0; 619950.0]
Sum	606546.00	307115.00	1543892.0	1851007.0	2513459.0	6581735.0	12174140	18755875
Actual dose per kg per injection [IU/kg/injection]								
Mean ± SD	29.95 ± 8.07	38.54	41.68 ± 4.45	41.05 ± 4.11	27.19 ± 7.92	32.96 ± 4.10	42.32 ± 5.35	37.64 ± 6.68
Median	33.78	38.54	42.80	42.21	25.02	34.96	45.76	35.99
[Min; Max]	[20.7; 35.4]	[38.5; 38.5]	[35.4; 45.8]	[35.4; 45.8]	[12.5; 39.1]	[24.0; 38.3]	[34.3; 49.4]	[24.0; 49.4]
Actual annual dose per kg [IU/kg/year]								
Mean ± SD	2881.3 ± 1823.5	4444.5	6771.1 ± 351.15	6305.8 ± 1084.0	1922.1 ± 812.59	3789.9 ± 692.89	6782.5 ± 760.54	5286.2 ± 1673.5
Median	3500.7	4444.5	6838.7	6741.8	1927.5	3738.7	6892.3	5194.0
[Min; Max]	[828.8; 4314]	[4444; 4444]	[6296; 7111]	[4444; 7111]	[685.3; 3229]	[2692; 5026]	[5361; 7872]	[2692; 7872]

表 2.7.6.5-5 投薬状況（SAF）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Actual dose per kg per prophylaxis injection [IU/kg/prophylaxis injection]								
Mean ± SD	-	39.18	41.89 ± 4.06	41.35 ± 3.72	-	33.14 ± 4.34	42.46 ± 5.31	37.80 ± 6.72
Median	-	39.18	42.80	42.27	-	35.00	46.01	36.58
[Min; Max]	-	[39.2; 39.2]	[36.2; 45.8]	[36.2; 45.8]	-	[23.9; 38.3]	[34.4; 49.7]	[23.9; 49.7]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

Note： The actual dose was calculated from the actual units in the vials based on chromogenic assay potency assignment. Unless otherwise specified, the exposure data include all injections, ie, those for prohylaxis, bleeds, surgery, in vivo recovery, and injections with missing reasons.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Tables 14.2/12～14.2/14, Tables 14.2/16～14.2/21

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1 有効性主要評価項目

出血時補充療法及び定期補充療法における全出血の推定年間出血率を表 2.7.6.5-6 に示す。

日本人集団では合計 202 件（出血時補充療法群：3 例 171 件、定期補充療法群：5 例 31 件）の出血が報告された（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。被験者ごとの全出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群で 59.96 回/年、定期補充療法群で 1.97 回/年であり、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。この傾向は、評価期間別（CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間）の比較でも同様であり、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間のいずれでも全出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

更に、定期補充療法の用量群別の全出血の推定年間出血率の中央値は、低用量定期補充療法群（1 例）で 6.90 回/年、高用量定期補充療法群（4 例）で 0.99 回/年であり、いずれも出血時補充療法群と比較して顕著に低かった。定期補充療法中の全出血の推定年間出血率を評価期間（CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間）別に算出したとき、その中央値は、CS/EP 評価期間（3.86 回/年）と比較して CS/ADJ 評価期間（0.00 回/年）で低かったが、被験者数が定期補充療法群全体で 5 例と少ないため、臨床的な意味は明らかではなかった。

外国人集団では合計 1,295 件（出血時補充療法群：18 例 1,033 件、定期補充療法群：54 例 262 件）の出血が報告された（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。被験者ごとの全出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群で 56.70 回/年、定期補充療法群で 1.98 回/年であり、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。この傾向は、評価期間別の比較でも同様であり、CS/EP 及び CS/ADJ 評価期間のいずれにおいても全出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

更に、定期補充療法の用量群別の全出血の推定年間出血率の中央値は、低用量定期補充療法群（27 例）で 3.01 回/年、高用量定期補充療法群（27 例）で 1.98 回/年であり、低用量定期補充療法群と比較して高用量定期補充療法群で低く、いずれも出血時補充療法群と比較して顕著に低かった。定期補充療法中の全出血の推定年間出血率を評価期間別に算出したとき、用量群別の比較及び両用量群併合での比較のいずれにおいても、CS/EP 及び CS/ADJ に基づく投与量の違いによる臨床的に意味のある差異は認められなかった。

本試験に参加した日本人被験者数は全体で 8 例であり、その部分集団では更に例数が少なかったことを考慮しても、日本人集団と外国人集団との間で、出血時補充療法及び定期補充療法における全出血の推定年間出血率に関して明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-6 出血時補充療法及び定期補充療法における推定年間出血率（ITT）

		日本人集団				外国人集団			
	Potency / dose	Annualized number of bleeds				Annualized number of bleeds			
		N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]	N	Mean ± SD	Median	[Q1; Q3]
Primary variable									
On-demand	All combined	3	56.93 ± 18.52	59.96	[37.08; 73.75]	18	57.82 ± 25.86	56.70	[41.74; 78.65]
Prophylaxis	All combined	5	6.10 ± 9.13	1.97	[0.00; 6.90]	54	4.84 ± 6.65	1.98	[0.00; 7.03]
Secondary variables									
On-demand	CS/EP	3	53.09 ± 16.43	51.59	[37.46; 70.21]	18	58.36 ± 25.62	61.49	[39.38; 74.19]
Prophylaxis	CS/EP combined [a]	5	7.89 ± 11.72	3.86	[0.00; 7.48]	54	4.85 ± 7.62	2.01	[0.00; 6.24]
On-demand	CS/ADJ	3	60.53 ± 21.13	67.82	[36.72; 77.05]	17	59.58 ± 26.26	59.07	[42.97; 78.64]
Prophylaxis	CS/ADJ combined [a]	5	4.33 ± 6.76	0.00	[0.00; 6.25]	54	4.82 ± 6.85	2.00	[0.00; 7.78]
Exploratory variables									
Prophylaxis	Low dose combined [b]	1	6.90	6.90	[6.90; 6.90]	27	5.65 ± 7.30	3.01	[0.00; 8.06]
Prophylaxis	High dose combined [b]	4	5.90 ± 10.53	0.99	[0.00; 11.80]	27	4.02 ± 5.96	1.98	[0.99; 4.93]
Prophylaxis	CS/EP / low dose	1	7.48	7.48	[7.48; 7.48]	27	6.03 ± 8.71	3.85	[0.00; 7.86]
Prophylaxis	CS/ADJ / low dose	1	6.25	6.25	[6.25; 6.25]	27	5.25 ± 7.09	2.18	[0.00; 9.86]
Prophylaxis	CS/EP / high dose	4	7.99 ± 13.53	1.93	[0.00; 15.98]	27	3.67 ± 6.30	1.96	[0.00; 4.25]
Prophylaxis	CS/ADJ / high dose	4	3.85 ± 7.71	0.00	[0.00; 7.71]	27	4.38 ± 6.71	2.00	[0.00; 6.12]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: High-dose and low-dose prophylaxis combined

b: CS/EP and CS/ADJ periods combined

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Tables 14.2/1～14.2/5

2.7.6.5.2.2.2 その他の有効性評価項目

2.7.6.5.2.2.2.1 出血の種類別の推定年間出血率

本剤による出血時補充療法及び定期補充療法での出血の種類別推定年間出血率を表 2.7.6.5-7 に示す。

日本人集団において、試験期間中、出血時補充療法群では 3 例全例に出血が発現したが、定期補充療法群では 2／5 例（40.0％）の被験者で出血が認められなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。

日本人集団における自然出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 48.26±22.75 回/年、定期補充療法群で 5.31±8.73 回/年であった。定期補充療法の用量群別では、低用量定期補充療法群（1 例）で 3.94 回/年、高用量定期補充療法群（4 例）で 5.65±10.04 回/年であった。また、外傷性出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 8.66±7.77 回/年、定期補充療法群で 0.79±1.29 回/年であり、低用量定期補充療法群で 2.96 回/年、高用量定期補充療法群で 0.25±0.49 回/年であった。自然出血及び外傷性出血の推定年間出血率は、いずれも出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

定期補充療法群で本剤の投与を行ってから 48 時間以内に発現した出血は、発現した全出血 31 件中 24 件であり、その用量群別では、低用量定期補充療法群で 7 件中 4 件、高用量定期補充療法群で 24 件中 20 件であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/2、Table 14.2/3、Table 14.2/5）。定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の推定年間出血率は、低用量定期補充療法群で 3.94 回/年、高用量定期補充療法群で 4.92±8.57 回/年（中央値：0.99 回/年）であった。

関節内出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群の 29.66±23.45 回/年と比較して定期補充療法群の 5.71±8.69 回/年で顕著に低かった。標的関節のある被験者では、個々の被験者の標的関節内で関節内出血が発現した割合は高かった（出血時補充療法群：63.64％、定期補充療法群：89.29％）。

本剤による出血時補充療法又は定期補充療法での各期間において、投与開始から最初の出血が発現するまでの日数は、出血時補充療法群の 5.82±1.89 日と比較して定期補充療法群では 74.55±73.29 日と長く、定期補充療法の用量群別では、低用量定期補充療法群で 67.90 日、高用量定期補充療法群で 77.87±103.32 日であった。

外国人集団において、試験期間中に出血時補充療法群では 18 例全例に出血が発現したが、定期補充療法群では 14／54 例（25.9％）の被験者で出血が認められなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。

外国人集団における自然出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 44.81±22.58 回/年、定期補充療法群で 3.36±5.83 回/年であった。定期補充療法の用量群別では、低用量定期補充療法群で 4.54±7.20 回/年、高用量定期補充療法群で 2.17±3.80 回/年であった。また、外傷性出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 12.85±17.46 回/年、定期補充療法群で 1.29±2.36 回/年であり、低用量定期補充療法群で 0.85±1.46 回/年、高用量定期補充療法群で 1.74±2.96 回/年であった。自然出血及び外傷性出血の推定年間出血率はいずれも、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

定期補充療法群で本剤による定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した出血は、発現した全出血 262 件中 144 件であり、その用量群別の内訳は、低用量定期補充療法群で 153 件中 64

件、高用量定期補充療法群で 109 件中 80 件であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/2、Table 14.2/3、Table 14.2/5）。定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の推定年間出血率は、低用量定期補充療法群で 2.37±2.43 回/年（中央値：1.97 回/年）、高用量定期補充療法群で 2.95±3.83 回/年（1.01 回/年）であった。

関節内出血の推定年間出血率は、出血時補充療法群で 46.20±24.74 回/年、定期補充療法群では 4.17±6.37 回/年となり、出血時補充療法群よりも定期補充療法群で低かった。標的関節のある被験者では、個々の被験者の標的関節内で関節内出血が発現した割合は高かった（出血時補充療法群：84.38%、定期補充療法群：68.75%）。

本剤による出血時補充療法又は定期補充療法での各投与期間において、投与開始から最初の出血が発現するまでの日数は、出血時補充療法群の 4.85±5.65 日と比較して定期補充療法群では 49.41±42.59 日と長く、定期補充療法の用量群別では、低用量定期補充療法群で 40.10±41.98 日、高用量定期補充療法群で 57.84±42.35 日であった。

本試験に参加した日本人被験者数は全体で 8 例であり、その部分集団では更に例数が少なかったことを考慮しても、日本人集団と外国人集団との間で、本剤による出血時補充療法及び定期補充療法での出血の種類別推定年間出血率に関して明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-7 出血時補充療法及び定期補充療法における出血のまとめ（ITT）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Number of spontaneous bleeds per year								
n	3	1	4	5	18	27	27	54
Mean ± SD	48.26 ± 22.75	3.94	5.65 ± 10.04	5.31 ± 8.73	44.81 ± 22.58	4.54 ± 7.20	2.17 ± 3.80	3.36 ± 5.83
Median	59.96	3.94	0.99	1.97	40.40	2.01	0.00	0.99
[Q1; Q3]	[22.05; 62.79]	[3.94; 3.94]	[0.00; 11.31]	[0.00; 3.94]	[24.32; 61.30]	[0.00 ; 7.86]	[0.00; 2.99]	[0.00; 4.03]
Number or trauma bleeds per year								
n	3	1	4	5	18	27	27	54
Mean ± SD	8.66 ± 7.77	2.96	0.25 ± 0.49	0.79 ± 1.29	12.85 ± 17.46	0.85 ± 1.46	1.74 ± 2.96	1.29 ± 2.36
Median	10.96	2.96	0.00	0.00	6.51	0.00	0.99	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 15.03]	[2.96; 2.96]	[0.00; 0.49]	[0.00; 0.98]	[1.02; 18.68]	[0.00; 1.02]	[0.00; 2.03]	[0.00; 1.98]
Number of bleeds within 48 h after prophylaxis per year								
n	0	1	4	5	0	27	27	54
Mean ± SD	-	3.94	4.92 ± 8.57	4.72 ± 7.43	-	2.37 ± 2.43	2.95 ± 3.83	2.66 ± 3.19
Median	-	3.94	0.99	1.97	-	1.97	1.01	1.96
[Q1; Q3]	-	[3.94; 3.94]	[0.00; 9.83]	[0.00; 3.94]	-	[0.00; 4.93]	[0.99; 4.01]	[0.00; 4.07]
Number of joint bleeds per year								
n	3	1	4	5	18	27	27	54
Mean ± SD	29.66 ± 23.45	5.91	5.65 ± 10.04	5.71 ± 8.69	46.20 ± 24.74	5.13 ± 7.05	3.21 ± 5.58	4.17 ± 6.37
Median	22.05	5.91	0.99	1.97	39.87	2.04	1.01	1.97
[Q1; Q3]	[10.96; 55.96]	[5.91; 5.91]	[0.00; 11.31]	[0.00; 5.91]	[32.07; 64.20]	[0.00; 7.86]	[0.00; 4.02]	[0.00; 6.03]

表 2.7.6.5-7 出血時補充療法及び定期補充療法における出血のまとめ（ITT）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Percentage of joint bleeds into target joints [a]								
n	3	1	1	2	15	18	15	33
Mean ± SD	65.10 ± 7.01	83.33	95.24	89.29 ± 8.42	79.88 ± 21.80	60.87 ± 41.29	60.75 ± 36.91	60.82 ± 38.75
Median	63.64	83.33	95.24	89.29	84.38	73.21	66.67	68.75
[Q1; Q3]	[58.93; 72.73]	[83.33; 83.33]	[95.24; 95.24]	[83.33; 95.24]	[81.82; 91.67]	[12.50; 100.00]	[40.00; 96.00]	[25.00; 100.00]
Time to first bleed in period [days] [b]								
n	3	1	2	3	18	19	21	40
Mean ± SD	5.82 ± 1.89	67.90	77.87 ± 103.32	74.55 ± 73.29	4.85 ± 5.65	40.10 ± 41.98	57.84 ± 42.35	49.41 ± 42.59
Median	4.88	67.90	77.87	67.90	2.67	28.94	48.04	38.57
[Q1; Q3]	[4.58; 8.00]	[67.90; 67.90]	[4.81; 150.93]	[4.81; 150.93]	[0.31; 8.85]	[6.13; 60.35]	[28.90; 86.46]	[14.83; 61.51]

ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: Only subjects with target joints

b: Only subjects with at least 1 bleed

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/2, Table 14.2/3, Table 14.2/5

2.7.6.5.2.2.2.2　出血の特徴

ITT における出血の特徴について表 2.7.6.5-8 に示す。

日本人集団では、試験期間中に合計 202 件（出血時補充療法群：171 件、定期補充療法群：31 件）の出血が報告された（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。これらの出血について、本剤初回投与の理由として最も多かったのは自然出血（172／202 件、85.1%）であり、初回投与の理由が不明であった出血はなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/30）。

日本人集団における出血の発現部位別の比較では、出血時補充療法群と定期補充療法群のいずれにおいても、関節内出血が最も多く〔出血時補充療法群：89／171 件（52.0%）、定期補充療法群：29／31 件（93.5%）〕、次いで筋肉内〔62／171 件（36.3%）、1／31 件（3.2%）〕、皮膚／粘膜〔20／171 件（11.7%）、1／31 件（3.2%）〕であった（表 2.7.6.5-8）。内出血又はその他の部位の出血はなかった。標的関節のある被験者では、関節内出血は主に標的関節内で発現した〔55／89 件（61.8%）、25／27 件（92.6%）〕（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/35）。

出血の程度別の比較では、重度の出血が出血時補充療法群で 4／171 件（2.3%）、定期補充療法群で 3／31 件（9.7%）発現した。これら以外の出血は軽度〔出血時補充療法群：95／171 件（55.6%）、定期補充療法群：25／31 件（80.6%）〕又は中等度〔72／171 件（42.1%）、3／31 件（9.7%）〕と判断された（表 2.7.6.5-8）。

外国人集団では、試験期間中に合計 1,295 件（出血時補充療法群：1,033 件、定期補充療法群：262 件）の出血が報告された（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/5）。これらの出血のうち 12 件（出血時補充療法群：2 件、定期補充療法群：10 件）は、本剤初回投与の理由が不明な出血であった。これら 12 件を除く 1,283 件のうち最も多かった初回投与の理由は、自然出血（980／1,283 件、76.4%）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/30）。

外国人集団における出血の発現部位別の比較では、出血時補充療法群と定期補充療法のいずれにおいても、出血部位は関節内が最も多く〔出血時補充療法群：835／1,026 件（81.4%）、定期補充療法群：226／262 件（86.3%）〕、次いで筋肉内〔117／1,026 件（11.4%）、23／262 件（8.8%）〕、皮膚／粘膜〔63／1,026 件（6.1%）、9／262 件（3.4%）〕であった（表 2.7.6.5-8）。内出血又はその他の部位の出血はほとんどみられなかった（いずれも 1.0%未満）。標的関節のある被験者では、関節内出血は主に標的関節内で発現した〔606／779 件（77.8%）、159／219 件（72.6%）〕（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/35）。

出血の程度別の比較では、重度の出血が出血時補充療法群で 100／1,025 件（9.8%）、定期補充療法群で 30／262 件（11.5%）発現した（表 2.7.6.5-8）。これら以外の出血は軽度〔出血時補充療法群：272／1,025 件（26.5%）、定期補充療法群：95／262 件（36.3%）〕又は中等度〔653／1,025 件（63.7%）、137／262 件（52.3%）〕と判断された。

本試験に参加した日本人被験者数は全体で 8 例であり、その部分集団では更に例数が少なかったことを考慮しても、日本人集団と外国人集団との間で、出血の特徴に関して明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-8 出血の特徴（ITT）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
Number of all bleeds	Combined N = 171	Low dose N = 7	High dose N = 24	Combined N = 31	Combined N = 1033	Low dose N = 153	High dose N = 109	Combined N = 262
Bleeding Type [n (%)]								
missing	0	0	0	0	2	7	3	10
n	171 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)	1031 (100.0)	146 (100.0)	106 (100.0)	252 (100.0)
Spontaneous bleed	145 (84.8)	4 (57.1)	23 (95.8)	27 (87.1)	798 (77.4)	123 (84.2)	59 (55.7)	182 (72.2)
Trauma bleed	26 (15.2)	3 (42.9)	1 (4.2)	4 (12.9)	232 (22.5)	23 (15.8)	47 (44.3)	70 (27.8)
Other reason	0	-	-	-	1 (< 0.1)	-	-	-
Bleeding site [n (%)]								
missing	0	-	-	-	7	-	-	-
n	171 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)	1026 (100.0)	153 (100.0)	109 (100.0)	262 (100.0)
Joint	89 (52.0)	6 (85.7)	23 (95.8)	29 (93.5)	835 (81.4)	139 (90.8)	87 (79.8)	226 (86.3)
Muscle	62 (36.3)	1 (14.3)	0	1 (3.2)	117 (11.4)	6 (3.9)	17 (15.6)	23 (8.8)
Skin/mucosa	20 (11.7)	0	1 (4.2)	1 (3.2)	63 (6.1)	7 (4.6)	2 (1.8)	9 (3.4)
Internal	0	0	0	0	7 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.8)
Other	0	-	0	0	4 (0.4)	-	2 (1.8)	2 (0.8)
Target joint bleed [n (%)]								
n	89 (100.0)	6 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)	779 (100.0)	135 (100.0)	84 (100.0)	219 (100.0)
Yes	55 (61.8)	5 (83.3)	20 (95.2)	25 (92.6)	606 (77.8)	97 (71.9)	62 (73.8)	159 (72.6)
Bleeding severity [n (%)]								
Missing	0	-	-	-	8	-	-	-
n	171 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)	1025 (100.0)	153 (100.0)	109 (100.0)	262 (100.0)
Mild	95 (55.6)	1 (14.3)	24 (100.0)	25 (80.6)	272 (26.5)	59 (38.6)	36 (33.0)	95 (36.3)
Moderate	72 (42.1)	3 (42.9)	0	3 (9.7)	653 (63.7)	87 (56.9)	50 (45.9)	137 (52.3)
Severe	4 (2.3)	3 (42.9)	0	3 (9.7)	100 (9.8)	7 (4.6)	23 (21.1)	30 (11.5)
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days]								
n	0	7	24	31	0	152	109	261
Mean ± SD	-	1.93 ± 0.97	1.28 ± 0.64	1.42 ± 0.76	-	2.36 ± 1.78	1.46 ± 0.64	1.98 ± 1.49
Median	-	1.98	1.35	1.42	-	2.16	1.48	1.94
[Min; Max]	-	[0.9; 3.3]	[0.0; 2.3]	[0.0; 3.3]	-	[0.1; 16.9]	[0.0; 3.0]	[0.0; 16.9]

表 2.7.6.5-8 出血の特徴（ITT）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
Number of all bleeds	Combined N = 171	Low dose N = 7	High dose N = 24	Combined N = 31	Combined N = 1033	Low dose N = 153	High dose N = 109	Combined N = 262
Time from previous prophylaxis injection to bleed (categorical)								
n	N/A	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)	N/A	152 (100.0)	109 (100.0)	261 (100.0)
<1 day	-	2 (28.6)	7 (29.2)	9 (29.0)	-	18 (11.8)	23 (21.1)	41 (15.7)
≥1 to < 2 days	-	2 (28.6)	13 (54.2)	15 (48.4)	-	43 (28.3)	56 (51.4)	99 (37.9)
≥2 to < 3 days	-	2 (28.6)	4 (16.7)	6 (19.4)	-	59 (38.8)	29 (26.6)	88 (33.7)
≥3 to < 4 days	-	1 (14.3)	0	1 (3.2)	-	25 (16.4)	1 (0.9)	26 (10.0)
≥4 days	-	0	-	0	-	7 (4.6)	-	7 (2.7)

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, N/A = Not applicable, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/27, Table 14.2/28, Table 14.2/30, Table 14.2/33, Table 14.2/34、Table 14.2/35

2.7.6.5.2.2.2.3　　FⅧ使用量

出血治療のための本剤の使用状況を表 2.7.6.5-9 に、本剤の使用状況に関する詳細について 5.3.5.2.2 14319_Additional/Tables 14.2/22～14.2/25 に示す。

日本人集団において、出血治療のために本剤を投与された被験者は、出血時補充療法群では 3／3 例（100.0%）、定期補充療法群では 3／5 例（60.0%）であり、これらの被験者に対して出血治療のために投与された本剤の累積投与回数は、療法群別に、出血時補充療法群で 263.0 回、定期補充療法群で 37.0 回であった。

出血に対する本剤投与 1 回あたりの名目投与量（中央値）は、出血時補充療法群で 28.98IU/kg/回（範囲：18.1～29.6IU/kg/回）、定期補充療法群で 29.34IU/kg/回（26.0～35.7IU/kg/回）であった。出血 1 件あたりの名目投与量は、出血時補充療法群で 2,680.0IU/件、定期補充療法群で 2,000.0IU/件であり、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群でやや低かった。出血治療のために試験期間中に投与された被験者あたりの投与回数は、出血時補充療法群で 103.0 回、定期補充療法群で 13.0 回であり、出血治療のために使用した被験者ごとの年間名目投与量は出血時補充療法群で 3,040.9IU/kg/年、定期補充療法群で 375.99IU/kg/年であった。いずれの比較においても、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

日本人集団の定期補充療法群で、定期補充療法としての投与（低用量定期補充療法群：週 2 回投与、高用量定期補充療法群：週 3 回投与）以外の追加投与として、出血治療のために試験期間中に投与された被験者あたりの投与回数（中央値）は、低用量定期補充療法群（1 例）で 13.0 回、高用量定期補充療法群（2 例）で 12.0 回であり、出血治療のための被験者ごとの年間名目投与量（中央値）は低用量定期補充療法群で 375.99IU/kg/年、高用量定期補充療法群で 316.48IU/kg/年であった。

外国人集団において、出血治療のために本剤を投与された被験者は、出血時補充療法群で 18／18 例（100.0%）、定期補充療法群で 40／54 例（74.1%）であり、これらの被験者に対して出血治療のために投与された本剤の累積投与回数は、療法群別に、出血時補充療法群で 1,344 回、定期補充療法群で 315.0 回であった。

出血治療のための本剤投与 1 回あたりの名目投与量は、出血時補充療法群（中央値：21.75IU/kg/回、範囲：10.8～34.6IU/kg/回）と比較して定期補充療法群（29.56IU/kg/回、18.7～49.4IU/kg/回）でわずかに高かった。出血 1 件あたりの名目投与量（中央値）は、出血時補充療法群で 1,823.8IU/件、定期補充療法群で 2,000.0IU/件であった。出血治療のために試験期間中に投与された被験者あたりの投与回数は、出血時補充療法群で 75.5 回、定期補充療法群で 5.0 回であり、出血治療のために使用した被験者ごとの年間名目投与量は、出血時補充療法群で 1,577.5IU/kg/年、定期補充療法群で 147.20IU/kg/年であった。いずれの比較においても、出血時補充療法群と比較して定期補充療法群で顕著に低かった。

外国人集団の定期補充療法群で、定期補充療法としての投与（低用量定期補充療法群：週 2 回投与、高用量定期補充療法群：週 3 回投与）以外の追加投与として、出血治療のために試験期間中に投与された被験者あたりの投与回数（中央値）は、低用量定期補充療法群で 9.0 回、高用量定期補充療法群で 3.0 回であり、出血治療のための被験者ごとの年間名目投与量（中央値）は、低用量定期補充療法群で 209.77IU/kg/年、高用量定期補充療法群で 82.73IU/kg/年であった。

本試験に参加した日本人被験者数は全体で 8 例であり、その部分集団では更に例数が少なかったことを考慮しても、日本人集団と外国人集団との間で、出血治療のための本剤の使用状況に関して明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.5-9 出血治療のための本剤の使用状況（ITT）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined	Combined	Low dose	High dose	Combined
	N = 3	N = 1	N = 4	N = 5	N = 18	N = 27	N = 27	N = 54
Total number of injections for bleeds per subject								
n	3	1	2	3	18	19	21	40
Mean ± SD	87.7 ± 42.1	13.0	12.0 ± 14.1	12.3 ± 10.0	74.7 ± 41.0	9.7 ± 8.8	6.2 ± 7.6	7.9 ± 8.3
Median	103.0	13.0	12.0	13.0	75.5	9.0	3.0	5.0
[Min; Max]	[40; 120]	[13; 13]	[2; 22]	[2; 22]	[7; 164]	[1; 35]	[1; 30]	[1; 35]
Sum	263.0	13.0	24.0	37.0	1344	185.0	130.0	315.0
Nominal dose per kg per injection for bleeds (IU/kg/injection)								
n	3	1	2	3	18	19	21	40
Mean ± SD	25.58 ± 6.46	29.34	30.86 ± 6.86	30.36 ± 4.93	23.62 ± 7.04	27.69 ± 5.55	31.30 ± 7.87	29.59 ± 7.02
Median	28.98	29.34	30.86	29.34	21.75	26.92	30.83	29.56
[Min; Max]	[18.1; 29.6]	[29.3; 29.3]	[26.0; 35.7]	[26.0; 35.7]	[10.8 ; 34.6]	[18.7; 38.5]	[20.2; 49.4]	[18.7; 49.4]
Total nominal dose per kg per year for bleeds (IU/kg/year)								
n	3	1	2	3	18	19	21	40
Mean ± SD	2414.2 ± 1477.4	375.99	316.48 ± 347.97	336.32 ± 248.44	1611.4 ± 710.77	257.00 ± 210.93	188.40 ± 215.21	220.98 ± 213.28
Median	3040.9	375.99	316.48	375.99	1577.5	209.77	82.73	147.20
[Min; Max]	[726.7; 3,475]	[376.0; 376.0]	[70.4; 562.5]	[70.4; 562.5]	[500.2; 2785]	[18.6; 732.3]	[21.2; 801.3]	[18.6; 801.3]
Total nominal dose per bleed (IU/bleed)								
n	3	1	2	3	18	19	21	40
Mean ± SD	2748.4 ± 1640.3	3746.7	1868.9 ± 185.45	2494.8 ± 1092.1	2056.4 ± 803.16	2103.7 ± 1119.3	2490.1 ± 1153.0	2306.6 ± 1139.4
Median	2680.0	3746.7	1868.9	2000.0	1823.8	1766.5	2141.4	2000.0
[Min; Max]	[1143; 4422]	[3747; 3747]	[1738; 2000]	[1738; 3747]	[1082; 4249]	[1032; 6153]	[1206; 6099]	[1032; 6153]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/23, Table 14.2/24, Table 14.2/25

2.7.6.5.2.2.2.4　　出血に対する治療内容

出血に対して行われた治療内容の要約を表 2.7.6.5-10 に示す。

日本人集団では、出血治療のための本剤の投与は、出血時補充療法群では 171 件の出血に対し 263.00 回、定期補充療法群では 31 件の出血に対し 37.00 回行われた。

日本人集団において、出血時補充療法群及び定期補充療法群共に、1 件の出血に対する本剤の投与回数（中央値）は 1.00 回であり、投与回数の範囲は出血時補充療法群で 1.0～20.0 回、定期補充療法群で 1.0～3.0 回であった。大部分の出血は、1 回〔出血時補充療法群：140／171 件（81.9%）、定期補充療法群：27／31 件（87.1%）〕又は 2 回〔15／171 件（8.8%）、2/31 件（6.5%）〕の投与により良好に止血された。

出血の発現から本剤の初回投与までの時間は、出血時補充療法群で 4.25 時間（中央値）、定期補充療法群で 8.00 時間であった（全 202 件の発現から本剤初回投与までの時間の範囲は 0.3～28.0 時間）。定期補充療法群では、出血の 30／31 件（96.8%）は、定期補充療法の各投与後 3 日以内に発現した（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/30）。

外国人集団では、出血治療のための本剤の投与は、出血時補充療法群では 1,033 件の出血に対し 1,344.00 回、定期補充療法群では 262 件の出血に対し 315.00 回行われた。

外国人集団において、出血時補充療法群及び定期補充療法群共に、1 件の出血に対する本剤の投与回数（中央値）は 1.00 回であり、投与回数の範囲は出血時補充療法群で 0.0～5.0 回、定期補充療法群で 0.0～7.0 回であった。大部分の出血は、1 回〔出血時補充療法群：769／1,033 件（74.4%）、定期補充療法群：213／262 件（81.3%）〕又は 2 回〔221／1,033 件（21.4%）、32／262 件（12.2%）〕の投与により良好に止血された。

出血の発現から本剤初回投与までの時間は、出血時補充療法群で 1.00 時間（中央値）、定期補充療法群で 1.53 時間であった（データが得られた 1,283 件の出血における発現から本剤初回投与までの時間の範囲は 0.0～77.6 時間）。定期補充療法群では、データの得られた出血の 228／261 件（87.4％）は、定期補充療法の各投与後 3 日以内に発現した（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/30）。

表 2.7.6.5-10 出血に対する本剤による治療（ITT）

	日本人集団				外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis			On-demand	Prophylaxis		
Number of all bleeds	Combined N = 171	Low dose N = 7	High dose N = 24	Combined N = 31	Combined N = 1033	Low dose N = 153	High dose N = 109	Combined N = 262
Number of injections per bleed								
n	171	7	24	31	1033	153	109	262
Mean ± SD	1.54 ± 2.06	1.86 ± 0.90	1.00 ± 0.00	1.19 ± 0.54	1.30 ± 0.58	1.21 ± 0.86	1.19 ± 0.52	1.20 ± 0.73
Median	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
[Min; Max]	[1.0; 20.0]	[1.0; 3.0]	[1.0; 1.0]	[1.0; 3.0]	[0.0; 5.0]	[0.0; 7.0]	[0.0 ; 4.0]	[0.0; 7.0]
Sum	263.00	13.00	24.00	37.00	1344.00	185.00	130.00	315.00
Number of bleeds treated with infusions [n (%)]								
n	171 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)	1033 (100.0)	153 (100.0)	109 (100.0)	262 (100.0)
Not treated	0	0	0	0	2 (0.2)	7 (4.6)	1 (0.9)	8 (3.1)
1 injection	140 (81.9)	3 (42.9)	24 (100.0)	27 (87.1)	769 (74.4)	123 (80.4)	90 (82.6)	213 (81.3)
2 injections	15 (8.8)	2 (28.6)	0	2 (6.5)	221 (21.4)	17 (11.1)	15 (13.8)	32 (12.2)
3 injections	6 (3.5)	2 (28.6)	0	2 (6.5)	34 (3.3)	2 (1.3)	2 (1.8)	4 (1.5)
> 3 injections	10 (5.8)	0	0	0	7 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.9)	5 (1.9)
Time to First Infusion for Bleed [hrs]								
n	171	7	24	31	1031	146	106	252
Mean ± SD	5.31 ± 3.95	0.87 ± 0.52	11.94 ± 6.47	9.44 ± 7.37	2.82 ±5.59	3.94 ± 7.17	2.68 ± 4.24	3.41 ± 6.13
Median	4.25	0.75	9.00	8.00	1.00	1.67	1.31	1.53
[Min; Max]	[0.4; 25.0]	[0.3; 2.0]	[6.0; 28.0]	[0.3; 28.0]	[0.0; 77.6]	[0.0; 52.0]	[0.2; 29.3]	[0.0; 52.0]

ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/27, Table 14.2/28, Table 14.2/30

2.7.6.5.2.2.2.5　　止血に要した本剤投与回数が2回以下であった出血の割合

出血時補充療法群において、本剤の 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に基いて、CS/EP に基づく投与量の CS/ADJ に基づく投与量に対する非劣性を検討した。

帰無仮説は、CS/EP 評価期間に 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合に 10%（非劣性マージン）加えた割合が、CS/ADJ 評価期間における 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合と比較して低いこととした。

本剤の 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合を表 2.7.6.5-11 に示す。

日本人集団では、出血時補充療法群（3 例）の各被験者において 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合は、CS/EP 評価期間では 94.44%（中央値）、CS/ADJ 評価期間では 100.00%であった。被験者内の両評価期間の差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）は－5.56%であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/68）。

外国人集団の出血時補充療法群（18 例）の各被験者において 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合は、CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間のいずれも 100.00%（中央値）であった。被験者内の両評価期間の差（CS/EP 評価期間－CS/ADJ 評価期間）は 0.00%（－11.1～7.4%）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/68）。

表 2.7.6.5-11　止血に要した本剤投与回数が 2 回以下であった出血の全出血に対する割合（出血時補充療法群、ITT）

	日本人集団	
	CS/EP	CS/ADJ
Percentage of bleeds per subject controlled by ≤2 injections		
N	3	3
Mean ± SD	94.85 ± 1.01	88.57 ± 19.79
Median	94.44	100.00
[Min; Max]	[94.1; 96.0]	[65.7; 100.0]
	外国人集団	
	CS/EP	CS/ADJ
Percentage of bleeds per subject controlled by ≤2 injections		
N	18	17
Mean ± SD	96.03 ± 6.07	96.35 ± 5.28
Median	100.00	100.00
[Min; Max]	[77.8; 100.0]	[84.2; 100.0]

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/68

2.7.6.5.2.2.2.6　　出血時の治療効果に関する被験者の評価

出血時の治療効果に対する被験者の評価を表 2.7.6.5-12 に示す。

日本人集団において、出血時の治療効果に対する被験者の評価は、202 件のすべての出血について得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価されたのは 70／202 件（34.7%）で、出血に対する効果が「不十分（poor）」と評価されたのは 3／202 件（1.5%）であった。

療法群別では、出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価されたのは、出血時補充療法群で 58／171 件（33.9%）、定期補充療法群で 12／31 件（38.7%）であり、両療法群でほぼ同程度であった。

外国人集団では、合計 1,295 件の出血のうち 1,273 件について評価が得られた。出血時の治療効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価されたのは 936／1,273 件（73.5%）で、出血時の治療効果が「不十分（poor）」と評価されたのは 25／1,273 件（2.0%）であった。

療法群別では、出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価されたのは、出血時補充療法群で 776／1,025 件（75.7%）、定期補充療法群で 160／248 件（64.5%）、このうち「非常に良好（excellent）」と評価されたのは出血時補充療法群で 323／1,025 件（31.5%）、定期補充療法群で 45／248 件（18.1%）であり、定期補充療法群よりも出血時補充療法群で高い評価が得られた。

日本人集団では、外国人集団と比較して「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された割合が低かったが、「不十分（poor）」と評価された割合は同程度であった。本評

価は被験者の主観的なものであり、前述した客観的な指標である推定年間出血率や 2 回以下の投与でコントロール可能であった出血の割合は、日本人集団と外国人集団で同程度であったことから、本評価項目における両集団の差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

表 2.7.6.5-12 出血に対する治療効果に関する評価（ITT）

	日本人集団			
	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
Number of all bleeds	N = 171	N = 7	N = 24	N = 31
Response to treatment [n (%)]				
Missing	0	0	0	0
n	171 (100.0)	7 (100.0)	24 (100.0)	31 (100.0)
Excellent or good	58 (33.9)	6 (85.8)	6 (25.0)	12 (38.7)
Excellent	12 (7.0)	3 (42.9)	0	3 (9.7)
Good	46 (26.9)	3 (42.9)	6 (25.0)	9 (29.0)
Moderate	110 (64.3)	1 (14.3)	18 (75.0)	19 (61.3)
Poor	3 (1.8)	0	0	0
	外国人集団			
	On-demand	Prophylaxis		
	Combined	Low dose	High dose	Combined
Number of all bleeds	N = 1033	N = 153	N = 109	N = 262
Response to treatment [n (%)]				
Missing	8	12	2	14
n	1025 (100.0)	141 (100.0)	107 (100.0)	248 (100.0)
Excellent or good	776 (75.7)	77 (54.6)	83 (77.6)	160 (64.5)
Excellent	323 (31.5)	31 (22.0)	14 (13.1)	45 (18.1)
Good	453 (44.2)	46 (32.6)	69 (64.5)	115 (46.4)
Moderate	236 (23.0)	54 (38.3)	22 (20.6)	76 (30.6)
Poor	13 (1.3)	10 (7.1)	2 (1.9)	12 (4.8)

ITT = Intent-to-treat

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/27, Table 14.2/28, Table 14.2/30

2.7.6.5.2.2.2.7 大手術及び小手術時の止血管理

本試験期間中に日本人集団で大手術を受けた被験者はいなかった。外国人集団では、1 例の被験者（被験者 540020001：低用量定期補充療法群）において 1 件の大手術が実施された。大手術の詳細は 2.7.6.4.2.2.2.7 参照。

本試験期間中に小手術は全体で 14 例に 20 件実施され（2.7.6.4.2.2.2.7 参照）、その内訳は日本人集団で 2 例 2 件、外国人集団で 12 例 18 件であった。

日本人集団において 2 例の被験者に各 1 件実施された小手術は、いずれも抜歯であった。手術前の本剤投与量は各被験者に対して 2,033IU 及び 3,000IU であった。2 例共に、手術中及び手術後に出血は認められず、輸血を必要としなかった。手術中の止血管理の適切性の評価は、「良好（good）」及び「非常に良好（excellent）」が 1 件ずつであった。

外国人集団において 12 例の被験者に 18 件実施された小手術の内訳は、抜歯 14 件、齲蝕治療 2 件、耳垂再建 1 件、口腔内偽腫瘍切除 1 件であった。手術前の本剤投与量は 1,500～4,878IU であった。手術中の最大出血量は 30mL であり、手術後の出血が認められた被験者及び輸血が必要となった被験者はいなかった。手術中の止血管理の適切性については、評価が得られなかった

1 件を除き、大手術を実施した 1 例を含むすべての症例で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。

2.7.6.5.2.2.2.8 FⅧの生体内回収率及びトラフ濃度

血漿中 FⅧ濃度は、遺伝子組換え標準試薬を用いた合成基質法及び標準血漿を用いた凝固一段法によって測定した。

2.7.6.5.2.2.2.8.1 生体内回収率

生体内回収率の評価においては、定期補充療法群の被験者のみを対象に名目投与量として 50IU/kg の本剤を投与し、本剤の投与前及び投与後 15～30 分に採血を行った。生体内回収率は FⅧ製剤投与時の投与量（IU/kg）あたりの血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）の増加と定義した。これらの評価は 2～3 日以上のウォッシュアウト期間を置いて、6 ヵ月の各評価期間の開始時及び終了時に実施した。投与前後の血漿中 FⅧ濃度から無効なデータを除外し、本剤投与時における生体内回収率を算出した（表 2.7.6.5-13）。

日本人集団の定期補充療法群（5 例）を対象に、合成基質法で測定した場合、名目投与量 50IU/kg から算出した生体内回収率の平均値は、CS/EP 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.40±0.16kg/dL 及び 2.40±0.42kg/dL、CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.85±0.22kg/dL 及び 2.26±0.46kg/dL であった。CS/ADJ 評価期間の投与量は合成基質法で測定すると 64IU/kg に相当するため、CS/EP 評価期間と比較して CS/ADJ 評価期間の生体内回収率が高くなることが予測されたが、その傾向はみられなかった。CS/EP 法に基づく実際の投与量から算出した場合には、生体内回収率の平均値は CS/EP 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.31±0.15kg/dL 及び 2.30±0.41kg/dL、CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.23±0.17kg/dL 及び 1.77±0.36kg/dL であった。

日本人集団において CS/EP 評価期間の開始時及び終了時の FⅧ濃度（中央値）は、投与前にはいずれも合成基質法での定量下限（LLOQ）（1.5IU/dL）未満であり、一方、投与後にはそれぞれ 122IU/dL 及び 120IU/dL であった。CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時の FⅧ濃度は、投与前にはそれぞれ 3.41IU/dL 及び 1.93IU/dL であり、投与後にはそれぞれ 159IU/dL 及び 117IU/dL であった。凝固一段法で測定した結果についても、合成基質法で測定した結果と比較して意味のある差はみられなかった。

外国人集団の定期補充療法群（54 例）を対象に、合成基質法で測定した場合、名目投与量 50IU/kg から算出した生体内回収率の平均値は、CS/EP 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.03±0.51kg/dL 及び 2.14±0.77kg/dL、CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 2.40±0.68kg/dL 及び 2.48±0.71kg/dL であり、CS/ADJ 評価期間と比較して CS/EP 評価期間で約 20%低かった。この結果は、合成基質法で測定した場合、CS/ADJ 評価期間の投与量が 64IU/kg に相当することから予測されたとおりであり、定期補充療法群全体（59 例）を対象に算出した結果（2.7.6.4.2.2.2.8.1 参照）と合致していた。CS/EP に基づいて算出した実際の投与量を用いて比較した場合には、生体内回収率の平均値は CS/EP 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 1.95±0.49kg/dL 及び 1.98±0.56kg/dL、CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時でそれぞれ 1.88±0.53kg/dL 及び 1.93±0.56kg/dL であり、両評価期間で差はなかった。また、各評価期間の開始時と終了時の生体内回収率に意味のある差は認められなかった。

外国人集団において、CS/EP 評価期間の開始時及び終了時の FⅧ濃度（中央値）は、投与前にはいずれも合成基質法での LLOQ（1.5IU/dL）未満であり、一方、投与後にはそれぞれ 102IU/dL 及び 106IU/dL であった。同様に、CS/ADJ 評価期間の開始時及び終了時の FⅧ濃度は、投与前に

はいずれも LLOQ 未満であり、投与後にはそれぞれ 119IU/dL 及び 127IU/dL であった。凝固一段法で測定した結果についても、合成基質法で測定した結果と比較して意味のある差はみられなかった。

日本人集団と外国人集団の各評価期間及び各測定法での生体内回収率及び血漿中 FⅧ濃度の比較から、日本人集団においてわずかに高い値が認められた。しかしながら、その差は大きいものではなく、日本人集団の例数は 5 例と少数例であること、及び血漿中 FⅧ濃度のばらつきを考慮すると、臨床的に意味のある差とは考えられなかった。

表 2.7.6.5-13 定期補充療法群における血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：合成基質法、ITT）

	日本人集団				外国人集団			
	Start of Period		End of Period		Start of Period		End of Period	
	CS/EP N = 5	CS/ADJ[a] N = 5	CS/EP N = 5	CS/ADJ[a] N = 5	CS/EP N = 54	CS/ADJ[a] N = 54	CS/EP N = 54	CS/ADJ[a] N = 54
Pre-injection FⅧ level [IU/dL]								
n	5	5	5	5	51	51	49	52
Arithm. Mean	2.74	3.15	2.85	4.12	2.25	1.69	2.19	3.67
Arithm. SD	2.72	2.58	2.93	5.17	3.04	2.39	2.30	4.64
Minimum	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
25%-Quartile	0.75	0.75	0.75	1.76	0.75	0.75	0.75	0.75
Median	0.75	3.41	0.75	1.93	0.75	0.75	0.75	0.75
75%-Quartile	5.48	3.87	5.18	2.87	2.87	1.51	3.02	4.23
Maximum	6.0	7.0	6.8	13.3	15.5	13.3	12.5	17.6
Post-injection FⅧ level [IU/dL]								
n	5	5	5	5	51	51	50	52
Arithm. Mean	123	153	125	123	104	122	105	126
Arithm. SD	8.66	14.9	17.4	29.9	26.2	35.3	31.4	35.1
Minimum	114	128	107	86.2	35.7	42.1	25.9	38.7
25%-Quartile	116	151	113	112	86.2	104	86.7	104
Median	122	159	120	117	102	119	106	127
75%-Quartile	131	162	134	132	119	142	122	156
Maximum	133	165	150	168	153	199	171	183

表 2.7.6.5-13 定期補充療法群における血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（測定法：合成基質法、ITT）（続き）

	日本人集団				外国人集団			
	Start of Period		End of Period		Start of Period		End of Period	
	CS/EP N = 5	CS/ADJ[a] N = 5	CS/EP N = 5	CS/ADJ[a] N = 5	CS/EP N = 54	CS/ADJ[a] N = 54	CS/EP N = 54	CS/ADJ[a] N = 54
In vivo recovery [kg/dL] based on nominal dose								
n	5	5	5	5	51	51	49	52
Mean	2.40	2.85	2.40	2.26	2.03	2.40	2.14	2.48
SD	0.16	0.22	0.42	0.46	0.51	0.68	0.77	0.71
Minimum	2.3	2.5	1.8	1.6	0.7	0.8	0.5	0.7
25%-Quartile	2.30	2.88	2.25	2.25	1.74	1.95	1.73	2.02
Median	2.34	2.92	2.26	2.29	2.01	2.45	2.09	2.36
75%-Quartile	2.45	2.93	2.81	2.32	2.37	2.81	2.42	3.15
Maximum	2.7	3.1	2.8	2.9	3.0	4.0	5.6	3.7
In vivo recovery [kg/dL] based on actual dose								
n	5	5	5	5	51	51	49	52
Mean	2.31	2.23	2.30	1.77	1.95	1.88	1.98	1.93
SD	0.15	0.17	0.41	0.36	0.49	0.53	0.56	0.56
Minimum	2.2	1.9	1.8	1.2	0.7	0.6	0.5	0.6
25%-Quartile	2.20	2.24	2.15	1.75	1.63	1.51	1.65	1.59
Median	2.26	2.28	2.16	1.80	1.92	1.91	1.98	1.86
75%-Quartile	2.34	2.29	2.70	1.81	2.27	2.21	2.33	2.44
Maximum	2.6	2.4	2.7	2.2	2.9	3.1	3.2	2.9

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat, SD = Standard deviation

Note: Only valid in vivo recovery values and their associated FⅧ values included.
For values below lower limit of quantitation (LLOQ) (chromogenic assay: 1.5 IU/dL), 0.5 x LLOQ (= 0.75 IU/dL) was used. To comply with internal programming standards, this was rounded to 1 decimal place (0.8) for minimum values.

a: CS/ADJ mimics dosing based on one-stage assay.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/55

2.7.6.5.2.2.2.8.2　　FⅧトラフ濃度

血漿中 FⅧトラフ濃度（投与前値）を 4 つの定期補充療法群における生体内回収率の評価日に測定し、本剤投与後の経過時間別（48±12 時間、72±12 時間、96±12 時間）に要約した（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/56）。本剤投与からの経過時間別に、トラフ値の FⅧ濃度カテゴリー別の被験者の割合について、合成基質法により測定した結果を表 2.7.6.5-14 に、凝固一段法により測定した結果を表 2.7.6.5-15 に示す。なお、日本人集団では投与後 85～108 時間の評価時点に評価可能なデータはなかった。

日本人集団において定期補充療法に割付けられた被験者は 5 例で、その群別の内訳は、低用量定期補充療法 CS/EP→CS/ADJ 群 1 例、低用量定期補充療法 CS/ADJ→CS/EP 群 0 例、高用量定期補充療法 CS/EP→CS/ADJ 群 3 例、高用量定期補充療法 CS/ADJ→CS/EP 群 1 例であった（2.7.6.5.2.1.1 参照）。

日本人集団における血漿中 FⅧトラフ濃度のデータのカテゴリー分析の結果、投与後 61～84 時間（2.5 日超 3.5 日以下）まで 2IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者は、合成基質法で測定した場合、いずれの群においても 0 例であった。凝固一段法により測定した場合、投与後 61～84 時間（2.5 日超 3.5 日以下）の評価時点で、CS/EP 評価期間の高用量定期補充療法群で 2 例中 1 例（50.0%）は 5IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していたが、残り 1 例（50.0%）及びその他の群の被験者で FⅧ濃度は 2IU/dL 未満であった。被験者数が少ないことから、ベースライン以後の血漿中 FⅧトラフ濃度の変化に関し、臨床的に意味のある解釈は得られなかった。

外国人集団における血漿中 FⅧトラフ濃度のデータのカテゴリー分析の結果、高用量定期補充療法群の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間、並びに低用量定期補充療法群の CS/EP 評価期間及び CS/ADJ 評価期間において、投与後 61～84 時間（2.5 日超 3.5 日以下）まで 2IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、合成基質法で測定した場合にはそれぞれ 35.3%、46.7%、40.0%及び 53.8%、凝固一段法により測定した場合にはそれぞれ 29.4%、46.7%、30.0%及び 53.8%であった。更に、投与後 85～108 時間（3.5 日超 4.5 日以下）でも、用量×評価期間別 4 分類ごとに評価可能な被験者の 27.3～50.0%では 2IU/dL 以上の FⅧ濃度が維持されていた。この結果は高用量定期補充療法群と低用量定期補充療法群で同様であったが、両用量群において、実際の本剤投与量が少ない CS/EP 評価期間と比較して、CS/ADJ 評価期間で良好な結果が得られる傾向がみられた。

表 2.7.6.5-14 定期補充療法群におけるベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度に関するFⅧ濃度カテゴリー別被験者の割合（測定法：合成基質法、ITT）

	日本人集団				外国人集団			
Time from last BAY 81-8973 dose FⅧ trough level category	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)
36 - 60 h (48 ± 12 h)								
n	2 (100.0%)	2 (100.0%)	0	0	3 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
<1 IU/dL	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
1 to <2 IU/dL	0	0	0	0	0	0	0	0
2 to <3 IU/dL	0	1 (50.0%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
3 to <5 IU/dL	0	0	0	0	2 (66.7%)	0	0	0
≥5 IU/dL	2 (100.0%)	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)	4 (66.7%)	0	0
61 - 84 h (72 ± 12 h)								
n	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (100.0%)
<1 IU/dL	2 (100.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	9 (52.9%)	8 (53.3%)	6 (60.0%)	6 (46.2%)
1 to <2 IU/dL	0	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	2 (11.8%)	0	0	0
2 to <3 IU/dL	0	0	0	0	2 (11.8%)	2 (13.3%)	3 (30.0%)	3 (23.1%)
3 to <5 IU/dL	0	0	0	0	2 (11.8%)	2 (13.3%)	1 (10.0%)	1 (7.7%)
≥5 IU/dL	0	0	0	0	2 (11.8%)	3 (20.0%)	0	3 (23.1%)
85 - 108 h (96 ± 12 h)								
n	-	-	-	-	2 (100.0%)	5 (100.0%)	12 (100.0%)	11 (100.0%)
<1 IU/dL	-	-	-	-	1 (50.0%)	3 (60.0%)	7 (58.3%)	6 (54.5%)
1 to <2 IU/dL	-	-	-	-	0	0	1 (8.3%)	2 (18.2%)
2 to <3 IU/dL	-	-	-	-	0	0	1 (8.3%)	0
3 to <5 IU/dL	-	-	-	-	1 (50.0%)	0	3 (25.0%)	2 (18.2%)
≥5 IU/dL	-	-	-	-	0	2 (40.0%)	0	1 (9.1%)

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat

Note: Only valid FⅧ values included. For values below lower limit of quantitation (LLOQ), 0.5 x LLOQ was used.

-: Not applicable

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/56

表 2.7.6.5-15 定期補充療法群におけるベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度に関するFⅧ濃度カテゴリー別被験者の割合
（測定法：凝固一段法、ITT）

	日本人集団				外国人集団			
Time from last BAY 81-8973 dose FⅧ trough level category	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	High-dose prophylaxis CS/EP n (%)	High-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)	Low-dose prophylaxis CS/EP n (%)	Low-dose prophylaxis CS/ADJ n (%)
36 - 60 h (48 ± 12 h)								
n	2 (100.0%)	2 (100.0%)	0	0	3 (100.0%)	6 (100.0%)	0	0
<1 IU/dL	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0
1 to <2 IU/dL	1 (50.0%)	0	0	0	0	0	0	0
2 to <3 IU/dL	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	0
3 to <5 IU/dL	1 (50.0%)	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0
≥5 IU/dL	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)	4 (66.7%)	0	0
61 - 84 h (72 ± 12 h)								
n	2 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	17 (100.0%)	15 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (100.0%)
<1 IU/dL	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	9 (52.9%)	7 (46.7%)	5 (50.0%)	5 (38.5%)
1 to <2 IU/dL	0	1 (50.0%)	0	1 (100.0%)	3 (17.6%)	1 (6.7%)	2 (20.0%)	1 (7.7%)
2 to <3 IU/dL	0	0	0	0	2 (11.8%)	2 (13.3%)	1 (10.0%)	4 (30.8%)
3 to <5 IU/dL	0	0	0	0	1 (5.9%)	2 (13.3%)	1 (10.0%)	0
≥5 IU/dL	1 (50.0%)	0	0	0	2 (11.8%)	3 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (23.1%)
85 - 108 h (96 ± 12 h)								
n	-	-	-	-	2 (100.0%)	5 (100.0%)	12 (100.0%)	11 (100.0%)
<1 IU/dL	-	-	-	-	0	3 (60.0%)	6 (50.0%)	7 (63.6%)
1 to <2 IU/dL	-	-	-	-	1 (50.0%)	0	2 (16.7%)	1 (9.1%)
2 to <3 IU/dL	-	-	-	-	0	0	4 (33.3%)	1 (9.1%)
3 to <5 IU/dL	-	-	-	-	1 (50.0%)	0	0	2 (18.2%)
≥5 IU/dL	-	-	-	-	0	2 (40.0%)	0	0

CS/ADJ = Chromogenic substrate assay/label adjusted to mimick one-stage assay, CS/EP = Chromogenic substrate assay per European Pharmacopoeia, ITT = Intent-to-treat

Note: Only valid FⅧ values included. For values below lower limit of quantitation (LLOQ), 0.5 x LLOQ was used.

-: Not applicable

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/56

2.7.6.5.2.2.2.9　　QOL の変化

生活の質（QOL）を Haemo-QoL 質問票（18 歳以上の Haemo-QoL-A 質問票及び 8～17 歳向けの Haemo-QoL 質問票）及び EQ-5D 健康に関する質問票を用いて評価した。

2.7.6.5.2.2.2.9.1　　Haemo-QoL-A

日本人集団について Haemo-QoL-A 質問票を用いて 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目におけるベースラインからの変化について、QOL に意味のある変化は認められなかった。日本人集団の成人（18 歳以上）被験者におけるベースライン時の Haemo-QoL-A 総合スコア（中央値）は、出血時補充療法群（3 例）で 37.30 ポイント及び定期補充療法群（5 例）で 74.70 ポイントであり、12 ヵ月間の投与期間終了時までほとんど変化がなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/61）。なお、日本人集団に小児（12～17 歳）被験者はいなかった。

相関性の解析では、全出血の推定年間出血率と 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目における Haemo-QoL-A 質問票の各サブスケールとのスピアマン順位相関係数は、出血時補充療法群で 0.500～1.000、定期補充療法群で－0.895～0.526 であったが、被験者数が少ないため、臨床的に意味のある解釈は得られなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/66）。

外国人集団について Haemo-QoL-A 質問票を用いて 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目におけるベースラインからの変化について、QOL に意味のある変化は認められなかった。外国人集団の成人（18 歳以上）被験者におけるベースライン時の Haemo-QoL-A 総合スコア（中央値）は出血時補充療法群（16 例）で 46.96 ポイント及び定期補充療法群（46 例）で 51.83 ポイントであり、12 ヵ月間の投与期間終了時までほとんど変化がなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/61）。

相関性の解析では、全出血の推定年間出血率と 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目における Haemo-QoL-A 質問票の各サブスケールとのスピアマン順位相関係数はほとんどが－0.2＜r＜0.2 であり、意味のある相関性は認められなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/66）。

本試験では外国人集団の小児被験者 10 例（12～17 歳、出血時補充療法群 2 例、定期補充療法群 8 例）を対象に小児用 Haemo-QoL を用いて評価した。その結果、両療法群共に 12 ヵ月の投与期間終了時までの総合変換スコアの変化（中央値）に、約 3～10 ポイントのわずかな改善が認められた（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/62）。

2.7.6.5.2.2.2.9.2　　EQ-5D

EQ-5D 質問票を使用した全体的健康評価による QOL のベースラインからの変化について、ビジュアルアナログスケール（0：想像し得る最も悪い健康状態～100：想像し得る最も良い健康状態）及び効用指数（－0.594：可能な限り最も悪いスコア～1.00 可能な限り最も良いスコア）を用いて評価した。すべての群における結果を 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/63 に示す。

日本人集団では、ビジュアルアナログスケールのベースライン時の中央値は出血時補充療法群（3 例）で 50.00（範囲：30.0～90.0）、定期補充療法群（5 例）で 80.00（70.0～96.0）であった。12 ヵ月の投与期間終了時までの変化の中央値は、出血時補充療法群で 30.0（0.0～35.0）、定期補充療法群で－7.00（－45.0～10.0）であり、出血時補充療法群では改善し、定期補充療法群ではわずかに悪化した（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/63）。

日本人集団のベースライン時の効用指数の平均値は出血時補充療法群で 0.66、定期補充療法群で 0.90 であり、この値は両療法群共に、各評価期間の終了時（6 ヵ月目、12 ヵ月目）までほとんど変化がなかった（変化の中央値：出血時補充療法群の 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目共に 0.19、定期補充療法群の 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目共に 0.00）。

日本人集団の被験者ごとの質問票のサブスケールでは改善や悪化が認められた。各サブスケールに関するベースラインから各評価期間の終了時（6 ヵ月目及び 12 ヵ月目）までの変化のシフトテーブル、及び 6 ヵ月目から 12 ヵ月目までの変化のシフトテーブルを、それぞれ 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/64 及び Table 14.2/65 に示す。

日本人集団における推定年間出血率と EQ-5D のビジュアルアナログスケール及び効用指数とのスピアマン順位相関係数は、出血時補充療法群の 6 ヵ月目ではそれぞれ 0.00 及び－0.500、12 カ月目ではいずれも 0.500、定期補充療法群の 6 ヵ月目ではそれぞれ－0.667 及び－0.895、12 カ月目ではそれぞれ－0.395 及び－0.895 であった。被験者数が少ないため、臨床的に意味のある解釈は得られなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/66）。

一方、外国人集団では、ビジュアルアナログスケールのベースライン時の中央値は出血時補充療法群（18 例）で 75.00（範囲：35.0～100.0）、定期補充療法群（53 例）で 68.00（20.0～95.0）であった。12 ヵ月の投与期間終了時までの変化の中央値は、出血時補充療法群（17 例）で 3.00（－30.0～45.0）、定期補充療法群（53 例）で 10.00（－25.0～46.0）であり、両療法群共にわずかな改善が認められた（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/63）。

外国人集団のベースライン時の効用指数の平均値は出血時補充療法群（17 例）で 0.76、定期補充療法群（51 例）で 0.68 であり、この値は両療法群共に、各評価期間の終了時（6 ヵ月目、12 ヵ月目）までほとんど変化がなかった（変化の中央値：出血時補充療法群の 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目共に 0.00、定期補充療法群の 6 ヵ月目 0.00、12 ヵ月目 0.02）。

外国人集団の被験者ごとの質問票のサブスケールでは改善や悪化が認められた。各サブスケールに関するベースラインから各評価期間の終了時（6 ヵ月目及び 12 ヵ月目）までの変化のシフトテーブル、及び 6 ヵ月目から 12 ヵ月目までの変化のシフトテーブルは、それぞれ 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/64 及び Table 14.2/65 に示す。

外国人集団における推定年間出血率と EQ-5D のビジュアルアナログスケール及び効用指数とのスピアマン順位相関係数は、出血時補充療法群の 6 ヵ月目ではそれぞれ－0.414 及び－0.588、12 ヵ月目ではそれぞれ－0.047 及び－0.408、定期補充療法群の 6 ヵ月目ではそれぞれ－0.220 及び－0.346、12 ヵ月目ではそれぞれ－0.191 及び－0.058 であり、出血時補充療法群及び定期補充療法群共に 6 ヵ月目には両項目で負の相関が示されたが、12 ヵ月目では出血時補充療法群の効用指数を除いて－0.2＜r＜0.2 であり、明確な相関はみられなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/66）。

2.7.6.5.2.3 安全性の結果

2.7.6.5.2.3.1 有害事象の要約

本剤の初回投与以降、最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。

試験期間中に日本人集団及び外国人集団に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.5-16 に示す。

日本人集団では、TEAE は 7／8 例（87.5%）に発現したが、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。試験期間中に重篤な TEAE 及び重症度が高度と判断された TEAE は認められなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬投与下ではない有害事象は、投与終了後に 1／8 例（12.5%）に認められ（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/1、Table 14.3.1/3）、当該事象は重篤ではなかった。

外国人集団では、TEAE は 37／72 例（51.4%）に発現し、このうち治験薬と関連のある TEAE は 3／72 例（4.2%）に認められた。試験期間中に重篤な TEAE は 2／72 例（2.8%）に認められたが、いずれも治験薬との関連はないと判断された。これらの重篤な TEAE のみが重症度においても高度と判断された。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬投与下ではない有害事象は、スクリーニング時に 8／72 例（11.1%）、投与終了後に 1／72 例（1.4%）に認められた（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/1 及び Table 14.3.1/3）。投与前に発現した 1 件の有害事象は重篤と判断された。

表 2.7.6.5-16 TEAE の要約（SAF）

	日本人集団			外国人集団		
	On-demand N = 3 n (%)	Prophylaxis N = 5 n (%)	Total N = 8 n (%)	On-demand N = 18 n (%)	Prophylaxis N = 54 n (%)	Total N = 72 n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse events						
Any AE	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	7 (38.9)	30 (55.6)	37 (51.4)
Any study drug-related AE	0	0	0	1 (5.6)	2 (3.7)	3 (4.2)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)	7 (38.9)	30 (55.6)	37 (51.4)
MILD	2 (66.7)	4 (80.0)	6 (75.0)	4 (22.2)	20 (37.0)	24 (33.3)
MODERATE	1 (33.3)	0	1 (12.5)	2 (11.1)	9 (16.7)	11 (15.3)
SEVERE	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.9)	2 (2.8)
AE-related deaths	0	0	0	0	0	0
Any SAEs	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.9)	2 (2.8)
Study drug-related SAEs	0	0	0	0	0	0
SAEs related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AEs	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAEs	0	0	0	0	0	0

AE = Adverse event, SAE = Srious adverse event, SAF = Safety analysis set

Note: Data from Period 1 and Period 2 that were treatment emergent are included in this table.
This table does not include data from the screening phase.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/2

2.7.6.5.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.5.2.3.2.1 TEAE

試験期間中に日本人集団及び外国人集団に認められたすべての TEAE を、それぞれ表 2.7.6.5-17 及び表 2.7.6.5-18 に示す。

日本人集団では、12 ヵ月の投与期間中に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は 7／8 例（87.5%）であった。最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」（いずれも 3／8 例、37.5%）であり、主な事象は「感染症および寄生虫症」では鼻咽頭炎（3／8 例、37.5%）、「胃腸障害」ではアフタ性口内炎、便秘、下痢及び嘔吐（いずれも 1／8 例、12.5%）であった。鼻咽頭炎を除き、各 TEAE はいずれも 1 例のみに認められた。

外国人集団では、12 ヵ月の投与期間中に 1 件以上の TEAE が認められた被験者数は 37／72 例（51.4%）であった。最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（22／72 例、30.6%）であり、主な事象は鼻咽頭炎（10／72 例、13.9%）、上気道感染（6／72 例、8.3%）、インフルエンザ（4／72 例、5.6%）であった。「感染症および寄生虫症」における TEAE の発現割合は、出血時補充療法群（3／18 例、16.7%）と定期補充療法群（19/54 例、35.2%）との間に差異が認められた。その他に器官別大分類で 10%を超える被験者に認められたものはなかった。

表 2.7.6.5-17 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF、日本人集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N = 3 (100%)	Prophylaxis N = 5 (100%)	Total N = 8 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAE を発現した被験者数	3 (100.0)	4 (80.0)	7 (87.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Constipation	便秘	1 (33.3)	0	1 (12.5)
Diarrhoea	下痢	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Vomiting	嘔吐	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (33.3)	2 (40.0)	3 (37.5)
Investigations	臨床検査	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常 P 波	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (33.3)	0	1 (12.5)
Insomnia	不眠症	1 (33.3)	0	1 (12.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (12.5)
Asthma	喘息	1 (33.3)	0	1 (12.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (40.0)	2 (25.0)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (20.0)	1 (12.5)
Skin erosion	皮膚びらん	0	1 (20.0)	1 (12.5)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/4

表 2.7.6.5-18 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF、外国人集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N = 18 (100%)	Prophylaxis N = 54 (100%)	Total N = 72 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAE を発現した被験者数	7 (38.9)	30 (55.6)	37 (51.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Palpitations	動悸	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Eye disorders	眼障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Blindness transient	一過性失明	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Eye pain	眼痛	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (11.1)	5 (9.3)	7 (9.7)
Dyspepsia	消化不良	1 (5.6)	2 (3.7)	3 (4.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Toothache	歯痛	1 (5.6)	2 (3.7)	3 (4.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	2 (3.7)	3 (4.2)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Fatigue	疲労	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (3.7)	2 (2.8)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (1.9)	1 (1.4)

表 2.7.6.5-18 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF、外国人集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N = 18 (100%)	Prophylaxis N = 54 (100%)	Total N = 72 (100%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (16.7)**	**19 (35.2)**	**22 (30.6)**
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Influenza	インフルエンザ	2 (11.1)	2 (3.7)	4 (5.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (5.6)	9 (16.7)	10 (13.9)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Pulpitis dental	歯髄炎	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Tonsillitis	扁桃炎	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (11.1)	4 (7.4)	6 (8.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**障害、中毒および処置合併症**	**1 (5.6)**	**3 (5.6)**	**4 (5.6)**
Contusion	挫傷	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Head injury	頭部損傷	0	2 (3.7)	2 (2.8)
Limb injury	四肢損傷	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Investigations	**臨床検査**	**0**	**1 (1.9)**	**1 (1.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)	1 (1.4)

表 2.7.6.5-18 試験期間中に認められたすべての TEAE（SAF、外国人集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N = 18 (100%)	Prophylaxis N = 54 (100%)	Total N = 72 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (5.6)**	**1 (1.9)**	**2 (2.8)**
Arthralgia	関節痛	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Back pain	背部痛	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**5 (9.3)**	**5 (6.9)**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Headache	頭痛	0	5 (9.3)	5 (6.9)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (5.6)**	**2 (3.7)**	**3 (4.2)**
Insomnia	不眠症	1 (5.6)	2 (3.7)	3 (4.2)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (5.6)**	**0**	**1 (1.4)**
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (5.6)**	**3 (5.6)**	**4 (5.6)**
Asthma	喘息	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Cough	咳嗽	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Respiratory disorder	呼吸障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (5.6)**	**6 (11.1)**	**7 (9.7)**
Acne	ざ瘡	0	2 (3.7)	2 (2.8)
Cold sweat	冷汗	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	2 (3.7)	2 (2.8)
Pruritus	そう痒症	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (1.9)	1 (1.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.

A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/4

2.7.6.5.2.3.2.2　　治験薬と関連のあるTEAE

試験期間中に日本人集団に治験薬と関連のあるTEAEは認められなかった。

外国人集団で、試験期間中に認められた治験薬と関連のあるTEAEを、器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.5.a-1（付録）に示す。

外国人集団では、治験薬と関連のあるTEAEは3／72例（4.2%）（被験者140020001：注入部位そう痒感、被験者820010002：リンパ節症、被験者540050006：アレルギー性皮膚炎）に認められた。これらのTEAEの詳細は、2.7.6.4.2.3.2.2に示す。

2.7.6.5.2.3.2.3　　重症度別のTEAE

日本人集団及び外国人集団の重症度別のTEAEをそれぞれ表2.7.6.5.a-2（付録）及び表2.7.6.5.a-3（付録）に示す。

日本人集団では、すべてのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった。

外国人集団では、ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった。高度のTEAEは2件（頭部損傷1件、喘息1件）報告され、これらは共に重篤なTEAEであった。

2.7.6.5.2.3.3　　死亡

試験期間を通して、日本人集団及び外国人集団のいずれにも死亡例は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.4　　重篤な有害事象

試験期間中に、日本人集団にSAEは認められなかった。

外国人集団で、試験期間中にSAEが発現した被験者の一覧を表2.7.6.5-19に示す。

外国人集団では、SAEは3例に各1件ずつ発現し、そのうち低用量補充療法群の1例で発現した出血性胃潰瘍は投与開始前における発現であった。重篤なTEAEは、出血時補充療法群における喘息（1例）及び高用量定期補充療法群における頭部損傷（1例）であった。いずれも治験薬との関連はないと判断された。これらの重篤なTEAEの叙述は2.7.6.4.2.3.4に示す。

表 2.7.6.5-19 重篤な TEAE（SAF、外国人集団）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N = 18 (100%)	Prophylaxis N = 54 (100%)	Total N = 72 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	重篤な TEAE を発現した被験者数	1 (5.6)	1 (1.9)	2 (2.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Head injury	頭部損傷	0	1 (1.9)	1 (1.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.6)	0	1 (1.4)
Asthma	喘息	1 (5.6)	0	1 (1.4)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SOC = System Organ Class, TEAE = Treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
A subject is counted only once within each preferred term of any primary SOC.
Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/5

2.7.6.5.2.3.5　　治験薬の投与中止に至った有害事象

日本人集団及び外国人集団のいずれにも治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.5.2.3.6　　臨床検査値

日本人集団及び外国人集団で、投与開始後 3、6、9、12 ヵ月目（終了時）の臨床検査値のベースラインからの変化の平均値及び中央値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースラインで基準値範囲内又は基準値上限超であった検査値が治験薬投与下で基準値下限を下回った場合を異常低値、ベースラインで基準値範囲内又は基準値下限未満であった検査値が治験薬投与下で基準値上限を上回った場合を異常高値とした。

日本人集団及び外国人集団で異常低値を示した被験者数をそれぞれ表 2.7.6.5-20 及び表 2.7.6.5-21 に示す。

日本人集団では、異常低値を示した被験者が認められた項目は、好中球（絶対数）（2／8 例、25.0%）、GGT（1／7 例、14.3%）及び白血球数（1／7 例、14.3%）であった。いずれの臨床検査値の変動も有害事象として報告されなかった。

外国人集団では、異常低値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は認められなかった。

表 2.7.6.5-20 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF、日本人集団）

Laboratory variable	On-Demand N = 3 n / N (%)	Prophylaxis N = 5 n / N (%)	Total N = 8 n / N (%)
General chemistry			
Bilirubin, total	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Creatinine	0/ 3	0/ 5	0/ 8
GGT	0/ 2	1/ 5 (20.0)	1/ 7 (14.3)
SGOT/AST	0/ 3	0/ 5	0/ 8
SGPT/ALT	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Urea	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Uric acid	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Hematology			
Hematocrit	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Hemoglobin	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Lymphocytes	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Lymphocytes - absolute count	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Monocytes	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Monocytes - absolute count	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Neutrophils (total)	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Neutrophils - absolute count	1/ 3 (33.3)	1/ 5 (20.0)	2/ 8 (25.0)
Platelets	0/ 3	0/ 5	0/ 8
RBC	0/ 3	0/ 5	0/ 8
WBC	1/ 3 (33.3)	0/ 4	1/ 7 (14.3)
Urinalysis			
pH, Urine	0/ 3	0/ 5	0/ 8

ALT = Alanine aminotransferase (also known as SGPT), AST = Aspartate aminotransferase (also known as SGOT), GGT = Gamma glutamyltransferase, RBC = Red blood cell, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table.
n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/1

表 2.7.6.5-21 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF、外国人集団）

Laboratory variable	On-Demand N = 17 n / N (%)	Prophylaxis N = 54 n / N (%)	Total N = 71 n / N (%)
General chemistry			
Bilirubin, total	0/17	0/53	0/70
CD4+		0/ 1	0/ 1
CD4+ %		0/ 1	0/ 1
Creatinine	0/17	1/54 (1.9)	1/71 (1.4)
GGT	0/15	0/45	0/60
SGOT/AST	1/17 (5.9)	1/54 (1.9)	2/71 (2.8)
SGPT/ALT	0/17	0/54	0/71
Urea	0/17	1/54 (1.9)	1/71 (1.4)
Uric acid	0/17	0/54	0/71
Hematology			
Hematocrit	0/17	0/48	0/65
Hemoglobin	0/17	0/48	0/65
Lymphocytes	0/16	4/54 (7.4)	4/70 (5.7)
Lymphocytes - absolute count	0/17	2/53 (3.8)	2/70 (2.9)
Monocytes	0/15	0/53	0/68
Monocytes - absolute count	0/15	5/52 (9.6)	5/67 (7.5)
Neutrophils (Total)	1/17 (5.9)	5/54 (9.3)	6/71 (8.5)
Neutrophils - absolute count	0/16	6/52 (11.5)	6/68 (8.8)
Platelets	0/17	3/52 (5.8)	3/69 (4.3)
Prothrombin time (PT)	0/ 6	0/18	0/24
RBC	2/17 (11.8)	4/49 (8.2)	6/66 (9.1)
WBC	1/17 (5.9)	4/49 (8.2)	5/66 (7.6)
Urinalysis			
PH, Urine	0/17	0/53	0/70

ALT = Alanine aminotransferase (also known as SGPT), AST = Aspartate aminotransferase (also known as SGOT), CD4 = Cluster of differentiation 4, GGT = Gamma glutamyltransferase, RBC = Red blood cell, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table.
n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/1

日本人集団及び外国人集団で異常高値を示した被験者数をそれぞれ表 2.7.6.5-22 及び表 2.7.6.5-23 に示す。

日本人集団では、異常高値を示した被験者が認められた検査項目は、好酸球（絶対数）（2／8 例、25.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（1／7 例、14.3%）、好酸球（1／7 例、14.3%）、総好中球（1／8 例、12.5%）、好中球（絶対数）（1／8 例、12.5%）及び白血球数（1／8 例、12.5%）であった。いずれの臨床検査値の変動も有害事象として報告されなかった。

外国人集団では、異常高値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、APTT（1／1 例、100.0%）、プロトロンビン時間（5／23 例、21.7%）、好塩基球（14／66 例、21.2%）、アス

パラギン酸アミノトランスフェラーゼ（10／55 例、18.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（9／52 例、17.3%）、リンパ球（9／70 例、12.9%）、単球（8／67 例、11.9%）及び総ビリルビン（7／68 例、10.3%）であった。

ほとんどの臨床検査値の変化は臨床的に意味のあるものではなかった。有害事象として報告された臨床検査値に関連する事象は 3 件のみであり、その内訳はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、及び高ビリルビン血症が各 1 件であった。これらの有害事象はすべて治験薬と関連はないと判断された。

表 2.7.6.5-22 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF、日本人集団）

Laboratory variable	On-Demand N = 3 n / N (%)	Prophylaxis N = 5 n / N (%)	Total N = 8 n / N (%)
General chemistry			
Bilirubin, direct	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Bilirubin, total	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Creatinine	0/ 3	0/ 5	0/ 8
GGT	0/ 3	0/ 5	0/ 8
SGOT/AST	0/ 3	0/ 5	0/ 8
SGPT/ALT	1/ 2 (50.0)	0/ 5	1/ 7 (14.3)
Urea	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Uric acid	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Hematology			
Basophils	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Basophils - absolute count	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Eosinophils	1/ 2 (50.0)	0/ 5	1/ 7 (14.3)
Eosinophils - absolute count	2/ 3 (66.7)	0/ 5	2/ 8 (25.0)
Hematocrit	0/ 2	0/ 5	0/ 7
Hemoglobin	0/ 2	0/ 5	0/ 7
Lymphocytes	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Lymphocytes - absolute count	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Monocytes	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Monocytes - absolute count	0/ 3	0/ 5	0/ 8
Neutrophils (total)	1/ 3 (33.3)	0/ 5	1/ 8 (12.5)
Neutrophils - absolute count	1/ 3 (33.3)	0/ 5	1/ 8 (12.5)
Platelets	0/ 3	0/ 5	0/ 8
RBC	0/ 3	0/ 5	0/ 8
WBC	1/ 3 (33.3)	0/ 5	1/ 8 (12.5)
Urinalysis			
pH, Urine	0/ 3	0/ 5	0/ 8

ALT = Alanine aminotransferase (also known as SGPT), AST = Aspartate aminotransferase (also known as SGOT), GGT = Gamma glutamyltransferase, RBC = Red blood cell, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/2

表 2.7.6.5-23 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF、外国人集団）

Laboratory variable	On-Demand N = 17 n / N (%)	Prophylaxis N = 54 n / N (%)	Total N = 71 n / N (%)
General chemistry			
Bilirubin, direct	1/17 (5.9)	0/54	1/71 (1.4)
Bilirubin, total	1/17 (5.9)	6/51 (11.8)	7/68 (10.3)
CD4+		0/ 1	0/ 1
CD4+ %		0/ 1	0/ 1
Creatinine	0/17	0/54	0/71
GGT	0/15	3/48 (6.3)	3/63 (4.8)
SGOT/AST	3/12 (25.0)	7/43 (16.3)	10/55 (18.2)
SGPT/ALT	3/11 (27.3)	6/41 (14.6)	9/52 (17.3)
Urea	1/17 (5.9)	0/53	1/70 (1.4)
Uric acid	3/15 (20.0)	2/49 (4.1)	5/64 (7.8)
Hematology			
APTT		1/ 1 (100.0)	1/ 1 (100.0)
Basophils	2/16 (12.5)	12/50 (24.0)	14/66 (21.2)
Basophils absolute count	0/17	0/54	0/71
Eosinophils	0/17	3/50 (6.0)	3/67 (4.5)
Eosinophils absolute count	0/17	4/54 (7.4)	4/71 (5.6)
Hematocrit	1/17 (5.9)	3/53 (5.7)	4/70 (5.7)
Hemoglobin	0/17	2/53 (3.8)	2/70 (2.9)
Lymphocytes	1/16 (6.3)	8/54 (14.8)	9/70 (12.9)
Lymphocytes - absolute count	0/17	0/54	0/71
Monocytes	2/16 (12.5)	6/51 (11.8)	8/67 (11.9)
Monocytes - absolute count	1/17 (5.9)	2/54 (3.7)	3/71 (4.2)
Neutrophils (total)	0/16	3/49 (6.1)	3/65 (4.6)
Neutrophils - absolute count	0/17	2/49 (4.1)	2/66 (3.0)
Platelets	0/17	1/52 (1.9)	1/69 (1.4)
Prothrombin time (PT)	1/ 5 (20.0)	4/18 (22.2)	5/23 (21.7)
PT, INR		0/ 3	0/ 3
RBC	1/17 (5.9)	0/53	1/70 (1.4)
WBC	0/17	0/53	0/70
Urinalysis			
PH, Urine	0/17	0/53	0/70

ALT = Alanine aminotransferase (also known as SGPT), AST = Aspartate aminotransferase (also known as SGOT), CD4 = Cluster of differentiation 4, GGT = Gamma glutamyltransferase, INR = international normalized ratio, RBC = Red blood cell, SAF = Safety analysis set, WBC = White blood cell

Note: n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/2

投与前の血漿中FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の相関

本試験の ITT 全体を対象とした解析結果（2.7.6.4.2.3.7 参照）に合致して、日本人集団の投与前血漿中 FⅧ濃度と活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）には高い相関が認められた（r＝－1.000～－0.783、スピアマン順位相関係数）。一方、投与後の血漿中 FⅧ濃度と aPTT の相関については、一定の傾向は認められなかった（r＝－0.700～1.000）（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/58）。被験者数が少ないため、これらの結果の臨床的な意味は明らかではなかった。

同様に、外国人集団の投与前血漿中 FⅧ濃度と aPTT には高い相関が認められた（r＝－0.789～－0.491、スピアマン順位相関係数）。一方、投与後の血漿中 FⅧ濃度と aPTT には相関は認められなかった（r＝－0.341～－0.128）（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.2/58）。

2.7.6.5.2.3.7 免疫原性

2.7.6.5.2.3.7.1 FⅧインヒビター

日本人集団及び外国人集団のいずれにも、試験期間中に FⅧインヒビターが陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）となった被験者は認められなかった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/29 及び Table 14.3.2/86）。

2.7.6.5.2.3.7.2 抗 HSP-70 抗体

日本人集団では、ベースラインにおける熱ショックタンパク質 70（HSP-70）に対する抗体（抗 HSP-70 抗体）値の平均値は 53.06±17.05ng/mL（中央値：58.60ng/mL、範囲：25.0～69.7ng/mL）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/7）。すべての評価時点において個々の被験者の抗体値の増加又は減少が認められたが、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は共に 12 ヵ月の投与期間中に大きな変動はみられなかった。

外国人集団では、ベースラインにおける抗 HSP-70 抗体値の平均値は 89.85±103.58ng/mL（中央値：68.40ng/mL、範囲：25.0～861.0ng/mL）であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.2/7）。すべての評価時点において個々の被験者の抗体値の増加又は減少が認められたが、出血時補充療法群及び定期補充療法群の中央値は共に 12 ヵ月の投与期間中に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.5.2.3.7.3 抗 BHK/HCP 抗体

日本人集団では、抗 BHK/HCP 抗体陽性を示した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/2）。

外国人集団では、2 例が抗 BHK/HCP 抗体陽性を示した（5.3.5.2.1 PH-37042/Listing 14.3.3/2）。

2.7.6.5.2.3.8 その他の安全性項目

その他の安全性項目として、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、並びに体温について、3 ヵ月ごとの評価時点における治験薬投与前後のベースラインからの変化を解析した。これらのバイタルサインについては、割付けられた群における投与スケジュールの違いから、投与後の測定は定期補充療法群においてのみで可能であった（5.3.5.2.2 14319_Additional/Tables 14.3.3/1～14.3.3/5）。

日本人集団及び外国人集団のいずれでも、試験期間中にいずれのパラメータにも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.5.3　　結論

日本人集団の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法と比較して定期補充療法で顕著に低かった。本剤の安全性プロファイル及び忍容性は良好であり、新規又は未知の副作用は認められなかった。これらの結果は、外国人集団でも同様であった。

2.7.6.5.a 付録

2.7.6.5.a.1 付表..... 2
表 2.7.6.5.a-1 外国人集団における治験薬と関連のある TEAE..... 2
表 2.7.6.5.a-2 日本人集団における重症度別の TEAE..... 3
表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE..... 5

2.7.6.5.a.1 付表

表 2.7.6.5.a-1 外国人集団における治験薬と関連のある TEAE

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAEを発現した被験者数	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/6

表 2.7.6.5.a-2 日本人集団における重症度別の TEAE

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=3 (100%)	Prophylaxis N=5 (100%)	Total N=8 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAEを発現した被験者数	MILD	2 (66.7%)	4 (80.0%)	6 (75.0%)
		MODERATE	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	3 (100.0%)	4 (80.0%)	7 (87.5%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
		Total	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Constipation	便秘	MILD	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
Diarrhoea	下痢	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Vomiting	嘔吐	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
		Total	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
		Total	1 (33.3%)	2 (40.0%)	3 (37.5%)
Investigations	臨床検査	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Electrocardiogram P wave abnormal	心電図異常P波	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
Insomnia	不眠症	MILD	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MODERATE	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
Asthma	喘息	MODERATE	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)
		Total	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)

表 2.7.6.5.a-2 日本人集団における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=3 (100%)	Prophylaxis N=5 (100%)	Total N=8 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)
		Total	0	2 (40.0%)	2 (25.0%)
Asteatosis	皮脂欠乏症	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
Skin erosion	皮膚びらん	MILD	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)
		Total	0	1 (20.0%)	1 (12.5%)

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/7

表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	TEAEを発現した被験者数	MILD	4 (22.2%)	20 (37.0%)	24 (33.3%)
		MODERATE	2 (11.1%)	9 (16.7%)	11 (15.3%)
		SEVERE	1 (5.6%)	1 (1.9%)	2 (2.8%)
		Total	7 (38.9%)	30 (55.6%)	37 (51.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Lymphadenopathy	リンパ節症	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Palpitations	動悸	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Eye disorders	眼障害	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Blindness transient	一過性失明	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Eye pain	眼痛	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	MILD	1 (5.6%)	3 (5.6%)	4 (5.6%)
		MODERATE	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		Total	2 (11.1%)	5 (9.3%)	7 (9.7%)
Dyspepsia	消化不良	MILD	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		Total	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Toothache	歯痛	MODERATE	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		Total	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)

表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	MILD	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		Total	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
Chest discomfort	胸部不快感	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Fatigue	疲労	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Infusion site pruritus	注入部位そう痒感	MILD	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Injection site extravasation	注射部位血管外漏出	MILD	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		Total	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
Cholelithiasis	胆石症	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	MILD	2 (11.1%)	15 (27.8%)	17 (23.6%)
		MODERATE	1 (5.6%)	4 (7.4%)	5 (6.9%)
		Total	3 (16.7%)	19 (35.2%)	22 (30.6%)
Bronchitis	気管支炎	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Diarrhoea infectious	感染性下痢	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Hordeolum	麦粒腫	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Influenza	インフルエンザ	MILD	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	2 (11.1%)	2 (3.7%)	4 (5.6%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	MILD	1 (5.6%)	6 (11.1%)	7 (9.7%)
		MODERATE	0	3 (5.6%)	3 (4.2%)
		Total	1 (5.6%)	9 (16.7%)	10 (13.9%)
Pharyngitis	咽頭炎	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Pulpitis dental	歯髄炎	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Respiratory tract infection	気道感染	MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Tonsillitis	扁桃炎	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	MILD	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		MODERATE	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
		Total	2 (11.1%)	4 (7.4%)	6 (8.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		MODERATE	1 (5.6%)	1 (1.9%)	2 (2.8%)
		SEVERE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	3 (5.6%)	4 (5.6%)
Contusion	挫傷	MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Head injury	頭部損傷	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		SEVERE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
Limb injury	四肢損傷	MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)

表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	MILD	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	1 (1.9%)	2 (2.8%)
Arthralgia	関節痛	MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Back pain	背部痛	MILD	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系傷害	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		MODERATE	0	3 (5.6%)	3 (4.2%)
		Total	0	5 (9.3%)	5 (6.9%)
Dizziness	浮動性めまい	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Headache	頭痛	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		MODERATE	0	3 (5.6%)	3 (4.2%)
		Total	0	5 (9.3%)	5 (6.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
Insomnia	不眠症	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	2 (3.7%)	3 (4.2%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Nephrolithiasis	腎結石症	MODERATE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.6.5.a-3 外国人集団における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Maximum Intensity	On-Demand N=18 (100%)	Prophylaxis N=54 (100%)	Total N=72 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	MILD	0	3 (5.6%)	3 (4.2%)
		SEVERE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	3 (5.6%)	4 (5.6%)
Asthma	喘息	SEVERE	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Cough	咳嗽	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Pulmonary congestion	肺うっ血	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Respiratory disorder	呼吸障害	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	MILD	1 (5.6%)	5 (9.3%)	6 (8.3%)
		MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	6 (11.1%)	7 (9.7%)
Acne	ざ瘡	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		MODERATE	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
Cold sweat	冷汗	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	MILD	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
		Total	0	2 (3.7%)	2 (2.8%)
Pruritus	そう痒症	MILD	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
		Total	1 (5.6%)	0	1 (1.4%)
Urticaria	蕁麻疹	MILD	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)
		Total	0	1 (1.9%)	1 (1.4%)

Source: 5.3.5.2.2 14319_Additional/Table 14.3.1/7

2.7.6.6 【国外試験】小児重症血友病A患者を対象とした非盲検第Ⅲ相試験：試験13400（報告書番号A51496）

参照項目：5.3.5.2.3 A51496、5.3.3.2.1 PH-38067

2.7.6.6.1 試験計画

試験の標題：
小児重症血友病A患者を対象としてBAY 81-8973の定期補充療法下での安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、非対照、非盲検臨床試験

治験調整医師：
Prof. Dr. Rolf Ljung（Skånes Universitetssjukhus, Barnkliniken, スウェーデン）

実施医療機関：
12ヵ国25施設（ブルガリア、カナダ、デンマーク、ハンガリー、アイルランド、イスラエル、イタリア、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ルーマニア、米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：2011年6月9日 最後の被験者の最終来院日：2013年1月2日（パートA）	第Ⅲ相

目的：

主要目的：

小児重症血友病A患者におけるBAY 81-8973（以下、本剤）の定期補充療法及び出血治療の安全性及び有効性を検討する。

副次目的：

- 手術中の本剤の安全性及び有効性を評価する。
- 本剤の生体内回収率を評価する。
- 小児患者（既治療例及び未治療例）における薬物動態学的パラメータを評価する。

試験デザイン及び方法：第Ⅲ相、多施設、非対照、非盲検試験

本試験は、12歳以下の既治療例を対象としたパートA（既に終了）及び6歳未満の未治療例を対象としたパートB（現在進行中）の2つのパートから成る。
パートA及びパートBでは、すべての被験者に本剤の定期補充療法を行うこととした。パートAでは、本剤25～50IU/kgを週2回以上投与することとした。パートBでは、本剤15～50IU/kg（最小用量250IU）の週1回以上の定期補充療法、又は被験者の初発の出血に対する治療として本剤投与を開始した。本剤を出血の抑制、出血時の治療及び手術中に投与した。被験者ごとの投与量は治験責任（分担）医師の判断で決定することとした。
本試験の登録は段階的に行うこととした。本剤の先行試験（試験12954及び試験14319）で、20例の成人／小児（12歳以上）被験者それぞれの本剤の曝露日数（ED）が、安全性に問題なく50日となった後、本試験のパートAの登録を開始することとした。初めに6～12歳の既治療例の登録を開始し、続いて6歳未満の既治療例を登録することとした。パートBは、未治療例を対象とし、パートAで20例の小児被験者の本剤の曝露日数が50日となった後、登録を開始することとした。
パートAの各被験者の試験期間（スクリーニング期間を含む）は約6～8ヵ月間とし、曝露日数が50日以上となるまでの期間とした。パートBでは各被験者の曝露日数が50日となるまで試験を継続した。したがって、各被験者の試験期間は、定期補充療法を受ける頻度及び出血回数により変動した。
パートA及びパートBのいずれの被験者も継続投与期間への参加が可能であり、その期間は、曝露

日数が100日以上となるまで更に6～12ヵ月間、又は製造販売承認が得られるまでとした。パートB及び継続投与期間への未治療例の登録は、パートA終了後も継続することとした。
出血事象及び投与情報は、親又は介護人に提供された電子的患者日誌（EPD）により収集した。
本剤の生体内回収率及びトラフ濃度はすべての被験者を対象として評価した。薬物動態評価については、薬物動態評価に適した被験者のみを対象とした。薬物動態学的パラメータを少数点採血により評価した。
本試験は、欧州のClinical Investigation of Recombinant Factor Ⅷ and Factor Ⅸ Productsに関するガイダンスの注意書き（CPMP/BPWG/1561/99）及び承認されたPediatric Investigation Plan（小児調査計画）（EMEA-001064-PIP01-10）に従って設定された。
なお、パートB及び継続投与期間は現在進行中であるため、本2.7.6.6では主にパートAの結果を示す。

選択・除外基準：

選択基準

スクリーニング来院（来院1）又はベースライン来院（来院2）時の評価において、以下のすべての基準を満たすものを本試験の対象とした。

パートA

(1) 12歳以下の男児
(2) 重症血友病A〔試験開始前の検査又はスクリーニング時の臨床検査の記録で血漿中ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）活性値が1%未満〕であるもの
(3) いずれかのFⅧ製剤の曝露日数が50日以上であるもの
(4) FⅧ製剤の最終投与後2～3週間以内に実施したベセスダ法のNijmegen変法を用いた検査でインヒビター陰性〔0.6ベセスダ単位（BU）/mL未満〕であるもの。既治療例は、スクリーニング時のインヒビター検査の試料採取前48時間以内にFⅧ製剤の投与を受けてはならない。
(5) FⅧインヒビター発生の既往がないもの。診療記録に陰性結果が必要である〔ベセスダ法によるインヒビター力価測定で過去に1.0BU/mL以下の発生が1回のみであり、その後連続して3回以上陰性（0.6BU/mL未満）であるものは許容した〕。
(6) 患者本人又は親にEPDの使用に関する訓練を完了し、本試験中の投与データを記録する意思及び能力のあるもの
(7) 患者又は法定代理人の書面による同意が得られているもの。必要に応じて患者からの同意を求めなければならない。

パートB

(1) 6歳未満の男児
(2) 重症血友病A（試験開始前の検査又はスクリーニング時の臨床検査の記録で血漿中ヒトFⅧ活性値が1%未満）であるもの
(3) 過去にいずれのFⅧ製剤の投与も受けたことがないもの
(4) 未治療例であるもの。ただし、初発の出血に対する治療として本剤によるFⅧ製剤の初回投与を受け、かつ治療方法として定期補充療法を受けることに同意したもの
(5) 親にEPDの使用に関する訓練を完了し、本試験中の投与データをすべて記録する意思及び能力のあるもの
(6) 親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの

除外基準

スクリーニング来院（来院1）又はベースライン来院（来院2）時に、以下の基準のいずれかに抵触するものは除外した。

パートA及びパートB

(1) 血友病A以外の出血性疾患（例：von Willebrand病、血友病B）が認められるもの
(2) 血小板減少症（血小板数100,000/mm^3未満）であるもの

(3) クレアチニンが基準値上限の2倍を超える、又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の5倍を超えるもの
(4) スクリーニング時にインヒビター陰性でないもの（未治療例を除く）
(5) 化学療法、免疫調節剤（静注用免疫グロブリン製剤、シクロスポリン、経口又は静注用副腎皮質ホルモン剤の慢性使用）の投与を受けており、1ヵ月以内に他の試験中のFVⅢ製剤又は3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けたもの
(6) FVⅢ製剤の投与に対する忍容性を高めるために前治療（例：抗ヒスタミン薬）を要するもの
(7) 試験のための来院、又は治験実施計画書で規定されたその他の要求事項（例：定期補充療法）を遵守する意思のないもの、又は本試験の参加に適さないと治験責任（分担）医師が判断したもの
(8) 有効成分、マウス又はハムスタータンパク質に対する過敏症の既往があるもの
(9) 過去に本試験に参加したもの

パートBのみ

(10) 本剤の初回投与がリスクの高い出血状況（例：手術、頭蓋内出血）に対する治療となるもの、又は集中治療若しくは長期間の治療が必要なもの
(11) 本試験参加に必要な採血量に耐えることができないもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血及びその他の理由による投与）[a]の推定年間出血率

有効性副次評価項目

(1) 定期補充療法中の全出血の推定年間出血率
(2) 大手術及び小手術時投与の止血管理（出血量、輸血量、止血関連術後合併症を含む）
(3) FVⅢの生体内回収率及びトラフ濃度

その他の有効性評価項目

(1) 定期補充療法の各投与後48時間以内に発現した関節内出血、自然出血及び外傷性出血の推定年間出血率
(2) 出血の種類別（自然出血、外傷性出血及び関節内出血）の推定年間出血率
(3) 標的関節を有する被験者における標的関節内出血率
(4) 出血治療に要した投与回数
(5) すべての投与及び定期補充療法におけるFVⅢ使用量〔投与回数、IU、IU/kg、IU/回（投与1回あたり）、IU/年、IU/kg/回及びIU/kg/年〕
(6) 出血時投与におけるFVⅢ使用量〔投与回数、IU、IU/件（出血1件あたり）、IU/kg/件、IU/件（初回投与時）、IU/kg/件（初回投与時）、IU/回、IU/年、IU/kg/回、及びIU/kg/年〕
(7) 手術時投与におけるFVⅢ使用量（投与回数、IU、IU/kg、IU/回及びIU/kg/回）
(8) 出血の特徴（EPDに記載されている出血の種類、程度及び発現部位に基づく）
(9) 出血時の治療効果に関する被験者の評価〔止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」及び「不十分（poor）」のいずれかで判定する〕
(10) 医療資源の利用に関する質問票

安全性の評価項目：

・ 有害事象及び重篤な有害事象

---

[a] 治験実施計画書初版では全出血（自然出血及び外傷性出血）と規定していたが、追加解析計画書（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて処置を必要としなかった出血及びその他の理由による投与（自然出血又は外傷性出血を区別する情報が得られていない）も含めた。その他の理由による投与には、身体活動の増加などにより出血が予測される事態に備えるための非出血時投与（予防的投与）が含まれる。

- 臨床検査値
- 熱ショックタンパク質 70（HSP-70）に対する抗体の産生
- ベセスダ法に基づく FVⅢインヒビター発生、FVⅢインヒビター力価が陽性（0.6BU/mL 以上）となった被験者の割合
- バイタルサイン

その他の評価項目：

薬物動態（別途同意取得した被験者のみ）

- 血漿中 FVⅢ濃度の測定
  薬物動態評価前に、前回の FVⅢ投与後 48 時間以上のウォッシュアウト期間を置いた。急性出血の徴候又は症状のない被験者を薬物動態評価の対象とした。
  採血ポイント：本剤（50IU/kg）投与前、投与終了時点から 20～30 分、4 時間及び 24 時間後
- 薬物動態学的パラメータの算出
  AUC、AUC_{norm}、CL 、C_{max}、$C_{max,norm}$、MRT_{IV}、$t_{1/2}$、t_{max} 及び V_{ss}

症例数：

計画時：パート A：既治療例 50 例（6 歳未満群：25 例、6～12 歳群：25 例）
　　パート B：未治療例 25～50 例（6 歳未満）

解析時：パート A

安全性解析対象集団（SAF）／intent-to-treat 集団（ITT）
：既治療例 51 例（6 歳未満群：25 例、6～12 歳群：26 例）
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）
：既治療例 50 例（6 歳未満群：25 例、6～12 歳群：25 例）
薬物動態解析対象集団[b]
：既治療例 15 例（6 歳未満群：5 例、6～12 歳群：10 例）

症例数の設定根拠

症例数は、CPMP/BPWG/1561/99 に定める要求事項に基づき、かつ改訂草案である CHMP/BPWP/144533/09 を考慮して設定した。年齢群は ICH/CPMP ガイドライン E11（小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス）に従い、症例数は小児調査計画提出時の European Medicines Agency Pediatric Committee（EMA/PDCO）との相談で確認した。

解析方法：

解析対象集団

- SAF：本試験に組入れられ、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。
- ITT：EPD により、注射及び出血に関するデータが入手可能なすべての被験者（有効性の主要評価項目の解析に用いた）。
- PPS：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、EPD データが入手可能なすべての被験者（PPS は有効性解析の補助的な解析集団）とした。また、FVⅢの生体内回収率の主要解析に用いた。
- 薬物動態解析対象集団：薬物動態データが評価可能なすべての被験者。

有効性の解析

すべての出血に関する有効性の評価項目について、要約統計量を示した。
手術施行例（大手術及び小手術）については、手術前日から術後期までの FVⅢ値を評価時点別に要約した。また、これらの被験者について、治験薬及び血液製剤の投与状況、術中の出血量、外科医及び治験責任（分担）医師による周術期の止血に対する評価についても要約した。

---

[b] 薬物動態評価については、継続投与期間で得られた 3 例の結果を含む計 15 例（6 歳未満群：5 例、6～12 歳群：10 例）を薬物動態解析対象集団として実施した。

FVⅢ使用量及び生体内回収率について、評価時点別に集計した。

安全性の解析

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA version 15.1）を用いて示した。
臨床検査値については、基準値範囲より高値又は低値の発現割合、及びベースライン（治験薬初回投与前の最終測定値）からの変化を要約した。
抗 HSP-70 抗体は、陽性を示した被験者のすべての測定値を一覧表に示し、抗 HSP-70 抗体を産生した被験者の割合を評価した。
ベセスダ法に基づくインヒビター発生を発現時点別に要約すると共に、被験者ごとの一覧も示した。インヒビター陽性（0.6BU/mL 以上）が認められた被験者の割合を示した。
バイタルサインの測定値及びそのベースラインからの変化について治験薬投与前後別に要約統計量を示した。ベースラインは治験薬初回投与前の最終測定値とした。変化量（投与後－投与前）は 1 及び 2 ヵ月目並びにパート A の最終来院時で要約することとした。

薬物動態の解析

血中濃度推移の一覧を計画した採血ポイント〔投与前、投与後 20～30 分、4 時間（範囲：約 3～5 時間）及び 24 時間（範囲：約 22～26 時間）〕ごとに要約統計量〔幾何平均、幾何標準偏差（幾何 SD）（対数変換値の SD を再変換する）、幾何変動係数（幾何 CV）、算術平均、SD、CV、最小値、中央値、最大値、及び評価例数〕で示した。
薬物動態学的パラメータ（ノンコンパートメント法により算出した AUC、AUC_{norm}、CL、C_{max}、$C_{max,norm}$、MRT_{IV}、$t_{1/2}$、t_{max} 及び V_{ss}）を上述の要約統計量を用いて要約した。また薬物動態学的パラメータ及び血漿中 FVⅢ濃度を被験者一覧表に示した。

表 2.7.6.6-1 試験のスケジュール（パート A、既治療例、 曝露日数 50 日超）

Assessments and procedures	Main study					Optional extension study	
	Visit 1 Screening	Visit 2 Baseline	Visit 3 Month 1 (± 1 week)	Visit 4 Month 2 (± 1 week)	Final visit Month 6 (≥ 50 ED)	Extension Visit every 6 months	Extension Final visit
Inclusion (date of written informed consent)	X				X		
Inclusion / exclusion criteria	X	X					
Demographic data	X						
Height, weight	X	X	X	X	X	X	X
Medical and surgical history	X						
Previous medication (medication history)	X						
Physical examination	X				X		
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X		
Laboratory examination [a]	X				X		
HSP-70 antibodies		X			X		
FⅧ Baseline level and inhibitor (one-stage assay)	X						
FⅧ level pre injection and inhibitor		X	X	X	X	X	X
Recovery (20-30 min after injection) [c]		X	X	X	X		
Pharmacokinetics (optional)		←	―	―	X [b]	―	→
Injection of study drug		←	―	―	continuously, in accordance with the prophylaxis regimen	―	→
Patient diary (EPD) documentation		←	―	―	continuously	―	→
Healthcare Resources Utilization Questionnaire	X	←	―	―	monthly	―	→
Interaction between subject / parent and investigator [d]		←	―	weekly	―	→ ← monthly	→
Concomitant medication	X	←	―	―	continuously	―	→

CRF = Case report form, ED = Exposure day, EPD = Electronic patient diary, FⅧ = Human factor Ⅷ, HSP-70 = Heat-shock protein 70

a: Complete blood count (CBC), chemistries.

b: Blood samples at the following time points: before, 20-30 min, 4 h, and 24 h post-injection following a washout of 48 h after last dose of FⅧ. Exact times need to be entered into CRF.

c: Measured at least 48 h after last dose of FⅧ.

d: Weekly contact during Part A, monthly during extension and 1-2 weeks after last study visit extension.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 7-1

2.7.6.6.2 成績

2.7.6.6.2.1 被験者の背景

2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

本試験のパート A に 58 例の既治療例が登録され、このうち、51 例（6 歳未満群：25 例、6～12 歳群：26 例）に本剤が投与された（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/4、Table 14.1/5）。本剤が投与された被験者は全例、パート A における約 6 ヵ月の投与期間を完了した。

2.7.6.6.2.1.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験のパート A で用いた各解析対象集団を表 2.7.6.6-2に示す。

治験薬を投与した全 51 例を SAF 及び ITT とした。このうち、6～12 歳群の 1 例を除く 50 例を PPS とした。

PPS で除外された 1 例（被験者 410010003）は、14 日間を超えて治療が中断され、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断された。更に、本被験者は誤って本試験に組入れられていたことが判明した。本被験者では、貧血を伴う胃腸出血が発現し、重篤な有害事象（出血性貧血）として報告された後、インヒビター及び von Willebrand 因子の濃度が測定された。その結果、von Willebrand 抗原は検出されず、3 型 von Willebrand 病であることが判明した。適格性の確認時に FⅧ濃度が 1%未満であったことから、重症血友病 A と誤診されていた。

薬物動態データが評価可能な 12 例（6 歳未満群：3 例、6～12 歳群：9 例）を薬物動態解析対象集団とした[c]。

表 2.7.6.6-2 解析対象集団（パート A のすべての被験者）

Analysis set	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
SAF	25	26	51
ITT	25	26	51
PPS	25	25	50
PK analysis population[a]	3	9	12

ITT = Intent-to-treat, PK = Pharmacokinetic, PPS = Per protocol set, SAF = Safety analysis set
a: 薬物動態評価については、継続投与期間で得られた 3 例の結果を含む計 15 例（6 歳未満群：5 例、6～12 歳群：10 例）を薬物動態解析対象集団として実施した（5.3.3.2.1 PH-38067 参照）。

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/1, Table 14.1/3

[c] 薬物動態評価については、継続投与期間で得られた 3 例の結果を含む計 15 例（6 歳未満群：5 例、6～12 歳群：10 例）を薬物動態解析対象集団として実施した（5.3.3.2.1 PH-38067 参照）。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.6.6.2.1.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.6-3に示す。

ITT 及び SAF において、51 例全例が男性で、平均年齢は 6.4±3.0 歳（中央値：6.0 歳）であった。6 歳未満群（25 例）では 3.8±1.3 歳（4.0 歳）、6～12 歳群（26 例）では 8.8±1.8 歳（9.0 歳）であった。被験者の多くは白人（48／51 例、94.1%）であった。ベースラインの身長、体重及び BMI は 6 歳未満群及び 6～12 歳群の 2 つの年齢層に応じたものであった。

PPS では、ITT から 1 例が除外されたのみであり、被験者背景は PPS と ITT でほぼ同様であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/8）。

表 2.7.6.6-3 人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT／SAF）

	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
Sex [n (%)]			
Male	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Age (years)			
n	25	26	51
Mean ± SD	3.8 ± 1.3	8.8 ± 1.8	6.4 ± 3.0
Median	4.0	9.0	6.0
[Min; Max]	[1; 5]	[6; 11]	[1; 11]
Race [n (%)]			
White	24 (96.0)	24 (92.3)	48 (94.1)
Black	1 (4.0)	2 (7.7)	3 (5.9)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	23 (92.0)	25 (96.2)	48 (94.1)
Hispanic or Latino	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Not reported	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Baseline height (cm)			
n	25	26	51
Mean ± SD	108.3 ± 12.9	138.2 ± 13.8	123.5 ± 20.1
Median	114.0	138.5	123.0
[Min; Max]	[74; 126]	[109; 168]	[74; 168]
Baseline weight (kg)			
n	25	26	51
Mean ± SD	19.0 ± 5.3	32.4 ± 10.4	25.8 ± 10.7
Median	18.5	29.0	22.6
[Min; Max]	[11; 39]	[17; 59]	[11; 59]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	25	26	51
Mean ± SD	16.1 ± 2.5	16.5 ± 2.6	16.3 ± 2.6
Median	15.1	16.1	15.7
[Min; Max]	[13; 24]	[13; 24]	[13; 24]

BMI = Body mass index, ITT = Intet-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/7

薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.6-4に示す[d]。

パート A の薬物動態解析対象集団（6 歳未満群：3 例、6～12 歳群：9 例）では、12 例中 11 例（91.7%）が白人、1 例（8.3%）が黒人であり、平均年齢は 7.0±3.3 歳（中央値：7.5 歳）であった。6 歳未満群では 2.3±0.6 歳（2.0 歳）、6～12 歳群では 8.6±1.9 歳（8.0 歳）であった。

[d] パート A から得られた 12 例の結果のみを示す。

表 2.7.6.6-4 人口統計学的特性及びベースライン特性（薬物動態解析対象集団）

	0 - <6 years (N = 3)	6 - 12 years (N = 9)	Total (N = 12)
Sex [n (%)]			
Male	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Age (years)			
n	3	9	12
Mean ± SD	2.3 ± 0.6	8.6 ± 1.9	7.0 ± 3.3
Median	2.0	8.0	7.5
[Min; Max]	[2; 3]	[6; 11]	[2; 11]
Race [n (%)]			
White	2 (66.7)	9 (100.0)	11 (91.7)
Black	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (8.3)
Ethnicity			
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	9 (100.0)	12 (100.0)
Baseline height (cm)			
n	3	9	12
Mean ± SD	101.9 ± 1.6	136.4 ± 17.7	127.8 ± 21.7
Median	102.0	132.0	129.5
[Min; Max]	[100; 104]	[109; 168]	[100; 168]
Baseline weight (kg)			
n	3	9	12
Mean ± SD	15.4 ± 0.6	31.3 ± 13.3	27.3 ± 13.4
Median	15.0	26	25.0
[Min; Max]	[15; 16]	[17; 59]	[15; 59]
Baseline BMI (kg/m^2)			
n	3	9	12
Mean ± SD	14.8 ± 0.3	16.0 ± 2.4	15.7 ± 2.2
Median	14.9	15.3	15.1
[Min; Max]	[14; 15]	[13; 21]	[13; 21]

BMI = Body mass index, PK = Pharmacokinetic, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation
Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/9

2.7.6.6.2.1.3.2 疾患特性

ベースライン時の疾患特性の概要を表 2.7.6.6-5に示す。

重症血友病 A と診断された年齢は 0.4±0.8 歳（中央値：0.0 歳）であった。遺伝子検査結果は 51 例全例で利用可能であった。11 例（21.6%）ではイントロン 22 逆位が血友病 A の原因として認められ、FⅧ遺伝子のミスセンス変異は 5 例（9.8%）に認められた。

51 例中 21 例（41.2%）は血友病の家族歴を有しており、2 例（3.9%）はインヒビター発生の既往を有していた。

過去 12 ヵ月間の出血回数は 7.9±12.1 回（中央値：4.0 回）であり、中央値は 6～12 歳群（5.0 回）と比較して 6 歳未満群（2.0 回）で少なかった。また、過去 12 ヵ月間の関節内出血回数も 6～12 歳群と比較して 6 歳未満群で少なかった（6 歳未満群：0.0 回、6～12 歳群：1.5 回）。

したがって、標的関節を有する被験者は 6 歳未満群で少なかった〔5／25 例（20.0%）、9／26 例（34.6%）〕。標的関節数が最も多かった被験者は 6～12 歳群の 1 例（被験者 820030001）で、4 個の標的関節を有していた。

本試験の前に 11／51 例（21.6%）は FⅧ製剤による出血時補充療法を受け、40／51 例（78.4%）はFⅧ製剤による定期補充療法を受けていた（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/13）。

PPS を用いた解析結果は、ITT 及び SAF を用いた解析結果とほぼ同様であった。

表 2.7.6.6-5　ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）

	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
FⅧ level for diagnosis [n (%)]			
< 1%	25 (100.0)	26 (100.0)	51 (100.0)
Age at diagnosis (years)			
n	25	26	51
Mean ± SD	0.2 ± 0.4	0.6 ± 1.0	0.4 ± 0.8
Median	0.0	0.0	0.0
[Min; Max]	[0; 1]	[0; 4]	[0; 4]
Type of FⅧ gene mutation [n (%)] [a]			
n	25	26	51
Not assessed	4 (16.0)	9 (34.6)	13 (25.5)
Not available	5 (20.0)	4 (15.4)	9 (17.6)
Not identified/assessed	5 (20.0)	3 (11.5)	8 (15.7)
Intron 22 inversion	6 (24.0)	5 (19.2)	11 (21.6)
Missense mutation	2 (8.0)	3 (11.5)	5 (9.8)
Large deletion	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Intron 1 inversion	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.0)
Mutation CAA → TAAC	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Splice site mutation	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Family history of hemophilia [n (%)]			
No	13 (52.0)	13 (50.0)	26 (51.0)
Yes	11 (44.0)	10 (38.5)	21 (41.2)
Unknown	1 (4.0)	3 (11.5)	4 (7.8)
Family history of inhibitor [n (%)]			
No	22 (88.0)	20 (76.9)	42 (82.4)
Yes	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Unknown	2 (8.0)	5 (19.2)	7 (13.7)
Subject history of inhibitor [n (%)]			
No	24 (96.0)	26 (100.0)	50 (98.0)
Unknown	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 2.7.6.6-5 ベースライン時の疾患特性（ITT／SAF）（続き）

	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
No. of bleeds in the last 12 months			
n	25	26	51
Mean ± SD	7.3 ± 12.0	8.5 ± 12.5	7.9 ± 12.1
Median	2.0	5.0	4.0
[Min; Max]	[0; 55]	[0; 49]	[0; 55]
No. of joint bleeds in the last 12 months			
n	25	26	51
Mean ± SD	2.4 ± 4.4	4.7 ± 7.5	3.6 ± 6.2
Median	0.0	1.5	0.0
[Min; Max]	[0; 15]	[0; 33]	[0; 33]
Target joints for bleeds [n (%)]			
No	20 (80.0)	17 (65.4)	37 (72.5)
Yes	5 (20.0)	9 (34.6)	14 (27.5)
Number of target joints [n (%)]			
0	20 (80.0)	17 (65.4)	37 (72.5)
1	5 (20.0)	4 (15.4)	9 (17.6)
2	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (5.9)
3	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.0)
4	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.0)
Number of target joints			
n	25	26	51
Mean ± SD	0.2 ± 0.4	0.7 ± 1.1	0.4 ± 0.9
Median	0.0	0.0	0.0
[Min; Max]	[0; 1]	[0; 4]	[0; 4]

FⅧ = Human factor Ⅷ, ITT = Intet-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

a: Percentages based on the number of subjects with available data.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/10

2.7.6.6.2.1.4 前治療及び併用薬

パート A では、既治療例のみを対象としたため、すべての被験者が登録前に抗出血薬を使用していた（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/15）。前治療として代用血液及び灌流液の投与を受けた 1 例を除いて、抗出血薬以外の前治療の報告はなかった。

試験開始前から継続して使用した併用薬、又は試験中に新たに使用を開始した併用薬は、被験者の 36／51 例（70.6%）で報告された。使用した被験者の割合が高いものから順に、鎮痛薬（22／51 例、43.1%）、全身性抗菌薬（18／51 例、35.3%）、止瀉薬、腸内抗炎症薬／抗菌薬（8／51 例、15.7%）、咳嗽及び感冒治療薬（8／51 例、15.7%）及び心臓用治療薬（8／51 例、15.7%）であった。なお、各薬剤には複数の Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類コードが適応されるため、同じ被験者で同じ薬剤が複数のカテゴリーに集計されている可能性がある。

パート A で 5 例（9.8%）以上の被験者に使用された併用薬を ATC 分類別に表 2.7.6.6-6に示した。

表 2.7.6.6-6 5 例以上に使用された併用薬（ITT／SAF）

ATC class Subclass (WHO-DD version 3q2005)	0 - <6 years (N = 25) n (%)	6 - 12 years (N = 26) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Any concomitant medication	**16 (64.0)**	**20 (76.9)**	**36 (70.6)**
Antiinfectives for systemic use	**12 (48.0)**	**11 (42.3)**	**23 (45.1)**
Antibacterials for systemic use	11 (44.0)	7 (26.9)	18 (35.3)
Vaccines	5 (20.0)	4 (15.4)	9 (17.6)
Nervous system	**10 (40.0)**	**12 (46.2)**	**22 (43.1)**
Analgesics	10 (40.0)	12 (46.2)	22 (43.1)
Alimentary tract and metabolism	**6 (24.0)**	**10 (38.5)**	**16 (31.4)**
Antidiarrhea, intestinal anti-inflammatory/ antiinfective agents	3 (12.0)	5 (19.2)	8 (15.7)
Laxatives	2 (8.0)	3 (11.5)	5 (9.8)
Respiratory system	**7 (28.0)**	**8 (30.8)**	**15 (29.4)**
Cough and cold preparations	2 (8.0)	6 (23.1)	8 (15.7)
Nasal preparations	4 (16.0)	1 (3.8)	5 (9.8)
Blood and blood forming organs	**2 (8.0)**	**7 (26.9)**	**9 (17.6)**
Antihaemorrhagics	2 (8.0)	4 (15.4)	6 (11.8)
Cardiovascular system	**5 (20.0)**	**4 (15.4)**	**9 (17.6)**
Cardiac therapy	5 (20.0)	3 (11.5)	8 (15.7)
Dermatologicals	**3 (12.0)**	**4 (15.4)**	**7 (13.7)**

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical, ITT = Intet-to-treat, SAF = Safety analysis set, WHO-DD = World Health Organization-Drug Dictionary

Note: Multiple ATC codes per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted in more than one category for the same subject. Sorted by frequencies in ATC classes in the total group.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/16

2.7.6.6.2.1.5 病歴及び外科治療歴

パート A では、51 例中 36 例（70.6%）〔6 歳未満群で 20／25 例（80.0%）、6～12 歳群で 16／26 例（61.5%）〕が 1 つ以上の病歴を有していた。報告された病歴を MedDRA の器官別大分類別、高位語別及び基本語別に 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.1/14 に示す。

3 例以上の被験者で報告された病歴は、PT で中心静脈カテーテル留置（11 例、21.6%）と喘息（4 例、7.8%）のみであった。6 歳未満群及び 6～12 歳群間で最も差が大きかった病歴は中心静脈カテーテル留置であり、6 歳未満群で 7／25 例（28.0%）、6～12 歳群で 4／26 例（15.4%）であった。

2.7.6.6.2.1.6 治験薬投与の遵守状況

2.7.6.6.2.1.6.1 コンプライアンス

6～12 歳群の 1 例（被験者 410010003）は 14 日間を超えて治療を中断した。本件は治験実施計画書からの重大な逸脱と判断され、本被験者は PPS から除外された（表 2.7.6.6-2）。この 1 例以外の被験者では、投与スケジュールからの重大な逸脱は認められなかった。

2.7.6.6.2.1.6.2 投薬状況

被験者ごとの曝露状況を表 2.7.6.6-7に示す。

パート A における試験期間は、被験者全体では 182.9±16.3 日（6 歳未満群：180.5±14.3 日、6～12 歳群：185.3±18.0 日）であり、この期間中の曝露日数の中央値は 73.0 日（78.0 日、64.0 日）であった。曝露日数が 50 日未満であった被験者は 1 例のみ（37.0 日、6 歳未満群）であった。被験者全体の累積曝露日数は 3,618 日（1,810 日、1,808 日）であった。

計画された投与スケジュールに従って定期補充療法を週 2 回又は週 3 回で投与した被験者は、いずれも 21／51 例（41.2%）であった。8／51 例（15.7%）は 1 日おきに定期補充療法を受け、1／51 例（2.0%）は血小板減少症のために規定外の追加投与を受けた。

パート A の試験期間における被験者ごとの総投与量の平均値は、6 歳未満群で 2,724.8±1,032.1IU/kg、6～12 歳群で 2,381.6±933.6IU/kg であった。被験者ごとの 1 回あたりの名目投与量は、6 歳未満群で 37.2±11.3IU/kg、6～12 歳群で 33.4±8.2IU/kg であった。なお、1 回の投与量は 25～50IU/kg の範囲内で治験責任（分担）医師が決定した。9 例の被験者では治験薬は中心静脈アクセスにより投与された。

表 2.7.6.6-7 投薬状況（SAF）

	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
Number of days in study			
Mean ± SD	180.5 ± 14.3	185.3 ± 18.0	182.9 ± 16.3
Median	182.0	183.6	182.0
[Min; Max]	[119; 194]	[113; 216]	[113; 216]
Exposure days in study			
Mean ± SD	72.4 ± 18.1	69.5 ± 15.2	70.9 ± 16.6
Median	78.0	64.0	73.0
[Min; Max]	[37; 103]	[51; 96]	[37; 103]
Sum	1,810	1,808	3,618
≥ 50 Exposure days [n (%)]			
No	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Yes	24 (96.0)	26 (100.0)	50 (98.0)
Frequency of prophylaxis at start of study [n (%)]			
Every other day	3 (12.0)	5 (19.2)	8 (15.7)
3x/week	13 (52.0)	8 (30.8)	21 (41.2)
2x/week	8 (32.0)	13 (50.0)	21 (41.2)
Other [a]	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 2.7.6.6-7 投薬状況（SAF）（続き）

	0 - <6 years (N = 25)	6 - 12 years (N = 26)	Total (N = 51)
Frequency of prophylaxis at end of study [n (%)]			
Every other day	3 (12.0)	5 (19.2)	8 (15.7)
3x/week	13 (52.0)	9 (34.6)	22 (43.1)
2x/week	8 (32.0)	12 (46.2)	20 (39.2)
Other	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Number of all injections [n]			
Mean ± SD	73.6 ± 19.2	70.3 ± 15.5	71.9 ± 17.3
Median	78.0	65.5	77.0
[Min; Max]	[37; 112]	[52; 98]	[37; 112]
Sum	1,840	1,829	3,669
Number of expected prophylaxis injections [b] [n]	24	26	50
Mean ± SD	70.7 ± 16.3	69.5 ± 17.1	70.1 ± 16.6
Median	78.0	67.8	77.6
[Min; Max]	[34; 94]	[51; 94]	[34; 94]
Actual number of prophylaxis injections [a] [n]			
Mean ± SD	70.8 ± 18.0	67.7 ± 15.9	69.2 ± 16.9
Median	77.0	59.5	73.0
[Min; Max]	[37; 100]	[48; 93]	[37; 100]
Sum	1,770	1,759	3,529
Total dose (IU) - all injections			
Mean ± SD	52304.0 ± 21923.8	81025.7 ± 43865.6	66946.4 ± 37457.8
Median	54000.0	61125.0	54550.0
[Min; Max]	[13500; 97500]	[31850; 184875]	[13500, 184875]
Sum	1307600.0	2106667.0	3414267.0
Total dose per kg [IU/kg] - all injections			
Mean ± SD	2724.8 ± 1032.1	2381.6 ± 933.6	2549.9 ± 988.5
Median	2602.3	1948.2	2242.8
[Min; Max]	[1147; 4506]	[1428; 4900]	[1147; 4900]
Dose per injection (IU/kg/injection [c])			
Mean ± SD	37.2 ± 11.3	33.4 ± 8.2	35.2 ± 9.9
Median	36.4	31.6	34.0
[Min; Max]	[21; 61]	[22; 50]	[21; 61]
Total dose per year [IU/kg/year] - all injections			
Mean ± SD	5499.1 ± 1996.2	4679.1 ± 1688.7	5081.1 ± 1873.5
Median	5127.5	4139.4	4551.0
[Min; Max]	[2217; 8964]	[2546; 9474]	[2217; 9474]

Max = Maximum, Min = Minimum, SAF = Safety analysis set, SD = Standard deviation

a: Additional injection out of schedule because of thrombocytopenia

b: Includes scheduled and unscheduled prophylaxis injections

c: All injections

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Tables 14.2/3～14.2/5

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

2.7.6.6.2.2.1 有効性主要評価項目

本試験の有効性主要評価項目は、定期補充療法の投与から 48 時間以内に発現した全出血（自然出血、外傷性出血、処置を必要としなかった出血及びその他の理由による投与）の推定年間出血率であった。

ITT における定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血状況を表 2.7.6.6-8に示す。

パート A の試験期間中に、定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血は、51 例中 23 例（45.1%）に合計 53 件報告された。各被験者に発現した定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血回数の中央値は 0.00 回（平均値：1.04±1.48 回）であった。また、推定年間出血率の中央値は、0.00 回/年（2.04±2.91 回/年）であった。

表 2.7.6.6-8に示すように、定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血が報告された被験者の割合、出血回数及び推定年間出血率は、いずれも 6～12 歳群と比べて 6 歳未満群でやや高かった。

表 2.7.6.6-8 定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血状況（ITT）

	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of total bleeds within 48 h per year			
Mean ± SD	2.23 ± 2.77	1.86 ± 3.08	2.04 ± 2.91
Median	1.88	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.97]	[0.00; 1.96]	[0.00; 3.95]
No. of total bleeds within 48 h			
Mean ± SD	1.12 ± 1.39	0.96 ± 1.59	1.04 ± 1.48
Median	1.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 2.00]	[0.00; 1.00]	[0.00; 2.00]
Sum	28.00	25.00	53.00
No. of subjects with ≥ 1 bleed within 48 h			
No [n (%)]	12 (48.0)	16 (61.5)	28 (54.9)
Yes [n (%)]	13 (52.0)	10 (38.5)	23 (45.1)

ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Total bleeds include spontaneous bleeds, trauma bleeds, untreated bleeds and injections with other reason. Bleeds within 48 h = bleeds within 48 hours of previous prophylaxis infusion.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

PPS における定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血状況は、ITT とほぼ同様であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/2）。

2.7.6.6.2.2.2 有効性副次評価項目

2.7.6.6.2.2.2.1 定期補充療法中の全出血の推定年間出血率

ITTにおける定期補充療法中の出血状況を表2.7.6.6-9に示す。

投与からの経過時間によらずパートAの試験期間中に合計97件の出血が報告され、少なくとも1件の出血が発現した被験者の割合は28／51例（54.9%）であった。全出血の推定年間出血率は3.75±4.98回/年（中央値：1.90回/年）であった。出血した被験者の割合及び出血回数の平均値及び中央値は、いずれも6歳未満群と比べて6～12歳群で低かった。

表2.7.6.6-9 定期補充療法中の出血状況（ITT）

	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of total bleeds [a] per year			
Mean ± SD	4.16 ± 5.02	3.37 ± 5.01	3.75 ± 4.98
Median	2.03	0.93	1.90
[Q1; Q3]	[0.00; 6.02]	[0.00; 5.77]	[0.00; 6.02]
No. of total bleeds [a]			
Mean ± SD	2.08 ± 2.50	1.73 ± 2.55	1.90± 2.51
Median	1.00	0.50	1.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.00]	[0.00; 3.00]	[0.00; 3.00]
Sum	52.00	45.00	97.00
No. of subjects with ≥ 1 bleed [n (%)]			
No [n (%)]	10 (40.0)	13 (50.0)	23 (45.1)
Yes [n (%)]	15 (60.0)	13 (50.0)	28 (54.9)

ITT = Intet-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: Sum of spontaneous bleeds, trauma bleeds, untreated bleeds and injections with other reason.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

2.7.6.6.2.2.2.2 大手術及び小手術時の止血管理

パートAの試験期間中に1例の被験者（被験者220030001、6歳）において1件の大手術が実施された。歯牙清掃中に抜歯が行われ、手術中の出血はなく、輸血の必要はなかった。手術当日、当該被験者に本剤を2回、合計2,500IU（108.7IU/kg）投与した〔朝（手術前）に1,000IU、夕方（手術後）に1,500IU〕。手術中の止血管理は「良好（good）」と評価された。手術時間は44分であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/7、Table 14.3.5/5）。大手術の詳細は5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.5/7及びTable 14.3.5/8に示す。

パートAの試験期間中に、小手術、小手術に対する本剤の投与及び輸血はいずれも報告されなかった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/8、Table 14.3.5/6、Table 14.3.5/9、Table 14.3.5/10）。

2.7.6.6.2.2.2.3 生体内回収率及びFⅧトラフ濃度

2.7.6.6.2.2.2.3.1 生体内回収率

両年齢群の本剤投与前後の血漿中FⅧ濃度及び生体内回収率を表2.7.6.6-10に示す。各被験者に本剤25～50IU/kgを投与し、本剤投与前及び本剤投与後20～30分に採血を行った。採血は各投与期間の開始時、期間中及び終了時（ベースライン来院時、1ヵ月目来院時、2ヵ月目来院時、及び6ヵ月目又は最終来院時）に実施した。生体内回収率の解析は、これら4回の評価時点の平均値についても行った。FⅧの生体内回収率の主要な解析集団はPPSとした（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/16）。ITTでの結果は5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/15に示す。

生体内回収率を評価したときの投与量は、ベースライン来院時では37.14±12.24IU/kg（6歳未満群：39.11±13.94IU/kg、6～12歳群：35.25±10.28IU/kg）、最終来院時では33.60±9.72IU/kg（35.77±10.49IU/kg、31.60±8.70IU/kg）であった。

投与前の血漿中FⅧ濃度に基づき、無効なデータを除外して4回すべての評価時点を対象として求めた生体内回収率は1.69±0.37kg/dL（中央値：1.73kg/dL）であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/16）。両年齢群の生体内回収率に意味のある差はなく、両年齢群の生体内回収率はすべての評価時点で同様であった。

投与前の血漿中FⅧ濃度（ベースライン来院時：0.75～7.84IU/dL、最終来院時：0.75～9.95IU/dL）、及び対応する投与後の血漿中FⅧ濃度（14.22～112.84IU/dL、16.04～123.01IU/dL）には、大きなばらつきがみられた。投与前の血漿中FⅧ濃度の中央値はベースライン来院時では0.75IU/dL、最終来院時では1.71IU/dLであり、投与後にそれぞれ61.72IU/dL及び58.63IU/dLに増加した。

表 2.7.6.6-10 血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（PPS）

	0 - <6 years N = 24			6 - 12 years N = 25			Total N = 49		
	Baseline	Final	All 4 visits	Baseline	Final	All 4 visits	Baseline	Final	All 4 visits
Pre-injection FⅧ level [IU/dL]									
n	24	23	-	25	25	-	49	48	-
Arithm. mean	1.60	1.87	-	1.20	2.89	-	1.39	2.40	-
Arithm. SD	1.61	1.53	-	1.00	2.48	-	1.34	2.12	-
Minimum	0.75	0.75	-	0.75	0.75	-	0.75	0.75	-
Q1	0.75	0.75	-	0.75	0.75	-	0.75	0.75	-
Median	0.75	0.75	-	0.75	2.37	-	0.75	1.71	-
Q3	1.84	2.38	-	0.75	4.76	-	1.64	3.57	-
Maximum	7.84	5.64	-	4.75	9.95	-	7.84	9.95	-
Post-injection FⅧ level [IU/dL]									
N	24	23	-	25	25	-	49	48	-
Arithm. mean	61.27	62.54	-	60.57	56.72	-	60.91	59.51	-
Arithm. SD	21.73	22.97	-	20.15	23.83	-	20.72	23.36	-
Minimum	24.31	22.65	-	14.22	16.04	-	14.22	16.04	-
Q1	43.98	42.60	-	46.88	40.58	-	45.17	41.59	-
Median	58.95	63.18	-	65.84	53.92	-	61.72	58.63	-
Q3	77.33	81.98	-	73.47	68.70	-	73.49	76.40	-
Maximum	112.84	101.11	-	99.26	123.01	-	112.84	123.01	-

表 2.7.6.6-10 血漿中FⅧ濃度（IU/dL）及び生体内回収率（kg/dL）（PPS）（続き）

	0 - <6 years N = 24			6 - 12 years N = 25			Total N = 49		
	Baseline	Final	All 4 visits	Baseline	Final	All 4 visits	Baseline	Final	All 4 visits
In vivo recovery [kg/dL]									
n	24	23	25	25	25	25	49	48	50
Mean	1.57	1.74	1.63	1.72	1.71	1.76	1.65	1.73	1.69
SD	0.46	0.56	0.31	0.49	0.61	0.42	0.48	0.58	0.37
Minimum	0.74	0.51	0.84	0.58	0.51	1.01	0.58	0.51	0.84
Q1	1.26	1.43	1.51	1.39	1.18	1.47	1.36	1.39	1.47
Median	1.64	1.82	1.62	1.73	1.80	1.80	1.69	1.81	1.73
Q3	1.88	2.02	1.77	1.97	2.11	1.90	1.95	2.03	1.89
Maximum	2.49	3.13	2.25	2.65	2.84	2.62	2.65	3.13	2.62

FⅧ = Human factor Ⅷ, PPS = Per protocol set, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Only valid *in vivo* recovery values and their associated FⅧ values included.

For values below LLOQ (lower limit of quantitation) (chromogenic assay: 1.5 IU/dL), 0.5 x LLOQ was used.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/16

2.7.6.6.2.2.2.3.2　　FⅧトラフ濃度

本剤投与からの経過時間別に、血漿中FⅧトラフ濃度の概要を表2.7.6.6-11に示す。

血漿中 FⅧトラフ濃度は、規定された各来院時に本剤投与前のすべての被験者を対象として評価した。検体採取は本剤の各投与から 48 時間以上経過した後に実施した。本剤の FⅧ濃度は中央測定にて合成基質法を用いて測定することとした。

本剤の各投与からの経過時間に依存して、血漿中 FⅧトラフ濃度の平均値は低下した（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/17）。本剤の各投与後 36～120 時間に測定値が得られた血漿中FⅧ濃度のみを評価対象とした。血漿中 FⅧトラフ濃度の評価時点は、本剤の各投与後 42～54 時間（14 例）及び 66～78 時間（16 例）であり、血漿中 FⅧトラフ濃度はそれぞれ 4.36±2.43IU/dL 及び 1.21±1.06IU/dL であった。また、血漿中 FⅧトラフ濃度の評価時点が本剤の各投与後 54～66 時間（5 例）及び 78～90 時間（4 例）であった被験者における血漿中 FⅧトラフ濃度はそれぞれ 2.42±1.19IU/dL 及び 1.78±1.23IU/dL であった。血漿中 FⅧトラフ濃度の評価時点が本剤の各投与後 90 時間以上（10 例）経過した時点であった被験者の血漿中 FⅧトラフ濃度は 1.84±1.72IU/dL であった。

表 2.7.6.6-11　ベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度（IU/dL）（ITT）

Time since previous BAY 81-8973 injection	0 - <6 years N = 24	6 - 12 years N = 26	Total N = 50
FⅧ trough level after 42 - 54 h			
n	7	7	14
Arithm. mean	3.10	5.61	4.36
Arithm. SD	1.82	2.40	2.43
Minimum	0.75	2.68	0.75
Q1	1.75	3.56	2.38
Median	2.38	5.17	4.57
Q3	4.76	6.90	5.64
Maximum	5.64	9.95	9.95
FⅧ trough level after 54 - 66 h			
N	4	1	5
Arithm. mean	2.22	3.20	2.42
Arithm. SD	1.27	-	1.19
Minimum	0.75	3.20	0.75
Q1	1.35	3.20	1.95
Median	2.15	3.20	2.34
Q3	3.09	3.20	3.20
Maximum	3.84	3.20	3.84

表 2.7.6.6-11 ベースライン以後の血漿中FⅧトラフ濃度（IU/dL）（ITT）（続き）

Time since previous BAY 81-8973 injection	0 - <6 years N = 24	6 - 12 years N = 26	Total N = 50
FⅧ trough level after 66 - 78 h			
n	6	10	16
Arithm. mean	0.75	1.49	1.21
Arithm. SD	0.00	1.28	1.06
Minimum	0.75	0.75	0.75
Q1	0.75	0.75	0.75
Median	0.75	0.75	0.75
Q3	0.75	1.89	1.21
Maximum	0.75	4.80	4.80
FⅧ trough level after 78 - 90 h			
N	1	3	4
Arithm. mean	0.75	2.12	1.78
Arithm. SD	-	1.26	1.23
Minimum	0.75	0.75	0.75
Q1	0.75	0.75	0.75
Median	0.75	2.37	1.56
Q3	0.75	3.23	2.80
Maximum	0.75	3.23	3.23
FⅧ trough level after ≥ 90 h			
n	6	4	10
Arithm. mean	1.44	2.44	1.84
Arithm. SD	1.17	2.42	1.72
Minimum	0.75	0.75	0.75
Q1	0.75	0.75	0.75
Median	0.75	1.57	0.75
Q3	2.03	4.13	2.38
Maximum	3.58	5.87	5.87

FⅧ = Human factor Ⅷ, ITT = Intent-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Only valid FⅧ values are included. For values below LLOQ, 0.5 x LLOQ was used.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/17

本剤投与からの経過時間別に、FⅧトラフ濃度の FⅧ濃度カテゴリー別の被験者の割合について表 2.7.6.6-12に示す。

FⅧトラフ濃度データのカテゴリー分析の結果、本剤の各投与後 42～54 時間において、2IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、6 歳未満群で 5／7 例（71.4%）、6～12 歳群で 7／7 例（100.0%）であった。また、3IU/dL 以上の FⅧ濃度を維持していた被験者の割合は、6 歳未満群で 3／7 例（42.9%）、6～12 歳群で 6／7 例（85.7%）であった。

表 2.7.6.6-12 ベースライン以後の FⅧトラフ濃度に関する FⅧ濃度カテゴリー別被験者の割合（ITT）

Time from last BAY 81-8973 dose	FⅧ trough level category	0 - <6 years N = 24 n (%)	6 - 12 years N = 26 n (%)	Total N = 50 n (%)
42 - 54 h	Total	7 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)
	< 1 IU/dL	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
	1 to < 2 IU/dL	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.1)
	2 to < 3 IU/dL	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (21.4)
	3 to < 5 IU/dL	2 (28.6)	2 (28.6)	4 (28.6)
	≥ 5 IU/dL	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (35.7)
54 - 66 h	Total	4 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)
	< 1 IU/dL	1 (25.5)	0 (0.0)	1 (20.0)
	1 to < 2 IU/dL	1 (25.5)	0 (0.0)	1 (20.0)
	2 to < 3 IU/dL	1 (25.5)	0 (0.0)	1 (20.0)
	3 to < 5 IU/dL	1 (25.5)	1 (100.0)	2 (40.0)
66 - 78 h	Total	6 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
	< 1 IU/dL	6 (100.0)	6 (60.0)	12 (75.0)
	1 to < 2 IU/dL	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (12.5)
	2 to < 3 IU/dL	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.3)
	3 to < 5 IU/dL	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (6.3)
78 - 90 h	Total	1 (100.0)	3 (100.0)	4 (100.0)
	< 1 IU/dL	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (50.0)
	2 to < 3 IU/dL	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (25.0)
	3 to < 5 IU/dL	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (25.0)
≥ 90 h	Total	6 (100.0)	4 (100.0)	10 (100.0)
	< 1 IU/dL	4 (66.7)	2 (50.0)	6 (60.0)
	2 to < 3 IU/dL	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (20.0)
	3 to < 5 IU/dL	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (10.0)
	≥ 5 IU/dL	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (10.0)

FⅧ = Human factor Ⅷ, ITT = Intent-to -treat

Note: Only valid FⅧ values included. For values below LLOQ, 0.5 x LLOQ was used.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/17

血漿中 FⅧトラフ濃度と推定年間出血率又は関節内出血の推定年間出血率に相関は認められなかった〔6 歳未満群：それぞれ r＝0.04 及び r＝0.10、6～12 歳群：それぞれ r＝－0.19 及び r＝－0.12（スピアマンの相関係数）、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/22〕。

2.7.6.6.2.2.3　その他の有効性評価項目

2.7.6.6.2.2.3.1　出血に関連するその他の有効性評価項目

定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血状況を出血の種類別に表 2.7.6.6-13に示す。

定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血 53 件中 32 件（60.4%）が外傷性出血であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1）。また、関節内出血の出血回数は 6 歳未満群と比べて 6～12 歳群で約 2 倍多かった（6 歳未満群：6 件、6～12 歳群：11 件）。全体として、パート A における約 6 ヵ月間の観察期間中、28／51 例（54.9%）の被験者では定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血は発現しなかった（表 2.7.6.6-8）。

定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した自然出血及び関節内出血に基づく、推定年間出血率の平均値及び中央値は、両年齢群とも 1 回/年未満であった。また、外傷性出血の定期補充療法の各投与後 48 時間以内の推定年間出血率は、両年齢群とも 1.5 回/年未満であった。

表 2.7.6.6-13 出血の種類別の定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血状況（ITT）

	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of joint bleeds within 48 h per year			
Mean ± SD	0.47 ± 1.03	0.83 ± 1.68	0.65 ± 1.40
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
No. of joint bleeds within 48 h			
Mean ± SD	0.24 ± 0.52	0.42 ± 0.86	0.33 ± 0.71
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
Sum	6.00	11.00	17.00
No. of spontaneous bleeds within 48 h per year			
Mean ± SD	0.55 ± 1.46	0.16 ± 0.79	0.35 ± 1.17
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
No. of spontaneous bleeds within 48 h			
Mean ± SD	0.28 ± 0.74	0.08 ± 0.39	0.18 ± 0.59
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
Sum	7.00	2.00	9.00
No. of trauma bleeds within 48 h per year			
Mean ± SD	1.43 ± 2.41	1.04 ± 2.13	1.24 ± 2.26
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 2.03]	[0.00; 1.90]	[0.00; 1.94]
No. of trauma bleeds within 48 h			
Mean ± SD	0.72 ± 1.21	0.54 ± 1.10	0.63 ± 1.15
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.00]	[0.00; 1.00]	[0.00; 1.00]
Sum	18.00	14.00	32.00

ITT = Intet-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

Note: Bleeds within 48 h = bleeds within 48 hours of previous prophylaxis infusion

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

定期補充療法の各投与後 48 時間以内に自然出血及び関節内出血が発現しなかった被験者数を表 2.7.6.6-14に示す。自然出血が発現しなかった被験者は 46／51 例（90.2%）、関節内出血が発現しなかった被験者は 40／51 例（78.4%）であった。関節内出血では年齢群間の差は認められなかった。定期補充療法の各投与後 48 時間以内に自然出血が発現した被験者は、6～12 歳群では 1 例（被験者 390010001）のみであった（Listing 16.2.6/2）。

表 2.7.6.6-14　定期補充療法の各投与後 48 時間以内の自然出血及び関節内出血

		0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of subjects with at least 1 spontaneous bleed				
No	[n (%)]	21 (84.0)	25 (96.2)	46 (90.2)
Yes	[n (%)]	4 (16.0)	1 (3.8)	5 (9.8)
No. of subjects with at least 1 joint bleed				
No	[n (%)]	20 (80.0)	20 (76.9)	40 (78.4)
Yes	[n (%)]	5 (20.0)	6 (23.1)	11 (21.6)

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 16.1.9.1/1

投与からの経過時間によらずパート A の試験期間中に報告された出血 97 件のうち外傷性出血は 59 件（60.8%）であった。その推定年間出血率は 2.30±3.98 回/年（中央値：0.00 回/年）であり、全出血の推定年間出血率と同様、6 歳未満群と比べて 6～12 歳群で低かった（6 歳未満群：2.89±4.06 回/年、6～12 歳群：1.72±3.90 回/年）。一方、両年齢群とも外傷性出血の推定年間出血率の中央値は 0.00 回/年であった。

報告された出血 97 件のうち自然出血は 20 件（20.6%）であった。その推定年間出血率は 0.78±2.12 回/年（中央値：0.00 回/年）であり、6 歳未満群で 0.63±1.49 回/年、6～12 歳群で 0.92±2.61 回/年（いずれも 0.00 回/年）であった。

報告された出血 97 件のうち 16 件（16.5%）の出血に対しては通常の定期補充療法の他に本剤の投与を必要とせず、これらは「処置を必要としなかった出血」であった。また、別の 2 件の出血は「その他の理由による投与」であった。これらの出血について自然出血又は外傷性出血を区別する情報は得られていない。

報告された出血 97 件のうち関節内出血は 32 件（33.0%）であった。その推定年間出血率は 1.24±2.74 回/年（中央値：0.00 回/年）であり、6 歳未満群と比べて 6～12 歳群で高かった（6 歳未満群：0.79±1.40 回/年、6～12 歳群：1.68±3.57 回/年）。一方、両年齢群共に関節内出血の推定年間出血率の中央値は 0.00 回/年であった。標的関節のある被験者は 7 例であり、この 7 例すべてでパート A の試験期間中に関節内出血が報告された。これら 7 例では、標的関節内で関節内出血が発現した割合は 54.76±45.86%であった。

表 2.7.6.6-15 出血の要約（ITT）

	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of joint bleeds per year			
Mean ± SD	0.79 ± 1.40	1.68 ± 3.57	1.24 ± 2.74
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.88]	[0.00; 2.05]	[0.00; 2.01]
No. of joint bleeds			
Mean ± SD	0.40 ± 0.71	0.85 ± 1.80	0.63 ± 1.39
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 1.00]	[0.00; 1.00]	[0.00; 1.00]
Sum	10.00	22.00	32.00
Percentage of target joint bleeds [b]			
n	3	4	7
Mean ± SD	66.67 ± 57.74	45.83 ± 41.67	54.76 ± 45.86
Median	100.00	41.67	50.00
[Q1; Q3]	[0.00; 100.00]	[16.67; 75.00]	[0.00; 100.00]
No. of spontaneous bleeds per year			
Mean ± SD	0.63 ± 1.49	0.92 ± 2.61	0.78 ± 2.12
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
No. of spontaneous bleeds			
Mean ± SD	0.32 ± 0.75	0.46 ± 1.30	0.39 ± 1.06
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
Sum	8.00	12.00	20.00
No. of trauma bleeds per year			
Mean ± SD	2.89 ± 4.06	1.72 ± 3.90	2.30 ± 3.98
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 5.65]	[0.00; 1.93]	[0.00; 3.87]
No. of trauma bleeds			
Mean ± SD	1.44 ± 2.00	0.88 ± 1.99	1.16 ± 1.99
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 3.00]	[0.00; 1.00]	[0.00; 2.00]
Sum	36.00	23.00	59.00

表 2.7.6.6-15 出血の要約（ITT）（続き）

	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
No. of untreated Bleeds			
Mean ± SD	0.32 ± 1.22	0.31 ± 1.05	0.31 ± 1.12
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
Sum	8.00	8.00	16.00
No. of infusions with other reason			
Mean ± SD	0.00 ± 0.00	0.08 ± 0.39	0.04 ± 0.28
Median	0.00	0.00	0.00
[Q1; Q3]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]	[0.00; 0.00]
Sum	0.00	2.00	2.00

ITT = Intet-to-treat, Q1 = 25% quartile, Q3 = 75% quartile, SD = Standard deviation

a: Sum of spontaneous bleeds, trauma bleeds, untreated bleeds and injections with other reason.

b: Only subjects with target joints who experienced any joint bleeds.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/1

2.7.6.6.2.2.3.2 出血に対する治療

出血治療のための本剤の使用状況を表 2.7.6.6-16に示す。

本剤の投与は、97 件の出血に対し合計 134 回行われた（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9）。6 歳未満群では 52 件の出血に対し 70 回、6～12 歳群では 45 件の出血に対し 64 回、本剤が投与された。

初回投与理由が報告された 81 件の出血のうち、初回投与理由が外傷性出血の治療であった出血は 59 件（72.8%）、自然出血の治療であった出血は 20 件（24.7%）であった。

報告された出血 97 件の出血 1 件あたりの投与回数の中央値は 1.0 回であり、投与回数の範囲は 0～9 回であった。また、報告された出血 97 件のうち、16 件（16.5%）の出血は本剤の追加投与を行うことなく回復した。また、87 件（89.7%）は 2 回以下の本剤投与で良好に止血され、止血に 3 回以上の本剤投与を要した出血は 10 件（10.3%）であった。

定期補充療法の各投与から出血までの日数の中央値は、自然出血では 2.31 日（範囲：0.1～7.4 日）、外傷性出血では 1.92 日（0.0～6.5 日）であった。

6～12 歳群と比べて 6 歳未満群で外傷性出血の割合が高かったこと、及び定期補充療法の投与と自然出血の間隔が短かったことを除き、両年齢群の出血治療に差異はなかった。

表 2.7.6.6-16 出血に対する治療（ITT）

	0 - <6 years N = 52	6 - 12 years N = 45	Total N = 97
Reason for first injection [n (%)]			
n	44	37	81
Spontaneous bleed -1st injection	8 (18.2)	12 (32.4)	20 (24.7)
Trauma bleed -1st injection	36 (81.8)	23 (62.2)	59 (72.8)
Other	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (2.5)
No. of injections per bleed			
n	52	45	97
Mean ± SD	1.3 ± 1.8	1.4 ± 1.7	1.4 ± 1.7
Median	1.0	1.0	1.0
[Min; Max]	[0; 9]	[0; 8]	[0; 9]
Sum	70.0	64.0	134.0
No. of bleeds by number of injections [n (%)]			
n	52	45	97
Not treated	8 (15.4)	8 (17.8)	16 (16.5)
1 injection	37 (71.2)	28 (62.2)	65 (67.0)
2 injections	3 (5.8)	3 (6.7)	6 (6.2)
3 injections	1 (1.9)	2 (4.4)	3 (3.1)
> 3 injections	3 (5.8)	4 (8.9)	7 (7.2)
Time from previous prophylaxis injection to bleed [days]			
n	52	45	97
Mean ± SD	1.94 ± 1.33	2.06 ± 1.38	2.00 ± 1.35
Median	1.92	1.89	1.92
[Min; Max]	[0.1; 6.5]	[0.0; 7.4]	[0.0; 7.4]
Time from previous prophylaxis injection to spontaneous bleed [days]			
n	8	12	20
Mean ± SD	1.31 ± 0.82	3.08 ± 1.58	2.37 ± 1.58
Median	1.18	2.76	2.31
[Min; Max]	[0.1; 3.0]	[1.2; 7.4]	[0.1; 7.4]
Time from previous prophylaxis injection to trauma bleed [days]			
n	36	23	59
Mean ± SD	1.99 ± 1.40	1.93 ± 1.15	1.97 ± 1.30
Median	1.98	1.88	1.92
[Min; Max]	[0.1; 6.5]	[0.0; 3.6]	[0.0; 6.5]

ITT = Intet-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.3 A51496/ Table 14.2/9

出血治療までの時間と出血の特徴の相関を解析した。6～12 歳群では、出血治療のための投与回数と出血の程度に弱い相関が認められた（6 歳未満群：r＝0.25、6～12 歳群：r＝0.52、5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/21）（r はスピアマンの相関係数）。

出血治療までの時間と出血の程度（6 歳未満群：r＝－0.14、6～12 歳群：r＝0.24）及び初回投与量（r＝－0.03、r＝0.22）には一貫した相関は認められなかった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/21）。

2.7.6.6.2.2.3.3　出血の特徴

ITT における出血の特徴について表 2.7.6.6-17に示す。

治療した出血は合計 81 件であり、このうち 59 件（72.8%）が外傷性出血であった。

出血部位別では、報告された出血（治療の有無を問わない）97 件[e]のうち、約半数は皮膚／粘膜（45 件、46.4%）であり、次いで関節内（32 件、33.0%）、筋肉内（9 件、9.3%）であった。内出血は 2 件（2.1%）報告され、11 件（11.3%）の出血部位は報告されなかった。

程度別では、出血の程度が報告された 97 件のうち、重度の出血は 3 件（3.1%）であり、その他の出血は軽度（50 件、51.5%）又は中等度（44 件、45.4%）であった。

関節内出血 37 件[f]のうち、12 件（32.4%）は足首に発現し、つま先、肘及び膝の出血の割合は 13.5～18.9%の範囲であった。

両年齢群の出血の特徴にいくつかの違いが認められた。6～12 歳群と比べて 6 歳未満群では、外傷性出血の割合が高かった〔6 歳未満群：36／44 件（81.8%）、6～12 歳群：23／37 件（62.2%）〕。また、出血部位別では、6～12 歳群と比べて 6 歳未満群で皮膚／粘膜の出血の割合が高く〔28／52 件（53.8%）、17／45 件（37.8%）〕、関節内出血の割合が低かった〔10／52 件（19.2%）、22／45 件（48.9%）〕。程度別では、出血の程度が軽度である出血の割合が 6～12 歳群と比べて 6 歳未満群で高かった〔33／52 件（63.5%）、17／45 件（37.8%）〕。

---

[e] 同時に複数部位で出血が発現した場合は、全出血の出血回数は 1 件とし、部位別の出血回数は各部位でそれぞれ 1 件として集計した。

[f] 関節内出血が同時に複数部位で発現した場合は、関節内出血の出血回数は 1 件とし、部位別の出血回数は各部位でそれぞれ 1 件として集計した。

表 2.7.6.6-17 出血の特徴（ITT）

	0 - <6 years N = 52	6 - 12 years N = 45	Total N = 97
Reason for 1st injection			
n (%) [a]	44 (100.0)	37 (100.0)	81 (100.0)
Trauma bleed	36 (81.8)	23 (62.2)	59 (72.8)
Spontaneous bleed	8 (18.2)	12 (32.4)	20 (24.7)
Other	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (2.5)
Bleeding type [b] [n (%)]			
n	52	45	97
Skin/mucosa	28 (53.8)	17 (37.8)	45 (46.4)
Joint	10 (19.2)	22 (48.9)	32 (33.0)
Number of joint bleeds (%) [c]	11 (100.0)	26 (100.0)	37 (100.0)
Ankle	5 (45.5)	7 (26.9)	12 (32.4)
Knee	2 (18.2)	5 (19.2)	7 (18.9)
Elbow	0 (0.0)	6 (23.1)	6 (16.2)
Toe	2 (18.2)	3 (11.5)	5 (13.5)
Wrist, shoulder, hand, finger, other	2 (18.2)	5 (19.2)	7 (18.9)
Muscle	5 (9.6)	4 (8.9)	9 (9.3)
Internal	1 (1.9)	1 (2.2)	2 (2.1)
Other	9 (17.3)	2 (4.4)	11 (11.3)
Bleeding severity [n (%)]			
n	52	45	97
Mild	33 (63.5)	17 (37.8)	50 (51.5)
Moderate	17 (32.7)	27 (60.0)	44 (45.4)
Severe	2 (3.8)	1 (2.2)	3 (3.1)

ITT = Intet-to-treat

a: Numbers based on “reason for 1st injection”. Only bleeds treated with BAY 81-8973.

b: Bleeds can have more than one type.

c: Joint bleeds can occur in more than 1 site.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9, Table 14.2/12

2.7.6.6.2.2.3.4 出血時の治療効果に対する被験者の評価

出血に対する治療効果の被験者又は介護人による評価結果を表 2.7.6.6-18に示す。

出血に対する治療効果の評価を各被験者又は介護人に確認し、合計 97 件の出血のうち 81 件について評価が得られた。出血に対する効果が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であったのは 73／81 件（90.1%）〔6 歳未満群：43／44 件（97.7%）、6～12 歳群：30／37 件（81.1%）〕、出血に対する効果が「不十分（poor）」であったのは 1 件（1.2%）のみであった。

表 2.7.6.6-18 出血に対する治療効果（ITT）

	0 - <6 years N = 52	6 - 12 years N = 45	Total N = 97
Response to treatment [n (%)]			
Missing	8	8	16
n	44 (100.0)	37 (100.0)	81 (100.0)
Excellent	20 (45.5)	12 (32.4)	32 (39.5)
Good	23 (52.3)	18 (48.6)	41 (50.6)
Moderate	0 (0.0)	7 (18.9)	7 (8.6)
Poor	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.2)

ITT = Intet-to-treat

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/9

2.7.6.6.2.2.3.5 医療資源の利用

医療資源の利用については質問表を用いて評価し、医療従事者への訪問回数、訪問の理由、及びパート A の試験期間（約 6 ヵ月）中の医療機関への訪問回数を調査した（5.3.5.2.3 A51496/Tables 14.2/18～14.2/20）。

本試験で規定された来院を除く医療従事者への訪問回数（最大）は、血液専門医 3 回、家庭医 5 回及び看護師 3 回であった。これらの訪問の主な理由は血液及び尿検査であった。2 例に X 線又は CT スキャンが実施され、1 例に MRI が実施された。パート A の試験期間中に医療機関を訪問した被験者は 20／51 例（39.2%）であり、入院期間は 1.6±4.0 泊（範囲：0～21 泊）であった。また、試験期間中に学校を欠席した被験者は 19 例であり、欠席期間は 2.6±6.4 日（0～31 日）であった。

表 2.7.6.6-19 医療資源の利用に関する質問表（ITT）

Type of visits/tests	Number of visits, tests or days/6 months	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
Hematologist				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.4 ± 0.6	0.8 ± 1.2	0.6 ± 1.0
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 2]	[0; 3]	[0; 3]
Family physician				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.8 ± 1.3	0.6 ± 0.6	0.7 ± 1.0
	Median	0.0	1.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 5]	[0; 2]	[0; 5]
Nurse				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.7
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 3]	[0; 1]	[0; 3]

表 2.7.6.6-19 医療資源の利用に関する質問表（ITT）（続き）

Type of visits/tests	Number of visits, tests or days/6 months	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
Other				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 1]	[0; 2]	[0; 2]
Blood test				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.7 ± 1.3	0.5 ± 0.9	0.6 ± 1.1
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 5]	[0; 3]	[0; 5]
Urine test				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 2]	[0; 2]	[0; 2]
X-ray				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 2]	[0; 2]	[0; 2]
MRI				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 0]	[0; 1]	[0; 1]
CT scan				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.3
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 1]	[0; 2]	[0; 2]
Any hospital visit				
	n	25	26	51
	yes	10 (40.0)	10 (38.5)	20 (39.2)
	no	15 (60.0)	16 (61.5)	31 (60.8)
Number of nights in hospital				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.6 ± 1.2	2.7 ± 5.3	1.6 ± 4.0
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 4]	[0; 21]	[0; 21]
Any missed school?				
	n	25	26	51
	yes	8 (32.0)	11 (42.3)	19 (37.3)
	no	17 (68.0)	15 (57.7)	32 (62.7)

表 2.7.6.6-19 医療資源の利用に関する質問表（ITT）（続き）

Type of visits/tests	Number of visits, tests or days/6 months	0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
Number of days missed school				
	n	25	26	51
	Mean ± SD	0.9 ± 1.9	4.3 ± 8.5	2.6 ± 6.4
	Median	0.0	0.0	0.0
	[Min; Max]	[0; 8]	[0; 31]	[0; 31]

CT = Computed tomograhy, ITT = Intet-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, MRI = Magnetic resonance imaging, SD = Standard deviation

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Tables 14.2/18～14.2/20

2.7.6.6.2.2.4 部分集団における解析

主要評価項目（定期補充療法の各投与後 48 時間以内に発現した全出血の推定年間出血率）の部分集団解析結果を 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/13 に、副次評価項目（定期補充療法中の全出血の推定年間出血率）の部分集団解析結果を 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/14 に示す。

推定年間出血率は、定期補充療法の投与が試験終了時に週 2 回超の被験者で 3.57±4.93 回/年（中央値：1.97 回/年）、週 2 回以下の被験者では 4.01±5.16 回/年（1.86 回/年）であった。

推定年間出血率は、定期補充療法の 1 回あたりの平均投与量が 34IU/kg 未満の被験者では 4.70±5.02 回/年、34IU/kg 以上の被験者では 2.85±4.87 回/年であった。定期補充療法の 1 週あたりの平均投与量が 87IU/kg/week 未満の被験者では 4.60±4.94 回/年、87IU/kg/week 以上の被験者では 2.88±4.97 回/年であった。

過去 12 ヵ月間の出血回数が 4 回超の被験者（5.78±6.02 回/年）は、4 回以下の被験者（1.81±2.60 回/年）と比べてパート A の試験期間中でも推定年間出血率が高かった。この差は 6～12 歳群よりも 6 歳未満群で大きかった。

表 2.7.6.6-20 全出血の推定年間出血率の部分集団解析（ITT）

Stratification factor / subgroup		0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
Prophylaxis treatment regimen				
≤ 2x/week	n	9	12	21
	Mean ± SD	4.18 ± 5.54	3.89 ± 5.11	4.01 ± 5.16
	Median	0.00	1.88	1.86
	[Min; Max]	[0.0; 13.5]	[0.0; 14.1]	[0.0; 14.1]
> 2x/week	n	16	14	30
	Mean ± SD	4.15 ± 4.89	2.92 ± 5.07	3.57 ± 4.93
	Median	2.95	0.00	1.97
	[Min; Max]	[0.0; 18.1]	[0.0; 17.7]	[0.0; 18.1]

表 2.7.6.6-20 全出血の推定年間出血率の部分集団解析（ITT）（続き）

Stratification factor / subgroup		0 - <6 years N = 25	6 - 12 years N = 26	Total N = 51
Average prophylaxis dose per kg				
< 34 IU/kg	n	15	10	25
	Mean ± SD	5.49 ± 5.19	3.51 ± 4.74	4.70 ± 5.02
	Median	5.83	1.90	3.87
	[Min; Max]	[0.0; 18.1]	[0.0; 14.1]	[0.0; 18.1]
≥ 34 IU/kg	n	10	16	26
	Mean ± SD	2.15 ± 4.22	3.28 ± 5.32	2.85 ± 4.87
	Median	0.00	0.00	0.00
	[Min; Max]	[0.0; 13.5]	[0.0; 17.7]	[0.0; 17.7]
Average prophylaxis dose per week				
< 87 IU/kg/week	n	15	11	26
	Mean ± SD	5.63 ± 5.06	3.20 ± 4.62	4.60 ± 4.94
	Median	5.83	1.86	3.01
	[Min; Max]	[0.0; 18.1]	[0.0; 14.1]	[0.0; 18.1]
≥ 87 IU/kg/week	n	10	15	25
	Mean ± SD	1.95 ± 4.28	3.49 ± 5.43	2.88 ± 4.97
	Median	0.00	0.00	0.00
	[Min; Max]	[0.0; 13.5]	[0.0; 17.7]	[0.0; 17.7]
Number of bleeds in the previous year				
≤ 4	n	15	11	26
	Mean ± SD	1.69 ± 2.52	1.98 ± 2.82	1.81 ± 2.60
	Median	0.00	0.00	0.00
	[Min; Max]	[0.0; 7.5]	[0.0; 8.1]	[0.0; 8.1]
> 4	n	10	15	25
	Mean ± SD	7.86 ± 5.65	4.39 ± 6.04	5.78 ± 6.02
	Median	6.00	1.90	3.95
	[Min; Max]	[0.0; 18.1]	[0.0; 17.7]	[0.0; 18.1]

ITT = Intet-to-treat, Max = Maximum, Min = Minimum, SD = Standard deviation

Note: Total bleeds include spontaneous, trauma, untreated and injections with other reason.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.2/14

2.7.6.6.2.2.5 試験 13400 パート B 及び継続投与期間

参照項目：5.3.5.2.5

試験 13400 パート B 及び継続投与期間は進行中である（2.7.3.1.2）。

進行中のパート B に登録された未治療例に対する有効性の中間解析の暫定データを本申請で提示する。引用した表及びリストは 5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy に示す。安全性解析対象集団（SAF）で発現した出血の要約及び疾患特性を表 2.7.6.6-21に示す。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、9 例の未治療例に本剤を 15～50IU/kg の用量で週 1 回以上が投与された（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.1/2）。なお、本剤の最小バイアル単位である 250IU の週 1 回投与から開始することも可能とした。また、数回の出血時治療の後に定期補充療

法を始めることも可能とした。これらの被験者のうち 3 例はパート B を終了し、継続投与期間に移行している（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Listing 1.2/9）。

表 2.7.6.6-21 出血の要約及び疾患特性（試験 13400 パート B、SAF）

	PUP N = 9
Number of bleeds in previous 12 months	
N	8
Mean ± SD	1.50 ± 2.33
Median	1.00
[Min; Max]	[0.0; 7.0]
Number of joint bleeds in previous 12 months	
N	8
Mean ± SD	0.00 ± 0.00
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 0.0]
Number of all bleeds per year	
N	9
Mean ± SD	2.07 ± 2.76
Median	0.68
[Min; Max]	[0.0; 8.1]
Number of spontaneous bleeds per year	
N	9
Mean ± SD	0.72 ± 1.85
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 5.6]
Number of trauma bleeds per year	
N	9
Mean ± SD	1.18 ± 1.53
Median	0.68
[Min; Max]	[0.0; 4.2]
Number of joint bleeds per year	
N	9
Mean ± SD	0.21 ± 0.62
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 1.9]
Number of total bleeds within 48 hrs per year	
N	9
Mean ± SD	0.24 ± 0.48
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 1.2]
Number of joint bleeds within 48 hrs per year	
N	9
Mean ± SD	0.07 ± 0.21
Median	0.00
[Min; Max]	[0.0; 0.6]

Min = minimum, Max = maximum, N = number of patients, PUP = Previously untreated patient, SD= standard deviation

Source:5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.1/6, Table 1.2/1

出血時補充療法と定期補充療法を合わせた場合の推定年間出血率は 2.07±2.76 回/年（中央値：0.68 回/年）であった（表 2.7.6.6-21）。本剤での未治療例の曝露日数は 63.4±79.3 日

（37.0 日）、定期補充療法の被験者ごとの 1 回あたりの投与量は 33.4±11.1IU/kg（31.2IU/kg）であった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/2、Table 1.2/4）。

未治療例で合計 22 件の出血が報告され、そのうち 2 例は処置を必要としない出血であった。残りの 20 件の出血の初回投与の理由は、外傷性出血 10／20 件（50.0%）及び自然出血 10／20 件（50.0%）であった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/6）。出血の程度は、軽度が 7／22 件（31.8%）、中等度が 15／22 件（68.2%）であった。22 回の出血に対して本剤は 33 回投与された（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/5）。1 件の出血に対する本剤の投与回数は 1.5±1.1 回（中央値：1.0 回）であり、出血の 81.8%（18／22 件）が本剤の 2 回以下の投与により止血に至った（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/6）。出血時治療における被験者ごとの 1 回あたりの投与量は 37.4±12.55IU/kg（39.5IU/kg）あった（5.3.5.2.5 13400_Interim efficacy/Table 1.2/5）。

これらのデータから未治療例で既治療例と同様の有効性が示唆されたが、これらは暫定データであり、慎重に解釈されるべきである。

2.7.6.6.2.3 安全性の結果

2.7.6.6.2.3.1 有害事象の要約

本剤の初回投与以降、最終投与後 3 日以内に発現した有害事象を治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。

パート A の試験期間中に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.6-22に示す。

TEAE は 51 例中 35 例（68.6%）に発現した。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者は 1 例のみであった。パート A の試験期間中に重篤な TEAE は 5 例に発現したが、死亡例は認められなかった。TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者は 1 例であった。

治験薬投与下ではない有害事象は、スクリーニング時に 51 例中 16 例（31.4%）に認められた（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/3）。投与前に発現した有害事象のうち 5 件は重篤と判断された。

表 2.7.6.6-22 TEAE の要約（SAF）

Number of subjects with at least one adverse event	0 - <6 years (N = 25) n (%)	6 - 12 years (N = 26) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Any adverse event	16 (64.0)	19 (73.1)	35 (68.6)
Any drug-related AE	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
Any AE related to protocol procedures	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (2.0)
Maximum intensity: mild	11 (44.0)	7 (26.9)	18 (35.3)
moderate	5 (20.0)	10 (38.5)	15 (29.4)
severe	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.9)
Any SAE	0 (0.0)	5 (19.2)	5 (9.8)
Any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AE-related death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuation due to AE	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

AE = Adverse event, SAE = Serious adverse event, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/2

2.7.6.6.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.7.6.6.2.3.2.1 TEAE

パート A の試験期間中に比較的よくみられた TEAE（MedDRA 器官別大分類で 3 例以上、基本語で 2 例以上）を表 2.7.6.6-23に示す。

約 6 ヵ月の投与期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者は 51 例中 35 例（68.6%）であった。最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（26 例、51.0%）であり、主な事象はウイルス感染（5 例、9.8%）、鼻咽頭炎（4 例、7.8%）であった。その他の器官別大分類で 10%を超える被験者に認められたものは「胃腸障害」（13 例、25.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（11 例、21.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10 例、19.6%）、「傷害、中毒および処置合併症」（8 例、15.7%）及び「神経系障害」（7 例、13.7%）であった。歯牙清掃及び抜歯を含む「外科および内科処置」（3 例、11.5%）は、6～12 歳群の被験者のみに認められた。

表 2.7.6.6-23 比較的よくみられた TEAE（器官別大分類で 3 例以上、基本語で 2 例以上、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		0 - <6 years (N = 25) n (%)	6 - 12 years (N = 26) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Any adverse event		16 (64.0)	19 (73.1)	35 (68.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (52.0)	13 (50.0)	26 (51.0)
Viral infection	ウイルス感染	3 (12.0)	2 (7.7)	5 (9.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (8.0)	2 (7.7)	4 (7.8)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Rhinitis	鼻炎	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (20.0)	8 (30.8)	13 (25.5)
Diarrhoea	下痢	2 (8.0)	1 (3.8)	3 (5.9)
Vomiting	嘔吐	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (20.0)	5 (19.2)	10 (19.6)
Cough	咳嗽	2 (8.0)	4 (15.4)	6 (11.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.9)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (20.0)	6 (23.1)	11 (21.6)
Pyrexia	発熱	5 (20.0)	2 (7.7)	7 (13.7)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (20.0)	3 (11.5)	8 (15.7)
Contusion	挫傷	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (8.0)	5 (19.2)	7 (13.7)
Headache	頭痛	2 (8.0)	4 (15.4)	6 (11.8)

表 2.7.6.6-23 比較的よくみられた TEAE（器官別大分類で 3 例以上、基本語で 2 例以上、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		0 - <6 years (N = 25) n (%)	6 - 12 years (N = 26) n (%)	Total (N = 51) n (%)
Eye disorders	眼障害	2 (8.0)	3 (11.5)	5 (9.8)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	2 (7.7)	3 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (12.0)	2 (7.7)	5 (9.8)
Pruritus	そう痒症	3 (12.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
Rash	発疹	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.9)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0 (0.0)	3 (11.5)	3 (5.9)
Tooth extraction	抜歯	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (3.9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, TEAE = Treatment-emergent adverse event

Note: Cut-off: ≥ 5.9% (3 subjects) for primary system organ class; ≥ 3.9% (2 subjects) for preferred terms.

AEs are sorted by frequency in the total group.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.1/4

2.7.6.6.2.3.2.2　　治験薬と関連のあるTEAE

パートAの試験期間中に認められたすべてのTEAE及び治験薬と関連のあるTEAEを、器官別大分類及び基本語別に表2.7.6.6.a-1（付録）に示す。

治験薬と関連のあるTEAEは6歳未満群の1例（そう痒症）に認められた。

被験者 820020005：5歳男児で、本剤投与開始後約 5 日目に軽度のそう痒症（報告書の記載：そう痒症）が発現した。本事象は1日以内に消失した。

2.7.6.6.2.3.2.3　　重症度別のTEAE

重症度別のTEAEを表2.7.6.6.a-2（付録）に示す。

ほとんどのTEAEの重症度は軽度又は中等度であった。高度のTEAEは6～12歳群で2件（胃腸炎1件、貧血1件）報告され、そのうち1件（胃腸炎）は重篤なTEAEであった。

2.7.6.6.2.3.3　　死亡

パートAの試験期間を通して、死亡例は認められなかった。

2.7.6.6.2.3.4　　重篤な有害事象

パートAの試験期間中に重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表2.7.6.6-24に示す。

表 2.7.6.6-24 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧（SAF）

SID	Age (years)	Preferred term (MedDRA v.15.1)		Severity	Treatment-emergent?	Drug-related?	Outcome
220020002	4	Device malfunction	医療機器機能不良	-	no	no	recovered/resolved
350010002	4	Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	moderate	no	no	recovered/resolved
410020002	4	Haemarthrosis	出血性関節症	mild	no	no	recovered/resolved
180030002	10	Mental status changes	精神状態変化	mild	no	no	recovered/resolved
570010002	6	Haemarthrosis	出血性関節症	mild	no	no	recovered/resolved
		Bacterial infection	細菌感染	moderate	yes	no	recovered/resolved
140060001	11	Gastroenteritis	胃腸炎	severe	yes	no	recovered/resolved
220030001	6	Tooth abscess	歯膿瘍	moderate	yes	no	recovered / resolved with sequelae
		Dental cleaning	歯牙清掃	mild	yes	no	recovered/resolved
410010001	7	Nervous system disorder	神経系障害	moderate	yes	no	recovered / resolved with sequelae
410010003	10	Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	moderate	yes	no	recovered/resolved
		Viral infection	ウイルス感染	moderate	yes	no	recovered/resolved

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF = Safety analysis set, SID = Subject ID

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.2/1, Listing 16.2.7/1

パート A の試験期間中に SAE を発現した被験者は 9 例（17.6%）であった。このうち、投与開始前に SAE を発現した被験者は 5 例（6 歳未満群：3 例、6～12 歳群：2 例）、重篤な TEAE を発現した被験者は 5 例（いずれも 6～12 歳群）であった。1 例では、投与開始前に SAE を 1 件発現し、重篤な TEAE を 1 件発現した。

パート A の試験期間中に発現した SAE はいずれも治験薬との関連はないと判断され、観察期間終了時までに消失した。投与中止に至った SAE は認められなかった。

重篤な TEAE の叙述を 2.7.6.6.a.2（付録）に示す。

2.7.6.6.2.3.5　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（医療機器関連感染）に認められた。

被験者 220020002 は 4 歳男児で、本剤投与開始後 6 ヵ月に中等度の医療機器関連感染（報告書の記載：中心静脈カテーテル感染）が発現した。本剤の投与を中止し、併用薬又は別の薬剤を投与した。本事象は 3 日以内に消失し、治験薬との関連はないと判断された。

2.7.6.6.2.3.6　妊娠

本試験は 12 歳以下の男児を対象とした試験であり、該当しない。

2.7.6.6.2.3.7　臨床検査値

臨床検査値のベースラインから最終評価時点までの変化の平均値及び中央値について、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ベースラインで基準値範囲内又は基準値上限超であった検査値が、治験薬投与下で基準値下限を下回った場合を異常低値、ベースラインで基準値範囲内又は基準値下限未満であった検査値が、治験薬投与下で基準値上限を上回った場合を異常高値とした。

異常低値を示した被験者数を表 2.7.6.6-25に示す。

異常低値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、単球（6／32 例、18.8%）、好中球／白血球（%）（6／37 例、16.2%）、白血球（6／40 例、15.0%）、ビリルビン（5／35 例、14.3%）、ヘマトクリット（5／37 例、13.5%）であった。臨床検査値の変動のうち有害事象として報告されたものは、ヘモグロビン減少 1 件であった〔2.7.6.6.a-1（付録）〕。本事象は、軽度であり、治験薬と関連はないと判断され、消失が認められた。

表 2.7.6.6-25 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

Laboratory variable	0 - <6 years N = 25 n / N (%)	6 - 12 years N = 26 n / N (%)	Total N = 51 n / N (%)
Clinical chemistry			
Bilirubin	3 / 11 (27.3)	2 / 24 (8.3)	5 / 35 (14.3)
Hematology			
Hematocrit	2 / 15 (13.3)	3 / 22 (13.6)	5 / 37 (13.5)
Hemoglobin	2 / 17 (11.8)	1 / 23 (4.3)	3 / 40 (7.5)
Erythrocytes	1 / 17 (5.9)	1 / 24 (4.2)	2 / 41 (4.9)
Ery. Mean Corpuscular Volume	1 / 16 (6.3)	2 / 23 (8.7)	3 / 39 (7.7)
Ery. Mean Corpuscular Hemoglobin (HGB)	0 / 18 (0.0)	1 / 23 (4.3)	1 / 41 (2.4)
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration	0 / 17 (0.0)	1 / 23 (4.3)	1 / 40 (2.5)
Leukocytes	5 / 18 (27.8)	1 / 22 (4.5)	6 / 40 (15.0)
Neutrophils/Leukocytes(%)	3 / 16 (18.8)	3 / 21 (14.3)	6 / 37 (16.2)
Neutrophils	0 / 19 (0.0)	1 / 23 (4.3)	1 / 42 (2.4)
Lymphocytes/Leukocytes(%)	0 / 18 (0.0)	1 / 24 (4.2)	1 / 42 (2.4)
Monocytes/Leukocytes(%)	0 / 16 (0.0)	1 / 20 (5.0)	1 / 36 (2.8)
Monocytes	2 / 15 (13.3)	4 / 17 (23.5)	6 / 32 (18.8)

SAF = Safety analysis set

Note: Only laboratory variables with at least one low abnormality are displayed in this table.

n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.4/2

異常高値を示した被験者数を表 2.7.6.6-26に示す。

異常高値を示した被験者の割合が 10%以上であった項目は、好酸球／白血球（%）（9／30 例、30.0%）、好酸球（8／32 例、25.0%）、好塩基球／白血球（%）（6／35 例、17.1%）、リンパ球／白血球（%）（5／36 例、13.9%）であった。

ほとんどの臨床検査値の変動は臨床的に意味のあるものではなかった。有害事象として報告されたものは 1 例 2 件（被験者 570010002）であった。1 件は好中球数増加〔報告書の記載：臨床的に意味のある血球数の変化―好中球増加（13.2×10^9/L）〕で、もう 1 件は白血球数増加〔報告書の記載：臨床的に意味のある血球数の変化―白血球増加（15.7×10^9/L）〕であった〔2.7.6.6.a-1（付録）〕。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連はないと判断された。また、いずれも重症度は軽度であった。

表 2.7.6.6-26 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Laboratory variable	0 - <6 years N = 25 n / N (%)	6 - 12 years N = 26 n / N (%)	Total N = 51 n / N (%)
Clinical chemistry			
Potassium	1 / 21 (4.8)	0 / 24 (0.0)	1 / 45 (2.2)
Creatinine	1 / 22 (4.5)	0 / 22 (0.0)	1 / 44 (2.3)
Hematology			
Leukocytes	0 / 19 (0.0)	1 / 24 (4.2)	1 / 43 (2.3)
Neutrophils/Leukocytes(%)	0 / 17 (0.0)	1 / 24 (4.2)	1 / 41 (2.4)
Neutrophils	0 / 19 (0.0)	1 / 24 (4.2)	1 / 43 (2.3)
Lymphocytes/Leukocytes(%)	2 / 15 (13.3)	3 / 21 (14.3)	5 / 36 (13.9)
Monocytes/Leukocytes(%)	1 / 19 (5.3)	2 / 21 (9.5)	3 / 40 (7.5)
Monocytes	0 / 19 (0.0)	1 / 24 (4.2)	1 / 43 (2.3)
Eosinophils/Leukocytes(%)	5 / 12 (41.7)	4 / 18 (22.2)	9 / 30 (30.0)
Eosinophils	4 / 14 (28.6)	4 / 18 (22.2)	8 / 32 (25.0)
Basophils/Leukocytes(%)	3 / 18 (16.7)	3 / 17 (17.6)	6 / 35 (17.1)
Platelets	0 / 19 (0.0)	1 / 18 (5.6)	1 / 37 (2.7)

SAF = Safety analysis set

Note: Only laboratory variables with at least one high abnormality are displayed in this table.

n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included.

Source: 5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.4/1

2.7.6.6.2.3.8 免疫原性

2.7.6.6.2.3.8.1 FⅧインヒビター

パート A の試験期間中に FⅧインヒビターが陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）となった被験者は認められなかった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.3/1）。

2.7.6.6.2.3.8.2 抗 HSP-70 抗体

抗 HSP-70 抗体に対して 1 回以上陽性を示した被験者は 1 例（被験者 350010002、4 歳）であった。パート A の試験期間中に、本被験者の抗体価は陽性閾値未満に低下した。本被験者では、投与開始前のベースラインで陽性（1,865ng/mL）であったが、最終来院時の検査結果は陰性（69.40ng/mL）であった（5.3.5.2.3 A51496/Table 14.3.3/2）。

2.7.6.6.2.3.9 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、及び体温について、3 ヵ月ごとの評価時点における治験薬投与前後のベースラインからの変化を解析した。パート A の試験期間中にいずれのパラメータにおいても意味のある変化は認められず、バイタルサインの平均値はすべての評価時点の投与前後で同程度であった。

2.7.6.6.2.3.10 試験 13400 パート B 及び継続投与期間

参照項目：5.3.5.2.6

現在進行中の試験 13400 パート B 及び継続投与期間における安全性について、中間解析（カットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果を以下に示す。

試験 13400 パート B

試験 13400 パート B には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに未治療例 12 例のスクリーニングが実施された。このうちスクリーニング不適格例が 2 例あり、治験薬投与を受けなかった被験者は 1 例であった。したがって、9 例が治験薬投与を受け、そのうち 3 例がパート B を終了し、継続投与期間に移行した。

ベースラインにおける人口統計学的特性において、平均年齢は 0.79±0.30 歳（中央値：0.92 歳）であった。1 例が 1 ヵ月齢未満、5 例が 1 ヵ月齢～1 歳未満、3 例が 1～6 歳未満であった。被験者はすべて白人であった。

本剤の曝露日数は、4 例で 20 日以下、2 例で 20 日超～50 日未満、3 例で 50 日以上に達した。未治療例における被験者当たりの曝露日数の中央値は 38.0 日であった。

TEAE を発現した被験者は 9 例中 5 例（55.6%）であった。このうち 2 例にインヒビターの発生がみられ、いずれも重篤かつ治験薬と関連があると判断された。

- 曝露日数が 51 日の 11 ヵ月齢の男児（被験者番号 220010003）において、陽性カットオフレベル〔0.6 ベセスダ単位（BU/mL）以上〕を超える最高値 1.8BU の一過性の低力価インヒビターが発生した。本被験者には投与量を変えずに投与を継続し、最終測定時には陰性になったと報告された（0.2BU/mL 未満）。

- 9 ヵ月齢の男児（被験者番号 220020003）において、FⅧ抗体発生が認められ、治験薬投与を中止した。曝露日数 6 日の後、本被験者に高力価インヒビター（50BU/mL）が発生した。約 10 ヵ月間本剤投与をしなかったところ、力価は 20BU/mL 未満に低下した。

その他の TEAE はそれぞれ 1 回ずつの発現であった。中心静脈カテーテル留置の 1 症例（被験者番号 220020003）は重篤とされたが、治験薬投与下での発現ではなかった。

試験 13400 継続投与期間

継続投与期間に移行した被験者は 49 例で、既治療例は 46 例、未治療例は 3 例であった。7 例が継続投与期間を終了し、von Willebrand 病の 1 例（被験者番号 410010003）は継続投与期間中に試験を中止した。被験者の平均年齢は 6.24±3.20 歳（中央値：5.00 歳）であり、2 例が 1 ヵ月齢～1 歳未満で、23 例が 1～6 歳未満、24 例が 6～12 歳であった。大多数の被験者は白人（46/49 例、93.9%）で、その他は黒人（3/49 例、6.1%）であった。

4 例を除くすべての被験者で、本剤の曝露日数が 100 日以上に達した。試験の継続投与期間（試験の主要パートを除く）における被験者当たりの曝露日数の中央値は 224.0 日であった。

TEAE を発現した被験者は 49 例中 41 例（83.7%）であった。これらの事象はいずれも治験薬と関連はないと判断され、治験薬の投与中止に至った TEAE も認められなかった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であり、高度の TEAE は 3 例（6.1%）に認められた。最も多く報告された TEAE は、鼻咽頭炎（8 例、16.3%）、急性扁桃炎及び咳嗽（各 7 例、14.3%）、発熱及び頭痛（各 6 例、12.2%）、四肢損傷（5 例、10.2%）、腹痛及び口腔咽頭痛（各 4 例、8.2%）であった。その他の TEAE はいずれも 3 例以下における発現であった。

重篤な TEAE を発現した被験者は 15 例（30.6%）であった。中心静脈カテーテル除去（入院を伴う）は 2 例に認められ、その他の重篤な TEAE はすべて 1 例のみにおける発現であった。SAE はすべて治験薬と関連はないと判断された。試験中に死亡例は認められなかった。

2.7.6.6.2.4 薬物動態

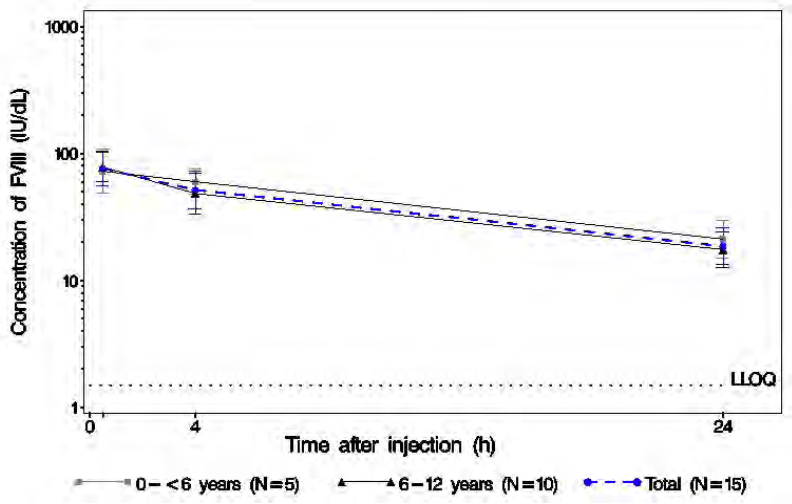
薬物動態解析対象集団の 15 例の被験者（6 歳未満群：5 例、6～12 歳群：10 例）に対して本剤 50IU/kg（用量範囲：45.5～51.2IU/kg）を 1～10 分間にわたって投与した（5.3.3.2.1 PH-38067/Listing 1/1）。血液検体は、投与前、投与終了時点から 20～30 分、4 時間及び 24 時間後に採取した。血漿中 FⅧ濃度は合成基質法により測定した。

血漿中濃度―時間曲線データから薬物動態学的パラメータ（AUC、AUC_{norm}、CL、C_{max}、$C_{max,norm}$、MRT_{IV}、$t_{1/2}$、t_{max}及びV_{ss}）を算出した。

2.7.6.6.2.4.1 血漿中 FⅧ濃度推移

合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度の幾何平均値は、本剤投与終了時点から 20～30 分後には 76.2IU/dL（6 歳未満群：72.6IU/dL、6～12 歳群：78.1IU/dL）まで増加した。その後、FⅧ濃度は時間と共に低下し、24 時間後には 18.6IU/dL（21.1IU/dL、17.5IU/dL）となった（5.3.3.2.1 PH-38067/Table 1/2）。

合成基質法で測定したデータに基づく血漿中 FⅧ濃度（幾何平均値）―時間曲線を図 2.7.6.6-1に示す。



FⅧ = Human factor Ⅷ, LLOQ = Lower limit of quantitation, PK = Pharmacokinetic, SD = Standard deviation
Source： 5.3.3.2.1 PH-38067/Figure 7-1

図 2.7.6.6-1 血漿中 FⅧ濃度（IU/dL）の幾何平均値±SD－片対数スケール（薬物動態解析対象集団）

2.7.6.6.2.4.2 薬物動態学的パラメータの評価

薬物動態学的パラメータは、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin（Version 4.1a：Pharsight Corporation）及び Automation Extension（Bayer 社）を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。

薬物動態解析対象集団の 6 歳未満群及び 6～12 歳群において、合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度に基づく薬物動態学的パラメータを表 2.7.6.6-27に示す。

合成基質法で測定した血漿中 FⅧ濃度から算出した AUC〔幾何平均値（%CV）、以下同様〕は 1,200（32.8）IU･h/dL、C_{max} は 77.9（28.7）IU/dL、$t_{1/2}$ は 11.9（18.9）時間であった。

表 2.7.6.6-27 合成基質法で測定した血漿中FⅧ濃度に基づく本剤の薬物動態学的パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]		0 - <6 years N = 5 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	6 - 12 years N = 10 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]	Total N = 15 Geom. mean (%CV) Arithm. mean ± SD [Min - Max]
AUC	[IU·h/dL] [a]	1330 (29.4) 1380 ± 386 [975; 1790]	1160 (34.7) 1210 ± 395 [673; 2020]	1200 (32.8) 1260 ± 385 [673; 2020]
$AUC(0-t_{last})$	[IU·h/dL]	964 (20.9) 981 ± 219 [791; 1350]	854 (31.3) 888 ± 253 [515; 1300]	889 (28.1) 919 ± 239 [515; 1350]
$AUC(0-t_{last})_{,norm}$	[kg·h/dL]	19.6 (17.9) 19.8 ± 3.81 [17.2; 26.3]	17.1 (31.4) 17.8 ± 5.07 [10.3; 25.9]	17.9 (27.7) 18.5 ± 4.65 [10.3; 26.3]
AUC_{norm}	[kg·h/dL] [a]	27.2 (25.1) 27.8 ± 6.78 [21.5; 34.9]	23.2 (34.8) 24.3 ± 7.93 [13.5; 40.3]	24.2 (32.2) 25.3 ± 7.54 [13.5; 40.3]
C_{max}	[IU/dL]	74.2 (40.5) 78.8 ± 29.6 [43.6; 120]	79.8 (23.5) 81.6 ± 17.9 [51.0; 111]	77.9 (28.7) 80.7 ± 21.4 [43.6; 120]
$C_{max,norm}$	[kg/dL]	1.51 (40.0) 1.59 ± 0.572 [0.873; 2.35]	1.60 (23.1) 1.63 ± 0.353 [1.02; 2.23]	1.57 (28.2) 1.62 ± 0.417 [0.873; 2.35]
t_{max}	[h] [b]	0.483 [0.417; 4.17]	0.525 [0.350; 3.92]	0.500 [0.350; 4.17]
$t_{1/2}$	[h] [a]	11.8 (27.0) 12.1 ± 3.55 [9.75; 17.3]	11.9 (16.6) 12.1 ± 2.08 [9.83; 16.0]	11.9 (18.9) 12.1 ± 2.43 [9.75; 17.3]
CL	[dL/h/kg] [a]	0.0368 (25.1) 0.0377 ± 0.00914 [0.0287; 0.0466]	0.0432 (34.8) 0.0455 ± 0.0162 [0.0248; 0.0743]	0.0413 (32.2) 0.0433 ± 0.0147 [0.0248; 0.0743]
MRT_{IV}	[h] [a]	17.3 (24.9) 17.7 ± 4.76 [14.4; 24.7]	17.6 (15.5) 17.8 ± 2.86 [14.7; 23.3]	17.5 (17.6) 17.8 ± 3.30 [14.4; 24.7]
V_{ss}	[dL/kg] [a]	0.636 (20.6) 0.646 ± 0.122 [0.475; 0.765]	0.761 (28.6) 0.790 ± 0.233 [0.547; 1.22]	0.723 (27.1) 0.749 ± 0.213 [0.475; 1.22]

AUC = Area under the curve, AUC_{norm} = AUC divided by dose per body weight, $AUC(0-t_{last})$ = Area under the curve from time 0 to last concentration > LLOQ, $AUC(0-t_{last})_{norm}$ = AUC norm from 0 to last concentration > LLOQ, CL = Clearance, C_{max} = maximum concentration, $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight, CV = Coefficient of variation, Max = Maximum, Min = Minimum, MRT_{IV} = Mean residence time after intravenous injection, SD = Standard deviation, t_{max} = Time of maximum observed concentration, $t_{1/2}$ = half-life, V_{ss} = apparent volume distribution at steady state

a: n = 4 for previously treated patients 0 - <6 years

b: median [range]

Source: 5.3.3.2.1 PH-38067/Table 1/3, Table 1/4

2.7.6.6.3　　結論

有効性

- 本剤の定期補充療法は、小児の出血の抑制及び治療に有効であった。
- 本剤 21～58IU/kg の週 2 回以上投与において、定期補充療法の各投与後 48 時間以内に認められた全出血の推定年間出血率の中央値は 0.00 回/年であった。
- 定期補充療法の各投与後 48 時間以内に 1 回以上出血した被験者は 23 例（45.1%）であり、6～12 歳群（10 例、38.5%）と比べて 6 歳未満群（13 例、52.0%）でわずかに多かった。
- 定期補充療法の各投与後 48 時間以内の出血の 60.4%（32／53 件）が外傷性出血であり、その推定年間出血率の中央値は 0.00 回/年であった。
- 全出血の推定年間出血率の中央値は 1.90 回/年（3.75±4.98 回/年）であり、自然出血の推定年間出血率の中央値は 0.0 回/年（0.78±2.12 回/年）であった。
- 出血した被験者の割合並びに出血回数の平均値及び中央値はいずれも 6 歳未満群と比べて 6～12 歳群で低く、6 歳未満群で発現した出血は主に皮膚／粘膜の外傷性出血であった。
- 本剤の平均名目投与量 35.2±9.9IU/kg の 2 回以下の投与で、ほとんどの出血（89.7%）が良好に止血された。6～12 歳群と比べて 6 歳未満群への 1 回あたりの名目投与量はわずかに高かった。
- 各被験者又は介護人による出血に対する治療効果の評価は、90.1%が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。
- 生体内回収率（パート A の試験期間中の 4 回の来院時の平均値）は、6 歳未満群で 1.63±0.31kg/dL（中央値：1.62kg/dL）、6～12 歳群で 1.76±0.42kg/dL（1.80kg/dL）であった。6 ヵ月にわたるパート A の試験期間中の生体内回収率に大きな変化はなかった。
- パート A の試験期間中の大手術は 1 件のみであった。出血はなく輸血の必要はなかった。手術中の止血管理は「良好（good）」と評価された。
- 全般的に試験で規定された来院を除く医療従事者への訪問回数は少なく、その範囲は 0～5 回であった。

安全性

- 全般的に本剤は良好な安全性及び忍容性を示した。本剤の安全性プロファイルは、既知の FⅧ製剤のプロファイルと一致していた。
- パート A の試験期間中に本剤の投与を受けた被験者は 51 例であり、年齢群別の曝露日数の中央値は、6 歳未満群で 78.0 日、6～12 歳群で 64.0 日であった。被験者全体の累積曝露日数は 3,618 日（6 歳未満群：1,810 日、6～12 歳群：1,808 日）であった。
- TEAE は 35 例（68.6%）で報告され、そのほとんどが軽度又は中等度であった。最も多く報告された TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（51.0%）で、主な事象はウイ

ルス感染（9.8%）及び鼻咽頭炎（7.8%）であった。治験薬と関連があると判断されたTEAEは、軽度のそう痒症（FⅧ製剤で既知の過敏症）1件であった。SAEは9例の被験者に発現し、重篤なTEAEは5例に発現が認められた。いずれのSAEも治験薬との関連はないと判断され、すべての被験者においてSAEの回復が認められた。

- 中心静脈アクセスデバイスを使用した被験者は9例であり、このうち1例は、約6ヵ月のパートAの試験期間中に医療機器関連感染を発現した。

- 臨床検査値及びバイタルサインのいずれにおいても臨床的に意味のある変動は認められず、本剤と関連のある有害事象は認められなかった。

- パートAの試験期間中にFⅧインヒビターが陽性（0.6BU/mL以上）となった被験者はいなかった。1例の被験者では、抗HSP-70抗体がベースラインでは陽性であったが、試験期間中に陰性となった。

薬物動態

- 薬物動態評価には15例の被験者のデータを用いた。薬物動態学的パラメータの幾何平均値は、AUCが1,200IU·h/dL、C_{max}が77.9IU/dL、$t_{1/2}$が11.9時間であった。得られた値は6歳未満群及び6～12歳群間で同様であった。

全般的結論

本剤は、重症血友病Aの小児被験者の出血の抑制及び治療に対する高い有効性、並びに小児での優れた安全性及び忍容性のプロファイルを示した。

2.7.6.6.a 付録

2.7.6.6.a.1 付表..... 2
表 2.7.6.6.a-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE..... 3
表 2.7.6.6.a-2 パート A における重症度別の TEAE..... 7
表 2.7.6.6.a-3 パート A における TEAE の時期別の発現 11
2.7.6.6.a.2 重篤な TEAE の叙述..... 15
2.7.6.6.a.2.1 被験者 13400-140060001 15
2.7.6.6.a.2.2 被験者 13400-220030001 16
2.7.6.6.a.2.3 被験者 13400-410010001 18
2.7.6.6.a.2.4 被験者 13400-410010003 19
2.7.6.6.a.2.5 被験者 13400-570010002 21

2.7.6.6.a.1　付表

表 2.7.6.6.a-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent Adverse Event N=51 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Adverse Event N=51 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		35 (68.6%)	1 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.9%)	0
Anaemia	貧血	1 (2.0%)	0
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.0%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.0%)	0
Ear pain	耳痛	1 (2.0%)	0
Eye disorders	眼障害	5 (9.8%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (3.9%)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.0%)	0
Photophobia	羞明	1 (2.0%)	0
Strabismus	斜視	1 (2.0%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13 (25.5%)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (2.0%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.0%)	0
Constipation	便秘	1 (2.0%)	0
Dental caries	齲歯	1 (2.0%)	0
Diarrhoea	下痢	3 (5.9%)	0
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (2.0%)	0
Glossodynia	舌痛	1 (2.0%)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (2.0%)	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.0%)	0
Toothache	歯痛	1 (2.0%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (3.9%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (21.6%)	0
Fatigue	疲労	1 (2.0%)	0
Hyperthermia	高熱	1 (2.0%)	0
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (2.0%)	0
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (2.0%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0%)	0
Pyrexia	発熱	7 (13.7%)	0

表 2.7.6.6.a-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent Adverse Event N=51 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Adverse Event N=51 (100%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0%)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	26 (51.0%)	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (3.9%)	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (2.0%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (2.0%)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (2.0%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (2.0%)	0
Ear infection	耳感染	1 (2.0%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.0%)	0
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1 (2.0%)	0
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	1 (2.0%)	0
Hookworm infection	鉤虫感染	1 (2.0%)	0
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (7.8%)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	0
Otitis media	中耳炎	1 (2.0%)	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (2.0%)	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0
Rhinitis	鼻炎	2 (3.9%)	0
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (3.9%)	0
Tracheitis	気管炎	1 (2.0%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.9%)	0
Varicella	水痘	1 (2.0%)	0
Viral infection	ウイルス感染	5 (9.8%)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.6.a-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent Adverse Event N=51 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Adverse Event N=51 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (15.7%)	0
Contusion	挫傷	2 (3.9%)	0
Excoriation	擦過傷	1 (2.0%)	0
Genital injury	性器損傷	1 (2.0%)	0
Head injury	頭部損傷	1 (2.0%)	0
Laceration	裂傷	1 (2.0%)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (2.0%)	0
Lip injury	口唇損傷	1 (2.0%)	0
Road traffic accident	交通事故	1 (2.0%)	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (2.0%)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.0%)	0
Tongue injury	舌損傷	1 (2.0%)	0
Investigations	臨床検査	2 (3.9%)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.0%)	0
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (2.0%)	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (2.0%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0
Dehydration	脱水	1 (2.0%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (5.9%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.0%)	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0%)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.0%)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.0%)	0
Synovitis	滑膜炎	1 (2.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	7 (13.7%)	0
Headache	頭痛	6 (11.8%)	0
Nervous system disorder	神経系障害	1 (2.0%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0%)	0
Perineal pain	会陰痛	1 (2.0%)	0

表 2.7.6.6.a-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Treatment Emergent Adverse Event N=51 (100%)	Treatment Emergent Study Drug Related Adverse Event N=51 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (19.6%)	0
Cough	咳嗽	6 (11.8%)	0
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (2.0%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.9%)	0
Productive cough	湿性咳嗽	2 (3.9%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.0%)	0
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1 (2.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (9.8%)	1 (2.0%)
Pruritus	そう痒症	3 (5.9%)	1 (2.0%)
Rash	発疹	2 (3.9%)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (5.9%)	0
Dental cleaning	歯牙清掃	1 (2.0%)	0
Tooth extraction	抜歯	2 (3.9%)	0

Source: 5.3.5.2.4 13400_Additional/Table 14.1

表 2.7.6.6.a-2 パート A における重症度別の TEAE

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total MILD N=51 (100%)	Total MODERATE N=51 (100%)	Total SEVERE N=51 (100%)	Total Total N=51 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		18 (35.3%)	15 (29.4%)	2 (3.9%)	35 (68.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)
Anaemia	貧血	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Ear pain	耳痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	3 (5.9%)	2 (3.9%)	0	5 (9.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Photophobia	羞明	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Strabismus	斜視	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (17.6%)	4 (7.8%)	0	13 (25.5%)
Abdominal pain	腹痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Constipation	便秘	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Dental caries	齲歯	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Diarrhoea	下痢	2 (3.9%)	1 (2.0%)	0	3 (5.9%)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Glossodynia	舌痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Haematochezia	血便排泄	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Toothache	歯痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (3.9%)

表 2.7.6.6.a-2 パート A における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total MILD N=51 (100%)	Total MODERATE N=51 (100%)	Total SEVERE N=51 (100%)	Total Total N=51 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (19.6%)	1 (2.0%)	0	11 (21.6%)
Fatigue	疲労	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Hyperthermia	高熱	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Pyrexia	発熱	7 (13.7%)	0	0	7 (13.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (31.4%)	9 (17.6%)	1 (2.0%)	26 (51.0%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Bacterial infection	細菌感染	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Cystitis	膀胱炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ear infection	耳感染	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Hookworm infection	鉤虫感染	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (7.8%)	0	0	4 (7.8%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Otitis media	中耳炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Otitis media acute	急性中耳炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Rhinitis	鼻炎	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (3.9%)
Tracheitis	気管炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)

表 2.7.6.6.a-2 パート A における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total MILD N=51 (100%)	Total MODERATE N=51 (100%)	Total SEVERE N=51 (100%)	Total Total N=51 (100%)
Varicella	水痘	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Viral infection	ウイルス感染	4 (7.8%)	1 (2.0%)	0	5 (9.8%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (5.9%)	5 (9.8%)	0	8 (15.7%)
Contusion	挫傷	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Excoriation	擦過傷	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Genital injury	性器損傷	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Head injury	頭部損傷	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Laceration	裂傷	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Limb injury	四肢損傷	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lip injury	口唇損傷	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Road traffic accident	交通事故	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin injury	皮膚損傷	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Tongue injury	舌損傷	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Investigations	臨床検査	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Neutrophil count increased	好中球数増加	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Dehydration	脱水	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.0%)	2 (3.9%)	0	3 (5.9%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

表 2.7.6.6.a-2 パート A における重症度別の TEAE（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		Total MILD N=51 (100%)	MODERATE N=51 (100%)	SEVERE N=51 (100%)	Total N=51 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (9.8%)	2 (3.9%)	0	7 (13.7%)
Headache	頭痛	5 (9.8%)	1 (2.0%)	0	6 (11.8%)
Nervous system disorder	神経系障害	0	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Perineal pain	会陰痛	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (19.6%)	0	0	10 (19.6%)
Cough	咳嗽	6 (11.8%)	0	0	6 (11.8%)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (7.8%)	1 (2.0%)	0	5 (9.8%)
Pruritus	そう痒症	3 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)
Rash	発疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0	2 (3.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (5.9%)	0	0	3 (5.9%)
Dental cleaning	歯牙清掃	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)
Tooth extraction	抜歯	2 (3.9%)	0	0	2 (3.9%)

Source: 5.3.5.2.4 13400_Additional/Table 14.2

表 2.7.6.6.a-3 パート A における TEAE の時期別の発現

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=51 (100%)	Month 7 to Month 12 N=46 (100%)	Total N=51 (100%)
Number of subjects evaluated		51 (100.0%)	46 (100.0%)	51 (100.0%)
All Treatment-emergent Adverse events		33 (64.7%)	6 (13.0%)	35 (68.6%)
Number of Deaths		0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths		4 (7.8%)	1 (2.2%)	5 (9.8%)
Number of subjects who discontinued		0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (3.9%)	1 (2.2%)	2 (3.9%)
Anaemia	貧血	1 (2.0%)	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Haemorrhagic anaemia	出血性貧血	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Ear pain	耳痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Eye disorders	眼障害	5 (9.8%)	0	5 (9.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Photophobia	羞明	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Strabismus	斜視	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (23.5%)	1 (2.2%)	13 (25.5%)
Abdominal pain	腹痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Constipation	便秘	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Dental caries	齲歯	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Diarrhoea	下痢	3 (5.9%)	0	3 (5.9%)
Functional gastrointestinal disorder	機能性胃腸障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Glossodynia	舌痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Haematochezia	血便排泄	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Stomatitis	口内炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Toothache	歯痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Vomiting	嘔吐	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (3.9%)

表 2.7.6.6.a-3 パート A における TEAE の時期別の発現（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=51 (100%)	Month 7 to Month 12 N=46 (100%)	Total N=51 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (19.6%)	1 (2.2%)	11 (21.6%)
Fatigue	疲労	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hyperthermia	高熱	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Infusion site swelling	注入部位腫脹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Injection site haematoma	注射部位血腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pyrexia	発熱	7 (13.7%)	0	7 (13.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	23 (45.1%)	3 (6.5%)	26 (51.0%)
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Bacterial infection	細菌感染	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Cystitis	膀胱炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Ear infection	耳感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Gastrointestinal viral infection	ウイルス性消化管感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hand-foot-and-mouth disease	手足口病	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Hookworm infection	鉤虫感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (7.8%)	0	4 (7.8%)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Otitis media	中耳炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pneumonia	肺炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Rhinitis	鼻炎	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Tooth abscess	歯膿瘍	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Tracheitis	気管炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Varicella	水痘	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)

表 2.7.6.6.a-3 パート A における TEAE の時期別の発現（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=51 (100%)	Month 7 to Month 12 N=46 (100%)	Total N=51 (100%)
Viral infection	ウイルス感染	5 (9.8%)	0	5 (9.8%)
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	8 (15.7%)	0	8 (15.7%)
Contusion	挫傷	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Excoriation	擦過傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Genital injury	性器損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Head injury	頭部損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Laceration	裂傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Limb injury	四肢損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Lip injury	口唇損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Road traffic accident	交通事故	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin injury	皮膚損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Tongue injury	舌損傷	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Investigations	臨床検査	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (3.9%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (2.2%)	1 (2.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Dehydration	脱水	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (5.9%)	0	3 (5.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Synovitis	滑膜炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (11.8%)	1 (2.2%)	7 (13.7%)
Headache	頭痛	5 (9.8%)	1 (2.2%)	6 (11.8%)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)

表 2.7.6.6.a-3 パート A における TEAE の時期別の発現（続き）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 15.1)		To Month 6 N=51 (100%)	Month 7 to Month 12 N=46 (100%)	Total N=51 (100%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Perineal pain	会陰痛	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (17.6%)	1 (2.2%)	10 (19.6%)
Cough	咳嗽	5 (9.8%)	1 (2.2%)	6 (11.8%)
Increased upper airway secretion	上気道分泌増加	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Productive cough	湿性咳嗽	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Tonsillar hypertrophy	扁桃肥大	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (5.9%)	2 (4.3%)	5 (9.8%)
Pruritus	そう痒症	2 (3.9%)	1 (2.2%)	3 (5.9%)
Rash	発疹	1 (2.0%)	1 (2.2%)	2 (3.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (5.9%)	0	3 (5.9%)
Dental cleaning	歯牙清掃	1 (2.0%)	0	1 (2.0%)
Tooth extraction	抜歯	2 (3.9%)	0	2 (3.9%)

Source: 5.3.5.2.4 13400_Additional/Table 14.3

2.7.6.6.a.2 重篤な TEAE の叙述

2.7.6.6.a.2.1 被験者 13400-140060001

被験者識別番号	13400-140060001	
生年月日	2000 年 2 月 23 日	
性別	男性	
身長（cm）	168.0	
ベースライン時の体重（kg）	59.0	
人種	白人	
治験薬	BAY 81-8973	
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2012 年 1 月 3 日 / 2012 年 6 月 21 日	
事象	胃腸炎 Gastroenteritis	
重症度	高度	
重篤性（有／無）	有	
発現日／転帰日	2012 年 6 月 3 日 / 2012 年 6 月 4 日	
事象発現前の治験薬最終投与日	2012 年 6 月 3 日	
処置	用量変更なし、併用薬投与	
転帰	回復	
死亡日	該当しない	
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 なし	治験依頼者の判断 なし

叙述

本被験者は、重症血友病 A の 12 歳の男児で、既往として、季節性アレルギー、気管支反応性亢進、頭痛、胃腸炎、関節痛、眼運動障害、ブドウ球菌性菌血症、腸球菌性菌血症、中心静脈カテーテル留置、滑膜障害、滑膜切除、滑膜炎、肺炎、薬剤過敏症、翼状肩甲骨、脊柱後弯症、脊柱前弯症、足変形、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、血友病性関節症及び腹部リンパ節腫脹が報告された。組入れ前に、被験者は血液凝固因子を出血の治療に使用していた。その他の前治療薬又は併用薬は、シングレア、ナゾネックス、Abluterol、アセトアミノフェン、Paracetamol（商品名：タイレノール）、オキシコドン、モルヒネ及び塩化ナトリウムであった。

2012 年 1 月 3 日、被験者は本剤の初回投与を受けた(2,875IU)。

治験薬投与開始 5 ヵ月後の 2012 年 6 月 3 日、被験者は重度の胃腸炎を発現して入院した。腹部／骨盤の CT では、筋肉内又は腹部内に出血はみられなかった。

被験者は、モルヒネ、オンダンセトロン、オキシコドン、アセトアミノフェン、DS-1/2 NS＋KCl 及び塩化ナトリウムを投与され、1 日後に回復して 2012 年 6 月 4 日に退院した。

治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。

本事象に関連する臨床検査値は、C 反応性タンパクが 1.64mg/dL（基準値：1mg/dL 以下）及び白血球が 6,100/mm^3（基準値：13,500～4,500/mm^3）であった。

2.7.6.6.a.2.2 被験者 13400-220030001

被験者識別番号	13400-220030001
生年月日	2005 年 6 月 29 日
性別	男性
身長（cm）	115.0
ベースライン時の体重（kg）	21.4
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 8 月 24 日 / 2012 年 3 月 3 日
事象	1. 歯膿瘍 Tooth abscess(s) 2. 歯牙清掃 Dental cleaning(s)
重症度	1. 中等度 2. 軽度
重篤性（有／無）	1. 有 2. 有
発現日／転帰日	1. 2011 年 9 月 16 日 / 2011 年 9 月 28 日 2. 2011 年 11 月 4 日 / 2011 年 11 月 7 日
事象発現前の治験薬最終投与日	1. 2011 年 9 月 14 日 2. 未記載
処置	1. 用量変更なし、薬物治療 2. 用量増加、薬物治療、その他の処置
転帰	1. 回復、後遺症あり 2. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断　　治験依頼者の判断 1. なし　　1. なし 2. なし　　2. なし

叙述

本被験者は、重症血友病 A の 6 歳の男児で、関連のある既往として齲歯が報告された。組入れ前に、被験者は Kogenate Bayer を出血の治療に使用していた。他の併用薬は、オーグメンチン、Ferrograd、葉酸及び Neo cytamen であった。

2011 年 8 月 24 日、被験者は本剤の初回投与を受けた（500IU 週 2 回）。

治験薬投与開始およそ 3 週間後の 2011 年 9 月 16 日、被験者は中等度の左側歯腫瘍を発現して入院した。被験者は Rocephin 及び BB-K8 を投与され、2011 年 9 月 28 日に回復したが後遺症が残った。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。

治験薬投与開始およそ 2.5 ヵ月後の 2011 年 11 月 4 日、被験者は歯牙清掃を受けた。本事象は入院を要したうえ、医学的に重篤であったため、重篤と判断された。被験者は麻酔下で 12 歯を抜歯し、歯根充填を行う大手術を受けた。オーグメンチンとトラネキサム酸（商品名：Ugurol）

が投与され、治験薬は一時的に増量された。被験者は 2011 年 11 月 7 日に回復した。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。

2.7.6.6.a.2.3 被験者 13400-410010001

被験者識別番号	13400-410010001	
生年月日	2003 年 9 月 11 日	
性別	男性	
身長 (cm)	132.0	
ベースライン時の体重 (kg)	27.8	
人種	白人	
治験薬	BAY 81-8973	
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 11 月 7 日 / 2012 年 5 月 3 日	
事象	脳軟化 Encephalomalacia(s)	
重症度	中等度	
重篤性 (有／無)	有	
発現日／転帰日	2012 年 1 月 11 日 / 2012 年 1 月 16 日	
事象発現前の治験薬最終投与日	2012 年 1 月 9 日	
処置	薬物治療	
転帰	回復、後遺症あり	
死亡日	該当しない	
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 なし	治験依頼者の判断 なし

叙述

本被験者は、重症血友病 A の 8 歳の男児で、関連のある既往歴として、脳出血、間欠性外斜視、複視が報告された。併用薬は報告されなかった。

2011 年 11 月 7 日、被験者は本剤の初回投与を受けた(1,400IU)。

2012 年 1 月 9 日に行った神経眼科的検査の結果、左眼の可動制限がみられた。治験薬投与開始およそ 2 ヵ月後の 2012 年 1 月 11 日、被験者は中等度の脳軟化及び右側頭部と頭頂部領域の限定的な萎縮を発現して入院した。2012 年 1 月 12 日に MRI で診断が確定した。メチルプレドニゾロンと生理食塩水で治療し、5 日後の 2012 年 1 月 16 日に回復したが後遺症が残った。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。

2.7.6.6.a.2.4 被験者 13400-410010003

被験者識別番号	13400-410010003
生年月日	2001 年 5 月 27 日
性別	男性
身長 (cm)	140.0
ベースライン時の体重 (kg)	42.0
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 11 月 8 日 / 2012 年 6 月 4 日
事象	1. 出血性貧血、上部消化管出血、びらん性胃炎 Haemorrhagic anaemia(s), upper gastrointestinal haemorrhage(s), Gastritis erosive 2. ウイルス感染 Viral infection
重症度	1. 中等度 2. 中等度
重篤性（有／無）	1. 有 2. 有
発現日／転帰日	1. 2012 年 3 月 14 日 / 2012 年 3 月 28 日 2. 2012 年 5 月 1 日 / 2012 年 5 月 8 日
事象発現前の治験薬最終投与日	1. 2012 年 3 月 14 日 2. 2012 年 4 月 30 日
処置	1. 用量増加、薬物治療、その他の処置 2. 用量変更なし、薬物治療
転帰	1. 回復 2. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 / 治験依頼者の判断 1. なし / 1. なし 2. なし / 2. なし

叙述

本被験者は、重症血友病 A の 10 歳の男児で、関連のある既往歴として、出血を伴う急性胃炎及び家塵アレルギーが報告された。併用薬は、Paracetamol 及びファモチジン（商品名：Quamatel）であった。

2011 年 11 月 8 日、被験者は本剤の初回投与を受けた(1,500IU 週 2 回)。

治験薬投与開始およそ 4 ヵ月後の 2012 年 3 月 14 日、中等度の急性びらん性胃炎、上部消化管出血及び出血後貧血が発現し、入院を要したためいずれの事象も重篤と判断された。被験者は吐血したが、メレナはなかった。2012 年 3 月 14 日及び 15 日の事象に関連した臨床検査値は、ヘモグロビン(108g/L 及び 77g/L、基準値：110～145g/L)、活性化部分トロンボプラスチン時間（71.1 秒及び 41 秒、基準値：22.1～28.1 秒)であった。血圧は 85/60mmHg、心拍数は 88bpm であった。治療にはオメプラゾール（商品名：プロビトール）、パパベリン塩酸塩注射液、アトロピン、ブチルスコポラミン臭化物（商品名：Buscolysin）及びエタンシラート（商品名：Dicynone）が使用された。さらに、2012 年 3 月 14 日に治験薬の用量が 2,000IU 週 3 回投与に増

量された。被験者は 14 日後に回復した。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。

2012 年 5 月 1 日に中等度の急性のウイルス感染が発現した。本事象は入院を要したため、重篤と判断された。被験者は、セファゾリンの静脈注射（IV）、Paracetamol 及び Quamatel の IV を投与され、2012 年 5 月 8 日に回復した。治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。

2.7.6.6.a.2.5 被験者 13400-570010002

被験者識別番号	13400-570010002
生年月日	2005 年 4 月 7 日
性別	M 男性
身長 (cm)	109.0
ベースライン時の体重 (kg)	16.8
人種	白人
治験薬	BAY 81-8973
治験薬投与開始日／中止日又は終了日	2011 年 12 月 21 日 / 2012 年 6 月 28 日
事象	1. 出血性関節症 Haemarthrosis 2. 細菌感染 Bacterial infection
重症度	1. 軽度 2. 中等度
重篤性 (有／無)	1. 有 2. 有
発現日／転帰日	1. 2011 年 11 月 28 日 / 2011 年 11 月 28 日 (治験薬投与前) 2. 2012 年 6 月 24 日 / 2012 年 6 月 25 日
事象発現前の治験薬最終投与日	1. 該当しない 2. 2 2012 年 6 月 22 日
処置	1. 用量変更なし、薬物治療 2. 用量変更なし、薬物治療
転帰	1. 回復 2. 回復
死亡日	該当しない
治験薬との因果関係	治験責任医師の判断 1. なし 2. なし 治験依頼者の判断 1. なし 2. なし

叙述

本被験者は、重症血友病 A の 6 歳の男児で、関連のある既往歴として低色素性貧血が報告された。被験者は組入れ前に、リコネイト (遺伝子組換え FVⅢ製剤) を出血の治療に使用していた。

2011 年 12 月 21 日、被験者は本剤の初回投与を受けた(500IU 週 2 回投与)。

治験薬投与開始およそ 3 週間前の 2011 年 11 月 28 日、左足首に軽度の出血性関節症が発現し、本事象は医学的重要性から重篤と判断された。リコネイトの IV 投与後、被験者は同日に回復した。本事象は投与前に発現した事象であったため、治験責任医師は治験薬と関連がないと判断した。

治験薬投与開始およそ 6 ヵ月後の 2012 年 6 月 24 日、中等度の細菌感染が発現した。本事象は入院を要したため重篤と判断された。白血球値の増加がみられた (19.6×10^6/mm^3、基準値：4.0～10.5×10^6/mm^3) 。非特異的な治療処置により、被験者は 1 日後の 2012 年 6 月 25 日に回復した。

治験責任医師は、本 SAE は本剤の投与と関連がないと判断した。本 SAE による治験薬の投与中断及び投与中止はなかった。