ヘムライブラ皮下注30 mg
ヘムライブラ皮下注60 mg
ヘムライブラ皮下注90 mg
ヘムライブラ皮下注105 mg
ヘムライブラ皮下注150 mg
（エミシズマブ（遺伝子組換え））

[インヒビターを保有する先天性血友病A]

第2部　（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ABR	annualized bleeding rate	年間出血率
AESI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
$AUC_{1week,ss}$	area under the plasma concentration-time curve over a 1-week dosing interval at steady state	定常状態における1週間投与間隔内血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to extrapolated infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMQ	bleed/medication questionnaire	出血及びその治療に関する質問表
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{trough,ss}$	trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中濃度トラフ値
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels	−
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIX	factor IX	血液凝固第IX因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第IX因子
FVIIa	activated factor VII	活性型血液凝固第VII因子
FVIII	factor VIII	血液凝固第VIII因子
FX	factor X	血液凝固第X因子
FXa	activated factor X	活性型血液凝固第X因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリンG
ITT	intent-to-treat population	intent-to-treat の原則に基づく対象集団
IUS	index utility score	インデックス効用値スコア
[redacted]	[redacted]	[redacted]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
QTc	corrected QT interval for heart rate	心拍数で補正したQT間隔
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

目次

頁
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 血友病 A の疫学，治療の現状 6
2.5.1.1.1 血友病 A の定義，疫学，診断及び臨床症状 6
2.5.1.1.2 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する治療の現状 7
2.5.1.1.3 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する本剤のコンセプトに基づき期待されるベネフィット 8
2.5.1.2 開発の経緯 8
2.5.1.2.1 国内における臨床開発 8
2.5.1.2.2 海外における臨床開発 9
2.5.1.2.3 本申請における臨床データパッケージ 9
2.5.1.2.4 GCP 遵守 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.2.1 製剤開発の経緯 12
2.5.2.2 分析法 12
2.5.2.3 臨床試験結果 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 エミシズマブの薬物動態特性 14
2.5.3.2 エミシズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 15
2.5.3.3 エミシズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響 19
2.5.3.4 エミシズマブの薬力学特性 19
2.5.3.5 エミシズマブの薬力学に対する内因性及び外因性要因の影響 19
2.5.3.6 エミシズマブの曝露量-有効性関係 20
2.5.3.7 エミシズマブの曝露量-安全性関係 20
2.5.3.8 免疫原性 20
2.5.3.9 QT/QTc 間隔に対する影響 21
2.5.3.10 薬物相互作用 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 BH29884 試験 23
2.5.4.1.1 試験デザインと試験方法 23
2.5.4.1.2 有効性評価項目 25
2.5.4.1.2.1 有効性評価項目の選択 25
2.5.4.1.2.2 統計解析手法の選択 26
2.5.4.1.3 試験対象集団 26
2.5.4.1.4 有効性の結果 27

2.5.4.1.4.1 主要評価項目及び出血に関する副次的評価項目 27
2.5.4.1.4.2 HRQoL 及び健康状態に関連する副次的評価項目 31
2.5.4.2 BH29992 試験 32
2.5.4.2.1 試験デザインと試験方法 32
2.5.4.2.2 有効性評価項目 33
2.5.4.2.2.1 有効性評価項目の選択 33
2.5.4.2.2.2 統計解析手法の選択 33
2.5.4.2.3 試験対象集団 33
2.5.4.2.4 有効性の結果 34
2.5.4.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 35
2.5.4.4 有効性の結果の試験間での比較 36
2.5.4.5 有効性の結果の日本人と全体集団での比較 37
2.5.4.6 推奨用法・用量の設定根拠 37
2.5.4.7 有効性の成績のまとめ 40
2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 安全性の評価方法 42
2.5.5.2 曝露状況 42
2.5.5.3 有害事象 42
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 42
2.5.5.3.2 重症度別有害事象 47
2.5.5.3.3 時期別有害事象 47
2.5.5.3.4 死亡 47
2.5.5.3.5 重篤な有害事象 48
2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象 48
2.5.5.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 48
2.5.5.3.6.2 治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象 48
2.5.5.3.6.3 特に注目すべき有害事象（AESI） 49
2.5.5.3.6.4 注射部位反応 49
2.5.5.4 臨床検査値 50
2.5.5.5 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 50
2.5.5.5.1 バイタルサイン 50
2.5.5.5.2 心電図 50
2.5.5.5.3 抗薬物抗体及び FVIII インヒビター 50
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 50
2.5.5.6.1 小児（12 歳未満） 50
2.5.5.6.2 高齢者（65 歳以上） 50
2.5.5.6.3 薬物相互作用 51
2.5.5.6.4 腎障害患者 51

2.5.5.6.5 肝障害患者 51
2.5.5.6.6 妊娠及び授乳時の使用 51
2.5.5.6.7 過量投与 52
2.5.5.6.8 離脱症状，反跳現象，薬物乱用 52
2.5.5.6.9 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 52
2.5.5.7 市販後使用経験 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 治療の背景 52
2.5.6.1.1 疾患又は症状 52
2.5.6.1.2 現行の治療 52
2.5.6.2 ベネフィット 52
2.5.6.3 リスク 54
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 55
2.5.7 参考文献 55

表の一覧

表 2.5.1.2.3-1 本申請における臨床データパッケージ 10
表 2.5.4.1.4.1-1 年間出血率の要約（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 29
表 2.5.4.1.4.1-2 患者内比較による年間出血率の要約（BH29884試験の A 群） 30
表 2.5.4.1.4.1-3 患者内比較による年間出血率の要約（BH29884試験の C 群） 31
表 2.5.4.1.4.2-1 HRQoL 及び健康状態の要約（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 32
表 2.5.4.2.4-1 出血データの要約（BH29992試験の中間集計） 34
表 2.5.4.3-1 治療を要した出血の年間出血率の要約（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 35
表 2.5.5.3.1-1 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較） 43
表 2.5.5.3.1-2 有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例） 45

図の一覧

図 2.5.3.2-1 成人/青年患者及び小児患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験及び BH29992試験） 16
図 2.5.3.2-2 日本人及び外国人の成人/青年患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験） 17
図 2.5.3.2-3 日本人及び外国人の小児患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29992試験） 18
図 2.5.4.1.1-1 試験デザインの概要（BH29884試験） 24

2.5 臨床に関する概括評価

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降，エミシズマブ又は別名 RO5534262，ACE910）は，中外製薬株式会社（以降，申請者）で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ，FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し，その下流の血液凝固反応を促進させる（詳細は2.4.1参照）。エミシズマブ皮下注（以降，本剤）は，FVIII に対するインヒビター（同種抗体）を保有する患者においても，頻回の静脈投与が必要なバイパス製剤の定期投与と比べ，週1回の皮下投与で出血を予防でき，患者の負担を大幅に軽減し得る新規の薬剤である。

本剤の有効性及び安全性は，12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とした国際共同試験，12歳未満のインヒビター保有血友病 A 小児患者（12歳以上17歳以下で体重が40 kg 未満の患者を含む）を対象とした国際共同試験，及び日本人血友病 A 患者を対象とした国内試験において確認されたことから，申請者はエミシズマブを含有する皮下注射用製剤を新有効成分含有医薬品として，「血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果とする製造販売承認申請を行うこととした。また，海外においても，同患者への投与を適応とした承認申請を国内と同時期に予定している。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 血友病 A の疫学，治療の現状

2.5.1.1.1 血友病 A の定義，疫学，診断及び臨床症状

(1) 血友病 A の定義及び疫学

先天性血友病 A は，FVIII の先天的欠損又は機能不全に起因する生涯にわたる出血性疾患である。

FVIII をコードする遺伝子は X 染色体上に存在し，遺伝子異常は X 連鎖劣性遺伝により発現するため，発症患者の99%以上は男性である。有病率は，およそ男子の出生5,000人あたり1人，又は全出生児10,000人あたり1人である[1)-4)]。人種差は報告されておらず，世界血友病連盟の2015年度の報告[5)]では，各国における血友病 A の登録患者数は，日本で4,986人，米国で14,175人，英国で6,390人，フランスで5,581人，ドイツで3,768人，ロシアで5,801人，中国で11,837人，ブラジルで9,912人であった。同報告内で FVIII のインヒビターを保有する患者数は，日本で112人，英国で218人，フランスで113人，ドイツで114人，ロシアで215人，ブラジルで279人であった。

(2) 血友病 A の診断及び臨床症状

血友病 A では，出血時間や血小板数，プロトロンビン時間は正常であるが，活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が延長する。FVIII 活性を測定し，40%未満の場合に血友病 A と診断する。ただし，フォン・ヴィレブランド病でも FVIII が低下するため，フォン・ヴィレブランド因子抗原を測定し，抗原が基準範囲内であることを確認する必要がある[6)]。

血友病 A の重症度は，血液中の内因性 FVIII 活性によって規定され，FVIII 活性が1%未満の場合は重症，1%以上5%未満の場合は中等症，5%以上40%未満の場合は軽症と分類される[2),4),7)]。重症では特発性出血（自然出血）として関節内や筋肉内出血が高頻度にみられ，中等症では特発性出血は少なくなり，軽度の外傷などにより出血する。軽症では特発性出血はほとんどみられなくなり，抜歯や手術，外傷後の止血困難がみられる[6)]。反復性の関節内出血は，関節障害

や歩行困難を伴う血友病性関節症へと進展し，最終的には関節置換術が必要となる場合もあることから，血友病 A 患者の健康関連生活の質（HRQoL）を低下させる大きな要因の一つとなっている。血友病 A により起きる出血は，関節内，筋肉内の他に，皮下，口腔内，消化管，鼻腔内などに起き，頭蓋内出血などの重篤な出血も含まれる。

2.5.1.1.2 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する治療の現状

血友病 A 患者に対する治療法としては，遺伝子組換え FVIII（rFVIII）製剤又は血漿由来 FVIII 製剤を静脈内へ投与する FVIII 補充療法が標準治療として確立されている。FVIII 補充療法は，出血症状の出現時に FVIII 製剤を投与する止血療法と，出血症状の発現阻止を目的とした定期補充療法に大別される。定期補充療法は成人重症血友病 A 患者における出血頻度を有意に低下させることが示されている[8),9)]。定期補充療法は，血中 FVIII 活性を1%以上に維持し，出血症状の発現抑制，特に反復性の関節内出血を防ぐことにより，血友病性関節症の発症・進展の阻止に有効である。上述の治療上のメリットに加え，rFVIII 濃縮製剤の供給拡大により，近年，先進国においては定期補充療法実施割合が増えてきている[10)]（2016年の国内調査での重症患者に対する実施割合は81%[11)]）。重症患者における関節内出血は，出生後1年前後から認められ，2歳までに定期補充療法を開始した患者では，それ以降に開始した患者に比べ，関節障害のない患者の割合が高いことが報告されている[12)]。現在は，最初の関節内出血後あるいは2歳未満のうちに FVIII の定期的な投与を開始し，将来の関節障害を未然に防止する一次定期補充療法が重症血友病 A 小児患者に推奨される治療法となっている[7),12)-14)]。

しかし，血友病 A 患者に対し FVIII 製剤を反復して投与した結果，FVIII に対するインヒビターが発生することがある。インヒビターは，FVIII 補充療法を開始後50曝露日以内に発現しやすく[7),15)]，その発症率は5歳未満で最も高くなる[16)]。先天性血友病 A 患者では，その有病率は海外では20%～30%[17)-20)]，日本では5%[11)]と報告されている。一旦，インヒビターが出現すると FVIII 製剤の止血効果は著しく低下することから，インヒビターの出現は重大な問題となる[3)]。

本邦では，日本血栓止血学会から「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン[21)]」が発行され，インヒビター保有患者に対する治療方針が示されている。また，世界血友病連盟からは「Guidelines for the management of hemophilia[4)]」が発行されている。これらの治療ガイドラインでは，インヒビターの反応性は，FVIII 製剤投与に対する既往免疫反応によって5 ベセスダ単位（BU）を境として，低力価インヒビター（< 5 BU/mL）と高力価インヒビター（≥ 5 BU/mL）に分類されている。インヒビター保有患者に対する治療は，低力価のインヒビター保有患者の多くでは，高用量の FVIII 製剤投与による中和療法が第一選択となり，高力価のインヒビター保有患者に対する治療は，FVIII 活性に基づいて判定する重症度を問わず，ほぼ同じであり，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤，活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）や乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤などのバイパス製剤が第一選択となっている。しかしながら，バイパス製剤の止血効果は FVIII 製剤に比べ不安定なことに加えて，rFVIIa 製剤は半減期が3.5時間[22)]と短いために頻回投与を要し，aPCC は1回の投与時間が25～50分間[23)]と長いため，出血時止血療法には困難を伴う。

近年，バイパス製剤による定期輸注の検討が進められ，有効性を示唆する結果が得られており[24),25)]，本邦では aPCC の定期輸注が承認されている[23)]。しかしながら，aPCC の出血抑制効果は不十分であり（定期輸注時の年間出血率の中央値：7.9回/年），半減期が4～8時間と短いために頻回の静脈注射（隔日投与）を要し，更に1回の投与時間が35～50分間と長いため[23)]，出血予防を目的とした治療には困難を要する。また，aPCC は，血漿分画製剤であるため，血液提供者由来の感染症の懸念を完全に払拭することは理論的に不可能であることから，安全性の懸念が考えられる。バイパス製剤の定期輸注は，国内ガイドラインにおいても，バイパス製剤の定期輸注は治療選択肢の一つとして考慮するべきであるが，未だ検討すべき課題も多く，現時点では，個々の患者ごとに十分な検討を行い，慎重に適応を判断すべきであるとされてい

る[21]。

インヒビター保有患者に対しては，インヒビターの消失を目的とした免疫寛容導入療法も実施されており，約60%～80%の患者で再度 FVIII 補充療法が可能となる[26),27)]。しかしながら，免疫寛容導入療法は，インヒビター力価により適用できる患者が限られ，高用量の FVIII 製剤を連日あるいは週に数回，長期にわたって投与する必要があることから，患者の身体的負担も大きい。特に，免疫寛容導入療法を受けている小児では，中心静脈送達装置の使用が必須となり，感染などの重篤な合併症の懸念がある。また，免疫寛容導入療法が失敗した場合，インヒビターが小児から成人に至るまで，生涯にわたって持続する場合がある。

以上のインヒビター保有患者の出血時止血療法及び出血の予防を目的とした定期輸注における課題から，インヒビター保有患者に対して十分な出血抑制効果を有する定期投与が可能な治療薬へのニーズは高い。

2.5.1.1.3　FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対する本剤のコンセプトに基づき期待されるベネフィット

本剤は，FIXa 及び FX と結合し，FVIII の機能を代替する補因子活性を有するという新しいコンセプトに基づき，血友病 A 患者への週1回の皮下投与により，FVIII のインヒビターの保有の有無に係らず，出血を予防できる新規の薬剤として開発されている。インヒビターを保有する患者に対しては，本剤のコンセプトに基づき，以下に示す①～③のベネフィットが期待できる。

① インヒビター保有患者においても，インヒビター非保有患者と同等の出血抑制効果を有する定期投与が可能になることにより，関節障害の予防が可能となり，生涯にわたって HRQoL 維持が期待できる。

② バイパス製剤は静脈内投与に限られているが，本剤は初めての皮下投与製剤であることから，静脈内投与と比較して，注射手技が簡便であり，アドヒアランス向上，HRQoL 向上が期待できる。

③ 本剤は皮下投与製剤であるのに加え，抗体製剤であることから，バイパス製剤と比較して半減期が格段に長く，投与頻度の減少が期待できる。よって，投与のための時間的，労力的負荷を軽減し，アドヒアランス向上，HRQoL 向上が期待できる。

2.5.1.2　開発の経緯

2.5.1.2.1　国内における臨床開発

臨床試験開始にあたり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行い，[redacted]について相談した。

第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験）では，まず，健康な日本人及び白人の成人男性被験者を対象として本剤の1 mg/kg までの単回皮下投与時の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反応を確認した。続いて，同試験にて FVIII に対するインヒビターを保有する，及び保有しない日本人血友病 A 患者に対し，本剤の0.3 mg/kg/週（負荷用量1 mg/kg），1 mg/kg/週（負荷用量3 mg/kg），3 mg/kg/週（負荷用量なし）の3用量を12週間反復皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態，薬力学的反応及び探索的な出血抑制効果を確認した。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行い，[redacted]について相談した。ACE002JP 試験は申請時点で継続投与中である。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）（[redacted]）を行い，[redacted]について相談した。

また，治験薬の製法を変更したことに伴い（詳細は2.7.1.1.1参照），製剤間のバイオアベイ

ラビリティを評価する試験（JP29574試験）を実施した。本試験では，投与部位間のバイオアベイラビリティ及び絶対的バイオアベイラビリティも評価した。

2014年7月よりF. ホフマン・ラ・ロシュ社と共同で開発を進めている。

12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者に対し，本剤を定期投与する群としない群を比較する国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）を実施し，その比較結果を用いて申請するに至った。BH29884試験では，対照群に割り付けられた患者も24週間の観察期間後に本剤定期投与に切り替え，申請時点で本剤を継続投与中である。また，12歳未満のインヒビター保有血友病 A 小児患者（12歳以上17歳以下で体重が40 kg 未満の患者を含む）を対象とした国際共同第 III 相単群臨床試験（BH29992試験）も実施中であり，中間集計結果を入手している。

一方，インヒビターを保有しない患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH30071試験）並びにインヒビターを保有する及び保有しない患者を対象とした4週に1回の投与間隔とした国際共同第 III 相臨床試験（BO39182試験）を実施中である。また，インヒビターを保有しない小児患者を対象とし，投与間隔を2週間及び4週間に1回とした国内第 III 相臨床試験（JO39881試験）を実施中である。

なお，本剤は2016年8月24日に「インヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を予定される効能又は効果として厚生労働省より希少疾病用医薬品に指定されている。

2.5.1.2.2 海外における臨床開発

国際共同試験として，前述の BH29884試験，BH29992試験，BH30071試験及び BO39182試験を実施中であり，有効性評価に関しては，BH29884試験のランダム割付けによる比較を含む結果（データカットオフ日：2016年10月25日），BH29992試験の中間集計結果（データカットオフ日：2016年10月28日），及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の中間集計結果（データカットオフ日：2016年9月30日）を用い，安全性及び薬物動態の評価に関しては，JP29574試験，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B の成績も用いて，本邦と同時期に欧米等世界各国での申請を実施することとしている。

また，インヒビター保有血友病 A 患者を対象とし，米国にて拡大アクセスプログラム（ML39356試験）が開始され，安全性の評価するための国際共同試験（MO39129試験）も2017年後半に開始予定である。

なお，本剤は，FDA より2014年1月に血友病 A 治療に対するオーファン指定を取得し，FDA より2015年9月に12歳以上の FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する定期投与として画期的治療薬（Breakthrough Therapy）に指定されている。また，本剤は FDA より2017年4月に逐次審査（Rolling Review），EMA より2017年5月に迅速審査（Accelerated Assessment）の品目に指定されている。

2.5.1.2.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.2.3-1に示す。詳細な試験の概要表は「2.7.6 個々の試験のまとめ」の表2.7.6-1に示した。

本申請の有効性の評価資料として，申請時点で実施中である BH29884試験，BH29992試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験のカットオフデータ（データカットオフ日は2.5.1.2.2を参照）を用い，安全性及び薬物動態の評価資料として，更に JP29574試験並びに ACE001JP 試験 Part A 及び Part B の成績も用いた。参考資料として非介入試験（BH29768試験）の成績も用いた。BH29768試験に参加した患者は，BH29884試験及び BH29992試験に参加できることとし，本剤投与前のデータとして用いた。

表 2.5.1.2.3-1　本申請における臨床データパッケージ

地域	試験相	試験番号 添付資料番号	デザイン	被験者	試験の目的	投与量 (mg)	投与方法	登録数
国内	薬理	JP29574 評価資料 5.3.1.1-1	単施設 ランダム化 非盲検試験	日本人健康成人男性	安全性 薬物動態	A 群: 旧製剤 1 mg/kg B～D 群: 新製剤 1 mg/kg E 群: 新製剤 0.25 mg/kg	A 群: 単回腹部皮下投与 B 群: 単回腹部皮下投与 C 群: 単回上腕部皮下投与 D 群: 単回大腿部皮下投与 E 群: 単回静脈内投与	60例 各群12例
国内	I	ACE001JP 評価資料 5.3.3.1-1	Part A, B: 単施設 ランダム化 二重盲検試験 Part C: 多施設個体間用量漸増試験	Part A: 日本人健康成人男性 Part B: 白人健康成人男性 Part C: 日本人血友病 A 患者	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な出血抑制効果	Part A: 0.001～1 mg/kg 又はプラセボ Part B: 0.1～1 mg/kg 又はプラセボ Part C: C-1: 1 mg/kg[a], 0.3 mg/kg/週 [b] C-2: 3 mg/kg[a], 1 mg/kg/週 [b], C-3: 3 mg/kg/週	Part A, B: 単回皮下投与 Part C: 週1回皮下投与 （12週間）	82例 Part A: 40例 Part B: 24例 Part C: 18例 各群6例
国内	I/II	ACE002JP 評価資料 5.3.3.2-1	ACE001JP 試験 Part C の継続投与試験	日本人血友病 A 患者	安全性 薬物動態 薬力学 探索的な出血抑制効果	0.3 mg/kg/週 1 mg/kg/週 3 mg/kg/週 効果不十分な場合は増量可	週1回皮下投与	16例
国際共同	III	BH29884 評価資料 5.3.5.1-1	多施設 ランダム化 非盲検試験	インヒビター保有血友病 A 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	最初の4週間は 3 mg/kg/週，その後は 1.5 mg/kg/週（効果不十分な場合は投与24週以降に増量可） ランダムに割り付けた本剤定期投与群（A 群）及び本剤定期投与非実施群（B 群）を比較した。他に割付けを行っていない2つの本剤投与群（C 群及び D 群）を追加した。	週1回皮下投与	109例 A 群35例 B 群18例 C 群49例 D 群7例
国際共同	III	BH29992 評価資料 5.3.5.2-1	多施設 単群試験	インヒビター保有血友病 A 小児患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	最初の4週間は 3 mg/kg/週，その後は 1.5 mg/kg/週（効果不十分な場合は投与12週以降に増量可）	週1回皮下投与	20例（12歳未満19例，12歳1例）
国際共同	非介入	BH29768 参考資料 5.3.5.4-1	多施設 非介入試験	血友病 A 患者	日常診療条件下の出血頻度の推定	なし	なし	127 例（インヒビター保有患者）

[a] 初回負荷投与量
[b] 2回目以降投与量

2.5.1.2.4 GCP 遵守

本申請に用いた海外臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の GCP 基準，並びに試験が実施される当該国の法律及び規制に従って実施した。また，本申請に用いた国内臨床試験は，ヘルシンキ宣言，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第3項及び第80条の2に規定する基準，並びに GCP を遵守して実施した。その内，非介入試験（BH29768 試験）については，国際薬剤疫学会発行の Good Pharmacoepidemiology Practices（GPP）ガイドライン及び各試験実施国における法規を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では，開発期間中の原薬の製造及び製剤の開発経緯とその同等性/同質性について述べる。なお，第 III 相臨床試験で用いられた原薬及び製剤は，商用と同じ製造施設・製法で製造されている。

また，本申請に含まれる臨床試験で用いられた各種分析法についても述べる。

2.5.2.1 製剤開発の経緯

エミシズマブの開発期間中に，原薬の製法変更があり，それに伴い製剤の製造工程にも変更があった。臨床試験で用いられた製剤は，*A製法及び *B製法 の原薬を用いて製造されている（[redacted]）。また，主に体格の小さい小児用に，エミシズマブ濃度30 mg/mL の製剤も開発されたが，同じ製法で製造された150 mg/mL のエミシズマブ原薬濃度を希釈している以外，*新製剤 との違いはない。*旧製剤は国内第 I 臨床試験（ACE001JP 試験），国内第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験），及び国内バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）において使用され，*新製剤 は国内第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験），国内バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験），及び国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験及び BH29992試験）において使用された。*新製剤 が，商用として供給される。

2.5.2.2 分析法

本申請に含まれる臨床試験で用いられた分析法は，ヒト血漿中エミシズマブ濃度，ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体の有無及びその抗体の特徴，FIX 及び FX 濃度，及び FVIII インヒビター力価である。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し，測定に十分な真度・精度を有することを確認している。測定施設として，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]を使用した。

2.5.2.3 臨床試験結果

(1) バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）

エミシズマブの初期臨床開発では *旧製剤が用いられたが，後期臨床開発用に *新製剤 が開発された。*旧製剤から *新製剤 への主な変更点は，[redacted]の変更（[redacted]）を含む[redacted]の変更及び[redacted]（*旧製剤：[redacted]，*新製剤：[redacted]）の変更である。

製剤間の薬物動態の比較を目的として，バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）を実施した。また本試験では，異なる3つの投与部位間の薬物動態の比較，及びエミシズマブ皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価も行った。

製剤間，あるいは投与部位間で主要な薬物動態パラメータを比較した結果，いずれも薬物動態の類似性が確認された。最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）を基に推定された *旧製剤に対する *新製剤 の相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ119.9%及び108.3%であった。C_{max} 及び AUC_{inf} を基に推定された腹部に対する上腕部の相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ82.3%及び92.6%であり，腹部に対する大腿部の相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ116.8%及び107.3%であった。また，皮下投与時と静脈内投与時における用量で標準化された AUC_{inf} の幾何平均値の比から，エミシズマブの絶対的バイオアベイラビリティは皮下投与部位に応じて80.4～93.1%の範囲を示し，良好な皮下吸収性を示した。

(2) 異なる製剤濃度の比較

また，エミシズマブの開発期間中には，主に体格の小さい小児用に，エミシズマブ濃度30

mg/mL の製剤も開発されたが，同じ製法で製造された150 mg/mL のエミシズマブ原薬濃度を希釈している以外，*新製剤 との違いはない。エミシズマブ濃度30 mg/mL の製剤と，*旧製剤（エミシズマブ濃度80 mg/mL）あるいは *新製剤 （エミシズマブ濃度150 mg/mL）との製剤間の薬物動態を直接比較する臨床試験は実施されていないが，以下に示した臨床試験結果から，エミシズマブ原薬濃度の希釈が臨床薬物動態に大きな影響を及ぼすことはなく， *B製法 で製造された150 mg/mL のエミシズマブ原薬を希釈して製造されるエミシズマブ濃度30 mg/mL の製剤でも，*旧製剤や *新製剤 との薬物動態の類似性が認められると考えられる。

- ACE001JP 試験 Part A 及び Part B において0.001～0.3 mg/kg 群の投与を行う際に80 mg/mL のエミシズマブを0.08～24 mg/mL に希釈して投与が実施された。一方で薬物動態の結果としては，0.01～1 mg/kg の用量範囲において，エミシズマブの C_{max} 及び AUC_{inf} は日本人及び白人のいずれにおいても用量比例的に増加しており，薬物動態の線形性が確認されている。以上のことから，エミシズマブ濃度0.8～80 mg/mL の範囲において，エミシズマブの希釈が臨床薬物動態に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。
- *旧製剤及び *新製剤 の臨床における製剤間の薬物動態の類似性は JP29574試験において確認されており，*A製法 から *B製法 への変更によるエミシズマブ原薬の違いによる臨床薬物動態への影響はないと考えられる。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ACE001JP 試験，ACE002JP 試験，JP29574試験，BH29884試験及び BH29992試験のデータを用いて，エミシズマブの薬物動態，薬力学及び免疫原性に関する以下の解析を実施した。

- 健康成人男性及び血友病 A 患者を対象とした各臨床試験における記述的・統計学的解析
- 血友病 A 患者における母集団薬物動態解析
- 血友病 A 患者における有効性及び安全性に関する曝露量-反応解析
- QT/補正 QT（QTc）間隔に対する影響及び薬物相互作用の評価

2.5.3.1 エミシズマブの薬物動態特性

(1) 吸収・分布・代謝・排泄

エミシズマブの皮下吸収性は良好であった。健康成人男性を対象とした ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに JP29574試験では，本剤0.01～1 mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の各群中央値は6.97～14.1日であり，腹部，上腕部及び大腿部投与時の間で類似していた（2.7.1.2.1及び2.7.2.2.2.1.1参照）。絶対的バイオアベイラビリティについては2.5.2.3に記載した。

JP29574試験では，本剤0.25 mg/kg を単回静脈内投与した際のエミシズマブの定常状態分布容積（V_{ss}）の平均値は106 mL/kg（体重70 kg で7.42 L）であり（2.7.1.2.1参照），ヒトの血漿容量（体重70 kg で3 L）[28]のおよそ2～3倍であったことから，組織移行性が低いことが推察された。

エミシズマブの消失半減期（$t_{1/2}$）はおよそ4～5週であり，一般的な免疫グロブリン G（IgG）4抗体や多くのヒト化 IgG 抗体の $t_{1/2}$（それぞれ21日及び12～20日）[29]に比べてやや長かった。JP29574試験では，本剤0.25 mg/kg を単回静脈内投与した際のエミシズマブの $t_{1/2}$の平均値は26.7日であった（2.7.1.2.1参照）。ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに JP29574試験では，本剤0.1～1 mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの $t_{1/2}$の各群平均値は25.6～34.4日であり，腹部，上腕部及び大腿部投与時の間で類似していた（2.7.1.2.1及び2.7.2.2.2.1.1参照）。血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された $t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は27.8 ± 8.06日であった（2.7.2.3.4.3参照）。

ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，JP29574試験，並びに血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，血漿中エミシズマブ濃度推移の終末相に低濃度域で消失が速くなる傾向は認められず，エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX の血漿中濃度にも本剤投与後に明確な変化が認められなかった（2.7.2.2.2.1，2.7.2.2.2.2及び2.7.2.2.2.3参照）ことから，標的抗原との結合を介在した非線形性の消失メカニズムの寄与は示唆されなかった。

(2) 線形性

エミシズマブは0.01～3 mg/kg の用量範囲で線形の薬物動態を示した。健康成人男性を対象とした ACE001JP 試験 Part A 及び Part B では，本剤0.01～1 mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例的に増加した（0.01 mg/kg 投与時の曝露量の用量比例性は C_{max} に基づいて評価）（2.7.2.2.2.1.1参照）。また，血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，本剤0.3～3 mg/kg を週1回反復皮下投与した際のエミシズマブの定常状態における血漿中濃度トラフ値（$C_{trough,ss}$）は用量比例的に増加した（2.7.2.2.2.3.1参照）。

(3) 定常状態及び累積性

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，維持用量の約3

倍の用量で負荷投与を行った0.3及び1 mg/kg/週群ではおよそ投与開始12週後に，負荷投与を行わなかった3 mg/kg/週群ではおよそ投与開始24週後に，血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達した。定常状態到達時点でのエミシズマブの $C_{trough,ss}$（平均値 ± 標準偏差）は，0.3 mg/kg/週群では10.3 ± 4.54 μg/mL，1 mg/kg/週群では29.9 ± 6.88 μg/mL，3 mg/kg/週群では120 ± 26.8 μg/mL であり，用量比例的に増加した（2.7.2.2.2.3.1参照）。

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した際，投与開始4週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し，その後は1.5 mg/kg/週の維持投与によって50 μg/mL をやや上回る平均値を維持した。BH29884試験での投与開始24週後のトラフ値は52.0 ± 16.7 μg/mL（中央値は46.6 μg/mL），BH29992試験での投与開始12週後のトラフ値は56.2 ± 16.3 μg/mL（中央値は54.8 μg/mL）であった（2.7.2.2.2.4.1及び2.7.2.2.2.5.1参照）。

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，本剤を1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した際の定常状態におけるエミシズマブの $C_{trough,ss}$（平均値 ± 標準偏差）は52.8 ± 13.5 μg/mL，ピーク/トラフ比は1.07 ± 0.0348と推定された（2.7.2.3.4.3参照）。

2.5.3.2 エミシズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

(1) 健康成人と血友病 A 患者

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された薬物動態パラメータは，健康成人男性を対象とした ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに JP29574試験で観測された薬物動態パラメータの範囲内であり（2.7.2.3.1.2参照），エミシズマブの薬物動態は健康成人と血友病 A 患者で類似していた。

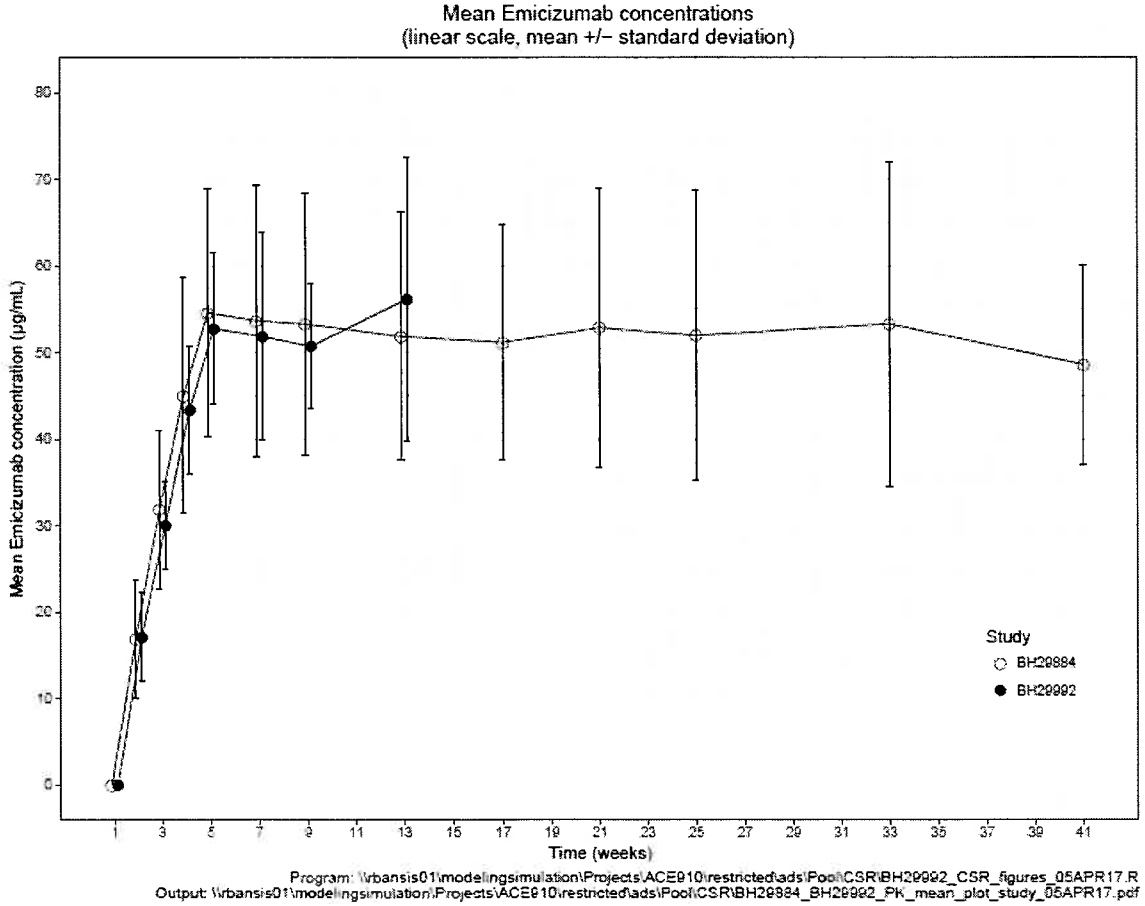
(2) 体重

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，体重は見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）と顕著な正の相関を示したが，体重換算用量で投与する場合は体重の違いによる血漿中エミシズマブ濃度推移への影響が限定的であると予測されたことから，体重換算用量で投与することの適切性が示された（2.7.2.3.4.3参照）。

(3) 年齢

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，成人/青年患者と小児患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（図 2.5.3.2-1）。

図 2.5.3.2-1 成人/青年患者及び小児患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験及びBH29992試験）



プロットされている血漿中エミシズマブ濃度はすべてトラフ値である。

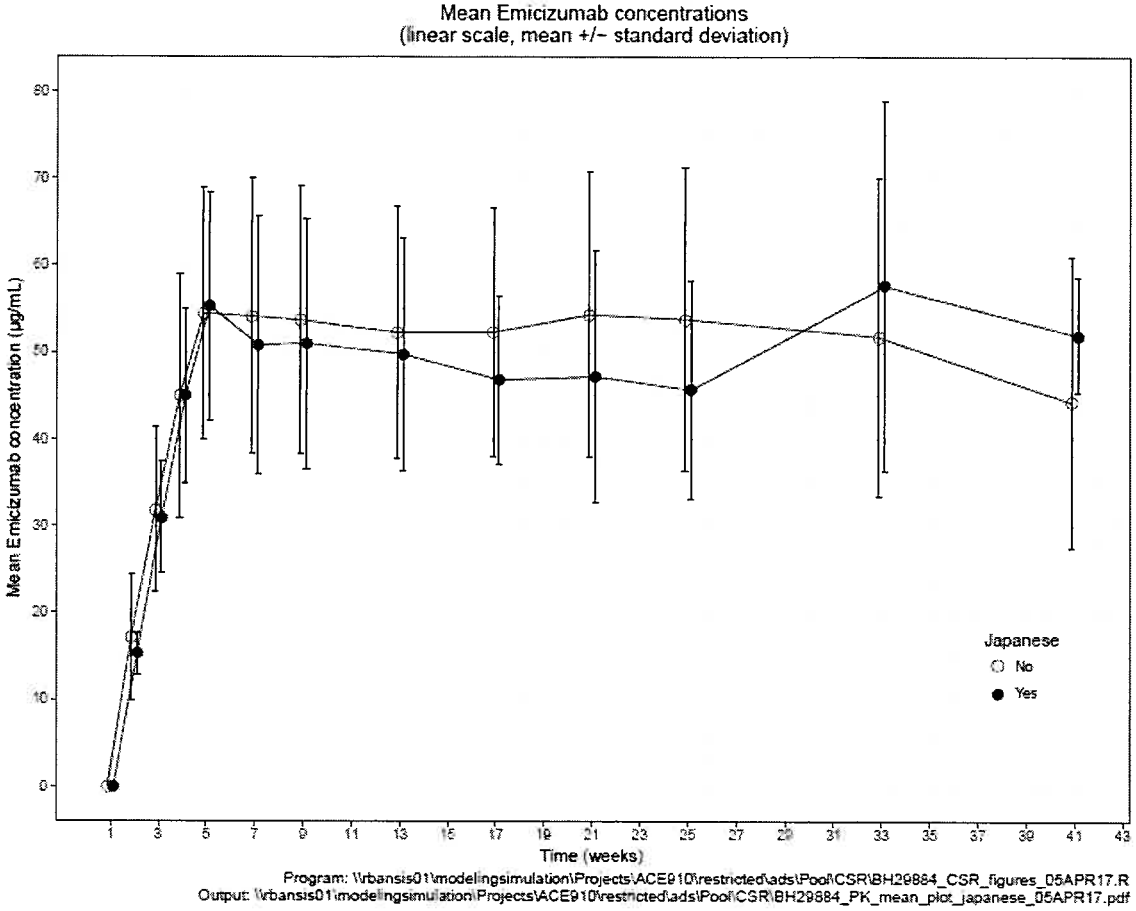
[5.3.5.3-3 Figure 7-1を再掲]

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，年齢は CL/F と正の相関を示し，75歳の患者では22歳（母集団薬物動態解析対象集団での中央値）の患者に比べて定常状態における1週間投与間隔内血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{1week,ss}$）が25.8%低くなると予測された。しかし，BH29884試験での有効性の部分集団解析において65歳以上の患者でも一貫して治療を要した出血に基づく年間出血率の低下が認められた（2.7.3.3.3参照）ことから，年齢に基づく用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

(4) 人種・民族

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，本剤を反復皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移を日本人（本邦で臨床試験に参加した患者）と外国人（本邦以外の国で臨床試験に参加した患者）で比較した。その結果，いずれの試験においても日本人患者と外国人患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（図 2.5.3.2-2及び図 2.5.3.2-3）。

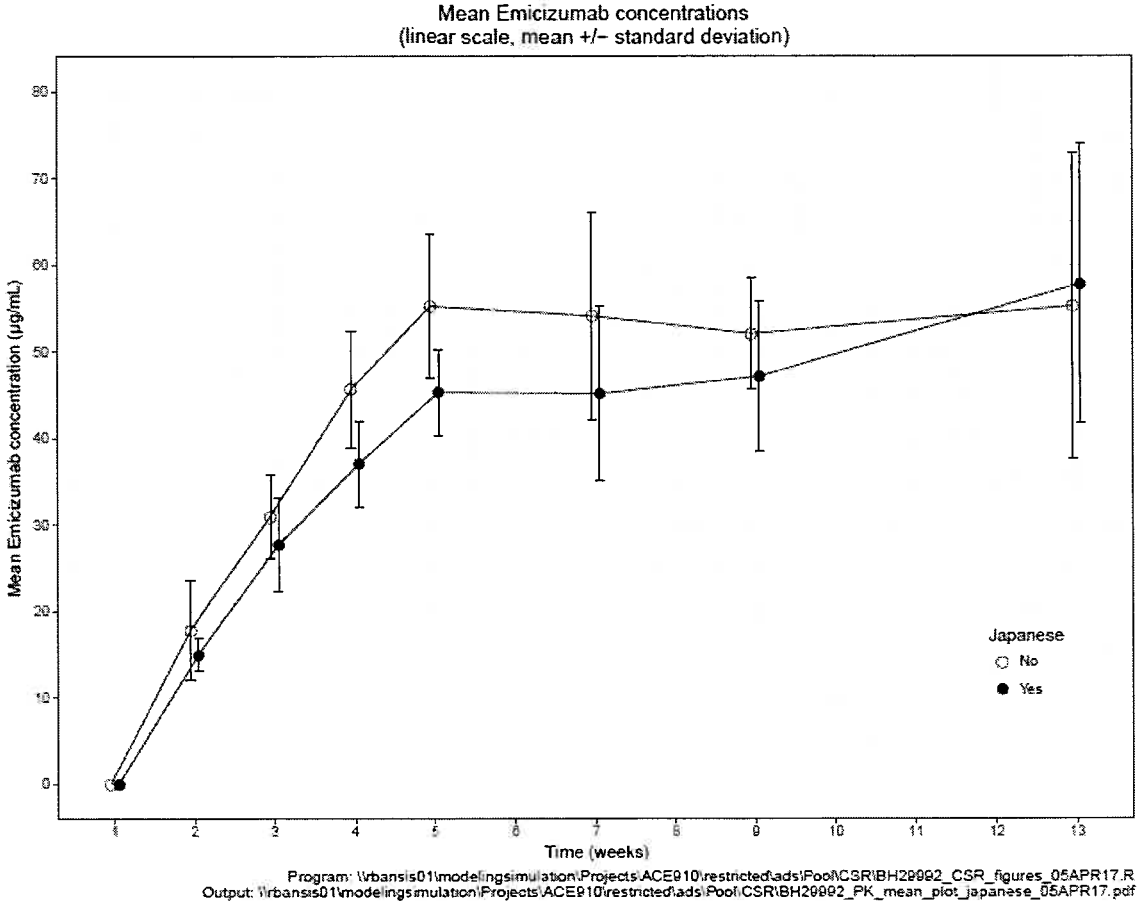
図 2.5.3.2-2 日本人及び外国人の成人/青年患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験）



プロットされている血漿中エミシズマブ濃度はすべてトラフ値である。

[5.3.5.3-3 Figure 7-2を再掲]

図 2.5.3.2-3 日本人及び外国人の小児患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29992試験）



プロットされている血漿中エミシズマブ濃度はすべてトラフ値である。

[5.3.5.3-3 Figure 7-4を再掲]

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，黒人/アフリカ系アメリカ人では V/F が低かったが，血漿中エミシズマブ濃度推移に与える影響は限定的であると予測された。また，アジア人/日本人は薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を与える共変量ではなかったことから，人種に基づく用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

(5) アルブミン

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，アルブミンは CL/F 及び V/F と負の相関を示し，アルブミンが34 g/L の患者では45 g/L（母集団薬物動態解析対象集団での中央値）の患者に比べて $AUC_{1week,ss}$ が34.7%低くなると予測された。しかし，BH29884試験及びBH29992試験ではアルブミンの高低による有効性の違いが認められなかった（5.3.3.5-1 Appendix 27）ことから，アルブミンに基づく用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

(6) 抗エミシズマブ抗体

血友病 A 患者において，4例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定されたが，エミシズマブの薬物動態に影響を与えなかった（2.7.2.2.2.3.3参照）。

(7) FVIII インヒビター

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，FVIII インヒビターの有無は薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を与える共変量ではなかった（2.7.2.3.4.3参照）。

2.5.3.3 エミシズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響

製剤間及び投与部位間の相対的バイオアベイラビリティを検討した。結果については2.5.2.3に記載した。

2.5.3.4 エミシズマブの薬力学特性

(1) 標的抗原に対する影響/凝固阻害

エミシズマブは血友病 A 患者において，3 mg/kg/週までの用量範囲にて血漿中 FIX 及び FX 濃度，並びにプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）を変化させなかった。エミシズマブが FIX 及び FX のクリアランス及び凝固活性に影響を与える可能性は低いと考えられた。

(2) FVIII 機能代替活性

エミシズマブは血友病 A 患者において，血漿中エミシズマブ濃度依存的な APTT の短縮，トロンビン生成の促進，及び FVIII 活性の増加，すなわち FVIII 機能代替活性を示した。APTT はおよそ5 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下で基準範囲に達し，およそ30 μg/mL 以上で最大効果に達すると考えられた。

一方，BH29884試験及び BH29992試験では，これらの値を上回る血漿中エミシズマブ濃度（平均値として50 μg/mL 超）を達成する用法・用量においても，出血を発現する患者が存在していた。したがって，エミシズマブ存在下で得られるこれらの指標の測定値は，血友病 A 患者に FVIII 製剤を投与した際の測定値とは生体内の止血能を反映する指標として等価ではなく，見かけ上の正常化及び効果の頭打ちを呈することで，エミシズマブの止血活性を過大評価する可能性があると考えられた。このような乖離が生じるメカニズムとして，エミシズマブは FVIII と異なり薬理作用を発現するための活性化プロセスを必要としないこと，また，FIX/FIXa 及び FX/活性型血液凝固第 X 因子（FXa）に対する結合特性，並びに FX の活性化に関する酵素学的特性がエミシズマブと FVIII で異なる[30]ことが，凝固能検査の測定値に対して過大に反映されている可能性が考えられる。

(3) 過凝固傾向

エミシズマブは血友病 A 患者において，1.5 mg/kg/週の用量にて D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）濃度を変化させなかった。エミシズマブが単独で過凝固傾向を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.5 エミシズマブの薬力学に対する内因性及び外因性要因の影響

(1) 内因性要因

血友病 A 患者において，年齢，血漿中 FIX 及び FX 濃度，抗エミシズマブ抗体，並びに FVIII インヒビターはエミシズマブの FVIII 機能代替活性に影響を与えなかった。

(2) 外因性要因

FVIII 欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験において，エミシズマブは aPCC 又は活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）との併用でトロンビン生成を更に促進させた（2.6.2.2.7参照）。

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験では，本剤投与期間中に出血時止血療法として aPCC の投与を受けた際，D-ダイマー及び F1+2濃度が高くなる傾向が認められた。また，本剤投与開始前に aPCC（FIX/FIXa 及び FX/FXa を含有）[23]の定期輸注を受けていた患者では，エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX の本剤投与開始前の血漿中濃度が高い傾向が認めら

れた（2.7.2.2.2.4.2参照）。これらの結果から，本剤投与期間中に aPCC を併用した場合，aPCC 単独による複合的な凝固能亢進作用が加わることに加え，aPCC 由来の FIXa 及び FX が FIXa-エミシズマブ-FX 複合体形成量を増加させ，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を増強させることで，生体内の凝固能が亢進する可能性が示唆された。

2.5.3.6 エミシズマブの曝露量-有効性関係

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，年間出血率に関するエミシズマブの曝露量-有効性関係を検討した。曝露量の指標として本剤投与期間中のエミシズマブの平均血漿中濃度（C_{av}）及び $C_{trough,ss}$ を，有効性の指標として本剤投与期間中に発現した治療を要した出血に基づく年間出血率を用い，それらの関連性を視覚的に検討した。

本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した際，治療を要した出血に基づく年間出血率は50%以上の患者でゼロであり，エミシズマブの曝露量と年間出血率との間に顕著な関連性は認められなかったことから，多くの患者においてエミシズマブが有する最大又は最大に近い出血抑制効果が得られていることが示唆された。非介入試験（BH29768試験；5.3.5.4-1参照）に参加した患者において，非介入試験期間中に発現した治療を要した出血に基づく年間出血率（ベースライン年間出血率）はエミシズマブの曝露量-有効性関係に影響を与えなかった。

2.5.3.7 エミシズマブの曝露量-安全性関係

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，注射部位反応，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現について，血漿中エミシズマブ濃度推移との関連性を視覚的に検討した。本剤の投与経路，エミシズマブの作用機序，並びに BH29884試験及び BH29992試験の臨床試験成績に基づき，検討対象とする有害事象を選択した。血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症については，D-ダイマー及び F1+2濃度推移との関連性も検討した。

本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した際，エミシズマブの曝露量と注射部位反応，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現との間に明確な関連性は認められなかった。血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現例と非発現例で，本剤投与開始後の D-ダイマー及び F1+2濃度推移に明確な違いは認められなかった。

2.5.3.8 免疫原性

(1) 抗エミシズマブ抗体

血友病 A 患者における抗エミシズマブ抗体陽性率は2.8%（141例中4例）であった。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された時点の維持用量（投与中止例の場合は最後に投与を受けた維持用量）は0.3又は1 mg/kg/週であり，1.5又は3 mg/kg/週投与時に陽性と判定された患者はいなかった。

いずれの陽性例においても，エミシズマブの薬物動態及び薬力学への影響は認められず，治療を要した出血に基づく年間出血率は抗エミシズマブ抗体の有無に関わらず本剤の投与開始により低下していたことから，検出された抗エミシズマブ抗体は中和抗体ではないと考えられた。また，有害事象の発現状況への影響も認められなかったことから，検出された抗エミシズマブ抗体の臨床的な意義は小さいと考えられた。

(2) FVIII インヒビター

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，FVIII インヒビター力価は本剤投与期間を通じて安定した値を維持するか，やや低下する傾向を示した（2.7.2.2.2.4.3及び2.7.2.2.2.5.3参照）。

2.5.3.9 QT/QTc間隔に対する影響

エミシズマブの分子量は約148 kDa と大きいことから，ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル（hERG）には作用しないと考えられる。非臨床毒性試験では，心電図検査においてエミシズマブの影響と考えられる毒性は認められていない（2.6.6.3.1～2.6.6.3.4参照）。また，エミシズマブが作用機序を模倣しているFVIIIは，非血友病A状態では正常なレベルで血中に存在する内因性物質であり，FVIII 製剤による QT/QTc 間隔への影響は報告されていない[31),32)]。更に，血友病A患者を対象としたACE001JP試験Part C及びACE002JP試験では，エミシズマブは3 mg/kg/週までの用量及び曝露量の範囲において，Bazettの補正式によるQTc（QTcB）及びFridericiaの補正式によるQTc（QTcF）を延長させなかった（2.7.2.4.2参照）。以上より，エミシズマブがQT/QTc間隔を延長させるリスクは低いと考えられた。

2.5.3.10 薬物相互作用

(1) 薬物動態学的薬物相互作用

血友病A患者を対象としたACE001JP試験Part Cでは，本剤投与開始後の血清中サイトカイン濃度に明確な変化が認められなかった（2.7.2.4.3.1参照）。エミシズマブが生体内のサイトカイン動態の変化を介してシトクロム P450発現量に影響を与える可能性は低く，エミシズマブがシトクロムP450基質薬物と相互作用を起こすリスクは低いと考えられた。

(2) 薬力学的薬物相互作用

本剤投与期間中に出血が発現した際には，出血時止血療法としてバイパス製剤が併用される可能性があることから，エミシズマブとバイパス製剤との間の相互作用の有無について検討した。エミシズマブとバイパス製剤の併用による薬力学的指標への影響については2.5.3.5に記載した。

カニクイザルFVIII中和血友病A/静脈うっ血モデルにおいて，対照（投与なし）群及びエミシズマブ単独投与群ではいずれのうっ血部位においても血栓がみられなかったのに対して，FVIIa又はaPCCの単独投与群ではうっ血部位に血栓がみられ，その血栓重量はFVIIa投与群よりもaPCC投与群で増加する傾向がみられた。エミシズマブとFVIIa又はaPCCの併用投与群ではうっ血部位に血栓がみられたが，その血栓重量にはそれぞれFVIIa又はaPCCの単独投与群と比較して有意な差がみられなかった。これらの結果から，エミシズマブとFVIIa又はaPCCを併用した場合の血栓形成リスクがaPCC単独でみられる血栓形成リスクを著しく上回る可能性は低いと考えられた（2.6.2.2.18参照）。

BH29884試験では，データカットオフ時点までに2例で血栓塞栓性事象が発現し，別の2例で血栓性微小血管症が発現した。血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を発現した4例の血漿中エミシズマブ濃度推移は非発現例の範囲内に収まっていたことから，エミシズマブの曝露量は血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現に関連しないと考えられた（2.7.2.3.8.3参照）。本剤投与期間中のバイパス製剤の投与状況について詳細に検討した結果，血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症を発現した4例は，いずれも当該事象の発現前3日以内にaPCCの投与を受けており，その累積投与量（投与期間が24時間超かつ1日平均投与量が100 U/kg 超）は当該事象を発現しなかった時期又は他の患者よりも高い傾向にあった。一方，rFVIIa製剤のみの投与を受けていた患者では，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症が発現しなかった。これらの結果から，本剤投与期間中に高累積投与量のaPCCを投与することが血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現に関連している可能性が示唆された（2.7.4.5.3～2.7.4.5.3.2参照）。

以上より，aPCCとの併用によって起こる薬力学的相互作用に起因して生体内の凝固能が亢進し，血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症が発現するリスクが高まる可能性が示唆された。aPCCはFIX/FIXa及びFX/FXaを含む複数の血液凝固因子を含有している[23)]ことから，aPCC併用時のリスクがrFVIIa製剤併用時よりも高いと想定されるメカニズムとして，rFVIIa製剤の凝固能亢進作用がFVIIaの作用のみに基づくのに対し，aPCCは単独で複合的な凝固能亢進

作用を発現すること，更に，aPCC 由来の FIXa 及び FX が FIXa-エミシズマブ-FX 複合体形成量を増加させ，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を増強させる可能性があることが挙げられる。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は，12歳以上のインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する第 III 相臨床試験（BH29884試験），12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）のインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する第 III 相臨床試験（BH29992試験，中間集計），並びに12歳以上の血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）及びその継続投与試験である第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）の成績を評価資料として評価した。ACE002JP 試験は ACE001JP 試験 Part C の継続投与試験であるため，ACE001JP 試験 Part C の結果は ACE002JP 試験の総括報告書に含めた。以上の試験では，本剤の定期投与による出血抑制効果を評価した。本開発プログラムには，バイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受ける血友病 A 患者を観察する非介入試験（BH29768試験）も含まれ，BH29768試験の成績は参考資料とした。BH29768試験に参加し，適格基準を満たした患者は，第 III 相臨床試験である BH29884試験及び BH29992試験に参加できることとし，BH29768試験の成績を第 III 相臨床試験の本剤投与前のデータとして用い，患者内比較による有効性の解析も行った。

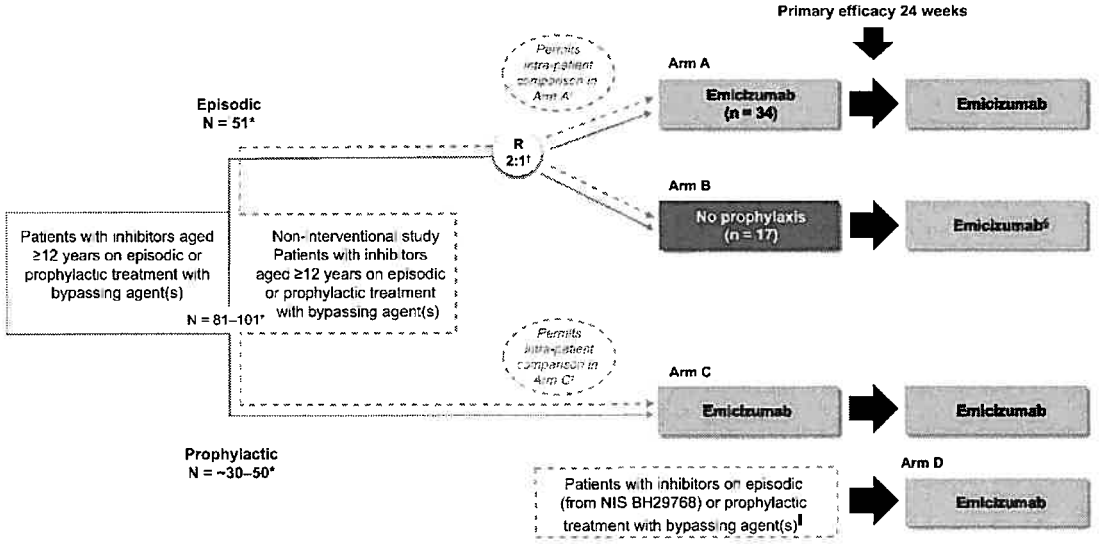
BH29884試験，BH29992試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の試験方法と結果等をそれぞれ2.5.4.1，2.5.4.2及び2.5.4.3に示した。有効性の結果の試験間での比較，日本人と全体集団での比較，推奨用法・用量の設定根拠及び有効性の成績のまとめをそれぞれ2.5.4.4，2.5.4.5，2.5.4.6及び2.5.4.7に示した。

2.5.4.1 BH29884試験

2.5.4.1.1 試験デザインと試験方法

BH29884試験は，FVIII に対するインヒビターを保有する12歳以上の血友病 A 患者を対象としたランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験である。本試験は4つの投与群で構成され，患者をいずれかの投与群に登録した（図 2.5.4.1.1-1）。本試験登録前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を本剤定期投与群（A 群）及び対照群とした本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の2群に，試験登録前24週間の出血回数を層別因子とし，2:1の比でランダムに割り付けた。本剤投与の有無に係らず，出血時にはバイパス製剤を投与してよいこととした。$B_{control}$ 群の患者は本試験の24週間の本剤定期投与非実施の期間を終了後に本剤の定期投与に切り替えられることとした（B_{emi} 群）。また，本試験登録前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者を，別途設けた投与群（C 群）に登録し，本剤を定期投与した。BH29768試験から適格患者を BH29884試験に登録できることとした。更に，BH29768試験に参加していたが，本試験の A 群，B 群又は C 群の登録が終わるまでに参加できなかった患者を，有効性，安全性，薬物動態及び薬力学の追加データを得るため，別途設けた投与群（D 群）に登録した。データカットオフ日は，A 群又は $B_{control}$ 群に割り付けられた最終の患者が24週の観察期間を完了した時点，又は試験を中止した時点とし，有効性の解析にはデータカットオフ時点までのデータを用いることとした。$B_{control}$ 群での有効性の観察期間の終了時は，本剤定期投与に切り替えた時点又は試験を中止した時点とした。目標症例数は，81～101例（A 群34例，B 群17例，C 群30～50例）とした。すべての本剤投与群では，最初の4週間は3 mg/kg/週で，その後は1.5 mg/kg/週で皮下投与した。また，本剤の投与を24週間以上受けた後に，効果不十分であった場合は3 mg/kg/週に増量できることとした。診療施設での管理下で5回投与し，患者又は介護者への適切なトレーニングを実施した後に，自己投与又は介護者による投与を行うこととした。

図 2.5.4.1.1-1　試験デザインの概要（BH29884試験）



* 目標症例数

† 試験前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を2:1の比で本剤定期投与群（A 群）と本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）にランダムに割り付けた。試験前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた C 群の患者，及び試験前にバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた D 群の患者では，割付けを実施せずに本剤を定期投与した。

‡ 非介入試験（BH29768試験）から A 群及び C 群に参加した患者では，本剤定期投与と試験前のバイパス製剤による出血時止血療法（A 群）及びバイパス製剤の定期輸注（C 群）での年間出血率の患者内比較を行った。

§ $B_{control}$ 群の患者は本試験の24週間の本剤定期投与非実施の期間を終了後に本剤の定期投与に切り替えられることとした。

‖ BH29768試験に参加していたが，本試験の A 群と B 群（治験実施計画書の改訂1）又は C 群（治験実施計画書の改訂2）の登録が終わるまでに参加できなかった患者を D 群に登録した。

BH29884試験の試験デザインに基づき，以下に示したバイパス製剤による出血時止血療法及び定期輸注に対する本剤定期投与の比較を行った。

(1) 本剤定期投与とバイパス製剤による出血時止血療法（本剤定期投与非実施）の出血率のランダム割付けに基づく比較（A 群 vs $B_{control}$ 群）

(2) 本剤定期投与（A 群）と A 群登録前（BH29768試験期間）のバイパス製剤による出血時止血療法（A_{NIS} 群）での出血率の患者内比較

(3) 本剤定期投与（C 群）と C 群登録前（BH29768試験期間）のバイパス製剤の定期輸注（C_{NIS} 群）での出血率の患者内比較

バイパス製剤の定期輸注は，投与頻度や利便性の問題点などから，本試験開始時点でインヒビター保有の血友病 A 患者の最も一般的な標準療法ではなかったため[33]，本剤定期投与（A 群）とバイパス製剤による出血時止血療法（対照群とした本剤定期投与非実施の $B_{control}$ 群）の出血率のランダム割付けに基づく比較は適切であると考えられた。本試験開始前に実施されていたバイパス製剤の定期輸注の出血予防効果を検証する治験においても，定期輸注と出血時止血療法を比較するランダム化比較試験のデザインが採用されていた[24),34)]。一方，バイパス製剤の定期輸注の将来的な普及が予想されるため，本剤定期投与とバイパス製剤の定期輸注を患者内で比較するための C 群を加えた。

有効性の観察期間の設定理由は，本剤定期投与による出血率の低下を評価するのに十分な期

間であると考えられ，出血には季節的変動がないことが示唆されているためである[35]。また，評価期間は，日本人を対象としたACE001JP試験 Part C及びACE002JP試験において，本剤を1又は3 mg/kg/週で最低24週間投与した時の治療を要した出血の年間出血率の中央値はゼロ又はゼロに近かったことにも基づいている。

以下の試験結果からも，試験デザイン及び実施方法の頑健性は支持されると判断した。

- 被験者の健康，データの完全性，及び安全性や有効性の解析に影響し得る試験実施上の問題は，重要な治験実施計画書違反の件数や種類を踏まえ，認められなかった。
- 試験期間中の本剤投与中止例は3例，本剤投与前の中止例は1例のみであった。追跡不能な患者はいなかった。
- 主要評価項目及び出血に関連する副次的評価項目のデータを収集するための出血及びその治療に関する質問表（BMQ）の利用の順守状況は，試験期間を通して，すべての投与群で概して良好であった。
- 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はランダムに割り付けたA群と$B_{control}$群間で概して均衡がとれていた。

2.5.4.1.2 有効性評価項目

主要評価項目は治療を要した出血の年間出血率とし，A群と$B_{control}$群の最終の患者の24週の観察期間の完了又は試験の中止のいずれかの早い時点で両群を比較することとした。副次的評価項目は全出血，治療を要した特発性出血（自然出血），治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血のA群と$B_{control}$群の比較とした。更に，副次評価項目としてA群とC群では，BH29768試験で収集したデータを用い，患者内比較により出血率を評価した。HRQoL及び健康状態は副次評価項目としてそれぞれHaem-A-QoL及びEQ-5D-5Lを用いて評価した（2.7.3.1.2.5参照）。

国際血栓止血学会，標準・基準小委員会のFVIII/FIX小委員会で規定された出血の標準的な定義を用いた[36]。出血に関連する評価項目の定義については，2.7.3.1.2.4.1に示した。

主要評価項目や副次的評価項目における出血データは，BMQを用いて収集した（2.7.3.1.2.4.1参照）。国際血栓止血学会の出血の定義に従った出血データを収集するための標準的な質問票がなかったため，BMQは治験依頼者により開発された。BMQは，血友病Aに関連する文献を調査し，出血に関して捉えるべき最も重要な情報について医療従事者と議論し，開発された。これらの試験で使用する前に，BMQの内容の妥当性，理解度，及び携帯型電子デバイスの利用可能性を評価するため，計20名の12歳以上の血友病A患者にインタビューを行った。その結果，BMQは患者の出血の経験と治療を包括的かつ適切に表すことが確認できた。

2.5.4.1.2.1 有効性評価項目の選択

出血率の評価は，インヒビターの保有及び非保有の血友病患者に対する出血の予防効果を評価する臨床試験の評価項目として確立され，受け入れられている[34),37)-39)]。近年の多くの第FVIII製剤の臨床試験では，年間出血率で測定される出血の評価が含まれている[37),38)]。aPCCの定期輸注の有効性を評価した臨床試験（PROOF試験）では，出血率の抑制が主要評価項目として評価された[34)]。観察期間の患者ごとの違いを考慮するため，負の2項回帰モデルに基づく出血率を主要評価項目として選択したが，患者ごとの年間出血率に基づく（負の2項回帰モデルに基づかない）集団の出血率も示した。血友病の主な臨床症状は頻回の出血であり，バイパス製剤による出血時止血療法を比較対照とした本剤定期投与による一定期間の出血回数の低減効果の評価が，インヒビター保有の血友病A患者の臨床ベネフィットを示す主要な評価項目として最も適していると考えられた。

治療法が発展したが，関節出血や関節症は未だ血友病の最も一般的な合併症であり，医師と患者の主な懸念となっている[40)]。血友病A患者の治療管理の主な目標は関節での繰り返す出

血により起こる関節症の予防である[41),42)]。したがって，副次的評価項目とした治療を要した関節出血の抑制効果の評価も患者のベネフィットを反映した重要な評価項目と考えた。更に，治療を要した標的関節出血の回数も，インヒビター保有患者を対象とした近年の臨床試験の評価項目に含まれていることから，標準的な評価項目であると考えられた[34)]。また，BH29768試験において，治療されていない出血が多く認められたため，副次的評価項目に全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）を加えた。

筋肉及び関節で繰り返し起こる出血や関連する生理学的障害は HRQoL に悪影響を与える[43)]。更に，頻回のバイパス製剤の静脈内投与は，患者に重大な負荷がかかる。したがって，本剤の臨床的ベネフィットの評価には，治療の負荷と患者の HRQoL への影響を考慮する必要がある。HRQoL 及び健康状態のデータは，内容的，心理測定的，言語学的に検証された Haem-A-QoL（18歳以上）及び EQ-5D-5L により収集した。Haem-A-QoL に含まれる身体の健康スコア及び総合スコアの2つの尺度は血友病 A 患者で最も重要であることが知られており，EQ-5D-5L に含まれる健康状態［ビジュアルアナログスケール（VAS）及びインデックス効用値スコア（IUS）］と同様に副次的評価項目に含めた。

2.5.4.1.2.2 統計解析手法の選択

主要評価項目は治療を要した出血の一定期間の出血率（年間出血率）の本剤定期投与（A 群）と本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）の比較とし，観察期間の違いを考慮する負の2項回帰モデルを用いて解析した。ランダム割付けの層別因子とした試験登録直前24週間の出血回数（9回未満，9回以上）をモデルに含めた。本剤定期投与とバイパス製剤による出血時止血療法を受けた患者の出血率を本モデルにより比較することは，最も適した主要評価項目の解析方法であると考えられた。

更に，患者ごとに1年当たりの出血の回数［年間出血率（回/年）］を次式により算出した。

年間出血率＝（有効性解析期間中の出血回数 / 有効性解析期間の総日数）× 365.25

負の2項回帰モデルによる主要評価項目の結果の頑健性を評価するため，感度分析として A 群と $B_{control}$ 群の年間出血率をノンパラメトリックな Van Elteren 検定を用いて比較した。

副次的評価項目は，検定の多重性を考慮し，階層的手順を用いた。臨床的適切性と成功確率を考慮し，階層の順番を設定した。副次的評価項目の解析手法及び階層の順番は2.7.3.1.2.6.1に示した。すべての仮説検定の有意水準は両側5%とした。

BH29768試験では，BH29884試験と同様の方法でデータを前向きに収集したため，患者内比較の解析を実施できた。患者内比較の解析は，患者間変動を除けるため，本剤の有効性を高い精度で評価できる。A 群の患者内比較により，ランダムに割り付けた A 群と $B_{control}$ 群の比較の結果を裏付ける結果を得ることができる。同様に，C 群での本剤定期投与とバイパス製剤の定期輸注の患者内比較は，医師が本剤を標準療法として投与する際の重要な情報となる。

2.5.4.1.3 試験対象集団

成人/青年の FVIII インヒビター保有の先天性血友病 A 患者を対象とした BH29884試験の試験対象集団は本申請での適応症を適切に反映していると考えられた（2.7.3.1.2.2参照）。本試験には109例（A 群35例，$B_{control}$ 群18例，C 群49例，D 群7例）が登録され，観察期間の中央値（範囲）は A 群で29.3週（0.1～48.9週），$B_{control}$ 群で24.1週（23.0～26.0週），C 群で19.1週（6.9～45.3週），D 群で6.1週（4.0～14.9週）であった。BH29768試験から計66例が登録された。$B_{control}$ 群に登録された18例の内，13例（B_{emi} 群）が本剤定期投与に切り替えた。1.5 mg/kg/週から3 mg/kg/週に増量した患者は，A 群に2例認められた。

すべての患者は，高力価のインヒビター（≥ 5 BU/mL）の保有歴の記録があった。既往歴，合併症，前治療及び併用療法を含むベースラインの患者特性は，バイパス製剤による出血時止

血療法又は定期輸注を受けている FVIII インヒビターの保有歴を有する成人/青年の血友病 A 患者の患者集団を反映していた。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ランダムに割り付けた A 群と $B_{control}$ 群間で概して均衡がとれていた。バイパス製剤の定期輸注を受けていた C 群の年齢が他の群と比べて若かった。これは，若い患者ほど出血性関節症による重度の関節の悪化を予防するために，バイパス製剤の定期輸注を受ける傾向があるためと考えられた。そのため，C 群の患者は他の群より，鎮痛剤，COX-2阻害薬，非ステロイド性抗炎症薬，止血剤などの前治療や現治療での使用が少なく，出血性関節症又は関節症，C 型肝炎，高血圧，神経系疾患の治療歴を有する患者も少なかった。全例が成人/青年の男性で，年齢の中央値（範囲）は28.0歳（12～75歳）であり，18歳未満が32例（29.4%），65歳以上が4例（3.7%）であった。本試験に登録された大部分（93.6%）の患者は重症血友病 A 患者であり，FVIII インヒビターの保有歴は長かった［診断後平均250.5カ月（約21年）］。

2.5.4.1.4 有効性の結果

BH29884試験のデータカットオフ時点（2016年10月25日）での主な有効性の結果の要約を，出血については表 2.5.4.1.4.1-1，表 2.5.4.1.4.1-2及び表 2.5.4.1.4.1-3に，HRQoL 及び健康状態については表 2.5.4.1.4.2-1に示した。臨床的に意味があり，頑健な有効性の結果（一貫した推定値，信頼区間，P 値など）から，FVIII インヒビターを保有する成人/青年の血友病 A 患者に対する本剤の顕著なベネフィットが確認された。

2.5.4.1.4.1 主要評価項目及び出血に関する副次的評価項目

(1) 主要評価項目

本剤定期投与群（A 群）及び本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の負の2項回帰モデルにより推定された治療を要した出血の年間出血率はそれぞれ2.9及び23.3であり，本剤定期投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下（87%）が認められた（$P < 0.0001$）（表 2.5.4.1.4.1-1）。治療を要した出血が認められなかった患者は，$B_{control}$ 群では18例中1例（5.6%）であったのに対し，A 群では35例中22例（62.9%）であった。本剤定期投与による治療を要した出血の出血率の低下を示した結果の頑健性は，解析手法に依らず，複数の感度分析から得られた一貫した効果の推定値から確認することができた。更に，評価したすべての部分集団で一貫した年間出血率の低下が認められた。したがって，全体の結果が特定の部分集団に依存せず，本剤の治療効果が本試験に参加したインヒビター保有の血友病 A 患者全体に適応でき，主要評価項目の結果の頑健性が示された。

(2) 副次的評価項目

主要評価項目の結果を裏付ける出血に関連するすべての副次的評価項目も達成された。全出血，治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血では，本剤定期投与非実施と比較し，本剤定期投与により，一貫して統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下が認められた（表 2.5.4.1.4.1-1）。これらの結果の頑健性は，解析手法に依らず，複数の感度分析で確認された。

A 群と $B_{control}$ 群を比較した結果と同様に，本剤定期投与（A 群）と A 群登録前のバイパス製剤による出血時止血療法実施時（A_{NIS} 群）の患者内比較（24例）では，治療を要した出血の年間出血率は本剤定期投与により92%低下し（A_{NIS} 群：21.6，A 群：1.7，$P < 0.0001$），全出血の年間出血率は本剤定期投与により89%低下した（A_{NIS} 群：37.7，A 群：4.1，$P < 0.0001$）（表 2.5.4.1.4.1-2）。A 群の患者内比較（バイパス製剤による出血時止血療法から試験開始時に本剤定期投与へ切替え）の比較目的自体は，試験前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者をランダムに割り付けた本剤定期投与群（A 群）及び本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の患者間比較と同じであるが，患者間変動を除けるため，変動を小さくできる利点がある。A 群の患者内比較の結果は，割付群間の比較の結果と類似しており，統計学的に有

意で臨床的に意味のある本剤定期投与の効果が患者内比較においても確認できた。

本剤定期投与（C 群）と C 群登録前のバイパス製剤の定期輸注時（C_{NIS} 群）の患者内比較（24例）では，治療を要した出血の年間出血率は本剤定期投与により79%低下し（C_{NIS} 群：15.7，C群：3.3，P = 0.0003），全出血の年間出血率は本剤定期投与により77%低下した（C_{NIS} 群：24.3，C群：5.5，P < 0.0001）（表 2.5.4.1.4.1-3）。よって，バイパス製剤の定期輸注と比較し，本剤定期投与により年間出血率が大幅に低下することが確認された。

治療を要した出血の年間出血率の中央値はすべての本剤投与群（A 群35例，B_{emi} 群13例，C 群49例，D 群7例）でゼロであった。D 群の出血率と同様に，$B_{control}$ 群の患者で本剤定期投与に切り替えた後（B_{emi} 群）の出血率もすべての本剤投与例の有効性データを示すために算出した。ただし，B_{emi} 群と D 群の出血率のデータは患者数が少なく，投与期間が短いことから精度は低い。

A 群と C 群での患者内比較の結果は，患者間比較から得られる結果を裏付ける重要かつ明確なものであった。患者内比較の頑健性は，割付群間の比較と同様に以下の理由から高いと考えられた。

- BH29884試験で患者内比較の解析に含まれたすべての患者は，BH29768試験に参加しており，その結果，これらの集団に対し，患者内の両試験期間で同じ方法で出血や血友病の治療のデータを収集することができた。
- 患者内比較では，同一の患者でのデータが対照となり，更に両試験期間で精度の高いデータが利用可能なため，比較すべきものを適切に評価している。対応のあるデータは，患者を共変量としてモデルに含めることにより，割付群間での比較と同じ方法を用いて解析した。

この種の前向きに収集した出血や血友病の治療のデータは，これまでこのようなインヒビター保有の血友病 A 患者の大きなコホートで収集されたことはない。したがって，患者内比較の結果は，本剤による治療のベネフィットを解釈する上で，科学的に高い価値があり，階層的な手順で仮説検定を検証的に行う必要があった（階層的な検定手順の詳細は2.7.3.1.2.6.1参照）。

治療を要した標的関節出血など，出血の種類によっては，年間出血率の投与群間の絶対差は主要評価項目より小さい傾向が認められたが，年間出血率の低下率の比としての治療効果は統計学的に高度に有意であり，評価項目間で一貫していた。各種の出血を抑制し，試験期間を通して出血の抑制を持続できたことは臨床的に非常に重要な意味を持つ。特発性出血の抑制は，他の臨床試験で主要評価項目として選択されており，インヒビター保有の血友病 A 患者に対する臨床的な意義は高い。

以上，主要評価項目及び出血に関連する副次的評価項目の結果から，本剤定期投与による一貫して臨床的に意味のある出血抑制効果が示された。

表 2.5.4.1.4.1-1 年間出血率の要約（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

t_ueft_ov_il04_ip21_ip11_ITT APPROVED Overview of Efficacy, ITT
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=18)		A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=35)
Number of Patients	18		35
Treated Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	23.3 [12.33;43.89]		2.9 [1.69; 5.02]
ABR Ratio		0.13	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.057;0.277]	
p-Value (Stratified Wald test)		<.0001	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	
All Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	28.3 [16.79;47.76]		5.5 [3.58; 8.60]
ABR Ratio		0.20	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.102;0.375]	
p-Value (Stratified Wald test)		<.0001	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	
Treated Spontaneous Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	16.8 [9.94;28.30]		1.3 [0.73; 2.19]
ABR Ratio		0.08	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.037;0.154]	
p-Value (Stratified Wald test)		<.0001	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	
Treated Joint Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	6.7 [1.99;22.42]		0.8 [0.26; 2.20]
ABR Ratio		0.11	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.025;0.520]	
p-Value (Stratified Wald test)		0.0050	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		0.0052	
Treated Target Joint Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	3.0 [0.96; 9.13]		0.1 [0.03; 0.58]
ABR Ratio		0.05	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.009;0.227]	
p-Value (Stratified Wald test)		0.0002	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		0.0002	

Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ueft_ov.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ov_il04_ip21_ip11_ITT.out
31JAN2017 13:55 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 13を再掲]

表 2.5.4.1.4.1-2 患者内比較による年間出血率の要約（BH29884試験のA群）

t_ueft_ov_il05_ip11_NIS APPROVED Overview of Efficacy Intra-patient Comparison Arm A, NIS patients
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Before up-titration

	Episodic bypassing agents (N=24)		A: 1.5mg/kg emicizumab QW (N=24)
Number of Patients	24		24
Treated Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	21.6 [15.40;30.22]		1.7 [0.71; 4.06]
ABR Ratio		0.08	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.031;0.198]	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	
All Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	37.7 [28.40;50.04]		4.1 [2.10; 8.02]
ABR Ratio		0.11	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.055;0.218]	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	

Only patients who participated in the NIS BH29768 and in study BH29884 are included.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Intra-patient comparator data from non-interventional study BH29768

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ueft_ov.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ov_il05_ip11_NIS.out
31JAN2017 13:54

Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 15を再掲]

表 2.5.4.1.4.1-3 患者内比較による年間出血率の要約（BH29884試験の C 群）

t_ueft_ov_il07_ip11_NIS APPROVED Overview of Efficacy Intra-patient Comparison Arm C, NIS patients
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Before up-titration

	Prophylactic bypassing agents (N=24)		C: 1.5mg/kg emicizumab QW (N=24)
Number of Patients	24		24
Treated Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	15.7 [11.08;22.29]		3.3 [1.33; 8.08]
ABR Ratio		0.21	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.089;0.486]	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		0.0003	
All Bleeds			
ABR, model based [95% CI]	24.3 [18.11;32.67]		5.5 [2.98;10.26]
ABR Ratio		0.23	
95% CI for the ratio between bleeding rates		[0.119;0.435]	
p-Value (Non-Stratified Wald test)		<.0001	

Only patients who participated in the NIS BH29768 and in study BH29884 are included.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Intra-patient comparator data from non-interventional study BH29768

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ueft_ov.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ov_il07_ip11_NIS.out
31JAN2017 13:55 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 16を再掲]

2.5.4.1.4.2 HRQoL 及び健康状態に関連する副次的評価項目

Haem-A-QoL 及び EQ-5D-5L に関する副次的評価項目は，統計学的に有意となり，達成された。

24週時の HRQoL（Haem-A-QoL：身体の健康スコア及び総合スコア）は，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）と比較し，本剤定期投与（A 群）により統計学的に有意で臨床的に意味のある改善を示し，身体の健康スコア及び総合スコアの A 群の平均スコアは $B_{control}$ 群よりそれぞれ21.55（P = 0.0029）及び14.01（P = 0.0019）低かった（より低いスコアはより良好な HRQoL を表す）（表 2.5.4.1.4.2-1）。

同様に，24週時の健康状態（EQ-5D-5L：VAS 及び IUS）は，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）と比較し，本剤定期投与（A 群）により統計学的に有意で臨床的に意味のある改善を示し，VAS 及び IUS の A 群の平均スコアは $B_{control}$ 群よりそれぞれ9.72（P = 0.0171）及び0.16（P = 0.0014）高かった（より高いスコアはより良好な健康状態を表す）（表 2.5.4.1.4.2-1）。

HRQoL 及び健康状態の改善は，本剤定期投与例での臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められたことからも裏付けられた。一方，本剤定期投与非実施であった患者では，ベースラインからの改善は認められなかった。これは個々の患者レベルにおいても，本剤定期投与非実施の患者と異なり，A 群の大部分の患者で臨床的に意味のある改善が認められたことからも裏付けられた。

本試験は非盲検であるため，本剤投与に割り付けられたことが分かっていることにより，患者によっては投与後の HRQoL 及び健康状態が高く評価された可能性がある。しかしながら，非盲検であることのみが，本剤定期投与例における試験期間を通しての改善の維持，大半の患者での改善，及び評価した多くのドメインでの改善に繋がることは考えにくい。また，本剤定期投与を受けた患者で出血が報告された時に EQ-5D-5L の悪化が認められた。更に，本剤定期

投与中に認められた年間出血率の低下は，本試験で認められた HRQoL 及び健康状態の改善に対する生理学的な根拠となる。したがって，本剤定期投与例で認められた改善は，本剤投与に割り付けられたことが分かっていたことに起因していないと考えられた。

表 2.5.4.1.4.2-1 HRQoL 及び健康状態の要約（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

t_ueft_ovh_il04_ip21_ip11_ITT APPROVED Overview of Health Status and QoL, ITT
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=18)		A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=35)
Haem-A-QoL physical health subscale at week 25			
n	14		25
Adjusted Mean	54.17		32.61
Difference in Adjusted Means		21.55	
p-Value		0.0029	
Haem-A-QoL total score at week 25			
n	14		25
Adjusted Mean	43.21		29.20
Difference in Adjusted Means		14.01	
p-Value		0.0019	
EQ-5D-5L VAS at week 25			
n	16		29
Adjusted Mean	74.36		84.08
Difference in Adjusted Means		-9.72	
p-Value		0.0171	
EQ-5D-5L index utility score at week 25			
n	16		29
Adjusted Mean	0.65		0.81
Difference in Adjusted Means		-0.16	
p-Value		0.0014	

Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ueft_ovh.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ovh_il04_ip21_ip11_ITT.out
07FEB2017 13:23 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 17を再掲]

2.5.4.2 BH29992試験

2.5.4.2.1 試験デザインと試験方法

BH29992試験は実施中の単群，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験であり，FVIII に対するインヒビターを保有する血友病 A 小児患者（12歳未満又は体重が40 kg 未満の12～17歳）を20例以上最大60例登録することとした。本試験は，本剤を週1回皮下投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を評価するために計画された。2歳以上の患者をはじめに登録した。BH29768試験から適格患者を BH29992試験に登録できることとした。

本試験では，BH29884試験と同じ用法・用量で患者に投与した。合同モニタリング委員会は最初の3～5例の患者（2歳以上12歳未満）が最低12週間投与された後に中間集計を実施して用法・用量の適切性を判断し，また，最低10例の患者（2歳以上12歳未満）が最低12週間投与された後に本剤の安全性，有効性及び薬物動態プロファイルが2歳未満の患者の登録を許容できるかを評価することとした。予想以上に登録が早かったため，これらの2回の中間データのレビューは統合された。7～14週間投与した20例（12歳未満で12週間以上の投与を受けた患者は10例）のレビューに基づき，合同モニタリング委員会は現在の用法・用量で投与を継続すること，2歳未満の患者の登録を同じ用法・用量で開始することを推奨した。

小児の血友病患者を対象とした最近の凝固因子製剤の治験[44)-46)]では，有効性データは成人/青年から小児へ外挿し，薬物動態と安全性を評価した。成人から小児への有効性データの外挿は，既存の情報の最大限活用し，小児用医薬品の効率的な開発を推し進め，小児に使用できる安全かつ有効な薬剤を増やすことに役立っている[47)]。

BH29992試験は，インヒビター保有の血友病 A 小児患者に本剤を定期投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を評価するための単群試験である。成人/青年と小児で本剤の効果に差はないと予想され，成人/青年と小児で曝露量が同程度であれば，同様の有効性が得られるものと考えられた。この方針は，国際血栓止血学会の勧告と一致している[48)]。

以下の試験結果からも，試験デザイン及び実施方法の頑健性は支持されると判断した。

- 被験者の健康及び安全性や有効性の解析に影響し得る試験実施上の問題は，重要な治験実施計画書違反の件数や種類を踏まえ，認められなかった。
- データカットオフ時点で，投与を中止した患者は認められなかった。
- BMQ の利用の順守状況は，概して良好であった。

2.5.4.2.2 有効性評価項目

治療を要した出血，全出血，治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血の一定期間の出血回数（出血率）を出血に関連する評価項目とし，本剤定期投与の臨床的効果を評価した。また，BH29768試験に参加した患者を対象とし，本剤定期投与時と BH29768試験でのバイパス製剤投与時での出血率を比較した。

BH29992試験の評価項目は BH29884試験と同様であるため（2.7.3.1.2.6及び表 2.7.3.1.2.6.1-1を参照），有効性評価項目と統計解析手法の選択根拠はそれぞれ2.5.4.1.2.1及び2.5.4.1.2.2に示した。BH29884試験と同様に，国際血栓止血学会，標準・基準小委員会の FVIII/FIX 小委員会で規定された出血の標準的な定義[36)]を用いた。BH29992試験に特有な点を以下に示した。

2.5.4.2.2.1 有効性評価項目の選択

BH29884試験と同様に，HRQoL は検証済みの方法により評価したが，その評価は年齢で調整されている。小児患者の介護者により評価された HRQoL のデータと介護者の負担面のデータを患者の年齢に係らず，Adapted Inhib-QoL を用いて収集した。更に，8歳以上の患者により評価された Haemo-QoL-SF（Short Form）のデータを収集した。

2.5.4.2.2.2 統計解析手法の選択

BH29992試験は単群の試験であり，正式な仮説検定は計画せずに，解析結果を記述的に示した。BH29884試験では，負の2項回帰モデルによる集団の出血率の推定や患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率の算出を計画したが，BH29992試験では，中間集計時点で観察期間が短く，外れ値の影響などによる結果の頑健性を考慮し，これらの集団の出血率は算出しなかった。BH29992試験の中間集計では，本試験で12週間以上投与した患者を対象に個々の年間出血率を算出した。同様に患者内比較として，12週間以上投与した患者を対象に BH29992試験と BH29768試験での個々の年間出血率を比較した。

2.5.4.2.3 試験対象集団

小児の FVIII に対するインヒビター保有の先天性血友病 A 患者を対象とした BH29992試験の試験対象集団は本申請での適応症を適切に反映していると考えられた（2.7.3.1.2.2参照）。本試験には20例が登録され，データカットオフ時点で投与を中止した患者はなく，20例中11例が12週間の投与を完了していた。本試験の観察期間の中央値（範囲）は12.1週（7.1～14.1週）であった。12歳の1例（体重38 kg）は，本試験の主な目的を12歳未満の患者に対する本剤の効果の評価としていたため，小児集団を対象とした有効性の解析には含めなかった。

本試験では，小児の血友病 A 患者で，高力価のインヒビター（≥ 5 BU/mL）の保有歴の記録があり，試験前にバイパス製剤の治療（出血時止血療法又は定期輸注）を受けていた患者を登録した。年齢の中央値（範囲）は8.5歳（3～12歳）であり，この内3例の年齢は3歳であった。既往歴，合併症，前治療及び併用療法を含むベースラインの患者特性は，FVIII インヒビターの保有歴を有する小児の血友病 A 患者の患者集団を反映していた。大部分の患者は重症な血友病 A であり，登録前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた。

2.5.4.2.4 有効性の結果

BH29992試験のデータカットオフ時点（2016年10月28日）での主な有効性の中間集計結果を表 2.5.4.2.4-1に示した。

12歳未満の19例中18例（94.7%）の患者で，本剤定期投与中に治療を要した出血は認められなかった。1例（5.3%）の患者で治療を要した特発性出血が1回認められた。全出血の評価では，19例中12例（63.2%）で出血が認められず，残りの7例で計14回の出血が認められた。14回の出血の内，1回は治療を要した出血（前述の特発性出血）であったが，関節出血や筋肉出血は認められなかった。

BH29992試験の患者内比較の解析（8例）により，本剤定期投与と試験前（BH29768試験期間）の治療（バイパス製剤による出血時止血療法1例，定期輸注7例）を直接比較した。本試験と非介入試験の両試験で同じ方法で出血と治療データを収集したため，患者内比較の解析には，非介入試験に参加し，12週間以上の投与を受けた患者のみを含めた。これら8例では，非介入試験期間での治療を要した出血の年間出血率の範囲は0～34.24（観察期間は61～149日）であったが，本剤定期投与中には治療を要した出血は認められず，すべての患者の本剤定期投与時の年間出血率はゼロで，BH29768試験期間からの低下率は100%であった（1例は BH29768試験及び本試験期間中ともに出血なし）。BH29884試験と同様に，患者内比較は，直接患者ごとに出血率の低下を示すことができ，患者間での出血率の変動が結果に影響を与えることはないため，本単群試験における有効性の結果の頑健性を高めている。

Adapted Inhib-QoL のベースラインと13週時の結果が利用可能な7例の患者では，本剤投与後にすべてのドメインで大きな改善が認められた。Haemo-QoL-SF のベースラインと13週時の結果が利用可能な3例の患者では，本剤投与後に複数のドメインで改善が認められた。

以上，BH29992試験の中間集計結果は，BH29884試験と類似しており，インヒビターを保有する血友病 A 小児患者に対する本剤定期投与の顕著なベネフィットが確認された。患者内比較の解析では，本剤定期投与により，BH29768試験期間と比較し，臨床的に意味のある出血率の低下が認められた。また，HRQoL 及び介護者の負担の改善も認められた。

表 2.5.4.2.4-1 出血データの要約（BH29992試験の中間集計）

出血の定義*	出血が認められなかった患者の割合**，95%信頼区間
治療を要した出血	18/19例（94.7%），74.0%～99.9%
全出血	12/19例（63.2%），38.4%～83.7%
治療を要した特発性出血	18/19例（94.7%），74.0%～99.9%
治療を要した関節出血	19/19例（100%），82.4%～100.0%
治療を要した標的関節出血	19/19例（100%），82.4%～100.0%

*介護者が携帯型電子デバイスを用いて BMQ に入力した。国際血栓止血学会，標準・基準小委員会の FVIII/FIX 小委員会で規定された出血の標準的な定義を用いた。
治療を要した出血：バイパス製剤の治療を要した出血
全出血：バイパス製剤の治療を要した出血及び必要としなかった出血
**解析対象集団は，12歳の1例を除き，12歳未満の19例とした。
[5.3.5.2-1 t_ueft_ex03_btr72_mde_TRT1，t_ueft_ex02_CABRAL72_mde_TRT1，t_ueft_ex02_CABRSPON_mde_TRT1，t_ueft_ex02_CABRJOIN_mde_TRT1及び t_ueft_ex02_CABRTJ72_mde_TRT1を改変]

2.5.4.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ACE001JP 試験 Part C は非盲検，多施設共同，個体間用量漸増反復投与試験であり，3つの群（C-1，C-2，C-3）で構成され，C-1では1 mg/kg の負荷用量に引き続き0.3 mg/kg/週で，C-2では3 mg/kg の負荷用量に引き続き1 mg/kg/週で，C-3では3 mg/kg/週（負荷用量なし）で皮下投与した。本試験には12歳以上60歳未満の日本人のインヒビター保有/非保有の重症血友病 A 患者を登録した。目標症例数は各群6例とした。

ACE001JP 試験 Part C では12週間の投与期間の完了後，適格患者は継続投与試験である ACE002JP 試験に登録できることとし，ACE001JP 試験 Part C で投与された用量を継続するか，効果が不十分な場合は1段階高い用量に増量した。また，0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週に増量後も効果が不十分な場合は，更に3 mg/kg/週へ増量した。

本剤の有効性は主に治療を要した出血に基づき評価し，本剤の用量及び出血回数の関係を探索的に評価した。患者ごとに年間出血率を投与前期間（ACE001JP 試験 Part C の登録前6カ月間）及び投与期間で算出し，用量ごとに要約した。投与期間は「ACE001JP 試験 Part C の初回投与から ACE002JP 試験のデータカットオフ時点まで（又は投与中止1週間後まで）」に加えて，「ACE001JP 試験 Part C の初回投与から投与12週間（ACE001JP 試験 Part C の投与期間）」の2通りの期間で検討した。増量した患者は，実際に投与した維持用量ごとに解析した。

ACE001JP 試験 Part C に登録された18例（0.3，1及び3 mg/kg/週群で各6例）の内，16例（0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ6，5及び5例）が ACE002JP 試験に登録された。全16例がデータカットオフ時点で本剤の投与を継続していた。16例の内，4例が本剤の用量を増量し，データカットオフ時点で3例，5例及び8例がそれぞれ0.3，1及び3 mg/kg/週の用量で維持投与を受けていた。本16例の観察期間は121週（2.32年）以上であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性には，3つの用量群間で大きな差異はなかった。登録時にインヒビターを保有していた患者は11例，保有していなかった患者は7例であった。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の試験対象集団の詳細を2.7.3.2.3.1に示した。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で認められた結果は，BH29884試験及び BH29992 試験で検証された。投与前（本試験登録前6カ月間）と比較し，治療を要した出血の年間出血率の低下がすべての患者で認められた（1例は投与前及び投与後ともに出血なし）。この低下は，インヒビター保有の有無，試験前の治療，用量群（0.3，1及び3 mg/kg/週群）に係らず認められた。

ACE002JP 試験のデータカットオフ時点での治療を要した出血の年間出血率の要約を表2.5.4.3-1に示した。投与前期間及び投与期間中の治療を要した出血の年間出血率の中央値（範囲）は，0.3 mg/kg/週では32.46（8.1～77.1）及び1.27（0～59.5），1 mg/kg/週では18.26（10.1～38.6）及び0.68（0 ～29.1），3 mg/kg/週では15.22（0～32.5）及び0（0～10.0）であり，本剤定期投与により，出血率は大きく低下した。また，上記に示した ACE001JP 試験の Part C の継続投与試験である ACE002JP 試験を含めた期間の年間出血率は，ACE001JP 試験 Part C の投与開始後12週間の年間出血率と概ね類似していたことから，本剤の長期投与時の効果の持続性が確認された。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，観察期間が長かったものの，18例中8例で治療を要した出血は認められなかった。

表 2.5.4.3-1 治療を要した出血の年間出血率の要約（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）

	0.3 mg/kg/週	1 mg/kg/週	3 mg/kg/週
投与前 6 カ月間	32.46 (8.1 – 77.1), 6 例	18.26 (10.1 – 38.6), 6 例	15.22 (0 – 32.5), 6 例
投与 12 週間	4.35 (0 – 59.5), 6 例	0 (0 – 4.3), 6 例	0 (0 – 4.2), 6 例
全投与期間*	1.27 (0 – 59.5), 6 例	0.68 (0 – 29.1), 9 例**	0 (0 – 10.0), 9 例**

表中の値は中央値（範囲）を示す。

* 初回投与からデータカットオフ時点までの投与期間
** 増量例4例の年間出血率は，実際の投与量ごとに算出したため，1及び3 mg/kg/週の例数は6例を超えた。
[5.3.3.2-1 Table 11.4.3.1-2を改変]

2.5.4.4 有効性の結果の試験間での比較

開発プログラムを通した有効性の結果は頑健なデータセットにより裏付けられている。各試験のすべての本剤投与群において，有効性の欠如を理由とした投与中止例は認められなかった。BH29884試験には109例が登録され，1例が本剤投与前に早期中止となり，3例が本剤の投与を中止した。全本剤投与群における観察期間の中央値は24.1週であった。BH29992試験では，20例が登録され，データカットオフ時点で投与を中止した患者はなく，20例中11例が12週間の投与を完了していた。本試験の有効性の観察期間の中央値は12週であった。ACE001JP 試験 Part C に登録された18例（0.3，1及び3 mg/kg/週群で各6例）の内，16例（0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ6，5及び5例）が継続投与試験である ACE002JP 試験に登録され，全16例がデータカットオフ時点で投与継続中であった。16例の観察期間は121週（2.32年）以上であった。全試験を通しての試験対象集団の比較の詳細を2.7.3.3.1に示した。

BH29884試験，BH29992試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，FVIII インヒビターを保有する血友病 A 患者のすべての年齢層において，臨床的に意味のある本剤のベネフィットが確認された。第 III 相臨床試験である BH29884試験及び BH29992試験の試験デザインで共通した主な点を以下に示した。

- 適格基準
- 出血に関連する評価項目
- 国際血栓止血学会，標準・基準小委員会の FVIII/FIX 小委員会で規定された出血の標準的な定義[36)]
- 携帯型電子デバイスによる BMQ を用いた出血データの収集
- 本剤の用法・用量：3 mg/kg/週で4週間皮下投与後，1.5 mg/kg/週で皮下投与（効果不十分な場合は BH29884試験では24週後，BH29992試験では12週後に増量可）

また，成人/青年（12歳以上）及び小児（12歳未満）の FVIII インヒビター保有の先天性血友病 A 患者を登録した BH29884試験及び BH29992試験の試験対象集団は，本申請での適応症を適切に反映していると考えられた。

BH29884試験では，本剤定期投与により，統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下が認められた。この結果は，本剤定期投与による出血抑制効果が示された BH29992試験と類似していた。更に，BH29884試験では，統計学的に有意で臨床的に意味のある HRQoL 及び健康状態の改善が示された。この結果は，HRQoL と介護者の負担の大きな改善が示された BH29992試験と類似していた。BH29884試験と BH29992試験では，両試験に共通したデザインの要素や有効性の評価項目を用いたことを踏まえると，上記の有効性の結果には頑健性があると考えられた。

以上に示したように，BH29884試験及び BH29992試験は適格基準，有効性の評価項目，本剤の用法・用量などに関して多くの項目を共有しており，成人と小児における結果の一貫性を示せるものと考えられた。

ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の試験デザインで，第 III 相臨床試験（BH29884試験及び BH29992試験）と異なる主な点を以下に示した。

- 出血の定義の違い（詳細は2.7.3.1.2.4参照）
- 出血とその治療の情報を携帯型電子デバイス及び BMQ を使用せずに，紙の様式を用いて収集した。
- 出血率の評価に負の2項回帰モデルを使用しなかった。
- インヒビター保有及び非保有の患者の登録
- 本剤の用法・用量：1 mg/kg の負荷用量に引き続き0.3 mg/kg/週，3 mg/kg の負荷用量に引

き続き1 mg/kg/週，3 mg/kg/週（負荷用量なし）
- 個体間用量漸増（効果不十分な場合は投与12週後から増量可）

これらの差があるものの，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で得られた出血率の結果は第 III 相臨床試験で検証され，更に本剤の長期投与時の効果の持続性が確認された。

更に，BH29884試験のランダムに割り付けた群間での比較では，評価したすべての部分集団（登録前の出血率，年齢，人種，標的関節の有無）において，本剤定期投与による一貫した治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた（2.7.3.3.3参照）。

全試験を通しての有効性の結果の比較の詳細を2.7.3.3.2に示した。

以上，成人，青年及び小児のいずれの年齢層並びに評価したいずれの部分集団においても一貫した本剤の有効性が示された。

2.5.4.5 有効性の結果の日本人と全体集団での比較

成人/青年患者を対象とした国際共同試験である BH29884試験の全体集団109例の内，12例（A 群5例，$B_{control}$ 群1例，C 群6例，D 群0例，12～75歳）が日本人患者であった。A 群（本剤定期投与）の日本人患者5例における治療を要した出血の年間出血率の中央値（平均値，範囲）は3.3（2.6，0.00～6.52）であり，1例のみであるが $B_{control}$ 群（本剤定期投与非実施）の日本人患者における年間出血率15.1より低かった。また，A 群及び $B_{control}$ 群の日本人患者の年間出血率は全体集団と大きな違いはなかった［全体集団の例数と中央値（平均値，範囲）：A 群35例，0.0（3.5，0.00～33.72），$B_{control}$ 群18例，18.8（26.2，0.00～77.80）］。本剤投与開始前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた C 群の日本人患者6例における本剤定期投与期間中の年間出血率の中央値（平均値，範囲）は0.0（1.7，0.00～5.11）であり，投与前（登録前24週間の出血回数の中央値：9回）より低く，全体集団の結果と大きな違いはなかった［全体集団49例，登録前24週間の出血回数の中央値：9回，本剤定期投与期間中の年間出血率の中央値（平均値，範囲）：0.0（5.1，0.00～98.72）］。

これらの結果から，全体集団と同様に，日本人患者においても FVIII インヒビター保有患者に対する本剤の高い出血の抑制効果が確認された。

小児患者を対象とした国際共同試験である BH29992試験の全体集団20例の内，5例（5～12歳）が日本人患者であった。本試験で治療を要した出血は20例中2例に1回ずつ認められた。これら2例は共に日本人であり，1例（5歳，体重19 kg）には左臀部に特発性出血が，もう1例（12歳，体重38 kg）には左頬に外傷性出血が認められた。各患者の年間出血率は4.10及び3.93であった。なお，後者の1例は12歳未満でないため，有効性の主要解析から除外された。日本人5例を含む全20例において，関節出血や筋肉出血は認められなかった。また，2例の年間出血率においても，BH29884試験の $B_{control}$ 群の年間出血率［中央値（平均値）は18.8（26.2），その内日本人1例は15.1］と比べて低かったことから，全体集団と同様に日本人小児患者においてもインヒビター保有患者に対する本剤の高い出血抑制効果が期待できると考えられた。

日本人患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，インヒビターの保有の有無に係らず，本剤の高い出血抑制効果と長期投与時の効果の持続性が確認された。

以上のすべての試験成績により，全体集団と同様に，日本人のインヒビター保有患者に対する本剤の出血抑制効果も顕著に高いことが確認された。

有効性の結果の日本人と全体集団での比較の詳細を2.7.3.3.2.2に示した。

2.5.4.6 推奨用法・用量の設定根拠

本剤の推奨用法・用量は，成人，青年及び小児のいずれの年齢層の患者に対しても，3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）するものである。以下にその設定根拠を示す。

(1) 第 I 相及び第 I/II 相臨床試験での薬物動態，有効性及び安全性に関する用量-反応関係

エミシズマブの薬物動態，有効性及び安全性に関する用量-反応関係は，日本人及び白人の健康成人男性を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B），12歳以上の日本人のインヒビター保有及び非保有重症血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C），並びに ACE001JP 試験 Part C からの継続投与試験である国内第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）において検討された。

ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，エミシズマブは0.01～3 mg/kg の用量範囲で線形の薬物動態を示した。単回皮下投与時の C_{max} 及び AUC_{inf}，並びに反復皮下投与時の $C_{trough,ss}$ は，用量比例的に増加した（2.7.2.3.1.3参照）。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，治療を要した出血に基づく年間出血率を指標に，本剤0.3～3 mg/kg を週1回反復皮下投与した際の出血抑制効果が探索的に検討された。ACE001JP 試験 Part C を含めたデータカットオフ時点までの本剤投与開始後の治療を要した出血に基づく年間出血率の中央値は，0.3，1及び3 mg/kg/週投与時でそれぞれ1.27（0.3 mg/kg/週群の6例），0.68（1 mg/kg/週群の6例及び増量例3例）及び0.00（3 mg/kg/週群の6例及び増量例3例）であり，高用量になるにつれて低くなる傾向が認められた（2.7.3.2.3.2参照）。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，3 mg/kg/週までの用量範囲において忍容性が確認された。1及び3 mg/kg/週群の注射部位反応の発現頻度（それぞれ6例中3例及び6例中4例）は0.3 mg/kg/週群（6例中1例）より高い傾向が認められ，本剤の投与中止に至った注射部位反応（1 mg/kg/週群）も存在したものの，いずれの注射部位反応も重症度は軽度であった。その他，有害事象の発現頻度が用量依存的に増加する傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.4及び2.7.4.2.1.6.4参照）。

以上より，本剤は3 mg/kg/週までの用量範囲において，線形の薬物動態，用量依存的な年間出血率の低下，及び許容可能な安全性プロファイルを示した。

(2) 第 III 相臨床試験の用法・用量の設定根拠

インヒビター保有血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）及びインヒビター保有血友病 A 小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29992試験）の用法・用量は，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の2014年11月22日カットオフ時点までのデータを用いて実施されたモデリング&シミュレーションの結果に基づいて設定した（詳細は5.3.5.3-2を参照）。

その結果，45 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下において，治療を要する出血に基づく年間出血率が50%以上の患者でゼロになると予測されたことから，45 μg/mL を第 III 相臨床試験の用法・用量設定のための目標有効濃度とした。また，本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）することにより，速やかに血漿中エミシズマブ濃度が上昇し，$C_{trough,ss}$ の中央値が45 μg/mL 以上に達すると予測された。以上の予測に基づき，当該用法・用量を成人/青年患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29884試験）の用法・用量に設定した。

成人/青年と小児では血友病 A の病態が類似しており，血液凝固系は生後6カ月までに成熟する[49]ことから，小児患者における目標有効濃度は成人/青年患者と同様に45 μg/mL とした。また，体重換算用量で投与することで，成人/青年と小児で同程度の曝露量が得られる可能性が示唆されたことから，小児患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29992試験）は成人/青年患者と同様の用法・用量で開始した。

(3) 第 III 相臨床試験での有効性，安全性，薬物動態及び曝露量-反応関係

BH29884試験及び BH29992試験では，前述のモデリング&シミュレーションの結果に基づき，本剤を3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）した。

1) 有効性の結果

BH29884試験において主要評価項目である本剤定期投与群（A 群）及び定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）の凝固因子製剤による治療を要した出血の年間出血率の負の2項回帰モデルに基づく推定値はそれぞれ2.9及び23.3であり，本剤定期投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下（87%）が認められた（$P < 0.0001$）。また，治療を要した出血が認められなかった患者は，$B_{control}$ 群では18例中1例（5.6%）であったのに対し，A 群では35例中22例（62.9%）であった。

BH29992試験においては，本剤の定期投与を受けた12歳未満の小児患者19例の内，18例（94.7%）では治療を要した出血は認められなかった。

これらの試験の結果から，設定した用法・用量にて臨床的に意味のある顕著なベネフィットが得られることが示された。

2) 安全性の結果

BH29884試験におけるランダムに割り付けた群間での有害事象の発現頻度は，A 群及び $B_{control}$ 群でそれぞれ85.3%（29/34例）及び50.0%（9/18例）であり，$B_{control}$ 群に比べて A 群で高かった。これは，$B_{control}$ 群の観察期間（中央値：24.14週，最大値：26.0週，以下同様）に比べて，A 群の観察期間（29.29週，48.9週）が長かったこと（5.3.5.1-1 Table 18），本比較は非盲検で実施されていること，$B_{control}$ 群で治験薬が投与されなかったため，有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応が A 群のみで発現したことが影響したと考えられた。

また，BH29884試験で本剤を投与された全患者での有害事象の発現頻度は70.9%（73/103例）であり，上記の A 群の発現頻度と大きな違いはなかった。副作用の発現頻度は22.3%（23/103例）であった。注射部位反応は14.6%（15/103例）に認められた。注射部位反応はいずれも重症度がグレード1～2であり，ほとんどの事象は無治療で回復した。死亡例はデータカットオフ時点で認められなかったが，データカットオフ後1例報告された。本患者は重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。重篤な有害事象は8.7%（9/103例）に認められ，重篤な副作用は3.9%（4/103例）であった。投与中止に至った有害事象は1.9%（2/103例）に認められた。本試験にて，血栓性微小血管症が3例（上記，データカットオフ後に報告された1例を含む），血栓塞栓性事象が2例に認められたが，いずれも本剤投与下で出血時止血療法として24時間以内に100 U/kg を超える aPCC が投与されており，本剤の単独使用時には事象は認められていない。また，血栓性微小血管症を発現した1例及び血栓塞栓性事象を発現した1例では，事象が回復した後，本剤の投与を再開したが，それ以降同様の事象は発現していない。

BH29992試験において，有害事象の発現頻度は70.0%（14/20例）であり，この内，副作用の発現頻度は15.0%（3/20例）であった。死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，血栓性微小血管症，血栓塞栓性事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現頻度は15.0%（3/20例）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も治験薬の用量調整又は休薬を行わず，回復した。

これらの結果から，設定した用法・用量の安全性は年齢を問わず血友病 A 患者に対して忍容可能であった。血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症に関しては，本剤と aPCC の併用投与を可能な限り避けることで回避可能であると考えられ，臨床使用において安全性に明らかな懸念はないと判断した。

3) 薬物動態及び曝露量-反応関係の結果

薬物動態評価の結果，事前に予測されていたように，成人/青年患者及び小児患者のいずれにおいても $C_{trough,ss}$ の中央値が45 μg/mL 以上に達し，成人/青年患者と小児患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（2.7.2.3.2.4参照）。また，成人/青年及び小児のいずれにおい

ても，日本人患者と外国人患者の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた（2.7.2.3.2.5参照）。母集団薬物動態解析では，体重換算用量で投与する場合は体重の違いによる血漿中エミシズマブ濃度推移への影響が限定的であると予測されたことから，体重換算用量で投与することの適切性が示された。他の共変量に基づく用量調整は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

曝露量-有効性解析では，治療を要した出血に基づく年間出血率は50%以上の患者でゼロであり，エミシズマブの曝露量と年間出血率との間に顕著な関連性は認められなかったことから，多くの患者においてエミシズマブが有する最大又は最大に近い出血抑制効果が得られていることが示唆された（2.7.2.3.7.3参照）。

曝露量-安全性解析では，エミシズマブの曝露量と注射部位反応，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現との間に明確な関連性は認められず，より低い用量を投与することのメリットを示唆するような知見は得られなかった（2.7.2.3.8.3参照）。

以上より，成人，青年及び小児のいずれの年齢層の患者に対しても，3 mg/kg の用量で週1回4週間反復皮下投与（負荷投与）し，その後1.5 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与（維持投与）するものを本剤の推奨用法・用量とすることは，妥当であると考えられた。

2.5.4.7 有効性の成績のまとめ

12歳以上のインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する第 III 相臨床試験（BH29884試験）では，主要評価項目及びすべての副次的評価項目を達成した。BH29884試験の主な有効性の結果を以下に示した。

- 主要評価項目である本剤定期投与群（A 群35例）及び本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群18例）の負の2項回帰モデルにより推定された治療を要した出血の年間出血率はそれぞれ2.9及び23.3であり，本剤定期投与により統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下（87%）が認められた（$P < 0.0001$）。
  - 治療を要した出血が認められなかった患者は，$B_{control}$ 群では18例中1例（5.6%）であったのに対し，A 群では35例中22例（62.9%）であった。
- 出血に関連するすべての副次的評価項目も達成され，本剤定期投与（A 群）により，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）と比較し，全出血，治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血の統計学的に有意で臨床的に意味のある出血率の低下が認められた。
  - 治療を要した出血の年間出血率の中央値はすべての本剤投与群［A 群，B_{emi} 群（$B_{control}$ 群で本剤定期投与に移行した患者），C 群及び D 群］でゼロであった。
- 副次的評価項目である本剤定期投与（C 群）と C 群登録前のバイパス製剤の定期輸注（C_{NIS} 群）での患者内比較（24例）では，治療を要した出血の年間出血率は本剤定期投与により79%低下した（C_{NIS} 群：15.7，C 群：3.3，$P = 0.0003$）。
- 副次的評価項目である24週時の HRQoL（Haem-A-QoL の身体の健康スコア及び総合スコア）及び健康状態（EQ-5D-5L の VAS 及び IUS）では，本剤定期投与（A 群）により，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）と比較し，統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。

BH29992試験の中間集計結果は，BH29884試験と類似しており，インヒビターを保有する血友病 A 小児患者に対する本剤定期投与の顕著なベネフィットが確認された。BH29992試験の主な有効性の結果を以下に示した。

- インヒビターを保有する血友病 A 小児患者に本剤を定期投与することにより，出血抑制効果が認められた。
  - 治療を要した出血が認められなかった患者は，本剤の定期投与を受けた12歳未満の19

例（投与期間が12週間以上の患者は10例）の内，18例（94.7%）であった。
- 全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）が認められなかった患者は，同19例中12例（63.2%）であった。
- 同19例の内，全出血が認められなかった12例を除いた残りの7例で計14回の出血が認められたが，これらは関節出血や筋肉出血ではなかった。

- 本剤定期投与により，BH29768試験期間と比較し，臨床的に意味のある年間出血率の低下が認められた。
  - 非介入試験に参加し，12週間以上の投与を受けた12歳未満の患者を解析対象とした患者内比較では，BH29768試験でのバイパス製剤の投与（出血時止血療法1例，定期輸注7例）に対する本剤定期投与による治療を要した出血の年間出血率の低下率は100%であった（1例はBH29768試験及び本試験期間中ともに出血なし）。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で示された出血抑制効果は，第 III 相臨床試験で検証され，長期投与時の効果の持続性が確認された。

- 本剤投与前と比較し，治療を要した出血の年間出血率の低下が，インヒビターの有無や投与前の治療に係らず，18例すべての患者で認められた（1例は投与前及び投与後ともに出血なし）。

ACE001JP 試験 Part C の継続投与試験である ACE002JP 試験を含めた期間の年間出血率は，ACE001JP 試験 Part C の投与開始後12週間の年間出血率と概ね類似しており，長期投与時の効果の持続性が確認された。

以上，BH29884試験，BH29992試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の結果から，FVIII インヒビターを保有する血友病 A 患者に本剤を定期投与することにより，臨床的に意味のあるベネフィットが，すべての年齢層において得られることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

本剤定期投与時の安全性プロファイルは，主として BH29884試験，BH29992試験及び ACE001JP 試験の Part C とその継続投与試験である ACE002JP 試験の安全性の結果を中心に評価した。安全性データは，カットオフ日として BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験でそれぞれ2016年10月25日，2016年10月28日及び2016年9月30日までのデータを含めた。

2.5.5.2 曝露状況

データカットオフ時点で141例の患者が本剤を少なくとも1回投与され，全体の曝露量は94.0患者年であった。各試験の患者数の内訳は，BH29884試験が103例（A 群34例，B 群13例，C 群49例，D 群7例），BH29992試験が20例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験が18例（0.3 mg/kg/週群，1 mg/kg/週群，3 mg/kg/週群各6例）であった。その内，日本人は35例であった。

初めに割り付けられた投与群で集計した曝露データを表 2.7.4.1.3.1-1に示した。また，BH29884試験の日本人における曝露データを表 2.7.4.1.3.1-2に示した。

BH29884試験では A 群及び C 群の患者の投与期間が長く，それぞれ82.4%及び42.9%が25週間以上投与されていた。B_{emi} 群では，少なくとも24週間の定期投与非実施期間での観察後に投与が開始され，D 群では A～C 群の登録終了後に登録が開始されたため，これらの群の投与期間は他の群に比べて短かった。BH29884試験における本剤の投与期間は中央値で24週間（範囲：3.0～47.9週間），投与回数は中央値で25.0回（範囲：4～49回）であった。2例は，出血コントロールが不十分であったため治験期間中に本剤を1.5から3 mg/kg/週に増量した。

BH29884試験の日本人12例の投与期間は中央値で33週間（範囲：16.0～45.0週間）であった。

今回，BH29992試験は承認申請のための中間集計であることから，投与期間は中央値で12週間と相対的に短かった。全例が7週間以上本剤を投与され，その内，11例（55%）が12週間以上本剤を投与された。本試験全例の投与回数の中央値は13.0回（範囲：8～15回）であった。この曝露量は，本試験治験実施計画書の国内追加事項に規定した中間データレビュー時に予定したデータ量である，6例以上が12週間以上投与という曝露量を超えていた。

BH29992試験の日本人5例の投与期間はそれぞれ1例が10週間，3例が12週間，1例が13週間であった。

投与期間が最も長かったのは ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験であった。ACE001JP 試験 Part C を完了した17例の内，16例が ACE002JP 試験に移行し，データカットオフ時点でも投与を継続していた。投与期間は，16例すべてで2年を超えていた。ACE001JP 試験 Part C を含めた ACE002JP 試験での投与期間の中央値は150週間（範囲：3.0～177.2週間），投与回数の中央値は146.5回（範囲：4～178回）であった。4例は効果不十分のため，本剤を増量し（5.3.3.2-1 10.1章），データカットオフ時点で，0.3，1及び3 mg/kg/週の用量でそれぞれ3，5及び8例が投与を受けていた。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

A 群と $B_{control}$ 群の有害事象の概況を表 2.5.5.3.1-1に示した。また，この内日本人集団についても表 2.7.4.2.1.1.1-2に示した。

有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ50.0%（9/18例）及び85.3%（29/34例）であり，$B_{control}$ 群に比べて A 群で高かった。これは，$B_{control}$ 群の観察期間（中央値：24.14週間，最大値：26.0週間，以下同様）に比べて，A 群の観察期間（29.29週間，48.9週間）が長かった

こと，本比較は非盲検で実施されていること，$B_{control}$ 群で治験薬が投与されなかったため，有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応が A 群のみで発現したことが影響したと考えられた。

10%以上に発現した有害事象は，$B_{control}$ 群では上気道感染，鼻咽頭炎及び出血性関節症であり，A 群では注射部位反応及び上気道感染であった。

A 群で副作用の発現頻度は38.2%（13/34例）であった。なお，$B_{control}$ 群では治験薬の投与を行っていないことから因果関係の判定，投与中止に至った有害事象，注射部位反応のデータはない。

日本人での有害事象は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ1/1例及び3/5例に認められた。副作用は A 群で1/5例に認められた。A 群と $B_{control}$ 群に登録された日本人でいずれかの投与群に2例以上発現した有害事象はなかった。

表 2.5.5.3.1-1　有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Safety Summary, SAP 1
Protocol: BH29884　Snapshot: k29884a　Snapshot Date: 16DEC2016　Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
Total number of patients with at least one AE	9 (50.0%)	29 (85.3%)
Total number of AEs	27	85
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome	0	0
Serious AE	4 (22.2%)	4 (11.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	2 (5.9%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0
Grade >=3 AE	4 (22.2%)	3 (8.8%)
Related AE	0	13 (38.2%)
Local injection site reaction	0	8 (23.5%)
Thrombotic microangiopathy	0	1 (2.9%)
Adverse events of special interest		
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0	1 (2.9%)
Thromboembolic event	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_aet01_02_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18JAN2017 11:22　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 37を再掲]

(2) 本剤を投与された全患者

本剤を少なくとも1回投与した患者における有害事象の概況を表 2.5.5.3.1-2に示した。合計で，有害事象の発現頻度は 74.5%（105/141例）であり，副作用の発現頻度は24.1%（34/141例）であった。本剤を投与された全患者の5%以上に発現した有害事象は注射部位反応（26例，18.4%），頭痛（17例，12.1%），鼻咽頭炎（16例，11.3%），上気道感染（14例，9.9%），挫傷（11例，7.8%），下痢（9例，6.4%），発熱，齲歯，関節痛（いずれも8例，5.7%），筋肉痛（7例，5.0%）であった。本剤を投与された全患者の5%以上に発現した副作用は，注射部位反応（21例，14.9%）であった。

BH29884試験で1.5 mg/kg/週から3 mg/kg/週に増量した2例並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で0.3 mg/kg/週からの増量を含む1 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量例4例では，1例で0.3 mg/kg/週から1 mg/kg/週へ増量後に新たに副作用の注射部位反応（注射部位そう痒感）が発現したが，重症度は軽度であり，無治療で回復した。その他の患者では増量後に副作用及び注射部位部位反応は認められなかった。

表 2.5.5.3.1-2 有害事象の概況（BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の本剤投与例）

Overview of Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	BH29884					BH29992	ACE002JP			
	A:1.5mg (N=34)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	Total (N=103)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)	Total (N=18)
Total number of patients with at least one AE	29 (85.3%)	7 (53.8%)	35 (71.4%)	2 (28.6%)	73 (70.9%)	14 (70.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	18 (100.0%)
Total number of AEs	85	16	93	4	198	43	121	63	62	246
Total number of patients with at least one										
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	9 (8.7%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (27.8%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Related AE	13 (38.2%)	1 (7.7%)	9 (18.4%)	0	23 (22.3%)	3 (15.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)
Selected AEs										
Local injection site reaction	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)	3 (15.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	8 (44.4%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
Thrombotic microangiopathy	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0
Thromboembolic event	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)	0	0	0	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Overview of Adverse Events, Safety Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Safety Population

	All Patients (N=141)
Total number of patients with at least one AE	105 (74.5%)
Total number of AEs	487
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	17 (12.1%)
AE leading to withdrawal from treatment	3 (2.1%)
AE leading to dose modification/interruption	5 (3.5%)
Related AE	34 (24.1%)
Selected AEs	
Local injection site reaction	26 (18.4%)
Systemic hypersensitivity/ anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (0.7%)
Thrombotic microangiopathy	2 (1.4%)
Thromboembolic event	2 (1.4%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurences of the same AE are counted separately.
The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_aet01_02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_aet01_02_SAF.out
01MAR2017 12:58

[5.3.5.3-1 表 2.7-8を再掲]

2.5.5.3.2 重症度別有害事象

(1) 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

$B_{control}$ 群及び A 群のほとんどの有害事象の重症度はグレード1又は2であった。重症度がグレード3以上であった有害事象は，$B_{control}$ 群の4例（22.2%）に6件（グレード3の医療機器関連感染，医療機器関連敗血症，尿路感染，胃腸出血，出血性関節症，グレード4の硬膜下出血），A 群の3例（8.8%）に3件（グレード3の鉄欠乏性貧血，皮膚壊死，グレード4の血栓性微小血管症）認められた。いずれの事象も重篤な有害事象であった。

日本人では重症度がグレード3以上の有害事象が $B_{control}$ 群で1例に2件（胃腸出血，出血性関節症）認められ，A 群では認められなかった。

(2) 本剤を投与された全患者

ほとんどの有害事象の重症度はグレード1又は2（BH29884試験及び BH29992試験），あるいは軽度又は中等度（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）であった。

重症度がグレード3（BH29884試験及び BH29992試験）以上又は高度（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）であった有害事象は，13/141例に16件［BH29884試験で8例（7.8%）に11件，BH29992試験で3例（15.0%）に3件，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で2例（11.1%）に2件］認められた。2例以上に認められたグレード3以上又は高度の有害事象は血栓性微小血管症，虫垂炎（いずれも2例）であった。

BH29884試験での重症度がグレード3以上であった有害事象の内訳は，A 群の3例3件に加え，B_{emi} 群の1例（7.7%）に1件（グレード3の出血性関節症），C 群の4例（8.2%）に7件（グレード3の血栓性微小血管症，海綿静脈洞血栓症，動悸，頭痛，血尿，グレード4の敗血症，出血性胃潰瘍）であった。

BH29992試験での重症度がグレード3以上であった有害事象の内訳は，カテーテル留置部位感染，虫垂炎，口腔内出血各1例であった。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験での重症度がグレード3以上であった有害事象の内訳は，虫垂炎，腸間膜血腫各1例であった。

日本人では BH29992試験で重症度がグレード3の有害事象が1例に1件（口腔内出血），ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で重症度が高度の有害事象が，2例に2件（虫垂炎，腸間膜血腫）認められた。いずれも本剤との因果関係は否定された。

2.5.5.3.3 時期別有害事象

投与期間の中央値が2年を超えていた ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で，初回投与からの期間を6カ月ごとに区切り，時期ごとの有害事象の初回発現例数の集計を行った（表2.7.4.2.1.8-1）。時期ごとの有害事象の発現頻度は徐々に減少した。注射部位反応の発現頻度も経過とともに徐々に減少した（5.3.3.2-1 Table 15.3.1-9）。

2.5.5.3.4 死亡

死亡例は，いずれの臨床試験においてもデータカットオフ時点で認められなかった。

データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に，重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。治験責任医師は患者の死亡は重篤な有害事象である直腸出血のためであり，本剤との因果関係はなく，血栓性微小血管症と本剤及び併用治療との因果関係はありと判断した（2.5.5.3.6.3(2)）。

海外における患者救済を目的とした治験外治験薬提供プログラムにて本剤の投与を受けていた患者において，頭蓋内出血及び播種性のメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）による

死亡例が1例報告された。いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。本患者は，生命を脅かす恐れのある出血の病歴及び免疫寛容導入療法の治療歴があり，FVIII に対するインヒビターを保有する38歳男性であった。詳細は，2.7.4.2.2.1に記載した。

2.5.5.3.5 重篤な有害事象

(1) 本剤の定期投与とバイパス製剤の出血時止血療法の比較（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

重篤な有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ22.2%（4/18例）及び11.8%（4/34例）であった。両群で重篤な有害事象のタイプは異なっていた。$B_{control}$ 群の重篤な有害事象は筋骨格系及び非筋骨格系の出血（胃腸出血，出血性関節症及び硬膜下出血）又は感染症（医療機器関連感染，医療機器関連敗血症及び尿路感染）であった。なお，本試験では，重篤な有害事象の定義に合致する出血は，重篤な有害事象として報告されたが，重篤ではない出血は有害事象として報告されなかった。A 群では血栓塞栓性の重篤な有害事象（表在性血栓性静脈炎とそれと同時に発現した皮膚壊死）が1例に認められ，もう1例に血栓性微小血管症が認められた。A 群に発現した他の重篤な有害事象は鉄欠乏性貧血及び筋肉内出血各1例であった。

(2) 本剤を投与された全患者

本剤投与患者における重篤な有害事象は12.1%（17/141例，20件）に認められた。本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は2.8%（4/141例，5件）に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は虫垂炎（2例，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験に各1例），血栓性微小血管症（2例，いずれも BH29884試験），血友病［2例（医師記載事象名：血友病による舌尖部皮下出血，血友病による左股関節出血），いずれも ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験］であり，この内本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は血栓性微小血管症2例であった（2.5.5.3.6.3(2)）。

頻度の高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（3.5%，5/141例），「胃腸障害」及び「血液およびリンパ系障害」（いずれも2.1%，3/141例）であった。

日本人での重篤な有害事象は，6/35例（BH29884試験では認められず，BH29992試験の口腔内出血1例，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の血友病2例，虫垂炎，腸間膜血腫及び裂傷各1例）に認められ，これらの有害事象は，いずれも本剤との因果関係が否定された。

2.5.5.3.6 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

本剤投与患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は2.1%（3/141例，5件）であった。いずれの治験薬の投与中止に至った有害事象も本剤との因果関係は否定されなかった。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなく，1例に発現した皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎，血栓性微小血管症（いずれも BH29884試験），注射部位反応（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）が各1例であった（表 2.7.4.2.1.6.1-1）。

日本人での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は，BH29884試験及び BH29992試験では認められず，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1 mg/kg/週群の1例［注射部位反応（注射部位紅斑）］であった。

2.5.5.3.6.2 治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象

本剤投与例における治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は，患者を対象とした試験で3.5%（5/141例，5件）に認められた。この内，治験薬の用量調整に至った有害事象は認められず，いずれも休薬に至った有害事象であった。2例以上に認められた治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象はなく，海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症，血尿，点状出血（いず

れも BH29884試験），腸間膜血腫（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）が各1例であった（表 2.7.4.2.1.6.2-1）。これらの内，因果関係が否定されなかったのは3例（海綿静脈洞血栓症，血栓性微小血管症及び点状出血）であった。

日本人での治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象の発現は，BH29884試験及び BH29992試験では認められず，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の1 mg/kg/週群の1例（腸間膜血腫）であった。

2.5.5.3.6.3 特に注目すべき有害事象（AESI）

以下の項目について集計を行った。

- 血栓塞栓性事象
- 血栓性微小血管症
- 全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応

これらの内，「全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応」に該当する患者は認められなかった。

(1) 血栓塞栓性事象

本剤投与患者における血栓塞栓性事象は1.4%（2/141例，3件，海綿静脈洞血栓症，1例に発現した皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎）に認められた。いずれの患者も BH29884試験参加例であった（表 2.7.4.2.1.6.3-1）。血栓塞栓性事象はいずれも重篤な有害事象であり，重症度はグレード2（表在性血栓性静脈炎）及び3（皮膚壊死及び海綿静脈洞血栓症）であり，本剤との因果関係は否定されなかった。いずれの患者も，発現前，本剤定期投与とともにバイパス製剤を投与されていた。2例以上に認められた血栓塞栓性事象はなかった。

血栓塞栓性事象は，日本人では認められなかった。

(2) 血栓性微小血管症

血栓性微小血管症はデータカットオフまでに1.4%（2/141例）（データカットオフ後に追加で1例発現した，以下参照）に認められた。いずれの患者も BH29884試験参加例であった（表 2.7.4.2.1.6.3-2）。血栓性微小血管症はいずれも重篤な有害事象であり，重症度はグレード3及び4，本剤との因果関係は否定されなかった。いずれの患者も，発現前，本剤定期投与とともにバイパス製剤を投与されていた。限られたデータではあるが，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の発現が，本剤投与下における aPCC の集中的な使用と関連することが示唆されている（2.5.5.6.3参照）。

データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。治験責任医師は患者の死亡は重篤な有害事象である直腸出血のためであり，本剤との因果関係はなく，血栓性微小血管症と本剤及び併用治療との因果関係はありと判断した。

血栓性微小血管症は，日本人では認められなかった。

2.5.5.3.6.4 注射部位反応

注射部位反応は最も頻度の高い有害事象（18.4%，26/141例，79件）であった。いずれの注射部位反応も重症度はグレード1又は2（BH29884試験及び BH29992試験）あるいは軽度（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）であり，データカットオフ時点で回復していない1事象を除き回復した。本剤との因果関係が否定されなかった注射部位反応は14.9%（21/141例）に認められた。

注射部位反応は日本人では9/35例に認められた。

2.5.5.4 臨床検査値

本剤の臨床試験において血液学検査又は血液生化学検査で臨床的に意義のある変化は認められなかった。PT-INR，血栓塞栓性事象に関連するバイオマーカー（D ダイマー，F1+2）にも血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した患者を除き，本剤投与による影響はなかった。

重篤な有害事象として報告された臨床検査値異常はいずれの試験でも認められず，投与中止に至った臨床検査値異常も認められなかった。

2.5.5.5 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

2.5.5.5.1 バイタルサイン

バイタルサイン（体温，脈拍数，呼吸数及び血圧）において，本剤投与期間でベースラインからの臨床的に意義のある変化は認められず，また，それらのパラメータの経時推移において特異的なパターンは認められなかった。

2.5.5.5.2 心電図

エミシズマブの分子量は約148 kDa と大きいことから hERG には作用しないと考えられる。また，非臨床毒性試験及び実施中の臨床試験において心機能に懸念を残す結果は得られていない。そのため，本剤での thorough QT/QTc 試験は実施していない。念のため，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において，血漿中エミシズマブ濃度及びデジタル心電計測定を行った。血漿中エミシズマブ濃度の QT/QTc 間隔に対する影響は2.5.3.9に記載した。

2.5.5.5.3 抗薬物抗体及び FVIII インヒビター

本剤投与患者における抗エミシズマブ抗体検出の頻度は2.8%（4/141例）であり，いずれもACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の患者（0.3 mg/kg/週群3例，1 mg/kg/週群1例）であった（表 2.7.4.4.3.1-1）。しかしながら，いずれの患者でもエミシズマブの薬物動態，薬力学及び有効性に臨床的意味のある変化は認められず，中和抗体ではないと判断した。抗エミシズマブ抗体が BH29884試験及び BH29992試験で検出されず，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で検出されたことは，抗体の測定法の違いによる可能性がある。また，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験で検出されたのは，0.3 mg/kg/週群又は1 mg/kg/週群の患者であり，1.5 mg/kg/週以上の投与群では検出されなかった。

FVIII インヒビター力価は，インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，試験期間を通じて一定若しくは減少する傾向であったが，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において，登録前に FVIII インヒビター非保有の患者の1例で投与期間中に FVIII インヒビターが検出された。エミシズマブは FVIII と構造的な関連性をもたないため，本剤の投与開始と FVIII インヒビター検出との関連性は不明である。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 小児（12歳未満）

12歳未満の有害事象の発現傾向，年間出血率及び薬物動態は，12歳以上の成人/青年におけるそれらと大きな違いはないことから（2.7.4.5.1.1.1，2.5.4.2.4，2.5.3.2），用量調節の必要はないと考えられた。

なお，2歳未満の患者は，本申請パッケージでは含まれていない。

2.5.5.6.2 高齢者（65歳以上）

65歳以上の患者での投与例は少ないものの（3/141例，2.1%），有害事象例は3例中1例であ

り，有害事象はいずれも，重症度がグレード2以下，本剤との因果関係は否定され，重篤な有害事象又は治験薬の投与の変更には至らなかった。血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，年齢（22歳超の場合）は CL/F と正の相関を示し，75歳の患者では22歳の患者に比べて $AUC_{1week,ss}$ が25.8%低くなると予測された（2.7.2.3.4.3参照）。しかし，BH29884試験での有効性の部分集団解析において65歳以上の患者でも一貫して年間出血率の低下が認められた（2.7.3.3.3参照）ことから，用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.5.6.3 薬物相互作用

治療イベントの集合解析の結果，本剤の投与に高累積投与量の aPCC を併用すると血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の発現リスクが高まることが示唆された。具体的には，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現したいずれの患者も24時間以内に100 U/kg を超える aPCC が投与されていた。また，24時間以内の aPCC の投与量が100 U/kg 以下であった患者又は rFVIIa 製剤のみを投与されていた患者では血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現していなかった。

データカットオフ後，血栓性微小血管症の症例が報告された（2.7.4.2.1.6.3(2)）。本患者は，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症を発現した他の患者と同様に，24時間以内の aPCC 投与量は100 U/kg を超えていた。本患者は，rFVIIa 製剤の投与も受けていたが，aPCC 治療イベントは血栓性微小血管症と診断される3日前に開始し，診断直前も行われた。全般に，この追加の症例からの情報も集合解析の結論と変わらなかった。

薬力学的薬物相互作用を2.5.3.5に記載した。

本剤治療例で血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症が4例報告されたことを受けて，BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験では，治験責任（分担）医師への手紙（DIL）発信によって，リスク軽減策が講じられた。続いて，更に更新されたリスク軽減策を改訂版治験実施計画書に盛り込んだ。そのリスク軽減策は，血栓性微小血管症を AESI に追加，突発性出血に対する許容される治療方法の追加，バイパス製剤，特に aPCC の併用制限についてのガイダンスの追加，バイパス製剤投与後の凝固レベルをモニターするための臨床検査項目の追加，治験責任医師により血栓性微小血管症のハイリスク患者と判断される患者の除外であった。

BH29884試験及び BH29992試験における追加のデータカットオフ（それぞれ2017年3月28日及び2017年3月30日）による予備的解析の結果，治験責任（分担）医師への手紙及び治験実施計画書の改訂として実施したリスク軽減策により，BH29884試験及び BH29992試験に登録された患者における aPCC 投与例数及び投与量はかなり減少した。

2.5.5.6.4 腎障害患者

重度腎障害患者での投与例はなかったものの，本剤は抗体製剤であり，薬物消失経路は腎臓ではないことから，用量調節の必要はないと考えられた。

2.5.5.6.5 肝障害患者

エミシズマブの薬物動態に対する肝障害の影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。また，本剤の臨床試験では重度の肝障害患者は除外しているため，肝障害患者での検討は行っていない。

2.5.5.6.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の投与に関する本剤の投与経験はなく，安全性は確立していない。なお，生殖発生毒性試験は実施していない。一般に，通常 IgG クラスの抗体は器官形成期には胎盤を通した胎児への曝露は極めて少ないものの，妊娠後期には曝露が増加することから[50]，IgG である本剤は胎盤を通過する可能性がある。そのため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人が本剤の投与を受ける

場合，本剤の投与期間及び最終投与後少なくとも24週間（$t_{1/2}$の約5倍）が経過するまでの期間は，妊娠を避けるために効果的な避妊法を使用する必要がある。一方，男性患者が本剤に曝露（3 mg/kg/週での $C_{trough,ss}$ 120 μg/mL）された場合，その精液を介して母体となるパートナーの女性の曝露量を推定（男性患者の50,000分の1の0.24 ng/mL）したところ，血漿中濃度の最小予測生物学的影響量（MABEL）（7 ng/mL）に比べ十分な安全域（10倍以上）が確保されていることから，生殖発生毒性に関連したリスクが生じる可能性は低いと考えられた[51]。そのため，男性患者の避妊は不要と判断した。

授乳中の投与に関する本剤の投与経験はなく，安全性は確立していない。なお，動物における乳汁移行試験は実施していない。一般に IgG は母乳中に分泌されることが知られている[52]。そのため，授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けるべきである。

2.5.5.6.7 過量投与

本剤全投与例の内，複数例で，1回の投与量が規定量の110%を超えて投与されたものの，これらの規定投与量からの逸脱と関連する有害事象はなかった（2.7.4.1.3.1(2)）。

2.5.5.6.8 離脱症状，反跳現象，薬物乱用

離脱症状及び反跳現象については検討していない。データカットオフ時点において，本剤の投与を中止した患者は4例であったため，本項について情報はない。本剤の薬理学的特性から，薬物乱用のリスクは低い。

2.5.5.6.9 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

データカットオフ時点において，本項について情報はない。本剤の薬力学的特性から，自動車運転及び機械操作に対して本剤が影響するリスクは低いと考えられる。

2.5.5.7 市販後使用経験

市販後使用経験はない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

血友病 A の疾患又は症状を2.5.1.1.1に記載した。

2.5.6.1.2 現行の治療

血友病 A の治療の現状を2.5.1.1.2に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

本剤は，FIXa 及び FX と結合し，FVIII の機能を代替する補因子活性を有するという新しいコンセプトに基づき，血友病 A 患者への週1回の皮下投与により，出血を予防できる新規の薬剤である。

(1) 既存の治療と比べて有意な出血抑制効果が認められる

成人/青年（12歳以上）の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29884試験）での主な結果を以下に記載する。

- バイパス製剤による出血時止血療法を実施していた患者を本剤定期投与群（A 群）と本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）に2:1の比でランダムに割り付け，比較した結果（109

例，データカットオフ日：2016年10月25日），本剤定期投与（A 群）は，本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）に比べ，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある治療を要した出血の年間出血率の低下を示した（A 群と $B_{control}$ 群の負の2項回帰モデルに基づく年間出血率：2.9及び23.3，低下率：87%，$P < 0.0001$）。A 群の35例中22例（62.9%）では，治療を要した出血が認められなかった。

- A 群と $B_{control}$ 群で，出血に関連するすべての副次的評価項目（全出血，治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血及び治療を要した標的関節出血）においても，本剤定期投与（A 群）は本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）に比べ，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある出血抑制効果が認められた。
- バイパス製剤の定期輸注を実施していた患者に本剤を定期投与したところ（C 群），治療を要した出血の年間出血率は本剤投与前（C_{NIS} 群）と比べて79%低下した（本剤投与前後の年間出血率：15.7及び3.3，$P = 0.0003$）。
- 治療を要した出血の年間出血率の中央値はすべての本剤投与群でゼロであった。
- 日本人患者においても，全体集団と同様に本剤の高い出血抑制効果が確認された。

(2) 小児患者においても成人/青年患者と同様に高い出血抑制効果が認められる。
小児（12歳未満）の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験（BH29992試験）での主な中間集計結果を以下に記載する。

- 本試験の結果は BH29884試験と類似しており，臨床的に意味のある出血抑制効果が示され，12歳未満のインヒビターを保有する血友病 A 患者に対する本剤定期投与の顕著なベネフィットが確認された。
- 日本人患者においても，全体集団と同様に本剤の高い出血抑制効果が確認された。

(3) 効果の持続性が認められる

- 日本人の血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験においても，投与前と比較して年間出血率の低下が認められ，2年以上の効果の持続性が確認された。

(4) 患者の HRQoL 及び健康状態の改善に貢献する

- BH29884試験の本剤定期投与群（A 群）の24週時の HRQoL（Heam-A-QoL：身体の健康スコア及び総合スコア）及び健康状態（EQ-5D-5L：VAS 及び IUS）は，本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。

(5) 遺伝子組換え製剤であることから血液提供者由来の感染症のリスクはない

- 本剤は遺伝子組換え製剤であり，インヒビター保有患者に対して定期投与が可能な薬剤のうち，血液由来ではなく，血液提供者由来の感染症のリスクがないはじめての薬剤である。

(6) 既存の治療と比べて投与手技が簡便であり，かつ，投与頻度が少ない

- 血友病を適応とした既存の治療薬の投与経路が静脈内投与であったのに対し，本剤は初めての皮下投与製剤であり，投与手技が簡便である。
- 投与頻度は週1回であり，投与頻度が少ない。また，(1)で記載した出血抑制効果により凝固因子製剤の治療を要する出血がゼロになることにより，併用薬を含めた投与頻度が減少する。

よりアンメットメディカルニーズが高いインヒビター保有血友病 A 患者において，本剤定期投与により，バイパス製剤による出血時止血療法及び定期輸注と比較して，出血頻度が大幅に

減少することで患者の HRQoL の改善が見込まれる。また，関節出血の頻度の大幅な低下は，関節障害の予防に繋がることが示唆されることから，生涯にわたる HRQoL の維持が期待される。更に，本剤は血友病を適応とする初めての皮下注製剤であり，投与頻度は週1回と現行治療に比較して，投与のための時間的・労力的負荷が大幅に軽減されることが示唆されることから，アドヒアランス向上が期待される。特に血管の確保が困難な小児患者に対しては，患者のみならず介護者の負担軽減にも繋がることから，本剤がもたらすベネフィットは非常に大きいと考えられる。

本剤の特徴から，相乗的に，インヒビター保有患者でも，より健康な人に近い HRQoL を保つ可能性が期待できる。この「健康な人に近い HRQoL を保つ」ことは，血友病 A 患者にとって身体的のみでなく，精神的，社会的にも重要と考えられ，血友病患者の生活そのものを変えることが期待される。

2.5.6.3 リスク

これまでの臨床試験の結果より，血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症以外では本剤は許容可能な安全性プロファイルを有していると判断している。

- BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群での有害事象の発現状況を2.5.5.3.1(1)に記載した。
- BH29884試験，BH29992試験並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験での本剤を投与された全患者での有害事象の発現状況を2.5.5.3.1(2)に記載した。
- 死亡例の発現状況を2.5.5.3.4に記載した。
- 重篤な有害事象の発現状況を2.5.5.3.5に記載した。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況を2.5.5.3.6.1に記載した。
- AESI の発現状況を2.5.5.3.6.3に記載した。

本剤投与時に懸念される重要な特定されたリスクとして以下の事項を特定した。

- 血栓塞栓性事象
- 血栓性微小血管症

本剤投与患者で，血栓塞栓性事象は1.4%（2/141例，3件，海綿静脈洞血栓症，1例に発現した皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎）に認められた。この内，皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎は治験薬の投与中止に至った有害事象であった。いずれも重篤な有害事象であり，本剤との因果関係は否定されなかった。

血栓性微小血管症がデータカットオフまでに1.4%（2/141例，2件）に認められた。血栓性微小血管症はいずれも重篤な有害事象であり，重症度はグレード3及び4，本剤との因果関係は否定されなかった。また，既に死亡例として記載したとおり，データカットオフ後，BH29884試験 C 群の1例が重篤な直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に，重篤な血栓性微小血管症を発現し，直腸出血により死亡した。死亡時の血栓性微小血管症の転帰は軽快であった。治験責任医師は患者の死亡は重篤な有害事象である直腸出血のためであり，本剤との因果関係はないと判断した。当該症例が直腸出血により死亡という転帰となったことについては，出血部位の特定ができなかったこと，輸血を拒否されたことにより貧血状態の回避ができなかったこと等の要因により，凝固因子製剤だけによる止血には限界があったと考えられる。

すべての血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の発現症例は出血に対して aPCC を集中的に使用（24時間以内に100 U/kg を超える aPCC）したことが共通しており，aPCC の投与を中断し，適切な処置を行うことで軽快又は回復した。血栓塞栓性事象を発現した1例及び血栓性微小血管症を発現した1例では，事象が回復した後，本剤の投与を再開したが，それ以降同様の事象は発現していない。

本剤治療例で血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症がデータカットオフ時点で4例報告されたことを受けて，BH29884試験，BH29992試験及び ACE002JP 試験の治験実施計画書を改訂し，リ

スク軽減策を盛り込んだ（2.5.5.6.3）。BH29884試験及び BH29992試験における追加のデータカットオフ（それぞれ2017年3月28日及び2017年3月30日）による予備的解析の結果，治験責任（分担）医師への手紙及び治験実施計画書の改訂として実施したリスク軽減策により，BH29884試験及び BH29992試験に登録された患者における aPCC 投与例数（及び投与量）はかなり減少した。

血栓塞栓性事象/血栓性微小血管症の発症のリスクは，バイパス製剤の併用に関する規定を徹底すること等，適切に注意喚起することで，十分に管理できると考えられた。これらのリスクを最小化するための方策の詳細は，添付文書に記載する「警告」，「使用上の注意」（「重要な基本的注意」及び「併用注意」等），更には M1.11医薬品リスク管理計画書に記載した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は，標準治療に比較して出血をより低下させるというベネフィット，及び，本剤定期投与時の出血に対するバイパス製剤の併用に関する規定を徹底することで十分に許容可能な安全性プロファイルを持っていると判断している。すなわち，本剤は良好なベネフィット/リスク比を保持しており，治療の選択肢が限られているインヒビター保有血友病 A 患者にとって，新たな治療選択肢の一つとして位置づけられる。

2.5.7 参考文献

1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data & Statistics. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/data.html.
2) National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute. What Is Hemophilia? [Accessed May 12, 2017] Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/.
3) Franchini M, Mannucci PM. Hemophilia A in the third millennium. Blood Rev 2013;27:179-84.
4) Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19:e1-47.
5) World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2015. 2016.
6) 一般社団法人日本血栓止血学会. 用語集. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.jsth.org/glossary/.
7) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, 他. 日本血栓止血学会. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 日血栓止血会誌 2013;24:619-39.
8) Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012;10:359-67.
9) Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013;11:1119-27.
10) Hermans C, Brackmann HH, Schinco P, Auerswald G. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. Crit Rev Oncol Hematol 2012;83:11-20.
11) 公益財団法人エイズ予防財団. 血液凝固異常症全国調査平成28年度報告書, 2017. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://api-net.jfap.or.jp/library/alliedEnt/02/images/h28_research/h28_research.pdf.

12) Astermark J. When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. Haemophilia 2003;9 Suppl 1:32-7.
13) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007;357:535-44.
14) Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. Blood Cells Mol Dis 2017;S1079-9796(16)30282-0.
15) Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, et al; The Recombinate Study Group. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. Blood 1994:83;2428-35.
16) Hay CR, Palmer B, Chalmers E, Liesner R, Maclean R, Rangarajan S, et al. Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. Blood 2011;117:6367-70.
17) Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. Thromb Haemost 2015;113:968-75.
18) Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2012;81:82-93.
19) Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A Randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. N Engl J Med 2016;374:2054-64.
20) Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Huttunen P, Koskinen S, Ljung R, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: a nationwide multicentre study in Finland. Haemophilia 2016;22:721-9.
21) 酒井道生, 瀧正志, 家子正裕, 井田孔明, 大平勝美, 勝沼俊雄, 他. 日本血栓止血学会. インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. 日血栓止血会誌. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_A.pdf.
22) ノボノルディスクファーマ株式会社. ノボセブン HI 静注用1 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用2 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用5 mg シリンジ／ノボセブン HI 静注用8 mg シリンジ添付文書. 2014年8月作成（第1版）.
23) バクスアルタ株式会社. ファイバ静注用500／ファイバ静注用1000 添付文書. 2016年12月改訂（第3版）.
24) Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011;365:1684-92.
25) Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007;5:1904-13.
26) Hay CR, DiMichele DM. The principal results of the international immune tolerance study: a randomized dose comparison. Blood 2012;119:1335-44.
27) Santagostino E, Morfini M, Auerswald GK, Benson GM, Salek SZ, Lambert T, et al. Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs. Haemophilia 2009;15:983-9.
28) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
29) Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet

2013;52:83-124.

30) Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. Thromb Haemost 2017 Apr 28. doi: 10.1160/TH17-01-0030.

31) バイエル薬品株式会社. コージネイト FS バイオセット注250／コージネイト FS バイオセット注500／コージネイト FS バイオセット注1000 添付文書. 2016年5月改訂（第12版）.

32) バクスアルタ株式会社. アドベイト静注用250／アドベイト静注用500／アドベイト静注用1000／アドベイト静注用1500／アドベイト静注用2000 添付文書. 2016年4月改訂（第2版）.

33) Carcao M, Avila M, Aledort L, Leissinger C. Prophylaxis practices in children and adults with hemophilia A or B and inhibitors [abstract PO270-MON]. J Thromb Haemost 2015;13 Suppl 2:360.

34) Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014;20:65-72.

35) Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. Haemophilia 2014;20:349-53.

36) Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; for the subcommittee on factor VIII, factor IX and rare coagulation disorders. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014;12:1935-9.

37) Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2014;123:317-25.

38) Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 2013;19:691-7.

39) Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med 2013;369:2313-23.

40) Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost 2010;8:1895-902.

41) World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia 2nd ed. 2012. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf.

42) Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. Blood Transfus 2014;12 Suppl 1:s319-29.

43) Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2009;15:911-7.

44) U.S. Food and Drug Administration. Eloctate Summary Basis of Approval. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm399909.htm.

45) U.S. Food and Drug Administration. Novoeight Summary Basis of Approval. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM373769.pdf.

46) U.S. Food and Drug Administration. Advate Summary Basis of Approval. [Accessed May 12, 2017] Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm093516.pdf.

47) Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al. Extrapoloation of adult data and other data in pediatric drug-development programs. Pediatrics 2011;128:e1242-9.
48) DiMichele DM, Lacroix-Desmazes S, Peyvandi F, Srivastava A, Rosendaal FR. Design of clinical trials for new products in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015;13:876-9.
49) Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70:165-72.
50) Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-44.
51) Banholzer ML, Wandel C, Barrow P, Mannino M, Schmitt G, Guérard M, et al. Clinical trial considerations on male contraception and collection of pregnancy information from female partner: update. Clin Trans Med 2016;5:23.
52) Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine 2003;21:3374-6.