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）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable plasma concentration	投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DIG	digoxigenin	ジゴキシゲニン
ECL 法	electrochemiluminescence	電気化学発光法
EDTA3K	ethylene diamine tetraacetic acid tripotassium salt	エチレンジアミン四酢酸三カリウム塩
ELISA 法	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
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
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	pharmacokinetics	薬物動態
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期

目次

頁
2.7 臨床概要 5
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2 分析法 6
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中エミシズマブ濃度の分析法 6
2.7.1.1.2.2 ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体の分析法 7
2.7.1.1.2.2.1 スクリーニング試験及び吸収試験 7
2.7.1.1.2.2.2 ELISA 法を用いた抗エミシズマブ抗体の詳細な分析 8
2.7.1.1.2.2.3 ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法 8
2.7.1.1.2.2.4 ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体（IgE 型）分析法 9
2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中 FVIII インヒビターの分析法 9
2.7.1.1.2.3.1 [redacted]法 9
2.7.1.1.2.3.2 [redacted]法 10
2.7.1.1.2.4 FIX 濃度測定法 10
2.7.1.1.2.5 FX 濃度測定法 10
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験（JP29574 試験） 11
2.7.1.3 異なる製剤濃度の比較 15
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.5 付録 16

表の一覧

表 2.7.1.1.1-1 各臨床試験における使用製剤の一覧 6
表 2.7.1.1.2.1-1 ヒト血漿中エミシズマブ濃度分析法のバリデーション結果 7
表 2.7.1.1.2.2.1-1 スクリーニング試験及び吸収試験で使用されたヒト血漿中抗エミシズマブ抗体分析法のバリデーション結果 8
表 2.7.1.1.2.2.2-1 ELISA 法のバリデーション結果 8
表 2.7.1.1.2.2.3-1 ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法のバリデーション結果 9
表 2.7.1.1.2.2.4-1 ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体（IgE 型）分析法のバリデーション結果 9
表 2.7.1.1.2.3-1 ヒト血漿中 FVIII インヒビター分析法のバリデーション結果 9
表 2.7.1.1.2.4-1 ヒト血漿中 FIX 測定法のバリデーション結果 10
表 2.7.1.1.2.5-1 ヒト血漿中 FX 測定法のバリデーション結果 11
表 2.7.1.2.1-1 単回皮下投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.7.1.2.1-2 単回静脈内投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ 13
表 2.7.1.2.1-3 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ 14
表 2.7.1.2.1-4 投与部位間の相対的バイオアベイラビリティ 14

表 2.7.1.2.1-5 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ 15
表 2.7.1.3-1 ACE001JP 試験 Part A 及び Part B におけるエミシズマブの投与量，投与液濃度，及び投与容量 16

図の一覧

図 2.7.1.2.1-1 単回皮下又は静脈内投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移 12

2.7 臨床概要

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

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薬剤である。

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，商用と同一の製造施設・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［血漿中エミシズマブ濃度，FVIII インヒビター，血漿中血液凝固第IX 因子（FIX）濃度，血漿中FX 濃度，抗エミシズマブ抗体のスクリーニング試験及び吸収試験，酵素免疫測定法（ELISA 法）を用いた抗エミシズマブ抗体の詳細な分析，抗エミシズマブ中和抗体分析，及び抗エミシズマブ抗体（IgE 型）分析］についても述べる。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

エミシズマブ原薬の製造方法は，細胞培養とそれに続く精製工程から成る（エミシズマブ原薬の製造工程の詳細については2.3.S.2.2参照）。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて，エミシズマブを安定的に作り出す産生細胞株を確立した。

ヘムライブラ皮下注は，150 mg/mL 又は30 mg/mL のエミシズマブを含む，皮下投与用の無菌液剤として供給される。体重あたりでの投与のため，150 mg，105 mg，90 mg，60 mg，及び30 mg の5含量のバイアル製剤が用意され，これらを柔軟に組み合わせることで，廃棄量を最小限に抑えつつ幅広い体重範囲を賄うことができる。各規格のバイアル製剤の処方内容及びパッケージは同一であり，150 mg/mL 及び30 mg/mL の最終製剤濃度を変えることなく充填量だけが異なる（すなわち，150 mg/mL を1 mL，0.7 mL，0.6 mL，0.4 mL 充填したものと，30 mg/mL を1 mL 充填したものの5種類）。

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（製剤製造工程の開発経緯の詳細については2.3.P.2.3参照）。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，同一の製法で製造された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（各製剤の製造工程については2.3.P.3.3参照）。*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（表 2.7.1.1.1-1）。*新製剤が，商用として供給される。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.1.1-1　各臨床試験における使用製剤の一覧

臨床試験		使用製剤		
		原薬製法	製剤濃度	含量
ACE001JP	国内第 I 相臨床試験	*A	80 mg/mL	80 mg
ACE002JP	国内第 I/II 相臨床試験	*A *B	80 mg/mL 150 mg/mL	80 mg 150 mg
JP29574	国内バイオアベイラビリティ試験	*A *B	80 mg/mL 150 mg/mL	80 mg 150 mg
BH29884	インヒビター保有血友病 A 成人/青年患者対象 国際共同第 III 相臨床試験	*B	150 mg/mL	150 mg
BH29992	インヒビター保有血友病 A 小児患者対象 国際共同第 III 相臨床試験	*B	30 mg/mL 150 mg/mL	30 mg 60, 150 mg

*新薬承認情報提供時に置き換え

製法の異なる原薬及び製剤の同等性/同質性は，物理化学的性質，不純物プロファイル，及び生物活性を評価する各種分析法により確認された（2.3.S.2.6及び2.3.P.2.3.2参照）。

また，臨床における製剤間の薬物動態（PK）の類似性はバイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）により確認され，その他に追加の臨床試験は実施されていない。

2.7.1.1.2　分析法

この項では，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，FVIII インヒビター力価を決定するために使用された分析法を示す。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]を使用した。

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中エミシズマブ濃度の分析法

抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（EDTA3K）を用いて調製したヒト血漿中エミシズマブ濃度は，捕捉抗体，検出抗体及び第三抗体を用いた ELISA 法を用いて測定した。捕捉抗体としては，[redacted]の抗体を使用し，検出抗体としては，[redacted]の抗体を使用した。第三抗体としては，[redacted]抗体を使用した。分析施設別に本分析法の定量範囲とバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.1-1に示した。

表 2.7.1.1.2.1-1　ヒト血漿中エミシズマブ濃度分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	定量範囲* (ng/mL)	真度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	50～6400	-8.1～10.0 0.0～10.0	3.1～5.3 5.7～8.3	ACE001JP試験Part A及びPart B
[redacted]	[redacted]	50～6400	-7.2～-2.8 -6.1～3.0	3.9～7.6 4.0～6.4	ACE001JP試験Part C, ACE002JP試験及びJP29574試験
[redacted]	[redacted]	100～6400	-2.7～20.2 -2.2～3.0	6.9～9.9 5.7～10.0	BH29884試験及びBH29992試験

*定量範囲は，希釈前の血漿中濃度で示した。

[[redacted]；5.3.1.4-1，[redacted]；5.3.1.4-2，[redacted]；5.3.1.4-3より抜粋]

2.7.1.1.2.2　ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体の分析法

抗凝固剤としてEDTA3Kを用いて調製したヒト血漿中の抗エミシズマブ抗体の有無を，スクリーニング試験及び吸収試験により判定した。ACE001JP試験，ACE002JP試験及びJP29574試験では，ブリッジングアッセイ（電気化学発光法；ECL法）により抗エミシズマブ抗体の有無を判定した。抗エミシズマブ抗体陽性と判断された試料について，更に詳細な分析（ELISA法による測定，中和抗体測定及び免疫グロブリンE［IgE］型抗体測定）を実施した。BH29884試験及びBH29992試験では，スクリーニング試験及び吸収試験をブリッジングアッセイ（ELISA法）により実施した。

2.7.1.1.2.2.1　スクリーニング試験及び吸収試験

(1) ブリッジングアッセイ（ECL法）

ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体を，ブリッジングアッセイ（ECL法）を用いて分析した。測定試料中の抗エミシズマブ抗体を[redacted]及び[redacted]と混合して免疫複合体を形成させた。免疫複合体を，[redacted]に結合させ，電気化学的手法によりシグナルを検出した。吸収試験では，試料に過剰のエミシズマブを添加し，同様の操作で測定した。吸収試験で陽性となった試料については，抗体価を測定した。本測定法は，[redacted]で確立され，[redacted]に技術移管された。本分析法のバリデーション結果及び対象となった試験を表2.7.1.1.2.2.1-1に示した。

(2) ブリッジングアッセイ（ELISA法）

ヒト血漿中エミシズマブ抗体を，ブリッジングアッセイ（ELISA法）を用いて分析した。測定試料中の抗エミシズマブ抗体を[redacted]及び[redacted]と混合して免疫複合体を形成させた。免疫複合体を，[redacted]に結合させた。[redacted]と結合させた。[redacted]を測定した。吸収試験では，試料に過剰のエミシズマブを添加し，同様の操作で測定した。吸収試験で陽性になった試料については，抗体価を測定した。本測定法は，[redacted]で確立された。本分析法のバリデーション結果及び対象となった試験を表2.7.1.1.2.2.1-1に示した。

表 2.7.1.1.2.2.1-1　スクリーニング試験及び吸収試験で使用されたヒト血漿中抗エミシズマブ抗体分析法のバリデーション結果

測定施設	分析法	バリデーション試験番号	検出感度 (ng/mL)	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	ブリッジングアッセイ (ECL法)	[redacted]	<1.22	0.9～4.0 7.3～8.9	ACE001JP試験Part A及びPart B
[redacted]	ブリッジングアッセイ (ECL法)	[redacted]	<1.22	1.3～2.6 6.1～10.0	ACE001JP試験Part C，ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*旧製剤を投与された被験者試料）
[redacted]	ブリッジングアッセイ (ECL法)	[redacted]	<1.22	0.5～2.2 11.8～13.3	ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*新製剤を投与された被験者試料）
[redacted]	ブリッジングアッセイ (ELISA法)	[redacted]	6.04±0.40	1.2～7.1 2.2～12.8	BH29884試験及びBH29992試験

[redacted]及び[redacted]で使用した陽性コントロール抗体と[redacted]で使用した陽性コントロール抗体は異なる。
[[redacted]；5.3.1.4-4，[redacted]；5.3.1.4-5，5.3.1.4-6，[redacted]；5.3.1.4-9より抜粋]

2.7.1.1.2.2.2　ELISA 法を用いた抗エミシズマブ抗体の詳細な分析

ブリッジングアッセイ（ECL 法）にて陽性となった血漿試料について，ELISA 法を用いて詳細な分析を行った。[redacted]と[redacted]を結合させた。[redacted]，測定試料中の抗エミシズマブ抗体を[redacted]と混合して免疫複合体を形成させ，この免疫複合体を[redacted]と結合させる。[redacted]を[redacted]と結合させた。[redacted]を測定した。吸収試験では，試料に過剰のエミシズマブを添加し，同様に測定した。本測定法は，[redacted]で確立され，[redacted]に技術移管された。また，本分析法はブリッジングアッセイ（ELISA 法）とは異なる分析法である。本分析法のバリデーション結果及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.2.2-1に示した。

表 2.7.1.1.2.2.2-1　ELISA 法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	検出感度 (ng/mL)	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	<15.6	2.2～4.8 3.3～6.1	ACE001JP試験Part A及びPart B
[redacted]	[redacted]	<15.6	5.9～7.5 6.9～9.5	ACE001JP試験Part C，ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*旧製剤を投与された被験者試料）
[redacted]	[redacted]	<15.6	2.7～7.7 4.2～11.5	ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*新製剤を投与された被験者試料）

[[redacted]；5.3.1.4-4，[redacted]；5.3.1.4-7，5.3.1.4-8より抜粋]

2.7.1.1.2.2.3　ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて調製したヒト血漿中の抗エミシズマブ抗体の中和抗体を，[redacted]を原理とした方法を用いて分析した。測定試料と[redacted]及び[redacted]を混合した。測定試料中の[redacted]となり，[redacted]。試料中に中和活性を持つ抗エミシズマブ抗体が存在する場合には，[redacted]が起こる。上記のように，[redacted]に基づいて，中和抗体を検出する。本測定法は，[redacted]で確立された。本分析法のバリデーション結果及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.2.3-1に示した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.1.2.2.3-1　ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	検出感度 (μg/mL)	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	<3.95	0.7～1.6 0.8～2.9	ACE001JP試験，ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*旧製剤を投与された被験者試料）
[redacted]	[redacted]	<3.95	0.7～1.6 0.8～2.9	ACE002JP試験の一部及びJP29574試験の一部（*新製剤を投与された被験者試料）

[5.3.1.4-10，5.3.1.4-11より抜粋]

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.1.1.2.2.4　ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体（IgE 型）分析法

抗凝固剤として EDTA3K を用いて調製したヒト血漿中の抗エミシズマブ抗体（IgE 型）の分析は，[redacted]を用いて[redacted]法により分析した。試料中の抗エミシズマブ抗体（IgE 型）を[redacted]と結合させた。次いで，[redacted]を反応させ，[redacted]を測定することにより抗エミシズマブ抗体（IgE 型）を分析した。本測定法は，[redacted]で確立された。本分析法のバリデーション結果及び対象となった試験を表 2.7.1.1.2.2.4-1に示した。

表 2.7.1.1.2.2.4-1　ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体（IgE 型）分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	測定下限 (UA/mL)	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	0.35	0.8～1.2 3.1～3.3	ACE001JP試験，ACE002JP試験及びJP29574試験

[5.3.1.4-12，5.3.1.4-13より抜粋]

2.7.1.1.2.3　ヒト血漿中 FVIII インヒビターの分析法

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを使用して調製したヒト血漿中の FVIII インヒビターについては，[redacted]により分析されたが，[redacted]を測定する方法としては[redacted]法と[redacted]法が用いられた。それぞれの分析法のバリデーション結果と対象試験を表 2.7.1.1.2.3-1に示す。

表 2.7.1.1.2.3-1　ヒト血漿中 FVIII インヒビター分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	分析法	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.3～12.6 5.7～19.8	ACE001JP試験及びACE002JP試験
[redacted]	-	[redacted]	5.2～14.8 13.4～41.5	BH29884試験及びBH29992試験

[[redacted]；5.3.1.4-24，[redacted]；5.3.1.4-25より抜粋]

2.7.1.1.2.3.1　[redacted]法

本測定法では，[redacted]測定試料（血漿）と[redacted]を[redacted]混合し，[redacted]を測定し，[redacted]を算出した。[redacted]

[redacted]と[redacted]を[redacted]混合し，同様な方法で[redacted]を求めた。次の式より FVIII インヒビター力価（P）を算出した。本測定法は，[redacted]で確立された。

[redacted]

2.7.1.1.2.3.2 [redacted]法

本測定法では，測定試料（血漿）と[redacted]を[redacted]混合し，[redacted]を測定し，[redacted]を算出した。[redacted]と[redacted]を[redacted]混合し，同様な方法で[redacted]を求めた。次の式より FVIII インヒビター力価（P）を算出した。本測定法は，[redacted]で確立された。

[redacted]

2.7.1.1.2.4　FIX 濃度測定法

ヒト血漿中 FIX 濃度は，[redacted]を用いて測定した。検量線試料及び測定試料を[redacted]へ添加し，抗原抗体複合体を形成させた。洗浄により結合していない物質を除去し，[redacted]を結合させた。洗浄後，[redacted]を結合させた。洗浄後，基質を添加し，吸光度を測定した。ヒト血漿を調製するための抗凝固剤として，EDTA3K 又はクエン酸ナトリウムが用いられた。それぞれの分析法の定量範囲とバリデーション結果と対象試験を表 2.7.1.1.2.4-1に示す。

表 2.7.1.1.2.4-1　ヒト血漿中 FIX 測定法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	抗凝固剤	定量範囲 (ng/mL)	真度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	EDTA3K	624～40,000	1.0～3.8 -10.3～-7.3	3.6～6.1 10.5～13.1	ACE001JP試験Part A及び Part B
[redacted]	[redacted]	EDTA3K	624～40,000	2.8～11.3 -14.6～3.9	4.3～9.5 6.5～9.9	ACE001JP試験Part C, ACE002JP試験及び JP29574試験
[redacted]	-	Sodium citrate	624～20,000	-15.9～5.4	2.8～6.7 6.6～7.5	BH29884及びBH29992試験

[[redacted]；5.3.1.4-14, [redacted]；5.3.1.4-16, [redacted]；5.3.1.4-17より抜粋]

2.7.1.1.2.5　FX 濃度測定法

ヒト血漿中 FX 濃度は，[redacted]を用いて測定した。[redacted]及び[redacted]では標準物質として，Human Factor X（[redacted]）を使用した。検量線試料及び測定試料を[redacted]へ添加し，抗原抗体複合体を形成させた。洗浄により結合していない物質を除去し，[redacted]を結合させた。洗浄後，[redacted]を結合させた。洗浄後，基質を添加し，吸光度を測定した。ヒト血漿を調製するための抗凝固剤として，EDTA3K 又はクエン酸ナトリウムが用いられた。それぞれの分析法の定量範囲とバリデーション結果と対象試験を表 2.7.1.1.2.5-1に示す。

表 2.7.1.1.2.5-1　ヒト血漿中 FX 測定法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	抗凝固剤	定量範囲 (ng/mL)	真度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	精度 (%) 上段：測定内 下段：測定間	対象試験
[redacted]	[redacted]	EDTA3K	624～40,000	-4.3～3.9 3.7～15.7	6.9～9.2 7.0～8.7	ACE001JP試験Part A及び Part B
[redacted]	[redacted]	EDTA3K	624～40,000	-14.8～0.8 1.4～6.8	2.9～8.6 7.9～11.4	ACE001JP試験Part C, ACE002JP試験及び JP29574試験
[redacted]	[redacted]	EDTA3K	1248~80,000	0.1~4.2 -0.8~13.6	5.1~17.0 8.7~14.2	ACE001JP試験Part C, ACE002JP試験及び JP29574試験
[redacted]	-	Sodium citrate	624～40,000	-9.7～1.8	2.6～5.4 4.8～9.0	BH29884試験及び BH29992試験

[[redacted]；5.3.1.4-18, [redacted]；5.3.1.4-20, 5.3.1.4-21, [redacted]；5.3.1.4-22より抜粋]

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

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。

臨床開発期間中に製剤変更が行われ，表 2.7.1.1.1-1のとおり各臨床試験で使用した製剤が異なるため，製剤間のPK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 PK 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。本試験の結果の要約について，以下に示した。

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）

JP29574試験は，エミシズマブの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の検討，並びに皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討を目的とした，ランダム化・非盲検・並行群間比較デザインのバイオアベイラビリティ試験である。日本人の健康成人男性60例を対象に，*旧製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与（A 群；12例），*新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与（B 群；12例），*新製剤 1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与（C 群；12例），*新製剤 1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与（D 群；12例）又は *新製剤 0.25 mg/kg を90分間かけて単回静脈内点滴投与（E 群；12例）した。

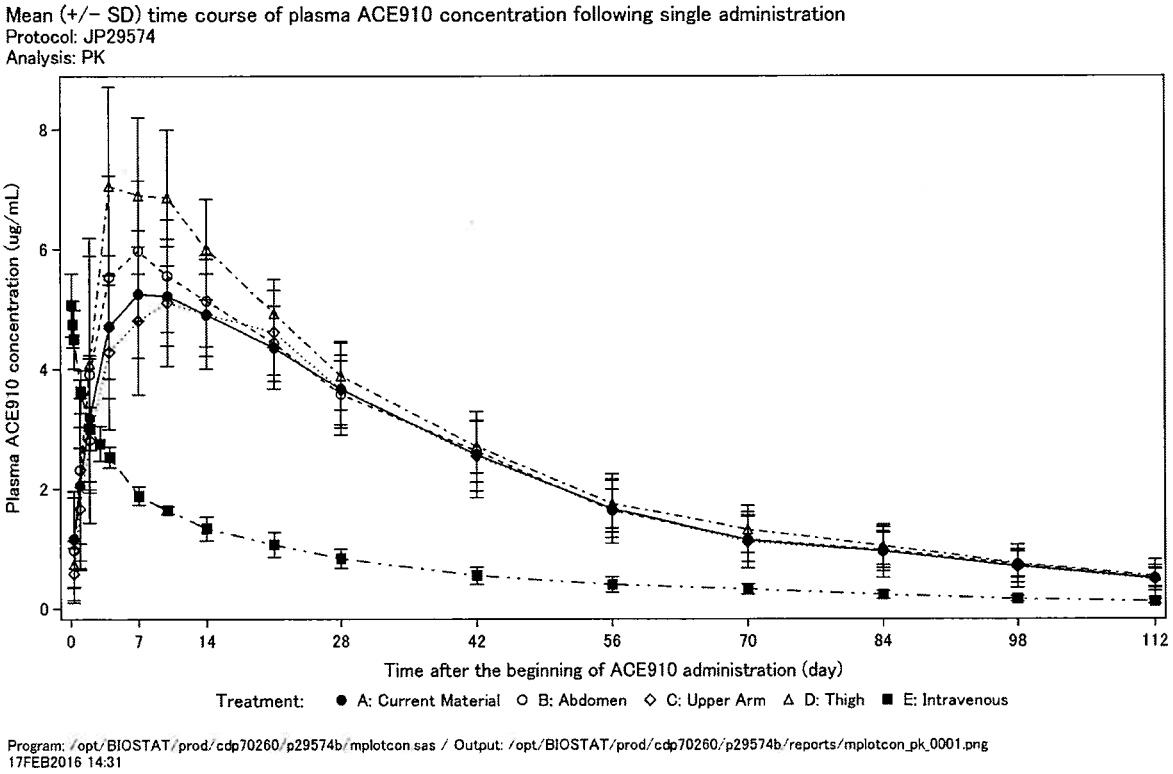
なお本試験では，申請用法・用量の1回投与量である1.5 mg/kg より低い1 mg/kg の用量でバイオアベイラビリティの検討を行ったが，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B において0.01～1 mg/kg の用量範囲で単回皮下投与時の PK の線形性が確認されていること（2.7.2.2.2.1.1参照），並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において0.3～3 mg/kg の用量範囲で反復皮下投与時の PK の線形性が確認されていること（2.7.2.2.2.3.1参照）から，1 mg/kg でのバイオアベイラビリティの検討は妥当であると考えられた。

(1) 血漿中エミシズマブ濃度推移

血漿中エミシズマブ濃度推移を図 2.7.1.2.1-1に示す。エミシズマブを単回皮下投与した際（A，B，C 及び D 群），血漿中エミシズマブ濃度は投与2週後までにピークを迎え，その後一相性の低下を示した。終末相はおよそ投与4週後から認められた。各皮下投与群の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた。エミシズマブを単回静脈内投与した際（E 群），血漿中エミシズマブ濃度は投与直後から二相性の低下を示した。終末相はおよそ投与2週後から認めら

れた。

図 2.7.1.2.1-1 単回皮下又は静脈内投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移



ACE910＝ エミシズマブ ; SD＝ 標準偏差。
A 群では *旧製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，B 群では *新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，C 群では *新製剤 1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与，D 群では *新製剤 1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与，E 群では *新製剤 0.25 mg/kg を90分間かけて単回静脈内点滴投与した。

[5.3.1.1-1 Figure 11.4.1.1-1を改変]

*新薬承認情報提供時に置き換え

(2) 薬物動態パラメータ

皮下投与時及び静脈内投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.1.2.1-1及び表 2.7.1.2.1-2に示す。皮下投与時（A，B，C 及び D 群）のエミシズマブの最高血漿中濃度（C_{max}）の各群平均値は5.29～7.56 μg/mL，投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）の各群平均値は241～284 day•μg/mL，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}）の各群平均値は260～307 day•μg/mL であった。各皮下投与群の薬物動態パラメータは類似していた。静脈内投与時（E 群）のエミシズマブの C_{max} の平均値は5.10 μg/mL，AUC_{last} の平均値は74.7 day•μg/mL，AUC_{inf} の平均値は79.2 day•μg/mL，全身クリアランス（CL）の平均値は3.26 mL/day/kg，定常状態分布容積（V_{ss}）の平均値は106 mL/kg であった。皮下投与時又は静脈内投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）の各群平均値は25.6～28.7日であり，群間で明確な違いは認められなかった。

表 2.7.1.2.1-1 単回皮下投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与群	算出可能例数	平均値 ± 標準偏差[a]
C_{max} (μg/mL)	A 群	12	5.40 ± 0.907
	B 群	12	6.26 ± 1.26
	C 群	12	5.29 ± 0.960
	D 群	12	7.56 ± 1.38
T_{max} (day)	A 群	12	6.97 (3.99–10.9)
	B 群	12	6.97 (3.98–14.0)
	C 群	12	11.4 (6.97–21.0)
	D 群	12	8.47 (3.99–10.9)
AUC_{last} (day•μg/mL)	A 群	12	247 ± 56.8
	B 群	12	253 ± 47.7
	C 群	12	241 ± 40.4
	D 群	12	284 ± 38.2
AUC_{inf} (day•μg/mL)	A 群	12	271 ± 76.2
	B 群	12	274 ± 53.3
	C 群	12	260 ± 47.5
	D 群	12	307 ± 45.6
$t_{1/2}$ (day)	A 群	12	28.7 ± 7.43
	B 群	12	28.0 ± 5.53
	C 群	12	25.6 ± 6.97
	D 群	12	28.7 ± 4.21
CL/F (mL/day/kg)	A 群	12	3.98 ± 1.19
	B 群	12	3.84 ± 1.05
	C 群	12	4.00 ± 0.863
	D 群	12	3.33 ± 0.503
V_d/F (mL/kg)	A 群	12	155 ± 18.6
	B 群	12	149 ± 25.2
	C 群	12	144 ± 41.4
	D 群	12	136 ± 17.9

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；CL/F = 見かけの全身クリアランス；C_{max} = 最高血漿中濃度；$t_{1/2}$ = 消失半減期；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；V_d/F = 見かけの分布容積。

A 群では *旧製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，B 群では *新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，C 群では *新製剤 1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与，D 群では *新製剤 1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与した。

[a] T_{max} のみ中央値（範囲）。

[5.3.1.1-1 Table 11.4.1.2-1を改変]

表 2.7.1.2.1-2 単回静脈内投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与群	算出可能例数	平均値 ± 標準偏差[a]
C_{max} (μg/mL)	E 群	12	5.10 ± 0.509
T_{max} (day)	E 群	12	0.104 (0.104–0.396)
AUC_{last} (day•μg/mL)	E 群	12	74.7 ± 10.9
AUC_{inf} (day•μg/mL)	E 群	12	79.2 ± 12.8
$t_{1/2}$ (day)	E 群	12	26.7 ± 6.62
CL (mL/day/kg)	E 群	12	3.26 ± 0.681
V_{ss} (mL/kg)	E 群	12	106 ± 14.8

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；CL = 全身クリアランス；C_{max} = 最高血漿中濃度；$t_{1/2}$ = 消失半減期；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；V_{ss} = 定常状態分布容積。

E 群では *新製剤 0.25 mg/kg を90分間かけて単回静脈内点滴投与した。

[a] T_{max} のみ中央値（範囲）。

[5.3.1.1-1 Table 11.4.1.2-1を改変]

(3) バイオアベイラビリティ

A 群及び B 群に登録された24例の被験者全例が試験を完了し，抗エミシズマブ抗体が陽性であった1例を除き，エミシズマブの製剤間の相対的バイオアベイラビリティの解析が実施された。製剤間の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2.1-3に示す。分散分析によって推定された *旧製剤（A 群）に対する *新製剤 （B 群）の用量で標準化された C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ1.199（1.060～1.355），1.085（0.942～1.250）及び1.083（0.920～1.275）であった。

表 2.7.1.2.1-3　製剤間の相対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	*新製剤/旧製剤　（B 群/A 群）	
	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）
C_{max}/Dose	23	1.199 (1.060–1.355)
AUC_{last}/Dose	23	1.085 (0.942–1.250)
AUC_{inf}/Dose	23	1.083 (0.920–1.275)

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度。

A 群では *旧製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，B 群では *新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与した。抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.1.1-1 Table 11.4.1.3-1を改変]

B 群，C 群及び D 群に登録された36例の被験者全例が試験を完了し，抗エミシズマブ抗体が陽性であった3例（B 群1例及び C 群2例）を除き，エミシズマブの投与部位間の相対的バイオアベイラビリティの解析が実施された。投与部位間の相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2.1-4に示す。分散分析によって推定された腹部（B 群）に対する上腕部（C 群）の用量で標準化された C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ0.823（0.718～0.943），0.931（0.824～1.051）及び0.926（0.814～1.053）であった。腹部（B 群）に対する大腿部（D 群）の用量で標準化された C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ1.168（1.030～1.324），1.077（0.979～1.184）及び1.073（0.969～1.189）であった。

表 2.7.1.2.1-4　投与部位間の相対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	上腕部/腹部（C 群/B 群）		大腿部/腹部（D 群/B 群）	
	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）
C_{max}/Dose	21	0.823 (0.718–0.943)	23	1.168 (1.030–1.324)
AUC_{last}/Dose	21	0.931 (0.824–1.051)	23	1.077 (0.979–1.184)
AUC_{inf}/Dose	21	0.926 (0.814–1.053)	23	1.073 (0.969–1.189)

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 最高血漿中濃度。

B 群では *新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，C 群では *新製剤 1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与，D 群では *新製剤 1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与した。抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.1.1-1 Table 11.4.1.3-2を改変]

B 群，C 群，D 群及び E 群に登録された48例の被験者全例が試験を完了し，抗エミシズマブ抗体が陽性であった4例（B 群1例，C 群2例，及び E 群1例）を除き，エミシズマブの皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの解析が実施された。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを表 2.7.1.2.1-5に示す。分散分析によって推定された静脈内投与時（E 群）に対する腹部皮下投与時（B 群），上腕部皮下投与時（C 群）及び大腿部皮下投与時（D 群）の用量で標準化された AUC_{inf} の幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ0.868（0.795～0.948），0.804（0.712～0.906）及び0.931（0.849～1.022）であった。皮下投与部位に応じて，

*新薬承認情報提供時に置き換え

エミシズマブの絶対的バイオアベイラビリティは80.4～93.1%の範囲を示し，良好な皮下吸収性を示した。

表 2.7.1.2.1-5　皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ

薬物動態パラメータ	腹部（B 群/E 群）		上腕部（C 群/E 群）		大腿部（D 群/E 群）	
	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）	検討対象例数	幾何平均比の点推定値（90%信頼区間）
AUC_{inf} /Dose	22	0.868 (0.795–0.948)	21	0.804 (0.712–0.906)	23	0.931 (0.849–1.022)

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積。
B 群では *新製剤 1 mg/kg を腹部に単回皮下投与，C 群では *新製剤 1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与，D 群では *新製剤 1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与，E 群では *新製剤 0.25 mg/kg を90分間かけて単回静脈内点滴投与した。抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.1.1-1 Table 11.4.1.3-3を改変]

2.7.1.3　異なる製剤濃度の比較

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，同一の製法で製造された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。

薬液濃度の異なる製剤の同等性については，両濃度の製剤のロット分析の結果より，確認されている（2.3.P.2.3.2.2参照）。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 PK 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 PK 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 PK の類似性が認められると考えられる。

(1) ACE001JP 試験 Part A 及び Part B における用量間の PK の線形性

ACE001JP 試験 Part A 及び Part B は，エミシズマブを単回皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反応について検討すること，並びにエミシズマブの薬物動態及び薬力学的反応の人種差を検討することを目的とした，プラセボ対照・ランダム化・二重盲検・個体間用量漸増デザインの国内第 I 相臨床試験であり，Part A では，日本人の健康成人男性40例を対象に，エミシズマブ0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg（各6例）又はプラセボ（10例）を，Part B では，白人の健康成人男性24例を対象に，エミシズマブ0.1，0.3，1 mg/kg（各6例）又はプラセボ（6例）を単回皮下投与した。

本試験では，表 2.7.1.2.1-3に示したように，0.001～0.3 mg/kg 群の投与を行う際に80 mg/mL のエミシズマブを希釈して投与が実施された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.1.3-1　ACE001JP 試験 Part A 及び Part B におけるエミシズマブの投与量，投与液濃度，及び投与容量

ステップ	エミシズマブ投与量 (mg/kg)	エミシズマブ投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
A-1	0.001	0.08	12.5
A-2	0.01	0.8	12.5
A-3, B-1	0.1	8	12.5
A-4, B-2	0.3	24	12.5
A-5, B-3	1	80	12.5

[5.3.3.1-1 Table 9.4.1.1-1を再掲]

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，PK の線形性が確認されている（詳細は2.7.2.2.2.1.1参照）。

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 PK に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。

(2) JP29574試験における *旧製剤及び *新製剤 の製剤間の PK の類似性

2.7.1.2.1に記載したとおり，*旧製剤及び *新製剤 の臨床における製剤間の PK 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 PK への影響はないと考えられる。

2.7.1.4　全試験を通しての結果の比較と解析

エミシズマブの臨床開発期間中に実施された製法変更に関しては，品質の同等性/同質性が確認され，またバイオアベイラビリティ試験（JP29574試験）において PK の類似性が認められた。これらの結果から，生物学的同等性を確認するための臨床試験は実施しなかったものの，各開発段階におけるエミシズマブの製剤比較評価は妥当であったと考えられる。

2.7.1.5　付録

*新薬承認情報提供時に置き換え

該当なし。

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）

2.7.2 臨床薬理試験

中外製薬株式会社

略語一覧

略語	英名	和名
ABRT	annualized treated bleeding rate under emicizumab treatment	エミシズマブ皮下注製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
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
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
C_{av}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
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
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{trough,ss}$	trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中濃度トラフ値
ΔQTcB	change in QT interval corrected according to Bazett from the time-matched baseline	Bazett の補正式による補正 QT 間隔の時刻を合わせた投与開始前値からの変化量
ΔQTcF	change in QT interval corrected according to Fridericia from the time-matched baseline	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔の時刻を合わせた投与開始前値からの変化量
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
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
FXIa	activated factor XI	活性型血液凝固第 XI 因子
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
QTc	corrected QT interval for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected according to Bazett	Bazett の補正式による補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected according to Fridericia	Fridericia の補正式による補正 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
$t_{1/2,abs}$	absorption half-life	吸収半減期
T_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_d/F	apparent volume of distribution (estimated by a model-independent analysis)	見かけの分布容積（モデルに依存しない解析で推定）
V/F	apparent volume of distribution (estimated by a model-based analysis)	見かけの分布容積（モデルに基づく解析で推定）

目次

頁
2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 薬物動態評価の概観 12
2.7.2.1.2 薬力学評価の概観 12
2.7.2.1.3 曝露量-有効性解析の概観 13
2.7.2.1.4 曝露量-安全性解析の概観 13
2.7.2.1.5 免疫原性評価の概観 13
2.7.2.1.6 特別な試験の概観 14
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 15
2.7.2.2.2 薬物動態，薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験 15
2.7.2.2.2.1 ACE001JP 試験 Part A 及び Part B 15
2.7.2.2.2.1.1 薬物動態 16
2.7.2.2.2.1.2 薬力学 21
2.7.2.2.2.1.3 免疫原性 23
2.7.2.2.2.2 JP29574 試験 23
2.7.2.2.2.2.1 薬物動態 24
2.7.2.2.2.2.2 薬力学 24
2.7.2.2.2.2.3 免疫原性 24
2.7.2.2.2.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 24
2.7.2.2.2.3.1 薬物動態 25
2.7.2.2.2.3.2 薬力学 26
2.7.2.2.2.3.3 免疫原性 28
2.7.2.2.2.4 BH29884 試験 29
2.7.2.2.2.4.1 薬物動態 30
2.7.2.2.2.4.2 薬力学 30
2.7.2.2.2.4.3 免疫原性 31
2.7.2.2.2.5 BH29992 試験 32
2.7.2.2.2.5.1 薬物動態 32
2.7.2.2.2.5.2 薬力学 35
2.7.2.2.2.5.3 免疫原性 35
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 エミシズマブの薬物動態特性 36
2.7.2.3.1.1 主な知見の要約 36
2.7.2.3.1.2 吸収・分布・代謝・排泄 36

2.7.2.3.1.3 線形性 37
2.7.2.3.1.4 定常状態及び累積性 37
2.7.2.3.2 エミシズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響 38
2.7.2.3.2.1 主な知見の要約 38
2.7.2.3.2.2 健康成人と血友病 A 患者 38
2.7.2.3.2.3 体重 38
2.7.2.3.2.4 年齢 38
2.7.2.3.2.5 人種・民族 39
2.7.2.3.2.6 アルブミン 41
2.7.2.3.2.7 腎障害 41
2.7.2.3.2.8 肝障害 42
2.7.2.3.2.9 抗エミシズマブ抗体 42
2.7.2.3.2.10 FVIII インヒビター 42
2.7.2.3.3 エミシズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響 42
2.7.2.3.3.1 主な知見の要約 42
2.7.2.3.3.2 製剤 42
2.7.2.3.3.3 投与部位 42
2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析 42
2.7.2.3.4.1 主な知見の要約 43
2.7.2.3.4.2 解析方法 43
2.7.2.3.4.3 解析結果 44
2.7.2.3.5 エミシズマブの薬力学特性 46
2.7.2.3.5.1 主な知見の要約 46
2.7.2.3.5.2 標的抗原に対する影響 47
2.7.2.3.5.3 FVIII 機能代替活性 47
2.7.2.3.5.4 過凝固傾向 50
2.7.2.3.5.5 凝固阻害 50
2.7.2.3.6 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 50
2.7.2.3.6.1 主な知見の要約 50
2.7.2.3.6.2 年齢 50
2.7.2.3.6.3 血漿中 FIX 及び FX 濃度 50
2.7.2.3.6.4 抗エミシズマブ抗体 51
2.7.2.3.6.5 FVIII インヒビター 51
2.7.2.3.6.6 併用バイパス製剤 51
2.7.2.3.7 曝露量-有効性解析 51
2.7.2.3.7.1 主な知見の要約 51
2.7.2.3.7.2 解析方法 51
2.7.2.3.7.3 解析結果 52

2.7.2.3.8 曝露量-安全性解析 54
2.7.2.3.8.1 主な知見の要約 54
2.7.2.3.8.2 解析方法 54
2.7.2.3.8.3 解析結果 54
2.7.2.3.9 免疫原性 58
2.7.2.3.9.1 主な知見の要約 58
2.7.2.3.9.2 抗エミシズマブ抗体 59
2.7.2.3.9.3 FVIII インヒビター 59
2.7.2.3.10 推奨用法・用量の設定根拠 59
2.7.2.4 特別な試験 64
2.7.2.4.1 主な知見の要約 64
2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔に対する影響 64
2.7.2.4.3 薬物相互作用 66
2.7.2.4.3.1 薬物動態学的薬物相互作用 66
2.7.2.4.3.2 薬力学的薬物相互作用 66
2.7.2.5 参考文献 67

表の一覧

頁
表 2.7.2.1-1 エミシズマブの臨床薬理学的評価に用いた臨床試験の一覧 9
表 2.7.2.2.2.1.1-1 単回皮下投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 17
表 2.7.2.3.4.3-1 母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値 44
表 2.7.2.3.4.3-2 母集団薬物動態モデルに組み込まれた共変量の効果 45
表 2.7.2.3.4.3-3 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薬物動態パラメータ（母集団薬物動態モデルによる予測） 45

図の一覧

頁
図 2.7.2.2.2.1.1-1 単回皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 16
図 2.7.2.2.2.1.1-2 単回皮下投与時のエミシズマブの C_{max} と用量の関係（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 18
図 2.7.2.2.2.1.1-3 単回皮下投与時のエミシズマブの AUC_{inf} と用量の関係（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 19
図 2.7.2.2.2.1.1-4 日本人と白人における単回皮下投与時のエミシズマブの用量補正 C_{max} の比較（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 20
図 2.7.2.2.2.1.1-5 日本人と白人における単回皮下投与時のエミシズマブの用量補正 AUC_{inf}

の比較（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 21
図 2.7.2.2.2.1.2-1 単回皮下投与時の FVIII 中和血漿での APTT 推移（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 22
図 2.7.2.2.2.1.2-2 単回皮下投与時の FVIII 中和血漿でのトロンビン生成（Peak height）推移（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B） 23
図 2.7.2.2.2.3.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 25
図 2.7.2.2.2.3.1-2 反復皮下投与時のエミシズマブの $C_{trough,ss}$ と用量の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 26
図 2.7.2.2.2.3.2-1 反復皮下投与時の APTT 推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 27
図 2.7.2.2.2.3.2-2 反復皮下投与時のトロンビン生成（Peak height）推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 28
図 2.7.2.2.2.4.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29884試験） 30
図 2.7.2.2.2.5.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験） 33
図 2.7.2.2.2.5.1-2 年齢別の反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験） 34
図 2.7.2.2.2.5.1-3 体重別の反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験） 35
図 2.7.2.3.2.4-1 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） 39
図 2.7.2.3.2.5-1 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） 40
図 2.7.2.3.2.5-2 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） 41
図 2.7.2.3.4.3-1 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血漿中エミシズマブ濃度推移に対する体重，年齢，人種及びアルブミンの影響（母集団薬物動態モデルによる予測） 46
図 2.7.2.3.5.3-1 反復皮下投与時の APTT と血漿中エミシズマブ濃度の関係（BH29884試験及び BH29992試験） 48
図 2.7.2.3.5.3-2 反復皮下投与時の APTT と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 49
図 2.7.2.3.7.3-1 治療を要した出血に基づく年間出血率カテゴリーごとの $C_{trough,ss}$ の分布（BH29884試験及び BH29992試験） 53
図 2.7.2.3.8.3-1 注射部位反応の発現例と非発現例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） 55
図 2.7.2.3.8.3-2 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の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験） 56
図 2.7.2.3.8.3-3 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の D-ダイマー濃度推移の比較（BH29884試験） 57
図 2.7.2.3.8.3-4 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の F1+2濃度推移の比較（BH29884試験） 58
図 2.7.2.3.10-1 治療を要する出血に基づく年間出血率と血漿中エミシズマブ濃度の関係のシミュレーション 61
図 2.7.2.3.10-2 成人/青年患者における血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーション 62
図 2.7.2.4.2-1 反復皮下投与時の ΔQTcB と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 65

図 2.7.2.4.2-2 反復皮下投与時の ΔQTcF と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験） 65

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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薬剤である。

エミシズマブ皮下注製剤（以降，本剤）の製造販売承認申請のための臨床薬理学的評価は，国内第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験），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），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）のデータに基づいて行われた。臨床薬理学的評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2.1-1に示す。

表 2.7.2.1-1　エミシズマブの臨床薬理学的評価に用いた臨床試験の一覧

実施国	相／試験番号 実施状況 (資料番号)	デザイン	被験者集団	臨床薬理学的評価の対象例数	用法・用量	追跡期間
国内	第I相（単回投与用量漸増試験）／ACE001JP（Part A及びPart B） 完了 (5.3.3.1-1)	プラセボ対照・ランダム化・単施設・二重盲検	日本人及び白人の健康成人男性	日本人本剤投与群：30群（各群6例） 日本人プラセボ群：10例（各本剤投与群につき2例ずつ） 白人本剤投与群：18群（各群6例） 白人プラセボ群：6例（各本剤投与群につき2例ずつ）	日本人：本剤0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg又はプラセボを単回皮下投与 白人：本剤0.1，0.3，1 mg/kg又はプラセボを単回皮下投与	規定観察期間：4週（0.001及び0.01 mg/kg群），16週（0.1 mg/kg群），20週（0.3 mg/kg群）又は24週（1 mg/kg群） プラセボ群は対応する本剤投与群と同様
国内	臨床薬理（バイオアベイラビリティ試験）／JP29574 完了 (5.3.1.1-1)	実薬対照・ランダム化・単施設・非盲検	日本人の健康成人男性	60例（各群12例）	A群：*旧製剤1 mg/kgを腹部に単回皮下投与 B群：*新製剤1 mg/kgを腹部に単回皮下投与 C群：*新製剤1 mg/kgを上腕部に単回皮下投与 D群：*新製剤1 mg/kgを大腿部に単回皮下投与 E群：*新製剤0.25 mg/kgを単回静脈内投与	規定観察期間：16週

*新薬承認情報提供時に置き換え

実施国	相／試験番号 実施状況 (資料番号)	デザイン	被験者集団	臨床薬理学的評価の対象例数	用法・用量	追跡期間
国内	第 I 相（反復投与用量漸増試験）／ACE001JP（Part C） 完了 (5.3.3.1-1)	非対照・非ランダム化・多施設共同・非盲検	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	18 例（各群 6 例）	0.3 mg/kg/週群：1 mg/kg を単回皮下投与（負荷投与）し，その1週後から0.3 mg/kg/週を反復皮下投与（維持投与） 1 mg/kg/週群：3 mg/kg を単回皮下投与（負荷投与）し，その1週後から1 mg/kg/週を反復皮下投与（維持投与） 3 mg/kg/週群：3 mg/kg/週を反復皮下投与	規定本剤投与期間：12週 ACE002JP 試験に移行しなかった患者では，更に28週（0.3 mg/kg/週群），32週（1 mg/kg/週群）又は36週（3 mg/kg/週群）の観察を実施
国内	第 I/II 相（長期投与試験）／ACE002JP 実施中 (5.3.3.2-1)	ACE001JP 試験 Part C からの非盲検継続投与試験	ACE001JP 試験 Part C に登録され，本試験の治験実施計画書で定めた適格性基準を満たした患者	16 例（0.3 mg/kg/週群から6例，1 mg/kg/週群から5例，3 mg/kg/週群から5例） ただし，解析は ACE002JP 試験に移行しなかった2例も含めた計 18 例での ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の統合データで実施	ACE001JP 試験 Part C で投与された用法・用量（0.3，1又は3 mg/kg/週）を継続投与[a]	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期間（増量後を含む）の中央値（範囲） 0.3 mg/kg/週群：174.3週（172.4～177.3週） 1 mg/kg/週群：148.9 週（4.1～156.3週） 3 mg/kg/週群：125.7 週（12.1～130.6週）

実施国	相／試験番号 実施状況 (資料番号)	デザイン	被験者集団	臨床薬理学的評価の対象例数	用法・用量	追跡期間
国際共同	第 III 相（成人/青年）／BH29884 実施中 (5.3.5.1-1)	非介入対照・ランダム化・多施設共同・非盲検	12歳以上のインヒビター保有血友病 A 患者 A 群及び B 群：本試験参加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 群）に割付 C 群：本試験参加前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者 D 群：本試験参加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おり，非介入試験（BH29768試験；5.3.5.4-1参照）に参加していたが，本試験の A 群，B 群及び C 群の登録が終わるまでに本試験に参加できなかった患者	A 群：34例[b] B 群：13例[c] C 群：49例 D 群：7例	最初の4週間は3 mg/kg/週を反復皮下投与（負荷投与）し，その後は 1.5 mg/kg/週を反復皮下投与（維持投与）[d]	データカットオフ時点までの本剤投与期間（増量後を除く）の中央値（範囲）：24.0 週（3.0～47.9週）
国際共同	第 III 相（小児）／BH29992 実施中 (5.3.5.2-1)	単群・多施設共同・非盲検	12歳未満のインヒビター保有血友病 A 患者及び体重40 kg 未満の12～17歳のインヒビター保有血友病 A 患者	20例	最初の4週間は3 mg/kg/週を反復皮下投与（負荷投与）し，その後は 1.5 mg/kg/週を反復皮下投与（維持投与）[e]	データカットオフ時点までの本剤投与期間の中央値（範囲）：12.0週（7.0～14.0週）

[a] 治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，効果安全性評価委員の承認が得られた患者では，0.3 mg/kg/週から3 mg/kg での負荷投与を経て1 mg/kg/週への増量を選択できることとした。同様の基準にて，1 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量も選択できることとした。

[b] 本剤投与開始前に中止した1例は含まれていない。

[c] B 群では24週間の本剤定期投与非実施期間を終了後に本剤の投与開始を可能とした。データカットオフ時点で本剤の投与を開始せずにいた5例は含まれていない。

[d] 治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，メディカルモニターの承認が得られた患者では，本剤投与開始24週後以降に3 mg/kg/週への増量を選択できることとした。

[e] 治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，メディカルモニターの承認が得られた患者では，本剤投与開始12週後以降に2.25 mg/kg/週，3 mg/kg/週及び3 mg/kg/週を超える用量（6 mg/kg/週を上限とする）への段階的な増量を選択できることとした。

表 2.7.2.1-1に示した臨床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

本項では，上記の解析結果及びヒト生体試料を用いた試験の結果に基づき，本剤の製造販売承認申請のために実施した臨床薬理学的評価の結果を示す。

2.7.2.1.1 薬物動態評価の概観

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，本剤を単回皮下又は静脈内投与した際のエミシズマブの薬物動態を評価した。主に吸収・分布・代謝，線形性，並びに体重，人種・民族，製剤及び投与部位の影響に関する知見を得た。

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験では，本剤を反復皮下投与した際のエミシズマブの薬物動態を評価した。主に線形性，定常状態及び累積性，並びに体重，年齢及び人種・民族の影響に関する知見を得た。更に，母集団薬物動態解析により，血友病 A 患者におけるエミシズマブの薬物動態特性，並びに内因性及び外因性要因の影響に関する知見を網羅的に得た。

2.7.2.1.2 薬力学評価の概観

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，本剤を単回皮下又は静脈内投与した際のエミシズマブの薬力学を評価した。血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験では，本剤を反復皮下投与した際のエミシズマブの薬力学を評価した。臨床試験でエミシズマブの薬力学を評価するために測定した薬力学的指標を以下に示す。

(1) 血漿中血液凝固第 IX 因子（FIX）及び FX 濃度

FIX 及び FX はエミシズマブの標的抗原である。抗体薬物が生体内で標的抗原に結合して免疫複合体を形成した場合，標的抗原のクリアランスが影響を受け血中濃度が変化すると同時に，標的抗原の生理機能が阻害される可能性がある。そのため，本剤投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度推移を評価することで，FIX 及び FX に対する影響の評価を試みた。

(2) 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために，代表的な内因系凝固能検査である APTT を測定した。

(3) トロンビン生成

エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために，内因系凝固能検査である活性型血液凝固第 XI 因子（FXIa）惹起トロンビン生成を測定した。FXIa 惹起トロンビン生成検査は，トロンビンに対する蛍光基質を用いて，FXIa により生成が惹起されるトロンビン量を酵素活性として経時的に測定する検査である。本検査では血漿におけるトロンビン生成量の経時的変化から，トロンビン生成開始時間（Lag time），最大トロンビン生成量（Peak height），最大トロンビン生成量に至るまでの時間（ttPeak）及び内因性トロンビン産生能（ETP）のパラメータが算出される。臨床試験では主に，代表的なパラメータである Peak height に基づいて本剤投与後のトロンビン生成推移を評価した。

(4) FVIII 活性

ヒト FIXa 及び FX を試薬として用いる合成発色基質法にて FVIII 活性を測定した。エミシズマブ存在下で得られる FVIII 活性測定値は，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あるとは限らないものの，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するための薬力学的指標にはなり得ると考えた。

(5) 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

D-ダイマー及び F1+2は，血液凝固反応の過剰亢進又は血栓の形成に伴って血中濃度が増加する指標である。そのため，本剤投与後の D-ダイマー及び F1+2濃度推移を評価することで，本剤が過凝固傾向を引き起こす可能性の評価を試みた。

(6) プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）

エミシズマブは FIX，FIXa，FX 及び活性型血液凝固第 X 因子（FXa）と結合する二重特異性抗体であることから，FIX 又は FX に関連する血液凝固反応を阻害するポテンシャルを潜在的に有していると考えられる。そのため，代表的な外因系凝固能検査であり，FX が関与する凝固能検査である PT-INR[1)]の本剤投与後推移を評価することで，FX の凝固活性に対する影響の評価を試みた。なお，FIX は PT-INR に関与せず[1)]，FIX が関与する内因系凝固能検査には FVIII 及びエミシズマブも同様に関与してしまうことから，エミシズマブによる FIX の凝固活性への影響と FVIII 機能代替活性を凝固能検査に基づいて分離評価することは困難である。

2.7.2.1.3 曝露量-有効性解析の概観

BH29884試験及び BH29992試験において本剤の投与を受けたインヒビター保有血友病 A 患者を対象に，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}）及び定常状態における血漿中濃度トラフ値（$C_{trough,ss}$）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。

2.7.2.1.4 曝露量-安全性解析の概観

BH29884試験及び BH29992試験において本剤の投与を受けたインヒビター保有血友病 A 患者を対象に，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。

2.7.2.1.5 免疫原性評価の概観

エミシズマブ及び血友病 A に関連する免疫原性の指標として，抗エミシズマブ抗体及び FVIII インヒビターを測定し，それらの臨床的な意義を評価した。

(1) 抗エミシズマブ抗体

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，本剤を単回皮下又は静脈内投与した際の抗エミシズマブ抗体を測定した。本剤投与前を含む各検査時点において陽性と判定された時点が1つでも存在した被験者を，抗エミシズマブ抗体陽性例と判定した。

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並び

に BH29992試験では，本剤を反復皮下投与した際の抗エミシズマブ抗体を測定した。抗エミシズマブ抗体の有無（陽性例又は陰性例）は，以下の基準（文献[2]を参考に設定）により判定した。

- Negative：本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在しなかった患者。抗エミシズマブ抗体陰性例と判定した。
- Treatment-unaffected：本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在し，投与開始後に抗エミシズマブ抗体の力価が投与開始前の4倍以上になった時点が存在しなかった患者。抗エミシズマブ抗体陰性例と判定した。
- Treatment-boosted：本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在し，投与開始後に抗エミシズマブ抗体の力価が投与開始前の4倍以上になった時点が存在した患者。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定した。
- Treatment-induced：本剤投与開始前は陰性であったが，投与開始後に陽性と判定された時点が存在した患者。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定した。

(2) FVIII インヒビター

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験では，本剤を反復皮下投与した際の FVIII インヒビターを測定した。0.6ベセスダ単位（BU）/mL 以上[3]の FVIII インヒビター力価を呈した検体を，FVIII インヒビター陽性検体と判定した。

2.7.2.1.6 特別な試験の概観

(1) QT/QTc 間隔に対する影響

本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブによる QT/QTc 間隔への影響を評価するための thorough QT/QTc 試験は実施していないが，血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，デジタル心電計を用いてエミシズマブによる QT/QTc 間隔への影響を検討した。

(2) 薬物相互作用

本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブが関与する薬物相互作用を評価するための臨床薬理試験は実施していないが，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推移を評価することで，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を評価した。また，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を行い，血友病 A 患者を対象とした BH29884試験で発現した血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症との関連性を考察した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項では，ヒト生体試料を用いた試験の結果及びエミシズマブの薬物動態，薬力学及び免疫原性を評価した各臨床試験の結果を要約して示す。

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

(1) 抗原への結合性

エミシズマブは，表面プラズモン共鳴を用いた結合測定において数 μmol/L 程度の親和性にて，ヒト FIX，ヒト FX，ヒト FIXa 及びヒト FXa に対して濃度依存的に結合した（2.6.2.2.1参照）。

(2) FVIII 機能代替活性

エミシズマブは，合成発色基質を用いた酵素アッセイにおいて濃度依存的に FIXa による FX の活性化を促進した（2.6.2.2.2参照）。更に，エミシズマブは，FVIII 欠乏ヒト血漿において，APTT の濃度依存的短縮，すなわち血漿凝固促進活性を示し，かつ FXIa により惹起したトロンビン生成量の経時的変化から算出したパラメータを濃度依存的に改善し，トロンビン生成を促進した（2.6.2.2.4及び2.6.2.2.5参照）。以上より，エミシズマブは FIXa による FX 活性化を促進する活性，すなわち FVIII 機能代替活性を有し，FVIII 欠乏ヒト血漿において凝固促進活性を有することが明らかとなった。

(3) FVIII 又はバイパス製剤共存下での作用

エミシズマブは，FVIII 欠乏ヒト血漿を用いたトロンビン生成試験において，FVIII 又は活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）との併用でトロンビン生成を更に促進させた。また，エミシズマブは，低濃度の活性型血液凝固第 VII 因子（FVIIa）添加時の Lag time を延長させたことから，FVIIa との併用でトロンビン生成開始時間を延長させる場合があることが示されたが，FVIIa 添加時の Peak height 及び ETP を増加させたことから，FVIIa とエミシズマブの併用により，トロンビン生成量は更に増加することが示された（2.6.2.2.7参照）。

(4) FIX 及び FX 関連反応への影響

合成発色基質を用いた酵素アッセイにより，FIX 及び FX が関連する各種反応，すなわち（1）FXIa による FIX 活性化：N1反応，（2）FVIIa/組織因子による FIX 活性化：N2反応，（3）FIXa/活性型血液凝固第 VIII 因子による FX 活性化：N3反応，（4）FVIIa/組織因子による FX 活性化：N5反応及び（5）FXa/活性型血液凝固第 V 因子によるプロトロンビン活性化：N6反応，の5つの反応に対するエミシズマブの影響を検討した。本試験において，3つの反応（N3，N5及び N6）においてエミシズマブによる阻害作用がみられ，1つの反応（N1）において弱い阻害作用がみられた（2.6.2.2.8参照）。

2.7.2.2.2 薬物動態，薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験

2.7.2.2.2.1 ACE001JP 試験 Part A 及び Part B

ACE001JP 試験は，Part A，Part B 及び Part C の3つのパートから構成される試験である。Part A 及び Part B は，本剤を単回皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反応について検討すること，並びに本剤の薬物動態及び薬力学的反応の人種差を検討することを目的とした，プラセボ対照・ランダム化・二重盲検・個体間用量漸増デザインの国内第 I 相臨床試験である。Part A では，日本人の健康成人男性40例を対象に，本剤0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg（各6例）又はプラセボ（10例）を単回皮下投与した。Part B では，白人の健康成人男性24例を対象に，本剤0.1，0.3，1 mg/kg（各6例）又はプラセボ（6例）を単回皮下投与した。各本剤投与群につき2例ずつプラセボ投与例を割り当てた。Part C については2.7.2.2.2.3に記載し

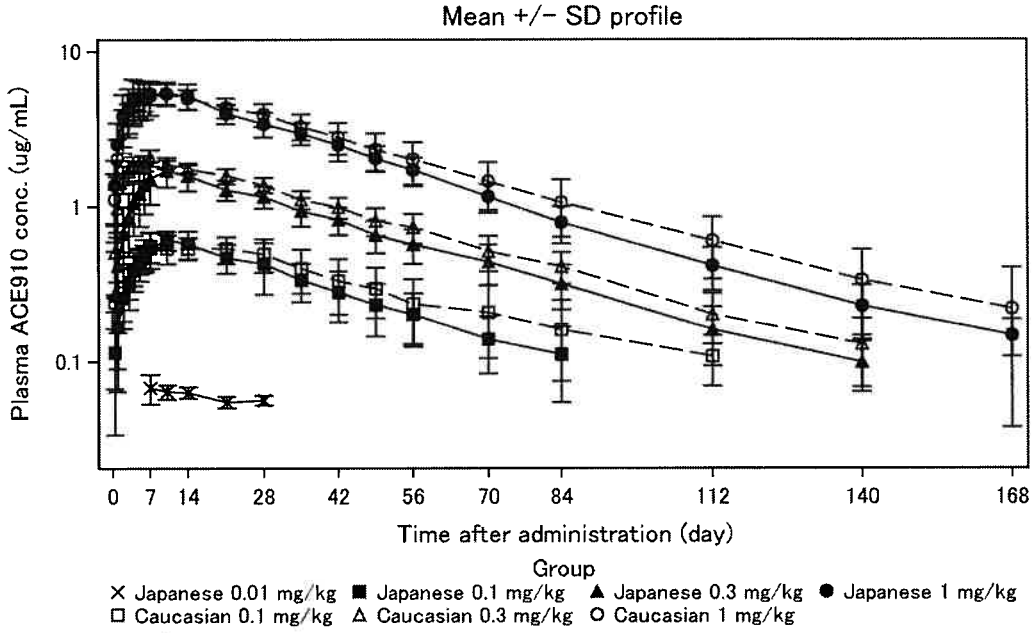
た。

2.7.2.2.2.1.1 薬物動態

(1) 血漿中エミシズマブ濃度推移

血漿中エミシズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.2.1.1-1に示す。血漿中エミシズマブ濃度は投与1～2週後にピークを迎え，その後一相性の低下を示した。終末相はおよそ投与4週後から認められた。0.001 mg/kg 投与時の血漿中エミシズマブ濃度は，いずれの被験者においても定量下限値未満（0.05 μg/mL 未満）であった。日本人と白人の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた。

図 2.7.2.2.2.1.1-1 単回皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）



ACE910＝ エミシズマブ ; SD＝ 標準偏差。
日本人0.001 mg/kg 群の血漿中エミシズマブ濃度は，全例で定量下限値未満（0.05 μg/mL 未満）であった。
[5.3.3.1-1 Figure 11.4.1.1-1を改変]

(2) 薬物動態パラメータ

エミシズマブの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.1.1-1に示す。エミシズマブの薬物動態パラメータは，0.01 mg/kg 以上の用量を投与した被験者で算出された。エミシズマブの最高血漿中濃度（C_{max}）の各群平均値は0.0675～5.92 μg/mL（0.01～1 mg/kg 投与時），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}）の各群平均値は30.2～304 day•μg/mL（0.1～1 mg/kg 投与時）であり，曝露量は用量比例的に増加した。消失半減期（$t_{1/2}$）の各群平均値は28.3～34.4日（0.1～1 mg/kg 投与時）であり，用量間で明確な違いは認められなかった。日本人と白人の薬物動態パラメータは類似していた。

表 2.7.2.2.2.1.1-1 単回皮下投与時のエミシズマブの薬物動態パラメータ（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）

薬物動態パラメータ	用量 (mg/kg)	日本人		白人	
		算出可能例数	平均値 ± 標準偏差[a]	算出可能例数	平均値 ± 標準偏差[a]
C_{max} (μg/mL)	0.01	6	0.0675 ± 0.0120	–	–
	0.1	6	0.655 ± 0.0837	6	0.603 ± 0.0825
	0.3	6	1.72 ± 0.377	6	2.12 ± 0.244
	1	6	5.92 ± 1.24	6	5.56 ± 0.812
T_{max} (day)	0.01	6	14.1 (5.00–28.0)	–	–
	0.1	6	12.0 (7.00–14.1)	6	12.6 (7.00–21.2)
	0.3	6	10.1 (7.00–11.1)	6	7.00 (3.00–14.2)
	1	6	10.1 (4.00–14.2)	6	8.53 (7.00–15.2)
AUC_{last} (day•μg/mL)	0.01	6	1.28 ± 0.205	–	–
	0.1	6	26.8 ± 8.45	6	30.1 ± 10.4
	0.3	6	82.2 ± 16.8	6	97.9 ± 15.2
	1	6	260 ± 48.4	6	292 ± 68.6
AUC_{inf} (day•μg/mL)	0.01	2	N.C.	–	–
	0.1	6	30.2 ± 9.28	6	34.6 ± 12.6
	0.3	6	86.5 ± 17.9	6	112 ± 18.2
	1	6	266 ± 50.0	6	304 ± 79.3
$t_{1/2}$ (day)	0.01	2	N.C.	–	–
	0.1	6	28.3 ± 4.77	6	28.8 ± 10.4
	0.3	6	30.3 ± 4.12	6	34.4 ± 6.55
	1	6	29.0 ± 3.26	6	32.2 ± 6.68
CL/F (mL/day/kg)	0.01	2	N.C.	–	–
	0.1	6	3.51 ± 0.776	6	3.16 ± 0.933
	0.3	6	3.61 ± 0.845	6	2.75 ± 0.470
	1	6	3.91 ± 0.840	6	3.49 ± 0.931
V_d/F (mL/kg)	0.01	2	N.C.	–	–
	0.1	6	140 ± 24.1	6	121 ± 34.8
	0.3	6	156 ± 28.8	6	133 ± 14.9
	1	6	163 ± 35.6	6	156 ± 20.3

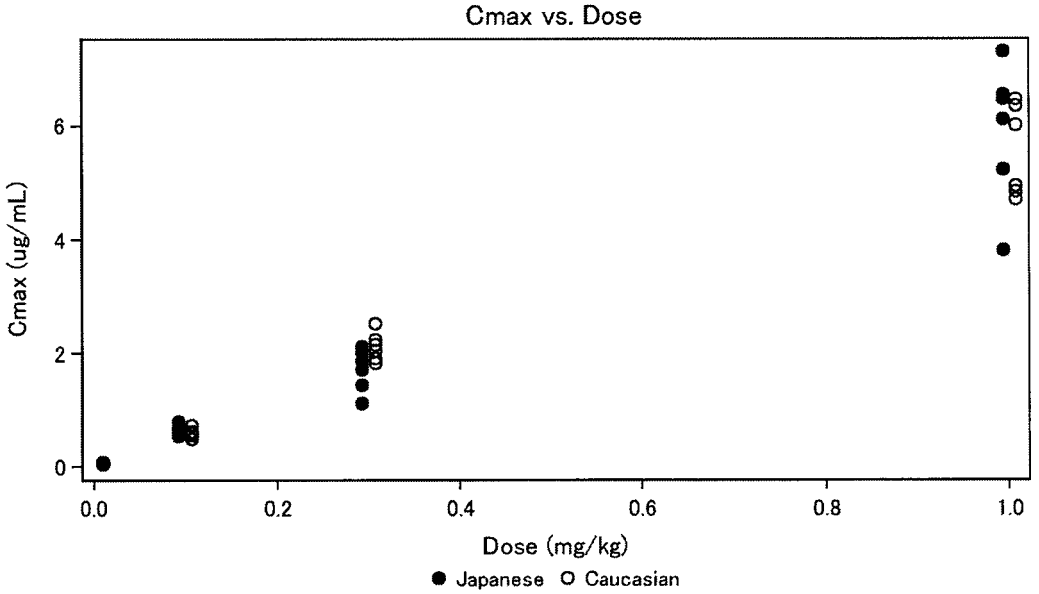
AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；AUC_{last} = 投与後定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積；CL/F = 見かけの全身クリアランス；C_{max} = 最高血漿中濃度；N.C. = 算出せず；$t_{1/2}$ = 消失半減期；T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間；V_d/F = 見かけの分布容積。
日本人0.001 mg/kg 群の血漿中エミシズマブ濃度は，全例で定量下限値未満（0.05 μg/mL 未満）であったため，薬物動態パラメータは算出されなかった。
[a] T_{max} のみ中央値（範囲）。

[5.3.3.1-1 Table 11.4.1.1-1及び Table 11.4.1.1-2を改変]

(3) 線形性

エミシズマブの C_{max} 及び AUC_{inf} と用量の関係を，それぞれ図 2.7.2.2.2.1.1-2及び図 2.7.2.2.2.1.1-3 に示す。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た（0.01 mg/kg 投与時の曝露量の用量比例性は日本人の C_{max} に基づいて評価）。Power model によって推定された C_{max} 及び AUC_{inf} に対するエミシズマブ用量のべき乗係数の点推定値（95%信頼区間）は，日本人ではそれぞれ0.962（0.913～1.011）及び0.943（0.815～1.071），白人ではそれぞれ0.955（0.862～1.048）及び0.912（0.775～1.048）であった。

図 2.7.2.2.2.1.1-2 単回皮下投与時のエミシズマブの C_{max} と用量の関係（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）

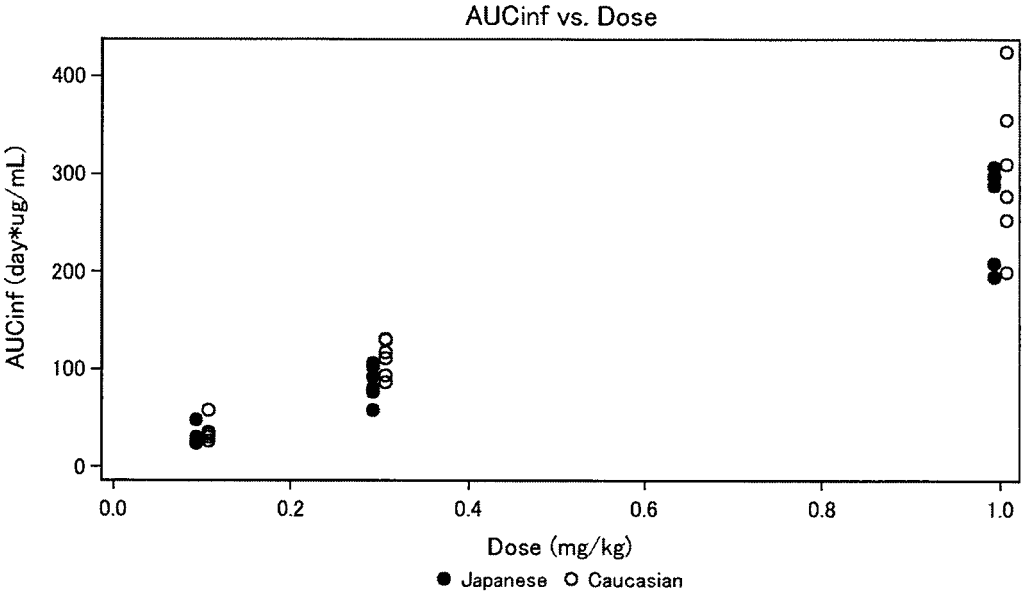


All PK parameters for subjects tested positive for anti-ACE910 antibodies were excluded.
PK parameters which were not calculated in more than half of subjects for each dosing group were excluded.
Datetime: September 30, 2015 20:22:00

C_{max} = 最高血漿中濃度。
抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.3.1-1 Figure 11.4.1.1-2を改変]

図 2.7.2.2.2.1.1-3 単回皮下投与時のエミシズマブの AUC_{inf} と用量の関係（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）



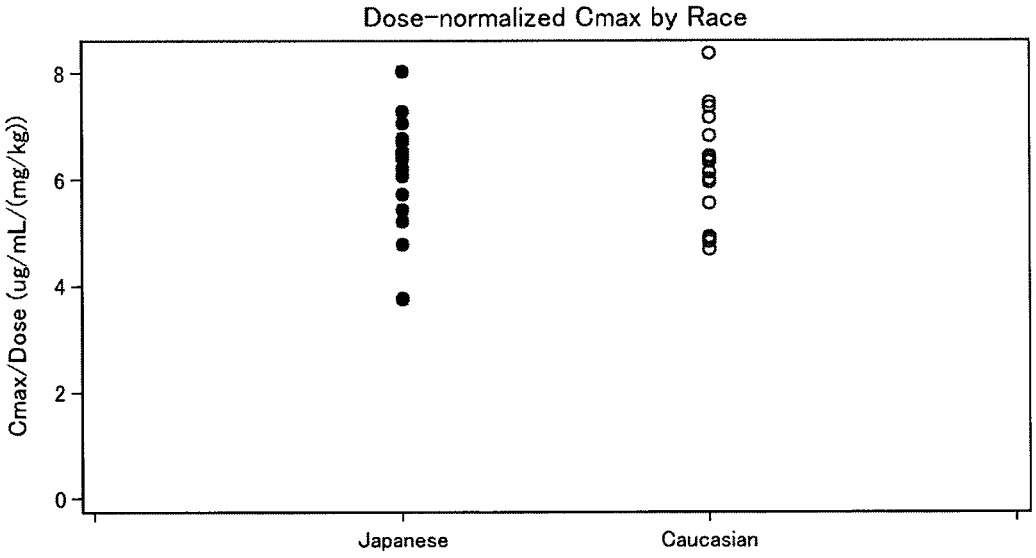
AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積。
抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.3.1-1 Figure 11.4.1.1-4を改変]

(4) 人種の影響

日本人及び白人に同用量（0.1，0.3及び1 mg/kg）を投与した際のエミシズマブの C_{max} 及び AUC_{inf} の比較を，それぞれ図 2.7.2.2.2.1.1-4及び図 2.7.2.2.2.1.1-5に示す。エミシズマブの C_{max} 及び AUC_{inf} には用量比例的な増加が確認されたため，各薬物動態パラメータの個別値を用量で補正して異なる用量間のデータを統合した上で比較を行った。日本人と白人の用量補正 C_{max} 及び AUC_{inf} は類似していた。分散分析によって推定された日本人に対する白人の用量補正 C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は，それぞれ1.037（0.928～1.158）及び1.211（1.053～1.393）であった。

図 2.7.2.2.2.1.1-4 日本人と白人における単回皮下投与時のエミシズマブの用量補正 C_{max} の比較（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）

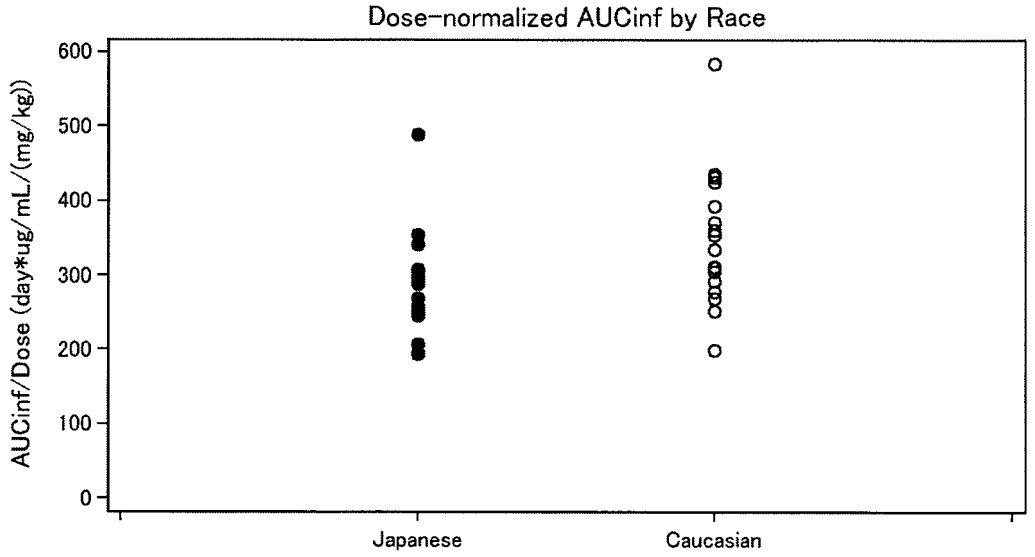


All PK parameters for dosing groups in which planned dose is less than 0.1 mg/kg were excluded.
All PK parameters for subjects tested positive for anti-ACE910 antibodies were excluded.
PK parameters which were not calculated in more than half of subjects for each dosing group were excluded.
Datetime: September 30, 2015 20:22:00

C_{max} = 最高血漿中濃度。
抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.3.1-1 Figure 15.4.1-57を改変]

図 2.7.2.2.2.1.1-5 日本人と白人における単回皮下投与時のエミシズマブの用量補正 AUC_{inf} の比較（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）



All PK parameters for dosing groups in which planned dose is less than 0.1 mg/kg were excluded.
All PK parameters for subjects tested positive for anti-ACE910 antibodies were excluded.
PK parameters which were not calculated in more than half of subjects for each dosing group were excluded.
Datetime: September 30, 2015 20:22:00

AUC_{inf} = 投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積。
抗エミシズマブ抗体陽性例は本検討から除外した。

[5.3.3.1-1 Figure 15.4.1-59を改変]

(5) 体重の影響

エミシズマブの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_d/F）と体重の関係を検討した。CL/F 及び V_d/F には体重で補正していない値を用い，日本人と白人のデータを統合して検討を行った。その結果，エミシズマブの CL/F 及び V_d/F は体重に依存して増加する傾向を示した（5.3.3.1-1 Figure 15.4.1-90及び Figure 15.4.1-91）。Power model によって推定された CL/F 及び V_d/F に対する体重のべき乗係数の点推定値（95%信頼区間）は，それぞれ 0.834（0.085～1.583）及び1.041（0.532～1.551）であった。

2.7.2.2.2.1.2 薬力学

エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX に対する影響を評価するために，本剤投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度推移を評価した。また，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために，本剤投与後の APTT 及びトロンビン生成推移を評価した。内因性 FVIII を有する健康成人においてエミシズマブの FVIII 機能代替活性の評価を可能にするために，採血して得られた血漿検体そのものを用いて APTT 及びトロンビン生成を測定する系（FVIII 非中和血漿；薬力学的血液凝固系検査1）に加え，血漿検体に *ex vivo* で抗 FVIII 抗体を添加して内因性 FVIII を中和し，血友病 A 状態を模倣する系（FVIII 中和血漿；薬力学的血液凝固系検査2）でも APTT 及びトロンビン生成を測定した。

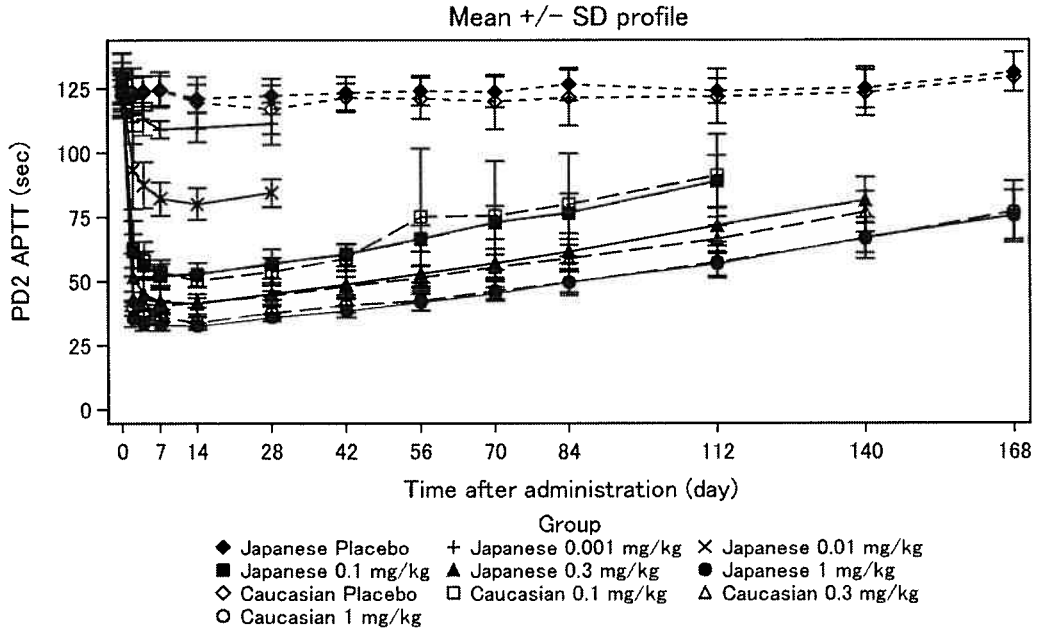
(1) 血漿中 FIX 及び FX 濃度

本剤投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な変化は認められなかった（5.3.3.1-1 Figure 15.4.1-12及び Figure 15.4.1-15）。

(2) APTT

FVIII 中和血漿での APTT 推移を図 2.7.2.2.2.1.2-1に示す。FVIII 非中和血漿での本剤投与前の APTT（平均値 ± 標準偏差）は，日本人40例で31.3 ± 3.0秒及び白人24例で31.5 ± 2.5秒であったが，FVIII 中和血漿ではそれぞれ124.6 ± 8.0秒及び125.2 ± 8.1秒へと延長していた。FVIII 中和血漿において，本剤投与後に用量依存的な APTT の短縮が顕著に認められた。1 mg/kg 投与時の血漿中エミシズマブ濃度の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）付近（投与1～2週後）での APTT の平均値は，日本人で32.8～33.2秒，白人で34.6～36.6秒であり，FVIII 非中和血漿での本剤投与前の APTT に近い値となっていた。日本人と白人の APTT 推移は類似していた。

図 2.7.2.2.2.1.2-1 単回皮下投与時の FVIII 中和血漿での APTT 推移（ACE001JP 試験 Part A 及び Part B）



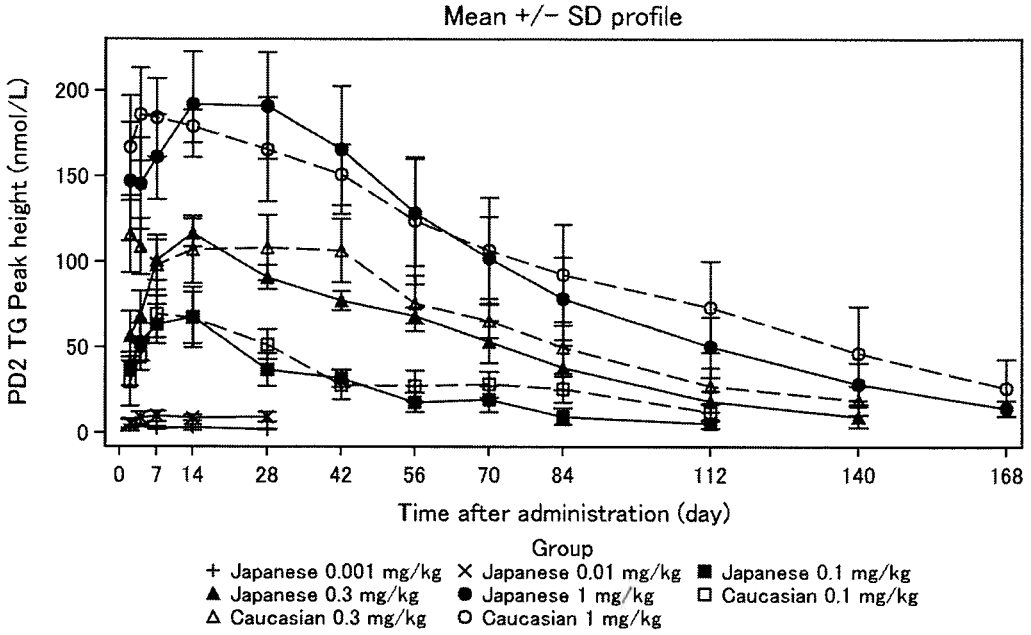
APTT＝ 活性化部分トロンボプラスチン時間；PD2＝ 薬力学的血液凝固系検査2；SD＝ 標準偏差；sec＝ 秒。
エミシズマブ投与前後の APTT を，抗 FVIII 抗体の添加により血漿検体中に存在する FVIII を中和して測定した（薬力学的血液凝固系検査2）。

[5.3.3.1-1 Figure 11.4.2.1-1を再掲]

(3) トロンビン生成

FVIII 中和血漿でのトロンビン生成（Peak height）推移を図 2.7.2.2.2.1.2-2に示す。FVIII 非中和血漿では本剤投与前に全例でトロンビン生成が検出された。FVIII 中和血漿では本剤投与前に過半数の被験者でトロンビン生成が検出されなかったが，本剤投与後には用量依存的なトロンビン生成の促進が顕著に認められた。プラセボ群では試験期間を通じて過半数の被験者でトロンビン生成が検出されなかった。日本人と白人の Peak height 推移は類似していた。

図 2.7.2.2.2.1.2-2 単回皮下投与時のFVIII中和血漿でのトロンビン生成（Peak height）推移（ACE001JP試験Part A及びPart B）



PD2＝薬力学的血液凝固系検査2；SD＝標準偏差；TG＝トロンビン生成。
エミシズマブ投与前後のトロンビン生成を，抗FVIII抗体の添加により血漿検体中に存在するFVIIIを中和して測定した（薬力学的血液凝固系検査2）。プラセボ群のトロンビン生成は，試験期間を通じて過半数の被験者で検出不能であった。

[5.3.3.1-1 Figure 11.4.2.1-2を再掲]

2.7.2.2.2.1.3 免疫原性

本剤の投与を受けた48例のうち，以下の2例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。

- 日本人0.1 mg/kg 群の1例では，本剤投与前及び投与後のいずれにも陽性と判定された時点が存在した。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なかった。検出された抗エミシズマブ抗体は免疫グロブリンE（IgE）ではなかった。有害事象は認められなかった。
- 白人0.1 mg/kg 群の1例では，本剤投与前は陰性であったが，投与後に陽性と判定された時点が存在した。本被験者では，血漿中エミシズマブ濃度の早期消失並びにFVIII中和血漿でのAPTT短縮作用及びトロンビン生成促進作用の早期消失が認められた。検出された抗エミシズマブ抗体はIgEではなかった。有害事象は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 JP29574試験

JP29574試験は，本剤の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の検討，並びに皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討を目的とした，ランダム化・非盲検・並行群間比較デザインのバイオアベイラビリティ試験である。日本人の健康成人男性60例を対象に，*旧製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与（A群；12例），*新製剤1 mg/kg を腹部に単回皮下投与（B群；12例），*新製剤1 mg/kg を上腕部に単回皮下投与（C群；12例），*新製剤1 mg/kg を大腿部に単回皮下投与（D群；12例）又は*新製剤0.25 mg/kg を90分間かけて単回静脈内点滴投与（E群；12例）した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.2.2.2.1 薬物動態

薬物動態の結果については2.7.1.2.1に記載した。

2.7.2.2.2.2.2 薬力学

本剤投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な変化は認められなかった（5.3.1.1-1 Figure 15.2.1-3及び Figure 15.2.1-4）。FVIII 中和血漿において，本剤投与後に APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が顕著に認められた。各皮下投与群の APTT 及び Peak height 推移は類似していた（5.3.1.1-1 Figure 11.4.2.1-1及び Figure 11.4.2.1-2）。

2.7.2.2.2.2.3 免疫原性

本剤の投与を受けた60例のうち，以下の4例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。

- C 群の1例では，本剤投与前及び投与後のいずれにも陽性と判定された時点が存在した。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なかった。検出された抗エミシズマブ抗体は IgE ではなかった。有害事象は認められなかった。
- B，C 及び E 群の各1例では，本剤投与前は陰性であったが，投与後に陽性と判定された時点が存在した。いずれの被験者においても，血漿中エミシズマブ濃度の早期消失並びに FVIII 中和血漿での APTT 短縮作用及びトロンビン生成促進作用の早期消失が認められた。検出された抗エミシズマブ抗体は IgE ではなかった。有害事象は認められなかった。

2.7.2.2.2.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ACE001JP 試験は，Part A，Part B 及び Part C の3つのパートから構成される試験である。Part C は，本剤を反復皮下投与した際の忍容性，安全性，薬物動態及び薬力学的反応について検討することを目的とした，非盲検・個体間用量漸増デザインの国内第 I 相臨床試験である。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18例を対象に，本剤を週1回12週間反復皮下投与した。0.3 mg/kg/週群（6例）では，初回投与時に1 mg/kg の用量で負荷投与し，その後0.3 mg/kg の用量で週1回維持投与を行った。1 mg/kg/週群（6例）では，初回投与時に3 mg/kg の用量で負荷投与し，その後1 mg/kg の用量で週1回維持投与を行った。3 mg/kg/週群（6例）では，試験期間を通じて3 mg/kg の用量で週1回投与を行った。Part A 及び Part B については2.7.2.2.2.1に記載した。

ACE002JP 試験は，本剤を長期投与した際の安全性及び探索的に出血抑制効果を検討することを目的とした，ACE001JP 試験 Part C からの非盲検継続投与試験（国内第 I/II 相臨床試験；実施中）である。ACE001JP 試験 Part C で本剤の投与を中止した1例及び ACE002JP 試験の適格性基準を満たさなかった1例を除く16例（0.3 mg/kg/週群から6例，1 mg/kg/週群から5例，3 mg/kg/週群から5例）が登録され，ACE001JP 試験 Part C で投与された用法・用量の継続投与を受けた。治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，効果安全性評価委員の承認が得られた患者では，0.3 mg/kg/週から3 mg/kg での負荷投与を経て1 mg/kg/週への増量を選択できることとした。同様の基準にて，1 mg/kg/週から3 mg/kg/週への増量も選択できることとした。

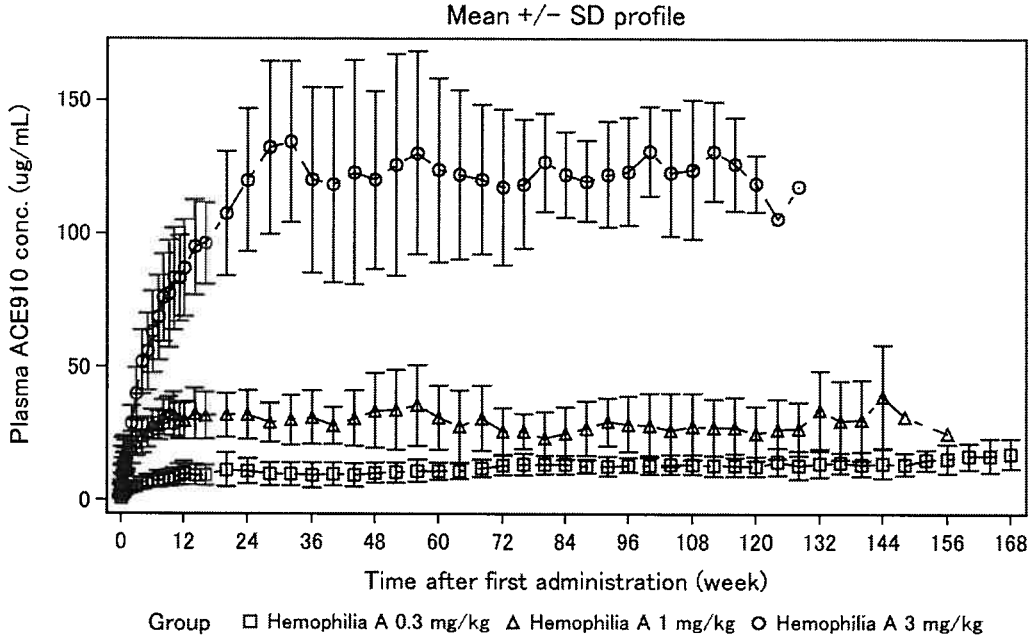
以下に，2016年9月30日カットオフ時点までのデータ（ACE002JP 試験に移行しなかった2例も含めた計18例での ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の統合データ）の解析結果を示す。データカットオフ時点までに0.3 mg/kg/週群の2例で1 mg/kg/週を経て3 mg/kg/週へ，0.3 mg/kg/週群の1例で1 mg/kg/週へ，1 mg/kg/週群の1例で3 mg/kg/週への増量が行われ，データカットオフ時点では3例が0.3 mg/kg/週，5例が1 mg/kg/週，8例が3 mg/kg/週の投与を受けていた。ACE001JP 試験 Part C を含めたデータカットオフ時点までの本剤投与期間（増量後を含む）の中央値（範囲）は，0.3 mg/kg/週群では174.3週（172.4～177.3週），1 mg/kg/週群では148.9週（4.1～156.3週），3 mg/kg/週群では125.7週（12.1～130.6週）であった。

2.7.2.2.2.3.1 薬物動態

(1) 血漿中エミシズマブ濃度推移

血漿中エミシズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.2.3.1-1に示す。血漿中エミシズマブ濃度は週1回の投与によって上昇し続け，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，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。ACE001JP 試験 Part C で本剤投与終了後又は投与中止後の観察期間に移行した3例において，本剤投与終了後の血漿中エミシズマブ濃度は一相性の低下を示した。

図 2.7.2.2.2.3.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）

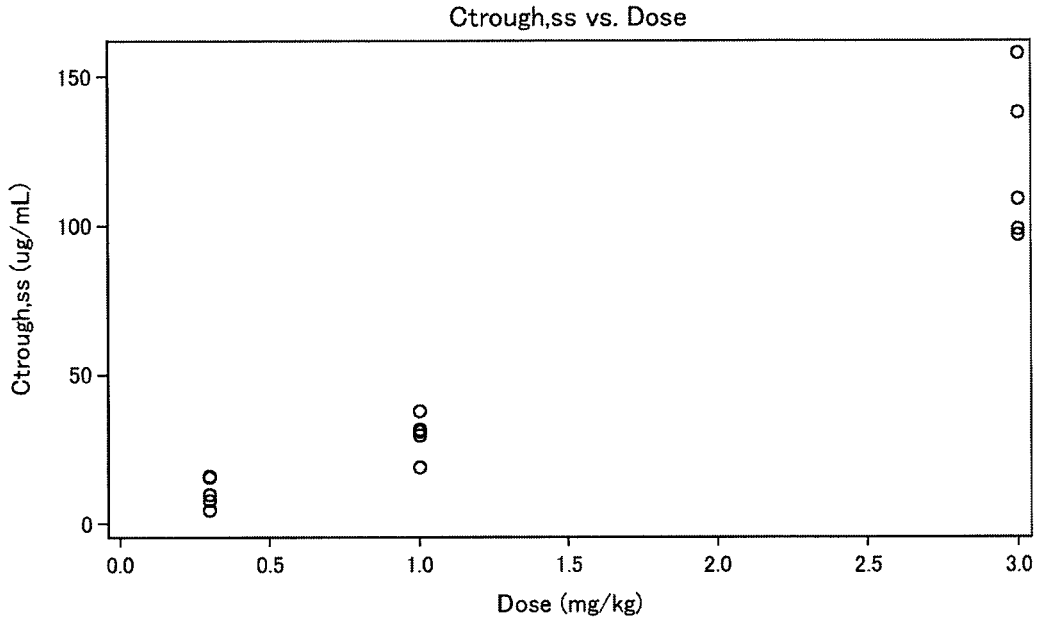


ACE910＝ エミシズマブ；SD＝ 標準偏差。
投与開始1週後以降の時点にプロットされている血漿中エミシズマブ濃度はすべてトラフ値である。
[5.3.3.2-1 Figure 11.4.1.1-1を改変]

(2) 線形性

エミシズマブの $C_{trough,ss}$ と用量の関係を図 2.7.2.2.2.3.1-2に示す。0.3～3 mg/kg の用量範囲において，エミシズマブの $C_{trough,ss}$ は用量比例的に増加した。Power model によって推定された $C_{trough,ss}$ に対するエミシズマブ用量のべき乗係数の点推定値（95%信頼区間）は，1.076（0.866～1.286）であった。

図 2.7.2.2.2.3.1-2 反復皮下投与時のエミシズマブの $C_{trough,ss}$ と用量の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



Ctrough,ss for subjects tested positive for anti-ACE910 antibodies by the time of steady state achievement were excluded.
Datetime: November 17, 2016 21:19:00 / Cutoff: September 30, 2016

$C_{trough,ss}$ = 定常状態における血漿中濃度トラフ値。
本剤投与前を含む定常状態到達以前の各検査時点において抗エミシズマブ抗体陽性と判定された時点が1つでも存在した患者は本検討から除外した。

[5.3.3.2-1 Figure 15.4.1-12を改変]

2.7.2.2.2.3.2 薬力学

エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX に対する影響を評価するために，本剤投与開始後の血漿中 FIX 及び FX 濃度推移を評価した。また，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために，本剤投与開始後の APTT 及びトロンビン生成推移を評価した。血友病 A 患者では内因性 FVIII が欠乏しているため，採血して得られた血漿検体そのものを用いて APTT 及びトロンビン生成を測定した（FVIII 非中和血漿；薬力学的血液凝固系検査1）。更に，本剤投与時の凝固阻害の有無を評価するために，本剤投与開始後の PT-INR 推移を評価した。

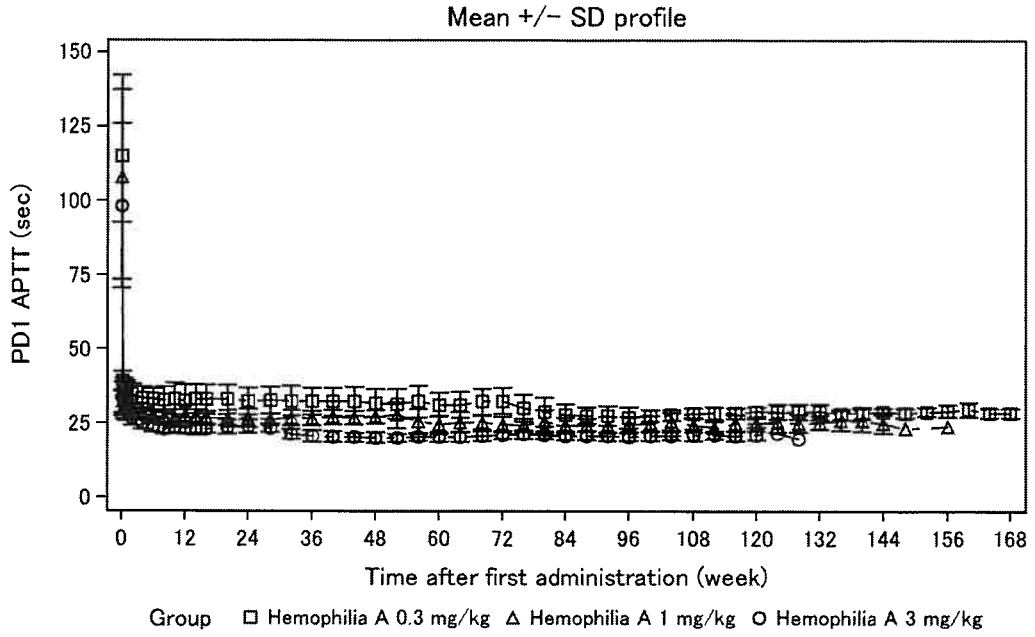
(1) 血漿中 FIX 及び FX 濃度

本剤投与開始後の血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な変化は認められなかった（5.3.3.2-1 Figure 15.4.1-4及び Figure 15.4.1-5）。

(2) APTT

APTT 推移を図 2.7.2.2.2.3.2-1に示す。本剤投与開始前の APTT は，インヒビター保有患者の方がインヒビター非保有患者よりも長かった。これは，本剤投与開始前の治療法の違い（FVIII 製剤の定期補充療法か否か）に起因していると考えられた。APTT はいずれの投与群でも本剤の投与開始により短縮し，投与期間を通じて短縮を維持した。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時点での APTT（平均値 ± 標準偏差）は，0.3 mg/kg/週群では32.5 ± 5.5秒，1 mg/kg/週群では27.7 ± 3.5秒，3 mg/kg/週群では24.0 ± 2.3秒であり，わずかに用量依存性が認められた。

図 2.7.2.2.2.3.2-1 反復皮下投与時の APTT 推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



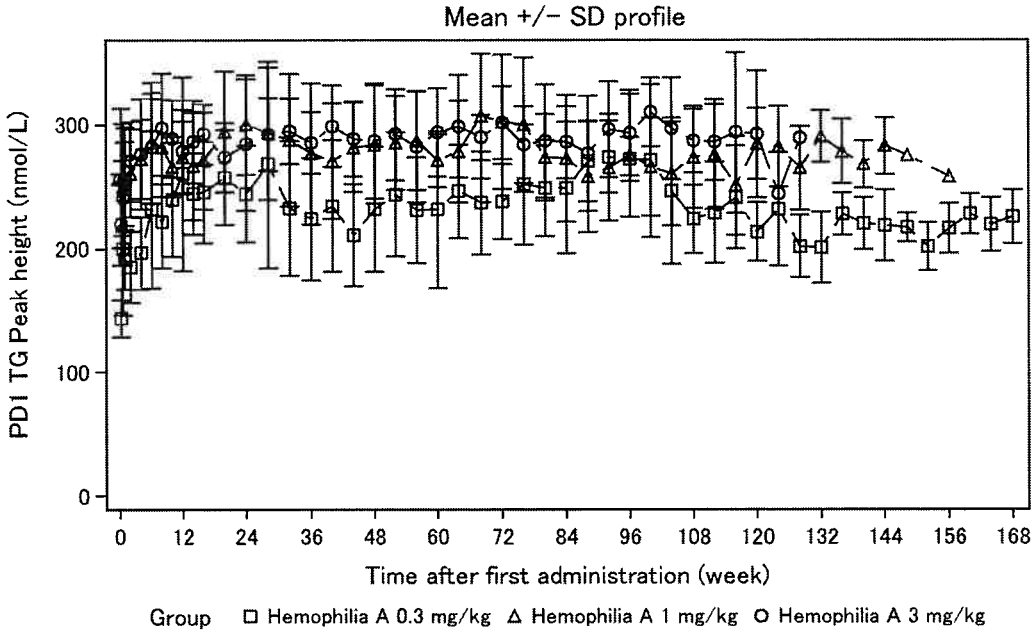
APTT＝ 活性化部分トロンボプラスチン時間；PD1＝ 薬力学的血液凝固系検査1；SD＝ 標準偏差；sec＝ 秒。
エミシズマブ投与前後の APTT を，血漿検体中に存在する FVIII を中和せずに測定した（薬力学的血液凝固系検査1）。

[5.3.3.2-1 Figure 11.4.2.1-1を再掲]

(3) トロンビン生成

トロンビン生成（Peak height）推移を図 2.7.2.2.2.3.2-2に示す。本剤投与開始前は，インヒビター保有患者では全例でトロンビン生成が検出されなかったが，インヒビター非保有患者では全例で検出された。これは，本剤投与開始前の治療法の違い（FVIII 製剤の定期補充療法か否か）に起因していると考えられた。トロンビン生成はいずれの投与群でも本剤の投与開始により促進し，投与期間を通じて促進を維持した。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時点での Peak height には，わずかに用量依存性が認められた。

図 2.7.2.2.2.3.2-2 反復皮下投与時のトロンビン生成（Peak height）推移（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



PD1＝ 薬力学的血液凝固系検査1 ; SD＝ 標準偏差 ; TG＝ トロンビン生成。
エミシズマブ投与前後のトロンビン生成を，血漿検体中に存在する FVIII を中和せずに測定した（薬力学的血液凝固系検査1）。

[5.3.3.2-1 Figure 11.4.2.2-1を再掲]

(4) PT-INR
本剤投与開始後の PT-INR に明確な変化は認められなかった（5.3.3.2-1 Figure 12.4.2.1-2）。

2.7.2.2.2.3.3 免疫原性

(1) 抗エミシズマブ抗体
本剤の投与を受けた18例のうち，以下の4例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。

- 0.3 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在し，投与開始後（0.3 mg/kg/週投与時）に抗エミシズマブ抗体の力価が投与開始前の4倍以上になった時点が存在した（treatment-boosted）。検出された抗エミシズマブ抗体は IgE ではなかった。データカットオフ前の直近の検査時点（0.3 mg/kg/週の投与を継続）では陰性であった。
- 0.3 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前は陰性であったが，投与開始後（1 mg/kg/週投与時）に陽性と判定された時点が存在した（treatment-induced）。検出された抗エミシズマブ抗体は IgE ではなかった。データカットオフ前の直近の検査時点（3 mg/kg/週に増量済み）では陰性であった。
- 0.3 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前は陰性であったが，投与開始後（0.3 mg/kg/週投与時）に陽性と判定された時点が存在した（treatment-induced）。抗エミシズマブ IgE が陽性であった時点が存在した。データカットオフ前の直近の検査時点（1 mg/kg/週に増量済み）では陰性であった。
- 1 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前は陰性であったが，投与中止後の観察期間中（1

mg/kg/週投与後）に陽性と判定された時点が存在した（treatment-induced）。検出された抗エミシズマブ抗体はIgEではなかった。最終観察時は陰性であった。

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

本剤の投与を受けたインヒビター非保有患者7例のうち，以下の2例で本剤投与開始後にFVIIIインヒビターが陽性となる時点が存在した。他のインヒビター非保有患者5例及びインヒビター保有患者11例では，本剤投与開始後にFVIIIインヒビターの有無は変化しなかった。

- 1 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前は陰性であったが，投与開始後に陽性（0.6 BU/mL以上）と判定された時点が存在した。データカットオフ前の直近の検査時点でも陽性であった。しかし，本剤投与開始時点から最初に陽性となる時点までの間にFVIII製剤の投与を一度も受けていなかったこと，出血時止血療法としてFVIII製剤の投与を受けた際に止血効果が得られFVIIIインヒビター力価の増加は認められなかったこと，検出されたFVIIIインヒビター力価は0.6～1.1 BU/mLであり低力価（5 BU/mL未満）[3]を維持していたこと，及び本剤の分子構造はFVIIIと異なることから，本剤の投与開始とFVIIIインヒビター検出との間の関連性は不明であり，また，検出されたFVIIIインヒビターはFVIII製剤の有効性に影響を与えず，臨床的な意義は小さいと考えられた（5.3.3.2-2参照）。
- 3 mg/kg/週群の1例では，本剤投与開始前及び投与期間中は陰性であったが，投与終了後の観察期間中に陽性と判定された時点が存在した。最終観察時は陰性であった。

2.7.2.2.2.4 BH29884試験

BH29884試験は，本剤を反復皮下投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価することを目的とした，ランダム化・多施設共同・非盲検デザインの国際共同第III相臨床試験（実施中）である。12歳以上のインヒビター保有血友病A患者（以降，成人/青年患者）を対象に，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。治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，メディカルモニターの承認が得られた患者では，本剤投与開始24週後以降に3 mg/kg/週への増量を選択できることとした。

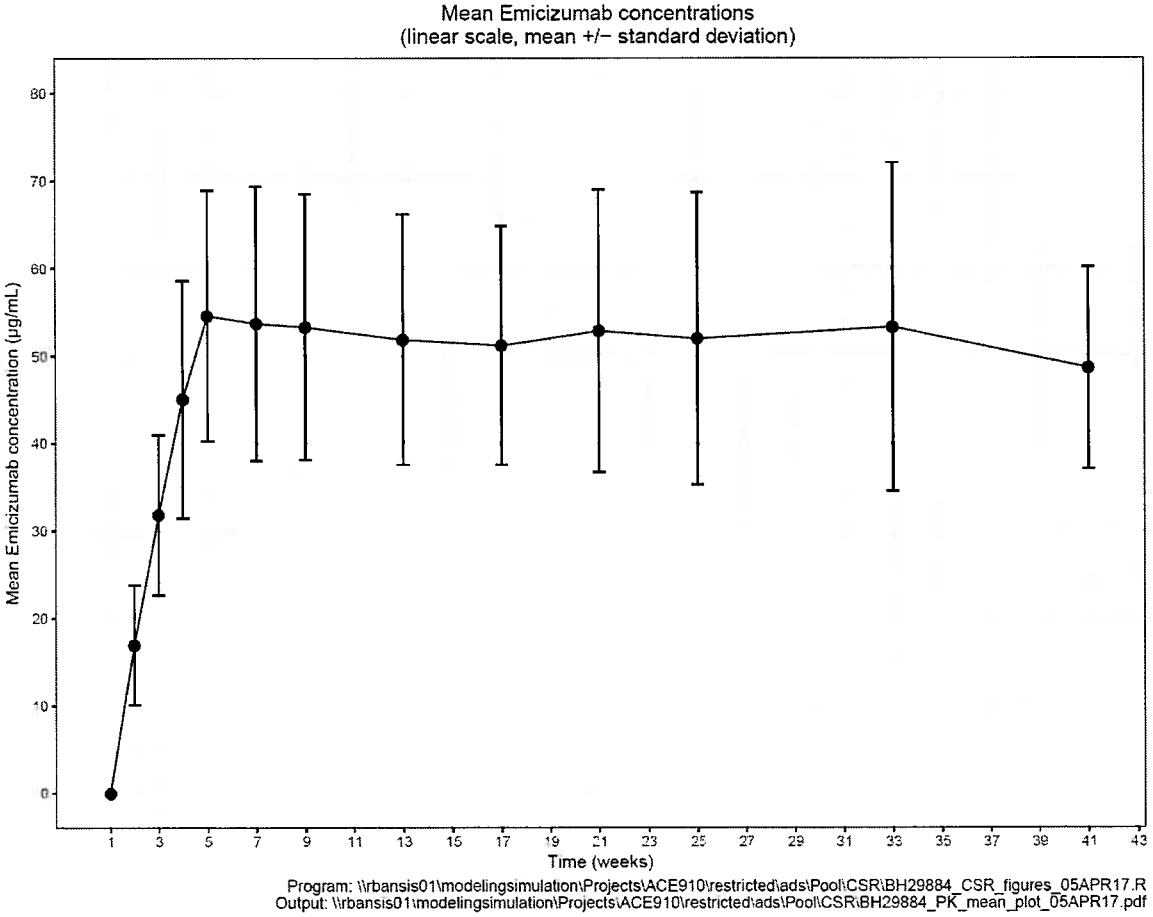
A群及びB群には，本試験参加前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を2:1の比で本剤定期投与群（A群）と本剤定期投与非実施群（B群）に割り付けた。B群では24週間の本剤定期投与非実施期間を終了後に本剤の投与開始を可能とした。C群には，本試験参加前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者を登録し，本剤の投与を行った。D群には，本試験参加前にバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けており，非介入試験（BH29768試験；5.3.5.4-1参照）に参加していたが，本試験のA群，B群及びC群の登録が終わるまでに本試験に参加できなかった患者を登録し，本剤の投与を行った。

以下に，2016年10月25日カットオフ時点までのデータの解析結果を示す。データカットオフ時点までに109例が本試験に登録され，その内，本剤の投与を受けた103例（A群が34例，B群が13例，C群が49例，D群が7例）を臨床薬理学的評価の対象とした。データカットオフ時点では100例が本剤の投与を継続しており，A群の2例で3 mg/kg/週への増量が行われていた。データカットオフ時点までの本剤投与期間（増量後を除く）の中央値（範囲）は24.0週（3.0～47.9週）であった。

2.7.2.2.2.4.1 薬物動態

本剤の投与を受けた全103例における血漿中エミシズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.2.4.1-1に示す。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値（平均値 ± 標準偏差）は3 mg/kg/週の負荷投与によって投与開始4週後まで上昇して54.6 ± 14.3 μg/mL に達し，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。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）であった。

図 2.7.2.2.2.4.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（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。

[5.3.5.1-1 Figure 17を再掲]

2.7.2.2.2.4.2 薬力学

エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX に対する影響を評価するために，本剤投与開始後の血漿中 FIX 及び FX 濃度推移を評価した。また，エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために，本剤投与開始後の APTT，トロンビン生成及び FVIII 活性推移を評価した。FVIII 活性はヒト FIXa 及び FX を試薬として用いる合成発色基質法にて測定した。更に，本剤投与時の過凝固傾向及び凝固阻害の有無を評価するために，本剤投与開始後の D-ダイマー及び F1+2濃度，並びに PT-INR 推移を評価した。D 群は本剤の投与期間が短期間であったことから，解析に含めなかった。

(1) 血漿中 FIX 及び FX 濃度

本剤は血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な影響を与えなかった（5.3.5.1-1 Figure 21及び Figure

22）。C 群に登録された患者のうち，本剤投与開始前に aPCC（FIX/FIXa 及び FX/FXa を含有）[4]の定期輸注を受けていた患者では，本剤投与開始前の血漿中 FIX 及び FX 濃度が高い傾向が認められた。

(2) APTT

本剤投与開始前の APTT は長い値となっていたが，APTT は本剤の投与開始により短縮し，投与期間を通じて基準範囲に達する短縮効果を維持した（5.3.5.1-1 Figure 18）。

(3) トロンビン生成

本剤投与開始前はほぼ全例でトロンビン生成が検出されなかったが，トロンビン生成は本剤の投与開始により促進した。Peak height は3 mg/kg/週の負荷投与によって投与開始4週後まで増加し，その後は1.5 mg/kg/週の維持投与によって安定した値を維持した（5.3.5.1-1 Figure 19）。

(4) FVIII 活性

本剤投与開始前はほぼ全例で FVIII 活性が検出されなかったが，FVIII 活性は本剤の投与開始により増加した。FVIII 活性は3 mg/kg/週の負荷投与によって投与開始4週後まで増加し，その後は1.5 mg/kg/週の維持投与下において検出され続けたものの，やや低下する傾向を示した（5.3.5.1-1 Figure 20）。このような現象は血漿中エミシズマブ濃度，APTT 及び Peak height では認められなかったことから，FVIII 活性測定系の原因不明なアーチファクトであると考えられた。

(5) D-ダイマー

本剤は D-ダイマー濃度に明確な影響を与えず，D-ダイマー濃度は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（5.3.5.1-1 Figure 23）。高値の D-ダイマー濃度が認められた時点では，採血1～2日前に出血時止血療法として aPCC が投与されていた。

(6) F1+2

本剤は F1+2濃度に明確な影響を与えなかった（5.3.5.1-1 Figure 24）。高値の F1+2濃度が認められた時点では，採血前数日以内に出血時止血療法として aPCC が投与されていた患者が多かった。

(7) PT-INR

本剤は PT-INR に明確な影響を与えず，多くの患者において PT-INR は本剤投与開始前及び投与期間を通じて基準範囲内（0.9～1.1）であった（5.3.5.1-1 Figure 25）。

2.7.2.2.2.4.3 免疫原性

(1) 抗エミシズマブ抗体

いずれの患者においても，本剤投与期間中に抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された検体はなかった。なお，以下の2例において抗エミシズマブ抗体の発現が疑われる血漿中エミシズマブ濃度推移が認められた。

- 1例では，投与開始12週後（80.2 μg/mL）から投与開始32週後（26.3 μg/mL）にかけて血漿中エミシズマブ濃度が低下し続け，Peak height 及び FVIII 活性もこれに関連して低下していた。本患者では試験期間中に出血は発現していない。
- 1例では，投与開始4週後（45.3 μg/mL）から投与開始24週後（21.1 μg/mL）にかけて血漿中エミシズマブ濃度が低下し続け，効果不十分により3 mg/kg/週に増量した後も血漿中エミシズマブ濃度の上昇は予想を下回っていた（投与開始32週後で29.6 μg/mL）。増量後に治療を

要した出血は発現していない。

(2) FVIII インヒビター

多くの患者において 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（5.3.5.1-1 Figure 26）。なお，本剤投与開始前に FVIII インヒビターが検出されなかった患者も存在し，45 BU/mL 超の FVIII インヒビター力価を有する患者では FVIII インヒビター力価推移の正確な評価を行えなかった。

2.7.2.2.2.5 BH29992試験

BH29992試験は，本剤を反復皮下投与した際の有効性，安全性及び薬物動態を評価することを目的とした，単群・多施設共同・非盲検デザインの国際共同第 III 相臨床試験（実施中）である。12歳未満のインヒビター保有血友病 A 患者及び体重40 kg 未満の12～17歳のインヒビター保有血友病 A 患者（以降，小児患者）を対象に，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。治験実施計画書で定めた効果不十分の基準を満たし，メディカルモニターの承認が得られた患者では，本剤投与開始12週後以降に2.25 mg/kg/週，3 mg/kg/週及び3 mg/kg/週を超える用量（6 mg/kg/週を上限とする）への段階的な増量を選択できることとした。

本試験では年齢層別に段階的に患者を登録した。最初に2歳以上12歳未満の患者及び体重40 kg 未満の12～17歳の患者を登録し，2歳以上12歳未満の患者10例以上で本剤投与期間が12週間以上となった時点で合同モニタリング委員会が中間データレビューを実施し，2歳未満の患者の登録に関する勧告を提示するほか，必要な場合は維持用量の調整についても勧告を提示することとした。

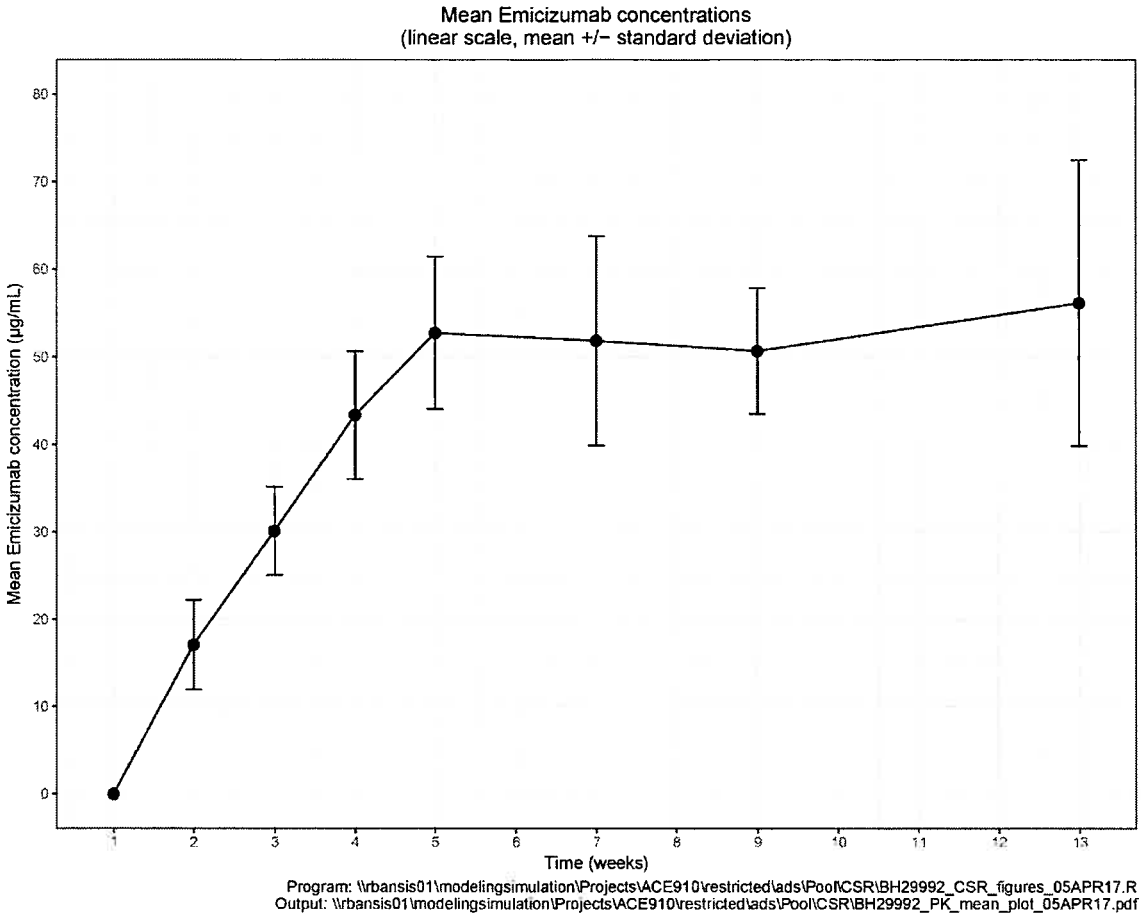
合同モニタリング委員会の中間データレビューのための2016年10月28日カットオフ時点までに20例の小児患者が本試験に登録され，その内，19例が2歳以上12歳未満の患者，1例が体重40 kg 未満の12～17歳の患者であった。合同モニタリング委員会の勧告により，本試験開始時点で選択されていた維持用量である1.5 mg/kg/週が引き続き採用されることとなり，また，2歳以上の患者と同じ用法・用量にて2歳未満の患者への投与を開始することとなった。

以下に，カットオフ時点までのデータの解析結果を示す。データカットオフ時点では全例が本剤の投与を継続しており，増量が行われた患者はいなかった。データカットオフ時点までの本剤投与期間の中央値（範囲）は12.0週（7.0～14.0週）であり，2歳以上12歳未満の患者10例及び体重40 kg 未満の12～17歳の患者1例が12週間以上にわたって本剤の投与を受けていた。

2.7.2.2.2.5.1 薬物動態

本剤の投与を受けた全20例における血漿中エミシズマブ濃度推移を図 2.7.2.2.2.5.1-1に示す。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値（平均値 ± 標準偏差）は3 mg/kg/週の負荷投与によって投与開始4週後まで上昇して52.8 ± 8.7 μg/mL に達し，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。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。年齢及び体重は血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えなかった（図 2.7.2.2.2.5.1-2及び図 2.7.2.2.2.5.1-3）。

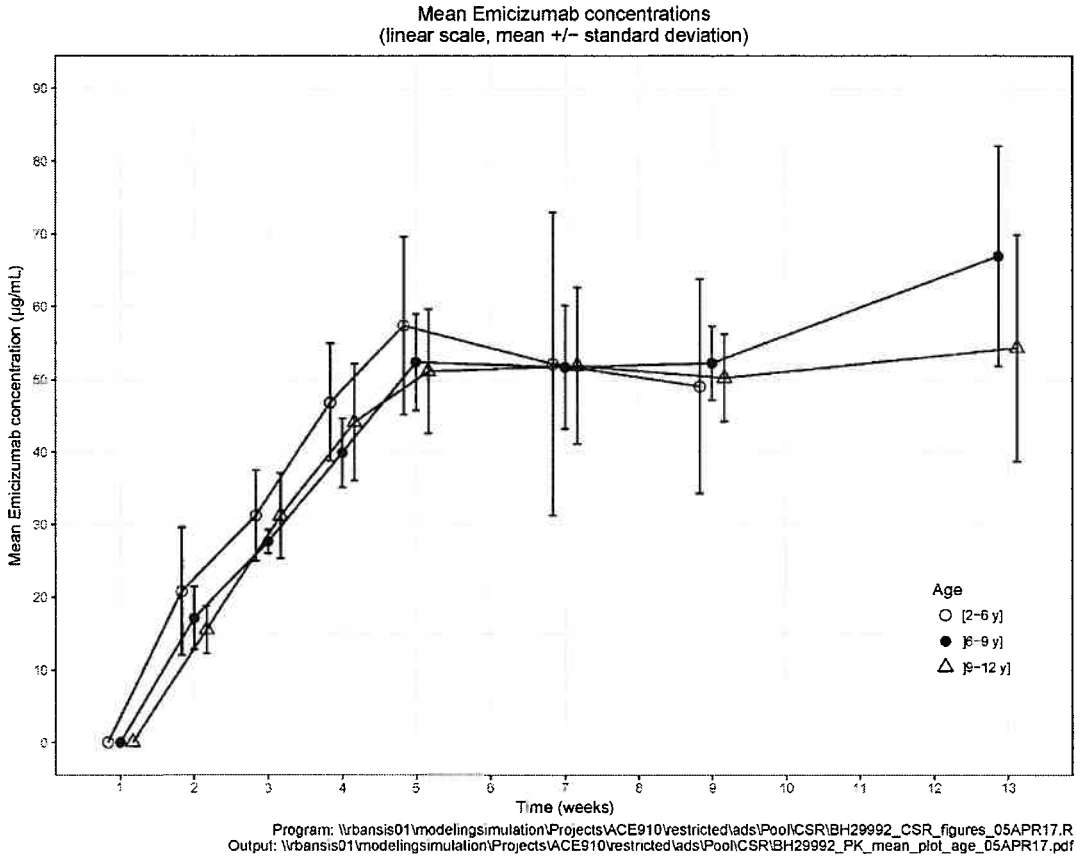
図 2.7.2.2.2.5.1-1 反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験）



本剤の投与を受けた全20例。
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。

[5.3.5.2-1 Figure 5を再掲]

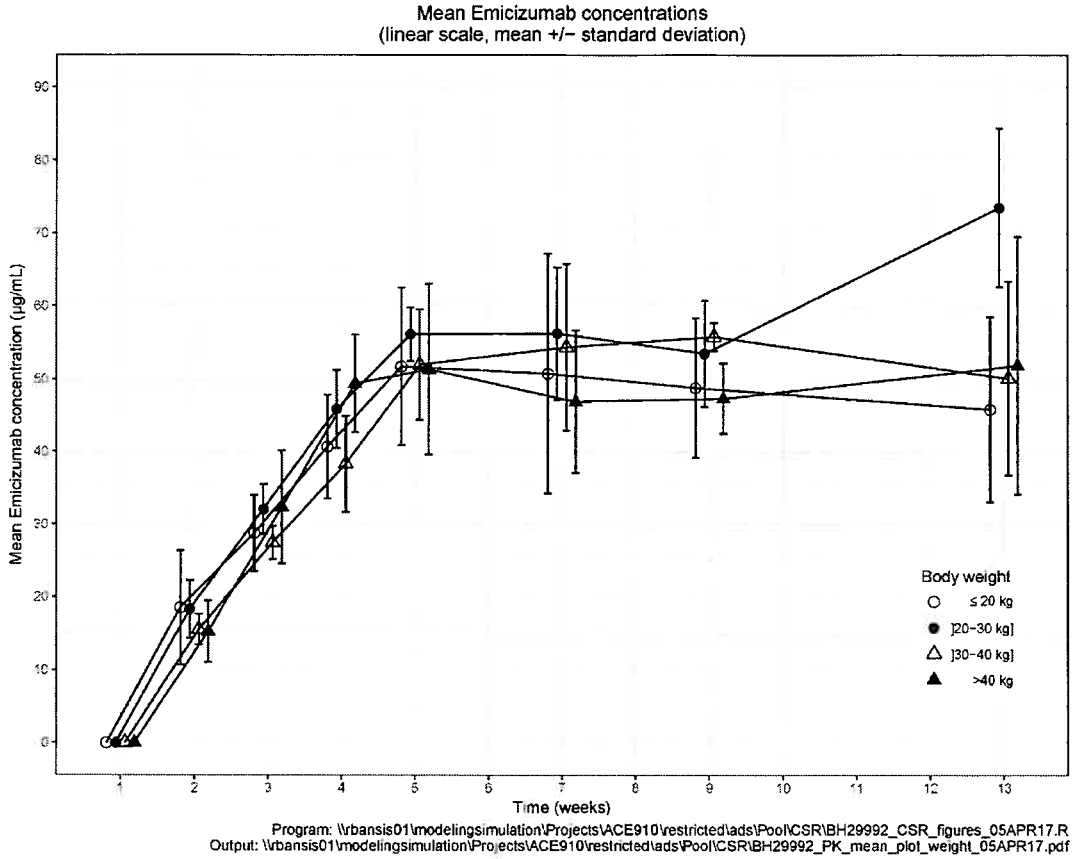
図 2.7.2.2.2.5.1-2 年齢別の反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験）



2歳以上6歳未満が4例，6歳以上9歳未満が6例，9歳以上12歳以下が10例。
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。

[5.3.5.2-1 Figure 6を再掲]

図 2.7.2.2.2.5.1-3 体重別の反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移（BH29992試験）



20 kg 以下が6例，20 kg 超30 kg 以下が5例，30 kg 超40 kg 以下が4例，40 kg 超が5例。
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。

[5.3.5.2-1 Figure 7を再掲]

2.7.2.2.2.5.2 薬力学

本剤の投与開始により APTT は短縮し，FVIII 活性は増加した（5.3.5.2-1 Figure 8及び Figure 9）。本剤は血漿中 FIX 及び FX 濃度，D-ダイマー濃度，並びに PT-INR に明確な影響を与えなかった（5.3.5.2-1 Figure 10～Figure 13）。

2.7.2.2.2.5.3 免疫原性

(1) 抗エミシズマブ抗体

いずれの患者においても，本剤投与期間中に抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された検体はなかった。

(2) FVIII インヒビター

多くの患者において 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（5.3.5.2-1 Figure 14）。なお，本剤投与開始前に FVIII インヒビターが検出されなかった患者も存在し，当該患者では投与開始後の検査時点でも陰性であった。

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 エミシズマブの薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 主な知見の要約

- エミシズマブの皮下吸収性は良好であった。T_{max} はおよそ1～2週であり，絶対的バイオアベイラビリティは80.4%～93.1%であった。
- エミシズマブの定常状態分布容積（V_{ss}）は106 mL/kg（体重70 kg で7.42 L）であり，組織移行性が低いことが推察された。
- エミシズマブの $t_{1/2}$はおよそ4～5週であり，他の多くの免疫グロブリン G（IgG）抗体に比べてやや長かった。
- 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。
- 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た。負荷投与を行わずに3 mg/kg の用量で週1回反復皮下投与した際，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。

2.7.2.3.1.2 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収

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 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）。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吸収半減期（$t_{1/2,abs}$）の平均値は1.72日であり（2.7.2.3.4.3参照），それを基に推定される吸収が完了するまでの時間（$t_{1/2,abs}$ の5倍と仮定）はおよそ8.60日であった。

JP29574試験では，本剤を皮下投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは，腹部，上腕部及び大腿部において80.4%～93.1%と推定された（2.7.1.2.1参照）。

(2) 分布

健康成人男性を対象とした 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 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）[5]のおよそ2～3倍であった。この値から，エミシズマブの組織移行性が低いことが推察され，エミシズマブは主に血漿中及び血管の豊富な組織に血流を介して分布する可能性が示唆された。

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0.1～1 mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの V_d/F の各群平均値は121～163 mL/kg（体重70 kg で8.47～11.4 L）であった（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見かけの分布容積（V/F）の代表値は11.4 L であった（2.7.2.3.4.3参照）。

(3) 代謝

エミシズマブの代謝に関する検討は実施していない。IgG 抗体は主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受け，その後体内から除去されるか再利用される[6,7]ため，エミシズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

健康成人男性を対象とした 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全身クリアランス（CL）の平均値は3.26 mL/day/kg（体重70 kg で0.228 L/day）であった（2.7.1.2.1参照）。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0.1～1 mg/kg を単回皮下投与した際のエミシズマブの CL/F の各群平均値は2.75～4.00 mL/day/kg（体重70 kg で0.193～0.280 L/day）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 CL/F の代表値は0.244 L/day であった（2.7.2.3.4.3参照）。

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 $t_{1/2}$の平均値は27.8日であった（2.7.2.3.4.3参照）。これらの結果から，エミシズマブの $t_{1/2}$はおよそ4～5週であり，一般的な IgG4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）[8]に比べてやや長かった。

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。

(4) 排泄

エミシズマブの排泄に関する検討は実施していない。一般的に，IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排出されず，主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか，内因性アミノ酸プールに加わる[6),7)]。エミシズマブの体内からの排泄も他の IgG 抗体と同様であると考えられる。

2.7.2.3.1.3 線形性

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 $C_{trough,ss}$ は用量比例的に増加した（2.7.2.2.2.3.1参照）。更に，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B，健康成人男性を対象とした JP29574試験，並びに ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，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（2.7.2.3.1.2参照）。以上より，エミシズマブの薬物動態は0.01～3 mg/kg の用量範囲において線形であると考えられた。

2.7.2.3.1.4 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。負荷投与を行わない場合の定常状態到達時間の実測値（およそ投与開始24週後）は，$t_{1/2}$（およそ4～5週）を基に推定される定常状態到達時間（およそ20～25週；$t_{1/2}$の5倍と仮定）と一致していた。エミシズマブの $C_{trough,ss}$ は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（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 $C_{trough,ss}$ の平均値は52.8 μg/mL，ピーク/トラフ比の平均値は1.07と推定された（2.7.2.3.4.3参照）。

2.7.2.3.2 エミシズマブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 主な知見の要約

- 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。
- 体重は CL/F 及び V/F と正の相関を示し，体重換算用量で投与することの適切性が示された。
- 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。年齢は CL/F と正の相関を示したが，臨床的な意義は小さいと考えられた。
- 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。黒人/アフリカ系アメリカ人では V/F が低かったが，臨床的な意義は小さいと考えられた。
- アルブミンは CL/F 及び V/F と負の相関を示したが，臨床的な意義は小さいと考えられた。
- 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。
- FVIII インヒビターはエミシズマブの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.3.2.2 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吸収が完了するまでの時間，V/F，CL/F 及び $t_{1/2}$は，それぞれ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 T_{max}，V_d/F，CL/F 及び $t_{1/2}$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。

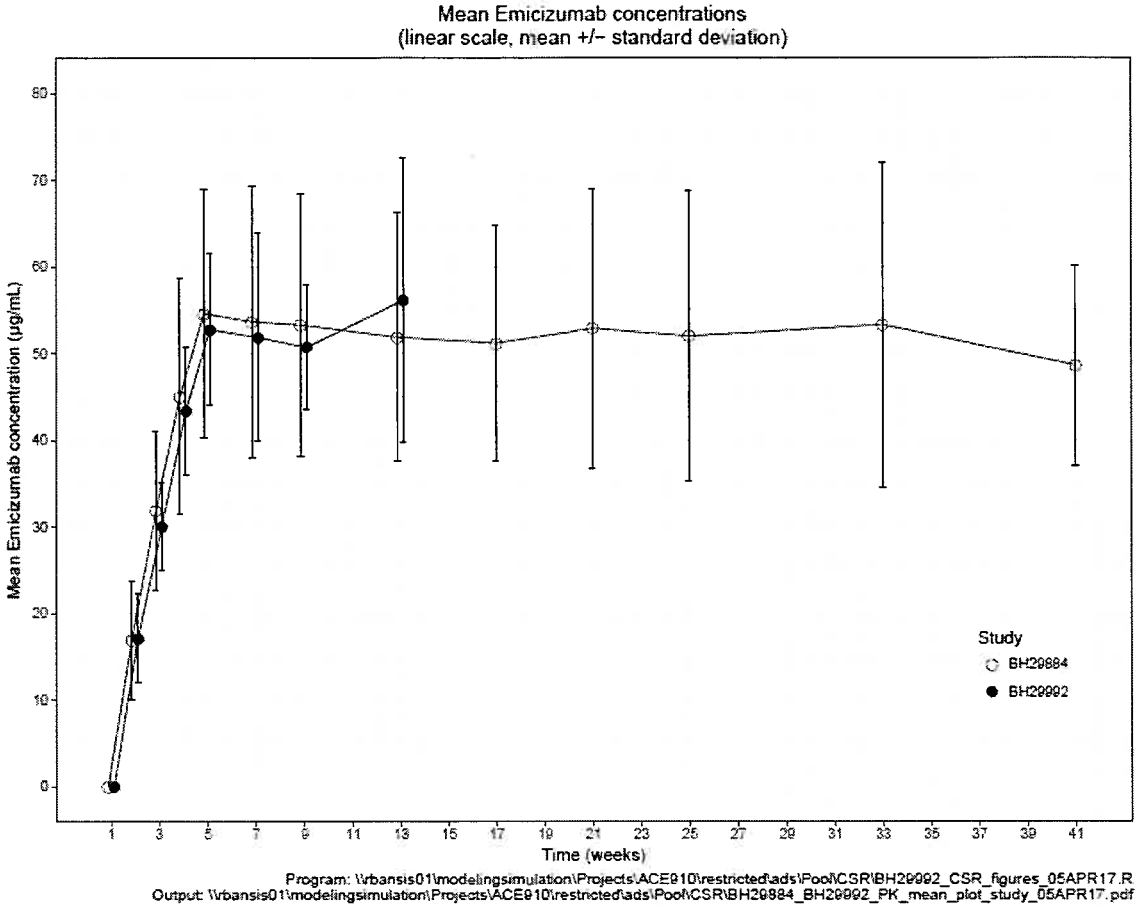
2.7.2.3.2.3 体重

健康成人男性を対象とした ACE001JP 試験 Part A 及び Part B では，エミシズマブの CL/F 及び V_d/F は体重に依存して増加する傾向を示した（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は，体重は CL/F 及び V/F と顕著な正の相関を示し，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）。血友病 A 小児患者を対象とした BH29992試験では，体重は血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えなかった（2.7.2.2.2.5.1参照）。

2.7.2.3.2.4 年齢

血友病 A 小児患者を対象とした BH29992試験では，年齢は血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えなかった（2.7.2.2.2.5.1参照）。また，BH29992試験と血友病 A 成人/青年患者を対象とした BH29884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 2.7.2.3.2.4-1）。

図 2.7.2.3.2.4-1 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]

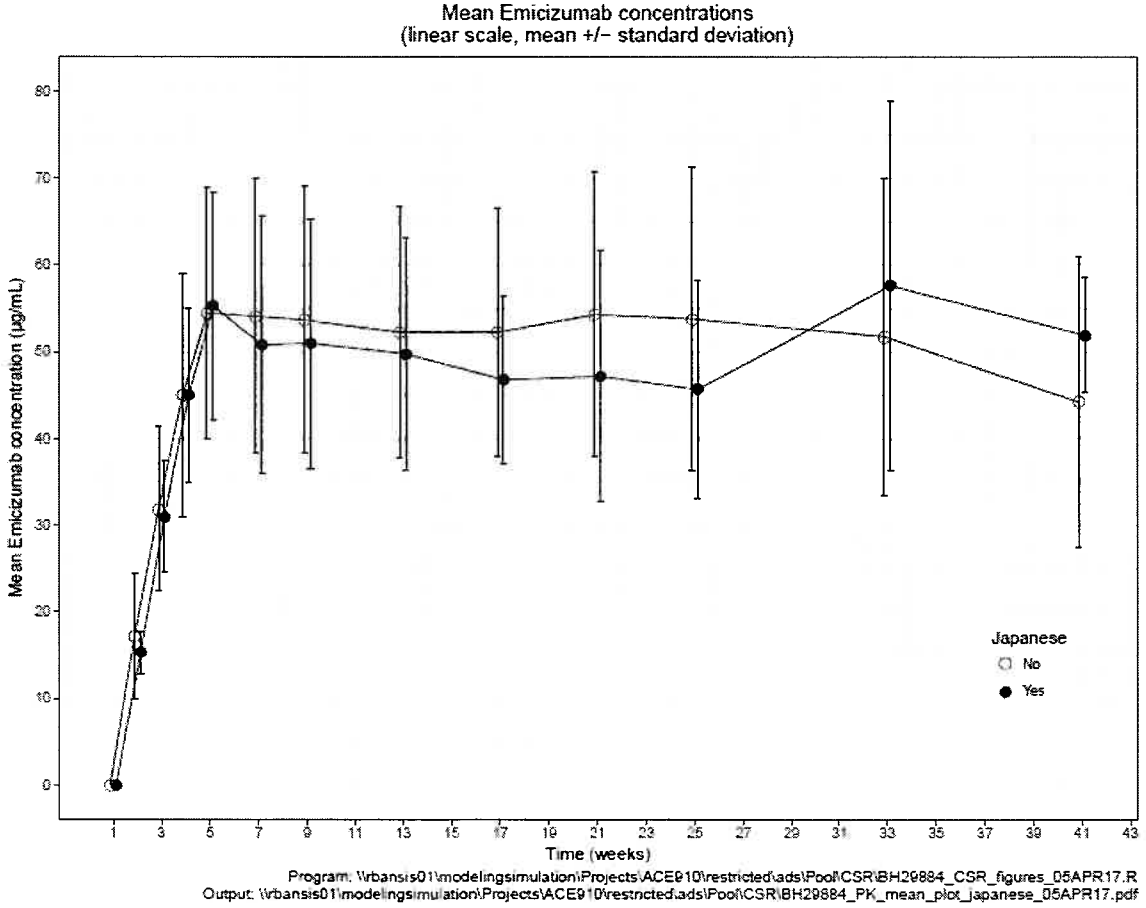
血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，年齢は CL/F と正の相関を示し，血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えると予測されたが，臨床的な意義は小さいと考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

2.7.2.3.2.5 人種・民族

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0.1～1 mg/kg を単回皮下投与した際の日本人と白人の血漿中エミシズマブ濃度推移は類似していた。日本人と白人の用量補正 C_{max} 及び AUC_{inf} は類似していた（2.7.2.2.2.1.1参照）。

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 2.7.2.3.2.5-1及び図 2.7.2.3.2.5-2）。

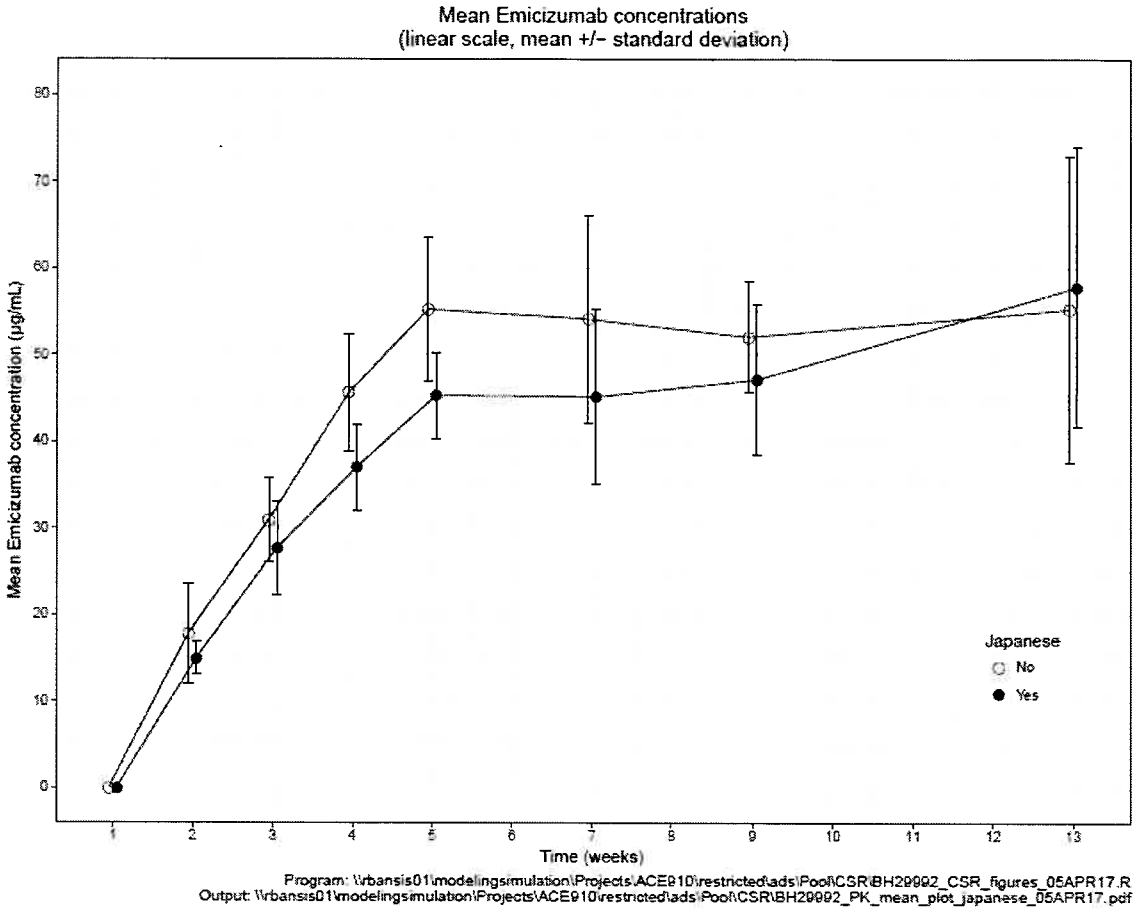
図 2.7.2.3.2.5-1 日本人及び外国人の成人/青年患者における反復皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験）



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 2.7.2.3.2.5-2 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，白人（53.9%），黒人/アフリカ系アメリカ人（8.5%），アジア人/日本人（30.5%），及びその他（7.1%）という4つのカテゴリーに基づき，エミシズマブの薬物動態に対する人種の影響を検討した。その結果，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への影響は限定的であると予測された。アジア人/日本人を含む他のカテゴリー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）。

2.7.2.3.2.6 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，血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えると予測されたが，臨床的な意義は小さいと考えられた（2.7.2.3.4.3参照）。

2.7.2.3.2.7 腎障害

本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブの薬物動態に対する腎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，いずれの臨床試験においても重度腎障害を有する患者は登録されていない。

2.7.2.3.2.8 肝障害

本剤の開発プログラムにおいて，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，いずれの臨床試験においても重度肝障害を有する患者は登録されていない。

血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では，肝機能に関する臨床検査値である総ビリルビン，プロトロンビン時間，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）を，一般化加法モデルにより検討する共変量に含めた。その結果，いずれの臨床検査値も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）。

2.7.2.3.2.9 抗エミシズマブ抗体

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，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への影響は認められなかった（2.7.2.2.2.3.3参照）。血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された検体はなかった（2.7.2.2.2.4.3及び2.7.2.2.2.5.3参照）。

2.7.2.3.2.10 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，保有（92.2%）及び非保有（7.8%）という2つのカテゴリーに基づき，エミシズマブの薬物動態に対する FVIII インヒビターの影響を検討した。その結果，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）。

2.7.2.3.3 エミシズマブの薬物動態に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 主な知見の要約

- *旧製剤及び *新製剤 皮下投与時のエミシズマブの薬物動態は類似していた。
- 腹部，上腕部及び大腿部皮下投与時のエミシズマブの薬物動態は類似していた。

2.7.2.3.3.2 製剤

健康成人男性を対象とした JP29574試験では，本剤1 mg/kg を単回皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは，*旧製剤及び *新製剤 の間で類似していた。C_{max} 及び 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（2.7.1.2.1参照）。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.3.3.3 投与部位

健康成人男性を対象とした JP29574試験では，本剤1 mg/kg を単回皮下投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移及び薬物動態パラメータは，腹部，上腕部及び大腿部投与時の間で類似していた。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（2.7.1.2.1参照）。

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C，BH29884試験及び BH29992試験のデータを用いて，本剤初回投与時の投与部位（腹部，上腕部又は大腿部）に基づき，初回投与後の用量補正血漿中エミシズマブ濃度トラフ値を投与部位間で比較した。その結果，投与部位間で初回投与後のトラフ値に明確な違いは認められなかった（5.3.3.5-1 Figure 12）。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験において本

剤の投与を受けた血友病 A 患者の血漿中エミシズマブ濃度データを用いて，母集団薬物動態解析を実施した。以下にその概要を示す（詳細は5.3.3.5-1を参照）。

2.7.2.3.4.1 主な知見の要約

- 本剤皮下投与時の血漿中エミシズマブ濃度推移は，一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルによって表現された。
- 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 $t_{1/2}$は27.8日，$C_{trough,ss}$は52.8 μg/mL，ピーク/トラフ比は1.07と推定された。
- 体重は CL/F 及び V/F と正の相関を示した。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。
- 22歳超では年齢が CL/F と正の相関を示し，血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えると予測されたが，有効性には影響を与えなかったことから，年齢に基づく用量調整は不要と考えられた。
- 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と考えられた。
- アルブミンは CL/F 及び V/F と負の相関を示した。45 g/L 未満では血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えると予測されたが，有効性には影響を与えなかったことから，アルブミンに基づく用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.4.2 解析方法

非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した。初めに構造モデル及び確率論的モデルを検討し，一般化加法モデルによって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を探索した後，共変量効果を含む最終モデルの構築へと進んだ。

構築された母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて，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血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションし，$t_{1/2}$，$t_{1/2,abs}$，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（$AUC_{1week,ss}$），$C_{trough,ss}$，定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及びピーク/トラフ比を算出した。

(1) 解析に用いたデータ

母集団薬物動態解析の最終結果は，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験の計138例1789時点の血漿中エミシズマブ濃度データに基づいて得られた。

(2) 構造モデル及び確率論的モデル

構造モデルには，1-コンパートメントモデル及び2-コンパートメントモデルを検討した。吸収過程として，ラグタイムを伴う及び伴わない一次吸収過程を検討した。コンパートメントモデルのパラメータ化は，クリアランス及び分布容積に基づいて行った。

個体間変動モデルは，指数誤差モデルとしてすべての薬物動態パラメータに設定した。残差変動モデルには，付加誤差モデル，比例誤差モデル及び混合誤差モデルを検討した。

(3) 共変量の選択

母集団薬物動態モデルの構築過程において，薬物動態パラメータに対する影響の統計学的有意性が検討された共変量を以下に示す。

- 人口統計学的情報：年齢，肥満度指数（BMI），体表面積，身長，体重，人種（白人，黒人/アフリカ系アメリカ人，アジア人/日本人，その他），FVIII インヒビターの有無（保有，非保有）
- 臨床検査値：アルブミン，総ビリルビン，プロトロンビン時間，ALT，AST，血小板数

2.7.2.3.4.3 解析結果

(1) 母集団薬物動態モデルの構築

構築された母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.4.3-1に，組み込まれた共変量の効果を表 2.7.2.3.4.3-2に示す。

構造モデルには，一次吸収過程及び一次消失過程を伴う1-コンパートメントモデルが選択された。残差変動モデルには，付加誤差パラメータを ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験における血漿中エミシズマブ濃度の定量下限値の1/2の値で固定した混合誤差モデルが選択された。

体重は CL/F 及び V/F と顕著な正の相関を示し，体重の高低によって CL/F は−79%～+83%，V/F は−81%～+90%の変化を受けることが示唆された。CL/F に対するアルブミンの影響［45 g/L（母集団薬物動態解析対象集団での中央値）より低い場合］も大きく，アルブミン低値（34 g/L の場合）では CL/F が53%増加することが示唆された。V/F に対する黒人/アフリカ系アメリカ人の影響及び CL/F に対する年齢の影響［22歳（母集団薬物動態解析対象集団での中央値）より高い場合］も大きく，それぞれ−36%及び+35%（75歳の場合）の変化をもたらすことが示唆された。V/F に対するアルブミンの影響は小さく，±20%未満の変化に留まると推定された。他の共変量は薬物動態パラメータに統計学的に有意な影響を与えなかった。

表 2.7.2.3.4.3-1 母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	95% CI (lower, upper)	Shrinkage (%)
Fixed Effects					
CL/F	L/day	0.244	4.1	(0.225, 0.263)	
V/F	L	11.4	3.3	(10.6, 12.1)	
KA	1/day	0.494	12.9	(0.369, 0.619)	
Random Effects BPV					
CL/F	CV%	25.0	14.7[a]		8.7
V/F	CV%	29.1	15.4[a]		7.3
KA	CV%	65.1	20.5[a]		37.5
Correlation CL/F-V/F	–	0.358	34.9[b]		
Covariate Effects					
Effect of BW on CL/F	–	0.965	5.9	(0.852, 1.08)	
Effect of AGE on CL/F	–	6.62×10^{-3}	37.2	(1.72×10^{-3}, 11.5×10^{-3})	
Effect of ALB on CL/F	–	4.81×10^{-2}	31.2	(1.87×10^{-2}, 7.75×10^{-2})	
Effect of BW on V/F	–	1.02	6.3	(0.895, 1.14)	
Effect of ALB on V/F	–	1.49×10^{-2}	47.1	(1.18×10^{-3}, 2.86×10^{-2})	
Effect of BLACK on V/F	–	−0.360	21.6	(−0.513, −0.207)	
Error Model					
σ_1 (additive)	μg/mL	0.025 fixed	-		
σ_2 (proportional)	%	13.7	4.1	(12.6, 14.8)	

AGE = 年齢；ALB = アルブミン；BLACK = 黒人/アフリカ系アメリカ人；BPV = 個体間変動；BW = 体重；CI = 信頼区間；CL/F = 見かけの全身クリアランス；CV = 変動係数；KA = 吸収速度定数；RSE = 相対標準誤差；σ = 残差変動；V/F = 見かけの分布容積。

[a] 分散に対して算出された RSE。

[b] 共分散に対して算出された RSE。

[5.3.3.5-1 Table 16を改変]

表 2.7.2.3.4.3-2 母集団薬物動態モデルに組み込まれた共変量の効果

Statistically Significant Effect	Relationship	Covariate Range [min, max]	% Change in PK Parameters from Typical Value [min, max]
BW (kg) on CL/F	$CL/F = 0.244 \times (BW / 70)^{0.965}$	[14, 131]	[−79, +83]
AGE (y) on CL/F	If AGE ≤ 22; CL/F = 0.244	[3, 22]	[0, 0]
	If AGE > 22; CL/F = 0.244 × (1 + 0.00662 × (AGE − 22))	[22, 75]	[0, +35]
ALB (g/L) on CL/F	If ALB < 45; CL/F = 0.244 × (1 − 0.0481 × (ALB − 45))	[34, 45]	[+53, 0]
	If ALB ≥ 45; CL/F = 0.244	[45, 55]	[0, 0]
BW (kg) on V/F	$V/F = 11.4 \times (BW / 70)^{1.02}$	[14, 131]	[−81, +90]
ALB (g/L) on V/F	V/F = 11.4 × (1 − 0.0149 × (ALB − 45))	[34, 55]	[+16, −15]
BLACK on V/F	If BLACK = 0; V/F = 11.4	Non BLACK	0
	If BLACK = 1; V/F = 11.4 × (1 − 0.360 × BLACK)	BLACK	−36

AGE = 年齢；ALB = アルブミン；BLACK = 黒人/アフリカ系アメリカ人；BW = 体重；CL/F = 見かけの全身クリアランス；PK = 薬物動態；V/F = 見かけの分布容積。

[5.3.3.5-1 Table 17を改変]

(2) 定常状態における薬物動態パラメータの算出

構築された母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて，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 $t_{1/2}$，$t_{1/2,abs}$，$AUC_{1week,ss}$，$C_{trough,ss}$，$C_{max,ss}$ 及びピーク/トラフ比を算出した。$t_{1/2}$（平均値 ± 標準偏差）は27.8 ± 8.06日，$C_{trough,ss}$ 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（表 2.7.2.3.4.3-3）。

表 2.7.2.3.4.3-3 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薬物動態パラメータ（母集団薬物動態モデルによる予測）

Secondary PK Parameters	Mean	SD	Median	5th Percentile	95th Percentile
$t_{1/2}$ (day)	27.8	8.06	27.7	16.2	40.1
$t_{1/2,abs}$ (day)	1.72	0.980	1.41	0.996	3.40
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	56.5	13.8	55.6	35.1	79.3
$C_{trough,ss}$ (μg/mL)	52.8	13.5	51.7	32.8	76.2
$C_{max,ss}$ / $C_{trough,ss}$ (-)	1.07	0.0348	1.07	1.02	1.14
$AUC_{1week,ss}$ (day•μg/mL)	386	95.8	379	241	549

$AUC_{1week,ss}$ = 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；$C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度；$C_{trough,ss}$ = 定常状態における血漿中濃度トラフ値；PK = 薬物動態；SD = 標準偏差；$t_{1/2}$ = 消失半減期；$t_{1/2,abs}$ = 吸収半減期。

[5.3.3.5-1 Table 18を改変]

(3) 定常状態における共変量の影響

構築された母集団薬物動態モデルを用いて，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血漿中エミシズマブ濃度推移に対する体重，年齢，人種及びアルブミンの影響を検討した（図 2.7.2.3.4.3-1）。

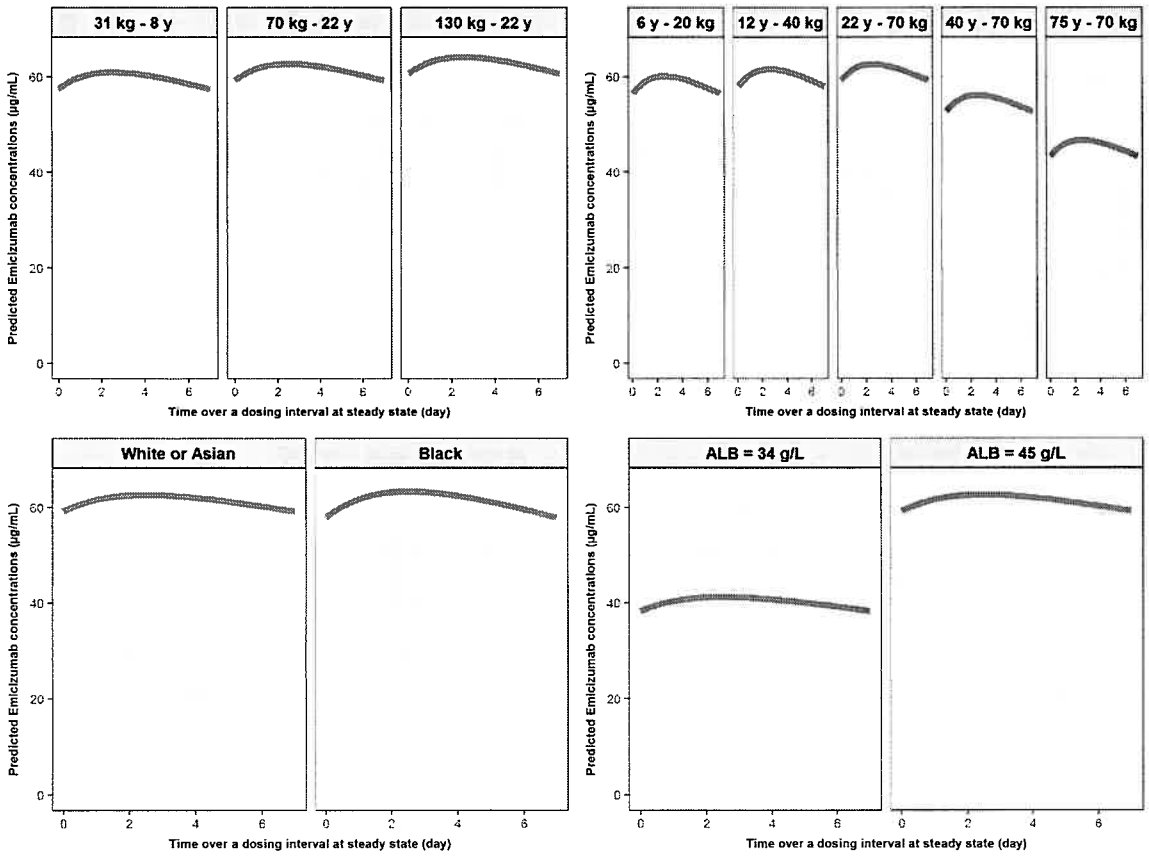
体重は CL/F 及び V/F と顕著な正の相関を示したが，体重換算用量で投与する場合は体重の違いによる血漿中エミシズマブ濃度推移への影響が限定的であると予測されたことから，体重換算用量で投与することの適切性が示された。V/F に対する黒人/アフリカ系アメリカ人の効

果は，血漿中エミシズマブ濃度推移をわずかに変化させる程度の影響であると予測された（白人又はアジア人に比べて $C_{trough,ss}$ が2.08%低く $C_{max,ss}$ が1.11%高い）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。

CL/F に対する年齢の影響により，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。また，アルブミンが34 g/L の患者では45 g/L 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，並びに 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，年齢及び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。

以上より，本剤の推奨用法・用量を設定するにあたり，体重以外の共変量に基づく用量調整は不要であると考えられた。

図 2.7.2.3.4.3-1 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血漿中エミシズマブ濃度推移に対する体重，年齢，人種及びアルブミンの影響（母集団薬物動態モデルによる予測）



左上3図：白人，アルブミン45 g/L での体重の影響（年齢との組み合わせ），右上5図：白人，アルブミン45 g/L での年齢の影響（体重との組み合わせ），左下2図：体重70 kg，年齢22歳，アルブミン45 g/L での人種の影響，右下2図：体重70 kg，年齢22歳，白人でのアルブミンの影響。

[5.3.3.5-1 Figure 11を再掲]

2.7.2.3.5 エミシズマブの薬力学特性

2.7.2.3.5.1 主な知見の要約

- 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 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。

- 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。ただし，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，生体内の止血能を正確に反映していない可能性があると考えられた。
- 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 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。

2.7.2.3.5.2 標的抗原に対する影響

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0.001～1 mg/kg を単回皮下又は静脈内投与した際，エミシズマブの標的抗原である FIX 及び FX の血漿中濃度に明確な変化が認められなかった（2.7.2.2.2.1.2及び2.7.2.2.2.2.2参照）。血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験でも同様に，本剤0.3～3 mg/kg を週1回反復皮下投与した際，本剤は血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な影響を与えなかった（2.7.2.2.2.3.2，2.7.2.2.2.4.2及び2.7.2.2.2.5.2参照）。以上より，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。

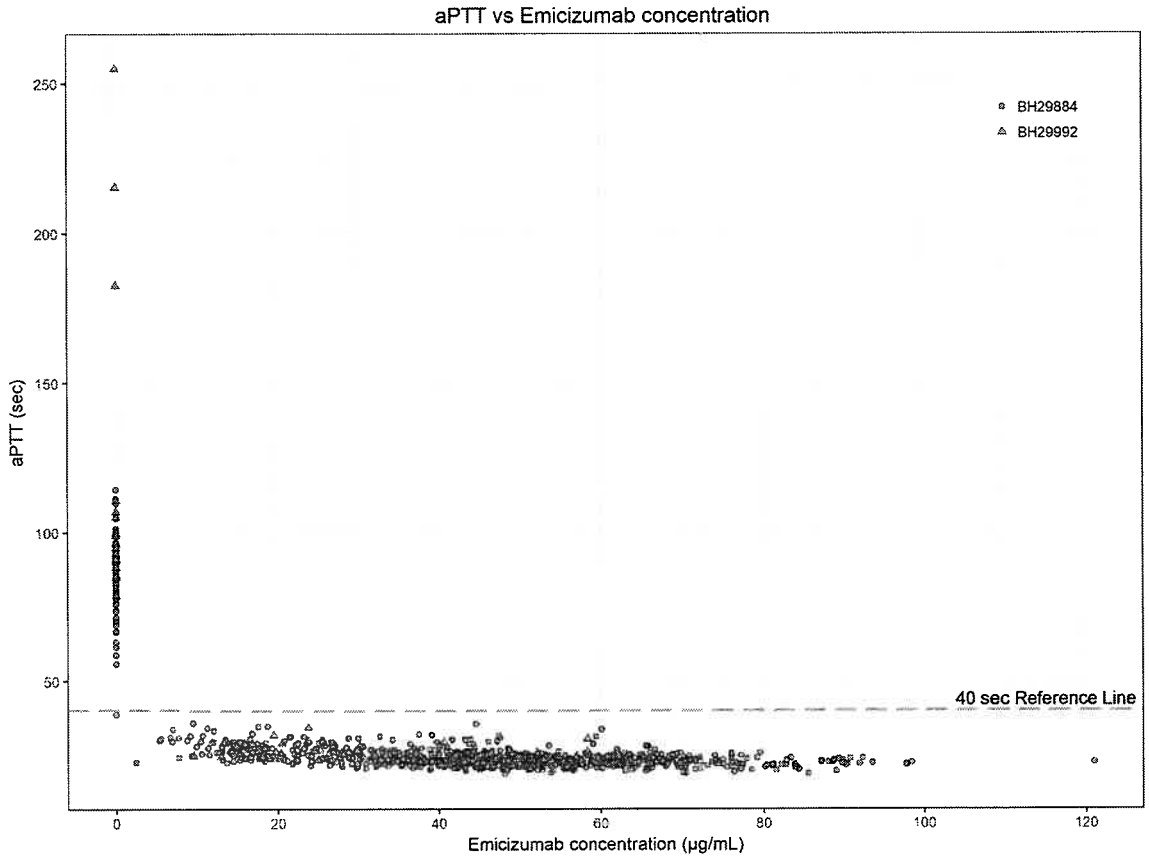
2.7.2.3.5.3 FVIII 機能代替活性

(1) APTT

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0.001～1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際，FVIII 中和血漿において用量依存的な APTT の短縮が顕著に認められた。1 mg/kg 投与時の血漿中エミシズマブ濃度の T_{max} 付近［投与1～2週後；C_{max} の平均値は5.56～5.92 μg/mL（表 2.7.2.2.2.1.1-1）］での APTT の平均値は，FVIII 非中和血漿での本剤投与前の APTT に近い値となっていた（2.7.2.2.2.1.2参照）。

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，APTT は本剤の投与開始により短縮し，投与期間を通じて基準範囲に達する短縮効果を維持した（2.7.2.2.2.4.2及び2.7.2.2.2.5.2参照）。APTT の短縮効果は血漿中エミシズマブ濃度依存的であり，およそ5 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下で APTT が基準範囲に達すると考えられた（図 2.7.2.3.5.3-1）。

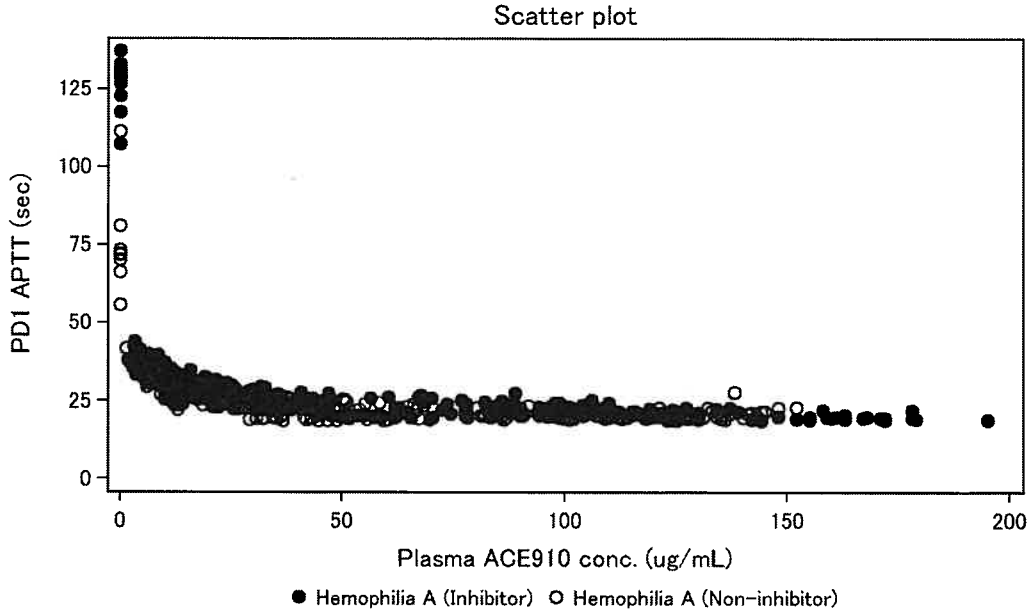
図 2.7.2.3.5.3-1 反復皮下投与時の APTT と血漿中エミシズマブ濃度の関係（BH29884試験及び BH29992試験）



aPTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間；sec = 秒。
破線は BH29884試験及び BH29992試験における APTT の基準範囲（23.9～40秒）の上限値を示す。
[5.3.3.5-1 Figure 18を再掲]

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定常状態到達時点での APTT には，わずかに用量依存性が認められた（2.7.2.2.2.3.2参照）。APTT の短縮効果は血漿中エミシズマブ濃度依存的であり，およそ30 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下で APTT の短縮効果が最大に達すると考えられた（図 2.7.2.3.5.3-2）。

図 2.7.2.3.5.3-2 反復皮下投与時の APTT と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



ACE910 = エミシズマブ；APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間；PD1 = 薬力学的血液凝固系検査1；sec = 秒。
エミシズマブ投与前後の APTT を，血漿検体中に存在する FVIII を中和せずに測定した（薬力学的血液凝固系検査1）。

[5.3.3.2-1 Figure 15.4.2-4を改変]

これらの結果から，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 APTT 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/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[9]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。

(2) トロンビン生成

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0.001～1 mg/kg 又はプラセボを単回皮下投与した際，FVIII 中和血漿において用量依存的なトロンビン生成の促進が顕著に認められた（2.7.2.2.2.1.2参照）。

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験では，Peak height は3 mg/kg/週の負荷投与によって投与開始4週後まで増加し，その後は1.5 mg/kg/週の維持投与によって安定した値を維持した（2.7.2.2.2.4.2参照）。トロンビン生成の促進効果は血漿中エミシズマブ濃度依存的であった（5.3.3.5-1 Figure 19）。

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定常状態到達時点での Peak height には，わずかに用量依存性が認められた（2.7.2.2.2.3.2参照）。トロンビン生成の促進効果は血漿中エミシズマブ濃度依存的であった（5.3.3.2-1 Figure 15.4.2-18）。

(3) FVIII 活性

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，ヒト FIXa 及び FX を試薬として用いる合成発色基質法にて FVIII 活性を測定した。FVIII 活性は本剤の投与開始により増加した（2.7.2.2.2.4.2及び2.7.2.2.2.5.2参照）。FVIII 活性の増加効果は血漿中エミシズマブ濃度依存的であった（5.3.3.5-1 Figure 22）。ただし，APTT と同様に，エミシズマブ存在下で得られる FVIII 活性測定値は，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あるとは限らないことに注意が必要である。

2.7.2.3.5.4 過凝固傾向

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，本剤は D-ダイマー及び F1+2濃度に明確な影響を与えなかった（2.7.2.2.2.4.2及び2.7.2.2.2.5.2参照；F1+2濃度は BH29884試験のみで評価）ことから，エミシズマブが1.5 mg/kg/週の用量において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。

2.7.2.3.5.5 凝固阻害

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験では，本剤0.3～3 mg/kg を週1回反復皮下投与した際，本剤は PT-INR に明確な影響を与えなかった（2.7.2.2.2.3.2，2.7.2.2.2.4.2及び2.7.2.2.2.5.2参照）。PT-INR に関連する血液凝固反応の一部には FX が関与しており[1]，また，本剤は血漿中 FX 濃度に明確な影響を与えなかった（2.7.2.3.5.2参照）ことから，エミシズマブが FX の凝固活性の阻害を引き起こす可能性は低いと考えられた。更に，本剤は血漿中 FIX 濃度にも明確な影響を与えなかった（2.7.2.3.5.2参照）ことから，エミシズマブが FIX の凝固活性の阻害を引き起こす可能性も低いと考えられた。

2.7.2.3.6 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

2.7.2.3.6.1 主な知見の要約

- 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。
- バイパス製剤との併用により薬力学的相互作用が起こり，生体内の凝固能が亢進する可能性が示唆された。

2.7.2.3.6.2 年齢

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，APTT 及び FVIII 活性と血漿中エミシズマブ濃度の関係は，成人/青年患者と小児患者で類似していた（図 2.7.2.3.5.3-1及び5.3.3.5-1 Figure 22）。

2.7.2.3.6.3 血漿中 FIX 及び FX 濃度

血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，本剤投与開始前の aPCC（FIX/FIXa 及び FX/FXa を含有）[4]の定期輸注の有無により影響を受けたと考えられる投与開始前値を除き，本剤投与開始後の血漿中 FIX 及び FX 濃度それぞれについて低濃度群，中濃度群及び高濃度群という3つのカテゴリーに患者を分類し，カテゴリー間で Peak height 及び

FVIII 活性と血漿中エミシズマブ濃度の関係を比較した（Peak height は BH29884試験のみで評価）。その結果，血漿中 FIX 及び FX 濃度のいずれにおいても，カテゴリー間で Peak height 及び FVIII 活性と血漿中エミシズマブ濃度の関係に明確な違いは認められなかった（5.3.3.5-1 Figure 20，Figure 21，Figure 23及び Figure 24）。

2.7.2.3.6.4 抗エミシズマブ抗体

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，4例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定されたが，エミシズマブの薬力学への影響は認められなかった（2.7.2.2.2.3.3参照）。血友病 A 患者を対象とした BH29884試験及び BH29992試験では，抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された検体はなかった（2.7.2.2.2.4.3及び2.7.2.2.2.5.3参照）。

2.7.2.3.6.5 FVIII インヒビター

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，本剤投与開始前の治療法の違い（FVIII 製剤の定期補充療法か否か）により影響を受けたと考えられる投与開始前値を除き，本剤投与開始後の APTT 及び Peak height と血漿中エミシズマブ濃度の関係は，インヒビター保有及び非保有患者で類似していた（図 2.7.2.3.5.3-2及び5.3.3.2-1 Figure 15.4.2-18）。

2.7.2.3.6.6 併用バイパス製剤

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 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）[4]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。

2.7.2.3.7 曝露量-有効性解析

BH29884試験及び BH29992試験において本剤の投与を受けたインヒビター保有血友病 A 患者を対象に，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。以下にその概要を示す（詳細は5.3.3.5-1を参照）。

2.7.2.3.7.1 主な知見の要約

- 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。
- 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。

2.7.2.3.7.2 解析方法

BH29884試験と BH29992試験では，データカットオフ時点までの本剤の投与期間が異なるため，12週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団（83例）及び24週間以上にわたって本

剤の投与を受けた患者集団（52例）という2つの集団を定義し，それぞれの集団において曝露量-有効性関係を検討した。

母集団薬物動態モデルを用いて本剤投与期間中のエミシズマブの C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ を個別に推定し，曝露量の指標として解析に用いた。12週間以上及び24週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団それぞれを，C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の分布の33及び66パーセンタイルを区切りとして，C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ それぞれについて低曝露群，中曝露群及び高曝露群という3つのカテゴリーに分類した。

有効性の指標として，以下の2つを個別に算出して解析に用いた。

- 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（ABRT）
  ABRT＝（有効性解析期間中の治療を要した出血回数 / 有効性解析期間の総日数）× 365.25

- 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；ABRTNIS）
  ABRTNIS ＝（非介入試験期間中の治療を要した出血回数 / 非介入試験期間の総日数）× 365.25

12週間以上及び24週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団それぞれを，ABRT が0，ABRT が0超10以下，並びに ABRT が10超という3つのカテゴリーに分類した。

C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ に関するカテゴリー間で ABRT の分布を比較し，ABRT に関するカテゴリー間で C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の分布を比較することで，エミシズマブの曝露量と年間出血率との間の関連性を視覚的に検討した。

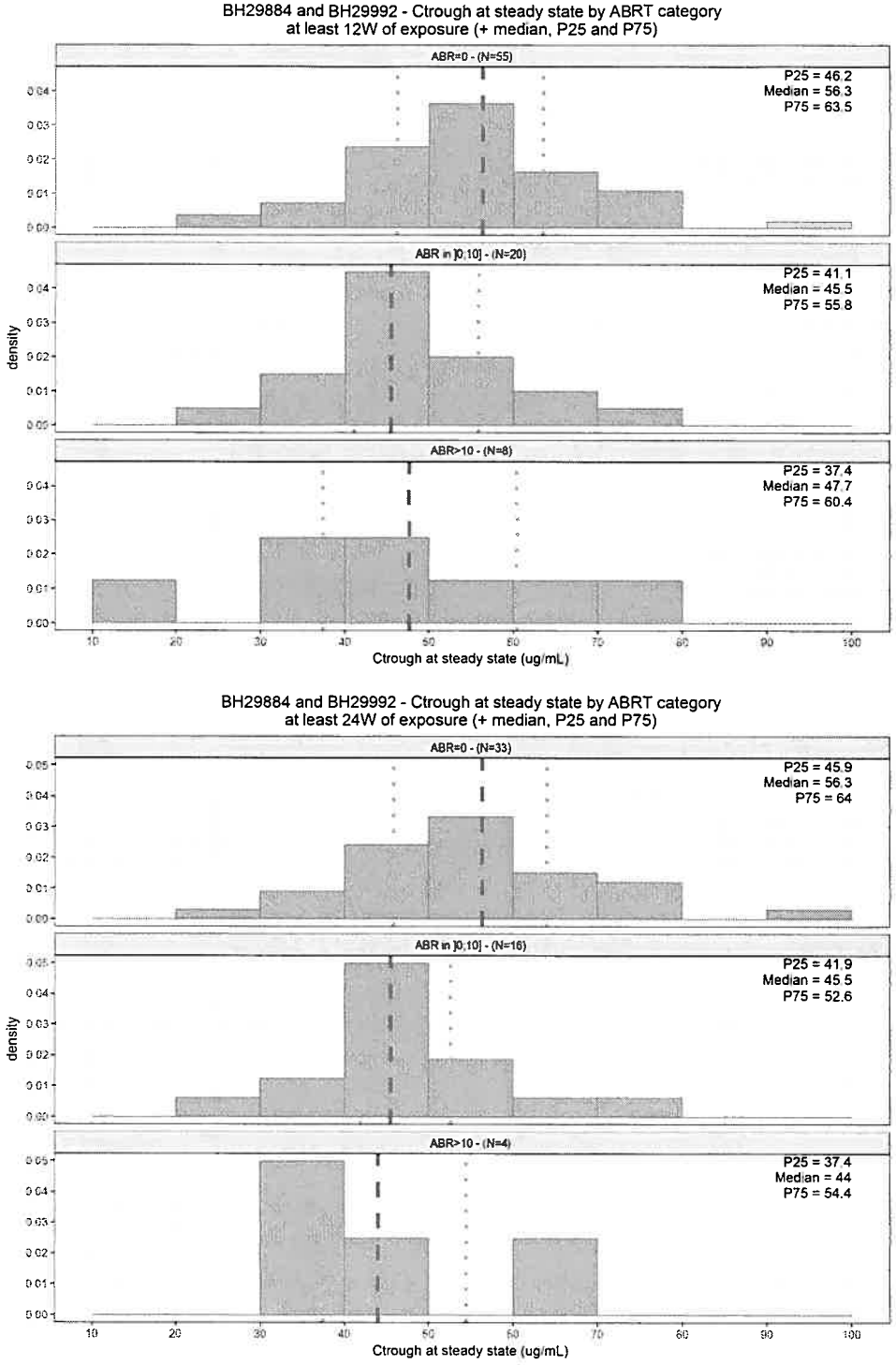
2.7.2.3.7.3 解析結果

(1) 曝露量と年間出血率の関係

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，12週間以上及び24週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団では，それぞれ66.3%及び62.3%の患者で ABRT が0であった。ABRT が10を上回った患者は，それぞれ9.6%及び7.6%に留まった。

ABRT カテゴリーごとの C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の分布を検討した結果，ABRT が0のカテゴリーでは C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の中央値が最も高く，ABRT が10超のカテゴリーでは C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の中央値が低い傾向が認められた。しかし，C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ の分布には ABRT カテゴリー間で大きな重なりが認められ，顕著な曝露量-有効性関係は示唆されなかった（図 2.7.2.3.7.3-1及び 5.3.3.5-1 Figure 14）。

図 2.7.2.3.7.3-1 治療を要した出血に基づく年間出血率カテゴリーごとの $C_{trough,ss}$ の分布
（BH29884試験及び BH29992試験）



ABR 及び ABRT = 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；C_{trough} = 血漿中濃度トラフ値；P25 = 25パーセンタイル；P75 = 75パーセンタイル；12W = 12週間；24W = 24週間。
上3図：12週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団，下3図：24週間以上にわたって本剤の投与を受けた患者集団。
破線は中央値，点線は25及び75パーセンタイルを示す。

[5.3.3.5-1 Figure 15を再掲]

C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ カテゴリーごとの ABRT の分布を検討した結果，C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ ともに低曝

露群では ABRT の中央値が最も高く，0を上回っていた。中曝露群及び高曝露群（C_{av} では46.2 μg/mL 超，$C_{trough,ss}$ では45.7 μg/mL 超）では，いずれも ABRT の中央値が0であった。しかし，ABRT の分布には C_{av} 及び $C_{trough,ss}$ カテゴリー間で大きな重なりが認められ，顕著な曝露量-有効性関係は示唆されなかった（5.3.3.5-1 Figure 16）。

(2) ベースライン年間出血率の影響

ベースライン年間出血率と ABRT を患者内で比較した結果，C_{av} の高低及びベースライン年間出血率の高低に関わらず ABRT の中央値は0であり，ベースライン年間出血率による曝露量-有効性関係への影響は認められなかった（5.3.3.5-1 Figure 17）。

2.7.2.3.8 曝露量-安全性解析

BH29884試験及び BH29992試験において本剤の投与を受けたインヒビター保有血友病 A 患者を対象に，注射部位反応，血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症に関するエミシズマブの曝露量-安全性関係を検討した。以下にその概要を示す（詳細は5.3.3.5-1を参照）。

2.7.2.3.8.1 主な知見の要約

- 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。

2.7.2.3.8.2 解析方法

BH29884試験及び BH29992試験において本剤の投与を受けた計123例のデータを用いて解析を実施した。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，以下の有害事象を検討対象として選択した。

- 注射部位反応
- 血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症

これらの有害事象の発現について，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。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。

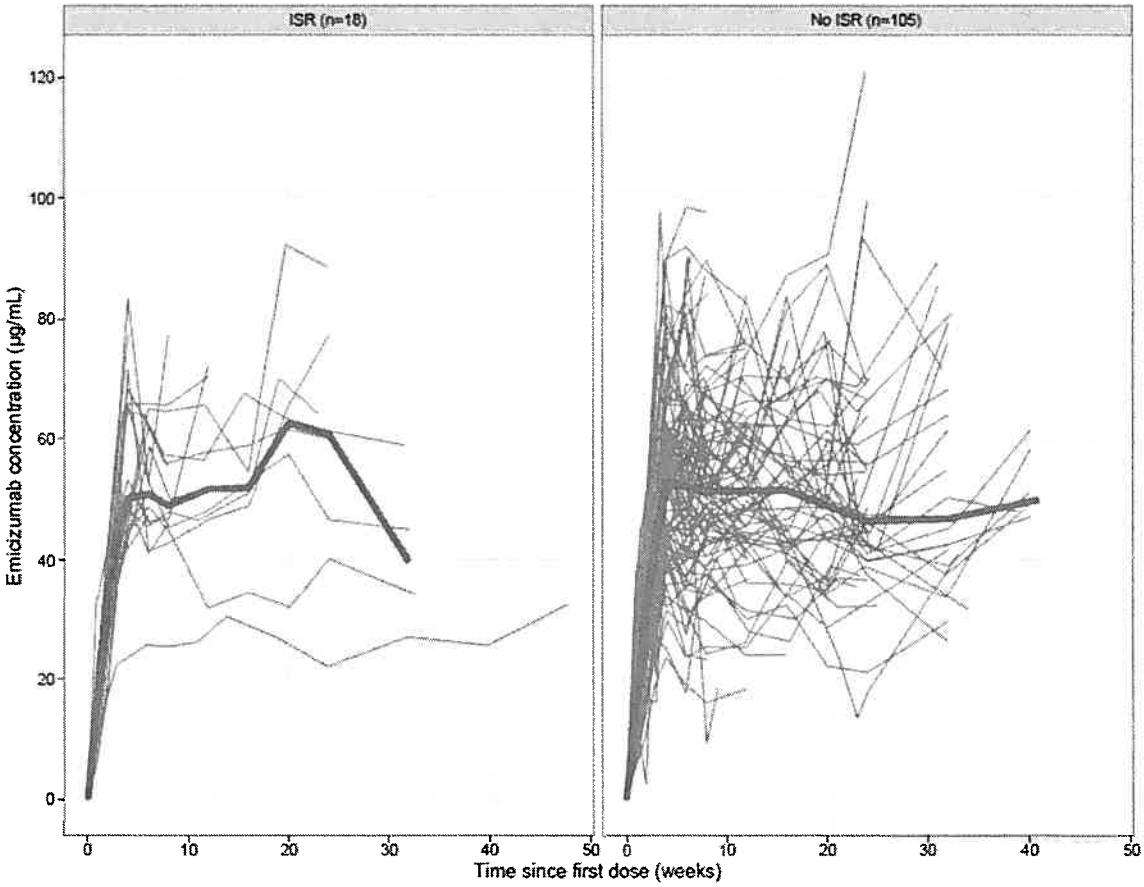
2.7.2.3.8.3 解析結果

(1) 注射部位反応

注射部位反応は計18例（BH29884試験が15例，BH29992試験が3例）で発現した。

注射部位反応の発現例と非発現例の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較を図 2.7.2.3.8.3-1に示す。発現例と非発現例で血漿中エミシズマブ濃度推移に明確な違いは認められなかったことから，エミシズマブの曝露量は注射部位反応の発現に関連しないと考えられた。

図 2.7.2.3.8.3-1 注射部位反応の発現例と非発現例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)



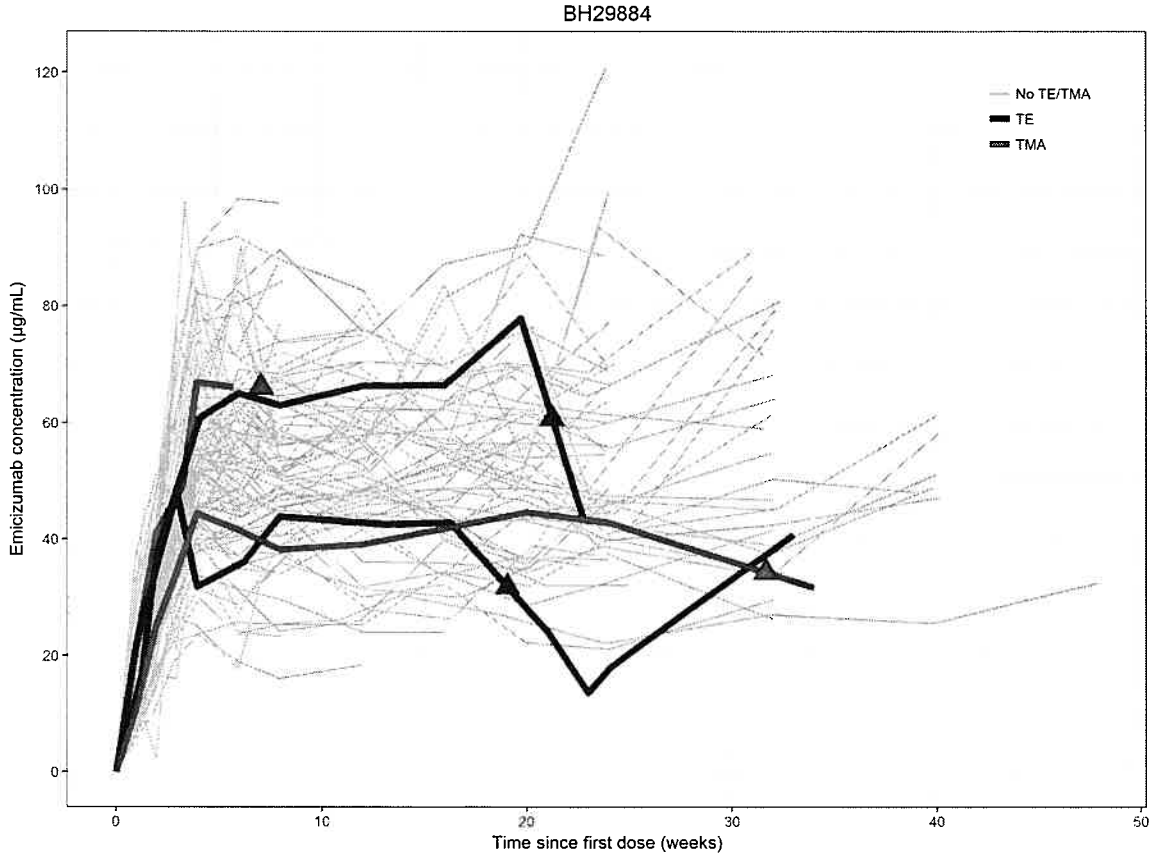
ISR = 注射部位反応。
細線は血漿中エミシズマブ濃度の個別値推移，太線は血漿中エミシズマブ濃度の中央値推移を示す。
[5.3.3.5-1 Figure 29を再掲]

(2) 血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症

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。これらの患者では，出血時止血療法として aPCC の投与を受けていた。BH29992試験ではいずれの事象も発現しなかった。

BH29884試験における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の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較を図 2.7.2.3.8.3-2に示す。発現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。

図 2.7.2.3.8.3-2 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の血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（BH29884試験）

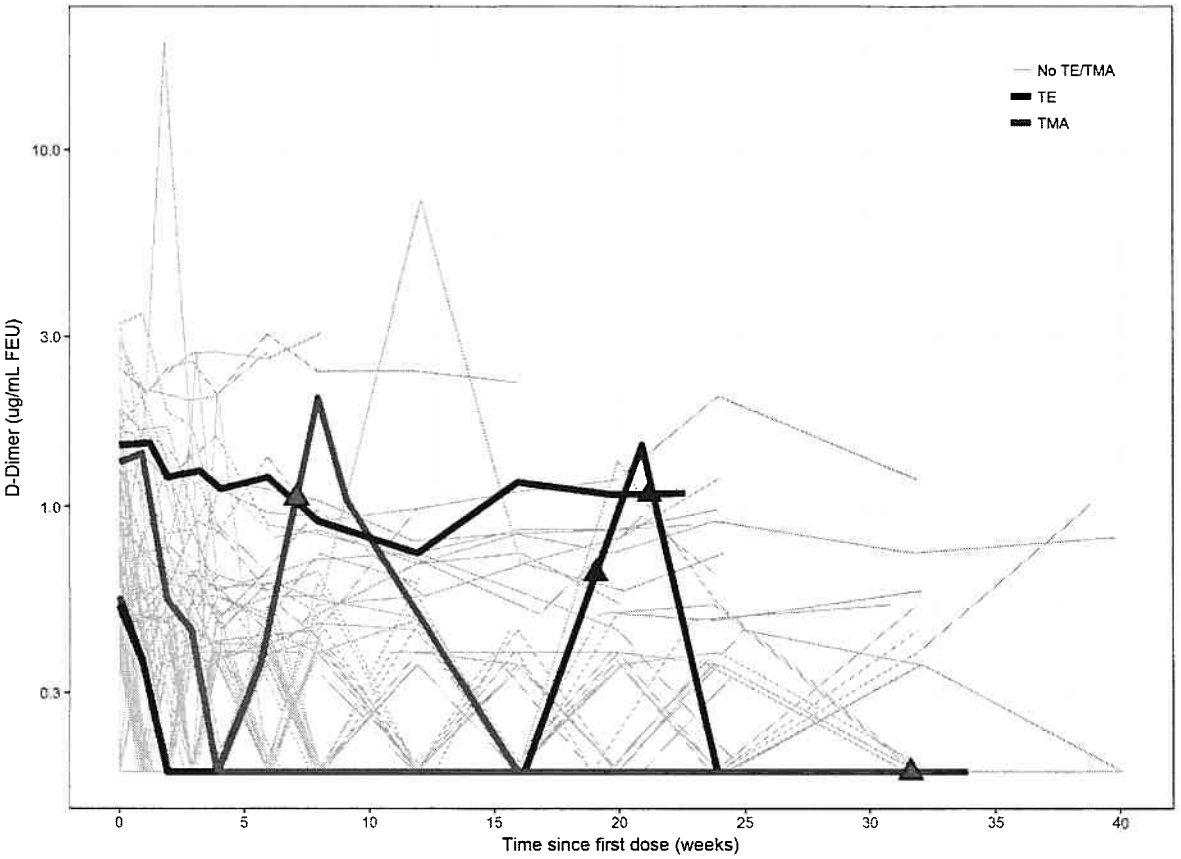


TE = 血栓塞栓性事象；TMA = 血栓性微小血管症。
細線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の非発現例の血漿中エミシズマブ濃度の個別値推移，太線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現例の血漿中エミシズマブ濃度の個別値推移，三角印は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現時期を示す。

[5.3.3.5-1 Figure 30を再掲]

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の D-ダイマー及び F1+2濃度推移の比較を，それぞれ図 2.7.2.3.8.3-3及び図 2.7.2.3.8.3-4に示す。発現例と非発現例で 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ことから，本剤投与開始後の D-ダイマー及び F1+2濃度推移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。

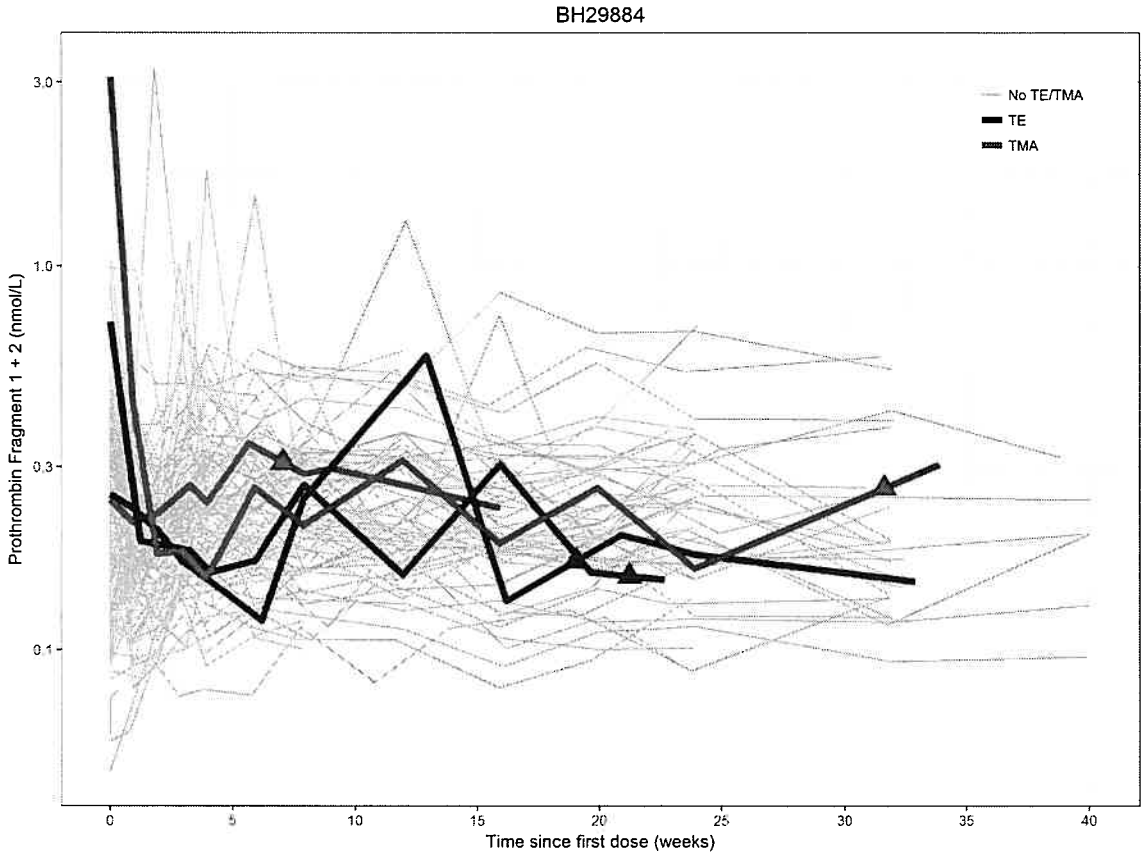
図 2.7.2.3.8.3-3 血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現例と非発現例の D-ダイマー濃度推移の比較（BH29884試験）



FEU＝ フィブリノゲン換算量；TE＝ 血栓塞栓性事象；TMA＝ 血栓性微小血管症。
細線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の非発現例の D-ダイマー濃度の個別値推移，太線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現例の D-ダイマー濃度の個別値推移，三角印は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現時期を示す。

[5.3.3.5-1 Figure 31を再掲]

図 2.7.2.3.8.3-4 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の F1+2濃度推移の比較（BH29884試験）



TE＝ 血栓塞栓性事象；TMA＝ 血栓性微小血管症。
細線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の非発現例の F1+2濃度の個別値推移，太線は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現例の F1+2濃度の個別値推移，三角印は血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現時期を示す。

[5.3.3.5-1 Figure 32を再掲]

データカットオフ時点以降に血栓性微小血管症を発現した1例は，図 2.7.2.3.8.3-2～図 2.7.2.3.8.3-4で発現例として示されていない。当該患者では本剤投与開始238日目に重篤な直腸出血が発現し，それに対する出血時止血療法として aPCC の投与を受けていた際に血栓性微小血管症が発現した。直腸出血を発現するまでの1.5 mg/kg/週投与時の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値は，33.7～48.9 μg/mL であった。当該患者は投与開始246日目に直腸出血により死亡に至った。詳細については2.7.4.2.1.6.3に記載した。

2.7.2.3.9 免疫原性

2.7.2.3.9.1 主な知見の要約

- 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。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。
- 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。

2.7.2.3.9.2 抗エミシズマブ抗体

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験，BH29884試験，並びに BH29992試験において本剤の投与を受けた血友病 A 患者計141例のうち，4例（2.8%）が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，本剤の投与を受けた18例のうち，4例が0.3又は1 mg/kg/週投与時（投与中止後を含む）に抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。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。3 mg/kg/週投与時に陽性と判定された患者はいなかった（2.7.2.2.2.3.3参照）。

BH29884試験及び BH29992試験では，いずれの患者においても，本剤投与期間中（1.5 mg/kg/週投与時）に抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された検体はなかった（2.7.2.2.2.4.3及び2.7.2.2.2.5.3参照）。

2.7.2.3.9.3 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）。

2.7.2.3.10 推奨用法・用量の設定根拠

「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・効果とした本剤の推奨用法・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。以下にその概要を示す（詳細は5.3.5.3-2を参照）。

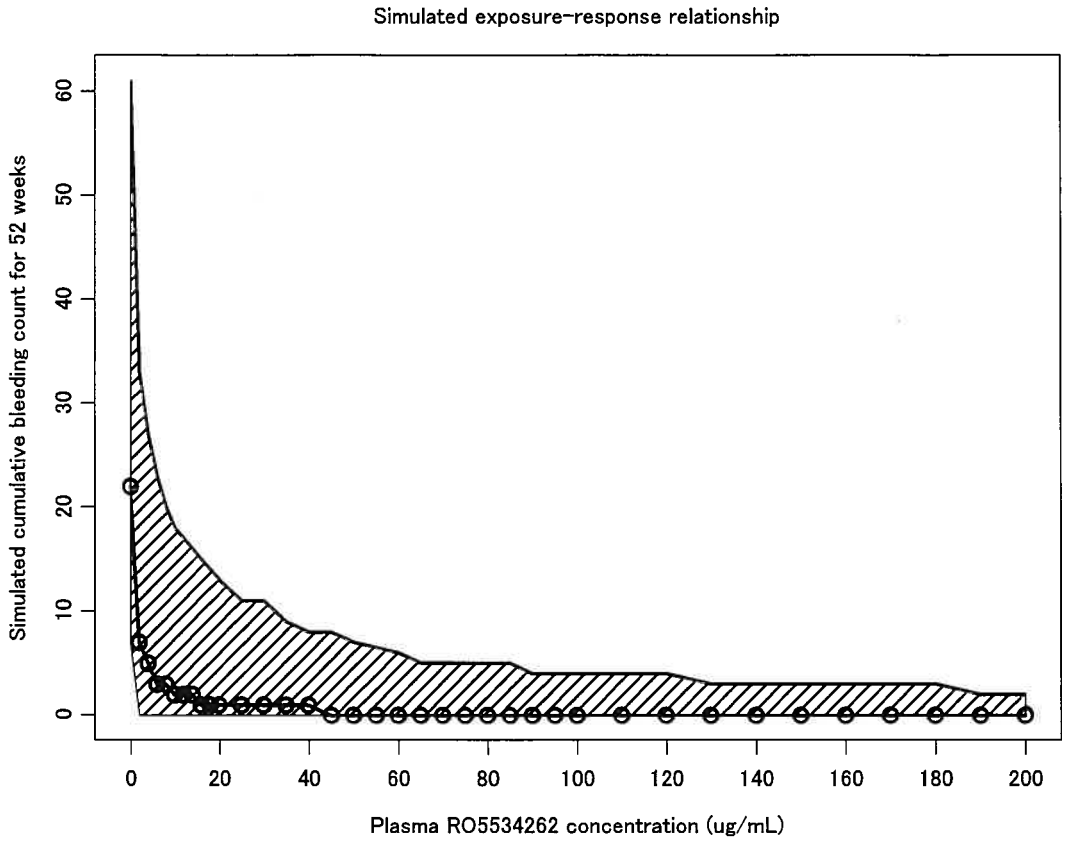
1) 成人/青年患者の用法・用量

本剤0.01，0.1，0.3又は1 mg/kgの単回皮下投与を受けた日本人の健康成人男性24例，本剤0.1，0.3又は1 mg/kgの単回皮下投与を受けた白人の健康成人男性18例，及び本剤0.3，1又は3 mg/kgの週1回反復皮下投与を受けた12歳以上の日本人の血友病A患者18例から得られた血漿中エミシズマブ濃度データを用いて，母集団薬物動態モデルを構築した。また，当該患者18例から得られた治療を要した出血の発現状況のデータを用いて，曝露量-反応関係に関するrepeated time-to-event（RTTE）モデルを構築した。

構築したRTTEモデルを用いて曝露量-反応関係をシミュレーションした結果，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（図 2.7.2.3.10-1）。構築した母集団薬物動態モデルを用いて成人/青年患者における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションした結果，本剤を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，$C_{trough,ss}$の中央値が45 μg/mL以上に達すると予測された。また，ACE001JP試験及びACE002JP試験を通じて検討された最高用量である3 mg/kg/週を超えない用量範囲内で，本剤投与開始後のトラフ値の中央値を可及的速やかに45 μg/mL以上に到達させるために，負荷投与として本剤を3 mg/kgの用量で週1回4週間反復皮下投与することとした（図 2.7.2.3.10-2）。

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。

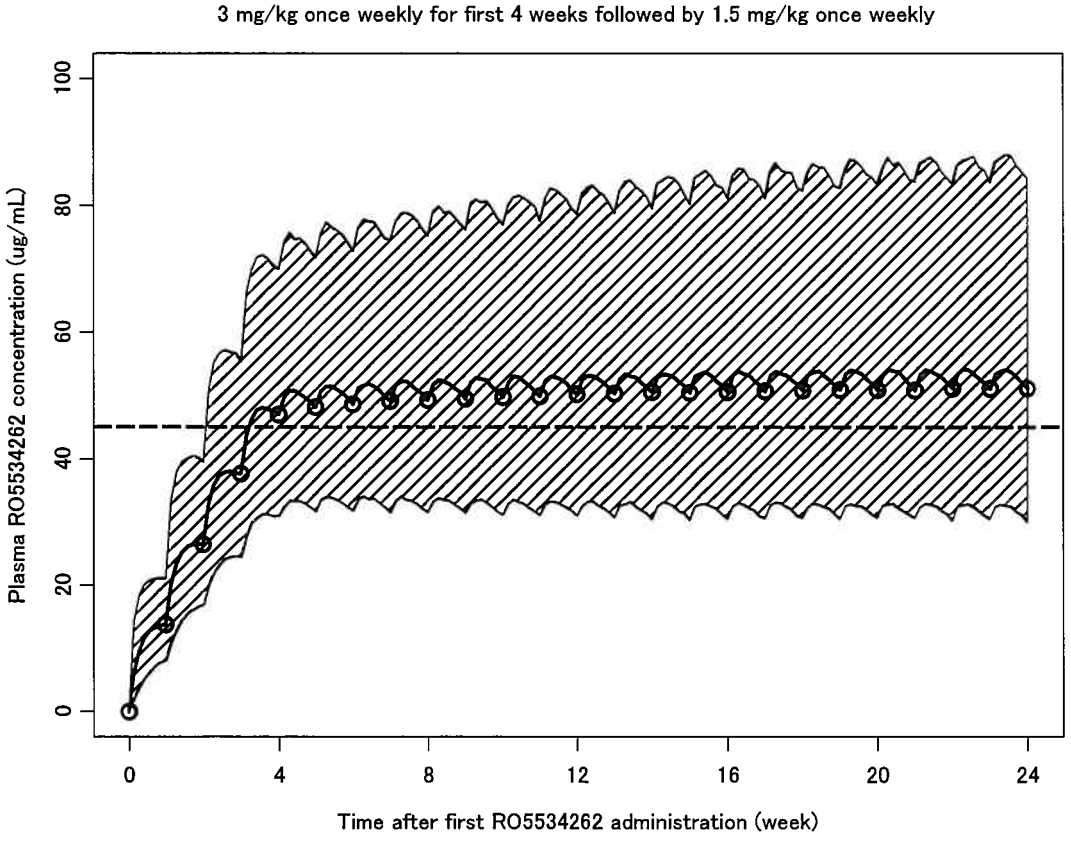
図 2.7.2.3.10-1 治療を要する出血に基づく年間出血率と血漿中エミシズマブ濃度の関係のシミュレーション



RO5534262 = エミシズマブ。
丸印及び実線は中央値，網掛け範囲は5及び95パーセンタイル範囲を示す。

[5.3.5.3-2 Figure 9-4を再掲]

図 2.7.2.3.10-2 成人/青年患者における血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーション



RO5534262 = エミシズマブ。
丸印及び実線はトラフ値をプロットした中央値推移，網掛け範囲は5及び95パーセンタイル範囲，破線は45 μg/mL を示す。

[5.3.5.3-2 Figure 9-5を再掲]

2) 小児患者の用法・用量

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[10]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。

年齢が体重を介在してクリアランスに影響を与えると仮定した場合，目標有効濃度を達成するために必要な維持用量は，1歳以上12歳未満では2.25 mg/kg/週，1歳未満では3 mg/kg/週であると予測された（5.3.5.3-2 Figure 9-7～Figure 9-9）。一方，体重の効果に加えて，年齢依存的なクリアランスの成熟が伴うことも仮定した場合，目標有効濃度を達成するために必要な維持用量は，1歳以上12歳未満では成人/青年と同様に1.5 mg/kg/週，1歳未満では2.25 mg/kg/週であると予測された（5.3.5.3-2 Figure 9-10～Figure 9-12）。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，試験実施中の増量及び用量調整を可能にするデザインとした。

(3) 第 III 相臨床試験での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。

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）。BH29992試験では，年齢及び体重は血漿中エミシズマブ濃度推移に影響を与えなかった（2.7.2.2.2.5.1参照）。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。事前に予測されていたように，およそ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は50%以上の患者でゼロになることが確認された（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。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 主な知見の要約

- 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。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。
- 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。
- 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。

2.7.2.4.2 QT/QTc 間隔に対する影響

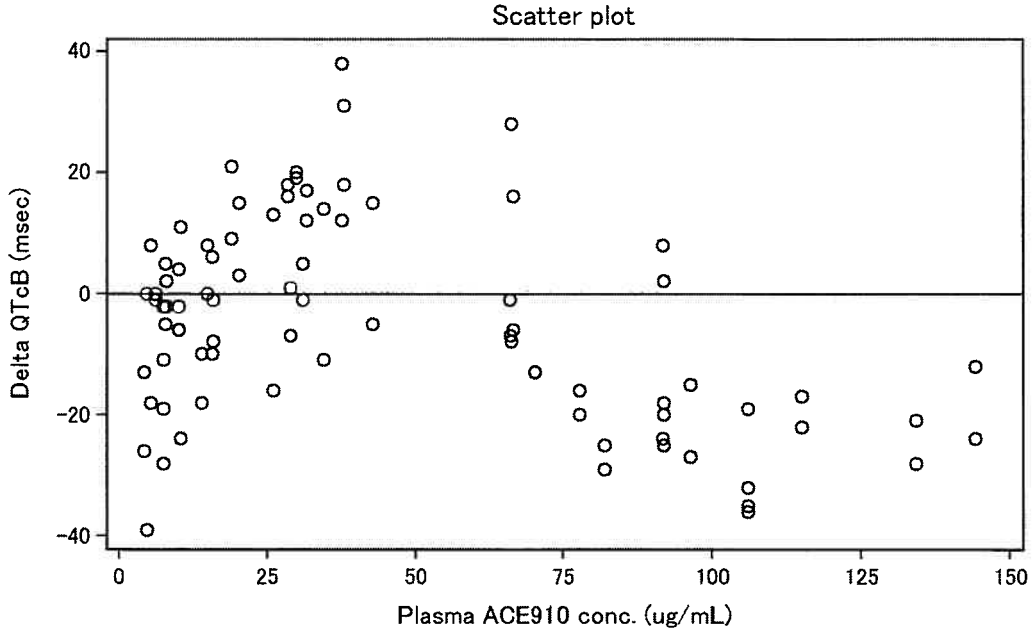
本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブによる QT/QTc 間隔への影響を評価するための thorough QT/QTc 試験は実施していない。エミシズマブの分子量は約148 kDa と大きいことから，ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル（hERG）には作用しないと考えられる。非臨床毒性試験では，心電図検査においてエミシズマブの影響と考えられる毒性は認められていない（2.6.6.3.1～2.6.6.3.4参照）。また，エミシズマブが作用機序を模倣している FVIII は，非血友病 A 状態では正常なレベルで血中に存在する内因性物質であり，FVIII 製剤による QT/QTc 間隔への影響は報告されていない[11),12)]。

血友病 A 患者を対象とした ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，デジタル心電計を用いてエミシズマブによる QT/QTc 間隔への影響を検討した。本剤投与開始前日に心電図検査を実施した時刻（午前及び午後に1時点ずつ）に合わせて，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時点以降を含む投与開始後にも検査を行い，投与開始前後の QTcB 及び QTcF，並びにそれらの投与開始前日値（time-matched baseline）からの変化量（以降，それぞれ ΔQTcB 及び ΔQTcF）を検討した。その結果，本剤投与開始後に QTcB 又は QTcF が500ミリ秒を上回った患者，及び ΔQTcB 又は ΔQTcF が60ミリ秒を上回った患者はいなかった。30ミリ秒を上回る ΔQTcB が1 mg/kg/週群の1例で認められたが，0.3及び3 mg/kg/週群では認められなかったことから，用量依存性はないと考えられた（5.3.3.2-1 Table 12.5.2.1-1～Table 12.5.2.1-6）。

また，ΔQTcB 及び ΔQTcF とそれらの検査実施日における血漿中エミシズマブ濃度の関係を検討した。その結果，本検討に含まれた血漿中エミシズマブ濃度の最大値である144 μg/mL までの血漿中エミシズマブ濃度範囲内において，血漿中エミシズマブ濃度に依存した ΔQTcB 及び ΔQTcF の延長は認められなかった（図 2.7.2.4.2-1及び図 2.7.2.4.2-2）。線形混合効果モデルによって推定された ΔQTcB 及び ΔQTcF に対する血漿中エミシズマブ濃度の勾配の点推定値（95%信頼区間）は，それぞれ–0.145（–0.257～–0.034）及び–0.061（–0.137～0.015）であった。3 mg/kg/週群におけるエミシズマブの $C_{trough,ss}$（平均値 ± 標準偏差）は120 ± 26.8 μg/mL であり（2.7.2.2.2.3.1参照），本剤を週1回反復皮下投与した際の定常状態におけるエミシズマブのピーク/トラフ比は1.07 ± 0.0348と小さい（2.7.2.3.4.3参照）ことから，144 μg/mL までの血漿中エミシズマブ濃度範囲内において実施された本検討の結果は，本剤の開発プログラムを通じて検討された最高用量である3 mg/kg/週投与時の QT/QTc 間隔への影響の評価をカバーしたものであると考えられた。

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。

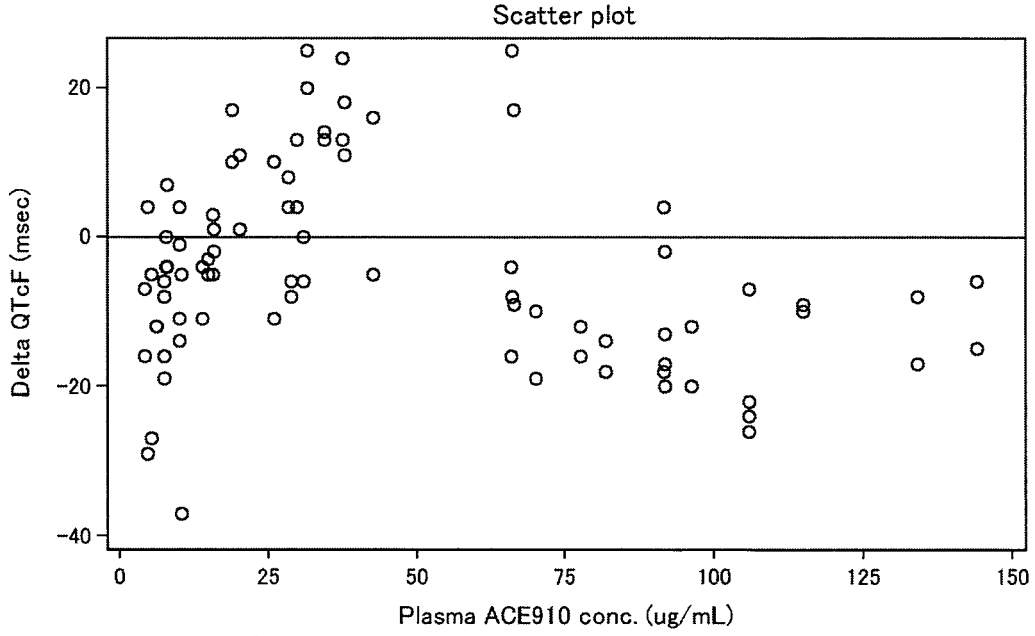
図 2.7.2.4.2-1 反復皮下投与時の ΔQTcB と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



ACE910＝ エミシズマブ；msec＝ ミリ秒；QTcB＝Bazett の補正式による補正 QT 間隔。

[5.3.3.2-1 Figure 12.5.2.2-1を改変]

図 2.7.2.4.2-2 反復皮下投与時の ΔQTcF と血漿中エミシズマブ濃度の関係（ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験）



ACE910＝ エミシズマブ；msec＝ ミリ秒；QTcF＝Fridericia の補正式による補正 QT 間隔。

[5.3.3.2-1 Figure 12.5.2.2-2を改変]

2.7.2.4.3 薬物相互作用

本剤の開発プログラムにおいて，エミシズマブが関与する薬物相互作用を評価するための臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.4.3.1 薬物動態学的薬物相互作用

IgG 抗体の消失経路は低分子薬剤と異なるため，エミシズマブがシトクロム P450等の薬物代謝酵素を介して他の薬剤と相互作用を起こすことはないと考えられる。また，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インターロイキン-2（IL-2），インターフェロン-γ（IFN-γ），腫瘍壊死因子-α（TNF-α），インターロイキン-6（IL-6）及びインターロイキン-8（IL-8）濃度に明確な変化が認められなかった（5.3.3.2-1 Figure 15.3.4-2）ことから，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いと考えられた。以上より，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。

2.7.2.4.3.2 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2.7.2.3.6.6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，遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（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[4)]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。

2.7.2.5 参考文献

1) Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual. 2nd ed. Montréal: World Federation of Hemophilia; 2010.
2) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J 2014;16:658-73.
3) 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.
4) 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）.
5) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993;10:1093-5.
6) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:633-59.
7) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.
8) 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.
9) 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.
10) 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.
11) 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）.
12) 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）.

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）

2.7.3 臨床的有効性

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
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
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
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels	−
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
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 開発プログラムの概観 6
2.7.3.1.2 試験デザインと試験方法 11
2.7.3.1.2.1 有効性評価に用いた試験のデザインの主な特徴 11
2.7.3.1.2.1.1 第 III 相臨床試験（BH29884 試験）の試験デザイン 11
2.7.3.1.2.1.2 第 III 相臨床試験（BH29992 試験）の試験デザイン 12
2.7.3.1.2.1.3 第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）及び第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）の試験デザイン 12
2.7.3.1.2.1.4 非介入試験（BH29768 試験）の試験デザイン 12
2.7.3.1.2.2 各試験の対象集団 12
2.7.3.1.2.3 各試験の本剤の用法・用量 15
2.7.3.1.2.4 出血データの収集方法と出血に関連する有効性評価項目の定義 15
2.7.3.1.2.4.1 BH29884 試験，BH29992 試験及び BH29768 試験 15
2.7.3.1.2.4.2 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 16
2.7.3.1.2.5 HRQoL 及び健康状態 17
2.7.3.1.2.5.1 BH29884 試験 17
2.7.3.1.2.5.2 BH29992 試験 17
2.7.3.1.2.5.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 17
2.7.3.1.2.6 解析手法とデータの表示方法 17
2.7.3.1.2.6.1 BH29884 試験及び BH29992 試験 17
2.7.3.1.2.6.2 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験 19
2.7.3.1.2.6.3 BH29768 試験 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 第 III 相臨床試験（BH29884 試験） 20
2.7.3.2.1.1 試験対象集団 20
2.7.3.2.1.2 有効性 21
2.7.3.2.1.2.1 出血率 21
2.7.3.2.1.2.2 HRQoL 及び健康状態 24
2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験（BH29992 試験） 25
2.7.3.2.2.1 試験対象集団 25
2.7.3.2.2.2 有効性 26
2.7.3.2.3 第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）及び第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験） 26
2.7.3.2.3.1 試験対象集団 26

2.7.3.2.3.2 有効性 27
2.7.3.2.4 非介入試験（BH29768 試験） 27
2.7.3.2.4.1 コホート A（12 歳以上の FVIII インヒビター保有患者）の結果 27
2.7.3.2.4.2 コホート B（12 歳未満の FVIII インヒビター保有患者）の結果 28
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.3.3.1 試験対象集団 28
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 28
2.7.3.3.1.2 治療の早期中止例 29
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性，ベースラインの特性及び血友病の病歴 29
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 35
2.7.3.3.2.1 年間出血率の試験間比較 35
2.7.3.3.2.2 年間出血率の日本人と全体集団での比較 38
2.7.3.3.2.3 HRQoL データの試験間比較 38
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 38
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 40
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 41
2.7.3.6 参考文献 41
2.7.3.7 付録 43

表の一覧

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要 7
表 2.7.3.1.2.2-1 各試験の主な適格基準 14
表 2.7.3.1.2.6.1-1 BH29884試験及び BH29992試験の有効性評価項目 18
表 2.7.3.2.1.2.1-1 BH29884試験の年間出血率の要約（A 群と $B_{control}$ 群の比較） 22
表 2.7.3.2.1.2.1-2 BH29884試験の患者内比較による年間出血率の要約（A 群） 23
表 2.7.3.2.1.2.1-3 BH29884試験の患者内比較による年間出血率の要約（C 群） 24
表 2.7.3.2.1.2.2-1 BH29884試験の HRQoL 及び健康状態の要約（A 群と $B_{control}$ 群の比較） 25
表 2.7.3.2.2.2-1 BH29992試験の出血データの要約（中間集計） 26
表 2.7.3.2.3.2-1 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の治療を要した出血の年間出血率の要約 27
表 2.7.3.3.1.3-1 人口統計学的特性及びベースラインの特性 30
表 2.7.3.3.1.3-2 血友病の病歴 33
表 2.7.3.3.2.1-1 年間出血率の試験間の比較 36
表 2.7.3.7-1 BH29884試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性（日本人） 43
表 2.7.3.7-2 BH29884試験の治療を要した出血の年間出血率の要約（A 群と $B_{control}$ 群の比較，日本人） 46
表 2.7.3.7-3 BH29884試験の年間出血率の要約（日本人） 47
表 2.7.3.7-4 BH29884試験の登録前24週間での出血（日本人） 48

図の一覧

図 2.7.3.3.3-1 BH29884試験における治療を要した出血の年間出血率の部分集団解析（A 群と $B_{control}$ 群の比較） 39

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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薬剤である。

エミシズマブは FVIII インヒビター保有及び非保有の血友病 A の治療薬として開発されている。本「2.7.3 臨床的有効性」では，効能・効果を「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」とし，インヒビターを保有する成人又は小児の血友病 A 患者に対する治療薬として本剤の製造販売承認申請を行うため，本剤の定期投与の有効性プロファイルを示した。

2.7.3.1.1 開発プログラムの概観

本剤の臨床開発は，中外製薬株式会社と F. ホフマン・ラ・ロシュ社と共同で進めている。

本剤の有効性は，12歳以上の FVIII 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，これら試験の成績に基づいて評価した。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。本「2.7.3 臨床的有効性」では，解析帳票に「ACE002JP」と表示されている場合は，ACE001JP 試験 Part C と ACE002JP 試験の両試験を通しての成績を示した。本開発プログラムには非介入試験（BH29768試験）も含まれ，本試験の成績は参考資料とした。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，BH29768試験の成績は，BH29884試験及び BH29992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。臨床的有効性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1.1-1に示した。

本申請のデータカットオフ日は，BH29884試験では2016年10月25日，BH29992試験では2016年10月28日，ACE002JP 試験では2016年9月30日とした。本申請の有効性データには，BH29884試験の成人/青年患者109例，BH29992試験の小児患者19例（12歳未満19例，12歳の1例は有効性の解析から除外），ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の成人/青年患者18例が含まれている。BH29992試験では，はじめに2歳以上の患者を登録したため，本申請における解析には2歳未満のデータは含まれていない（2.7.3.1.2.1.2参照）。

表 2.7.3.1.1-1　本剤の有効性評価に用いた試験の概要

第 III 相臨床試験			
試験番号：BH29884，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.1-1 試験デザイン：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，ランダム化，多施設共同，非盲検試験，別途2つの投与群有 日本を含む国際共同試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
12歳以上の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者 A 群，B 群: 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）に割り付ける。 C 群: 試験前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者に割付けを実施せずに本剤を定期投与する。 D 群: 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おり，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に割付けを実施せずに本剤を定期投与する。	A 群，C 群，D 群（本剤定期投与例） 負荷用量: 3 mg/kg/週で4週間皮下投与 維持用量: 1.5 mg/kg/週で皮下投与 [a)] $B_{control}$ 群の患者は少なくとも24週の本剤定期投与非実施（バイパス製剤による出血時止血療法のみ）の期間を終了後に上記と同じ用法・用量の本剤定期投与（B_{emi} 群）に切り替えられる。	• 主要 凝固因子製剤による治療を要した出血における年間出血率の A 群と $B_{control}$ 群の比較 • 副次 下記項目の A 群と $B_{control}$ 群の比較 全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血），治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血，治療を要した標的関節出血の年間出血率，HRQoL（Haem-A-QoL，Haemo-QoL-SF），健康状態（EQ-5D-5L） A 群と C 群での BH29768試験のデータを用いた治療を要した出血及び全出血の本剤投与前後での患者内比較 • その他 安全性，薬物動態	カットオフ日: 2016年10月25日 登録: 109例 A 群: 35例 B 群: 18例 C 群: 49例 D 群: 7例 観察期間の中央値（範囲，例数） 有効性：24.1週（0.1～48.9，104例） 安全性：24.0週（3.0～47.9，103例）
試験番号：BH29992，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.2-1 試験デザイン：12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）の FVIII インヒビター保有血友病 A 小児患者を対象とした，単群，多施設共同試験 日本を含む国際共同試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
12歳未満（又は体重が40 kg 未満の12～17歳）の FVIII インヒビター保有血友病 A 小児患者	負荷用量: 3 mg/kg/週で4週間皮下投与 維持用量: 1.5 mg/kg/週で皮下投与 [b)]	有効性［凝固因子製剤による治療を要した出血，全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血），治療を要した特発性出血，治療を要した関節出血，治療を要した標的関節出血の年間出血率，HRQoL，介護者の負担面］，安全性，薬物動態（正式な仮説検定は実施せず）	中間集計 カットオフ日: 2016年10月28日 登録: 20例 2歳以上12歳未満: 19例 40 kg 未満の12～17歳: 1例 観察期間の中央値（範囲，例数） 有効性：12.0週（7.0～14.0，19例） 安全性：12.1週（7.1～14.1，20例）

第 I 相臨床試験			
試験番号：ACE001JP，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：完了（2015年4月），資料番号：5.3.3.1-1 試験デザイン：Part A 及び Part B：健康成人を対象とした，プラセボ対照，ランダム化，二重盲検，個体間用量漸増単回皮下投与試験 Part C：FVIII インヒビター保有/非保有の血友病 A 患者を対象とした，非盲検，個体間用量漸増反復皮下投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	例数，観察期間
Part A 及び Part B: 20歳以上45歳未満の日本人（Part A）及び白人（Part B）の健康成人男性 3:1の比で本剤とプラセボを単回投与 Part C: 本剤の用量を漸増する3つの群に登録された12歳以上60歳未満の日本人血友病 A 患者	Part A: 単回投与: 0.001，0.01，0.1，0.3，1 mg/kg 又はプラセボ Part B: 単回投与: 0.1，0.3，1 mg/kg 又はプラセボ Part C: 12週の投与期間 C-1: 負荷用量1 mg/kg に引き続き0.3 mg/kg/週 C-2: 負荷用量3 mg/kg に引き続き1 mg/kg/週 C-3: 3 mg/kg/週 いずれも皮下投与	日本人及び白人の健康成人男性並びに日本人血友病 A 患者における本剤の皮下投与の忍容性，安全性，薬物動態，薬力学的反応の評価に加え，以下を評価 Part A 及び Part B: 本剤の薬物動態及び薬力学的反応の人種間差（日本人及び白人の健康成人男性）の評価 Part C: 本剤の用量と出血回数の関係の評価	Part A: 40例，Part B: 24例 Part C: 18例（各群6例） Part C の投与期間の中央値（範囲） 12週（4～12）

第 I/II 相臨床試験			
試験番号：ACE002JP，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.3.2-1 試験デザイン：ACE001JP 試験 Part C（C-1，C-2，C-3）からの非盲検継続投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
ACE001JP 試験 Part C から継続する日本人血友病 A 患者	下記3つの維持用量 0.3 mg/kg/週 1 mg/kg/週 3 mg/kg/週 個体内での増量可[c)] いずれも皮下投与	ACE001JP 試験に参加した血友病 A 患者に本剤を長期投与した際の安全性及び探索的な出血抑制効果の評価	中間集計 カットオフ日：2016年9月30日 （ACE001JP 試験 Part C のデータを含む） ACE001JP 試験 Part C の18例の内16例が ACE002JP 試験に移行 投与期間の中央値（範囲） 0.3 mg/kg/週 174.3週（172.4～177.3） 1 mg/kg/週 148.9週（4.1～156.3） 3 mg/kg/週 125.7週（12.1～130.6）

非介入試験			
試験番号：BH29768，資料の位置づけ：参考資料，実施状況：実施中，資料番号：5.3.5.4-1 試験デザイン：FVIII インヒビター保有/非保有の血友病 A 患者を対象とした，多施設共同非介入試験 日本を含む国際共同試験			
対象集団	用法・用量	目的	カットオフ日，例数，観察期間
コホート A: 12歳以上の FVIII インヒビター保有患者 コホート B: 12歳未満の FVIII インヒビター保有患者 コホート C: 12歳以上の FVIII インヒビター非保有患者	日常診療下での治療及びその投与期間は各国の治療法及び適応に則った医師の判断に従った。	FVIII インヒビター保有血友病 A 患者における日常診療下での出血回数及び出血の種類を把握し，一定期間での出血回数を推定する。 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者における治療（バイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注）を把握する。 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者における日常診療下での HRQoL（毎月）及び健康状態（毎月及び出血時）の情報を収集する。 FVIII インヒビター保有血友病 A 患者における日常診療下での有害事象の情報を収集する。	コホート A 及び B の中間集計 カットオフ日: 2016年9月2日 コホート A: 103例 コホート B: 24例 観察期間の中央値（範囲） コホート A 有効性：26.0週（4.1～52.4） コホート B 有効性：14.9週（5.3～22.1）

a) 本剤の定期投与を24週間以上受けた後に，治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たし，Medical monitor の承認が得られた場合，3 mg/kg/週へ増量することを可能とした。

b) 本剤の定期投与を12週間以上受けた後に，治験実施計画書に定める効果不十分の基準を満たし，Medical monitor の承認が得られた場合，2.25 mg/kg/週に増量し，その後も効果が不十分な場合は更に3 mg/kg/週に増量することを可能とした。

c) C-1及び C-2の患者は，同一用量を少なくとも12週間連続投与し，その期間中の臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応，血清中サイトカイン濃度，及び出血回数を効果安全性評価委員が評価し，それぞれ1又は3 mg/kg/週へ増量することを可能とした。同様に，C-1の患者で1 mg/kg/週に増量した患者が更に3 mg/kg/週へ増量する場合も，同じ評価方法により増量の可否を判断した。

2.7.3.1.2 試験デザインと試験方法

2.7.3.1.2.1 有効性評価に用いた試験のデザインの主な特徴

BH29884試験，BH29992試験，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験は試験デザインが異なることから，それらの有効性データは，ACE001JP 試験 Part C 及びその継続投与試験である ACE002JP 試験を一連の試験として統合して示す以外は統合せず，試験ごとに集計結果を示した。

2つの第 III 相臨床試験（BH29884試験及び BH29992試験）では，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 FVIII インヒビター保有の血友病 A 患者を対象に本剤の定期投与の有効性，安全性及び薬物動態を評価した。BH29884試験では成人又は青年の患者（12歳以上）を，BH29992試験では小児（12歳未満，又は体重が40 kg 未満の12～17歳）を対象とした。BH29884試験はランダム化非盲検多施設共同試験であり，ランダムに割り付けた群の他に2つの投与群を追加した。BH29992試験は多施設共同単群試験とした。BH29884試験と BH29992試験は試験デザイン（ランダム化比較試験 vs 単群試験）や対象集団（成人/青年 vs 小児）が異なるが，適格基準，用法・用量，有効性の評価方法などの試験の特徴は類似しているため，有効性の結果を成人/青年と小児で比較できる。BH29884試験及び BH29992試験のデザインをそれぞれ2.7.3.1.2.1.1及び2.7.3.1.2.1.2に示した。

ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験と第 III 相臨床試験の試験デザインには以下の相違点がある。インヒビター保有患者を対象とした第 III 相臨床試験と異なり，日本人を対象とした ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験ではインヒビター保有/非保有の患者を対象とした。また，本剤の用法・用量も異なり，個体間用量漸増の試験デザインを採用した。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の主要目的は本剤の安全性，薬物動態及び薬力学的反応としたため，出血率は探索的に評価し，出血の定義，出血データの収集方法や解析方法が第 III 相臨床試験と異なる。しかしながら，ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験により，第 III 相臨床試験での出血に関する結果の頑健性を評価でき，更に本剤をより長期間投与した際のデータが得られる。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の試験デザインを2.7.3.1.2.1.3に示した。

BH29768試験は日常診療下での血友病 A 患者における情報を前向きに収集するための非介入試験である。本試験から，BH29884試験及び BH29992試験の適格基準に合致した患者をそれぞれの試験に登録できることとした。BH29768試験では，2つの第 III 相臨床試験と同じ方法で出血データを収集，評価した（2.7.3.1.2.4参照）。そのため，本試験のデータは，患者内比較のための投与前の対照データとして利用できる。BH29768試験の試験デザインを2.7.3.1.2.1.4に示した。

2.7.3.1.2.1.1 第 III 相臨床試験（BH29884試験）の試験デザイン

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。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。

2.7.3.1.2.1.2 第 III 相臨床試験（BH29992試験）の試験デザイン

BH29992試験は単群，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。以下に示すように2歳以上の患者をはじめに登録した。

はじめの4週間は負荷用量として3 mg/kg を週1回皮下投与し，続いて維持用量として1.5 mg/kg/週で皮下投与し，52週間の投与後も本剤のベネフィットが得られている患者は本試験又は将来別途行われる継続投与試験にて，投与を継続できることとした。本剤の投与を12週間以上受けた後に，効果不十分であった場合は2.25 mg/kg/週に増量し，その後も効果が不十分な場合は更に3 mg/kg/週に増量できることとした。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することとし，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。

2.7.3.1.2.1.3 第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）及び第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）の試験デザイン

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 FVIII 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。

2.7.3.1.2.1.4 非介入試験（BH29768試験）の試験デザイン

BH29768試験は，日常診療下での血友病 A 患者における出血データ，治療パターン，健康関連の生活の質（HRQoL），健康状態及び安全性の情報を前向きに収集する多施設共同試験である。血友病 A 患者を年齢及び FVIII インヒビター保有の有無により，3つのコホートに分けて合計約260例登録することとした。12歳以上のインヒビター保有患者はコホート A，12歳未満のインヒビター保有患者はコホート B，12歳以上のインヒビター非保有患者はコホート C に登録した。本試験完了後に BH29884試験（コホート A），BH29992試験（コホート B）及び実施中のインヒビター非保有の患者を対象とした BH30071試験（コホート C）の選択除外基準にて適格と判断された場合には，それぞれの試験へ優先的に登録できることとした。

2.7.3.1.2.2 各試験の対象集団

2つの第 III 相臨床試験並びに BH29768試験のコホート A 及びコホート B では，同様の基準

（表 2.7.3.1.2.2-1）で定義した FVIII インヒビター保有の血友病 A 患者を対象とした。なお，インヒビター非保有の患者を登録した BH29768試験のコホート C は，本申請での検討対象としなかった。

これらの3試験には，先天性血友病 A の診断を受け，重症度は問わず，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を受けていた患者を登録した。登録患者の年齢の違いにより，試験前の出血回数に関する選択基準が試験ごとに若干異なるが，高い医療上の必要性がある患者を登録した。BH29992試験では，データカットオフ時点で2歳未満の患者は登録されていなかった。免疫寛容導入療法を受けている又は計画している患者は第 III 相臨床試験から除外した。

ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，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。インヒビター保有の患者では，ACE001JP 試験 Part C の登録前6カ月間に6回以上の出血が認められたこと，インヒビター非保有の患者では，登録前に FVIII 製剤が150回以上投与され，登録前6カ月間は FVIII 製剤の定期補充療法を施行されたことを選択基準とした。免疫寛容導入療法を計画している患者は除外した。

表 2.7.3.1.2.2-1　各試験の主な適格基準

BH29884試験	BH29992試験	BH29768試験のコホートA及びB	ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験
先天性血友病 A の診断を受け，重症度は問わず，高力価の FVIII インヒビター（≥ 5 BU/mL）の保有歴の記録がある患者			FVIII インヒビター保有/非保有の重症先天性血友病 A 患者
少なくとも試験直前24週間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た記録のある患者	バイパス製剤による治療が必要な患者	コホートA及びB 少なくとも試験直前6カ月間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た記録のある患者	登録前6カ月間の出血と血液凝固因子製剤による治療の記録のある患者
・ バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者：少なくともスクリーニング前24週間に6回以上の出血 ・ バイパス製剤の定期輸注を受けていた患者：少なくともスクリーニング前24週間に2回以上の出血	・ 2歳以上の患者： – バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者：年間出血率が6以上（例，直近24週で3回の出血） – バイパス製剤の定期輸注を受けていた患者：止血管理が不十分な患者（例，定期輸注開始後に2回の出血，又は生命を脅かす1回の出血）又は中心静脈送達装置が医学的に実施不能又は安全ではないと医師により判断された患者 ・ 2歳未満の患者*： – 医師が高い医療上の必要性があると判断した患者	・ コホートA – バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者：直近6カ月に6回以上の出血 – バイパス製剤の定期輸注を受けていた患者：直近6カ月に2回以上の出血 ・ コホートB – 2歳以上12歳未満の患者：直近6カ月に4回以上の出血 – 2歳未満の患者：直近3カ月に2回以上の出血	・ FVIII インヒビター保有患者 – 登録前6カ月間に6回以上の出血 ・ FVIII インヒビター非保有患者 – 登録前に FVIII 製剤が150回以上投与され，登録前6カ月間は FVIII 製剤の定期補充療法を施行

*データカットオフ時点では，2歳未満の患者は登録されていなかった。

2.7.3.1.2.3 各試験の本剤の用法・用量

成人/青年を対象とした BH29884試験及び小児を対象とした BH29992試験では，同一の用法・用量を用いた。はじめの4週間は負荷用量として3 mg/kg を週1回皮下投与し，続いて維持用量として1.5 mg/kg/週で皮下投与した。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った。BH29884試験及び BH29992試験ではそれぞれ本剤を24及び12週間の投与後，両試験ともに効果が不十分な場合は増量可能とした。BH29884試験では3 mg/kg/週の維持用量に増量することとしたが，BH29992試験では2.25 mg/kg/週に増量し，その後も効果が不十分な場合は更に3 mg/kg/週に増量することとした。

ACE001JP 試験 Part C は，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。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。

2.7.3.1.2.4 出血データの収集方法と出血に関連する有効性評価項目の定義

2.7.3.1.2.4.1 BH29884試験，BH29992試験及び BH29768試験

(1) 出血データの収集方法

2つの第 III 相臨床試験及び BH29768試験では，治験依頼者が提供した携帯型電子デバイスを用い，同じ方法で出血データを収集した。

本デバイスを用いた出血及びその治療に関する質問表（BMQ）により出血データを収集した。BMQ は出血エピソード（原因，種別，部位，出血の開始日時，症状等）及び血友病に関連する治療を患者が報告する方法として，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，治験依頼者により開発された。なお，BH29992試験では，介護者が患者に代わって BMQ に記入するため，症状のデータは収集しなかった。第 III 相臨床試験で使用する前に，BMQ の内容の妥当性，理解度，及び本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。

第 III 相臨床試験では，患者又は介護者は，携帯型電子デバイスを用い，BMQ を少なくとも週1回報告し，そのデータは業務委託先のデータベースに直接送られた。医師と患者はともにデータをレビューし，明らかな不整合や欠測データについての治験依頼者からの問い合わせについて協議した。BH29768試験では，患者又は介護者は，出血の有無及びその治療について携帯型電子デバイスを用い，原則として毎日報告した。医師は報告内容の完全性と正確性を毎月電子的に確認することとした。医師が欠測や不正確なデータを特定した場合は，患者と協議し，修正した。

これらの3試験で BMQ を用いたが，BH29768試験では，旧バージョンの BMQ を使用した。第 III 相臨床試験で使われたバージョンでは，出血の種別や部位のデータの収集に関する修正や明確化がなされた。第 III 相臨床試験と BH29768試験で使われたバージョンの差は軽微なため，出血データの患者内比較は可能であった。

(2) 出血に関連する有効性評価項目と定義

2つの第 III 相臨床試験及び BH29768試験では，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[1)]を用いた。

1) 治療を要した出血

凝固因子製剤の投与に至った出血を「治療を要した出血」とした。出血の最初の徴候があってから最後の投薬の72時間後までを，同じ1回の出血とみなした。その間に同一部位での出血症状が再度認められるか，繰り返し注射が行われるかした場合でも，それらの間隔が72時間以下であれば1回の出血とみなした。出血治療のための注射で，前回の注射からの間隔が72時間を超えたものは，同じ部位の新規の出血に対する治療の第1回の注射とみなした（72時間ルール）。異なる部位の出血は，直近の注射からの間隔を問わず，独立した1回の出血とみなした。手技/手術に関連した出血は治療を要した出血に含めなかった。

2) 全出血
全出血は「治療を要した出血」及び「治療を必要としなかった出血」とした。

3) 治療を要した特発性出血（自然出血）
要因（明確な外傷，出血に先立つ激しい活動，酷使，又は手技/手術など）が明らかでない出血で，72時間ルールに従った治療を要した出血と定義した。

4) 治療を要した関節出血
関節の異常感覚に加え，ベースラインと比較し，以下のいずれかを併発すると伴に，72時間ルールに従った治療を要した出血と定義した。
- 関節部の皮膚の腫脹又は温感の増大
- 疼痛の増大
- 可動域の減少又は四肢の動作制限の進行

12歳未満の患者では，介護者が小児の関節出血の症状を質問票に記入するのは困難であると予想されたため，関節出血の症状に関するデータは収集しなかった。

5) 治療を要した標的関節出血（第 III 相臨床試験のみ）
標的関節出血は試験登録前24週間に3回以上の出血があった大関節（例：股関節，肘関節，手関節，肩関節，膝関節，足関節）での出血で，72時間ルールに従った治療を要した出血と定義した。標的関節は試験登録前に特定した。

2.7.3.1.2.4.2 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

(1) 出血データの収集方法
患者又は介護者は出血とその治療［出血開始日と終了日，出血の部位や種別（外傷性，非外傷性）及び使用した凝固因子製剤など］を紙の様式を用いて報告した。本剤の投与と使用した凝固因子製剤の詳細（目的，薬剤名，用量，回数，投与開始日及び終了日）を別の様式で記録した。医師は患者及び介護者とともにこれらの報告の妥当性を確認し，電子症例報告書（eCRF）に入力した。

(2) 出血に関連する有効性評価項目と定義
1つの出血が消失するまでに，同じ部位又は異なる部位で新たに出血が発生した場合は，1回の出血と見なした。
1) 治療を要した出血
凝固因子製剤により治療された出血
2) 治療を要した関節出血
凝固因子製剤により治療された関節での出血
3) 治療を要した標的関節出血
試験登録前に特定した標的関節での治療を要した出血

2.7.3.1.2.5 HRQoL及び健康状態

2.7.3.1.2.5.1 BH29884試験

BH29884試験では，成人及び青年の HRQoL をそれぞれ Haem-A-QoL 及び Haemo-QoL-SF（Short Form）を用いて評価した。Haem-A-QoL は46項目の質問で構成され，10側面（身体の健康，感情，認識，スポーツと余暇，仕事と学校，疾患への対処，治療，将来，家族計画，性的関係/パートナー）と全体のスコアを表わす1つの尺度で構成される。スコアが低いほど健康状態は良好である。

Haemo-QoL-SF は Haemo-QoL 質問票から派生したもので，小児及び青年の血友病患者における HRQoL を年齢に応じた一連の質問票を用いて評価する[2)-4)]。Haemo-QoL-SF は，35項目の質問で構成され，小児の HRQoL で重要と思われる9側面（身体の健康，感情，自己認識，家族，友人，それ以外の他者，スポーツと学校，血友病への対処及び治療）を評価する。スコアが低いほど健康状態は良好である。

健康状態は EQ-5D-5L で評価した。EQ-5D-5L は2つのパートで構成される。第一のパートでは，健康状態を移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，疼痛・不快感，不安・ふさぎ込みの5側面に分類する[5),6)]。インデックス効用値スコア（IUS）を算出するために重み付け法を用いる。総合スコアは0～1の範囲となり，スコアが高いほど，機能障害の程度は軽い。第二のパートでは，0～100ポイントのビジュアルアナログスケール（VAS）により，現在の健康状態を評価する。スコアが高いほど健康状態は良好である。

2.7.3.1.2.5.2 BH29992試験

BH29992試験では，8歳以上の患者の HRQoL を Haemo-QoL-SF を用いて評価した。また，Adapted Inhib-QoL[7)]を用いて，患者の年齢に係らず，介護者により評価された HRQoL のデータ及び介護者の負担面のデータを収集した。介護者の来院時に Adapted Inhib-QoL による評価を行った。Adapted Inhib-QoL は30項目を含み，スコアが低いほど健康状態は良好である。

2.7.3.1.2.5.3 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，第 III 相臨床試験で評価した HRQoL 及び健康状態を測定しなかった。

2.7.3.1.2.6 解析手法とデータの表示方法

2.7.3.1.2.6.1 BH29884試験及び BH29992試験

BH29884試験及び BH29992試験では表 2.7.3.1.2.6.1-1に示した有効性評価項目を用いた。

表 2.7.3.1.2.6.1-1 BH29884試験及びBH29992試験の有効性評価項目

評価項目	BH29884試験	BH29992試験
治療を要した出血	A群 vs $B_{control}$群（主要） A群 患者内比較 C群 患者内比較	12歳未満の本剤投与例 患者内比較
全出血	A群 vs $B_{control}$群 A群 患者内比較 C群 患者内比較	12歳未満の本剤投与例 患者内比較
治療を要した特発性出血	A群 vs $B_{control}$群	12歳未満の本剤投与例 患者内比較
治療を要した関節出血	A群 vs $B_{control}$群	12歳未満の本剤投与例 患者内比較
治療を要した標的関節出血	A群 vs $B_{control}$群	12歳未満の本剤投与例
EQ-5D-5L 24週時のVAS及びIUS	A群 vs $B_{control}$群	—
Haem-A-QoL 24週時の身体の健康スコア及び総合スコア	A群 vs $B_{control}$群（成人）	—
Haemo-QoL-SF	A群 vs $B_{control}$群（青年） 小数例のため実施せず	8歳以上12歳未満の本剤投与例
Adapted Inhib-QoL	—	12歳未満の本剤投与例の介護者

(1) BH29884試験

主要評価項目は治療を要した出血の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。仮説検定はWald検定に基づき，有意水準は両側5%とした。

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

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。主要評価項目の評価の頑健性は複数の感度分析によって評価した。

副次的評価項目には，A群と$B_{control}$群の他の出血データの比較が含まれる。加えて，出血データの患者内比較として，BH29768試験に参加した患者におけるバイパス製剤の定期輸注の非実施時及び実施時での出血率を本剤定期投与時の出血率と比較した（それぞれA群及びC群での患者内比較）。出血に関連する副次的評価項目は主要評価項目と同様に解析した。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。本剤の定期投与に切り替えた後の$B_{control}$群の患者（B_{emi}群）やD群の患者での出血率も算出し，すべての有効性データを示した。B_{emi}群とD群の出血率は患者数が少なく，観察期間も短いため，頑健な値ではない。24週時のEQ-5D-5L及びHaem-A-QoLの解析には，投与群，ベースラインのスコア，投与群とベースラインのスコアの交互作用を共変量とした共分散分析を用いた。青年の患者数が少なかったため，Haemo-QoL-SFのデータは解析しなかった。副次的評価項目の仮説検定は，階層的手順により第1種の過誤を保った。すべての仮説検定の有意水準を両側5%とした。仮説検定の順序は以下とした。

1) A群と$B_{control}$群の比較（全出血）
2) A群の患者内比較（全出血）
3) A群の患者内比較（治療を要した出血）
4) A群と$B_{control}$群の比較（治療を要した関節出血）
5) C群の患者内比較（全出血）

6) C 群の患者内比較（治療を要した出血）
7) A 群と $B_{control}$ 群の比較（治療を要した特発性出血）
8) A 群と $B_{control}$ 群の比較（治療を要した標的関節出血）
9) A 群と $B_{control}$ 群の比較（Haem-A-QoL：24週時の身体の健康スコア）
10) A 群と $B_{control}$ 群の比較（Haem-A-QoL：24週時の総合スコア）
11) A 群と $B_{control}$ 群の比較（EQ-5D-5L：24週時の VAS）
12) A 群と $B_{control}$ 群の比較（EQ-5D-5L：24週時の IUS）

本剤の安全性は有害事象（全事象，重篤，投与中止に至った事象），臨床検査，ECG，バイタルサインの記述的な要約により評価した。MedDRA（version 19.1）を用い，治験依頼者が医師記載の有害事象の用語を標準的な用語に読み替えた。有害事象の重症度の評価には世界保健機関（WHO）の毒性グレード分類スケールを用いた。薬物性肝障害の疑い，感染因子の伝播の疑い，全身性過敏症，血栓塞栓性事象，血栓性微小血管症を特に注目すべき有害事象とし，より詳細に解析し，評価した。更に注射部位反応も詳細に評価した。安全性は，本剤を少なくとも1回投与した患者を対象に評価した。

(2) BH29992試験

出血率に関する主要解析は，主要コホートの最終症例の登録後52週又は早期中止時のいずれか早い方の時点で実施することとした。

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。本剤の有効性は，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年間出血率により評価した。本試験の全体集団で年間出血率を評価し，更に BH29768試験に参加した患者では，本試験での本剤定期投与時とBH29768試験でのバイパス製剤投与時の出血率を比較することとした。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。8歳以上の患者を対象とした Haemo-QoL-SF 及びすべての小児を対象に介護者により入力された Adapted Inhib-QoL の質問票を用いた介護者の負担面の評価の中間集計では，12週以上投与した患者を対象にベースラインからの変化量の中央値や四分位点を算出した。

本剤の安全性は BH29884試験と同様の方法で評価した。

2.7.3.1.2.6.2 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験

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。ACE001JP 試験 Part C に登録され，少なくとも1回投与を受けた患者は有効性の解析に含めた。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。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。ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，患者ごとの年間出血率やその要約統計量を求めたが，負の2項回帰モデルに基づく集団の年間出血率は推定しなかった。患者ごとに年間出血率を次式により算出した。

投与前の年間出血率 =（登録前6カ月間の出血回数）× 2.029

投与後の年間出血率 =（現在の用量の初回投与後の出血回数）/（現在の用量の投与開始からデータカットオフ時点までの日数，増量開始前日までの日数，又は本剤投与中止1週後までの日数）× 365.25

本剤の安全性は有害事象，投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象，注射部位反応，臨床検査，ECG，バイタルサインの記述的な要約により評価した。MedDRA（version 15.1）を用い，治験依頼者が医師記載の有害事象の用語を標準的な用語に読み替えた。安全性の解析では，患者は最初に割り付けられた用量に従って解析した。

2.7.3.1.2.6.3 BH29768試験

出血データ（治療を要した出血，全出血，治療を要した特発性出血，治療を要した外傷性出血，治療を要した関節出血）は共変量を含まない負の2項回帰モデルを用い，集団の年間出血率を推定した。更に，患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率も算出した。解析は FVIII インヒビター保有患者を登録したコホート A 及びコホート B で，治療方法別（出血時止血療法又は定期輸注）に実施した。BH29768試験に参加する前に受けていた治療方法に基づき，患者を第 III 相臨床試験の各投与群に登録した。

安全性データは記述的に解析した。有害事象が発現した場合は，患者は医師の診察の際に有害事象を報告した。MedDRA（version 19.0）を用い，治験依頼者が医師記載の有害事象の用語を標準的な用語に読み替えた。身体検査，バイタルサイン及び臨床検査の結果を日常診療下で可能な限り収集した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 III 相臨床試験（BH29884試験）

2.7.3.2.1.1 試験対象集団

本試験には109例（A 群35例，$B_{control}$ 群18例，C 群49例，D 群7例）が登録された。$B_{control}$ 群に登録された18例の内，データカットオフ時点で13例（B_{emi} 群）が本剤定期投与に切り替えた。データカットオフ時点ですべての登録された患者の有効性データが利用可能であった。観察期間は投与群ごとに異なり，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。この内，BH29884試験の A 群及び C 群にそれぞれ24例が登録され，患者内比較の解析に含まれた。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。

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（表 2.7.3.3.1.3-1，表 2.7.3.3.1.3-2）。全例が青年又は成人の男性で，年齢は12歳から75歳，18歳未満が32例（29.4%），65歳以上が4例（3.7%）であった。65%以上の患者が白人であり，アジア人は19.3%，黒人又はアフリカンアメリカンは10.1%であった。

本試験に登録されたすべての患者は高力価の FVIII インヒビター（≥ 5 BU/mL）の保有歴の記録があった。大部分の患者（93.6%）は血友病の重症度分類が重症であり，FVIII のインヒビターの保有歴は長く［診断後平均250.5カ月（約21年）］，60.6%の患者が試験登録前24週間に9回以上の出血があった。半数以上の患者（52.3%）では，免疫寛容導入療法の治療歴があった。標的関節（24週間で3回以上の同一関節での出血が認められた関節）を有する患者は約70%であった。標的関節は足首，膝及び肘が多かった。

2.7.3.2.1.2 有効性

2.7.3.2.1.2.1 出血率

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 2.7.3.2.1.2.1-1）。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。

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 2.7.3.2.1.2.1-1）。負の2項回帰モデルにより推定された集団の年間出血率と患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率の結果は類似しており，本剤定期投与による出血率の低下に関する結果の頑健性が示された。結果の頑健性は複数の感度分析により裏付けられた。

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 2.7.3.2.1.2.1-2）。

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 2.7.3.2.1.2.1-3）。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，B_{emi} 群，C 群及び D 群）でゼロであった（表 2.7.3.3.2.1-1）。

表 2.7.3.2.1.2.1-1 BH29884試験の年間出血率の要約（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 2.7.3.2.1.2.1-2 BH29884試験の患者内比較による年間出血率の要約（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 2.7.3.2.1.2.1-3 BH29884試験の患者内比較による年間出血率の要約（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]

2.7.3.2.1.2.2 HRQoL及び健康状態

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 2.7.3.2.1.2.2-1）。

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 2.7.3.2.1.2.2-1）。

Haemo-QoL-SF の解析は，青年の患者数が少なく，十分な信頼性がある結果が得られないと考えられ，実施しなかった。

表 2.7.3.2.1.2.2-1 BH29884試験の HRQoL 及び健康状態の要約（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]

2.7.3.2.2 第 III 相臨床試験（BH29992試験）

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

本申請では，データカットオフ日を2016年10月28日とし，20例（12歳未満19例，体重が40 kg未満の12歳1例）の中間データが利用可能であった。この内11例（内1例は12歳）が12週間以上の投与を受けていた。観察期間の中央値（範囲）は12.1週（7.1～14.1週）であった。BH29768試験から12例が本試験に登録され，内8例が12週間以上の投与を受け，患者内比較の解析に含まれた。

登録患者はすべて男性で，年齢の中央値（範囲）は8.5歳（3～12歳）であった。6歳以上12歳未満の患者は15例（75.0%），2歳以上6歳未満の患者は4例（20.0%）であり，この内，3例の患者が3歳であった。1例（5.0%）の患者の年齢は12歳，体重は38 kg であった。白人が50.0%で，続いてアジア人が25.0%であった（表 2.7.3.3.1.3-1）。12歳の患者は，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。

血友病の重症度分類では，大多数（19例，95.0%）が重症であり，試験開始前24週間の出血回数の中央値は6回であった（表 2.7.3.3.1.3-2）。試験前に免疫寛容導入療法を受けた患者は17例（85.0%）であった。18例（90.0%）が登録前にバイパス製剤の定期輸注を受けており，その治療は aPCC（12例，66.7%）が rFVIIa 製剤（6例，33.3%）より多かった。

2.7.3.2.2.2 有効性

本中間集計により，血友病A小児患者の出血予防に対する本剤定期投与の臨床的に意味のある効果が示された（表 2.7.3.2.2.2-1）。

中間集計のデータカットオフ時点では，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。本出血は関節や筋肉内ではなく，出血部位は「その他」（左臀部）に分類された。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。

患者内比較の解析に含まれた8例（バイパス製剤による出血時止血療法1例，定期輸注7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，本剤定期投与中に治療を要した出血は認められず（年間出血率はすべての患者でゼロ），年間出血率の 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）。BH29768試験期間中は，治療を要した出血の回数は0～12回で，年間出血率は0～34.24（観察期間：61～149日）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）の年間出血率は BH29768試験期間と比較し，すべての患者で少なくとも76%低下し，8例中5例で全出血は認められなかった。

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。

表 2.7.3.2.2.2-1 BH29992試験の出血データの要約（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]

2.7.3.2.3 第 I 相臨床試験（ACE001JP 試験 Part C）及び第 I/II 相臨床試験（ACE002JP 試験）

2.7.3.2.3.1 試験対象集団

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（表 2.7.3.3.1.3-1，表 2.7.3.3.1.3-2）。患者はすべて男性で，年齢の中央値は0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ32.0，30.5及び33.0歳（12～17歳：3例，18～59歳：15例）であった。登録時に FVIII 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。免疫寛容導入療法の治療歴があった患者は8例であった。試験前に定期投与を受けていた患者は10例であり，その内訳は，FVIII 製剤の定期補充療法が7例，バイパス製剤の定期輸注が3例であった。本剤初回投与前6カ月間の出血回数の中央値（範囲）は0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ16.0（4～38），9.0（5～19）及び7.5（0～16）であった。

2.7.3.2.3.2 有効性

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，FVIII 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。治療を要した出血の年間出血率の中央値（範囲）は，投与前期間（本試験登録前6カ月間），初回投与から投与12週間，及び初回投与からデータカットオフ時点までの投与期間の3つの各期間において，0.3 mg/kg/週では32.46（8.1～77.1），4.35（0～59.5）及び1.27（0～59.5），1 mg/kg/週では18.26（10.1～38.6），0（0～4.3）及び0.68（0～29.1），3 mg/kg/週では15.22（0～32.5），0（0～4.2）及び0（0～10.0）であった（表 2.7.3.2.3.2-1）。

継続投与試験に移行した16例の内，本剤投与後に出血が1回も認められなかった患者は6例（0.3，1及び3 mg/kg/週群で1，2及び3例）であった。この内，インヒビター保有患者は5例（試験前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた患者は2例），非保有患者は1例であった。

4例が効果不十分のために本剤を増量した。最初に0.3 mg/kg/週群に登録された3例は，その後，1 mg/kg/週に増量し，その内2例は更に3 mg/kg/週に増量した。また，最初に1 mg/kg/週群に登録された1例は，その後，3 mg/kg/週に増量した。これら4例では，本剤の増量に従い，治療を要した出血の年間出血率は低下した。

表 2.7.3.2.3.2-1 ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の治療を要した出血の年間出血率の要約

	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]

2.7.3.2.4 非介入試験（BH29768試験）

本申請では FVIII インヒビター保有患者を適応としていることから，インヒビター保有患者（コホート A 及びコホート B）のデータを示した。

2.7.3.2.4.1 コホート A（12歳以上の FVIII インヒビター保有患者）の結果

コホート A には103例が登録され，バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者は75例（出血時止血療法群），バイパス製剤の定期輸注を受けていた患者は28例（定期輸注群）であった。女性患者1例が登録され，他の患者は男性であった。平均年齢は約34歳であり，18歳未満は17例，65歳以上は6例であった。半数以上が白人で，約3分の1の患者がアジア人であった。

出血時止血療法群の内5例（6.7%）及び定期輸注群の内3例（10.7%）では試験期間中に治療を要した出血は報告されなかった。出血時止血療法群では，治療を要した出血の回数別の患者の割合は1～3回が28.0%，4～10回が34.7%，11回以上が30.7%であった。定期輸注群では，治療を要した出血の回数別の患者の割合は1～3回が25.0%，4～10回が39.3%，11回以上が25.0%

であった。治療を要した出血の年間出血率が10より高かった患者の割合は，出血時止血療法群では，定期輸注群より高かった（62.7% vs 46.4%）。

治療を要した出血に関しては，出血時止血療法群及び定期輸注群のモデルに基づく集団の年間出血率の推定値はそれぞれ18.6及び14.8，患者ごとの年間出血率の中央値はそれぞれ14.1及び8.8であった。患者ごとの年間出血率の範囲は広く，出血時止血療法群では0.0～94.6，定期輸注群では0.0～71.7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）に関しては，出血時止血療法群及び定期輸注群のモデルに基づく集団の年間出血率の推定値はそれぞれ32.6及び24.6，患者ごとの年間出血率の中央値はそれぞれ21.7及び15.9であった。この結果から多くの出血が治療されていないことが示唆された。

2.7.3.2.4.2 コホートB（12歳未満のFVIIIインヒビター保有患者）の結果

コホートBには24例が登録され，バイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者は10例（出血時止血療法群），バイパス製剤の定期輸注を受けていた患者は14例（定期輸注群）であった。患者はすべて男性であった。平均年齢は約7歳であり，0～5歳は6例，6～11歳は18例であった。約半数が白人で，約3分の1の患者がアジア人であった。

試験期間中に治療を要した出血が1回も報告されなかった患者は定期輸注群の1例であった。出血時止血療法群では，治療を要した出血の回数別の患者の割合は1～3回が30.0%，4～10回が70.0%であった。定期輸注群では，治療を要した出血の回数別の患者の割合は1～3回が14.3%，4～10回が64.3%，11回以上が14.3%であった。大部分の患者（出血時止血療法群：80.0%，定期輸注群：85.7%）の治療を要した出血の年間出血率は10より高かった。

治療を要した出血に関しては，出血時止血療法群及び定期輸注群のモデルに基づく集団の年間出血率の推定値はそれぞれ18.5及び19.4，患者ごとの年間出血率の中央値（範囲）はそれぞれ18.7（2.5～39.5）及び16.1（0.0～34.2）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）に関しては，出血時止血療法群及び定期輸注群のモデルに基づく集団の年間出血率の推定値はそれぞれ35.9及び36.5，患者ごとの年間出血率の中央値はそれぞれ32.5及び22.7であった。コホートAと同様に，この結果から多くの出血が治療されていないことが示唆された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

BH29884試験，BH29992試験及びACE001JP試験 Part C/ACE002JP試験を対象とし，試験を通した試験対象集団及び有効性の比較をそれぞれ2.7.3.3.1及び2.7.3.3.2に示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

BH29884試験には109例が登録され，53例を本剤を定期投与する群（A群35例）及び対照群とした本剤定期投与非実施群（$B_{control}$群18例）の2群に2:1の比でランダムに割り付けた。バイパス製剤の定期輸注を試験前に受けていた49例をC群に登録した。BH29768試験に参加していた7例は，A群，B群又はC群の登録に間に合わず，D群に登録した。BH29768試験に参加した計66例をA～D群に登録した（A群24例，B群11例，C群24例，D群7例）。登録開始時期及び投与開始時期が各群で異なるため，投与期間が各群で大きく異なった。B群で本剤定期投与に移行した患者数（B_{emi}群13例）は限られており，本剤の投与期間もA群やC群より短かった。B_{emi}群，C群及びD群ではA群と同じ用法・用量で本剤を投与した。観察期間の中央値（範囲）はA群で29.3週（0.1～48.9週），B_{emi}群で8.3週（4.1～16.9週），C群で19.1週（6.9～45.3週），D群で6.1週（4.0～14.9週），全群で24.1週（0.1～48.9週）であった。BH29992試験では，本剤を投与する単群に20例が登録された。この内11例がデータカットオフ時点で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。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，18例中16例（88.9%）の観察期間は，データカットオフ時点で121週（2.32年）以上であった。

2.7.3.3.1.2 治療の早期中止例

BH29884試験では，1例が本剤投与前に早期中止となった。A 群の35例中3例が本剤の投与を中止した（有害事象による中止：2例，医師の判断による中止：1例）。他の群では投与中止例はいなかった。データカットオフ時点で100例が本剤を投与継続中であった。BH29992試験では，データカットオフ時点で本剤の投与を中止した患者はおらず，登録例20例中11例が12週間の投与を完了していた。ACE001JP 試験 Part C には18例が登録された。1例が Day 29に有害事象のため本剤の投与を中止し，他の17例は12週間の投与期間を完了した。17例中15例はACE002JP 試験に本剤の投与を中断せずに移行し，2例は本剤の投与を中止し，ACE001JP 試験の後観察期間に移行した。この2例の内1例は後観察期間後に ACE002JP 試験にて本剤の投与を再開した。したがって，16例（0.3，1及び3 mg/kg/週群の各6例，5例及び5例）が ACE002JP 試験に登録され，データカットオフ時点で全例が本剤の投与を継続していた。

これら試験において，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。投与中止に至った有害事象の詳細を2.7.4.2.1.6.1に示した。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性，ベースラインの特性及び血友病の病歴

患者の人口統計学的特性及びベースラインの特性は，体重と年齢を除き，試験間で概して類似しており，患者はすべて男性であった（表 2.7.3.3.1.3-1）。BH29992試験は小児を対象とした試験のため，BH29992試験の年齢と体重（中央値は8.5歳，26.9 kg）は，青年（12歳以上）及び成人を対象とした BH29884試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験より低かった。これらの成人/青年を対象とした試験では，BH29884試験の C 群（18歳未満の患者の割合は53.1%）を除き，大多数の患者は18歳以上であった。試験前にバイパス製剤の定期輸注を受けていた C 群の年齢が若いのは，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。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験はすべて日本人であったが，BH29884試験では大多数（65.1%）が白人で，次にアジア人（19.3%）が多かった。BH29992試験も同様に，白人が最も多く（50.0%），続いてアジア人（25.0%）が多かった。

患者の大多数が重症な血友病 A であり，下記に示す項目以外は血友病の病歴は試験間で概ね類似していた（表 2.7.3.3.1.3-2）。BH29884試験及び BH29992試験では，FVIII に対するインヒビターの保有が選択基準として設定されていたため，すべての患者がインヒビターを保有していた。一方，ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では18例中7例がインヒビターを保有していなかった。インヒビターの保有が確認された時期は，若い患者ほど診断時年齢が早いため，小児を対象とした BH29992試験と BH29884試験の C 群を除き，試験間で類似していた。試験前の免疫寛容導入療法の実施の有無の比は，同様に BH29992試験と BH29884試験の C 群を除き，試験間で顕著な違いはなかった。BH29992試験と BH29884試験の C 群では，大多数が免疫寛容導入療法を受けており，若い患者ほど免疫寛容導入療法が治療の選択肢となっていた。近年の免疫寛容導入療法の効果の向上や実施の増加に起因している可能性がある。

BH29884試験では，A 群，B 群及び D 群に登録された患者はカットオフ時点で出血時止血療法のみを受けており，C 群に登録された患者はバイパス製剤の定期輸注を受けていた。BH29992試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，試験前の治療（出血時止血療法又は定期投与）に係らず患者を登録した。BH29992試験の大多数は試験登録前24週間に定期輸注を受けていたが，ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験ではバイパス製剤の定期輸注が3例，バイパス製剤の出血時止血療法が8例，FVIII 製剤の定期補充療法が7例であった。試験前に出血時止血療法として aPCC 又は FVIIa のいずれかを使用した患者の割合は試験間で類似していたが，試験前の定期輸注は BH29884試験の C 群と BH29992試験では aPCC が多かった。

表 2.7.3.3.1.3-1　人口統計学的特性及びベースラインの特性

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				BH29992	ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B: no prophylaxis (N=18)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Age (yr)								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Mean (SD)	35.8 (13.9)	37.2 (13.7)	25.6 (16.8)	30.3 (10.8)	7.8 (2.9)	33.7 (14.0)	32.2 (16.9)	33.3 (17.8)
Median	38.0	35.5	17.0	26.0	8.5	32.0	30.5	33.0
Min - Max	12 - 68	13 - 65	12 - 75	19 - 49	3 - 12	17 - 51	12 - 58	12 - 58
Age group (yr)								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
0 - < 2	0	0	0	0	0	0	0	0
2 - < 6	0	0	0	0	4 (20.0%)	0	0	0
6 - < 12	0	0	0	0	15 (75.0%)	0	0	0
>= 12	35 (100.0%)	18 (100.0%)	49 (100.0%)	7 (100.0%)	1 (5.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Age group (yr)								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
< 18	4 (11.4%)	2 (11.1%)	26 (53.1%)	0	20 (100.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
>= 18	31 (88.6%)	16 (88.9%)	23 (46.9%)	7 (100.0%)	0	5 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Age group (yr)								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
< 65	34 (97.1%)	17 (94.4%)	47 (95.9%)	7 (100.0%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
>= 65	1 (2.9%)	1 (5.6%)	2 (4.1%)	0	0	0	0	0
Sex								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Male	35 (100.0%)	18 (100.0%)	49 (100.0%)	7 (100.0%)	20 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Female	0	0	0	0	0	0	0	0

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				BH29992	ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B: no prophylaxis (N=18)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Ethnicity								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Hispanic or Latino	4 (11.4%)	1 (5.6%)	12 (24.5%)	1 (14.3%)	2 (10.0%)	0	0	0
Not Hispanic or Latino	31 (88.6%)	17 (94.4%)	37 (75.5%)	6 (85.7%)	18 (90.0%)	0	0	0
Not Reported	0	0	0	0	0	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
Race								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (2.0%)	0	0	0	0	0
Asian	10 (28.6%)	3 (16.7%)	8 (16.3%)	0	5 (25.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Black or African American	4 (11.4%)	4 (22.2%)	3 (6.1%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (5.6%)	0	0	0	0	0	0
White	21 (60.0%)	10 (55.6%)	33 (67.3%)	7 (100.0%)	10 (50.0%)	0	0	0
Multiple	0	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0
Unknown	0	0	4 (8.2%)	0	3 (15.0%)	0	0	0
Weight (kg) at Baseline								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Mean (SD)	75.86 (18.31)	81.64 (23.61)	67.56 (17.92)	66.41 (20.79)	31.68 (14.41)	58.98 (15.92)	62.08 (14.24)	63.70 (11.53)
Median	72.00	79.45	65.50	58.00	26.90	60.35	56.10	65.95
Min - Max	51.1 - 131.2	55.9 - 156.3	40.1 - 108.2	51.0 - 109.0	14.2 - 63.0	40.8 - 81.9	48.1 - 81.7	48.8 - 78.2
Body Surface Area (m2) at Baseline*								
n	34	17	48	6	18	6	6	6
Mean (SD)	1.88 (0.23)	1.96 (0.25)	1.76 (0.26)	1.80 (0.24)	1.04 (0.32)	1.65 (0.21)	1.67 (0.24)	1.71 (0.17)
Median	1.85	1.96	1.79	1.69	0.93	1.65	1.64	1.76
Min - Max	1.5 - 2.4	1.7 - 2.6	1.3 - 2.2	1.6 - 2.2	0.6 - 1.7	1.4 - 1.9	1.4 - 2.0	1.4 - 1.9

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Summary of Demographics and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				BH29992	ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B: no prophylaxis (N=18)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Body Mass Index (kg/m2) at Baseline								
n	34	17	48	6	18	6	6	6
Mean (SD)	26.09 (5.66)	26.86 (7.99)	23.78 (4.98)	23.03 (7.91)	17.55 (4.10)	21.06 (5.07)	23.00 (3.45)	23.11 (4.19)
Median	24.35	25.97	23.54	20.63	16.27	22.54	22.87	22.31
Min - Max	19.2 - 47.2	16.2 - 52.4	15.1 - 36.2	17.6 - 38.8	13.7 - 27.0	14.4 - 27.7	18.9 - 26.6	18.1 - 30.0

n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Body Surface Area: BH29884 and ACE002JP use Du Bois & Du Bois formula while BH29992 uses Haycock formula.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_dmt01.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_dmt01_ITT.out
10FEB2017 14:27

[5.3.5.3-1 表 2.7-1を再掲]

表 2.7.3.3.1.3-2 血友病の病歴

Hemophilia History, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				BH29992	ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B:no prophylaxis (N=18)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Hemophilia severity at baseline								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Mild	2 (5.7%)	0	1 (2.0%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
Moderate	2 (5.7%)	0	1 (2.0%)	1 (14.3%)	0	0	0	0
Severe	31 (88.6%)	18 (100.0%)	47 (95.9%)	6 (85.7%)	19 (95.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)
Time from Factor VIII inhibitor diagnosis date [months]								
n	34	17	49	6	20	4	4	3
Mean (SD)	276.45 (164.87)	306.28 (183.83)	210.88 (122.21)	268.96 (166.19)	78.06 (36.27)	262.64 (193.85)	295.00 (102.52)	236.66 (133.99)
Median	258.33	302.52	177.18	272.77	81.13	235.88	337.35	195.65
Min - Max	16.3 - 548.2	49.7 - 578.9	8.0 - 577.7	62.7 - 500.4	23.7 - 142.4	57.7 - 521.1	143.5 - 361.8	128.0 - 386.4
Highest historical inhibitor titer								
n	32	16	47	6	18	4	4	3
Mean (SD)	288.92 (472.83)	706.81 (1450.02)	815.73 (1148.12)	528.92 (793.37)	905.22 (1716.59)	1904.25 (2329.01)	320.85 (356.99)	419.00 (263.13)
Median	84.50	102.00	309.00	240.00	374.50	1056.00	228.50	440.00
Min - Max	5.0 - 1570.0	18.0 - 4500.0	11.4 - 5000.0	27.5 - 2125.0	70.0 - 7200.0	225.0 - 5280.0	26.4 - 800.0	146.0 - 671.0
Prior treatment with ITI								
n	35	18	49	7	20	6	6	6
Yes	14 (40.0%)	7 (38.9%)	33 (67.3%)	3 (42.9%)	17 (85.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
No	21 (60.0%)	11 (61.1%)	16 (32.7%)	4 (57.1%)	3 (15.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)
Time from most recent ITI start date [years]								
n	6	3	28	2	16	0	0	0
Mean (SD)	9.37 (10.37)	7.97 (5.09)	10.41 (5.88)	24.21 (0.19)	4.79 (3.11)	NE (NE)	NE (NE)	NE (NE)
Median	3.97	9.01	11.58	24.21	4.31	NE	NE	NE
Min - Max	1.2 - 23.1	2.4 - 12.5	0.9 - 21.9	24.1 - 24.3	1.2 - 9.8	NE - NE	NE - NE	NE - NE

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

Hemophilia History, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				BH29992	ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B:no prophylaxis (N=18)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	1.5mg (N=20)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Prior episodic treatment in the past 24 weeks/6 months*								
n	35	18	23	7	5	6	6	6
Prothrombin complex concentrate	27 (77.1%)	13 (72.2%)	15 (65.2%)	5 (71.4%)	3 (60.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)
Recombinant factor VIIa**	22 (62.9%)	17 (94.4%)	15 (65.2%)	5 (71.4%)	4 (80.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Factor VIII	1 (2.9%)	0	1 (4.3%)	2 (28.6%)	1 (20.0%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Other***	1 (2.9%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0
Prior prophylactic treatment in the past 24 weeks/6 months*								
n	0	0	49	0	18	5	4	6
Prothrombin complex concentrate	0	0	36 (73.5%)	0	12 (66.7%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	3 (50.0%)
Recombinant factor VIIa**	0	0	15 (30.6%)	0	6 (33.3%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)
Factor VIII	0	0	1 (2.0%)	0	1 (5.6%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	3 (50.0%)
Other***	0	0	1 (2.0%)	0	1 (5.6%)	0	0	0

ITI = Immune Tolerance Induction.
n represents number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
*Multiple answers are possible.
**Includes NovoSeven and Byclot (rFVIIa + FX).
***Includes Cryoprecipitate and Fresh Frozen Plasma/ Whole Blood.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_uhht_02.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_uhht_02_ITT.out
10FEB2017 15:02

[5.3.5.3-1 表 2.7-3を再掲]

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 年間出血率の試験間比較

BH29884試験及び ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に示した。表中には，治療を要した出血，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年間出血率の結果を示した。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の年間出血率は増量前までのデータを用いて算出した。BH29992試験の有効性データは，中間集計時点で観察期間が短いため，表中には含めず，文中で考察した。

それぞれの試験で示された年間出血率の結果から，本剤の定期投与による血友病 A 患者に対する臨床的に意味のある出血予防効果が確認された。すべての試験において，治療を要した各種の出血の年間出血率の中央値はゼロに近かった。なお，BH29884試験では，2.7.3.1.2.6に示したように，2つの方法（負の2項回帰モデルに基づく方法及び患者ごとの年間出血率に基づく方法）で集団の年間出血率を求めたが，これらの結果は類似していた。

BH29884試験及び BH29992試験の大部分の患者では，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。BH29884試験の A～D 群では，本剤定期投与中に治療を要した出血を認めなかった患者の割合はそれぞれ62.9%，69.2%，69.4%及び71.4%であった。BH29992試験では，12歳未満の患者19例の内18例は治療を要した出血を認めず，12週間以上の投与を受けた12歳未満の患者10例の内9例は治療を要した出血を認めなかった。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，18例中16例の観察期間は121週以上であり，18例中8例（44.4%）で治療を要した出血は認められなかった。ACE001JP 試験 Part C の12週間で治療を要した出血が認められなかった患者の割合（18例中13例，72.2%）と比較すると，上記の割合は低いが，これは観察期間が長いほど，その期間に出血が1回以上報告される確率が上がるためと考えられた。

表 2.7.3.3.2.1-1に示した年間出血率の平均値の一部に差異が認められるものの，それらは以下のように説明できると考えられた。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の観察期間は長く，治療を要した出血の平均年間出血率は1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ0.8及び0.2と極めて低かった。0.3 mg/kg/週群の平均年間出血率（5.0）が他の投与群より高かったのは，用量が低いため，エミシズマブの血漿中濃度が不十分であったと考えられた（2.7.3.4参照）。BH29884試験では，C 群の平均年間出血率（5.1）が A 群（3.5）及び B 群（2.6）より高かったが，これは C 群の49例の内1例の非常に高い年間出血率（98.72）が影響していると考えられた。D 群の平均年間出血率は12.3と高かったが，患者数が少ないこと（7例）や投与期間が短いこと（中央値：6.1週，範囲：4.0～14.9週）に起因した可能性がある。したがって，患者数，観察期間及び外れ値を考慮すると，平均年間出血率の結果から，全試験にて本剤の顕著な治療効果が示されたと考えられた。中心を示すもう一つの指標である中央値を用い，年間出血率を評価しても，同様に本剤の顕著な治療効果が確認できた。

表 2.7.3.3.2.1-1　年間出血率の試験間の比較

Calculated ABR Overview, Emicizumab Patients, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Number of Patients	35	13	49	7	6	6	6
Treated Bleed							
Mean ABR, Calculated (95% CI)	3.5, [0.83;9.46]	2.6, [0.45;8.15]	5.1, [1.67;11.79]	12.3, [6.42;21.34]	5.0, [1.61;11.64]	0.8, [0.01;5.14]	0.2, [0.00;4.11]
Median ABR, Calculated (IQR)	0.0, [0.00;3.73]	0.0, [0.00;3.97]	0.0, [0.00;1.73]	0.0, [0.00;20.87]	1.1, [0.88;9.18]	0.2, [0.00;1.38]	0.0, [0.00;0.41]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-33.72]	[0.00-12.59]	[0.00-98.72]	[0.00-65.22]	[0.00-17.71]	[0.00-2.80]	[0.00-0.83]
Treated Joint Bleed							
Mean ABR, Calculated (95% CI)	1.0, [0.03;5.57]	1.0, [0.03;5.61]	0.5, [0.00;4.72]	7.1, [2.87;14.53]	3.7, [0.92;9.75]	0.3, [0.00;4.39]	0.0, [NA;3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;10.44]	0.9, [0.00;3.55]	0.2, [0.00;0.70]	0.0, [0.00;0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-16.60]	[0.00-7.61]	[0.00-9.45]	[0.00-39.13]	[0.00-16.60]	[0.00-1.04]	[0.00-0.00]

Includes data before up-titration only for patients whose dose was up-titrated.

Calculated ABR Overview, Emicizumab Patients, Intent-to-Treat Population
Protocols: BH29884, BH29992, ACE002JP
Cutoff Date: BH29884 - 25OCT2016; BH29992 - 28OCT2016; ACE002JP - 30SEP2016
Snapshot Date: BH29884 - 16DEC2016; BH29992 - 14DEC2016; ACE002JP - 11NOV2016
Intent-to-Treat Population

	BH29884				ACE002JP		
	A:1.5mg (N=35)	B:1.5mg (N=13)	C:1.5mg (N=49)	D:1.5mg (N=7)	0.3mg (N=6)	1.0mg (N=6)	3.0mg (N=6)
Treated Target Joint Bleed							
Mean ABR, Calculated (95% CI)	0.4, [0.00;4.48]	0.7, [0.01;5.10]	0.3, [0.00;4.23]	5.2, [1.75;11.97]	3.4, [0.81;9.40]	0.2, [0.00;4.16]	0.0, [NA;3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;0.00]	0.0, [0.00;10.44]	0.8, [0.00;3.55]	0.0, [0.00;0.35]	0.0, [0.00;0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-8.30]	[0.00-5.71]	[0.00-4.94]	[0.00-26.09]	[0.00-15.50]	[0.00-1.04]	[0.00-0.00]

Includes data before up-titration only for patients whose dose was up-titrated.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/t_ueft_ovabr.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020x/p00001b/reports/t_ueft_ovabr_ITT.out
01MAR2017 13:02

[5.3.5.3-1 表 2.7-5を再掲]

2.7.3.3.2.2 年間出血率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（表 2.7.3.7-1）。$B_{control}$ 群の1例は，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（表 2.7.3.7-2）。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（表 2.7.3.7-3），投与前（登録前24週間の出血回数の中央値：9回）より低く（表 2.7.3.7-4），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）］。更に，各群を併合した本剤投与例全例での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，日本人患者12例では0.0（1.9，0.00～6.52）であり（表 2.7.3.7-3），全体集団［104例で0.0（4.7，0.00～98.72）］と同様に低値であった。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［5.3.5.2-1 l_dml01_mdl_ALL のアジア人（日本人）のデータを参照］。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（5.3.5.2-1 l_uefl_01_mdl_TRT）。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（2.7.3.2.3及び2.7.3.5参照）。

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。

2.7.3.3.2.3 HRQoL データの試験間比較

Haemo-QoL-SF を除き，HRQoL のデータの収集方法は BH29884試験と BH29992試験とで異なっていたため，試験間の比較はしなかった。Haemo-QoL-SF は BH29884試験及び BH29992試験で同じ方法で収集したが，BH29992試験のデータは現時点では少なく，意味のある結論を導くには不十分であった。ACE002JP 試験では，第 III 相臨床試験で評価した HRQoL を測定しなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

BH29992試験では，中間集計時点での例数（20例）が少ないため，部分集団解析は実施しなかった。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験（18例）においても，有効性評価項目の部分集

団解析は実施しなかった。

BH29884試験では，ランダムに割り付けたA群（本剤定期投与）及び$B_{control}$群（本剤定期投与非実施）での主要評価項目（治療を要した出血）のデータに対し，事前に定義した以下の部分集団を用い，部分集団解析を実施した。

- 登録前24週間の出血率（<9，≥9）
- ベースラインの年齢（<18歳 vs≥18歳，<65歳 vs≥65歳）
- 人種（アジア人，黒人又はアフリカンアメリカン，白人，その他）
- 標的関節の有無

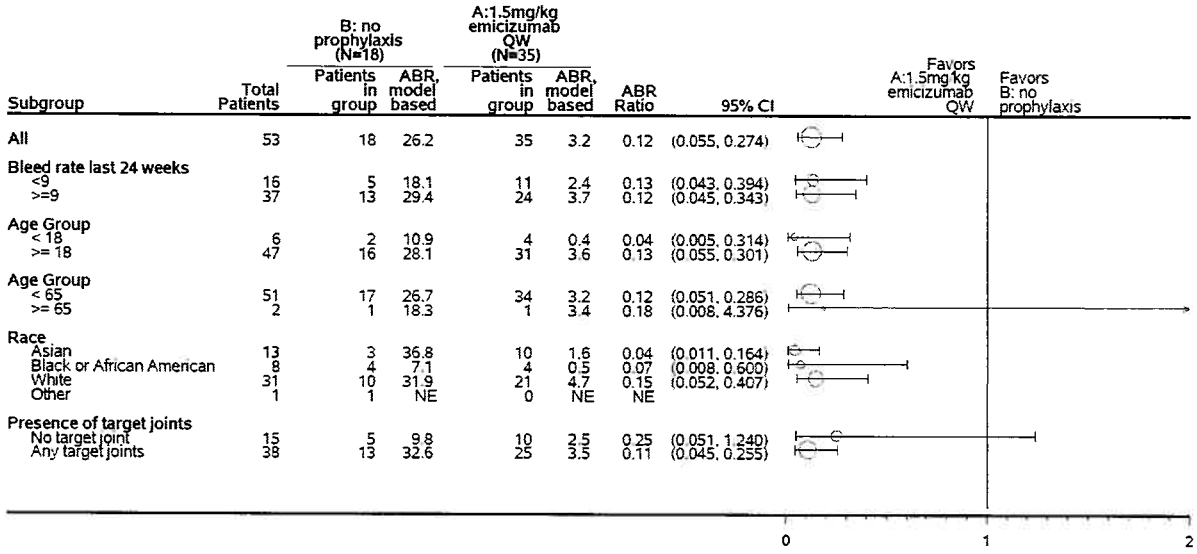
すべての部分集団において治療を要した出血の年間出血率は本剤定期投与により一貫して低下しており，主要評価項目の結果が裏付けられた（図 2.7.3.3.3-1）。詳細は5.3.5.1-1 5.3.2章に示した。

BH29992試験における12歳未満の患者（小児）で確認された治療を要した出血に対する顕著な治療効果（2.7.3.2.2参照）と BH29884試験の18歳未満の患者（青年）の部分集団の結果は類似していた。ACE002JP 試験では，有効性評価項目の部分集団解析は実施されなかったが，18歳以下の患者は18例中5例（12～18歳）おり，これらの患者での治療を要した出血の年間出血率は BH29884試験及び BH29992試験の18歳以下の患者の年間出血率と類似していた。

試験を通した日本人と全体集団の年間出血率を比較した結果を2.7.3.3.2.2に示した。全体集団と同様に，日本人の FVIII インヒビター保有患者に対する本剤の顕著に高い出血抑制効果が認められた。

図 2.7.3.3.3-1 BH29884試験における治療を要した出血の年間出血率の部分集団解析（A群と$B_{control}$群の比較）

g_fstg02_il04_ip21_ip11_CABRTR72_ITT APPROVED Forest Plot of Risk Ratio for Treated Bleeds by Subgroup, Model Based ABR, ITT
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration



Treated bleed: bleed followed by 'treatment for bleed'. Bleeds due to surgery/procedure are excluded
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/g_fstg02.sas
Output /opt/BIOSTAT/prod/cd70020rl/k29884a/reports/g_fstg02_il04_ip21_ip11_CABRTR72_ITT.pdf 17JAN2017 14:04

[5.3.5.1-1 Figure 3を再掲]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は，負荷用量3 mg/kg の週1回4週間反復皮下投与に続く，維持用量1.5 mg/kg の週1回反復皮下投与とした。成人/青年（BH29884試験）及び小児（BH29992試験）のFVIII インヒビター保有の血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験にて，本用法・用量を評価した。第 III 相臨床試験での用法・用量は，ACE001JP 試験 Part A 及び Part B のデータ，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。モデリング&シミュレーションでは，45 μg/mL 以上の血漿中エミシズマブ濃度存在下において，50%以上の患者で治療を要した出血に基づく年間出血率が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。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，本剤投与開始後のトラフ値の中央値を可及的速やかに45 μg/mL 以上に到達させることができると予測された。詳細は2.7.2.3.10に示した。

(1) 薬物動態

BH29884試験及び BH29992試験では，エミシズマブの平均血漿中濃度は，負荷用量3 mg/kg の週1回4週間反復投与後に50 μg/mL をやや上回り，その後1.5 mg/kg の週1回反復投与により維持された。小児，青年及び成人の広い範囲の体重において，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母集団薬物動態解析から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。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（2.7.2.3.2参照）。

(2) 有効性

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，治療を要した出血の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，高用量ほど低くなった。（2.7.3.2.3.2参照）。

BH29884試験では，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（$P < 0.0001$）。更に，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，$P = 0.0003$）。BH29992試験では，治療を要した出血は，本剤の定期投与を受けた12歳未満の19例中18例（94.7%）で認められなかった。これらの第 III 相臨床試験において，負荷用量3 mg/kg の4週間皮下投与に続く，維持用量1.5 mg/kg/週の皮下投与とした本剤定期投与により，顕著な出血抑制効果が得られることが確認された。

第 III 相臨床試験のデータに基づく曝露量-有効性解析では，維持用量1.5 mg/kg/週により全体集団レベルでは最大又は最大に近い出血抑制効果に達していることが示唆された。

2.7.3.3.3で述べたように本剤の出血抑制効果に関しては，成人，青年及び小児における類似した結果が得られ，日本人と全体集団で結果に違いはなく，その他の評価した部分集団においても一貫した結果が得られた。

(3) 安全性

ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験では，3 mg/kg/週までの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たものの，いずれも重症度は軽度であった。その他，発現頻度が用量依存的に明らかに増加する有害事象は認められなかった。

BH29884試験及び BH29992試験の結果から，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。

更に，推奨用法・用量による曝露量は，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験において安全で良好な忍容性を示した最大投与量である3 mg/kg/週の曝露量を下回っている。日本人に特有な有害事象は認められなかった。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

BH29884試験及び BH29992試験では，有効性評価のための観察期間の中央値はそれぞれ24.1及び12.0週と短かったが，ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験の18例中16例の観察期間は121週（2.32年）以上であった。

ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，2.7.3.2.3.2で述べたように，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 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。

更に，ACE001JP 試験 Part C 及び ACE002JP 試験の増量前までのデータを用いた出血に関連する評価項目の結果（表 2.7.3.3.2.1-1）では，1及び3 mg/kg/週で投与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く，平均値は1未満と極めて小さかった。2.7.3.3.2.1で述べたように，0.3 mg/kg/週で投与時の年間出血率の平均値はやや高く，これは主に用量が低く，エミシズマブの血漿中濃度が不十分であったためと考えられた。

BH29884試験及び BH29992試験では抗エミシズマブ抗体は認められなかった。ACE001JP 試験 Part C/ACE002JP 試験では，抗エミシズマブ抗体が陽性と判断された患者が4例認められた。これら4例では，エミシズマブ，FIX 及び FX の血漿中濃度並びに薬力学的反応に明確な変化は認められず，本剤の出血抑制効果及び安全性に他の患者との明らかな違いは認められなかった。したがって，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（5.3.3.2-1 12.5.3章参照）。

以上の結果から，本剤の長期投与時の効果の持続性が確認された。したがって，長期間の本剤定期投与により，治療効果が低減すること（耐性が獲得されること）はないと考えられた。

2.7.3.6 参考文献

1) 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.

2) Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, et al. Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. Haemophilia 2002;8 Suppl 2:47-54.

3) von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group. Development and testing of an instrument to assess the quality of life of children with haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia 2004;10 Suppl 1:17-25.

4) Pollak E, Mühlan H, von Mackensen S, Bullinger M; Haemo-QoL Group. The Haemo-QoL Index: developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. Haemophilia 2006;12:384-92.
5) Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res 2011;20:1727-36.
6) Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. Qual Life Res 2013;22:1717-27.
7) von Mackensen S, Riva S, Khair K, Yee TT, Rocino A, Escuriola C, et al. Development of an inhibitor-specific questionnaire for the Assessment of health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors (Inhib-QoL). Value in Health 2013;16:PHS63.

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1 BH29884試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性（日本人）

t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Sex					
n	1	5	6	0	12
Male	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Age (years)					
n	1	5	6	0	12
Mean	13.0	43.6	30.8	NE	34.7
SD	NE	17.4	26.4	NE	22.7
SEM	NE	8	11	NE	7
Median	13.0	43.0	16.5	NE	29.0
Min - Max	13 - 13	20 - 68	12 - 75	NE - NE	12 - 75
Age Category 1					
n	1	5	6	0	12
< 18	1 (100.0%)	0	3 (50.0%)	0	4 (33.3%)
>= 18	0	5 (100.0%)	3 (50.0%)	0	8 (66.7%)
Age Category 2					
n	1	5	6	0	12
< 65	1 (100.0%)	4 (80.0%)	5 (83.3%)	0	10 (83.3%)
>= 65	0	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	2 (16.7%)

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis
with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 17:25
Page 1 of 3

t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Race					
n	1	5	6	0	12
Asian	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Ethnicity					
n	1	5	6	0	12
Not Hispanic or Latino	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	0	12 (100.0%)
Height (cm)					
n	1	5	6	0	12
Mean	164.30	161.62	159.35	NE	160.71
SD	NE	6.43	8.97	NE	7.36
SEM	NE	2.9	3.7	NE	2.1
Median	164.30	163.00	155.85	NE	160.00
Min - Max	164.3 - 164.3	153.1 - 168.0	150.8 - 173.9	NE - NE	150.8 - 173.9
Weight (kg)					
n	1	5	6	0	12
Mean	61.60	59.08	55.78	NE	57.64
SD	NE	6.90	16.25	NE	11.90
SEM	NE	3.1	6.6	NE	3.4
Median	61.60	58.00	54.00	NE	59.80
Min - Max	61.6 - 61.6	51.1 - 67.2	40.1 - 76.9	NE - NE	40.1 - 76.9

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis
with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 17:25
Page 2 of 3

t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Demographic Characteristics, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods: Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
BSA (m2)					
n	1	5	6	0	12
Mean	1.67	1.62	1.56	NE	1.59
SD	NE	0.09	0.24	NE	0.18
SEM	NE	0.0	0.1	NE	0.1
Median	1.67	1.60	1.53	NE	1.61
Min - Max	1.7 - 1.7	1.5 - 1.8	1.3 - 1.9	NE - NE	1.3 - 1.9
BMI (kg/m2)					
n	1	5	6	0	12
Mean	22.82	22.74	21.70	NE	22.23
SD	NE	3.54	4.98	NE	4.02
SEM	NE	1.6	2.0	NE	1.2
Median	22.82	23.53	19.92	NE	22.16
Min - Max	22.8 - 22.8	19.2 - 27.7	17.1 - 27.9	NE - NE	17.1 - 27.9

n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis
with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_dmt01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_dmt01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 17:25
Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 表 2.5-1を再掲]

表 2.7.3.7-2 BH29884試験の治療を要した出血の年間出血率の要約（A 群と $B_{control}$ 群の比較，日本人）

t_ueft_ex01_il04_ip21_ip11_CABRTR72_jpn_ITT APPROVED Calculated ABR Comparison, Treated Bleeds, Patients enrolled at Japanese sites, ITT
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)		A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)
Number of Patients	1		5
Mean ABR, Calculated (95% CI)	15.1 [8.49;24.90]		2.6 [0.47; 8.21]
Median ABR, Calculated (IQR)	15.1 [15.13;15.13]		3.3 [0.00; 3.37]
Min-Max, Calculated ABR	[15.13-15.13]		[0.00-6.52]
ABR Difference			
Mean Difference		12.5	
Median Difference		11.8	
ABR Ratio			
Ratio of Means		0.17	
Ratio of Medians		0.22	

Treated bleed: bleed followed by "treatment for bleed". Bleeds due to surgery/procedure are excluded
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_ex01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/
t_ueft_ex01_il04_ip21_ip11_CABRTR72_jpn_ITT.out
06FEB2017 17:09

Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.5-2を再掲]

表 2.7.3.7-3 BH29884試験の年間出血率の要約（日本人）

t_ueft_ovabr_calc_il03_ip22_ip11_jpn_ALL2 APPROVED Calculated ABR Overview, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 2
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=1)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Number of Patients	5	1	6	0	12
Treated Bleeds					
Mean ABR, Calculated (95% CI)	2.6 [0.47; 8.21]	0.0 [NA ; 3.69]	1.7 [0.15; 6.69]	NE	1.9 [0.22; 7.11]
Median ABR, Calculated (IQR)	3.3 [0.00; 3.37]	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 4.89]	NE	0.0 [0.00; 4.13]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-6.52]	[0.00-0.00]	[0.00-5.11]	NE	[0.00-6.52]
All Bleeds					
Mean ABR, Calculated (95% CI)	6.8 [2.69;14.15]	0.0 [NA ; 3.69]	3.0 [0.61; 8.73]	NE	4.3 [1.26;10.71]
Median ABR, Calculated (IQR)	6.6 [3.37; 8.70]	0.0 [0.00; 0.00]	2.5 [0.00; 6.39]	NE	4.2 [0.00; 6.54]
Min-Max, Calculated ABR	[1.50-13.90]	[0.00-0.00]	[0.00-6.52]	NE	[0.00-13.90]
Treated Spontaneous Bleeds					
Mean ABR, Calculated (95% CI)	2.6 [0.47; 8.21]	0.0 [NA ; 3.69]	1.4 [0.09; 6.24]	NE	1.8 [0.18; 6.90]
Median ABR, Calculated (IQR)	3.3 [0.00; 3.37]	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 3.26]	NE	0.0 [0.00; 3.32]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-6.52]	[0.00-0.00]	[0.00-5.11]	NE	[0.00-6.52]
Treated Joint Bleeds					
Mean ABR, Calculated (95% CI)	0.9 [0.01; 5.34]	0.0 [NA ; 3.69]	0.2 [0.00; 4.12]	NE	0.5 [0.00; 4.62]
Median ABR, Calculated (IQR)	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 0.00]	NE	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-4.35]	[0.00-0.00]	[0.00-1.28]	NE	[0.00-4.35]
Treated Target Joint Bleeds					
Mean ABR, Calculated (95% CI)	0.0 [NA ; 3.69]	0.0 [NA ; 3.69]	0.2 [0.00; 4.12]	NE	0.1 [0.00; 3.91]
Median ABR, Calculated (IQR)	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 0.00]	0.0 [0.00; 0.00]	NE	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-0.00]	[0.00-0.00]	[0.00-1.28]	NE	[0.00-1.28]

Arm B: includes emicizumab prophylaxis period only.
Arm A, B and D patients on no previous prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent
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_ovabr_calc.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ovabr_calc_il03_ip22_ip11_jpn_ALL2.out
06FEB2017 16:54

[5.3.5.3-1 表 2.5-3を再掲]

表 2.7.3.7-4 BH29884試験の登録前24週間での出血（日本人）

t_ubet_01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Bleeding Events in the Last 24 Weeks Prior to Study Entry, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Number of bleeds in the past 24 weeks					
n	1	5	6	0	12
Mean (SD)	7.0 (NE)	20.4 (15.2)	12.7 (11.3)	NE (NE)	15.4 (12.8)
Median	7.0	12.0	9.0	NE	11.0
Min - Max	7 - 7	6 - 41	3 - 34	NE - NE	3 - 41
<9	1 (100.0%)	1 (20.0%)	3 (50.0%)	0	5 (41.7%)
>=9	0	4 (80.0%)	3 (50.0%)	0	7 (58.3%)
Number of target joints prior to study entry					
n	1	5	6	0	12
Mean (SD)	0.0 (NE)	1.0 (1.4)	0.5 (1.2)	NE (NE)	0.7 (1.2)
Median	0.0	0.0	0.0	NE	0.0
Min - Max	0 - 0	0 - 3	0 - 3	NE - NE	0 - 3
No target joint	1 (100.0%)	3 (60.0%)	5 (83.3%)	0	9 (75.0%)
Any target joint(s)	0	2 (40.0%)	1 (16.7%)	0	3 (25.0%)
1 joint	0	0	0	0	0
>1 joints	0	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0	3 (100.0%)

* Multiple answers are possible.
All data as collected on eCRF.
n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ubet_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/
t_ubet_01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 16:50

t_ubet_01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1 APPROVED Bleeding Events in the Last 24 Weeks Prior to Study Entry, Patients enrolled at Japanese sites, All patients 1
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016

Arm B: both periods; Before and after up-titration

	B: no prophylaxis (N=1)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=5)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=6)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=0)	Total (N=12)
Location of target joint(s) at study entry*					
n	0	2	1	0	3
Left shoulder	0	0	0	0	0
Left elbow	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)
Left wrist	0	0	0	0	0
Left fingers/thumb	0	0	0	0	0
Left hip	0	0	0	0	0
Left knee	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)
Left ankle	0	1 (50.0%)	1 (100.0%)	0	2 (66.7%)
Left sole/heel	0	0	0	0	0
Left toes	0	0	0	0	0
Right shoulder	0	0	0	0	0
Right elbow	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)
Right wrist	0	0	0	0	0
Right fingers/thumb	0	0	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)
Right hip	0	0	0	0	0
Right knee	0	1 (50.0%)	0	0	1 (33.3%)
Right ankle	0	0	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)
Right sole/heel	0	0	0	0	0
Right toes	0	0	0	0	0

* Multiple answers are possible.
All data as collected on eCRF.
n represents the number of patients contributing to summary statistics.
Percentages are based on n (number of valid values).
Arm A and B patients on no previous prophylaxis randomized to emicizumab or no prophylaxis; Arm C patients on previous prophylaxis with bypassing agent; Arm D patients on no previous prophylaxis
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29884/t_ubet_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/
t_ubet_01_il02_ip23asl_ip13asl_jpn_ALL1.out
06FEB2017 16:50

Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 表 2.5-4を再掲]