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）

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

目次

頁

2.7.5 参考文献 3

2.7.5 参考文献

(1) 2.7.1で引用した文献
該当なし

(2) 2.7.2で引用した文献
「2.7.2.5 参考文献」参照

(3) 2.7.3で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照

(4) 2.7.4で引用した文献
「2.7.4.9 参考文献」参照

(5) 2.7.6で引用した文献
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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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	活性化プロトロンビン複合体製剤
APTT	activated partial thormboplastin 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
BMI	body mass index	肥満度指数
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
β_2GPI	β2glycoprotein I	β_2グリコプロテインI
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels	–
FIX	factor IX	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
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウィルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
HRQoL	health-related quality of life	健康関連の生活の質
IQR	interquartile range	四分位範囲
ITT	intention-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
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
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
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_{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

略語	英名	和名
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール

目次

頁

2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 概要 12
2.7.6.1.1 バイオアベイラビリティ試験（健康成人男性への単回投与：JP29574） 12
2.7.6.1.1.1 概要表 12
2.7.6.1.1.2 被験者の内訳 16
2.7.6.1.1.3 被験者背景 16
2.7.6.1.1.4 安全性 16
2.7.6.1.1.5 薬物動態 16
2.7.6.1.1.6 薬力学 17
2.7.6.1.1.7 免疫原性 17
2.7.6.1.1.8 結論 17
2.7.6.1.2 第 I 相臨床試験（健康成人男性への単回投与及び血友病 A 患者への反復投与：ACE001JP） 18
2.7.6.1.2.1 概要表 18
2.7.6.1.2.2 被験者の内訳 24
2.7.6.1.2.3 被験者背景 24
2.7.6.1.2.4 安全性 24
2.7.6.1.2.5 薬物動態 25
2.7.6.1.2.6 薬力学 25
2.7.6.1.2.7 探索的評価項目（Part C のみ） 26
2.7.6.1.2.8 免疫原性 26
2.7.6.1.2.9 結論 26
2.7.6.1.3 第 I/II 相臨床試験（血友病 A 患者への反復投与，ACE001JP の継続投与試験：ACE002JP） 27
2.7.6.1.3.1 概要表 27
2.7.6.1.3.2 患者の内訳 32
2.7.6.1.3.3 患者背景 32
2.7.6.1.3.4 安全性 33
2.7.6.1.3.5 薬物動態 33
2.7.6.1.3.6 薬力学 34
2.7.6.1.3.7 探索的評価項目 34
2.7.6.1.3.8 免疫原性 35
2.7.6.1.3.9 結論 35
2.7.6.1.4 第 III 相臨床試験（インヒビター保有血友病 A 患者：BH29884） 36
2.7.6.1.4.1 概要表 36

2.7.6.1.4.2 患者の内訳 39
2.7.6.1.4.3 患者背景 40
2.7.6.1.4.4 有効性 40
2.7.6.1.4.5 薬力学 44
2.7.6.1.4.6 薬物動態 45
2.7.6.1.4.7 安全性 45
2.7.6.1.4.8 免疫原性 49
2.7.6.1.4.9 結論 49
2.7.6.1.5 第 III 相臨床試験（インヒビター保有血友病 A 小児患者：BH29992） 50
2.7.6.1.5.1 概要表 50
2.7.6.1.5.2 患者の内訳 51
2.7.6.1.5.3 患者背景 51
2.7.6.1.5.4 有効性 51
2.7.6.1.5.5 薬力学 52
2.7.6.1.5.6 薬物動態 52
2.7.6.1.5.7 安全性 53
2.7.6.1.5.8 免疫原性 53
2.7.6.1.5.9 結論 53
2.7.6.1.6 非介入試験（インヒビター保有/非保有血友病 A 患者：BH29768） 54
2.7.6.1.6.1 概要表 54
2.7.6.1.6.2 年間出血率 57
2.7.6.1.6.3 安全性 59
2.7.6.1.6.4 結論 60
2.7.6.2 付録 61
2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表 61
2.7.6.2.2 重篤な有害事象の個別症例の詳細 92
2.7.6.2.2.1 ACE001JP 試験 92
2.7.6.2.2.2 ACE002JP 試験 92
2.7.6.2.2.3 BH29884 試験 99
2.7.6.2.2.4 BH29992 試験 121

表の一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 7
表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（JP29574試験） 12
表 2.7.6.1.2.1-1 概要表（ACE001JP 試験） 18
表 2.7.6.1.3.1-1 概要表（ACE002JP 試験） 27

表 2.7.6.1.3.7-1 年間出血率の要約（ACE002JP 試験）....35
表 2.7.6.1.4.1-1 概要表（BH29884試験）....36
表 2.7.6.1.4.4-1 年間出血率の要約（負の2項回帰モデルにより推定された集団の出血率，BH29884試験）....41
表 2.7.6.1.4.4-2 年間出血率の要約（患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率，BH29884試験）....42
表 2.7.6.1.4.4-3 年間出血率の要約（A 群の患者内比較，BH29884試験）....43
表 2.7.6.1.4.4-4 年間出血率の要約（C 群の患者内比較，BH29884試験）....43
表 2.7.6.1.4.4-5 HRQoL 及び健康状態の要約（BH29884試験）....44
表 2.7.6.1.4.7-1 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）....46
表 2.7.6.1.4.7-2 有害事象の概況（BH29884試験の本剤投与例）....48
表 2.7.6.1.5.1-1 概要表（BH29992試験）....50
表 2.7.6.1.6.1-1 概要表（BH29768試験）....54
表 2.7.6.1.6.2-1 年間出血率の要約（BH29768試験のコホート A）....58
表 2.7.6.1.6.2-2 年間出血率の要約（BH29768試験のコホート B）....59
表 2.7.6.1.6.3-1 有害事象の概況（BH29768試験のコホート A）....60
表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（JP29574試験）....61
表 2.7.6.2.1-2 副作用の集計（JP29574試験）....63
表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（ACE001JP 試験）....64
表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（ACE001JP 試験）....71
表 2.7.6.2.1-5 有害事象の集計（ACE002JP 試験）....74
表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（ACE002JP 試験）....78
表 2.7.6.2.1-7 有害事象の集計（BH29884試験，A 群と $B_{control}$ 群の比較）....79
表 2.7.6.2.1-8 有害事象の集計（BH29884試験，本剤を投与した全患者）....83
表 2.7.6.2.1-9 副作用の集計（BH29884試験，本剤を投与した全患者）....88
表 2.7.6.2.1-10 有害事象の集計（BH29992試験）....90
表 2.7.6.2.1-11 副作用の集計（BH29992試験）....91

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床試験一覧を表 2.7.6-1に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

臨床薬理試験			
試験番号：JP29574，資料の位置づけ：評価資料，実施状況：完了（2016年7月），資料番号：5.3.1.1-1 試験デザイン：健康成人を対象とした，ランダム化，非盲検，単回皮下投与試験 国内試験			
対象集団	用法・用量	目的	例数，観察期間
20歳以上45歳未満の日本人の健康成人男性	以下の用法・用量でいずれも単回投与: A 群：*旧 (80 mg/mL) 製剤 1 mg/kg 腹部への皮下投与 B 群：*新 (150 mg/mL) 製剤 1 mg/kg 腹部への皮下投与 C 群: *新製剤1 mg/kg 上腕部への皮下投与 D 群: *新製剤1 mg/kg 大腿部への皮下投与 E 群: *新製剤0.25 mg/kg 静脈内投与	*旧製剤及び *新製剤，投与部位別の，単回皮下投与した際の安全性，薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティの評価 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの評価	投与: 60例（各群12例） 規定観察期間：16週

*新薬承認情報提供時に置き換え

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）

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）

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。

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　バイオアベイラビリティ試験（健康成人男性への単回投与：JP29574）

2.7.6.1.1.1　概要表

バイオアベイラビリティ試験（JP29574）の概要表を表 2.7.6.1.1.1-1に示す。

表 2.7.6.1.1.1-1　概要表（JP29574試験）

治験の標題：ACE910の健康成人男性を対象とした相対的及び絶対的バイオアベイラビリティ試験	
実施医療機関：1施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の同意日：2015年4月27日 最終被験者の最終来院日：2015年10月4日	開発のフェーズ：臨床薬理試験

目的：

主要目的

- ACE910の旧製剤及び新製剤を単回皮下投与した際の安全性，薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを検討する。
- ACE910の新製剤を腹部，上腕部及び大腿部に単回皮下投与した際の安全性，薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを検討する。
- ACE910の新製剤を用いて皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討する。

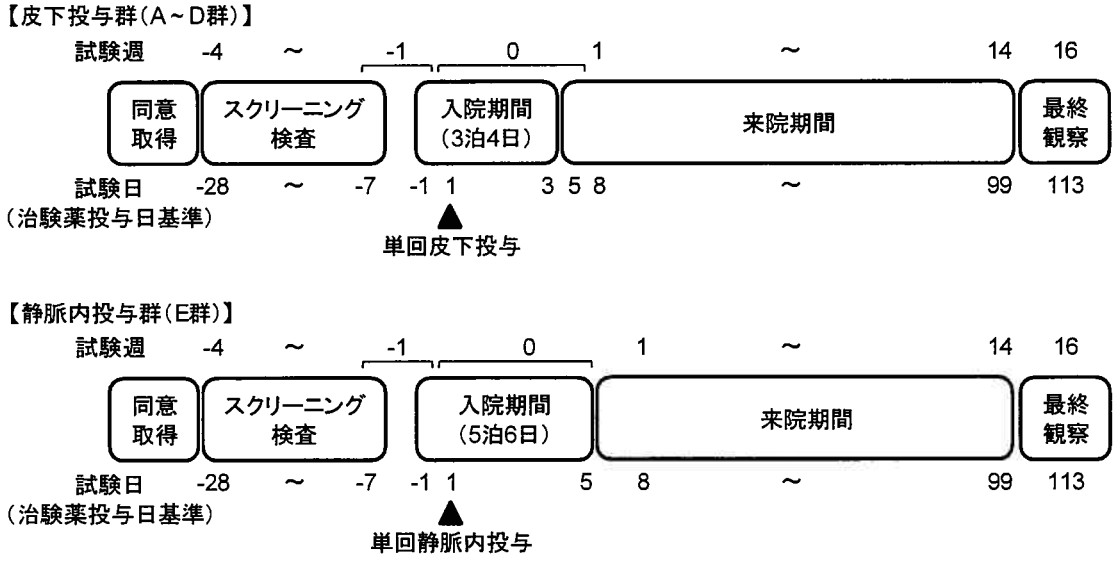
副次的目的

- ACE910の旧製剤及び新製剤を単回皮下投与した際の薬力学的反応を検討する。
- ACE910の新製剤を腹部，上腕部及び大腿部に単回皮下投与した際の薬力学的反応を検討する。
- ACE910の新製剤を単回静脈内投与した際の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学的反応を検討する。

新製剤と旧製剤の主な変更点は，[redacted]を含む[redacted]の変更及び[redacted]の変更である。以降，旧製剤[redacted]，新製剤[redacted]と表示した。

治験方法：

日本人健康成人男性を対象としたランダム化・非盲検・並行群間比較試験



各群における投与治験薬及び用法・用量

群	被験者数	投与治験薬	用法・用量
A	12	対照薬 (旧製剤)	単回腹部皮下投与 1 mg/kg
B	12	被験薬 (新製剤)	単回腹部皮下投与 1 mg/kg
C	12	被験薬 (新製剤)	単回上腕部皮下投与 1 mg/kg
D	12	被験薬 (新製剤)	単回大腿部皮下投与 1 mg/kg
E	12	被験薬 (新製剤)	単回静脈内投与 0.25 mg/kg

被験者数：
目標例数　　：計60例（1群12例 × 5群）
安全性解析対象例　　：計60例（1群12例 × 5群）
薬物動態解析対象例　：計60例（1群12例 × 5群）
薬力学解析対象例　　：計60例（1群12例 × 5群］

診断及び主要な組入基準：
【選択基準】
下記項目のすべてに該当する被験者を本試験に登録した。
(1) 同意取得時の年齢が20歳以上45歳未満の健康な日本人男性
(2) スクリーニング検査時の肥満度指数（BMI）［体重(kg)/(身長[m])^2］が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満の範囲内にある者
(3) 同意取得時から治験薬投与終了2カ月後まで，妊娠の可能性を有する被験者のパートナーに対し，いずれかの避妊法［ホルモン避妊薬，子宮内避妊器具，バリア法（周期法は除く）等］を用いることに同意した者

【除外基準】
下記項目のいずれかに該当する被験者は本試験の登録対象から除外した。
＜本治験薬の特性から設定した基準＞
(1) 深部静脈血栓症（DVT）等の血栓塞栓症疾患の既往又は徴候のある者
(2) 重篤なDVT等の血栓塞栓症疾患の家族歴がある者
(3) 臨床的に重要なアレルギー（アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様症状）の既往を有する者
(4) 抗体製剤（医薬品又は治験薬）の投与経験がある者
(5) 結核の既往を有する者，又はスクリーニング検査時にインターフェロン-γ 遊離試験による結核検査が陽性の者
(6) 自己免疫疾患又は膠原病の既往を有する者
(7) 本治験薬投与前4週以内に生ワクチンの接種を受けた者，又は同意取得日から最終観察日までに生ワクチンを接種予定の者
(8) 本治験薬投与前1週以内に不活化ワクチンの接種を受けた者
(9) 同意取得日から最終観察日までに手術（抜歯，切開排膿等の軽微な処置を含む）を施行する予定の者
(10) スクリーニング検査時のプロテインC活性，プロテインS活性，アンチトロンビンIII活性，ループスアンチコアグラント（T1/T2比）又は抗カルジオリピン・β_2グリコプロテインI（β_2GPI）複合体抗体が基準値を外れた者
(11) スクリーニング検査時の血液凝固第VIII因子（FVIII）活性が120%以上の者

＜健康成人を対象とした治験であることから設定した基準＞
(12) 心血管疾患，腎疾患，肝疾患，消化器疾患，血液疾患，免疫疾患，神経疾患，内分泌疾患，代謝疾患，肺疾患を有する者，又はこれらの疾患の既往があり腎臓，肝臓，心肺機能

に障害が認められる者
(13) スクリーニング検査時に感染症又は感冒様症状を有している者
(14) スクリーニング検査時，診察又は臨床検査で臨床的に異常が認められた者
(15) スクリーニング検査時，以下のような臨床的に重大な心電図異常がある者
1) 仰臥位10分安静時の Fridericia の補正式による QT（QTcF）が450 msec を超える
2) 顕著な安静時の徐脈（平均心拍数が40 bpm 未満）
3) 顕著な安静時の頻脈（平均心拍数が100 bpm を超える）
4) その他の臨床的に重大な心電図異常
(16) 先天的な QT 延長症候群又は先天的な不整脈の家族歴がある者
(17) スクリーニング検査時，仰臥位の収縮期血圧が140 mmHg 以上又は90 mmHg 未満，若しくは拡張期血圧90 mmHg 以上又は50 mmHg 未満の者
(18) スクリーニング検査時，ヒト免疫不全ウィルス（HIV）抗原・抗体，B 型肝炎ウィルス表層（HBs）抗原，C 型肝炎ウィルス（HCV）抗体又は梅毒血清反応が陽性の者
(19) スクリーニング検査前4週以内に200 mL 又は12週以内に400 mL 採血（献血等）をした者，本試験での採血量を合わせて年間総採血量が1,200 mL を超える者，若しくは2週以内に成分献血をした者
(20) 喫煙している者（喫煙している者とは，治験薬初回投与6カ月前から一度でも喫煙している者を指す）又は試験期間中に禁煙できない者
(21) 習慣的にメチルキサンチン（カフェイン，テオフィリン，テオブロミンなど）を含む食物，飲料を多量に摂取している者（例，1日当たり1.5 L 以上のコーラ，250 g 以上のチョコレート，又は10杯以上のコーヒー，紅茶等）
(22) 薬物によるアレルギー（グロブリン製剤投与に伴う過敏症を含む），薬物依存又はアルコール依存の現病歴又は既往歴がある者，若しくは習慣的にアルコールを摂取している者（1日平均純アルコールとして約40 g 以上を目安とする）
(23) 本治験薬投与前4カ月（又は他の治験薬の半減期の5倍のいずれか長い方）以内に何らかの治験に参加し，治験薬（プラセボを含む）を投与された者
(24) 本治験薬投与前1週以内に薬剤を投与された，又は服用した者。ただし，ビタミン/ミネラル栄養補助食品の使用は，本治験薬投与の24時間前まで許容する。また，全身的な曝露がない等，使用しても影響ないと考えられる外用消毒剤，点眼薬等は許容する。
(25) 同意取得日から最終観察日までに薬剤の投与を必要とする者（一般用医薬品，歯科用の薬物治療を含む）。ただし，全身的な曝露がない等，使用しても影響ないと考えられる外用消毒剤，点眼薬等は許容する。
(26) その他，本試験の対象として好ましくないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
(1) 被験薬（新製剤），ロット番号
ACE910注150 mg，*ロットA
(2) 用量
B 群，C 群，D 群：1 mg/kg
E 群：0.25 mg/kg
(3) 投与方法，投与期間
B 群，C 群，D 群においては，それぞれ下式より算出される ACE910の投与容量（μL）を腹部，上腕部，大腿部に単回皮下投与した。

$$[\text{投与容量}(\mu L)] = \frac{[\text{体重}(kg)] \times [\text{投与量}(1\,mg/kg)]}{[\text{投与液濃度}(150\,mg/mL)]} \times 1000\,(\mu L/mL)$$

E 群においては，下式より算出される ACE910の投与容量（μL）を，日本薬局方生理食塩液に希釈し，インラインフィルターを通して，点滴静脈内投与した。その後適量の生理食塩液を用いて輸液ラインをフラッシュした。静脈内投与は輸液ラインのフラッシュまで含

*新薬承認情報提供時に置き換え

めて90分（± 10分）で行った。

$$[\text{投与容量}(\mu L)] = \frac{[\text{体重}(kg)] \times [\text{投与量}(0.25\,mg/kg)]}{[\text{投与液濃度}(150\,mg/mL)]} \times 1000\,(\mu L/mL)$$

なお，E 群では複数の被験者に対して同時に投与を開始することを避け，被験者の状態を確認しながら10分以上間隔をあけて順次投与開始した。投与に際しては Infusion Related Reaction（投与開始後に発現するアレルギー反応/過敏症，発熱，悪寒，嘔気，疼痛，頭痛，咳，めまい，発疹，気管支攣縮，喘鳴，低酸素症，血圧低下等）に十分な注意を払うこととした。

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：

(1) 対照薬（旧製剤），ロット番号
ACE910注80 mg，*ロットB

(2) 用量
A 群：1 mg/kg

(3) 投与方法，投与期間
A 群においては，下式より算出される ACE910の投与容量（μL）を腹部に単回皮下投与した。

$$[\text{投与容量}(\mu L)] = \frac{[\text{体重}(kg)] \times [\text{投与量}(1\,mg/kg)]}{[\text{投与液濃度}(80\,mg/mL)]} \times 1000\,(\mu L/mL)$$

各被験者の試験期間：

- スクリーニング期間：Day −28～Day −7
- 投与・観察期間：入院日（投与前日）～投与14週後
- 最終観察日：投与16週後

評価基準：

(1) 有効性評価項目
設定なし

(2) 安全性評価項目
1) 有害事象及び副作用
2) 臨床検査値（血液学検査，血液生化学検査，血液凝固系検査1，血液凝固系検査2，血液凝固系検査3，尿検査），バイタルサイン，12誘導心電図，胸部 X 線，血清中サイトカイン濃度，血漿中抗 ACE910抗体

(3) 薬物動態評価項目
血漿中 ACE910濃度，血漿中血液凝固第 IX 因子（FIX）濃度，血漿中血液凝固第 X 因子（FX）濃度

(4) 薬力学的評価項目
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT），トロンビン生成

統計手法：

(1) 被験者特性
投与群ごとに被験者背景の一覧表を作成するとともに要約統計量を算出し，集積した被験者集団の特徴を示した。

(2) 安全性
有害事象を MedDRA code を用いて読み替え，器官別大分類と基本語で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計した。この内，因果関係が否定できない事象については，副作用として必要に応じて別途発現例数，発現件数を集計した。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討した。

(3) 薬物動態
投与群ごとに血漿中 ACE910濃度，血漿中 FIX 濃度及び血漿中 FX 濃度の要約統計量を算出した。ACE910の薬物動態パラメータ［C_{max}，T_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，投与後無限大時間までの平均滞留時間（MRT_{inf}），消失速度定数（k_{el}），全身クリアランス（CL(/F)）及び分布容積（V_d(/F)）等］を算出し，投与群ごとに要約統計量を算出した。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} 等に関して，製剤間及び投与部位間の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間を算出し，相対的バイオアベイラビリティを検討した。また，投与量で標準

*新薬承認情報提供時に置き換え

化した AUC_{inf} に関して，静脈内投与時と皮下投与時の幾何平均値の比の点推定値及び90%信頼区間を算出し，ACE910皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。
(4) 薬力学的反応
投与群ごとに APTT 及びトロンビン生成の要約統計量を算出した。

2.7.6.1.1.2 被験者の内訳

本試験では，計60例の被験者が12例からなる A 群，B 群，C 群，D 群，E 群に登録され，治験薬を投与された。すべての被験者が試験を完了し，早期に試験を中止した被験者は認められなかった。

2.7.6.1.1.3 被験者背景

年齢，体重及び BMI の各群の平均値の範囲（被験者ごとの最小値～最大値）はそれぞれ25.7～30.3歳（20～41歳），58.71～66.23 kg（49.4～82.7 kg）及び20.62～22.33 kg/m^2（18.8～24.8 kg/m^2）であった。被験者背景に群間の不均衡は認められなかった。

2.7.6.1.1.4 安全性

有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-1に示し，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-2に示した。

有害事象は60例中22例に27件認められ，A 群では12例中6例（50.0%）に7件，B 群では12例中5例（41.7%）に6件，C 群では12例中4例（33.3%）に4件，D 群では12例中3例（25.0%）に6件，E 群では12例中4例（33.3%）に4件認められた。製剤間，投与部位間，投与経路間で有害事象の発現頻度に大きな差は認められなかった。

ACE910との因果関係が否定されなかった有害事象は3例に認められ，A 群，B 群及び C 群の各1例でそれぞれ腹痛，口腔咽頭痛及びほてりが報告された。

高度な有害事象，治験薬の投与中止に至る有害事象，及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動や心電図の所見は，いずれの製剤でも認められなかった。

以上，製剤間，投与部位間，投与経路間で安全性に大きな差は認められなかった。

2.7.6.1.1.5 薬物動態

ACE910の単回皮下投与時の薬物動態プロファイルは，新旧の製剤間，並びに腹部，上腕部及び大腿部の投与部位間で類似していた。

相対的バイオアベイラビリティのすべての点推定値は，以下に示すように80%から125%の範囲内であった。

- 旧製剤（A 群）に対する新製剤（B 群）の用量で標準化した C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比の点推定値（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。
- 腹部投与（B 群）に対する上腕部投与（C 群）の用量で標準化した C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比の点推定値（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。
- 腹部投与（B 群）に対する大腿部投与（D 群）の用量で標準化した C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比の点推定値（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。

ACE910の絶対的バイオアベイラビリティは以下に示すように80.4%から93.1%であった。

- 静脈内投与（E 群）に対する腹部（B 群），上腕部（C 群）及び大腿部（D 群）への皮下投与の用量で標準化した AUC_{inf} の幾何平均の比の点推定値（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。

2.7.6.1.1.6 薬力学

ACE910の単回皮下投与時の薬力学的プロファイルは，新旧の製剤間，並びに腹部，上腕部，及び大腿部の投与部位間で類似していた。

2.7.6.1.1.7 免疫原性

抗エミシズマブ抗体は，B 群の12例中1例（8.3%），C 群の12例中1例（8.3%），E 群の12例中1例（8.3%）で投与後に検出された。

2.7.6.1.1.8 結論

ACE910の単回皮下投与時の薬物動態及び薬力学的プロファイルは，新旧の製剤間，並びに腹部，上腕部及び大腿部の投与部位間で類似していた。相対的バイオアベイラビリティのすべての点推定値は80%から125%の範囲内であり，製剤や皮下投与の部位を変更した際の用量調整は不要であることが示唆された。ACE910の絶対的バイオアベイラビリティは80.4%から93.1%であった。製剤間，投与部位間，投与経路間で安全性に大きな差は認められなかった。

2.7.6.1.2 第 I 相臨床試験（健康成人男性への単回投与及び血友病 A 患者への反復投与：ACE001JP）

2.7.6.1.2.1 概要表

第 I 相臨床試験（ACE001JP）の概要表を表 2.7.6.1.2.1-1に示す。

表 2.7.6.1.2.1-1 概要表（ACE001JP 試験）

治験の標題：ACE910の健康成人及び血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験	
実施医療機関：7施設	
公表文献（引用文献）： – WFH 2014 Word Congress. 17-Novel Therapeutic Agents. The safety, tolerability, pharmacokinetic, and pharmacodynamic profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, demonstrated in healthy adults. Haemophilia, 20 (Suppl.3). 2014. Page 76. – ASH 56th Annual Meeting and Exposition. Safety and prophylactic efficacy profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, in Japanese hemophilia A patients both without and with FVIII inhibitors: first-in-patient phase 1 study. Abstract No. 691. 2014. – Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. Blood. 2016 Mar 31;127(13):1633-41. – Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2044-53.	
1例目の同意日：2012年8月17日 最終被験者の最終来院日：2015年4月17日	開発のフェーズ：第 I 相
目的： 日本人及び白人の健康成人男性と日本人の血友病 A 患者を対象に，ACE910を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。また，ACE910の薬物動態及び薬力学的反応の人種差を検討するため，日本人と白人の薬物動態及び薬力学的反応を比較する。	
治験方法： ＜Part A＞ 日本人の健康成人男性を対象とした単回皮下投与によるプラセボ対照・ランダム割付・二重盲検・個体間用量漸増試験 • ステップ A-1から投与を開始し，当該ステップの投与4週後までに得られた臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を盲検下において評価し，忍容性・安全性が確認された場合，医学専門家と協議の上，治験依頼者が次ステップへの移行を決定した。なお，投与量に依存していると考えられる有害事象が発現した場合には，必要に応じて投与8日目までの入院期間を延長する等，考慮することとした。有害事象共通用語規準（CTCAE）ver.4.0での Grade 2以上のサイトカイン放出症候群が2例以上発生した場合，又は Grade 3以上のサイトカイン放出症候群が1例以上発生した場合は，次ステップへの移行を中止することとした。 • 各ステップにおいては，被験薬及びプラセボの各1例計2例を先行投与し，投与8日目までのバイタルサイン，12誘導心電図の結果及び有害事象を確認した後，治験責任医師の判断により3～8例目（被験薬5例，プラセボ1例）の投与を行った。なお，各ステップの3～8例目の投与については，複数の被験者への同時投与を避け，被験者の状態を確認しながら10分以上間隔をあけて順次投与した。 ＜Part B＞	

白人の健康成人男性を対象とした単回皮下投与によるプラセボ対照・ランダム割付・二重盲検・個体間用量漸増試験

- ステップ B-1への移行は，ステップ A-3の投与4週後までに得られた臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を盲検下において評価し，忍容性・安全性が確認された場合，医学専門家と協議の上，治験依頼者が決定した。
- ステップ B-2への移行は，ステップ A-4及び B-1の投与4週後までに得られた臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を盲検下において評価し，忍容性・安全性が確認された場合，医学専門家と協議の上，治験依頼者が決定した。ステップB-3への移行については，ステップB-2の手順と同様に，ステップ A-5及び B-2の結果を盲検下において評価し，医学専門家と協議の上，治験依頼者が決定した。なお，投与量に依存していると考えられる有害事象が発現した場合には，必要に応じて投与8日目までの入院期間を延長する等，考慮することとした。CTCAE ver.4.0での Grade 2以上のサイトカイン放出症候群が2例以上発生した場合，又はGrade 3以上のサイトカイン放出症候群が1例以上発生した場合は，次ステップへの移行を中止することとした。Part B の各ステップにおける投与については，Part A と同様に，複数の被験者への同時投与を避け，被験者の状態を確認しながら10分以上間隔をあけて順次投与した。

＜Part C＞

日本人の血友病 A 患者を対象とした反復皮下投与による非盲検・個体間用量漸増試験

- ステップ C-1への移行は，ステップ A-5の投与4週後までに得られた臨床検査，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，並びにそれまでに得られた Part A 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，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を盲検下において評価し，忍容性・安全性が確認された場合，医学専門家と協議の上，治験依頼者が決定した。
- ステップ C-2及び C-3への移行は，それぞれステップ C-1及び C-2の投与12週後までの臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を評価し，忍容性・安全性が確認された場合，医学専門家と協議の上，治験依頼者が決定した。なお，投与量に依存していると考えられる有害事象が発現した場合には，必要に応じて投与8日目までの入院期間を延長する等，考慮することとした。CTCAE ver.4.0での Grade 2以上のサイトカイン放出症候群が2例以上発生した場合，又はGrade 3以上のサイトカイン放出症候群が1例以上発生した場合は，次ステップへの移行を中止することとした。
- ステップ C-2においては，20歳以上の1例を先行投与し，当該実施医療機関の治験責任医師により投与8日目までの忍容性及び安全性が確認された後に，2～6例目の投与を開始した。また，ステップ C-1及び C-3においては，各ステップ1例の投与8日目までの忍容性及び安全性が確認された後に，20歳未満の被験者への投与を開始した。
- 継続投与試験（ACE002JP）の選択基準を満たし，いずれの除外基準にも合致しない患者は，投与12週以降に継続投与試験へ移行できることとした。

Part	ステップ	対象		被験薬群		プラセボ群
				用量 (mg/kg)	例数	例数
A	A-1	日本人	健康成人男性	0.001	6	2
	A-2			0.01	6	2
	A-3			0.1	6	2
	A-4			0.3	6	2
	A-5			1	6	2
B	B-1	白人	健康成人男性	0.1	6	2
	B-2			0.3	6	2
	B-3			1	6	2
C	C-1	日本人	血友病 A 患者	1*, 0.3**	6	—
	C-2			3*, 1**	6	—
	C-3			3	6	—

*：初回投与量，**：2回目以降投与量

症例数：
目標例数　：計82例（Part A：40例，Part B：24例，Part C：18例*）
* ただし，Part C の各ステップにおいては，インヒビター保有患者及びインヒビター非保有患者をそれぞれ少なくとも2例以上登録することとした。
安全性解析対象例　：計82例（Part A：40例，Part B：24例，Part C：18例）
薬物動態解析対象例　：計82例（Part A：40例，Part B：24例，Part C：18例）
薬力学解析対象例　：計82例（Part A：40例，Part B：24例，Part C：18例）

診断及び主要な組入基準：
【選択基準】
Part A，B 共通
(1) 同意取得時に年齢が20歳以上45歳未満の男性
(2) 本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている者
(3) Part A については日本人（第 I 世代：両親とも日本人），Part B については白人（第 I 世代：両親とも白人）である者
(4) スクリーニング検査時の BMI［体重（kg）/（身長[m]）^{2}］が，日本人については18.5以上25.0未満，白人については18.5以上30.0未満の者
Part C
(5) 同意取得時に年齢が12歳以上60歳未満の男性
同意取得時に年齢が20歳以上である場合は，本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている者
(6) 同意取得時に年齢が20歳未満である場合は，代諾者から同意説明文書による治験参加の同意及び本人から同意説明文書（16歳未満の場合はインフォームドアセント文書）による治験参加の意思確認が得られている者
(7) 重症の先天性血友病 A 患者
(8) 日本人（第 I 世代：両親とも日本人）である者
(9) スクリーニング検査時の体重が40 kg 以上の者
(10) 登録前6カ月間の出血エピソード（出血時期，出血部位）と血液凝固因子製剤による治療状況の記録が残されている者
(11) 登録時に以下のいずれかの条件を満たす者
1) インヒビター保有患者の場合，登録前6カ月間に6回以上の出血を呈している者
2) インヒビター非保有患者の場合，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している者

【除外基準】

Part A，Part B，Part C 共通
(1) 薬物依存若しくはアルコール依存の既往を有する者，又は合併している者
(2) DVT 等の血栓塞栓症疾患の既往や合併，又は徴候のある者
(3) 臨床的に重要なアレルギー（アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様症状）の既往を有する者
(4) 自己免疫疾患又は膠原病の既往を有する者，又は合併している者
(5) 悪性腫瘍又は白血病の既往を有する者，又は合併している者
(6) グロブリン製剤投与に伴う過敏症の既往を有する者
(7) 抗体製剤（医薬品又は治験薬）の投与経験がある者
(8) 結核の既往を有する者，又はスクリーニング検査時にインターフェロン-γ 遊離試験による結核検査が陽性の者
(9) 登録前4週以内に生ワクチンの接種を受けた者，又は試験期間中に生ワクチンを接種予定の者
(10) 登録前1週以内に不活化ワクチンの接種を受けた者
(11) 登録前4週以内に200 mL 採血，若しくは12週以内に400 mL 採血（献血等）をした者，本試験での採血量を合わせて年間総採血量が1,200 mL を超える者，又は2週以内に成分献血をした者
(12) 試験期間中に手術（抜歯を含む）を施行する予定の者
(13) 試験期間中に避妊する意思のない者
(14) その他，本試験の対象として好ましくないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

Part A，Part B 共通
(15) 臨床上問題となる呼吸器系，循環器系，内分泌系，血液系，消化器系，免疫系，精神・神経系，腎臓・肝臓疾患又はアレルギー性疾患等のある者
(16) 重篤な DVT 等の血栓塞栓症疾患の家族歴がある者
(17) 治験薬投与開始前2週以内に薬剤（処方薬又は一般用医薬品）を投与した，又は投与する予定の者（ただし，全身的な曝露がないなど，使用しても治験薬の薬物動態又は安全性に影響がないと考えられる外用消毒剤，点眼薬等は許容する）
(18) スクリーニング検査時のプロテイン C 活性，プロテイン S 活性，アンチトロンビン III 活性，ループスアンチコアグラント（T1/T2比）又は抗カルジオリピン・β_2GPI 複合体抗体が基準値を外れた者
(19) スクリーニング検査時の FVIII 活性が120%以上の者
(20) スクリーニング検査時に HIV 抗原・抗体，HBs 抗原，HCV 抗体又は梅毒血清反応が陽性の者
(21) スクリーニング検査時に明らかな感染症を有している者
(22) スクリーニング検査時に臨床的な異常が認められた者
(23) 登録前12週以内に他の治験に参加した者

Part C
(24) 先天性血友病 A 以外の出血性疾患を有する者
(25) 治験薬投与開始前2日以内に血液凝固因子製剤を投与する予定の者
(26) 治験薬投与開始前2週以内に止血機能に影響を与える薬剤（処方薬又は一般用医薬品。ただし，血液凝固因子製剤を除く。）を投与した，又は投与する予定の者（ただし，全身的な曝露がないなど，使用しても治験薬の薬物動態又は安全性に影響がないと考えられる外用消毒剤，点眼薬等は許容する）
(27) HIV-1陽性の患者のうち，スクリーニング検査時に表面抗原分類（CD）4陽性リンパ球数が200 /μL 未満の者

(28) スクリーニング検査時のプロテイン C 活性（合成基質法），プロテイン S 遊離型抗原量，アンチトロンビン III 活性が基準値下限を下回った者，又はループスアンチコアグラント（T1/T2比），抗カルジオリピン・β_2GPI 複合体抗体が基準値を外れた者
(29) スクリーニング検査時の血小板数が100,000 /μL 未満の者
(30) スクリーニング検査時の血清 Cr 値が施設基準値上限の120%以上，AST 又は ALT が施設基準値上限の5倍以上の者
(31) スクリーニング検査時に梅毒血清反応が陽性の者
(32) スクリーニング検査時に臨床的に重要な感染症（HBV，HCV，HIV は除く）を有している者
(33) 登録時に抗レトロウイルス療法以外の免疫調節剤（インターフェロン，副腎皮質ホルモン剤等）を全身的に投与している者，又は試験期間中に投与される予定の者
(34) 試験期間中に免疫寛容導入療法を施行する予定の者
(35) 登録前6カ月以内に他の治験に参加した者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

(1) 被験薬，ロット番号
被験薬：ACE910注80 mg，*ロットC

(2) 希釈液，ロット番号
ACE910注希釈補助液，日本薬局方 生理食塩液，*ロットD

(3) 被験薬の投与量，投与方法，投与期間
Part A 及び Part B の被験薬群においては，下表に示す ACE910の投与容量（μL/kg）を腹部に単回皮下投与した。なお，0.1 mg/kg 以下の投与については希釈液（希釈補助液を生理食塩液で約100倍希釈したもの）にて，0.3 mg/kg の投与については生理食塩液にて，下表に示す ACE910投与液濃度（mg/mL）に調製した投与容量（μL/kg）を投与した。

ステップ	ACE910投与量 (mg/kg)	ACE910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

Part C においては，下表に示す ACE910の投与容量（μL/kg）を週1回の頻度で12週間（計12回），腹部に反復皮下投与した。0.3 mg/kg の投与については，生理食塩液にて下表に示す ACE910投与液濃度（mg/mL）に調製した投与容量（μL/kg）を投与した。
なお，投与1箇所あたりの最大容量は1.5 mL とし，それを超える場合は2箇所以上に分けて投与した。

ステップ	初回投与			2回目投与以降		
	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液 濃度 (mg/mL)	投与 容量 (μL/kg)	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液 濃度 (mg/mL)	投与 容量 (μL/kg)
C-1	1	80	12.5	0.3	24	12.5
C-2	3	80	37.5	1	80	12.5
C-3	3	80	37.5	3	80	37.5

対照薬，用量及び投与方法，ロット番号：
対照薬（プラセボ）：日本薬局方 生理食塩液
Part A 及び Part B のプラセボ群においては，該当するステップの ACE910と同容量の生理食塩液を腹部に単回皮下投与した。なお，Part C については，プラセボ群を設けなかった。

各被験者の試験期間：
Part A 及び Part B

*新薬承認情報提供時に置き換え

スクリーニング期間：投与4週前～投与1週前
観察期間：4週間（A-1，A-2），16週間（A-3，B-1），20週間（A-4，B-2），24週間（A-5，B-3）

Part C
スクリーニング期間：投与4週前～投与1週前
投与期間：12週間
観察期間※：28週間（C-1），32週間（C-2），36週間（C-3）
※本試験の観察期間中に継続投与試験（ACE002JP 試験）へ移行する被験者は，継続投与開始日までとした。

評価基準：

(1) 安全性
1) 有害事象及び副作用
2) 臨床検査値（血液学検査1，血液生化学検査1，血液生化学検査2，血液凝固系検査1，血液凝固系検査2，血液凝固系検査3，血液凝固系検査4，尿検査），臨床症状，バイタルサイン，12誘導心電図，胸部X線，血清中サイトカイン濃度，Whole Blood Cytokine Assay（Part A，B のみ），血漿中抗 ACE910抗体

(2) 薬物動態
血漿中 ACE910濃度，血漿中 FIX 濃度，血漿中 FX 濃度

(3) 薬力学的反応
APTT，トロンビン生成

(4) 12誘導心電図（Part C のみ）
デジタル心電計による QTcF

(5) 探索的評価項目（Part C のみ）
出血回数，初回出血までの時間

統計手法：

(1) 被験者特性
投与群ごとに被験者背景の一覧表を作成するとともに要約統計量を算出し，集積した被験者集団の特徴を示した。

(2) 安全性
有害事象を MedDRA code を用いて読み替え，器官別大分類と基本語で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計した。この内，因果関係が否定できない事象については，副作用として必要に応じて別途発現例数，発現件数を集計した。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討した。

(3) 薬物動態
投与群ごとに血漿中 ACE910濃度，血漿中 FIX 濃度及び血漿中 FX 濃度の要約統計量を算出した。ACE910の薬物動態パラメータ（C_{max}，T_{max}，AUC，$t_{1/2}$，CL/F 及び Vd/F 等）を算出し，ACE910投与量と C_{max} 及び AUC 等との関係から，薬物動態の線形性を検討した。Part A 及び Part B においては，C_{max} 及び AUC 等に関して日本人と白人の比の90%信頼区間を算出し，薬物動態の人種差を検討した。Part C においては，ACE910の薬物動態の定常状態及び累積性を検討した。

(4) 薬力学的反応
投与群ごとに APTT 及びトロンビン生成の要約統計量を算出した。

(5) 12誘導心電図（Part C のみ）
被験者ごとにベースラインからの QTc 間隔の変化量を算出し，要約統計量を求め，測定時点ごとに実測値を算出した。併せて，カテゴリ集計も行った。

(6) 探索的評価項目（Part C のみ）
ACE910投与量と出血回数，初回出血までの時間との関連を探索的に検討した。更に，データの要約（記述統計）を行った。

2.7.6.1.2.2 被験者の内訳

単回投与の Part A 及び Part B では，健康成人男性64例（Part A：日本人40例，Part B：白人24例）を登録した。48例に ACE910を0.001から1 mg/kg の用量範囲で投与し，16例にプラセボを投与した。Part B の2例（プラセボ投与例1例，0.3 mg/kg 投与例1例）は，協力が得られず，試験を早期に中止した。

反復投与の Part C では，日本人血友病 A 患者をステップ C-1（0.3 mg/kg/週群），ステップ C-2（1 mg/kg/週群）及びステップ C-3（3 mg/kg/週群）に各6例，計18例登録し，全例に投与を開始した。1 mg/kg/週群の1例は，有害事象（注射部位紅斑）のために投与開始29日後に投与を中止し，観察期間に移行した。他の17例の患者は規定の12週間の投与を完了した。この内，2例（0.3 mg/kg/週群1例，3 mg/kg/週群1例）は，その後に観察期間に移行し，0.3，1及び3 mg/kg/週群の各群5例，計15例が投与を中断せずに継続投与試験（ACE002JP）に移行した。0.3 mg/kg/週群の1例は観察期間を完了後に ACE002JP 試験に移行した。

2.7.6.1.2.3 被験者背景

単回投与の Part A（日本人）及び Part B（白人）では，投与量ごとに ACE910を6例に，プラセボを2例に投与した。Part A での年齢，体重及び BMI の各用量の中央値の範囲はそれぞれ25.5～35.5歳，58.60～63.10 kg 及び20.28～21.44 kg/m^{2}であった。Part B での年齢，体重及び BMI の各用量の中央値の範囲はそれぞれ28.5～30.5歳，69.05～76.25 kg 及び21.60～22.56 kg/m^{2}であった。各パート内での被験者の背景には，用量間で大きな違いはなかった。また，白人（Part B）の方が日本人（Part A）より体重が重かったが，年齢や BMI などのその他の被験者の背景には，人種間で大きな違いはなかった。

反復投与の Part C では，0.3，1及び3 mg/kg/週群の各群6例に ACE910を投与した。年齢，体重及び BMI の各用量群の中央値の範囲はそれぞれ30.0～33.0歳，56.10～65.95 kg 及び22.31～22.87 kg/m^{2}であり，インヒビター保有患者は各群で3～4例であった。治験薬投与前6カ月間の出血回数の中央値は0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ16.0，9.0及び7.5回であった。定期投与を受けていた患者は0.3 mg/kg/週群と1 mg/kg/週群で各2例，3 mg/kg/週群の全6例であった。Part C には18歳以下の患者が5例（年齢：12歳2例，17歳1例，18歳2例，体重：41.5～78.2 kg，インヒビター：保有4例，非保有1例）登録された。

2.7.6.1.2.4 安全性

有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-3に示し，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-4に示した。

(1) Part A 及び Part B

Part A（日本人への単回投与）では，有害事象が認められた被験者数は用量間で同程度であり［各用量群0～3例（ACE910投与30例中8例（26.7%））］，プラセボ群と同程度であった［プラセボ投与10例中2例（20.0%）］。ACE910との因果関係が否定されなかった有害事象は認められず，有害事象の重症度はいずれも軽度で，回復した。ACE910投与例全体で2例以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎（3例）及び胃炎（2例）であった。

Part B（白人への単回投与）では，有害事象が認められた被験者数は用量間で同程度であり［各用量群1～2例（ACE910投与18例中5例（27.8%））］，プラセボ群と同程度であった［プラセボ投与6例中2例（33.3%）］。ACE910との因果関係が否定されなかった有害事象は1 mg/kg 群の1例に2件（血中ビリルビン増加及び抱合ビリルビン増加）認められた。重症度が中等度の有害事象が0.1 mg/kg 群に1件（鼻咽頭炎）認められ，他の有害事象は軽度であった。すべての有害事象は回復した。ACE910投与例全体で2例以上に認められた有害事象はなかった。

有害事象の発現頻度に日本人と白人の人種差は認められず，用量依存的な発現頻度の増加も認められなかった。

重篤な有害事象，中止に至った有害事象，又は死亡例は認められなかった。

臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動や心電図の所見は認められなかった。

(2) Part C

有害事象が認められた被験者数は用量間で同程度であった［各用量群5～6例に11～17件（ACE910投与18例中16例（88.9%）に44件）］。有害事象の重症度は中等度であった3件［上気道感染，血友病（血友病による左股関節出血），頭痛］を除いていずれも軽度であった。有害事象の発現頻度に用量依存的な増加は認められなかった。ACE910との因果関係が否定されなかった有害事象は6例（33.3%）に8件認められ，これらの副作用は注射部位不快感，注射部位紅斑，注射部位そう痒感，注射部位発疹，倦怠感，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，C-反応性蛋白増加及び下痢が各1件であった。

1 mg/kg/週群の12歳の患者は，有害事象（注射部位紅斑）により投与開始29日後に投与を中止した。本事象の重症度は軽度であり，回復した。本患者では，ACE910の最終投与から約22週後に重篤な有害事象［血友病（血友病による左股関節出血）］が認められた。本事象とACE910との因果関係は否定された。その他に，投与中止に至る有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。死亡例は認められなかった。

QTc 間隔のベースライン（投与前の time-matched baseline）から投与後の変化量には，臨床的に問題となる変化や用量及び濃度に依存的な変化は認められなかった。

臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動や心電図の所見は認められなかった。

2.7.6.1.2.5 薬物動態

(1) Part A 及び Part B

健康成人における薬物動態パラメータは，日本人の0.001 mg/kg 群を除き，日本人では0.01，0.1，0.3，1 mg/kg の4用量群，白人では0.1，0.3，1 mg/kg の3用量群で求めた。単回皮下投与時の血漿中 ACE910濃度の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} は日本人及び白人ともに用量比例的に増加した。T_{max} の用量群ごとの中央値の範囲は日本人で10.1～14.1日，白人で7.00～12.6日，$t_{1/2}$ の用量群ごとの平均値の範囲は日本人で28.3～30.3日（0.01 mg/kg 群は算出不能），白人で28.8～34.4日であり，用量間，人種間に大きな違いはなかった。薬物動態は線形性を示し，薬物動態プロファイルは人種間で類似していた。

(2) Part C

日本人血友病 A 患者への週1回の反復投与により，血漿中 ACE910濃度のトラフ値は，用量依存的な経時的上昇を示した。初回負荷用量を各1及び3 mg/kg とした0.3及び1 mg/kg/週群では，およそ投与12週後に定常状態に到達したが，初回負荷用量を設定しなかった3 mg/kg/週群では12週間の投与期間中に定常状態に到達しなかった。

2.7.6.1.2.6 薬力学

(1) Part A 及び Part B

健康成人を対象とした Part A 及び Part B では，血漿検体中に存在する FVIII を抗 FVIII 抗体の添加により中和し，APTT 及びトロンビン生成を測定した。ACE910投与後，用量依存的な APTT の短縮，及び用量依存的なトロンビン生成の促進が認められた。

薬力学的プロファイルは日本人と白人で類似していた。

(2) Part C

0.3，1及び3 mg/kg/週群のすべての群で ACE910投与後に APTT の短縮とトロンビン生成の促進が認められ，共に緩やかな用量依存性を示した。

2.7.6.1.2.7 探索的評価項目（Part C のみ）

投与期間中の年間出血率は，3 mg/kg/週群の1例（ACE910投与開始前に FVIII の定期補充療法が施行されており，出血が投与前，投与期間中の出血がともに0回であった）を除くすべての患者でインヒビターの有無に係らず，投与前に比べて低下した。なお，年間出血率は血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血の回数に基づいて算出した。投与期間中の年間出血率は，投与前と比べて，0.3 mg/kg/週群では22.8%～100%，1 mg/kg/週群では88.9%～100%，3 mg/kg/週群では48.1%～100%低下した。

2.7.6.1.2.8 免疫原性

(1) Part A 及び Part B

抗 ACE910抗体が2例（0.1 mg/kg 投与例の日本人1例，白人1例）に検出された。これらの被験者で有害事象は認められなかった。この内，白人の1例では，投与後のみ抗体が検出され，他の陰性であった被験者と比較し，ACE910の血漿中からの消失が早く，APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が早期に消失した。

(2) Part C

抗 ACE910抗体が2例で検出された。その内1例に3件の軽度な有害事象（紅斑，C-反応性蛋白増加，挫傷）が認められた。C-反応性蛋白増加は，因果関係が否定されなかったが，投与継続中に正常値に回復した。これら2例の患者では，ACE910の薬物動態及び薬力学的反応に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.6.1.2.9 結論

日本人及び白人健康成人男性に対する1 mg/kg までの ACE910の単回皮下投与時の忍容性は良好であった。薬物動態は線形性を示し，半減期は約4から5週間であった。薬物動態及び薬力学的プロファイルは日本人と白人で類似していた。

日本人血友病 A 患者に対する0.3～3 mg/kg/週の ACE910の12週間の反復皮下投与時の忍容性は良好であった。投与期間中の年間出血率は，インヒビターの有無に係らず，すべての患者で低下した。

2.7.6.1.3 第 I/II 相臨床試験（血友病 A 患者への反復投与，ACE001JP の継続投与試験：ACE002JP）

2.7.6.1.3.1 概要表

第 I/II 相臨床試験（ACE002JP）の概要表を表 2.7.6.1.3.1-1に示す。

表 2.7.6.1.3.1-1 概要表（ACE002JP 試験）

治験の標題：ACE910の血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験からの継続投与試験	
実施医療機関：6施設	
公表文献（引用文献）： – ASH 56th Annual Meeting and Exposition. Safety and prophylactic efficacy profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, in Japanese hemophilia A patients both without and with FVIII inhibitors: first-in-patient phase 1 study. Abstract No. 691. 2014. – ISTH XXV Congress 2015. Long-term safety and prophylactic efficacy of once-weekly subcutaneous administration of ACE910, in Japanese hemophilia A patients with and without FVIII inhibitors: interim results of the extension study of a phase 1 study. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 13 (Suppl. 2). 2015. Page 6-7. – WFH 2016 World Congress. 21-Novel Therapeutic Agents. Updated results of an ongoing long-term phase 1/2 study of emicizumab (ACE910) in hemophilia A patients with or without inhibitors. Haemophilia, 22 (Suppl.4). 2016. Page 74. – Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2044-53.	
ACE001JP 試験の Part C の 1 例目の同意日： 2013 年 3 月 28 日 ACE002JP 試験の1例目の同意日： 2013年7月24日 データカットオフ日（2016年9月30日）時点で ACE002JP 試験は継続中	開発のフェーズ：第 I/II 相
目的： 「ACE910の健康成人及び血友病 A 患者を対象とした第 I 相臨床試験」（以下，ACE001JP 試験）に参加した血友病 A 患者を対象に，ACE910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。	
治験方法： ACE001JP 試験 Part C からの非盲検継続投与試験	
症例数： ACE001JP 試験の Part C の目標例数：18例* * Part C の各ステップにおいては，インヒビター保有患者及びインヒビター非保有患者をそれぞれ少なくとも2例以上登録することとした。 ACE001JP 試験では18例の患者が登録され，ACE910の投与を受けた。18例中16例が ACE002JP 試験に登録され，ACE910の投与を受けた。 ACE001JP 試験の Part C と ACE002JP 試験のデータを併合した結果を示した。	
診断及び主要な組入基準： 【選択基準】 (1) ACE001JP 試験 Part C において投与11週後までの治験薬の投与が完了した者のうち，以下のいずれかの条件を満たす者 1) インヒビター保有患者 2) インヒビター非保有患者のうち，ACE001JP 試験 Part C の登録前6カ月間に3回以上の出	

血を呈している者
(2) 同意取得時に年齢が20歳以上である場合は，本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている者
同意取得時に年齢が20歳未満である場合は，代諾者から同意説明文書による治験参加の同意及び本人から同意説明文書（16歳未満の場合はインフォームドアセント文書）による治験参加の意思確認が得られている者
(3) 効果安全性評価委員が本試験への移行を可能と判断した者

【除外基準】
- ACE001JP 試験 Part C の投与12週後から投与を継続する場合，以下の(1)～(5)のいずれかの項目に該当する被験者は，本試験から除外する。
- ACE001JP 試験 Part C の最終観察時から投与開始予定日までの期間が28日以下の場合（ACE001JP 試験 Part C の観察期間中に本試験に移行する場合も含む），以下の(1)～(20)のいずれかの項目に該当する被験者は，本試験から除外する。
- ACE001JP 試験 Part C の最終観察時から投与開始予定日までの期間が28日を超える場合，以下の(1)～(27)のいずれかの項目に該当する被験者は，本試験から除外する。

(1) 試験期間中に手術（抜歯，切開排膿等の軽微な処置を除く）を施行する予定の者
(2) 試験期間中に避妊する意思のない者
(3) 試験期間中に免疫寛容導入療法を施行する予定の者
(4) 治験薬との因果関係が否定されない有害事象の発現により，ACE001JP 試験 Part C の観察を中止した者
(5) その他，本試験の対象として好ましくないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者

(6) 薬物依存若しくはアルコール依存の既往を有する者，又は合併している者
(7) DVT 等の血栓塞栓症疾患の既往や合併，又は徴候のある者
(8) 臨床的に重要なアレルギー（アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様症状）の既往を有する者
(9) 自己免疫疾患又は膠原病の既往を有する者，又は合併している者
(10) 結核の既往を有する者
(11) 悪性腫瘍又は白血病の既往を有する者，又は合併している者
(12) グロブリン製剤投与に伴う過敏症の既往を有する者
(13) 本剤を除く抗体製剤（医薬品又は治験薬）の投与経験がある者
(14) 登録前4週以内に生ワクチンの接種を受けた者，又は試験期間中に生ワクチンを接種予定の者
(15) 登録前1週以内に不活化ワクチンの接種を受けた者
(16) 先天性血友病 A 以外の出血性疾患を有する者
(17) 治験薬投与開始前2日以内に血液凝固因子製剤を投与する予定の者
(18) 治験薬投与開始前2週以内に止血機能に影響を与える薬剤（処方薬又は一般用医薬品。ただし，血液凝固因子製剤を除く。）を投与した，又は投与する予定の者（ただし，全身的な曝露がないなど，使用しても治験薬の薬物動態又は安全性に影響がないと考えられる外用消毒剤，点眼薬等は許容する）
(19) 登録時に抗レトロウイルス療法以外の免疫調節剤（インターフェロン，副腎皮質ホルモン剤等）を全身的に投与している者
(20) 登録前12週以内に ACE001JP 試験以外の他の治験に参加した者

(21) スクリーニング検査時のプロテイン C 活性（合成基質法），プロテイン S 遊離型抗原

量，アンチトロンビン III 活性が基準値下限を下回った者，又はループスアンチコアグラント（T1/T2比），抗カルジオリピン・β_2GPI 複合体抗体が基準値を外れた者
(22) スクリーニング検査時のインターフェロン-γ 遊離試験による結核検査が陽性の者
(23) HIV-1陽性の患者のうち，スクリーニング検査時に CD4陽性リンパ球数が200 /μL 未満の者
(24) スクリーニング検査時の血小板数が100,000 /μL 未満の者
(25) スクリーニング検査時の血清 Cr 値が施設基準値上限の120%以上，AST 又は ALT が施設基準値上限の5倍以上の者
(26) スクリーニング検査時に梅毒血清反応が陽性の者
(27) スクリーニング検査時に臨床的に重要な感染症（HBV，HCV，HIV は除く）を有している者

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：
(1) 被験薬，ロット番号
ACE910注80 mg，*ロットC，*ロットE，*ロットF，*ロットG*
*本ロットは医療機関に提供されなかった。
ACE910注150 mg， *ロットH ， *ロットI ， *ロットJ
(2) 投与量，投与方法
1) 投与量：0.3，1又は3 mg/kg
2) 投与方法：
週1回の頻度で腹部に皮下投与した。投与1箇所あたりの最大容量は1.5 mL とし，それを超える場合は2箇所以上に分けて投与した。

＜効果安全性評価委員による ACE002JP 試験での増量の可否判断＞
ACE001JP 試験のステップ C-2の全6例の投与12週後までの臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図の結果，有害事象，薬物動態，薬力学的反応及び血清中サイトカイン濃度を効果安全性評価委員が評価し，本試験における1 mg/kg/週への増量可否を判断した。同様に ACE001JP 試験のステップ C-3の全6例の投与12週後までの結果を効果安全性評価委員が評価し，本試験における3 mg/kg/週への増量の可否を判断した。

＜被験者ごとの継続投与開始用量＞
【継続投与開始用量の基準】
- ACE001JP 試験 Part C の治験薬投与前6カ月間に比べて，投与11週後までの血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血の頻度が2分の1以下に低下した被験者は，ACE001JP 試験 Part C と同じ投与量又は次の用量から継続投与を開始する。
- ACE001JP 試験 Part C の治験薬投与前6カ月間に比べて，投与11週後までの血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血の頻度が2分の1を超える被験者は，ACE001JP 試験 Part C での投与量の次の用量から継続投与を開始する。ただし，効果安全性委員により次の用量への増量が可能と判断されるまでは投与を開始できない。

• ACE001JP 試験 Part C の投与12週後から投与を継続する場合
被験者ごとの ACE001JP 試験 Part C の投与8週後までに得られた臨床検査，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，継続投与試験への移行の可否を判断した。
継続投与試験への移行が可能とされた場合，ACE001JP 試験で割り当てられた同一の用量を皮下投与した。

ACE910注80 mg 製剤使用時

ACE001JP 試験のステップ	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
C-1	0.3	80	3.75
C-2	1	80	12.5
C-3	3	80	37.5

*新薬承認情報提供時に置き換え

ACE910注150 mg 製剤使用時

ACE001JP 試験のステップ	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
C-1	0.3	150	2
C-2	1	150	6.67
C-3	3	150	20

治験依頼者との協議に基づき，被験者ごとに80 mg 製剤から順次切り替えた。

- ACE001JP 試験 Part C の投与12週後以外から投与を再開する場合

被験者ごとの本試験への同意取得時までに得られた，ACE001JP 試験の臨床検査，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，継続投与試験への移行の可否を判断した。
効果安全性評価委員により投与が可能と判断されたいずれかの用量から投与を再開した。

ACE910注80 mg 製剤使用時

用法・用量	初回投与			2回目投与以降		
	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
0.3 mg/kg/週	1	80	12.5	0.3	80	3.75
1 mg/kg/週	3	80	37.5	1	80	12.5
3 mg/kg/週	3	80	37.5	3	80	37.5

ACE910注150 mg 製剤使用時

用法・用量	2回目投与以降		
	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
0.3 mg/kg/週	0.3	150	2
1 mg/kg/週	1	150	6.67
3 mg/kg/週	3	150	20

治験依頼者との協議に基づき，被験者ごとに80 mg 製剤から順次切り替えた。

＜被験者ごとの増量・減量・休薬判断＞
被験者ごとの最高用量の投与期間中に出血した場合は，ACE002JP 試験にて増量可能と判断された用量の範囲内で，効果安全性評価委員が増量の可否を判断した。効果安全性評価委員は，被験者ごとの最高用量における少なくとも12週間（連続12回の投与）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，薬力学的反応及び出血回数をもとに，次の用量への増量の可否を被験者ごとに判断した。
0.3 mg/kg から1 mg/kg へ増量する場合は，初回投与時に3 mg/kg を皮下投与し，それ以降は1 mg/kg を継続して皮下投与した。
安全性等の理由により，治験責任医師又は治験分担医師の判断で0.3又は1 mg/kg への減量又は休薬を可能とした。また，治験責任医師又は治験分担医師は，被験者ごとに効果安全性評価委員により可能と判断された用量の範囲内で，再度増量を可能とした。

ACE910注80 mg 製剤使用時

用法・用量 (mg/kg/週) 増量前→増量後	増量後初回投与			増量後2回目投与以降		
	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与容量 (μL/kg)
0.3→1	3	80	37.5	1	80	12.5
1→3	3	80	37.5	3	80	37.5

ACE910注150 mg 製剤使用時

用法・用量 (mg/kg/週) 増量前→増量後	増量後初回投与			増量後2回目投与以降		
	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与 容量 (μL/kg)	ACE910 投与量 (mg/kg)	ACE910 投与液濃度 (mg/mL)	投与 容量 (μL/kg)
0.3→1	3	150	20	1	150	6.67
1→3	3	150	20	3	150	20

治験依頼者との協議に基づき，被験者ごとに80 mg 製剤から順次切り替えた。

＜自己投与＞
効果安全性評価委員が ACE001JP 試験 Part C における各ステップの投与12週後までの安全性を確認し，当該用量の自己投与の実施の可否を判断した。治験責任医師又は治験分担医師が実施可能と判断した被験者に対し，自己投与の初回投与及び2回目投与は，実施医療機関において，治験責任医師又は治験分担医師の監督下で行った。自己投与の3回目投与以降は，治験責任医師又は治験分担医師が許可した場合に在宅での自己投与を可能とした。また，80 mg 製剤から150 mg 製剤に切り替えて自己投与する被験者に対しては，切替え時の初回投与を実施医療機関において治験責任医師又は治験分担医師の監督下で行った。切り替えのタイミングは治験依頼者との協議に基づき，被験者ごとに決定した。なお，投与量を増量する際にはその1週後及び2週後，その他12週ごとに実施医療機関にて自己投与を実施した。

各被験者の試験期間：

- ACE001JP 試験の Part C

スクリーニング期間：投与4週前～投与1週前
投与期間：12週間
観察期間*：28週間（C-1），32週間（C-2），36週間（C-3）
*本試験の観察期間中に継続投与試験（ACE002JP 試験）へ移行する被験者は，継続投与開始日までとした。

- ACE002JP 試験

ACE001JP 試験 Part C の観察期間中に移行した被験者は，ACE002JP 試験の投与開始日から最終観察時又は観察中止時までとした。ACE001JP 試験 Part C の観察期間を終了した被験者は，ACE002JP 試験の同意取得日から最終観察時又は観察中止時までとした。
観察期間**：26週間（0.3 mg/kg/週），30週間（1 mg/kg/週），34週間（3 mg/kg/週）
**データカットオフ日後（2017年1月23日）に，すべての用量の観察期間を22週間に変更した。

評価項目：

(1) 安全性
  1) 有害事象及び副作用
  2) 臨床検査値（血液学検査1，血液生化学検査1，血液生化学検査2，血液凝固系検査1，血液凝固系検査2，血液凝固系検査3，血液凝固系検査4，尿検査），臨床症状，バイタルサイン，12誘導心電図，胸部 X 線，血漿中抗 ACE910抗体，血漿中抗 PLB2抗体，第 VIII 因子（FVIII）インヒビター（ACE910中和下）
(2) 薬物動態
  血漿中 ACE910濃度，血漿中 FIX 濃度，血漿中 FX 濃度
(3) 薬力学的反応
  APTT，トロンビン生成
(4) 12誘導心電図（ACE001JP 試験ステップ C-3に登録された被験者のみ）
  デジタル心電計による QTcF
(5) 探索的評価項目
  出血回数

統計手法：

(1) 被験者特性
被験者背景の一覧表を作成するとともに要約統計量を算出し，集積した被験者集団の特徴を示した。

(2) 安全性
有害事象を MedDRA code を用いて読み替え，器官別大分類と基本語で定義された事象別に発現例数，発現件数を集計した。この内，因果関係が否定できない事象については，副作用として必要に応じて別途発現例数，発現件数を集計した。臨床検査値等の推移はデータの要約（記述統計）を中心に検討した。

(3) 薬物動態
血漿中 ACE910濃度，血漿中 FIX 濃度及び血漿中 FX 濃度の要約統計量を算出した。投与中止後の血漿中 ACE910濃度推移から，ACE910の $t_{1/2}$を算出した。増量又は減量した際のACE910の薬物動態の定常状態及び線形性を検討した。

(4) 薬力学的反応
APTT 及びトロンビン生成の要約統計量を算出した。

(5) 12誘導心電図（ACE001JP 試験ステップ C-3に登録された被験者のみ）
被験者ごとにベースラインからの QTc 間隔の変化量を算出し，要約統計量を求め，測定時点ごとに実測値を算出した。併せて，カテゴリ集計も行った。

(6) 探索的評価項目
一定期間ごとの出血回数を集計した。また，ACE910投与量と出血の関連を探索的に検討した。

2.7.6.1.3.2 患者の内訳

ACE001JP 試験の Part C とその継続投与試験（ACE002JP 試験）のデータを併合した結果を示した。ACE002JP 試験はデータカットオフ時点（2016年9月30日）では継続中である。

ACE001JP 試験の Part C では，日本人血友病 A 患者をステップ C-1（0.3 mg/kg/週群），ステップ C-2（1 mg/kg/週群）及びステップ C-3（3 mg/kg/週群）に各6例，計18例登録し，全例に投与を開始した。1 mg/kg/週群の1例は，有害事象（注射部位紅斑）のために投与開始29日後に投与を中止し，観察期間に移行した。他の17例の患者は規定の12週間の投与を完了した。この内，2例（0.3 mg/kg/週群1例，3 mg/kg/週群1例）は，その後に観察期間に移行し，0.3，1及び3 mg/kg/週群の各群5例計15例が投与を中断せずに ACE002JP 試験に移行した。0.3 mg/kg/週群の1例は観察期間を完了後に ACE002JP 試験に移行した。したがって，16例（0.3 mg/kg/週群：6例，1 mg/kg/週群：5例，3 mg/kg/週群：5例）が ACE002JP 試験に移行した。

ACE001JP 試験の Part C と ACE002JP 試験の総投与期間の中央値（範囲）は0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ1220.0日（1207～1241），1042.5日（29～1094）及び880.0日（85～914）であった。ACE002JP 試験では，4例が ACE001JP 試験で割り付けられた投与量から増量した。0.3 mg/kg/週群では，3例が1 mg/kg/週に増量し，その内2例が更に3 mg/kg/週に増量した。1 mg/kg/週群の1例は3 mg/kg/週に増量した。データカットオフ時点で，ACE002JP 試験に登録された16例全例が投与を継続中であり，3例，5例及び8例がそれぞれ0.3，1及び3 mg/kg/週の投与量で治療を受けていた。

2.7.6.1.3.3 患者背景

ACE001JP 試験の Part C の0.3，1及び3 mg/kg/週群の患者背景においては，治験薬投与前6カ月間での血液凝固因子製剤により治療を要した出血から求めた年間出血率は0.3 mg/kg/週群が1及び3 mg/kg/週群に比べて高かった。また，バイパス製剤の使用に関しては，0.3及び1 mg/kg/週群のインヒビター保有患者の各群全4例は出血時止血治療を受け，3 mg/kg/週群のインヒビター保有患者の全3例は定期輸注療法を受けていた。それ以外には各群間で大きな差異はなかった。ACE001JP 試験の0.3，1及び3 mg/kg/週群のベースラインの年齢の中央値は32.0，30.0及び33.0歳，体重の中央値は60.35，56.10及び65.95 kg，BMI の中央値は22.54，22.87及び22.31

kg/m^{2}であった。0.3，1及び3 mg/kg/週群の各群では，インヒビター保有患者は4例，4例及び3例，治験薬投与前6カ月間の年間出血率の中央値は32.46，18.26及び15.22，標的関節を有する患者は6例，6例及び3例であった。定期投与を受けていた患者は0.3，1及び3 mg/kg/週群でそれぞれ2例，2例及び6例であり，使用されていた薬剤は FVIII がそれぞれ2例，2例及び3例で，バイパス製剤が3 mg/kg/週群の3例（FVIIa：1例，aPCC：2例）であった。ACE001JP 試験の Part C には18歳以下の患者が5例（年齢：12歳2例，17歳1例，18歳2例，体重：41.5～78.2 kg，インヒビター：保有4例，非保有1例）登録された。

2.7.6.1.3.4 安全性

有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-5に示し，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-6に示した。

ACE001JP 試験での治験薬の投与開始後から ACE002JP 試験のデータカットオフ時までに，18例すべての患者で少なくとも1つの有害事象が認められ，計169件の有害事象が報告された。大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。高度な有害事象が2件（虫垂炎，腸間膜血腫）認められ，これらの事象は重篤であり，ACE910との因果関係はないと判断された。発現頻度の高い有害事象は，鼻咽頭炎（10例，55.6%），挫傷（9例，50.0%），齲歯（6例，33.3%），咽頭炎，擦過傷及び頭痛（各5例，27.8%），上気道感染，舌損傷，創傷，下痢，注射部位紅斑，注射部位血腫，注射部位そう痒感，紅斑及び筋肉痛（各3例，16.7%）であった。投与部位反応は8例（44.4%）に13件認められ，それらは注射部位紅斑，注射部位血腫，注射部位そう痒感（各3例，16.7%），注射部位不快感，注射部位硬結，注射部位疼痛及び注射部位発疹（各1例，5.6%）であった。すべての投与部位反応は軽度であった。1及び3 mg/kg/週群の投与部位反応の発現頻度は同程度で，0.3 mg/kg/週群より高かったが，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。血栓塞栓性有害事象や全身性過敏性反応は認められなかった。大多数の有害事象は ACE910との因果関係が否定されたが，8例（44.4%）に認められた15件の有害事象の因果関係は否定されなかった。これらの副作用は，注射部位紅斑及び注射部位そう痒感（各3例，16.7%），注射部位不快感，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位発疹，倦怠感，下痢，悪心，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加（各1例，5.6%）であった。すべての副作用の重症度は軽度であった。

1 mg/kg/週群の12歳の患者は，有害事象（注射部位紅斑）により投与開始29日後に投与を中止した。本事象の重症度は軽度であり，回復した。本患者では，ACE910の最終投与から約22週後に重篤な有害事象［血友病（血友病による左股関節出血）］が認められた。本事象とACE910との因果関係は否定された。その他に，投与中止に至る有害事象は認められなかった。計5例の患者で重篤な有害事象が報告された。重篤な有害事象は血友病が2件［前述の血友病（血友病による左股関節出血），血友病による舌先の皮下出血］，虫垂炎，腸間膜血腫及び裂傷が各1件であり，すべての事象は ACE910との因果関係が否定された。死亡は認められなかった。

QTc 間隔のベースライン（投与前の time-matched baseline）から投与後の変化量には，臨床的に問題となる変化や用量及び濃度に依存的な変化は認められなかった。

臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動や心電図の所見は認められなかった。

2.7.6.1.3.5 薬物動態

血漿中 ACE910濃度のトラフ値は，初回負荷用量を各1及び3 mg/kg とした0.3及び1 mg/kg/週群ではおよそ12週後に，初回負荷用量を設定しなかった3 mg/kg/週群ではおよそ24週後に定常状態に到達した。血漿中 ACE910濃度のトラフ値は用量比例的に増加し，その平均値（標準偏差）は0.3 mg/kg/週群の12週後で10.3（4.54）μg/mL，1 mg/kg/週群の12週後で29.9（6.88）μg/mL，3 mg/kg/週群の24週後で120（26.8）μg/mL であった。

2.7.6.1.3.6 薬力学

0.3，1及び3 mg/kg/週群のすべての群において，わずかな用量依存性を伴う APTT の短縮とトロンビン生成の促進が ACE910投与開始後に認められ，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験を通して維持された。

2.7.6.1.3.7 探索的評価項目

ACE910を投与した全18例［インヒビター非保有：7例，インヒビター保有：11例（内3例はバイパス製剤の定期投与施行例）］における投与期間中の年間出血率は，インヒビター保有の有無，治験薬投与前のバイパス製剤の定期投与に係らず，ゼロ又は投与前6カ月間に比べて低下した。なお，出血は血液凝固因子製剤の投与を必要としたものに限定し，年間出血率は血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血の回数に基づいて算出した。3 mg/kg/週群の1例（インヒビター非保有，治験薬投与前に FVIII の定期補充療法施行）では，ACE910の投与前及び投与期間中の年間出血率は共にゼロであった。本患者は投与前の出血がなかったため，ACE002JP 試験への適格基準を満たさず，ACE002JP 試験には移行しなかった。

ACE002JP 試験に移行した16例中6例（0.3，1及び3 mg/kg/週群で各1例，2例及び3例）では，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験の投与期間中（848～1207日）を通して出血は認められなかった。これらの患者の内，インヒビター非保有の患者は1例で，インヒビター保有患者は5例（内2例はバイパス製剤の定期輸注療法施行例）であった。

年間出血率の中央値（範囲）は，投与前6カ月間，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/週群では32.46（8.1～77.1），4.35（0～59.5）及び1.27（0～59.5），1 mg/kg/週群では18.26（10.1～38.6），0（0～4.3）及び0.68（0～29.1），3 mg/kg/週群では15.22（0～32.5），0（0～4.2）及び0（0～10.0）であった。関節出血に限定した場合の年間出血率の中央値（範囲）は，各期間において，0.3 mg/kg/週群では27.39（8.1～69.0），4.30（0～59.5）及び1.00（0～59.5），1 mg/kg/週群では15.22（10.1～22.3），0.（0～0）及び0.68（0～27.0），3 mg/kg/週群では9.13（0～32.5），0（0～0）及び0（0～9.0）であった。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投与期間の両期間の低減された年間出血率に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.6.1.3.7-1）。なお，増量例4例における初回投与からデータカットオフ時点までの投与期間の年間出血率は，実際の投与量ごとに算出した。全体及び関節の出血の抑制効果は，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験を通して維持された。

表 2.7.6.1.3.7-1 年間出血率の要約（ACE002JP 試験）

		0.3 mg/kg/週	1 mg/kg/週	3 mg/kg/週
年間出血率[a]	投与前 6 カ月間	32.46 (8.1 – 77.1)	18.26 (10.1 – 38.6)	15.22 (0 – 32.5)
		n=6	n=6	n=6
	投与 12 週間	4.35 (0 – 59.5)	0 (0 – 4.3)	0 (0 – 4.2)
		n=6	n=6	n=6
	全投与期間[b]	1.27 (0 – 59.5)	0.68 (0 – 29.1)	0 (0 – 10.0)
		n=6	n=9[c]	n=9[c]
関節出血に限定した場合の年間出血率[a]	投与前 6 カ月間	27.39 (8.1 – 69.0)	15.22 (10.1 – 22.3)	9.13 (0 – 32.5)
		n=6	n=6	n=6
	投与 12 週間	4.30 (0 – 59.5)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)
		n=6	n=6	n=6
	全投与期間[b]	1.00 (0 – 59.5)	0.68 (0 – 27.0)	0 (0 – 9.0)
		n=6	n=9[c]	n=9[c]

表中の値は中央値（範囲）を示す。

a: 年間出血率は血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血の回数に基づいて算出した。.

b: 初回投与からデータカットオフ時点までの投与期間

c: 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。

より高い出血抑制効果を得るために増量した4例すべてにおいて，年間出血率の用量依存的な低下が認められた。

投与後に報告された100回を超える突発性の出血エピソードは，FVIII 又はバイパス製剤による止血治療により適切に管理され，安全性に関連する事象は報告されなかった。出血エピソードごとの凝固因子製剤（FVIII 又はバイパス製剤）の使用量は，繰り返しの治療を要した1エピソード（腸間膜血腫）を除き，ACE910の投与前後で大きな変化はなかった。大多数の患者における突発性の出血による凝固因子製剤の投与後の年間使用量は，インヒビターの有無に係らず，投与前より低下した。

2.7.6.1.3.8 免疫原性

抗 ACE910抗体が陽性と判断された患者は4例であった。これら4例では，薬物動態（ACE910，FIX 及び FX の血漿中濃度）及び薬力学的反応に明確な変化は認められず，ACE910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。すべての患者において，検出された抗 ACE910抗体は中和抗体ではないと考えられた。

2.7.6.1.3.9 結論

日本人血友病 A 患者に対する0.3，1及び3 mg/kg/週の ACE910の長期にわたる反復皮下投与は概して安全で，忍容性は良好であった。投与期間中の年間出血率は，インヒビターの有無に係らず，すべての患者でゼロ又は投与前より低下した。出血の抑制効果は，ACE001JP 試験及び ACE002JP 試験を通して維持された。

2.7.6.1.4 第 III 相臨床試験（インヒビター保有血友病 A 患者：BH29884）

2.7.6.1.4.1 概要表

第 III 相臨床試験（BH29884）の概要表を表 2.7.6.1.4.1-1に示す。

表 2.7.6.1.4.1-1 概要表（BH29884試験）

治験の標題：インヒビター保有血友病 A 患者を対象として本剤定期投与非実施に対するエミシズマブ定期投与の有効性，安全性及び薬物動態を評価するランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験	
実施医療機関：14カ国43施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2015年11月18日 データカットオフ日：2016年10月25日	開発のフェーズ：第 III 相

目　　的：

有効性に関する主要目的

本試験の有効性に関する主要目的として，インヒビター保有血友病 A 患者に対する本剤定期投与の有効性を，本剤定期投与非実施と比較し（A 群及び B 群），以下の評価項目を用いて評価した。

- 一定期間内の出血回数（出血率）

凝固因子製剤の投与に至った出血（治療を要した出血）を評価した。

有効性に関する副次的目的

本試験の有効性に関する副次的目的及び副次的評価項目は以下とした。

- 本剤定期投与と本剤定期投与非実施との比較（A 群及び B 群）
  - 一定期間内の全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）頻度の減少における有効性を評価した。
  - 一定期間内の特発性出血頻度の減少における有効性を評価した（治験実施計画書の改訂2で追加）。
  - 一定期間内の関節出血頻度の減少における有効性を評価した。
  - 一定期間内の標的関節出血頻度の減少における有効性を評価した。
  - 患者の健康関連の生活の質（HRQoL）を，Haem-A-QoL（18歳以上）又は Haemo-QoL-Short Form（12～17歳）スコアを用いて，24週後に評価した。
  - 患者の健康状態を，European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L）スコアを用いて，24週後に評価した。
- 本剤定期投与時と本試験登録前との出血率の比較（患者内比較：A 群及び C 群）
  - 一定期間内の出血回数の減少における有効性を，当該患者の本剤投与前の出血頻度と比較し評価した（治療を要した出血と全出血の両方）。

有効性に関する探索的な目的

本試験の探索的な目的として，本剤定期投与の有効性を，本剤定期投与非実施と比較し，以下を評価した。

- 学校/仕事を休んだ日数の差
- 入院日数の差

安全性に関する目的

本試験の安全性に関する目的は以下とした。

- インヒビター保有血友病 A 患者に対する本剤定期投与の総合的な安全性を，本剤定期投与非実施と比較し，以下を評価した。
  - 有害事象の発現頻度及び重症度
  - 血栓塞栓性事象の発現頻度及び重症度
  - 身体検査所見及びバイタルサインの変化
  - 臨床検査値異常の発現頻度
  - 注射部位反応の発現頻度及び重症度
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
  - 重度の過敏症，アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象の発現頻度
  - 血栓性微小血管症の発現頻度及び重症度（治験実施計画書の改訂2で追加）
  - 抗エミシズマブ抗体の発現頻度及び臨床的重要性

薬物動態に関する目的

本試験の薬物動態に関する目的として，以下の時点の Day 1の投与前のエミシズマブの曝露量（C_{trough}）を評価した。

- 1～4週時は週1回
- 5～8週時は2週間に1回
- 9～24週時は4週間に1回
- 25～48週時は8週間に1回
- その後の本剤投与期間中は，試験終了まで12週間に1回

治 験 方 法：

このランダム化，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験には，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 患者を登録した。本試験では本剤を3 mg/kg/週で4週間，それ以降は1.5 mg/kg/週で皮下に定期投与した。患者を本試験登録前のバイパス製剤による治療方法に基づいて各群に割り付けた。本試験登録前に出血時止血療法で治療されていた患者を2:1の比で本剤定期投与群（A 群）又は本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）に割り付けた。本試験登録前にバイパス製剤の定期輸注療法で治療されていた患者は本剤定期投与を受ける C 群に登録した。非介入試験（BH29768試験）に参加したものの，A 群，B 群又は C 群に登録されなかった患者は D 群に登録されることとした。

症 例 数：

目標例数 ：81～101例（A 群34例，B 群17例，C 群30～50例）

登録例数 ：109例（A 群35例，B 群18例，C 群49例，D 群7例）

診断及び主要な組入基準：

過去に高力価インヒビター［≥5ベセスダ単位（BU）/mL］が確認されている12歳以上の血友病 A 患者で，本試験登録前にバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注療法を受けており，スクリーニング直前の24週間における出血回数が6回以上（バイパス製剤の出血時止血療法下），又は，スクリーニング直前の24週間における出血回数が2回以上（バイパス製剤の定期輸注療法下）であった患者。

被験薬，用量及び投与方法：

本剤を最初の4週間は負荷用量の3 mg/kg を週1回皮下投与し，それ以降は1.5 mg/kg を週1回皮下投与した。

対照薬，用量及び投与方法：
該当なし

試 験 期 間：
最初の患者の登録日から最後に残った患者の最終来院日までの全試験期間の長さは約108週間である。
本試験の終了日は，最後に残った患者が最終の来院を完了した日とする。最終の来院日は，本剤投与中止後24週時の試験終了時安全性フォローアップ来院を完了した日，本剤の継続投与試験又は市販薬へと移行した日，フォローアップから脱落した日，同意を撤回した日のいずれかの日付と定義した。

評 価 基 準：
(1) 有効性

評価項目	定義（群間比較，解析対象，解析モデル）
主要評価項目	
治療を要した出血	治療を要した出血で72時間ルールを満たすもの（A 群対 B 群，ITT，負の2項回帰モデル）
副次的評価項目	
全出血	治療を要した出血及び必要としなかった出血で72時間ルールを満たすもの（A 群対 B 群，ITT，負の2項回帰モデル）
治療を要した特発性出血	寄与因子（例：外傷，手術）がない治療を要した出血で72時間ルールを満たすもの（A 群対 B 群，ITT，負の2項回帰モデル）
治療を要した関節出血	種類が「関節」で，かつ異常感覚（例：うずき）が認められた部位における治療を要した出血で72時間ルールを満たすものであり，以下の症状のいずれかを1つ以上伴っているもの：異常感覚，腫脹/温感，疼痛/可動域の減少，関節の動作困難（A 群対 B 群，ITT，負の2項回帰モデル）
治療を要した標的関節出血	ベースライン時の標的関節（試験登録直前の24週間に同一関節で3回以上の出血があった関節とする）における関節出血（A 群対 B 群，ITT，負の2項回帰モデル）
患者内比較	治療を要した出血及び全出血［非介入試験（A 群及び C 群）との患者内比較，負の2項回帰モデル］
Haem-A-QoL	24週時の身体の健康スコア及び総合スコア ［A 群対 B 群，ITT，共分散分析（ANCOVA）］
EQ-5D-5L	24週時のビジュアルアナログスケール（VAS）及びインデックス効用値スコア（IUS） （A 群対 B 群，ITT，ANCOVA）

(2) 薬力学的反応
APTT，トロンビン生成，FVIII 活性等の本剤の薬力学的バイオマーカー候補

(3) 薬物動態

規定した時点での投与前におけるエミシズマブの曝露量（C_{trough}）

(4) 安全性
曝露，有害事象（重篤な有害事象，特に注目すべき有害事象（AESI），投与中止に至った有害事象，及び死亡を含む），臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査及び抗エミシズマブ抗体），バイタルサイン，心電図，併用薬の使用

統 計 手 法：
A 群又は B 群に割り付けられたすべての患者を intent-to-treat（ITT）として有効性の主要な解析対象集団とした。ランダムに割り付けられた A 群と $B_{control}$ 群の比較及び A 群と C 群における患者内比較に対してのみ正式な仮説検定を行った。
割り付けられた投与群間の一定期間あたりの出血回数の比較には負の2項回帰モデルを使用した。観察期間の違いを考慮するために，ランダム関数としての出血回数と，オフセットとしての各患者の試験継続期間をモデルに含めた。更に，ランダム割付けの層別因子の1つとした試験登録直前24週間の出血回数（9回未満，又は9回以上）もモデルに含めた。この解析モデルにより，リスク比（λ_t/λ_c）を推定した。リスク比は，本剤定期投与に伴う出血リスク（λ_t）を本剤定期投与非実施（λ_c）と比較し，定量化したものである。統計学的有意性を両側有意水準（α）0.05でコントロールし，以下の統計学的仮説のもとで，推定したリスク比を1を基準として比較した。

H_0（帰無仮説）：出血リスク比 ＝1
H_1（対立仮説）：出血リスク比 ≠1

本剤定期投与群及び本剤定期投与非実施群での出血率は，リスク比，95%信頼区間とともに示した。
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。評価項目は以下の順序とした。

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

2.7.6.1.4.2　患者の内訳

109例が登録され，53例を2:1の比で本剤を定期投与（4週間の3 mg/kg/週の皮下投与後，1.5 mg/kg/週の皮下投与）する群（A 群，35例），対照群として本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群，18例）にランダムに割り付けた。バイパス製剤の定期輸注療法を試験前に受けていた49例を C 群に登録した。BH29768試験に参加したものの，A 群又は B 群の登録に間に合わなかった7例は，D 群に登録された。$B_{control}$ 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 C 群や D 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。

2.7.6.1.4.3 患者背景

患者はすべて男性であった。C 群を除き（18歳未満の青年の割合は53.1%），大多数の患者（A 群：88.6%，B 群：88.9%，D 群：100%）は18歳以上の成人であった。大多数（65.1%）が白人で，次にアジア人（19.3%）が多かった。患者の大多数（93.6%）が重症の血友病であった。

2.7.6.1.4.4 有効性

有効性の主要評価項目及び出血に関連するすべての副次的評価項目は，いずれも達成した。副次的評価項目は階層的手順で検定した。これらの結果は，インヒビター保有血友病 A 患者における本剤定期投与の臨床的に意味のある出血抑制効果を強く裏付けている。また，本剤定期投与により，HRQoL 及び健康状態が改善した。結果の頑健性は異なる解析方法及び異なる評価項目の定義を使った感度分析により裏付けられた。主要評価項目に関する部分集団（試験前の出血率，年齢，人種及び標的関節の有無）の結果も一貫しており，主要評価項目の結果を支持していた。

(1) 年間出血率（ランダム割付けによる群間比較）

主要評価項目である治療を要した出血の年間出血率の減少において，目的を達成した（表 2.7.6.1.4.4-1）。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（$P < 0.0001$）。本剤投与期間中に治療を要した出血が認められなかった患者は，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でも，本剤定期投与により，本剤定期投与非実施群に比べて一貫して臨床的に意味のある出血率の低下が認められ，目的を達成した（表 2.7.6.1.4.4-1）。負の2項回帰モデルにより推定された年間出血率と，患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率の結果は一致しており，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。A 群では，全出血を除いたすべての治療を要した出血において，患者ごとの年間出血率に基づく出血率の中央値はゼロであった（表 2.7.6.1.4.4-2）。

表 2.7.6.1.4.4-1 年間出血率の要約（負の2項回帰モデルにより推定された集団の出血率, BH29884試験）

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 2.7.6.1.4.4-2 年間出血率の要約（患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率，BH29884試験）

t_ueft_ovabr_il04_ip21_ip11_ITT APPROVED ABR Overview, 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 Bleed		
ABR, model based (95% CI)	23.3 [12.33;43.89]	2.9 [1.69; 5.02]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	26.2 [17.17;38.37]	3.5 [0.83; 9.46]
Median ABR, Calculated (IQR)	18.8 [12.97;35.08]	0.0 [0.00; 3.73]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-77.80]	[0.00-33.72]
All Bleed		
ABR, model based (95% CI)	28.3 [16.79;47.76]	5.5 [3.58; 8.60]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	30.8 [20.89;43.76]	6.3 [2.37;13.45]
Median ABR, Calculated (IQR)	30.2 [18.26;39.37]	2.0 [0.00; 9.87]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-82.13]	[0.00-33.72]
Treated Spontaneous Bleed		
ABR, model based (95% CI)	16.8 [9.94;28.30]	1.3 [0.73; 2.19]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	18.1 [10.74;28.57]	1.5 [0.11; 6.42]
Median ABR, Calculated (IQR)	15.2 [6.64;30.44]	0.0 [0.00; 3.28]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-43.22]	[0.00-11.24]
Treated Joint Bleed		
ABR, model based (95% CI)	6.7 [1.99;22.42]	0.8 [0.26; 2.20]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	8.1 [3.55;15.95]	1.0 [0.03; 5.57]
Median ABR, Calculated (IQR)	1.0 [0.00;14.44]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-49.71]	[0.00-16.60]
Treated Target Joint Bleed		
ABR, model based (95% CI)	3.0 [0.96; 9.13]	0.1 [0.03; 0.58]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	6.2 [2.32;13.34]	0.4 [0.00; 4.48]
Median ABR, Calculated (IQR)	1.0 [0.00; 6.52]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-41.06]	[0.00-8.30]

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_ovabr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_ueft_ovabr_il04_ip21_ip11_ITT.out
05JAN2017 16:33 Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 14を再掲]

(2) 年間出血率（患者内比較）

副次的評価項目である治療を要した出血及び全出血における本剤定期投与（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）の患者内比較は目的を達成した（表 2.7.6.1.4.4-3）。本剤定期投与により，治療を要した出血の年間出血率は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89%低下した（A_{NIS} 群：37.7，A 群：4.1，$P < 0.0001$）。これらの結果は，治療を要した出血及び全出血について本剤定期投与（A 群）と本剤定期投与非実施（$B_{control}$ 群）をランダムに割り付けた比較の結果と一致していた。

副次的評価項目である治療を要した出血及び全出血における本剤定期投与（C 群）と C 群登録前のバイパス製剤の定期輸注時（C_{NIS} 群）の患者内比較も目的を達成した（表 2.7.6.1.4.4-4）。本剤定期投与により，試験登録前のバイパス製剤の定期輸注時に比べて，治療を要した出血の年間出血率は79%低下し（C_{NIS} 群：15.7，C 群：3.3，$P = 0.0003$），全出血は77%低下した（C_{NIS} 群：24.3，C 群：5.5，$P < 0.0001$）。

表 2.7.6.1.4.4-3 年間出血率の要約（A 群の患者内比較，BH29884試験）

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 2.7.6.1.4.4-4 年間出血率の要約（C 群の患者内比較，BH29884試験）

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]

(3) HRQoL 及び健康状態

副次的評価項目である Haem-A-QoL 及び EQ-5D-5L は目的を達成した。24週後の健康関連生活の質（HRQoL：身体の健康スコア及び総合スコア）及び健康状態（EQ-5D-5L： VAS 及び IUS）は，本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）と比較し，本剤定期投与群（A 群）では，統計学的に有意で臨床的に意味のある改善を示した。Haem-A-QoL の身体の健康スコア及び総合スコアは低値が良い HRQoL を表しており，EQ-5D-5L の VAS 及び IUS は高値がよい健康状態を表している（表 2.7.6.1.4.4-5）。

表 2.7.6.1.4.4-5 HRQoL 及び健康状態の要約（BH29884試験）

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]

2.7.6.1.4.5 薬力学

(1) 探索的な薬力学的マーカー

APTT は，FVIII 欠乏のため，予測どおりベースライン時に延長していた。本剤を初回投与後，2週時に APTT は22.7～35.8秒の範囲に正常化した。APTT は投与期間中，正常値範囲内を維持していた。

予測どおり，ベースライン時では A 群の1例を除いてトロンビン生成は検出されなかった。本剤投与開始以降，トロンビン生成は5週時に peak height 平均値が約50～150 nM に上昇し，以降は維持用量の1.5 mg/kg 週1回投与により，安定して推移した。FVIII 活性はヒト活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）及び FX 蛋白を含むクロモジェニックアッセイ（Biophen FVIII：C）で測定した。本剤投与開始以降，FVIII 活性の平均値は，5週時におよそ20%（B_{emi} 群）及び30%

（A 群及び C 群）を達成するまで上昇した。A 群及び C 群では5週時から25週時以降にかけてわずかな低下が認められ，本剤に切り替えた後の B_{emi} 群でも低下が認められた。これらの正確な原因はまだ不明であるが，検査上の共通したアーチファクトと考えられた。

本剤投与による FIX 及び FX 抗原濃度への影響はなかった。試験期間を通し，FIX の血漿濃度はおよそ5～10 μg/mL，FX の血漿濃度はおよそ10～30 μg/mL の間を維持していた。

(2) 探索的な安全性のバイオマーカー

本剤投与による D-ダイマー濃度への影響はなかった。D-ダイマーは全般に安定あるいは試験期間を通してわずかに低下した。

本剤投与によるプロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）濃度への影響はなかった。F1+2は全般に試験期間を通して安定していた。

本剤投与によるプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）への影響はなかった。PT-INR は試験期間を通して，正常値範囲内を維持していた。

2.7.6.1.4.6 薬物動態

血漿中エミシズマブ濃度のトラフ値の平均値は3 mg/kg 週1回投与で5週時に54.6 μg/mL に達した。以降，1.5 mg/kg 週1回投与でトラフ濃度はわずかに50 μg/mL を超えた濃度で維持された。全般に，5週時より後の血漿トラフ濃度の変動は緩やかであり，範囲は約20～90 μg/mL の間であった。

2.7.6.1.4.7 安全性

安全性解析対象1は，本剤を1回以上投与された患者（A 群，C 群及び D 群）又は $B_{control}$ 群で定期投与非実施期間を開始した（携帯型電子デバイスを Week 1来院時に作動させた）患者とした。安全性解析対象1は108例であった。安全性解析対象2は，本剤投与に切り替えた後の B 群（B_{emi} 群）患者を含む，すべての群で本剤を1回以上投与された患者とした。安全性解析対象2は103例であった。

(1) 本剤定期投与 対 本剤定期投与非実施

本剤定期投与群（A 群）又は本剤定期投与非実施群（$B_{control}$ 群）にランダムに割り付けられた患者の安全性の概況を表 2.7.6.1.4.7-1に示す。有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-7に示した。$B_{control}$ 群では治験薬の投与を行っていないことから，副作用，投与中止に至った有害事象，注射部位反応はない。A 群の副作用の集計を表 2.7.6.2.1-9に示した。

全般に，A 群での本剤定期投与の安全性は，許容可能と考えられた。安全性所見は，血栓性微小血管症を除いて，これまでの本剤投与から得られている情報，又は，成人/青年のインヒビター保有血友病 A 患者でみられる疾患プロファイルと異なるものではなかった。

有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ50.0%（9/18例）及び85.3%（29/34例）であり，$B_{control}$ 群に比べて A 群で高かった。これは，$B_{control}$ 群の観察期間（中央値：24.14週，最大値：26.0週，以下同様）に比べて，A 群の観察期間（29.29週，48.9週）が長かったこと，本比較は非盲検で実施されていること，$B_{control}$ 群で治験薬の投与を行わず，有害事象の中で発現頻度の高かった注射部位反応が A 群のみで発現したことが影響したと考えられた。

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

重症度がグレード3以上の有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ22.2%（4/18例）及び8.8%（3/34例）であった。

死亡例はいずれの群にも認められなかった。

重篤な有害事象の発現頻度は，$B_{control}$ 群及び A 群でそれぞれ22.2%（4/18例，7件）及び11.8%（4/34例，5件）であった。両群で重篤な有害事象の種類は異なっていた。$B_{control}$ 群の重篤な有害事象は筋骨格系及び非筋骨格系の出血（胃腸出血，出血性関節症及び硬膜下出血）又は感染症（医療機器関連感染，医療機器関連敗血症及び尿路感染）であった。A 群では血栓塞栓性の重篤な有害事象（表在性血栓性静脈炎とそれと同時に発現した皮膚壊死）が1例に認められ，もう1例に重篤な血栓性微小血管症が認められた。A 群に発現した他の重篤な有害事象は鉄欠乏性貧血及び筋肉内出血各1例であった。

A 群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は5.9%（2/34例）であった。

ロシュ社有害事象グループ化用語（AEGT）での SMQ で，A 群の1例に2件の非重篤な咳嗽及び潮紅が全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応として検出された。しかし，本患者は全身性過敏症反応，及びアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を示していないとメディカルレビューにより判断された。

注射部位反応は A 群で最も発現頻度が高かった有害事象であり，また最も発現頻度が高かった副作用であった。$B_{control}$ 群で最も発現頻度が高かった有害事象は上気道感染であった。

安全性の臨床検査項目，心電図，バイタルサイン又は身体検査等の他の安全性項目において問題となる安全性所見はなかった。

表 2.7.6.1.4.7-1 有害事象の概況（BH29884試験の A 群と $B_{control}$ 群の比較）

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

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

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

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

[5.3.5.1-1 Table 37を再掲]

(2) 本剤を投与された全患者

本剤を投与された全患者の有害事象の概況を表 2.7.6.1.4.7-2に示す。有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-8に示し，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-9に示した。

本剤を投与された全患者の安全性プロファイルは，4群（A 群，B_{emi} 群，C 群及び D 群）を

通じて全般に前項で記載した A 群のそれと同様であった。有害事象は70.9%（73/103例）とほとんどの患者に認められた。副作用の発現頻度は22.3%（23/103例）であった。重症度がグレード3以上の有害事象は7.8%（8/103例）に認められた。データカットオフまでに死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は8.7%（9/103例，12件）に認められた。

投与中止に至った有害事象は1.9%（2/103例）に認められた。治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は3.9%（4/103例）に認められた。

注射部位反応は14.6%（15/103例）に認められた。本剤投与期間中に血栓塞栓性事象は1.9%（2/103例，3件）に認められた。前項で記載した A 群に割り付けられ，表在性血栓性静脈炎とそれと同時に発現した皮膚壊死を発現した患者に加え，C 群の1例に重篤な海綿静脈洞血栓症が認められた。また，本剤投与期間中に血栓性微小血管症が2例に認められた。前項で記載した A 群の1例，及び C 群の1例に認められた。これらの血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は，いずれも治験薬との因果関係は否定されず，バイパス製剤の併用時に認められた。

安全性の臨床検査項目，心電図，バイタルサイン又は身体検査等の他の安全性項目において問題となる安全性所見はなかった。

青年（12～18歳）患者での本剤安全性プロファイルは，全体の安全性解析対象集団での安全性プロファイルと異ならなかった。

データカットオフ後，C 群の1例が重篤な直腸出血により死亡した。本患者は直腸出血の治療のためにバイパス製剤を併用した後に重篤な血栓性微小血管症を発現した。

表 2.7.6.1.4.7-2 有害事象の概況（BH29884試験の本剤投与例）

t_aet01_02_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Safety Summary, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: k29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
Total number of patients with at least one AE	29 (85.3%)	7 (53.8%)	35 (71.4%)	2 (28.6%)	73 (70.9%)
Total number of AEs	85	16	93	4	198
Total number of patients with at least one					
AE with fatal outcome	0	0	0	0	0
Serious AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	9 (8.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
AE leading to dose modification/interruption	0	0	4 (8.2%)	0	4 (3.9%)
Grade >=3 AE	3 (8.8%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	8 (7.8%)
Related AE	13 (38.2%)	1 (7.7%)	9 (18.4%)	0	23 (22.3%)
Local injection site reaction	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)
Thrombotic microangiopathy	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
Adverse events of special interest					
Elevated AST/ALT with elevated bilirubin or clinical jaundice	0	0	0	0	0
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Thromboembolic event	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0	0	0	0	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include all patients that experienced indicative symptoms.
Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Arm B: includes 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_aet01_02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020r/k29884a/reports/t_aet01_02_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18JAN2017 11:20

[5.3.5.1-1 Table 38を再掲]

2.7.6.1.4.8 免疫原性

本剤が投与されたいずれの患者においても抗エミシズマブ抗体は検出されなかった。

2.7.6.1.4.9 結論

FVIII インヒビター保有血友病 A 患者での止血管理における課題を考慮すると，より効果的で，投与頻度の少ない，出血を防ぐための治療負荷が少ない治療薬の開発が急務である。本剤定期投与は，優れた頑健な有効性があり，許容できる安全性プロファイルがあるため，これらのニーズを満たす可能性があることが BH29884試験で示された。

本試験は，治療を要した出血の年間出血率の減少において本剤定期投与の優れた有効性が示され，主要評価項目を達成した。

主要評価項目の結果を裏付ける，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からなる出血に関連するすべての副次的評価項目及び健康状態/HRQoL の副次的評価項目も達成された。

主要評価項目及び出血に関連する副次的評価項目の結果は本剤定期投与非実施に比べて本剤定期投与において臨床的に意味のある出血率の低下を一貫して示し（負の2項回帰モデル，患者ごとの年間出血率に基づく集団の出血率，及び他の感度分析），得られた結果は頑健であることが示された。更に，患者内比較での出血に関連する副次的評価項目において，登録前に受けていたバイパス製剤の治療方法（出血時止血療法又は定期輸注療法）に係らず，本剤定期投与により出血率が低下した。

副次的評価項目である Haem-A-QoL 及び EQ-5D-5L も達成された。本剤定期投与24週後に Haem-A-QoL（身体の健康スコア，総合スコア）及び健康状態（VAS，IUS）の統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。本剤定期投与を受けた患者では，Haem-A-QoL の他のドメインでの改善も認められ，HRQoL の改善が裏付けられた。

本剤定期投与による出血率の明らかな低下が，全体集団と同様に，いずれの部分集団（登録直前24週間の出血率，ベースライン時の年齢，人種及び標的関節の有無）においても認められたことから，主要評価項目で認められた本剤定期投与のベネフィットが一般化できることが確認できた。

血漿中エミシズマブ濃度のトラフ値は，維持用量の1.5 mg/kg 週1回投与で50 μg/mL をわずかに超える程度を維持し，大部分の患者の個々の治療を要した出血の年間出血率をゼロまで低下させた。この結果により，試験実施前の母集団薬物動態モデルによる本剤の有効な用量の推定の妥当性が確認された。

成人/青年の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者に対して，負荷用量として本剤3 mg/kg を週1回4週間，その後維持用量として本剤1.5 mg/kg を週1回投与した際の本剤投与の安全性プロファイルは，バイパス製剤併用時の血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症に対するリスク軽減策があれば，概ね許容できると判断した。

本試験では，重篤な血栓性微小血管症及び血栓塞栓性事象を除いて，その他の重要な安全性所見は認められなかった。血栓性微小血管症及び血栓塞栓性事象は重大であり，事象の発現前に本剤定期投与と aPCC との併用において共通する特徴があった。しかし，治験実施計画書において，本剤定期投与を受けている患者に対する aPCC の併用制限，及び突発性出血に対して推薦される用法・用量の追加を行い，これらの安全対策が守られれば，血栓性微小血管症及び血栓塞栓性事象のリスクは軽減されると判断した。治療選択肢の限られている FVIII インヒビター保有血友病 A 患者集団では本剤のベネフィットはリスクを大きく上回っているため，この治験実施計画書の改訂により，本試験継続及びこれらの患者に対する投与継続は妥当と考えられた。

2.7.6.1.5　第 III 相臨床試験（インヒビター保有血友病 A 小児患者：BH29992）

2.7.6.1.5.1　概要表

第 III 相臨床試験（BH29992）の概要表を表 2.7.6.1.5.1-1に示す。

表 2.7.6.1.5.1-1　概要表（BH29992試験）

治験の標題：インヒビター保有血友病 A 小児患者を対象としてエミシズマブ週1回皮下投与の有効性，安全性及び薬物動態を評価する単群，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験	
実施医療機関：6カ国計12施設	
公表文献（引用文献）：なし	
1例目の登録日：2016年7月22日 データカットオフ日：2016年10月28日	開発のフェーズ：第 III 相
目　　的：現在バイパス製剤による治療を受けている FVIII インヒビター保有血友病 A 小児患者を対象として，本剤の週1回皮下投与の有効性，安全性及び薬物動態を検討すること（統計学的な仮説検定は行わない）	
治験方法：単群，多施設共同，非盲検，第 III 相臨床試験 本剤を少なくとも52週間，又は許容できない毒性の発現，理由を問わない治験の中止まで患者に週1回皮下投与した。	
症例数： 目標例数　：少なくとも20例（最大60例） 登録例数　：20例 主要な有効性解析対象例：19例 安全性解析対象例　：20例	
診断及び主要な組入基準：出血のコントロール又は予防のためにバイパス製剤による治療を受けたことがある12歳未満の FVIII インヒビター保有血友病 A 患者を登録した。同意取得時の体重が40 kg 未満の12～17歳の患者も登録可とした。	
被験薬，用量及び投与方法：本剤を最初の4週間は負荷用量の3 mg/kg を週1回皮下投与し，それ以降は維持用量の1.5 mg/kg を週1回皮下投与した。	
試験期間： 投与期間：52週間，又は許容できない毒性の発現，理由を問わない治験の中止まで	
評価基準： (1) 有効性 本試験の出血に関する有効性の目的： • 本剤定期投与が一定期間内の出血回数に及ぼす臨床効果の評価 • 過去の出血率と比較した本剤定期投与による出血率の低下の評価（患者内比較） • 出血率に基づく患者内及び試験対象集団の用量漸増の効果の検討 BH29992試験は本中間総括報告書作成時において実施中であり，データカットオフ時点で観察期間が短かったため，計画された目的のすべてを中間解析で評価することは不可能だった。したがって，用量漸増の効果については本中間総括報告書では記載しなかった。 本中間総括報告書に記載されなかった他の有効性の目的： • 8～17歳の患者の健康関連生活の質（HRQoL）の Haemo-QoL-Short Form（SF）による評価（患者が記入） • 代理人報告による HRQoL 及び介護者の負担面の Adapted Inhib-QoL Including Aspects of Caregiver Burden 調査票（Adapted Inhib-QoL）による評価（介護者が記入） • 保育施設/学校を休んだ日数及び入院日数の評価 (2) 薬力学的反応	

探索的に薬力学的バイオマーカー（APTT，FVIII 活性並びに FIX 抗原及び FX 抗原濃度）を測定した。
安全性のバイオマーカー（D-ダイマー，PT-INR）を評価した。
抗 FVIII 抗体（インヒビター）力価を評価した。

(3) 薬物動態
血漿中エミシズマブ濃度を酵素免疫測定法（ELISA）で測定した。

(4) 安全性
有害事象，臨床検査結果（血液生化学検査，血液学検査，血液凝固検査及び抗エミシズマブ抗体），心電図，バイタルサイン

統 計 手 法：
本試験では統計学的な仮説検定は計画していない。有効性の解析はすべて記述的に行った。

2.7.6.1.5.2 患者の内訳

20例（12歳未満19例，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）がデータカットオフ時点で12週間以上の投与を受けていた。データカットオフ時点で，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。観察期間の中央値（範囲）は12.14週（7.1～14.1週）であった。

2.7.6.1.5.3 患者背景

患者はすべて男性であった。年齢と体重の中央値（範囲）はそれぞれ8.5歳（3～12歳），26.90 kg（14.2～63.0 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。
大多数が免疫寛容導入療法を受けていた。

2.7.6.1.5.4 有効性

(1) 出血関連の評価項目
データカットオフ時点で，本剤定期投与期間中に治療を要した出血が認められなかった患者は，12歳未満の19例中18例（94.7%）であった。この内，関節出血又は筋肉内出血を認めた患者はいなかった。「その他」（部位：左腰）として分類された治療を要した特発性出血は1例（5.3%）に1回認められた。12週間以上本剤を投与された患者の内，治療を要した特発性出血が1例に1回認められ，この患者の年間出血率は4.1（有効性解析期間：89日）であった。
年齢が12歳で体重が38 kg であった患者1例は，有効性の主要な解析対象集団には含めなかった。本患者では治療を要した外傷性出血が1回認められた（年間出血率：3.93，有効性解析期間：93日）。本出血は関節又は筋肉内ではなく，「その他」（部位：左頬/顔）に分類された。
本試験登録前に非介入試験の BH29768試験に参加していた患者は12例であった。この内，データカットオフ時点に12週以上 BH29992試験で投与されていた患者は8例であり，それらの患者を患者内比較対象とした。これらの患者の BH29768試験での有効性の観察期間は61～149日の範囲であった。非介入試験期間の患者ごとの治療を要した出血回数は0～12回の範囲であり，年間出血率は0～34.24の範囲であった。BH29992試験のデータカットオフ時点で，8例の内，治療を要した出血を起こした患者はいなかった。したがって，年間出血率はゼロとなり，非介入試験と比較した本剤投与での各患者の年間出血率の低下率は100%となった。なお，1例においては，非介入試験及び BH29992試験のいずれにおいても年間出血率はゼロであった。
データカットオフ時点で，本剤投与期間中の全出血（治療を要した出血及び必要としなかった出血）が0回であった患者は19例中12例（63.2%）であった。7例に14回出血が認められたが，

いずれも関節又は筋肉内におきた出血ではなかった。1～3回の出血が認められた患者が19例中6例（31.6%）であり，4～10回の出血が認められた患者が19例中1例（5.3%）であった。12週間以上本剤の投与を受け，年間出血率がゼロであった患者は5例（50.0%）であり，年間出血率が3.5と10の間であった患者は5例（50.0%）であった。各患者の年間出血率は4.25（有効性解析期間：86日），7.38（有効性解析期間：99日），8.21（有効性解析期間：89日），8.59（有効性解析期間：85日）及び8.59（有効性解析期間：85日）であった。

非介入試験期間中の各患者の全出血の回数の範囲は2～28回であり，年間出血率の範囲は11.98～83.83であった。BH29992試験のデータカットオフ時点で，患者内比較解析対象とした8例の内，5例が本剤投与期間中で出血が認められず，年間出血率が100%低下した。合計で3例に5回出血が認められた。これら3例の非介入試験での年間出血率は82.2，31.9及び37.1であった。これら3例の BH29992試験での年間出血率は4.25，7.38及び8.59であり，本剤投与による年間出血率の低下はそれぞれ94.8%，76.9%及び76.8%であった。本中間解析時点では観察期間が短いため，年間出血率は注意して解釈すべきである。

(2) HRQoL

Haemo-QoL-SF（Short Form）及び Adapted Inhib-QoL の多数のドメインで数値的な改善が観察され，患者報告による HRQoL，介護者評価による HRQoL 及び介護者の負担面に対する本剤の有効性が予備的に示唆された。

Haemo-QoL-SF は，ベースライン及び Week 13に6例で評価された。したがって，評価の解釈は個別反応データに限られるが，本剤定期投与患者において HRQoL の改善が予備的に示唆された。

介護者10人がベースラインと Week 13の評価を完了したことから，Adapted Inhib-QoL の最初の検討を行った。Week 13に Adapted Inhib-QoL のすべての尺度で改善が認められ，代理人入力による身体の健康及び治療の尺度，並びに介護者評価による家庭生活，治療に対する考え方，インヒビターへの対処，及び合計スコアの尺度で改善が顕著であった。

2.7.6.1.5.5 薬力学

本剤投与後，APTT は正常化し，試験期間を通して正常範囲内を維持した。同様に，FVIII 活性は負荷投与期間中に19～33 U/dL 程度までベースラインから増加し，試験期間を通して維持された。なお，これら2つのバイオマーカーは FVIII 製剤で治療された患者で観察される APTT 及び FVIII 活性の値と等しく解釈されるべきではない。しかしながら，これらは本剤の相対的な凝固促進活性を意味する。

本剤の結合対象である2つの抗原（FIX 及び FX）濃度は，本剤の投与により影響を受けなかった。同様に，本剤の投与は D-ダイマー濃度及びプロトロンビン時間（PT-INR）に影響を与えなかった。

2.7.6.1.5.6 薬物動態

負荷用量3 mg/kg を週1回，4回投与された後，維持用量1.5 mg/kg を週1回投与された患者は20例であった。血漿中エミシズマブ濃度のトラフ値の平均値は，3 mg/kg 週1回投与により Week 5に52.8 μg/mL にまで上昇した。トラフ値の平均値はわずかに50 μg/mL を超え，以降，1.5 mg/kg を週1回投与により維持された。全般に，患者間変動は大きくなく，定常状態における患者ごとのトラフ値の範囲は31.2～83.9 μg/mL（Week 5～Week 13）であった。

解析に含めた20例の内，年齢又は体重が本剤曝露（トラフ値の平均値）に及ぼす影響は認められなかった。

2.7.6.1.5.7 安全性

有害事象の集計を表 2.7.6.2.1-10に示し，副作用の集計を表 2.7.6.2.1-11に示した。

データカットオフ時点で，全般に本剤定期投与は安全であり，忍容性は良好であった。

安全性解析対象例は，本剤を1回以上投与されたすべての患者を含めた投与例（20例）とした。その内訳は，12歳未満の19例及び12歳以上（40 kg 未満）の1例であった。

有害事象は全体で14例（70.0%）に43件認められた。この内，副作用の発現頻度は15.0%（3/20例）であった。死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，及び治験薬の用量調整又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は3例（15.0%）に3件（虫垂炎，カテーテル留置部位感染及び口腔内出血各1件）であり，いずれの事象も治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係は否定された。いずれの重篤な有害事象も治験薬の用量調整又は休薬を行わず，回復した。

最も発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎及び注射部位反応（いずれも3例，15.0%）であった。全体で，注射部位反応は3例（15.0%）に9件認められ，いずれも治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。注射部位反応の症状は，注射部位疼痛，注射部位紅斑，注射部位蕁麻疹及び注射部位血腫であった。注射部位反応はいずれも重症度がグレード1であり，無治療で1～2日以内に回復した。

特に注目すべき有害事象（AESI）（血栓性微小血管症又は血栓塞栓性事象）は認められなかった。

全般に，試験期間中，安全性の懸念がある臨床検査項目はなかった。

2.7.6.1.5.8 免疫原性

投与期間中に抗エミシズマブ抗体が検出された患者は認められなかった。

2.7.6.1.5.9 結論

本中間総括報告書のためのデータカットオフ時点で，本剤定期投与期間中に出血が認められなかった12歳未満の患者は19例中18例（94.7%）であった。関節又は筋肉内に出血が認められた患者はいなかった。患者内比較で，本剤投与により年間出血率（治療を要した出血）の100%低下が認められた。

本試験の血友病 A 小児患者集団において，本剤定期投与は安全で，忍容性は良好であった。本試験の中間解析では重篤な副作用はなかった。更に，未知の安全性シグナルは認められなかった。

12歳以下の患者における薬物動態プロファイルは，BH29884試験において12歳を超える患者で認められたものと一貫していた。成人/青年集団と同じ投与レジメンで，4週後に，目標血漿中エミシズマブ濃度トラフ値に達し，以降維持された。FVIII 活性は，負荷投与期間にベースラインから増加し，試験期間を通して維持された。本剤の結合対象である2つの抗原レベルは，本剤の投与により影響を受けなかった。同様に，本剤は D-ダイマー濃度及びプロトロンビン時間（PT-INR）に影響を与えなかった。

FVIII インヒビター保有血友病 A の小児患者が直面している治療の課題を考慮すると，より効果的で，半減期が長く，治療負荷が少ない治療薬の開発が急務である。

本剤定期投与を前治療と比較した患者内比較解析を含む BH29992試験の中間結果から，本剤定期投与は，臨床的に意味のある出血率の低下，患者の HRQoL 及び介護者負担の改善，並びに良好な安全性プロファイルを示し，アンメットメディカルニーズを満たす助けとなり得ることが示された。

2.7.6.1.6 非介入試験（インヒビター保有/非保有血友病A患者：BH29768）

2.7.6.1.6.1 概要表

非介入試験（BH29768）の概要表を表 2.7.6.1.6.1-1に示す。

表 2.7.6.1.6.1-1 概要表（BH29768試験）

試験の標題：血友病A患者の標準療法下における出血状況，健康に関するQoL及び安全性を評価する多施設共同非介入試験	
実施医療機関：12カ国計33施設	
公表文献（引用文献）：なし	
データ取集開始日：2015年5月26日 データカットオフ日：2016年9月2日	開発のフェーズ：非介入
目　　的： **主要目的** • 日常診療条件下のFVIIIインヒビター保有又は非保有血友病A患者における出血回数及び出血の種類を記録し，一定期間内の出血回数を推定する。 **副次的目的** • FVIIIインヒビター保有又は非保有血友病A患者における血友病Aの治療内容（出血時止血療法又は定期輸注・定期補充療法）を記録する。 • 日常診療条件下のFVIIIインヒビター保有又は非保有血友病A患者におけるHRQoL（月1回）及び健康状態（月1回及び出血時）に関する情報を収集する。 • 12歳未満の小児の介護者の負担に関する情報を収集する。 • 日常診療条件下のFVIIIインヒビター保有又は非保有血友病A患者における安全性（有害事象）に関する情報を収集する。 本試験は一次データ収集を含む。つまり，試験開始後，患者及び/又はその代理人らから直接，患者レベルのデータを収集する。	
試験方法及び症例数： この多施設共同非介入試験には，以下に示す3つのコホート（A～C）に約260例を登録することとした。 • コホートA：12歳以上のFVIIIインヒビター保有血友病A患者約80例（バイパス製剤で，出血時止血療法を受けている患者約55例，定期輸注を受けている患者約25例） • コホートB：0～11歳のFVIIIインヒビター保有血友病A患者約30例 • コホートC：12歳以上のFVIIIインヒビター非保有の重症血友病A患者最大150例（FVIIIで出血時止血療法を受けている患者最大85例，定期補充を受けている患者最大65例） 患者は通常の標準治療に従って治療され，本試験では試験参加による治療介入は行わなかった。 試験期間中は，HRQoL，健康状態，及び患者の安全性についての報告を月1回，約6カ月間（0～2歳の小児は3カ月間）にわたって収集した。 また，患者（又はその代理人）には，毎日，電子患者報告アウトカム（ePRO）デバイスを通して，出血があったかどうか，出血に対する治療又は予防的治療が行われたかどうかを質問した。更に，何らかの有害事象が発生した際には，試験責任医師又は治験分担医師に連絡するよう注意を喚起した。 出血が起きた場合には，患者（又はその代理人）は出血に関する情報，すなわち出血部位，出血の種類，出血のカテゴリー，各回の出血日時（日付，開始時刻），出血の症状，及	

び出血に対する治療を報告することが求められた。出血が起きた日の健康状態の情報も収集した。

血液凝固因子製剤［例：FVIII 定期補充，aPCC（FEIBA など），rFVIIa］を使用した場合，使用理由を記録した（例：出血に対する治療，定期輸注/定期補充療法，運動，手術/手技前の一時的な予防投与）。出血に対する治療の記録は，使用薬剤，治療開始日時，用量，投与経路，治療に要した投与回数などを含めた詳細なものとすることが求められた。

患者（又はその代理人）には，試験期間中に発現した有害事象を継続的に報告するよう依頼した。また，有害事象が発生した場合は試験責任医師又は治験分担医師に連絡するよう，ePRO デバイスを使用して毎日注意を喚起した。更に，試験責任医師又は治験分担医師は月1回の来院又は電話連絡の際に，有害事象について情報の聴き取りを行った。

患者の人口統計学的背景，身体検査，バイタルサイン測定及び臨床検査の結果について，日常診療で得られたデータがある場合には，それらのデータを収集した。日常診療手順以外に，追加の診断又は検査を患者に課すことはしなかった。

症　例　数：

目標例数	：コホート A：80例，コホート B：30例，コホート C：150例
登録例数	：コホート A：103例，コホート B：24例，コホート C：報告対象外
解析対象例	：コホート A：103例，コホート B：24例，コホート C：報告対象外

診断及び主要な組入基準：

選択除外基準は，本剤の臨床試験で不適格となる危険を最小化するため，これらの試験の予想される登録要件と合わせた。

コホート A～C：全患者

- 適切に同意文書/アセントに署名されていること
- 携帯型電子デバイス上で質問への回答完了を含む，試験実施計画書のあらゆる面について，従う能力と意思があること

コホート A：FVIII インヒビター保有成人/青年患者

- 同意取得時の年齢が12歳以上であること
- 先天性血友病 A（重症度を問わない）と診断され，高力価インヒビター（≥ 5 BU/mL）の記録があること
- バイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注療法を直近の6カ月以上にわたって受けた記録があること
- 出血時止血療法の場合は最近6カ月以内に最低6回，定期輸注療法の場合は最近6カ月以内に最低2回の出血を経験していること

コホート B：FVIII インヒビター保有小児患者

- 年齢が12歳未満であること
- 先天性血友病 A（重症度を問わない）と診断され，高力価インヒビター（≥ 5 BU/mL）の記録があること
- 2歳以上12歳未満の患者の場合は最近6カ月以内に最低4回，2歳未満の患者では最近3カ月以内に最低2回の出血を経験していること

コホート C：FVIII インヒビター非保有成人/青年患者

- 同意取得時の年齢が12歳以上であること
- 過去に FVIII インヒビター陽性［≥ 0.6 BU/mL（又はインヒビター検出感度の下限値が1.0 BU/mL の検査室では≥ 1.0 BU/mL）］となった経験がないこと
- 登録時までの FVIII の使用日数が150日以上であること

- 先天性血友病 A と診断され，FVIII 活性1%未満の記録があること
- FVIII の出血時止血療法又は定期補充療法を直近の6カ月以上にわたって受けた記録があること
- 出血時止血療法の場合は最近6カ月以内に最低5回の出血を経験していること（定期補充療法の場合は最近6カ月の出血回数の条件はなし）

被験薬，用量及び投与方法，ロット番号：

該当せず

試 験 期 間：

試験開始日

本試験に患者が登録された日付を本試験の開始日とした。

試験終了日

本試験は最後の患者の最終評価日をもって終了する。これは，最後の患者に対して6カ月間（0～2歳の小児は3カ月間）のフォローアップが終了した日，又は，最後の患者に対して本剤の介入試験への切り替えが行われた日のいずれか遅い日にあたると想定される。

評 価 項 目：

主要評価項目

- 一定期間内の出血回数を導き出すための出血イベントの開始日時
- 出血の部位，種類，原因（特発性，外傷性）

副次的評価項目

血友病の治療（使用薬剤，用量，投与経路，治療開始日時，治療目的）

コホート A 及び C：

- Haem-A-QoL（18歳以上の成人）
- Haemo-QoL-SF（12～17歳の青年）
- European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels（EQ-5D-5L）スコア（成人/青年）

コホート B：

- Haemo-QoL-SF（8～11歳の小児）
- 介護者の負担面を含む Adapted Inhib-QoL（0～11歳の小児の親）

すべてのコホート

- 有害事象の発現頻度及び重症度

統 計 手 法：

あらかじめ設定した仮説検定はない。すべての解析は探索的であり，記述的なものとした。

負の二項回帰モデルを使用し，個々の患者の試験に参加している期間（有効性解析期間）を考慮するためにオフセット変数を導入し，コホートごとに出血率を推定した。定期輸注/定期補充療法，出血時止血療法を受けていた患者及びすべての患者での出血率を95%信頼区間（95%信頼区間）とともに算出した。

また，年間出血率は以下の式を使って算出した。

年間出血率=（出血回数）/（有効性解析期間の日数）× 365.25

定期輸注/定期補充療法，出血時止血療法を受けていた患者及びすべての患者における年間出血率を，平均値の95%信頼区間，中央値及び四分位範囲（IQR）とともに算出した。

総括報告書の範囲：

本中間総括報告書のデータカットオフ日は2016年9月2日であった。中間総括報告書にはコホート A のカットオフ日までのすべてのデータ及びコホート B の以下に示すデータを示した。

- 患者対象集団，人口統計学的特性及び治療歴

- 主要な出血に関する結果
- 血友病治療のタイプ

コホートB及びコホートCのすべてのデータは最終総括報告書に示す予定である。また，最終総括報告書はコホートAのデータ更新も含む予定である。

2.7.6.1.6.2 年間出血率

(1) コホートA

治療を要した出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で18.6（95%信頼区間：15.19～22.77）及び定期輸注を受けていた患者で14.8（95%信頼区間：10.33～21.12）であった（表 2.7.6.1.6.2-1）。患者ごとの年間出血率に基づく出血率の中央値はそれぞれ14.1（IQR：7.07～26.36）及び8.8（IQR：4.78～17.17）であった。年間出血率の範囲は出血時止血療法を受けていた患者及び定期輸注を受けていた患者でそれぞれ0.00～94.56及び0.00～71.68と広かった。

全出血（治療を要した出血と必要としなかった出血）では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で32.6（95%信頼区間：27.30～39.03）及び定期輸注を受けていた患者で24.6（95%信頼区間：17.87～33.74）であった。患者ごとの年間出血率に基づく出血率の中央値はそれぞれ21.7（IQR：14.14～40.37）及び15.9（IQR：9.55～36.21）であった。

治療を要した特発性出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で10.0（95%信頼区間：7.71～12.90）及び定期輸注を受けていた患者で10.7（95%信頼区間：6.51～17.60）であった。治療を要した外傷性出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で8.9（95%信頼区間：6.70～11.72）及び定期輸注を受けていた患者で4.1（95%信頼区間：2.81～6.11）であった。治療を要した関節出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で5.3（95%信頼区間：3.73～7.51）及び定期輸注を受けていた患者で4.2（95%信頼区間：1.88～9.34）であった。

いずれの種類の出血でもモデルに基づいた年間出血率と患者ごとの年間出血率に基づく出血率の結果は一貫していた。

表 2.7.6.1.6.2-1 年間出血率の要約（BH29768試験のコホートA）

	Episodic Bypassing Agents (N=75)	Prophylactic Bypassing Agents (N=28)	All Patients (N=103)
Number of Patients	75	28	103
Treated Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	18.6 [15.19;22.77]	14.8 [10.33;21.12]	17.6 [14.71;20.96]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	18.6 [11.10;29.13]	14.6 [8.10;24.24]	17.5 [10.27;27.81]
Median ABR, Calculated (IQR)	14.1 [7.07;26.36]	8.8 [4.78;17.17]	13.0 [6.19;20.64]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-94.56]	[0.00-71.68]	[0.00-94.56]
All Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	32.6 [27.30;39.03]	24.6 [17.87;33.74]	30.4 [26.01;35.65]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	32.5 [22.30;45.75]	24.8 [16.00;36.64]	30.4 [20.57;43.29]
Median ABR, Calculated (IQR)	21.7 [14.14;40.37]	15.9 [9.55;36.21]	19.5 [12.82;39.57]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-108.00]	[1.86-88.75]	[0.00-108.00]
Treated Spontaneous Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	10.0 [7.71;12.90]	10.7 [6.51;17.60]	10.2 [8.10;12.82]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	10.1 [4.87;18.52]	10.5 [5.18;19.10]	10.2 [4.95;18.68]
Median ABR, Calculated (IQR)	6.8 [2.04;13.44]	4.4 [0.00;13.29]	6.3 [1.55;13.44]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-56.19]	[0.00-45.51]	[0.00-56.19]
Treated Traumatic Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	8.9 [6.70;11.72]	4.1 [2.81; 6.11]	7.6 [5.98; 9.66]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	8.7 [3.90;16.67]	4.2 [1.20;10.55]	7.5 [3.11;15.05]
Median ABR, Calculated (IQR)	4.5 [1.13;11.20]	3.0 [0.00; 5.53]	4.2 [0.00; 7.45]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-72.60]	[0.00-30.72]	[0.00-72.60]
Treated Joint Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	5.3 [3.73; 7.51]	4.2 [1.88; 9.34]	5.0 [3.60; 6.92]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	5.3 [1.80;12.11]	4.2 [1.19;10.52]	5.0 [1.63;11.68]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.0 [0.00; 7.61]	0.0 [0.00; 2.45]	1.4 [0.00; 6.19]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-38.94]	[0.00-47.79]	[0.00-47.79]

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29768/t_ueft_ovabr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/i29768b/reports/t_ueft_ovabr_v101_vp02_ALLA.out
30JAN2017 19:30 Page 1 of 1

[5.3.5.4-1 Table 1を再掲]

(2) コホートB

治療を要した出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で18.5（95%信頼区間：11.70～29.25）及び定期輸注を受けていた患者で19.4（95%信頼区間：15.04～25.09）であった（表 2.7.6.1.6.2-2）。患者ごとの年間出血率に基づく出血率の中央値はそれぞれ18.7（IQR：13.53～35.02）及び16.1（IQR：12.31～31.76）であった。

全出血（治療を要した出血と必要としなかった出血）では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で35.9（95%信頼区間：21.94～58.89）及び定期輸注を受けていた患者で36.5（95%信頼区間：24.30～54.83）であった。患者ごとの年間出血率に基づく出血率の中央値はそれぞれ32.5（IQR：14.76～38.86）及び22.7（IQR：12.38～44.47）であった。

治療を要した特発性出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で9.4（95%信頼区間：4.99～17.68）及び定期輸注を受けていた患者で9.2（95%信頼区間：5.93～14.42）であった。治療を要した外傷性出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で9.4（95%信頼区間：4.94～17.73）及び定期輸注を受けていた患者で10.1（95%信頼区間：6.82～15.01）であった。治療を要した関節出血では，モデルに基づいた年間出血率は出血時止血療法を受けていた患者で11.7（95%信頼区間：5.32～25.72）及び定期輸注を受けていた患者で8.1（95%信頼区間：5.40～12.29）であった。

いずれの種類の出血でもモデルに基づいた年間出血率と患者ごとの年間出血率に基づく出血率の結果は一貫していた。

表 2.7.6.1.6.2-2 年間出血率の要約（BH29768試験のコホートB）

	Episodic Bypassing Agents (N=10)	Prophylactic Bypassing Agents (N=14)	All Patients (N=24)
Number of Patients	10	14	24
Treated Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	18.5 [11.70;29.25]	19.4 [15.04;25.09]	18.8 [14.81;23.77]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	20.7 [12.76;31.73]	19.0 [11.43;29.65]	19.7 [11.98;30.52]
Median ABR, Calculated (IQR)	18.7 [13.53;35.02]	16.1 [12.31;31.76]	17.3 [12.35;31.76]
Min-Max, Calculated ABR	[2.45-39.49]	[0.00-34.24]	[0.00-39.49]
All Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	35.9 [21.94;58.89]	36.5 [24.30;54.83]	36.3 [26.50;49.66]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	35.7 [24.93;49.45]	36.9 [25.98;50.90]	36.4 [25.54;50.29]
Median ABR, Calculated (IQR)	32.5 [14.76;38.86]	22.7 [12.38;44.47]	29.7 [13.90;39.17]
Min-Max, Calculated ABR	[7.07-126.04]	[9.25-114.99]	[7.07-126.04]
Treated Spontaneous Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	9.4 [4.99;17.68]	9.2 [5.93;14.42]	9.3 [6.42;13.33]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	10.8 [5.38;19.48]	9.5 [4.48;17.78]	10.1 [4.85;18.49]
Median ABR, Calculated (IQR)	6.5 [2.57;15.01]	6.6 [3.58; 9.13]	6.6 [3.34;10.92]
Min-Max, Calculated ABR	[2.36-38.86]	[0.00-33.82]	[0.00-38.86]
Treated Traumatic Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	9.4 [4.94;17.73]	10.1 [6.82;15.01]	9.7 [6.93;13.63]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	10.1 [4.85;18.50]	9.5 [4.42;17.68]	9.7 [4.60;18.02]
Median ABR, Calculated (IQR)	8.7 [0.00;18.01]	7.7 [4.10;14.32]	8.5 [3.38;14.77]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-29.61]	[0.00-25.68]	[0.00-29.61]
Treated Joint Bleeds			
ABR, model based (95% CI)	11.7 [5.32;25.72]	8.1 [5.40;12.29]	9.2 [6.19;13.56]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	12.9 [6.87;22.13]	7.9 [3.38;15.62]	10.0 [4.79;18.37]
Median ABR, Calculated (IQR)	7.5 [0.00;23.31]	6.6 [3.10;12.31]	6.8 [3.07;15.46]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-39.49]	[0.00-18.53]	[0.00-39.49]

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29768/t_ueft_ovabr.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/i29768b/reports/t_ueft_ovabr_v102_vp02_ALLB.out
30JAN2017 20:11 Page 1 of 1

[5.3.5.4-1 Table 3を再掲]

2.7.6.1.6.3 安全性

(1) コホートA

有害事象を発現した患者の割合は，出血時止血療法を受けていた患者で36.0%，定期輸注を受けていた患者で67.9%であった（表 2.7.6.1.6.3-1）。死亡に至った有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象を発現した患者の割合は，出血時止血療法を受けていた患者で13.3%，定期輸注を受けていた患者で28.6%であった。重症度がグレード3以上の有害事象を発現した患者の割合はそれぞれ13.3%及び17.9%であった。

表 2.7.6.1.6.3-1 有害事象の概況（BH29768試験のコホートA）

	Episodic Bypassing Agents (N=75)	Prophylactic Bypassing Agents (N=28)	All Patients (N=103)
Total number of patients with at least one AE	27 (36.0%)	19 (67.9%)	46 (44.7%)
Total number of events	66	38	104
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	10 (13.3%)	8 (28.6%)	18 (17.5%)
Intensity >=3 (*)	10 (13.3%)	5 (17.9%)	15 (14.6%)

(*) Intensity: 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = life threatening.
Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/bh29768/t_aet01_03.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/i29768b/reports/t_aet01_03_v101_ALLA.out
08NOV2016 20:12 Page 1 of 1

[5.3.5.4-1 Table 2を再掲]

2.7.6.1.6.4 結論

小児，青年及び成人のインヒビター保有血友病A患者の現在の標準治療において，その高い年間出血率から，高いアンメットメディカルニーズがあることが示唆された。出血時止血療法，定期輸注/定期補充療法のいずれの集団においても，出血イベントのかなりの割合が無治療であった。定期輸注/定期補充療法の集団では，全出血及び治療を要した出血の年間出血率，及び出血性関節症を発現した患者の割合が依然として高く，使用されているレジメンが十分な出血予防/管理をもたらしていないことを示唆していた。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 有害事象及び副作用の集計表

表 2.7.6.2.1-1 有害事象の集計（JP29574試験）

Adverse Events
Protocol: JP29574
Analysis: Safety

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Current Material (N=12)	B: Abdomen (N=12)	C: Upper Arm (N=12)	D: Thigh (N=12)	E: Intravenous (N=12)
Total number of subjects with at least one adverse event	6 (50.0%)	5 (41.7%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	4 (33.3%)
Overall total number of events	7	6	4	6	4
感染症および寄生虫症					
Total number of subjects with at least one adverse event	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)
Total number of events	4	4	1	4	1
上気道感染	3 (25.0%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
咽頭炎	0	0	0	1 (8.3%)	0
急性副鼻腔炎	0	1 (8.3%)	0	0	0
急性扁桃炎	1 (8.3%)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (8.3%)	0
爪囲炎	0	1 (8.3%)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (8.3%)	0
胃腸障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	0
Total number of events	1	1	0	1	0
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (8.3%)	0
腹痛	1 (8.3%)	0	0	0	0
齲歯	0	1 (8.3%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	1	0	0	1
口腔咽頭痛	0	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of subjects with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0	0
顔面痛	1 (8.3%)	0	0	0	0
眼障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	0	1 (8.3%)	0
Total number of events	0	0	0	1	0
点状角膜炎	0	0	0	1 (8.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	0	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	0	0	0	1
筋肉痛	0	0	0	0	1 (8.3%)
血管障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	1 (8.3%)	0	0
Total number of events	0	0	1	0	0
ほてり	0	0	1 (8.3%)	0	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/reports/aet02_sp_ae.out
17FEB2016 19:22

Adverse Events
Protocol: JP29574
Analysis: Safety

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Current Material (N=12)	B: Abdomen (N=12)	C: Upper Arm (N=12)	D: Thigh (N=12)	E: Intravenous (N=12)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	1 (8.3%)	0	0
Total number of events	0	0	1	0	0
有毒性刺傷	0	0	1 (8.3%)	0	0
神経系障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0	0
頚腕症候群	1 (8.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	1 (8.3%)	0	0
Total number of events	0	0	1	0	0
接触性皮膚炎	0	0	1 (8.3%)	0	0
臨床検査					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	0	0	1 (8.3%)
Total number of events	0	0	0	0	1
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (8.3%)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/reports/aet02_sp_ae.out
17FEB2016 19:22

[5.3.1.1-1 Table 16.5-4を再掲]

表 2.7.6.2.1-2 副作用の集計（JP29574試験）

Related Adverse Events
Protocol: JP29574
Analysis: Safety

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A: Current Material (N=12)	B: Abdomen (N=12)	C: Upper Arm (N=12)	D: Thigh (N=12)	E: Intravenous (N=12)
Total number of subjects with at least one adverse event	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0	0
Overall total number of events	1	1	1	0	0
胃腸障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	0	0	0
Total number of events	1	0	0	0	0
腹痛	1 (8.3%)	0	0	0	0
血管障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	0	1 (8.3%)	0	0
Total number of events	0	0	1	0	0
ほてり	0	0	1 (8.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of subjects with at least one adverse event	0	1 (8.3%)	0	0	0
Total number of events	0	1	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (8.3%)	0	0	0

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/aet02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp70260/jp29574/reports/aet02_sp_rel.out
17FEB2016 19:23

[5.3.1.1-1 Table 16.5-5を再掲]

表 2.7.6.2.1-3 有害事象の集計（ACE001JP 試験）

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : A

Body System/ Adverse Event	JPN PLB N = 10 No. (%)	JPN 0.001 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.01 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.1 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.3 mg N = 6 No. (%)	JPN 1 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	2 (20.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	-	2 (33.3)
Total Number of AEs	2	2	1	4	-	2
感染症および寄生虫症						
Total Pts With at Least one AE	1 (10.0)	-	-	2 (33.3)	-	1 (16.7)
鼻咽頭炎	1 (10.0)	-	-	2 (33.3)	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	1	-	-	2	-	1
胃腸障害						
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-
口内炎	-	1 (16.7)	-	1 (16.7)	-	-
下痢	-	-	1 (16.7)	-	-	-
Total Number of AEs	-	1	1	1	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
Total Pts With at Least one AE	-	-	-	1 (16.7)	-	-
発熱	-	-	-	1 (16.7)	-	-
Total Number of AEs	-	-	-	1	-	-
眼障害						
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	-	-	-	-
眼瞼紅斑	-	1 (16.7)	-	-	-	-
Total Number of AEs	-	1	-	-	-	-
神経系障害						
Total Pts With at Least one AE	1 (10.0)	-	-	-	-	-
頭痛	1 (10.0)	-	-	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:28:34

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : A

Body System/ Adverse Event	JPN PLB N = 10 No. (%)	JPN 0.001 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.01 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.1 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.3 mg N = 6 No. (%)	JPN 1 mg N = 6 No. (%)
免疫系障害						
Total Pts With at Least one AE	-	-	-	-	-	1 (16.7)
季節性アレルギー	-	-	-	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	-	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:28:34

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : B

Body System/ Adverse Event	CAU PLB N = 6 No. (%)	CAU 0.1 mg N = 6 No. (%)	CAU 0.3 mg N = 6 No. (%)	CAU 1 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)
Total Number of AEs	4	2	1	3
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	1 (16.7)	-	-
下痢	1 (16.7)	-	-	-
上腹部痛	-	1 (16.7)	-	-
Total Number of AEs	1	1	-	-
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	1 (16.7)	-
擦過傷	1 (16.7)	-	-	-
咬刺傷	-	-	1 (16.7)	-
Total Number of AEs	1	-	1	-
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
失神	-	-	-	1 (16.7)
頭痛	1 (16.7)	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	-	1
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	-	-	-	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	-	-	-	1 (16.7)
抱合ビリルビン増加	-	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	-	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : B

Body System/ Adverse Event	CAU PLB N = 6 No. (%)	CAU 0.1 mg N = 6 No. (%)	CAU 0.3 mg N = 6 No. (%)	CAU 1 mg N = 6 No. (%)
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	-	-
鼻咽頭炎	-	1 (16.7)	-	-
Total Number of AEs	-	1	-	-
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	-	-
皮下出血	1 (16.7)	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:28:34 (4 of 7)

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : C

Body System/ Adverse Event	HA 0.3 mg N = 6 No. (%)	HA 1 mg N = 6 No. (%)	HA 3 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100.0)
Total Number of AEs	16	11	17
傷害、中毒および処置合併症			
Total Pts With at Least one AE	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)
挫傷	2 (33.3)	-	-
擦過傷	2 (33.3)	-	-
舌損傷	1 (16.7)	-	1 (16.7)
刺創	1 (16.7)	-	-
処置後局所反応	-	1 (16.7)	-
処置後血腫	-	-	1 (16.7)
創傷	1 (16.7)	-	-
第１度熱傷	-	-	1 (16.7)
熱傷	1 (16.7)	-	-
裂傷	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	8	1	4
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
注射部位血腫	-	1 (16.7)	1 (16.7)
倦怠感	-	-	1 (16.7)
注射部位そう痒感	-	-	1 (16.7)
注射部位紅斑	-	1 (16.7)	-
注射部位発疹	-	-	1 (16.7)
注射部位不快感	1 (16.7)	-	-
Total Number of AEs	1	2	4

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED　　Center: ALL CENTERS
Safety
Part : C

Body System/ Adverse Event	HA 0.3 mg N = 6 No. (%)	HA 1 mg N = 6 No. (%)	HA 3 mg N = 6 No. (%)
感染症および寄生虫症			
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
鼻咽頭炎	2 (33.3)	1 (16.7)	-
咽頭炎	-	1 (16.7)	-
感染性皮膚嚢腫	-	-	1 (16.7)
眼瞼毛包炎	-	1 (16.7)	-
上気道感染	-	1 (16.7)	-
Total Number of AEs	2	4	1
皮膚および皮下組織障害			
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	-	2 (33.3)
紅斑	2 (33.3)	-	-
そう痒症	-	-	1 (16.7)
紅色汗疹	1 (16.7)	-	-
接触性皮膚炎	-	-	1 (16.7)
発疹	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	3	-	3
筋骨格系および結合組織障害			
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	2 (33.3)	-
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	-
関節痛	-	1 (16.7)	-
背部痛	-	1 (16.7)	-
Total Number of AEs	1	3	-
臨床検査			
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	1 (16.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	1	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : C

Body System/ Adverse Event	HA 0.3 mg N = 6 No. (%)	HA 1 mg N = 6 No. (%)	HA 3 mg N = 6 No. (%)
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)
下痢	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	1
神経系障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)
頭痛	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	1
腎および尿路障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)
尿管結石	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	1
精神障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)
不眠症	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	1
先天性、家族性および遺伝性障害			
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	-
血友病	-	1 (16.7)	-
Total Number of AEs	-	1	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:28:34 (7 of 7)

[5.3.3.1-1 Table 16.5-4を再掲]

表 2.7.6.2.1-4 副作用の集計（ACE001JP 試験）

ae11r_sp Related Adverse Events
Related Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : A

Body System/ Adverse Event	JPN PLB N = 10 No. (%)	JPN 0.001 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.01 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.1 mg N = 6 No. (%)	JPN 0.3 mg N = 6 No. (%)	JPN 1 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS						
Total Pts with at Least one AE	-	-	-	-	-	-
Total Number of AEs	-	-	-	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:29:03

ae11r_sp Related Adverse Events
Related Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : B

Body System/ Adverse Event	CAU PLB N = 6 No. (%)	CAU 0.1 mg N = 6 No. (%)	CAU 0.3 mg N = 6 No. (%)	CAU 1 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	1 (16.7)	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	1	-	-	2
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	-	-	-	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	-	-	-	1 (16.7)
抱合ビリルビン増加	-	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	-	2
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	-	-
皮下出血	1 (16.7)	-	-	-
Total Number of AEs	1	-	-	-

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:29:03 (2 of 3)

ae11r_sp Related Adverse Events
Related Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety
Part : C

Body System/ Adverse Event	HA 0.3 mg N = 6 No. (%)	HA 1 mg N = 6 No. (%)	HA 3 mg N = 6 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS			
Total Pts with at Least one AE	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)
Total Number of AEs	2	1	5
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)
倦怠感	-	-	1 (16.7)
注射部位そう痒感	-	-	1 (16.7)
注射部位紅斑	-	1 (16.7)	-
注射部位発疹	-	-	1 (16.7)
注射部位不快感	1 (16.7)	-	-
Total Number of AEs	1	1	3
臨床検査			
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	1 (16.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	1	-	1
胃腸障害			
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)
下痢	-	-	1 (16.7)
Total Number of AEs	-	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 11JUN2015:17:29:03 (3 of 3)

[5.3.3.1-1 Table 16.5-5を再掲]

表 2.7.6.2.1-5 有害事象の集計 (ACE002JP 試験)

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	ACE910 0.3 mg N = 6 No. (%)	ACE910 1 mg N = 6 No. (%)	ACE910 3 mg N = 6 No. (%)	Total N = 18 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	18 (100.0)
Total Number of AEs	75	46	48	169
感染症および寄生虫症				
Total Pts With at Least one AE	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	15 (83.3)
鼻咽頭炎	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	10 (55.6)
咽頭炎	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (27.8)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
インフルエンザ	-	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
胃腸炎	-	-	2 (33.3)	2 (11.1)
感染性皮膚嚢腫	1 (16.7)	-	1 (16.7)	2 (11.1)
感染性腸炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
眼瞼毛包炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
気管支炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
歯周炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
虫垂炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
麦粒腫	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
副鼻腔炎	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
毛包炎	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
扁桃炎	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	13	12	8	33
傷害、中毒および処置合併症				
Total Pts With at Least one AE	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	14 (77.8)
挫傷	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	9 (50.0)
擦過傷	3 (50.0)	2 (33.3)	-	5 (27.8)
舌損傷	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
創傷	1 (16.7)	-	2 (33.3)	3 (16.7)
損傷	2 (33.3)	-	-	2 (11.1)
口腔内損傷	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
口唇損傷	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
刺創	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
歯牙破折	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
耳擦過傷	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
手骨折	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
処置後局所反応	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
処置後血腫	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
第１度熱傷	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
爪裂離	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
凍瘡	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
熱傷	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
裂傷	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
咬刺傷	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
靭帯捻挫	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	18	8	11	37

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016
AE11 17NOV2016:09:50:22

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	ACE910 0.3 mg N = 6 No. (%)	ACE910 1 mg N = 6 No. (%)	ACE910 3 mg N = 6 No. (%)	Total N = 18 No. (%)
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	10 (55.6)
齲歯	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (33.3)
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
悪心	-	-	2 (33.3)	2 (11.1)
過敏性腸症候群	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
結腸ポリープ	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
口内炎	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
歯肉腫脹	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
痔核	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
痔瘻	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
腸間膜血腫	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
腸憩室	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
腹痛	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
便秘	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
裂肛	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
嘔吐	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
肛門周囲痛	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	11	9	4	24
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	9 (50.0)
注射部位そう痒感	1 (16.7)	-	2 (33.3)	3 (16.7)
注射部位血腫	-	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (16.7)
注射部位紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
倦怠感	-	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
治癒不良	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
注射部位硬結	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
注射部位発疹	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
注射部位不快感	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
注射部位疼痛	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
発熱	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	3	6	8	17
神経系障害				
Total Pts With at Least one AE	6 (100.0)	-	3 (50.0)	9 (50.0)
頭痛	4 (66.7)	-	1 (16.7)	5 (27.8)
浮動性めまい	1 (16.7)	-	1 (16.7)	2 (11.1)
意識消失	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
感覚鈍麻	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
記憶障害	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
坐骨神経痛	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
味覚異常	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	9	-	3	12
皮膚および皮下組織障害				
Total Pts With at Least one AE	4 (66.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (44.4)
紅斑	2 (33.3)	1 (16.7)	-	3 (16.7)
湿疹	1 (16.7)	1 (16.7)	-	2 (11.1)
そう痒症	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
紅色汗疹	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
接触性皮膚炎	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
発疹	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
皮膚亀裂	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
皮膚剥脱	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
稗粒腫	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
蕁麻疹	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	7	3	3	13

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016
AE11 17NOV2016:09:50:22

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	ACE910 0.3 mg N = 6 No. (%)	ACE910 1 mg N = 6 No. (%)	ACE910 3 mg N = 6 No. (%)	Total N = 18 No. (%)
筋骨格系および結合組織障害				
Total Pts With at Least one AE	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (38.9)
筋肉痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
背部痛	-	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
関節痛	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
筋骨格痛	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
筋骨格不快感	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
四肢痛	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	3	3	3	9
眼障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (27.8)
アレルギー性結膜炎	-	-	2 (33.3)	2 (11.1)
眼精疲労	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
硝子体浮遊物	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
緑内障	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	2	1	2	5
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	-	1 (16.7)	3 (16.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
血中コレステロール増加	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
血中尿酸増加	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
低比重リポ蛋白増加	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	4	-	1	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	-	1 (16.7)	3 (16.7)
アレルギー性鼻炎	2 (33.3)	-	-	2 (11.1)
アレルギー性気管支炎	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
喘息	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	2	-	2	4
精神障害				
Total Pts With at Least one AE	2 (33.3)	-	1 (16.7)	3 (16.7)
双極１型障害	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
不安障害	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
不眠症	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	2	-	1	3
腎および尿路障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
尿管結石	-	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (11.1)
Total Number of AEs	-	1	1	2
先天性、家族性および遺伝性障害				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	1 (16.7)	-	2 (11.1)
血友病	1 (16.7)	1 (16.7)	-	2 (11.1)
Total Number of AEs	1	1	-	2
血液およびリンパ系障害				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
鉄欠乏性貧血	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	-	1	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016
AE11 17NOV2016:09:50:22 (3 of 4)

ae11_sp Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	ACE910 0.3 mg N = 6 No. (%)	ACE910 1 mg N = 6 No. (%)	ACE910 3 mg N = 6 No. (%)	Total N = 18 No. (%)
心臓障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
洞性不整脈	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	-	-	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Total Pts With at Least one AE	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
皮膚乳頭腫	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
Total Number of AEs	-	1	-	1

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016
AE11 17NOV2016:09:50:22 (4 of 4)

[5.3.3.2-1 Table 16.5-4を再掲]

表 2.7.6.2.1-6 副作用の集計（ACE002JP 試験）

ae11r_sp Related Adverse Events
Related Adverse Events
Protocol(s): ACE001JP and ACE002JP
Analysis: AS SELECTED Center: ALL CENTERS
Safety

Body System/ Adverse Event	ACE910 0.3 mg N = 6 No. (%)	ACE910 1 mg N = 6 No. (%)	ACE910 3 mg N = 6 No. (%)	Total N = 18 No. (%)
ALL BODY SYSTEMS				
Total Pts with at Least one AE	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	8 (44.4)
Total Number of AEs	4	2	9	15
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	7 (38.9)
注射部位そう痒感	1 (16.7)	-	2 (33.3)	3 (16.7)
注射部位紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (16.7)
倦怠感	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
注射部位硬結	-	1 (16.7)	-	1 (5.6)
注射部位発疹	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
注射部位不快感	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
注射部位疼痛	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	3	2	6	11
胃腸障害				
Total Pts With at Least one AE	-	-	2 (33.3)	2 (11.1)
悪心	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
下痢	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	-	-	2	2
臨床検査				
Total Pts With at Least one AE	1 (16.7)	-	1 (16.7)	2 (11.1)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (16.7)	-	-	1 (5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	-	1 (16.7)	1 (5.6)
Total Number of AEs	1	-	1	2

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 15.1.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AEs that occurred after dose modification were summarized to the group of first dose.
Data cutoff date: 30SEP2016
AE11 17NOV2016:09:54:59 (1 of 1)

[5.3.3.2-1 Table 16.5-5を再掲]

表 2.7.6.2.1-7 有害事象の集計（BH29884試験，A群と $B_{control}$ 群の比較）

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
Total number of patients with at least one AE	9 (50.0%)	29 (85.3%)
Overall total number of events	27	85
感染症および寄生虫症		
Total number of patients with at least one AE	6 (33.3%)	12 (35.3%)
Total number of events	8	15
上気道感染	3 (16.7%)	7 (20.6%)
鼻咽頭炎	2 (11.1%)	1 (2.9%)
毛包炎	0	2 (5.9%)
医療機器関連感染	1 (5.6%)	0
医療機器関連敗血症	1 (5.6%)	0
気管支炎	0	1 (2.9%)
爪囲炎	0	1 (2.9%)
尿路感染	1 (5.6%)	0
鼻炎	0	1 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	13 (38.2%)
Total number of events	2	22
注射部位反応	0	8 (23.5%)
疲労	0	3 (8.8%)
胸痛	1 (5.6%)	1 (2.9%)
医療機器関連損傷	0	1 (2.9%)
発熱	1 (5.6%)	0
末梢腫脹	0	1 (2.9%)
無力症	0	1 (2.9%)
胃腸障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	6 (17.6%)
Total number of events	3	7
歯痛	0	2 (5.9%)
小腸炎	0	2 (5.9%)
胃腸出血	1 (5.6%)	0
下痢	0	1 (2.9%)
口腔内痛	0	1 (2.9%)
上腹部痛	1 (5.6%)	0
大腸ポリープ	1 (5.6%)	0
齲歯	0	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18APR2017 20:59 Page 1 of 4

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
筋骨格系および結合組織障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	6 (17.6%)
Total number of events	2	10
関節痛	0	2 (5.9%)
筋肉痛	0	2 (5.9%)
出血性関節症	2 (11.1%)	0
筋肉内出血	0	1 (2.9%)
血友病性関節症	0	1 (2.9%)
四肢痛	0	1 (2.9%)
背部痛	0	1 (2.9%)
変形性関節症	0	1 (2.9%)
皮膚および皮下組織障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	7 (20.6%)
Total number of events	1	7
毛髪成長異常	0	3 (8.8%)
そう痒性皮疹	0	1 (2.9%)
ポードレンジ	0	1 (2.9%)
湿疹	0	1 (2.9%)
発疹	1 (5.6%)	0
皮膚壊死	0	1 (2.9%)
血管障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	3 (8.8%)
Total number of events	1	3
高血圧	0	1 (2.9%)
深部静脈血栓症	1 (5.6%)	0
潮紅	0	1 (2.9%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	3 (8.8%)
Total number of events	1	4
咳嗽	0	2 (5.9%)
咽喉刺激感	0	1 (2.9%)
口腔咽頭痛	1 (5.6%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18APR2017 20:59 Page 2 of 4

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis: Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
傷害、中毒および処置合併症		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	2 (5.9%)
Total number of events	5	2
硬膜下出血	1 (5.6%)	0
挫傷	0	1 (2.9%)
処置による悪心	1 (5.6%)	0
処置による低血圧	1 (5.6%)	0
処置による疼痛	1 (5.6%)	0
処置後便秘	1 (5.6%)	0
皮膚創傷	0	1 (2.9%)
神経系障害		
Total number of patients with at least one AE	0	4 (11.8%)
Total number of events	0	4
頭痛	0	3 (8.8%)
浮動性めまい	0	1 (2.9%)
代謝および栄養障害		
Total number of patients with at least one AE	2 (11.1%)	2 (5.9%)
Total number of events	2	3
脱水	1 (5.6%)	1 (2.9%)
食欲減退	0	1 (2.9%)
鉄欠乏	0	1 (2.9%)
電解質失調	1 (5.6%)	0
眼障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
硝子体剥離	0	1 (2.9%)
霧視	0	1 (2.9%)
血液およびリンパ系障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
血栓性微小血管症	0	1 (2.9%)
鉄欠乏性貧血	0	1 (2.9%)
精神障害		
Total number of patients with at least one AE	0	2 (5.9%)
Total number of events	0	2
不安	0	1 (2.9%)
不安障害	0	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18APR2017 20:59 Page 3 of 4

t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1 APPROVED Adverse Events, SAP 1
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: no prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	B: no prophylaxis (N=18)	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)
臨床検査		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	1 (2.9%)
Total number of events	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.9%)
血中ブドウ糖増加	1 (5.6%)	0
耳および迷路障害		
Total number of patients with at least one AE	1 (5.6%)	0
Total number of events	1	0
耳不快感	1 (5.6%)	0
生殖系および乳房障害		
Total number of patients with at least one AE	0	1 (2.9%)
Total number of events	0	1
勃起増強	0	1 (2.9%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
Arm B: includes no prophylaxis period only.
Includes data before up-titration only, for patients whose dose was up-titrated.
Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt70020/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il04_ip21_ip11_ipae_SAP1.out
18APR2017 20:59 Page 4 of 4

[5.3.5.3-1 表 2.2-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-8 有害事象の集計（BH29884試験，本剤を投与した全患者）

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
Total number of patients with at least one AE	29 (85.3%)	7 (53.8%)	35 (71.4%)	2 (28.6%)	73 (70.9%)
Overall total number of events	85	16	93	4	198
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one AE	13 (38.2%)	4 (30.8%)	14 (28.6%)	1 (14.3%)	32 (31.1%)
Total number of events	22	4	20	1	47
注射部位反応	8 (23.5%)	1 (7.7%)	5 (10.2%)	1 (14.3%)	15 (14.6%)
疲労	3 (8.8%)	1 (7.7%)	2 (4.1%)	0	6 (5.8%)
発熱	0	2 (15.4%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)
胸痛	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
医療機器関連損傷	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
全身健康状態低下	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
末梢腫脹	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
無力症	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
疼痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one AE	12 (35.3%)	2 (15.4%)	12 (24.5%)	0	26 (25.2%)
Total number of events	15	2	15	0	32
上気道感染	7 (20.6%)	0	2 (4.1%)	0	9 (8.7%)
インフルエンザ	0	0	3 (6.1%)	0	3 (2.9%)
鼻咽頭炎	1 (2.9%)	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
気管支炎	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
毛包炎	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
咽頭炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
海綿静脈洞血栓症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
結膜炎	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
口腔ヘルペス	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
耳感染	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
爪囲炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
尿路感染	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
敗血症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鼻炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18APR2017 20:56 Page 1 of 5

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
筋骨格系および結合組織障害					
Total number of patients with at least one AE	6 (17.6%)	3 (23.1%)	7 (14.3%)	0	16 (15.5%)
Total number of events	10	7	12	0	29
関節痛	2 (5.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	6 (5.8%)
筋骨格硬直	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
筋骨格痛	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
筋肉痛	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
筋痙縮	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
四肢痛	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
出血性関節症	0	1 (7.7%)	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
関節腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
筋肉内出血	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
血友病性関節症	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
足底筋膜炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
背部痛	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
変形性関節症	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one AE	6 (17.6%)	2 (15.4%)	6 (12.2%)	0	14 (13.6%)
Total number of events	7	2	12	0	21
下痢	1 (2.9%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	5 (4.9%)
歯痛	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
小腸炎	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
齲歯	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
悪心	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
胃炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (1.0%)
胃粘膜紅斑	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
口腔内痛	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
歯肉潰瘍	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腹痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腹部ヘルニア	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
臍ヘルニア	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
神経系障害					
Total number of patients with at least one AE	4 (11.8%)	1 (7.7%)	6 (12.2%)	2 (28.6%)	13 (12.6%)
Total number of events	4	1	8	2	15
頭痛	3 (8.8%)	1 (7.7%)	6 (12.2%)	2 (28.6%)	12 (11.7%)
浮動性めまい	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
片頭痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18APR2017 20:56 Page 2 of 5

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one AE	7 (20.6%)	0	4 (8.2%)	0	11 (10.7%)
Total number of events	7	0	4	0	11
毛髪成長異常	3 (8.8%)	0	0	0	3 (2.9%)
ざ瘡	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
ポードレンジ	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
湿疹	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
点状出血	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
発疹	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚壊死	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚病変	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	5 (10.2%)	0	7 (6.8%)
Total number of events	2	0	5	0	7
鉄欠乏性貧血	1 (2.9%)	0	2 (4.1%)	0	3 (2.9%)
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
リンパ節症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
貧血	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of patients with at least one AE	3 (8.8%)	0	3 (6.1%)	0	6 (5.8%)
Total number of events	4	0	4	0	8
咳嗽	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
口腔咽頭痛	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
咽喉刺激感	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
鼻漏	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
臨床検査					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	3 (6.1%)	1 (14.3%)	5 (4.9%)
Total number of events	1	0	3	1	5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.9%)	0	2 (4.1%)	0	3 (2.9%)
血圧上昇	0	0	0	1 (14.3%)	1 (1.0%)
血清フェリチン減少	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18APR2017 20:56

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
血管障害					
Total number of patients with at least one AE	3 (8.8%)	0	1 (2.0%)	0	4 (3.9%)
Total number of events	3	0	1	0	4
高血圧	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
潮紅	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
低血圧	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	2 (4.1%)	0	4 (3.9%)
Total number of events	2	0	3	0	5
挫傷	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
術後発熱	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
処置による疼痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚創傷	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
靱帯捻挫	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
精神障害					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	2 (4.1%)	0	4 (3.9%)
Total number of events	2	0	3	0	5
不安	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
不眠症	0	0	2 (4.1%)	0	2 (1.9%)
不安障害	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	1 (2.0%)	0	3 (2.9%)
Total number of events	3	0	1	0	4
食欲減退	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
脱水	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
低血糖	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
鉄欠乏	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
眼障害					
Total number of patients with at least one AE	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
Total number of events	2	0	0	0	2
硝子体剥離	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
霧視	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18APR2017 20:56 Page 4 of 5

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2 APPROVED Adverse Events, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
心臓障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
動悸	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腎および尿路障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
血尿	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	1	0	0	0	1
勃起増強	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_SAP2.out
18APR2017 20:56 Page 5 of 5

[5.3.5.3-1 表 2.2-4を再掲]

表 2.7.6.2.1-9 副作用の集計（BH29884試験，本剤を投与した全患者）

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_relm_SAP2 APPROVED Adverse Events Related to Study Treatment, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
Total number of patients with at least one AE	13 (38.2%)	1 (7.7%)	9 (18.4%)	0	23 (22.3%)
Overall total number of events	25	1	16	0	42
一般・全身障害および投与部位の状態					
Total number of patients with at least one AE	8 (23.5%)	1 (7.7%)	4 (8.2%)	0	13 (12.6%)
Total number of events	16	1	10	0	27
注射部位反応	7 (20.6%)	1 (7.7%)	3 (6.1%)	0	11 (10.7%)
疲労	2 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
全身健康状態低下	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害					
Total number of patients with at least one AE	4 (11.8%)	0	2 (4.1%)	0	6 (5.8%)
Total number of events	4	0	2	0	6
毛髪成長異常	3 (8.8%)	0	0	0	3 (2.9%)
点状出血	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
皮膚壊死	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚病変	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
Total number of events	1	0	1	0	2
血栓性微小血管症	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)	0	2 (1.9%)
胃腸障害					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	2	0	2
悪心	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
腹痛	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症					
Total number of patients with at least one AE	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)
Total number of events	0	0	1	0	1
海綿静脈洞血栓症	0	0	1 (2.0%)	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_relm_SAP2.out
18APR2017 21:06

t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_relm_SAP2 APPROVED Adverse Events Related to Study Treatment, SAP2
Protocol: BH29884 Snapshot: s29884a Snapshot Date: 16DEC2016 Cutoff Date: 25OCT2016
Arm B: prophylaxis; Before up-titration

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	A:1.5mg/kg emicizumab QW (N=34)	B:1.5mg/kg emicizumab QW (N=13)	C:1.5mg/kg emicizumab QW (N=49)	D:1.5mg/kg emicizumab QW (N=7)	Total (N=103)
血管障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	1	0	0	0	1
表在性血栓性静脈炎	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	1	0	0	0	1
咽喉刺激感	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害					
Total number of patients with at least one AE	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
Total number of events	2	0	0	0	2
食欲減退	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
脱水	1 (2.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA v19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.
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/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29884a/reports/
t_aet02_01_il03_ip22_ip11_ipae_relm_SAP2.out
18APR2017 21:06

[5.3.5.3-1 表 2.2-7を再掲]

表 2.7.6.2.1-10 有害事象の集計 (BH29992試験)

t_aet02_01_mde_TRT APPROVED Adverse Events, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
Total number of patients with at least one AE	14 (70.0%)
Overall total number of events	43
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one AE	8 (40.0%)
Total number of events	13
鼻咽頭炎	3 (15.0%)
上気道感染	2 (10.0%)
カテーテル留置部位感染	1 (5.0%)
胃腸炎	1 (5.0%)
気管支炎	1 (5.0%)
気道感染	1 (5.0%)
消化管感染	1 (5.0%)
虫垂炎	1 (5.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one AE	5 (25.0%)
Total number of events	13
注射部位反応	3 (15.0%)
発熱	2 (10.0%)
注射部位発疹	1 (5.0%)
胃腸障害	
Total number of patients with at least one AE	4 (20.0%)
Total number of events	4
下痢	1 (5.0%)
口腔内出血	1 (5.0%)
歯痛	1 (5.0%)
嘔吐	1 (5.0%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Total number of events	5
挫傷	1 (5.0%)
四肢圧挫損傷	1 (5.0%)
転倒	1 (5.0%)
靱帯捻挫	1 (5.0%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (10.0%)
Total number of events	4
筋肉痛	2 (10.0%)
関節痛	1 (5.0%)
筋骨格痛	1 (5.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_mde_TRT.out
19APR2017 16:02

t_aet02_01_mde_TRT APPROVED Adverse Events, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one AE	2 (10.0%)
Total number of events	2
貧血	2 (10.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (5.0%)
Total number of events	1
咳嗽	1 (5.0%)
精神障害	
Total number of patients with at least one AE	1 (5.0%)
Total number of events	1
不眠症	1 (5.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_mde_TRT.out
19APR2017 16:02 Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 表 2.3-1を再掲]

表 2.7.6.2.1-11 副作用の集計 (BH29992試験)

t_aet02_01_relm_mde_TRT APPROVED Adverse Events Related to Study Treatment, Treated Patients

Maintenance Dose at Enrollment
Protocol: BH29992 Snapshot: s29992a Snapshot Date: 14DEC2016 Cutoff Date: 28OCT2016

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	1.5mg/kg emicizumab QW (N=20)
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Overall total number of events	9
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one AE	3 (15.0%)
Total number of events	9
注射部位反応	3 (15.0%)

Patients exposed to emicizumab started with loading dose 3mg/kg/week for 4 weeks
Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 19.1. Percentages are based on N in the column headings.
For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. For frequency counts of "Total number of events" rows, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted separately.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdt30082/t_aet02_01.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd70020s/s29992a/reports/t_aet02_01_relm_mde_TRT.out
19APR2017 16:01 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2.3-5を再掲]

2.7.6.2.2 重篤な有害事象の個別症例の詳細

2.7.6.2.2.1 ACE001JP 試験

- CRTN/Pt: 1213/32602

Protocol No. ACE001JP Patient No. 32602 地域: 日本	
ACE001JP 試験のベースライン時 年齢：12歳 身長：144.0 cm	 性別：男性 体重：52.5 kg
治験薬：1 mg/kg/週（ACE001JP 試験で割り振られた用量） 3 mg/kg/週（初回負荷用量） 初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	 最終投与：Day 22
基本語：血友病 発現日：Day 173 重篤性：あり 有害事象による投与の中止：— 投与中止後に発現した重篤な有害事象 転帰：回復	医師記載：血友病による左股関節出血 因果関係：関連なし 確認日：Day 175
投与の完了：いいえ 投与中止理由：有害事象（注射部位紅斑）	 投与中止日：Day 29

血友病 A の12歳男性患者は ACE001JP 試験の1 mg/kg/週群（Part C）に登録された。合併症は蕁麻疹，血友病性関節症，鉄欠乏性貧血，季節性アレルギーであった。病歴は医療機器関連感染，滑膜切除，バンコマイシンに対する薬物過敏症であった。

Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ACE910の投与（負荷用量3 mg/kg）を開始した。Day 8に2回目（1 mg/kg）の投与を行った。Day 16に3回目（1 mg/kg）の投与を行った。Day 17に注射部位紅斑が3回目投与の最初の注射部位に発現した。Day 22に4回目（1 mg/kg）の投与を行い，注射部位紅斑が4回目の注射部位に発現した。ジフェンヒドラミン及びエピナスチン塩酸塩による治療を開始した。Day 29に，遅延型アレルギーであり，投与を継続することで全身に発現すること等が懸念されたため，安全性確保のため，投与中止を判断した。Day 35にジフェンヒドラミン及びエピナスチン塩酸塩の投与を中止した。注射部位紅斑は Day 57に回復した。これらの事象の重症度は軽度であり，治験薬との因果関係は否定されなかった。

Day 173（ACE910の最終投与から22週後）に，左股関節出血が認められた。他院に入院し，同日にエプタコグ アルファによる治療を開始した。本事象は事象発現2日後に回復した。本事象は治験薬中止後，約半年経過してからの発現であり，原疾患によるものと考えられるため，治験責任医師は，治験薬との因果関係は否定されると判断した。

2.7.6.2.2.2 ACE002JP 試験

- CRTN/Pt: 1213/31601

Protocol No. ACE002JP Patient No. 31601 地域：日本	
ACE001JP 試験のベースライン時 年齢：22 歳	 性別：男性

身長：172.0 cm	体重：69.0 kg
治験薬： 0.3 mg/kg/週（ACE001JP 試験で割り振られた用量） 1 mg/kg/週（初回負荷用量） 0.3 mg/kg/週（重篤な有害事象の発現直前の用量）	
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	最終投与：投与継続中
基本語：血友病	医師記載：血友病による舌尖部皮下出血
発現日：Day 860	因果関係：関連なし
重篤性：あり	
有害事象による投与の中止：なし	
転帰：回復	確認日：Day 868
投与の完了：投与継続中	
投与中止理由：—	投与中止日：—

血友病 A の22歳男性患者は ACE001JP 試験の0.3 mg/kg/週群（Part C）に登録された。合併症は血友病性関節症，乾癬，不眠症，頭痛であった。病歴は過換気，滑膜切除，不安障害であった。

Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ACE910の投与（負荷用量1 mg/kg）を開始した。Day 8に2回目（0.3 mg/kg）の投与を行った。Day 85に継続試験に中断せずに移行し，ACE910の0.3 mg/kg の投与を行った。

Day 856より感冒症状，Day 859より舌のしびれ，Day 860より鼻出血と舌尖部皮下出血，Day 861より舌尖部皮下出血が拡大してきたとの主訴により，Day 861に外来受診した。

鼻出血に関しては止血を確認した。舌尖部皮下出血に関しては，経過観察のため入院とした。外来にて，採血・尿検査を施行した。ファイバ7000 IU（100 IU/ kg）を投与した。

全血凝固機能検査結果：

- ファイバ投与前
  - Clotting time (CT) (sec): 2512
  - Clot formation time (CFT) (sec): 1637
  - Maximum clot firmness (MCF) (mm): 39
- ファイバ投与後
  - Clotting time (sec): 867
  - Clot formation time (sec): 231
  - Alpha (degree): 55
  - Maximum clot firmness (mm): 64

トラフの全血凝固機能は低めであった。ファイバ7000 IU（100 IU/kg） × 2回/日を投与し，経過を観察することとした。

治験責任医師は，本事象に関し，口腔内の出血であり，血腫増大に伴う気道閉塞が起こるリスクを懸念し，入院での止血治療が望ましいと判断した。原疾患による出血であるため，治験薬との因果関係は否定できると考えた。

Day 862に，症状軽快のため，退院した。

Day 870（治験薬投与開始124週後）に来院し，Day 868に舌尖部皮下出血に関し，完全止血したことを確認した。

治験責任医師は，Day 868に止血したため，同日で回復と判断した。また，本患者は治験薬の濃度が最も低用量である C-1群に属しており，他の群と比べると凝固機能は低めであるため，出血したと考えた。よって，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

- CRTN/Pt: 1211/32401

Protocol No. ACE002JP Patient No. 32401 地域: 日本	
ACE001JP 試験のベースライン時	
年齢：18 歳	性別：男性
身長：167.6 cm	体重：53.2 kg
治験薬： 1 mg/kg/週（ACE001JP 試験で割り振られた用量） 3 mg/kg/週（初回負荷用量） 1 mg/kg/週（重篤な有害事象の発現直前の用量）	
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	最終投与：投与継続中
基本語：腸間膜血腫	医師記載：S 状結腸腸間膜内血腫
発現日：Day 477	因果関係：関連なし
重篤性：あり	
有害事象による投与の中止：なし	
転帰：回復	確認日：Day 813
投与の完了：投与継続中	
投与中止理由：—	投与中止日：—

血友病 A の18歳男性患者は ACE001JP 試験の1 mg/kg/週群（Part C）に登録された。合併症は季節性鼻炎，血友病性関節症，季節性結膜炎であった。

Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ACE910の投与（負荷用量3 mg/kg）を開始した。Day 8に2回目（1 mg/kg）の投与を行った。Day 84に継続試験に中断せずに移行し，ACE910の1 mg/kg の投与を行った。

Day 140に治験薬の自己投与へ移行した。

Day 444では，本試験開始から血液凝固因子製剤の投与を必要とした出血事象の回数は3回（標的関節の左足関節出血及び打撲による皮下出血）のみであった。臨床検査値異常変動はなかった。治験薬の投与継続に問題はなかった。

Day 476では，ヘモグロビン値は12.7 g/dL，血小板数は46.7 × 10^4 /μL，フィブリノゲン定量は509 mg/dL，D-dimer は0.5 μg/mL，CRP は1.10 mg/dL，体温は37.1°C，座位血圧は116/68 mmHg，脈拍数は88回/分であった。心電図所見は正常範囲内であった。軽度の腹部膨満感及び腹部全体の軽度圧痛があり，短期間での貧血精査のため，翌日外来受診を指示した。治験薬の休薬前の最終投与を行った。

Day 477に，腸管壁内血腫を疑い，造影 CT を実施した。

CT 所見では，S 状結腸腸間膜内に長径60 mm の血腫及び血性腹水が認められた。S 状結腸の腸管浮腫は認められなかった。ヘモグロビン値は13.2 g/dL，血小板数は50.2 × 10^4 /μL，フィブリノゲン定量は457 mg/dL，D-dimer は0.6 μg/mL，CRP は0.66 mg/dL，体温は36.8°C，座位血圧は104/66 mmHg，脈拍数は77回/分，SpO_2は100%であった。消化器症状はなかった。

約1時間程度の腹筋運動を行った翌日（Day 461）から腹痛と立ちくらみを認め，それ以後腹痛が断続的に存在したことを患者より聴取した。止血治療目的にて即日入院した。血腫消滅するまで，慎重に凝固機能をモニタリングしながら FVIII 製剤（コージネイト FS）投与の継続にて止血を図ることとした。

Day 479に下腹部超音波検査で測定した血腫のサイズは約68 × 48 × 38 mm であった。

Day 481では，ヘモグロビン値は14.7 g/dL，血小板数は42.2 × 10^4 /μL，フィブリノゲン定量は475 mg/dL，D-dimer は1.0 μg/mL，CRP は0.28 mg/dL，体温は37.0°C，座位血圧は115/69 mmHg，脈拍数は90回/分であった。消化器症状はなかった。治験薬を休

薬とし，十分な止血が達成できるまでは，FVIII 製剤による止血治療を継続する方針とした。

【治験責任医師の意見】Day 481時点で貧血の回復を認めることから，本事象は軽快傾向であるものの，現時点においては未回復とした。S 状結腸腸間膜内血腫の治療目的による入院のため，重篤な有害事象として報告した。本症例に発現した S 状結腸腸間膜内血腫の直接の要因となる外傷エピソードはないが，過度な腹筋運動に起因する可能性は完全に否定できない。造影 CT において S 状結腸の腸管浮腫を認めなかったことから，動脈及び静脈血栓症からの破綻性出血の可能性は否定的である。更に本事象は治験薬投与開始から1年以上経過して発現しており，時間的な関連性はみられない。加えて本事象が患者素因，前治療歴，生活環境等から容易に発現するとも考えにくい。現時点では，治験薬との因果関係は不明と判断した。因果関係を判断するには，その後の臨床経過や検査結果を収集し，レビューするべきと考えた。治験薬を休薬し，血腫が縮小し，消滅傾向を呈するまでは，出血に対する治療が確立されている FVIII 製剤による止血治療を行うこととした。治験薬投与は血腫の縮小・消滅傾向を確認後，注意深く再開することとした。本試験全体の継続については問題ないと考えた。

Day 483に下腹部超音波検査で測定した血腫のサイズは約56 × 39 × 24 mm であった。

Day 490に下腹部超音波検査で測定した血腫のサイズは約56 × 49 × 34 mm であった。

Day 494に下腹部超音波検査で測定した血腫のサイズは約56 × 53 × 30 mm であった。

Day 495に，血腫の吸収は緩徐であり，期待する血腫の吸収までには時間を要すると考えられた。しかし，血腫以外の他覚所見は安定しており，自覚症状もないことから，FVIII 製剤（コージネイト FS）の自己注射を継続しながらの血腫吸収を図ることは可能と判断した。本患者は退院した。

Day 502に，下腹部超音波検査にて血腫をモニタリングしたが，サイズに著変はなく，治験薬の休薬を継続した。

Day 516に下腹部超音波検査で測定した血腫のサイズは約51 × 46 × 41 mm であった。

Day 530に下腹部超音波検査にて血腫の減少・縮小傾向を認めた。サイズは約45 × 38 × 38 mm であった（Day 479に測定した最大径から約33%の減少）。更に凝固機能も異常はなかった。本事象に治験薬が関与した可能性はほぼ否定的と判断した。よって，治験薬の投与再開は可能と判断した。

【治験責任医師の意見】本事象の原因は特定困難であるが，治験薬との関連性が考えられるならば，少なくとも血栓が推定される。しかし，これまでの臨床経過を踏まえ，本事象に治験薬が関与した可能性はほぼ否定的と判断した。治験薬の投与再開は可能と判断した。本症例に発現した S 状結腸腸間膜内血腫の直接の要因となる外傷エピソードはないが，過度な腹筋運動に起因する可能性は完全に否定できない。血腫形成までの臨床経過が緩徐であり，急性腹症の臨床症状もなかったことや，造影 CT において S 状結腸の腸管浮腫を認めなかったことから，動脈及び静脈血栓症からの破綻性出血の可能性は否定的である。更に本事象は治験薬投与開始から1年以上経過して発現しており，時間的な関連性はみられない。加えて本事象が患者素因，前治療歴，生活環境等から容易に発現するとも考えにくい。しかしながら，本事象と治験薬が関連するならば，少なくとも血栓の関与が推定されるが，血液検査上，血栓マーカーの有意な上昇はなく，CT 所見からその可能性はほぼ否定的である。よって，本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

治験薬を休薬し，血腫が縮小し，消滅傾向を呈するまでは，出血に対する治療が確立されている FVIII 製剤による止血治療を行うこととしたが，投与76週後に血腫の縮小・消滅傾向を確認したため，治験薬の投与再開は問題ないと考えた。治験薬の投与

を再開後も，本事象の定期的なモニタリングを継続することとし，経過を注意深く追跡することとした。現時点では，本事象の転帰は治験実施計画書で定義されている軽快（ほぼ消失）レベルには対応しないため，本事象は軽快傾向にあるが，持続していると評価した。

本試験全体の継続については問題ないと考えた。

Day 535に，治験薬の1 mg/kg/週での投与を再開した。

Day 567に，治験薬を3 mg/kg/週に増量した。

Day 586に，下腹部超音波検査にて血腫の縮小・消滅度の加速を認めた。

Day 649に，下腹部超音波検査にて血腫の縮小・消滅度は緩徐となり，約半年後のCT評価を計画した。

Day 813に，腹部 CT にて血腫の寛解消失を確認したため，本事象「S 状結腸腸間膜内血腫」は回復と判断した。

S 状結腸腸間膜内血腫のサイズ：

Day 479
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：6.8 × 4.8 × 3.8，体積：124.0

Day 483
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：5.6 × 3.9 × 2.4，体積：52.42
ベースラインからの縮小率：42%

Day 490
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：5.6 × 4.9 × 3.4，体積：93.30
ベースラインからの縮小率：75%

Day 494
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：5.6 × 5.3 × 3.0，体積：89.04
ベースラインからの縮小率：72%

Day 516
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：5.1 × 4.6 × 4.1，体積：96.19
ベースラインからの縮小率：78%

Day 530
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：4.5 × 3.8 × 3.8，体積：65.00
ベースラインからの縮小率：52%

Day 558
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：4.1 × 3.6 × 3.4，体積：50.18
ベースラインからの縮小率：40%

Day 586
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：2.3 × 2.5 × 1.8，体積：10.35
ベースラインからの縮小率：8%

Day 610
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：1.9 × 2.2 × 1.7，体積：7.11
ベースラインからの縮小率：6%

Day 649
超音波検査による血腫サイズ（単位：cm）：2.0 × 1.9 × 1.4，体積：5.32
ベースラインからの縮小率：6%

治験責任医師は，治験薬投与再開に際し，効果安全性評価委員からの治験薬増量可の判断を得て，定期的に血腫をモニタリングした結果，本事象の完全消失を確認したため，追加報告を行った。

- CRTN/Pt: 1212/32502

Protocol No. ACE002JP Patient No. 32502 地域: 日本	
ACE001JP 試験のベースライン時 年齢：58歳	性別：男性
身長：153.5 cm	体重：48.1 kg
治験薬：1 mg/kg/週（ACE001JP 試験で割り振られた用量） 3 mg/kg/週（初回負荷用量） 1 mg/kg/週（重篤な有害事象の発現直前の用量） 初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	最終投与：投与継続中
基本語：虫垂炎 発現日：Day 440 重篤性：あり 有害事象による投与の中止：なし 転帰：回復	医師記載：虫垂炎 因果関係：関連なし 確認日：Day 458
投与の完了：投与継続中 投与中止理由：—	投与中止日：—

血友病 A の58歳男性患者は ACE001JP 試験の1 mg/kg/週群（Part C）に登録された。合併症は血友病性関節症，慢性 C 型肝炎，高血圧，眼乾燥，歯周炎，アトピー性皮膚炎，便秘，齲歯であった。病歴は歯冠周囲炎であった。

Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に本剤の投与（負荷用量3 mg/kg）を開始した。Day 8に2回目（1 mg/kg）の投与を行った。Day 84に継続試験に中断せずに移行し，本剤の1 mg/kg の投与を行った。

Day 440に夕食後より腹痛が認められた。

Day 441に当院消化器内科を受診した。腹部レントゲン，採血を実施した。CRP は 0.37 mg/dL，体温は37.1°C であった。腸炎と判断され，帰宅したが，この時点で治療を開始していれば手術を回避できた可能性は否定できない。

Day 442に腹痛に加え，腹部膨満感も出現したため，血液内科を受診した。腎膀胱部レントゲン，胸部～下腹部 CT，採血を実施した。CRP は20.45 mg/dL，体温は39.6°C であった。消化器内科のコンサルトを受けた。定期補充療法として本剤の1 mg/kg の皮下注射を実施した。消化器内科医は虫垂炎による腹膜炎と診断し，消化器外科のコンサルトを受けた。消化器外科医診察にて，急性穿孔性虫垂炎と診断され，緊急手術となった。術中の出血量は45 mL で，第 VIII 因子製剤の使用なく，手術を終了した。

治験責任医師は，治験薬を長期的に投与し，原疾患は安定しており，加えて本事象は健常人にも一定頻度で発症しうる疾患であることから，治験薬との因果関係を否定できると考えた。

Day 449では，術後追加処置を要する出血はなく経過していた。CRP は4.51 mg/dL，体温は37.5°C であった。定期補充療法として本剤（1 mg/kg）を皮下注射した。

Day 453にドレーンを抜去した。

Day 458に退院した。

治験責任医師は，虫垂炎切除を実施し，その後出血に対する追加の第 VIII 因子製剤の投与もなく，無事退院に至ったことより，本事象は回復したとみなした。

- CRTN/Pt: 1213/33601

Protocol No. ACE002JP Patient No. 33601 地域: 日本	
ACE001JP 試験のベースライン時 年齢：25歳	性別：男性
身長：177.0 cm	体重：65.6 kg
治験薬： 3 mg/kg/週（ACE001JP 試験で割り振られた用量） 3 mg/kg/週（初回用量） 3 mg/kg/週（重篤な有害事象の発現直前の用量）	
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	最終投与：投与継続中
基本語：裂傷	医師記載：てんかん発作時の転倒による頭部裂創
発現日：Day 819	因果関係：関連なし
重篤性：あり	
有害事象による投与の中止：なし	
転帰：回復	確認日：Day 840
投与の完了：投与継続中	
投与中止理由：—	投与中止日：—

血友病 A の25歳男性患者は ACE001JP 試験の3 mg/kg/週群（Part C）に登録された。合併症は同名性半盲，てんかん，アレルギー性鼻炎，血友病性関節症であった。病歴は頭蓋内出血，解離性障害であった。

Day 1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に ACE910の投与（3 mg/kg）を開始した。Day 8に2回目（3 mg/kg）の投与を行った。Day 86に継続試験に中断せずに移行し，ACE910の3 mg/kg の投与を行った。

Day 819に，授業中トイレに立った10分後に，右側臥位で倒れているところを発見された。救急搬送され，クロスエイト MC3000単位を投与された。頭部に5 cm 程度の裂創があり，洗浄後ステープラーで10針縫合した。凝固系の経過観察のために入院した。

Day 820の1:00にクロスエイト MC1000単位，11:45にクロスエイト MC2000単位を投与した。軽快のため退院した。

治験責任医師は，本事象に関し，入院での経過観察が望ましいと判断した。合併症（てんかん）の症状発現に伴い，頭部を強く打ち付けたことによるため，治験薬との因果関係は否定できると判断した。

Day 821に自宅にてクロスエイト MC1500単位を投与した。

Day 822に自宅にてクロスエイト MC1500単位を投与した。

Day 824に経過観察のため来院した。創部出血はなかった。

Day 826に経過観察のため来院した。クロスエイト MC2000単位を投与した。縫合部の全抜鉤を行い，問題なく終了した。

治験責任医師は，てんかん発作の発現頻度については，事象発現前と変化はなく，合併症の悪化とは判断しなかった。

Day 841に以下の情報を入手した。

Day 819に頭部 CT を撮影した。頭蓋内に明らかな出血はなかった。

Day 820に以下の全血凝固機能検査結果を得た。

Clotting time (CT) (sec):

クロスエイト投与前：1161

クロスエイト投与30分後: 798
Clot formation time (CFT) (sec):
クロスエイト投与前：385
クロスエイト投与30分後: 485
Maximum clot firmness (MCF) (mm):
クロスエイト投与前：37
クロスエイト投与30分後: 29
Alpha (degrees):
クロスエイト投与前：35
クロスエイト投与30分後: 36

Day 840（治験薬投与開始120週後）に来院した。頭部裂創に対し，完全止血したことを確認した。デパケンR錠を本日夕から600 mg●2回/日へ増量した。

治験責任医師は，Day 840に止血を確認したため，同日で転帰を回復とした。

2.7.6.2.2.3 BH29884試験

(1) 死亡に至った重篤な有害事象

2016年10月25日の臨床データカットオフの時点で，治験中に重篤な有害事象により死亡した患者はいなかった。しかし，その後，直腸出血の死亡例が報告された。

- Study/Patient no：BH29884/1301
  Site：285343
  群：C（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：41歳の白人男性
  Event 1：直腸出血
  カテゴリー：死亡に至った重篤な有害事象
  Event 2：血栓性微小血管症
  カテゴリー：重篤な有害事象

この叙述に含まれる詳細情報の一部は治験責任医師又は治験分担医師との口頭及びeメールでの連絡から得られたものであり，治験データベースに反映されていないものもある。そのため，治験依頼者は，これらの重篤な有害事象について継続中の評価の進展によって，これらの詳細情報の一部が変更される場合があることに注意が必要である。

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病Aの41歳の白人男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にBH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病Aと診断され，[redacted]年にFVIIIインヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は3712 BU/mLであった。[redacted]年[redacted]月に免疫寛容導入療法が実施された。過去にaPCCよる定期輸注療法を実施していた。治験登録時，過去24週間で22回の出血があり，標的関節は認められなかった。

外科的治療歴は，[redacted]年の高用量オピエートの使用に続発した腸穿孔による回腸瘻造設である。ベースライン時には，C型肝炎，高血圧，血友病性関節症，及び疼痛を有していた。治験登録前の使用薬剤は，アミトリプチリン，メタドン，及びパラセタモールであった。血友病性関節症に対し，Day 57にセレコキシブの使用を開始した。高血圧に対し，Day 86にペリンドプリル及びアムロジピンの使用を開始した。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，ヘモグロビンが125 g/L（正常範囲：130～170 g/L），血小板数が225 × 10^9/L（正常範囲：150～400 × 10^9/L），血清クレアチニンが87 μmol/L（正常範囲：70～110 μmol/L）であった。血圧は160/100であった。

Day 1，Day 43，及びDay 169のFVIIIインヒビター力価は，いずれも45 BU/mLを超えていた。

本剤3 mg/kg/週を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。治験開始から，ここに記述する2件の重篤な有害事象の発現時までに，患者は出血を13回報告したが，そのいずれに対しても，バイパス製剤は使用されなかった。

Day 225のWeek 33来院日には，ヘモグロビンが144 g/L，血小板数が181 × 10^9/L，乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）が170 U/L（正常範囲：100～250 U/L），血清クレアチニンが95 μmol/L（正常範囲：60～110 μmol/L）であった。

重篤な有害事象1：直腸出血（発現）

Day 237，直腸出血が発現し，午前10時から午後6時まで1時間ごとに出血したが自然に止まり，その夜は再発せず，バイパス製剤は使用されなかった。

Day 238，週1回の本剤（1.5 mg/kg）の投与が1日早く実施され，rFVIIa製剤8000 μg（87 μg/kg）が1回投与された。患者は，直腸出血，体位性めまい，及び労作性呼吸困難を訴えて，地域の大学病院（実施医療機関から車で3時間）に入院した。回腸瘻造設部位からの出血はなかった。重要なこととして，患者は輸血及び血液製剤の投与を拒否した。重篤な有害事象である直腸出血と診断された。

午後3時15分の採血による臨床検査値は，ヘモグロビンが118 g/L（正常範囲：135～180 g/L），血小板数は試料の凝固により測定できず，LDHが175 U/L（正常範囲：120～250 U/L），血清クレアチニンが142 μmol/L（正常範囲：60～100 μmol/L）であった。

治験責任医師又は治験分担医師は，治療を担当している血液専門医に対し，止血管理のサポートには，血栓性微小血管症のリスクのため，aPCCではなくrFVIIa製剤を使用するよう連絡した。この日には，8000 μg（87 μg/kg）のrFVIIa製剤が更に2回投与された。

Day 239，8000 μg（87 μg/kg）のrFVIIa製剤の投与が継続され，この日は5回投与された。

午前9時15分の採血による臨床検査値は，ヘモグロビンが87 g/L，血小板数が141 × 10^9/L，血清クレアチニンが74 μmol/Lであった。

午後1時48分に軟性S状結腸鏡検査が実施され，裂肛は認められなかったが，直腸肛門境界後部に新鮮凝血塊が認められ，境界より近位に新しい出血が認められた。直腸病変は特定されなかったが，Hemospray（粉末止血剤）が遠位直腸に適用され，見かけ上は止血が達成された。

その夕方，大量（2時間で約200～300 mL）の直腸出血が認められた。患者は直腸鏡検査と麻酔下検査（EUA）のために手術室に移され，外科医は直腸鏡のすぐ先の直腸断端に「複数の出血点及び広汎性血液滲出」を認めた。粘膜は脆弱で，表面全体から血液滲出が続いていた。注射が可能な単一の主要な血管は特定できなかった。直腸の外科的なパッキングによっても，出血は持続した。

午前8時40分の採血による臨床検査値は，ヘモグロビンが79 g/L，血小板数が136 × 10^9/Lであった。

出血は一晩中続いた。失神もみられた。

Day 240，8000 μg（87 μg/kg）のrFVIIa製剤の投与が継続され，この日は3回投与された。

午前11時15分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が7秒（正常範囲：10～15秒），APTTが31秒（正常範囲：25～36秒），フィブリノーゲンが1.7 g/L（正常範囲：1.5～4.0 g/L），架橋フィブリン分解産物（XDP）が0.30 mg/L FEU（正常範囲：0.00～0.50 mg/L FEU），ヘモグロビンが65 g/L，血小板数が125 × 10^9/L，血清クレアチニンが64 μmol/Lであった。

塞栓術を試みるために血管造影が実施された。この処置の前に，9000 U（98 U/kg）のaPCCが投与された。この処置の後，スケジュールどおりに継続して6000 U（65 U/kg）のaPCCが投与され，同日に2回されたことから，この日のaPCCの総投与量は228 U/kgとなった。血管造影で出血している血管は特定されなかったが，数本の直腸動脈に塞栓術が実施された。

Day 241にも継続して6000 U（65 U/kg）の aPCC が投与され，同日に3回投与されたことから，この日の aPCC の総投与量は195 U/kg であった。治験責任医師又は治験分担医師は，実施医療機関の関連病院に患者を移すことを治療担当医と相談したが，転院させるには患者が臨床的に不安定であると判断された。治験責任医師又は治験分担医師は治療担当の血液専門医に，患者は aPCC を投与されているので血栓性微小血管症のリスクが高く，溶血について毎日モニターする必要があると助言した。

午前2時45分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が9秒，APTT が36秒，フィブリノーゲンが1.8 g/L，ヘモグロビンが54 g/L，血小板数が90 × 10^9/L，血清クレアチニンが64 μmol/L であった。

Day 242にも継続して6000 U（65 U/kg）の aPCC が投与され，同日に3回投与されたことから，この日の aPCC の総投与量は195 U/kg であった。

午前3時の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が13秒，APTT が43秒，フィブリノーゲンが1.6 g/L，ヘモグロビンが56 g/L，血小板数が78 × 10^9/L，血清クレアチニンが71 μmol/L であった。7時間40分の間隔を空けて測定したトロポニン I は，17 U/L 及び28 U/L（正常範囲：<26 U/L）であった。

午後2時25分の採血による臨床検査値は，ヘモグロビンが59 g/L，血小板数が49 × 10^9/L，血清クレアチニンが182 μmol/L であった。

患者は腹痛を訴え始めた。

重篤な有害事象2：血栓性微小血管症（被験薬との関連が疑われる予測できない重篤な副作用）

Day 243にも継続して6000 U（65 U/kg）の aPCC が投与され，同日に3回投与されたことから，この日の aPCC の総投与量は195 U/kg であった。

午前1時45分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が13秒，APTT が46秒，フィブリノーゲンが1.9 g/L，ヘモグロビンが53 g/L，血小板数が50 × 10^9/L，血清クレアチニンが294 μmol/L であった。

午後10時30分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が13秒，APTT が43秒，フィブリノーゲンが2.8 g/L，ヘモグロビンが47 g/L，血小板数が33 × 10^9/L であった。血液塗抹では，中等度の数の破砕赤血球が認められた。ハプトグロビンは0.6 g/L（正常範囲：0.3～2.0 g/L），LDH は2746 U/L，血清クレアチニンは490 μmol/L であった。重篤な有害事象である血栓性微小血管症と診断された。

患者に錯乱と激越が認められた。

Day 244，患者は集中治療室（ICU）に移された。aPCC は中止された（この日は aPCC を投与されなかった）。

午前10時30分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が14秒，APTT が43秒，XDP が7.14 mg/L FEU，ヘモグロビンが47 g/L，血小板数が40 × 10^9/L であった。血液塗抹は「変化なし」と報告された。ADAMTS13活性は101%であった。

午前11時25分の採血による臨床検査値は，C3が0.62 g/L（正常範囲：0.75～1.61 g/L），C4が0.14 g/L（正常範囲：0.13～0.40 g/L）であった。

血漿交換が開始されたが，患者は血液製剤を拒否し続けていたので，血漿はアルブミンと交換された。

Day 245の午前2時45分の採血による臨床検査値は，プロトロンビン時間が14秒，APTT が48秒，XDP が1.23 mg/L FEU，ヘモグロビンが44 g/L，血小板数は凝集により測定不能であった。血液塗抹の所見は，血小板数は前日と比べてほぼ安定しており，破砕赤血球は存続している，とのことであった。LDH は1088 U/L であった。

患者は無尿となった。

Day 246の0時34分の採血による臨床検査値は，XDP が0.94 mg/L FEU，ヘモグロビンが46 g/L，

血小板数が114 × 10^9/L，LDH が775 U/L，血清クレアチニンが730 µmol/L であった。治験責任医師又は治験分担医師は，この死亡前の最後の臨床検査に基づき，血栓性微小血管症は「軽快」と判断した。

重篤な有害事象1：直腸出血（死亡）

同日（Day 246）のその後，酸素飽和度が低下し，直腸出血の再発も認めた。患者は血液と血液製剤を拒否し続けていたため，血液製剤は投与されなかった。その結果，治療担当医は患者の失血を補うことができなかった。患者は臨床的に状態が安定していないと判断されたため，外科的治療の候補とはみなされなかった。再度の血管造影でも出血している血管は特定できなかった。バイパス製剤の追加投与は実施されず，緩和ケアに切り替えられた後，患者は死亡した。患者の家族は解剖を拒否した。

バイパス製剤使用の要約

Study Day	バイパス製剤	用量及び回数	体重あたりの用量	体重あたりの1日用量
Day 238	rFVIIa	8000 µg× 3	87 µg/kg	261 µg/kg
Day 239	rFVIIa	8000 µg× 5	87 µg/kg	435 µg/kg
Day 240	rFVIIa aPCC aPCC	8000 µg × 3 9000 U× 1 6000 U× 2	87 µg/kg 98 U/kg 65 U/kg	rFVIIa：261 µg/kg aPCC：228 U/kg
Day 241	aPCC	6000 U× 3	65 U/kg	aPCC：195 U/kg
Day 242	aPCC	6000 U× 3	65 U/kg	aPCC：195 U/kg
Day 243	aPCC	6000 U× 3	65 U/kg	aPCC：195 U/kg

関連臨床検査値及びバイパス製剤使用の要約

Study Day and Time	血小板（× 10^9/L；正常範囲：150～400 x10^9/L）	ヘモグロビン（g/L；正常範囲：135～180 g/L）	クレアチニン（µmol/L；正常範囲：60～100 µmol/L）	LDH（U/L；正常範囲：120～250 U/L）	バイパス製剤の使用
Day 225	181	144	95	170	
Day 238　15時15分	*	118	142	175	rFVIIa 8000 µg (87 µg/kg) × 3
Day 239　9時15分	141	87	74		rFVIIa 8000 µg (87 µg/kg) × 5
Day 239　20時40分	136	79			
Day 240　11時15分	125	65	64		rFVIIa 8000 µg (87 µg/kg) × 3 aPCC 9000 U (98 U/kg) × 1 aPCC 6000 U (65 U/kg) × 2
Day 241　2時45分	90	54	64		aPCC 6000 U (65 U/kg) × 3
Day 242　3時00分	78	56	71		aPCC 6000 U (65 U/kg) × 3
Day 242　14時25分	49	59	182		
Day 243　1時45分	50	53	294		aPCC 6000 U (65 U/kg) × 3
Day 243　22時30分	33	47^	490	2746	
Day 244　10時30分	40	47^			
Day 245　2時45分	*	44^		1088	
Day 246　0時34分	114	46	730	775	

* 凝集のために測定不能　^ 血液塗抹での破砕赤血球

(2) 重篤な有害事象

- Study/Patient no：BH29884/1002
  Site：287912
  群：C（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：17歳の白人男性
  Event：頭痛（頭痛）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の17歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は164 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去の定期輸注療法では，rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で29回の出血があり，標的関節は右股関節及び左右の足関節であった。

一般的既往歴は ST 上昇心筋梗塞（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。外科的治療歴の報告はなかった。合併症は片頭痛であった。併用薬はメトプロロールであった。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。Day 29（Week 5）に，本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

重篤な有害事象：頭痛

Day 106，本剤の Week 16の投与が実施された。同日（Day 106），注射終了から24時間以内に，中等度の頭痛が発現した。Day 108，頭痛が重度となり，入院となった。頭痛とともに，悪心，嘔吐，発熱（この日の体温は報告なし）も発現した。頭部 CT スキャンで出血や凝血塊の徴候は認められず，胸部 X 線検査で感染の徴候は認められなかった。血友病により出血のリスクが高かったため，腰椎穿刺は実施されなかった。頭痛に対してモルヒネ，アセトアミノフェン，及びスマトリプタンが投与され，悪心に対してオンダンセトロンが投与された。細菌性又はウイルス性髄膜炎に対する予防措置として，抗生物質（セフトリアキソン，バンコマイシン，アンピシリン）と抗ウイルス薬（アシクロビル，バラシクロビル）の投与が開始された。Day 112，頭痛は回復したと判断されて退院した。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，頭痛は治験薬と関連なしと判断した。治験責任医師又は治験分担医師は，この事象について，特定されていない，可能性のあるその他の病因にチェックを入れたが，症例の付加的詳細に片頭痛の既往歴を記入していた。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 232（Week 34）であった。

- Study/Patient no：BH29884/1032
  Site：288990
  群：B（本剤定期投与非実施）
  人口統計学的特性：13歳のアジア人男性
  Event 1：胃腸出血（消化管の出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 2：出血性関節症（右足関節出血性関節症）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の13歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は410 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の開始は[redacted]年であった。過去の出血時止血療法には rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で7回の出血があり，標的関節は認められなかった。

一般的既往歴の報告はなかった。外科的治療歴は滑膜切除（左肘関節，両側足関節，右第一趾中足指節関節）であった。合併症は左肘関節の血友病性関節症であった。併用薬の報告はなかった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，ヘモグロビンが13.4 g/dL（正常範囲：13.7～16.8 g/dL），赤血球数が470 × 10^4/μL（正常範囲：435～555 × 10^4/μL），血小板数が28.5 × 10^4/μL（正常範囲：15.8～34.8 × 10^4/μL）であった。
患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）の Week 1来院日に来院した。

重篤な有害事象1：胃腸出血
この事象以前の Day 14から Day 89までの期間に，8箇所の関節内及び筋肉内出血（左大腿，左上背部，右上腕の背面，左足指，左臀部，左手関節，左すね及び右すね），及び1回の左手掌部の出血が発現していた。左足指の関節出血，左手掌部の出血，並びに左すね及び右すねの筋肉内出血に対し，それぞれ rFVIIa 製剤（10 mg；162 μg/kg）の形でバイパス製剤による出血時止血療法が実施された。
Day 94の朝の起床時，患者は尻が濡れているのに気づいた。トイレで大量の下血に気づいた患者は，直ちに rFVIIa 製剤30 mg（162 μg/kg）を使用した。同日（Day 94），重症胃腸出血と診断され，入院となった。Day 95及び Day 96の連日の rFVIIa 製剤43.2 mg（701 μg/kg）の使用により，胃腸出血は止まった。しかし，Day 97に大便に新鮮血液が認められ，ヘモグロビンが8.1 g/dL であったことから，活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）5000 U/日（81 U/kg）の連日投与に切り替えられた。翌日（Day 98），大腸内視鏡検査で大腸全体に出血が認められたことから，aPCC 投与が10,000 U/日（162 U/kg）に増量され，Day 106まで継続された。Day 107と Day 108には，aPCC が5000 U/日（81 U/kg）に減量された。その後の7日間は rFVIIa 製剤（162 μg/kg）が連日投与された：Day 109と Day 110には20 mg が投与され，Day 111から Day 115までは1日用量が10 mg（162 μg/kg）に減量された。入院中，貧血に対する2 U の赤血球輸血も6回実施され，手術は実施されなかった。Day 115，胃腸出血は回復し，退院した。

関連臨床検査値：

Study Day	ヘモグロビン（正常範囲：14～17.5 g/dL）	赤血球数（正常範囲：4.1～5.3 × 10^4/μL）	APTT（正常範囲：25～40秒）	PT（正常範囲：10.5～14.5秒）
スクリーニング	13.4*	470^	—	—
Day 97	8.1	—	—	—
Day 98	8.9	2.99	79.7	8.7
Day 99	9.7	3.17	79.1	8.8
Day 100	8.8	2.93	87.1	9.7
Day 101	10.8	3.59	99.2	10.7
Day 104	11.4	3.91	89.0	9.7
Day 115	11.7	4.11	102.9	11.7

正常範囲：*13.7～16.8 g/dL 及び^435～555 × 10^4/μL

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。
治験責任医師又は治験分担医師は，胃腸出血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

重篤な有害事象2：出血性関節症（右足関節出血性関節症）
Day 122，右足関節に腫脹と疼痛が発現した。同日（Day 122），重症右足関節出血性関節症と診断された。これを受けて，rFVIIa 製剤10 mg（162 μg/kg）を1日2回による治療が開始された。Day 131，症状がわずかに改善したため，rFVIIa 製剤の用量が10 mg（162 μg/kg）を1日2回から1日1回に減量された。Day 133，右股関節に特発性出血が発現した。報告によると，症状が悪化したため，同日，rFVIIa 製剤（162 μg/kg）の投与頻度が1日2回に増やされた。Day 134,

治療がaPCC，5000 U/日（81 U/kg）に切り替えられた。Day 136，症状が（軽快傾向にはあったが）持続していたため，関節の評価とホメオスタシスの管理のために入院となった。aPCC 5000 U（81 U/kg）が追加投与された。臨床検査値は，PTが9.6秒（正常範囲：10～15秒），PT-INRが0.79，APTTが66.1秒，フィブリン分解産物（FDP）が2.3 μg/mL（正常範囲：<5.0 μg/mL），可溶性フィブリンモノマー複合体が6.2 μg/mL（正常範囲：<7 μg/mL），D-ダイマーが0.6 μg/mL（正常範囲：<1.0 μg/mL）であった。Day 140，右足関節のX線検査で右足関節の滑膜過形成が認められた。Day 142，右足関節のMRIで滑膜過形成の低減が認められた。Day 147，足関節痛が軽減し，同日（Day 147），退院となった。Day 170，足関節痛と腫脹が治まり，出血性関節症の事象は回復したと判断された。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，出血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

本剤3 mg/kgを週1回で4回投与する負荷投与の初回投与はDay 170（Week 25）であった。

Day 198（Week 29），本剤1.5 mg/kgの維持投与の初回が実施された。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与はDay 282（Week 42）であった。

- Study/Patient no：BH29884/1242
  Site：288139
  群：A（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：20歳のアジア人男性
  Event：鉄欠乏性貧血（鉄欠乏性貧血）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病Aの20歳男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にBH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病Aと診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にFVIIIインヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は72 BU/mLであった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去にaPCC及びrFVIIa製剤による定期輸注療法を実施していた。治験登録時，過去24週間で19回の出血があり，標的関節は左肘関節，左足関節，左膝関節及び右肩関節であった。

一般的既往歴は鉄欠乏性貧血（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。外科的治療歴の報告はなかった。合併症は変形性関節症及び軽症型サラセミアであった。併用薬の報告はなかった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，赤血球数が5.43 × 10^6/μL（正常範囲：4～5.5 × 10^6/μL），ヘモグロビンが12 g/dL（正常範囲：13.2～17.2 g/dL），ヘマトクリットが39.3%（正常範囲：40.4～51.1%）であった。

本剤3 mg/kgを週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。

Day 29，本剤1.5 mg/kgの維持投与の初回が実施された。

Day 68，齲歯（非重篤，関連なし）が発現した。Day 98，2本の智歯が抜かれ，出血が発現した。ナプロキセン，アモキシシリン及びトラネキサム酸が投与され，Day 99～100には含糖酸化鉄が投与された。なお，この処置の前にも直後にもバイパス製剤は投与されなかった。

重篤な有害事象：鉄欠乏性貧血

この事象前の直近の本剤投与はDay 106（Week 16）であった。

Day 112，患者はスケジュールどおりにWeek 17来院日に来院し，浮動性めまいと不快感を訴

えた。報告によると，抜歯後，歯肉出血が持続していた。臨床検査ではヘモグロビンが9.7 g/dL（正常範囲：13.2～17.2 g/dL）であり，重症鉄欠乏性貧血と診断された。同日（Day 112），Week 17の投与（本剤1.5 mg/kg 週1回）が実施された。バイパス製剤を併用せずに経口トラネキサム酸が投与され，出血は2日後に止まった。

Day 126，更に2本の智歯が抜かれた。この処置の前及び直後には，バイパス製剤の併用なしで，より高い1日量のトラネキサム酸が処方された。処置後，止血不良の長期創傷出血が発現し，その期間は2週間に及んだ。アモキシシリンとナプロキセンも投与された。

Day 135，6000 μg（82 μg/kg）の rFVIIa 製剤が2回投与され，含糖酸化鉄による非経口の鉄分補給が開始された。更なる出血は認められなかった。Day 140のフェリチン値は9.29 ng/mL であった。Day 149，パンエンドスコープ検査で上部消化管に器質的病変や活動性出血は認められず，連続した便潜血検査も陰性であった。

Day 282のヘモグロビンは13.3 g/dL であり，鉄欠乏性貧血は軽症にまで改善した。最終報告時点で鉄欠乏性貧血の事象は軽快していた。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，鉄欠乏性貧血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，その他の処置（抜歯）とされた。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 294（Week 42）であった。

関連臨床検査値：

Study Day	赤血球数（正常範囲：4～5.52 M/μL）	ヘモグロビン（正常範囲：13.2～17.2 g/dL）	ヘマトクリット（正常範囲：40.4～51.1%）	MCH（正常範囲：26～34 pg）	MCV（正常範囲：80～100 fL）
Day 1	5.43	12	39.3	22.1	72.4
Day 112	4.13	9.7	31.4	23.5	76
Day 140	3	6.2	22.1	20.7	73.7
Day 167	4.1	8.5	29.6	20.6	71.8
Day 224	5.9	11.7	40.2	20	68.6
Day 282	6.01	13.3	44.1	22.1	73.4

- Study/Patient no：BH29884/1362
  Site：289610
  群：B（本剤定期投与非実施）
  人口統計学的特性：35歳のハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系の男性
  Event 1：出血性関節症（二頭筋内にまで拡大した右肘関節出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 2：硬膜下出血（硬膜下出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 3：出血性関節症（右肘関節出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の35歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は110 BU/mL であった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去の出血時止血療法には aPCC 及び rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で9回の出血があり，標的関節は右肘関節であった。

一般的既往歴は，C 型肝炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），脳内出血（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び抜歯（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。外科的治療歴は，両側人工膝関節置換術及び左人工肩関節置換術であった。合併症は，II 型糖尿病，血友病性関節症，右下腹部の表在性内出血及び内側上顆の内出血であった。併用薬は，メロキシカム，メトホルミン，トラネキサム酸，トラマドール及びリン酸コデインであった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，血小板数が189 × 10^9/L（正常範囲：150～400 × 10^9/L），ヘモグロビンが151 g/L（正常範囲：130～175 g/L），赤血球数が5.45 × 10^{12}/L（正常範囲：4.3～6 × 10^{12}/L）であった。

患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）の Week 1来院日に来院した。

Day 3から Day 87までの期間に，関節出血が9回（左膝，右膝［×3］，右足首×2］，右肘［×2］，左足首），筋肉内出血が3回（左背面下部，右背面下部，右下腹部）及び口腔内出血が1回発現した。これらの一部はバイパス製剤で治療された。

Day 21には10000 μg（99 μg/kg）の rFVIIa 製剤が2時間間隔で2回投与された。Day 24及び Day 25には，それぞれ5000 U（49 U/kg）の aPCC が投与された。Day 88には，5000 U（49 U/kg）の aPCC が投与された。

重篤な有害事象1：出血性関節症（二頭筋内にまで拡大した右肘関節出血）

Day 117，激しい運動及び関節又は筋肉の酷使により，二頭筋内にまで拡大した中等症の右肘関節出血（基本語：出血性関節症）が発現した。治験登録以降，同じ関節に過去に2回の出血が発現していた。この出血を治療するため，まず4000 U（39 U/kg）の aPCC が投与された。Day 119には8000 U（79 U/kg），更に12時間後に5000 U（49 U/kg）が投与され，翌2日間はそれぞれ5000 U（49 U/kg）が投与された。

Day 123，患者は入院し，8000 U（79 U/kg）及び9時間後に5000 U（49 U/kg）の aPCC が投与された。Day 124，退院した。Day 126まで，5000 U（49 U/kg）の aPCC が1日1～2回投与され続けた。出血性関節症は軽快したが，最終報告時点でまだ回復途中と報告された。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，出血性関節症は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患及び特定されていないその他の原因とされた。

Day 138，関節又は筋肉の酷使による右手関節出血が発現した。同日（Day 138），5000 U（49 U/kg）の aPCC が投与された。

重篤な有害事象2：硬膜下出血（硬膜下出血）

Day 155　7時40分，拍動性の前頭部頭痛が発現した。患者は時間，場所及び人物の見当識は正常であったが，光に過敏であった。脳の CT スキャンで硬膜下出血が認められた。実質への波及はなかったが，正中線偏位の徴候がいくらか存在した。この硬膜下出血は生命を脅かし，障害をもたらすと判断されたため，患者は入院となった。バイパス製剤による治療が開始され，まず10,000 μg（102 μg/kg）の rFVIIa 製剤を2時間間隔で2回，続いて8000～10,000 U（82 U/kg）の aPCC を8時間ごとに当初4日間投与された。トラネキサム酸による治療も実施された。Day 156，患者は頚部硬直と頭痛とともに羞明を訴えたが，局所的な神経学的異常は認められなかった。Day 158，大発作と部分発作を含む発作活動が発現し，鎮痙剤（レベチラセタム，ジアゼパム，フェニトイン）による治療が必要になった。Day 159，頭部 CT に変化は認められなかった。同日（Day 159），用量が102 U/kg に変更された。Day 160，aPCC（10 U/kg～102 U/kg）によるバイパス製剤治療の投与頻度が減らされ，続く9日間は約12時間ごとの投与となった。

Day 164，CT スキャンが再度実施されたが，前回の頭部 CT からの変化は認められなかった。

Day 166，患者の状態が改善し，ベッドから出て歩行できるようになった。抗不安薬としてのロラゼパムとデキサメタゾンも投与された。aPCC（51 U/kg）の投与頻度が再び減らされ，Day 169から始めて，その後の5日間は1日1回の投与となった。

Day 170，脳の CT スキャンが再度実施され，軽微な容積減少とそれに伴うマスエフェクト（圧迫所見）の低減が認められた。再出血の徴候は認められなかった。Day 171，退院した。Day 174，aPCC（51～54 U/kg）の投与頻度が更に減らされ，Day 182まで隔日投与となった。

Day 176，筆記のような微細運動に困難が認められ，手指のしびれ感は軽快していたが，完全には回復していなかった。

Day 227，頭部 CT が実施され，硬膜下出血の事象は回復したと判断された。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，硬膜下出血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

重篤な有害事象3：出血性関節症（右肘関節出血）

Day 182，患者は静脈内カニューレの挿入を何度も試み，翌日の Day 183，鋭的外傷による重度の右肘関節出血（基本語：出血性関節症）を発現した。

同日（Day 183，Week 25），本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回が実施された。

Day 184及び Day 186は，10,000 U/日（53 U/kg）の aPCC が投与された。Day 188，右肘関節に特発性出血が再び発現した。その後，患者は入院となり，10,000 U（53 U/kg）の aPCC が投与された。更に，同日（Day 188）及び Day 190それぞれに，10,000 μg（106 μg/kg）の rFVIIa 製剤が2時間間隔で2回投与された。入院につながったのは再出血である可能性が高いと報告された。Day 192，超音波ガイド下で滑液吸引が実施され，滑膜肥厚と思われるエコー源性物質が関節腔に詰まっていることが明らかになった。しかし，吸引できる液体が確認されなかったため，吸引は断念された。MRI も実施され（結果の提示なし），C 反応性蛋白（CRP）は101（単位と正常範囲の報告なし）であった。同日（Day 192），出血性関節症の事象は回復したと判断され，翌日（Day 193），患者は退院した。

関連臨床検査値：

Study Day	赤血球数（正常範囲：4.3 ～ 6 × 10^{12}/L）	ヘモグロビン（正常範囲：130～175 g/L）	ヘマトクリット（正常範囲：0.4～0.5 v/v）	血小板数（正常範囲：150 ～ 400 × 10^{9}/L）
Day 1	5.45	151	0.46	189
Day 183	5.33	138	0.43	137
Day 191	5.07	131	0.41	403
Day 197	5.06	131	0.41	458
Day 204	4.95	132	0.41	343
Day 211	5.02	132	0.41	265

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

Day 211（Week 29），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

治験責任医師又は治験分担医師は，出血性関節症は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 246（Week 34）であった。

- Study/Patient no：BH29884/1395
  Site：287568
  群：C（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：26歳の男性（人種は不明）
  Event：血尿（血尿）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の26歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。
本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は116 BU/mL であった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。
過去の出血時止血療法には aPCC 及び rFVIIa 製剤が使用されていた。過去に aPCC による定期輸注療法を実施していた。治験登録時，過去24週間で8回の出血があり，標的関節は左右の膝関節であった。
一般的既往歴は，高尿酸血症（[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び C 型肝炎（[redacted]年～終了日不明）であった。外科的治療歴，合併症及び併用薬の報告はなかった。
スクリーニング時の関連臨床検査値は，ヘモグロビンが15.7 g/dL（正常範囲：11.9～16 g/dL），血小板数が224 × 10^9/L（正常範囲：140～450 × 10^9/L）であった。
本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。
Day 2，右腕に特発性筋肉内出血が発現し，6000 U（63 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。
Day 12，左膝関節に特発性関節出血が発現し，5000 U（53 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。翌日（Day 13），5000 U（53 U/kg）の aPCC がもう一度投与された。
Day 16，左膝関節に外傷性関節出血が発現し，6000 U（63 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。

重篤な有害事象：血尿
この事象前の直近の本剤投与は Day 14（Week 3）であった。
Day 17，背部痛と右下腹部痛が発現した。同日のその後，患者は肉眼的血尿に気づき，入院した。尿検査は赤血球陽性であった。rFVIIa 製剤12000 μg（127 μg/kg）の4回投与で治療された。
Day 18には12000 μg（127 μg/kg）の rFVIIa 製剤が7回投与された。
Day 19にも12000 μg（127 μg/kg）の rFVIIa 製剤が7回投与された。同日（Day 19），7日間のプレドニゾロン（25 mg/日）投与が開始され，8時間ごとに静脈内輸液（1リットル）が実施された。腹部超音波検査では，腎，後腹膜，及び腰筋血腫の徴候は認められなかった。尿検査は赤血球陰性であり，尿培養も陰性であった。患者は腹痛が低減し，安定していると報告された。
Day 20には12000 μg（127 μg/kg）の rFVIIa 製剤が3回，続いて6000 μg（63 μg/kg）の rFVIIa 製剤が3回投与された。Day 21には6000 μg（63 μg/kg）の rFVIIa 製剤が5回投与された。Day 22には6000 μg（63 μg/kg）の rFVIIa 製剤が2回投与された。Day 23には6000 μg（63 μg/kg）の rFVIIa 製剤が1回投与された。Day 24，血尿の事象は回復したと判断され，患者は退院した。
この事象により治験薬投与は中断され，次回の本剤投与は Day 28（Week 5）に実施された。
治験責任医師又は治験分担医師は，血尿は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。
データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 42（Week 7）であった。

- Study/Patient no：BH29884/1811
  Site：286047
  群：A（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：36歳の白人男性
  Event：血栓性微小血管症（血栓性微小血管症）
  カテゴリー：重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の36歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。
本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は150 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去の定期輸注療法では aPCC 及び rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で13回の出血があり，標的関節は左の肘関節及び足関節であった。
一般的既往歴の報告はなかった。外科的治療歴は，両側の足関節の放射線滑膜切除術であった。合併症は動脈性高血圧及び血友病性関節症であった。併用薬はラミプリルであった。
スクリーニング時の関連臨床検査値は，クレアチニンが0.68 mg/dL（正常範囲：0.7～1.2 mg/dL），ヘモグロビンが16.6 g/dL（正常範囲：12～16.8 g/dL），血小板数が226 G/L（正常範囲：125～400 G/L）であった。
本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。
Day 2，関節又は筋肉の酷使（家具の移動）による左足関節の出血性関節症及び左手掌部の出血が発現し，10,000 U（94 U/kg）の aPCC 及びパラセタモール/トラマドールの1回投与で治療された。
Day 27，動脈性高血圧に対するセカンドライン投薬として，アムロジピンベシル酸塩が開始された。
Day 29（Week 5），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。
Day 33，転倒により左膝関節に出血性関節症が発現し，10,000 U（94 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。

重篤な有害事象：血栓性微小血管症（血栓性微小血管症）
この事象前の直近の本剤投与は Day 43（Week 7）であった。
Day 48，激しい運動及び関節又は筋肉の酷使により左膝関節に出血性関節症が発現し，10,000 U（94 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。Day 49，左肘関節に特発性出血が発現し，10,000 U（94 U/kg）の aPCC の1回投与で治療された。
Day 50，右下背部に重度の疼痛が発現した。患者はその疼痛が内出血の徴候であると考え，9,000 μg（85 μg/kg）の rFVIIa 製剤を2.5時間間隔で2回，自分で静脈内投与し，パラセタモール/トラマドールを服用することに決めた。約3時間後，患者は予定どおり，本剤を通常の用量で自己投与した。数時間が経過しても軽快がみられないようだったので，患者は10,000 U（94 U/kg）の aPCC を2回投与することに決め，トルペリゾンとケトプロフェンを服用した。肛門にも疼痛が発現し，痔核と報告された。
Day 51，患者は入院し，黄疸と脱力が認められた。臨床検査値は，血小板減少症（17 G/L），ヘモグロビン減少（12.7 g/dL，溶血試料），高ビリルビン血症（7.5 mg/dL），急性腎損傷（クレアチニン4.08 mg/dL），及び乳酸デヒドロゲナーゼ値の上昇（4130 U）が顕著であった。クームス試験は陰性であった。腹部超音波検査では病的変化は認められなかった。末梢血塗抹では一つの破砕赤血球が認められた。凝固検査は正常であった。
Day 52，経験的治療として血漿交換が開始された。この処置の前後に，大口径の中心静脈カテーテル留置に関連した止血支援のために，rFVIIa 製剤（85 μg/kg）が3回静脈内投与された。

治療的血漿交換を開始する前に ADAMTS13活性が測定され，結果は正常であった（75%）。血栓性微小血管症と診断され，治療的血漿交換が5日間継続された。

Day 56，血小板数は150 × 10^9/L，総ビリルビンは0.72 mg/dL であったが，クレアチニンは8.04 mg/dL に上昇していた。中心静脈カテーテルの交換の頃に，止血支援のための rFVIIa 製剤（94 μg/kg）が1回静脈内投与された。血液透析が開始され，腎機能が改善した（クレアチニン3.48 mg/dL）。Day 59，血液透析が中止された。

Day 65，血栓性微小血管症は回復したと判断された。止血支援のために rFVIIa 製剤（87 μg/kg）が1回静脈内投与され，中心静脈カテーテルが抜去された。Day 66，退院した。

治療的血漿交換の前も後も，抗薬物抗体検査は陰性であった。

この事象により，治験薬投与は恒久的に中止され，最終投与は Day 50であった。中止までの本剤投与は計8回であった。患者は追跡期間に入った。

治験責任医師又は治験分担医師は，血栓性微小血管症は治験薬と関連ありと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，特定されていないその他の原因及び併用薬（aPCC 及び rFVIIa 製剤）とされた。

APTT は，Day 141まで正常範囲内のままであった。

関連 APTT 値：

Study Day	APTT（正常範囲：25～33秒）
Day 71	22.3秒
Day 92	27.4秒
Day 113	27.7秒
Day 141	31.8秒
Day 187	36.9秒

Day 174，左肘に出血が発現した。aPCC（87 U/kg）が投与され，Day 177にもう一度 aPCC（87 U/kg）が投与された。

関連臨床検査値：

Study Day	血小板数（正常範囲：125～400 G/L）	ヘモグロビン（正常範囲：12～16.8 g/dL）	ビリルビン（正常範囲：0～0.99 mg/dL）	クレアチニン（正常範囲：0.7～1.2 mg/dL）
スクリーニング	226	16.6	0.81	0.68
Day 51	34	14.2	8.71	4.08
	17	12.7	7.5	4.44
			7.71	
Day 52	13	11.4	7.39	5.07
	9	11	5.77	5.69
	13	11.8	3.29	5.86
Day 53	24	10.4	3.35	6.43
	23	11.2	3.24	6.6
Day 54	58	9.4	2.02	7.26
Day 55	81	8.2	0.95	8.38
	109	7.5		8.06
Day 56	150	8.5	0.72	8.04
	378	9.6	0.79	5.34
Day 57	314	8.5	0.65	5.17
	401	8.9		3.37
Day 58	439	8.1	0.6	4.04
Day 59	591	8.5	0.69	3.48
Day 60	785	8.6	0.61	2.51
Day 61	838	9.1	0.71	1.91

Day 62	804	8.8	0.7	1.36
Day 64	732	8.8	0.71	1.25

- Study/Patient no：BH29884/1814
  Site：286047
  群：A（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：42歳の白人男性
  Event 1：皮膚壊死（右すねの広範囲にわたる皮膚壊死及び左ふくらはぎの限局性皮膚壊死）
  カテゴリー：重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，血栓塞栓性事象
  Event 2：表在性血栓性静脈炎（右ふくらはぎの表在静脈［伏在静脈］の血栓症）
  カテゴリー：重篤な有害事象，治験薬投与の中止に至った有害事象，血栓塞栓性事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の42歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。
本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は20 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の開始は[redacted]年[redacted]月からであった。過去の出血時止血療法には aPCC 及び rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で23回の出血があり，標的関節は左膝関節であった。
一般的既往歴は，胃腸出血（[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）及び出血性胃潰瘍（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。外科的治療歴は左人工膝関節全置換であった。合併症は，不眠症，胆石症，C 型肝炎及び血友病性関節症であった。併用薬はミダゾラムであった。
本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。
Day 30（Week 5），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

重篤な有害事象1：皮膚壊死（右すねの広範囲にわたる皮膚壊死及び左ふくらはぎの限局性皮膚壊死）

重篤な有害事象2：表在性血栓性静脈炎（右ふくらはぎの表在静脈［伏在静脈］の血栓症）
Day 145，右膝関節に腫脹/熱感及び皮膚の変化を伴う特発性の出血性関節症が発現した。治療として10,000 U（101 U/kg）の aPCC が1回投与された。
Day 146，右すねに特発性出血が発現し，10,000 U（101 U/kg）の aPCC を，初回投与から24時間後に患者がもう一度自己投与した。
Day 147，予定より1日早く本剤（1.5 mg/kg, Week 25）が投与され，これは皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎の事象が発現する前の直近の本剤投与であった。右脚に疼痛があったため，患者は右脚に氷を数時間当てた。アイスパックを外したとき，患者は右すねの外観の変化に気づいた。来院した患者は，身体的診察に基づき，右すねの広汎性皮膚壊死及び左ふくらはぎの限局性皮膚壊死と診断された。
Day 148，入院となった。両下肢の超音波検査では，深部静脈や動脈の血栓症は認められなかったが，右伏在静脈の表在性血栓症（PT：表在性血栓性静脈炎）が認められた。臨床検査値は，PT が正常（12.5秒，正常範囲：9.3～14秒），APTT が短縮（20.5秒，正常範囲：25～33秒），D-ダイマーが3929，フィブリノーゲンが1.99 g/L であった。栓友病検査結果は，患者が第 V 因子ライデンヘテロ接合体であり，抗トロンビン活性（64.4%，正常範囲：79～112%）が低下していることを示していた。皮膚壊死発現後，次の投薬が開始された：感染予防のためのアモキシシリン/クラブラン酸カリウム及びメトロニダゾール，並びに血流改善のためのペントキシフィリン。パラセタモール，エスタゾラム及びオメプラゾールも投与された。

Day 153，創傷の外科的デブリードマンの初回が実施された。皮膚生検や切除された組織の組織病理学的評価は実施されなかった。創傷は肉芽形成による治癒に任された。治験責任医師又は治験分担医師は，皮膚壊死は血栓塞栓性事象によるものと判断した。

Day 172，退院した。

これらの事象により，本剤の投与は恒久的に中止され，最終投与は Day 147であった。中止までの本剤投与は計22回であった。患者はその後，追跡期間に入った。最終報告時点で皮膚壊死及び血栓性静脈炎の事象は軽快であった。

治験責任医師又は治験分担医師は，皮膚壊死及び表在性血栓性静脈炎は治験薬と関連ありと判断した。これらの事象について可能性のあるその他の病因は，併用薬（aPCC）とされた。

- Study/Patient no：BH29884/2171
  Site：289318
  群：C（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：22歳の白人男性
  Event 1：出血性胃潰瘍（出血性胃潰瘍）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 2：海綿静脈洞血栓症（海綿静脈洞血栓症）
  カテゴリー：重篤な有害事象，血栓塞栓性事象

  本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の22歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

  本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は366 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の開始は[redacted]年[redacted]月[redacted]日からであった。過去の出血時止血療法には rFVIIa 製剤が使用されていた。過去に aPCC による定期輸注療法を実施していた。治験登録時，過去24週間で6回の出血があり，標的関節は右膝関節であった。

  一般的既往歴は，菌血症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び虫垂炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。外科的治療歴は，放射線滑膜切除術（右膝及び両側肘），虫垂切除，智歯抜歯及び中心静脈アクセス（留置ポート及びシングルルーメンカテーテル留置）であった。合併症は，薬物過敏症（バンコマイシン及びモルヒネ），関節障害（両側足関節，両側肘関節，右膝関節及び右肩関節）及び関節痛（右膝関節）であった。併用薬はジクロフェナクであった。

  スクリーニング時の関連臨床検査値は，赤血球数が5.06 × 10^6/μL（正常範囲：4.5～6 × 10^6/μL），ヘモグロビンが13.8 g/dL（正常範囲：13～16 g/dL），ヘマトクリットが42.9%（正常範囲：39～53%），血小板数が188 × 10^3μ/L（正常範囲：150～450 × 10^3/μL）であった。

  本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。

  Day 6，右肘に特発性出血が発現し，これには前兆，腫脹/熱感及び疼痛が伴っていた。治療として5,334 U（89 U/kg）の aPCC が1回投与された。

  Day 17，右膝に関節の酷使による出血が発現し，これには前兆，疼痛，及び可動域減少が伴っていた。治療として20,000 μg（332 μg/kg）の rFVIIa 製剤が1回投与された。

  重篤な有害事象1：出血性胃潰瘍

  本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の，この事象前の最終投与は Day 22（Week 4）であった。

  Day 29，患者はスケジュールどおりに Week 5来院日に来院し，このとき，蒼白，腹痛，頻脈及び胸痛がみられた。患者は大便が黒っぽいとも訴えた。その後，急性胃腸出血，後腹膜出血，又は急性失血の疑いで入院となった。入院時に，低血圧と脈圧拡大を伴う血行力学的障害が認められた（詳細の提示なし）。臨床検査でヘモグロビンが4.6 g/dL であり，貧血の暫定診断が下された。腹部/骨盤部の超音波検査，X 線及び CT 検査が実施され，いずれも陰性であった。

濃厚赤血球輸血が複数回実施され，rFVIIa 製剤の間欠投与（6時間ごとに15 mg［249 μg/kg］）が開始された。入院中，オキシコドン，マリファナ，パントプラゾール，モルヒネ及びオンダンセトロンも投与された。同日（Day 29），Week 5の維持投与（本剤1.5 mg/kg を週1回）の初回が実施された。Day 30，ヘモグロビンが6.2 g/dL に改善した。関連臨床検査値を下表に示した。入院中に頭痛も発現し，アセトアミノフェンで治療された。患者は H. pylori IgG 陽性であることが判明し，Day 32，内視鏡検査が実施され，胃内に古い凝血塊と潰瘍が認められたが，活動性出血は認められなかった。生命を脅かす急性出血性胃潰瘍と診断され，焼灼によって治療された。同日（Day 32），軟性 S 状結腸鏡検査と生検も実施された（結果の提示なし）。報告によると，消化性潰瘍は H. pylori 感染に続発したものであった。rFVIIa 製剤（249 μg/kg）の投与頻度は，Day 35に8時間ごとに減らされ，Day 37に12時間ごとに減らされた。また，クラリスロマイシンとアモキシシリンも投与された。Day 37，ヘモグロビンが12.1 g/dL となり，生命を脅かす出血性胃潰瘍の事象は回復したと判断された。翌日（Day 38），退院した。Day 42，患者は rFVIIa 製剤（249 μg/kg）投与から完全に離脱した。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，出血性胃潰瘍は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

関連臨床検査値：

Study Day	赤血球数（正常範囲：4.5～6 M/μL）	ヘモグロビン（正常範囲：13～16 g/dL）	ヘマトクリット（正常範囲：39～53%）	血小板数（正常範囲：150～450 × 10^3/μL）
スクリーニング	5.06	13.8	42.9	188
Day 22	5.07	13.7	43.1	—
Day 29	1.66	4.6	14.3	191
Day 30	—	6.2	—	130
Day 31	—	7.9	—	108
				97
Day 32	—	—	—	99
Day 37	—	—	—	192
				155
Day 38	—	12.1	—	197
				155

Study Day	時間（時刻）	PT（正常範囲の情報なし，秒）	PT-INR（正常範囲の情報なし）	PPT（正常範囲の情報なし，秒）
Day 29	—	11.8	1.1	41
Day 36	04:30	<8.0	<0.8	28
	20:20	10.1	0.9	29
Day 37	04:00	<8.0	<0.8	28
	20:00	10.1	0.9	33
Day 38	21:30	<8.0	—	29

Day 86，筋肉の酷使による右膝関節出血が発現し，30,000 μg（249 μg/kg）の rFVIIa 製剤で治療された。

Day 108，関節の酷使による右肘関節出血が発現し，15,000 μg（249 μg/kg）× 5回の rFVIIa 製剤で治療された。

重篤な有害事象2：海綿静脈洞血栓症

この事象前までの直近の本剤維持用量は Day 130（Week 19）で1.5 mg/kg であった。

Day 131，関節の酷使による右膝関節出血が発現し，重度の疼痛及び腫脹が生じた。患者は5000 U（83 U/kg）の aPCC を自己投与した。翌日（Day 132），患者は24時間の間に合計15,600 U（257 U/kg）の aPCC を自己投与した。Day 133，患者は24時間の間に合計16,700 U（276 U/kg）の aPCC を自己投与した。

バイパス製剤の使用は Day 131から Day 134までであった。

Study Day	時間	バイパス製剤	用量	用量（U/kg）
Day 131	17:30	aPCC	5000 U	83
Day 132	1:30	aPCC	5200 U	86
Day 132	9:00	aPCC	5200 U	86
Day 132	18:30	aPCC	5200 U	86
Day 133	6:00	aPCC	6300 U	86
Day 133	14:30	aPCC	5200 U	86
Day 133	21:30	aPCC	5200 U	104
Day 134	3:00	aPCC	5300 U	87

aPCC = 活性型プロトロンビン複合体製剤

Day 134，患者は5300 U（87 U/kg）の aPCC を自己投与した。同日（Day 134）のその後，左眼に霧視を伴う腫脹，頭痛，悪心及び嘔吐が発現した。脳の CT 検査の結果，急性出血の所見は認められなかった。しかし，脳の MRI/MRV では，左上眼静脈及び海綿静脈洞に関わる非閉塞性血栓とそれに伴う左眼窩内の炎症性変化が認められた。その後，患者は海綿静脈洞血栓症との診断で入院となった。臨床検査では，血小板減少症（血小板数：85 × 10^3/μL）及び低フィブリノーゲン血症（フィブリノーゲン<35 mg/dL，正常範囲の提示なし）が認められた。栓友病検査結果は陰性であった。

パラメータ	結果
第 V 因子ライデン変異	陰性
プロトロンビン G20210A 遺伝子突然変異	陰性
抗トロンビン活性	陰性
プロテイン C 活性	陰性
プロテイン S 活性	陰性
β-2糖蛋白質 IgG, IgM, IgA	正常範囲内（IgG <9, IgM <9, IgA 16）
カルジオリピン IgG, IgM, IgA	正常範囲内（IgG <14, IgM <12, IgA < 11）

脳神経外科医及び眼科医と相談したが，外科的治療は勧められなかった。患者は抗凝固剤も投与されず，すべてのバイパス製剤を中止して単に経過が観察された。セフトリアキソン，ジフェンヒドラミン，オンダンセトロン，モルヒネ，ドルゾラミド及びチモロール点眼液による治療が施された。関連臨床検査値を下表に示した。入院中，コーヒーかす様嘔吐も発現し，スクラルファートで治療された。

Day 136，低フィブリノーゲン血症は回復した（214 mg/dL）。同日（Day 136），吸気時に胸膜炎性胸痛が発現し，セレコキシブで治療された。胸部 X 線検査では，右肺下葉浸潤及び胸水が認められ，これは運動性低下及び肋軟骨炎からの無気肺に関連していた。肺炎随伴胸水がみられる肺炎の経験的治療としてアモキシシリン投与が開始された。治療後，症状は軽快した。報告によると，症状と X 線所見から，病因として肺塞栓が疑われる度合いは非常に低かった。

Day 139，血小板減少症は回復した（血小板数：171 × 10^3/μL）。同日（Day 139），退院した。

Day 148，左眼部腫脹は軽快し，下眼瞼のわずかな腫脹のみとなった。Day 139から発現していた周辺視野内の白黒の浮遊点も回復したと報告された。頭痛も眼痛/眼の圧迫感もなかった。同日（Day 148），右膝関節出血も回復していた。

Day 151，脳の MRI/MRV は正常であり，血栓の徴候は認められなかった。同日（Day 151），

海綿静脈洞血栓症の事象は回復したと判断された。

この事象のために出血時バイパス製剤投与及び治験薬投与は一時的に中断されていたが，Day 162に再開された。

Day 190，関節の酷使による右肘関節出血が発現した。同日，治療として15,000 μg（242 μg/kg）の rFVIIa 製剤が2回投与された。

Day 228には，歯科処置の前に15,000 μg（242 μg/kg）の rFVIIa 製剤が予防的に投与された。

治験責任医師又は治験分担医師は，海綿静脈洞血栓症は治験薬と関連ありと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，併用薬（aPCC）とされた。

関連臨床検査値：

Study Day	時間（時刻）	血小板数（正常範囲：150～450 × 10^3/μL）	フィブリノーゲン（正常範囲の情報なし，mg/dL）	D-ダイマー（正常範囲の情報なし）	PT（正常範囲の情報なし，秒）	PT-INR（正常範囲の情報なし）	PPT（正常範囲の情報なし，秒）
スクリーニング	—	188	—	—	—	—	—
Day 134	04:42	85	—	—	—	—	—
	06:33	—	<35	128	36	—	105
	18:30	63	43	>128	20.7	—	51
Day 135	00:30	61	54	67.32	17.8	—	45
	06:30	60	77	36.93	16.7	—	42
	13:00	62	109	21.23	14.9	—	37
	21:55	65	152	12.66	14	—	36
Day 136	05:35	68	214	5.8	14.4	—	35
Day 137	04:00	95	471	1.17	15.5	—	34
Day 138	05:50	119	693	1.45	15.6	—	33
Day 139	04:40	171	759	3.77	13.8	—	34
Day 148	14:38	399	—	—	—	—	—

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 232（Week 33）であった。

- Study/Patient no：BH29884/2204
  Site：287105
  群：C（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：13歳の白人男性
  Event 1：敗血症（敗血症）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 2：血栓性微小血管症
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の13歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は1084 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の開始は[redacted]年[redacted]月[redacted]日からであった。過去に aPCC 及び rFVIIa 製剤による定期輸注療法を実施していた。治験登録時，過去24週間で4回の出血があり，標的関節は左足関節であった。

一般的既往歴の報告はなかった。外科的治療歴は留置ポートの留置であった。合併症は，21トリソミー，喘息及び慢性中耳炎であった。併用薬の報告はなかった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，白血球数が6.8 × 10^9/L（正常範囲：4.1～10.1 × 10^9/L），好中球が52%（正常範囲：38～76%）であった。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。同日（Day 1）に，左足首に特発性関節出血を発現し，aPCC を2回（3736 U；79 U/kg 及び3637 U；77 U/kg）投与された。

Day 29（Week 5），本剤1.5 mg/kg を週1回の維持投与の初回が実施された。

重篤な有害事象1：敗血症

この事象前の直近の本剤投与は Day 57（Week 9）であった。

Day 61，体温101F 及び疲労のため入院となった。報告によると，患者は飲食していなかった。中心静脈カテーテル留置による敗血症が疑われ，セフェピム，アセトアミノフェン及び生理食塩水による治療が開始された。翌日（Day 62），末梢血及び中心静脈血の培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が認められ，生命を脅かす敗血症と診断された。バンコマイシン，オキサシリン，セファゾリン，及び静脈内輸液（生理食塩水）による治療が実施された。本事象経過中に関連臨床検査値は報告されなかった。Day 67，退院した。

Day 75，激しい運動による左足関節出血の可能性が発現した。

Day 78，敗血症の事象は回復したと判断された。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，敗血症は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，既存の留置ポート医療機器とされた。

重篤な有害事象2：血栓性微小血管症

Day 217，関節の酷使による右足関節の出血性関節症が発現し，疼痛と体重を支えることができない状況であった。翌日の Day 218，患者は15時30分に3651 U（74 U/kg）の aPCC 及び予定どおりの用量の本剤を自己投与した。翌日の Day 219，症状が回復しなかったので，患者は6時30分と18時30分に3651 U（74 U/kg）の aPCC の2回目及び3回目の自己投与を行った。

Day 220，患者は更に6時30分と16時30分の2回，3651 U（74 U/kg）の aPCC を自己投与した。患者は嘔吐と腹痛が発現したと報告した。翌日の Day 221，腹痛と嘔吐は軽快した。

しかし，Day 222，再び嘔吐が発現し，患者は発熱も下痢も伴わない軽度の腹痛を訴え，緊急治療室に運ばれた。その時の血圧も正常であった。臨床検査値は，急性腎不全（クレアチニンが6.31 mg/dL），血小板減少症（35 × 10^9/L），及び乳酸デヒドロゲナーゼ値の上昇（830 U/L）を示していた。ヘモグロビンは12.1 g/dL であり，ハプトグロビンは検出不能と報告され，フィブリノーゲンとプロトロンビン時間は正常であり，APTT は短縮していた（22.0秒；正常範囲：23.1～33.1秒）。C3，C4及び CH50はすべて正常であった。末梢血塗抹では，大型血小板を伴う血小板減少と，強拡大視野あたり3～4個の破砕赤血球が認められた。エミシズマブに対する抗薬物抗体検査は陰性であった。血液培養は表皮ブドウ球菌陽性であったが，これは汚染によるものが原因と判断された。腎臓超音波検査が実施され，腎静脈血栓症の徴候は認められなかった。家族は，尿の色に変化を認めていないが，患者は一人で排尿することもあったと報告した。患者は血栓性微小血管症と診断された。観察と支持療法のために，集中治療室に入院となった。全量血漿交換や血液透析による治療は実施されなかった。本剤の投与は一時中断することとした。

Day 224の臨床検査値は，クレアチニンが6.75 mg/dL，乳酸デヒドロゲナーゼが577 U/L，ヘモグロビンが11.5 g/dL，血小板数が43 × 10^9/L であった。APTT は，短縮したままの21.5秒であった。患者の状態は，全く介入処置なしに改善した。

Day 226の臨床検査値は，クレアチニンが4.17 mg/dL，乳酸デヒドロゲナーゼが458 U/L，ヘ

モグロビンが10.4 g/dL，血小板数が118 × 10^9/L であった。患者の状態は，全く介入処置なしに改善し続けた。

Day 230，退院した。

Day 239，重篤な有害事象である血栓性微小血管症は回復し（血小板数 270 × 10^9/L，LDH 191 U/L，クレアチニン 76 U/L），本剤の投与が再開された。それ以降，有害事象，出血，及びバイパス製剤の使用は報告されていない。

治験責任医師又は治験分担医師は，血栓性微小血管症は治験薬と関連ありと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，併用薬（aPCC）及び特定されていないその他の原因とされた。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与はDay 239であった。

- Study/Patient no：BH29884/2231
  Site：289725
  群：B（本剤定期投与非実施）
  人口統計学的特性：33歳の白人男性
  Event：尿路感染（尿路感染）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の33歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にBH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は24 BU/mL であった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去の出血時止血療法にはaPCC及びrFVIIa製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で6回の出血があり，標的関節は左肩関節及び右肩関節であった。

一般的既往歴及び手術歴の報告はなかった。合併症は，慢性尿路感染，慢性関節障害，神経因性膀胱，病的肥満及び対麻痺であった。併用薬の報告はなかった。

スクリーニング時の関連臨床検査値として，白血球数は7.2 × 10^3/μL（正常範囲：3.7～10.4 × 10^3/μL）であった。

患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）の Week 1来院日に実施医療機関に来院した。

この事象以前に，複数回の特発性出血（左手関節，左腕，左側［×2，部位の特定なし］，右腕，右下背部，右上背部，左肩関節，右手掌部，右肩関節［×3］）及び外傷性出血（右手指［×2］，右腕，左腕，左肩関節）が発現していた。左右の肩関節出血は aPCC（それぞれ51 U/kg 及び54 U/kg）で治療された。

重篤な有害事象：尿路感染

Day 169，慢性尿路感染の悪化のため入院となった。尿検査は潜血陽性で，これは尿路感染に起因するとされた。入院中，培養（血液及び尿）と感受性試験が実施された（結果の提示なし）。Day 173，尿路感染の事象は回復したと判断され，退院した。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，尿路感染は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，合併症とされた。

臨床カットオフ日（2016年10月25日）の時点で，患者はまだ治験に参加していた。

- Study/Patient no：BH29884/2232
  Site：289725
  群：A（本剤定期投与：3 mg/kg/週を4週間の負荷投与及びそれに続く1.5 mg/kg/週の維持投与）
  人口統計学的特性：25歳の黒人又はアフリカ系アメリカ人の男性
  Event：筋肉内出血（右腸腰筋内出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象

  本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の25歳の男性であり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。
  本患者は，当初，重症血友病 A と診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は136 BU/mL であった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。
  過去の出血時止血療法には aPCC 及び rFVIIa 製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で10回の出血があり，標的関節は左膝関節及び右肘関節であった。
  一般的既往歴の報告はなかった。外科的治療歴は，留置ポートの抜去，右膝関節の滑膜切除，右手の異物摘除，及び右母指切断であった。合併症は，うつ病，双極性障害，慢性血友病性関節症及び不安であった。併用薬は，クエチアピンフマル酸塩，シタロプラム臭化水素酸塩，ラモトリギン，ヒドロキシジン，ヒドロコドン酒石酸塩/パラセタモール，アリピプラゾール及びガバペンチンであった。
  スクリーニング時の関連臨床検査値は，ヘモグロビンが13.9 g/dL（正常範囲：14～18 g/dL），血小板数が348 × 10^3/mm^3（正常範囲：133～450 × 10^3/mm^3）であった。
  本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。
  Day 11，右中指の裂傷が発現し，これは Day 17に回復した。
  Day 37，医師の判断で治験薬の投与が中止され，患者は本試験の追跡期間に入った。中止までの治験薬投与は計4回，最終投与日は Day 24（Week 4）であった。

  重篤な有害事象：筋肉内出血（右腸腰筋内出血）
  Day 159，重量物を持ち上げた後に右腸腰筋内に中等度の出血（PT：筋肉内出血）が発現し，患者は入院となった。
  Day 160，6985 U（97 U/kg）の aPCC が2回投与された。Day 161，6498 U（90 U/kg）の aPCC が2回投与された。Day 162，6498 U（90 U/kg）の aPCC が2回投与された。Day 163，6498 U（90 U/kg）の aPCC が2回投与された。Day 164，5934 U（82 U/kg）の aPCC が1回投与された。その日のその後，筋肉内出血の事象は回復したと判断され，患者は退院した。
  治験責任医師又は治験分担医師は，筋肉内出血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，治験対象疾患とされた。

- Study/Patient no：BH29884/2291
  Site：289809
  群：B（本剤定期投与非実施）
  人口統計学的特性：45歳の白人男性
  Event 1：医療機器関連感染（左人工膝関節感染）
  カテゴリー：重篤な有害事象
  Event 2：医療機器関連敗血症（エンテロバクター・クロアカエ感染に続発した中心静脈ライン関連血流性感染）
  カテゴリー：重篤な有害事象

  本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の45歳の男性であり，[redacted]

年[redacted]月[redacted]日にBH29884試験への登録に関する同意文書に署名した。

本患者は，当初，重症血友病Aと診断され，[redacted]年[redacted]月[redacted]日にFVIIIインヒビターを発現した。過去のインヒビター力価の最高値は800 BU/mLであった。過去に免疫寛容導入療法による治療歴はなかった。過去の出血時止血療法にはrFVIIa製剤が使用されていた。治験登録時，過去24週間で40回の出血があり，標的関節は左肩関節，左膝関節，右肩関節，右股関節及び右膝関節であった。

一般的既往歴は，C型肝炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），VREポート感染（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），敗血症性多発性関節炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），敗血症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右蝶形骨骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～終了日不明），右大腿骨骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～終了日不明），左上腕骨骨折（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），左肩関節の敗血症性関節炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日），右大腿骨の骨髄炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び血栓感染（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～終了日不明）であった。外科的治療歴は，右全膝関節置換，左全膝関節置換，両側全膝関節置換の抜去，左全膝関節再置換，右大腿骨髄内釘固定，左上腕骨のORIF及び左尺骨神経破壊であった。合併症は，アトピー性皮膚炎，慢性関節痛，血友病性関節症，高血圧，慢性左膝関節感染，季節性アレルギー，喘息，周期性嘔吐症候群，うつ病及び慢性貧血であった。併用薬は，総合ビタミン剤，セレコキシブ，アセトアミノフェン，ベタメタゾン，ガバペンチン，クロニジン，スルファメトキサゾール及びトリメトプリムであった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，白血球数が5.91 K/μL（正常範囲：4～10.4 K/μL），ヘモグロビンが11.8 g/dL（正常範囲：13 g/dL～17 g/dL），ヘマトクリットが39.3%（正常範囲：39～48%），好中球数が3.5 K/μL（正常範囲：2～7.7 K/μL），リンパ球数が1.25 K/μL（正常範囲：1～3.4 K/μL）であった。

患者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）のWeek 1来院日に実施医療機関に来院した。

重篤な有害事象1：医療機器関連感染（左人工膝関節感染）

Day 21，左下肢のCT検査で左全膝関節形成部周囲に限定された透過領域が認められ，遠位大腿骨と近位脛骨の皮質欠損部から軟部組織に広がった複数の巣状液体貯留を伴っていた。左人工膝関節感染（基本語：医療機器関連感染）と診断され，悪化により外科的治療が必要とされた。

Day 58，患者は入院し，左膝関節の複合組成物を摘除して抗生物質含浸セメントプロテーゼに置換する手術を受けた。この手術には低血圧が合併した（中等度の処置による低血圧）。静脈内輸液，複数単位の濃厚赤血球及び昇圧剤（フェニレフリン，ノルアドレナリン，バソプレッシン）による治療が行われ，低血圧は回復した。推定失血量は800 mLであった。術後，中等度の処置による疼痛，処置による悪心，電解質失調，及び血中ブドウ糖増加が発現した（いずれも非重篤，関連なし）。

Day 59，軽度の処置後便秘が発現した（非重篤，関連なし）。2単位の濃厚赤血球輸血が実施された。処置による低血圧は回復したと判断された。

Day 62，処置による悪心の事象は回復したと判断された。翌日（Day 63），処置後便秘の事象は回復したと判断された。Day 64，電解質失調の事象は回復したと判断された。

Day 66，既存ポートの固定を強化するため，縫合が行われた。

Day 68，医療機器関連感染，処置による疼痛及び血中ブドウ糖増加の事象は回復したと判断され，患者は退院した。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，医療機器関連感染は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，合併症（左全膝関節形成部の感染）とされた。

重篤な有害事象2：医療機器関連敗血症（エンテロバクター・クロアカエ感染に続発した中心静脈ライン関連血流性感染）

Day 105，患者はエンテロバクター・クロアカエ感染に続発した重度の中心静脈ライン関連血流性感染と診断された（基本語：医療機器関連敗血症，その日の診断の詳細の報告なし）。Day 108，悪寒とともに発熱（体温の報告なし）が発現し，患者は入院となった。セフェピムとバンコマイシンによる治療が実施された。Day 109，ヒックマンカテーテルが抜去され，塩化ナトリウム，シプロフロキサシン，ランソプラゾール，ドキシサイクリン及びバンコマイシンによる治療が更に実施された。Day 111，ポートから採取した血液（Day 108）の培養は，トリメトプリム/スルファメトキサゾールのみに耐性のエンテロバクター・クロアカエが陽性であった。Day 113，退院した。Day 145，医療機器関連敗血症の事象は回復したと判断された。

まだ治験薬投与は開始されていなかったことから，治験薬投与に関する処置は何もとられなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，医療機器関連敗血症は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，処置（ヒックマンカテーテル）とされた。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は Day 162（Week 25）であった。

Day 190（Week 29），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

データカットオフ時点（2016年10月25日）で，この患者にはまだ治験薬が投与され続けており，一番最近の投与は Day 204（Week 31）であった。

2.7.6.2.2.4 BH29992試験

- Study/Patient no：BH29992/1007
  Site：293899
  人口統計学的特性：11歳の白人男性
  Event：虫垂炎（虫垂炎）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の11歳男性であり，BH29992試験への登録について[redacted]年[redacted]月[redacted]日にインフォームドアセント文書に署名した（及び介護者が同意文書に署名した）。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現し，過去のインヒビター力価の最高値は不明であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の実施は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであった。治験登録前の治療レジメンは，活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）の定期輸注療法で構成されていた。治験登録時の患者の報告によると，過去24週間で12回の出血があり，標的関節は右膝関節であった。

一般的な（血友病関連以外の）内科的又は外科的治療歴の報告はなかった。合併症として注意欠陥多動性障害があり，それに対して投与されていた併用薬はメチルフェニデートであった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，白血球数が4.20 × 10^3/μL（正常範囲：4.8～15 × 10^3/μL），好中球数が1.70 × 10^3/μL（正常範囲：1.5～8.7 × 10^3/μL）であった。なお，心電図は正常であった。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。

重篤な有害事象：虫垂炎

この事象前の直近の本剤投与は Day 22（Week 4）であり，これは本剤の週1回4週間の負荷投与の最終回であった。

Day 24，虫垂炎の疑いが生じた（徴候/症状は不明）。同日（Day 24），手術/処置前の予防薬として，aPCC が2250 U（49.8 U/kg）投与された。その翌日（Day 25），重症虫垂炎との臨床診断で入院となり，当日のうちに虫垂切除が実施された。報告によると，術後出血はみられ

ず，更なる aPCC 投与は実施されなかった。この入院中，支持療法のために次の薬剤も投与された：ラニチジン，パラセタモール，ジピロン，ペチジン，カルシウム，メトクロプラミド，オンダンセトロン，並びに予防的にゲンタマイシン及びメトロニダゾール。白血球数及び好中球数は，本事象の経過中，正常であった。

Day 29（Week 5），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

Day 32，虫垂炎の事象は回復したと判断され，退院した。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，虫垂炎は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，特定されていないその他の原因とされた。

データカットオフ時点（2016年10月28日）で，患者は出血を起こしていなかった。この患者は，治験薬を投与中である。

- Study/Patient no：BH29992/3021
  Site：293333
  人口統計学的特性：12歳2カ月のアジア人男性
  Event：口腔内出血（口腔内出血）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の12歳2カ月の男性であり，BH29992試験への登録について[redacted]年[redacted]月[redacted]日にインフォームドアセント文書に署名した（及び介護者が同意書に署名した）。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に FVIII インヒビターを発現し，過去のインヒビター力価の最高値は349 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の実施は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであった。治験登録前の治療レジメンは，rFVIIa 製剤及び FVIII 製剤（短時間作用型）による出血時止血療法であった。治験登録時の患者の報告によると，過去24週間で3回の出血があり，標的関節はなかった。

一般的な（血友病関連以外の）内科的及び外科的治療歴の報告はなかった。合併症は皮膚乳頭腫，併用薬はロキソプロフェンであった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，血小板数が277 × 10^3/μL（正常範囲：158～348 × 10^3/μL），ヘモグロビンが13.1 g/dL（正常範囲：13.7～16.8 g/dL）であった。なお，心電図に異常が認められたが，臨床的に重大なものではなかった。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。

Day 29（Week 5），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。

重篤な有害事象：口腔内出血

この事象前の直近の本剤投与は Day 43（Week 7）であった。

Day 45，遊んでいるときに転倒し（非重篤，治験薬と関連なし），顔面打撲傷，前歯破折及び重度口腔内出血（PT：口腔内出血）が発現した。この出血は，左頬/顔面の外傷性，非関節内，非筋肉内の出血と報告された。同日（Day 45），暫間スプリントによる歯の修復が実施され，患部はアビテンシートとトロンビンで覆われた。臨床検査で，APTT は27.8分（正常範囲の情報なし）であった。トラネキサム酸による治療も実施された。更に，出血治療のために FVIIa/FX 製剤4500 μg（113.1 μg/kg）も投与された。報告によると，出血は止まったが，経過観察のために入院となった。本事象経過中の更なる臨床検査値は報告されていない。追加投薬（FVIIa/FX 製剤の追加投与を含む）は実施されなかった。Day 48，退院。Day 58，暫間スプリントが出血を伴うことなく取り外された。臨床検査値は，血小板数が285 × 10^3/μL，ヘモグロビンが12.7 g/dL であった。同日（Day 58），口腔内出血の事象は回復したと判断された。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，口腔内出血は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，特定されていないその他の原因とされた。

データカットオフ時点（2016年10月28日）で，ほかに2回の出血が発現していたが，ともに今回の重篤な有害事象以前のものであった。1回は，Day 1の右肩の特発性，非関節内，非筋肉内の出血であった。もう1回は，Day 22の右手指の外傷性，非関節内，非筋肉内の出血であった。この患者は，治験薬を投与中である。

- Study/Patient no：BH29992/5001
  Site：292124
  人口統計学的特性：11歳1カ月の白人男性
  Event：カテーテル留置部位感染（穿刺部からポートチャンバーへの接合部の感染）
  カテゴリー：重篤な有害事象

本患者は過去に高力価インヒビターの検出が確認された血友病 A の11歳1カ月の男性であり，BH29992試験への登録について[redacted]年[redacted]月[redacted]日にインフォームドアセント文書に署名した（及び介護者が同意文書に署名した）。

[redacted]年[redacted]月に FVIII インヒビターを発現し，過去のインヒビター力価の最高値は135 BU/mL であった。免疫寛容導入療法による治療歴があり，一番最近の実施は[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までであった。治験登録前の治療レジメンは，aPCC による定期輸注療法であった。治験登録時の患者の報告によると，過去24週間で5回の出血があり，標的関節はなかった。

一般的な（血友病関連以外の）内科的及び外科的治療歴，並びに合併症の報告はなかった。併用薬の報告もなかった。

スクリーニング時の関連臨床検査値は，白血球数が7.9 × 10^9/L（正常範囲：4.23～9.07 × 10^9/L），好中球が36.2%（正常範囲：34～67.9%）であった。なお，心電図は正常であった。

本剤3 mg/kg を週1回で4回投与する負荷投与の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）であった。

重篤な有害事象：カテーテル留置部位感染

この事象前の直近の本剤投与は Day 22（Week 4）であり，これは本剤の週1回4週間の負荷投与の最終回であった。

Day 26，ポートカテーテルの部位に腫脹と発赤が認められた（部位の特定なし）。臨床検査では感染パラメータの上昇が認められ，白血球数が13.9 × 10^9/L（正常範囲の情報なし），CRP が10.5 mg/L（正常範囲：< 3 mg/L）であった。その後，重度カテーテル留置部位感染との診断で入院となった。クリンダマイシンで治療された。本事象経過中の関連臨床検査値は報告されなかった。本事象経過中，血友病治療薬（治験薬以外）は投与されなかった。Day 29，ポートカテーテルが抜去された。同日（Day 29，Week 5），本剤1.5 mg/kg の維持投与の初回が実施された。Day 36，カテーテル留置部位感染の事象は回復と判断され，退院した。

この事象による治験薬の用量や投与スケジュールの変更は行われなかった。

治験責任医師又は治験分担医師は，カテーテル留置部位感染は治験薬と関連なしと判断した。この事象について可能性のあるその他の病因は，合併症（特定なし）とされた。

データカットオフ時点（2016年10月28日）で，患者は出血を起こしていなかった。この患者は，治験薬を投与中である。