2.5　臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 6
2.5.1.2　申請効能・効果 6
2.5.1.3　科学的背景 6
2.5.1.3.1　疾患の背景 6
2.5.1.3.2　血友病 A 治療の現状 7
2.5.1.3.3　新たな治療法の必要性 7
2.5.1.3.4　開発の根拠 8
2.5.1.4　臨床開発計画 8
2.5.1.4.1　治療歴のある 18 歳以上の患者を対象とした第Ⅰ相試験（試験 13401） 8
2.5.1.4.2　治療歴のある 12 歳以上の患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 13024） 9
2.5.1.4.3　治療歴のある 12 歳未満の患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15912） 11
2.5.1.4.4　本邦における臨床開発計画 12
2.5.1.5　規制当局との協議の概要 15
2.5.1.5.1　海外規制当局との協議の概要 15
2.5.1.5.2　医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 20
2.5.3.2　内因性要因による影響 23
2.5.3.3　外因性要因による影響 24
2.5.3.4　QT/QTc 間隔に対する影響 24
2.5.4　有効性の概括評価 25
2.5.4.1　有効性評価項目及び統計解析方法 25
2.5.4.2　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 26
2.5.4.2.1　主な選択除外基準 26
2.5.4.2.2　解析対象集団 27
2.5.4.2.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 27
2.5.4.3　有効性の結果 29
2.5.4.3.1　推定年間出血率及びレスポンダーの割合 29

2.5.4.3.2 投与状況（曝露日数、FⅧ使用量） 34
2.5.4.3.2.1 曝露日数 34
2.5.4.3.2.2 本剤使用量 35
2.5.4.3.3 服薬状況 37
2.5.4.3.4 出血の特徴 37
2.5.4.3.4.1 出血の種類 37
2.5.4.3.4.2 出血の部位別及び重症度別の要約 40
2.5.4.3.5 出血の治療 40
2.5.4.3.5.1 出血治療に要した本剤投与回数 40
2.5.4.3.5.2 出血時の治療効果に関する被験者の評価 42
2.5.4.3.6 生体内回収率 45
2.5.4.3.7 手術時の止血管理 46
2.5.4.3.8 患者アウトカム 47
2.5.4.3.9 部分集団解析 48
2.5.4.4 推奨用法・用量 48
2.5.4.5 継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフ） 50
2.5.5 安全性の概括評価 51
2.5.5.1 安全性の評価計画 51
2.5.5.2 患者集団及び全般的な曝露状況 52
2.5.5.2.1 安全性解析対象集団 52
2.5.5.2.2 全般的な曝露状況 52
2.5.5.2.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 53
2.5.5.2.3.1 人口統計学的特性 53
2.5.5.2.3.2 ベースラインの疾患特性 53
2.5.5.2.3.3 前治療歴 54
2.5.5.2.3.4 併用薬 54
2.5.5.3 有害事象 55
2.5.5.3.1 有害事象の要約 55
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 56
2.5.5.3.3 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象 58
2.5.5.3.3.1 死亡 58
2.5.5.3.3.2 重篤な有害事象 58
2.5.5.3.3.3 その他の重要な有害事象 59
2.5.5.3.4 臨床検査 64
2.5.5.3.4.1 生化学的検査及び血液学的検査 64
2.5.5.3.4.2 免疫原性 65
2.5.5.3.4.3 PEG の定量 70

2.5.5.3.5 バイタルサイン及びその他の観察項目 70
2.5.5.3.6 手術時の安全性 70
2.5.5.3.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.5.5.3.7.1 内因性要因 70
2.5.5.3.7.2 外因性要因 73
2.5.5.3.7.3 薬物相互作用 73
2.5.5.3.7.4 妊婦及び授乳中の使用 73
2.5.5.3.7.5 過量投与 73
2.5.5.3.7.6 薬物乱用 74
2.5.5.3.7.7 離脱症状及び反跳現象 74
2.5.5.3.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 74
2.5.5.3.7.9 進行中の臨床試験における安全性（2017 年 2 月 15 日データカットオフの中間解析） 74
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 75
2.5.6.1 治療の背景 75
2.5.6.2 ベネフィット 75
2.5.6.2.1 ベネフィット 75
2.5.6.2.2 ベネフィットをもたらす効果に関する知見の不確実性 77
2.5.6.3 リスク 77
2.5.6.3.1 リスク 77
2.5.6.3.2 好ましくない効果の知見における不確実性 79
2.5.6.4 ベネフィット／リスク 79
2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関するまとめ 80
2.5.7 参考文献 82

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the FⅧ activity vs. time curve from zero to infinity	投与0時間から無限大時間までのFⅧ活性－時間曲線下面積
AUC_{norm}	AUC divided by dose per kg body weight	体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC
BDD	B-domain deleted	Bドメイン欠失
BHK	Baby hamster kidney	ベビーハムスター腎細胞
BMI	Body mass index	体格指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	簡易疼痛調査票－縮小版
BSV	Between-subject variability	個体間変動
BU	Bethesda unit (identical to NBU based on Nijmegen modified Bethesda assay)	ベセスダ単位
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	maximum observed FⅧ activity	最高血漿中FⅧ活性
$C_{max,norm}$	C_{max} divided by dose per kg body weight	体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したC_{max}
CRF	Case report form	症例報告書
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数
CVAD	Central venous access device	中心静脈アクセスデバイス
CYP	Cytochrome	シトクロム
ED(s)	Exposure day(s)	曝露日
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPD	Electronic subject diary	電子患者日誌
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FⅧ	Human coagulation factor eight	ヒト血液凝固第Ⅷ因子
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Haemo-Qol-A	Hemophilia A specific Quality of Life Questionnaire	血友病特有のQOLに関する質問票
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HUI2	Health Utilities Index Mark 2	健康効用指標マーク2
ICH	International Conference on Harmonization	日米EU医薬品規制調和国際会議
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent-to-treat	―
IU	International Units	国際単位

略語	英語名称	日本語名称
IV	Intravenous	静脈内
kg	Kilogram	キログラム
LBW	lean body weight	除脂肪体重
LS	least squares method	最小二乗法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最少変化量
MRT_{IV}	mean residence time an iv administration	静脈内投与時の平均滞留時間
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
rFⅧ	Recombinant human coagulation factor eight	遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SID	Subject identification (number)	被験者番号
SMQ	Standardized MedDRA query	ICH 国際医薬用語集標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
TEAE(s)	Treatment-emergent adverse event(s)	治験薬投与下の有害事象
V_c	volume of distribution central compartment	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume distribution at steady state	定常状態における分布容積
WPAI-CIQ	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions	作業生産性及び活動障害指数

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

BAY 94-9027〔一般名：ダモクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）、本剤〕は、60kDa のマレイミド誘導体化分枝型ポリエチレングリコール（PEG）が、システイン 910〔完全長血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）の 1804 アミノ酸位〕で部位特異的に結合した、B ドメイン欠失（BDD）遺伝子組換えヒト FⅧ（rFⅧ）である。

本剤の分子量は約 230kDa である。本剤は、遺伝子組換え型デオキシリボ核酸（DNA）構成体を形質移入されたベビーハムスター腎細胞（BHK）細胞株である BHK21[a)]を使用して、金属架橋によって結合している重鎖（A1 及び A2 ドメイン）及び軽鎖（A3、C1 及び C2 ドメイン）のヘテロ二量体を有する BDD-rFⅧ（K1804C）として製造される。本剤の製造工程では、細胞培養、精製及び製剤の工程からヒト又は動物由来のタンパク質を排除している。

本剤は、非修飾型 FⅧと同じ作用機序を有するが、PEG が部位特異的に結合していることから、血中 FⅧ活性－時間曲線下面積（AUC）が増加し、また、血漿中クリアランスが低下することで消失半減期（$t_{1/2}$）が延長された。

本剤は、凍結乾燥粉末として滅菌ガラスバイアルに入れた状態で提供され、2.5mL の無菌注射用水（sWFI）で溶解して使用する。バイアルあたりの FⅧ活性（合成基質法による）は 250 国際単位（IU）、500IU、1000IU、2000IU 及び 3000IU の 5 種類である。

2.5.1.2 申請効能・効果

本申請における予定効能・効果は、「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」である。

なお、後述する通り、本剤のベネフィット・リスクの検討から、本剤の対象は、治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人とする。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 疾患の背景

血友病 A（FⅧ欠乏症）は、生命を脅かす可能性のある、重度の慢性疾患である。FⅧ活性が 1%未満の重症血友病 A 患者では、軟組織及び関節内にしばしば自然出血を起こすと共に再出血を起こす。

世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia）による年次調査（2015 年）によれば、血友病患者は世界で約 19 万人であり、このうち約 15 万人が血友病 A 患者であると推定されている[1)]。血友病 A は、血液凝固に関わるタンパク質である FⅧの欠乏又は低下が原因となって起こる。X 染色体に関連する（FⅧの産生に関わる遺伝子が X 染色体上にあるため）遺伝性の血液凝

a）BHK21 はバイエル社の既承認 rFⅧ製剤であるコージネイト FS 及びコバールトリイの製造にも使用されている。

固異常症であり、ほぼ例外なく男性に遺伝し、女性は血友病 A の原因となる異常遺伝子の保因者となる[2、3]。男児出生数の 5,000 人あたり約 1 人が血友病患者である。

公益財団法人エイズ予防財団による平成 28 年度（2016 年度）の血液凝固異常症全国調査では、本邦における血友病 A の患者数は 5,103 人（男性 5,064 人、女性 39 人）と報告されている[4]。

血友病 A の診断は、通常、血漿中 FⅧの活性レベルに基づき分類される。FⅧの凝固活性は臨床症状と直接的に関係する。血友病 A は、正常時の血漿中 FⅧの活性が 1%未満の場合は重症、1%～5%の場合は中等症、5%超～40%の場合は軽症とされる。

血友病 A は、自然出血及び生命を脅かす出血、又は外傷性の出血過多を引き起こす可能性がある。出血の好発部位は、筋肉内、中枢神経系、臓器内、軟組織内及び関節内であるが、最も頻度が高い関節内出血は関節障害や衰弱を招き、患者の身体的及び社会心理的健康、生活の質（QOL）及び経済面に対して大きな影響が及ぶ。

凝固因子製剤が導入される前は、血友病 A の予後は不良であり、1960 年代まで平均寿命は 15～25 歳であった。凝固因子製剤の安全性が大きく進歩し（rFⅧ製剤ができたこと、血友病 A の治療を専門とするセンター病院ができたこと、定期補充療法が導入されたこと、在宅治療が可能になったこと）、患者が積極的に治療に参加するようになったことから、血友病 A 患者が普通に近い生活を送れるようになってきている。現在の標準的な治療を行うことにより、血友病 A 患者の寿命は普通と変わらないほど延長し、健康関連 QOL のスコアも血友病 A ではない人と同程度にまで改善されている。以上のように、この 50 年で血友病治療は大きく進歩したものの、更なる治療法の改善が期待されている。

2.5.1.3.2 血友病 A 治療の現状

血友病 A 患者に対する標準的治療は、血漿由来の FⅧ、又は rFⅧの静脈内投与による欠乏タンパク質の補充である。この治療は、血漿中 FⅧ濃度を増加させることにより、凝固因子欠乏を一時的に補正し、出血傾向を補正する[5]。最近まで、治療選択肢は、出血時補充療法又は週 2～4 回投与する定期補充療法のいずれかであった。近年、消失半減期が長く、投与回数が少なくなった製剤が世界各国で承認されており（販売名：イロクテイト、アディノベイト）、投与間隔 3～5 日の新たな治療選択肢がもたらされている。

本邦においても、血友病 A 患者に対する基本的な治療は、欠乏している FⅧを補充することであり、国外同様、出血時の止血を目的とした投与（出血時補充療法）と、出血の抑制を目的とした定期的な投与（定期補充療法）が実施されている[6]。

2.5.1.3.3 新たな治療法の必要性

出血時にのみ投与する出血時補充療法は、関節症の予防には十分でないことが示されている[7、8]。中等症血友病患者（FⅧ活性が 1%～5%）がまれに慢性関節症を発症することが認められていたことから、重症血友病患者のすべてに対して、FⅧ活性を 1%超に維持することを目的とした、何らかの定期補充療法が推奨されるようになった。しかしながら、中等症血友病患者に対する最近の観察から、明らかな関節症が 77%の患者で見られており、慢性の関節症を避けるためには 5%以上の FⅧ活性が必要であると示唆されている[9]。

良好な出血抑制効果が得られる方法として現在受け入れられている標準的な投与レジメンは、週 2～4 回の定期補充療法である。出血抑制におけるこのレジメンの有効性は、複数の観察研究において確認され[7、10、11、12]、その後、早期小児期に定期補充療法を開始することで関節障害の予防が可能となることが確認された[13]。成人になってから定期補充療法を開始した場合でも、

既にある関節症が治癒することはないが、出血頻度の減少に効果的であり、関節疾患の進行を遅らせ、関節機能を改善する効果もあり、その結果としてQOLの改善がもたらされる[14]。

用法・用量を決定する目安として薬物動態の評価は有用な手段だが、臨床的な出血パターンは同様の凝固因子活性を有する患者間でも大きく異なることがあり、FⅧ活性は臨床的出血傾向を完全に予測するものではない[15]。そのため、一部の国では、個々の患者の出血パターン、活動レベル及び薬物動態の患者間変動を考慮して個別化された定期補充レジメンが通常診療において適応されている[16]。患者それぞれの必要性に応じて個別化された定期補充レジメンにより血友病治療を最適化しながら、静脈内投与に伴う患者の負担を軽減することが課題である。

定期的な投与スケジュールで FⅧを静脈内投与する療法が最適であるというエビデンス及びコンセンサスが得られているものの、世界の重症血友病患者の半数以上が定期補充療法を受けていない。その理由の一つは、頻回の静脈内投与が必要になることである。小児期を通じて定期補充療法を受けてきた多くの若年成人患者が、投与に時間がかかること及び頻回の投与を主な理由として定期補充療法を中止している。小児期に保護されてきた関節内に出血を起こすと、関節障害が生じ、QOL 及び経済面に悪影響が及び、小児期に行った定期補充療法の効果が失われることが認められている [13]。若年成人患者と同様、高齢患者も、手指の関節症により頻回の自己注射が困難になり、アドヒアランスの維持が難しいと感じる患者が多い。

消失半減期が比較的短い FⅧは、十分な FⅧ活性レベルを維持するために頻回の静脈内投与を必要とすることから、効果的な定期補充療法の大きな障壁となる。消失半減期が長い場合は、出血の抑制及び治療に必要な投与回数が減るため、より長い期間、AUC が改善され、適切な FⅧ活性が維持される。投与回数が少なくなれば、患者のアドヒアランスも改善され、定期補充療法及びそれを生涯にわたって継続することを受け入れるようになる可能性がある。最終的には、定期補充療法をより適切に実施することにより、出血による衰弱のリスクが低減するだけでなく、全体的な QOL が向上し、関節障害の管理にかかる医療費も抑えられる。成人患者においては、これらの改善により、欠勤や欠席の日数が減り、より一層社会活動が可能となり、より柔軟な日常生活を送れることになる。

2.5.1.3.4 開発の根拠

本剤は、出血抑制の観点から作用時間がより長く、出血時の治療にも使用できる rFⅧ製剤を目指して開発された。臨床試験の結果、FⅧ分子を PEG 化することにより、従来型の rFⅧ製剤と比べて FⅧの消失半減期が延長され、AUC が増加することが認められた。トラフレベルに達するまでの時間は治療方法を決定する上で重要なパラメータであり、これらの薬物動態における改善により、従来型の FⅧ製剤と比べて、望ましい FⅧトラフレベルをより長く維持することで奏効期間が延長し、少ない投与回数で十分なFⅧ活性を維持することができるようになる。

2.5.1.4 臨床開発計画

本剤の臨床開発プログラムは、以下の 3 つの臨床試験で構成される。いずれの試験も EMA ガイドライン（Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor Ⅷ products）[17] に従って計画され、ICH GCP、ヘルシンキ宣言の原則、及び試験実施時に有効な実施国内の適用規則に従って実施した、又は現在も進行中である。また、治験実施計画書及びその改訂版は、独立倫理委員会又は治験審査委員会により審査され、承認された。

2.5.1.4.1 治療歴のある 18 歳以上の患者を対象とした第 I 相試験（試験 13401）

試験 13401 は、治療歴のある重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満、18～65 歳、治験薬投与前の FⅧ曝露日数が 150 日以上）を対象とし、本剤の単回及び反復投与の薬物動態及び安全性プ

ロファイルの評価を目的とした、多施設共同、非無作為化、非盲検、群間比較試験である。本試験は、米国の 4 施設で実施された。

本試験は、低用量及び高用量群の 2 コホートから構成され、いずれのコホートにおいてもコージネイト FS との薬物動態の比較を行った。また、薬物動態及び安全性の評価に加え、本剤の免疫原性の可能性についても評価を行った。本試験のデータを用いて、次相の臨床試験での用法・用量を決定した。

本試験は完了している。結果については、5.3.3.2.1 治験総括報告書（CSR）PH-36909 を参照のこと。

2.5.1.4.2 治療歴のある 12 歳以上の患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 13024）

試験 13024 は、治療歴のある重症血友病 A 患者（FⅧ活性が 1%未満、12～65 歳、治験薬投与前の FⅧ曝露日数が 150 日以上）を対象とし、出血の抑制及び治療、並びに手術時の止血管理における本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、非盲検、非対照、一部無作為化、第Ⅱ／Ⅲ相試験である。本試験は、欧州、イスラエル、北米、南米及びアジアの 20 ヵ国 60 施設で実施された。

本試験は以下のパートで構成される。

パート A

パート A（図 2.5.1-1）では、異なる用量・投与頻度を用いた出血の抑制及び治療における本剤の有効性、安全性及び薬物動態について評価した。

パート A は出血時補充療法群及び定期補充療法群の 2 群から成る。同意取得時、被験者にいずれか希望する療法を選択させた。パート A では、すべての被験者が 36 週間の投与を受けた。なお、日本人被験者については、[redacted]相談での医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの指摘を踏まえ、投与期間を 52 週間とした（2.5.1.5.2）。

いずれの投与群においても、出血時の治療に必要な用量は、出血の種類、部位及び重症度に応じて治験担当医師の判断で決定した。投与 1 回あたりの最大用量は、60IU/kg（6000IU）を超えないこととした。定期補充療法群のすべての被験者は、25IU/kg の週 2 回投与から開始した（0～10 週目）。10 週後の臨床評価に従い、10 週目までの破綻出血（関節／筋肉内）が 2 回未満であった被験者は、5 日ごと投与（開始用量 45IU/kg、最大 60IU/kg）又は 7 日ごと投与（60IU/kg）の定期補充療法群に 1：1 に無作為化割付けされ、更に 26 週間（日本人被験者は 42 週間）投与を受けた。10 週目までの破綻出血が 2 回以上であった被験者〔「週 2 回投与によるコントロール不良（failed）群」と定義〕又は 5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群の無作為割付例数達成後に導入期（10 週）を完了した被験者〔「週 2 回投与強制（forced）群」と定義〕は、投与量を 30～40IU/kg に増量して週 2 回投与を継続した。10 週以降 36 週までの投与期間を、定期補充療法における主要な有効性評価期間とした。

出血のリスクが増える活動又は行事の前に、臨時での追加投与を認めた。出血回数が著しく増加した場合、あらかじめ定めた規則に従って、同一投与頻度での用量増量又は投与頻度の高い投与群への変更を可能とした（2.7.3.4.1）。

パート A の主試験は、既に完了している。結果については、5.3.5.2.1（CSR PH-37853）を参照のこと。

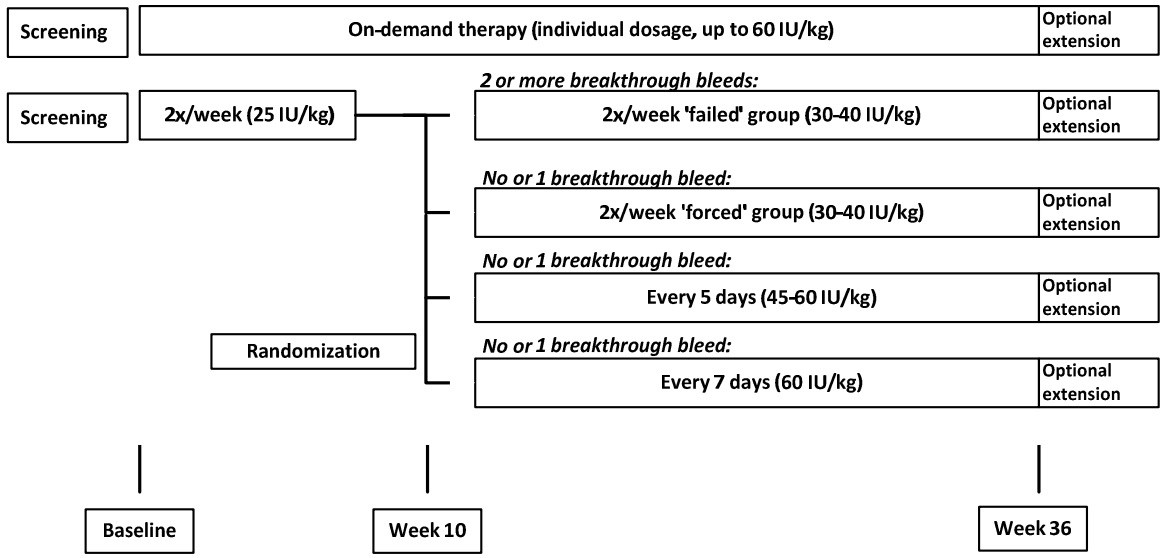


図 2.5.1-1 試験 13024（パート A、主試験）の試験デザイン

パート B

パート B では、大手術時の止血管理に使用したときの本剤の安全性及び有効性について評価した。

パート B の被験者は、術前の薬物動態評価用の採血、外科手術、及び術後退院するまで（最長 3 週間）の投与を目的として、治験薬の投与を受けた。パート B は、パート A の主試験及びその継続投与期間に参加したすべての被験者、並びに追加の被験者として、パート A に参加していないがパート A の選択除外基準で適格となる重症血友病 A 患者を対象とした。

パート B の主試験は、既に完了している。結果については、5.3.5.2.1（CSR PH-37853）を参照のこと。

継続投与期間／継続組入期間

パート A の任意の継続投与期間は、パート A の主試験を終了した被験者を対象とし、100 曝露日（ED）に達するまで又は承認取得するまで、小手術を含めた安全性及び有効性の追加データの収集を目的として行った。継続投与期間の開始時並びに継続投与期間中いつでも、別の投与頻度群（定期補充療法）に変更可能とした。また、パート B の継続組入期間は、パート B の主試験終了後の外科手術パートとして継続するものであり、パート A に組入れられた被験者のうち大手術を必要とする被験者を対象とした。

パート A 及びパート B の継続投与（又は組入）期間に関する 2015 年 1 月 9 日現在（定期補充療法群の最後の被験者の曝露日数が 100 日となる時点として算出）の中間結果については、5.3.5.2.3（CSR PH-38453）を参照のこと。更に、現在進行中の継続投与期間で得られた予備的結果に基づく根拠資料を追加で提示する（5.3.5.4.1）。

2.5.1.4.3　　治療歴のある 12 歳未満の患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験 15912）

試験 15912 は、治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳未満、治験薬投与前の FⅧ曝露日数が 50 日以上）を対象とし、出血の抑制及び治療における本剤の薬物動態、有効性及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、非盲検、非対照第Ⅲ相試験である。本試験は、欧州、イスラエル、北米、ニュージーランド及び南米の 17 ヵ国 37 施設で実施された。

本試験は以下のパートで構成される。

主試験

主試験（図 2.5.1-2）では、異なる投与レジメンを用いた出血の抑制、及び出血時の治療における本剤の有効性及び安全性、並びに薬物動態について評価した。

主試験に組入れられた被験者は、曝露日数が 50 日以上かつ投与期間が 6 ヵ月以上になるまで治験薬の投与を受けた。主試験における治験薬の用量の決定は治験担当医師が行い、被験者それぞれの臨床的必要性に応じて 25～60IU/kg の範囲で調節した。用量及び投与頻度の選択肢は、25～60IU/kg の週 2 回の定期補充療法、45～60IU/kg の 5 日ごとの定期補充療法、及び 60IU/kg の 7 日ごとの定期補充療法とした。被験者に認められた出血パターンに基づき、用量及び投与頻度の調節を試験中いつでも可能とした。なお、被験者の年齢に応じて 2 つの部分集団（最初に 6～12 歳未満、その後 0～6 歳未満）に組入れた。

主試験は完了している。結果については、5.3.5.2.5（CSR PH-38440）を参照のこと。

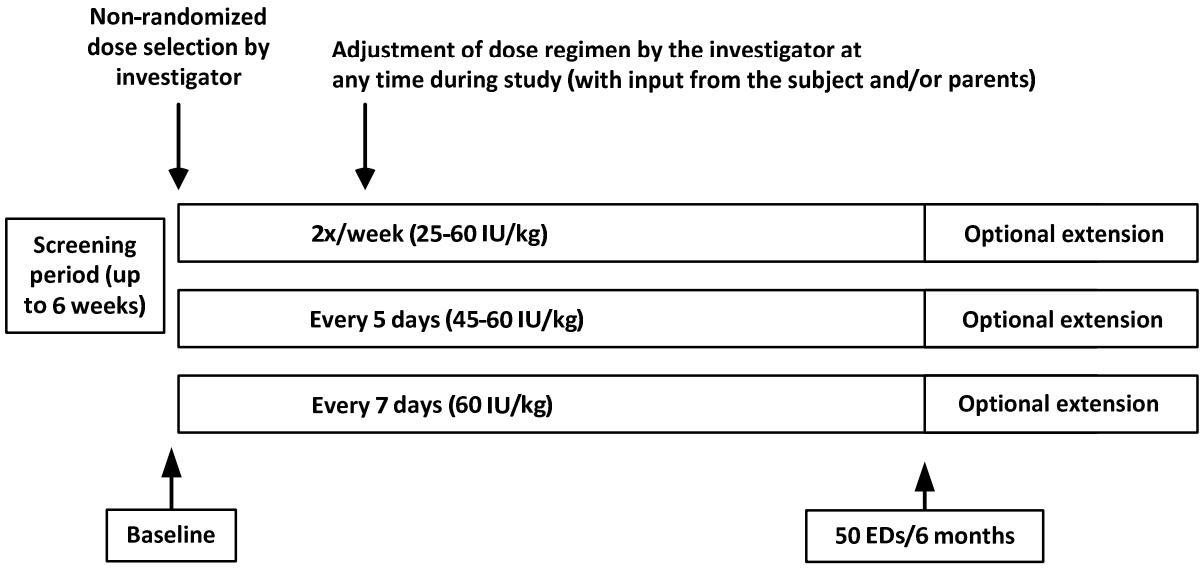


図 2.5.1-2　試験 15912（主試験）の試験デザイン

パート 2

パート 2（拡大コホート）は、治療歴のある 6 歳未満の追加患者 12 例を組入れ（治験実施計画書改訂 3 による）、この年齢群における本剤の免疫原性の可能性に焦点を置いた更なる安全性

評価を目的として実施した。パート 2 の被験者は、12 週間にわたり、25～60IU/kg の週 2 回定期補充療法を受けた。

パート 2 は完了している。結果については、5.3.5.2.7（CSR PH-39020）を参照のこと。

継続投与期間

主試験及びパート 2 のすべての被験者を、曝露日数が 50 日以上追加累積（合計累積が最低 100 日）されるまで、又は本剤の承認取得までの観察を目的とした、任意の継続投与期間の対象とした。投与頻度は、この任意の継続投与期間の開始後にも調節可能とした。

この継続投与期間は、本申請時点では進行中であるが、予備的結果に基づく根拠資料を追加で提示する（5.3.5.4.2）。

2.5.1.4.4 本邦における臨床開発計画

本邦においては、欧米に遅れることなく臨床開発及び承認申請を行うため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付、薬食審査発第 0928010 号）[18] を参考に、12 歳以上の小児及び成人を対象とした国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 13024）に参加し、日本人における有効性及び安全性を検討することを計画した。

2.5.1.3.1 及び 2.5.1.3.2 で述べたとおり、血友病 A 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及び出血傾向の抑制の治療方針等は国内外で同様であることから、内因性及び外因性の民族的要因による本剤の有効性及び安全性への影響はないものと考える。したがって、試験 13024 に参加することにより、日本人における有効性及び安全性を評価することが可能であると判断した。

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量／投与期間
第Ⅰ相	13401 ／PH-36909 ／5.3.3.2.1 ／2.7.6.1	評価資料	多施設共同、非無作為化、非盲検	治療歴のある重症血友病 A 患者	SAF:14 例	低用量群 コージネイト FS：25IU/kg を単回投与 本剤：単回投与は 25IU/kg、反復投与は 25IU/kg を週 2 回 8 週間 高用量群 コージネイト FS：50IU/kg を単回投与 本剤：単回投与は 60IU/kg、反復投与は 60IU/kg を週 1 回 8 週間
第Ⅱ／Ⅲ相主試験、パート A	13024 ／PH-37583 ／5.3.5.2.1 ／2.7.6.2 日本人集団／外国人集団の部分集団解析 13024 ／5.3.5.2.2 ／2.7.6.3	評価資料	多施設共同、一部無作為化、非盲検	治療歴のある重症血友病 A 患者	SAF： 計 134 例 （日本人 11 例を含む） 出血時補充療法 20 例 定期補充療法 114 例 ITT： 計 132 例 （日本人 11 例を含む） 出血時補充療法 20 例 定期補充療法 112 例	出血時補充療法 36 週間、急性出血時、用量は出血部位及び重症度に応じて決定（最大 60IU/kg） 定期補充療法 最初の 10 週間：週 2 回、25IU/kg 次の 26 週間： ・ 出血回数が 2 回未満の被験者は、5 日ごと、45～60IU/kg 又は 7 日ごと、60IU/kg ・ その他のすべての被験者は、週 2 回、30～40IU/kg ※日本人集団では主試験終了後、引き続き 16 週間投与（追加投与期間）
第Ⅱ／Ⅲ相主試験、パート B		評価資料		治療歴のある重症血友病 A 患者（大手術時）	SAF：16 例 ITT：14 例	最長 3 週間、投与頻度及び用量は手術に必要な FⅧ活性に応じて決定

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ（続き）

相	試験番号／報告書番号／参照項目	資料区分	試験デザイン	対象	投与例数	用法、用量／投与期間
第Ⅱ／Ⅲ相継続投与期間、パートA（2015年1月9日データカットオフ）	13024／PH-38453／5.3.5.2.3／2.7.6.4 日本人集団／外国人集団の部分集団解析	評価資料	多施設共同、一部無作為化、非盲検	主試験パートAを終了し、本剤の継続を希望する患者	SAF及びITT: 計121例 （日本人11例を含む） 出血時補充療法 14例 定期補充療法 107例	主試験との合計が100曝露日（ED）以上、投与頻度及び用量は主試験パートAと同じ又は治験責任（分担）医師が決定
第Ⅱ／Ⅲ相継続組入期間、パートB（2015年1月9日データカットオフ）	13024／5.3.5.2.4／2.7.6.5	評価資料		治療歴のある重症血友病A患者（大手術時）	SAF：19例 ITT：17例 （ただし、継続組入期間に新規登録され大手術を受けたのは3例のみ）	投与頻度及び用量は手術に必要なFⅧ活性に応じて決定
第Ⅱ／Ⅲ相継続投与期間、パートA（2017年2月15日データカットオフ）	13024／5.3.5.4.1	参考資料	多施設共同、一部無作為化、非盲検	主試験パートAを終了し、本剤の継続を希望する患者	SAF及びITT: 計121例 （日本人11例を含む） 出血時補充療法 14例 定期補充療法 107例	100ED以上、投与頻度及び用量は主試験パートAと同じ又は治験責任（分担）医師が決定
第Ⅲ相主試験	15912／PH-38440／5.3.5.2.5／2.7.6.6	評価資料	多施設共同、非盲検、非対照	治療歴のある小児重症血友病A患者（12歳未満）	SAF： 計61例 6歳未満：32例、6～12歳未満：29例 ITT： 計60例 6歳未満：32例、6～12歳未満：28例	6ヵ月以上かつ50EDに達するまで、投与頻度及び用量は以下の範囲で調節 ・週2回、25～60IU/kg ・5日ごと、45～60IU/kg ・7日ごと、60IU/kg
第Ⅲ相パート2	15912／PH-39020／5.3.5.2.7／2.7.6.7	評価資料		治療歴のある小児重症血友病A患者（6歳未満）	SAF及びITT： 12例	12週間、週2回、用量は25～60IU/kgの範囲で調節
第Ⅲ相継続投与期間（2017年2月15日データカットオフ）	15912／5.3.5.4.2	参考資料		主試験又はパート2を終了し、本剤の継続を希望する患者	SAF及びITT： 59例	追加投与50ED以上（主試験との合計が100ED以上）、投与頻度及び用量は主試験及びパート2と同じ、投与頻度は継続投与期間参加時に調節可能

2.5.1.5 規制当局との協議の概要

2.5.1.5.1 海外規制当局との協議の概要

国外で実施した臨床開発計画に関する主な規制当局との協議の概要を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 臨床開発計画に関する規制当局との協議

Regulatory milestone	Date	Topic / Outcome
United States		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.5.1-2　臨床開発計画に関する規制当局との協議（続き）

Regulatory milestone	Date	Topic / Outcome
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

表 2.5.1-2 臨床開発計画に関する規制当局との協議（続き）

Regulatory milestone	Date	Topic / Outcome
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Abbreviations: [redacted]		

2.5.1.5.2 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議の概要

本邦では、[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談[redacted]、[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談[redacted]を実施した。

[redacted]相談[redacted]

本対面助言では、[redacted]について相談を行い、以下の助言を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

- [redacted]

得られた助言を踏まえ、[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]相談[redacted]

本対面助言では、[redacted]について相談を行い、助言を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

参照項目：2.7.1

本剤は、滅菌済みガラスバイアルに充填された凍結乾燥製剤として提供され、バイアルの内容物（250、500、1000、2000 及び 3000IU）を 2.5mL の注射用水に溶解して使用する。試験では 2000IU バイアル以外のすべての力価のバイアルを使用した（[redacted]については表 2.5.1-2 参照）。

すべての臨床試験において、1 バイアルあたり、表示力価として 250、500、1000 又は 3000IU の有効成分を含有する 4 種の製剤が使用された（2.3.P.1）。

本剤は静脈内投与製剤であるため、溶出試験、並びに絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。また食事の影響に関する試験は必要ないため、実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

参照項目：2.7.2

薬物動態成績は 3 つの臨床試験において得られた。試験 13401（ヒト初回投与試験、報告書番号 PH-36909）は、治療歴のある 18～65 歳の重症血友病 A 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、国外第Ⅰ相試験であり、本剤を投与量の異なる 2 群（各群 7 例）に分けて単回投与及び反復投与したときの薬物動態及び安全性を評価した。本試験では、本剤とコージネート FS 投与後の血漿中 FⅧ活性の薬物動態を比較するため、被験者はコージネート FS の投与も受けた。試験 13024〔報告書番号 PH-37583（主試験）及び PH-38453（継続投与期間の中間報告）〕は、治療歴のある日本人を含む 12～65 歳の重症血友病 A 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験であり、本剤を単回投与（22 例）及び反復投与（単回投与を受けた 22 例中 16 例）したときの薬物動態を評価した。試験 15912〔報告書番号 PH-38440（主試験）〕は、小児の重症血友病 A 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、国外第Ⅲ相試験であり、6 歳未満の 16 例及び 6 歳以上 12 歳未満の 18 例を対象に薬物動態を評価した。

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFⅧであり、肝薬物代謝酵素による代謝を受けない。したがって、肝機能が本剤投与時の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施しなかった。また、本剤は腎排泄されることも考えにくく、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験も実施しなかった。

本剤投与後の血漿中 FⅧ活性の薬物動態を以下の項に示す。

2.5.3.1 薬物動態

本剤及びコージネイト FS 単回投与後の FⅧ活性の薬物動態の比較（試験 13401）

試験 13401 における本剤及びコージネイト FS 投与時の血漿中 FⅧ活性の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.5.3-1（合成基質法）及び表 2.5.3-2（凝固一段法）に示す。比較の際には、低用量群としてコージネイト FS 25IU/kg 及び本剤 25IU/kg 単回投与時の成績、高用量群としてコージネイト FS 50IU/kg（国外で承認されている最高用量）及び本剤 60IU/kg（臨床試験における最高用量）単回投与時の成績を用いた。

表 2.5.3-1 本剤及びコージネイト FS 単回投与時の薬物動態パラメータの比較〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 13401）

Parameter [unit]	BAY 94-9027 (N=7)	Kogenate FS (N=7)	Geom. LS mean ratio [90% CI]
Low Dose (25 IU/kg BAY 94-9027; 25 IU/kg Kogenate FS)			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	61.3 (29.3)	44.3 (49.5) [a]	1.41
	63.9 ± 22.5	48.4 ± 22.2 [a]	[1.19; 1.67]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.48 (16.0)	2.78 (28.3)	0.891
	2.50 ± 0.410	2.87 ± 0.703	[0.752; 1.06]
$t_{1/2}$ [h]	18.2 (22.6)	12.9 (30.1) [a]	1.43
	18.6 ± 4.59	13.4 ± 3.80 [a]	[1.29; 1.59]
MRT_{IV} [h]	26.1 (23.2)	18.5 (30.2) [a]	
	26.7 ± 6.63	19.2 ± 5.42 [a]	NC
CL [dL/h/kg]	0.0163 (29.3)	0.0226 (49.5) [a]	
	0.0168 ± 0.00389	0.0247 ± 0.0116 [a]	NC
V_{ss} [dL/kg]	0.425 (11.9)	0.418 (29.8) [a]	
	0.428 ± 0.0503	0.433 ± 0.134 [a]	NC
High Dose (60 IU/kg BAY 94-9027; 50 IU/kg Kogenate FS)			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	72.1 (32.7)	50.0 (36.7)	1.44
	75.9 ± 30.2	53.0 ± 21.6	[1.28; 1.63]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.87 (25.2)	4.57 (30.1)	0.628
	2.95 ± 0.757	4.75 ± 1.52	[0.542; 0.726]
$t_{1/2}$ [h]	18.5 (15.2)	13.0 (16.7)	1.42
	18.7 ± 2.90	13.2 ± 2.13	[1.31; 1.55]
MRT_{IV} [h]	27.4 (15.8)	17.8 (18.5)	
	27.7 ± 4.54	18.0 ± 3.30	NC
CL [dL/h/kg]	0.0139 (32.7)	0.0200 (36.7)	
	0.0144 ± 0.00370	0.0210 ± 0.00654	NC
V_{ss} [dL/kg]	0.380 (19.8)	0.355 (26.1)	
	0.386 ± 0.0662	0.365 ± 0.0903	NC

AUC = area under the FVIII activity vs. time curve from zero to infinity, AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight, CL = clearance, C_{max} = maximum observed FVIII activity, CV = coefficient of variation, IU = international units, LS = least squares method, N = number of patients, MRT_{IV} = mean residence time after an iv infusion, SD = standard deviation, $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal slope, V_{SS} = volume distribution at steady state, NC = not calculated.
a: N=6

Ratio = BAY 94-9027 / Kogenate FS

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/14, 14.4/15, 14.4/21, 14.4/23, 14.4/24

表 2.5.3-2 本剤及びコージネイト FS 単回投与時の薬物動態パラメータの比較〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（凝固一段法、試験 13401）

Parameter [unit]	BAY 94-9027 (N=7)	Kogenate FS (N=7)	Geom. LS mean ratio [90% CI]
Low Dose (25 IU/kg BAY 94-9027; 25 IU/kg Kogenate FS)			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	60.4 (37.9)	33.9 (60.6) [a]	1.79
	64.4 ± 27.5	38.8 ± 24.7 [a]	[1.42; 2.25]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.67 (17.8)	2.29 (36.5) [b]	1.12
	2.71 ± 0.507	2.41 ± 0.793 [b]	[0.860; 1.46]
$t_{1/2}$ [h]	19.1 (49.4)	13.4 (36.7) [a]	1.48
	21.4 ± 13.1	14.1 ± 4.80 [a]	[1.25; 1.75]
MRT_{IV} [h]	26.8 (41.4)	19.0 (36.6) [a]	
	29.0 ± 14.0	20.0 ± 6.84 [a]	NC
CL [dL/h/kg]	0.0166 (37.9)	0.0296 (60.6) [a]	
	0.0174 ± 0.00538	0.0330 ± 0.0155 [a]	NC
V_{ss} [dL/kg]	0.444 (12.3)	0.561 (36.9) [a]	
	0.447 ± 0.0540	0.591 ± 0.214 [a]	NC
High Dose (60 IU/kg BAY 94-9027; 50 IU/kg Kogenate FS)			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	73.4 (20.9)	42.5 (18.8)	1.73
	74.8 ± 16.8	43.2 ± 7.59	[1.45; 2.05]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	4.12 (46.1)	4.19 (18.1)	0.984
	4.48 ± 1.95	4.24 ± 0.723	[0.764; 1.27]
$t_{1/2}$ [h]	16.6 (7.87)	12.6 (14.3)	1.32
	16.7 ± 1.34	12.7 ± 1.82	[1.16; 1.51]
MRT_{IV} [h]	23.5 (6.67)	16.9 (15.8)	
	23.6 ± 1.61	17.0 ± 2.60	NC
CL [dL/h/kg]	0.0136 (20.9)	0.0235 (18.8)	
	0.0139 ± 0.00266	0.0239 ± 0.00466	NC
V_{ss} [dL/kg]	0.320 (19.3)	0.397 (18.6)	
	0.325 ± 0.0603	0.402 ± 0.0728	NC

a: N=5

b: N=6

Ratio = BAY 94-9027 / Kogenate FS

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/16, 14.4/17, 14.4/26, 14.4/28, 14.4/29

本剤投与時のクリアランス（CL）はコージネイト FS 投与時よりも小さかった。本剤とコージネイト FS を比較したところ、用量及び測定法（合成基質法及び凝固一段法）によらず本剤の $t_{1/2}$ は長く（比の幾何平均値：1.32～1.48）、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC（AUC_{norm}）は高値であった（比の幾何平均値：1.41～1.79）。また、静脈内投与時の平均滞留時間（MRT_{IV}）についても本剤投与時の方が長かった。

用量比例性

本剤 25～60IU/kg の用量範囲で AUC 及び最高血漿中 FⅧ活性（C_{max}）の用量比例的な増加が認められた。

反復投与後の薬物動態

試験 13024 のパート A において単回投与後の薬物動態評価に参加した被験者 22 例のうち、定期補充療法（本剤 25～60IU/kg を週 2 回、5 日間に 1 回、又は 7 日間に 1 回）を終了した被験者 16 例から本剤の反復投与後の薬物動態（60IU/kg）の成績を得た。

その結果、本剤の長期投与による薬物動態特性の変化は認められなかった。

分布

本剤投与時の血漿中 FⅧ活性の定常状態における分布容積（V_{ss}）は小さく、合成基質法で測定した場合では約 0.395dL/kg、凝固一段法で測定した場合では約 0.370dL/kg であった（試験 13401 における低用量群及び高用量群並びに試験 13024 における成績）。

代謝

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFⅧであり、肝薬物代謝酵素による代謝を受けないと考えられる。

消失

合成基質法で測定した場合では、本剤投与時の血漿中 FⅧ活性の $t_{1/2}$ は 17.6 時間であり、CL は 0.0156dL/h/kg であった。また、凝固一段法で測定した場合では、血漿中 FⅧ活性の $t_{1/2}$ は 17.4 時間であり、CL は 0.0151dL/h/kg であった。（試験 13401 における低用量群及び高用量群並びに試験 13024 における成績）。

母集団薬物動態

本剤の薬物動態は 1 - コンパートメントモデルに最も良く従い、CL 及び中心コンパートメントの分布容積（V_c）における個体間変動並びに両パラメータの個体間変動の相関がモデルに組み込まれた。また、共変量探索の結果、CL 及び V_c に対する除脂肪体重、並びに CL に対するベースラインの von Willebrand 因子が有意な共変量としてモデルに組み込まれた。母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果、12 歳以上の被験者に本剤 60IU/kg を単回投与したとき 1IU/dL 以上の血漿中 FⅧ活性が維持される時間（中央値）は、127 時間（5 パーセンタイル値：81.5 時間、95 パーセンタイル値：192 時間）であった。この結果から、12 歳以上の被験者の約 50%において 1IU/dL 以上の血漿中 FⅧ活性が 5 日間以上維持されることに加え、一部の被験者では 7 日間以上維持することが示唆された。

2.5.3.2　内因性要因による影響

年齢

本剤の臨床試験では 65 歳以下の被験者を対象とした。ノンコンパートメントモデル解析に基づく薬物動態パラメータ（合成基質法）の年齢群別の比較には、AUC_{norm}、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した C_{max}（$C_{max,norm}$）及び $t_{1/2}$ を用いた。12 歳以上 18 歳未満の小児における AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、成人（18 歳以上 65 歳以下）における結果の範囲内であった。6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の小児における AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、成人より低い傾向が認められた。これらの小児での値の分布範囲は、成人の分布範囲といくぶん重なっていたが、平均値としては低値を示した。また、6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の小児の $t_{1/2}$ の平均値は、12 歳以上 18 歳未

満の小児及び成人と比較してわずかに短い傾向が認められたが、個々の被験者の値は年齢群別で重複していた。

肝機能

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFVⅢであり、肝薬物代謝酵素による代謝を受けない。したがって、肝機能が本剤投与時の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施しなかった。

腎機能

本剤の有効成分は、PEG 化した BDD-rFVⅢであり、腎排泄されることは考えにくい。したがって、腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施しなかった。

民族差

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

日本人被験者（4 例）及び外国人被験者（32 例）におけるノンコンパートメントモデル解析による薬物動態成績から、日本人集団の AUC_{norm}、$C_{max,norm}$ 及び $t_{1/2}$ は、外国人集団の結果の範囲内であった。

以上のように、日本人及び外国人集団間で本剤投与時の薬物動態特性に大きな民族差は認められなかった。この結果は、母集団薬物動態解析の結果とも一致しており、民族差は本剤投与時の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられた。

2.5.3.3 外因性要因による影響

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFVⅢであり、チトクローム P450（CYP）酵素が本剤の代謝に関与することもないと考えられるため、CYP 酵素により代謝される他剤との薬物相互作用は考えにくい。したがって、本剤と併用される可能性のある、CYP 酵素により代謝される薬剤との相互作用試験は実施しなかった。

本剤の臨床試験（試験 13401、13024 及び 15912）では、数種類の併用薬が使用された。特に、アセトアミノフェン、トラネキサム酸、セレコキシブ及び FVⅢ製剤は安全性解析対象集団の 10%以上の被験者で併用された。したがって、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいると考えられた。

2.5.3.4 QT/QTc 間隔に対する影響

本剤のような生物学的製剤が hERG チャネルの細胞外又は細胞内ドメインと相互作用する可能性はほとんどなく、hERG チャネル活性を阻害する可能性は極めて低い。また、本剤及び FVⅢは高分子でかつ細胞膜を通過することのできないタンパクであるため、細胞内の hERG チャネルへ到達してチャネル孔を遮断する可能性は低い。以上から、QT/QTc 間隔に対する影響を検討する試験を実施する必要はないと判断された。FVⅢ又は PEG のいずれも、中枢神経系又は末梢神経系などの重要な器官又は心血管系に対する影響は知られていない（2.6.2.4）。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請において、ベネフィットとリスクの評価を考慮し、本剤の対象は、治療歴のある 12 歳以上の小児及び成人とした。したがって、本項（有効性の概括評価の項）では主に試験 13024 の有効性評価結果を記載し、試験 15912 の有効性評価は、推定年間出血率、出血時の治療効果を本項に、その他の評価については付録（2.7.3.6.1）に示した。

2.5.4.1 有効性評価項目及び統計解析方法

本剤の臨床的有効性は、12 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした試験 13024（主試験及び継続投与期間）及び 12 歳未満の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした試験 15912（主試験及びパート 2）の 2 試験のデータに基づいて評価した。

有効性評価項目

本剤の有効性を評価するため、（1）推定年間出血率及びレスポンダーの割合（2）投与状況（曝露日数、本剤使用量）（3）服薬状況（4）出血の特徴（5）出血の治療（6）生体内回収率（7）手術時の止血管理（8）患者アウトカムについて検討した（表 2.5.4-1）。

上記有効性評価は、主試験パート A 及び継続投与期間パート A で実施した。ただし、手術時の止血管理のうち大手術については、主試験パート B 及び継続組入期間パート B で実施した。

なお、推定年間出血率について、標的関節の有無、年齢、人種、地域、体格指数（BMI）、FⅧ前治療歴の有無による部分集団解析を実施した。

日本のみを対象とした治験実施計画書改訂 3 に従い、日本人被験者は主試験パート A において他の国の被験者より 16 週間長く（計 52 週）投与された。第 0 週～第 36 週までの結果を主試験パート、第 36 週以降の結果を継続投与期間に含めてデータ集計及び結果を記載した。

表 2.5.4-1 有効性評価項目

評価項目	内容	記載場所
推定年間出血率及びレスポンダーの割合	すべての出血（自然及び外傷性）の記述統計量を比較し、本剤の定期補充療法における臨床的有効性を、全体及び第 10 週～第 36 週の投与群ごとの推定年間出血率に基づき評価した。 負の二項回帰モデルを用いた事後解析として、投与群間の推定年間出血率の比較を行った。 また、日本での有効性主要評価項目としてレスポンダー割合を比較した。	2.7.3.3.2.1, 2.5.4.3.1
投与状況（曝露日数、本剤使用量）	定期補充療法及び出血時治療期間中の曝露日数（ED）、本剤使用量（IU/kg/回、IU/kg/年及び IU/kg/出血）	2.7.3.3.2.2, 2.5.4.3.2
服薬状況	本剤の投与回数及び総使用量に基づく。	2.7.3.3.2.3, 2.5.4.3.3
出血の特徴	定期補充療法群における出血の種類（自然及び外傷性）、部位及び重症度	2.7.3.3.2.4, 2.5.4.3.4
出血の治療	出血に対する治療内容、止血に要した本剤投与回数が 2 回以下であった出血の割合、追加投与までの期間、出血時の治療効果に関する被験者又は治験責任（分担）医師による 4 段階評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」、「不十分（poor）」〕	2.7.3.3.2.5, 2.5.4.3.5
生体内回収率	合成基質法及び凝固一段法に基づく FⅧ活性のトラフ値及び生体内回収率	2.7.3.3.2.6, 2.5.4.3.6

表 2.5.4-1 有効性評価項目（続き）

評価項目	内容	記載場所
手術時の止血管理	失血量、輸血量、外科医／治験責任（分担）医師による止血効果の評価、rFⅧ使用量	2.7.3.3.2.7, 2.5.4.3.7
患者アウトカム	患者報告アウトカムとして、QOL、仕事や学校での生産性及び疼痛に関する以下の項目について、すべての患者に対して質問票による調査を行い、データを回収した。 ・簡易疼痛調査－縮小版（BPI-SF） ・健康効用指標マーク 2（HUI2） ・作業生産性及び活動障害指数の質問票（WPAI-CIQ） ・血友病特有の QOL に関する質問票（Haemo-QoL-A） ・12～17 歳の小児及び青年期用の血友病特有の QOL に対する質問票（Haemo-QoL）	2.7.3.3.2.8, 2.5.4.3.8

統計解析手法

血友病は希少疾患で、患者数は比較的少なく、臨床試験において無作為化を行うことは通常ない。血友病の試験においては、検証的な解析計画を事前に定める試験デザインは歴史的に用いられていない。

試験 13024 及び試験 15912 では、FⅧ製剤の臨床試験のための FDA 及び EMA のガイドラインにより定められた要件に従って、被験者数を決定した。試験 13024 の治験実施計画書では、統計解析の章において、正式な統計的仮説検定は行わないことを述べている（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 16.1.1/Protocol Section 8.3.4）。治験実施計画書に記載されている推定年間出血率についても、記述統計により投与頻度の比較を数値上で行った。

治験実施計画書では、レスポンダーの割合が 50%に達した投与群については、出血時補充療法群及び治験依頼者の過去の定期補充療法試験における出血率と比較した上で、本剤の有効性を見定めることとしていた。なお、投与回数を増加させることなく、1 年当たりの出血回数が 9 回未満であった被験者をレスポンダーとみなした。日本における試験の主要目的として、レスポンダーの割合を指標に、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性を検討した。

定期補充療法における有効性を探索的に検討するため、負の二項分布回帰モデルを用いた治療群間の推定年間出血率の比較を、事後解析として行った。試験 13024 では、出血時補充療法に対する種々の定期補充療法の有効性を評価するため、定期補充療法群全体及び各投与頻度群の推定年間出血率を、出血時補充療法と比較した。更に、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群の推定年間出血率を、週 2 回投与群と比較した。試験 15912 についても、同様の事後解析を行った。

すべての事後解析は、探索的な解析であった。名目上の p 値を求める際、治療期間の違いをオフセット変数により考慮し、負の二項モデルに含めた。

2.5.4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

2.5.4.2.1 主な選択除外基準

治療歴のある重症血友病 A 患者をスクリーニングし、選択／除外基準に従って各試験に組入れた。試験 13024 の主な選択／除外基準は、2.7.3.3.1.2 を参照のこと。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.2 を参照のこと。

2.5.4.2.2 解析対象集団

試験 13024（パート A、出血時補充療法又は定期補充療法）において、有効性主要評価項目の解析は、安全性解析対象集団（SAF）のうち電子患者日誌（EPD）又は症例報告書（CRF）に投与及び出血データがある有効性解析対象集団（ITT）を対象に行った。

試験 13024 パート B では、本剤を大手術時の止血管理に使用したときの安全性及び有効性を評価した。結果は、別途 2.5.4.3.7 に示す。

試験 13024 主試験パート A では、全体で 149 例が組入れられ、そのうちの 134 例がスクリーニングでパート A 投与の適格性基準を満たした。134 例のうち 20 例は出血時補充療法群に、114 例は定期補充療法群に組入れられた。2 例〔被験者番号（SID）[redacted] 及び SID [redacted]〕は本剤を 1 回投与された後に試験を中止した。この 2 例は、評価可能な有効性データがないため ITT からは除外した。このため、ITT に基づく有効性の主要解析には計 132 例が含まれた。このうち 126 例（出血時補充療法群 18 例、定期補充療法群 108 例）が主試験を完了した。

主試験パート A に、11 例の日本人が組入れられ、全例が ITT に含まれた。そのうち 1 例は出血時補充療法群に、10 例は定期補充療法群に組入れられた。11 例全例が主試験を完了した。

試験 13024 継続投与期間パート A の中間解析（2015 年 1 月 9 日カットオフ）における有効性解析は、継続投与期間中に本剤の投与を受けた ITT の 121 例で実施した。このうち 14 例は出血時補充療法を、107 例は定期補充療法を受けた。

出血時補充療法群の 5 例と定期補充療法群の 32 例が 2015 年 1 月 9 日カットオフ時に継続投与期間を完了していた。6 例（全例が定期補充療法群）は本中間解析のためのデータカットオフ日前に試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回 2 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例及び治験実施計画書の不遵守 1 例であった。2015 年 1 月 9 日カットオフ時に出血時補充療法群の 9 例及び定期補充療法群の 69 例は試験継続中であった。

継続投与期間パート A に、11 例の日本人が組入れられ、全例が ITT に含まれた。そのうち 1 例は出血時補充療法群に、10 例は定期補充療法群に組入れられた。5／11 例（出血時補充療法群 1 例、定期補充療法群 4 例）は 2015 年 1 月 9 日カットオフ時に継続投与期間を完了し、6 例（いずれも定期補充療法群）は試験継続中であった。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.1 を参照のこと。

2.5.4.2.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

参照項目：2.7.3.3.1.3、2.7.3.3.1.4、2.7.3.3.1.5、2.7.3.3.1.6、2.7.3.3.1.7

試験 13024 の ITT において、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、以下に示すように、重症血友病 A 患者の典型的なものであった。

人口統計学的特性

試験 13024 主試験パート A の全体集団では、治験実施計画書の規定どおり、全例 12 歳以上の治療歴のある男性であった。86／132 例（65.2%）は白人で、32／132 例（24.2%）はアジア人であった。12／132 例（9.1%）は、12～18 歳未満であった。年齢の中央値は、出血時補充療法群で 48 歳（範囲：22～61 歳）、定期補充療法群で 33 歳（12～62 歳）であった。体重、身長及び BMI の中央値は、2 群間で同様であった（出血時補充療法群：69.8kg、171.8cm、24.6kg/m^2、

定期補充療法群：75.0kg、175.2cm、24.0kg/m^2）。人口統計学的特性は、定期補充療法の各投与頻度群間で臨床的意味のある差は見られなかった。

主試験パート A に、11 例の日本人が組入れられた。出血時補充療法群の 1 例の年齢は ■ 歳、定期補充療法群（10 例）の年齢の中央値は 39.5 歳（24～58 歳）であった。体重、身長及び BMI は、出血時補充療法群の 1 例では ■kg、■■cm、■.■kg/m^2、定期補充療法群では中央値で 62.6kg、169.2cm、21.6kg/m^2 であった。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.3 を参照のこと。

疾患特性

試験 13024 主試験パート A の全体集団において、組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、出血時補充療法群で 22 回、定期補充療法群で 7 回であった。これは、前治療としての FⅧ治療が出血時補充療法群では全 20 例で出血時補充療法であったのに対し、定期補充療法群の 89／112 例（79.5%）は本試験の前に定期補充療法を経験していたことによると思われる。日本人集団では、出血時補充療法群 1 例の組入れ前 12 ヵ月間の出血回数は 64 回であった。定期補充療法群の組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、9.5 回であった。

組入れ前 12 ヵ月間の出血回数を除き、定期補充療法の各投与頻度群間で、臨床的に意味のある差は見られなかった。全体集団において、週 2 回投与（failed）群の組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は 15.0 回／年となり、5 日ごと投与群（4.5 回／年）及び 7 日ごと投与群（3.0 回／年）よりも高かった。日本人集団では、組入れ前 12 ヵ月間の推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与群で 17.0 回／年、5 日ごと投与群で 13.0 回／年、7 日ごと投与群で 6.0 回／年であった。この差は、出血回数が無作為割付けの基準（2 回未満）を満たさないため、導入期間終了時に 5 日ごと投与群又は 7 日ごと投与群への無作為割付けから出血リスクの高い被験者を除外した結果生じたものと考えられた。主試験の最初の 10 週間において、2 回以上の筋肉内又は関節内出血が認められた被験者は出血リスクが高いため、無作為割付けせず週 2 回投与を継続した。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.4 を参照のこと。

病歴及び外科治療歴

試験 13024 主試験パート A の全体集団で、最も多く報告された（いずれかの群で 30%以上）病歴は、血友病性関節症〔出血時補充療法群：6／20 例（30.0%）、定期補充療法群：59／112 例（52.7%）〕、慢性 C 型肝炎〔6／20 例（30.0%）、41／112 例（36.6%）〕、C 型肝炎〔9／20 例（45.0%）、30／112 例（26.8%）〕及び高血圧〔6／20 例（30.0%）、19／112 例（17.0%）〕であった。日本人集団において、最も多く報告された（いずれの群でも 30%以上）病歴は、血友病性関節症〔出血時補充療法群：1／1 例（100.0%）、定期補充療法群：9／10 例（90.0%）〕、C 型肝炎〔1／1 例（100.0%）、8／10 例（80.0%）〕、B 型肝炎〔1／1 例（100.0%）、4／10 例（40.0%）〕、齲歯〔1／1 例（100.0%）、3／10 例（30.0%）〕、季節性アレルギー〔1／1 例（100.0%）、3／10 例（30.0%）〕及び高血圧〔1／1 例（100.0%）、3／10 例（30.0%）〕であった。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.5 を参照のこと。

FⅧ製剤による治療歴

試験 13024 及び試験 15912 のいずれにおいても、治験実施計画書の選択基準どおり、全例が前治療として FⅧ製剤（抗血友病因子）の投与を受けていた。FⅧ製剤による前治療は、試験 13024

主試験の出血時補充療法群においては全 20 例で間欠的（出血時補充療法）であったが、定期補充療法群の 89／112 例（79.5%）の被験者は、本試験の前に定期補充療法を受けていた。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.6 を参照のこと。

併用薬

試験 13024 において、大多数の被験者は少なくとも 1 つ以上の併用薬を使用していた。

試験 13024 主試験で 10／132 例（7.6%）、継続投与期間で 14／121 例（11.6%）において、FⅧ製剤（抗血友病因子）の併用が報告された（5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/4、2/3）。これらの症例では、周術期（パート B を除く）の補充療法、本剤の中断期間又は本剤が利用できない緊急時に市販の FⅧ製剤で出血治療をした場合などが含まれている。

試験 13024 主試験の日本人集団でも、ほとんどの被験者（出血時補充療法：100%、定期補充療法：90%）が少なくとも 1 つ以上の併用薬を使用していた。主試験で ＦⅠ製剤（フィブリノーゲン）、FⅧ製剤（抗血友病因子）又は ＦⅩⅢ製剤（フィブリン安定化因子）の併用が各 1／11 例（9.1%）に、継続投与期間で FⅧ製剤（抗血友病因子）の併用が 4／11 例（36.4%）に報告された（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/4、2.2/3）。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.1.7 を参照のこと。

結論として、いずれの試験においても、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、血友病患者で見られる典型的なものであった。

主試験に参加した被験者のほとんどが継続投与期間に移行したため、主試験と継続投与期間で人口統計学的特性に差はなかった。

全体として、本試験の被験者集団は、本試験の対象である重症血友病 A 患者の集団を反映したものであった。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 推定年間出血率及びレスポンダーの割合

参照項目：2.7.3.3.2.1、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1
5.3.5.2.4 PH-38453_add2、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 13024 の主試験パート A（出血時補充療法又は定期補充療法）において、有効性解析対象集団として EPD 又は CRF に投与及び出血に関するデータが記載されている ITT を用いた。

試験 13024 主試験では、定期補充療法の被験者において第 0 週～第 10 週までと第 10 週～第 36 週の期間は別々に評価した。第 0 週～第 10 週までを導入期間とし、頻度の低い投与法に適さない出血リスクが高い被験者を事前に選択するため、全被験者は本剤を 25IU/kg の用量で週 2 回投与された。導入期間の出血リスクに基づき、第 10 週～第 36 週において、被験者は週 2 回投与又はより投与頻度が低い投与群に無作為割付けされた。被験者が許容範囲を超えた出血数により無作為割付け後に投与頻度を変更（頻度を増加）した場合、変更後の期間は投与群ごとの推定年

間出血率の計算に含めなかった（rescue bleed[b)]を除く）。推定年間出血率は割付けられた投与頻度群で投与された時間に基づいて計算された。更に、無作為割付けされた投与群にとどまった被験者について、部分集団解析を実施した（rescue bleed を除く投与完了例）。継続投与期間中に他の投与頻度群に変更した被験者については、投与頻度変更群として解析した。

試験 13024 主試験の全体集団では、出血時補充療法群に比べ、顕著な推定年間出血率の低下が定期補充療法群で見られた（表 2.5.4-2）。第 10 週以降の 26 週間（有効性主要評価期間）では、各投与頻度群を合わせた定期補充療法群全体で、推定年間出血率の中央値は 2.1 回／年であった。いずれの投与頻度群においても同様の推定年間出血率であった。定期補充療法群のうち 42 例（38.2%）は、26 週間出血しなかった。出血時補充療法群では、推定年間出血率は 23.4 回／年であった。試験 13024 の日本人集団では、第 10 週以降の 26 週間の推定年間出血率の中央値は 5.2 回／年であった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与（forced）群で 0.0 回／年、5 日ごと投与群で 6.0 回／年、7 日ごと投与群で 6.3 回／年であった。出血時補充療法群では、主試験での推定年間出血率は 37.3 回／年、継続投与期間では 36.2 回／年であった。

投与初期と比べ、選択した投与頻度群の安定期と考えられる定期補充療法の最後の 90 日間では、いずれの投与頻度群においても、推定年間出血率の改善及び良好な出血コントロールを示した（表 2.5.4-2）。定期補充療法群全体の推定年間出血率の中央値は 0.0 回／年であった。ただし、最後の 90 日間で投与頻度を変更した数例は本解析から除外している。

全体集団において、低い推定年間出血率は、継続投与期間中も維持された。継続投与期間に組入れられた定期補充療法群の 107 例では、推定年間出血率は 1.2 回／年であった。定期補充療法群の 107 例のうち、ほとんどの被験者が主試験と同じ頻度で投与を継続した。継続投与開始時に週 2 回投与群であった被験者のうち、投与頻度を変更した被験者はいなかった。5 日ごと投与群の 4 例及び 7 日ごと投与群の 7 例（週 2 回投与群への移行が 3 例、5 日ごと投与群への移行が 4 例）は投与頻度を増加させた[c)]。5 日ごと投与群の 5 例は、投与頻度を減らして 7 日ごと投与群に変更した。定期補充療法の 3 つの投与頻度群では、推定年間出血率は同様であった。

継続投与期間の日本人集団では、定期補充療法群の全体で推定年間出血率は 1.6 回／年であった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与群で 3.2 回／年、5 日ごと投与群で 0.0 回／年、7 日ごと投与群で 0.0 回／年、投与頻度変更群で 13.6 回／年であった。

7 日ごとの投与は少ない投与回数で良好な出血抑制効果を示す最もベネフィットが大きいレジメンのため、更なる解析を行った（2.7.3.4.1.1）。10 週間の導入期間後に、関節内又は筋肉内での出血回数が 2 回未満であったため、投与頻度が低い群（5 日ごと又は 7 日ごと投与）への無作為割付けが可能と判断された被験者は、97／110 例（88.2%）であった。

試験 13024 主試験の全体集団では、11／110 例（10.0%）は無作為割付け例数が上限に達したために無作為割付けされず、週 2 回投与（forced）群として投与量を増加させて週 2 回投与を継続した。7 日ごと投与群 11／43 例（25.6%）は出血を繰り返したため、投与頻度を増加させた。7 日ごと投与群に割付けられた残りの 32 例（74.4%）は 26 週間にわたって 7 日ごとの投与を継続し（投与完了例）、第 10 週～第 36 週の推定年間出血率が 1.0 回／年という出血抑制効果を示した。日本人集団では、定期補充療法（週 2 回投与）による 10 週間の導入期間後に投与頻度が

b）rescue bleed とは、投与頻度増加後に起こる出血を指す。

c）SID [redacted] は 7 日ごと投与から週 2 回投与に変更後、さらに週 2 回投与から 7 日ごと投与に変更した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/28）。

低い群への無作為割付けが可能と判断された被験者は、10／10 例（100.0%）であった。7 日ごと投与群に割付けられた 1／5 例（20.0%）は、第 10 週～第 36 週の投与期間後に生じた出血により、投与頻度が高い定期補充療法（5 日ごと投与）に変更した。残りの 4 例は 7 日ごと投与を継続した（投与完了例）。投与完了例における推定年間出血率の中央値は 3.2 回／年であった。

試験 13024 の全体集団において、主試験で 7 日ごと投与を受けた被験者のほとんどが、継続投与期間でも安定した推定年間出血率で 7 日ごと投与を継続した。継続投与期間で 7 日ごと投与を受けた 29 例の推定年間出血率の中央値は 0.5 回／年であった。日本人集団では、3 例が 7 日ごと投与を継続した。継続投与期間で 7 日ごと投与を受けた日本人 3 例における推定年間出血率の中央値は 0.0 回／年であった。

負の二項回帰モデルを用いた事後解析において、出血時補充療法群（第 0 週～第 36 週）と各定期補充療法群（第 10 週～第 36 週）間の推定年間出血率を比較した。本モデル解析により、推定年間出血率は出血時補充療法群と比較して、定期補充療法群で有意に低下することが示された。負の二項回帰モデルにより、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群（投与完了群）の推定年間出血率を週 2 回投与（forced）群と比較した。本剤の週 2 回投与（25IU/kg）による定期補充療法で良好な出血コントロールが可能であり投与を完了した被験者集団では、投与間隔を 5 日ごと（45～60IU/kg）又は 7 日ごと（60IU/kg）に延長した場合でも、推定年間出血率は同様に良好であった。

出血時補充療法群の被験者は、治験開始前の出血時補充療法において許容可能な程度の出血率であったため、定期補充療法を選択せずに出血時補充療法にとどまった。出血時補充療法群の推定年間出血率は、推定年間出血率の中央値が 60 回／年であった試験 14319 と比較して低かった[19)]。

試験 13024 の推定年間出血率の詳細については、2.7.3.2.1.1 を参照のこと。

表 2.5.4-2 推定年間出血率（試験 13024、主試験及び継続投与期間、ITT）

		Prophylaxis groups After Week 10 - 36 [a]				
Main study	On-demand Week 0 - 36	2x/week failed [b]	2x/week forced [b]	Every 5 days	Every 7 days	Total, prophylaxis [c]
Overall						
N	20	13	11	43	43	110 [d]
Median	23.42	4.11	1.93	1.93	3.85	2.09
(Q1;Q3)	(17.84; 37.25)	(2.01; 10.56)	(0.00; 5.24)	(0.00; 4.23)	(0.00; 6.47)	(0.00; 6.05)
Patients with 0 bleeds	0 (0.0%)	2 (15.4%)	5 (45.5%)	19 (44.2%)	16 (37.2%)	42 (38.2%)
Japanese						
N	1	0	1	4	5	10
Median	37.27	-	0.00	6.01	6.33	5.16
(Q1;Q3)	(37.27; 37.27)	-	(0.00; 0.00)	(3.04; 9.23)	(0.00; 8.35)	(0.00; 8.35)
Patients with 0 bleeds	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Last 90 days on treatment		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Switched within the last 90 days	Total, prophylaxis [c]
Overall						
N		27	46	31 [f]	4	108
Median		0.00	0.00	0.00	12.18	0.00
(Q1;Q3)		(0.00; 8.12)	(0.00; 4.06)	(0.00; 4.06)	(6.09; 24.35)	(0.00; 4.06)
Japanese						
N		0	5	4	0	9
Median		-	4.06	2.03	-	4.06
(Q1;Q3)		-	(0.00; 4.06)	(0.00; 8.12)	-	(0.00; 4.06)
Interim Extension Study	On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [e]	Total, prophylaxis [c]
Overall						
N	14	24	37	29	17	107
Median	32.96	2.21	1.17	0.54	3.94	1.17
(Q1;Q3)	(22.55; 35.64)	(0.39; 4.32)	(0.00; 5.59)	(0.00; 1.04)	(1.19; 6.36)	(0.00; 4.33)
Patients with 0 bleeds	0 (0.0%)	6 (25.0%)	12 (32.4%)	14 (48.3%)	1 (5.9%)	33 (30.8%)
Japanese						
N	1	1	5	3	1	10
Median	36.19	3.21	0.00	0.00	13.59	1.61
(Q1;Q3)	(36.19; 36.19)	(3.21; 3.21)	(0.00; 4.57)	(0.00; 13.04)	(13.59; 13.59)	(0.00; 6.02)
Patients with 0 bleed	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)

(Q1; Q3) = interquartile range

Note: The ABR refers to 'total bleeds' = number of spontaneous bleeds + number of trauma bleeds.
ABR of last 90 days on treatment during main study was evaluated in completers.

a: Excluding rescue bleeds. A "rescue bleed" was a bleed that occurred after the regimen was increased. The period after regimen change was excluded.

b: '2x/week, failed' denotes patients with ≥ 2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10 according to the protocol. '2x/week, forced' denotes patients with < 2 spontaneous bleeds in Weeks 0 to 10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.

c: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.

d: Two patients dropped out prior to Week 10.

e: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once during the extension.

f: 32 patients remained in the 7-day treatment arm but 1 patient (Subject [redacted] from the every 7-day arm) dropped out after 224 days in Part A and was therefore excluded from the last 90-day assessment

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3, 14.2.1/5, 14.2.1/10, 14.2.1/11, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/3, 14.2.1/5, 14.2.1/10, 14.2.1/11, 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/17, 2/18, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/3, 2/7, 3/3, 3/7

試験 15912 では、主試験において少なくとも 50ED を超えた 53 例（投与完了例）が、12 歳未満の治療歴のある被験者における有効性評価の対象となった（6 歳未満群：25 例、6～12 歳未満群：28 例）。更に、投与初期に比べ選択した投与法が安定した時期である最後の 90 日間での、推定年間出血率及び本剤投与量を検討した。投与初期の用量が最後の 90 日間の用量よりも低い被験者が数例あった。投与頻度を変更した被験者の結果は、投与頻度変更群として集計した。

推定年間出血率の中央値を表 2.5.4-3 に示す。12 歳未満の治療歴のある被験者の投与頻度別の結果の解釈には、いくつかの投与頻度群で被験者数が少なかったため注意が必要である。6 歳未満群では、被験者数は投与頻度群間で同様であったが、6～12 歳未満群では投与頻度群間で被験者数が大きく異なっていた。

投与頻度及び投与量の変更後、主試験の最後 90 日間の推定年間出血率の中央値は、いずれの年齢群においても全体で 0.0 回／年に減少した（表 2.5.4-3）。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群で改善が見られたが、7 日ごと投与群では推定年間出血率がわずかに上昇した。7 日ごと投与群の被験者数は少なかったことが影響していると考えられた。

負の二項回帰モデルを用いた事後解析では、6 歳未満群と 6～12 歳未満群で、週 2 回投与群と他の定期補充療法群間で推定年間出血率を比較したところ、いずれの年齢群においても投与群間で推定年間出血率に有意な差は認められなかった。

試験 15912 の推定年間出血率の詳細については、2.7.3.6.2.2.1 を参照のこと。

表 2.5.4-3　推定年間出血率（試験 15912、主試験、投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total, prophylaxis [b]
Total population: 0 to <12 years of age					
N	15	22	7	9	53
Median	**1.86**	**3.03**	**1.63**	**6.09**	**2.87**
(Q1;Q3)	(0.00;5.62)	(1.40;5.64)	(1.06;4.84)	(2.47;10.62)	(1.10;6.09)
Age group: < 6 years of age					
N	5	8	6	6	25
Median	**1.86**	**3.00**	**1.37**	**5.65**	**2.47**
(Q1;Q3)	(1.71;2.01)	(1.32;4.89)	(1.06;4.84)	(2.47;7.10)	(1.24;5.22)
Age group: 6 to < 12 years of age					
N	10	14	1	3	28
Median	**0.99**	**3.03**	**2.19**	**10.62**	**2.92**
(Q1;Q3)	(0.00;5.62)	(1.42;6.11)	(2.19;2.19)	(1.39;11.01)	(0.00;6.66)
Total population: 0 to <12 years of age based on last 90 days on treatment					
N	17	27	7	2	53
Median	**0.00**	**0.00**	**4.06**	**6.09**	**0.00**
(Q1;Q3)	(0.00;4.06)	(0.00;4.06)	(0.00;8.12)	(0.00;12.18)	(0.00;4.06)
Age group: < 6 years of age based on last 90 days on treatment					
N	6	13	6	0	25
Median	**2.03**	**0.00**	**4.06**	**N/A**	**0.00**
(Q1;Q3)	(0.00;4.06)	(0.00;4.06)	(0.00;8.12)	N/A	(0.00;4.06)
Age group: 6 to < 12 years of age based on last 90 days on treatment					
N	11	14	1	2	28
Median	**0.00**	**2.03**	**4.06**	**6.09**	**0.00**
(Q1;Q3)	(0.00;4.06)	(0.00;4.06)	(4.06;4.06)	(0.00;12.18)	(0.00;4.06)

N/A = Not applicable, (Q1; Q3) = interquartile range

a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once during the Study 15912 Main study or the last 90 days of this study.

b: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Number of total bleeds is a combined number of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2, 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/6, 1/12

出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性

試験 13024 において、日本における試験の主要目的として、レスポンダーの割合を指標に、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性を検討した。レスポンダーとは、投与回数を増加させることなく、又は脱落することなく、推定年間出血率が 9 回未満であった被験者と定義した。なお、定期補充療法群として週 2 回（dropped）群の 2 例を含む 112 例について評価を行った。

全体集団において、レスポンダーの割合は、定期補充療法群（75.9%）の方が出血時補充療法群（5.0%）よりも有意に高かった（p≦0.0001）。したがって、出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性が示された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1.1/1）。

2.5.4.3.2 投与状況（曝露日数、FⅧ使用量）

2.5.4.3.2.1 曝露日数

参照項目：2.7.3.3.2.2.1、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1

試験 13024 主試験の全体集団では、定期補充療法群の 89 例（週 2 回投与群 24 例、5 日ごと投与群 42 例、7 日ごと投与群 23 例）で 50ED 以上の投与が行われた。試験期間の中央値は、定期補充療法群の全体で 255.0 日であった。曝露日数の中央値は 59.0 日であった（表 2.5.4-4）。日本人集団では、定期補充療法群の 8 例（週 2 回投与群 1 例、5 日ごと投与群 4 例、7 日ごと投与群 3 例）で 50ED 以上の投与が行われた。試験期間の中央値は、定期補充療法群の全体で 247.6 日であった。曝露日数の中央値は 59.5 日であった。

試験 13024 継続投与期間の全体集団では、試験期間の中央値は、定期補充療法群の全体で 469 日であった。曝露日数の中央値は 96.0 日であった（表 2.5.4-4）。日本人集団では、試験期間の中央値は、定期補充療法群の全体で 139.4 日であった。曝露日数の中央値は 29.0 日であった。

曝露日数の中央値は、定期補充療法群と比べて出血時補充療法群の方が概して少なく、週 2 回投与から 7 日ごと投与へと投与頻度が低くなると、曝露日数は少なくなった。

表 2.5.4-4 試験期間及び曝露日数（試験 13024、主試験及び継続投与期間、ITT）

Overall	On-demand (N = 20)	2x/week (N = 26)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total, prophylaxis (N = 112) [a]
Time in Part A (days), main study					
Median	253.0	258.0	253.0	255.0	255.0
(Q1;Q3)	(251.5; 259.0)	(249.1; 263.0)	(246.9; 259.0)	(248.0; 261.9)	(248.0; 259.9)
Exposure days, main study					
Median	29.0	77.0	60.0	50.0	59.0
(Q1;Q3)	(16.5; 43.5)	(74.0; 80.0)	(58.0; 62.0)	(48.0; 57.0)	(51.0; 71.0)

Japanese	On-demand (N = 1)	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total, prophylaxis (N = 10)
Time in Part A (days), main study					
Median	245.0	245.0	249.1	248.0	247.6
(Q1;Q3)	(245.0; 245.0)	(245.0; 245.0)	(245.7; 255.5)	(247.2; 253.9)	(246.1; 253.9)
Exposure days, main study					
Median	65.0	80.0	61.5	55.0	59.5
(Q1;Q3)	(65.5; 65.5)	(80.0; 80.0)	(59.0; 64.0)	(48.0; 59.0)	(55.0; 62.0)

Overall	On-demand (N = 14)	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 37)	Every 7 days (N = 29)	Variable frequency (N = 17)	Total, prophylaxis (N = 107) [a]
Time in Part A (days), interim extension						
Median	443.1	447.1	479.8	468.1	500.3	469.0
(Q1;Q3)	(420.1; 463.1)	(403.8; 470.7)	(457.2; 533.9)	(395.8; 493.9)	(451.9; 542.9)	(412.9; 524.4)
Exposure days, interim extension						
Median	41.0	130.5	102.0	68.0	83.0	96.0
(Q1;Q3)	(31.0; 60.0)	(112.0; 144.5)	(91.0; 123.0)	(56.0; 72.0)	(71.0; 118.0)	(67.0; 124.0)

Japanese	On-demand (N = 1)	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 3)	Variable frequency (N = 1)	Total, prophylaxis (N = 10)
Time in Part A (days), interim extension						
Median	433.9	455.0	160.0	111.0	215.0	139.4
(Q1;Q3)	(433.9; 433.9)	(455.0; 455.0)	(118.9; 182.0)	(110.0; 112.0)	(215.0; 215.0)	(112.0; 215.0)
Exposure days, interim extension						
Median	112.0	136.0	33.0	16.0	71.0	29.0
(Q1;Q3)	(112.0; 112.0)	(136.0; 136.0)	(25.0; 42.0)	(16.0; 20.0)	(71.0; 71.0)	(20.0; 71.0)

a: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Sources: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/28, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/28, 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/10, 2/11, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/12, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/4, 3/4

試験 15912 については、2.7.3.6.2.2.2.1 を参照のこと。

2.5.4.3.2.2 本剤使用量

参照項目：2.7.3.3.2.2.2、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J

試験 13024 主試験の全体集団では、第 10 週～第 36 週の定期補充療法において、被験者ごとの投与回数の中央値は定期補充療法群全体で 36 回であった。主試験における投与 1 回あたりの投与量の中央値は定期補充療法群全体で 46.9IU/kg/回、年間投与量の中央値は定期補充療法群全体で 3,328.4IU/kg/年であった。

試験 13024 主試験の日本人集団では、第 10 週～第 36 週の定期補充療法において、被験者ごとの投与回数の中央値は定期補充療法群全体で 30.5 回、継続投与期間では、28 回であった。主試験における投与 1 回あたりの投与量の中央値は定期補充療法群全体で 56.5IU/kg/回、年間投与量の中央値は定期補充療法群全体で 3,354.7IU/kg/年、継続投与期間ではそれぞれ 49.5IU/kg/回、3,344.9IU/kg/年であった。

試験 13024 主試験の全体集団で、第 0 週～第 36 週における出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 19 回、定期補充療法群で 4 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 31.1IU/kg/回、定期補充療法群で 32.0IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は、出血時補充療法群で 1,055.0IU/kg/年、定期補充療法群で 190.1IU/kg/年であった。出血 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 34.88IU/kg/出血、定期補充療法群で 35.90IU/kg/出血であった。

試験 13024 主試験の日本人集団で、第 0 週～第 36 週における出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 70 回、定期補充療法群で 5.5 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 32.2IU/kg/回、定期補充療法群で 32.0IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は、出血時補充療法群で 3362.4IU/kg/年、定期補充療法群で 252.3IU/kg/年であった。出血 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 75.00IU/kg/出血、定期補充療法群で 30.17IU/kg/出血であった。

試験 13024 継続投与期間の全体集団では、被験者ごとの投与回数の中央値は 91 回であった。継続投与期間における投与 1 回あたりの投与量の中央値は定期補充療法群全体で 47.7IU/kg/回、年間投与量の中央値は定期補充療法群全体で 3,281.8IU/kg/年であった。

試験 13024 継続投与期間の全体集団で、出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 40 回、定期補充療法群で 5 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 30.9IU/kg/回、定期補充療法群で 38.6IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は、出血時補充療法群で 1191.2IU/kg/年、定期補充療法群で 172.0IU/kg/年であった。出血 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 37.04IU/kg/出血、定期補充療法群で 42.66IU/kg/出血であった。

試験 13024 継続投与期間の日本人集団で、出血治療のための被験者あたりの投与回数の中央値は出血時補充療法群で 117 回、定期補充療法群で 4 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 30.6IU/kg/回、定期補充療法群で 30.2IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は、出血時補充療法群で 3018.3IU/kg/年、定期補充療法群で 479.8IU/kg/年であった。出血 1 回あたりの投与量の中央値は、出血時補充療法群で 75.00IU/kg/出血、定期補充療法群で 32.73IU/kg/出血であった。

試験 13024 の定期補充療法の投与頻度群別の本剤使用量については、2.7.3.3.2.2.2 を参照のこと。年間投与量はいずれの投与頻度群でも同様であった（表 2.5.4-5）。投与頻度の低下は、年間使用量の増加には結びつかなかった。

表 2.5.4-5 第 10 週～第 36 週における定期補充療法群における被験者あたりの本剤投与量 – rescue 後の期間を除く（試験 13024、主試験、ITT）

Overall	2x/week, failed (N = 13)	2x/week, forced (N = 11)	Twice a week (N = 24)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total (N = 110)
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Median (Q1; Q3)	4421.4 (3974.1; 4613.7)	3314.4 (3229.2; 3354.0)	3946.4 (3324.6; 4470.4)	3482.9 (3325.9; 3917.1)	3338.7 (3159.8; 3559.0)	3421.0 (3283.2; 3919.5)
Japanese	2x/week, failed (N = 0)	2x/week, forced (N = 1)	Twice a week (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total (N = 10)
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Median (Q1; Q3)	N/A N/A	3919.5 (3919.5; 3919.5)	3919.5 (3919.5; 3919.5)	3673.3 (3458.5; 4229.4)	3811.1 (3147.0; 4169.4)	3829.8 (3418.7; 4169.4)

Note: Treatment administration includes all infusions for prophylaxis and infusions for bleeds in the prophylaxis arms.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Table 14.2.1/17, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/17

試験 15912 主試験については、2.7.3.6.2.2.2.2 を参照のこと。

2.5.4.3.3 服薬状況

参照項目：2.7.3.3.2.3

服薬率は、投与回数（各被験者の実際の注入回数を予想注入回数で割ったもの）及び総消費量（各被験者の平均注入用量を平均処方用量で割ったもの）を用いて後ろ向きに算出した。手術に関連した投与は考慮しなかった。

試験 13024 において、予定されていた投与回数と実際の投与回数はいずれの投与頻度群においても非常に近似していた。その結果、定期補充療法における服薬率はいずれの投与頻度群においても約 100%であった。平均処方量と実際の投与量に基づく服薬率についても、約 100%であった。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.2.3 を参照のこと。

2.5.4.3.4 出血の特徴

2.5.4.3.4.1 出血の種類

参照項目：2.7.3.3.2.4.1、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J
5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add2、5.3.5.2.4 PH-38453_J

試験 13024 主試験における出血の種類別（自然出血、外傷性出血及び関節内出血）推定年間出血率を表 2.5.4-6 に示す。

試験 13024 主試験の全体集団では、自然出血及び外傷性出血に関しては、推定年間出血率の中央値は 7 日ごと投与群の自然出血の 1.9 回／年を除き、すべての投与頻度群で 0.0 回／年であった。関節内出血の推定年間出血率は、10 週間の導入期間は 0.0 回／年、その後の 26 週間の治療

期間ではすべての投与頻度群で約 2 回／年であった（週 2 回投与群：2.1 回／年、5 日ごと投与群：1.9 回／年、7 日ごと投与群：1.9 回／年）。

日本人集団では、自然出血及び外傷性出血の推定年間出血率の中央値は、10 週間の導入期間は 0.0 回／年であった。その後の 26 週間の治療期間では、自然出血の推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与群で 0.0 回／年、5 日ごと投与群で 5.1 回／年、7 日ごと投与群で 6.3 回／年であった。外傷性出血の推定年間出血率は、5 日ごと投与群の 1.0 回／年を除き、すべての投与頻度群で 0.0 回／年であった。関節内出血の推定年間出血率は、10 週間の導入期間は 0.0 回／年、その後の 26 週間の治療期間では、週 2 回投与群で 0.0 回／年、5 日ごと投与群で 3.0 回／年、7 日ごと投与群で 6.3 回／年であった。

試験 13024 継続投与期間の全体集団において、推定年間出血率の中央値は、投与頻度変更群で最も高くなった。投与頻度変更群では、元々割付けられた投与頻度が被験者に適合しなかったため、出血予防により投与頻度を高くすることが求められた。継続投与期間中に投与頻度を変更しなかった被験者（90／107 例）において、関節内出血については、主試験と比較して継続投与期間でいずれの投与頻度群においても推定年間出血率の低下が見られた。継続投与期間における関節内出血の推定年間出血率は、週 2 回投与群で 0.9 回／年、5 日ごと投与群で 1.1 回／年、7 日ごと投与群で 0.0 回／年であった。

試験 13024 継続投与期間の日本人集団においても、推定年間出血率の中央値は、投与頻度変更群で最も高くなった。関節内出血に関しては、主試験と比較して継続投与期間でいずれの投与頻度群においても推定年間出血率の低下が見られた。継続投与期間における関節内出血の推定年間出血率は、週 2 回投与群、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群でいずれも 0.0 回／年であった（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6 定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（試験 13024、主試験及び継続投与期間、ITT）

Main study					
	Week 0-10	Week 10 - 36 [a]			
Overall	Total [b] (N = 112)	Twice a week (N = 24)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total, prophylaxis [c] (N= 110)
Annualized number of spontaneous bleeds					
Median	0.00	0.00	0.00	1.93	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 4.81)	(0.00; 4.06)	(0.00; 3.99)	(0.00; 6.33)	(0.00; 4.17)
Annualized number of trauma bleeds					
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 0.00)	(0.00; 3.05)	(0.00; 2.09)	(0.00; 0.00)	(0.00; 1.98)
Annualized number of joint bleeds					
Median	0.00	2.05	1.86	1.92	1.93
(Q1; Q3)	(0.00; 4.86)	(0.00; 6.02)	(0.00; 3.99)	(0.00; 6.26)	(0.00; 5.24)
Japanese	Total (N = 10)	Twice a week (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total, prophylaxis (N = 10) [c]
Annualized number of spontaneous bleeds					
Median	0.00	0.00	5.13	6.26	5.13
(Q1; Q3)	(0.00; 5.00)	(0.00; 0.00)	(2.00; 7.14)	(0.00; 6.33)	(0.00; 6.33)
Annualized number of trauma bleeds					
Median	0.00	0.00	1.04	0.00	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 3.13)	(0.00; 0.00)	(0.00; 2.09)
Annualized number of joint bleeds					
Median	0.00	0.00	3.00	6.26	3.00
(Q1; Q3)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.00; 7.21)	(0.00; 6.33)	(0.00; 6.33)
Interim extension					
Overall	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 37)	Every 7 days (N = 29)	Variable frequency (N = 17) [d]	Total, prophylaxis (N = 107) [c]
Annualized number of spontaneous bleeds					
Median	1.09	0.71	0.00	2.27	0.62
(Q1; Q3)	(0.00; 2.93)	(0.00; 4.02)	(0.00; 0.62)	(0.73; 4.11)	(0.00; 3.17)
Annualized number of trauma bleeds					
Median	0.00	0.00	0.00	0.67	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 3.07)	(0.00; 1.11)	(0.00; 0.52)	(0.00; 1.27)	(0.00; 1.11)
Annualized number of joint bleeds					
Median	0.85	1.11	0.00	3.25	0.80
(Q1; Q3)	(0.00; 2.32)	(0.00; 4.44)	(0.00; 0.88)	(0.78; 4.79)	(0.00; 3.37)
Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 3)	Variable frequency (N = 1) [d]	Total, prophylaxis (N = 10) [c]
Annualized number of spontaneous bleeds					
Median	3.21	0.00	0.00	11.89	1.61
(Q1; Q3)	(3.21; 3.21)	(0.00; 4.01)	(0.00; 13.04)	(11.89; 11.89)	(0.00; 4.57)
Annualized number of trauma bleeds					
Median	0.00	0.00	0.00	1.70	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(0.00; 0.00)	(1.70; 1.70)	(0.00; 0.00)
Annualized number of joint bleeds					
Median	0.00	0.00	0.00	10.19	0.00
(Q1; Q3)	(0.00; 0.00)	(0.00; 4.01)	(0.00; 13.04)	(10.19; 10.19)	(0.00; 4.57)

a: Excluding rescue bleeds. A “rescue bleed” was a bleed that occurred after the regimen was increased. The period after regimen change was excluded.
b: Two patients dropped out prior to Week 10.
c: ‘Total prophylaxis’ refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of ’Twice a week’, ’Every 5 days’ and ’Every 7 days’.
d: ’Variable frequency’ indicates patients who changed the treatment regimen at least once during extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/3, 3/3, 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/1

試験 15912 については、2.7.3.6.2.2.4.1 を参照のこと。

2.5.4.3.4.2 出血の部位別及び重症度別の要約

参照項目：2.7.3.3.2.4.2

試験 13024 主試験及び継続投与期間における、出血部位及び重症度を定期補充療法の投与頻度別に検討した。試験 13024 主試験の全体集団及び日本人集団において、投与頻度にかかわらず、生じた出血のほとんど〔全体集団：152／206 件（73.8％）、日本人集団：15／21 件（71.4％）〕は関節内出血であり、本試験の被験者集団で通常よく見られるものであった。出血の重症度は、全体集団及び日本人集団のいずれの投与群においても軽度又は中程度が大多数で、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。重度の出血は少なく、すべての投与群で同様の発現割合であった〔10／206 件（4.9％）、1／21 件（4.8％）〕。試験 13024 継続投与期間の全体集団及び日本人集団においても同様の結果が得られたが、全体集団においては重度の出血が、主試験よりもやや増加した〔42／428 件（9.8％）、1／21 件（4.8％）〕。詳細については、2.7.3.3.2.4.2 を参照のこと。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.2.4.2 を参照のこと。

2.5.4.3.5 出血の治療

2.5.4.3.5.1 出血治療に要した本剤投与回数

参照項目：2.7.3.3.2.5.1、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.2 PH-37583_J 5.3.5.2.4 PH-38453_add2、5.3.5.2.4 PH-38453_J、5.3.5.2.5 PH-38440

試験 13024 主試験及び継続投与期間における出血治療の要約を、表 2.5.4-7 に示す。

出血あたりの投与回数は、出血治療に関する過去の経験に基づいて被験者ごとに決定した。治験実施計画書に記載された投与量及び反復投与のタイミングに関するガイドラインを参考に、実際の投与量及び投与頻度は、被験者の止血効果に基づいて決定された。注目すべき点は、本剤投与 1 回又は 2 回で止血が可能であった出血の割合であった。

主試験及び継続投与期間の全体集団のいずれにおいても、90％超の出血は本剤 1 回又は 2 回で止血され、80％超の出血は本剤 1 回の投与で止血された。出血時補充療法群と定期補充療法群の間で差はなかった。主試験及び継続投与期間中、それぞれ 569／702 件（81.1％）及び 782／942 件（83.0％）の出血は本剤 1 回の投与で止血された。初回の追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれにおいても 1 日であった。

主試験及び継続投与期間の日本人集団においても、本剤 1 回又は 2 回で止血された出血は、それぞれ 68.0%及び 56.3%であった。出血時補充療法群では 3 回以上の投与が必要であった出血が 13／25 件（52.0%）となったが、1 例のみの結果であるため解釈が難しい。定期補充療法群では、全体集団と同様の結果であった。日本人集団においても、初回の追加投与までの期間の中央値は、主試験及び継続投与期間のいずれも 1 日であった。

表 2.5.4-7 出血治療の要約（試験 13024、主試験及び継続投与期間、ITT）

Main study	Overall			Japanese		
	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	Total (N = 132)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	Total (N = 11)
Number of infusions to control a bleed [a]						
number of bleeds	386	316	702	25	25	50
Median	1.0	1.0	1.0	3.0	1.0	2.0
(Q1; Q3)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 4.0)	(1.0; 2.0)	(1.0; 3.0)
Number of bleeds per treatment frequency category						
number of bleeds	386	316	702	25	25	50
	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)
1 infusion	307	262	569	7	17	24
	(79.5%)	(82.9%)	(81.1%)	(28.0%)	(68.0%)	(48.0%)
1 or 2 infusions	352	284	636	12	22	34
	(91.2%)	(89.9%)	(90.6%)	(48.0%)	(88.0%)	(68.0%)
≥ 3 infusions	34	32	66	13	3	16
	(8.8%)	(10.1%)	(9.4%)	(52.0%)	(12.0%)	(32.0%)
Time to first follow-up infusion [days]						
number of bleeds	79	54	133	18	8	26
Median	1.01	0.98	1.00	1.00	1.07	1.01
(Q1; Q3)	(0.66; 1.31)	(0.72; 1.18)	(0.69; 1.23)	(0.97; 1.07)	(1.00; 1.78)	(0.99; 1.08)
Interim extension study	Overall			Japanese		
	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)	Total (N = 121)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	Total (N = 11)
Number of infusions to control a bleed [a]						
number of bleeds	514	428	942	43	21	64
Median	1.0	1.0	1.0	3.0	1.0	2.0
(Q1; Q3)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(1.0; 1.0)	(2.0; 3.0)	(1.0; 2.0)	(1.0; 3.0)
Number of bleeds per treatment frequency category						
number of bleeds	514	428	942	43	21	64
	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	(100.0%)
1 infusion	424	358	782	10	14	24
	(82.5%)	(83.6%)	(83.0%)	(23.3%)	(66.7%)	(37.5%)
1 or 2 infusions	475	394	869	19	17	36
	(92.4%)	(92.1%)	(92.3%)	(44.2%)	(81.0%)	(56.3%)
≥ 3 infusions	39	34	73	24	4	28
	(7.6%)	(7.9%)	(7.7%)	(55.8%)	(19.0%)	(43.8%)
Time to first follow-up infusion [days]						
number of bleeds	90	70	160	33	7	40
Median	1.06	0.98	1.01	1.06	0.85	1.06
(Q1; Q3)	(0.97; 1.40)	(0.73; 1.24)	(0.90; 1.37)	(1.00; 1.38)	(0.68; 1.00)	(0.97; 1.27)

a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11, 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/13, 2/14, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/11, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/7, 3/7

試験 15912 における出血治療の要約を、表 2.5.4-8 に示す。詳細については、2.7.3.6.2.2.5.1 を参照のこと。

表 2.5.4-8 年齢群別の出血治療の要約（試験 15912、主試験、投与完了例）

	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Number of infusions to control the bleed [a]			
number of bleeds	67	68	135
Median	1.0	1.0	1.0
(Q1-Q3)	(1.0 - 1.0)	(1.0 - 1.0)	(1.0 - 1.0)
Number of bleeds per treatment frequency category			
number of bleeds	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
1 infusion	56 (83.6%)	58 (85.3%)	114 (84.4%)
1 or 2 infusions	61 (91.0%)	63 (92.6%)	124 (91.9%)
≥ 3 infusions	6 (9.0%)	5 (7.4%)	11 (8.1%)
Time to first follow-up infusion [days]			
number of bleeds	11	10	21
Median	1.02	1.15	1.09
(Q1-Q3)	(0.97 - 2.00)	(1.01 - 2.01)	(0.98 - 2.00)

a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/6

2.5.4.3.5.2 出血時の治療効果に関する被験者の評価

参照項目：2.7.3.3.2.5.2、5.3.5.2.2 PH-37583_add1
5.3.5.2.4 PH-38453_add2、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 13024 の主試験及び継続投与期間における出血時の治療に対する被験者の評価を表 2.5.4-9 に示す。出血ごとに適切に止血できたかの評価を、4 段階評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」〕で被験者が EPD に記録した。

試験 13024 主試験の全体集団において、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 508／693 件（73.3%）、出血時補充療法群で 252／383 件（65.8%）、定期補充療法群で 256／310 件（82.6%）であった。「中等度（moderate）」であった出血の割合は、全治療群で 162／693 件（23.4%）、出血時補充療法群で 115／383 件（30.0%）、定期補充療法群で 47／310 件（15.2%）、「不十分（poor）」であった出血の割合は、全治療群で 23／693 件（3.3%）、出血時補充療法群で 16／383 件（4.2%）、定期補充療法群で 7／310 件（2.3%）であった。日本人集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 19／50 件（38.0%）、出血時補充療法群で 1／25 件（4.0%）、定期補充療法群で 18／25 件（72.0%）であった。「中等度（moderate）」であった出血の割合は、全治療群で 28／50 件（56.0%）、出血時補充療法群で 24／25 件（96.0%）、定期補充療法群で 4／25 件（16.0%）、「不十分（poor）」であった出血の割合は、全治療群で 3／50 件（6.0%）、出血時補充療法群で 0／25 件（0.0%）、定期補充療法群で 3／25 件（12.0%）であった。

試験 13024 主試験の全体集団において、定期補充療法の投与頻度群間で出血時の治療に対する被験者の評価に、臨床的に意味のある差は認められなかった。定期補充療法群の大多数の出血は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった〔週 2 回投与群：80／111 件

（72.1%）、5 日ごと投与群：72／83 件（86.7%）、7 日ごと投与群：104／116 件（89.7%）〕（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/12）。日本人集団では、止血評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血は、週 2 回投与群で 0／1 件（0.0%）、5 日ごと投与群で 9／13 件（69.2%）、7 日ごと投与群で 9／11 件（81.8%）であった（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 2/13）。

試験 13024 継続投与期間の全体集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は主試験よりもわずかに上昇し、全治療群で 728／937 件（77.7%）、出血時補充療法群で 362／514 件（70.4%）、定期補充療法群で 366／423 件（86.5%）であった。日本人集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、全治療群で 18／64 件（28.1%）、出血時補充療法群で 1／43 件（2.3%）、定期補充療法群で 17／21（81.0%）であった。

試験 13024 継続投与期間の全体集団で、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血は、週 2 回投与群で 69／91 件（75.8%）、5 日ごと投与群で 164／189 件（86.8%）、7 日ごと投与群で 36／38 件（94.7%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/8）。日本人集団では、出血時の治療に対する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血は、週 2 回投与群で 3／4 件（75.0%）、5 日ごと投与群で 4／5 件（80.0%）、7 日ごと投与群で 2／4 件（50.0%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 3/8）。詳細については、2.7.3.3.2.5.2 を参照のこと。

表 2.5.4-9 出血時の治療に対する被験者の評価（試験 13024、主試験及び継続投与期間、ITT）

Main study

	Overall			Japanese		
	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	Total (N = 132)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	Total (N = 11)
Number of bleeds	386	316	702	25	25	50
missing assessment	3	6	9	0	0	0
Number of bleeds with assessment [a]	383 (100.0%)	310 (100.0%)	693 (100.0%)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
Excellent or good	**252 (65.8%)**	**256 (82.6%)**	**508 (73.3%)**	**1 (4.0%)**	**18 (72.0%)**	**19 (38.0%)**
Moderate	115 (30.0%)	47 (15.2%)	162 (23.4%)	24 (96.0%)	4 (16.0%)	28 (56.0%)
Poor	16 (4.2%)	7 (2.3%)	23 (3.3%)	0 (0.0%)	3 (12.0%)	3 (6.0%)

Interim extension

	Overall			Japanese		
	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)	Total (N = 121)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	Total (N = 11)
Number of bleeds	514	428	942	43	21	64
missing assessment	0	5	5	0	0	0
Number of bleeds with assessment [a]	514 (100.0%)	423 (100.0%)	937 (100.0%)	43 (100.0%)	21 (100.0%)	64 (100.0%)
Excellent or good	**362 (70.4%)**	**366 (86.5%)**	**728 (77.7%)**	**1 (2.3%)**	**17 (81.0%)**	**18 (28.1%)**
Moderate	137 (26.7%)	53 (12.5%)	190 (20.3%)	42 (97.7%)	3 (14.3%)	45 (70.3%)
Poor	15 (2.9%)	4 (0.9%)	19 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (1.6%)

a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/11, 2/12, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/8, 3/8

12 歳以上を対象とした試験 13024 の結果と同様に、6 歳未満群及び 6～12 歳未満群のいずれにおいても、80%以上の出血は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された（表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10 出血時の治療に対する被験者／介護者の評価（試験 15912、主試験、投与完了例）

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N = 28)	Total (N = 53)
Number of bleeds [a]	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
Excellent or good	**60 (89.6%)**	**57 (83.8%)**	**117 (86.7%)**
Moderate	6 (9.0%)	9 (13.2%)	15 (11.1%)
Poor	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)

a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/24

2.5.4.3.6　生体内回収率

参照項目：2.7.3.3.2.6、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.5 PH-38440

試験 13024 主試験及び試験 15912 主試験における治療開始時及び終了時における凝固一段法及び合成基質法で測定した FⅧの生体内回収率の要約統計量を表 2.5.4-11 に示す。

試験 13024 主試験の全体集団では、FⅧの生体内回収率の中央値は合成基質法で測定した場合では 2.6kg/dL（範囲:1.3～4.5kg/dL）、凝固一段法では 2.8kg/dL（1.2～4.9kg/dL)であった。測定法にかかわらず、ベースラインから治療終了時まで生体内回収率のわずかな増加傾向が見られた。5kg/dL を超える異常高値を除いた追加解析では、生体内回収率の中央値に差は見られなかった。試験 13024 主試験の日本人集団では、FⅧの生体内回収率の中央値は合成基質法で測定した場合では 2.8kg/dL（範囲:2.3～3.2kg/dL）、凝固一段法では 2.6kg/dL（1.6～3.9kg/dL)であった。日本人集団では、5kg/dL を超える異常高値を示した被験者はいなかった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/31）。詳細については、2.7.3.3.2.6 を参照のこと。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.2.6 を参照のこと。

表 2.5.4-11 FⅧ生体内回収率（kg/dL）の要約統計量

試験 13024 主試験パート A（ITT）			
Overall	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	Total (N = 132)
Chromogenic assay			
Median	2.601	2.623 [a]	2.623 [a]
(Q1; Q3)	(2.285; 3.081)	(2.336; 3.007)	(2.333; 3.018)
One-stage assay			
Median	2.803	2.830	2.830
(Q1; Q3)	(2.493; 3.444)	(2.404; 3.516)	(2.427;3.516)
Japanese	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	Total (N = 111)
Chromogenic assay			
Median	2.962	2.767	2.806
(Q1; Q3)	(2.962; 2.962)	(2.651; 2.947)	(2.651; 2.962)
One-stage assay			
Median	2.453	2.733	2.644
(Q1; Q3)	(2.453; 2.453)	(2.565; 2.982)	(2.514; 2.982)
試験 15912 主試験（投与完了例）			
	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Chromogenic assay			
Median	1.971	2.125	2.054
(Q1; Q3)	(1.640; 2.276)	(1.794; 2.453)	(1.731; 2.294)

a: missing for one patient
Note: If a FⅧ concentration value is below the lower limit of quantification (LLOQ), a data point with the value of one-half the LLOQ is used for calculation.
Overall FⅧ recovery values are calculated across all visits for each patient first, and then across all patients, using valid FⅧ pre- and post- infusion levels.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/36, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/31, 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/25

2.5.4.3.7 手術時の止血管理

参照項目：2.7.3.3.2.7

試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）において、合計 17 例で 20 件の大手術が本剤による止血管理のもとで施行された。試験 15912 で、大手術を受けた被験者はいなかった。

術中及び術後の止血効果を、表 2.5.4-12 に示す 4 段階基準を用いて評価した。大手術のうち 14 件は整形外科手術であった。

表 2.5.4-12 手術時有効性評価の基準 - 非血友病患者との比較

投与	評価	定義
術中	非常に良好（Excellent）	予想以下の失血量
	良好（Good）	予想どおりの失血量
	中程度（Moderate）	予想以上の失血量
	不十分（Poor）	コントロール不能な出血
術後	非常に良好（Excellent）	他の FVⅢ製剤と同等又はそれ以上に良好
	良好（Good）	他の FVⅢ製剤と概ね同等
	中程度（Moderate）	このタイプの手技に対して最適ではないが、投与頻度を変更する必要がない
	不十分（Poor）	止血効果が不十分なため破綻出血が認められ、治療頻度を変更する必要がある

試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）における大手術の一覧は、2.7.3.3.2.7.1.2 を参照のこと。失血量は想定される範囲内で、4 例 5 件の大手術で輸血が行われた。大手術を受けたいずれの被験者も、手術中の本剤による止血管理は「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。術後の止血管理については、16／20 件（80.0%）の大手術で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価されたが、3／20 件（15.0%）の大手術については「中等度（moderate）」と評価され、1／20 件（5.0%）は不明であった。1 手術あたりの投与量の中央値は 218.8IU/kg/手術、投与 1 回あたりの投与量の中央値は 35.1IU/kg/回であった。

試験 13024 パート A（主試験及び継続投与期間）において、合計 19 例の被験者に 34 件の小手術が実施された。半数以上の小手術は、抜歯又は歯科治療であった。輸血を要した被験者はいなかった。術中の止血評価は、評価不明の 1 例を除き、すべての症例で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

詳細については、2.7.3.3.2.7 を参照のこと。

2.5.4.3.8 患者アウトカム

参照項目：2.7.3.3.2.8

試験 13024 の主試験において、患者報告アウトカム（PRO）として、QOL 及び健康状態、仕事や学校での生産性、疼痛、治療の満足度について、すべての患者に対して質問票による調査を行い、データを回収した。

- 簡易疼痛調査－縮小版（BPI-SF）
- 健康効用指標マーク 2（HUI2）
- 作業生産性及び活動障害指数の質問票（WPAI-CIQ）
- 血友病特有の QOL に関する質問票（Haemo-QoL-A）
- 12～17 歳の小児及び青年期用の血友病特有の QOL に対する質問票（Haemo-QoL）

PRO データの目的は、血友病治療における本剤の影響及び有効性についての被験者の見方及び意見を収集することであった。

血友病特有の QOL に関する質問票（成人用 Haemo-Qol-A 及び小児用 Haemo-QoL）に基づく PRO を以下に要約する。この質問票は、血友病患者にとって最も関連性の高い PRO スコアと考えられ、被験者の血友病特有の QOL に対する本剤及び治療法の影響を把握するために用いた。成人用 Haemo-QoL-A 及び小児用 Haemo-QoL スコアは、0～100 のスケールに基づき、成人用の Haemo-QoL-A ではより高いスコアはより良い QOL を反映し、小児用の Haemo-QoL では低い QOL を反映する。本試験結果は、ほとんどすべての異なる分野（身体機能、役割機能、出血の結果、心配ごと及び治療懸念）で、ベースラインからの変化量が一貫して正の値になる傾向を示したが、これらの正の変化量は、臨床的に意義のある最少変化量（MCID）を満たさなかった。ほとんどの被験者は試験前に定期補充療法を受けていたため、この結果は想定される範囲の結果であったが、定期補充療法群は変化のなかった出血時補充療法群と比較して改善傾向を示した。

前治療として出血時治療の経験があり、試験中は定期補充療法のいずれかの投与頻度群で治療を受けた被験者の部分集団では、7 日ごと投与群において最も高い改善（ベースラインからの差 13.76 ポイント）が見られた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/111）。試験 13024 主試験の 12 歳までの被験者が回答した小児用 Haemo-QoL の解析では、36 週の投与期間の終了に至るまで総変化スコアに実質的な変化は認められなかった。

詳細については、2.7.3.3.2.8 を参照のこと。

2.5.4.3.9 部分集団解析

参照項目：2.7.3.3.3

試験 13024 及び試験 15912 において、主要評価項目である推定年間出血率について、標的関節の有無、年齢（グループ 1：18 歳未満、18 歳以上、グループ 2：18 歳未満、18～34 歳、35 歳以上）、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人）、地域（北米、ヨーロッパ、イスラエル、アジア、南米）、FⅧ前治療のタイプ（出血時補充療法、定期補充療法）による部分集団解析を定期補充療法群で実施した。試験 13204 については、BMI（25kg/m^2 未満、25～30kg/m^2 未満、30kg/m^2 以上）についても部分集団解析を行った。

試験 13024 では、結果に影響を与えると思われる要因は、標的関節の存在、35 歳以上及びアジア人であった。標的関節が、定期補充療法を標準治療として受けていない高齢被験者（アジア人）ではよく見られたことから、これらの三要因はおそらく重複していると考えられた。各投与頻度群の部分集団では被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。詳細については、2.7.3.3.3 を参照のこと。

試験 15912 については、2.7.3.6.2.3 を参照のこと。

2.5.4.4 推奨用法・用量

止血するための補充療法の投与量及び投与時間は、患者の状態（体重、止血機能の障害の重症度、出血部位及び程度と重症度、必要とされる FⅧレベル）に従って個々に決定されなければならない。

出血時の治療

本剤の必要とされる投与量は、FⅧ製剤を体重 1kg あたり 1IU 投与すると血漿中 FⅧ活性が約 2IU/dL 上昇するという経験的な知見に基づいて、以下の式を用いて算出される。

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

出血の重症度に基づく投与量の算出に関する追加指針を表 2.5.4-13 に示す。止血するために必要な投与量は、出血の種類及び重症度に依存する。

表 2.5.4-13　出血時補充療法及び成人における出血のコントロールのための指針

Degree of hemorrhage	FⅧ level required (% or IU/dL)	Frequency of doses (hours) / duration of therapy (days)
Minor (Early hemarthrosis, minor muscle or oral bleeds)	20 – 40	Repeat every 24 to 48 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
Moderate (More extensive hemarthrosis, muscle bleeding or hematoma)	30 – 60	Repeat infusion every 24 to 48 hours for 3 to 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Major (intracranial, intra-abdominal or intrathoracic hemorrhages, gastrointestinal bleeding, central nervous system bleeding, bleeding in the retropharyngeal or retroperitoneal spaces, or iliopsoas sheath, life or limb threatening hemorrhage)	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until bleeding is resolved.

<u>周術期の止血管理</u>

手術中（周術期の管理）の投与量に関するガイドラインを表 2.5.4-14 に示す。目標範囲又はそれ以上の FⅧ活性を維持することについて考慮すべきである。

表 2.5.4-14　周術期の止血管理に関する指針（手術中）

Type of surgery	FⅧ level required (% or IU/dL)	Frequency of doses (hours) / duration of therapy (days)
Minor surgery (such as tooth extraction)	30 – 60 (pre- and post-operative)	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major surgery (such as orthopedic joint surgeries, eg, arthroplasties, joint replacements and synovectomies)	80 – 100 (pre- and post-operative)	Repeat infusion every 12 to 24 hours until adequate wound healing is complete, then continue therapy for at least another 7 days to maintain FⅧ activity of 30–60% (IU/dL).

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

成人（12 歳以上の小児を含む）における定期補充療法

適切な定期補充療法の投与頻度の決定は、個々の被験者特性及び治療成績を考慮した臨床的判断により導き出される。

試験 13024 において、週 1 回投与群への無作為割付けに適合しない出血傾向が高い被験者を同定するために、導入期間は低用量による週 2 回投与を行った。導入期間中、自然出血が 1 回以下という事前に規定した成功基準は、97／110 例（88.2%）の被験者で達成されたが、13 例は達成できなかった。この未達成の 13 例は、出血高リスクとして分類された。5 日ごと投与群は、推定年間出血率が 1.9 回／年の週 2 回投与（forced）群と同様の出血抑制効果を示し、全例が当該投与群に留まった。7 日ごと投与群では、無作為割付けされた 43 例中 32 例が当該投与群に留まり、5 日ごと投与群と同様の推定年間出血率を示した。

本剤の有効性の結果に従って、定期補充療法では、45～60IU/kg の用量で 5 日ごと投与が推奨される。ただし、被験者の臨床症状に基づき、用法・用量は 30～40IU/kg の週 2 回投与又は 60IU/kg の 7 日ごと投与も可能である。

出血傾向が高い被験者は週 2 回投与で開始し、適切な止血効果が見られれば投与間隔を増加させてもよい。過体重の患者における不必要な高用量投与を防止するために、最大用量は体重 100kg に相当する 6,000IU までとした。

推奨用法・用量に関する詳細は、2.7.3.4 を参照のこと。

2.5.4.5　継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフ）

参照項目：2.7.3.2.1.4、2.7.3.2.2.3

進行中である試験 13024 継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフの中間解析）の有効性成績については、2.7.3.2.1.4 及び 2.7.3.2.2.3 を参照のこと。推定年間出血率についての中間解析の結果を、補助的なデータとして示している。

試験 13024 パート A 主試験及び試験 15912 主試験若しくはパート 2 を完了したすべての被験者は、少なくとも追加で 50ED（主試験又はパート 2 との合計が最小で 100ED）になるまで、又は本剤が市販されるまで継続投与期間に任意で参加できるものとした。投与頻度は、任意の継続投与期間に登録された後に調整可能であった。

試験 13024 継続投与期間の定期補充療法群全体で、推定年間出血率は 1.5 回／年であった。いずれの投与頻度群においても、推定年間出血率は同様であり大きな差は認められなかった。

試験 15912 継続投与期間の有効性成績については、2.7.3.2.2.3 を参照のこと。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価計画

参照項目：2.7.4.1.1

本剤の臨床的安全性は、以下の 3 試験及びその併合解析に基づいて評価した。

・12 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした試験 13024
（主試験及び継続投与期間、2.5.1.4.2）

・12 歳未満の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした試験 15912
（主試験及びパート 2、2.5.1.4.3）

・18 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象とした試験 13401（2.5.1.4.1）

試験 15912 で対象とした被験者集団は他の 2 試験と比較的異なっており、観察される安全性プロファイルも他の試験と異なる可能性があると考えられた。このことから、次の 2 種類の併合解析を実施した。

・12 歳以上の被験者を対象とした併合解析：試験 13024 の主試験及び継続投与期間（パート B は除く、2015 年 1 月 9 日データカットオフ）、並びに試験 13401 の併合解析

・12 歳未満の被験者を対象とした併合解析：試験 15912 の主試験及びパート 2 の併合解析

併合解析では、投与頻度、投与量、及び治療方法（出血時補充療法か定期補充療法）を問わずに結果を集計した。また、併合解析には、大手術時の止血管理を対象とした試験 13024 パート B の成績は含めなかった。併合解析についての詳細は 2.7.4.1.1.2.1 を参照のこと。

なお、安全性の評価に用いた 3 試験のうち、試験 13024 のみ日本人被験者を組入れた。日本人集団の結果は、12 歳以上の被験者を対象とした併合解析の結果の提示と併せて記載した。

安全性の評価項目

本剤の臨床的安全性の評価にあたって、有害事象、臨床検査値（抗薬物抗体検査や FⅧインヒビター等の免疫原性を含む）及びバイタルサインを検討した（2.7.4.1.1.2.2）。

また、本剤の安全性において注目すべき有害事象として、FⅧインヒビター、過敏症反応、有効性の欠如について検討した。過敏症反応及び有効性の欠如は、試験 15912 の 6 歳未満群において発現が認められたため、試験 15912 の治験実施計画書改訂 2 で注目すべき有害事象として設定し、有害事象として報告することを規定した〔従って、治験実施計画書改訂 2 以前に発現したこれらの事象は、必ずしも「過敏症」や「薬効欠如」といった ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の基本語（PT）で集計されていない〕。更に、本剤の特性及び投与経路を考慮し、重篤な出血、中心静脈アクセスデバイス（CVAD）関連イベント、心血管イベントについてもその他の重要な有害事象として詳細に検討した。

抗薬物抗体（ADA）は、BAY 94-9027 に対する抗体であり、BAY 94-9027 分子中の BDD-rFⅧ部分や PEG 基を認識し結合する。抗薬物抗体検査では、以下の抗体を測定した。

・抗 BAY94-9027 抗体（IgG 抗体に対して最も高感度な測定系で評価した）

・抗 PEG 抗体（IgG 抗体に対して最も高感度な測定系で評価した）

・抗 PEG IgM 抗体（IgM 抗体に対して高感度な測定系で評価した）

・抗 BAY 94-9027 中和抗体（ベセスダ法の Nijmegen 変法で評価した）

なお、現在進行中の試験 13024 及び試験 15912 の継続投与期間について、2017 年 2 月 15 日カットオフデータに基づく安全性情報も本申請に含めた（5.3.5.3.5 GCTD2.7.4.7C）。

2.5.5.2　患者集団及び全般的な曝露状況

2.5.5.2.1　安全性解析対象集団

参照項目：2.7.4.1.1.2.1、2.7.4.1.2.1

併合解析における安全性解析対象集団（SAF）は、個々の試験と同様に定義した。すなわち、試験に組入れられ、本剤の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者（出血時補充療法及び定期補充療法を含む）を SAF に含めることとした。

12 歳以上の被験者を対象とした併合解析では、試験 13401 から 14 例、及び試験 13024 から 134 例で、合計 148 例を SAF に採用した。このうち 11 例は、試験 13024 に参加した日本人被験者であった。

12 歳未満の被験者を対象とした併合解析では、試験 15912 の主試験及びパート 2 から合計 73 例を SAF に採用した。このうち、6 歳未満の被験者は 44 例で、6 歳以上 12 歳未満の被験者は 29 例であった。

なお、本安全性の概括評価では、以降、試験 15912 の被験者のうち 6 歳未満の被験者集団を 6 歳未満群、6 歳以上 12 歳未満の被験者を 6～12 歳未満群、試験 13401 及び試験 13024 の被験者を 12 歳以上群と記載した。

2.5.5.2.2　全般的な曝露状況

参照項目：2.7.4.1.2

12 歳以上群

合計で 164 例が組入れられ、16 例がスクリーニング不適格となり、148 例が本剤の投与を受けた。試験を中止した被験者は概して少なかった（試験 13401 は 14 例中 0 例。試験 13024 は 134 例中、主試験で 8 例、継続投与期間で 6 例）。曝露日数の合計は 18,432 日で、中央値は 131 日（範囲：1～309 日）であった。試験参加期間の中央値は 713 日（0～952 日）であった。累積曝露日数が 100 日以上の被験者は 103 例で、50 日以上 100 日未満の被験者は 19 例であった。

このうち、日本人集団の曝露日数の合計は 1,250 日で、中央値は 95 日（範囲：63～216 日）であった。試験参加期間の中央値は 419 日（357～735 日）であった。累積曝露日数が 100 日以上の被験者は 5 例で、50 日以上 100 日未満の被験者は 6 例であった。

12 歳未満群

合計で 81 例が組入れられ、8 例がスクリーニングで不適格となり、73 例が本剤の投与を受けた。曝露日数の合計は 3,219 日で、中央値は 53 日（範囲：1～68 日）であった。試験参加期間の中央値は 237 日（15～448 日）であった。累積曝露日数が 50 日以上の被験者は 53 例であった。

2.5.5.2.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.5.5.2.3.1　人口統計学的特性

参照項目：2.7.4.1.3.1

12 歳以上群

治験実施計画書の規定どおり、全例が男性であった。年齢の中央値は 34.5 歳（範囲：12～62 歳）であった。148 例中、白人は 100 例（67.6%）で、アジア人は 33 例（22.3%）であった。地域別では、ヨーロッパからの参加者は 69 例（46.6%）、北米又は南米は 47 例（31.8%）であった。BMI の中央値は 24.2kg/m^2 であった。

日本人集団の年齢の中央値は 42 歳（範囲：24～58 歳）で、BMI の中央値は 22.0kg/m^2 であった。日本人集団は、12 歳以上群の全体集団と比べて年齢が高く、BMI は低かった。

12 歳未満群

治験実施計画書の規定どおり、全例が男性であった。年齢の中央値は 5 歳（範囲：2～11 歳）であり、6 歳未満の被験者は 73 例中 44 例（60.3%）で、6 歳以上 12 歳未満の被験者は 29 例（39.7%）であった。65 例（89.0%）が白人であった。BMI の中央値は 15.8kg/m^2 であり、小児被験者で想定される値であった。

2.5.5.2.3.2　ベースラインの疾患特性

参照項目：2.7.4.1.3.2、2.7.4.1.3.3

12 歳以上群

ベースラインで、148 例中 1 例（0.7%）に FⅧインヒビター発生の病歴が認められた〔治験責任（分担）医師の報告に基づく〕。重症血友病 A の家族歴は 64 例（43.2%）に、FⅧインヒビター発生の家族歴は 4 例（2.7%）に認められた。標的関節は 98 例（66.2%）に認められた。

少なくとも 1 件の病歴が 148 例中 147 例（99.3%）に認められた。最もよく見られた病歴は血友病に関連するものであり、関節障害（関節障害及び血友病性関節症を含む）が 94 例（63.5%）に、C 型肝炎（C 型肝炎、慢性 C 型肝炎、C 型肝炎ウイルス検査陽性及び C 型肝炎抗体陽性を含む）が 89 例（60.1%）に、高血圧が 27 例（18.2%）に、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染（HIV 感染及び HIV 検査陽性を含む）が 20 例（13.5%）に認められた。薬物過敏症（FⅧ製剤以外への薬物過敏症も含む）の病歴は 8 例（5.4%）に認められた。

日本人集団の 11 例中、いずれの被験者にも FⅧインヒビター発生の病歴及び家族歴は認められなかった。重症血友病 A の家族歴は 3 例（27.3%）に認められた。標的関節は 9 例（81.8%）に認められた。

日本人集団の 11 例すべてに少なくとも 1 件の病歴が認められた。日本人集団では、関節障害（関節障害及び血友病性関節症を含む）及び C 型肝炎（C 型肝炎、慢性 C 型肝炎、C 型肝炎ウイルス検査陽性及び C 型肝炎抗体陽性を含む）が 10 例（90.9%）に、高血圧が 4 例（36.4%）に、HIV 感染（HIV 感染及び HIV 検査陽性を含む）が 2 例（18.2%）に認められた。日本人集団の病歴には、12 歳以上群の全体集団と比べて臨床的に意味のある差は認められなかった。

12 歳未満群

ベースラインで、73 例中 1 例（1.4%）に FⅧインヒビター発生の病歴が認められた〔治験責任（分担）医師の報告に基づく〕。重症血友病 A の家族歴は 32 例（43.8%）に、FⅧインヒビター発生の家族歴は 5 例（6.8%）に認められた。標的関節は 11 例（15.1%）に認められた。

12 歳未満群の 73 例すべてに少なくとも 1 件の病歴が認められた。最もよく見られた病歴は中心静脈カテーテル留置で、12 例（16.4%、6 歳未満群 9 例、6～12 歳未満群 3 例）に認められた。12 歳未満群では、関節障害（関節障害及び血友病性関節症を含む）が 2 例（2.7%）に認められたものの、HIV 感染（HIV 感染及び HIV 検査陽性を含む）、C 型肝炎（C 型肝炎、慢性 C 型肝炎、C 型肝炎ウイルス検査陽性及び C 型肝炎抗体陽性を含む）又は高血圧の病歴は認められなかった。

両年齢群間における病歴の違いは、予想されるものであった。

2.5.5.2.3.3　前治療歴

参照項目：2.7.4.1.3.4、2.7.4.1.3.5

治験実施計画書の規定どおり、12 歳未満群及び 12 歳以上群のすべての被験者が FⅧ製剤による前治療を受けていた。12 歳以上群の 148 例中 96 例（64.9%）及び 12 歳未満群の 73 例中 68 例（93.2%）が、前治療として FⅧ製剤の定期補充療法を受けていた。FⅧ製剤以外で最もよく見られた前治療薬はパラセタモールであった。また、12 歳未満群のいずれの被験者にも、PEG 化薬剤の前治療歴は認められなかった。

なお、12 歳未満群では、試験開始前の抗 PEG 抗体の有無と、ワクチン接種の前治療歴との相関を検討した。しかし、両者の間に相関は見られず、また、ワクチン接種の前治療歴と注目すべき有害事象の間にも相関は見られなかった（2.7.4.1.3.5）。

日本人集団では、11 例中 8 例（72.7%）が前治療として FⅧ製剤の定期補充療法を受けていた。FⅧ製剤以外で最も使用された前治療薬は多価インフルエンザワクチンであった。

2.5.5.2.3.4　併用薬

参照項目：2.7.4.1.3.6

12 歳以上群の 148 例中 134 例（90.5%）及び 12 歳未満群の 73 例中 61 例（83.6%）が少なくとも 1 つの併用薬を投与されており、ほぼ半数の被験者がパラセタモールを併用していた。FⅧ製剤を併用した被験者は、12 歳以上群の 148 例中 19 例（12.8%）及び 12 歳未満群の 73 例中 6 例（8.2%）であった（2.5.4.2.3）。

日本人集団で最もよく見られた併用薬はロキソプロフェン（11 例中 4 例、36.4%）であり、FⅧ製剤を併用した被験者は 11 例中 5 例（45.5%）であった。

各試験で見られた併用薬は、対象とした被験者での使用が予想されるものであり、安全性について新たな懸念は認められなかった。また、12 歳以上群の全体集団と日本人集団の間に、臨床的に意味のある併用薬の使用状況の差は認められなかった。

2.5.5.3　有害事象

参照項目：2.7.4.1.1.2.2.1

有害事象は MedDRA に基づいて要約し、併合解析には MedDRA Ver. 19.0 を用いた。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、本剤の投与開始から最終投与後 7 日目までに発現又は悪化した有害事象と定義した。

有害事象は、重篤度（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、高度）、治験薬との因果関係（有、無）、試験手順との因果関係（有、無）別に要約した。出血事象は有効性評価項目として収集し、重篤と判定された場合のみ有害事象として収集した。

2.5.5.3.1　有害事象の要約

参照項目：2.7.4.2.1

有害事象の要約を表 2.5.5-1 に示す。

少なくとも 1 件の TEAE が、12 歳以上群の 148 例中 123 例（83.1%）、及び 12 歳未満群の 73 例中 61 例（83.6%）に認められた。治験薬と関連のある TEAE の発現割合は 12 歳以上群（15 例、10.1%）の方が、12 歳未満群（13 例、17.8%）よりも低かった。両年齢群のほとんどの被験者で、TEAE の重症度は軽度もしくは中等度であった。いずれの年齢群においても死亡は認められなかった。

12 歳以上群

12 歳以上群では、重篤な TEAE が 148 例中 33 例（22.3%）に発現した。このうち、治験薬と関連のある重篤な TEAE は 4 例（2.7%）に発現した。投与中止に至った TEAE は 4 例（2.7%）に発現し、このうち 3 例（2.0%）が重篤な TEAE による中止で、1 例（0.7%）は非重篤な TEAE による中止であった。

日本人集団では、11 例中 10 例（90.9%）に TEAE が発現した。治験薬と関連のある TEAE は 1 例（9.1%）に発現した。ほとんどの被験者における TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重篤な TEAE は 3 例（27.3%）に発現し、いずれも治験薬との関連はなしと判定された。投与中止に至った TEAE は認められなかった。12 歳以上群の全体集団と日本人集団の TEAE の発現状況に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

12 歳未満群

12 歳未満群では、重篤な TEAE が 13 例（17.8%）に発現し、このうち 10 例が 6 歳未満群で、3 例が 6～12 歳未満群であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 8 例（11.0%）に発現した。投与中止に至った TEAE は 11 例（15.1%）に発現し、このうち 10 例が 6 歳未満群で、1 例が 6～12 歳未満群であった。

表 2.5.5-1 有害事象の発現状況の要約（併合解析、12 歳未満群及び 12 歳以上群、SAF）

	Study13024 + 13401, combined	Study15912 Main study + Part2, combined		
Number of patients (%) with TEAE	≥ 12 years old N = 148 (100%)	0 to < 6 years old N = 44 (100%)	6 to < 12 years old N = 29 (100%)	Total < 12 years old N = 73 (100%)
Any TEAE	123 (83.1%)	40 (90.9%)	21 (72.4%)	61 (83.6%)
Any drug-related TEAE	15 (10.1%)	11 (25.0%)	2 (6.9%)	13 (17.8%)
Any TEAE related to procedures	8 (5.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Maximum intensity for any TEAE				
mild	51 (34.5%)	20 (45.5%)	13 (44.8%)	33 (45.2%)
moderate	48 (32.4%)	15 (34.1%)	6 (20.7%)	21 (28.8%)
severe	24 (16.2%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE				
mild	9 (6.1%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
moderate	3 (2.0%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)	6 (8.2%)
severe	3 (2.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
TEAE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	33 (22.3%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)	13 (17.8%)
Any drug-related SAE	4 (2.7%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Any SAE related to procedures	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Discontinuation due to AE/SAE	4 (2.7%)	10 (22.7%)	1 (3.4%)	11 (15.1%)
Discontinuation due to SAE	3 (2.0%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/3, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/3

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1

12 歳以上群

最も発現割合が高かった TEAE は、器官別大分類（SOC）では「感染症および寄生虫症」であり、148 例中 67 例（45.3%）に発現した。その他によく見られた（10%以上）SOC は、「筋骨格系および結合組織障害」（60 例、40.5%）、「胃腸障害」（46 例、31.1%）、「傷害、中毒および処置合併症」（36 例、24.3%）、「神経系障害」（32 例、21.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25 例、16.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（19 例、12.8%）、「皮膚および皮下組織障害」（18 例、12.2%）であった。5%以上の被験者に見られた PT は、鼻咽頭炎（33 例、22.3%）、関節痛、頭痛（各 21 例、14.2%）、背部痛（15 例、10.1%）、咳嗽（10 例、6.8%）、鼻出血、上気道感染（各 9 例、6.1%）、発熱、四肢痛、下痢、悪心、インフルエンザ（各 8 例、5.4%）であった。

日本人集団で最も発現割合が高かった TEAE は、SOC では「筋骨格系および結合組織障害」であり、11 例中 5 例（45.5%）に発現した。その他によく見られた（10%以上）SOC は、「胃腸障害」（4 例、36.4%）「感染症および寄生虫症」、「皮膚および皮下組織障害」（各 3 例、27.3%）、「肝胆道系障害」（2 例、18.2%）であった。2 例以上に見られた PT は出血性関節症（3 例、27.3%）のみであった。

12 歳未満群

最も発現割合が高かった TEAE は、SOC では「感染症および寄生虫症」であり、73 例中 32 例（43.8%）に発現した。その他によく見られた（10%以上）SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」（27 例、37.0%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（23 例、31.5%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（21 例、28.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（17 例、23.3%）、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」（各 16 例、21.9%）、「神経系障害」（12 例、16.4%）であった。5%以上の被験者に見られた PT は、発熱（12 例、16.4%）、挫傷（10 例、13.7%）、鼻出血（9 例、12.3%）、四肢痛、頭痛、上気道感染、咳嗽（各 8 例、11.0%）、鼻咽頭炎（7 例、9.6%）、下痢、口腔咽頭痛（各 6 例、8.2%）、嘔吐、胃腸炎、転倒、出血性関節炎、発疹（各 5 例、6.8%）、過敏症、ウイルス感染、皮下血腫、関節痛（各 4 例、5.5%）であった。

治験薬又は試験手順と関連のある TEAE

12 歳以上群

治験薬と関連のある TEAE は、148 例中 15 例（10.1%）に発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、関節痛及び頭痛が各 2 例（1.4%）に認められ、その他の事象はすべて 1 例（0.7%）のみの発現であった。

試験手順と関連のある TEAE は、148 例中 8 例（5.4%）に発現した。全事象が 1 例（0.7%）のみの発現であり、血管穿刺部位内出血、血管穿刺部位そう痒感、過量投与、処置による疼痛、筋骨格痛、筋肉痛、錯感覚、思考異常、骨盤内出血及びそう痒症が認められた。このうち、過量投与及び骨盤内出血は重篤な TEAE と判定された。なお、骨盤内出血の発現日は本剤の最終投与から 6 日後であった。

日本人集団で認められた治験薬と関連のある TEAE は、11 例中 1 例（9.1%）に発現した動悸のみであった。試験手順と関連のある TEAE は認められなかった。

12 歳未満群

治験薬と関連のある TEAE は、6 歳未満群の 44 例中 11 例（25.0%）及び 6～12 歳未満群の 29 例中 2 例（6.9%）に発現した。その内、過敏症及び薬物過敏症は両 PT を合計して 4 例（6 歳未満群 3 例、6～12 歳未満群 1 例）に認められた。また、薬効欠如及び薬物特異性抗体陽性は各 3 例（すべて 6 歳未満群）に、出血性関節症が 2 例（すべて 6 歳未満群）に認められ、その他の事象はすべて 1 例のみの発現であった（なお、臨床検査で抗薬物抗体が検出されても、薬物特異性抗体陽性が有害事象として報告されない場合もある）。

試験手順と関連のある TEAE は、12 歳未満群の 73 例中 4 例（5.5%）に発現した。全事象が 1 例（1.4%）のみの発現であり、浮腫、過敏症、皮膚損傷、味覚異常、皮膚出血及び静脈破裂が認められた。このうち過敏症は重篤な TEAE であり、試験手順及び治験薬と関連があると判定された。

以上のように、TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合は、いずれも 6 歳未満群が最も高く、年齢群により明瞭な差が認められた。6～12 歳未満群及び 12 歳以上群では、投与中止に至った TEAE の発現割合は予想の範囲内であった。

12 歳以上群の有害事象の発現プロファイルは、概ね、この集団の長期投与において予想されるものであり、また、他の FⅧ製剤（コバールトリイ）の長期試験における有害事象の発現プロ

ファイルとも同様であった。12 歳未満群では、過敏症反応の増加や有効性の欠如に関連する予期せぬ有害事象が認められ、これらはほとんどが 6 歳未満群における発現であった。また、過敏症反応や有効性の欠如による投与中止割合の高さは予期せぬものであり、被験者の年齢による本剤の有害事象の発現プロファイルの違いを示すものと考えられた。

12 歳以上群の全体集団と日本人集団の間に、臨床的に意味のある有害事象の発現プロファイルの差は認められなかった。

2.5.5.3.3　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.1　死亡

いずれの年齢群においても、死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.2）。

2.5.5.3.3.2　重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.3

試験 13024 及び試験 15912 では、FⅧインヒビターの発生（PT：抗第Ⅷ因子抗体陽性）は重篤な有害事象として報告することとしていた。また、FⅧインヒビターの発生は注目すべき有害事象として定義し、別途検討した（2.5.5.3.3.3.2.1）。

12 歳以上群

試験参加期間の中央値は 713 日であり（2.7.4.1.2.2）、その間に、重篤な TEAE が 148 例中 33 例（22.3%）に発現した。内訳は、血友病性関節症が 3 例（2.0%）に、出血性関節症及び医療機器関連感染が各 2 例（1.4%）に認められた他は、いずれの事象も 1 例（0.7%）のみの発現であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 4 例（2.7%）に発現し、内訳は薬物過敏症、過量投与、肝機能検査値上昇、背部痛が各 1 例（0.7%）であった。このうち、薬物過敏症、肝機能検査値上昇又は背部痛を発現した 3 例は、重篤な TEAE により試験を中止した。出血に関連する重篤な TEAE は 7 例に出現し、内訳は出血性関節症が 2 例（1.4%）の他、胃腸出血、口腔内出血、後腹膜血腫、骨盤内出血及び血腫が各 1 例（0.7%）であった。これらの出血に関連する事象は、有効性の欠如により発現した可能性を考慮し、別途詳細に検討した（2.5.5.3.3.3.3）。

日本人集団では、重篤な TEAE は、11 例中 3 例（27.3%）に発現した。黄斑線維症、胆管結石、出血性関節症が各 1 例（9.1%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。いずれの事象も、治験薬と関連はないと判定された。

なお、大手術時の止血管理を検討した試験 13024 のパート B（2.5.5.3.6）では、16 例中 3 例（18.8%）に重篤な TEAE が発現した。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 2 例に発現し、1 例では抗第Ⅷ因子抗体陽性及び血腫が、他の 1 例では抗第Ⅷ因子抗体陽性が認められた。FⅧインヒビター測定では、このうち 1 例では本剤投与前にも陽性の判定基準（≧0.6BU/mL）を下回る低力価の FⅧインヒビターが検出された。他の 1 例では力価が低いものの一過的な FⅧインヒビター陽性が認められ、後に陰性となった。

12 歳未満群

重篤な TEAE が 73 例中 13 例（17.8%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 8 例（11.0%）に発現し、そのうち 7 例は 6 歳未満群であった。過敏症及び薬物過敏症は両 PT を合計して 4 例（5.5%）に、薬物特異性抗体陽性は 3 例（4.1%）に、薬効欠如が 1 例（1.4%）に

認められ、そのすべてが治験薬と関連ありと判定された（2.5.5.3.2）。過敏症及び薬物特異性抗体陽性以外の重篤な TEAE は、いずれも 1 例（1.4%）のみに認められた。なお、6 歳未満群の 1 例（SID [redacted]）では、抗 FVⅢ因子抗体陽性が治験薬と関連のある有害事象として報告された。しかし、本被験者の抗薬物抗体検査では抗 PEG 抗体陽性が示されたものの、FVⅢインヒビターの発生は確認できなかった（2.7.4.3.2.2.2）。

6 歳未満群における治験薬と関連のある重篤な TEAE の発現割合は、44 例中 7 例（15.9%）と予想よりも高く、いずれも投与中止に至る TEAE であった。他の年齢群における治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、想定される範囲内であった。

2.5.5.3.3.3 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.3.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4.1

投与中止に至った TEAE の多くは、治験薬に関連のある過敏症反応又は有効性の欠如で、中止時期は治験薬投与開始後 1～8ED であった。投与中止に至った TEAE を発現した 15 例中 10 例は 6 歳未満群の被験者であった（2.5.5.3.1）。

12 歳以上群

試験 13024 の主試験及び継続投与期間において、投与中止に至った TEAE が 148 例中 4 例（2.7%）に発現した。内訳は、過敏症、薬物過敏症、肝機能検査値上昇が各 1 例（0.7%）で、他の 1 例では背部痛及び血小板減少症が認められた。また、併合解析に含まれていない、大手術時の止血管理を検討した試験 13024 の主試験のパート B では、1 例が重篤な TEAE（抗 FVⅢ抗体陽性及び血腫）により投与を中止した（2.5.5.3.3.2）。

日本人集団では、投与中止に至った TEAE は認められなかった。

12 歳未満群

投与中止に至った TEAE は、12 歳未満群の 73 例中 11 例（15.1%）に発現した。また、1 例（SID [redacted]）は、同意撤回により本剤の投与を中止したものの、その理由が有効性の欠如であったため、本項に記載した。これら 12 例中 11 例は 6 歳未満群の被験者であった。12 例中 4 例が過敏症反応（3 例は 6 歳未満群）、8 例が有効性の欠如（すべて 6 歳未満群）による投与中止であり、本剤の投与開始後に比較的短期間で投与中止となった。有効性の欠如及び過敏症反応は、注目すべき有害事象として検討した（2.5.5.3.3.3.2.2、2.5.5.3.3.3.2.3）。

本剤の投与を中止した全被験者において、試験開始前の FVⅢ製剤に切り替える際に問題は認められなかった。また、試験開始前に投与されていた FVⅢ製剤の生体内回収率の測定歴がある被験者では、有効性の欠如による本剤の投与中止後に、生体内回収率が正常な値になることが確認された。

2.5.5.3.3.3.2 注目すべき有害事象

投与中止に至った有害事象の他に、本剤の安全性において特に注目すべき有害事象として、次の事象を検討した。なお、過敏症反応及び有効性の欠如は、試験 15912 の治験実施計画書改訂 2 において注目すべき有害事象として設定した。従って、改訂 2 以前に発現したこれらの事象は、必ずしも過敏症、薬物過敏症、薬効欠如といった PT で集計されていない。

- FⅧインヒビター
- 過敏症反応
- 有効性の欠如

また、本剤の特性及び投与経路を考慮し、以下の事象についても詳細に検討した。

- 重篤な出血
- 中心静脈アクセスデバイス関連イベント（12 歳未満が対象）
- 心血管イベント

2.5.5.3.3.3.2.1 FⅧインヒビター

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.1

FⅧインヒビターの発生は、血友病 A の治療における重要な合併症である。FⅧインヒビターの発生は、臨床所見及び Nijmegen 変法による臨床検査により判断した。

12 歳以上群

試験 13401 並びに試験 13024 パート A では、FⅧインヒビターの測定において陽性の基準値（≧0.6BU/mL）を満たす被験者は認められなかった。試験 13024 パート B では、2 例に低力価（＜5BU/mL）の FⅧインヒビターが認められ、治験薬と関連のある重篤な TEAE（抗第Ⅷ因子抗体陽性）として報告された（2.5.5.3.3.2）。このうち 1 例では、その後の測定で FⅧインヒビターが確認されなかった（2.7.6.2.2.4.8.1.2）。

日本人集団では、FⅧインヒビターの測定において陽性と判定された被験者はおらず、FⅧインヒビター発生の有害事象報告もなかった。

12 歳未満群

試験 15912 主試験及びパート 2 では、FⅧインヒビターの測定において陽性の基準値（≧0.6BU/mL）を満たす被験者は認められなかったものの、陽性の基準値より低い値の FⅧインヒビターが 5 例で検出された。このうち 3 例では、本剤投与前にも陽性の判定基準より低い値の FⅧインヒビターが検出された。この 3 例では、抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定されたものの、抗 PEG 抗体は検出されなかった（2.7.4.2.1.4.2.1.2）。

試験 15912 の主試験では、6 歳未満群の 1 例に、抗第Ⅷ因子抗体陽性及び薬物過敏症が本剤投与 5ED 後に認められた。いずれも治験薬と関連のある重篤な TEAE と判定され、これらの事象により本剤の投与は中止された。しかし、この事象発現から 5 日後、3 週間後及び 9 週間後の測定では、いずれの時点でも FⅧインヒビターは陰性と判定され（＜0.2BU/mL）、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体は陽性と判定された（SID [redacted]、2.7.4.2.1.4.2.3.1）。

2.5.5.3.3.3.2.2 有効性の欠如

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.2

12 歳以上群

試験 13401 及び試験 13024 では有効性の欠如は報告はなかったものの、これらの試験では有効性の欠如を注目すべき有害事象として定義していなかった。そこで、有効性の欠如により出血が起きる可能性を考慮し、これらの試験で発現した重篤な出血を事後的に評価した。その結果、有効性の欠如に起因すると考えられる重篤な出血事象は認められなかった（2.5.5.3.3.3.3）。

12 歳未満群

試験 15912 では、有効性の欠如を治験実施計画書改訂 2 で注目すべき有害事象として定義し、有害事象として報告するものとした（2.7.4.1.1.2.2.1）。有効性の欠如が有害事象として報告された場合、MedDRA PT「薬効欠如」として集計された。なお、治験実施計画書改訂 2 以前に発現した有効性の欠如は、有効性の欠如（PT：薬効欠如）として報告されておらず、出血や抗薬物抗体に関連する有害事象として報告された。

有効性の欠如は、6 歳未満群の 8 例に認められ（有効性の欠如に起因すると考えられる出血が認められた被験者や、有害事象として報告されていない有効性の欠如の疑いのために同意を撤回した被験者を含む）、全例が試験を中止した。有効性の欠如の初期症状の多くは、本剤の投与後 4ED 以内に見られた本剤に反応しない内出血又は血腫であった。なお、有効性の欠如に起因すると考えられる、生命を脅かすような出血は報告されなかった。本剤投与後に血液検体が採取できた被験者では、FⅧ活性の極端な低下や、定量下限値を下回る FⅧ活性が確認された。なお、これらの被験者では FⅧインヒビターが陰性と判定されたことから、他の FⅧ製剤への切り替えにより治療を適切に管理できるものと考えられた（2.7.4.2.1.4.2.1.2）。

更に、過敏症により本剤投与を中止した被験者のうち 6 歳未満群の 3 例では、本剤投与後の生体内回収率や FⅧ活性の評価により、有効性の欠如が認められた。抗薬物抗体検査の結果、この 3 例では抗 PEG 抗体及び抗 BAY 94-9027 中和抗体が認められた。

以上、有効性の欠如は 6 歳以上の被験者には認められず、6 歳未満群にのみ認められた。有効性の欠如が認められた被験者では、概ね、抗 PEG 抗体（特に抗 PEG IgM 抗体）が本剤の初回投与から 4ED 以内に産生されており、これにより本剤投与後の生体内回収率や FⅧ活性が低下したものと考えられた。これらの被験者の臨床症状は、予期せぬ出血（主に内出血）や本剤に応答しない出血等であった。有効性の欠如が認められた 11 例のうち、10 例では抗 PEG IgM 抗体又は抗 BAY 94-9027 中和抗体が陽性と判定された。また、これらの被験者のうち一部ではベースラインで抗 PEG IgM 抗体が認められたものの、これにより有効性の欠如を予測することは困難であると考えられた（2.5.5.3.4.2.2）。

以上より、有効性の欠如は、本剤投与後 4ED 以内に産生される、本剤に対する中和活性を持つ抗 PEG IgM 抗体に関連するものと考えられた。有効性の欠如が認められた被験者が、本剤投与中止後に以前投与されていた他の FⅧ製剤に切り替えた際に、有効性への影響は認められなかった。また、切り替えに伴うその他の問題も認められなかった。

2.5.5.3.3.3.2.3 過敏症反応

参照項目：2.7.4.2.1.4.2.3

過敏症反応は、FVⅢ製剤において稀に発現し、アナフィラキシーを惹起する可能性があることが知られている[20]。そこで、本剤に対する過敏症反応を評価するために MedDRA PT「過敏症」や「薬物過敏症」として報告された有害事象を検討した。更に、網羅的な検索を目的として、以下に示す MedDRA 標準検索式（SMQ）及び複数の MedDRA PT によって、過敏症反応と関連する可能性がある有害事象を集計し評価した（2.7.4.2.1.4.2.3.2）。

- SMQ「アナフィラキシー反応」（SMQ 20000021, broad search）
- SMQ「血管浮腫」（SMQ 20000024, broad search）
- SMQ「過敏症」(SMQ 20000214)
- PT：頻脈、洞性頻脈、浮動性めまい、悪心、嘔吐、注入部位そう痒感、悪寒、頭痛

12 歳以上群

試験 13024 のパート A では、過敏症又は薬物過敏症が本剤の投与中止に至った重篤な TEAE として 148 例中 2 例（1.4%）に報告された。これらの事象は本剤の投与開始後早期（1ED 及び 4ED）に認められた。このうち 1 例では、本剤の初回投与前より抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定されており、過敏症反応に伴ってその抗体価が上昇した。なお、この 2 例以外では、1 例が非重篤の紅斑性皮疹により投与を中断したものの、投与再開後には有害事象は認められなかった。この被験者では、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体は検出されなかった（2.7.4.2.1.4.1、2.7.4.3.2.2.1）。

SMQ による集計では、過敏症反応に関連する可能性のある TEAE が 148 例中 52 例（35.1%）に発現した。3 例以上に発現した事象は、頭痛（21 例、14.2%）、咳嗽（10 例、6.8%）、悪心（8 例、5.4%）、嘔吐（5 例、3.4%）、結膜炎、浮動性めまい（各 3 例、2.0%）であった。ほとんどの事象は治験薬と関連なしと判定された。過敏症反応に関連する可能性のある TEAE の発現割合及び種類に、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

日本人集団では、過敏症反応は認められなかった。SMQ による集計では、過敏症に関連する可能性のある TEAE が 11 例中 3 例（27.3%）に発現した。内訳は、結膜炎、皮膚炎、手皮膚炎、悪心、発疹（各 1 例、9.1%）であり、いずれの事象も非重篤で、治験薬と関連なしと判定された。

12 歳未満群

本剤に対する過敏症は、主試験で 3 例及びパート 2 で 1 例に認められた。いずれも投与中止に至る重篤な TEAE で、治験薬と関連ありと判定された。4 例のうち 1 例は[redacted]歳であり、3 例は 6 歳未満群であった。[redacted]歳の 1 例で発現した過敏症は、抗 PEG 抗体の産生を伴わず、また本剤投与後の生体内回収率も正常であったことから、PEG との関連はないと考えられた。一方、6 歳未満群の 3 例は、いずれも抗 PEG IgM 抗体の産生が伴っており、更にそのうち過敏症反応の発現中に検体が採取された 2 例では、抗 PEG IgM 抗体の抗体価が上昇していた。従って、この 3 例の過敏症反応は、PEG に対する免疫反応が原因であると考えられた。また、この 3 例では本剤投与後に、抗 BAY 94-9027 中和抗体及び生体内回収率の低下が認められた。

SMQ による集計では、過敏症反応に関連する可能性がある TEAE が 73 例中 26 例（35.6%）に発現した。2 例以上に発現した事象は、頭痛、咳嗽（各 8 例、11.0%）、嘔吐、発疹（各 5 例、6.8%）、過敏症（4 例、5.5%）であった。

以上、いずれの年齢群でも、過敏症反応が認められた被験者のうち一部では、ベースラインにおいて抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本剤投与後に抗 PEG IgM 抗体の抗体価は上昇し、過敏症反応の発現中には BAY 94-9027 に対する中和活性が認められた。この免疫反応は、本剤投与後概ね 4ED 以内に認められた。PEG が関連すると考えられるこの過敏症反応は、12 歳以上群の 1 例を除き、すべてが 6 歳未満群における発現であった。過敏症反応が認められた後にアナフィラキシーに至った被験者は認められなかったものの、6 歳未満群では生体内回収率の低下が認められた。

SMQ により集計された過敏症反応に関連する可能性がある TEAE は、抗薬物抗体の産生を伴わないことより、FVⅢ製剤におけるクラスエフェクトであると考えられた。これらの TEAE は一過的で、特定の発現時期は認められず、抗 PEG 抗体の産生を伴わず、また本剤の投与中止に至ることもなかった。2 例（[redacted] 歳及び [redacted] 歳）でのみ、本剤の初回投与において、抗薬物抗体の産生を伴わず、投与中止に至った過敏症反応が認められた。

2.5.5.3.3.3.3 重篤な出血

参照項目：2.7.4.2.1.5.1

試験 13401 及び試験 13024 では、有効性の欠如は報告されなかったものの、有効性の欠如を注目すべき有害事象として定義していなかった。そこで、有効性の欠如に起因して出血が起きた可能性を考慮して、重篤な出血事象が報告された被験者を個別に検討した。

試験 13401 及び試験 13024 では、入院を必要とする重篤な TEAE として報告された出血が 148 例中 7 例（4.7%、試験 13401 は 1 例、試験 13024 は 6 例）に認められた。内訳は、出血性関節症が 2 例（1.4%）、胃腸出血、口腔内出血、骨盤内出血、後腹膜血腫及び血腫が各 1 例（0.7%）であった。このうち、出血性関節症が認められた 1 例は日本人であった。詳細については 2.7.4.2.1.5.1 を参照のこと。

上記の出血のうち、有効性の欠如が原因と考えられる重篤な出血は認められなかった。これらの出血は単回の発現であり、ほとんどが 7 日ごと投与を受けた被験者に認められた。試験期間を通して、いずれの被験者にも抗薬物抗体の産生や生体内回収率低下の兆候は認められなかった。重篤な出血の後、すべての被験者は試験に継続して参加し、有効性の欠如が疑われる所見も認められなかった。

2.5.5.3.3.3.4 中心静脈アクセスデバイス関連イベント

参照項目：2.7.4.2.1.5.2

小児への本剤投与に中心静脈アクセスデバイスを用いる場合、デバイス周辺の感染、菌血症及びカテーテル挿入部位の血栓症等のリスクが想定されるため、中心静脈アクセスデバイス関連イベントを検討した。

静脈カテーテルにより本剤の投与を受けた被験者は、6 歳未満群の 18 例及び 6～12 歳未満群の 2 例であった。このうち、中心静脈アクセスデバイス関連イベントが認められた被験者は 1 例のみであった。この被験者は、[redacted] 歳の男児で、軽度のカテーテル留置部位腫脹が認められた。被験者は入院を要したため本事象は重篤と判定された。腫脹部位には、超音波診断により血腫が確認された。

2.5.5.3.3.3.5 心血管イベント

参照項目：2.7.4.2.1.5.3

心血管イベントのリスク因子や疾患を有する被験者では、血液凝固系が FⅧ製剤により正常化した場合や、FⅧ製剤投与後に FⅧレベルが上昇した場合に、血友病を有していない者と同様に血管塞栓や心筋梗塞を含む心血管イベントを発現する可能性が考えられた。そこで、定期補充療法を受けた被験者において、SOC「心臓障害」及び「血管障害」に属する事象を集計し、評価した。

12 歳以上群

148 例中、「心臓障害」が 2 例（1.4%）に、「血管障害」が 7 例（4.7%）に認められた。「心臓障害」では、冠動脈硬化症及び動悸が各 1 例（0.7%）に認められ、このうち動悸は治験薬と関連ありと判定された。「血管障害」では、血腫及び高血圧が各 2 例（1.4%）に、大動脈硬化症、クリオグロブリン血症及び潮紅が各 1 例（0.7%）に認められた。いずれの事象も治験薬と関連なしと判定された。

日本人集団では、11 例中 1 例（9.1%）に「心臓障害」に属する動悸が認められた。この事象は治験薬と関連ありと判定された。

12 歳未満群

73 例中、「心臓障害」は認められず、「血管障害」が 4 例に（5.5%）認められた。「血管障害」では、血腫が 3 例（4.1%）に、静脈破裂が 1 例（1.4%）に認められた。いずれの事象も、治験薬と関連なしと判定された。

いずれの試験においても、血栓塞栓性の心血管イベントの疑いがある、治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.4 臨床検査

2.5.5.3.4.1 生化学的検査及び血液学的検査

参照項目：2.7.4.3.1

12 歳以上群

12 歳以上群では、3 例を除き、臨床的に意味のある臨床検査値の変動は認められなかった。3 例のうち 1 例は、C 型肝炎、HIV 及び肝硬変を併発しており、抗レトロウイルス薬を併用していた。この被験者では、肝機能検査値上昇が治験薬と関連のある重篤な TEAE として報告された。他の 2 例では、ALT 増加が、治験薬と関連のある TEAE として報告された。このうち 1 例には、C 型肝炎の病歴が認められ、他の 1 例はスクリーニング時の ALT が高く、本剤投与開始後に脂肪肝が認められた。

治験薬投与下の、ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の異常高値は、いずれも約 12%の被験者に認められた。しかしながら、肝機能検査値の異常高値は本剤投与開始前にも認められており（ALT 高値が被験者の 20%以上、AST 高値が被験者の 12%以上）、また、約 60%の被験者に C 型肝炎の病歴が認められた。このように、12 歳以上群では肝疾患を有する被験者が多く、肝機能検査の上昇も多くの被験者に認められた。

血糖値の異常高値は、半数近く（45.7%）の被験者に認められた。これは、空腹時の血液検体採取を治験実施計画書に規定していなかったことに起因する可能性がある。なお、合併症として糖尿病が認められた被験者は2例のみであった。

日本人集団では、11 例中 3 例（27.3%）で、ベースラインにおいて正常範囲又は高値であった好中球数が、治験薬投与下で低値となった。また、2 例（18.2%）では白血球数が治験薬投与下で低値となった。その他に認められた治験薬投与下での臨床検査値の高値又は低値への変動は、いずれも1例でのみ認められた。

12 歳未満群

臨床的に意味のある臨床検査値の変動は認められなかった。また、治験責任（分担）医師により有害事象として報告されるような変動も認められなかった。

以上、全体として、臨床検査値の平均値及び中央値に、臨床的に意味のある変動や、安全性上の懸念は認められなかった。また、12 歳以上群の全体集団と日本人集団において、臨床検査値の変動に臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.5.5.3.4.2 免疫原性

BAY 94-9027 の免疫原性を評価するため、次の項目を検討した。

- FⅧインヒビター
- 抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体
- BHK に対する抗体産生
- 補体検査

2.5.5.3.4.2.1 FⅧインヒビター

FⅧインヒビターの発生は、血友病 A の治療における重要な合併症であり、試験 13024 及び試験 15912 では重篤な有害事象として報告することと規定した。いずれの被験者においても、新たな FⅧインヒビターの発生は認められなかった。FⅧインヒビターについての有害事象報告及び臨床検査の結果は、2.5.5.3.3.3.2.1 を参照のこと。

2.5.5.3.4.2.2 抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体

参照項目：2.7.4.3.2.2

抗薬物抗体は BAY 94-9027 に対する抗体であり、BAY 94-9027 分子中の BDD-rFⅧ部分や PEG 基を認識し結合する。抗薬物抗体検査では、以下の抗体を測定した。

- 抗 BAY94-9027 抗体（IgG 抗体に対して最も高感度で、IgM、IgE 及び IgA 抗体も検出可能な測定系で評価した）
- 抗 PEG 抗体（IgG 抗体に対して最も高感度で、IgM、IgE 及び IgA 抗体も検出可能な測定系で評価した）
- 抗 PEG IgM 抗体（IgM 抗体に対して高感度な測定系で評価した）

・抗 BAY 94-9027 中和抗体（ベセスダ法の Nijmegen 変法で評価した）

抗薬物抗体検査の詳細については、2.7.4.3.2.2 を参照のこと。

12 歳以上群及び 0～12 歳未満群で、合計 21 例の被験者で本剤の初回投与前に抗薬物抗体が検出された。ほとんどの被験者では、検出された抗薬物抗体は抗 PEG IgM 抗体であり、抗 BAY 94-9027 中和抗体は陰性と判定された。本剤の初回投与後の生体内回収率はほとんどの被験者で予測範囲内であり、抗 BAY 94-9027 中和抗体の検査結果と整合していた。しかしながら、抗 PEG 抗体が認められた一部の被験者では、初回投与後の生体内回収率は低値であった（＜1.5kg/dL）。年齢群ごとの結果の詳細を以下に示す。

12 歳以上群

12 歳以上群における、本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果を表 2.5.5-2 に示す。

試験 13401 では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体を評価したものの、抗 PEG IgM 抗体及び抗 BAY 94-9027 中和抗体は評価しなかった。試験 13401 では、14 例中 2 例（14.3%）で抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体が一過的に陽性と判定された。これらの被験者では、過敏症反応又は有効性の欠如を示す臨床所見や、生体内回収率の低下は認められなかった。

12 歳以上群全体で、本剤投与前（ベースライン又はスクリーニング）に抗薬物抗体陽性が認められた被験者数は、評価を実施した 128 例中 4 例（3.1%）と少なかった。4 例中 3 例では抗 PEG IgM 抗体が、1 例では抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された。ベースラインにおいて抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された 1 例は、過敏症反応のために本剤投与を中止した。なお、ベースラインにおいて低抗体価ではあるものの、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された別の 1 例（SID [redacted]）では、薬物動態の評価を実施したが半減期には影響が認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.5/3）。本剤の投与開始後の新たな抗体産生は 8 例に認められ、そのいずれの被験者においても抗 PEG 抗体が陽性と判定された。ほとんどの抗薬物抗体の検出は一過的であり、いずれの被験者においても、本剤の投与継続後もしくは投与中止後に、抗薬物抗体は陰性となった（2.7.4.3.2.2.1）。

日本人集団では、本剤投与前の抗薬物抗体はいずれの被験者でも陰性と判定された。1 例では、本剤投与後に抗 PEG 抗体及び抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定されたものの、抗体価は低く、その後陰性となった。

表 2.5.5-2 本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果（12 歳以上群の全体集団、SAF）

	Study 13401 (N=14) Num/Den (%)	Study 13024 Main and Interim Extension (N=134) Num/Den (%)	Study 13024 + 13401, combined (N=148) Num/Den (%)
Frequency of antibodies at baseline or screening			
Any positive antibody	0 / 14 (0.0%)	4 / 114 (3.5%)	4 / 128 (3.1%)
PEG antibody	0 / 14 (0.0%)	0 / 114 (0.0%)	0 / 128 (0.0%)
PEG IgM antibody	not done	3 / 114 (2.6%)	3 / 114 (2.6%)
BAY 94-9027 antibody	0 / 14 (0.0%)	1 / 114 (0.9%)	1 / 128 (0.8%)
BAY 94-9027 NAb	not done	0 / 4 (0.0%)	0 / 4 (0.0%)
Frequency of new antibodies after start of treatment			
Any positive antibody	2 / 14 (14.3%)	6 / 129 (4.7%)	8 / 143 (5.6%)
PEG antibody	2 / 14 (14.3%)	6 / 133 (4.5%)	8 / 147 (5.4%)
PEG IgM antibody	not done	2 / 108 (1.9%)	2 / 108 (1.9%)
BAY 94-9027 antibody	1 / 14 (7.1%)	5 / 132 (3.8%)	6 / 146 (4.1%)
BAY 94-9027 NAb	not done	2 / 15 (13.3%)	2 / 15 (13.3%)

Note: For antibodies at baseline or screening, the denominator is the total number of patients with available baseline assessment for a specific antibody. For "Any" line, the denominator is the total number of patients with available baseline assessment for at least one antibody.
For new antibodies after start of treatment, the denominator is the total number of patients with negative or missing baseline assessment and any assessment during study (after first infusion of study drug). For "Any" line, the denominator is the total number of patients with negative or missing baseline assessment for all antibodies and any assessment during study for at least one antibody.
Note: One patient could have more than one type of positive antibody measurement.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.4/12

12 歳未満群

12 歳未満群における、本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果を表 2.5.5-3 に示す。

本剤投与前に抗薬物抗体陽性と判定された被験者の割合は、12 歳以上群と比べて 12 歳未満群が高かった。また、12 歳未満群の中では、6 歳未満群（31.8%）における陽性の割合が 6～12 歳未満群（10.3%）より高かった。6 歳未満群の抗薬物抗体検査では、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者が最も多かった（6 歳未満群の 27.3%、2.7.4.3.2.2.2）。

12 歳未満群全体で、本剤投与前に抗薬物抗体が陽性と判定された被験者は、73 例中 17 例（23.3%）であった。このうち投与中止に至った TEAE は 6 例（過敏症反応が 3 例、有効性の欠如が 3 例）で発現し、TEAE の発現中に検体が採取された被験者のほとんどで、臨床症状に伴って抗 PEG IgM 抗体や抗 BAY 94-9027 中和抗体が上昇していた。他の 4 例では、過敏症反応に関連する可能性のある TEAE が認められた（2.5.5.3.3.3.2.3）。しかし、これらの被験者はその後、過敏症反応に関連する有害事象を発現することなく試験を継続し、最終来院では抗薬物抗体は陰性であった。残りの 7 例には、過敏症反応や有効性の欠如に関連する有害事象は認められなかった。

投与開始後に新たに抗薬物抗体が認められた 6 例中 4 例は、投与開始から 4ED までに抗薬物抗体が陽性と判定され、有効性の欠如により本剤の投与を中止した。他の 2 例では一過的に抗薬物抗体が陽性と判定されたが、過敏症反応や有効性の欠如に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-3 本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果（12 歳未満群の全体集団、SAF）

	<6 years old (N=44) Num/Den(%)	6 to <12 years old (N=29) Num/Den(%)	Total (N=73) Num/Den(%)
Frequency of antibodies at baseline or screening			
Any positive antibody	14 / 44 (31.8%)	3 / 29 (10.3%)	17 / 73 (23.3%)
PEG antibody	1 / 44 (2.3%)	2 / 29 (6.9%)	3 / 73 (4.1%)
PEG IgM antibody	12 / 44 (27.3%)	1 / 29 (3.4%)	13 / 73 (17.8%)
BAY 94-9027 antibody	5 / 44 (11.4%)	2 / 29 (6.9%)	7 / 73 (9.6%)
BAY 94-9027 NAb	1 / 22 (4.5%)	0 / 5 (0.0%)	1 / 27 (3.7%)
Frequency of new antibodies after start of treatment			
Any positive antibody	5 / 30 (16.7%)	1 / 26 (3.8%)	6 / 56 (10.7%)
PEG antibody	7 / 43 (16.3%)	0 / 27 (0.0%)	7 / 70 (10.0%)
PEG IgM antibody	4 / 32 (12.5%)	0 / 22 (0.0%)	4 / 54 (7.4%)
BAY 94-9027 antibody	6 / 39 (15.4%)	1 / 27 (3.7%)	7 / 66 (10.6%)
BAY 94-9027 NAb [a]	8 / 24 (33.3%)	0 / 3 (0.0%)	8 / 27 (29.6%)

Note: Additional post-hoc antibody measurements were done for selected patients after database lock. Results were transferred into the integrated database and are considered in this table.
Note: For antibodies at baseline or screening, the denominator is the total number of patients with available baseline assessment for a specific antibody. For "Any" line, the denominator is the total number of patients with available baseline assessment for at least one antibody.
For new antibodies after start of treatment, the denominator is the total number of patients with negative or missing baseline assessment and any assessment during study (after first infusion of study drug). For "Any" line, the denominator is the total number of patients with negative or missing baseline assessment for all antibodies and any assessment during study for at least one antibody.
Note: One patient could have more than one type of positive antibody measurement.
a: Subject [redacted] had inconclusive, unconfirmed BAY 94-9027 NAb results (> 2.0 BU/mL) at the final visit.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.3/12

以上、本剤投与前に最もよく見られた抗薬物抗体は抗 PEG IgM 抗体であった。抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者の割合は 6 歳未満群が最も高く（27.3%）、年齢が上がるとともに低下した（12 歳以上群では 2.6%）。本剤投与前に抗 PEG IgM 抗体陽性と判定された被験者のうち、免疫応答による臨床症状が認められた被験者は約半数のみであり、本剤投与前の抗 PEG IgM 抗体の有無によって、本剤投与後の有効性の欠如や過敏症反応の発現を予測することは困難と考えられた（表 2.5.5-4）。しかしながら、本剤投与前の抗 PEG 抗体の産生は、過敏症等の免疫反応が起きるリスク要因であることが示唆された。抗 PEG IgM 抗体は、これらの臨床症状の発現時に上昇し、本剤の投与中止後に低下又は消失した。IgG 抗体へのクラススイッチが起きる場合、抗 PEG IgM 抗体の低下に伴い抗 BAY 94-9027 抗体や抗 PEG 抗体の上昇や維持が起きると考えられるが、いずれの被験者においてもそのような抗体の変動は認められなかった。従って、本剤投与に対する抗 PEG 抗体による免疫反応は、IgM 抗体によるものであり、IgG 抗体へのクラススイッチや免疫記憶は伴わないものと考えられた。

表 2.5.5-4 ベースラインにおける抗 PEG 抗体の発生と臨床所見の概要（12 歳未満群及び 12 歳以上群の全体集団、SAF）

	< 6 years old N = 44	6 to <12 years old N = 29	≥ 12 years old N = 134
Pre-existing anti-PEG or anti-PEG IgM antibodies at baseline	12/44 (27.3%)	3/29 (10.3%)	3 [a]/128 (2.3%) [b]
of these with clinical immune reaction to PEG reported	6/12	0	1/3
Patients with reported loss of efficacy or hypersensitivity	11	1	2 [c]
of these with ADAs	10/11	0	1/2

a: These patients were ■, ■, and ■ years of age.
b: Patients with measures available.
c: Only hypersensitivity to study drug reported in ■ and ■-year old patients.
Source: 5.3.5.3.4 GCTD2747B

2.5.5.3.4.2.3 抗 BHK/HCP 抗体

参照項目：2.7.4.3.2.3

抗 BHK/HCP 抗体の検査は、治験実施計画書で規定していなかった。以下の結果は、試験 13024 及び試験 15912 の投与終了時の検体に対する、事後的な解析に基づいて評価した（評価方法及びの詳細は 2.7.4.3.2.3 を参照のこと）。

12 歳以上群

試験 13024 主試験の終了時点で、134 例中 119 例（88.8%）が抗 BHK/HCP 抗体陰性と判定された。抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された 5 例中 4 例はベースライン及び投与終了時点で抗 BHK/HCP 抗体陽性と判定された。残りの 1 例（日本人）はベースラインでは抗 BHK/HCP 抗体陰性と判定されたが、試験終了時点では陽性と判定された。この被験者では、抗 BHK/HCP 抗体に関連する有害事象は認められなかった。

12 歳未満群

試験 15912 では、6 歳未満群の 3 例がベースライン及び投与終了時に抗 BHK/HCP 抗体陽性と判定された。試験 15912 のパート 2 では、抗 BHK/HCP 抗体陽性と判定された被験者はいなかった。

いずれの年齢群においても、抗 BHK/HCP 抗体陽性と過敏症反応の間に相関は認められなかった。

2.5.5.3.4.2.4 補体検査

参照項目：2.7.4.3.2.4

本剤に結合した抗 PEG IgM 抗体により補体カスケードが活性化され、過敏症反応や有効性の欠如が惹起される可能性があることから、試験 15912 のパート 2 では、すべての被験者に対して補体検査を実施した。

注目すべき有害事象が認められた被験者では、有害事象の発現時期をピークとした明らかな補体量の変化が認められ、補体量と有害事象が関係する可能性が示唆された。しかし、注目すべき有害事象が認められなかった被験者でも、数例において補体量の上昇が認められた。これらの被験者では、抗 PEG IgM 抗体以外の要因によって補体量が変化した可能性が考えられた。

2.5.5.3.4.3 PEGの定量

参照項目：2.7.4.3.3

PEGの定量は、試験13024のパートA及び試験15912の主試験で実施した。

試験13024主試験パートAにおける主試験の36週間の治療期間を通して、また、継続投与期間を含めた合計146ED（中央値）の治療期間を通して、血漿中のPEG濃度は定量下限値（0.1mg/L）未満であった。また、試験15912の主試験においても、血漿中のPEG濃度は定量下限値を下回り、PEGの蓄積を示す結果は認められなかった。

2.5.5.3.5 バイタルサイン及びその他の観察項目

参照項目：2.7.4.4

安全性の評価項目として、血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数、呼吸数及び体温を検討した。これらのバイタルサインの評価において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。また、バイタルサインの平均値は、本剤の投与前後でほぼ同様であった。

2.5.5.3.6 手術時の安全性

参照項目：2.7.6.2.2.4、2.7.6.4.2.4

試験13024のパートBに参加して本剤の投与を受けた被験者19例すべてをSAFに採用した（2.7.6.4.2.1.2）。

TEAEは19例中14例（73.7%）に報告された。3例以上に見られたTEAEは、処置による疼痛（5例、26.3%）、発熱、処置による出血、ヘモグロビン減少（各3例、15.8%）であった（2.7.6.4.2.4.3.2）。一過的で低力価（＜5BU/mL）のFⅧインヒビターが2例に認められた（2.5.5.3.3.3.2.1）。この2例では、手術前に生体内回収率の低下又は消失半減期の短縮が認められた（2.7.4.2.1.4.2.1.2）。このうち1例では、中等度の薬物過敏症が認められ、手術前に採取した検体よりFⅧインヒビター（1.7BU/mL）が検出されたものの、その後の測定ではFⅧインヒビターは確認されなかった。本被験者では、術中の止血は良好、術後の止血は中等度と評価された（2.7.6.2.2.4.5.2）。

本剤を大手術の止血管理に使用した際に、一般的な臨床検査項目に対して明らかに問題となる影響はなかった。また、手術前後のバイタルサインの平均値はほぼ同様であり、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.5.5.3.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.3.7.1 内因性要因

2.5.5.3.7.1.1 体重

参照項目：2.7.4.5.1.1

本剤の投与量は、体重に基づいて個人ごとに計算し決定する。そのため、体重が軽い患者では、体重が重い患者に比べて体重あたりの分布容積が大きくなり、生体内回収率が低くなることが予想される。また、小児では体重あたりの分布容積が大きいため、体重1kg当たりの必要用量が成人よりも高用量となる傾向にある。

体重が重い患者に対する投与量が必要以上に高用量となることを防ぐため、1 回当たりの最高投与量は約 6,000IU までとした。

2.5.5.3.7.1.2 年齢

参照項目：2.7.4.5.1.2

12 歳以上群では、12 歳以上 18 歳未満群（以下、12～18 歳未満群）及び 18 歳以上群の部分集団に基づく解析を実施した。

12～18 歳未満群（13 例）では、18 歳以上群（135 例）に比べて被験者数が少なかった。このため本部分集団解析には限界があり、結果の解釈には注意を要する。しかしながら、本部分集団解析の結果からは、12～18 歳未満群における、18 歳以上群と比べた新たな安全性上の懸念は認められなかった。また、12 歳以上の患者に対し、年齢に基づいて投与量を調節する必要はないものと考えられた。

12 歳未満群では、6 歳未満群及び 6～12 歳未満群の部分集団に基づく解析を実施した（なお、被験者の組入れ基準として、FⅧ製剤による 50ED 以上の治療歴を必要としたため、6 歳未満群に 2 歳未満の被験者は含まれていない）。この部分集団解析の結果は、2.7.4 において 12 歳未満群の全体集団の結果と併せて提示した。

概して、6 歳未満群の方が、6～12 歳未満群と比べて、TEAE、治験薬と関連のある TEAE、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合が高かった。特に、有効性の欠如や過敏症反応といった、PEG に対する免疫反応と関連すると考えられる注目すべき有害事象の発現割合は、6 歳未満群の方が顕著に高かった（2.5.5.3.3.3.2.2、2.5.5.3.3.3.2.3）。

2.5.5.3.7.1.3 地域及び人種

参照項目：2.7.4.5.1.3

12 歳以上群では、以下の地域及び人種に基づいて部分集団解析を実施した。

・地域：アジア、ヨーロッパ／イスラエル、北米／南米

・人種：アジア人、白人、その他

地域及び人種別の部分集団解析では、ヨーロッパ／イスラエル地域の TEAE の発現割合がわずかに高く（ヨーロッパ／イスラエル 92.8%、アジア 81.3%、北米／南米 70.2%）、一方で、治験薬と関連のある TEAE の発現割合がわずかに低い（ヨーロッパ／イスラエル 5.8%、アジア 12.5%、北米／南米 14.9%）傾向が見られた。しかしながら、本部分集団解析の結果に新たな安全性上の懸念は認められなかった。よって、12 歳以上の患者に対し、地域又は人種に基づいた用量調節は必要ないものと考えられた。

2.5.5.3.7.1.4 投与開始前の抗薬物抗体産生

参照項目：2.7.4.5.1.4

本剤の投与開始前に抗薬物抗体を有する被験者は、ベースライン又はスクリーニングで抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体、抗 BAY 94-9027 中和抗体のいずれかが認められた被験者とした。なお、抗 BAY 94-9027 中和抗体は、0.6BU/mL 以上の力価が認められた際に陽性と判定した。

投与開始前に抗薬物抗体を有した被験者の割合は、12 歳未満群が 73 例中 17 例（23.3%）であり、12 歳以上群（128 例中 4 例、3.1%）に比べて高かった。年齢以外の人口統計学的特性やベースラインの疾患特性には、投与開始前の抗薬物抗体の有無による差は認められなかった。検出された抗体は主に PEG に関連するものであり、抗体の種類は抗 PEG IgM 抗体が多かった。投与開始前に抗 PEG 抗体を有した被験者では、投与中止に至る過敏症反応のリスクが高い傾向が認められたことから、投与開始前から産生されている抗 PEG 抗体が、過敏症反応や有効性の欠如といった免疫反応に関与するものと考えられた。しかしながら、投与開始前の抗 PEG 抗体の有無によって本剤投与後の臨床反応を予測することは困難であると考えられた。なお、抗体価の上昇を伴う臨床症状の後に本剤の投与を中止した被験者では、その後の最終来院までに抗体の減少又は消失が確認された。従って、これらの被験者において長期免疫記憶は誘導されていないものと考えられた。

2.5.5.3.7.1.5 肝機能障害

参照項目：2.7.4.5.1.5

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFⅧである。本剤は CYP P450 による代謝を受けないことから、肝機能が本剤の薬物動態に影響を与えることは考えにくく、肝障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。

12 歳以上群では 60%以上の被験者が C 型肝炎の病歴を有していたものの、他の FⅧ製剤において知られていない、新たな安全性上の懸念は認められなかった（ただし、トランスアミナーゼが正常値の 5 倍を超えるような肝疾患を有する被験者は、試験 13024 に組入れられなかった）。従って、肝機能障害を有する被験者において、本剤の安全性リスクが高まるとは考えられない。また、用量調節も必要ないものと考えられた。

2.5.5.3.7.1.6 腎機能障害

参照項目：2.7.4.5.1.6

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFⅧである。本剤が腎排泄されることは考えにくく、腎障害患者を対象とした薬物動態評価は実施しなかった。なお、腎機能障害を有する被験者は、試験 13024、試験 15912 及び試験 13401 に組入れられなかった。

2.5.5.3.7.1.7 病因遺伝子と FⅧインヒビターの発生

参照項目：2.7.4.5.1.7

インヒビター発生のリスクが最も高いのは、初回投与後の最初の 50ED である。この期間に該当する被験者集団は、治療歴のある被験者を対象とした試験には含まれていなかった。インヒビター発生のリスクが高い被験者では、FⅧ遺伝子変異がインヒビター発生の明らかな危険因子として特定されている。重症血友病患者で null 又は quasi-null 変異（例えば大きな欠失、ナンセンス変異、イントロン 22 逆位）を有するものは、非 null 変異〔ミスセンス変異、小さな欠失、スプライシング部位の変異（低リスク変異）〕を有するものと比べて、インヒビター発生の可能性が 7～10 倍になる[21]。Gouw et al.[22] は、単一施設コホートにおけるインヒビターの累積発生率は、高リスク遺伝子異常で 18%（大きな欠失のある患者の 67%、ナンセンス変異のある患者の 30%、イントロン 1 または 22 逆位のある患者の 15%）、低リスク遺伝子異常で 7%であると報告した。点変異のある患者においては、インヒビター発生リスクは FⅧ遺伝子の A3 及び C2 領域に変異のある患者で最も高い。

12 歳以上群の 64 例及び 12 歳未満群の 49 例では、遺伝子変異の情報を得られた。そのうち、12 歳以上群の約 3 分の 1 がイントロン 22 逆位を有しており、約 40%に高リスク変異が認められた。12 歳未満群では約半数がイントロン 22 逆位を有しており、3 分の 2 以上に高リスク変異が認められた。

2.5.5.3.7.2 外因性要因

参照項目：2.7.4.5.2

外因性要因による本剤の安全性への影響は認められず、また、外因性要因に基づく本剤の用量調節が必要と考えられる結果も認められなかった。しかしながら、外傷性出血を抑制するために、用量及び投与スケジュールの決定には患者の活動レベルを考慮することが必要であると考えられる。

2.5.5.3.7.3 薬物相互作用

参照項目：2.7.4.5.3

本剤の有効成分は PEG 化した BDD-rFⅧであり、BDD-rFⅧは異化作用を受ける。本剤には既知の代謝経路及び CYP 酵素との関与はなく、従って、CYP 酵素により代謝される他剤との薬物相互作用はないものと考えられる。よって、本剤と併用される可能性がある、CYP 酵素により代謝される薬剤との相互作用試験は実施しなかった。

試験 13024、試験 15912 において、数種類の薬剤が併用された（2.7.4.1.3.6）。従って 、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいるものと考えられる。なお、アスピリン又は非ステロイド性抗炎症薬などの出血傾向を増大させる薬剤の併用に対しては注意しなければならない。このような薬剤は血友病患者には推奨されていない。

2.5.5.3.7.4 妊婦及び授乳中の使用

参照項目：2.7.4.5.4

本剤及び本剤と同様に BHK 細胞を用いた既存の FⅧ製剤であるコージネイト FS では、動物における生殖発生毒性試験は実施されていない。

血友病 A は女性には稀なため、妊娠及び授乳時のコージネイト FS の使用経験はない。したがって、コージネイト FS 同様、明らかな適応がある場合のみ本剤を使用すべきである。

試験 13024 では被験者がすべて男性であったため、試験期間中に被験者自身の妊娠報告はなかった。数例の被験者では、パートナーの妊娠が報告された。子の健康状態は良好で、母親の妊娠中及び分娩中の合併症も報告されなかった。

2.5.5.3.7.5 過量投与

参照項目：2.7.4.5.5

事前に規定していた 1 回あたりの最大投与量 6,000IU を上回る過量投与が、12 歳以上群の 4 例に報告され、その最大値は 12,500IU であった。このうち 1 例では、過量投与が重篤な TEAE として報告された。いずれの被験者でも過量投与に関連した症状は報告されなかった。

2.5.5.3.7.6 薬物乱用

本剤の乱用又は誤用に関して被験者の安全に影響を及ぼす可能性を示すエビデンスはない。

2.5.5.3.7.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象は知られていない。しかし、定期補充療法下の患者が投与を中止する場合、出血事象が発生する可能性がある。

2.5.5.3.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。

2.5.5.3.7.9 進行中の臨床試験における安全性（2017 年 2 月 15 日データカットオフの中間解析）

参照項目：2.7.4.2.1.6、5.3.5.3.5 GCTD2.7.4.7C

進行中である試験 13024 及び試験 15912 の継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフの中間解析）の安全性成績を、補助的なデータとして以下に示した。

試験 13024

試験 13024 の継続投与期間では、TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現割合は低かった。主試験と比べた際に、予測できない副作用や、異なる有害事象の発現プロファイルを示すような兆候は認められなかった。神経系障害に関連する有害事象の発現プロファイルについても、特に変化は認められなかった。また、死亡例は認められなかった。

FⅧインヒビターの発生又は PEG 関連の臨床的な免疫反応が認められた被験者はいなかった。血清中クレアチニン、クレアチニンクリアランス及び尿の半定量検査の結果からは腎機能の変化を示す兆候は認められなかった。定量下限値をわずかに上回る血漿中の PEG が 2 例に検出されたものの、投与継続後の検査では、両被験者とも 2 回の異なる時点で陰性と判定された。血漿中の PEG 濃度の増加を示す兆候は認められなかった。

試験 15912

試験 15912 の継続投与期間では、TEAE の発現割合は主試験と概して同程度であったが、治験薬と関連のある TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合は大きく減少した。「感染症および寄生虫症」や「呼吸器、胸郭および縦隔障害」等では、TEAE の発現割合がやや増加した（PT では、頭痛が主試験の 8 例から継続投与期間では 11 例に増加した）。しかし、これらの有害事象は観察期間が数年に渡る長期投与試験ではよく見られる有害事象であり、本剤の安全性プロファイルについて新たな懸念を認めるものではないと考えられた。

アナフィラキシー及び PEG に対する臨床的な免疫反応は認められなかった。また、新たな FⅧインヒビター発生は認められなかった。1 例で一過的な抗 PEG 抗体陽性が認められたが、臨床的な反応は認められなかった。1 例で、230ED 後に定量下限値をわずかに上回る血漿中の PEG が検出された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

本剤の開発における、疾患の要約及び現行の治療等の背景については、2.5.1.3 及び 2.5.1.4 に述べた。要約すると、本剤開発の目標は、出血の抑制、出血時の治療及び手術時の止血管理に使用できる半減期延長型の rFⅧ製剤を開発することであった。

FⅧ製剤を定期的な投与スケジュールで静脈内投与する治療法が最適であるというコンセンサスが得られているものの、世界の重症血友病 A 患者のすべてが定期補充療法を実施している訳ではない。その理由の一つは、頻回の静脈内投与が必要になることである。消失半減期が短い FⅧ製剤は、十分な FⅧ活性レベルを維持するために頻回の静脈内投与を必要とすることから、効果的な定期補充療法の大きな障壁となる。消失半減期が長い場合は、より長い時間、FⅧ活性が維持されるため、出血の抑制及び治療に必要な投与回数が減る。投与回数が少なくなれば、患者のアドヒアランスも改善され、生涯継続する治療として定期補充療法を受け入れるようになる可能性がある。更に、生涯にわたって定期補充療法を継続することにより、良好な関節状態を保つことが可能である。

本剤は、FⅧ分子が PEG 化されていることから、従来型の rFⅧ製剤と比べて FⅧの消失半減期が延長され、AUC が増加することが認められた。このため、十分な血漿中 FⅧ活性レベルをより長く維持することで奏効期間が延長し、それにより、低い投与頻度での定期補充療法が可能になる。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ベネフィット

小児及び成人を対象として実施された第Ⅰ～Ⅲ相試験のデータから、従来型の FⅧ製剤に比べて、すべての年齢群において消失半減期の延長及び AUC の増加が認められ、薬力学的作用の持続期間の延長が確認された。出血の抑制を目的として週 2 回、5 日ごと及び 7 日ごとの定期スケジュールで投与した結果、定期補充療法の効果が認められた。12 歳以上の定期補充療法群（すべての投与頻度群を含む）における推定年間出血率の中央値は 2.09 回／年と、出血時補充療法群（23.42 回／年）と比べて 90%以上減少した（2.7.3.3.2.1.1）。

定期補充療法群で認められた推定年間出血率は、類薬（コバールトリイ：1.0～2.0 回／年[19、23]、ノボエイト：3.7 回／年[24]、イロクテイト：個別化投与の場合は 1.6 回／年、7 日ごと投与の場合は 3.6 回／年[25]、アディノベイト：1.9 回／年[26]）の定期補充療法で報告された結果と同程度であった。

定期補充療法群（すべての投与頻度群を含む）における 1 回投与量の中央値は 46.9IU/kg で（2.7.3.3.2.2.2）、定期補充療法群全体の 38.2%の被験者で出血イベントが発生しなかった（2.7.3.3.2.1.1）。被験者一人あたりの年間使用量の中央値は、3,328.4IU/kg であり、投与頻度群間に大きな差はなかった（2.7.3.3.2.2.2）。

無作為割付けに至り、割付け後に投与頻度を変更しなかった被験者（ただし、週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群の被験者は、それぞれの被験者における必要性に応じて 1 回投与量の増量を可能とした）を対象として、すべての投与頻度群において推定年間出血率を評価した。これらの被験者の推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与（forced）群（1.93 回／年）及び 5 日ごと投与

群（1.93 回／年）で同程度であり（2.7.3.3.2.1.1）、7 日ごと投与群の増量しなかった被験者で 0.96 回／年であった（2.7.3.4.1.1）。

12 歳未満の既治療例における定期補充療法の有効性はすべての用量及び投与頻度（用法・用量の決定は治験担当医師が行い、個々の被験者における効果に応じて調節した）で同程度であり、定期補充療法全体での推定年間出血率の中央値は 2.87 回であった（2.7.3.6.2.2.1）。

12 歳以上の既治療例においては、本剤の出血時の止血効果も認められた。出血 1 回あたりの投与回数の中央値は 1 回であり、出血イベントの 81.1%は 1 回の投与で、90.6%は 1 回又は 2 回の投与で止血された（2.7.3.3.2.5.1）。

また、12 歳以上の手術時の止血管理においても、本剤が有効であった（2.7.3.3.2.7）。

本剤のベネフィットは、その延長された消失半減期及び増加した AUC により、出血抑制効果が期待できる FⅧ活性レベルをより長時間にわたって維持できることから、多くの患者に対して週 1 回から週 2 回投与の選択肢の提供が可能となることである。これにより、出血抑制効果を損なうことなく、現在の標準的治療（年間 100～180 回の投与が必要）と比べて静脈内投与回数を年間約 50～100 回減らすことが可能となる。

試験 13024 のほとんどの被験者（88%、97／110 例）は、導入期の低用量（25IU/kg）の週 2 回投与で良好な出血抑制効果が得られたことから、投与頻度が低い群（5 日ごと又は 7 日ごとの投与）に無作為割付された（2.7.3.2.1.1）。5 日ごと投与群のすべての被験者及び 7 日ごと投与群の 74%（32／43 例）は、良好な出血抑制効果が維持されていると判断され、そのままの投与頻度で投与を継続した（2.7.3.4.1）。低用量の週 2 回投与で複数回の出血が認められたために投与頻度が低い群に無作為割付されなかった被験者は、用量増量後に効果が得られ、導入期と比べて出血抑制効果が改善された（2.7.6.2.2.2.2.1）。

本剤のベネフィットについて以下にまとめる。

- 全年齢群において、非修飾型 FⅧと比較して消失半減期が延長され、また、6 歳未満を除く全年齢群において、AUC が増加した。
- 全年齢群において、定期補充療法の出血抑制効果が認められた：定期補充療法群（すべての投与頻度群を含む）における推定年間出血率の中央値は、出血時補充療群と比べて 90%以上減少した。
- 全年齢群において、標準的治療と比べて少ない 1 週間あたりの投与回数及び年間使用量で出血抑制効果が認められた。
- 推定年間出血率は、すべての定期補充療法群（週 2 回投与、5 日ごと投与及び 7 日ごと投与）において同程度であった。
- 7 日ごと投与群に割付けられ、かつ投与頻度が変更されなかった被験者の大部分で、非常に良好な止血効果が得られた。
- 出血イベントの 90%以上が 1 回又は 2 回の投与で止血された。
- 大手術及び小手術時の止血効果は「良好（Good）」又は「非常に良好（Excellent）」であった。

臨床試験の結果、患者のほとんどにおいて本剤の 5 日ごと又は 7 日ごとの投与が奏効する可能性が認められ、12 歳以上の血友病 A 患者における開始用法・用量として、7 日ごと投与が選択肢となりうることが示された。しかしながら、出血傾向が強い患者に対しては、週 2 回投与が効果的で優れた治療方法である。

静脈内投与の回数が減れば、患者の QOL が向上し、それにより、定期補充療法を受け入れるようになり、コンプライアンス及びアドヒアランスが改善される。また、得られた PRO データから、重症関節疾患のある成人患者においては、欠勤や欠席の日数が減り、より一層の社会活動が可能となることが考えられる。

2.5.6.2.2　ベネフィットをもたらす効果に関する知見の不確実性

6～12 歳未満の患者集団のうち、7 日ごとの定期補充療法を受けた被験者は少数であったことから、この年齢群における 7 日ごと投与の有効性については、十分な根拠は得られなかった。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　リスク

すべての FⅧ製剤に共通して予想される副作用としては、FⅧインヒビターの発生（治療歴のある患者では発現割合は低い）、ショック状態を含むアナフィラキシーに進行する可能性のある過敏症反応を示すタイプのアレルギー、心血管イベント、及びカテーテル関連事象の可能性が挙げられる。本剤の臨床試験において投与を受けた 2 歳から 65 歳までの治療歴のある患者 200 例以上のデータから、これらのリスクは、その他の FⅧ製剤と大きな違いはないことが示された。本剤の投与を受けた既治療例において新たに確認された FⅧインヒビターはなく、アナフィラキシーの報告もなかった。また、重篤な心血管イベントを発症した例も見られなかった。

有効性の欠如に関連する抗 PEG 免疫反応が新たなリスクとして特定された。免疫反応は、本剤の活性を中和する抗 PEG IgM 抗体が産生されることにより、薬剤の有効性が失われ（有効性の欠如）、投与後の本剤の活性が低下し、場合によっては過敏症反応を伴っていた。多くの場合、抗 PEG 免疫反応が認められた被験者は、治験薬の初回投与前に既に抗 PEG IgM 抗体を保有していた。この免疫反応は、適応免疫系によるものであり、長期記憶反応ではないと考えられる。この結論は、非臨床試験の結果（2.6.2.2.3.1）、及び治験薬の投与中止後又は投与継続中に抗 PEG 抗体の抗体価が減少あるいは陰性となった被験者の大部分における観察結果により裏付けられている。

治験薬投与前の抗 PEG 抗体の保有率及び抗 PEG 免疫反応の発現割合については、データにより明らかな年齢差が示されている。

抗 PEG 免疫反応との関連が疑われる過敏症反応又は有効性の欠如の発現割合は、6 歳未満では約 25%であり、一方、6 歳以上では 1%未満であった（2.5.5.3.4.2.2）。6 歳未満の被験者では有効性の欠如が 11／44 例に報告（このうち 10 例は抗薬物抗体と関連あり）されたが、6 歳以上の被験者での報告はなかった（2.5.5.3.4.2.2）。過敏症反応又は有効性の欠如として現れる抗 PEG 免疫反応のリスクが認められたのは 4ED までで（2.5.5.3.3.3.2.2、2.5.5.3.3.3.2.3）、それ以降は、100ED に至るまでの期間のいずれの時点においても報告はなかった。本剤に対する免疫反応により、重大な合併症又は生命を脅かす事象が発現した被験者はいなかった。治験薬の投与を中止したすべての被験者は、治験開始前に使用していた通常の生体内回収率及び有効性の FⅧ製剤の投与を再開した。ほとんどの被験者において、抗 PEG 抗体は 4～8 週間で消失したことから、抗 PEG 抗体の免疫反応は長く持続しないと思われる。

報告された免疫反応の原因又はリスク因子は明確には特定できず、治験薬投与前の抗 PEG IgM 抗体検査も十分な予測因子ではなかった。このリスクが年齢とともに大きく（1%未満に）減少する理由は不明であるが、発達段階での免疫の変化に関連すると思われる。

有効性の欠如又は過敏症反応の最初の被験者が確認された後、小児試験（試験 15912）の治験実施計画書が改訂され、これらの免疫反応の早期特定及び確認を目的として、最初の 4ED までの間の観察を強化し、生体内回収率の測定を行うこととした。これらの追加は、治療医における免疫反応の早期特定方法及び適切な治療方法に関する知識強化の十分な対策となった。最もよく見られた事象は有効性の欠如であったが、これは出血又は内出血の増加、あるいは本剤投与後の FⅧ生体内回収率の測定値に基づき、家族又は医師により容易に特定され、別の FⅧ製剤への変更により症状は速やかに消失した。過敏症反応も診断が容易であり、持続時間が短く、自然に治癒する。この反応の一過性は、抗 PEG 抗体が 4～8 週間で消失することからも確認されており、T 細胞が関与しない免疫反応と一致する。FⅧインヒビターが発現した被験者はいなかった。

PEG に対する免疫反応が発現した被験者における潜在的な誘因又は識別因子を排除することが理想的であり、リスク低減に有益である。しかしながら、試験 15912 の被験者の病歴を更に詳しく調査したが（予防接種、下剤の使用、CVAD 療法、最近の感染症）、発現の素因を明確に特定できなかった。

また、本剤の初回投与前における抗 PEG 抗体の有無をリスク因子として調査した。6 歳未満の被験者では、投与前に抗 PEG 抗体を有する被験者の方が免疫反応のリスクはわずかに高かった（2.5.5.3.4.2.2）。しかしながら、抗 PEG 抗体の抗体価の増加を伴う免疫反応が認められたのはそのうちの半数のみで、残りの半数では投与を継続しても抗体が消失したことから、免疫反応のリスクの有害事象予測因子としての有用性は低かった。また、免疫反応が見られた被験者の約半数において、同時期に治験薬投与下で抗 PEG 抗体の発現が認められた。

6 歳以上の年齢群では、有効性の欠如が認められた被験者はいなかったことから、PEG に対する免疫反応のリスクは明らかに低いと考えられた。PEG に関連する過敏症反応により中止に至った被験者の割合は 1／163 例と低く（2.5.5.3.4.2.2）、診断及び管理も容易であり、確立されたクラスエフェクトに対する治療が行われた。これらの被験者は、本剤の継続投与期間においても良好な経過を示し、5 年近くに及ぶ長期の安全性データが蓄積されているが、PEG への長期曝露に起因する新たな懸念は示されていない。

臨床的観察及び臨床検査の結果から、本剤及び PEG に対する抗体のモニタリングには、患者管理の上で臨床的なメリットはなかった。本剤の対象である 12 歳以上の被験者において抗 PEG 抗体の産生が認められた割合は低く、投与前の抗 PEG 抗体保持は PEG に対する免疫反応の予測因子とはならなかった。このことから、抗 PEG 抗体のモニタリングは必要ない。最初の 4ED までの間の観察を強化することで、有効性の欠如及び過敏症反応の徴候の早期特定が十分に可能になると考えられ、これにより、早期の治療介入及び他の FⅧ製剤への切り替えが可能となる。なお、本剤投与後に生体内回収率が低値を示し、FⅧインヒビターが陰性で、非修飾型 FⅧ製剤投与後に生体内回収率が正常値であった場合に、免疫反応への抗 PEG 抗体の関与が疑われる。

本剤の長期的安全性について、4 年以上にわたって評価したが、PEG に関連する長期安全性の懸念は見られなかった。

2.5.6.3.2 好ましくない効果の知見における不確実性

抗 PEG 免疫反応のリスクが加齢に伴い大きく減少する理由は不明であるが、発達段階での免疫の変化に関連すると思われる。また、年少小児の血友病患者におけるこのリスクは、明確な年齢区分で定義することは困難である。

抗 PEG IgM 抗体の反応は一過性で消失した。また、抗 PEG IgM 抗体と他の非修飾型 FVⅢ製剤との交差反応は見られなかった。すべての被験者において、以前用いていた FVⅢ製剤に戻った後、問題は認められなくなった。PEG 化タンパク質への曝露による潜在的リスクの有無は不明である。

PEG 鎖が長いと PEG 化タンパク質の抗原部位を覆い隠せると仮定されているが、周知の FVⅢインヒビター発現のリスクに加え（発現割合約 30%）、主に小児で生じる抗 PEG 抗体による免疫反応が、未治療例でも起こることが予想される（20%～30%）。FVⅢ及び PEG 部分に対する免疫反応のリスクを合わせると、未治療例の 50%～60%において本剤による治療ができないことになる。したがって、未治療例を対象とした臨床試験の実施は不可能であると考えられ、未治療例を適応患者から除外するべきである。

本承認申請時までに、血漿中への PEG の蓄積は認められておらず（2.6.4.8.2）、PEG は尿中に排泄されると考えられる。継続投与期間中においても、腎機能（血清中クレアチニン及びクレアチニンクリアランス）に変化は見られず、尿半定量検査の結果からも尿細管障害の徴候は認められなかった。有害事象プロファイルは、3～5 年間の治療後も大きな経時的変化は認められず、既存の FVⅢ製剤を使用した過去の臨床試験において示されたものと同程度であった。いずれも 5 年を超える長期データは得られていないが、被験者は 1 年の投与においてほぼ安定した状態を保っていることから、長期投与において安全性プロファイルが変わるとは考えられない。

2.5.6.4 ベネフィット／リスク

本剤の予定効能・効果は、「血液凝固第Ⅷ因子欠乏患者における出血傾向の抑制」である。

本剤は、少ない投与回数での出血抑制というアンメット・メディカル・ニーズを満たすため、対象患者集団の大部分において 5 日ごと又は 7 日ごと投与の定期補充療法を実現することを目標として、半減期延長型の rFVⅢ製剤として開発された。

本剤は、試験対象としたすべての年齢群（12 歳以上の小児及び成人、12 歳未満の小児）の治療歴のある患者において、出血抑制効果が示され、推定年間出血率は既存の rFVⅢ製剤と同程度であった。

12 歳以上の小児及び成人を対象とした試験 13024 では、大部分の被験者において、5 日ごと又は 7 日ごと投与の定期補充療法の効果が認められた。この年齢集団においては、本剤を用いることにより、既存の半減期延長型の rFVⅢ製剤より少ない投与回数でより高い生体内回収率を得られると考えられることから、第一選択肢として 7 日ごと投与を考慮することが可能となる。

一方、試験 15912 における 6～12 歳未満の小児患者集団では、7 日ごとの定期補充療法を受けた被験者は少数であったことから、この年齢集団における 7 日ごと投与の有効性については、十分には確立されていない。よって、現在までに得られている有効性データに基づき、12 歳以上の小児及び成人が、本剤の効果が最も期待される、投与に適した患者集団であると考える。

また、試験 15912 における 6 歳未満の小児患者集団では、PEG に対する免疫反応の発現割合が高かったことから、この年齢集団において良好なベネフィット・リスクのプロファイルを確立することはできない。したがって、対象患者集団からこの年齢集団を除外することにした。

更に、本承認申請では、6～12 歳未満の患者集団についても除外することにした。この年齢集団においては、12 歳以上の患者集団と同程度の安全性プロファイルが示されているが、PEG に対する免疫反応のリスクが十分に低減される又はリスクがなくなる年齢については不確定要素が残る。この年齢集団を除外することで、この不確定要素が排除でき、申請対象患者集団（12 歳以上の患者）と 6 歳未満の患者集団との安全性の差が妥当となる。

日本人におけるベネフィット・リスクバランス

試験 13024 では、全体集団に比べて日本人集団の年齢は高く、体重が軽く、また、過去 12 ヵ月の出血回数及び標的関節数、並びに病歴として血友病性関節症を有する被験者が多い傾向が見られた（2.7.3.3.1.3、2.7.3.3.1.4、2.7.3.3.1.5）。

日本人集団では、パート A の主試験における推定年間出血率は全体集団に比べて高い傾向が見られたが、多くの被験者では投与開始前よりも出血回数が減少しており、更に、継続投与期間を通じて、全体集団と同程度にまで推定年間出血率が低下した（2.7.3.3.2.1.1）。主試験において高い出血傾向が見られたのは、上述したように日本人集団の疾患背景がより重症であったことが考えられる。しかしながら、このような患者に対しても治療を継続することにより、治療効果が得られることが知られており、よって、日本人集団においても、継続的に投与することにより、全体集団と同様の出血の抑制効果が期待できると考える。

また、出血時補充療法群に登録された日本人被験者は 1 例のみであり、かつ高頻度及び高度の出血傾向を有していたため、出血時補充療法群の治療効果を全体集団と比べて検討することは困難であったが、定期補充療法群の被験者における急性出血に対する止血効果については、全体集団及び日本人集団で同程度であると考えられた（2.7.3.3.2.5.1）。

安全性についても、日本人特有の所見は認められていない（2.7.4.5.1.3.2）。

以上のことから、日本人集団の被験者数が限られているため、評価には限界があるものの、有効性及び安全性に関して、全体集団と日本人集団で臨床的に意味のある違いはないものと考える。よって、12 歳以上の日本人患者に対しても、本剤のベネフィットがリスクを上回ると判断した。

2.5.6.5 ベネフィットとリスクに関するまとめ

本剤を用いることにより、血友病 A に対する治療選択肢として、7 日ごと投与の定期補充療法が初めて可能となる。臨床試験データを踏まえると、患者の 60%以上がこの新たな治療選択肢によるベネフィットを得られると予想される。従来の治療では週 3 回投与でも出血の抑制が困難であったような出血傾向が強い患者においても、本剤による週 2 回投与での出血抑制効果が期待できる。従来型の FVⅢ製剤での年間の投与回数はおおよそ 156～160 回であるが、本剤を用いることで、多くの患者において投与回数が 52～55 回に減少する可能性があり、疾患の管理や QOL が大きく改善する。主に、静脈内投与が困難な患者や、高齢者に多い手指の関節症により自己注射が困難な患者にとって、年間の投与回数が 100 回近く減少することは、治療面での大きな改善を意味する。また、従来、頻回の投与やそれにかかる時間が、定期補充療法の障壁となり、出血時にしか治療を受けていない成人患者が一定数いるが、QOL に関するデータによると、7 日ごと投与が可能になることで、これらの患者が定期補充療法を受け入れるようになり、全体的な QOL が大きく向上すると考えられる。これにより、関節内出血による関節障害の管理にかかる医療費の抑制、欠勤や欠席日数の減少、就業能力の向上、より一層の社会活動、より柔軟な日常生活が可能となることが期待される。

現在、本邦では、FVⅢ製剤として血漿由来製剤 2 製品（クロスエイト MC、コンファクト F）、及び遺伝子組換え製剤 6 製品（コージネイト FS、コバールトリイ、アドベイト、ノボエイト、

イロクテイト、アディノベイト）が使用されている。本剤は、イロクテイト、アディノベイトと共に、半減期延長製剤に分類される。12 歳以上の血友病 A 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認され、従来型の製剤に比べて投与頻度の低下が期待できることから、半減期延長製剤の治療選択肢の一つとして、特に頻回の静脈内投与が困難な患者やアドヒアランスが低い患者に対して広く用いられるものと考える。

以上のことから、本剤は、12 歳以上の血友病 A 患者に対して投与可能な、新たな治療選択肢をもたらすと考えられる。

2.5.7 参考文献

1) World Federation of Hemophilia, Report on the Annual Global Survey 2015 2016:7 (5.4.1)

2) Mannucci PM et al., Semin Hematol 1999:36(Suppl 7):104-117 (5.4.2)

3) Mannucci PM et al., N Engl J Med 2001:344:1773-1779 (5.4.3)

4) 公益財団法人エイズ予防財団、厚生労働省委託事業 平成 28 年度（2016 年度）血液凝固異常症全国調査報告書 2017:3 (5.4.4)

5) Srivastava A et al., Haemophilia 2013:19:e1-e47 (5.4.5)

6) 藤井輝久ら、血栓止血誌 2013:24:619-639 (5.4.6)

7) Aledort LM et al., J Intern Med 1994:236:391-399 (5.4.7)

8) Petrini P et al., Am J Pediatr Hematol Oncol 1991:13:280-287 (5.4.8)

9) Di Minno MND et al., Semin Thromb Hemost 2013:39:723-731 (5.4.9)

10) Ljung RCR, Haemophilia 1998:4:409-412 (5.4.10)

11) Löfqvist T et al., J Intern Med 1997:241:395-400 (5.4.11)

12) Nilsson IM et al., J Intern Med 1992:232:25-32 (5.4.12)

13) Manco-Johnson MJ et al., N Engl J Med 2007:357:535-544 (5.4.13)

14) Manco-Johnson MJ et al., J Thromb Haemost 2017(Epub ahead of print) (5.4.14)

15) Dargaud Y et al., J Coag Disord 2010:2:11-17 (5.4.15)

16) van den Berg HM et al., Haemophilia 2003:9(Suppl 1):27-31 (5.4.16)

17) EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 2011 (5.4.17)

18) 厚生労働省、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日 (5.4.18)

19) Kavakli K et al., J Thromb Haemost 2015:13:360-369 (5.4.19)

20) EMA, EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2, 2016 (5.4.20)

21) Oldenburg J et al., Thromb Haemost 2006:95:903-905 (5.4.21)

22) Gouw SC et al., Haemophilia 2011:17:275-281 (5.4.22)

23) Saxena K et al., Haemophilia 2016:22:706-712 (5.4.23)

24) Lentz SR et al., Haemophilia 2013:19:691-697 (5.4.24)

25) Mahlangu J et al., Blood 2014:123:317-325 (5.4.25)

26) Konkle BA et al., Blood 2015:126:1078-1085 (5.4.26)