2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　背景 3
2.7.1.1.2　臨床試験で使用した製剤 3
2.7.1.1.3　臨床試験で使用した分析法 5
2.7.1.1.3.1　凝固一段法 5
2.7.1.1.3.2　合成基質法 6
2.7.1.1.3.3　PEG キャプチャー法 6
2.7.1.1.3.4　血漿中 FⅧ活性測定法（凝固一段法及び合成基質法）の比較 6
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.4　付録 9
参考文献一覧 9

略語一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
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}
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FⅧ	Human coagulation factor eight	ヒト血液凝固第Ⅷ因子
FⅩ	Human coagulation factor ten	ヒト血液凝固第Ⅹ因子
FⅩa	Human coagulation factor ten a	ヒト血液凝固第Ⅹa 因子
FⅨa	Human coagulation factor nine a	ヒト血液凝固第Ⅸa 因子
IU	international units	国際単位
kDa	kilo Dalton	－
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pNA	p-Nitroaniline	パラニトロアニリン
rFⅧ	recombinant factor Ⅷ	遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

BAY 94-9027 製剤（以下、本剤）は、分子量 60kDa の分枝型ポリエチレングリコール（PEG）が A3 ドメインに特異的に結合した、B ドメイン欠失（BDD）遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤である。本剤は、滅菌済みガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末として提供され、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。

本剤は、12 歳以上の血友病 A 患者（先天性第Ⅷ因子の欠乏）で既治療例における出血の抑制及び治療を目的とした薬剤である。

臨床試験では、定期補充療法として本剤を 25～60IU/kg の用量で週 2 回、5 日ごと又は 7 日ごとにいずれも 1 日 1 回投与した。出血時補充療法においては、投与量、投与頻度及び投与期間を各患者の状況及び出血の重篤度に合わせて調整した。

2.7.1.1.2　臨床試験で使用した製剤

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）。

臨床試験では、複数のロットを用いた。試験 13024 では、本剤の初回単回投与後に 22 例の被験者が薬物動態の評価を受け（1st PK evaluation）、本剤の投与を少なくとも 3～6 ヵ月間受けた 16 例が反復投与後の薬物動態の評価を受けた（2nd PK evaluation）。いずれの評価でも、本剤 60IU/kg を 10 分間かけて投与した。初回単回投与後の薬物動態の評価（来院 2）には、本剤の 2 ロット（バイアルサイズ：500 及び 1000IU）を使用し、反復投与（最終投与）後の評価には、3 ロット（バイアルサイズ：250、1000 及び 3000IU）を使用した。本剤の薬物動態評価で使用した製剤（バイアルサイズ及びロット番号）を表 2.7.1.1- 1 に示す。

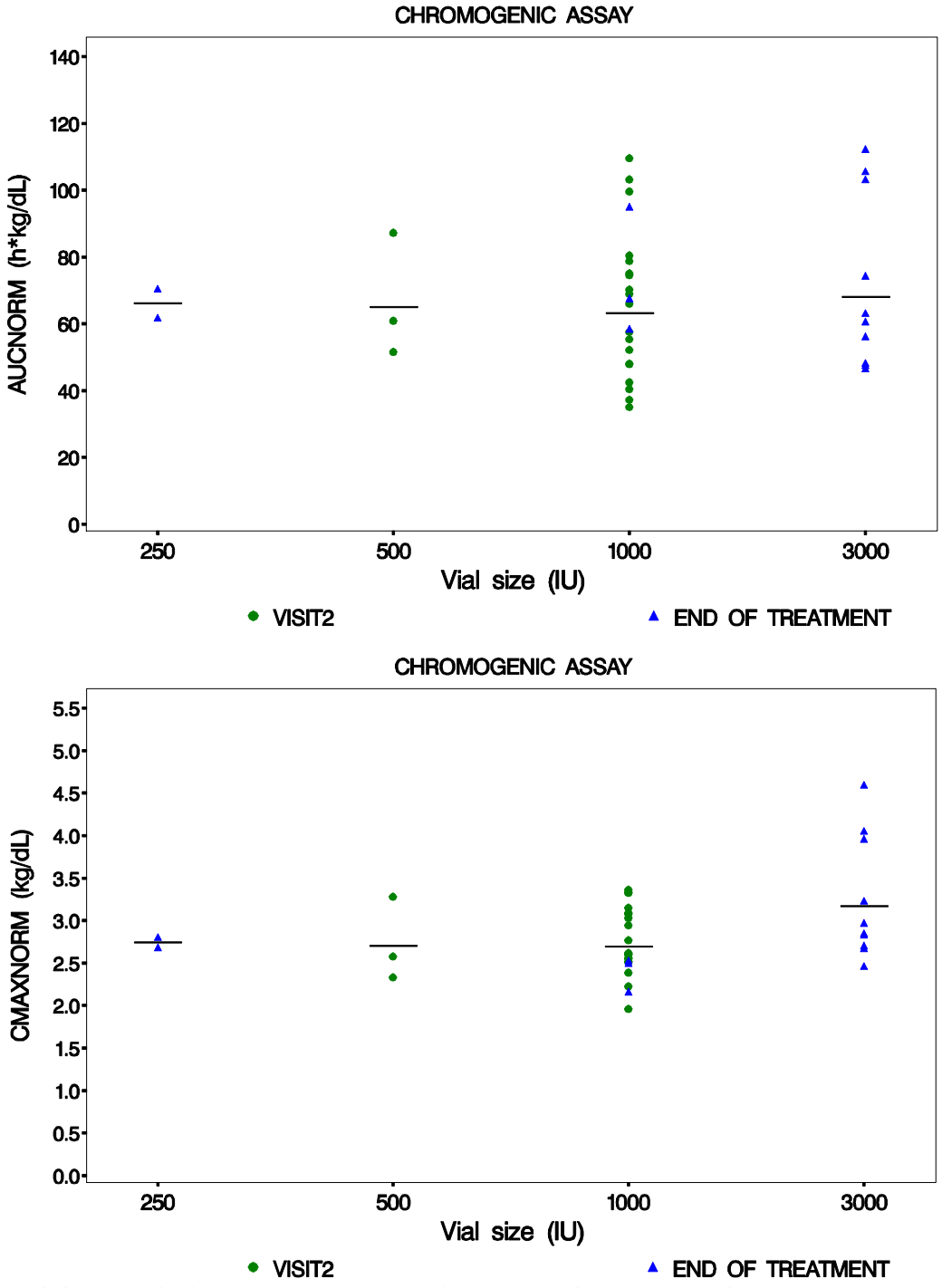
表 2.7.1.1- 1　試験 13024 の薬物動態評価に使用した製剤のバイアルサイズ及びロット番号

PK	Vial Size	Drug Product Lots[c]
1st PK evaluation[a]	500	27N3121 (27N3120)
1st PK evaluation[a]	1000	2712RH1 (27N2RH0)
2nd PK evaluation[b]	250	270L4PP (27N3CJ0)
2nd PK evaluation[b]	1000	27N2RH1 (27N2RH0)
2nd PK evaluation[b]	3000	27N3491 (27N3490)

PK = Pharmacokinetics
a：初回単回投与後、b：反復投与後
c：Drug Product Lot number assigned at time of packaging. The Lot number in parentheses “( )” is the associated Drug Product Lot number assigned prior to the packaging stage.

欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン[1)]では、溶解後に最低及び最高の濃度が得られる力価の製剤を用いて薬物動態評価を行うよう規定している。本剤を少なくとも 3～6 ヵ月間反復投与したときの薬物動態の評価（試験 13024）では、最低及び最高の力価が得られる製剤として、250 及び 3000IU の製剤を用いた。合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性から求めた薬物動態パラメー

タ〔体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC（AUC_{norm}）及び C_{max}（$C_{max,norm}$）〕を各力価の製剤別に図 2.7.1.1- 1 に示す。AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、すべての力価の製剤で同程度であった。また、凝固一段法で測定した血漿中 FⅧ活性から求めた薬物動態パラメータを各力価の製剤別に、5.3.5.3.6 に示す。



Horizontal lines mark the geometric means of the individual data per vial size
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/ Figure 2/2, 2/4

図 2.7.1.1- 1　バイアルサイズ別の薬物動態パラメータ

臨床試験で使用した製剤のロット番号を表 2.7.1.1- 2 に示す。

表 2.7.1.1- 2　臨床試験で使用した製剤のロット番号

Drug Product Lot #	Dose(IU)	Date Mfg	Stage/Scale	Clinical Study
949027T070209 (GLP)	1000	7/2/2009	Phase 1/Prod Scale	13401
27N2710	1000	9/24/2009	Phase 1/Pilot Scale	13401
27N27H0	1000	10/2/2009	Phase 1/Pilot Scale	13401
27N2RG0*	500	4/9/2011	Phase 3/Prod Scale	13024
27N2RH0*	1000	4/16/2011	Phase 3/Prod Scale	13024
27N3120*	500	9/25/2011	Phase 3/Prod Scale	13024
27N3130*	1000	9/27/2011	Phase 3/Prod Scale	13024
27N33L0*	500	1/30/2012	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
27N3490*	3000	3/17/2012	Phase 3/Prod Scale	13024
27N38L0*	1000	9/21/2012	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
27N3CJ0*	250	12/19/2012	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
270LC07*	500	5/5/2013	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
270LKKV*	1000	5/24/2013	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
270LT2C*	1000	6/30/2013	Phase 3/Prod Scale	13024
270N987	1000	11/13/2013	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
270NV2T	250	3/19/2014	Phase 3/Prod Scale	15912
270PW39	1000	12/7/2014	Phase 3/Prod Scale	13024/15912
270PXGH	250	12/15/2014	Phase 3/Prod Scale	15912
270R4GJ	1000	2/19/2015	Phase 3/Prod Scale	15912
270R5G1	250	3/1/2015	Phase 3/Prod Scale	15912
270TWG8	1000	1/29/2016	Phase 3/Prod Scale	13024

*: [redacted]

2.7.1.1.3　　臨床試験で使用した分析法

試験 13401、13024 及び 15912 における血漿中 FⅧ活性の定量には以下の方法を用いた。

- 試験 13401：凝固一段法、合成基質法、PEG キャプチャー法
- 試験 13024：凝固一段法、合成基質法
- 試験 15912：合成基質法

臨床試験で使用した血漿中 FⅧ活性測定法の詳細を次項に示す。本剤の臨床モニタリングアッセイに関する詳細は 5.3.1.4.7 に記載する。

2.7.1.1.3.1　　凝固一段法

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）に基づく凝固一段法により FⅧ活性を定量した(5.3.1.4.1 PH-38312)。aPTT 測定試薬として HemosIL™ SynthAFax（Instrumentation Laboratory 社）及び標準ヒト血漿（Siemens Healthcare Diagnostics 社）を使用し、比濁計として ACL Advance System（Instrumentation Laboratory 社）を使用した。FⅧは、ヒト血液凝固第Ⅸa 因子（FⅨa）、カルシウム及びリン脂質の存在下で、ヒト血液凝固第Ⅹ因子（FⅩ）からヒト血液凝固第Ⅹa 因子（FⅩa）への変換における補助因子として機能する。血漿試料を FⅧ欠乏血漿と混合し、HemosIL™ SynthAFax と共に 37℃でインキュベートした後、塩化カルシウムを添加して凝固を開始させた。凝固時間と FⅧ活性の対数値との間には逆相関関係が認められていることから、比濁法で評価した aPTT と標準ヒト血漿に基づく FⅧ活性値の関係を、[redacted]

[redacted]曲線を [redacted]に当てはめることにより検量線を作成した。

2.7.1.1.3.2　合成基質法

市販の BIOPHEN Factor Ⅷ:C 合成基質法測定キットを用いて、FⅧの補助因子活性を測定した（5.3.1.4.2 PH-38206）。FⅧの標準品は、試験 13401 では STD0100RM4（Lot No.27N0W70、138.4IU/mL、Bayer 社）を、試験 13024 及び 15912 では STD0216RM4（製造日 2010 年 11 月 4 日、114.6IU/mL、Bayer 社）を使用した。

一定量の FIXa、カルシウム及びリン脂質の存在下で、トロンビンにより活性化された FⅧは酵素複合体を形成し、その複合体がアッセイ系中に一定量以上存在する FXを FXa に変換させる。FXから FXa への活性化は FⅧ活性に比例し、一定量以上の FIXa の存在下で FⅧ活性は FXa 生成の律速因子となる。

生成した FXa 活性を FXa 因子に特異的な発色性基質（SXa-1）を用いて測定する。FXa は SXa-1 と反応し、パラニトロアニリン（pNA）を遊離する。FXa によって生成した pNA 量は FXa 活性と比例関係にある。

測定検体中の FⅧ活性と FXa 活性との間には比例関係が存在するため、生成した FXa を SXa-1 と反応させ、遊離した pNA の吸光度（波長 405nm）をプレートリーダー（Sunrise、Tecan 社）を用いて測定することにより、最終的に、血漿中の FⅧ活性の測定が可能である。

2.7.1.1.3.3　PEG キャプチャー法

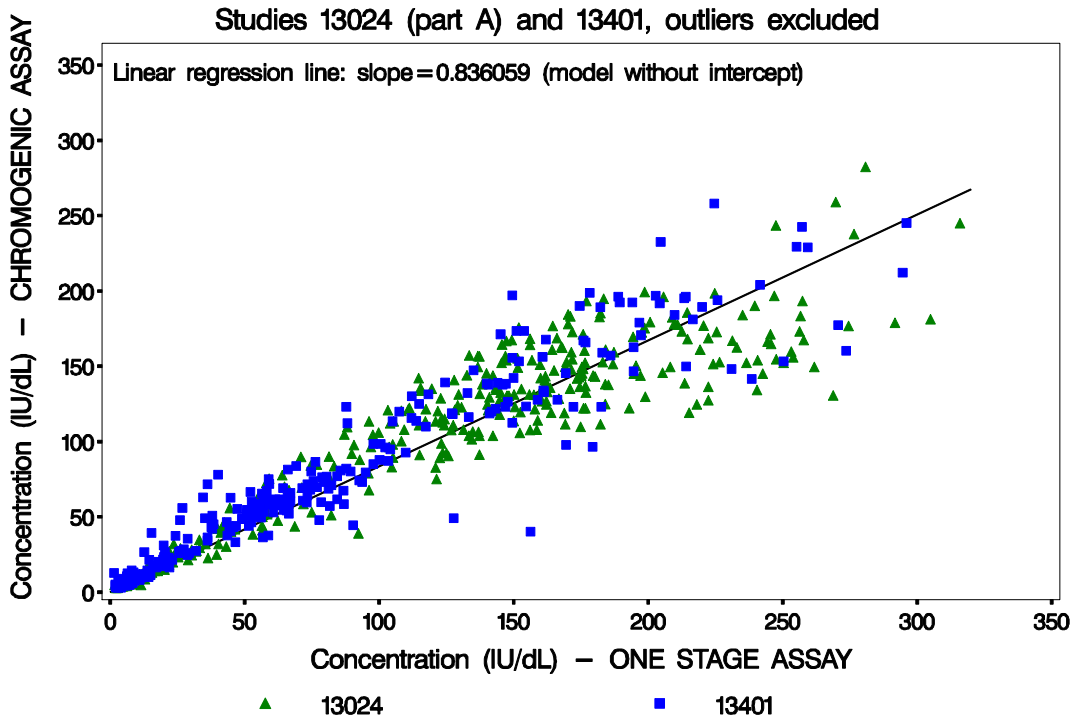
[redacted]抗 PEG 抗体を固定したプレート（96 穴）上で PEG 化 FⅧ（BAY94-9027）を捕捉した後、市販の BIOPHEN Factor Ⅷ:C 合成基質法測定キットを用いて、FⅧの補助因子活性を測定した（5.3.1.4.3 PH-38207）。試験 13401 では、標準品として BAY 94-9027（Lot No. 949027T070209、446.9IU/mL、Bayer 社）を使用した。

一定量の FIXa、カルシウム及びリン脂質の存在下で、PEG 化 FⅧは、トロンビンにより活性化されたのち酵素複合体を形成し、この複合体がアッセイ系中に一定量以上存在する FXを FXa に変換させる。FXから FXa への活性化は PEG 化 FⅧ由来の FⅧ活性に比例し、一定量以上の FIXa の存在下で FⅧ活性は FXa 生成の律速因子となる。

測定検体中の FⅧ活性と FXa 活性との間には比例関係が存在するため、生成した FXa を SXa-1 と反応させ、遊離した pNA の吸光度（波長 405nm）をプレートリーダー（Sunrise、Tecan 社）を用いて測定することにより、最終的に、血漿中の PEG 化 FⅧ由来の FⅧ活性の測定が可能である。

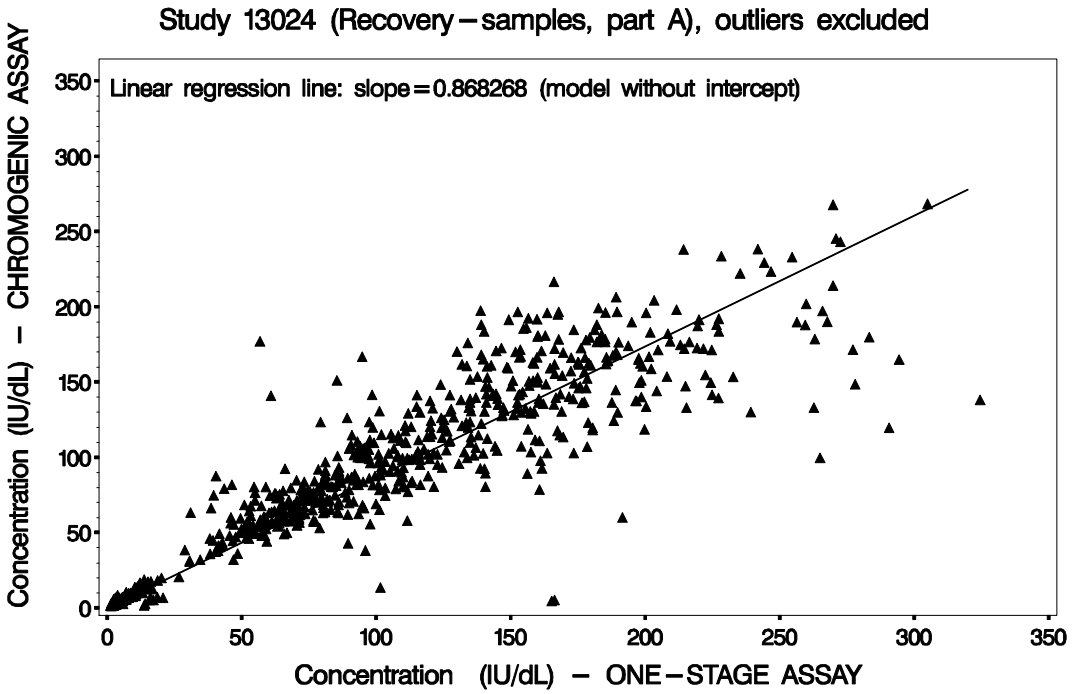
2.7.1.1.3.4　血漿中 FⅧ活性測定法（凝固一段法及び合成基質法）の比較

試験 13401 及び 13024 から得られた薬物動態評価試料、並びに試験 13024 から得られた生体内回収率評価試料を凝固一段法及び合成基質法で測定し、血漿中 FⅧ活性を比較した（図 2.7.1.1-2 及び図 2.7.1.1- 3）。薬物動態評価試料を用いた比較では、合成基質法による測定結果は凝固一段法と比べて FⅧ活性が約 16%低かった。なお、得られた全 648 点の測定結果のうち、試験 13401 から得られた 3 例からの 7 点の薬物動態評価試料の結果（凝固一段法）は外れ値と判断されたため、図 2.7.1.1- 2 に含めなかった（5.3.3.2.1 PH-36909）。7 点の外れ値を含めた図は 5.3.5.3.6 に示す。また、生体内回収率評価試料を用いた比較では、合成基質法による測定結果は凝固一段法と比べて FⅧ活性が約 13%低く、FⅧ活性の差異は同程度であった。



LLOQ = lower limit of quantitation
Based on BAY 94-9027 concentrations > LLOQ for both assays (36 patients, 641 pairs of concentrations)
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/ Figure 1/8

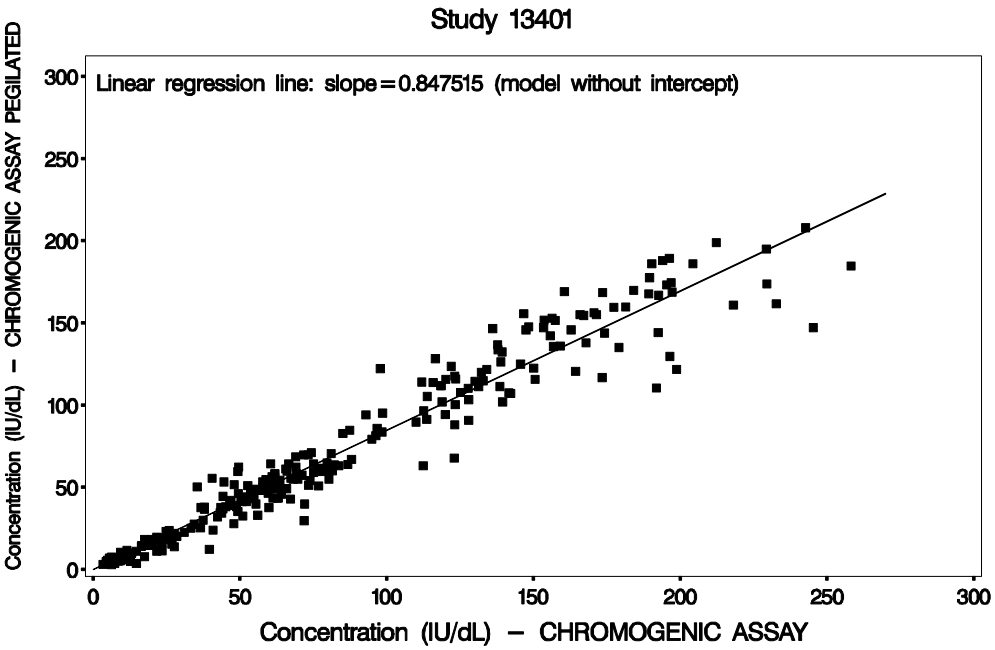
図 2.7.1.1- 2　合成基質法及び凝固一段法で測定した血漿中 FⅧ活性の比較
（薬物動態評価試料、試験 13401 及び試験 13024 パート A）



Based on concentrations > LLOQ of part A available for both assays (134 patients, 851 pairs of concentrations)
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/ Figure 1/11

図 2.7.1.1- 3　合成基質法及び凝固一段法で測定した血漿中 FⅧ活性の比較
（生体内回収率評価試料、試験 13024 パート A）

試験 13401 から得られた薬物動態評価試料を合成基質法及び PEG キャプチャー法で測定し、血漿中 FⅧ活性を比較した（図 2.7.1.1- 4）。PEG キャプチャー法による測定結果は合成基質法と比べて FⅧ活性が約 15%低かった。



Based on : BAY 94-9027 concentrations > LLOQ of available for both assays (14 patients, 271 pairs of concentrations)
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/ Figure 1/6

図 2.7.1.1- 4　合成基質法及び PEG キャプチャー法で測定した血漿中 FⅧ活性の比較（薬物動態評価試料、試験 13401）

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与製剤であるため、溶出試験、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。

本剤の薬物動態試験の一覧を 2.7.2 に示す。

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4　　付録

該当なし。

参考文献一覧

1) EMA, EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1., 28 Jan 2016

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 3
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 外国人重症血友病 A 患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 13401） 5
2.7.2.2.1.1 本剤とコージネイト FS の比較 6
2.7.2.2.1.2 本剤の単回及び反復投与後の薬物動態 9
2.7.2.2.1.3 用量比例性 12
2.7.2.2.1.4 結論 14
2.7.2.2.2 日本人を含む重症血友病 A 患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 13024） 14
2.7.2.2.2.1 単回及び反復投与後の薬物動態 14
2.7.2.2.2.2 小児と成人被験者の比較 18
2.7.2.2.2.3 アジア人と非アジア人集団の比較 21
2.7.2.2.2.4 本剤と既存製剤の薬物動態パラメータの比較 24
2.7.2.2.2.5 結論 25
2.7.2.2.3 外国人小児重症血友病 A 患者における薬物動態（試験 15912） 25
2.7.2.2.3.1 単回投与後の薬物動態 26
2.7.2.2.3.2 結論 27
2.7.2.3 試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.2.3.1 薬物動態特性 27
2.7.2.3.2 ノンコンパートメントモデル解析による薬物動態解析結果の比較 30
2.7.2.3.2.1 血漿中 FⅧ活性の比較 31
2.7.2.3.2.2 薬物動態パラメータの比較 31
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（解析 17395） 33
2.7.2.3.3.1 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験 33
2.7.2.3.3.2 最終モデル 33
2.7.2.3.3.3 モデルの適格性評価 34
2.7.2.3.3.4 母集団薬物動態パラメータ 35
2.7.2.3.3.5 母集団薬物動態解析の結論 36
2.7.2.3.4 内因性要因の影響 37
2.7.2.3.4.1 年齢 37
2.7.2.3.4.2 体重 39

2.7.2.3.4.3 肝機能 39
2.7.2.3.4.4 腎機能 39
2.7.2.3.4.5 トランスポーター 39
2.7.2.3.4.6 民族差 39
2.7.2.3.5 外因性要因の影響 41
2.7.2.3.6 QT/QTc 間隔に対する影響 41
2.7.2.4 特別な試験 42
2.7.2.5 付録 42
参考文献一覧 42

略語一覧

略 語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
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
BLQ	below the lower limit of quantification	定量限界未満
BMI	body mass index	体格指数
BSV	Between-subject variability	個体間変動
CI	confidence interval	信頼区間
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}
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
FⅧ	human coagulation factor eight	ヒト血液凝固第Ⅷ因子
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
IU	international units	国際単位
LBW	lean body weight	除脂肪体重
LS	least squares method	最小二乗法
MRT_{IV}	mean residence time after 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	pharmacokinetic	薬物動態
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
RUV	residual unexplained veriability	残差変動
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SID	Subject Identification Number	被験者番号
$t_{1/2}$	half-life associated with the terminal slope	消失半減期
V_c	volume of distribution central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価
V_{ss}	volume distribution at steady state	定常状態における分布容積
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand因子

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

BAY 94-9027 製剤（以下、本剤）は、ポリエチレングリコール（PEG）化された B ドメイン欠失（BDD）遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子（rFⅧ）製剤であり、本剤は天然型ヒト血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）と同一の作用機序を有する。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。

本剤は、治療歴のある重症血友病 A 患者における出血時補充療法及び出血傾向の抑制を目的とした定期補充療法を適応として開発を開始した。

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。なお、本試験は完了している。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、治療歴のある小児の重症血友病 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。

上記 3 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

試験 15912 では、成人における薬物動態プロファイル及び Björkman S[1] の報告を考慮し、少数点採血法により薬物動態を評価した。少数点採血法は小児臨床試験計画において提案されている薬物動態評価に含まれており、欧州医薬品庁の小児医薬品委員会（Pediatric Committee）でも許容されている。本剤の薬物動態は 1 - コンパートメントモデルに従うため、採血点数が限られていたものの、小児における薬物動態の適切な評価が可能であった。

更に、上記 3 試験に参加したすべての被験者について、生体内回収率評価を目的として試験期間中の特定の来院日において投与前及び投与終了 15～30 分後の時点で血液検体を採取した。生体内回収率のデータは、母集団薬物動態解析にも用いた。

腎機能障害及び肝機能障害患者などの特別な患者集団を対象とした薬物動態試験は実施していない。薬物動態試験の実施を不要と判断した根拠を 2.7.2.3.4.3 及び 2.7.2.3.4.4 に示す。

表 2.7.2.1-1 本剤の薬物動態を評価した臨床試験の一覧

試験	被験者	試験の標題	薬物動態評価被験者数	試験の状況
試験 13401 5.3.3.2.1 PH-36909	18～65 歳の 重症血友病 A 患者	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、BAY 94-9027 の単回投与及び反復投与時の薬物動態及び安全性を評価する非盲検、第 I 相試験	14	完了
試験 13024 （主試験） 5.3.5.2.1 PH-37583	12～65 歳の 重症血友病 A 患者	治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、BAY 94-9027 による出血時補充療法及び定期補充療法の安全性及び有効性を検討する、多施設共同、一部無作為化、非盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験	22	主試験：完了 継続投与期間： 進行中
試験 15912 （主試験） 5.3.5.2.5 PH-38440	12 歳未満の 重症血友病 A 患者	治療歴のある小児重症血友病 A 患者（12 歳未満）を対象として、BAY 94-9027 の定期補充療法及び出血時補充治療における薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験	34	主試験：完了 継続投与期間： 進行中

本項では、重症血友病 A 患者を対象とした 3 試験（試験 13401、13024 及び 15912）における薬物動態の結果を示す。試験 13401 では 18～65 歳、試験 13024 では 12～65 歳及び試験 15912 では 12 歳未満の患者を組入れた。試験 13401 では被験者あたり 12 時点（投与後 7 日間）、試験 13024 では 11 時点（投与後 4 日間）で薬物動態評価用血液検体を採取し、血漿中 FⅧ活性を合成基質法及び凝固一段法を用いて測定した（試験 13401 では PEG キャプチャー法による測定も実施した）。試験 15912 では、被験者あたり 6 時点（投与後 3 日間）の血液検体を採取し、合成基質法のみで測定した。試験 15912 では 12 歳未満の小児を対象としたので、過度な採血を避け、少数点採血による薬物動態評価法を採用した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

薬物動態評価を実施した 3 試験（試験 13401、13024 及び 15912）の薬物動態成績について述べる。これらの試験の主要な目的は、本剤の薬物動態、安全性及び有効性[a)]を評価することであった。本項では、これら 3 試験から得られた薬物動態の成績について述べる。なお、本項での薬物動態パラメータは、Bayer 社のガイドラインに従い、薬物動態解析ソフトウェア WinNonlin（Version 4.1a：Pharsight 社）及び Automation Extension（Bayer 社）を用いてノンコンパートメントモデル解析により算出した。有効性及び安全性の成績は 2.7.3 及び 2.7.4 に示す。

2.7.2.2.1 外国人重症血友病 A 患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 13401）

参照項目：2.7.6.1
5.3.3.2.1 PH-36909

試験 13401 は、治療歴のある重症血友病 A 患者を 2 群（低用量群及び高用量群：各 7 例）に分け、本剤を 10 分間かけて単回投与及び反復投与（8 週間）したときの薬物動態及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、第 I 相試験であった。

a) 試験 13401 では有効性を評価していない。

低用量群（コホート 1：本剤を週 2 回 8 週間投与）

直近の FⅧ製剤投与から 3 日間以上の休薬期間を置いて、コージネイト FS 25IU/kg を 10 分間かけて単回静脈内投与した。コージネイト FS 単回投与後、投与終了 48 時間後まで薬物動態評価用血液検体を採取した（投与前並びに投与終了 0.25、0.5、1、3、6、8、24 及び 48 時間後）。

その後、3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤 25IU/kg を初回（単回）投与し、投与終了 7 日後まで単回投与後の薬物動態用血液検体を採取した（投与前並びに投与終了 0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72、96～144 及び 168 時間後）。

本剤単回投与 168 時間後の検体採取後に、本剤の反復投与を開始した。本剤 25IU/kg を週 2 回 8 週間、計 16 回反復投与し、最終回投与終了 7 日後まで薬物動態用血液検体を採取した（採血時点は上記本剤投与時と同時点）。

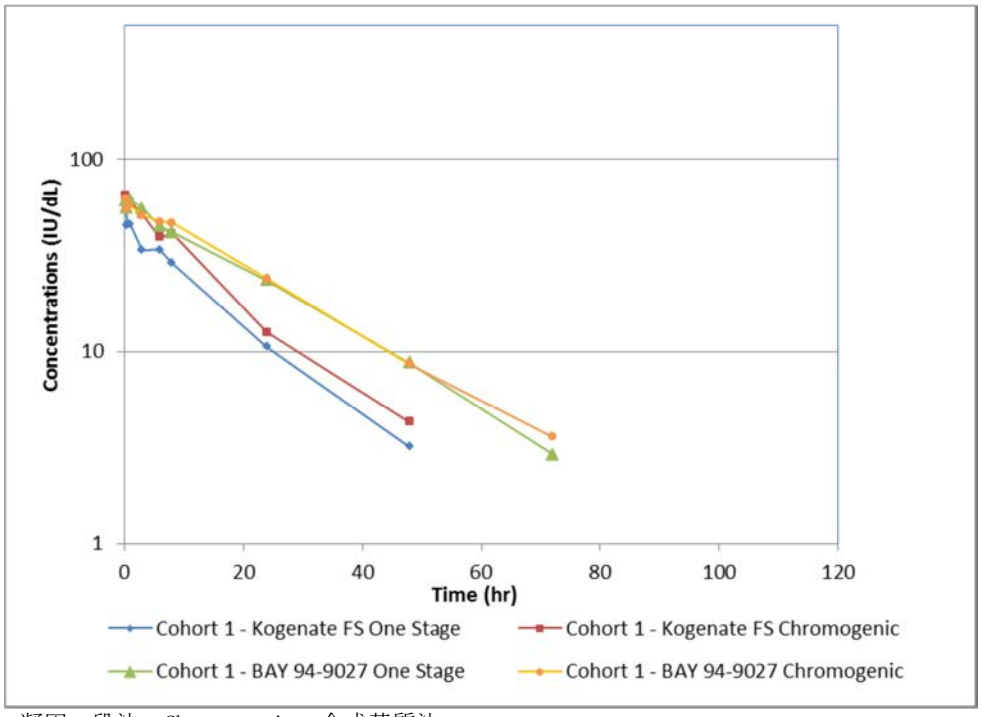
高用量群（コホート 2：本剤を週 1 回 8 週間投与）

直近の FⅧ製剤投与から 3 日間以上の休薬期間を置いて、コージネイト FS 50IU/kg（国外で承認されている最高用量）を 10 分間かけて単回静脈内投与した。コージネイト FS 単回投与終了 48 時間後まで薬物動態用血液検体を採取した（採血時点は上記低用量群におけるコージネイト FS 投与時と同時点）。

その後 3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤 60IU/kg を初回（単回）投与した。単回投与終了 7 日後まで薬物動態用血液検体を採取した（採血時点は上記低用量群における本剤投与時と同時点）。本剤単回投与後の薬物動態評価試料の採取終了後に、本剤の反復投与を開始した。本剤を週 1 回 8 週間、計 9 回反復投与した後に、最終回投与終了 7 日後まで薬物動態用血液検体を採取した（採血時点は上記低用量群における本剤投与時と同時点）。

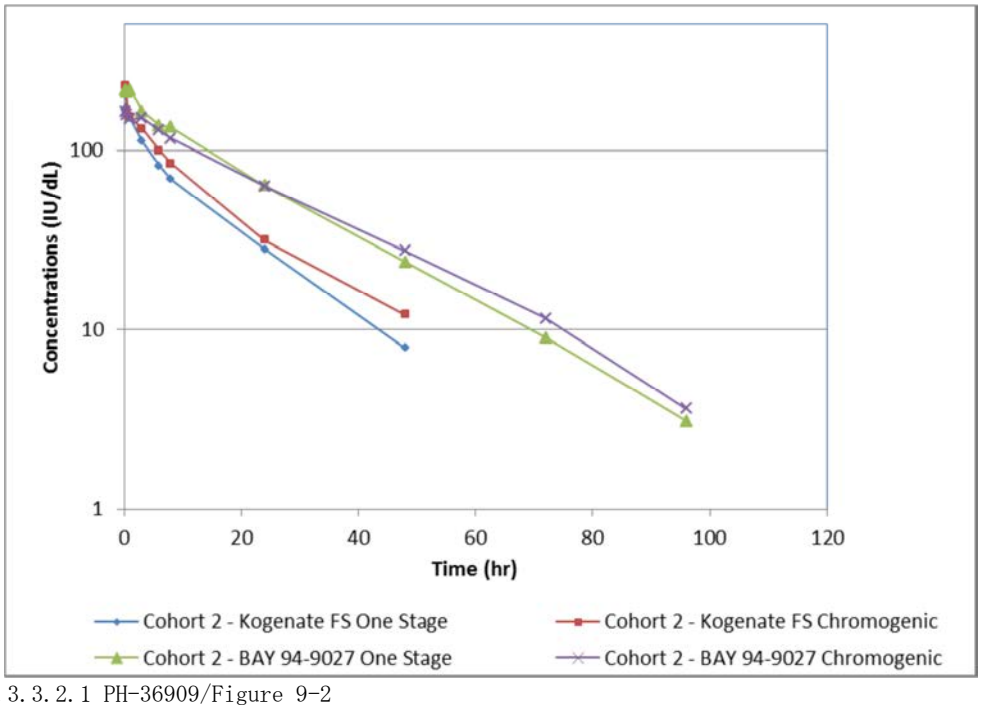
2.7.2.2.1.1　本剤とコージネイト FS の比較

低用量群（コホート 1）においてコージネイト FS 25IU/kg 又は本剤 25IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2-1 に、高用量群（コホート 2）においてコージネイト FS 50IU/kg 又は本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移を図 2.7.2.2-2 に示す。なお、血漿中 FⅧ活性は合成基質法又は凝固一段法で測定した。



One Stage: 凝固一段法, Chromogenic: 合成基質法
Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Figure 9-1

図 2.7.2.2-1　コージネイト FS 25IU/kg 又は本剤 25IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移
（幾何平均値、片対数目盛）
（合成基質法及び凝固一段法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Figure 9-2

図 2.7.2.2-2　コージネイト FS 50IU/kg 又は本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移
（幾何平均値、片対数目盛）
（合成基質法及び凝固一段法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

コージネイト FS 25IU/kg 及び本剤 25IU/kg 単回投与後の血漿中 FVⅢ活性の推移は、投与後初期の時点（投与終了 15 及び 30 分後）では同様であったが、投与後 3 時間以降では本剤の方が高かった（合成基質法及び凝固一段法、図 2.7.2.2-1）。一方、コージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FVⅢ活性の推移は、いずれの測定法でも同様であった（合成基質法及び凝固一段法、図 2.7.2.2-2）。

本剤及びコージネイト FS の血漿中 FVⅢ活性の推移より、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）、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC（AUC_{norm}）、最高血漿中 FVⅢ活性（C_{max}）、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した C_{max}（$C_{max,norm}$）、消失半減期（$t_{1/2}$）、静脈内投与時の平均滞留時間（MRT_{IV}）、クリアランス（CL）及び定常状態における分布容積（V_{ss}）を算出した。薬物動態パラメータの算出には、凝固一段法と合成基質法により測定された結果の両方を用いた。更に、各薬物動態パラメータの製剤間比（本剤／コージネイト FS）とその 90%信頼区間（CI）を求めた。

コージネイト FS 及び本剤単回投与後の血漿中 FVⅢ活性から算出した薬物動態パラメータを、表 2.7.2.2-1（合成基質法）及び表 2.7.2.2-2（凝固一段法）に示す。

表 2.7.2.2-1 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〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	BAY 94-9027 Dose: 25 IU/kg (N=7)	Kogenate FS Dose: 25 IU/kg (N=6)[a]	BAY 94-9027 Dose: 60 IU/kg (N=7)	Kogenate FS Dose: 50 IU/kg (N=7)
AUC [IU･h/dL]	1580 (28.7)	1110 (49.4)	4330 (32.7)	2500 (36.7)
	1640 ± 550	1210 ± 553	4550 ± 1810	2650 ± 1080
AUC_{norm} [h･kg/dL]	61.3 (29.3)	44.3 (49.5)	72.1 (32.7)	50.0 (36.7)
	63.9 ± 22.5	48.4 ± 22.2	75.9 ± 30.2	53.0 ± 21.6
C_{max} [IU/dL]	63.7 (14.1)	69.6 (28.4)	172 (25.3)	229 (30.2)
	64.3 ± 9.16	71.8 ± 17.6	177 ± 45.4	238 ± 76.4
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.48 (16.0)	2.78 (28.3)	2.87 (25.2)	4.57 (30.1)
	2.50 ± 0.410	2.87 ± 0.703	2.95 ± 0.757	4.75 ± 1.52
$t_{1/2}$ [h]	18.2 (22.6)	12.9 (30.1)	18.5 (15.2)	13.0 (16.7)
	18.6 ± 4.59	13.4 ± 3.80	18.7 ± 2.90	13.2 ± 2.13
MRT_{IV} [h]	26.1 (23.2)	18.5 (30.2)	27.4 (15.8)	17.8 (18.5)
	26.7 ± 6.63	19.2 ± 5.42	27.7 ± 4.54	18.0 ± 3.30
CL [dL/h/kg]	0.0163 (29.3)	0.0226 (49.5)	0.0139 (32.7)	0.0200 (36.7)
	0.0168 ± 0.00389	0.0247 ± 0.0116	0.0144 ± 0.00370	0.0210 ± 0.00654
V_{ss} [dL/kg]	0.425 (11.9)	0.418 (29.8)	0.380 (19.8)	0.355 (26.1)
	0.428 ± 0.0503	0.433 ± 0.134	0.386 ± 0.0662	0.365 ± 0.0903

a: C_{max} and $C_{max,norm}$ are N=7

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, 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

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

表 2.7.2.2-2 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〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（凝固一段法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	BAY 94-9027 Dose: 25 IU/kg (N=7)	Kogenate FS Dose: 25 IU/kg (N=5)[a]	BAY 94-9027 Dose: 60 IU/kg (N=7)	Kogenate FS Dose: 50 IU/kg (N=7)
AUC [IU·h/dL]	1550 (35.3)	848 (60.5)	4400 (20.9)	2130 (18.8)
	1640 ± 662	971 ± 616	4490 ± 1010	2160 ± 380
AUC_{norm} [h·kg/dL]	60.4 (37.8)	33.8 (60.6)	73.4 (20.9)	42.5 (18.8)
	64.4 ± 27.5	38.8 ± 24.7	74.8 ± 16.8	43.2 ± 7.59
C_{max} [IU/dL]	68.7 (15.5)	57.4 (36.7)	247 (46.1)	210 (18.2)
	69.4 ± 11.3	60.4 ± 20.0	269 ± 117	212 ± 36.3
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.67 (17.8)	2.29 (36.5)	4.12 (46.1)	4.19 (18.1)
	2.71 ± 0.507	2.41 ± 0.793	4.48 ± 1.95	4.24 ± 0.723
$t_{1/2}$ [h]	19.1 (49.4)	13.4 (36.7)	16.6 (7.87)	12.6 (14.3)
	21.4 ± 13.1	14.1 ± 4.80	16.7 ± 1.34	12.7 ± 1.82
MRT_{IV} [h]	26.8 (41.4)	19.0 (36.6)	23.5 (6.67)	16.9 (15.8)
	29.0 ± 14.0	20.0 ± 6.84	23.6 ± 1.61	17.0 ± 2.60
CL [dL/h/kg]	0.0166 (37.9)	0.0296 (60.6)	0.0136 (20.9)	0.0235 (18.8)
	0.0174 ± 0.00538	0.0330 ± 0.0155	0.0139 ± 0.00266	0.0239 ± 0.00466
V_{ss} [dL/kg]	0.444 (12.3)	0.561 (36.9)	0.320 (19.3)	0.397 (18.6)
	0.447 ± 0.0540	0.591 ± 0.214	0.325 ± 0.0603	0.402 ± 0.0728

a: C_{max} and $C_{max,norm}$ are N=6
Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/16, 14.4/17

薬物動態パラメータの製剤間比較（本剤／コージネイト FS）のうち、AUC_{norm}及び $t_{1/2}$の比較結果を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3: 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（本剤／コージネイト FS、幾何平均値）及びその 90%CI（試験 13401、薬物動態解析対象集団）

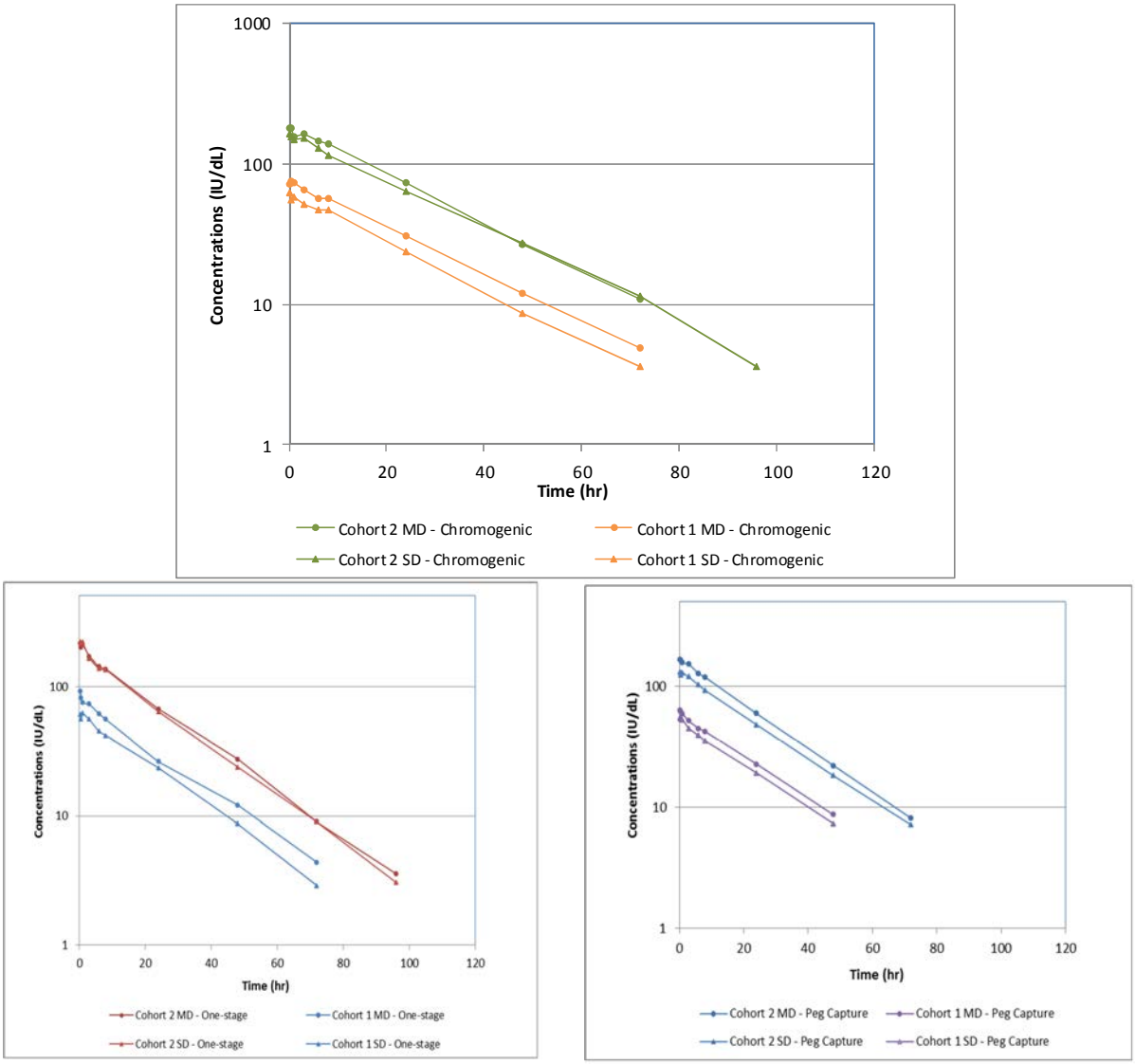
Parameter [unit]	One-Stage assay Low Dose Cohort	One-Stage assay High Dose Cohort	Chromogenic assay Low Dose Cohort	Chromogenic assay High Dose Cohort
AUC_{norm} [h·kg/dL]	1.79 (1.42-2.25)	1.73 (1.45-2.05)	1.41 (1.19-1.67)	1.44 (1.28-1.63)
$t_{1/2}$ [h]	1.48 (1.25-1.75)	1.32 (1.16-1.51)	1.43 (1.29-1.59)	1.42 (1.31-1.55)

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/21, 14.4/24, 14.4/26, 14.4/29

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）、AUC_{norm} は高値であった（比の幾何平均値：1.41～1.79）。

2.7.2.2.1.2 本剤の単回及び反復投与後の薬物動態

本剤 25IU/kg〔低用量群(コホート 1)〕単回又は週 2 回 8 週間反復投与後、又は 60IU/kg〔高用量群（コホート 2）〕単回又は週 1 回 8 週間反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値）を測定法ごとに図 2.7.2.2-3 に示す。



SD = 単回投与、MD = 反復投与
Source: data from 5.3.3.2.1 PH-36909/Figure 9-4

図 2.7.2.2-3　本剤 25IU/kg〔低用量群（コホート 1）〕単回又は週 2 回 8 週間反復投与後、又は 60IU/kg〔高用量群（コホート 2）〕単回又は週 1 回 8 週間反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、上：合成基質法、左下：凝固一段法、右下：PEG キャプチャー法）（試験 13401、薬物動態解析対象集団）

いずれの測定法においても、本剤 25IU/kg 週 2 回反復投与後の血漿中 FⅧ活性は、単回投与後と比較して上昇が認められた。一方、本剤 60IU/kg 週 1 回反復投与後では、PEG キャプチャー法で測定した場合では単回投与時と比較して上昇が認められたが、合成基質法及び凝固一段法で測定した場合は上昇が認められなかった。

本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ（幾何平均値）を表 2.7.2.2-4（合成基質法）、表 2.7.2.2-5（凝固一段法）及び表 2.7.2.2-6（PEG キャプチャー法）に示す。

表 2.7.2.2-4 本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	Single Dose (N=7)	Multiple Dose (N=7)	Ratio (Multiple Dose/Single Dose) Geom. LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	61.3 (29.3)	81.4 (29.2)	1.33
	63.9 ± 22.5	84.4 ± 25.6	[1.13; 1.56]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.48 (16.0)	3.19 (14.0)	1.29
	2.50 ± 0.410	3.22 ± 0.424	[1.09; 1.53]
$t_{1/2}$ [h]	18.2 (22.6)	18.6 (30.3)	1.02
	18.6 ± 4.59	19.3 ± 5.94	[0.927; 1.13]
60 IU/kg			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	72.1 (32.7)	78.5 (28.7)	1.09
	75.9 ± 30.2	81.3 ± 24.3	[0.964; 1.23]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.87 (25.2)	3.07 (18.3)	1.07
	2.95 ± 0.757	3.11 ± 0.556	[0.925; 1.24]
$t_{1/2}$ [h]	18.5 (15.2)	19.5 (18.9)	1.05
	18.7 ± 2.90	19.8 ± 3.75	[0.968; 1.14]

LS = least squares method
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 2.7.2.2-5 本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（凝固一段法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	Single Dose (N=7)	Multipul Dose (N=7)	Ratio (Multipul Dose/ Single Dose) Geom. LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	60.4 (37.9)	80.2 (38.1)	1.33
	64.4 ± 27.5	85.2 ± 33.0	[1.08; 1.63]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.67 (17.8)	3.82 (27.7)	1.43
	2.71 ± 0.507	3.95 ± 1.17	[1.11; 1.84]
$t_{1/2}$ [h]	19.1 (49.4)	19.3 (39.8)	1.01
	21.4 ± 13.1	20.7 ± 8.67	[0.871; 1.17]
60 IU/kg			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	73.4 (20.9)	76.9 (29.2)	1.05
	74.8 ± 16.8	79.6 ± 22.5	[0.882; 1.24]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	4.12 (46.1)	3.91 (27.0)	0.948
	4.48 ± 1.95	4.02 ± 1.05	[0.736; 1.22]
$t_{1/2}$ [h]	16.6 (7.87)	19.4 (27.7)	1.16
	16.7 ± 1.34	20.0 ± 5.99	[1.02; 1.33]

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

表 2.7.2.2-6 本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（PEG キャプチャー法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	Single Dose (N=7)	Multipul Dose (N=7)	Ratio (Multipul Dose/ Single Dose) Geom. LS mean ratio [90% CI]
25 IU/kg			
AUC_{norm} [kg･h/dL]	49.4 (20.0)	60.7 (21.9)	1.23
	50.3 ± 10.3	62.0 ± 13.6	[1.12; 1.35]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.18 (16.4)	2.60 (17.7)	1.19
	2.20 ± 0.346	2.64 ± 0.523	[1.05; 1.35]
$t_{1/2}$ [h]	18.1 (25.7)	18.3 (26.5)	1.01
	18.6 ± 4.70	18.9 ± 5.06	[0.926; 1.10]
60 IU/kg			
AUC_{norm} [kg･h/dL]	53.8 (14.5)	65.6 (17.2)	1.22
	54.4 ± 8.49	66.4 ± 10.8	[1.11; 1.34]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.38 (16.0)	2.81 (14.5)	1.18
	2.41 ± 0.375	2.83 ± 0.403	[1.05; 1.33]
$t_{1/2}$ [h]	17.5 (10.7)	17.3 (6.83)	0.99
	17.6 ± 1.91	17.3 ± 1.16	[0.92; 1.06]

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/18, 14.4/19, 14.4/31, 14.4/33, 14.4/34

本剤投与後の V_{ss} は小さく、単回及び反復投与時の V_{ss} の幾何平均値は両群全体を通じて 0.334～0.425dL/kg、CL の幾何平均値は 0.0123～0.0163dL/h/kg であった（合成基質法）。

合成基質法で測定した場合では、$t_{1/2}$ の幾何平均値の比（反復投与時／単回投与時）及びその 90%CI は、本剤 25IU/kg 週 2 回反復投与時及び 60IU/kg 週 1 回反復投与時でそれぞれ 1.02（0.927～1.13）及び 1.05（0.968～1.14）であり、反復投与により $t_{1/2}$ に変化は認められなかった。一方、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（反復投与時／単回投与時）は、本剤 25IU/kg 週 2 回反復投与時ではそれぞれ 1.33 及び 1.29 であり、反復投与により曝露量は、単回投与時と比較して約 30%増加した。また、本剤 60IU/kg の週 1 回反復投与時では、それぞれ 1.09 及び 1.07 であり、7%～9%増加した。両群での本剤反復投与時における AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の増加の違いは、投与頻度の違いによるものと考えられ、凝固一段法で測定した場合においても同様の傾向が認められた。PEG キャプチャー法に基づく結果では反復投与時の AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は両群共に単回投与時と比べて約 20%増加した。

2.7.2.2.1.3 用量比例性

本剤 25IU/kg 及び 60IU/kg を投与したときの用量比例性を検討した。本剤 25IU/kg 及び 60IU/kg を単回投与及び反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7（合成基質法）及び表 2.7.2.2-8（凝固一段法）に示す。

合成基質法で測定した場合では、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（高用量／低用量）は単回投与時でそれぞれ 1.18 及び 1.16 であり、反復投与時でそれぞれ 0.964 及び 0.962 であった。したがって、25～60IU/kg の用量範囲において本剤の薬物動態はおおむね用量比例性を示すと考えられた。

表 2.7.2.2-7 本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	25 IU/kg (N=7)	60 IU/kg (N=7)	Ratio (60 IU/kg/25 IU/kg) Geom. LS mean ratio [90% CI]
Single Dose			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	61.3 (29.3)	72.1 (32.7)	1.18
	63.9 ± 22.5	75.9 ± 30.2	[0.881; 1.57]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.48 (16.0)	2.87 (25.2)	1.16
	2.50 ± 0.410	2.95 ± 0.757	[0.949; 1.41]
$t_{1/2}$ [h]	18.2 (22.6)	18.5 (15.2)	1.02
	18.6 ± 4.59	18.7 ± 2.90	[0.848; 1.22]
Multiple Dose			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	81.4 (29.2)	78.5 (28.7)	0.964
	84.4 ± 25.6	81.3 ± 24.3	[0.736; 1.26]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	3.19 (14.0)	3.07 (18.3)	0.962
	3.22 ± 0.424	3.11 ± 0.556	[0.825; 1.12]
$t_{1/2}$ [h]	18.6 (30.3)	19.5 (18.9)	1.05
	19.3 ± 5.94	19.8 ± 3.75	[0.827; 1.33]

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/14, 14.4/15, 14.4/36, 14.4/38, 14.4/39

表 2.7.2.2-8 本剤 25IU/kg を単回又は週 2 回 8 週間反復投与時、又は 60IU/kg を単回又は週 1 回 8 週間反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（凝固一段法、試験 13401、薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	25 IU/kg (N=7)	60 IU/kg (N=7)	Ratio (60 IU/kg/25 IU/kg) Geom. LS mean ratio [90% CI]
Single Dose			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	60.4 (37.9)	73.4 (20.9)	1.21
	64.4 ± 27.5	74.8 ± 16.8	[0.915; 1.61]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.67 (17.8)	4.12 (46.1)	1.54
	2.71 ± 0.507	4.48 ± 1.95	[1.12; 2.12]
$t_{1/2}$ [h]	19.1 (49.4)	16.6 (7.87)	0.870
	21.4 ± 13.1	16.7 ± 1.34	[0.633; 1.20]
Multiple Dose			
AUC_{norm} [kg·h/dL]	80.2 (38.1)	76.9 (29.2)	0.958
	85.2 ± 33.0	79.6 ± 22.5	[0.700; 1.31]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	3.82 (27.7)	3.91 (27.0)	1.02
	3.95 ± 1.17	4.02 ± 1.05	[0.793; 1.32]
$t_{1/2}$ [h]	19.3 (39.8)	19.4 (27.7)	1.00
	20.7 ± 8.67	20.0 ± 5.99	[0.730; 1.38]

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/16, 14.4/17, 14.4/41, 14.4/43, 14.4/44

2.7.2.2.1.4 結論

本剤及びコージネイト FS を単回投与時の薬物動態を比較した結果、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 $t_{1/2}$ はコージネイト FS 投与時より 32%～48%長く、AUC_{norm} は高値であった。

本剤 25IU/kg 及び 60IU/kg 投与時の $t_{1/2}$ は、単回及び反復投与時にかかわらず一定であった。

本剤投与時の V_{ss} は小さく、本剤単回及び反復投与時の両群全体を通じて V_{ss} は 0.334～0.425dL/kg で、CL は 0.0123～0.0163dL/h/kg であった（合成基質法）。

合成基質法で測定した場合では、本剤 25IU/kg 単回投与後と週 2 回反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移を比較した結果から、反復投与により本剤がわずかに蓄積する可能性が示唆された。本剤 25IU/kg 反復投与時の AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、本剤 25IU/kg 単回投与時と比較して約 30%増加した。また、本剤 60IU/kg 週 1 回反復投与時の AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ は、本剤 60IU/kg 単回投与時と比較して 7%～9%増加した。低用量群及び高用量群での本剤反復投与時における AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の増加の違いは、投与頻度の違いによるものと考えられ、凝固一段法で測定した場合でも同様の傾向が見られた。

合成基質法で測定した場合では、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の幾何平均値の比（高用量／低用量）は単回投与時でそれぞれ 1.18 及び 1.16 であり、反復投与時でそれぞれ 0.964 及び 0.962 であった。したがって、25～60IU/kg の用量範囲において本剤の薬物動態はおおむね用量比例性を示すと考えられた。

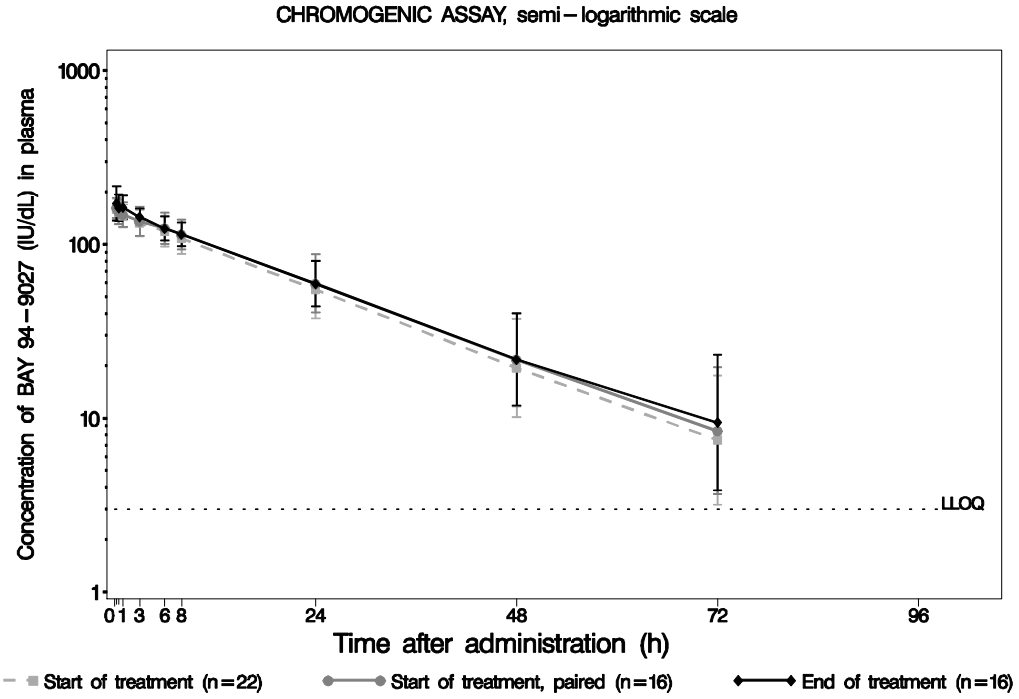
2.7.2.2.2 日本人を含む重症血友病 A 患者における単回及び反復投与後の薬物動態（試験 13024）

参照項目：2.7.6.2
5.3.5.2.1 PH-37583

試験 13024 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（FⅧ活性が 1%未満）に対する本剤による出血時補充療法及び定期補充療法の安全性及び有効性を検討する多施設共同、一部無作為化、非盲検、第Ⅱ／Ⅲ相試験であった。本試験のパート A では、本剤を 10 分間かけて単回投与（初回投与時）及び反復投与（最終投与時）した後の薬物動態を評価した。単回投与後の薬物動態評価では 22 例を対象とした。直近の FⅧ製剤投与から一定の休薬期間を置いた後に本剤 60IU/kg を単回投与し、投与終了 96 時間後まで薬物動態評価用検体を採取した（投与前並びに投与終了 0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72 及び 96 時間後。ただし 48 及び 72 時間後の採血はどちらか 1 時点でも可とした）。6 ヵ月の反復投与後の薬物動態評価では、単回投与後の薬物動態評価を実施した 22 例中 16 例を対象とした。採血時点は単回投与後の薬物動態評価と同時点であった。

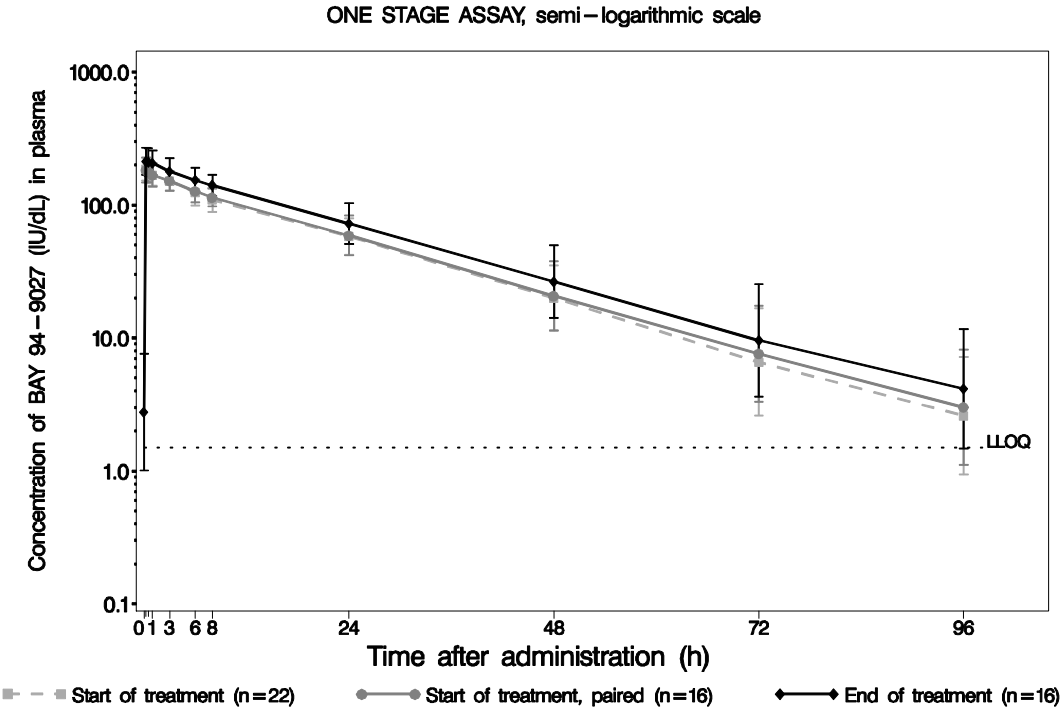
2.7.2.2.2.1 単回及び反復投与後の薬物動態

本剤 60IU/kg の単回及び反復投与後の血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2-4（合成基質法）及び図 2.7.2.2-5（凝固一段法）に示す。図中には反復投与後の結果との比較のため、本剤の反復投与を受けた 16 例における単回投与後の推移（対応のあるデータ）も併せて表示した。



LLOQ: lower limit of quantitation
Start of treatment：単回投与時、Start of treatment, paired:反復投与を受けた被験者の単回投与時、End of treatment：反復投与時
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/4

図 2.7.2.2-4　本剤 60IU/kg 投与後の血漿中 FⅧ活性（幾何平均値／幾何 SD、IU/dL）の推移（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/ Part A Figure 14.4/2

図 2.7.2.2-5 本剤 60IU/kg 投与後の血漿中 FⅧ活性（幾何平均値／幾何 SD、IU/dL）の推移（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

凝固一段法で測定した場合では、反復投与後の血漿中 FⅧ活性は、単回投与後と比べてわずかに高く推移した。一方、合成基質法で測定した場合では、反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移は、単回投与後と同様であった。

本剤 60IU/kg を単回及び反復投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9（合成基質法）及び表 2.7.2.2-10（凝固一段法）に示す。表中には反復投与後の結果との比較のため、本剤の反復投与を受けた 16 例における単回投与後の薬物動態パラメータ（対応のあるデータ）も併せて表示した。

表 2.7.2.2-9 本剤 60IU/kg 単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	First dose (N=22)	First dose paired (N=15)[a]	Last dose paired (N=15)[a]
AUC [IU·h/dL]	3710 (33.8)	3900 (34.7)	4130 (28.8)
	3900 ± 1280	4110 ± 1360	4290 ± 1260
AUC_{norm} [kg·h/dL]	62.5 (33.7)	65.5 (35.1)	68.7 (30.0)
	65.7 ± 21.4	69.1 ± 22.9	71.6 ± 22.1
C_{max} [IU/dL]	163 (14.7)	163 (14.4)	177 (21.0)
	164 ± 23.8	165 ± 23.3	181 ± 41.6
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.74 (14.7)	2.75 (15.2)	2.94 (21.00)
	2.77 ± 0.396	2.77 ± 0.408	3.01 ± 0.681
$t_{1/2}$ [h]	17.1 (27.1)	17.7 (27.8)	19.6 (38.5)
	17.6 ± 4.26	18.2 ± 4.37	20.7 ± 6.83
MRT_{IV} [h]	24.4 (27.5)	25.4 (27.2)	27.2 (37.6)
	25.2 ± 6.19	26.2 ± 6.21	28.8 ± 9.39
CL [dL/h/kg]	0.0160 (33.7)	0.0153 (35.1)	0.0146 (30.0)
	0.0168 ± 0.00553	0.0161 ± 0.00556	0.0151 ± 0.00417
V_{ss} [dL/kg]	0.391 (16.3)	0.388 (16.5)	0.396 (17.9)
	0.396 ± 0.0631	0.393 ± 0.0661	0.402 ± 0.0696

a: Paired data only available for 15 patients for the chromogenic assay
First dose：単回投与時、First dose paired:反復投与を受けた被験者の単回投与時、Last dose paired：反復投与時
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/7, 14.4/9

表 2.7.2.2-10 本剤 60IU/kg 単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	First dose (N=22)	First dose paired (N=16)	Last dose paired (N=16)
AUC [IU·h/dL]	3910 (26.8)	4030 (27.5)	5000 (32.7)
	4040 ± 1080	4170 ± 1130	5260 ± 1800
AUC_{norm} [kg·h/dL]	65.9 (27.0)	67.7 (27.8)	83.1 (34.0)
	68.1 ± 18.1	70.1 ± 19.1	87.7 ± 31.3
C_{max} [IU/dL]	191 (19.7)	188 (21.5)	219 (24.0)
	195 ± 37.0	193 ± 40.0	225 ± 52.5
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	3.23 (20.6)	3.17 (21.9)	3.65 (24.5)
	3.29 ± 0.648	3.23 ± 0.674	3.75 ± 0.886
$t_{1/2}$ [h]	17.2 (25.3)	17.3 (26.6)	17.7 (31.4)
	17.7 ± 4.27	17.9 ± 4.45	18.5 ± 5.27
MRT_{IV} [h]	24.1 (26.9)	24.3 (29.2)	25.1 (31.9)
	24.9 ± 6.19	25.2 ± 6.62	26.2 ± 7.72
CL [dL/h/kg]	0.0152 (27.0)	0.0148 (27.8)	0.0120 (34.0)
	0.0157 ± 0.00408	0.0153 ± 0.00411	0.0126 ± 0.00381
V_{ss} [dL/kg]	0.366 (17.1)	0.358 (16.9)	0.302 (22.2)
	0.371 ± 0.0632	0.363 ± 0.0606	0.309 ± 0.0707

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/6, 14.4/8

反復投与時の AUC 及び C_{max} は単回投与時の値と比べてわずかに高かった。本剤の単回及び反復投与の両方を受けた被験者 16 例（対応のあるデータ）において、凝固一段法で測定した場合では、本剤単回投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 4030IU·h/dL 及び 189IU/dL であり、反復投与時ではそれぞれ 5000IU·h/dL 及び 219IU/dL であった。一方、合成基質法では、本剤単回投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 3900IU·h/dL 及び 163IU/dL であり、反復投与時ではそれぞれ 4130IU·h/dL 及び 177IU/dL であった。また、凝固一段法で測定した場合では $t_{1/2}$（幾何平均値）は、単回投与時及び反復投与時でそれぞれ 17.3 及び 17.7 時間であり、合成基質法では、それぞれ 17.7 及び 19.6 時間であった。

本剤の単回及び反復投与の両方を受けた被験者 16 例における単回投与時と反復投与時の AUC 及び C_{max} の比の幾何平均値とその 90%CI を表 2.7.2.2-11 に示す。

表 2.7.2.2-11 本剤 60IU/kg 単回及び反復投与時の薬物動態パラメータの比較（試験 13024、パート A で単回及び反復投与の両方を受けた被験者）

Parameter [unit]	Ratio of PK parameter at the end of treatment compared to single dose geom. LS means [90% CI]	
	One-stage assay	Chromogenic assay
AUC [IU·h/dL]	1.24 [1.16; 1.33]	1.06 [0.984; 1.14]
C_{max} [IU/dL]	1.16 [1.07; 1.27]	1.08 [1.00; 1.18]

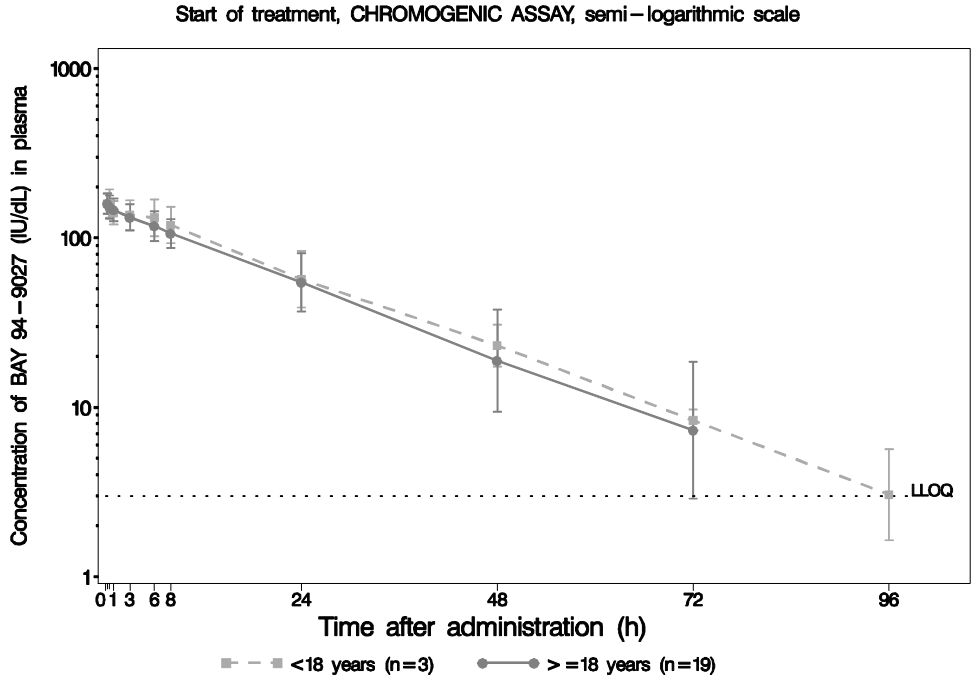
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/18～14.4/21

凝固一段法で測定した場合では、反復投与時の AUC 及び C_{max} は、単回投与時と比較して、それぞれ 24%及び 16%高かった。一方、合成基質法では、反復投与時の AUC 及び C_{max} は、単回投与時と比較してそれぞれ 6%及び 8%高く、単回投与時と反復投与時の差は凝固一段法に比べて小さかった。

また、薬物動態解析対象集団全体である被験者 22 例において、単回投与時の AUC 及び C_{max} を凝固一段法で測定した場合と合成基質法で測定した場合とで比較した結果、AUC は同程度であったが、C_{max} は凝固一段法の方が約 17%高かった。

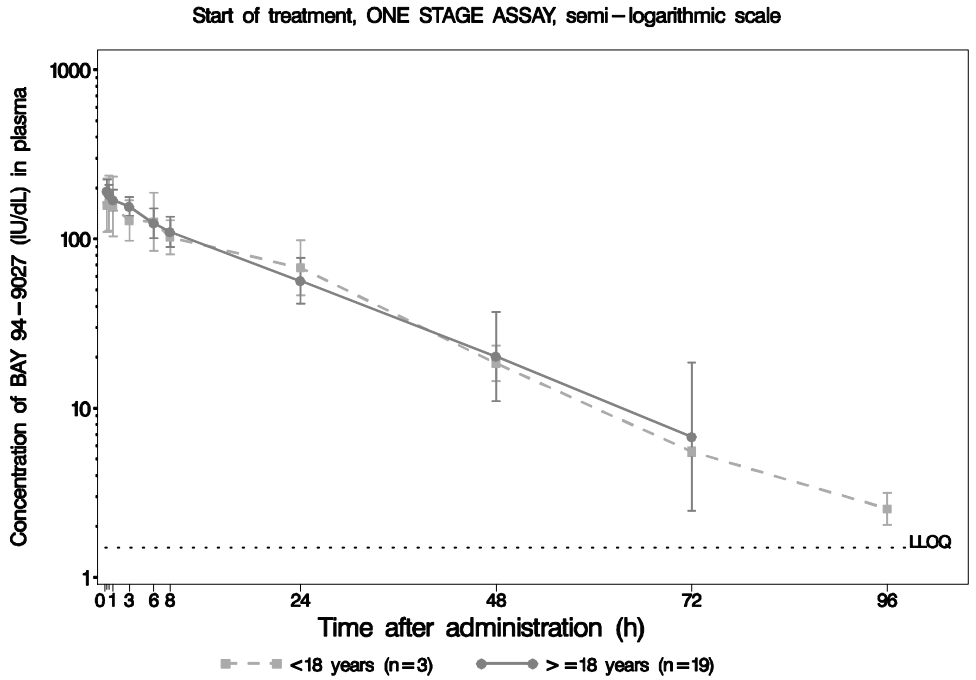
2.7.2.2.2.2 小児と成人被験者の比較

小児（12 歳以上 18 歳未満）及び成人被験者（18 歳以上）における合成基質法又は凝固一段法で測定した血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2-6（合成基質法）及び図 2.7.2.2-7（凝固一段法）に示す。いずれの測定法でも、血漿中 FⅧ活性の幾何平均値の推移は、小児と成人被験者で同様であった。小児及び成人被験者の凝固一段法又は合成基質法で測定した場合の小児及び成人被験者の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12（合成基質法）及び表 2.7.2.2-13（凝固一段法）に示す。いずれの測定法でも、薬物動態パラメータは小児と成人被験者で同程度であった。少数の小児被験者（12 歳以上 18 歳未満）から得られた結果ではあるものの、小児及び成人被験者の薬物動態パラメータの分布は大部分が重なっており、明らかな違いは認められなかった。



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/12

図 2.7.2.2-6 小児（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）被験者の比較：本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値／幾何 SD）
（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/10

図 2.7.2.2-7 小児（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）被験者の比較：本剤 60IU/kg を単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値／幾何 SD）
（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

表 2.7.2.2-12 小児（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）被験者の比較：本剤 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、中段：算術平均値±SD、下段：範囲〕（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	Children (12 to <18 years) (N=3)	Adults (≥18 years) (N=19)
AUC [IU·h/dL]	3920 (26.6)	3680 (35.4)
	4010 ± 1090	3880 ± 1330
	3160 - 5240	2060 - 6540
AUC_{norm} [kg·h/dL]	65.1 (27.2)	62.1 (35.3)
	66.7 ± 18.5	65.6 ± 22.3
	51.8 - 87.4	35.3 - 110
C_{max} [IU/dL]	163 (17.1)	163 (14.9)
	165 ± 28.8	164 ± 23.8
	143 - 197	120 - 200
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.71 (17.6)	2.75 (14.7)
	2.74 ± 0.492	2.78 ± 0.395
	2.34 - 3.29	1.97 - 3.37
$t_{1/2}$ [h]	17.8 (9.57)	16.9 (29.1)
	17.9 ± 1.72	17.6 ± 4.56
	16.3 - 19.7	9.44 - 24.3
MRT_{IV} [h]	25.3 (2.76)	24.3 (29.7)
	25.3 ± 0.696	25.2 ± 6.69
	24.6 - 26.0	13.6 - 35.6
CL [dL/h/kg]	0.0154 (27.2)	0.0161 (35.3)
	0.0157 ± 0.00398	0.0170 ± 0.00580
	0.0114 - 0.0193	0.00911 - 0.0283
V_{ss} [dL/kg]	0.388 (29.4)	0.392 (14.7)
	0.399 ± 0.107	0.396 ± 0.0581
	0.281 - 0.489	0.285 - 0.546

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/7

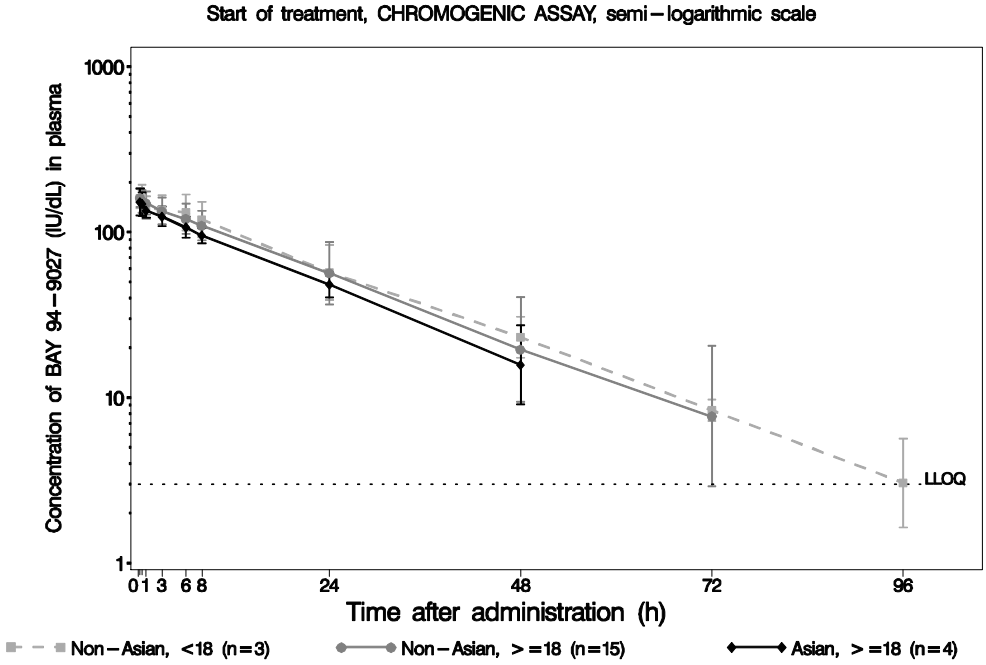
表 2.7.2.2-13 小児（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）被験者の比較：本剤 60IU/k 単回投与後の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、中段：算術平均値±SD、下段：範囲〕（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

Parameter [unit]	Children (12 to <18 years) (N=3)	Adults (≥18 years) (N=19)
AUC [IU·h/dL]	3740 (20.9)	3940 (28.1)
	3800 ± 792	4080 ± 1130
	3080 - 4650	2530 - 6160
AUC_{norm} [h·kg/dL]	62.2 (20.7)	66.5 (28.2)
	63.0 ± 13.2	68.9 ± 19.0
	51.7 - 77.5	43.3 - 101
C_{max} [IU/dL]	163 (38.7)	196 (15.6)
	171 ± 67.0	199 ± 31.6
	120 - 247	159 - 262
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.71 (39.3)	3.31 (16.4)
	2.85 ± 1.13	3.36 ± 0.559
	1.96 - 4.12	2.61 - 4.36
$t_{1/2}$ [h]	16.4 (13.4)	17.3 (26.9)
	16.5 ± 2.16	17.9 ± 4.52
	14.2 - 18.5	10.8 - 24.8
MRT_{IV} [h]	22.9 (9.33)	24.3 (28.9)
	23.0 ± 2.09	25.2 ± 6.59
	20.6 - 24.7	13.2 - 35.6
CL [dL/h/kg]	0.0161 (20.7)	0.0150 (28.2)
	0.0163 ± 0.00324	0.0156 ± 0.00427
	0.0129 - 0.0194	0.00986 - 0.0231
V_{ss} [dL/kg]	0.368 (30.4)	0.365 (15.6)
	0.379 ± 0.106	0.369 ± 0.0582
	0.266 - 0.477	0.272 - 0.500

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/6

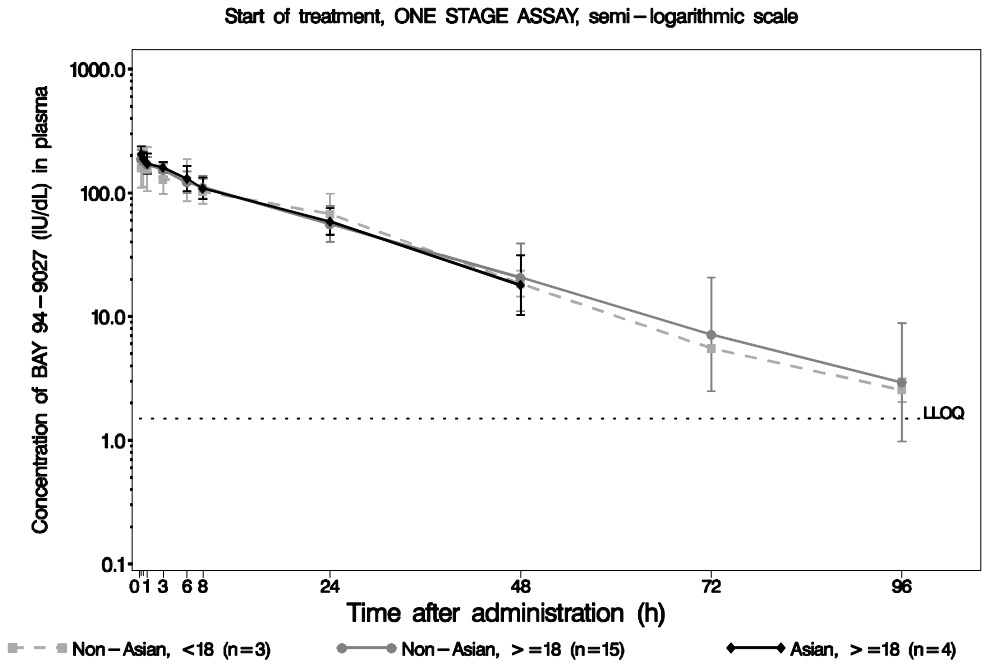
2.7.2.2.2.3 アジア人と非アジア人集団の比較

18 歳以上のアジア人 4 例（全例日本人）及び非アジア人 15 例の部分集団における血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値）を図 2.7.2.2-8（合成基質法）及び図 2.7.2.2-9（凝固一段法）に示す。また、アジア人及び非アジア人集団の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-14（合成基質法）及び表 2.7.2.2-15（凝固一段法）に示す。血漿中 FⅧ活性の推移及び薬物動態パラメータは、アジア人と非アジア人集団で同程度であった。



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/8

図 2.7.2.2-8 アジア人と非アジア人集団の比較：本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値／幾何 SD）
（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/6

図 2.7.2.2-9 アジア人と非アジア人集団の比較：本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値／幾何 SD）
（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団）

表 2.7.2.2-14 アジア人と非アジア人集団の比較：本剤 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、中段：算術平均値±SD、下段：範囲〕（合成基質法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団、18 歳以上）

Parameter [unit]	Non-Asian (N=15)	Asian (N=4)
AUC [IU·h/dL]	3810 (38.5)	3210 (17.4)
	4050 ± 1440	3250 ± 565
	2060 - 6540	2660 - 3960
AUC_{norm} [kg·h/dL]	64.2 (38.6)	54.6 (17.2)
	68.3 ± 24.1	55.2 ± 9.87
	35.3 - 110	48.1 - 69.1
C_{max} [IU/dL]	165 (14.4)	155 (17.8)
	167 ± 23.2	157 ± 28.1
	120 - 200	128 - 194
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	2.78 (15.1)	2.63 (14.3)
	2.81 ± 0.406	2.65 ± 0.380
	1.97 - 3.37	2.23 - 3.16
$t_{1/2}$ [h]	17.1 (31.8)	16.3 (18.3)
	17.8 ± 4.91	16.5 ± 3.26
	9.44 - 24.3	14.6 - 21.4
MRT_{IV} [h]	24.6 (31.9)	23.1 (22.8)
	25.7 ± 7.03	23.6 ± 5.74
	13.6 - 35.6	18.9 - 32.0
CL [dL/h/kg]	0.0156 (38.6)	0.0183 (17.2)
	0.0166 ± 0.00637	0.0185 ± 0.00299
	0.00911 - 0.0283	0.0145 - 0.0208
V_{ss} [dL/kg]	0.384 (15.5)	0.424 (8.13)
	0.388 ± 0.0615	0.425 ± 0.0346
	0.285 - 0.546	0.394 - 0.463

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/7

表 2.7.2.2-15 アジア人と非アジア人集団の比較：本剤 60IU/kg 単回投与後の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、中段：算術平均値±SD、下段：範囲〕（凝固一段法、試験 13024、パート A の薬物動態解析対象集団、18 歳以上）

Parameter [unit]	Non-Asian (N=15)	Asian (N=4)
AUC [IU·h/dL]	3960 (30.0)	3850 (23.0)
	4120 ± 1200	3930 ± 898
	2530 - 6160	3090 - 5000
AUC_{norm} [kg·h/dL]	66.8 (30.0)	65.6 (23.9)
	69.5 ± 20.2	67.0 ± 15.9
	43.3 - 101	50.4 - 87.3
C_{max} [IU/dL]	192 (15.9)	214 (13.2)
	194 ± 32.1	215 ± 26.9
	159 - 262	177 - 241
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	3.23 (15.8)	3.63 (17.4)
	3.27 ± 0.534	3.67 ± 0.613
	2.61 - 4.36	2.89 - 4.35
$t_{1/2}$ [h]	17.7 (27.4)	16.0 (27.5)
	18.2 ± 4.55	16.5 ± 4.78
	10.8 - 24.8	13.1 - 23.3
MRT_{IV} [h]	24.7 (30.5)	22.8 (24.5)
	25.7 ± 6.86	23.3 ± 5.95
	13.2 - 35.6	17.9 - 31.8
CL [dL/h/kg]	0.0150 (30.0)	0.0152 (23.9)
	0.0156 ± 0.00455	0.0156 ± 0.00360
	0.00986 - 0.0231	0.0115 - 0.0199
V_{ss} [dL/kg]	0.370 (16.7)	0.348 (10.3)
	0.375 ± 0.0629	0.349 ± 0.0343
	0.272 - 0.500	0.300 - 0.377

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/6

2.7.2.2.2.4 本剤と既存製剤の薬物動態パラメータの比較

本試験で薬物動態評価を受けた被験者のうち、15 例は以前に使用した FVⅢ製剤の薬物動態成績が利用可能であった。以前に使用した製剤の血漿中 FVⅢ活性の推移、投与量及び製剤名に関する情報を 5.3.5.2.2 PH-37583_add6/Listing 1/1 に示す。15 例全例で、コージネイト FS 50IU/kg の投与経験が認められた。15 例のコージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg 投与時の $t_{1/2}$ を表 2.7.2.2-16 に示す。本剤投与時の $t_{1/2}$ はコージネイト FS 投与時と比較して長かった。

表 2.7.2.2-16 コージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg の投与を受けた被験者の $t_{1/2}$（h）の比較（凝固一段法、試験 13024）

	Product	
Subject ID	Kogenate FS	BAY 94-9027
[redacted]	8.17	10.8
[redacted]	10.7	13.7
[redacted]	17.2	24.8
[redacted]	10.1	14.9
[redacted]	13.8	19.6
[redacted]	17.5	22.0
[redacted]	7.81	10.9
[redacted]	12.2	15.0
[redacted]	14.8	22.6
[redacted]	15.1	24.4
[redacted]	11.0	16.3
[redacted]	10.0	16.6
[redacted]	14.1	20.6
[redacted]	14.0	20.1
[redacted]	14.6	21.1

ID = identification.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/4, 5.3.5.2.2 PH-37583_add6/Listing 1/1

2.7.2.2.2.5 結論

被験者 22 例において、凝固一段法で測定した場合と合成基質法で測定した場合を比較した結果、単回投与時の AUC は同程度であり、C_{max} は凝固一段法の方が約 17%高かった。

凝固一段法で測定した場合の反復投与時の AUC 及び C_{max} は、単回投与時と比較して、それぞれ 24%及び 16%高かった。合成基質法で測定した場合では、反復投与時の AUC 及び C_{max} は、単回投与時と比較してそれぞれ 6%及び 8%高く、凝固一段法で測定した場合より低かった。

小児（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）被験者の薬物動態パラメータに明らかな差は認められなかった。また、アジア人と非アジア人集団との比較においても、明らかな差は認められなかった。

2.7.2.2.3 外国人小児重症血友病 A 患者における薬物動態（試験 15912）

参照項目：2.7.6.6
5.3.5.2.5 PH-38440

本試験は小児（12 歳未満）重症血友病 A 患者を対象に、本剤の定期補充療法及び出血時補充療法における薬物動態、安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験であった。試験期間中、被験者は規定された来院時に計 34 例〔6 歳未満（以下、6 歳未満群）：16 例、6 歳以上 12 歳未満（以下、6～12 歳未満群）：18 例〕を対象に薬物動態の評価を実施した。薬物動態の評価では、いずれの被験者にも本剤 60IU/kg を 10 分かけて静脈内投与した。薬物動態評価用検体は、投与前、投与終了 20～30 分、4～8、24、48 及び 72 時間後のうち、少なくとも 4 時点で採取した。血漿中 FⅧ活性は合成基質法により測定した。

6 歳未満群では薬物動態パラメータは 16 例全例で算出されたものの、以下の理由により 2 例〔被験者番号（SID）[redacted] 及び [redacted]〕の成績を表 2.7.2.2-17 の記述統計量から除外した。1 例（SID [redacted]）では予定用量±15%の範囲よりも高い用量が投与された。別の 1 例（SID [redacted]）では、本剤 60IU/kg 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）が低値であり、外れ値と判断された。なお、本被験者は注意すべき有害事象として定義されている有効性の欠如により、試験を中止した（本被験者の詳細な情報は 5.3.5.2.5　PH-38440/Section 10.4.3.3、安全性の要約は 2.7.4 参照のこと）。

6～12 歳未満群では 18 例を対象に薬物動態の評価を実施したが、投与終了 20～30 分後の血漿中 FⅧ活性が、1 例（SID [redacted]）では薬物動態的観点から不適切と考えられ、また別の 1 例（SID [redacted]）では欠損していたため、この 2 例では $t_{1/2}$ のみを薬物動態の評価に用いた。また、2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）では、投与終了 20～30 分後以降の血漿中 FⅧ活性が薬物動態的観点から不適切と考えられため、C_{max} のみを薬物動態の評価に用いた。また、予定用量±15%の範囲よりも低い用量が投与された 1 例（SID [redacted]）の成績は表 2.7.2.2-17 の記述統計量から除外した。このように、複数の被験者の成績を除外したため、記述統計量では C_{max} 及び $t_{1/2}$ は 15 例の値を、それ以外のパラメータは 13 例の値を示した。すべての被験者データは 5.3.5.2.5　PH-38440/Table 14.4/11 に示す。

2.7.2.2.3.1　単回投与後の薬物動態

実際の用量が予定用量±15%の範囲よりも高い、又は低かった 2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）並びに曝露量が低く、外れ値として認められた 1 例（SID [redacted]）の合計 3 例を除く合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.2.2-10 に示す。



Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Figure 14.4/8

図 2.7.2.2-10　小児（12 歳未満）における血漿中 FⅧ活性（IU/dL）の推移（幾何平均値／幾何 SD）（合成基質法、試験 15912、薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象集団の 6 歳未満群及び 6～12 歳未満群において、合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性から求めた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-17 に示す。

表 2.7.2.2-17 小児（12 歳未満）における本剤 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ〔上段：幾何平均値（%CV）、下段：算術平均値±SD〕（合成基質法、試験 15912、薬物動態解析対象集団）

Parameters	<6 years N=14	6-<12 years N=13
AUC (IU･h/dL)	2080 (38.8)	2840 (19.4)
	2210 ± 735	2880 ± 525
C_{max} (IU/dL)	117 (18.5)	127 (19.0)[a]
	119 ± 21.3	129 ± 24.0[a]
$t_{1/2}$ (h)	14.5 (28.5)	15.6 (22.7)[a]
	15.0 ± 4.14	16.0 ± 3.48[a]
MRT_{IV} (h)	19.8 (27.5)	23.4 (23.4)
	20.5 ± 5.46	24.0 ± 5.73
CL (dL/h/kg)	0.0291 (39.7)	0.0210 (18.8)
	0.0314 ± 0.0141	0.0214 ± 0.00415
V_{ss} (dL/kg)	0.577 (25.1)	0.493 (19.4)
	0.595 ± 0.164	0.501 ± 0.0954

a: N=15
Subjects 220010004, 300020002, and 300010004 are excluded as outliers.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/ Table 14.4/10

2.7.2.2.3.2 結論

AUC は、6～12 歳未満群と比較して 6 歳未満群で約 27%低く、C_{max} は 6～12 歳未満群と比較して 6 歳未満群でわずかに低値であった。CL は 6 歳未満群で 0.0291dL/h/kg、6～12 歳未満群で 0.0210dL/h/kg であった。$t_{1/2}$ は 6 歳未満群で 14.5 時間、6～12 歳未満群で 15.6 時間であった。

2.7.2.3 試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

本剤とコージネイト FS 単回投与時の FⅧ活性の薬物動態の比較

試験 13401 では、本剤とコージネイト FS 投与時の血漿中 FⅧ活性の薬物動態パラメータを比較評価した。比較結果を表 2.7.2.3-1（合成基質法）及び表 2.7.2.3-2（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 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 単回投与時（臨床試験における最高用量）の成績を用いた。

表 2.7.2.3-1 本剤とコージネイト 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)	Relative bioavailability 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

a: N=6
NC: not calculated
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 2.7.2.3-2 本剤とコージネイト 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)	Relative bioavailability 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 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）、AUC_{norm} は高値であった（比の幾何平均値：1.41～1.79）。また、MRT_{IV} についても本剤投与時の方が長かった。

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を参加した被験者 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（2.7.2.2.2.1）。

用量比例性

本剤 25～60IU/kg の用量範囲で AUC 及び C_{max} の用量比例的な増加が認められた（2.7.2.2.1.3）。

分布

本剤投与時の血漿中 FⅧ活性の 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（5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/Table8/1, 8/2）〕。

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（5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/Table8/1, 8/2）〕。

2.7.2.3.2 ノンコンパートメントモデル解析による薬物動態解析結果の比較

薬物動態評価を実施した 3 試験（試験 13401、13024 及び 15912）におけるノンコンパートメントモデル解析に基づく薬物動態成績について述べる。試験 13401 では 18～65 歳、試験 13024 では 12～65 歳、試験 15912 では 12 歳未満の被験者を対象とした。試験 13401 及び試験 13024 では、それぞれ 12 時点（投与後 7 日間）及び 11 時点（投与後 4 日間）で薬物動態評価用検体を採取し、凝固一段法及び合成基質法の 2 種の方法を用いて測定した（試験 13401 では PEG キャプチャー法による測定も実施した）。一方、試験 15912 では、被験者あたり 6 時点（投与後 3 日間）の血液検体を採取し、合成基質法のみで測定した。試験 15912 では 12 歳未満の小児を対象としたため、過度な採血を避ける目的で、少数点採血による薬物動態評価法を採用した。

これらの 3 試験の概要を表 2.7.2.3-3 に示す。

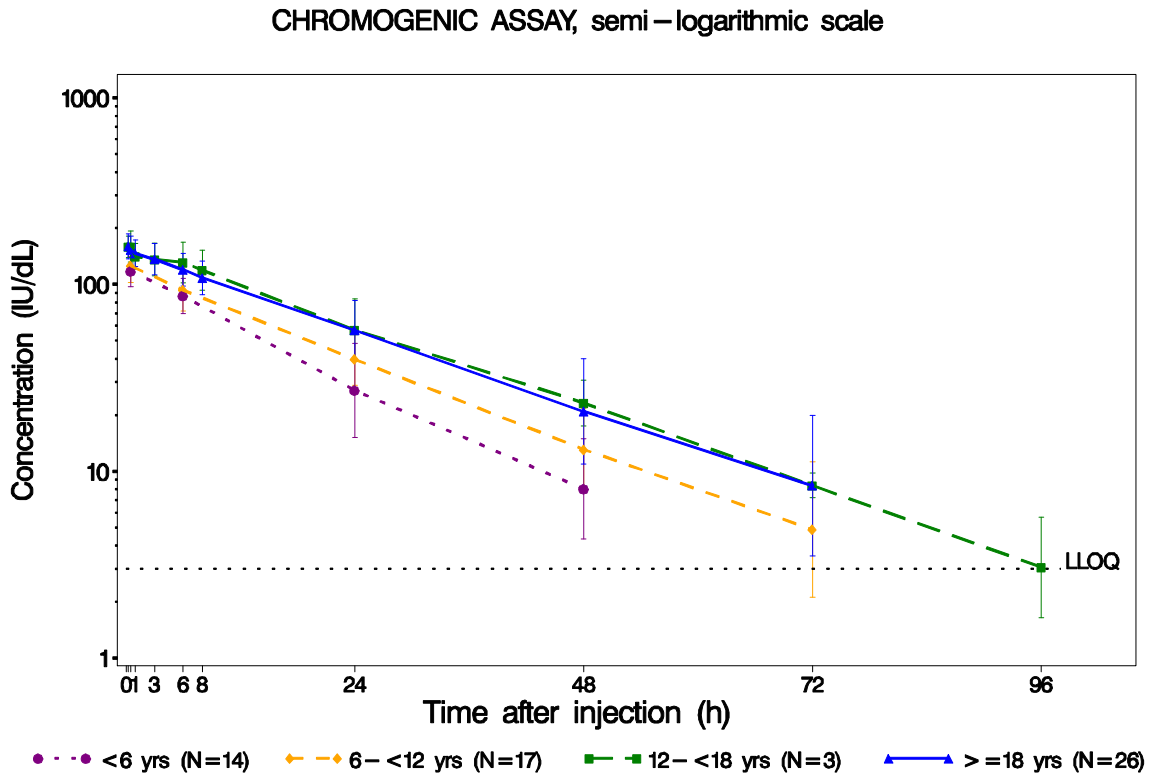
表 2.7.2.3-3 試験（試験 13401、13024 及び 15912）の概要

Study Number	No of Subjects for PK Total	Age years Mean (range)	Race	PK samples and assay used
Study 13401	N=14	36.1 (21-58)	White (12) [redacted]	12 samples/profile Chromogenic, one-stage and chromogenic PEG capture assay
Study 13024	N=22	34.5 (12-62)	White (18) Asian (4)	11 samples/profile Chromogenic and one-stage assay
Study 15912	N=34 <6 years: N=16 6-<12 years: N=18	6.2 (2-11) 3.4 (2-5) 8.6 (6-11)	White (28) Black or African American (3) Asian (2) [redacted]	6 samples/profile Chromogenic assay

PK: pharmacokinetics
Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.1/7, 5.3.5.2.1 PH-37583/Table 14.1/11, 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/9

2.7.2.3.2.1　　血漿中 FⅧ活性の比較

試験 13401、13024 及び 15912 で得られた合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性の推移を図 2.7.2.3-1 に示す。



For the age groups '<6 yrs' and '6-<12 yrs' (study 15912) samples were collected at' 20-30 min' and '4-8 hr'. They are displayed at 0.5h and 6h.
subjects valid for PK; 3 outliers of study 15912 excluded
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 part A/13401/15912/ Figure 4/2

図 2.7.2.3-1　血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値）（合成基質法：試験 13401、13024 及び 15912）

血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移は 12 歳以上 18 歳未満と 18 歳以上の被験者で同様であった。血漿中 FⅧ活性の推移は 12 歳以上の被験者と比べて 6 歳以上 12 歳未満の被験者で低く、6 歳未満では更に低かった。血漿中 FⅧ活性が成人被験者より小児において低値を示す傾向は、本剤と同様にコージネイト FS においても認められている。

2.7.2.3.2.2　　薬物動態パラメータの比較

試験間での比較

試験 13401、13024 及び 15912 における合成基質法で測定された血漿中 FⅧ活性の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4 薬物動態パラメータの試験間比較（幾何平均値）
（合成基質法：試験 13401、13024 及び 15912）

Study	Dose (IU/kg)	Age (years)	C_{max} (IU/dL)	AUC (IU･h/dL)	$t_{1/2}$ (h)	V_{ss} (dL/kg)	CL (dL/h/kg)
13401	25	18-65	63.7	1580	18.2	0.425	0.0163
	60	18-65	172	4330	18.5	0.380	0.0139
13024	60	18-65	163	3680	16.9	0.392	0.0161
		12-<18	163	3920	17.8	0.388	0.0154
15912	60	6-<12	127	2840	15.6	0.493	0.0210
		<6	117	2080	14.5	0.577	0.0291

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/14, 14.4/15, 5.3.5.2.1 PH-37583/ Part A Table 14.4/7, 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/10

試験 13401 では 18～65 歳、試験 13024 では 12～65 歳の重症血友病 A 患者を対象とした。本剤 60IU/kg 単回投与時の薬物動態パラメータは両試験で同程度であった。試験 15912 では、12 歳未満の小児を対象とした。C_{max} 及び AUC は、成人被験者と比較して 12 歳未満の小児で低値であった。

25IU/kg から 60IU/kg 間で本剤投与後の薬物動態に用量比例性が認められたため、試験 13401 で得られた本剤 25IU/kg 投与時（低用量群）及び 60IU/kg 投与時（高用量群）、並びに試験 13024 で得られた本剤 60IU/kg 投与時の薬物動態パラメータを統合して評価した。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 0.016dL/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 0.015dL/h/kg であった（5.3.5.3.6 IA_13024 partA/13401/15912/Table8/1, 8/2）。

完全長 FⅧ製剤との薬物動態パラメータの比較

試験 13401 では、本剤及びコージネイト FS（完全長 FⅧ製剤）投与後の血漿中 FⅧ活性から算出した薬物動態パラメータを比較した。コージネイト FS と比較して本剤投与時の $t_{1/2}$ は長く、AUC_{norm} も大きかった（2.7.2.2.1.1）。

試験 13024 では、14 例の被験者において、以前に参加した FⅧ製剤の薬物動態試験成績からコージネイト FS 投与時の $t_{1/2}$ が得られた。同じ被験者でコージネイト FS 及び本剤投与時の $t_{1/2}$ を比較したところ、本剤投与時の $t_{1/2}$ の方が長かった（2.7.2.2.2.4）。

試験 15912 では、被験者が過去に使用していた完全長第Ⅷ因子製剤の薬物動態について、十分な情報を得ることはできなかったため、同一被験者における本剤と完全長第Ⅷ因子製剤の比較はできなかった。他の FⅧ製剤の国外添付文書によると、コージネイト FS の小児（4～18 歳）での $t_{1/2}$ の平均値は 10.7 時間である[2)]。また、アドベイトの小児での $t_{1/2}$ の平均値は 2～4 歳で 9.5 時間、5 歳以上 12 歳未満で 11.2 時間である[3)]。これらの情報と本剤の $t_{1/2}$ を比較した結果、本剤投与時の $t_{1/2}$（6 歳未満で 14.5 時間、6 歳以上 12 歳未満で 15.6 時間）の方が長いことが示された。

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（解析 17395）

参照項目：5.3.3.5.1 R-11902

2.7.2.3.3.1 母集団薬物動態解析に用いた臨床試験

試験 13401（第Ⅰ相試験）、13024（第Ⅱ／Ⅲ相試験）及び 15912（第Ⅲ相試験）から得られた血漿中 FⅧ活性の結果を用いて母集団薬物動態解析を実施した。これらの結果は、計 206 例の男性被験者（2～62 歳）から頻回採血法（投与 168 時間後まで）又は少数点採血法（投与前及び投与 15～30 分後に採取した生体内回収率評価用検体）により得られたものである。測定法別の内訳は、合成基質法による血漿中 FⅧ活性が 2,224 点（206 例）、凝固一段法による血漿中 FⅧ活性が 1,650 点（146 例）であった。母集団薬物動態解析では合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性の結果を用いて実施した。また、血漿中 FⅧ活性の測定に用いた 2 種の測定法（合成基質法と凝固一段法）の差を定量的に評価した。本剤投与後の定量限界未満（BLQ）のデータについても解析データセットに含め、尤度を考慮して解析した。

母集団薬物動態解析の対象となった 206 例の男性被験者のうち、152 例は白人、35 例はアジア人、9 例は黒人、[redacted]であった。なお、206 例のうち、9 例では人種に関する情報は不明であった。母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2.3-5 に示す。

共変量探索では、人種及び表 2.7.2.3-5 に示した被験者背景を共変量として評価した。解析に用いた臨床試験 3 試験では、基準値上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼの増加を伴う肝機能障害患者及び腎機能障害患者は除外されたため、肝機能障害及び腎機能障害に関連する因子は共変量探索には含めなかった。

表 2.7.2.3-5 母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景

	AGE (Years)	HT (cm)	WT (kg)	BMI (kg/m^2)	LBW (kg)	VWF (%)
N	206	206	206	206	206	146
Mean	27.3	158	61.0	22.4	43.5	122
SD	17.9	28.5	28.1	5.66	16.8	55.1
CV%	65.6	18.0	46.1	25.3	38.6	45.2
Median	27.0	170	66.6	21.8	49.1	110
Min	2.00	87.0	12.0	13.0	10.3	47.0
Max	62.0	192	126	42.0	74.8	366

AGE ： 年齢、HT ： 身長、WT ： 体重、BMI ： 体格指数、LBW ： 除脂肪体重、VWF ： von Willebrand 因子
Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Table 11.1:1

2.7.2.3.3.2 最終モデル

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（BSV）並びに両パラメータの BSV 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（LBW）、並びに CL に対するベースラインの von Willebrand 因子（VWF）が有意な共変量としてモデルに組み込まれた。最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ

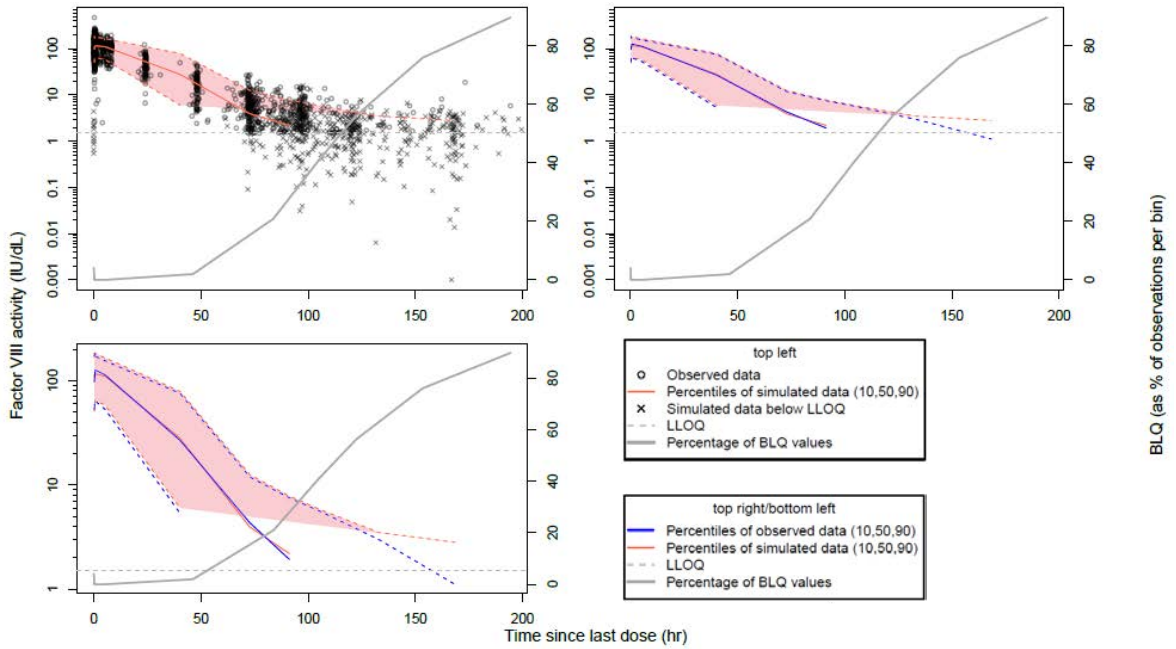
Parameter	Parameter Estimate	Parameter SE[c] (CV%)	BSV Estimate (CV%)	BSV SE[c] (CV%)
CL (dL/hr)	1.09	2.19	23.7	16.4
Effect of LBW on CL[a]	0.707	7.93	n.a.	n.a.
Effect of VWF on CL[a]	-0.604	-10.2	n.a.	n.a.
V_c (dL)	26.2	1.18	12.8	17.5
Effect of LBW on V_c[b]	0.887	2.78	n.a.	n.a.
Correlation (BSV CL, BSV V_c)[d]	n.a.	n.a.	29.0	27.6
Additive RUV (Variance)	1.78	19.2	n.a.	n.a.
Proportional RUV (CV%)	41.8	5.66	n.a.	n.a.

BSV : 個体間変動、SE : 推定値の標準誤差、 CV : 変動係数、LBW : 除脂肪体重、VWF : von Willebrand 因子、RUV : residual unexplained variability (残差変動) 、n.a. : not applicable.
a: CL=1.09*(LBW/49.1)^(0.707)*(VWF/110)^(-0.604)
b: V_c=26.2*(LBW/49.1)^(0.887)
c: Estimate of standard error (SE) represents standard error of respective variance/covariance estimate, not of the derived CV% and correlation estimate.
d: Correlation in %
Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Table 11.1:5

凝固一段法及び合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性を統合したデータを最終モデルで評価したところ、得られたパラメータ推定値は、合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性のみのデータに基づく最終モデルから得られたパラメータ推定値に類似していた。合成基質法に対する凝固一段法の血漿中 FⅧ活性の比の推定値は 1.11 であり、凝固一段法で測定した結果は、合成基質法で測定した結果に比べて高いというノンコンパートメントモデルによる薬物動態解析の結果と一致した。

2.7.2.3.3.3 モデルの適格性評価

Goodness of Fit プロット、パラメータ推定値の標準誤差、シュリンケージの度合い及び視覚的事後予測性能評価 (VPC) により母集団薬物動態最終モデルの適格性を評価した。VPC の結果を図 2.7.2.3-2 に示す。



BLQ: below the lower limit of quantification
LLOQ: lower limit of quantification of 1.5 IU/dL
Red area indicates the 10th to 90th percentile of simulated Factor VIII activity.
lower (10th) percentiles are censored as negative values cannot be portrayed on a log plot.
Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Figure 11.1:64

図 2.7.2.3-2 最終母集団薬物動態モデルの VPC（左上：個々の測定値、右上：測定値の中央値及び 10～90 パーセンタイル、左下：右上図の Y 軸拡大図）

その結果、いずれの評価法においても、母集団薬物動態最終モデルは対象集団全体のデータを適切に記述していることが示された。パラメータ推定値の標準誤差を表 2.7.2.3-6 に示す。パラメータ推定値の標準誤差が小さいことから、薬物動態パラメータ及び共変量効果は精度良く推定されていることが示唆された。

2.7.2.3.3.4 母集団薬物動態パラメータ

構築した母集団薬物動態モデルに基づき、全対象集団の薬物動態パラメータ〔単回投与後の AUC（投与量 60IU/kg で標準化した AUC）、$t_{1/2}$、CL 及び V_{ss}〕を推定した。薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.3-7 に示す。

表 2.7.2.3-7 本剤 60IU/kg 単回投与時の年齢群別の母集団薬物動態パラメータ〔合成基質法、幾何平均値（CV%）〕

Parameter	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
AUC (IU･h/dL)	3500 (38.3%)	4050 (31.1%)	3440 (34.2%)	4000 (31.6%)
$t_{1/2}$ (hr)	16.4 (28.3%)	17.4 (28.8%)	16.8 (25.2%)	17.4 (28.4%)
CL (dL･h/kg)	0.0171 (38.3%)	0.0148 (31.1%)	0.0174 (34.2%)	0.0150 (31.6%)
V_{ss} (dL/kg)	0.406 (20.0%)	0.373 (15.6%)	0.423 (15.5%)	0.376 (15.9%)

Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Table 11.7:12

更に、母集団薬物動態モデルに基づき、各被験者における本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移をシミュレーションすることによって、1、3 及び 5IU/dL 以上の血漿中 FⅧ活性が維持される時間並びに投与 72、96、120 及び 168 時間後の血漿中 FⅧ活性を推定した。各閾値以上の血漿中 FⅧ活性が維持される時間及び各時点の血漿中 FⅧ活性をそれぞれ表 2.7.2.3-8 及び表 2.7.2.3-9 に示す。

表 2.7.2.3-8 本剤 60IU/kg 単回投与後に 1、3 及び 5IU/dL 以上の血漿中 FⅧ活性が維持される時間の各年齢群の推定値〔合成基質法、中央値（5～95 パーセンタイル）、単位：時間（h）〕

Threshold (IU/dL)	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
1	115 (77.4-188)	128 (82.4-195)	125 (80.7-174)	127 (81.5-192)
3	89.0 (60.2-149)	100 (64.3-153)	96.8 (62.5-136)	100 (63.9-151)
5	77.3 (51.7-129)	87.6 (55.7-134)	83.8 (54.0-118)	87.5 (55.0-133)

Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Table 11.7:18

表 2.7.2.3-9 本剤 60IU/kg 単回投与 72、96、120 及び 168 時間後の血漿中 FⅧ活性の各年齢群の推定値〔合成基質法、中央値（5～95 パーセンタイル）、単位：IU/dL〕

Time after dose (h)	All N=198	≥ 18 years N=133	12-<18 years N=12	≥ 12 years N=145
72	6.3 (1.4-23.3)	9.4 (1.7-25.4)	8.0 (1.7-18.8)	9.4 (1.8-24.8)
96	2.2 (0.3-12.4)	3.6 (0.4-13.4)	3.1 (0.4-9.5)	3.5 (0.4-13.3)
120	0.8 (0.1-6.4)	1.3 (0.1-7.2)	1.2 (0.1-4.8)	1.3 (0.1-7.1)
168	0.1 (0.0-1.8)	0.2 (0.0-2.0)	0.2 (0.0-1.2)	0.2 (0-1.9)

Source: 5.3.3.5.1 R-11902/Table 11.7:19

2.7.2.3.3.5 母集団薬物動態解析の結論

母集団薬物動態最終モデルは対象集団全体の血漿中 FⅧ活性を適切に記述していることが示された。CL 及び V_c に関する個体間変動は、主として LBW で説明可能であった。これは、対象集団の年齢が 2～62 歳であり、体格の増大に伴い血漿量も増加することを考慮に入れると、本剤が主に血漿中に分布することと一致する。CL に対する体格（LBW）の影響は、アロメトリック係数（約 0.75）と同程度であり（アロメトリック係数を用いることによって、小児又は異なる種における CL が予測可能と考えられる）、小児被験者で血漿中 FⅧ活性が成人被験者に比べ低いことと一致している。また、FⅧ製剤について VWF 値が高いと CL が低下することはよく知られている[4)]。

LBW 以外に、臨床的に意味のある、又は統計学的に有意な共変量は認められず、アジア人と非アジア人などの民族差も認められなかった。

体重に基づいて投与量を設定することによって、血漿中 FⅧ活性の個体間変動を十分に小さくすることができる。なお、LBW に基づくアロメトリック法で投与量を設定した場合では、個体間変動はさらに小さくなると予想される。

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

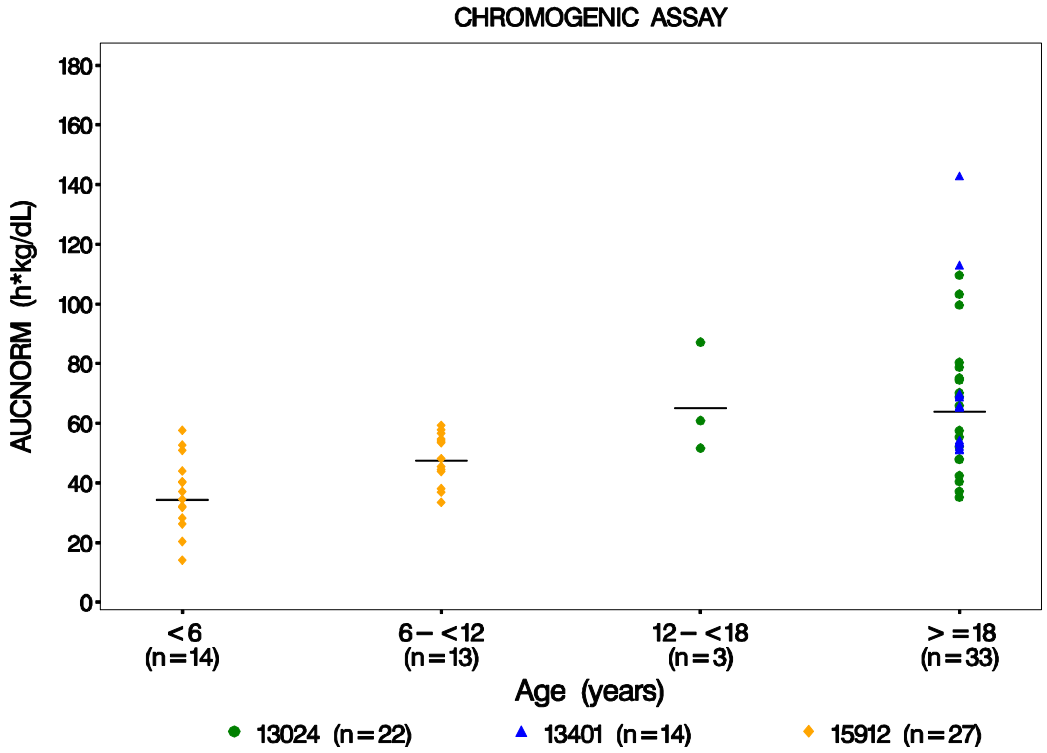
母集団薬物動態モデルを用いて、本剤 60IU/kg を投与後の閾値以上の血漿中 FⅧ活性が維持される時間及び各時点の血漿中 FⅧ活性を推定した。12 歳以上の被験者の約 50%において 1IU/dL

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。

2.7.2.3.4　内因性要因の影響

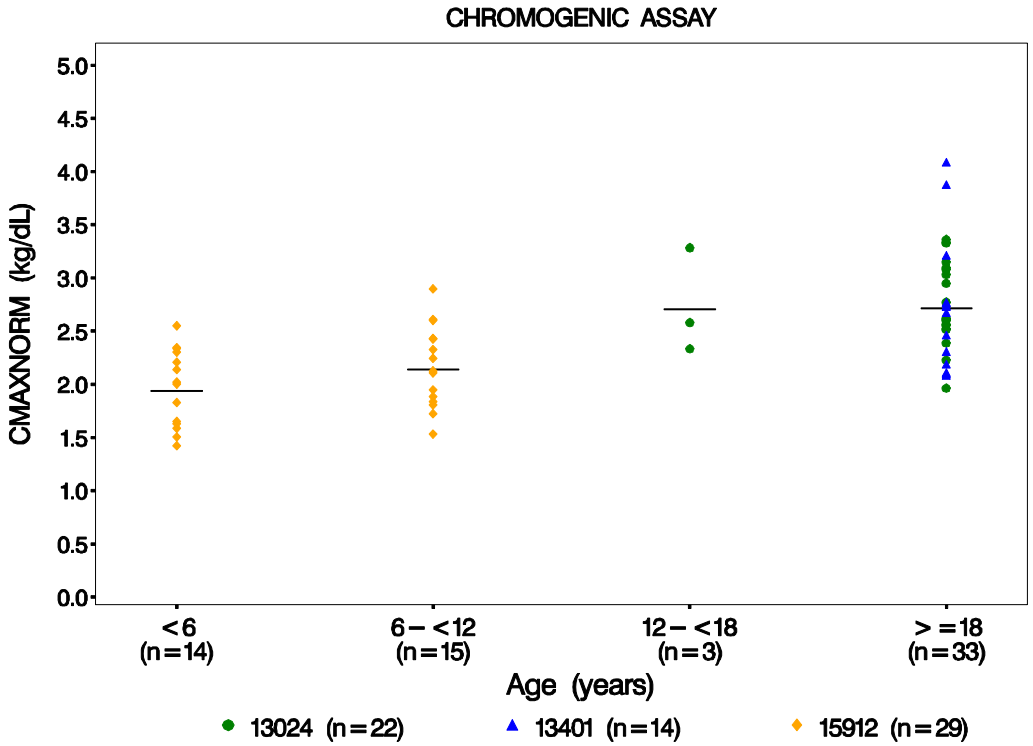
2.7.2.3.4.1　年齢

本剤の臨床試験では 65 歳未満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）の年齢群別の比較を図 2.7.2.3-3、図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に示す。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 歳未満）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。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。



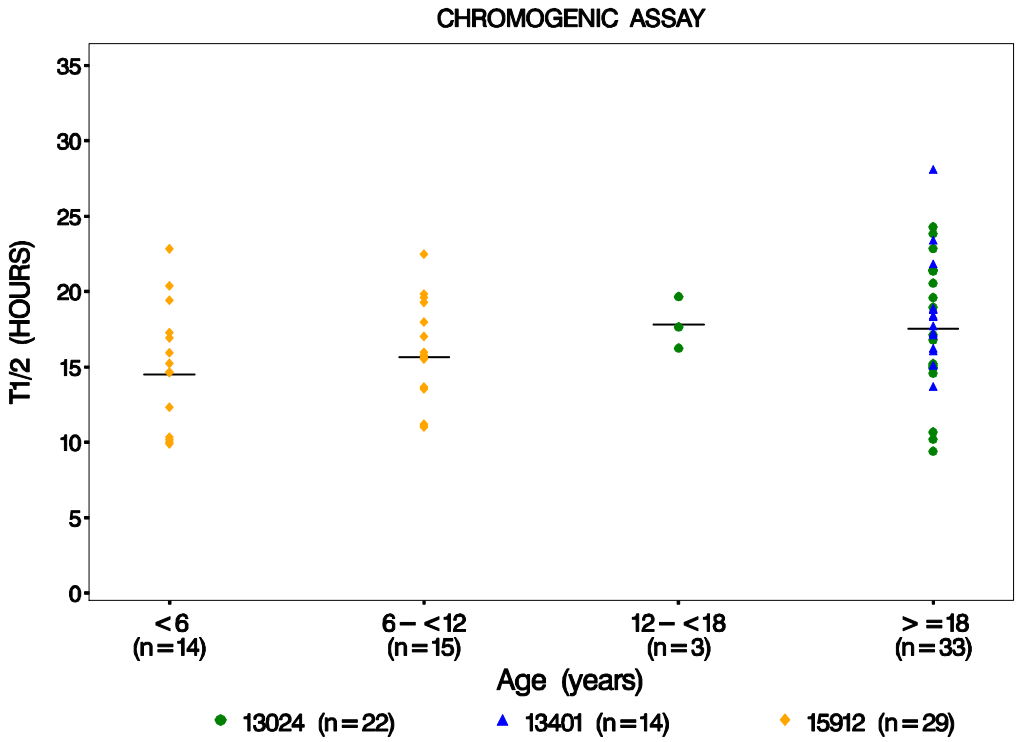
Horizontal lines mark the geometric of the individual data per age-group.
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 part A/13401/15912/ Figure 5/2

図 2.7.2.3-3　年齢群別の AUC_{norm}（合成基質法）



Horizontal lines mark the geometric of the individual data per age-group.
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 part A/13401/15912/ Figure 5/4

図 2.7.2.3-4 年齢群別の $C_{max,norm}$（合成基質法）



Horizontal lines mark the geometric of the individual data per age-group.
Source: 5.3.5.3.6 IA_13024 part A/13401/15912/ Figure 5/8

図 2.7.2.3-5 年齢群別の $t_{1/2}$（合成基質法）

2.7.2.3.4.2 体重

体重に基づいて投与量を設定することによって、血漿中 FVⅢ活性の個体間変動を十分に小さくすることができる。なお、LBW に基づくアロメトリック法で投与量を設定した場合では、個体間変動はさらに小さくなると予想される（2.7.2.3.3.5）。

2.7.2.3.4.3 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。

2.7.2.3.4.4 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。

2.7.2.3.4.5 トランスポーター

現在まで PEG（分子量：60kDa）がトランスポーターの基質性又は阻害の可能性を有するという知見は得られていない。また、文献情報においても PEG がトランスポーターにより能動輸送されるという知見も知られていない。詳細については 2.6.4.9 に示す。

2.7.2.3.4.6 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。

試験 13024 では、日本人被験者 4 例及び外国人被験者 18 例（[redacted]）の薬物動態成績が得られた。また、試験 13401 では、[redacted]被験者 [redacted] 例及び[redacted] [redacted] 例を含む外国人被験者 14 例の薬物動態成績が得られた。試験 13024 及び試験 13401 の成績を統合し、日本人 4 例と外国人 32 例（[redacted]被験者 [redacted] 例及び[redacted]被験者 [redacted] 例）の薬物動態成績を比較した。図 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8 に示すように、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（合成基質法）。

なお、他の民族に関しては被験者数が少なく薬物動態に関する十分な結果は得られなかった。

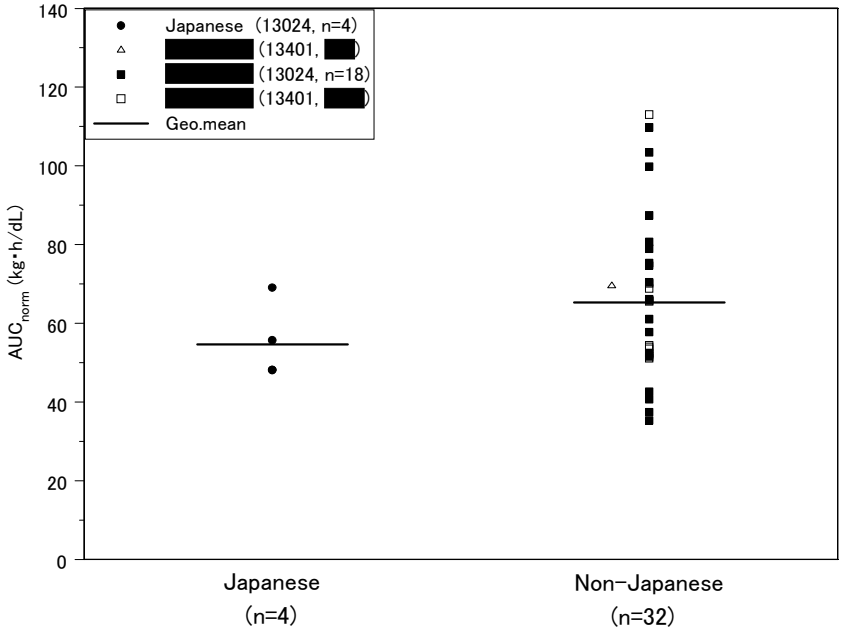


図 2.7.2.3-6 日本人及び外国人集団における AUC_{norm}（合成基質法）

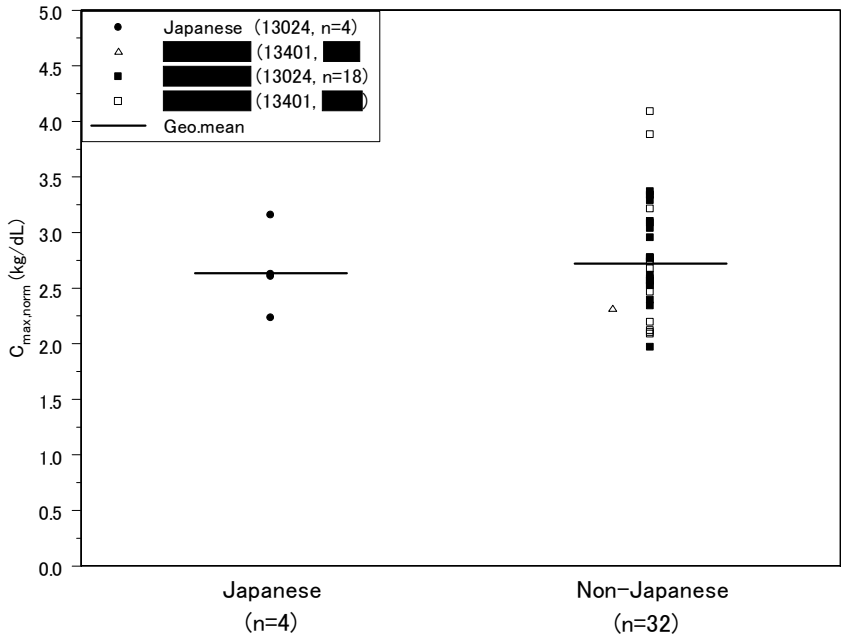


図 2.7.2.3-7 日本人及び外国人集団における $C_{max,norm}$（合成基質法）

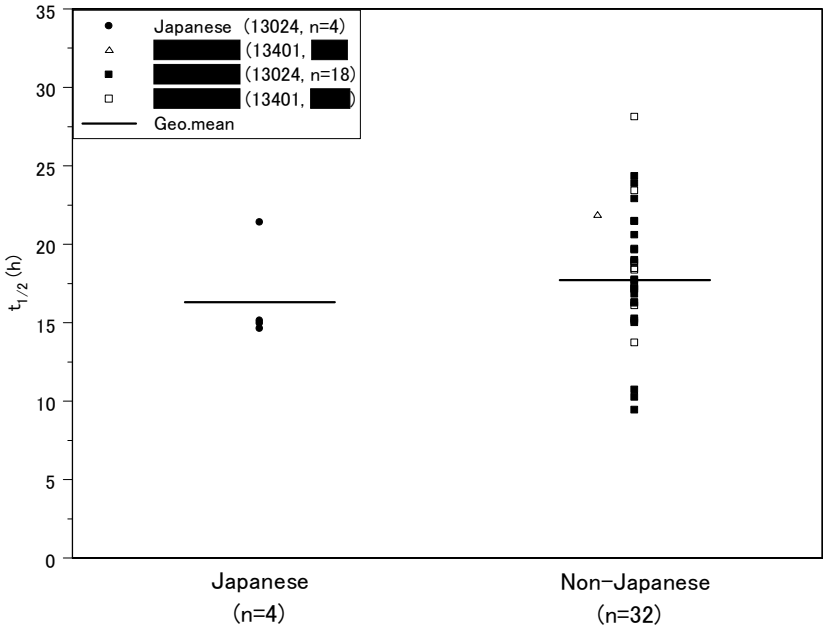


図 2.7.2.3-8 日本人及び外国人集団における $t_{1/2}$（合成基質法）

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。

2.7.2.3.5 外因性要因の影響

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、パラセタモール、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（2.7.4.1.3.6）。したがって、これらの臨床試験から得られた安全性成績は、複数の薬剤を併用した被験者における安全性及び忍容性の結果も含んでいると考えられた。

2.7.2.3.6 QT/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及び 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）。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。

参考文献一覧

1) Björkman S., Haemophilia 2010:16(4):597-605

2) Bayer HealthCare LLC, Prescribing information for KOGENATE FS (Antihemophilic Factor [Recombinant], Formulated with Sucrose)(Revised 2016)<http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Kogenate_PI.pdf>(Accessed 2017 Jun)

3) Shire US Inc, Prescribing information for ADVATE (Antihemophilic Factor [Recombinant])(Revised 2016) <http://www.shirecontent.com/PI/PDFs/ADVATE_USA_ENG.pdf>(Accessed 2017 Jun)

4) Nestorov I et al., Clin Pharmacol Drug Dev 2015:4(3):163-74

2.7.3　臨床的有効性の目次

略語一覧 3
2.7.3.1　背景及び概観 4
2.7.3.1.1　有効性を検討した臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2　有効性の評価 9
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1　試験 13024 11
2.7.3.2.1.1　主試験 11
2.7.3.2.1.2　継続投与期間（2015 年 1 月 9 日データカットオフ） 13
2.7.3.2.1.3　手術時の止血管理（主試験及び継続組入期間） 14
2.7.3.2.1.4　継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフ） 15
2.7.3.2.2　試験 15912 16
2.7.3.2.2.1　主試験 16
2.7.3.2.2.2　パート 2 18
2.7.3.2.2.3　継続投与期間（2017 年 2 月 15 日データカットオフ） 19
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1　試験対象集団 20
2.7.3.3.1.1　解析対象集団 20
2.7.3.3.1.2　主な選択／除外基準 22
2.7.3.3.1.3　人口統計学的及びベースライン特性 23
2.7.3.3.1.4　疾患特性 26
2.7.3.3.1.5　病歴 29
2.7.3.3.1.6　FⅧ製剤による治療歴 29
2.7.3.3.1.7　併用薬 32
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 32
2.7.3.3.2.1　推定年間出血率及びレスポンダーの割合 32
2.7.3.3.2.1.1　推定年間出血率 32
2.7.3.3.2.1.2　出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性 37
2.7.3.3.2.2　投与状況（曝露日数、本剤使用量） 38
2.7.3.3.2.2.1　曝露日数 38
2.7.3.3.2.2.2　本剤使用量 41
2.7.3.3.2.3　服薬状況 49
2.7.3.3.2.4　出血の特徴 49
2.7.3.3.2.4.1　出血の種類 49
2.7.3.3.2.4.2　出血の部位別及び重症度別の要約 53

2.7.3.3.2.5　出血の治療 56
2.7.3.3.2.5.1　出血治療に要した本剤投与回数 56
2.7.3.3.2.5.2　出血時の治療効果に関する被験者の評価 58
2.7.3.3.2.6　生体内回収率 60
2.7.3.3.2.7　手術時の止血管理 62
2.7.3.3.2.7.1　大手術時の止血効果 62
2.7.3.3.2.7.2　小手術時の止血効果 68
2.7.3.3.2.8　患者アウトカム 69
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 72
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 74
2.7.3.4.1　治療歴のある 12 歳以上の患者に対する投与（試験 13024） 74
2.7.3.4.1.1　7 日ごと投与群 79
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 82
参考文献一覧 83

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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
BMI	Body mass index	体格指数
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form	簡易疼痛調査－縮小版
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CRF	Case report form (either paper or electronic)	症例報告書（書面又は電子媒体）
ED	Exposure day	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 Ⅷ	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
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HUI-2	Health Utilities Index Mark 2	健康効用指標マーク 2
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	Intent-to-treat	―
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenously	静脈内
kg	kilogram	キログラム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MID	Minimal important difference	最小重要差
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome(s)	患者報告アウトカム
PTP	Previously treated patients	治療歴を有する患者
QOL	quality of life	生活の質
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を検討した臨床試験の概要

本剤の臨床的有効性の評価には、以下の 2 試験が含まれる。

- 治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上）に対する本剤による出血時補充療法及び定期補充療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討する、多施設共同、一部無作為化、非盲検、非対照、第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 13024）

- 治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳未満）に対する本剤による出血時補充療法及び定期補充療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討する、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験（試験 15912）

試験 13024

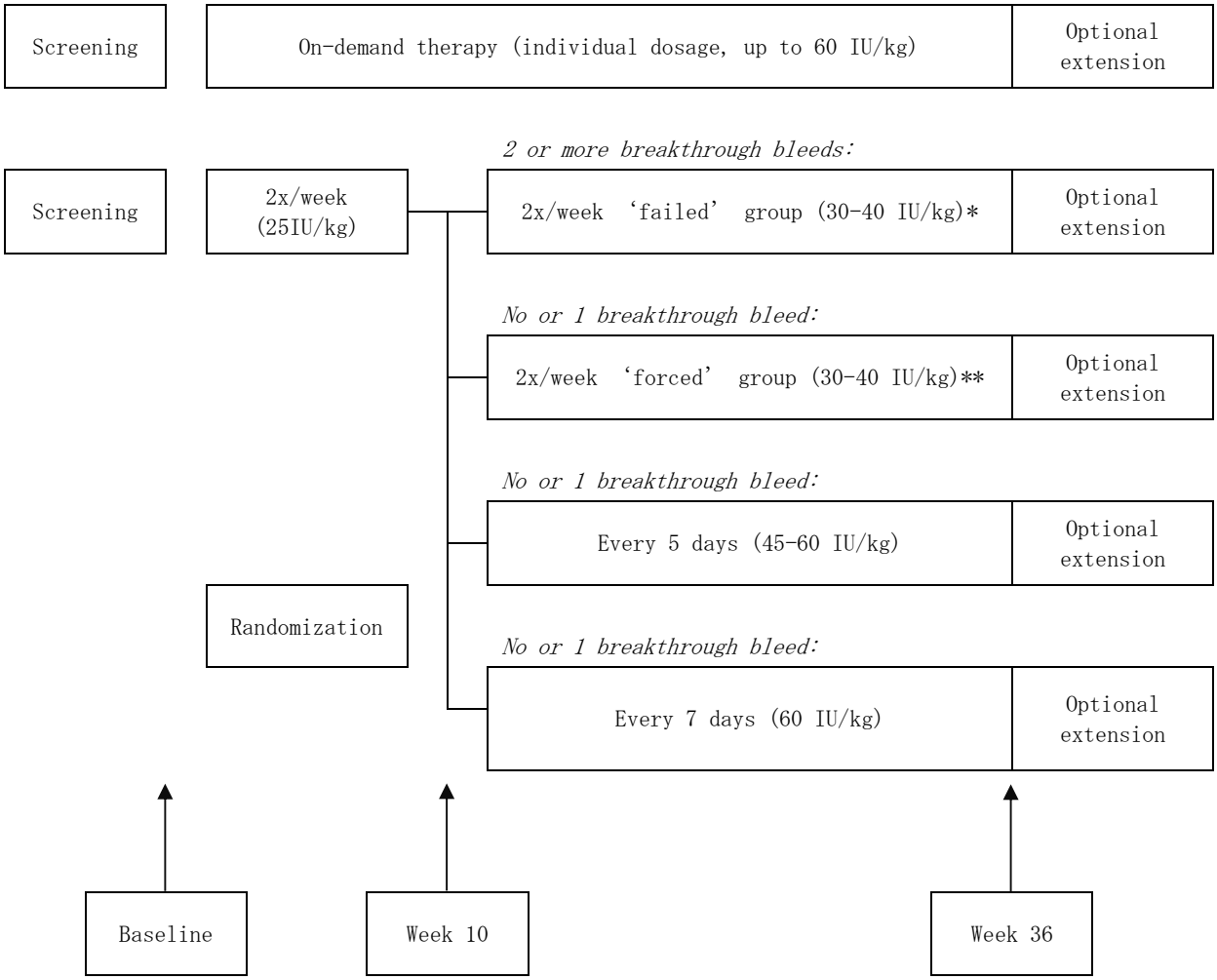
試験 13024 は、主試験及び継続投与（又は継続組入）期間からなる。それぞれパート A 及びパート B の 2 つのパートで構成されている。

主試験パート A では、治療歴のある重症血友病 A 患者（12 歳以上）を対象に、本剤による 36 週間の出血時補充療法及び定期補充療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。出血時補充療法又は定期補充療法を、被験者が同意取得時に選択した。出血時補充療法及び定期補充療法における本剤の投与量は、治験担当（分担）医師が決定した（上限 60IU/kg、1 回あたりの投与量上限 6,000IU）。出血時補充療法群では、36 週間に発生した急性出血の治療に対し本剤を投与した。

定期補充療法群では、割付けられた治療に従い定期的に本剤を投与した。すべての定期補充療法群の被験者に、最初の 10 週間は 25IU/kgの週 2 回投与を行った。最初の 10 週間で関節内又は筋肉内での出血回数が 2 回未満の被験者を、5 日ごと（45～60IU/kg）又は 7 日ごと（60IU/kg）のいずれかの定期補充療法群に 1：1 で無作為割付し、更に 26 週間本剤を投与した。また、出血が 2 回以上認められた被験者は、用量を 30～40IU/kgに増量し、週 2 回投与を更に 26 週間継続した（図 2.7.3.1-1）。

身体活動の増加などにより出血が予測される事態に備えるための不定期の予防的投与は認められていたが、実際には割付けられた投与計画の変更には至らなかった。5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群において、許容範囲を超えた出血頻度の増加が認められた場合、試験を中止することが可能であった。また、中止以外のオプションとして投与頻度を 1 回だけ変更することを可能としたが、変更後の被験者データは、変更前の投与群からは除いて rescue 群として扱った。

なお、すべての投与群において十分な例数を確保するために、5 日ごと及び 7 日ごと投与群では各 40 例をもって割付けを終了することとした。そのため、割付け例数が上限に達したために無作為割付けされなかった被験者は、週 2 回投与（forced）群として週 2 回投与を継続した。〔実際には、5 日ごと及び 7 日ごと投与群に各 43 例、週 2 回投与（forced）群に 11 例が組入れられた。〕



*：第 0 週～第 10 週に自然出血が 2 回以上発現したため、治験実施計画書に従い第 10 週以降も週 2 回投与を継続した被験者
**：第 0 週～第 10 週の自然出血の発現は 2 回未満であるが、無作為割付けの例数が上限に達しため第 10 週以降も週 2 回投与を継続した被験者

図 2.7.3.1-1　試験 13024 パート A の試験デザイン

主試験パート B では、大手術時の止血管理に本剤を使用したときの安全性及び有効性を評価した。パート B の被験者は、術前の薬物動態評価、手術時、術後退院するまで最長 3 週間の本剤投与を受けた。パート B では、パート A に参加しているすべての被験者並びに本試験に登録されていない重症血友病 A 患者も対象となった。パート A 及びパート B の主試験の結果は、2.7.6.2.2 を参照のこと。

任意の継続投与期間として、パート A で本剤を少なくとも 100 曝露日（ED）（主試験＋継続投与期間）使用したときの長期安全性を評価した[a)]。パート B についても、任意の継続組入期間として、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。

[a)] 出血時補充療法を受けている被験者では試験終了時に 100ED に満たない場合もあった。

継続投与期間への参加に対する同意書に署名した被験者には、主試験終了時に出血時補充療法から定期補充療法への変更、又は定期補充療法を行う場合であっても異なる投与頻度への変更が可能であった。本試験パート B の継続組入期間には、パート A の継続投与期間に参加した被験者で大手術が必要となった被験者が参加した。

パート A 継続投与期間のデータカットオフ（定期補充療法の最終被験者が累計 100ED に達する日、2015 年 1 月 9 日）及びパート B 継続組入期間のデータカットオフ（2015 年 1 月 9 日）の解析による有効性及び安全性の結果は 2.7.6.4.2 を参照のこと。なお、本承認申請時において、継続投与期間は継続中であるが、2017 年 2 月 15 日データカットオフでの解析結果は、2.7.3.2.1.4 に示す。

FⅧ製剤研究に関する欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン〔Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor Ⅷ products (EMA 28 Jan 2016)〕に準拠して有効性及び安全性を評価する上で、試験 13024 を主要な試験とすることは適切であると考えた。当該試験は、[redacted]実施したものである。

試験 15912

試験 15912 は、主試験、パート 2（expansion group）及び継続投与期間からなる。

主試験では、治療歴のある小児重症血友病 A 患者（12 歳未満）を対象とし、本剤の定期補充療法及び出血の治療における有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

本項（臨床的有効性）では、0 歳以上 6 歳未満の被験者集団を 6 歳未満群、6 歳以上 12 歳未満の被験者集団を 6～12 歳未満群と、それぞれ記載する。

本試験に組入れられた被験者は、少なくとも 6 ヵ月かつ 50ED 以上となるまで本剤による定期補充療法を受けた。主試験における投与頻度及び用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて調節し、1 回あたりの投与量は 25～60IU/kg とした。定期補充療法における投与頻度及び投与量は、週 2 回投与では 25～60IU/kg、5 日ごと投与では 45～60IU/kg、7 日ごと投与では 60IU/kg とした。観察された出血パターンを基に、許容できない出血回数の増加があれば、投与量及び投与頻度を変更することは可能であった。被験者は年齢により、6 歳未満群及び 6～12 歳未満群として個別集計された。主試験は既に完了しており、結果については 2.7.6.6.2 を参照のこと。

主試験の試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。

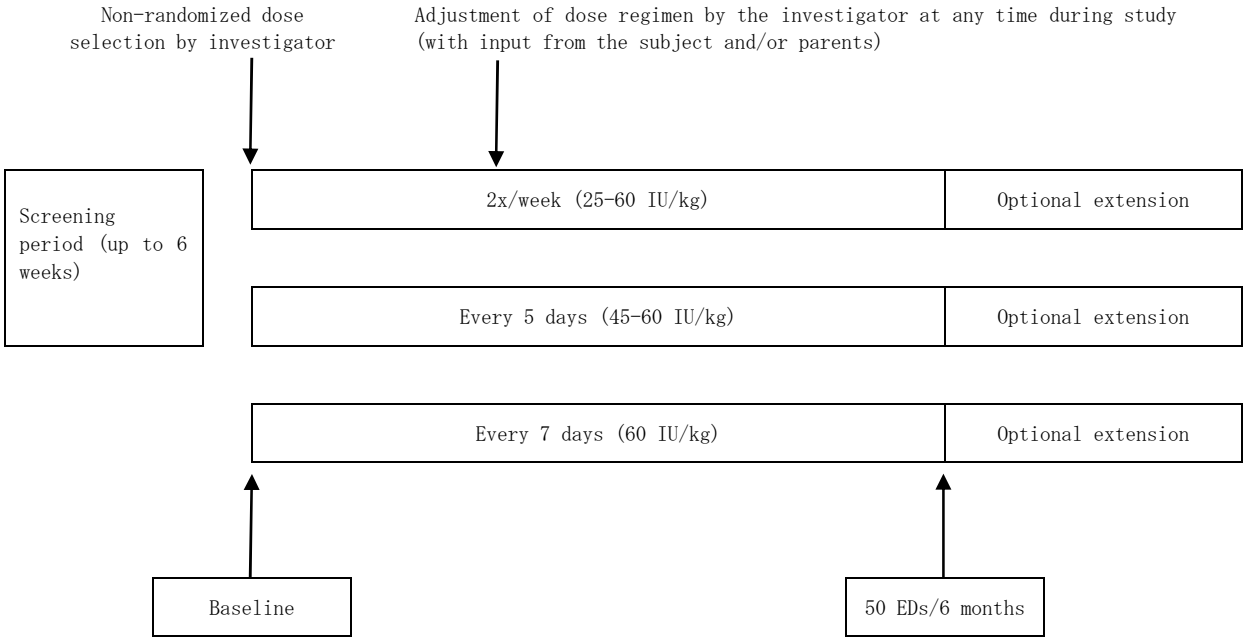


図 2.7.3.1-2 試験 15912 主試験の試験デザイン

パート 2 は、6 歳未満の治療歴のある 12 例の小児重症血友病 A 患者を対象とし、主試験で得られた知見を基に、本剤に対する免疫応答や、過敏症反応及び有効性の欠如といった注目すべき有害事象を詳細に検討するために実施した。パート 2 の投与期間は 12 週間とした。投与頻度は週 2 回とし、用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて 25～60IU/kg の範囲で調節した。本試験の結果は、2.7.6.7.2 を参照のこと。

主試験及びパート 2 に参加した全被験者は、規定の投与期間を完了後に任意の継続投与期間に参加できるものとした。継続投与期間は少なくとも追加 50ED（累積で最小 100ED）になるまで、又は本剤が承認されるまでとした。投与頻度は、被験者が任意の継続投与期間に組入れられた後に調整可能であった。本承認申請時において、継続投与期間は継続中であったが、2017 年 2 月 15 日データカットオフでの解析結果については、2.7.3.2.2.3 に示す。

試験 15912 についても、試験導入時に有効であった FⅧ製剤研究に関する EMA のガイドライン〔Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor Ⅷ products（EMA 28 Jan 2016）〕に準じて設定した。なお、年齢による部分集団は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E11 ガイドライン「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」に準じて設定し、少なくとも 50ED の FⅧ製剤による治療歴のある 2 つの年齢群（6 歳未満群及び 6～12 歳未満群）で各 25 例ずつで実施された。被験者数は[redacted]確認した。

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

有効性評価に用いた試験の一覧を、表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験

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
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		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

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた試験（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 （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（総投与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

2.7.3.1.2　有効性の評価

本剤の有効性は、（1）推定年間出血率及びレスポンダー[b)]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。

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は、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。

b)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）投与している。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ている

各評価項目の一覧を、表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　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としてレスポンダー割合を比較し、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。	2.7.3.3.2.1
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
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
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
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
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
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、本剤使用量	2.7.3.3.2.7
患者アウトカム	患者報告アウトカム（PRO）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

統計解析方法

血友病は希少疾患で、患者数は比較的少なく、臨床試験においてランダム化を行うことは通常ない。歴史的には、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てデザインすることは行われていない。

試験 13024 及び試験 15912 では、FⅧ製剤の調査のための米国食品医薬品局（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。さらに、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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　試験 13024

2.7.3.2.1.1　主試験

参照項目：2.7.6.2.2、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_add1

主試験パート A では、134 例（出血時補充療法：20 例、定期補充療法：114 例）が適格性基準を満たし、治験実施計画書に規定した通りの治験薬投与を受けていたため SAF に含まれた。出血時補充療法群の 18 例（90.0%）及び定期補充療法群の 108 例（94.7%）はパート A の投与を完了した。2 例〔被験者番号（SID）[redacted] 及び [redacted]〕は治験薬を 1 回投与された後に試験を中止した。この 2 例は SAF には採用されたが、評価可能な有効性データがないため ITT からは除外された。このため、ITT に基づく有効性の主要解析には計 132 例（出血時補充療法：20 例、定期補充療法：112 例）が含まれた。

ITT のうち 86／132 例（65.2%）が白人であり、治験実施計画書の規定どおり全例が男性で、重症血友病 A 患者（ベースライン FⅧ活性が 1%未満）であり、FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）による曝露日数が合計 150 日以上であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/10）。平均年齢は 36.1 歳（範囲：12～62 歳）、平均体重は 75.5kg（37～126kg）、平均身長は 174.6cm（155～192cm）、平均 BMI は 24.7kg/m^2（14～42kg/m^2）であった。被験者の身体特性（身長、体重、BMI）は、出血時補充療法群と定期補充療法群間で同様であった。

血友病の家族歴が 62／132 例（47.0%）に確認され、4／132 例（3.0%）に FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/2）。スクリーニング時点で、出血時補充療法群の 16／20 例（80.0%）に標的関節が認められた。定期補充療法の各群では、週 2 回投与（dropped）群（定期補充療法群のうち、第 10 週よりも前に試験を中止した被験者）の 1／2 例（50.0%）、週 2 回投与（failed）群の 11／13 例（84.6%）、週 2 回投与（forced）群の 10／11 例（90.9%）、5 日ごと投与群の 28／43 例（65.1%）、7 日ごと投与群の 31／43 例（72.1%）に、スクリーニング時点で標的関節が認められた（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/3）。

有効性評価結果

定期補充療法群の ITT のうち 10 週間の導入期間を完了した 110 例のうち、導入期間中の自然出血の発現が 2 回未満であった 97／110 例（88.2%）は、無作為割付けが可能であった。13／110 例（11.8%）は自然出血が 2 回以上発現したため、治験実施計画書に従い第 10 週以降も投与量を増加させ週 2 回投与を継続した。86／110 例（78.2%）は、5 日ごと又は 7 日ごとのいずれかの定期補充療法群に 1：1 で無作為割付された（各 43 例）。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。

全期間（第 0 週～第 36 週）を通じて、定期補充療法群の 112 例において合計 316 回の出血が報告された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/5）。10 週間の導入期後の第 10 週～第 36 週では、定期補充療法群の 110 例の推定年間出血率の中央値は 2.1 回／年であり、42／110 例（38.2%）の被験者は出血しなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3）。投与頻度別の推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与（failed）群で 4.1 回／年、週 2 回投与（forced）群で 1.9 回／年、5 日ごと投与群で 1.9 回／年、7 日ごと投与群で 3.9 回／年であった。

5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群において、許容範囲を超えた出血頻度の増加が認められた場合、試験を中止することが可能であった。また、オプションとして投与頻度を 1 回だけ変更することを可能としたが、変更後の被験者データは、変更前の投与群からは除いて rescue 群として扱った。しかしながら、大多数の被験者で投与頻度の変更はなかった。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群では第 36 週まで当該投与群から離脱することはなかった。7 日ごと投与群に割付けられた 43 例のうち、32 例（74.4%）が 26 週間にわたって 7 日ごとの投与を継続した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/7）。これらの被験者の推定年間出血率は 1.0 回／年であった。7 日ごと投与群のうち合計 11 例の被験者は投与頻度を増加させ、うち 3 例は週 2 回投与群に、8 例は週 5 日ごと投与群に変更した。

出血時補充療法群の 20 例では、全期間（第 0 週～第 36 週）を通じて合計 386 回の出血が報告され、推定年間出血率の中央値は 23.4 回／年であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/5）。

定期補充療法群の 89／112 例（79.5%）は、50ED 以上の投与を受けた。投与頻度別では、週 2 回投与群の 24／26 例（92.3%）、5 日ごと投与群の 42／43 例（97.7%）、7 日ごと投与群の 23／43 例（53.5%）は、50ED 以上の投与を受けた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/29）。第 10 週～第 36 週において、定期補充療法群における被験者あたりの本剤投与回数の中央値は、全体で 36 回であった〔週 2 回（failed）群 52 回、週 2 回（forced）群 54 回、5 日ごと投与群 37 回、7 日ごと投与群 26 回〕（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/20）。定期補充療法の 1 回あたりの投与量の中央値は、全体で 46.9IU/kg/回〔週 2 回投与（failed）群 39.2IU/kg/回、週 2 回投与（forced）群 30.6IU/kg/回、5 日ごと投与群 45.3IU/kg/回、7 日ごと投与群 59.0IU/kg/回〕、年間総投与量は全体で 3,328.4IU/kg/年〔週 2 回投与（failed）群 3,974.1IU/kg/年、週 2 回投与（forced）群 3,224.3IU/kg/年、5 日ごと投与群 3,384.6IU/kg/年、7 日ごと投与群 3,159.8IU/kg/年〕であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/20）。

第 0 週～第 36 週における出血の治療では、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（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/24）。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（1,055.0IU/kg/年）、定期補充療法群で 32.0IU/kg/回（190.1IU/kg/年）であった。出血に対する本剤投与量の中央値は、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（2.7.3.3.2.2.2）。

第 10～第 36 週の定期補充療法群において、出血の治療のための投与を含む定期補充療法の総投与量の中央値は、定期補充療法群の全体で 3,421IU/kg/年であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/17）。総投与量は定期補充療法の各投与頻度群で類似していた（2.7.3.3.2.2.2）。

出血の大半は本剤 1 回（全体：81.1%、出血時補充療法群：79.5%、定期補充療法群：82.9%）又は 2 回（9.5%、11.7%、7.0%）の投与で止血された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11、2.7.3.3.2.5.1）。

止血の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血者の割合は、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（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/11、2.7.3.3.2.5.2）。

定期補充療法群における生体内回収率は中央値で、合成基質法で測定した場合 2.6kg/dL（範囲：1.3～4.5kg/dL）で、凝固一段法の場合は 2.8kg/dL（1.2～4.9kg/dL）であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/36）。FⅧの生体内回収率は、測定方法にかかわらず、来院及び投与群間で同様であった（2.7.3.3.2.6）。

主試験パート B における大手術時の止血管理については、2.7.3.2.1.3 及び 2.7.3.3.2.7.1.2 を参照のこと。

2.7.3.2.1.2　継続投与期間（2015 年 1 月 9 日データカットオフ）

参照項目：2.7.6.4.2、5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

合計 126 例（出血時補充療法群：18 例、定期補充療法群：108 例）が、主試験パート A での投与を完了し、このうち 121 例（出血時補充療法群：14 例、定期補充療法群：107 例）がパート A の継続投与期間で本剤の投与を受けた。121 例全例が有効性解析対象集団である ITT に採用された。出血時補充療法群の 5／14 例（35.7%）及び定期補充療法群の 32／107 例（29.9%）が継続投与期間を終了した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/5）。データカットオフ（2015 年 1 月 9 日）時点では、出血時補充療法群の 9 例（64.3%）及び定期補充療法群の 69 例（64.5%）は、投与継続中であった。定期補充療法群の 6／107 例（5.6%）は本解析のデータカットオフ日前に治験薬投与を中止した（2.7.3.3.1.1）。

主試験パート A の投与を完了した被験者のほとんどが、継続投与期間に参加したため、継続投与期間に参加した被験者の人口統計学的特性は、主試験パート A における人口統計学的特性と同様であった。

継続投与期間のみでは、ITT の全被験者の曝露日数の中央値は 91 日、継続投与の参加期間の中央値は 464 日であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/12）。本解析のデータカットオフ時点の累積曝露日数（主試験＋継続投与期間）の中央値は 146 日、試験参加期間の中央値は 721 日であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/13）。

有効性評価結果

継続投与期間に参加した定期補充療法群 107 例の被験者のうち、週 2 回投与群は 24 例、5 日ごと投与群は 37 例、7 日ごと投与群は 29 例であった。継続投与期間中に少なくとも 1 回以上投与頻度を変更した被験者（投与頻度変更群）は、17 例であった。

被験者の大多数は、主試験時の投与頻度を変更せず、同じ投与頻度で継続投与期間中も本剤の投与を受けた。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 回投与群への変更 3 例、5 日ごと投与群への変更 4 例）は投与頻度を増加した。5 日ごと投与群の 5 例は、投与頻度を減らし 7 日ごと投与群に変更した（表 2.7.3.4-4）。

107 例が定期補充療法群のいずれかの投与群で本剤投与を受け、データカットオフの時点で、合計 428 回の出血が報告された。定期補充療法群の 33／107 例（30.8%）で出血が認められなかった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/7、2.7.3.3.2.1.1）。推定年間出血率の中央値は定期補充療法群全体で 1.2 回／年であった。投与頻度ごとの推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与群では 2.2 回／年、5 日ごと投与群では 1.2 回／年、7 日ごと投与群では 0.5 回／年、投与頻度変更群では 3.9 回／年であった。

継続投与期間中に出血時補充療法を受けた 14 例では、データカットオフの時点で、合計 514 件の出血が報告され、推定年間出血率の中央値は 33.0 回／年であった（2.7.3.3.2.1.1）。出血時補充療法群では、継続投与期間中、出血がなかった被験者はいなかった。

定期補充療法群において、継続投与期間中の本剤の投与回数の中央値は、全体で 91 回（週 2 回投与群 124 回、5 日ごと投与群 96 回、7 日ごと投与群 67 回、投与頻度変更群 82 回）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/5）。1 回あたりの投与量の中央値は、47.7IU/kg/回（週 2 回投与群 37.0IU/kg/回、5 日ごと投与群 46.0IU/kg/回、7 日ごと投与群 58.1IU/kg/回、投与頻度変更群 53.0IU/kg/回）、年間総投与量の中央値は 3,281.8IU/kg/年（週 2 回投与群 3,525.4IU/kg/年、5 日ごと投与群 3,307.6IU/kg/年、7 日ごと投与群 3,031.6IU/kg/年、投与頻度変更群 3,197.6IU/kg/回）であった。

出血に対する治療において、被験者ごと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（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/10）。1 回あたりの本剤投与量の中央値は、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。年間総投与量の中央値は、出血時補充療法群で 1,191.2IU/kg/年、定期補充療法群で 172.0IU/kg/年であった。出血あたりの本剤の投与量の中央値は、出血時補充療法群で 37.0IU/kg/出血、定期補充療法群で 42.7IU/kg/出血であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/14）。

出血の多くは、本剤投与 1 回又は 2 回で止血可能であった（出血時補充療法群 92.4%、定期補充療法群 92.1%）（2.7.3.3.2.5.1）。

出血時の治療効果に関する被験者の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった割合は、出血時補充療法群で 70.4%（362／514 件）、定期補充療法群で 86.5%（366／428 件）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/8、2.7.3.3.2.5.2）。

継続組入期間中の大手術時の止血管理については、2.7.3.2.1.3 及び 2.7.3.3.2.7.1.2 を参照のこと。

2.7.3.2.1.3　手術時の止血管理（主試験及び継続組入期間）

参照項目：2.7.6.2.2、2.7.6.4.2、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

合計 19 例が、試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）期間中に大手術に対する同意説明文書に署名し、試験に組入れられた。合計 16／19 例（84.2%）が、パート B の治験薬投与を終了した。

パート B において、2／19 例（10.5%）が大手術実施前に本治験への参加を中止した。データカットオフ時点では、1／19 例（5.3%）が投与を継続中であった。当該被験者はデータカットオフ日前に手術を行い、更にデータカットオフ日後に別の手術を行っていた。パート B に、1 回以上本剤投与を受けた全被験者（19 例）を SAF に採用し、このうち 17 例を ITT に採用した。

ITT において、15／17 例（88.2%）が白人であり、治験実施計画書の規定どおり全例が男性であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/1）。年齢の中央値は 37 歳（範囲：13～61 歳）、体重の中央値は 77.7kg（46～99kg）、身長の中央値は 172.7cm（158～191cm）、BMI の中央値は 25.3kg/m^2（18～31kg/m^2）であった。

スクリーニング時点で全例が重症血友病 A 患者であることが確認された。血友病の家族歴が 9／17 例（52.9%）に確認され、1／17 例（5.9%）に FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/2）。

FⅧインヒビター陽性の病歴は 1／17 例（5.9%）で確認された（SID [redacted]）。スクリーニング時点で 1／17 例に FⅧインヒビター（0.5BU/mL）が検出された。FⅧ前治療の種類は出血時補充療法が 6／17 例（35.3%）、定期補充療法が 11／17 例（64.7%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/3）。

大手術中の主な有効性評価

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（主試験パート B：14 例 17 件、継続組入期間：3 例 3 件）。大手術のうち 14 件は整形外科手術であった（関節形成術 3 件、関節置換術 6 件、滑膜切除術 3 件、その他の関節手術 2 件）。術前の本剤初回投与量は、2,500～5,000IU の範囲であった。周術期（術前、術中及び術後投与を含む）の総投与量の中央値は 16,250IU であり、投与 1 回あたりの投与量の中央値は 35.1IU/kg/回、1 手術あたりの投与量の中央値は 218.8IU/kg/手術であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/6）。

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（80.04%）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（2.7.3.3.2.7.1.2）。

小手術中の主な有効性評価

試験 13024 主試験パート A 及び継続投与期間中に、合計 18 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、抜歯又はその他の歯科治療であった。輸血を要した被験者はいなかった。術中の止血評価は、適切に評価されたすべての被験者で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった（2.7.3.3.2.7.2.2）。

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

参考資料：5.3.5.4.1 13024_cutoff

継続投与期間に組入れられた 107／121 例は定期補充療法を受け、残りの 14／121 例は出血時補充療法を受けた。データカットオフ（2017 年 2 月 15 日）時点では、70／121 例（57.9%）は投与を完了し、39／121 例（32.2%）は試験継続中、12／121 例（9.9%）は本解析のデータカットオフ日前に治験薬投与を中止した（5.3.5.4.1 13024_cutoff/Table 1.1/2）。中止の主な理由

は、同意撤回 3／121 例（2.5%）、有害事象 2／121 例（1.7%）、追跡不能 1／121 例（0.8%）、その他 6／121 例（5.0%）であった[c)]（5.3.5.4.1 13024_cutoff/Table 1.1/3、1.1/4）。

全被験者の曝露日数の中央値は 166.0 日、継続投与の参加期間の中央値は 1,156.9 日であった（5.3.5.4.1 13024_cutoff/Table 1.2/3）。

定期補充療法群全体で、推定年間出血率の中央値は 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（表 2.7.3.2-1）。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 46.2IU/kg/回であった。

表 2.7.3.2-1　試験 13024 継続投与期間における推定年間出血率及び本剤使用量（2017 年 2 月 15 日データカットオフ、ITT）

	On-Demand (N = 14)	Twice a week (N = 23)	Every 5 days (N = 34)	Every 7 days (N = 26)	Variable frequency (N = 24)	Prophylaxis (N = 107)
ABR						
Median	33.47	1.89	1.34	0.69	3.73	1.53
(Q1; Q3)	(20.33; 36.47)	(0.79; 3.61)	(0.00; 4.57)	(0.00; 1.63)	(1.40; 7.04)	(0.30; 4.63)
Consumption [IU/kg/infusion]						
Median	32.8	36.7	45.4	58.7	50.7	46.2
(Q1; Q3)	(29.9; 38.7)	(31.4; 40.0)	(43.3; 49.1)	(55.2; 61.0)	(43.5; 58.7)	(41.6; 57.1)

ABR = annualized bleed rate, (Q1; Q3) = interquartile range
Source: 5.3.5.4.1 13024_cutoff/Table 1.2/1, 1.2/2

2.7.3.2.2　試験 15912

2.7.3.2.2.1　主試験

参照項目：2.7.6.6.2、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

合計 61 例が最低 1 回本剤の投与を受けた。1 例（SID [redacted]）は本剤を 1 回投与された後に発現した有害事象により投与を中止した。本被験者は、評価可能な有効性データがないため ITT から除外した。有効性評価は、8 例（有害事象による中止 7 例及び同意撤回の 1 例）の早期中止例を除いて行った。これらの 8 例における本剤の投与は 1～9ED であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6）。これら投与中止例では投与期間が比較的短いことから、これらのデータから年間出血率を算出した場合、データのばらつきが大きくなり、算出の精度が低下する可能性が考えられた。したがって、12 歳未満の治療歴のある被験者における有効性評価の結果は、主試験において 50ED 以上の投与を完了した被験者（投与完了例）53 例について、詳細を以下に示す（2.7.3.6.2.1）。

投与完了例の被験者の大多数（6 歳未満群 80.0%、6～12 歳未満群 96.4%）が白人であり、治験実施計画書の規定どおり全例が男性で、重症血友病 A 患者（ベースライン FⅧ活性が 1%未満）であり、FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）による曝露日数が合計 50 日超であった（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/1）。年齢の中央値は、6 歳未満群で 4 歳（範囲：2～5

[c)] その他の 6 例中 5 例は日本人被験者であった。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）投与している。このため、5 例の日本人被験者は任意参加とする継続投与期間に移行しなかったものの、集計では継続投与期間への参加者とみなした。残りの 1 例は、メキシコへの旅行のため治験依頼者の判断で中止した。

歳）、6～12 歳未満群で 9 歳（6～11 歳）であった。体重の中央値は、6 歳未満群で 16.0kg（12～24kg）、6～12 歳未満群で 30.2kg（23～51kg）であった。身長の中央値は、6 歳未満群で 102.4cm（87～120cm）、6～12 歳未満群で 136.0cm（121～152cm）であった。BMI の中央値は、6 歳未満群で 15.6kg/m^2（14～18kg/m^2）、6～12 歳未満群で 16.3kg/m^2（13～22kg/m^2）であった。

組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、全体で 3.0 回（範囲：0～100 回）、6 歳未満群で 2.0 回（0～50 回）、6～12 歳未満群で 4.0 回（0～100 回）であり、6～12 歳未満群に比べ 6 歳未満群で低かった（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/2）。関節内出血数の中央値も同様に、6～12 歳未満群に比べ 6 歳未満群で低かった（6 歳未満群：0.0 回、6～12 歳未満群：2.0 回）。

インヒビターの既往歴は、6 歳未満群の 1 例（SID [redacted]）でのみ報告されたが、治験実施計画書で規定した閾値の 0.6BU/mL は下回っており、本被験者は組入れ基準をすべて満たしていた（5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.4/7）。その他の被験者では、インヒビターの既往歴は認められなかった。6～12 歳未満群の 5 例では、FⅧインヒビターの家族歴が報告された。試験組入れ前に出血時補充療法の前治療歴のある 6 歳未満群の 1 例及び 6～12 歳未満群の 4 例を除き、多くの被験者は定期補充療法による前治療歴があった（2.7.3.6.2.1.6）。

有効性評価結果

ITT の 53 例（投与完了例）において合計 135 件の出血が報告された（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2）。出血回数は年齢群による差はなく、6 歳未満群の 25 例では 67 件、6～12 歳未満群の 28 例では 68 件の出血が報告された。6 歳未満群の 4 例（16.0%）及び 6～12 歳未満群の 8 例（28.6%）では、試験期間中に出血は認められなかった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/6、2.7.3.6.2.2.1）。53 例のうち、15 例は週 2 回、22 例は 5 日ごと、7 例は 7 日ごとの頻度で本剤投与を開始した。主試験中に投与頻度を 1 回以上変更した 9 例は、投与頻度変更群として別で集計した。投与頻度変更群の被験者は、7 日ごと投与群から投与頻度を増やした被験者が最も多かった。

投与完了例の推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群で 2.47 回／年、6～12 歳未満群で 2.92 回／年であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2）。定期補充療法の投与頻度別の推定年間出血率は、6 歳未満群で 1.37 回／年（7 日ごと投与）～5.65 回／年（投与頻度変更群）、6～12 歳未満群で 0.99 回／年（週 2 回投与）～10.62 回／年（投与頻度変更群）であった。投与頻度群のいくつか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（2.7.3.6.2.2.1）。

投与完了例では、主試験終了時に本剤による治療を 50ED 以上受けており、ほとんどの被験者は継続投与期間に移行した。本剤投与回数の中央値は、6 歳未満群で 56 回、6～12 歳未満群で 54 回であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/10）。いずれの年齢群においても試験参加期間の中央値は週 2 回投与群で約 190 日、5 日ごと投与群で約 260 日、7 日ごと投与群で約 350 日であり、これは本剤の投与量と関連していた（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/20）。

定期補充療法群では、被験者ごとの本剤投与量の中央値は 6 歳未満群で 52.5IU/kg/回（3,614.6IU/kg/年）、6～12 歳未満群で 42.4IU/kg/回（3,312.1IU/kg/年）であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/12）。出血の治療については、被験者ごとの投与回数の中央値は、6 歳未満群で 4 回、6～12 歳未満群で 3 回であり、出血の治療に対する本剤投与量の中央値は、6 歳未満群で 51.7IU/kg/回（269.4IU/kg/年）、6～12 歳未満群で 47.7IU/kg/回（156.2IU/kg/年）であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/14）。出血に対する本剤投与量の中央値は、6 歳未満群（55.56IU/kg/出血）の方が 6～12 歳未満群（50.00IU/kg/出血）よりもやや高かった（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/28）。

90％以上の出血は、本剤投与 1 回又は 2 回で止血可能であった（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/7、2.7.3.6.2.2.5.1）。出血時の止血効果については、いずれの年齢群においても 80％以上が「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/24、2.7.3.6.2.2.5.2）。

投与完了例における生体内回収率の中央値は、6 歳未満群で 2.0kg/dL、6～12 歳未満群で 2.1kg/dL であり、6 歳未満群の方がわずかに低かった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/25）。ベースラインから試験終了時までに生体内回収率はいずれの年齢群においてもわずかに増加した（2.7.3.6.2.2.6）。

2.7.3.2.2.2 パート 2

参照項目：2.7.6.7.2、5.3.5.2.7 PH-39020

合計 12 例がパート 2 に組入れられた。8／12 例（66.7%）は投与を完了したが、4／12 例（33.3％）は 3～6ED の投与後に中止した。中止の理由は、いずれも有害事象であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/7）。このうち 3 例に有効性の欠如、1 例に過敏症反応が認められた（5.3.5.2.7 PH-39020/Listing 16.2.7/1）。

大半の被験者（10／12 例、83.3%）では用量変更しなかった。用量変更した 2 例は、いずれも増量であった。そのうち 1 例は 30IU/kg から 40IU/kg に、他の 1 例は 45IU/kg から 60IU/kg に増量した（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/19、14.2.1/20）。

年齢の中央値は 4 歳（範囲：2～5 歳）であった。10／12 例（83.3%）は白人、[redacted]／12 例（[redacted]%）は[redacted]、他の [redacted] 例（[redacted]%）は[redacted]であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/8）。FⅧインヒビターの病歴又は家族歴のある被験者はいなかった（FⅧインヒビターの家族歴不明 1 例を含む）（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/9）。本剤投与開始前に、全 12 例が FⅧ製剤による定期補充療法を受けていた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/10）。組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、3.5 回（範囲：0～19 回）であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/9）。

主な有効性評価として、試験完了例の 8 例における結果を以下に示す。

試験参加期間の中央値は、80.5 日（範囲：73～86 日）で曝露日数の中央値は 25 日（22～30 日）であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/18）。完了例 8 例中 4 例に合計 9 件の出血が認められたが、いずれも軽度又は中程度であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/6、14.2.1/8）。すべての出血において、止血に要した本剤の投与回数の中央値は 1 回であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/6）。全出血（自然出血と外傷性出血）の推定年間出血率の中央値は、2.37 回／年であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/2）。

定期補充療法において、被験者ごとの本剤の投与回数の中央値は 23.5 回であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/12）。投与量の中央値は、40.1IU/kg/回及び 4,468.0IU/kg/年であった。出血時の治療において、被験者あたりの投与回数の中央値は 1.5 回であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/14）。投与量の中央値は、46.0IU/kg/回及び 312.4IU/kg/年であった。

投与完了例では、すべての出血治療で「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/16）。

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

参考資料：5.3.5.4.2 15912_cutoff

主試験及びパート 2 を完了したすべての被験者は、少なくとも追加 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。継続投与期間に組入れられた後、投与頻度を変更することは可能であった。継続投与期間の試験は、申請時に継続中であった。

合計 59 例が任意の継続投与期間に組入れられた。データカットオフ（2017 年 2 月 15 日）時点では、6／59 例（10.2%）は投与を完了し、51／59 例（86.4%）は試験継続中、2／59 例（3.4%）は本解析のデータカットオフ日前に治験薬投与を中止した（5.3.5.4.2 15912_cutoff/Table 1.1/2）。中止の主な理由は、有害事象 1／59 例（1.7%）及び同意撤回 1／59 例（1.7%）で、いずれの被験者も 6 歳未満であった（5.3.5.4.2 15912_cutoff/Table 1.1/3、1.1/4）。

全被験者の曝露日数の中央値は 188.0 日（6 歳未満群 149.0 日、6～12 歳未満群 210.0 日）、継続投与の参加期間の中央値は 873.3 日（6 歳未満群 750.8 日、6～12 歳未満群 974.7 日）であった（5.3.5.4.2 15912_cutoff/Table 1.2/4）。定期補充療法における各投与頻度群の内訳は、週 2 回投与群 20 例、5 日ごと投与群 21 例、7 日ごと投与群 9 例及び投与頻度変更群 9 例であった。全被験者における推定年間出血率の中央値は 1.64 回／年で、7 日ごと投与群を除き全ての投与群で、主試験と比べわずかな改善が見られた（表 2.7.3.2-2）。

表 2.7.3.2-2　試験 15912 継続投与期間における定期補充療法群の投与頻度群別の推定年間出血率（2017 年 2 月 15 日データカットオフ、ITT）

	Twice a week (N = 20)	Every 5 days (N = 21)	Every 7 days (N = 9)	Variable frequency (N = 9)	Total (N = 59)
ABR					
Median	0.67	1.51	2.49	3.99	1.64
(Q1; Q3)	(0.00; 2.19)	(0.82; 2.52)	(1.01; 4.36)	(2.25; 4.69)	(0.50; 3.41)

ABR = annualized bleed rate, (Q1; Q3) = interquartile range
Source: 5.3.5.4.2 15912_cutoff/Table 1.2/1

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請において、ベネフィットとリスクを考慮し、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、試験 13024 の有効性評価結果のみを 2.7.3.3 に記載し、試験 15912 の有効性評価は、付録（2.7.3.6.2）に示すこととした。

なお、2.7.3.3 で示す試験 13024 継続投与期間の結果は、2015 年 1 月 9 日データカットオフのデータに基づく。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　解析対象集団

参照項目：2.7.6.2.2.1.2、2.7.6.3.2.1.2、2.7.6.4.2.1.2、2.7.6.5.2.1.2、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_J

試験 13024 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患者日誌又は症例報告書（CRF）に投薬及び出血に関するデータが記載されている ITT を用いた。

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（表 2.7.3.3-1）。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（SID [redacted] 及び SID [redacted]）は治験薬を 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（表 2.7.3.3-2）。合計 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（図 2.7.3.6-1）。

日本人集団では主試験パート A に 11 例が組入れられ、全例が ITT に含まれた（表 2.7.3.3-1）。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。

継続投与期間の解析（2015 年 1 月 9 日データカットオフ）における有効性解析は、継続投与期間中に治験薬の投与を受けた ITT の 121 例（出血時補充療法 14 例、定期補充療法 107 例）で実施した。

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 日データカットオフ時まで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）が本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。また、出血時補充療法群の 9 例及び定期補充療法群の 69 例が試験継続中であった。

日本人集団では継続投与期間に 11 例が組入れられ、全例が ITT に含まれた（表 2.7.3.3-1）。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 例中 5 例（出血時補充療法群 1 例、定期補充療法群 4 例）が 2015 年 1 月 9 日データ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）は試験を中止した。

パート A の主試験及び継続投与期間の被験者の内訳を図 2.7.3.6-1 に示す。日本人集団における被験者の内訳については、2.7.6.3.2.1.1 及び 2.7.6.5.2.1.1 を参照のこと。試験 13024 パート B の主試験及び継続組入期間に実施した大手術の結果は 2.7.3.3.2.7.1.2 を参照のこと。

表 2.7.3.3-1 試験 13024 主試験及び継続投与期間における被験者の内訳（パート A）

		Overall		Japanese	
		Main Study	Interim Extension (cut-off: 9 Jan 2015)	Main Study	Interim Extension (cut-off: 9 Jan 2015)
Enrolled		149	121	11	11
Screening failure		15	-	0	-
Assigned to treatment		134	-	0	-
Not treated		0	-	0	-
Treated	On-demand	20	14	1	1
	Prophylaxis	114	107	10	10
	Total	**134**	**121**	**11**	**11**
Discontinued	On-demand	2	0	0	0
	Prophylaxis	6	6	0	6
	Total	**8**	**6**	**0**	**6**
Reason for discontinuation					
Adverse event	On-demand	0	0	0	0
	Prophylaxis	2	2	0	0
	Total	**2**	**2**	**0**	**0**
Withdrawal by patient	On-demand	1	0	0	0
	Prophylaxis	4	2	0	1
	Total	**5**	**2**	**0**	**1**
Other	On-demand	1	0	0	0
	Prophylaxis	0	1	0	0
	Total	**1**	**1**	**0**	**0**
Lost to follow-up	On-demand	0	0	0	0
	Prophylaxis	0	1	0	6 [b]
	Total	**0**	**1**	**0**	**6**
Completed	On-demand	18	5	1	1
	Prophylaxis	108	32	10	4
	Total	**126**	**37** [a]	**11**	**5**

a: 合計 37 例（出血時補充療法群 5 例、定期補充療法群 32 例）は、2015 年 1 月 9 日データカットオフ時に継続投与期間を完了していた。2015 年 1 月 9 日データカットオフ時に合計 78 例（出血時補充療法群 9 例、定期補充療法群 69 例）は試験継続中であった。

b: 52 週終了時点での同意撤回が 5 例、52 週以降での同意撤回が 1 例であった。

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/4, 14.1/6, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/3, 14.1/6, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/5, 14.1/7, 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/3, 14.1/4

表 2.7.3.3-2　試験 13024 主試験及び継続投与期間における解析対象集団（パート A）

		Overall		Japanese	
		Main Study	Interim Extension (cut-off: 9 Jan 2015)	Main Study	Interim Extension (cut-off: 9 Jan 2015)
ITT	On-demand	20	14	1	1
	Prophylaxis	112	107	10	10
	Total	**132**	**121**	**11**	**11**
Safety set	On-demand	20	14	1	1
	Prophylaxis	114	107	10	10
	Total	**134**	**121**	**11**	**11**

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/1, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/1, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/1, 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/1

2.7.3.3.1.2　主な選択／除外基準

参照項目：2.7.6.2.1

以下のすべての選択基準を満たす患者を本試験の対象とした。

(1)　12～65 歳の男性

(2)　スクリーニング時点での測定又は以前の記録（例えば、他の臨床試験における測定、認証を受けた臨床検査室での測定）において重症血友病 A 患者（ベースライン FⅧ活性が 1%未満）であることが確認できるもの

(3)　FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）による曝露日数が合計 150ED 以上であるもの

(4)　免疫機能が正常であるもの。HIV 陽性の場合、CD4 陽性リンパ球数絶対値が 200/mm^3 を超えるもの。

(5)　本試験の EPD の使用方法についてのトレーニングを受け、試験期間を通して出血及び投与を EPD に記録する意思及び能力がある、あるいは（被験者が未成年の場合）その意思及び能力のある親／代諾者（法定代理人）がいるもの

(6)　患者又は法定代理人から文書による同意が得られるもの（未成年の場合、患者のアセント及び法定代理人の同意）

スクリーニング又はベースライン来院時に、以下の基準のいずれかに抵触する患者は本試験の対象から除外した。

(1)　スクリーニング時点で、ベセスダ法の Nijmegen 変法による FⅧインヒビターの力価が 0.6BU/mL 以上であるもの（中央検査機関での測定）

(2)　FⅧインヒビターの力価が 0.6BU/mL 以上の既往がある、又はインヒビターが疑われ治療の変更を要した既往があるもの。過去の最大力価が 1 回だけ 1.0BU/mL であるものの、その後少なくとも 3 回の連続測定で陰性（0.6BU/mL 未満）であった場合は適格とする。

(3)　血友病 A 以外に先天性又は後天性の出血性疾患を有するもの

(4) 血小板数 100,000/mm^3 未満のもの

(5) クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超えるもの

(6) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍を超えるもの

(7) 本剤の製剤原料、又は本剤に含有されている可能性がある成分に対する過敏症があるもの（例えば、マウス又はハムスタータンパク質）

(8) 他の治験に参加している、又は本試験参加前 30 日以内に他の治験に参加していたもの。現在、市販されている FⅧ製剤の投与を受ける治験に参加している被験者は除外しない。本剤の投与を受け、その曝露日数が少なくとも 100ED 以上である患者は、来院 1 の開始までその投与を継続することができる。

(9) 試験の登録前 3 ヵ月以内に化学療法剤、抗レトロウイルス化学療法剤以外の免疫調節剤、又は経口又は静注コルチコステロイド剤を慢性的に使用しているもの。滑膜炎、喘息などの疾患治療にプレドニゾロン／メチルプレドニゾロンを短期間（14 日未満）使用している場合は治験責任（分担）医師の判断で参加を認める。

(10) 本試験の要求事項を遵守することができない又は遵守する意思がないと治験責任（分担）医師が判断したもの。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.6.2.2.1.3.1、2.7.6.3.2.1.3.1、2.7.6.4.2.1.3.1、2.7.6.5.2.1.3.1、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

主試験及び継続投与期間のベースライン特性を表 2.7.3.3-3 に示す。治験実施計画書の規定どおり、被験者は全例男性であった。

主試験の全体集団において、被験者の半数以上が白人で約 4 分の 1 はアジア人であった。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。35 歳以上の被験者の割合は、出血時補充療法群では 15／20 例（75.0%）であったが、定期補充療法群では 53／112 例（47.3%）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）。

主試験の日本人集団（全例がアジア人）において、出血時補充療法群の 1 例の年齢は ■ 歳、定期補充療法群の年齢の中央値で 39.5 歳（24～58 歳）であった。定期補充療法群では 35 歳以上の割合は 7／10 例（70.0%）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。

主試験を完了した被験者の多くは継続投与期間に組入れられたので、ベースライン特性は主試験と継続投与期間で同様であった（表 2.7.3.3-3）。

定期補充療法群の各投与頻度群間で、人口統計学的特性に臨床的意味のある差は認められなかった（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/1、2/1）。

表 2.7.3.3-3　試験 13024 主試験及び継続投与期間のベースライン特性（ITT）

	Main study				Interim Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand group (N = 20)	Prophylaxis group (N = 112) [a, b]	On-demand group (N = 1)	Prophylaxis group (N = 10)	On-demand group (N = 14)	Prophylaxis group (N = 107) [a]	On-demand group (N = 1)	Prophylaxis group (N = 10)
Sex [n (%)]								
Male	20 (100.0%)	112 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (100.0%)	107 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)
Race/ethnicity								
White	11 (55.0%)	75 (67.0%)	[redacted]	0	7 (50.0%)	71 (66.4%)	[redacted]	0
Black or African American	[redacted]	4 (3.6%)		0	[redacted]	4 (3.7%)		0
Asian	5 (25.0%)	27 (24.1%)		10 (100.0%)	5 (35.7%)	25 (23.4%)		10 (100.0%)
Not reported	3 (15.0%)	6 (5.4%)		0	[redacted]	7 (6.5%)		0
Age [years]								
Mean ± SD	44.8 ± 13.5	34.6 ± 12.9	[redacted]	41.8 ± 11.4	43.5 ± 14.1	34.8 ± 13.2	[redacted]	41.8 ± 11.4
Median	48.0	33.0	[redacted]	39.5	43.5	33.0	[redacted]	39.5
[Min; Max]	[22; 61]	[12; 62]	[redacted]	[24; 58]	[22; 61]	[12; 62]	[redacted]	[24; 58]
Age group [n (%)]								
<18 years	0 (0.0%)	12 (10.7%)	[redacted]	0	0 (0.0%)	12 (11.2%)	[redacted]	0
18 to 34 years	5 (25.0%)	47 (42.0%)		3 (30.0%)	4 (28.6%)	43 (40.2%)		3 (30.0%)
≥ 35 years	15 (75.0%)	53 (47.3%)		7 (70.0%)	10 (71.4%)	52 (48.6%)		7 (70.0%)
Baseline weight [kg]								
Mean ± SD	71.8 ± 13.3	76.2 ± 16.8	[redacted]	62.0 ± 5.5	75.4 ± 13.4	75.4 ± 16.7	[redacted]	62.0 ± 5.5
Median	69.8	75.0	[redacted]	62.6	74.5	72.2	[redacted]	62.6
[Min; Max]	[55; 100]	[37; 126]	[redacted]	[54; 70]	[57; 100]	[37; 126]	[redacted]	[54; 70]
Baseline height [cm]								
Mean ± SD	171.5 ± 7.2	175.2 ± 8.0	[redacted]	168.0 ± 3.3	172.9 ± 7.2	174.7 ± 8.1	[redacted]	168.0 ± 3.3
Median	171.8	175.2	[redacted]	169.2	174.7	175.0	[redacted]	169.2
[Min; Max]	[156; 182]	[155; 192]	[redacted]	[160; 171]	[156; 182]	[155; 192]	[redacted]	[160; 171]

表 2.7.3.3-3 試験 13024 主試験及び継続投与期間のベースライン特性（ITT）（続き）

	Main study				Interim Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand group (N = 20)	Prophylaxis group (N = 112) [a, b]	On-demand group (N = 1)	Prophylaxis group (N = 10)	On-demand group (N = 14)	Prophylaxis group (N = 107) [a]	On-demand group (N = 1)	Prophylaxis group (N = 10)
Baseline BMI [kg/m²]								
Mean ± SD	24.4 ± 4.3	24.7 ± 4.7	[redacted]	22.0 ± 1.8	25.2 ± 4.2	24.6 ± 4.8	[redacted]	22.0 ± 1.8
Median	24.6	24.0	[redacted]	21.6	26.0	23.9	[redacted]	21.6
[Min; Max]	[19; 31]	[14; 42]	[redacted]	[19; 24]	[19; 31]	[14; 42]	[redacted]	[19; 24]

Demographic data is based on the values collected at screening visit of Part A.

a: The prophylaxis group comprises all prophylaxis regimens.

b: Out of these 112, two patients dropped out during the run-in phase prior to Week 10.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/10, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/9, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/1, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 3/1

2.7.3.3.1.4 疾患特性

参照項目：2.7.6.2.2.1.3.2、2.7.6.3.2.1.3.2、2.7.6.4.2.1.3.2、2.7.6.5.2.1.3.2
5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

主試験及び継続投与期間の疾患特性を表 2.7.3.3-4 に示す。

主試験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（範囲：6～64 回）、定期補充療法群で 7 回（0～98 回）であった。いずれの投与群においても、大多数の被験者に標的関節が認められた〔出血時補充療法群：16／20 例（80.0%）、定期補充療法群：81／112 例（72.3%）〕。被験者あたりの標的関節数の中央値は、出血時補充療法群で 2 個（0～8 個）、定期補充療法群で 1 個（0～6 個）であった。出血時補充療法群の 1 例（SID [redacted]）では、FⅧインヒビター陽性の病歴を示した。4 例（出血時補充療法及び定期補充療法、各 2 例）に FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された。遺伝子解析の結果は、出血時補充療法群の 8 例及び定期補充療法群の 55 例で得られた。定期補充療法群の被験者の約 40%はイントロン 22 逆位を示し、重症血友病 A 患者で見られる遺伝子変異を反映していた。継続投与期間に組入れられた被験者の疾患特性は、主試験のものと類似していた。

定期補充療法群の各投与群間において、組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値を除き、疾患特性に臨床的に意味のある差は認められなかった。組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、週 2 回投与群で 15.5 回、5 日ごと投与群で 4.5 回、7 日ごと投与群で 3.0 回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/3）。この差は、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群への無作為割付けに出血リスクの高い被験者を除外したことによる。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。

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（範囲：0～69 回）であった。いずれの投与群においても、大多数の被験者に標的関節が認められた〔出血時補充療法群：1／1 例（100.0%）、定期補充療法群：8／10 例（80.0%）〕。出血時補充療法群 1 例の標的関節数は 8 個、定期補充療法群の被験者あたりの標的関節数の中央値は 2 個（0～4 個）であった。日本人集団では FⅧインヒビター陽性の病歴を示した被験者はいなかった。FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された被験者はいなかった。日本人集団では、全例で遺伝子解析の結果が得られたが、イントロン 22 逆位を有する被験者はいなかった。日本人集団では、全例継続投与期間の集計に含まれたため、被験者の疾患特性は、主試験と同じであった。

定期補充療法群の各投与群間において、組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値を除き、疾患特性に臨床的に意味のある差は認められなかった。組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、週 2 回投与群で 17.0 回、5 日ごと投与群で 13.0 回、7 日ごと投与群で 6.0 回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 2/3）。

表 2.7.3.3-4 試験 13024 主試験及び継続投与期間の疾患特性（ITT）

	Main study				Interim Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)
Number of bleeds in previous 12 months								
Mean ± SD	27.9 ± 17.8	13.2 ± 18.0	64.0	17.3 ± 21.6	30.1 ± 19.0	13.4 ±18.1	64.0	17.3 ± 21.6
Median (range)	22.0 (6 to 64)	7.0 (0 to 98)	64.0 (64 to 64)	9.5 (0 to 69)	25.5 (6 to 64)	8.0 (0 to 98)	64.0 (64 to 64)	9.5 (0 to 69)
Number of joint bleeds in previous 12 months								
Mean ± SD	23.6 ± 18.8	9.5 ± 15.2	62.0	8.2 ± 8.1	26.1 ± 20.5	9.7 ± 15.4	62.0	8.2 ± 8.1
Median (range)	18.5 (5 to 62)	5.0 (0 to 98)	62.0 (62 to 62)	6.0 (0 to 25)	19.5 (5 to 62)	5.0 (0 to 98)	62.0 (62 to 62)	6.0 (0 to 25)
Target joint for bleeds?								
No	4 (20.0%)	31 (27.7%)	0	2 (20.0%)	3 (21.4%)	30 (28.0%)	0	2 (20.0%)
Yes	16 (80.0%)	81 (72.3%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)	11 (78.6%)	77 (72.0%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)
Number of target joints per patient								
Mean ± SD	2.5 ± 2.1	1.5 ± 1.5	8.0	1.8 ± 1.3	2.7 ± 2.3	1.5 ± 1.4	8.0	1.8 ± 1.3
Median (range)	2.0 (0 to 8)	1.0 (0 to 6)	8.0 (8 to 8)	2.0 (0 to 4)	2.5 (0 to 8)	1.0 (0 to 6)	8.0 (8 to 8)	2.0 (0 to 4)
Number of target joints								
0	4 (20.0%)	31 (27.7%)	0	2 (20.0%)	3 (21.4%)	30 (28.0%)	0	2 (20.0%)
1	3 (15.0%)	33 (29.5%)	0	2 (20.0%)	2 (14.3%)	32 (29.9%)	0	2 (20.0%)
2	4 (20.0%)	23 (20.5%)	0	3 (30.0%)	2 (14.3%)	23 (21.5%)	0	3 (30.0%)
3	4 (20.0%)	13 (11.6%)	0	2 (20.0%)	2 (14.3%)	12 (11.2%)	0	2 (20.0%)
4	2 (10.0%)	8 (7.1%)	0	1 (10.0%)	2 (14.3%)	8 (7.5%)	0	1 (10.0%)
5	2 (10.0%)	1 (0.9%)	0	0	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0	0
6	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0	0	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0	0
7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0
8	1 (5.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0
Subject history of FⅧ inhibitor								
No	19 (95.0%)	111 (99.1%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	13 (92.9%)	107 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)
Yes	1 (5.0%)	0 (0.0%)	0	0	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0	0
Unknown	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0

表 2.7.3.3-4 試験 13024 主試験及び継続投与期間の疾患特性（ITT）（続き）

	Main study				Interim Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)
Family history of FⅧ inhibitor								
No	14 (70.0%)	101 (90.2%)	0	10 (100.0%)	9 (64.3%)	96 (89.7%)	0	10 (100.0%)
Yes	2 (10.0%)	2 (1.8%)	0	0	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0	0
Unknown	4 (20.0%)	9 (8.0%)	1 (100.0%)	0	4 (28.6%)	8 (7.5%)	1 (100.0%)	0
Type of FⅧ gene mutation from history								
n	8 (100.0%)	55 (100.0%)	0	1 (100.0%)	6 (100.0%)	52 (100.0%)	0	1 (100.0%)
Intron 22 inversion	1 (12.5%)	21 (38.2%)	0	0	0 (0.0%)	21 (40.4%)	0	0
Missense mutation	1 (12.5%)	6 (10.9%)	0	0	1 (16.7%)	6 (11.5%)	0	0
Nonsense mutation	2 (25.0%)	1 (1.8%)	0	0	2 (33.3%)	1 (1.9%)	0	0
Small deletion	0 (0.0%)	3 (5.5%)	0	0	0 (0.0%)	3 (5.8%)	0	0
Splice site mutation	1 (12.5%)	1 (1.8%)	0	0	1 (16.7%)	1 (1.9%)	0	0
No mutation	0 (0.0%)	4 (7.3%)	0	0	0 (0.0%)	4 (7.7%)	0	0
Intron 1 inversion	1 (12.5%)	2 (3.6%)	0	0	0 (0.0%)	2 (3.8%)	0	0
Other	2 (25.0%)	17 (30.9%)	0	1 (100.0%)	2 (33.3%)	14 (26.9%)	0	1 (100.0%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/2, 2/2, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/2, 3/2, 5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/2, 2/2, 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/2, 2.2/2

2.7.3.3.1.5 病歴

参照項目：2.7.6.2.2.1.3.4、2.7.6.3.2.1.3.4、2.7.6.4.2.1.3.3、2.7.6.5.2.1.3.3
5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

試験 13024 主試験及び継続投与期間の病歴を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.3.6-1 に示す。

主試験の全体集団では、いずれの群においてもスクリーニング時に全例に、1 つ以上の病歴が認められた。治験実施計画書の選択基準の規定どおり、全被験者に FⅧ欠乏の病歴があった。最も多く報告された（いずれかの群で 30%以上）PT 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%）〕のような他の血友病と関連する状態も含まれた。継続投与期間の病歴は、主試験と同様であった。

病歴における臨床とは無関係な差が、定期補充療法の各群間で認められた（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/7）。これらの差が有効性評価にどのような影響を及ぼすかは不明である。

主試験の日本人集団でも、いずれの群においてもスクリーニング時に全例に、1 つ以上の病歴が認められた。治験実施計画書の選択基準の規定どおり、全被験者に FⅧ欠乏の病歴があった。最も多く報告された（いずれの群でも 30%以上）PT 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。日本人集団では主試験と継続投与期間は同一の被験者集団であったため、病歴の集計結果は主試験と継続投与期間で同様であった。

2.7.3.3.1.6 FⅧ製剤による治療歴

参照項目：2.7.6.2.2.1.3.5、2.7.6.3.2.1.3.5、2.7.6.4.2.1.3.4、2.7.6.5.2.1.3.4
5.3.5.2.4 PH-38453_add3、5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401

試験 13024 主試験及び継続投与期間の FⅧ製剤による治療歴を、表 2.7.3.3-5 に示す。

主試験の全体集団において、FⅧ製剤による治療歴がある被験者を対象としたため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（5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/1）。FⅧ製剤以外で最も使用された前治療薬はパラセタモールで、出血時補充療法群の 3／20 例（15.0%）、定期補充療法群の 11／112 例（9.8%）に投与された。他の前治療薬は、1 例又は 2 例でのみ使用された（5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/3）。

FⅧ製剤による前治療は、主試験の出血時補充療法群においては全例で間欠的（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。最も使用された FⅧ製剤による前治療には、コージネート FS 及びコバールトリイが含まれた。

主試験の日本人集団においても、全例が前治療として FⅧ製剤の投与を受けていた（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/1）。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、定期補充療法群の 2／10 例（20%）に投与された（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/3）。他の前治療薬は、1 例でのみ使用された。

日本人集団では、FⅧ製剤による前治療は、主試験の出血時補充療法群の 1 例では間欠的（出血時補充療法）であったが、定期補充療法群の 8／10 例（80.0%）の被験者は、本試験の前に定期補充療法を受けていた。最も使用された FⅧ製剤による前治療は、コージネート FS であった（出血時補充療法群 100.0%、定期補充療法群 80.0%）。

表 2.7.3.3-5 試験 13024 主試験及び継続投与期間の FⅧ製剤による治療歴（ITT）

Number of patients (%)	Main study				Interium Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 112)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)	On-demand (N = 14)	Prophylaxis (N = 107)	On-demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 10)
Previous FⅧ treatment type								
On-demand (episodic)	20 (100.0%)	23 (20.5%)	1 (100.0%)	2 (20.0%)	14 (100.0%)	25 (23.4%)	1 (100.0%)	2 (20.0%)
Regular prophylaxis	0 (0.0%)	89 (79.5%)	0	8 (80.0%)	0 (0.0%)	82 (76.6%)	0	8 (80.0%)
Prior FⅧ treatment drug								
Advate	2 (10.0%)	16 (14.3%)	0	1 (10.0%)	0 (0.0%)	16 (15.0%)	0	1 (10.0%)
BAY 81-8973 [a]	0 (0.0%)	23 (20.5%)	0	0	0 (0.0%)	22 (20.6%)	0	0
Beriate	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0	1 (7.1%)	1 (0.9%)	0	0
Cross eight M	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	1 (10.0%)
Emoclot	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0
Factor Ⅷ, recombinant	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0
Haemoctin SDH	1 (5.0%)	4 (3.6%)	0	0	0 (0.0%)	5 (4.7%)	0	0
Helixate	1 (5.0%)	7 (6.3%)	0	0	1 (7.1%)	7 (6.5%)	0	0
Hemofil M	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0	1 (7.1%)	1 (0.9%)	0	0
Immunate	0 (0.0%)	4 (3.6%)	0	0	0 (0.0%)	4 (3.7%)	0	0
Kogenate [b]	9 (45.0%)	31 (27.7%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)	6 (42.9%)	30 (28.0%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)
Monoclate-P	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0	0
Octanate	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0	0	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0	0
Plasma-derived factor Ⅷ (concentrate)	1 (5.0%)	5 (4.5%)	0	0	1 (7.1%)	5 (4.7%)	0	0
Recombinate	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0	0	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0	0
Refacto	2 (10.0%)	13 (11.6%)	0	0	2 (14.3%)	11 (10.3%)	0	0

Note: 'Previous FⅧ treatment type' and 'Prior FⅧ treatment drug': Only the last reported FⅧ treatment prior to start of study is considered.
a: BAY 81-8973 is identical to the marketed product Kovaltry, b: including different trade names, such as Kogenate FS and KOGENATE Bayer
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/1, 2/1, 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/1, 2.2/1

2.7.3.3.1.7　併用薬

参照項目：2.7.6.2.2.1.3.5、2.7.6.3.2.1.3.5、2.7.6.4.2.1.3.4、2.7.6.5.2.1.3.4
5.3.5.2.4 PH-38453_add3、5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401

試験 13024 で使用された併用薬を製剤別に、5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/4、1/5、2/3、2/4 に示す。

主試験の全体集団において、ほとんどの被験者（出血時補充療法：95%、定期補充療法：83%）が少なくとも 1 つ以上の併用薬を使用していた（5.3.5.2.4 PH-38453_add3/Table 1/4）。40%超の被験者は、パラセタモールを併用していた。主試験で合計 10 例、継続投与期間で合計 14 例において、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）の補充療法であり、治験薬の中断期間又は治験薬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。

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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 2.1/4）。36.4%の被験者は、ロキソプロフェンを併用していた。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）。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　推定年間出血率及びレスポンダーの割合

2.7.3.3.2.1.1　推定年間出血率

参照項目：2.7.6.2.2.2.2.1、2.7.6.3.2.2.2.1、2.7.6.4.2.2.2.1、2.7.6.5.2.2.2.1、5.3.5.2.1 PH-37583
5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.2 PH-37583_add3、5.3.5.2.3 PH-38453
5.3.5.2.4 PH-38453_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

試験 13024 主試験及び継続投与期間の推定年間出血率を、出血時補充療法群及び各定期補充療法群別に表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-10 に示す。

主試験の全体集団において、出血時補充療法群に比べて定期補充療法群ではいずれの投与頻度群においても、推定年間出血率は著しく低かった。第 10 週以降の 26 週間では、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。定期補充療法群のうち 42 例（38.2%）の被験者は、26 週間出血しなかった。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与（failed）群で 4.1 回／年、週 2 回投与（forced）群で 1.9 回／年、5 日ごと投与群で 1.9 回／年、7 日ごと投与群で 3.9 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 23.4 回／年、継続投与期間では 33.0 回／年であった。

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。

7 日ごと投与群に関する詳細は、2.7.3.4.1.1 を参照のこと。10 週間の導入期の後、97／110 例（88.2%）がより投与頻度の少ない群（5 日ごと投与群又は 7 日ごと投与群）への無作為割付けが可能であった。7 日ごと投与群に無作為割付けされた 43 例中 11 例は、投与群変更可能期間

後に発生した出血により 7 日ごと投与群から離脱し、より投与頻度の高い定期補充療法を受けた。残りの 32 例は投与頻度を変更することなく 7 日ごと投与群に留まり、推定年間出血率の中央値が 1.0 回／年という高い出血予防効果を示した。主試験において 7 日ごと投与群に無作為割付けされたほとんどの被験者は、安定した推定年間出血率を示し、継続投与期間においても 7 日ごと投与を継続した。継続投与期間において 7 日ごと投与群であった 29 例の推定年間出血率の中央値は、0.5 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 0～36 週間）と各定期補充療法群（第 10～36 週間）間の推定年間出血率を比較した（表 2.7.3.3-7）。本モデルにおいて、出血時補充療法群における推定年間出血率との比は、週 2 回投与（failed）群で 0.25（p＝0.0001）、週 2 回投与（forced）群で 0.08（p＜0.0001）、5 日ごと投与群で 0.12（p＜0.0001）及び 7 日ごと投与群で 0.17（p＜0.0001）であった。本結果より、推定年間出血率は出血時補充療法と比較して、週 2 回投与（failed）群で 74.7%、週 2 回（forced）群で 92.1%、5 日ごと投与群で 88.2%、7 日ごと投与群で 82.9%まで有意に低下することが示された。出血時補充療法群の被験者は、以前の出血時補充療法において受け入れ可能な程度の出血率であったため、定期補充療法に反対して出血時補充療法を選択した被験者集団であったことは注目すべき点である。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／年であったコバールトリイの第Ⅲ相試験（出血時補充療法群は無作為割付けで決定）と比較して低かった[1)]。

更に負の二項回帰モデルを用いて、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（表 2.7.3.3-8）。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。10 週間の導入期に観察された出血コントロールの失敗率と 7 日ごと投与群での出血コントロールの失敗率を考慮すると、週 1 回投与の成功率は、約 64.5%であると推定された[2)]。

投与初期と比べ、選択した投与法の安定期と考えられる定期補充療法の最後の 90 日間における推定年間出血率を、表 2.7.3.3-9 に示す。本手法では、試験の最後の 90 日間にその投与方法に留まっていた被験者のみが、当該投与群に含まれた。7 日ごと投与群に無作為割付けされた 43 例中 31 例は、主試験の最後の 90 日間においても 7 日ごと投与群に留まっていた。これらの被験者では、推定年間出血率の中央値が 0 であり、良好な出血コントロールが示された。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 107 例では、定期補充療法群の全体で推定年間出血率は 1.2 回／年であった（表 2.7.3.3-10）。投与頻度別の推定年間出血率は、週 2 回投与群で 2.2 回／年、5 日ごと投与群で 1.2 回／年、7 日ごと投与群で 0.5 回／年、投与頻度変更群で 3.9 回／年であった。継続投与期間中に出血しなかった被験者割合は、投与頻度変更群の 6%から 7 日ごと投与群の 48%の範囲内であった。1 年以上の長期投与期間中、全投与群において安定した低い出血率が達成された。

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（表 2.7.3.3-10）。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。継続投与期間中に出血しなかった被験者割合は、週 2 回投与群で 0.0%、5 日ごと投与群で 60.0%、7 日ごと投与群で 66.7%、投与頻度変更群で 0.0%であった。

表 2.7.3.3-6 試験 13024 主試験における推定年間出血率（ITT）

	On-demand	Prophylaxis groups					
	Week 0 to 36	Week 0 to 10	After Week 10 to 36 [a]				
		Total	2x/week failed [b]	2x/week forced [b]	Every 5 days	Every 7 days	Total prophylaxis [c]
Overall							
N	20	112	13	11	43	43	110 [d]
Mean ± SD	28.60±17.97	4.05±6.65	7.24±7.50	2.21±2.72	3.30±4.26	6.43±10.04	4.88±7.49
Minimum	7.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	17.84	0.00	2.01	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**23.42**	**0.00**	**4.11**	**1.93**	**1.93**	**3.85**	**2.09**
Q3	37.25	5.00	10.56	5.24	4.23	6.47	6.05
Maximum	83.2	30.0	26.1	7.7	16.1	53.1	53.1
Proportion of patients who had bleeds							
No	0	65 (58.0%)	2 (15.4%)	5 (45.5%)	19 (44.2%)	16 (37.2%)	42 (38.2%)
Yes	20 (100.0%)	47 (42.0%)	11 (84.6%)	6 (54.5%)	24 (55.8%)	27 (62.8%)	68 (61.8%)
Japanese							
N	1	10	0	1	4	5	10
Mean ± SD	37.27	2.04±2.64	-	0.00	6.13±3.79	8.09±10.56	6.50±7.77
Minimum	37.27	0.0	-	0.0	2.1	0.0	0.0
Q1	37.27	0.00	-	0.00	3.04	0.00	0.00
Median	**37.27**	**0.00**	**-**	**0.00**	**6.01**	**6.33**	**5.16**
Q3	37.27	5.00	-	0.00	9.23	8.35	8.35
Maximum	37.27	5.2	-	0.0	10.4	25.7	25.7
Proportion of patients who had bleeds							
No	0	6 (60.0%)	0	1 (100.0%)	0	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Yes	1 (100.0%)	4 (40.0%)	0	0	4 (100.0%)	3 (60.0%)	7 (70.0%)

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: The ABR refers to 'total bleeds' = number of spontaneous bleeds + number of trauma bleeds.
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 subjects 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 subjects with < 2 spontaneous bleeds in Weeks 0 to 10 who voluntarily chose or 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 subjects dropped out prior to Week 10.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 14.2.1/5, 14.2.1/9, 14.2.1/10, 14.2.1/11,5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 14.2.1/5, 14.2.1/9, 14.2.1/10, 14.2.1/11

表 2.7.3.3-7 試験 13024 主試験における負の二項回帰モデルによる推定年間出血率 – 事後解析（ITT）

	On-demand Week 0 to 36 N = 20	Prophylaxis groups After Week 10 to 36 [a]				
		2x/week failed N = 13	2x/week forced N = 11	Every 5 days N = 43	Every 7 days N = 43	Total prophylaxis N = 110
mean ABR [b]	28.62	7.24	2.26	3.37	4.89	4.29
(95% CI)	(19.10, 42.89)	(4.12, 12.72)	(1.06, 4.82)	(2.36, 4.81)	(3.40, 7.03)	(3.42, 5.38)
Rate Ratio		0.25	0.08	0.12	0.17	0.15
(95% CI)		(0.13, 0.51)	(0.03, 0.19)	(0.07, 0.20)	(0.10, 0.29)	(0.09, 0.24)
% Reduction		74.7	92.1	88.2	82.9	85.0
(95% CI)		(49.4, 87.4)	(81.4, 96.7)	(79.8, 93.1)	(70.6, 90.1)	(75.7, 90.7)
p-value		0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Note: The ABR refers to 'total bleeds' = number of spontaneous bleeds + number of trauma bleeds.

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: The model estimated means can be different from the calculated means. Calculated means use all the actual data points to do the calculation, while estimated mean are retrieved from a regression model that fits the actual data points with a pre-specified statistical distribution. Usually a correctly selected statistical model should give more accurate estimate for the population than actual data points, which is just a sample from the population. And Negative Binomial model is such a model for bleed count data.

Rate ratios and percent reductions are prophylaxis versus on-demand. Nominal p-values are derived from negative binomial regression model including an offset variable to account for different follow-up times.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add3/Table 1/1, 1/2

表 2.7.3.3-8 試験 13024 主試験における負の二項回帰モデルによる推定年間出血率 – 5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群と週 2 回（forced）投与群との比較（投与完了例）

	2x/week forced (N = 11)	Every 5 days (N = 43)	2x/week forced (N = 11)	Every 7 days (N = 32)
Mean ABR	2.25	3.37	2.25	2.68
(95% CI)	(0.96, 5.26)	(2.24, 5.06)	(0.95, 5.34)	(1.63, 4.41)
Rate Ratio		1.50		1.19
(95% CI)		(0.58, 3.85)		(0.44, 3.24)
p-value		0.4012		0.7281

Note: Nominal p-values are derived from negative binomial model including an offset variable to account for different follow-up times. Estimated bleeding rate and its CI for '2x/week, forced' arm can be slightly different when different terms are included in the model.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add3/Table 1/3, 1/4

表 2.7.3.3-9 試験 13024 主試験の投与の最後 90 日間における推定年間出血率（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Switched within the last 90 days	Total prophylaxis
Overall					
N	27	46	31 [a]	4	108
Mean ± SD	4.21 ± 6.51	3.88 ± 5.54	2.36 ± 4.42	15.22 ± 12.56	3.95 ± 6.21
Minimum	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	6.09	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**12.18**	**0.00**
Q3	8.12	4.06	4.06	24.35	4.06
Maximum	24.4	20.3	20.3	32.5	32.5
Japanese					
N	0	5	4	0	9
Mean ± SD	-	4.06 ± 4.97	4.06 ± 5.74	-	4.06 ± 4.97
Minimum	-	0.0	0.0	-	0.0
Q1	-	0.00	0.00	-	0.00
Median	**-**	**4.06**	**2.03**	**-**	**4.06**
Q3	-	4.06	8.12	-	4.06
Maximum	-	12.2	12.2	-	12.2

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile

Note: Completers were patients who did not drop out of the main study.

a: 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: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/17, 2/18

表 2.7.3.3-10 試験 13024 継続投与期間における定期補充療法群の推定年間出血率（ITT）

	On-demand	Prophylaxis groups				
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total prophylaxis[b]
Overall	**N = 14**	**N = 24**	**N = 37**	**N = 29**	**N = 17**	**N = 107**
Mean ± SD	32.41±17.53	3.95±4.93	4.41±6.79	1.56±3.72	5.83±7.05	3.76±5.85
Minimum	13.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	22.55	0.39	0.00	0.00	1.19	0.00
Median	**32.96**	**2.21**	**1.17**	**0.54**	**3.94**	**1.17**
Q3	35.64	4.32	5.59	1.04	6.36	4.33
Maximum	82.8	16.2	34.9	16.2	22.8	34.9
Proportion of patients who had bleeds						
No	0	6 (25.0%)	12 (32.4%)	14 (48.3%)	1 (5.9%)	33 (30.8%)
Yes	14 (100.0%)	18 (75.0%)	25 (67.6%)	15 (51.7%)	16 (94.1%)	74 (69.2%)
Japanese	**N = 1**	**N = 1**	**N = 5**	**N = 3**	**N = 1**	**N = 10**
Mean ± SD	36.19	3.21	2.12±2.94	4.35±7.53	13.59	4.04±5.36
Minimum	36.19	3.2	0.0	0.0	13.59	0.0
Q1	36.19	3.21	0.00	0.00	13.59	0.00
Median	**36.19**	**3.21**	**0.00**	**0.00**	**13.59**	**1.61**
Q3	36.19	3.21	4.57	13.04	13.59	6.02
Maximum	36.19	3.2	6.0	13.0	13.59	13.6
Proportion of patients who had bleeds						
No	0	0	3 (60.0%)	2 (66.7%)	0	5 (50.0%)
Yes	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	5 (50.0%)

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
b: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/3, 2/7, 3/3, 3/7, 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3

主試験において 2 例に発現した 2 件の出血（出血時補充療法群及び定期補充療法群で各 1 例 1 件）は、モニタリング時の診療記録で検出され、主試験完了後のデータ固定後に報告された（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.1.9.2/Table A）。これらは単発で起こったため、総合的な有効性評価への影響はないと考えられた。

2.7.3.3.2.1.2 出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性

参照項目：2.7.6.2.2.2.2.3、2.7.6.3.2.2.2.3、5.3.5.2.2 PH-37583_J

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。定期補充療法群及び出血時補充療法群におけるレスポンダー割合の比較を、表 2.7.3.3-11 に示す。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。日本人では、週 2 回（dropped）群の被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-11 試験 13024 主試験の定期補充療法群及び出血時補充療法群におけるレスポンダーの割合（ITT）

	On-Demand (N=20)	Prophylaxis (N=112)	Total (N=132)	Difference in proportions (Prophylaxis-On-Demand)	Exact 95% confidence limit of the difference in proportions (two-sided)	Fisher's exact test (one-sided)
Overall						
Responder				70.89(%)	(48.78, 88.11%)	P=<0.0001
NO	19	27	46			
	(95.0%)	(24.1%)	(34.8%)			
YES	1	85	86			
	(5.0%)	(75.9%)	(65.2%)			
Japanese						
Responder				80.00(%)	(-25.7, 97.50%)	P=0.2727
NO	1	2	3			
	(100.0%)	(20.0%)	(27.3%)			
YES	0	8	8			
	(0.0%)	(80.0%)	(72.7%)			

Responder is defined as a subject who has less than 9 total bleeds (annualized) and does not drop out or increase dosing frequency during the period.
p-value from one-sided Fisher's exact test
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1.1/1, 14.1.1/2

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。

日本人集団では、レスポンダーの割合は、定期補充療法群（80.0%）の方が出血時補充療法群（0.0%）よりも高かった。なお、出血時補充療法群は 1 例のみであったため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.2.2 投与状況（曝露日数、本剤使用量）

2.7.3.3.2.2.1 曝露日数

参照項目：2.7.6.2.2.4.1.1、2.7.6.3.2.4.1、2.7.6.4.2.4.1.1、2.7.6.5.2.4.1、5.3.5.2.1 PH-37583 5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

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 日であった。曝露日数の中央値は 59 日であった（表 2.7.3.3-12）。

主試験の日本人集団では、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（表 2.7.3.3-12）。

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 日であった（表 2.7.3.3-13）。

継続投与期間の日本人集団では、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 日であった（表 2.7.3.3-13）。

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一般的に少なく、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、数は少なくなった。

表 2.7.3.3-12 試験 13024 主試験の第 0 週～第 36 週の試験期間及び曝露日数（ITT）

	On-demand	Twice a week	Every 5 days	Every 7 days	Total prophylaxis [a]
Overall	**N = 20**	**N = 26**	**N = 43**	**N = 43**	**N = 112**
Time in Part A (days)					
Mean ± SD	247.6 ± 31.1	244.6 ± 48.7	249.7 ± 27.0	255.2 ± 12.7	250.6 ± 29.8
Minimum	154	46	83	224	46
Q1	251.5	249.1	246.9	248.0	248.0
Median	**253.0**	**258.0**	**253.0**	**255.0**	**255.0**
Q3	259.0	263.0	259.0	261.9	259.9
Maximum	290	281	266	315	315
Sum	4952.2	6359.1	10737.6	10972.2	28069.0
Exposure days					
Mean ± SD	32.4 ± 19.3	73.2 ± 19.9	59.6 ± 6.8	53.3 ± 9.0	60.4 ± 14.0
Minimum	9	4	28	39	4
Q1	16.5	74.0	58.0	48.0	51.0
Median	**29.0**	**77.0**	**60.0**	**50.0**	**59.0**
Q3	43.5	80.0	62.0	57.0	71.0
Maximum	75	99	81	82	99
Sum	648.0	1903.0	2564.0	2294.0	6761.0
≥ 50 Exposure days					
No	16 (80.0%)	2 (7.7%)	1 (2.3%)	20 (46.5%)	23 (20.5%)
Yes	4 (20.0%)	24 (92.3%)	42 (97.7%)	23 (53.5%)	89 (79.5%)
Japanese	**N = 1**	**N = 1**	**N = 4**	**N = 5**	**N = 10**
Time in Part A (days)					
Mean ± SD	245.0	245.0	250.6 ± 6.4	249.9 ± 3.8	249.7 ± 4.8
Minimum	245	245	245	246	245
Q1	245.0	245.0	245.7	247.2	246.1
Median	**245.0**	**245.0**	**249.1**	**248.0**	**247.6**
Q3	245.0	245.0	255.5	253.9	253.9
Maximum	245	245	259	254	259
Sum	245.0	245.0	1002.4	1249.4	2496.8
Exposure days					
Mean ± SD	65.0	80.0	61.5 ± 3.7	53.8 ± 6.1	59.5 ± 9.3
Minimum	65	80	57	47	47
Q1	65.0	80.0	59.0	48.0	55.0
Median	**65.0**	**80.0**	**61.5**	**55.0**	**59.5**
Q3	65.0	80.0	64.0	59.0	62.0
Maximum	65	80	66	60	80
Sum	65.0	80.0	246.0	269.0	595.0
≥ 50 Exposure days					
No	0	0	0	2 (40.0%)	2 (20.0%)
Yes	1 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (60.0%)	8 (80.0%)

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile

Note: Although patients in the prophylaxis arm are not assigned or randomized to the dosing groups until Week 10, this table summarizes the study data from the start of treatment. Twice a week includes 2 patients who dropped out prior to week 10, the '2x/week failed' and '2x/week forced' dosing groups. '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 0-10 who were forced due to randomization arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
a: spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week
Source: 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

表 2.7.3.3-13 試験 13024 継続投与期間の試験期間及び曝露日数（ITT）

	On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total prophylaxis[a]
Overall	**N=14**	**N = 24**	**N = 37**	**N = 29**	**N = 17**	**N = 107**
Time in Part A (days)						
Mean ± SD	435.2±106.4	430.2±151.3	462.5±161.5	436.7±161.9	472.1±147.9	449.8±155.9
Minimum	203	45	112	110	182	45
Q1	420.1	403.8	457.2	395.8	451.9	412.9
Median	**443.1**	**447.1**	**479.8**	**468.1**	**500.3**	**469.0**
Q3	463.1	470.7	533.9	493.9	542.9	524.4
Maximum	672	700	672	700	675	700
Sum	6093.3	10325.7	17113.7	12664.7	8025.8	48129.8
Exposure days						
Mean ± SD	49.1±26.5	126.7±46.4	97.5±34.0	63.2±24.4	97.7±39.5	94.8±42.0
Minimum	13	11	23	9	46	9
Q1	31.0	112.0	91.0	56.0	71.0	67.0
Median	**41.0**	**130.5**	**102.0**	**68.0**	**83.0**	**96.0**
Q3	60.0	144.5	123.0	72.0	118.0	124.0
Maximum	112	222	149	103	179	222
Sum	688.0	3041.0	3608.0	1833.0	1661.0	10143.0
Japanese	**N=1**	**N=1**	**N=5**	**N=3**	**N=1**	**N=10**
Time in Part A (days)						
Mean ± SD	433.9	455.0	212.6±157.7	111.0±1.0	215.0	206.6±144.9
Minimum	434	455	112	110	215	110
Q1	433.9	455.0	118.9	110.0	215.0	112.0
Median	**433.9**	**455.0**	**160.0**	**111.0**	**215.0**	**139.4**
Q3	433.9	455.0	182.0	112.0	215.0	215.0
Maximum	434	455	490	112	215	490
Sum	433.9	455.0	1062.8	333.0	215.0	2065.7
Exposure days						
Mean ± SD	112.0	136.0	43.8±30.1	17.3±2.3	71.0	47.8±40.6
Minimum	112	136	23	16	71	16
Q1	112.0	136.0	25.0	16.0	71.0	20.0
Median	**112.0**	**136.0**	**33.0**	**16.0**	**71.0**	**29.0**
Q3	112.0	136.0	42.0	20.0	71.0	71.0
Maximum	112	136	96	20	71	136
Sum	112.0	136.0	219.0	52.0	71.0	478.0

N = number of patients, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Source: 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

2.7.3.3.2.2.2 本剤使用量

参照項目：5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1
5.3.5.2.3 PH-37583、5.3.5.2.4 PH-38453_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

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、投与頻度群別では、週 2 回投与（failed）群で 52 回、週 2 回（forced）群で 54 回、5 日ごと投与群で 37 回、7 日ごと投与群で 26 回であった（表 2.7.3.3-14）。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、投与頻度群別では、週 2 回投与（failed）群で 39.2IU/kg/回、週 2 回（forced）群で 30.6IU/kg/回、5 日ごと投与群で 45.3IU/kg/回、7 日ごと投与群で 59.0IU/kg/回であった。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、投与頻度群別では、週 2 回投与（failed）群で 3,974.1IU/kg/年、週 2 回（forced）群で 3,224.3IU/kg/年、5 日ごと投与群で 3,384.6IU/kg/年、7 日ごと投与群で 3,159.8IU/kg/年であった。

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、投与頻度群別では、週 2 回（forced）群で 57 回、5 日ごと投与群で 37.5 回、7 日ごと投与群で 26 回であった（表 2.7.3.3-14）。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、投与頻度群別では、週 2 回（forced）群で 32.9IU/kg/回、5 日ごと投与群で 43.8IU/kg/回、7 日ごと投与群で 58.0IU/kg/回であった。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、投与頻度群別では、週 2 回（forced）群で 3,919.5IU/kg/年、5 日ごと投与群で 3,446.9IU/kg/年、7 日ごと投与群で 3,113.7IU/kg/年であった。

表 2.7.3.3-14 試験 13024 主試験の定期補充療法群における被験者ごとの本剤使用量（ITT）

	Week 0-10	Week 10 to 36 (excluding post-rescue period)				
	Total[c]	2x/week failed [a]	2x/week forced [a]	Every 5 days	Every 7 days	Total prophylaxis[b]
Overall	**N = 112**	**N = 13**	**N = 11**	**N = 43**	**N = 43**	**N = 110**
Number of infusions						
Mean ± SD	21.2±2.4	51.2±2.6	53.3±3.0	36.6±6.0	22.5±7.5	34.5±12.8
Minimum	4	46	47	3	2	2
Q1	21.0	49.0	52.0	36.0	18.0	27.0
Median	**21.0**	**52.0**	**54.0**	**37.0**	**26.0**	**36.0**
Q3	22.0	53.0	55.0	38.0	27.0	40.0
Maximum	26	54	57	48	30	57
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean ± SD	26.6±2.4	39.0±2.4	31.5±3.5	45.9±3.6	59.0±3.1	48.8±9.8
Minimum	21	33	29	39	51	29
Q1	25.1	38.2	29.2	43.5	57.6	42.2
Median	**26.8**	**39.2**	**30.6**	**45.3**	**59.0**	**46.9**
Q3	28.2	40.7	31.4	47.3	61.2	58.4
Maximum	34	42	41	58	64	64
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean ± SD	2826.5±331.1	3999.0±268.5	3275.3±418.9	3531.0±578.4	3098.9±352.9	3391.8±536.4
Minimum	893	3478	2498	2936	1756	1756
Q1	2623.7	3902.3	3123.1	3282.2	3043.0	3146.7
Median	**2852.9**	**3974.1**	**3224.3**	**3384.6**	**3159.8**	**3328.4**
Q3	3054.8	4225.3	3334.7	3647.2	3328.5	3587.7
Maximum	3440	4325	4062	6774	3648	6774
Japanese	**N = 10**	**N = 0**	**N = 1**	**N = 4**	**N = 5**	**N = 10**
Number of infusions						
Mean ± SD	21.3±1.3	N/A	57.0	37.3±2.5	21.6±10.4	31.4±13.8
Minimum	19	N/A	57	34	3	3
Q1	21.0	N/A	57.0	35.5	25.0	26.0
Median	**21.0**	**N/A**	**57.0**	**37.5**	**26.0**	**30.5**
Q3	22.0	N/A	57.0	39.0	27.0	38.0
Maximum	23	N/A	57	40	27	57
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean ± SD	26.9±2.6	N/A	32.9	47.2±6.9	58.7±3.2	51.5±9.8
Minimum	23	N/A	33	43	56	33
Q1	24.2	N/A	32.9	43.5	57.8	43.5
Median	**27.1**	**N/A**	**32.9**	**43.8**	**58.0**	**56.5**
Q3	29.0	N/A	32.9	50.8	58.0	58.0
Maximum	31	N/A	33	58	64	64
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean ± SD	2890.7±334.3	N/A	3919.5	3569.3±349.1	3015.9±544.1	3327.6±539.5
Minimum	2481	N/A	3919	3303	2145	2145
Q1	2561.7	N/A	3919.5	3354.7	3025.6	3113.7
Median	**2887.3**	**N/A**	**3919.5**	**3446.9**	**3113.7**	**3354.7**
Q3	3162.3	N/A	3919.5	3783.8	3146.7	3648.0
Maximum	3402	N/A	3919	4081	3648	4081

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
N = number of patients per regimen, N/A = not applicable
a: '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 voluntarily chose or were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
b: Total refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of 'Twice a week', 'Every 5 days' and 'Every 7 days'.
c: Two patients dropped out prior to Week 10.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/19, 14.2.1/20, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/19, 14.2.1/20

主試験の全体集団及び日本人集団において、治療初期の増量後の最終用量を反映した最後の90 日間に基づく定期補充療法群における本剤使用量は、第 10 週～第 36 週の全期間に基づき算出した本剤使用量の平均又は中央値と比較して臨床的に意味のある差はなかった（表 2.7.3.3-15）。

表 2.7.3.3-15 試験 13024 主試験で、投与の最後 90 日間の定期補充療法群における被験者ごとの本剤使用量（投与完了例）

Overall	2x/week (N = 27)	Every 5 days (N = 46)	Every 7 days (N = 31)	Switched within last 90 days (N = 4)	Total prophylaxis (N = 108) [a]
Dose per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	35.3 ± 4.6	47.0 ± 5.6	58.7 ± 3.7	51.1 ± 5.4	47.6 ± 9.9
Minimum	29	38	49	45	29
Q1	30.8	43.6	57.1	47.4	41.3
Median	**34.8**	**45.7**	**58.9**	**50.9**	**46.1**
Q3	38.5	48.4	60.9	54.8	57.6
Maximum	42	62	66	58	66

Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 4)	Switched within last 90 days (N = 0)	Total prophylaxis (N = 10) [a]
Dose per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	33.0	49.7 ± 7.7	59.2 ± 4.7	N/A	51.8 ± 10.0
Minimum	33	44	55	N/A	33
Q1	33.0	44.3	56.3	N/A	44.3
Median	**33.0**	**44.4**	**57.9**	**N/A**	**55.6**
Q3	33.0	56.4	62.1	N/A	58.2
Maximum	33	60	66	N/A	66

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds. Completers were patients who did not drop out of the main study.
N = number of patients per regimen
a: Total refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of 'Twice a week', 'Every 5 days' and 'Every 7 days'.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/18, 2/19

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定期補充療法群全体で 91 回、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 124 回、5 日ごと投与群で 96 回、7 日ごと投与群で 67 回、投与頻度変更群で 82 回であった（表 2.7.3.3-16）。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、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 37.0IU/kg/回、5 日ごと投与群で 46.0IU/kg/回、7 日ごと投与群で 58.1IU/kg/回、投与頻度変更群で 53.0IU/kg/回であった。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、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 3,525.4IU/kg/年、5 日ごと投与群で 3,307.6IU/kg/年、7 日ごと投与群で 3,031.6IU/kg/年、投与頻度変更群 3,197.6IU/kg/年であった。

継続投与期間の日本人集団では、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 28 回、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 122 回、5 日ごと投与群で 31 回、7 日ごと投与群で 16 回、投与頻度変更群で 49 回であった（表 2.7.3.3-16）。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 49.5IU/kg/回、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 36.0IU/kg/回、5 日ごと投与群で 44.3IU/kg/回、7 日ごと投与群で 59.3IU/kg/回、投与頻度変更群で 34.9IU/kg/回で

あった。年間投与量の中央値は定期補充療法群全体で 3,344.9IU/kg/年、投与頻度群別では、週 2 回投与群で 3,530.1IU/kg/年、5 日ごと投与群で 3,382.2IU/kg/年、7 日ごと投与群で 3,119.8IU/kg/年、投与頻度変更群 2,902.0IU/kg/年であった。

表 2.7.3.3-16 試験 13024 継続投与期間の定期補充療法群における被験者ごとの本剤使用量（ITT）

	Twice a week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total prophylaxis [b]
Overall	**N = 24**	**N = 37**	**N = 29**	**N = 17**	**N = 107**
Number of infusions					
Mean ± SD	118.1±44.9	91.4±32.3	61.7±24.8	90.2±39.9	89.2±39.9
Minimum	9	23	8	41	8
Q1	99.0	89.0	55.0	66.0	66.0
Median	**124.0**	**96.0**	**67.0**	**82.0**	**91.0**
Q3	133.0	113.0	71.0	109.0	115.0
Maximum	206	137	100	172	206
Sum	2835	3382	1790	1534	9541
Dose per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	36.6±5.6	47.8±5.8	60.1±11.7	50.3±8.6	49.0±11.6
Minimum	28	40	50	30	28
Q1	31.8	44.3	54.6	45.4	42.4
Median	**37.0**	**46.0**	**58.1**	**53.0**	**47.7**
Q3	39.6	49.2	62.2	55.0	56.6
Maximum	54	65	117	62	117
Total dose per kg [IU/kg/year]					
Mean ± SD	3598.4±575.2	3455.3±455.9	3002.9±306.1	3382.1±491.9	3353.2±504.6
Minimum	2354	2648	2111	2701	2111
Q1	3212.0	3218.5	2860.7	3028.7	3045.2
Median	**3525.4**	**3307.6**	**3031.6**	**3197.6**	**3281.8**
Q3	3982.4	3475.6	3281.8	3660.7	3520.6
Maximum	4839	4601	3405	4252	4839
Japanese	**N = 1**	**N = 5**	**N = 3**	**N = 1**	**N = 10**
Number of infusions					
Mean ± SD	122.0	42.6±30.4	16.0±0.0	49.0	43.2±36.8
Minimum	122	23	16	49	16
Q1	122.0	25.0	16.0	49.0	16.0
Median	**122.0**	**31.0**	**16.0**	**49.0**	**28.0**
Q3	122.0	38.0	16.0	49.0	49.0
Maximum	122	96	16	49	122
Sum	122	213	48	49	432
Dose per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	36.0	49.5±8.2	59.7±5.3	34.9	49.7±10.7
Minimum	36	43	55	35	35
Q1	36.0	43.1	54.6	34.9	43.1
Median	**36.0**	**44.3**	**59.3**	**34.9**	**49.5**
Q3	36.0	57.5	65.3	34.9	59.3
Maximum	36	59	65	35	65
Total dose per kg [IU/kg/year]					
Mean ± SD	3530.1	3660.3±579.1	3142.1±252.7	2902.0	3416.0±502.2
Minimum	3530	3052	2901	2902	2901
Q1	3530.1	3307.6	2901.4	2902.0	3051.9
Median	**3530.1**	**3382.2**	**3119.8**	**2902.0**	**3344.9**
Q3	3530.1	4250.2	3405.2	2902.0	3530.1
Maximum	3530	4310	3405	2902	4310

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
b: Total refers to all prophylaxis regimens combined, ie, the sum of 'Twice a week', 'Every 5 days', 'Every 7 days', and 'Variable frequency'
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/5, 3/5

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（表 2.7.3.3-17）。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 1055.0IU/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。

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（表 2.7.3.3-17）。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。

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（表 2.7.3.3-18）。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。

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（表 2.7.3.3-18）。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。

定期補充療法群の総投与量には定期補充療法のための投与と出血の治療のための投与が含まれている。試験 13024 主試験の全体集団及び日本人集団において、総投与量は投与頻度群間で同様であった（表 2.7.3.3-19）。

表 2.7.3.3-17 試験 13024 主試験の第 0 週～第 36 週における被験者ごとの出血に対する本剤の投与量（ITT）

	Overall			Japanese		
	On-Demand (N = 20)	Prophylaxis (N = 74) [a]	Total (N = 94)	On-Demand (N = 1)	Prophylaxis (N = 8) [a]	Total (N = 9)
Number of infusions						
Mean±SD	27.6±21.6	6.2±7.9	10.8±14.9	70.0	5.6±3.9	12.8±21.8
Minimum	5	1	1	70	1	1
Q1	14.0	2.0	3.0	70.0	2.5	3.0
Median	**19.0**	**4.0**	**5.5**	**70.0**	**5.5**	**6.0**
Q3	32.5	7.0	13.0	70.0	7.5	8.0
Maximum	73	59	73	70	13	70
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean±SD	34.0±10.3	33.7±10.4	33.7±10.4	32.2	35.5±9.9	35.1±9.3
Minimum	19	14	14	32	25	25
Q1	28.4	27.4	27.5	32.2	29.8	30.5
Median	**31.1**	**32.0**	**31.7**	**32.2**	**32.0**	**32.2**
Q3	40.9	39.1	39.2	32.2	40.1	36.3
Maximum	60	62	62	32	56	56
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean±SD	1359.4±1023.8	314.9±442.3	537.1±743.2	3362.4	2751.1±1771.1	618.2±1042.3
Minimum	217	20	20	3362	65	65
Q1	593.1	103.9	113.5	3362.4	132.6	183.3
Median	**1055.0**	**190.1**	**252.3**	**3362.4**	**252.3**	**264.9**
Q3	1770.8	319.0	597.7	3362.4	383.8	389.2
Maximum	3473	3248	3473	3362	599	3362
Dose per kg per event [IU/kg/bleed]						
Mean±SD	47.10±41.64	51.54±50.21	49.10±45.71	90.22±58.36	59.89±58.45	75.05±59.80
Minimum	12.8	13.6	12.8	24.7	15.3	15.3
Q1	28.41	25.64	26.67	37.04	29.85	29.85
Median	**34.88**	**35.90**	**34.88**	**75.00**	**30.17**	**49.38**
Q3	43.86	54.95	50.00	146.88	59.70	111.11
Maximum	309.3	348.1	348.1	190.5	260.5	260.5

N = number of patients with bleeds, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Treatment administration for bleeds includes initial infusion for bleeds and all consecutive follow-up infusions.
a: The prophylaxis group combines all prophylaxis regimens.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/24, 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/24, 2/24, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/24

表 2.7.3.3-18 試験 13024 継続投与期間における被験者ごとの出血に対する本剤投与量（ITT）

	Overall			Japanese		
	On-Demand (N = 14)	Prophylaxis [a] (N = 74)	Total (N = 88)	On-Demand (N = 1)	Prophylaxis [a] (N = 5)	Total (N = 6)
Number of infusions						
Mean±SD	47.6±27.5	8.6±10.0	14.8±20.0	117.0	9.2±8.6	27.2±44.7
Minimum	10	1	1	117	2	2
Q1	31.0	2.0	2.0	117.0	4.0	4.0
Median	**40.0**	**5.0**	**7.5**	**117.0**	**4.0**	**9.0**
Q3	60.0	12.0	17.5	117.0	14.0	22.0
Maximum	117	56	117	117	22	117
Sum	666	638	1304	117	46	163
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean±SD	34.4±10.6	39.7±12.1	38.9±12.0	30.6	33.7±5.9	33.2±5.4
Minimum	18	18	18	31	29	29
Q1	29.9	29.9	29.9	30.6	29.4	29.4
Median	**30.9**	**38.6**	**37.3**	**30.6**	**30.2**	**30.4**
Q3	40.0	48.4	47.3	30.6	36.8	36.8
Maximum	61	66	66	31	43	43
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean±SD	1409.5±989.6	303.7±327.4	479.6±633.8	3018.3	487.1±373.6	909.0±1086.0
Minimum	401	16	16	3018	134	134
Q1	811.3	58.3	75.6	3018.3	242.8	242.8
Median	**1191.2**	**172.0**	**245.3**	**3018.3**	**479.8**	**480.0**
Q3	1501.3	479.8	683.4	3018.3	480.2	1098.5
Maximum	3998	1716	3998	3018	1099	3018
Dose per kg per event [IU/kg/bleed]						
Mean±SD	42.50±24.21	55.66±79.63	48.47±56.89	83.39±48.60	74.84±96.62	80.58±67.49
Minimum	13.2	11.1	11.1	18.8	14.7	14.7
Q1	29.85	26.42	29.33	50.00	29.33	32.73
Median	**37.04**	**42.66**	**38.04**	**75.00**	**32.73**	**74.40**
Q3	43.86	57.55	52.36	100.00	60.70	88.05
Maximum	225.0	1328	1328	225.0	411.8	411.8

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Treatment administration for bleeds includes initial infusion for bleeds and all consecutive follow-up infusions.
a: The prophylaxis group combines all prophylaxis regimens.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/10, 2/14, 3/10, 3/13

表 2.7.3.3-19 試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週における定期補充療法群の被験者あたりの本剤投与量 – rescue 後の期間を除く（ITT）

	2x/week, failed	2x/week, forced	Twice a week	Every 5 days	Every 7 days	Total
Overall	N = 13	N = 11	N = 24	N = 43	N = 43	N = 110
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean±SD	4497.8±653.4	3341.1±381.7	3967.6±795.4	3671.8±637.3	3466.7±522.2	3656.2±656.3
Minimum	3759	2651	2651	2936	2764	2651
Q1	3974.1	3229.2	3324.6	3325.9	3159.8	3283.2
Median	**4421.4**	**3314.4**	**3946.4**	**3482.9**	**3338.7**	**3421.0**
Q3	4613.7	3354.0	4470.4	3917.1	3559.0	3919.5
Maximum	5978	4062	5978	6774	5789	6774
Japanese	N = 0	N = 1	N = 1	N = 4	N = 5	N = 10
Total dose per kg [IU/kg/year]						
Mean±SD	N/A	3919.5	3919.5	3844.0±544.0	3713.0±546.1	3786.0±487.5
Minimum	N/A	3919	3919	3419	3147	3147
Q1	N/A	3919.5	3919.5	3458.5	3147.0	3418.7
Median	**N/A**	**3919.5**	**3919.5**	**3673.3**	**3811.1**	**3829.8**
Q3	N/A	3919.5	3919.5	4229.4	4169.4	4169.4
Maximum	N/A	3919	3919	4610	4291	4610

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Treatment administration includes all infusions for prophylaxis and infusions for bleeds in the prophylaxis arms.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/17, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/17

2.7.3.3.2.3 服薬状況

参照項目：2.7.6.2.2.2.1.1、2.7.6.3.2.2.1、2.7.6.4.2.2.1.1、2.7.6.5.2.2.1
5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

主試験の全体集団において、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投与回数に基づく服薬率はいずれの投与頻度群においても約 100%であった（表 2.7.3.6-2）。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（表 2.7.3.6-3）。

主試験の日本人集団においても、同様の結果が得られた（表 2.7.3.6-2、表 2.7.3.6-3）。

継続投与期間の全体集団及び日本人集団において、同様の結果が得られた（表 2.7.3.6-4、表 2.7.3.6-5）。

2.7.3.3.2.4 出血の特徴

2.7.3.3.2.4.1 出血の種類

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.2、2.7.6.3.2.2.3.2、2.7.6.4.2.2.3.2、2.7.6.5.2.2.3.2、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_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

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、関節内出血）推定年間出血率を表 2.7.3.3-20 に示す。

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 2.1 回／年、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群で 1.9 回／年であった。

主試験の日本人集団では、自然出血の推定年間出血率の中央値は、10 週間の導入期は 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 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の中央値は、10 週間の導入期は 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 1.0 回／年、7 日ごと投与群で 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。

継続投与期間における出血の種類別（自然出血、外傷性出血、関節内出血）推定年間出血率を表 2.7.3.3-21 に示す。

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せず、出血予防のためには投与頻度を高くすることが求められた。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。

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 2.7.3.3-20　試験 13024 主試験の定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	Week 0-10	Week 10 - 36 [a]			
Overall	Total [b] (N = 112)	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total, prophylaxis [c] (N= 110)
Annualized number of spontaneous bleeds					
Mean ± SD	2.76 ± 5.51	2.62 ± 3.69	1.84 ± 2.61	5.42 ± 9.79	3.41 ± 6.72
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**1.93**	**0.00**
Q3	4.81	4.06	3.99	6.33	4.17
Maximum	26.1	12.0	8.2	53.1	53.1
Annualized number of trauma bleeds					
Mean ± SD	1.29 ± 2.81	2.32 ± 3.79	1.47 ± 3.16	1.00 ± 2.59	1.47 ± 3.12
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.00**
Q3	0.00	3.05	2.09	0.00	1.98
Maximum	15.6	14.1	14.0	14.4	14.4
Annualized number of joint bleeds					
Mean ± SD	3.13 ± 5.94	3.85 ± 4.17	2.51 ± 3.45	4.65 ± 9.14	3.64 ± 6.43
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**2.05**	**1.86**	**1.92**	**1.93**
Q3	4.86	6.02	3.99	6.26	5.24
Maximum	30.0	15.5	14.0	53.1	53.1

表 2.7.3.3-20 試験 13024 主試験の定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（ITT）（続き）

	Week 0-10	Week 10 - 36 [a]			
Japanese	Total (N = 10)	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total, prophylaxis [c] (N= 10)
Annualized number of spontaneous bleeds					
Mean ± SD	1.54 ± 2.49	0.00	4.57 ± 3.46	7.67 ± 10.58	5.66 ± 7.75
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**5.13**	**6.26**	**5.13**
Q3	5.00	0.00	7.14	6.33	6.33
Maximum	5.2	0.0	8.0	25.7	25.7
Annualized number of trauma bleeds					
Mean ± SD	0.50 ± 1.58	0.00	1.56 ± 2.00	0.42 ± 0.93	0.83 ± 1.46
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**1.04**	**0.00**	**0.00**
Q3	0.00	0.00	3.13	0.00	2.09
Maximum	5.0	0.0	4.2	2.1	4.2
Annualized number of joint bleeds					
Mean ± SD	0.00	0.00	4.11 ± 4.52	5.09 ± 5.37	4.19 ± 4.69
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	1.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**3.00**	**6.26**	**3.00**
Q3	0.00	0.00	7.21	6.33	6.33
Maximum	0.0	0.0	10.4	12.9	12.9

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile

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’.

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

表 2.7.3.3-21 試験 13024 継続投与期間の定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（ITT）

Overall	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17) [a]	Total, prophylaxis (N=107) [b]
Annualized number of spontaneous bleeds					
Mean ± SD	1.97 ± 2.65	2.77 ± 3.82	1.20 ± 3.61	4.08 ± 5.79	2.37 ± 3.99
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.73	0.00
Median	**1.09**	**0.71**	**0.00**	**2.27**	**0.62**
Q3	2.93	4.02	0.62	4.11	3.17
Maximum	10.0	14.7	15.2	22.8	22.8
Annualized number of trauma bleeds					
Mean ± SD	1.98 ± 3.27	1.65 ± 3.88	0.36 ± 0.74	1.75 ± 3.53	1.39 ± 3.14
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**0.67**	**0.00**
Q3	3.07	1.11	0.52	1.27	1.11
Maximum	12.4	20.2	3.0	14.0	20.2
Annualized number of joint bleeds					
Mean ± SD	1.99 ± 3.17	3.31 ± 4.56	1.08 ± 2.55	4.84 ± 6.49	2.65 ± 4.36
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.78	0.00
Median	**0.85**	**1.11**	**0.00**	**3.25**	**0.80**
Q3	2.32	4.44	0.88	4.79	3.37
Maximum	12.4	18.6	13.0	22.8	22.8

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency (N=1) [a]	Total, prophylaxis (N=10) [b]
Annualized number of spontaneous bleeds					
Mean ± SD	3.21	1.72 ± 2.36	4.35 ± 7.53	11.89	3.67 ± 4.99
Minimum	3.2	0.0	0.0	11.9	0.0
Q1	3.21	0.00	0.00	11.89	0.00
Median	**3.21**	**0.00**	**0.00**	**11.89**	**1.61**
Q3	3.21	4.01	13.04	11.89	4.57
Maximum	3.2	4.6	13.0	11.9	13.0
Annualized number of trauma bleeds					
Mean ± SD	0.00	0.40 ± 0.90	0.00 ± 0.00	1.70	0.37 ± 0.78
Minimum	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	1.70	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**1.70**	**0.00**
Q3	0.00	0.00	0.00	1.70	0.00
Maximum	0.0	2.0	0.0	1.7	2.0
Annualized number of joint bleeds					
Mean ± SD	0.00	1.72 ± 2.36	4.35 ± 7.53	10.19	3.18 ± 4.83
Minimum	0.0	0.0	0.0	10.2	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	10.19	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**10.19**	**0.00**
Q3	0.00	4.01	13.04	10.19	4.57
Maximum	0.0	4.6	13.0	10.2	13.0

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
b: 'Total prophylaxis' refers to all prophylaxis regimens combined.
Source: 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

2.7.3.3.2.4.2　出血の部位別及び重症度別の要約

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.2、2.7.6.3.2.2.3.2、2.7.6.4.2.2.3.2、2.7.6.5.2.2.3.2
5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

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表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23 に示す。

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、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。

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に、投与頻度にかかわらず、生じた出血のほとんどは関節内出血であった。出血の重症度については、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。

表 2.7.3.3-22 試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週の定期補充療法群における出血部位及び重症度 – rescue bleed を除く（ITT）

Overall	2x/week [a] (N = 24)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (N = 43)	Total, prophylaxis [b] (N = 110)
Bleed location				
n	60 (100.0%)	70 (100.0%)	76 (100.0%)	206 (100.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint	47 (78.3%)	53 (75.7%)	52 (68.4%)	152 (73.8%)
Muscle	14 (23.3%)	7 (10.0%)	12 (15.8%)	33 (16.0%)
Skin/Mucosa	1 (1.7%)	4 (5.7%)	3 (3.9%)	8 (3.9%)
Internal	0 (0.0%)	4 (5.7%)	2 (2.6%)	6 (2.9%)
Other	1 (1.7%)	4 (5.7%)	8 (10.5%)	13 (6.3%)
Bleed severity				
n	60 (100.0%)	70 (100.0%)	76 (100.0%)	206 (100.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	1 (0.5%)
Mild	31 (51.7%)	36 (51.4%)	32 (42.1%)	99 (48.1%)
Moderate	26 (43.3%)	31 (44.3%)	39 (51.3%)	96 (46.6%)
Severe	3 (5.0%)	3 (4.3%)	4 (5.3%)	10 (4.9%)

Japanese	2x/week [a] (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total, prophylaxis [b] (N = 10)
Bleed location				
n	0	12 (100.0%)	9 (100.0%)	21 (100.0%)
Missing	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint	0	8 (66.7%)	7 (77.8%)	15 (71.4%)
Muscle	0	1 (8.3%)	1 (11.1%)	2 (9.5%)
Skin/Mucosa	0	2 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (14.3%)
Internal	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)
Bleed severity				
n	0	12 (100.0%)	9 (100.0%)	21 (100.0%)
Missing	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild	0	7 (58.3%)	8 (88.9%)	15 (71.4%)
Moderate	0	5 (41.7%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)
Severe	0	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (4.8%)

A “rescue bleed” was a bleed that occurred after the regimen was increased. The period after regimen change was excluded.
N = number of patients; n = number of bleeds
a: For twice weekly, ’2x/week failed’ and ’2x/week forced’ dosing were combined. ’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 0-10 who were forced due to randomization arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
b: ‘Total prophylaxis’ refers to all prophylaxis regimens combined.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/15, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/15

表 2.7.3.3-23 試験 13024 継続投与期間の定期補充療法群における出血部位及び重症度（ITT）

	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency [a] (N=17)	Total, prophylaxis [b] (N=107)
Bleed location					
n	93 (100.0%)	192 (100.0%)	38 (100.0%)	105 (100.0%)	428 (100.0%)
Missing	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Joint	58 (62.4%)	140 (72.9%)	24 (63.2%)	91 (86.7%)	313 (73.1%)
Muscle	25 (26.9%)	22 (11.5%)	8 (21.1%)	9 (8.6%)	64 (15.0%)
Skin/Mucosa	1 (1.1%)	25 (13.0%)	1 (2.6%)	6 (5.7%)	33 (7.7%)
Internal	0 (0.0%)	6 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.4%)
Other	9 (9.7%)	6 (3.1%)	5 (13.2%)	2 (1.9%)	22 (5.1%)
Bleed severity					
n	93 (100.0%)	192 (100.0%)	38 (100.0%)	105 (100.0%)	428 (100.0%)
Missing	5 (5.4%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (1.9%)
Mild	36 (38.7%)	74 (38.5%)	22 (57.9%)	56 (53.3%)	188 (43.9%)
Moderate	43 (46.2%)	94 (49.0%)	10 (26.3%)	43 (41.0%)	190 (44.4%)
Severe	9 (9.7%)	21 (10.9%)	6 (15.8%)	6 (5.7%)	42 (9.8%)

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency [a] (N=1)	Total, prophylaxis [b] (N=10)
Bleed location					
n	4 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint	0 (0.0%)	4 (80.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)	14 (66.7%)
Muscle	3 (75.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)
Skin/Mucosa	0 (0.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)
Internal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (9.5%)
Bleed severity					
n	4 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mild	2 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	6 (75.0%)	12 (57.1%)
Moderate	2 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	8 (38.1%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)

N = number of patients; n = number of bleeds
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
b: 'Total prophylaxis' refers to all prophylaxis regimens combined.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/6, 3/6

2.7.3.3.2.5 出血の治療

2.7.3.3.2.5.1 出血治療に要した本剤投与回数

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.3、2.7.6.3.2.2.3.3、2.7.6.4.2.2.3.3、2.7.6.5.2.2.3.3、5.3.5.2.1 PH-37583 5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add2 5.3.5.2.4 PH-38453_J

試験 13024 主試験及び継続投与期間における出血治療の要約を、表 2.7.3.3-24 及び表 2.7.3.3-25 に示す。

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、出血の大半は本剤 1 回又は 2 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、半数以上の出血は本剤 1 回又は 2 回の投与で止血された〔主試験：34／50 件（68.0%）、継続投与期間：36／64（56.3%）〕。出血時補充療法群では半数以上の出血で 3 回以上の投与が必要であったが、1 例のみの結果であるため判断が難しい〔13／25 件（52.0%）、24／43 件（55.8%）〕。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 2.7.3.3-24 試験 13024 主試験の第 0 週～第 36 週における出血治療の要約（ITT）

	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
Mean	1.4	1.5	1.5	2.8	1.8	2.3
SD	1.1	1.3	1.2	1.6	1.7	1.7
Min	1	1	1	1	1	1
Q1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Median	**1.0**	**1.0**	**1.0**	**3.0**	**1.0**	**2.0**
Q3	1.0	1.0	1.0	4.0	2.0	3.0
Max	9	9	9	6	8	8
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
Mean	2.81	1.08	2.11	0.95	1.34	1.07
SD	12.60	0.57	9.73	0.19	0.45	0.34
Min	0.2	0.4	0.2	0.5	1.0	0.5
Q1	0.66	0.72	0.69	0.97	1.00	0.99
Median	**1.01**	**0.98**	**1.00**	**1.00**	**1.07**	**1.01**
Q3	1.31	1.18	1.23	1.07	1.78	1.08
Max	111.5	3.0	111.5	1.2	2.0	2.0

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile

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

表 2.7.3.3-25 試験 13024 継続投与期間における出血治療の要約（ITT）

	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
Mean	1.3	1.5	1.4	2.7	2.2	2.5
SD	0.8	2.1	1.5	1.5	3.0	2.1
Min	1	1	1	1	1	1
Q1	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0
Median	**1.0**	**1.0**	**1.0**	**3.0**	**1.0**	**2.0**
Q3	1.0	1.0	1.0	3.0	2.0	3.0
Max	7	35	35	7	14	14
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
Mean	1.30	1.15	1.23	1.25	0.88	1.18
SD	0.59	0.74	0.66	0.39	0.20	0.39
Min	0.4	0.4	0.4	0.9	0.7	0.7
Q1	0.97	0.73	0.90	1.00	0.68	0.97
Median	**1.06**	**0.98**	**1.01**	**1.06**	**0.85**	**1.06**
Q3	1.40	1.24	1.37	1.38	1.00	1.27
Max	3.5	4.8	4.8	2.5	1.2	2.5

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/7、3/7

2.7.3.3.2.5.2 出血時の治療効果に関する被験者の評価

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.4、2.7.6.3.2.2.3.4、2.7.6.4.2.2.3.4、2.7.6.5.2.2.3.4
5.3.5.2.2 PH-37583_add1、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

試験 13024 の主試験及び継続投与期間における止血に対する被験者の評価を表 2.7.3.3-26 及び表 2.7.3.3-27 に示す。出血ごとに適切に止血できたかの評価を、被験者が EPD に記録した。

主試験の全体集団において、止血の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、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。

主試験の日本人集団では、止血の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、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。

継続投与期間の全体集団では、止血の評価が「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、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。

継続投与期間の日本人集団では、止血の評価が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった出血の割合は、出血時補充療法群で1／43件（2.3%）、定期補充療法群で17／21件（81.0%）であった。

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止血評価結果に、臨床的に意味のある差は認められなかった(5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/12）。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%）〕。

主試験の日本人集団では、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）。

継続投与期間の全体集団では、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 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）。

継続投与期間の日本人集団では、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 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）。

表 2.7.3.3-26　試験 13024 主試験における止血に対する被験者の評価（ITT）

	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%)

a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds with assessment available.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/11, 2/12

表 2.7.3.3-27　試験 13024 継続投与期間における止血に対する被験者の評価（ITT）

	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 with assessment available.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/8, 3/8

2.7.3.3.2.6　生体内回収率

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.7、2.7.6.3.2.2.3.6、5.3.5.2.1 PH-37583
5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add2

試験 13024 主試験における治療開始時及び終了時の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 2.7.3.3-28 に示す。

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（5.3.5.2.2 PH-37583_add2/Table 1/1）。

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（表 2.7.3.3-28）。

FⅧの生体内回収率に関する詳細、定期補充療法の投与頻度別及び Visit 別の結果については、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/37 及び 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/32 を参照のこと。

表 2.7.3.3-28 試験 13024 主試験における FⅧの生体内回収率（kg/dL）の要約統計量（ITT）

Overall	On-Demand (N = 20)			Prophylaxis (N = 112)			Total (N = 132)		
	Baseline	End	Overall	Baseline	End	Overall	Baseline	End	Overall
Chromogenic assay									
n	20	16	20	105	107	111	125	123	131
Mean (arithmetic)	2.589	2.777	2.671	2.636	2.741	2.675	2.628	2.746	2.674
SD	0.652	0.624	0.544	0.700	0.679	0.546	0.690	0.670	0.544
Minimum	1.54	1.88	1.87	0.65	0.07	1.32	0.65	0.07	1.32
Q1	2.023	2.305	2.285	2.268	2.351	2.336	2.257	2.341	2.333
Median	**2.693**	**2.682**	**2.601**	**2.623**	**2.746**	**2.623**	**2.637**	**2.746**	**2.623**
Q3	3.098	3.145	3.081	2.978	3.148	3.007	2.982	3.148	3.018
Maximum	3.69	4.00	3.85	6.28	4.42	4.48	6.28	4.42	4.48
One-stage assay									
n	20	16	20	110	107	112	130	123	132
Mean (arithmetic)	2.826	3.037	2.978	2.814	3.082	2.924	2.816	3.076	2.933
SD	0.853	0.687	0.715	0.876	0.926	0.774	0.869	0.896	0.763
Minimum	1.49	1.86	1.68	0.26	0.96	1.23	0.26	0.96	1.23
Q1	2.231	2.573	2.493	2.350	2.447	2.404	2.287	2.464	2.427
Median	**2.642**	**2.889**	**2.803**	**2.755**	**2.898**	**2.830**	**2.714**	**2.898**	**2.830**
Q3	3.577	3.500	3.444	3.456	3.675	3.516	3.462	3.650	3.516
Maximum	4.90	4.34	4.90	5.29	5.41	4.78	5.29	5.41	4.90

Japanese	On-Demand (N = 1)			Prophylaxis (N = 10)			Total (N = 11)		
	Baseline	End	Overall	Baseline	End	Overall	Baseline	End	Overall
Chromogenic assay									
n	1	1	1	10	10	10	11	11	11
Mean (arithmetic)	2.953	2.971	2.962	2.899	2.677	2.788	2.904	2.704	2.804
SD	-	-	-	0.309	0.265	0.242	0.294	0.266	0.235
Minimum	2.95	2.97	2.96	2.47	2.13	2.30	2.47	2.13	2.30
Q1	2.953	2.971	2.962	2.652	2.530	2.651	2.652	2.530	2.651
Median	**2.953**	**2.971**	**2.962**	**2.887**	**2.741**	**2.767**	**2.953**	**2.804**	**2.806**
Q3	2.953	2.971	2.962	3.039	2.854	2.947	3.039	2.896	2.962
Maximum	2.95	2.97	2.96	3.49	3.01	3.16	3.49	3.01	3.16
One-stage assay									
n	1	1	1	10	10	10	11	11	11
Mean (arithmetic)	2.241	2.665	2.453	3.053	2.518	2.785	2.979	2.531	2.755
SD	-	-	-	0.565	0.785	0.597	0.589	0.746	0.575
Minimum	2.24	2.66	2.45	2.23	0.96	1.59	2.23	0.96	1.59
Q1	2.241	2.665	2.453	2.507	2.269	2.565	2.493	2.269	2.514
Median	**2.241**	**2.665**	**2.453**	**3.001**	**2.554**	**2.733**	**2.849**	**2.573**	**2.644**
Q3	2.241	2.665	2.453	3.607	2.798	2.982	3.607	2.798	2.982
Maximum	2.24	2.66	2.45	3.91	4.14	3.87	3.91	4.14	3.87

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile, SD = standard deviation
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 presented here.
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

2.7.3.3.2.7 手術時の止血管理

2.7.3.3.2.7.1 大手術時の止血効果

2.7.3.3.2.7.1.1 方法

大手術が必要な 12 歳以上の治療歴のある被験者は、試験 13024 パート B に組入れられた。パート B 主試験には「主試験パート A に参加した被験者及びそれ以外に本試験の選択除外基準を満たした患者」が参加可能であり、パート B 継続組入期間には「継続投与期間に参加した被験者のみ」が参加可能であった。被験者はパート B に参加中、大手術を複数回受ける場合もあった。

大手術とは、緊急あるいは待機的な外科手術又は侵襲的処置のうち、出血のリスクが非常に高いもの、（出血性疾患のない患者で）全身麻酔を必要とするもの、主要体腔を貫通又は切開するもの、身体的又は生理機能に著しい障害をもたらす可能性があるもの、又は特別な解剖的知識及び手技を必要とするものである（例えば、扁桃摘出術、開腹術、開胸術、関節置換術など）。

大手術を受ける被験者は、術前に PK 評価のため本剤の投与を受け、引き続き入院中 3 週間を超えない期間内で退院時まで本剤の投与を受けた。本剤は急速投与された。

パート A に参加していた被験者は、パート A で割付けられた投与頻度で本剤投与を継続することになっていた。パート B にのみ登録された被験者は、退院した後には通常の治療薬剤を再開することが期待された。更に詳細な手順については、個別の治験総括報告書を参照のこと（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 7.3.1.3 及び 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 7.3.1.2）。

手術時の止血評価

大手術（パート B）又は入院期間中に、小手術が必要な場合（パート A）には、本剤の投与は CRF に記録された。投与された用量及び投与頻度についても CRF に記録された。

外科医又は治験責任（分担）医師は、同一の手術を受けた非血友病患者での経験から推定される失血量と比較して、手術終了時に術中の止血効果を評価した（表 2.7.3.3-29）。術後の止血効果評価については、本剤の初回投与後 24 時間以降に外科医が行った。また、退院時には治験責任（分担）医師が止血効果の評価を行った。

表 2.7.3.3-29 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

手術時に推定されるような失血に関するデータ（追加又は他の止血薬剤の必要性、輸血に用いた血液製剤の種類と単位）を収集した。止血に関連する手術の合併症データも、必要とされる特定の診断評価（例：画像による血腫の大きさ）を含めて収集した。

2.7.3.3.2.7.1.2　結果

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.6、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add2

大手術中の本剤の有効性は、試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）の主要目的であった。大手術中の本剤の止血効果の主な評価項目は、失血量、輸血量、治験責任（分担）医師／外科医による止血に対する評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中程度（moderate）」又は「不十分（poor）」〕及び本剤使用量であった。

以下の項では、有効性の結果は、主試験と継続組入期間を合わせた ITT に基づく大手術を施行した被験者について示す。

パート B（主試験及び継続組入期間）では、合計 19 例が同意書に署名した（表 2.7.3.3-30）。16／19 例（84.2%）がパート B を完了した。2／19 例（10.5%）は術前の薬物動態評価後、手術前にパート B から脱落した（図 2.7.3.6-2）。1／19 例（5.3%）は、継続組入期間において継続中であった。当該被験者は、継続組入期間の解析報告書のためのデータカットオフ前に手術を完了していたが、データカットオフ後に他の手術を受けた。結果的に、17 例（パート B の ITT）の大手術 20 件が本剤の有効性評価に含まれた。

表 2.7.3.3-30　試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）の被験者の内訳

	Total
Number of patients enrolled in Part B	19
Treated in Part B	19 (100.0%)
Did not complete Part B	2 (10.5%)
Primary reason	
Withdrawal by patient	1 (5.3%)
Other	1 (5.3%)
Completed Part B	16 (84.2%)
Part B Ongoing	1 (5.3%)

Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/6, 14.1/8

被験者の大多数（15／17 例、88.2%）は白人であり、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 37 歳（範囲：13～61 歳）、体重の中央値は 77.7kg（46～99kg）、身長の中央値は 172.7cm（158～191cm）、BMI の中央値は 25.3kg/m^2（18～31kg/m^2）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/1）。

パート B の被験者における血友病に関連する疾患特性の概要は 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/2 を参照のこと。スクリーニング時点で全例が重症血友病 A であることが確認された。血友病の家族歴が 9／17 例（52.9%）に確認され、1／17 例（5.9%）に FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された。FⅧインヒビター陽性の病歴は 1／17 例（5.9%）で確認された（SID [redacted]）。

FⅧの前治療のタイプは、出血時補充療法が 6／17 例（35.3%）、定期補充療法が 11／17 例（64.7%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/3）。

病歴は 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/4 を参照のこと。HIV 感染が 5／17 例（29.4%）で、慢性 C 型肝炎が 10／17 例（58.8%）、C 型肝炎が 5／17 例（29.4%）、C 型肝炎抗体陽性が 1／17 例（5.9%）に報告された。

パート B（主試験及び継続組入期間）で施行された大手術の一覧を表 2.7.3.3-31 に示す。大手術時に抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧を表 2.7.3.3-32 に示す。試験期間中に止血管理の目的で本剤を使用した大手術は合計 17 例で 20 件に施行された（主試験：14 例で 17 件、継続組入期間：3 例で 3 件）。大手術中の本剤による止血管理は、すべての被験者で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。大手術に関連のある本剤の初回投与量は、2,500IU から 5,000IU の範囲であった。手術 1 回あたりの総投与量の中央値は 16,250IU で、投与 1 回あたりの投与量の中央値は 35.1IU/kg/回、体重あたりの総投与量の中央値は 218.8IU/kg であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/6）。失血量は予想される範囲内であったが、4 例で輸血が行われた。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。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。

全体として、大手術における本剤の止血管理効果は、この種類の薬剤で期待されるものに匹敵していた。

なお、パート B（主試験及び継続組入期間）で大手術を受けた日本人被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-31 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（ITT）

Subject number/Age/Race	Type of surgery / Reported name of procedure	Total dose on surgery day [IU]	Surgery duration [min]	Blood loss [mL] (during and post-surgery)	Physician Assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)	Blood transfusion needed?
Subjects with major surgeries during Study 13024 Main study						
[redacted]/White	Elective / Left shoulder arthroscopy and subacromial decompression	5000	90	0/0	Good/Good	No
[redacted]/White	Elective / Open repair of recurrent L inguinal and umbilical hernias	6000	115	50/0	Excellent/Excellent	No
[redacted]/White	Elective / Right total hip arthroplasty	8000	169	250/0	Excellent/Excellent	No
[redacted]/White	Elective / Placement of infrapubic 3-piece inflatable penile prosthesis	5000	139	50/0	Good/Excellent	No
[redacted]	Elective / Removal of right knee prosthesis	4000	196	590/930	Excellent/Good	No
	Elective / Re-implantation of right knee prosthesis	3000	231	1000/1430	Good/Excellent	Yes
[redacted]/White	Elective / Replacement left knee	5000	150	0/1100	Good/Moderate	Yes
[redacted]/White	Elective / Right knee arthroplasty re-implantation	6500	160	400/2950	Good/Good	Yes
[redacted]/White	Elective / Right ankle arthroplasty	7500	130	500/0	Good/Good	No
[redacted]/White	Elective / Total knee replacement (right)	5000	183	0/70	Good/Good	No
[redacted]/White	Elective / Surgical tooth extraction (impacted) and simple tooth extraction	4000	35	10/0	Excellent/Excellent	No
[redacted]/White	Elective / Synovectomy and judet plus soft tissue release left knee/thigh	7500	144	1000/1350	Good/-	Yes
	Emergency / Evacuation of hematoma left knee/thigh	6000	143	600/255	Good/Moderate	Yes
[redacted]	Elective / Arthroscopic synovectomy	7000	190	30/0	Good/Moderate	No
[redacted]/White	Elective / Synovectomy - right knee	2500	30	30/200	Excellent/Excellent	No

表 2.7.3.3-31　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（ITT）（続き）

Subject number/Age/Race	Type of surgery / Reported name of procedure	Total dose on surgery day [IU]	Surgery duration [min]	Blood loss [mL] (during and post-surgery)	Physician Assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)	Blood transfusion needed?
Subjects with major surgeries during Study 13024 Main study						
[redacted] White	Elective / Surgical extractions teeth 26 and 36, alveoloplasty post extraction	4770	76	10/0	Excellent/Excellent	
	Elective / Surgical extractions teeth 17,12 and 46, alveoloplasty post extraction	5000	40	7/0	Excellent/Excellent	No
Subjects with major surgeries during Study 13024 Interim Extension study						
[redacted] White	Elective / Arthroscopic left subtalar fusion	4000	179	5/0	Good/Good	No
White	Elective / Left total knee replacement	8000	120	300/190	Good/Good	No
White	Elective / Total right ankle replacement	10000	259	150/0	Good/Good	No

Note: Surgery duration includes both the surgery and the related anesthesia.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/3, 14.2.1/4, 14.2.1/6, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/18, 14.2.1/21, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 1/5

表 2.7.3.3-32　試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）において大手術時に抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧（ITT）

Subject number/Age/Race	Type of Surgery/ Operation	Reported Name	Dose	Route
Subjects with major surgeries during Study 13024 Main study				
[redacted]	Elective / Removal of right knee prosthesis	Exacyl	4 g	IV
	Elective / Re-implantation of right knee prosthesis	Exacyl	2 g	IV
White	Elective / Replacement left knee	Ugurol	500 mg once daily	IV
		Ugurol	500 mg twice	IV
White	Elective / Right knee arthroplasty re-implantation	Tranex	750 mg in 250 ml physiologic once daily	IV
		Tranex	750 mg in 250 mL physiologic solution every 12 hours	IV
		Tranex	750 mg in 250 mL physiologic solution once daily	IV
White	Elective / Right ankle arthroplasty	Tranex	1 g in 100 mL physiologic solution bid (*bis in die* = twice a day)	IV
White	Elective / Total knee replacement (right)	Cyklokapron	1000 mg tid (*ter in die* = three times a day)	Oral
White	Elective / Surgical tooth extraction (Impacted) and simple tooth extraction	Hexakapron	1000 mg 4 times a day	Oral
		Hexakapron	Dose N/A - once	Topical
		Hexakapron	1000 mg once	Oral
Subjects with major surgeries during Study 13024 Interim Extension study				
[redacted] /White	Elective / Left total knee replacement	Hexakapron	1000 mg 4 x day	IV
		Hexakapron	1000 mg 4 x day	Oral
[redacted] /White	Elective / Total right ankle replacement	Hexakapron	1000 mg 4 x day	Oral

IV = intravenously

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/3, 14.2.1/5, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/20

2.7.3.3.2.7.2　小手術時の止血効果

2.7.3.3.2.7.2.1　方法

試験 13024 パート A に参加している被験者における小手術ではすべて本剤により処置するよう努めた。本剤で対処できない緊急時では入手が容易な FVⅢ製剤を用い、各国の標準治療に合わせて治療を行った。

治療の延長を必要としない小手術又は局所手術は、その手技の前に本剤の単回投与を行い、必要に応じて 24～48 時間の間に繰り返し投与した。小手術とは、大手術の定義から外れる外科的処置であり、単純な抜歯、膿瘍の切開や排膿、又は単純な切除術が含まれた。

小手術の適切な治療は、治療にあたる医師の判断及び各国の治療法、並びに公表されているガイドライン〔例、世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia/International Society on Thrombosis and Hemostasis, EMA）〕に従う。投与量及び繰り返し投与のタイミングについては、治験実施計画書の 13.3 項のガイドラインに記載した。このガイドラインは、第 I 相試験の PK データに基づいて示唆された投与間隔及びコージネイト FS での使用経験（出典：添付文書）に基づいており、本剤を用いて小手術による出血を予防又は治療する際に治験担当医師の参考となるものであった。いずれの場合でも、投与量及び投与頻度は、外科手術の術式及び個々の被験者の投与に対する反応に応じて決定された。

手術からの回復後は、本治験実施計画書に従って以前に割付けられた投与頻度群へ戻った。

2.7.3.3.2.7.2.2　結果

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.5、2.7.6.3.2.2.3.5、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.3 PH-38453

試験 13024 全体集団では、主試験及び継続投与期間中に、合計 19 例で 34 件の小手術が行われた（表 2.7.3.3-33）。これらの小手術の半数以上が、抜歯又はその他の歯科治療であった。術中の最大失血量は膿瘍の切開及び排出での 100mL であった。輸血が必要な被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/30, 14.2.1/31、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/15、14.2.1/16）。

術中及び術後の止血管理については、適切に評価されたすべての被験者で、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

日本人集団では、主試験（パート A）期間中に 1 例に 1 件の小手術（抜歯）が行われた（表 2.7.3.3-33）。手術前に、本剤を 1,000IU 投与した。術中の失血は認められず、輸血は必要なかった。術中の止血評価は、「良好（good）」であった。日本人集団では、継続投与期間中に小手術を受けた被験者はいなかった。

表 2.7.3.3-33　試験 13024 パート A（主試験及び継続投与期間）中の小手術の一覧（ITT）

Subject number/Age/Race		Type of surgery / Reported name of procedure	Physician assessment of adequacy of hemostasis (during / post-surgery)
Subjects with minor surgery during Study 13024 Main study			
Non Japanese			
[redacted]	White	Emergency / Tooth extraction	Good/Good
	White	Elective / Removal of wisdom teeth	-/-
	White	Elective / Repeat vasectomy	Excellent/Excellent
	Not reported	Elective / Needle aspiration for suspected bacterial infection of the right knee prothesis	Good/Good
		Elective / Coloscopia	Excellent/Good
		Elective / Removal of right eye cataract	Excellent/Good
	White	Elective / Dental restoration	Excellent/-
		Elective / Temporary crown	Excellent/-
		Elective / Constant crown	Excellent/-
	White	Elective / Frenulum excision	Excellent/Good
	Asian	Elective / Deep scaling and polishing	Good/Good
	Asian	Elective / Scaling and polishing	Good/Good
	Asian	Elective / Dental extraction	Excellent/Excellent
Japanese			
[redacted]	Asian	[redacted]	Good/Good
Subjects with minor surgery during Study 13024 Interim Extension study			
Non Japanese			
[redacted]	White	Elective / Carpal tunnel surgery right	Good/Good
		Elective / Carpal tunnel surgery left	Good/Good
		Elective / Laser surgery of anterior lens capsule left eye	Good/Good
		Elective / Laser surgery of anterior lens capsule left eye	Good/Good
	[redacted]	Emergency / Arthrocentesis	NA/Good
	Not reported	Elective / Dental removal	Excellent/Excellent
	White	Elective / Surgical removal of carcinoma in the skin	Excellent/Good
	White	Elective / Tooth extraction	Good/Good
	White	Elective / Tooth extraction	NA/NA
	White	Elective / Shave biopsy of intradermal nevus	Excellent/Excellent
	Not reported	Elective / Molar extraction	NA/Excellent
	Asian	Elective / Tooth extraction	NA/NA
	Asian	Emergency / Incision and drainage of perianal abscess	NA/Good
		Elective / Scaling and polishing	Good/Good
	Asian	Elective / Dental scaling and extraction	Good/Good
		Elective / Extraction of upper left molar	Good/Good
	Asian	Elective / Scaling and polishing	Excellent/Excellent
		Elective / Dental scaling & polishing	Good/Good
		Elective / Examination, scaling & polishing	Good/Good
		Elective / Examination, scaling & polishing	Good/Good
Japanese			
none			

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/30, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/15

2.7.3.3.2.8　患者アウトカム

参照項目：2.7.6.2.2.2.3.8、5.3.5.2.1 PH-37583

試験 13024 の主試験において、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。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。質問票は、在宅又は治験実施医療機関で被験者が記入し、規定の来院の 1 週間以内に完了しなければならなかった。質問票は、ベースライン、10 週目及び 36 週目に実施した。以下のような PRO 評価を行った。

- 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）

詳細については、5.3.5.2.1 PH-37583/Section 7.4.5.1、Section 7.6.6.3 を参照のこと。

適用可能であれば、すべてのサブスケール及び総合スコアについて、PRO データを記述的に要約し、ITT におけるベースラインから試験終了時までの変化を算出した（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 9.3.9）。これらは探索的な評価項目であるため、正式な統計的検定は実施していない。また、本試験は PRO を評価するための検出力を有していない。

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（詳細は、5.3.5.2.1 PH-37583/Section 9.3.9.4 を参照）。この質問票は、血友病患者で最も使用される PRO である。

この質問票は、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。Haemo-QoL-A は 18 歳以上の成人に対する血友病特有の QOL 質問票である。質問票は次の 6 分野 41 項目からなる：身体機能、役割機能、心配ごと、出血の結果、情緒的影響、及び治療懸念。18 歳未満の被験者は、小児及び青年期（12～17 歳）用の Haemo-QoL Short Form 質問票を用いた。この質問票は次の 9 分野 35 項目からなる：身体的健康、自分自身についての見方、家族、友人、その他、スポーツ、交際及び治療。回答に要する時間は両者共に約 15 分である。

成人用の Haemo-QoL-A と小児／青年期用の Haemo-QoL のスコアは 0～100 のスケールに基づき、より高いスコアはより良い QOL を反映している。

要約すると、成人では、全体的なスコアは高く、定期補充療法の方が良好な結果であった。出血時補充療法を受けた被験者のベースラインから第 36 週までの総スコア変化量の中央値は、0.65 であった。定期補充療法を受けた被験者では、総スコア変化量の中央値は 2.51 であり、週 2 回投与（failed）群の 0.88 から週 2 回投与（forced）群の 5.09 の範囲内であった（表 2.7.3.3-34）。

Valluri らは、Haemo-QoL-A 総スコアの変化が 5.2～7.2 の範囲であり、身体機能分野の変化が 6.2～11.1 の範囲であることが、重症血友病 A 患者において臨床的に意味があると考えられる最小の変化であることを提案した[3)]。

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、この結果は驚くべきことではなかったが、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。

12 歳から 17 歳までの小児及び青年については別の質問票（Haemo-QoL）を用いた。本試験では 12 例の青年被験者(すべて定期補充療法群)により小児／青年期用の Haemo-QoL の回答が埋められた。小児／青年期用の Haemo-QoL の解析では、36 週の投与期間の終了に至るまで総スコアに実質的な変化は認められなかった（ベースラインからの平均変化量：1.64）（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/114）。

表 2.7.3.3-34　試験 13024 主試験の Haemo-QoL-A の要約統計量及びベースラインからの変化量（ITT）

	On-demand (N = 20)	2x/week failed (N = 13)	2x/week forced (N = 11)	Every 5 days (N = 43)	Every 7 days (43)	Total prophylaxis [a] (N = 112)
Week 0						
Median at visit	67.73	69.54	77.51	72.43	77.74	75.56
(n)	(19)	(11)	(10)	(37)	(39)	(99)
(Q1; Q3)	(52.74; 84.72)	(59.50; 81.22)	(63.43; 81.87)	(64.49; 86.21)	(67.41; 86.14)	(63.87; 86.14)
Median change from baseline	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
(n)						
(Q1; Q3)						
Week 10						
Median at visit	69.74	71.09	79.93	75.85	82.41	79.46
(n)	(18)	(10)	(10)	(37)	(39)	(96)
(Q1; Q3)	(57.68; 79.89)	(59.50; 84.70)	(77.82; 84.79)	(63.42; 89.54)	(72.89; 88.51)	(66.90; 87.50)
Median change from baseline	1.56	2.45	4.19	-0.37	3.35	1.83
(n)	(18)	(10)	(10)	(37)	(38)	(95)
(Q1; Q3)	(-4.85; 4.51)	(-0.91; 5.01)	(0.07; 9.78)	(-1.76; 3.45)	(-0.24; 9.08)	(-1.29; 6.71)
Week 36						
Median at visit	67.19	69.58	78.72	78.17	80.42	78.91
(n)	(19)	(11)	(10)	(36)	(40)	(98)
(Q1; Q3)	(52.09; 81.55)	(62.39; 87.04)	(75.12; 90.83)	(64.63; 87.94)	(74.37; 87.77)	(69.04; 88.72)
Median change from baseline	0.65	0.88	5.09	1.09	4.02	2.51
(n)	(19)	(11)	(10)	(36)	(39)	(97)
(Q1; Q3)	(-7.57; 4.49)	(-3.36; 7.64)	(2.97; 9.44)	(-2.62; 3.38)	(-0.94; 11.19)	(-1.49; 7.37)

(Q1; Q3) = interquartile range
Haemo-Qol-A score is on a scale of 0-100, with higher score reflecting better quality of life.
"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 0-10 who voluntarily chose or were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10. Although patients in the prophylaxis arm are not assigned to or randomized to the dosing groups until visit 4, this table summarize for these patients the study period from visit 2 (week 0).
a: The total prophylaxis group included 2 patients who drooped-out during the 10-week run-in phase resulting in 110 patients included in the ITT population of Week 10 to 36 by regimen.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/107, 14.2.4/110

他の PRO 評価に関しては、要約を以下に示す。

簡易疼痛調査－縮小版（BPI-SF）：5.3.5.2.1 PH-37583/Section 9.3.9.1

この質問票では、疼痛の程度及びその疼痛によりどの程度日常の感覚や機能が影響を受けているかについて、被験者が回答した[4]。試験全体（第 0 週から第 36 週まで）を通して、いずれの投与群においても疼痛による支障度レベルが低下する傾向が見られたが、疼痛の程度の低下の大きさは最小重要差（MID）である 2 ポイントに満たなかった。被験者は試験期間を通して悪化していなかったため、投与頻度が低くても悪化が認められなかったことは、良好な結果と言えるかもしれない。

健康効用指標マーク 2（HUI2）：5.3.5.2.1 PH-37583/Section 9.3.9.2

HUI2 は、健康関連 QOL 及び健康状態を評価し、効用値を算出するための一般的な多属性の選好に基づいた調査票である。

本試験（第 0 週から第 36 週まで）を通して、HUI2 のベースラインからの変化は、いずれの投与群においても、臨床的に重要な差異である 0.03 を超えなかった[5]。第 36 週におけるベースラインからの平均変化量は出血時補充療法群では－0.02、定期補充療法群全体では 0.00 であり（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/15）、出血時補充療法群に比較して定期補充療法群でわずかに高かった。定期補充療法群では、投与頻度が少ない群でも、健康状態についての被験者の評価は依然として高かった。

作業生産性及び活動障害指数の質問票（WPAI-CIQ）：5.3.5.2.1 PH-37583/Section 9.3.9.3

WPAI は、12 歳以上の血友病患者の仕事や学校の授業、日常生活への影響を評価するために用いた。WPAI は授業障害に関する質問（CIQ）も含む。出血時補充療法を受けた被験者の方が定期補充療法を選択した被験者よりも各時点でスコアは高く、作業や生産性に支障があったことが示された。第 36 週において、出血時補充療法でのスコアは悪化した（平均スコア変化量：＋4.74）が、定期補充療法群の被験者では改善が見られた（平均スコア変化量：－7.13）。

なお、試験 13024 主試験の日本人集団に対する PRO 評価の追加解析については、例数が少ないため実施しなかった。

試験 15912 主試験における PRO 評価は、HUI2 代用版及び修正版 WPAI 質問票を利用して行い、健康関連 QOL、仕事及び学校での生産性に対する治療の影響について調査した。詳細については、治験総括報告書を参照のこと（5.3.5.2.5 PH-38440/Section 9.3.6）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

参照項目：2.7.6.2.2.2.4、5.3.5.2.2 PH-37583_add1

主要評価項目である推定年間出血率について、以下の部分集団解析を定期補充療法群で実施した（5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/14）。

- 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、その他）
- 地域（北米、ヨーロッパ、イスラエル、アジア、南米）

- BMI（25kg/m^{2}未満、25～30kg/m^{2}未満、30kg/m^{2}以上）
- FⅧ前治療のタイプ（出血時補充療法、定期補充療法）

定期補充療法群における推定年間出血率の部分集団解析の結果を、表 2.7.3.3-35 に示す。要約すると、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た。

各投与頻度群の被験者数がいくつかの部分集団で少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.3-35　試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週における定期補充療法群の推定年間出血率（中央値）の部分集団解析 - Rescue bleeds を除く（ITT）

	Twice a week (N=24)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Target Joints				
No	0.0 (n = 3)	0.0 (n = 15)	4.0 (n = 12)	1.0 (n = 30)
Yes	3.9 (n = 21)	2.0 (n = 28)	2.1 (n = 31)	2.1 (n = 80)
Age group 1				
< 18 years	0.0 (n = 3)	1.1 (n = 6)	18.4 (n = 3)	1.0 (n = 12)
≥ 18 years	4.0 (n = 21)	1.9 (n = 37)	3.0 (n = 40)	2.1 (n = 98)
Age Group 2				
< 18 years	0.0 (n = 3)	1.1 (n = 6)	18.4 (n = 3)	1.0 (n = 12)
18 to 34 years	4.6 (n = 12)	2.1 (n = 17)	0.0 (n = 17)	2.0 (n = 46)
≥ 35 years	4.0 (n = 9)	0.0 (n = 20)	4.9 (n = 23)	4.0 (n = 52)
Race				
White	3.0 (n = 16)	1.9 (n = 29)	3.0 (n = 28)	2.0 (n = 73)
[redacted]	N/A (n = 0)	4.1 (n = [redacted])	0.0 (n = 3)	2.0 (n = 4)
Asian	3.1 (n = 8)	4.0 (n = 11)	3.2 (n = 8)	4.0 (n = 27)
Not reported	N/A (n = 0)	0.0 (n = 2)	9.3 (n = 4)	2.5 (n = 6)
Region				
North America	3.7 (n = 6)	2.0 (n = 6)	3.8 (n = 11)	2.1 (n = 23)
Europe	1.9 (n = 9)	2.1 (n = 17)	4.4 (n = 15)	2.2 (n = 41)
Israel	3.9 (n = 1)	0.0 (n = 8)	1.9 (n = 7)	1.0 (n = 16)
Asia	3.1 (n = 8)	4.0 (n = 11)	3.2 (n = 8)	4.0 (n = 27)
South America	N/A (n = 0)	0.0 (n = 1)	6.8 (n = 2)	0.0 (n = 3)
BMI				
< 25 kg/m^2	3.9 (n = 17)	2.1 (n = 24)	2.1 (n = 23)	2.1 (n = 64)
25 to 29 kg/m^2	1.9 (n = 5)	0.0 (n = 11)	3.2 (n = 14)	1.9 (n = 30)
≥30 kg/m^2	2.7 (n = 2)	0.9 (n = 8)	4.0 (n = 6)	2.9 (n = 16)
Previous treatment				
On-demand	4.0 (n = 9)	2.0 (n = 8)	2.1 (n = 5)	2.1 (n = 22)
Prophylaxis	2.1 (n = 15)	1.9 (n = 35)	4.2 (n = 38)	2.1 (n = 88)

N/A = not applicable
A “rescue bleed” was a bleed that occurred after the regimen was increased.
For twice a weekly, ’2x/week failed’ and ’2x/week forced’ dosing were combined. ’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 0-10 who were forced due to randomization arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/14

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 治療歴のある 12 歳以上の患者に対する投与（試験 13024）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_J、5.3.5.2.2 PH-37583_add1
5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add4

出血時補充療法群の被験者は、急性出血の治療に対し、出血部位及び出血の重症度に応じて本剤投与を受け、必要に応じ追加投与を行った。36 週間の試験期間中に個々の被験者で見られた止血効果に応じて被験者ごとに用量を決定した。出血治療に用いる用量は、出血の重症度、被験者自身のこれまでの治療経験及び医師の指示によって決定した。出血のリスクが増える活動又は行事の前に予防的に本剤の投与を行うことは可能であったが、定期的な投与は行ってはならないこととした。出血の効果的な治療又はその予防の目的で本剤の投与を行った。出血時にはその重症度及び部位に応じて最高で 60IU/kg を投与した。投与量及び繰り返し投与のタイミングについては、第 I 相試験の PK データに基づき推奨される投与間隔及びコージネイト FS での使用経験に基づくガイドラインを採用した。本ガイドラインは、本剤を用いて出血の治療を行う際に治験責任（分担）医師の参考となるものであった。本剤は他の FⅧ製剤に比べて半減期が長いと考えられたため、フォローアップのための投与回数が少なくなる可能性があった。生体内回収率評価時には本剤 60IU/kg を投与した。

定期補充療法群の被験者は、最初の 10 週間（導入期）は 25IU/kg の用量で週 2 回の投与を受けた。第 10 週に、より投与頻度の低い投与群へ無作為割付けが可能であるかを治験責任（分担）医師が評価した。導入期中に 2 回以上の破綻的な（自然発生で外傷を認めない）関節内又は筋肉内出血を経験した被験者は、出血リスクが高いと判断し、週 2 回投与群を継続した〔週 2 回（failed）群〕。これらの被験者では出血をコントロールするために投与量を 30～40IU/kg に増量した。破綻出血が 1 回以下の場合は、1：1 の比で被験者を投与頻度が少ない投与群（5 日ごと又は 7 日ごと投与）に無作為割付けした。5 日ごと投与群に割付けた被験者には 1 回 45IU/kg を 5 日ごとに投与し、7 日ごと投与群の被験者には 1 回 60IU/kg（最大 1 回投与量 6,000IU）の固定用量を投与した。割付け例数が上限（各 43 例）に達したために無作為割付けされなかった被験者は、週 2 回（forced）群として週 2 回投与を継続した。第 10 週の臨床評価後、すべての被験者は割付けに従い更に 26 週間（第 10 週～第 36 週）の投与を受けた。

定期補充療法を受けている間に起こった破綻出血の治療には本剤を用いた。出血のリスクが増える活動又は行事の前に、臨時での追加投与は認めるが、規定の投与スケジュールを変更してはならないこととした。出血回数が許容できない程増加した場合は投与頻度を変更することができた（以下の「破綻出血による用量調節」参照）。出血時補充療法群及び定期補充療法群のいずれにおいても出血治療時の投与量は治験責任（分担）医師の判断で決定したが、60IU/kg を超えないこととした。

継続投与期間に移行した被験者は、主試験完了時の投与頻度のまま本剤の投与を継続した。出血時補充療法群の被験者は、定期補充療法のいずれかの投与頻度に変更することができた。継続投与期間で定期補充療法を受ける被験者は、主試験の投与頻度に規定された範囲の用法・用量（7 日ごと投与：60IU/kg、5 日ごと投与：45～60IU/kg、週 2 回投与：30～40IU/kg）で投与を受けた。

以下のルールに従い、破綻出血による用量調節及び投与頻度の変更が可能であった。

(1)　破綻出血による用量調節（定期補充療法群）

週 2 回投与群：

試験組入れ時、定期補充療法群の被験者はすべて 25IU/kg の週 2 回投与から開始した。この群では、導入期に破綻的な（自然発生で外傷を認めない）関節又は筋肉内出血が 2 回以上起こった被験者又は割付け例数が上限に達したために週 2 回投与を継続した被験者は、無作為化に不適格と判断された第 10 週以降はいつでも用量を 30～40IU/kg に増量することができた。

5 日ごと投与群：

この群に無作為化された被験者は、45IU/kg から 5 日ごと投与を開始した。被験者及び治験責任（分担）医師がこの用量は止血効果に十分ではないと判断した場合、用量を 60IU/kg/回（最大投与量 6,000IU）まで増量することができた。

7 日ごと投与群：

この群の被験者は 1 回 60IU/kg の固定用量の 7 日ごと投与を受けた（最大 1 回投与量 6,000IU）。

(2)　投与頻度の変更（rescue 群）

5 日ごと及び 7 日ごと投与群の被験者は、許容できない程に出血回数が増加したと判断された場合、投与頻度を 1 回だけ変更することができた（rescue 群）。7 日ごと投与群の被験者は 5 日ごと投与又は週 2 回投与に変更が可能であった。5 日ごと投与群の被験者は週 2 回投与に変更が可能であったが、その前に上記で規定した増量を行っていることとした。

出血回数の許容範囲は、個々の被験者における出血の病歴や期待する治療効果により異なるが、10 週間に 2 回以上の関節内又は筋肉内出血を経験した場合には投与頻度を変更した。5 日ごと投与群の被験者では、増量後の 10 週間で 2 回以上の出血があった場合には投与頻度を変更した。

投与頻度を変更した被験者（rescue 群、元の投与群の推定年間出血率算出には頻度変更後の期間及び出血は含めなかった）は治療不成功例とみなしたが、安全性については継続して評価した。また、投与頻度変更後の効果についても別途解析を行った。

用量を変更した被験者の概要

試験 13024 主試験及び継続投与期間おいて、定期補充療法を受けた被験者の用量変更（頻度の変更は除く）を表 2.7.3.4-1 に示す。主試験のデータは第 10 週～第 36 週に投与を受けた ITT の 110 例に基づいているのに対し、継続投与期間のデータでは投与頻度を変更した被験者を除外している点に注意が必要である。

主試験の全体集団では、定期補充療法群の 101／110 例（91.8%）が第 10 週から第 36 週で治験薬の用量変更を必要としなかった。増量した被験者が最も多かった群は 5 日ごと投与群で、被験者の 16.3%が増量した。7 日ごと投与群での用量変更は治験実施計画書で許容されていないことに注意が必要である。日本人集団では、定期補充療法群の 9／10 例（90.0%）が第 10 週から第 36 週で治験薬の用量変更を必要としなかった。増量した被験者は、5 日ごと投与群の 1 例のみであった。用量を変更した被験者の一覧を表 2.7.3.4-2 に示す。

継続投与期間の全体集団では、定期補充療法群の 79／90 例（87.8%）は用量変更を必要としなかった。増量した被験者の割合は 5 日ごと投与群が最も高く、13.5%であった。日本人集団では、定期補充療法群の 8／9 例（88.9%）は用量変更を必要としなかった。増量した被験者は週 2 回投与群の 1 例のみであった。

表 2.7.3.4-1 試験 13024 パート A（主試験及び継続投与期間）の定期補充療法の同一レジメン内で用量を変更した被験者数（ITT）

Study 13024 Main study (week 10 to 36)				
Overall	2x/week N = 24 (100%) 'Failed' = 13 (100%) 'Forced' = 11 (100%)	Every 5 days N = 43 (100%)	Every 7 days N = 43 (100%)	Total N = 110 (100%)
Dose unchanged	22 'Failed' = 11 (84.6%) 'Forced' = 11 (100.0%)	36 (83.7%)	43 (100.0%) [a]	101 (91.8%)
Dose increased	2 'Failed' = 2 (15.4%) 'Forced' = 0 (0.0%)	7 (16.3%)	0 (0.0%) [a]	9 (8.2%)
Japanese	2x/week N = 1 (100%) 'Failed' = 0 'Forced' = 1 (100%)	Every 5 days N = 4 (100%)	Every 7 days N = 5 (100%)	Total N = 10(100%)
Dose unchanged	1 'Failed' = 0 'Forced' = 1 (100.0%)	3 (75.0%)	5 (100.0%)	9 (90.0%)
Dose increased	0 'Failed' = 0 'Forced' = 0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)

Study 13024 Interim Extension study (extension period only until cut-off: 9 Jan 2015; only patients who did not change regimen)				
Overall	2x/week N = 24 (100%)	Every 5 days N = 37 (100%)	Every 7 days N = 29 (100%)	Total N = 90 (100%) [b]
Dose unchanged	20 (83.3%)	32 (86.5%)	27 (93.1%)	79 (87.8%)
Dose increased	3 (12.5%)	5 (13.5%)	2 (6.9%) [c]	10 (11.1%)
Dose decreased	1 (4.2%)	2 (5.4%)	1 (3.4%) [c]	4 (4.4%)
Japanese	2x/week N = 1 (100%)	Every 5 days N = 5 (100%)	Every 7 days N = 3 (100%)	Total N = 9 (100%)
Dose unchanged	0 (0.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)
Dose increased	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%) [c]	1 (11.1%)
Dose decreased	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%) [c]	0 (0.0%)

a: Fixed dose of 60 IU/kg in the every 7 days group.
b: Excluding 17 patients with 'variable frequency'
c: For 2 patients either dose increase (Subjects [redacted]: from 55 to 60 IU/kg, and Subject [redacted]: from 40 to 60 IU/kg) or decrease (Subject [redacted]: from 60 to 40 IU/kg) was noted although the dose should have been fixed. See 5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.5/1.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/33, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/30, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/25, 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/12

表 2.7.3.4-2 試験 13024 主試験パート A において投与頻度は変更せずに増量した被験者の一覧ー第 10 週から第 36 週（ITT）

	Original dosage (IU/kg)	Dosage after change (IU/kg)
2x/week, failed		
Non-Japanese		
[redacted]	25	40
[redacted]	35	40
Japanese		
none		
Every 5 days		
Non-Japanese		
[redacted]	45	60
[redacted]	25	45
[redacted]	45	50
[redacted]	45	50
[redacted]	45	60
[redacted]	45	50
Japanese		
[redacted]	45	60

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/35

投与頻度を変更した被験者の概要

試験 13024 において定期補充療法の投与頻度を変更した被験者の概要を、表 2.7.3.4-3（主試験）及び表 2.7.3.4-4（継続投与期間）に示す。

主試験の全体集団において、ほとんどの被験者が投与頻度を変更しなかった。主試験（第 10 週～第 36 週）では、週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者が、割付けられた投与頻度を第 36 週まで継続した。7 日ごと投与群では被験者の 32／43 例（74.4%）が投与頻度を変更しなかった。投与頻度を変更したのは 11 例で、3 例が週 2 回投与群に、8 例が 5 日ごと投与群にそれぞれ移行した（表 2.7.3.4-3）。日本人集団においても、ほとんどの被験者が投与頻度を変更しなかった。主試験（第 10 週～第 36 週）では、週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者が、割付けられた投与頻度を第 36 週まで継続した。7 日ごと投与群では、4／5 例（80.0%）が投与頻度を変更しなかった。投与頻度を変更したのは 1 例（20.0%）で、当該被験者は 5 日ごと投与群に移行した。移行後の期間は、推定年間出血率の算出に含めなかった（「rescue bleeds を除く」）。

継続投与期間の全体集団においても、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（表 2.7.3.4-4）。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）は投与頻度を増やした。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。日本人集団においても、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。出血時補充療法群から定期補充療法群に移行した日本人被験者はいなかった。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群のすべての被験者は、主試験と同じ頻度で投与を継続した。7 日ごと投与群の 1 例は投与頻度を増やし週 2 回投与群への移行した。週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群から、投与頻度を減らして 7 日ごと投与群に移行した日本人被験者はいなかった。

表 2.7.3.4-3 試験 13024 主試験パート A で投与頻度を変更した被験者数－第 10 週開始時点及び第 36 週終了時点（ITT）

Overall		Regimen at start of main study period (after week 10)			Number of patients at the end of main study period (week 36)
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Regimen at end of main study period	2x/week	**24 (100.0%)**	0 (0.0%)	3 (7.0%)	27
	Every 5 days	0 (0.0%)	**43 (100.0%)**	8 (18.6%)	51
	Every 7 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	**32 (74.4%)**	32
Number of patients at start of week 10		24	43	43	110

Japanese		Regimen at start of main study period (after week 10)			Number of patients at the end of main study period (week 36)
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Regimen at end of main study period	2x/week	**1 (100.0%)**	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
	Every 5 days	0 (0.0%)	**4 (100.0%)**	1 (20.0%)	5
	Every 7 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	**4 (80.0%)**	4
Number of patients at start of week 10		1	4	5	10

Note: Values in cells with bold borders indicate patients who did not change regimen.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/20, 2/21

表 2.7.3.4-4 試験 13024 継続投与期間で定期補充療法群別の投与頻度を変更した被験者数－継続投与期開始時点及び終了時点（データカットオフ：2015 年 1 月 9 日、ITT）

Overall		Regimen at start of the extension study period			Number of patients at cut-off of extension
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Regimen at end of extension study period	2x/week	**24 (100.0%)**	4 (8.7%)	3 (8.1%)	31
	Every 5 days	0 (0.0%)	**37 (80.4%)**	4 (10.8%)	41
	Every 7 days	0 (0.0%)	5 (10.9%)	**30 (81.1%)**[a]	35
Number of patients at start of extension study		24	46	37	107
Japanese		Regimen at start of the extension study period			Number of patients at cut-off of extension
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Regimen at end of extension study period	2x/week	**1 (100.0%)**	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2
	Every 5 days	0 (0.0%)	**5 (100.0%)**	0 (0.0%)	5
	Every 7 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	**3 (75.0%)**	3
Number of patients at start of extension study		1	5	4	10

a: One patient switched from every 7 days to 2x/week and back to every 7 days treatment regimen.
Note: Values in cells with bold borders indicate patients who did not change regimen.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add4/Table 1/1, 2/1

安定投与の結果

定期補充療法において投与初期より安定していると考えられる最後の 90 日から推定年間出血率を算出したところ、全体集団及び日本人集団のいずれにおいても、表 2.7.3.3-9 に示された通り、他の投与頻度への移行後に安定した出血率の低下が認められた。

2.7.3.4.1.1 7 日ごと投与群

7 日ごとの投与は患者にとって最もベネフィットが大きいため、この投与群を特別に検討した（7 日ごと投与群の曝露日数及び投与量については、表 2.7.3.4-5 及び表 2.7.3.4-7 を参照）。

試験 13024 主試験の全体集団において、定期補充療法（週 2 回投与）による 10 週間の導入期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、導入期後に投与頻度が低い群（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。7 日ごと投与群に割付けられた 11／43 例は、第 10 週～第 36 週の投与期間に生じた出血により、より投与頻度が高い（週 2 回又は 5 日ごと投与）定期補充療法に変更した（表 2.7.3.4-3）。残りの 32 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 1.0 回／年であり、許容可能な出血予防効果を示した（表 2.7.3.4-6）。日本人集団では、定期補充療法（週 2 回投与）による 10 週間の導入期後に投与頻度が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～第 36 週の投与期間に生じた出血により、より投与頻度が高い（5 日ごと投与）の定期補充療法に変更した（表 2.7.3.4-3）。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。

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（表 2.7.3.3-10）。日本人集団では、3 例の被験者が 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。

表 2.7.3.4-5　試験 13024 主試験パート A の 7 日ごと投与群の試験期間及び曝露日数－第 10 週～第 36 週（投与完了例）

	Overall	Japanese
	Every 7 days, not rescued (N=32)	Every 7 days, not rescued (N=4)
Time in Part A (days)		
Mean ± SD	253.0 ± 9.2	248.8 ± 3.5
Minimum	224	246
Q1	247.6	246.7
Median	**253.5**	**247.6**
Q3	260.0	251.0
Maximum	266	254
Sum	8096.5	995.4
Exposure days		
Mean ± SD	49.9 ± 6.0	52.3 ± 5.7
Minimum	39	47
Q1	47.0	47.5
Median	**49.0**	**51.5**
Q3	50.5	57.0
Maximum	76	59
Sum	1596.0	209.0
>= 50 Exposure days		
No	20 (62.5%)	2 (50.0%)
Yes	12 (37.5%)	2 (50.0%)

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Completers were those patients who remained in the every 7-day regimen during Part A of the Study 13024 Main study. Patients could have one-time increase in dose frequency. These patients are known as rescued patients, unless dose frequency change is within 7 days of Visit 8 in anticipation of extension.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/16, 2/17

表 2.7.3.4-6 試験 13024 主試験パート A において 7 日ごと投与群の推定年間出血率－第 10 週～第 36 週（投与完了例）

	Overall	Japanese
	Every 7 days, not rescued (N=32)	Every 7 days, not rescued (N=4)
Mean ± SD	2.67 ± 3.82	3.67 ± 4.32
Minimum	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00
Median	**0.96**	**3.17**
Q3	4.26	7.34
Maximum	14.4	8.3

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Completers were those patients who remained in the every 7-day regimen during Part A of the Study 13024 Main study
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/7, 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/7

表 2.7.3.4-7 試験 13024 主試験パート A において 7 日ごと投与群の被験者あたりの投与量－第 10 週～第 36 週（投与完了例）

	Overall	Japanese
	Every 7 days, not rescued (N=32)	Every 7 days, not rescued (N=4)
Number of infusions		
Mean ± SD	26.4 ± 2.0	26.3 ± 1.0
Minimum	19	25
Q1	25.0	25.5
Median	**27.0**	**26.5**
Q3	27.0	27.0
Maximum	30	27
Dose per infusion [IU/kg/infusion]		
Mean ± SD	59.0 ± 3.2	59.4 ± 3.0
Minimum	51	58
Q1	57.7	57.9
Median	**59.0**	**58.0**
Q3	61.3	61.0
Maximum	64	64
Total dose per kg [IU/kg/year]		
Mean ± SD	3187.6 ± 189.9	3233.5 ± 281.0
Minimum	2792	3026
Q1	3074.9	3069.7
Median	**3175.0**	**3130.2**
Q3	3337.4	3397.3
Maximum	3648	3648

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Completers were those patients who remained in the every 7-day regimen during Part A of the Study 13024 Main study. Patients could have one-time increase in dose frequency. These patients are known as rescued patients, unless dose frequency change is within 7 days of Visit 8 in anticipation of extension.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/15, 2/16

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤の有効性の持続性については、約 3 年までの継続投与期間で確認されている。耐薬性（経時的な効果の減弱）は認められていない。FⅧインヒビターの結果については、2.7.4.3.2 を参照のこと。

参考文献一覧

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

2) Wang M. et al., European Association for Haemophilia and Allied Disorders, 10th Annual Congress. 2017: P118

3) Valluri S. et al., 2012 WORLD CONGRESS. 2012

4) Mathias SD. et al., J Support Oncol. 2011:9:72-78

5) Horsman J. et al., Health Quality Life Outcomes. 2003:1:54-56

2.7.3.6　　付録

2.7.3.6　付録..... 1
2.7.3.6.1　試験 13024 付録..... 2
2.7.3.6.2　試験 15912 付録..... 14
2.7.3.6.2.1　試験対象集団..... 15
2.7.3.6.2.1.1　解析対象集団..... 15
2.7.3.6.2.1.2　主な選択／除外基準..... 19
2.7.3.6.2.1.3　人口統計学的及びベースライン特性..... 20
2.7.3.6.2.1.4　疾患特性..... 21
2.7.3.6.2.1.5　病歴..... 22
2.7.3.6.2.1.6　FⅧ製剤による治療歴..... 23
2.7.3.6.2.1.7　併用薬..... 24
2.7.3.6.2.2　有効性試験の結果..... 24
2.7.3.6.2.2.1　推定年間出血率..... 24
2.7.3.6.2.2.2　投与状況（曝露日数、本剤使用量）..... 28
2.7.3.6.2.2.3　服薬状況..... 37
2.7.3.6.2.2.4　出血の特徴..... 38
2.7.3.6.2.2.5　出血の治療..... 42
2.7.3.6.2.2.6　生体内回収率..... 44
2.7.3.6.2.3　部分集団解析..... 45
2.7.3.6.2.4　用法・用量..... 46

2.7.3.6.1 試験 13024 付録

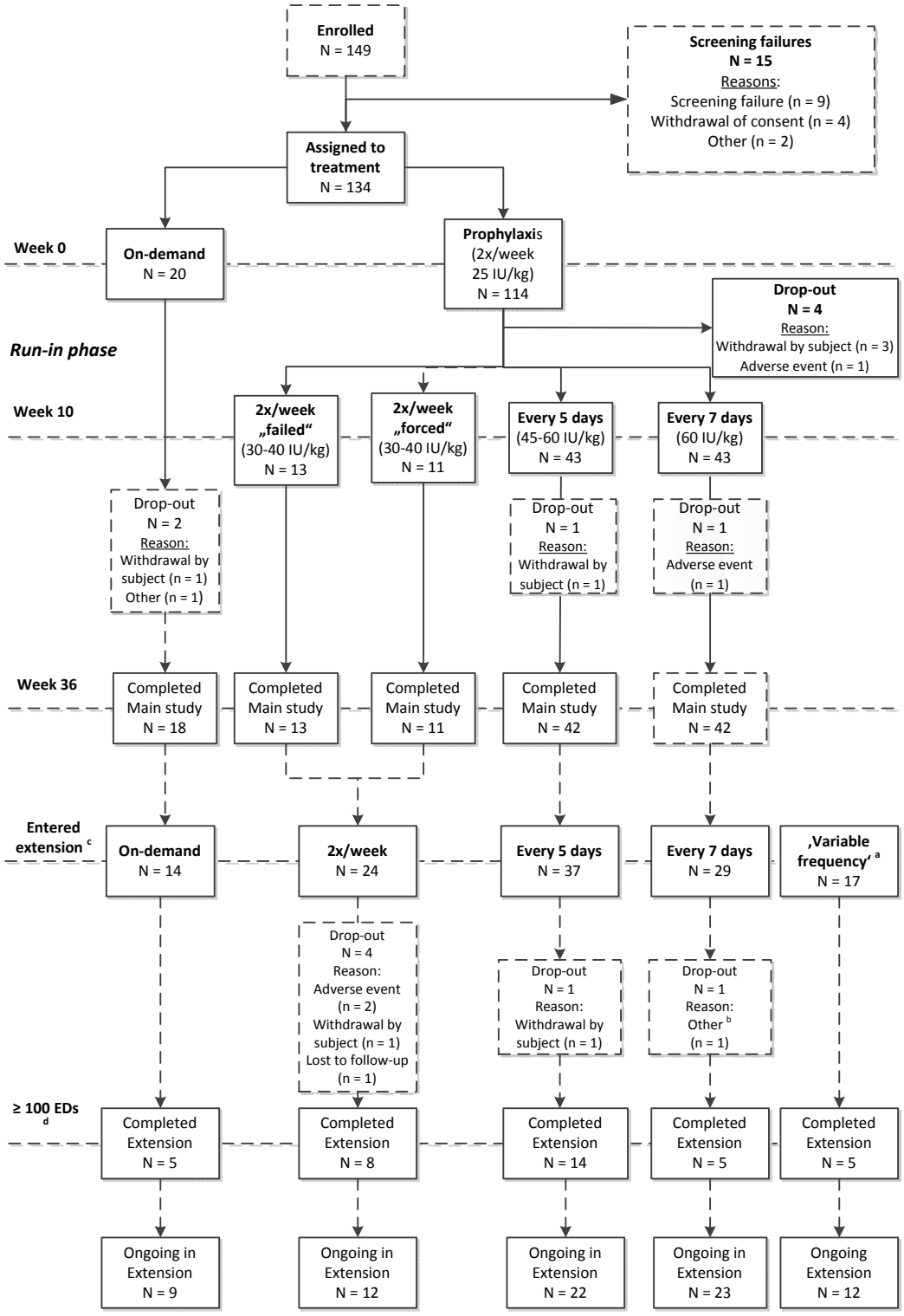


図 2.7.3.6-1 試験 13024 主試験及び継続投与期間における被験者の内訳（パート A）

a: '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.

b: Other = withdrawn by sponsor decision because of a trip to Mexico

c: Prophylaxis patients entering the extension could continue their prophylaxis regimen as it was at the conclusion of the main trial, or had the option of switching to one of the other prophylaxis regimens. On-demand patients entering the extension could continue their on-demand treatment or had the option of a switch to one of the prophylaxis regimens. Any patient on a prophylaxis regimen during the extension could switch to one of the other prophylaxis regimens at any time.

d: Patients were considered to be completers if they accumulated at least 100 EDs and completed end of extension study procedures.

Sources: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/1, 14.1/3, 14.1/5, 14.1/6, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/5, 14.1/7, 14.1/9

表 2.7.3.6-1　試験 13024 主試験及び継続投与期間の病歴（いずれかの群で 3 例以上に発現した病歴）（ITT）

Primary system organ class Preferred term	Main study				Interium Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand (N=20)	Prophylaxis (N=112)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)
Number of patients (%) with at least one medical history finding	20 (100.0%)	112 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (100.0%)	107 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (10.0%)	15 (13.4%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (14.3%)	15 (14.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Lymphadenopathy	1 (5.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Splenomegaly	1 (5.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	0 (0.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders [a]	20 (100.0%)	112 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (100.0%)	107 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)
Factor Ⅷ deficiency	20 (100.0%)	112 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	14 (100.0%)	107 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (100.0%)
Gilbert's syndrome	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Endocrine disorders	0 (0.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye disorders	1 (5.0%)	4 (3.6%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)	5 (4.7%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)
Gastrointestinal disorders	5 (25.0%)	26 (23.2%)	1 (100.0%)	4 (40.0%)	4 (28.6%)	23 (21.5%)	1 (100.0%)	4 (40.0%)
Abdominal pain	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dental caries	2 (10.0%)	3 (2.7%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	2 (14.3%)	3 (2.8%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (5.0%)	4 (3.6%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	3 (15.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	3 (15.0%)	9 (8.0%)	1 (100.0%)	1 (10.0%)	3 (21.4%)	9 (8.4%)	1 (100.0%)	1 (10.0%)
Gallbladder polyp	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Hepatic steatosis	1 (5.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	2 (10.0%)	18 (16.1%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)	19 (17.8%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)
Drug hypersensitivity	1 (5.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	1 (5.0%)	12 (10.7%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)	12 (11.2%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)

表 2.7.3.6-1　試験 13024 主試験及び継続投与期間の病歴（いずれかの群で 3 例以上に発現した病歴）（ITT）（続き）

Primary system organ class Preferred term	Main study				Interium Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
	On-demand (N=20)	Prophylaxis (N=112)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)
Infections and infestations [b]	**16 (80.0%)**	**79 (70.5%)**	**1 (100.0%)**	**9 (90.0%)**	**11 (78.6%)**	**75 (70.1%)**	**1 (100.0%)**	**9 (90.0%)**
Chronic hepatitis C	6 (30.0%)	41 (36.6%)	0 (0.0%)	6 (60.0%)	4 (28.6%)	42 (39.3%)	0 (0.0%)	6 (60.0%)
HIV infection	3 (15.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (14.3%)	6 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Hepatitis B	5 (25.0%)	23 (20.5%)	1 (100.0%)	4 (40.0%)	3 (21.4%)	21 (19.6%)	1 (100.0%)	4 (40.0%)
Hepatitis C	9 (45.0%)	30 (26.8%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)	7 (50.0%)	26 (24.3%)	1 (100.0%)	8 (80.0%)
Tinea versicolour	0 (0.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	**4 (20.0%)**	**15 (13.4%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**3 (21.4%)**	**15 (14.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Investigations [b]	**5 (25.0%)**	**28 (25.0%)**	**0 (0.0%)**	**2 (20.0%)**	**3 (21.4%)**	**28 (26.2%)**	**0 (0.0%)**	**2 (20.0%)**
Antiphospholipid antibodies positive	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthroscopy	1 (5.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Crystal urine present	0 (0.0%)	11 (9.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (10.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HIV test positive	2 (10.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	8 (7.5%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Metabolism and nutrition disorders	**4 (20.0%)**	**17 (15.2%)**	**0 (0.0%)**	**3 (30.0%)**	**3 (21.4%)**	**17 (15.9%)**	**0 (0.0%)**	**3 (30.0%)**
Hyperlipidaemia	1 (5.0%)	8 (7.1%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (7.1%)	7 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Hyperuricaemia	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Obesity	0 (0.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**14 (70.0%)**	**88 (78.6%)**	**1 (100.0%)**	**9 (90.0%)**	**9 (64.3%)**	**85 (79.4%)**	**1 (100.0%)**	**9 (90.0%)**
Arthralgia	2 (10.0%)	10 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (9.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthropathy	5 (25.0%)	14 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	14 (13.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	1 (5.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	6 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemophilic arthropathy	6 (30.0%)	59 (52.7%)	1 (100.0%)	9 (90.0%)	5 (35.7%)	56 (52.3%)	1 (100.0%)	9 (90.0%)
Osteoarthritis	3 (15.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovitis	1 (5.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.3.6-1　試験 13024 主試験及び継続投与期間の病歴（いずれかの群で 3 例以上に発現した病歴）（ITT）（続き）

	Main study				Interium Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
Primary system organ class Preferred term	On-demand (N=20)	Prophylaxis (N=112)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	7 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Melanocytic naevus	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	4 (20.0%)	15 (13.4%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	4 (28.6%)	13 (12.1%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)
Headache	1 (5.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (7.1%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Psychiatric disorders	2 (10.0%)	17 (15.2%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	1 (7.1%)	17 (15.9%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Depression	1 (5.0%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (7.1%)	7 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Insomnia	0 (0.0%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Renal and urinary disorders	3 (15.0%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	7 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Proteinuria	1 (5.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	2 (10.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15.0%)	16 (14.3%)	1 (100.0%)	2 (20.0%)	2 (14.3%)	15 (14.0%)	1 (100.0%)	2 (20.0%)
Asthma	0 (0.0%)	12 (10.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	10 (9.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Epistaxis	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (20.0%)	11 (9.8%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	3 (21.4%)	13 (12.1%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Acne	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Social circumstances	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.3.6-1　試験 13024 主試験及び継続投与期間の病歴（いずれかの群で 3 例以上に発現した病歴）（ITT）（続き）

	Main study				Interium Extension			
	Overall		Japanese		Overall		Japanese	
Primary system organ class Preferred term	On-demand (N=20)	Prophylaxis (N=112)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)
Surgical and medical procedures	**10 (50.0%)**	**66 (58.9%)**	**0 (0.0%)**	**4 (40.0%)**	**8 (57.1%)**	**65 (60.7%)**	**0 (0.0%)**	**4 (40.0%)**
Arthrodesis	0 (0.0%)	11 (9.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (10.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Central venous catheterisation	0 (0.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Elbow operation	1 (5.0%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis A immunisation	5 (25.0%)	15 (13.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	16 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis B immunisation	5 (25.0%)	20 (17.9%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	3 (21.4%)	22 (20.6%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Hip arthroplasty	2 (10.0%)	11 (9.8%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	1 (7.1%)	11 (10.3%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)
Knee arthroplasty	3 (15.0%)	21 (18.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	19 (17.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovectomy	1 (5.0%)	13 (11.6%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (7.1%)	11 (10.3%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Synoviorthesis	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tooth extraction	2 (10.0%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	3 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Wisdom teeth removal	0 (0.0%)	5 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)	5 (4.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)
Vascular disorders	**6 (30.0%)**	**21 (18.8%)**	**1 (100.0%)**	**3 (30.0%)**	**4 (28.6%)**	**21 (19.6%)**	**1 (100.0%)**	**3 (30.0%)**
Hypertension	6 (30.0%)	19 (17.0%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)	4 (28.6%)	19 (17.8%)	1 (100.0%)	3 (30.0%)

Note: Medical history of the extension study is based on the values collected at screening visit of Part A (main study).

a: FⅧ deficiency was an inclusion criterion.

b: For medical history of HIV, hepatitis C, arthropathy, and hypertension. This additional analysis has combined selected terms in order to group patients with respective medical history findings.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/6, 2/7, 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/15, 3/14

表 2.7.3.6-2　試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週における投与回数に基づく服薬率（投与完了例）

Overall	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 42)	Every 7 days (N = 42)	Total (N = 108)
Number of expected infusions				
Mean ± SD	52.8 ± 2.4	36.2 ± 1.5	28.4 ± 5.8	36.8 ± 10.0
Minimum	49	33	24	24
Q1	52.0	35.0	25.0	27.0
Median	**52.0**	**36.2**	**26.4**	**35.9**
Q3	54.0	37.8	27.1	41.3
Maximum	60	39	47	60
Actual number of infusions				
Mean ± SD	52.2 ± 2.9	37.4 ± 2.9	29.0 ± 5.4	37.4 ± 9.6
Minimum	46	32	24	24
Q1	49.5	36.0	26.0	28.0
Median	**53.0**	**37.0**	**27.0**	**36.0**
Q3	54.0	38.0	29.0	46.0
Maximum	57	48	47	57
Compliance (%) based on prophylaxis infusion count				
Mean ± SD	98.96 ± 5.98	103.26 ± 6.85	102.49 ± 5.38	102.00 ± 6.29
Minimum	82.1	95.1	84.5	82.1
Q1	97.44	100.07	100.00	99.46
Median	**99.95**	**102.85**	**103.68**	**102.37**
Q3	101.92	104.11	104.58	104.16
Maximum	114.0	131.9	116.0	131.9
Compliance (%) based on total infusion count				
Mean ± SD	106.66 ± 10.23	108.82 ± 12.09	114.92 ± 21.94	110.71 ± 16.58
Minimum	87.1	97.2	96.9	87.1
Q1	101.87	102.85	104.00	103.02
Median	**103.87**	**105.67**	**108.37**	**106.32**
Q3	108.61	109.34	115.95	112.56
Maximum	136.6	159.3	235.9	235.9

表 2.7.3.6-2　試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週における投与回数に基づく服薬率（投与完了例）（続き）

Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 4)	Every 7 days (N = 5)	Total (N = 10)
Number of expected infusions				
Mean ± SD	50.0	35.8 ± 0.9	26.9 ± 3.9	32.8 ± 7.9
Minimum	50	35	25	25
Q1	50.0	35.0	25.0	25.0
Median	**50.0**	**35.7**	**25.0**	**34.4**
Q3	50.0	36.5	26.1	36.4
Maximum	50	37	34	50
Actual number of infusions				
Mean ± SD	57.0	37.3 ± 2.5	28.0 ± 4.0	34.6 ± 9.6
Minimum	57	34	25	25
Q1	57.0	35.5	26.0	27.0
Median	**57.0**	**37.5**	**27.0**	**34.5**
Q3	57.0	39.0	27.0	38.0
Maximum	57	40	35	57
Compliance (%) based on prophylaxis infusion count				
Mean ± SD	113.99	104.13 ± 5.33	104.03 ± 3.32	105.06 ± 4.92
Minimum	114.0	97.1	100.0	97.1
Q1	113.99	100.46	103.28	103.28
Median	**113.99**	**104.78**	**103.61**	**103.92**
Q3	113.99	107.79	104.00	109.24
Maximum	114.0	109.9	109.2	114.0
Compliance (%) based on total infusion count				
Mean ± SD	113.99	114.64 ± 7.10	121.83 ± 19.71	118.17 ± 14.30
Minimum	114.0	108.6	104.0	104.0
Q1	113.99	108.94	107.11	108.58
Median	**113.99**	**113.19**	**112.49**	**113.24**
Q3	113.99	120.33	137.56	123.59
Maximum	114.0	123.6	148.0	148.0

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Completers were patients who did not drop out of the main study.
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which were allowed by the protocol for increased activity.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/21, 2/22

表 2.7.3.6-3　試験 13024 主試験の第 10 週～第 36 週における投与量（IU/kg）に基づく服薬率（投与完了例）

Overall	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 42)	Every 7 days (N = 42)	Total (N = 108)
Average prescribed dose [IU/kg/infusion]				
Mean ± SD	35.43 ± 4.83	45.99 ± 2.85	57.86 ± 5.71	48.26 ± 9.78
Minimum	30.0	44.5	36.1	30.0
Q1	30.00	45.00	60.00	43.51
Median	**37.29**	**45.00**	**60.00**	**45.00**
Q3	40.00	45.00	60.00	60.00
Maximum	40.4	57.8	60.0	60.0
Total dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]				
Mean ± SD	35.58 ± 4.81	45.86 ± 3.65	56.79 ± 6.49	47.82 ± 9.64
Minimum	29.0	39.1	34.9	29.0
Q1	30.80	43.45	55.95	41.65
Median	**37.16**	**45.12**	**58.25**	**46.18**
Q3	40.08	47.34	61.02	57.40
Maximum	42.2	57.5	64.3	64.3
Compliance (%) based on total prophylaxis dose per kg per infusion				
Mean ± SD	100.53 ± 4.44	99.70 ± 5.13	98.11 ± 5.21	99.27 ± 5.07
Minimum	92.4	86.8	85.6	85.6
Q1	96.43	96.56	96.06	96.35
Median	**101.15**	**99.62**	**97.83**	**99.20**
Q3	103.81	102.72	102.01	102.59
Maximum	109.8	114.1	107.2	114.1
Japanese	**2x/week (N = 1)**	**Every 5 days (N = 4)**	**Every 7 days (N = 5)**	**Total (N = 10)**
Average prescribed dose [IU/kg/infusion]				
Mean ± SD	30.00	48.20 ± 6.40	60.00 ± 0.00	52.28 ± 10.46
Minimum	30.0	45.0	60.0	30.0
Q1	30.00	45.00	60.00	45.00
Median	**30.00**	**45.00**	**60.00**	**58.90**
Q3	30.00	51.40	60.00	60.00
Maximum	30.0	57.8	60.0	60.0
Total dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]				
Mean ± SD	32.95	47.16 ± 6.92	58.79 ± 3.01	51.55 ± 9.80
Minimum	32.9	43.5	56.2	32.9
Q1	32.95	43.50	57.78	43.54
Median	**32.95**	**43.83**	**57.98**	**56.87**
Q3	32.95	50.82	57.99	57.98
Maximum	32.9	57.5	64.0	64.0
Compliance (%) based on total prophylaxis dose per kg per infusion				
Mean ± SD	109.83	97.72 ± 1.38	97.98 ± 5.01	99.06 ± 5.11
Minimum	109.8	96.6	93.7	93.7
Q1	109.83	96.66	96.30	96.56
Median	**109.83**	**97.39**	**96.64**	**96.70**
Q3	109.83	98.79	96.64	99.55
Maximum	109.8	99.6	106.7	109.8

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Completers were patients who did not drop out of the main study.
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which were allowed by the protocol for increased activity.
投与量に基づく服薬率とは、平均処方量と実際の投与量に基づく服薬率である。
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add1/Table 1/22, 2/23

表 2.7.3.6-4　試験 13024 継続投与期間における投与回数に基づく服薬率（5 回以上の投与を受けた定期補充療法の被験者）

Overall	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 37)	Every 7 days (N = 29)	Variable frequency (N = 17)	Total (N = 107)
Number of expected infusions					
Mean ± SD	122.0 ± 43.3	91.8 ± 32.6	61.6 ± 23.3	90.4 ± 38.5	90.2 ± 39.9
Minimum	12	21	15	42	12
Q1	114.5	91.2	56.1	67.0	65.1
Median	**126.8**	**95.0**	**66.0**	**84.6**	**93.9**
Q3	133.6	105.8	69.4	107.8	117.3
Maximum	199	134	99	171	199
Actual number of infusions					
Mean ± SD	117.5 ± 43.8	91.2 ± 32.3	61.7 ± 24.8	90.2 ± 39.8	88.9 ± 39.5
Minimum	9	23	8	41	8
Q1	98.5	89.0	55.0	66.0	65.0
Median	**124.0**	**96.0**	**67.0**	**82.0**	**91.0**
Q3	132.5	111.0	71.0	109.0	115.0
Maximum	196	137	101	172	196
Compliance (%) based on prophylaxis infusion count					
Mean ± SD	95.22 ± 7.50	99.80 ± 5.12	99.01 ± 11.34	99.27 ± 3.42	98.47 ± 7.75
Minimum	74.9	82.2	48.8	91.8	48.8
Q1	93.38	98.69	101.01	97.27	98.07
Median	**98.25**	**99.39**	**101.48**	**100.47**	**100.12**
Q3	100.22	101.13	101.91	101.14	101.48
Maximum	102.3	111.2	108.7	104.7	111.2
Compliance (%) based on total infusion count					
Mean ± SD	103.75 ± 10.03	107.72 ± 11.81	102.98 ± 12.23	109.60 ± 10.30	105.84 ± 11.47
Minimum	86.2	96.9	54.9	97.8	54.9
Q1	100.03	99.85	101.46	104.52	100.86
Median	**101.85**	**104.42**	**102.16**	**105.81**	**103.38**
Q3	108.00	109.60	105.97	110.13	108.91
Maximum	139.2	158.6	135.8	139.5	158.6
Japanese	**2x/week (N = 1)**	**Every 5 days (N = 5)**	**Every 7 days (N = 3)**	**Variable frequency (N = 1)**	**Total (N = 10)**
Number of expected infusions					
Mean ± SD	128.9	41.4 ± 31.6	14.8 ± 0.1	50.9	43.1 ± 39.2
Minimum	129	21	15	51	15
Q1	128.9	22.8	14.7	50.9	14.9
Median	**128.9**	**30.7**	**14.8**	**50.9**	**26.8**
Q3	128.9	35.4	14.9	50.9	50.9
Maximum	129	97	15	51	129
Actual number of infusions					
Mean ± SD	122.0	42.6 ± 30.4	16.0 ± 0.0	49.0	43.2 ± 36.8
Minimum	122	23	16	49	16
Q1	122.0	25.0	16.0	49.0	16.0
Median	**122.0**	**31.0**	**16.0**	**49.0**	**28.0**
Q3	122.0	38.0	16.0	49.0	49.0
Maximum	122	96	16	49	122

表 2.7.3.6-4　試験 13024 継続投与期間における投与回数に基づく服薬率（5 回以上の投与を受けた定期補充療法の被験者）（続き）

Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 3)	Variable frequency (N = 1)	Total (N = 10)
Compliance (%) based on prophylaxis infusion count					
Mean ± SD	94.65	104.96 ± 4.68	108.14 ± 0.51	96.26	104.01 ± 5.69
Minimum	94.6	99.0	107.7	96.3	94.6
Q1	94.65	100.93	107.66	96.26	99.00
Median	**94.65**	**107.44**	**108.07**	**96.26**	**107.55**
Q3	94.65	107.81	108.67	96.26	108.07
Maximum	94.6	109.6	108.7	96.3	109.6
Compliance (%) based on total infusion count					
Mean ± SD	105.51	108.52 ± 7.04	117.19 ± 16.15	139.49	113.92 ± 13.42
Minimum	105.5	99.0	107.7	139.5	99.0
Q1	105.51	107.44	107.66	139.49	107.44
Median	**105.51**	**107.81**	**108.07**	**139.49**	**107.94**
Q3	105.51	109.60	135.84	139.49	118.75
Maximum	105.5	118.8	135.8	139.5	139.5

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which were allowed by the protocol for increased activity.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/11, 3/11

表 2.7.3.6-5　試験 13024 継続投与期間における投与量（IU/kg）に基づく服薬率（5 回以上の投与を受けた定期補充療法の被験者）

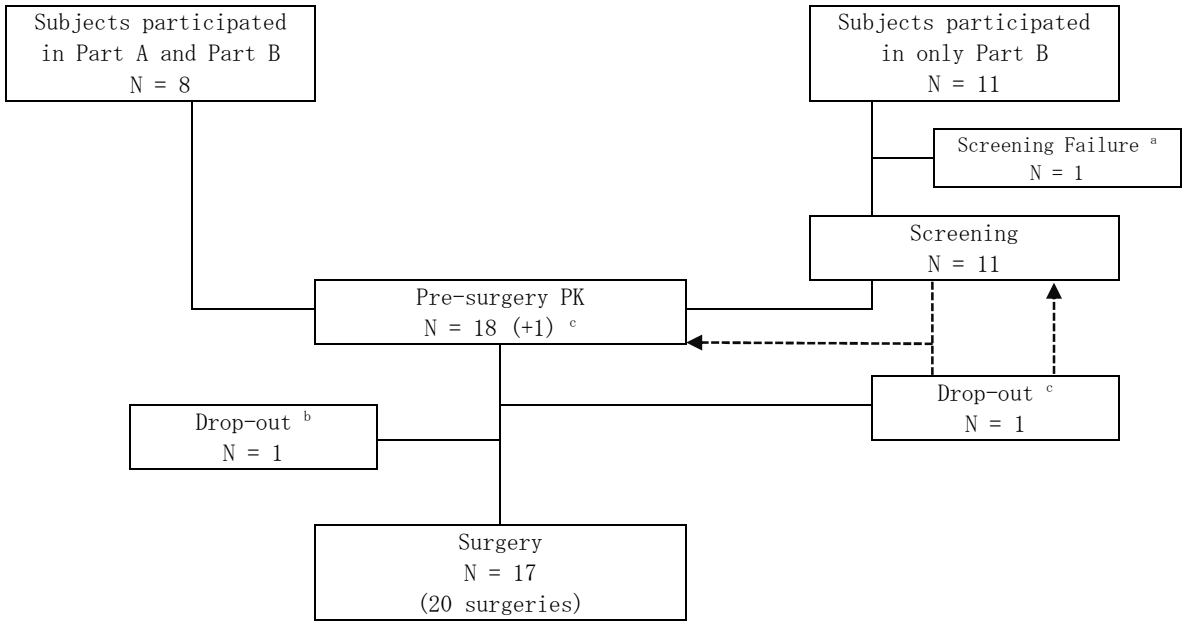
Overall	2x/week (N = 24)	Every 5 days (N = 37)	Every 7 days (N = 29)	Variable frequency (N = 17)	Total (N = 107)
Average prescribed dose [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	36.36 ± 5.63	48.57 ± 5.89	59.71 ± 1.47	51.35 ± 9.02	49.29 ± 10.00
Minimum	30.0	45.0	52.1	30.8	30.0
Q1	30.00	45.00	60.00	45.81	45.00
Median	**38.32**	**45.00**	**60.00**	**54.50**	**48.08**
Q3	40.00	50.00	60.00	58.50	60.00
Maximum	52.2	60.0	60.0	60.0	60.0
Total dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	36.57 ± 5.63	47.88 ± 5.77	60.13 ± 11.70	50.30 ± 8.61	49.05 ± 11.62
Minimum	27.8	40.4	50.3	29.6	27.8
Q1	31.79	44.34	54.62	45.44	42.39
Median	**36.96**	**46.00**	**58.13**	**53.03**	**47.92**
Q3	39.61	49.45	62.24	54.98	56.62
Maximum	54.0	64.7	117	62.5	117
Compliance (%) based on total prophylaxis dose per kg per infusion					
Mean ± SD	100.76 ± 5.66	98.80 ± 6.59	100.71 ± 19.37	98.19 ± 5.52	99.66 ± 11.25
Minimum	91.1	85.0	83.8	87.3	83.8
Q1	95.89	95.80	92.81	96.82	95.23
Median	**100.65**	**98.97**	**98.51**	**98.55**	**98.88**
Q3	104.43	102.60	103.74	99.72	103.35
Maximum	114.5	117.5	195.0	109.8	195.0

Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 3)	Variable frequency (N = 1)	Total (N = 10)
Average prescribed dose [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	33.93	51.00 ± 8.22	60.00 ± 0.00	35.51	50.44 ± 10.76
Minimum	33.9	45.0	60.0	35.5	33.9
Q1	33.93	45.00	60.00	35.51	45.00
Median	**33.93**	**45.00**	**60.00**	**35.51**	**52.50**
Q3	33.93	60.00	60.00	35.51	60.00
Maximum	33.9	60.0	60.0	35.5	60.0
Total dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	36.04	49.48 ± 8.22	59.72 ± 5.33	34.86	49.74 ± 10.72
Minimum	36.0	43.1	54.6	34.9	34.9
Q1	36.04	43.13	54.62	34.86	43.05
Median	**36.04**	**44.34**	**59.26**	**34.86**	**49.48**
Q3	36.04	57.48	65.26	34.86	59.26
Maximum	36.0	59.4	65.3	34.9	65.3

表 2.7.3.6-5　試験 13024 継続投与期間における投与量（IU/kg）に基づく服薬率（5 回以上の投与を受けた定期補充療法の被験者）（続き）

Japanese	2x/week (N = 1)	Every 5 days (N = 5)	Every 7 days (N = 3)	Variable frequency (N = 1)	Total (N = 10)
Compliance (%) based on total prophylaxis dose per kg per infusion					
Mean ± SD	106.22	96.96 ± 1.64	99.53 ± 8.89	98.16	98.78 ± 5.19
Minimum	106.2	95.7	91.0	98.2	91.0
Q1	106.22	95.80	91.04	98.16	95.80
Median	**106.22**	**95.84**	**98.77**	**98.16**	**98.34**
Q3	106.22	98.53	108.77	98.16	98.97
Maximum	106.2	99.0	108.8	98.2	108.8

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once after first infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on first infusion after 7 days into extension.
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which were allowed by the protocol for increased activity.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add2/Table 2/12, 3/12



PK = pharmacokinetics.
a: Subject [redacted]
b: Subject [redacted]
c: Subject [redacted] dropped out due to delayed surgery and was re-screened as Subject [redacted].
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/4, 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/6, 14.1/10

図 2.7.3.6-2　試験 13024 パート B（主試験及び継続組入期間）の被験者の内訳

2.7.3.6.2　　試験 15912 付録

本項（臨床的有効性）では、0 歳以上 6 歳未満の被験者集団を 6 歳未満群、6 歳以上 12 歳未満の被験者集団を 6～12 歳未満群として、それぞれ記載する。

2.7.3.6.2.1　試験対象集団

2.7.3.6.2.1.1 解析対象集団

参照項目：2.7.6.6.2.1.2、2.7.6.7.2.1.2、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.7 PH-39020

合計 65 例の被験者が主試験のスクリーニングを受けた（表 2.7.3.6-6）。スクリーニング時に不適格であった 3 例（SID [redacted]、[redacted]、[redacted]）を再スクリーニング後に試験に組入れたため、のべ 68 例に SID を割り当てた。68 例中 5 例は選択基準を満たさないことにより、2 例は規定の期間に試験手順を実施できないことにより不適格とされた。SAF には主試験に参加した 61 例（6 歳未満群 32 例、6～12 歳未満群 29 例）が採用された。6～12 歳未満群の 1 例（SID [redacted]）は、本剤を 1 回投与された後に発現した有害事象により投与を中止した。当該被験者では、評価可能な有効性データがないため重大な逸脱例として ITT から除外した。

推定年間出血率の解析は、試験を中止した 8 例（有害事象による中止 7 例及び同意撤回 1 例）を除いて実施した。試験を中止した被験者では、治験薬の投与はわずか 1～9ED であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6）。推定年間出血率の評価に、これらの被験者を含めることは妥当ではないと判断し、主試験中に少なくとも 50ED の治験薬投与を受けた 53 例（投与完了例：6 歳未満群 25 例、6～12 歳未満群 28 例）で有効性評価を実施した（表 2.7.3.6-7）。

パート 2 は、治験実施計画書の改訂第 3 版により、6 歳未満の治療歴のある被験者における本剤の安全性を更に検討するために実施された。パート 2 では予め定義した有効性評価の目的はなかった。出血及び投与日数については、2.7.3.2.2.2 に要約した。

合計 13 例の 6 歳未満の被験者がパート 2 のスクリーニングを受け、12 例が試験に組入れられた。初回スクリーニングで中心静脈カテーテルに感染が認められた 1 例（SID [redacted]）は、ポート交換後に再スクリーニングを受け、試験に組入れられた（SID [redacted]）。パート 2 完了までに 12 例中 8 例が投与を完了し、4 例が 3～6ED の投与後に、投与を中止した。中止の理由は、いずれも有害事象であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/3～14.1/7）。このうち 3 例に有効性の欠如、1 例に過敏症反応が認められた（5.3.5.2.7 PH-39020/Listing 16.2.7/1）。パート 2 完了までに 8 例が投与を完了した。

なお、主試験及びパート 2 に日本人被験者は含まれなかった。

表 2.7.3.6-6　試験 15912 主試験及びパート 2 の被験者の内訳

	Main study			Part 2
	<6 years	6 to <12 years	Total	(all <6 years)
Enrolled	–	–	68 [c]	13
Failed screening [a]	6	1 [b]	7	1
Assigned to treatment	32	29	61	12
Not treated	0	0	0	0
Treated	32	29	61	12
Discontinued	7	1	8	4
Reason for discontinuation				
Adverse event	6	1	7	4
Withdrawal by parent/guardian	1	0	1	0
Completed	**25**	**28**	**53**	**8**

a: 6 歳未満群の 2 例は、規定の期間に試験手順を実施できないことにより不適格とされた。
b: This patients was ≥ 12 years of age.
c: A total of 65 unique subjects were screened plus 3 subjects who were rescreened.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/3, 14.1/5, 14.1/6, 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/6, 14.1/7

表 2.7.3.6-7　試験 15912 の主試験及びパート 2 の解析対象集団

	Main Study	Part 2
(ITT) Completers (≥50 ED)		
< 6 years of age	(32) 25	N/A
6 to < 12 years of age	(28) 28	
Total	**(60) 53**	
Safety set		
< 6 years of age	32	12
6 to < 12 years of age	29	0
Total	**61**	**12**

N/A = not applicable
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/4, 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/1

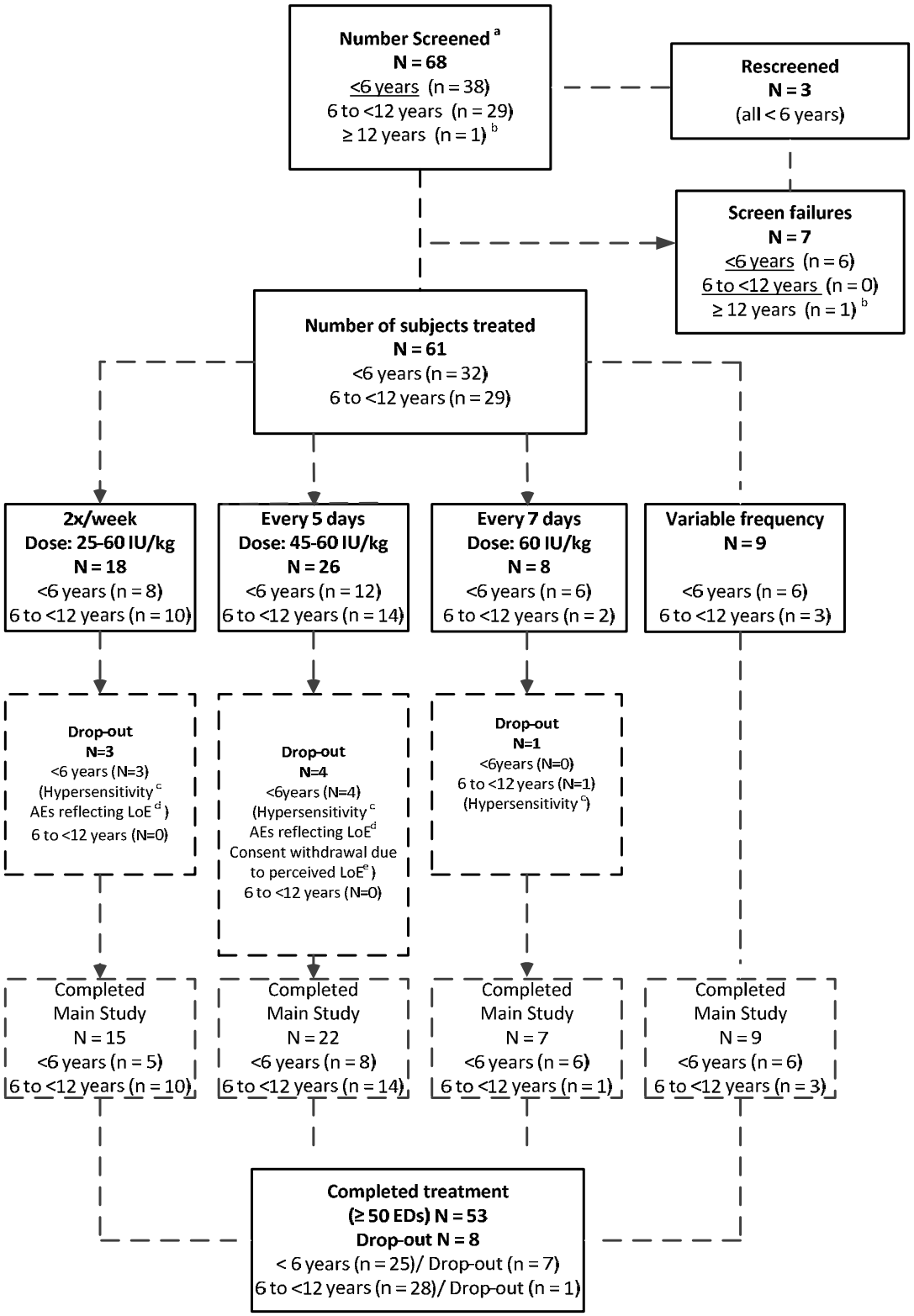


図 2.7.3.6-3 試験 15912 主試験の被験者の内訳

a: A total of 65 unique patients were screened plus 3 patients who were rescreened.
b: Informed consent was signed for a 12-year-old patient but he was disqualified for age.
c: Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] dropped out due to hypersensitivity.
d: Subjects [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] dropped out due to loss of efficacy (LoE).
e: One LoE event (Subject [redacted], for complete narrative), was not reported as an AE. The parents of this patient withdrew consent due to perceived LoE.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/1, 14.1/3 to 14.1/6

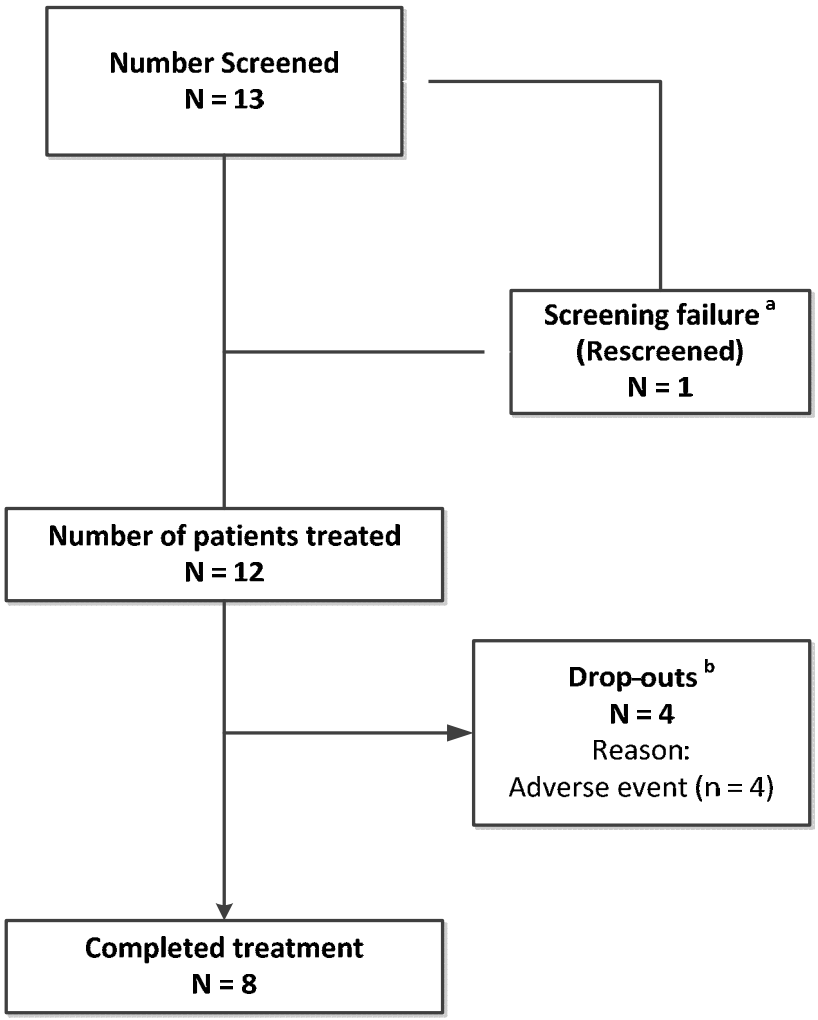


図 2.7.3.6-4　試験 15912 パート 2 の被験者の内訳

a: One patient (Subject [redacted], [redacted]patient) was screened and later confirmed to have an infected port. The port was removed and replaced and the patient was successfully rescreened and enrolled with a new subject number ([redacted])
b: SID [redacted], White) dropped-out due to AE *(PT: drug ineffective)* after 6 EDs
SID [redacted], White) dropped-out due to AE *(PT: hypersensitivity)* after 3 EDs
SID [redacted], White) dropped-out due to AE *(PT: drug ineffective)* after 5 EDs
SID [redacted], [redacted]) dropped-out due to AE *(PT: drug ineffective)* after 3 EDs
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/3 to 14.1/7

2.7.3.6.2.1.2 主な選択／除外基準

参照項目：2.7.6.6.1

以下のすべての基準を満たすものを本試験の対象とした。

選択基準

(1)　12 歳未満の男児（以下のいずれかの年齢群に組入れた）

- 6 歳以上 12 歳未満
- 6 歳未満

(2)　FⅧ活性が 1%未満の重症血友病 A であることが、スクリーニング時点での測定、又は以前の記録（例えば、他の臨床試験の測定値、認証を受けた臨床検査室での測定、又は遺伝学的検査による診断の結果）から確認できるもの

(3)　FⅧ製剤（血漿由来又は遺伝子組換え）への曝露日数が 50 日を超えているもの

(4)　患者本人又は親に、EPD の使用に関する訓練を受け、試験期間を通して投与データを EPD に記録する意思及び能力があるもの

(5)　患者の親又は法定代理人の書面による同意が得られているもの。必要に応じて患者本人からの同意を得なければならない。

除外基準

(1)　スクリーニング時点で、ベセスダ法の Nijmegen 変法による FⅧインヒビターの力価が 0.6BU/mL 超であるもの（中央測定）。患者は FⅧ製剤の投与を、スクリーニング時のインヒビター検査前 2～3 週間以内に受けているが、試料採取前 72 時間以内には受けていないこと。

(2)　FⅧインヒビターの発生の既往があるもの。FⅧインヒビターの発生は力価が 0.6BU/mL 超とし、既往にはインヒビターが疑われ治療の変更を要した病歴も含めた〔ベセスダ法により過去 1 回のみ 1.0BU/mL 未満の最大力価が認められた場合、その後少なくとも 3 回の連続測定で陰性（0.6BU/mL 未満）であれば適格とする〕。

(3)　血友病 A 以外に先天性又は後天性の出血性疾患を有するもの

(4)　血小板数 100,000/mm^3 未満のもの

(5)　クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超えるもの

(6)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 5 倍を超えるもの

(7)　本剤の製剤原料、又は本剤に含有されている可能性がある成分（例えば、マウス又はハムスタータンパク質）に対する過敏症があるもの

(8)　他の治験に参加している、又は本試験参加前 30 日以内に他の治験に参加していたもの。試験実施時点で、市販されている FⅧ製剤の投与を受ける治験に参加している被験者は除

外しない。BAY 81-8973 製剤（コバールトリイとして承認済み）を投与中の患者は、来院 1 の開始までその投与を継続することができる。

(9)　試験の登録前 3 ヵ月以内に化学療法剤、抗レトロウイルス化学療法剤以外の免疫調節剤、又は経口若しくは静注コルチコステロイド剤を長期的（14 日間超）に使用しているもの

(10)　本試験の要求事項を遵守することができない又は遵守する意思がないと治験責任（担当）医師が判断したもの

(11)　本試験において試験治療が割り当てられたもの

2.7.3.6.2.1.3 人口統計学的及びベースライン特性

参照項目：2.7.6.6.2.1.3.1、2.7.6.7.2.1.3.1、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 主試験（投与完了例）のベースライン特性を表 2.7.3.6-8 に示す。

治験実施計画書の規定どおり、被験者は全例男児であり、大多数（6 歳未満群 80%、6～12 歳未満群 96.4%）が白人であった。年齢の中央値は 6 歳（範囲：2～11 歳）であった。ベースライン時の体重、身長、BMI の中央値は、6 歳未満群で 16.0kg（12～24kg）、102.4cm（87～120cm）、15.6kg/m^2（14～18kg/m^2）、6～12 歳未満群で 30.2kg（23～51kg）、136.0cm（121～152cm）、16.3kg/m^2（13～22kg/m^2）であった。

表 2.7.3.6-8　試験 15912 主試験のベースライン特性（投与完了例）

	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Sex [n (%)]			
Male	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)
Race/ethnicity			
White	20 (80.0%)	27 (96.4%)	47 (88.7%)
Black or African American	3 (12.0%)	0 (0.0%)	3 (5.7%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 (3.8%)
[redacted]	[redacted]	0 (0.0%)	[redacted]
Age [years]			
Mean ± SD	3.6 ± 1.1	8.6 ± 1.5	6.2 ± 2.9
Median	4.0	9.0	6.0
[Min; Max]	[2; 5]	[6; 11]	[2; 11]
Baseline weight [kg]			
Mean ± SD	16.9 ± 3.2	32.1 ± 7.0	24.9 ± 9.4
Median	16.0	30.2	24.2
[Min; Max]	[12; 24]	[23; 51]	[12; 51]
Baseline height [cm]			
Mean ± SD	103.0 ± 9.6	136.1 ± 9.1	120.5 ± 19.1
Median	102.4	136.0	121.8
[Min; Max]	[87; 120]	[121; 152]	[87; 152]
Baseline BMI [kg/m^2]			
Mean ± SD	15.7 ± 1.2	17.0 ± 2.3	16.4 ± 2.0
Median	15.6	16.3	16.0
[Min; Max]	[14; 18]	[13; 22]	[13; 22]

BMI = body mass index, Max = maximum, Min = minimum
Source:　5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/1

2.7.3.6.2.1.4 疾患特性

参照項目：2.7.6.6.2.1.3.2、2.7.6.7.2.1.3.2
5.3.5.2.6 PH-38440_add2、5.3.5.2.6 PH-38440_add3

試験 15912 主試験投与完了例の疾患特性を表 2.7.3.6-9 に示す。

組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、6 歳未満群で 2.0 回（範囲：0～50 回）、6～12 歳未満群で 4.0 回（0～100 回）であった。標的関節は、6 歳未満群で 1 例（4.0%）に、6～12 歳未満群 10 例（35.7%）に認められた。標的関節数の中央値は、いずれの年齢群においても 0 個であった。

FⅧインヒビター陽性の病歴を示した被験者は、いずれの年齢群においてもいなかった。FⅧインヒビターの家族歴は、6～12 歳未満群の 5 例でのみ認められた。

35 例の被験者で遺伝子解析の結果が得られ、そのうち 20 例（57.1%）にイントロン 22 逆位が認められた。全体として、70%以上の被験者は、遺伝子変異（イントロン 22 逆位、ナンセンス突然変異、及び大欠失）リスクが高いことが示された。

表 2.7.3.6-9　試験 15912 主試験の疾患特性（投与完了例）

	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Number of bleeds in previous 12 months			
Mean ± SD	6.7 ± 11.4 [a]	10.6 ±19.2 [b]	8.8 ±16.0 [c]
Median [range]	2.0 [0; 50]	4.0 [0; 100]	3.0 [0; 100]
Number of joint bleeds in previous 12 months			
Mean ± SD	1.5 ± 2.6	4.8 ± 6.5 [b]	3.2 ± 5.3 [b]
Median [range]	0.0 [0; 10]	2.0 [0; 24]	1.0 [0; 24]
Target joint for bleeds?			
No	24 (96.0%)	18 (64.3%)	42 (79.2%)
Yes	1 (4.0%)	10 (35.7%)	11 (20.8%)
Number of target joints per patient			
Mean ± SD	0.0 ± 0.2	0.6 ± 1.2	0.4 ± 0.9
Median [range]	0.0 [0; 1]	0.0 [0; 4]	0.0 [0; 4]
Number of target joints			
0	24 (96.0%)	18 (64.3%)	42 (79.2%)
1	1 (4.0%)	7 (25.0%)	8 (15.1%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
4	0 (0.0%)	2 (7.1%)	2 (3.8%)
Subject history of FⅧ inhibitor			
No	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)
Family history of FⅧ inhibitor			
No	23 (92.0%)	22 (78.6%)	45 (84.9%)
Yes	0 (0.0%)	5 (17.9%)	5 (9.4%)
Unknown	2 (8.0%)	1 (3.6%)	3 (5.7%)

表 2.7.3.6-9　試験 15912 主試験の疾患特性（投与完了例）（続き）

	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Type of FⅧ gene mutation from history			
n	15 (100.0%)	20 (100.0%)	35 (100.0%)
Intron 22 inversion	10 (66.7%)	10 (50.0%)	20 (57.1%)
Missense mutation	0 (0.0%)	2 (10.0%)	2 (5.7%)
Nonsense mutation	2 (13.3%)	2 (10.0%)	4 (11.4%)
Small deletion	0 (0.0%)	4 (20.0%)	4 (11.4%)
Large deletion	2 (13.3%)	1 (5.0%)	3 (8.6%)
Intron 1 inversion	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (2.9%)
Not assessable	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)

a: Value for 2 patient missing
b: Value for 1 patient missing
c: Value for 3 patients missing
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/2, 5.3.5.2.6 PH-38440_add3/Table 1/2

2.7.3.6.2.1.5 病歴

参照項目：2.7.6.6.2.1.3.3、5.3.5.2.6 PH-38440_add1

試験 15912 主試験において、完了例全体で 3 例以上に発現した病歴を、SOC 及び PT 別に表 2.7.3.6-10 に示す。

試験 15912 では、いずれの年齢群においてもスクリーニング時に全例に、1 つ以上の病歴が認められた。治験実施計画書の選択基準の規定どおり、全被験者に FⅧ欠乏の病歴があった。

完了例全体で 3 例以上に発現した PT は、中心静脈カテーテル留置 8／53 例（15.1%）、A 型肝炎免疫 5／53 例（9.4%）、B 型肝炎免疫 5／53 例（9.4%）、湿疹 4／53 例（7.5%）、脳出血 3／53 例（5.7%）及びアデノイド肥大 3／53 例（5.7%）であった。年齢群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.3.6-10　試験 15912 主試験の病歴（全体で 3 例以上に発現した病歴）（投与完了例）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Number of patients (%) with at least one medical history finding	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0%)	2 (7.1%)	2 (3.8%)
Congenital, familial and genetic disorders	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)
Factor Ⅷ deficiency	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)
Eye disorders	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Gastrointestinal disorders	1 (4.0%)	3 (10.7%)	4 (7.5%)
General disorders and administration site conditions	2 (8.0%)	1 (3.6%)	3 (5.7%)
Immune system disorders	5 (20.0%)	2 (7.1%)	7 (13.2%)
Infections and infestations	3 (12.0%)	0 (0.0%)	3 (5.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (16.0%)	3 (10.7%)	7 (13.2%)
Investigations	1 (4.0%)	4 (14.3%)	5 (9.4%)
Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (4.0%)	4 (14.3%)	5 (9.4%)
Nervous system disorders	3 (12.0%)	3 (10.7%)	6 (11.3%)
Cerebral hemorrhage	1 (4.0%)	2 (7.1%)	3 (5.7%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
Psychiatric disorders	1 (4.0%)	3 (10.7%)	4 (7.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (16.0%)	4 (14.3%)	8 (15.1%)
Adenoidal hypertrophy	1 (4.0%)	2 (7.1%)	3 (5.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (16.0%)	2 (7.1%)	6 (11.3%)
Eczema	4 (16.0%)	0 (0.0%)	4 (7.5%)
Surgical and medical procedures	9 (36.0%)	6 (21.4%)	15 (28.3%)
Central venous catheterization	6 (24.0%)	2 (7.1%)	8 (15.1%)
Hepatitis A immunization	3 (12.0%)	2 (7.1%)	5 (9.4%)
Hepatitis B immunization	3 (12.0%)	2 (7.1%)	5 (9.4%)
Vascular disorders	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/4

2.7.3.6.2.1.6 FⅧ製剤による治療歴

参照項目：2.7.6.6.2.1.3.4、2.7.6.7.2.1.3.4、5.3.5.2.6 PH-38440_add3

試験 15912 主試験の投与完了例における FⅧ製剤による治療歴を、表 2.7.3.6-11 に示す。

試験 15912 は 12 歳未満の FⅧ製剤による治療歴がある被験者を対象としたため、完了例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（5.3.5.2.6 PH-38440_add3/Table 1/3）。

FⅧ製剤以外で最も使用された前治療薬はパラセタモール及びワクチンで、それぞれ 5／53 例（9.4%）及び 3／53 例（5.7%）に使用された。他の前治療薬は、1 又は 2 例で使用された。本試験前に間欠的（出血時補充療法）投与を受けた 6 歳未満群の 1 例及び 6～12 歳未満群の 4 例を

除き、ほとんどの被験者は、本試験の参加前に定期補充療法を受けていた。最も使用された FⅧ製剤による前治療には、コージネート FS 及びコバールトリイが含まれた。

表 2.7.3.6-11　試験 15912 主試験の FⅧ製剤による治療歴（投与完了例）

Number of patients (%)	< 6 years N = 25 (100%)	6 to < 12 years N = 28 (100%)	Total population N = 53 (100%)
Previous FⅧ treatment type			
On-demand (episodic)	1 (4.0%)	4 (14.3%)	5 (9.4%)
Regular prophylaxis	24 (96.0%)	24 (85.7%)	48 (90.6%)
Prior FⅧ treatment drug			
Advate	9 (36.0%)	6 (21.4%)	15 (28.3%)
BAY 81-8973 [a]	0 (0.0%)	3 (10.7%)	3 (5.7%)
Haemoctin SDH	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Helixate	2 (8.0%)	1 (3.6%)	3 (5.7%)
Immunate	0 (0.0%)	2 (7.1%)	2 (3.8%)
Kogenate [b]	10 (40.0%)	11 (39.3%)	21 (39.6%)
Octanate	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Recombinate	0 (0.0%)	1 (3.6%)	1 (1.9%)
Refacto	4 (16.0%)	2 (7.1%)	6 (11.3%)

Note: 'Previous FⅧ treatment type' and 'Prior FⅧ treatment drug': Only the last reported FⅧ treatment prior to start of study is considered.
a: BAY 81-8973 is identical to the marketed product Kovaltry.
b: including different trade names, such as Kogenate FS and KOGENATE Bayer
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add3/Table 1/1

2.7.3.6.2.1.7 併用薬

参照項目：2.7.6.6.2.1.3.5、5.3.5.2.6 PH-38440_add3、5.3.5.3.2 15912_add2

主試験及びパート 2 で使用された併用薬を製剤別に、5.3.5.2.6 PH-38440_add3/Table 1/4、1/5、2/4、2/5 に示す。

試験 15912 のほとんどの被験者（84.9%）は少なくとも 1 つ以上の併用薬を使用していた（5.3.5.2.6 PH-38440_add3/Table 1/4）。年齢群別では、6 歳未満群が 6～12 歳未満群よりも併用薬の使用頻度が高かった（6 歳未満群：100%、6～12 歳未満群：71.4%）。62.3%の被験者は、パラセタモールを併用していた。主試験では、FⅧ製剤（抗血友病因子）の併用が報告された被験者は少なかった（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/7）。これらの被験者には、周術期の補充療法が 3 例（SID [redacted]、[redacted]、[redacted]）含まれており、2 例（SID [redacted]、[redacted]）は注目すべき有害事象のため治験薬投与を中止した後に市販の FⅧ製剤を併用しており、1 例（SID [redacted]）は試験完了の数日前に市販の FⅧ製剤の使用を開始していた。

2.7.3.6.2.2　有効性試験の結果

2.7.3.6.2.2.1 推定年間出血率

参照項目：2.7.6.6.2.2.2.1、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

有害事象による中止（7 例）と同意撤回（1 例）の被験者 8 例を除いた 12 歳未満の治療歴のある被験者の有効性評価結果を示す。試験を中止した被験者の曝露日数は、わずか 1～9ED であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6）。その結果、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）。定期補充療法の投与頻度別の推定年間出血率を表 2.7.3.6-12 に示す。

年齢群別の推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群で 2.5 回／年、6～12 歳未満群で 2.9 回／年であった。6 歳未満群の 16%及び 6～12 歳未満群の 29%の被験者は、総試験期間の中央値 253 日の試験 15912 の主試験の観察期間中に出血しなかった。定期補充療法の投与頻度別では、推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群では週 2 回投与群の 1.9 回／年から投与頻度変更群の 5.7 回／年の範囲、6～12 歳未満群では週 2 回投与群の 1.0 回／年から投与頻度変更群の 10.6 回／年の範囲であった。しかしながら、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の被験者数が少ないため注意が必要である。6 歳未満群では、被験者数は、投与頻度群間で類似していた（週 2 回投与群 5 例、5 日ごと投与群 8 例、7 日ごと投与群 6 例、投与頻度変更群 6 例）。一方、6～12 歳未満群では、投与頻度群間で大きく異なっていた（週 2 回投与群 10 例、5 日ごと投与群 14 例、7 日ごと投与群 1 例、投与頻度変更群 3 例）（表 2.7.3.6-12）。

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、推定年間出血率を表 2.7.3.6-13 に示す。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。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。しかしながら、7 日ごと投与群の被験者数は他の投与頻度群よりも少ないため解釈には注意が必要である。

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（表 2.7.3.6-14）。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。

表 2.7.3.6-12　試験 15912 主試験における推定年間出血率（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total prophylaxis [b]
Age group: < 6 years of age					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	3.43 ± 4.63	3.18 ± 2.34	2.53 ± 2.56	5.75 ± 4.65	3.69 ± 3.54
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	1.71	1.32	1.06	2.47	1.24
Median	**1.86**	**3.00**	**1.37**	**5.65**	**2.47**
Q3	2.01	4.89	4.84	7.10	5.22
Maximum	11.6	7.1	6.5	13.6	13.6
Proportion of patients who had bleeds					
No	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (16.0%)
Yes	4 (80.0%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	21 (84.0%)
Age group: 6 to < 12 years of age					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	2.89 ± 3.69	3.67 ± 3.02	2.19 ± N/A	7.68 ± 5.44	3.77 ± 3.63
Minimum	0.0	0.0	2.2	1.4	0.0
Q1	0.00	1.42	2.19	1.39	0.00
Median	**0.99**	**3.03**	**2.19**	**10.62**	**2.92**
Q3	5.62	6.11	2.19	11.01	6.66
Maximum	9.8	9.2	2.2	11.0	11.0
Proportion of patients who had bleeds					
No	5 (50.0%)	3 (21.4%)	0	0	8 (28.6%)
Yes	5 (50.0%)	11 (78.6%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	20 (71.4%)
Total population: 0 to < 12 years of age					
N	15	22	7	9	53
Mean ± SD	3.07 ± 3.86	3.49 ± 2.75	2.48 ± 2.34	6.39 ± 4.67	3.73 ± 3.56
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	1.40	1.06	2.47	1.10
Median	**1.86**	**3.03**	**1.63**	**6.09**	**2.87**
Q3	5.62	5.64	4.84	10.62	6.09
Maximum	11.6	9.2	6.5	13.6	13.6
Proportion of patients who had bleeds					
No	6 (40.0%)	4 (18.2%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	12 (22.6%)
Yes	9 (60.0%)	18 (81.8%)	6 (85.7%)	8 (88.9%)	41 (77.4%)

N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile

a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.

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, 14.2.1/6, 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/6, 1/7

表 2.7.3.6-13　試験 15912 主試験の投与の最後 90 日間における全出血の推定年間出血率（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Switched within the last 90 days	Total prophylaxis [a]
Age group: < 6 years of age					
N	6	13	6	0	25
Mean ± SD	2.03 ± 2.22	1.87 ± 2.11	4.06 ± 4.45	N/A	2.44 ± 2.87
Minimum	0.0	0.0	0.0	N/A	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	N/A	0.00
Median	**2.03**	**0.00**	**4.06**	**N/A**	**0.00**
Q3	4.06	4.06	8.12	N/A	4.06
Maximum	4.1	4.1	8.1	N/A	8.1
Age group: 6 to < 12 years of age					
N	11	14	1	2	28
Mean ± SD	2.21 ± 4.20	3.19 ± 3.96	4.06 ± N/A	6.09 ± 8.61	3.04 ± 4.22
Minimum	0.0	0.0	4.1	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	4.06	0.00	0.00
Median	**0.00**	**2.03**	**4.06**	**6.09**	**0.00**
Q3	4.06	4.06	4.06	12.18	4.06
Maximum	12.2	12.2	4.1	12.2	12.2
Total population: 0 to < 12 years of age					
N	17	27	7	2	53
Mean ± SD	2.15 ± 3.55	2.56 ± 3.21	4.06 ± 4.06	6.09 ± 8.61	2.76 ± 3.63
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**4.06**	**6.09**	**0.00**
Q3	4.06	4.06	8.12	12.18	4.06
Maximum	12.2	12.2	8.1	12.2	12.2

N/A = Not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Total prophylaxis' combines all prophylaxis regimens.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/12

表 2.7.3.6-14　試験 15912 主試験における負の二項回帰モデルによる推定年間出血率 – 5 日ごと投与、7 日ごと投与及び投与頻度変更群と週 2 回投与群との比較（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency
PTPs <6 years				
Number of patients	n = 5	n = 8	n = 6	n = 6
Mean ABR (95% CI)	3.42 (1.46, 8.05)	3.16 (1.67, 5.96)	2.52 (1.23, 5.15)	5.78 (3.05, 10.95)
Rate Ratio (95% CI)	-	0.92 (0.32, 2.68)	0.74 (0.24, 2.24)	1.69 (0.58, 4.91)
p-value	-	0.8827	0.5895	0.3366
PTPs 6 to < 12 years				
Number of patients	n = 10	n = 14	n = 1	n = 3
Mean ABR (95% CI)	2.86 (1.46, 5.60)	3.66 (2.23, 6.01)	2.19 (0.31, 15.60)	7.60 (2.93, 19.70)
Rate Ratio (95% CI)	-	1.28 (0.56, 2.95)	0.76 (0.10, 6.09)	2.65 (0.83, 8.51)
p-value	-	0.5627	0.7991	0.1007

Note: Nominal p-values are derived from negative binomial model including an offset variable to account for different follow-up times.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add5/Table 1/1

2.7.3.6.2.2.2 投与状況（曝露日数、本剤使用量）

2.7.3.6.2.2.2.1　曝露日数

参照項目：2.7.6.6.2.4.1、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 において、本剤による 50ED 以上の定期補充療法を受けた投与完了例集団に 53 例が含まれた（表 2.7.3.6-15）。投与完了例の被験者数は、6 歳未満群で 25 例、6～12 歳未満群で 28 例であった。

12 歳未満の治療歴のある被験者で、試験期間の中央値は全体で 253 日、曝露日数の中央値は 55 日で、年齢群間で差は認められなかった（表 2.7.3.6-15）。試験の最後 90 日間では、曝露日数の中央値は 20 日であった（表 2.7.3.6-16）。

定期補充療法群の投与頻度ごとの曝露日数に、臨床的意味のある差は見られなかった（表 2.7.3.6-17）。

表 2.7.3.6-15　試験 15912 主試験の試験期間及び曝露日数（投与完了例）

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N = 28)	Total (N = 53)
Time in study (days)			
Mean ± SD	272.4 ± 65.5	235.4 ± 39.5	252.9 ± 56.0
Minimum	182	182	182
Q1	235.2	191.5	199.1
Median	**260.1**	**245.0**	**253.2**
Q3	296.3	260.4	275.1
Maximum	448	334	448
Sum	6810.8	6592.1	13403
Exposure days			
Mean ± SD	57.0 ± 5.1	55.1 ± 3.2	56.0 ± 4.3
Minimum	51	51	51
Q1	52.0	53.0	53.0
Median	**56.0**	**54.0**	**55.0**
Q3	61.0	57.0	58.0
Maximum	68	63	68
Sum	1424.0	1542.0	2966.0
≥ 50 Exposure days, no. of patients (%)			
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Yes	25 (100.0%)	28 (100.0%)	53 (100.0%)

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Study starts at the earliest infusion at baseline visit, and ends at the last procedure within main study.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/20

表 2.7.3.6-16　試験 15912 主試験の最後 90 日間における定期補充療法群の曝露日数 - 年齢群別（投与完了例）

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N = 28)	Total (N = 53)
Exposure days (days)			
Mean ± SD	20.4 ± 5.6	21.5 ± 4.0	21.0 ± 4.8
Minimum	13	14	13
Q1	18.0	18.5	18.0
Median	**19.0**	**20.0**	**20.0**
Q3	21.0	26.0	26.0
Maximum	36	29	36
Sum	509	602	1111

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/ Table 1/18

表 2.7.3.6-17 試験 15912 主試験の試験期間及び曝露日数 – 年齢群及び投与頻度別（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total
Age group: < 6 years of age					
Time in study (days)					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	192.6 ± 13.3	262.1 ± 20.3	364.2 ± 44.2	261.0 ± 33.1	272.4 ± 65.5
Minimum	182	235	331	210	182
Q1	182.1	246.1	336.0	240.0	235.2
Median	**189.1**	**259.5**	**346.6**	**262.2**	**260.1**
Q3	196.0	278.0	377.0	295.0	296.3
Maximum	214	294	448	296	448
Sum	963.2	2096.5	2185.3	1565.8	6810.8
Exposure days					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	60.4 ± 5.1	56.5 ± 3.3	56.3 ± 7.4	55.3 ± 4.4	57.0 ± 5.1
Minimum	54	52	51	51	51
Q1	57.0	54.0	51.0	52.0	52.0
Median	**61.0**	**56.0**	**52.5**	**54.0**	**56.0**
Q3	63.0	59.0	63.0	60.0	61.0
Maximum	67	62	68	61	68
Sum	302.0	452.0	338.0	332.0	1424.0
≥ 50 Exposure days, no. of patients (%)					
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Yes	5 (100.0%)	8 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	25 (100.0%)
Age group: 6 to < 12 years of age					
Time in study (days)					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	193.2 ± 16.2	256.4 ± 13.8	334.0	245.3 ± 40.6	235.4 ± 39.5
Minimum	182	237	334	199	182
Q1	185.0	245.1	334.0	199.1	191.5
Median	**189.0**	**256.0**	**334.0**	**261.9**	**245.0**
Q3	193.0	266.0	334.0	275.0	260.4
Maximum	238	282	334	275	334
Sum	1931.9	3590.2	334.0	736.0	6592.1
Exposure days					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	56.4 ± 2.8	54.6 ± 3.5	53.0 ± N/A	53.7 ± 2.5	55.1 ± 3.2
Minimum	53	51	53	51	51
Q1	54.0	52.0	53.0	51.0	53.0
Median	**56.5**	**53.5**	**53.0**	**54.0**	**54.0**
Q3	58.0	55.0	53.0	56.0	57.0
Maximum	62	63	53	56	63
Sum	564.0	764.0	53.0	161.0	1542.0
≥ 50 Exposure days, no. of patients (%)					
No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Yes	10 (100.0%)	14 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	28 (100.0%)

N = number of patients, N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Study starts at the earliest infusion at baseline visit, and ends at the last procedure within main study.
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/20

2.7.3.6.2.2.2.2　本剤使用量

参照項目：5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 主試験において、被験者ごとの投与回数の中央値は 6 歳未満群で 53 回、6～12 歳未満群で 52 回であった（表 2.7.3.6-18）。定期補充療法における 1 回あたりの投与量の中央値は 6 歳未満群で 52.5IU/kg/回、6～12 歳未満群で 42.4IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は 6 歳未満群で 3,614.6IU/kg/年、6～12 歳未満群で 3,312.1IU/kg/年であった。

年間投与量は 7 日ごと投与群と比較して 5 日ごと投与群でやや高くなる傾向が見られた（表 2.7.3.6-19）。治療初期の増量後の最終用量を反映した最後 90 日間に基づく定期補充療法における本剤使用量は、5 日ごと投与群及び週 2 回投与群において増加する傾向が見られた（表 2.7.3.6-20。

出血の治療では、被験者あたりの投与回数の中央値は、6 歳未満群で 4 回、6～12 歳未満群で 3 回であった。投与 1 回あたりの投与量の中央値は、6 歳未満群で 51.7IU/kg/回、6～12 歳未満群で 47.7IU/kg/回であった。年間投与量の中央値は、6 歳未満群 269.4IU/kg/年、6～12 歳未満群で 156.2IU/kg/年であった。出血 1 回あたりの投与量の中央値は、6 歳未満群（55.6IU/kg/出血）の方が 6～12 歳未満群（50.0IU/kg/出血）よりもわずかに高かった（表 2.7.3.6-21）。

投与頻度別及び年齢群別の本剤投与量に臨床的意味のある差は認められなかった（表 2.7.3.6-22）。しかしながら、被験者数が群間で異なり、いくつかの群では被験者数が非常に少ないことにより、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.6-18　試験 15912 主試験の年齢群別、被験者あたりの定期補充療法群における本剤投与量（投与完了例）

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N = 28)	Total (N = 53)
Number of infusions			
Mean ± SD	53.2 ± 4.5	52.1 ± 3.7	52.6 ± 4.1
Minimum	47	44	44
Q1	50.0	50.0	50.0
Median	**53.0**	**52.0**	**53.0**
Q3	55.0	54.5	55.0
Maximum	65	62	65
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]			
Mean ± SD	50.9 ± 9.7	41.5 ± 11.3	45.9 ± 11.5
Minimum	27	22	22
Q1	46.4	33.2	38.6
Median	**52.5**	**42.4**	**48.1**
Q3	58.4	50.1	55.0
Maximum	65	61	65
Total dose per kg per year [IU/kg/year]			
Mean ± SD	3685.6 ± 582.0	3304.5 ± 546.7	3484.3 ± 590.3
Minimum	2609	2322	2322
Q1	3319.6	2856.6	3130.7
Median	**3614.6**	**3312.1**	**3509.9**
Q3	3981.5	3708.0	3934.2
Maximum	5045	4150	5045

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/12

表 2.7.3.6-19　試験 15912 主試験の投与頻度別、被験者あたりの定期補充療法群における本剤投与量（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total
Age group: < 6 years of age					
Number of infusions					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	55.0 ± 3.9	53.4 ± 3.4	53.3 ± 6.3	51.2 ± 4.6	53.2 ±4.5
Minimum	53	48	48	47	47
Q1	53.0	51.0	50.0	47.0	50.0
Median	**53.0**	**53.5**	**50.5**	**50.5**	**53.0**
Q3	54.0	55.5	56.0	53.0	55.0
Maximum	62	59	65	59	65
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	36.3 ± 6.2	52.7 ± 5.9	56.6 ± 5.5	55.2 ± 8.2	50.9 ± 9.7
Minimum	27	46	48	41	27
Q1	35.3	48.4	53.8	52.5	46.4
Median	**36.4**	**51.2**	**57.3**	**56.5**	**52.5**
Q3	37.9	55.5	59.1	61.1	58.4
Maximum	44	65	64	64	65
Total dose per kg per year [IU/kg/year]					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	3773.4 ± 572.1	3928.7 ± 522.4	3026.4 ± 269.4	3947.6 ± 451.1	3685.6 ± 582.0
Minimum	2878	3320	2609	3500	2609
Q1	3614.6	3579.7	2896.1	3543.6	3319.6
Median	**3944.5**	**3893.5**	**3050.6**	**3822.0**	**3614.6**
Q3	4035.4	4059.1	3148.6	4441.5	3981.5
Maximum	4394	5045	3403	4556	5045
Age group: 6 to < 12 years of age					
Number of infusions					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	55.0 ± 2.7	51.0 ± 3.2	51.0 ± N/A	48.0 ± 3.5	52.1 ± 3.7
Minimum	53	47	51	44	44
Q1	53.0	49.0	51.0	44.0	50.0
Median	**54.5**	**51.0**	**51.0**	**50.0**	**52.0**
Q3	56.0	52.0	51.0	50.0	54.5
Maximum	62	58	51	50	62
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	29.1 ± 6.0	47.6 ± 6.0	60.6 ± N/A	47.9 ± 6.3	41.5 ± 11.3
Minimum	22	40	61	43	22
Q1	24.9	42.2	60.6	43.0	33.2
Median	**26.8**	**46.2**	**60.6**	**45.7**	**42.4**
Q3	34.7	52.9	60.6	55.0	50.1
Maximum	39	58	61	55	61

表 2.7.3.6-19　試験 15912 主試験の投与頻度別、被験者あたりの定期補充療法群における本剤投与量（投与完了例）（続き）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total
Total dose per kg per year [IU/kg/year]					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	3030.5 ± 633.9	3464.1 ± 473.3	3379.1 ± N/A	3448.0 ± 428.5	3304.5 ± 546.7
Minimum	2322	2603	3379	3187	2322
Q1	2604.3	3130.7	3379.1	3187.5	2856.6
Median	**2757.3**	**3455.7**	**3379.1**	**3213.9**	**3312.1**
Q3	3614.3	3934.2	3379.1	3942.6	3708.0
Maximum	4150	4132	3379	3943	4150
Total population: 0 to < 12 years of age					
Number of infusions					
N	15	22	7	9	53
Mean ± SD	55.0 ± 3.0	51.9 ± 3.4	53.0 ± 5.8	50.1 ± 4.3	52.6 ± 4.1
Minimum	53	47	48	44	44
Q1	53.0	49.0	50.0	47.0	50.0
Median	**54.0**	**51.5**	**51.0**	**50.0**	**53.0**
Q3	56.0	54.0	56.0	52.0	55.0
Maximum	62	59	65	59	65
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
N	15	22	7	9	53
Mean ± SD	31.5 ± 6.8	49.5 ± 6.4	57.2 ± 5.2	52.8 ± 8.0	45.9 ± 11.5
Minimum	22	40	48	41	22
Q1	26.0	43.3	53.8	45.7	38.6
Median	**31.7**	**49.2**	**59.1**	**54.7**	**48.1**
Q3	36.8	54.7	60.6	58.4	55.0
Maximum	44	65	64	64	65
Total dose per kg per year [IU/kg/year]					
N	15	22	7	9	53
Mean ± SD	3278.1 ± 695.1	3633.0 ± 531.0	3076.8 ± 279.7	3781.1 ± 485.3	3484.3 ± 590.3
Minimum	2322	2603	2609	3187	2322
Q1	2631.9	3252.6	2896.1	3500.1	3130.7
Median	**3371.5**	**3627.5**	**3133.0**	**3757.4**	**3509.9**
Q3	3944.5	3981.5	3379.1	3942.6	3934.2
Maximum	4394	5045	3403	4556	5045

Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
N = number of patients, N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/12, 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/8

表 2.7.3.6-20　試験 15912 主試験の最後 90 日の本剤投与量 – 被験者あたりの定期補充療法のための投与（投与完了例）

Total dose per kg per infusion [IU/kg/inf]	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Switched within last 90 days	Total
Age group: < 6 years of age					
N	6	13	6	0	25
Mean ± SD	37.0 ± 7.7	53.9 ± 5.9	56.3 ± 8.4	N/A	50.4 ± 10.2
Minimum	27	46	44	N/A	27
Q1	34.0	50.3	52.7	N/A	45.8
Median	**35.0**	**51.9**	**54.7**	**N/A**	**51.9**
Q3	42.0	57.6	62.5	N/A	55.4
Maximum	49	66	69	N/A	69
Age group: 6 to < 12 years of age					
N	11	14	1	2	28
Mean ± SD	30.4 ± 7.2	48.1 ± 6.8	57.8 ± N/A	48.7 ± 1.0	41.5 ± 11.3
Minimum	21	39	58	48	21
Q1	24.0	43.6	57.8	48.0	35.1
Median	**26.6**	**46.6**	**57.8**	**48.7**	**42.6**
Q3	37.4	54.1	57.8	49.4	49.7
Maximum	42	61	58	49	61
Total population: 0 to < 12 years of age					
N	17	27	7	2	53
Mean ± SD	32.7 ± 7.8	50.9 ± 6.9	56.5 ± 7.7	48.7 ± 1.0	45.7 ± 11.6
Minimum	21	39	44	48	21
Q1	25.8	44.9	52.7	48.0	38.2
Median	**34.5**	**50.3**	**55.4**	**48.7**	**48.0**
Q3	37.4	55.4	62.5	49.4	54.1
Maximum	49	66	69	49	69

N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/14

表 2.7.3.6-21　試験 15912 主試験の年齢群別、出血治療のための被験者あたりの本剤投与量（投与完了例）

	<6 years (N = 21)	6 to <12 years (N = 20)	Total (N = 41)
Number of infusions			
Mean ± SD	4.6 ± 3.9	4.3 ± 3.4	4.4 ± 3.6
Minimum	1	1	1
Q1	2.0	2.0	2.0
Median	**4.0**	**3.0**	**3.0**
Q3	6.0	5.5	6.0
Maximum	16	14	16
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]			
Mean ± SD	51.2 ± 10.6	43.3 ± 11.2	47.3 ± 11.5
Minimum	27	21	21
Q1	47.6	37.3	42.2
Median	**51.7**	**47.7**	**49.6**
Q3	56.2	50.0	54.0
Maximum	71	60	71
Total dose per kg per year [IU/kg/year]			
Mean ± SD	333.4 ± 313.9	285.9 ± 246.8	310.3 ± 280.7
Minimum	46	42	42
Q1	147.4	125.3	132.0
Median	**269.4**	**156.2**	**229.3**
Q3	389.2	409.2	392.9
Maximum	1375	997	1375
Dose per kg per event [IU/kg/bleed]			
Mean ± SD	72.88 ± 86.98	56.30 ± 38.80	64.53 ± 67.44
Minimum	27.2	21.5	21.5
Q1	49.50	38.17	41.67
Median	**55.56**	**50.00**	**51.68**
Q3	63.29	57.26	61.35
Maximum	737.7	277.8	737.7

N = number of patients with bleeds, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Treatment administration for bleeds includes initial infusion for bleeds and all consecutive follow-up infusions.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/14, 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/28

表 2.7.3.6-22　試験 15912 主試験の年齢群別、投与頻度別、出血治療のための被験者あたりの本剤投与量（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total
Age group: < 6 years of age					
Number of infusions					
N	4	7	5	5	21
Mean ± SD	7.3 ± 6.5	3.6 ± 2.6	3.4 ± 2.5	5.2 ± 4.0	4.6 ± 3.9
Minimum	1	1	1	2	1
Q1	2.5	1.0	1.0	3.0	2.0
Median	**6.0**	**3.0**	**3.0**	**4.0**	**4.0**
Q3	12.0	7.0	6.0	5.0	6.0
Maximum	16	7	6	12	16
Dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
N	4	7	5	5	21
Mean ± SD	35.3 ± 7.9	50.6 ± 4.5	57.3 ± 8.9	58.6 ± 5.9	51.2 ± 10.6
Minimum	27	43	48	52	27
Q1	30.2	48.3	54.0	53.7	47.6
Median	**34.0**	**50.0**	**54.4**	**59.4**	**51.7**
Q3	40.4	55.6	59.1	62.3	56.2
Maximum	46	56	71	66	71
Total dose per kg per year (IU/kg/year)					
N	4	7	5	5	21
Mean ± SD	556.2 ± 581.2	251.6 ± 178.3	185.8 ± 130.5	417.4 ± 278.0	333.4 ± 313.9
Minimum	46	62	60	154	46
Q1	156.9	78.0	62.9	269.4	147.4
Median	**402.0**	**229.3**	**174.6**	**380.9**	**269.4**
Q3	955.6	389.2	276.9	400.6	389.2
Maximum	1375	555	355	882	1375
Age group: 6 to < 12 years of age					
Number of infusions					
N	5	11	1	3	20
Mean ± SD	3.0 ± 1.6	4.6 ± 3.9	2.0 ± N/A	5.7 ± 4.5	4.3 ± 3.4
Minimum	1	1	2	1	1
Q1	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0
Median	**3.0**	**3.0**	**2.0**	**6.0**	**3.0**
Q3	4.0	6.0	2.0	10.0	5.5
Maximum	5	14	2	10	14
Total dose per kg per infusion (IU/kg/infusion)					
N	5	11	1	3	20
Mean ± SD	26.5 ± 5.1	47.5 ± 4.7	60.4 ± N/A	50.3 ± 3.2	43.3 ± 11.2
Minimum	21	40	60	47	21
Q1	24.0	42.2	60.4	47.3	37.3
Median	**25.6**	**48.3**	**60.4**	**50.0**	**47.7**
Q3	26.5	50.0	60.4	53.6	50.0
Maximum	35	56	60	54	60
Total dose per kg per year (IU/kg/year)					
N	5	11	1	3	20
Mean ± SD	165.2 ± 116.6	318.9 ± 276.3	132.0 ± N/A	417.6 ± 299.5	285.9 ± 246.8
Minimum	42	68	132	75	42
Q1	91.0	144.1	132.0	74.7	125.3
Median	**144.2**	**158.1**	**132.0**	**550.4**	**156.2**
Q3	205.0	425.4	132.0	627.8	409.2
Maximum	343	997	132	628	997

N = number of patients with bleeds, N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Note: Treatment administration for bleeds includes initial infusion for bleeds and all consecutive follow-up infusions.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/14

2.7.3.6.2.2.3　服薬状況

参照項目：2.7.6.6.2.2.1、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 の主試験において、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（表 2.7.3.6-23）。平均処方量と実際の消費量に基づく服薬率についても、約 100%であった（表 2.7.3.6-24）。

表 2.7.3.6-23　試験 15912 主試験の定期補充療法群における投与回数に基づく服薬率（投与完了例）

	2x/week (N = 15)	Every 5 days (N = 22)	Every 7 days (N = 7)	Variable frequency (N = 9)	Total (N = 53)
Number of expected infusions					
Mean ± SD	55.1 ± 4.2	51.7 ± 3.2	51.4 ± 6.0	49.4 ± 4.2	52.2 ± 4.5
Minimum	52	47	47	42	42
Q1	52.8	49.0	47.7	47.1	49.0
Median	**54.0**	**51.6**	**49.0**	**48.9**	**51.8**
Q3	55.7	54.0	53.9	51.0	54.0
Maximum	68	59	64	58	68
Actual number of infusions					
Mean ± SD	55.0 ± 3.0	51.9 ± 3.4	53.0 ± 5.8	50.1 ± 4.3	52.6 ± 4.1
Minimum	53	47	48	44	44
Q1	53.0	49.0	50.0	47.0	50.0
Median	**54.0**	**51.5**	**51.0**	**50.0**	**53.0**
Q3	56.0	54.0	56.0	52.0	55.0
Maximum	62	59	65	59	65
Compliance (%) based on prophylaxis infusion count					
Mean ± SD	99.91 ± 3.40	100.41 ± 4.66	103.16 ± 2.47	101.50 ± 1.69	100.82 ± 3.76
Minimum	91.2	84.5	100.0	99.2	84.5
Q1	98.11	98.47	101.52	99.88	99.73
Median	**101.37**	**101.34**	**102.02**	**101.43**	**101.52**
Q3	101.93	102.04	105.75	102.33	102.04
Maximum	103.8	107.6	106.9	104.0	107.6
Compliance (%) based on total infusion count					
Mean ± SD	105.27 ± 7.10	107.14 ± 5.63	108.67 ± 5.20	111.62 ± 9.55	107.57 ± 6.94
Minimum	91.2	100.4	102.0	101.2	91.2
Q1	101.93	102.02	104.06	104.87	102.18
Median	**103.14**	**106.10**	**107.86**	**109.89**	**106.17**
Q3	109.26	110.55	112.49	114.61	110.55
Maximum	123.2	124.4	117.0	127.2	127.2

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which was allowed by the protocol for increased activity.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/10

表 2.7.3.6-24　試験 15912 主試験の定期補充療法群における投与量（IU/kg）に基づく服薬率（投与完了例）

	2x/week (N = 15)	Every 5 days (N = 22)	Every 7 days (N = 7)	Variable frequency (N = 9)	Total (N = 53)
Average prescribed dose [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	31.11 ± 6.32	49.02 ± 5.04	60.00 ± 0.00	54.25 ± 6.86	46.29 ± 11.58
Minimum	25.0	45.0	60.0	43.2	25.0
Q1	25.00	45.00	60.00	46.80	40.00
Median	**31.51**	**46.61**	**60.00**	**56.25**	**46.33**
Q3	38.33	53.04	60.00	60.00	58.16
Maximum	40.0	58.9	60.0	60.0	60.0
Total dose per kg per infusion [IU/kg/infusion]					
Mean ± SD	31.48 ± 6.79	49.46 ± 6.35	57.17 ± 5.20	52.75 ± 8.05	45.95 ± 11.51
Minimum	22.2	40.3	48.1	40.8	22.2
Q1	25.96	43.28	53.79	45.71	38.56
Median	**31.72**	**49.22**	**59.15**	**54.67**	**48.09**
Q3	36.79	54.74	60.58	58.41	55.00
Maximum	44.5	64.8	64.0	63.7	64.8
Compliance (%) based on total prophylaxis dose per kg per infusion					
Mean ± SD	101.26 ± 9.26	100.86 ± 7.35	95.29 ± 8.67	97.10 ± 6.03	99.60 ± 8.01
Minimum	88.3	89.6	80.1	87.4	80.1
Q1	95.97	94.86	89.65	97.35	94.86
Median	**99.76**	**100.42**	**98.58**	**97.78**	**98.85**
Q3	108.84	107.29	100.97	99.49	104.36
Maximum	120.3	116.2	106.6	106.2	120.3

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Compliance of more than 100% was possible because some patients took additional infusions, which were allowed by the protocol for increased activity.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/11

2.7.3.6.2.2.4　出血の特徴

2.7.3.6.2.2.4.1　　出血の種類

参照項目：2.7.6.6.2.2.2.2.1、5.3.5.2.5 PH-38440

試験 15912 の出血の種類別推定年間出血率を、年齢群ごとに表 2.7.3.6-25 に示す。

推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群の自然出血及び 6～12 歳未満群の関節内出血の 0.0 回／年と、6 歳未満群の外傷性出血の 1.7 回／年の範囲内であった。自然出血に対する良好な予防効果が示された。しかしながら、小児で最も頻度が高い出血の種類は、この年齢群での非常に活発な生活様式に関連した外傷性出血である。外傷性出血は、より高い FⅧレベルが必要なため、他の効果的な定期補充療法でも予防することが困難である。定期補充療法の投与頻度別の推定年間出血率の中央値は、群ごとの被験者数が少ないため解釈に注意が必要であるが、投与頻度変更群の推定年間出血率の中央値は、すべての出血の種類及び両年齢群において、より高くなる傾向が示された（表 2.7.3.6-26）。このことは、新規製剤である本剤による治療経験がないため、個々の被験者にとって最適な投与頻度群に割付けることが困難であったことを反映しているかもしれない。

表 2.7.3.6-25　試験 15912 主試験における出血の種類別推定年間出血率（投与完了例）

	<6 years N = 25	6 to <12 years N = 28	Total N = 53
Annualized number of spontaneous bleeds			
Mean ± SD	0.76 ± 1.18	2.06 ± 2.39	1.45 ± 2.01
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**1.47**	**0.00**
Q3	1.30	3.03	2.59
Maximum	3.5	8.0	8.0
Annualized number of trauma bleeds			
Mean ± SD	2.94 ± 3.38	1.71 ± 2.40	2.29 ± 2.94
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	1.06	0.00	0.00
Median	**1.74**	**0.55**	**1.40**
Q3	3.90	2.74	3.04
Maximum	13.6	9.2	13.6
Annualized number of joint bleeds			
Mean ± SD	1.09 ±1.20	1.87 ± 2.58	1.50 ± 2.07
Minimum	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00
Median	**1.24**	**0.00**	**0.97**
Q3	1.63	2.84	1.96
Maximum	4.3	7.9	7.9

N = number of patients, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2

表 2.7.3.6-26 試験 15912 主試験における年齢群別、投与頻度別、出血の種類別推定年間出血率（投与完了例）

	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total
Age group: < 6 years of age					
Annualized number of spontaneous bleeds					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	0.37 ± 0.83	0.72 ± 1.13	0.32 ± 0.50	1.56 ± 1.72	0.76 ± 1.18
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.00**	**0.00**	**1.42**	**0.00**
Q3	0.00	1.36	0.81	3.04	1.30
Maximum	1.9	3.1	1.1	3.5	3.5
Annualized number of trauma bleeds					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	3.06 ± 4.86	2.46 ± 1.79	2.21 ± 2.31	4.19 ± 4.83	2.94 ± 3.38
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	1.32	0.81	1.74	1.06
Median	**1.71**	**2.21**	**1.08**	**2.75**	**1.74**
Q3	2.01	3.50	4.84	4.26	3.90
Maximum	11.6	5.6	5.4	13.6	13.6
Annualized number of joint bleeds					
N	5	8	6	6	25
Mean ± SD	0.71 ± 0.98	1.10 ± 1.06	1.16 ± 1.70	1.34 ± 1.20	1.09 ± 1.20
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**1.36**	**0.48**	**1.38**	**1.24**
Q3	1.71	1.50	1.63	2.47	1.63
Maximum	1.9	3.1	4.3	2.8	4.3
Age group: 6 to < 12 years of age					
Annualized number of spontaneous bleeds					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	2.12 ± 2.81	1.56 ± 1.48	1.09 ± N/A	4.49 ± 4.08	2.06 ± 2.39
Minimum	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	1.09	0.00	0.00
Median	**0.95**	**1.47**	**1.09**	**5.50**	**1.47**
Q3	3.75	2.82	1.09	7.97	3.03
Maximum	7.7	4.6	1.1	8.0	8.0
Annualized number of trauma bleeds					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	0.77 ± 1.36	2.10 ± 2.93	1.09 ± N/A	3.18 ± 2.11	1.71 ± 2.40
Minimum	0.0	0.0	1.1	1.4	0.0
Q1	0.00	0.00	1.09	1.39	0.00
Median	**0.00**	**0.65**	**1.09**	**2.66**	**0.55**
Q3	1.87	2.87	1.09	5.50	2.74
Maximum	3.9	9.2	1.1	5.5	9.2
Annualized number of joint bleeds					
N	10	14	1	3	28
Mean ± SD	1.72 ± 2.77	2.10 ± 2.74	0.00 ± N/A	1.94 ± 1.99	1.87 ± 2.58
Minimum	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Median	**0.00**	**0.75**	**0.00**	**1.83**	**0.00**
Q3	1.96	2.87	0.00	3.98	2.84
Maximum	7.7	7.9	0.0	4.0	7.9

N/A = not applicable, Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2

2.7.3.6.2.2.4.2　　出血の部位別及び重症度別の要約

参照項目：2.7.6.6.2.2.2.2.1、5.3.5.2.5 PH-38440

試験 15912 主試験における、出血部位及び重症度を年齢群別に表 2.7.3.6-27 に示す。

主試験において、6 歳未満群と 6～12 歳未満群の間で出血部位に違いが見られた。6 歳未満群では、皮膚又は粘膜出血が最も多かった（27／67 件、40.3%）。一方、6～12 歳未満群では、34／68 件（50.0%）が関節内出血であった。いずれの年齢群においても、出血の重症度は軽度又は中等度で年齢群間 で差はなかった。同様の傾向が、投与頻度別の比較においても見られたが、被験者数が少ないため、結論を導くことができなかった（表 2.7.3.6-28）。

表 2.7.3.6-27　試験 15912 主試験の年齢群別の出血部位及び重症度（投与完了例）

	<6 years (N = 25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Bleed location			
n	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
Joint	21 (31.3%)	34 (50.0%)	55 (40.7%)
Muscle	7 (10.4%)	19 (27.9%)	26 (19.3%)
Skin/Mucosa	27 (40.3%)	11 (16.2%)	38 (28.1%)
Other	13 (19.4%)	6 (8.8%)	19 (14.1%)
Bleed severity			
n	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
Mild	27 (40.3%)	22 (32.4%)	49 (36.3%)
Moderate	32 (47.8%)	40 (58.8%)	72 (53.3%)
Severe	8 (11.9%)	6 (8.8%)	14 (10.4%)

N = number of patients; n = number of bleeds
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/8

表 2.7.3.6-28　試験 15912 主試験の年齢群別、投与頻度別の出血部位及び重症度（投与完了例）

	Twice a week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency [a]	Total
Age group: < 6 years of age	(N = 5)	(N = 8)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 25)
Bleed location					
n	9 (100.0%)	18 (100.0%)	15 (100.0%)	25 (100.0%)	67 (100.0%)
Joint	2 (22.2%)	6 (33.3%)	7 (46.7%)	6 (24.0%)	21 (31.3%)
Muscle	1 (11.1%)	1 (5.6%)	2 (13.3%)	3 (12.0%)	7 (10.4%)
Skin/Mucosa	5 (55.6%)	5 (27.8%)	4 (26.7%)	13 (52.0%)	27 (40.3%)
Other	1 (11.1%)	6 (33.3%)	2 (13.3%)	4 (16.0%)	13 (19.4%)
Bleed severity					
n	9 (100.0%)	18 (100.0%)	15 (100.0%)	25 (100.0%)	67 (100.0%)
Mild	7 (77.8%)	8 (44.4%)	3 (20.0%)	9 (36.0%)	27 (40.3%)
Moderate	1 (11.1%)	7 (38.9%)	11 (73.3%)	13 (52.0%)	32 (47.8%)
Severe	1 (11.1%)	3 (16.7%)	1 (6.7%)	3 (12.0%)	8 (11.9%)
Age group: 6 to < 12 years of age	(N = 10)	(N = 14)	(N = 1)	(N = 3)	(N = 28)
Bleed location					
n	15 (100.0%)	36 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (100.0%)	68 (100.0%)
Joint	9 (60.0%)	21 (58.3%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	34 (50.0%)
Muscle	2 (13.3%)	8 (22.2%)	0 (0.0%)	9 (60.0%)	19 (27.9%)
Skin/Mucosa	3 (20.0%)	5 (13.9%)	2 (100.0%)	1 (6.7%)	11 (16.2%)
Other	1 (6.7%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	6 (8.8%)
Bleed severity					
n	15 (100.0%)	36 (100.0%)	2 (100.0%)	15 (100.0%)	68 (100.0%)
Mild	4 (26.7%)	15 (41.7%)	1 (50.0%)	2 (13.3%)	22 (32.4%)
Moderate	10 (66.7%)	17 (47.2%)	1 (50.0%)	12 (80.0%)	40 (58.8%)
Severe	1 (6.7%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	6 (8.8%)

N = number of patients; n = number of bleeds
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/8

2.7.3.6.2.2.5　出血の治療

2.7.3.6.2.2.5.1　　出血治療に要した本剤投与回数

参照項目：2.7.6.6.2.2.2.2.2、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 における出血治療の要約を、表 2.7.3.6-29 に示す。

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%以上の出血は本剤 1 回の投与で止血され、90%以上の出血は本剤 1 又は 2 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、両年齢群を合わせた全体で 1.09 日であった。

表 2.7.3.6-29　試験 15912 主試験における年齢群別の出血治療の要約（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
Mean	1.5	1.3	1.4
SD	1.9	0.7	1.4
Min	1	1	1
Q1	1.0	1.0	1.0
Median	**1.0**	**1.0**	**1.0**
Q3	1.0	1.0	1.0
Max	16	5	16
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
Mean	15.38	1.64	8.84
SD	46.62	1.12	33.72
Min	0.6	0.7	0.6
Q1	0.97	1.01	0.98
Median	**1.02**	**1.15**	**1.09**
Q3	2.00	2.01	2.00
Max	155.9 [b]	4.5	155.9 [b]

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
a: Referring to total bleeds, ie, sum of spontaneous and trauma bleeds.
b: This high value was due to an error in the date given for an infusion for bleed resulting in wrong time to first follow up infusion of 155,9 days (5.3.5.2.5 PH-38440/Section 16.1.9.2 Database errata)
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/6

2.7.3.6.2.2.5.2　　出血時の治療効果に関する被験者の評価

参照項目：2.7.6.6.2.2.2.2.3、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

試験 15912 の主試験における止血に対する被験者又は介護者の評価を表 2.7.3.6-30 に示す。

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 2.7.3.6-30　試験 15912 主試験における止血に対する被験者／介護者の評価（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%)

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

2.7.3.6.2.2.6　生体内回収率

参照項目：2.7.6.6.2.2.3、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add4

試験 15912 主試験における治療開始時及び終了時の合成基質法に基づく FⅧの生体内回収率の要約統計量を、年齢群別に表 2.7.3.6-31 に示す。

FⅧの生体内回収率の中央値は、6 歳未満群で 2.0kg/dL、6～12 歳未満群で 2.1kg/dL であり、6 歳未満群の方がわずかに低かった。いずれの年齢群においても、ベースラインと比較して試験終了時に、生体内回収率の中央値はわずかに増加した。

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（5.3.5.2.6 PH-38440_add4/Table 1/1）。

FⅧの生体内回収率に関する来院別の詳細については、5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/25 を参照のこと。

表 2.7.3.6-31　試験 15912 主試験における FⅧ生体内回収率（kg/dL）の要約統計量（投与完了例）

	<6 years (N=25)			6 to <12 years (N=28)			Total (N=53)		
	Base-line	Final visit	Overall	Base-line	Final visit	Overall	Base-line	Final visit	Overall
Chromogenic assay									
n	25	22	25	28	27	28	53	49	53
Mean (arithmetic)	1.752	2.227	1.895	1.941	2.336	2.271	1.852	2.287	2.094
SD	0.550	0.581	0.424	0.528	0.668	0.896	0.542	0.627	0.732
Minimum	0.06 [a]	1.40	1.05	0.84	1.41	1.42	0.06 [a]	1.40	1.05
Q1	1.535	1.780	1.640	1.525	1.964	1.794	1.535	1.876	1.731
Median	**1.796**	**2.150**	**1.971**	**2.038**	**2.286**	**2.125**	**1.982**	**2.270**	**2.054**
Q3	2.128	2.678	2.276	2.288	2.590	2.453	2.236	2.590	2.294
Maximum	2.54	3.80	2.56	2.89	4.85	6.13 [b]	2.89	4.85	6.13 [b]

Q1 = the 25th percentile, Q3 = the 75th percentile
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 presented here.
a: most likely sample handling error, same FⅧ level for pre-and post-injection without FⅧ inhibitor.
b: This high value is probably due to a laboratory error.
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: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/25

2.7.3.6.2.3　部分集団解析

参照項目：2.7.6.6.2.2.5、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

主要評価項目である推定年間出血率について、以下の部分集団解析を定期補充療法群で実施した（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/25）。

- 標的関節の有無
- 年齢（6～12 歳未満群、6 歳未満群）
- 人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、アメリカ系インド人又はアラスカ先住民）[1)]
- 地域（北米、ヨーロッパ、イスラエル、南米）
- FⅧ前治療のタイプ（出血時補充療法、定期補充療法）

定期補充療法における推定年間出血率の部分集団解析の結果を、表 2.7.3.6-32 に示す。要約すると、部分集団の被験者数が少ないため、明らかな傾向は見られなかった。

1）試験解析計画書では、白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他（5.3.5.2.5 PH-38440/Section 16.1.9.1）。

表 2.7.3.6-32　試験 15912 主試験の定期補充療法群の推定年間出血率（中央値）の部分集団解析（投与完了例）

	2x/week (N = 15)	Every 5 days (N = 22)	Every 7 days (N = 7)	Variable frequency [a] (N = 9)	Total (N = 53)
Target Joints					
No	1.9 (n = 9)	2.9 (n = 19)	1.6 (n = 7)	7.1 (n = 7)	2.7 (n = 42)
Yes	1.0 (n = 6)	7.2 (n = 3)	N/A	3.3 (n = 2)	3.1 (n = 11)
Age group					
6 to <12 years	1.0 (n = 10)	3.0 (n = 14)	2.2 (n = 1)	10.6 (n = 3)	2.9 (n = 28)
< 6 years	1.9 (n = 5)	3.0 (n = 8)	1.4 (n = 6)	5.7 (n = 6)	2.5 (n = 25)
Race					
White	1.8 (n = 14)	3.0 (n = 20)	2.2 (n = 5)	5.7 (n = 8)	2.9 (n = 47)
[redacted]	2.0 (n = [redacted])	1.2 (n = [redacted])	1.6 (n = [redacted])	N/A	1.6 (n = 3)
[redacted]	N/A	3.9 (n = [redacted])	1.1 (n = [redacted])	N/A	2.5 (n = 2)
[redacted]	N/A	N/A	N/A	13.6 (n = [redacted])	13.6 (n = [redacted])
Region					
North America	N/A	3.1 (n = 9)	1.4 (n = 2)	5.2 (n = 3)	3.0 (n = 14)
Europe	1.9 (n = 15)	1.5 (n = 11)	5.7 (n = 2)	7.1 (n = 5)	2.0 (n = 33)
Israel	N/A	5.3 (n = 2)	1.6 (n = 2)	6.1 (n = 1)	4.6 (n = 5)
South America	N/A	N/A	0.0 (n = 1)	N/A	0.0 (n = 1)
Previous treatment					
On-demand	1.0 (n = 4)	N/A	N/A	13.6 (n = 1)	2.0 (n = 5)
Prophylaxis	1.9 (n = 11)	3.0 (n = 22)	1.6 (n = 7)	5.7 (n = 8)	2.9 (n = 48)

N/A = not applicable.
a: 'Variable frequency' indicates patients who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/25

2.7.3.6.2.4　用法・用量

参照項目：5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.6 PH-38440_add2

組入れられたすべての被験者は、試験期間中定期補充療法及び出血の治療として本剤の投与を受けた。定期補充療法として、すべての被験者は少なくとも週 1 回本剤の投与を受けた。個々の被験者の投与開始頻度及び用量は治験責任（分担）医師が（被験者本人又は親からの意見を適宜参考にして）決定した。被験者は以下に示す投与頻度及び投与量のいずれかで投与を開始した。

- 週 2 回の定期補充療法：25IU/kg（3 日又は 4 日おき投与）
- 5 日ごとの定期補充療法：45IU/kg
- 7 日ごとの定期補充療法：60IU/kg

開始時の投与頻度は、治験責任（分担）医師の判断により、被験者の治療に適していると考えられる最も投与頻度の少ないものを選択することとした。投与頻度及び投与量が決定した後も、治験実施計画書で推奨される用量調節基準に従い、被験者の臨床的必要性に応じて治験責任（分担）医師の判断で、随時投与頻度及び投与量を調節することが可能であった。

すべての出血事象に対して本剤を投与した。出血治療に用いる本剤の用量は、出血の重症度、出血部位、被験者自身のこれまでの治療経験及び治験責任（分担）医師の指示により決定した。出血治療又は定期補充療法としての投与の情報は、親又は介護者に提供される EPD を用いて収集した。来院時の投与については電子症例報告書（eCRF）に記録した。

許容できない程に出血回数が増えた場合は、被験者の出血パターンに基づき、試験期間中いつでも以下のルールに従い投与の用法・用量（投与頻度）を適用することができた。

(1)　　破綻出血による用量調節

週 2 回投与群

被験者／親及び治験責任（分担）医師による評価において、25IU/kg の開始用量では止血効果が不十分な場合には、増量することが可能であった。推奨される用量範囲は 25～40IU/kg であった。小児、特に 6 歳未満ではクリアランスが増加するため、臨床的に必要な場合、60IU/kg まで増量[2)]できた。

5 日ごと投与群

被験者／親及び治験責任（分担）医師による評価において、45IU/kg の開始用量では止血効果が不十分な場合には、60IU/kg まで増量することができた。5 日ごと投与群の被験者は週 2 回投与への変更も可能で、週 2 回投与の規定用量範囲の投与を受けることができた。

7 日ごと投与群

被験者／親及び治験責任（分担）医師による評価において、60IU/kg の用量では止血効果が不十分な場合でも、増量はできなかった。被験者は 5 日ごと投与又は週 2 回投与への変更は可能で、当該投与頻度の規定用量範囲で投与を受けることができた。

許容できる出血回数の判断は治験責任（分担）医師に委ねた。

(2)　　投与頻度の変更

5 日ごと又は 7 日ごと投与を受けている被験者で、試験のパートを問わず 3 ヵ月以内に破綻的な（自然発生で外傷を認めない）関節内又は筋肉内出血が 2 回以上起こった場合、以下の通り用量増加（5 日ごと投与群）又は投与頻度を増加した（表 2.7.3.6-33）。

表 2.7.3.6-33　投与頻度及び投与量の変更

変更前の投与頻度及び投与量	変更後の投与頻度及び投与量
7 日ごと投与（60IU/kg）	5 日ごと投与（45～60IU/kg）又は週 2 回投与（25～60IU/kg）のいずれかに変更
5 日ごと投与（60IU/kg）	週 2 回投与（25～60IU/kg）に変更
5 日ごと投与（45～60IU/kg 未満）	5 日ごと投与の用量を 60IU/kg まで増量するか、週 2 回投与（25～60IU/kg）に変更

2) 治験実施計画書の改訂 2 において 60IU/kg への増量に変更された。

用量を変更した被験者の概要

投与頻度別に表 2.7.3.6-34 に示す。この表は ITT に基づいていることに注意が必要である。合計 18 例が用量を変更した。週 2 回投与群では 7 例が試験期間中に用量を変更し、その内訳は増量が 6 例、減量が 1 例であった。5 日ごと投与群では 11 例が試験期間中に増量したが、そのうちの 2 例は増量を 2 回行っていた（表 2.7.3.6-36）。

用量変更が可能な定期補充療法群（週 2 回投与群又は 5 日ごと投与群、表 2.7.3.6-35 参照）において、用量変更後に推定年間出血率の低下が認められた。週 2 回投与群の 7 例については、用量を中央値で 25IU/kg から 40IU/kg に増量したことで推定年間出血率の中央値が 3.5 回／年から 2.7 回／年に低下した。5 日ごと投与群の 11 例については、用量を中央値で 45IU/kg から 50IU/kg に増量したことで推定年間出血率の中央値が 11.1 回／年から 1.7 回／年に低下した。この推定年間出血率の改善は両年齢群で認められた（5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/22、1/23）。

表 2.7.3.6-34　試験 15912 主試験における定期補充療法群別の用量変更（頻度の変更を除く）（ITT）

	Twice a week N = 18 (100%)	Every 5 days N = 26 (100%)	Every 7 days N = 7 (100%)	Total N = 51 (100%)
Dose unchanged	11 (61.1%)	15 (57.7%)	7 (100.0%)	33 (64.7%)
Dose changed	7 (38.9%)	11 (42.3%)	0 (0.0%)	18 (35.3%)
Dose increased	6 (33.3%)	11 (42.3%)	0 (0.0%)	17 (33.3%)
Dose decreased	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)

A patient can have more than one dosage change, so 'Dosage changed' is not necessarily the sum of 'Dosage increased' and 'Dosage decreased'
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/21

表 2.7.3.6-35　試験 15912 主試験の週 2 回投与群及び 5 日ごと投与群の用量変更（ITT）

	Twice a week		Every 5 days	
	Patients with dose change N = 7	Patients without dose change N = 11	Patients with dose change N = 11	Patients without dose change N = 15
Starting dose (IU/kg)				
Median	25.0	25.0	45.0	45.0
[Q1; Q3]	[25.0; 35.0]	[25.0; 35.0]	[45.0; 45.0]	[45.0; 45.0]
Dose after dose change (IU/kg)		N/A		N/A
Median	40.0		50.0	
[Q1; Q3]	[35.0; 40.0]		[50.0; 60.0]	
ABR before dose change				
Median	3.5	0.0	11.1	2.9
[Q1; Q3]	[0.0; 26.1]	[0.0; 1.7]	[4.4; 19.2]	[0.0; 9.2]
ABR after dose change				
Median	2.7	N/A	1.7	N/A
[Q1; Q3]	[0.0; 10.0]		[0.0; 4.2]	

N/A = not applicable, [Q1; Q3] = interquartile range
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/22, 1/23

表 2.7.3.6-36　試験 15912 主試験において用量を変更した被験者の一覧（ITT）

	Original dosage (IU/kg)	Dosage after change (IU/kg)
2x/week		
[redacted]	35	60
	25	35
	30	25
	25	40
	25	40
	35	40
	25	35
Every 5 days		
[redacted]	45	50
	45	55
	45	60
	45	60
	45	50
	45	50
	50	55
	45	55
	45	50
	45	60
	45	50
	50	60
	45	50

Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/20, 1/21

投与頻度を変更した被験者の概要

投与完了例の 53 例について、定期補充療法の投与頻度を変更した被験者の概要を表 2.7.3.6-37 に示す。週 2 回投与群の 15 例のうち、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 23 例のうち、1 例が 7 日ごと投与群に変更した。7 日ごと投与群の 15 例のうち、6 例が 5 日ごと投与に変更し、2 例が週 2 回投与に変更した。

表 2.7.3.6-37　試験 15912 主試験の開始時点及び終了時点の群別の被験者数（投与完了例）

		Regimen at start of main study period			Number of patients at end of main study
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Regimen at end of main study period	2x/week	**15**	0	2	17
	Every 5 days	0	**22**	6	28
	Every 7 days	0	1	**7**	8
Number of patients at start of main study		15	23	15	53

Note: Values in cells with bold borders indicate patients who did not change regimen.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add2/Table 1/9

2.7.4　臨床的安全性の目次

略語一覧 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.4.1.1.2　安全性評価計画 7
2.7.4.1.1.2.1　併合解析 7
2.7.4.1.1.2.2　安全性の評価項目 8
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.2.1　被験者の内訳 9
2.7.4.1.2.2　曝露状況 12
2.7.4.1.3　人口統計学的特性及びベースライン特性 14
2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性 14
2.7.4.1.3.2　ベースラインにおける疾患特性 16
2.7.4.1.3.3　病歴及び手術歴 20
2.7.4.1.3.4　前治療歴 24
2.7.4.1.3.5　12 歳未満群のワクチン接種状況 27
2.7.4.1.3.6　併用薬 27
2.7.4.2　有害事象 31
2.7.4.2.1　有害事象の要約 31
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 33
2.7.4.2.1.2　死亡 44
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 50
2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象 50
2.7.4.2.1.4.2　注目すべき有害事象 53
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 64
2.7.4.2.1.5.1　重篤な破綻出血 64
2.7.4.2.1.5.2　中心静脈アクセスデバイス関連イベント 66
2.7.4.2.1.5.3　心血管イベント 66
2.7.4.2.1.6　進行中の試験 67
2.7.4.2.1.6.1　試験 13024 67
2.7.4.2.1.6.2　試験 15912 67
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 68

2.7.4.3　臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1　生化学的検査、血液学的検査、及びその他の臨床検査 70
2.7.4.3.2　免疫原性 74
2.7.4.3.2.1　FⅧインヒビター 74
2.7.4.3.2.2　抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体 74
2.7.4.3.2.2.1　抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体（12 歳以上群） 77
2.7.4.3.2.2.2　抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体（12 歳未満群） 80
2.7.4.3.2.3　抗 BHK/HCP 抗体 86
2.7.4.3.2.3.1　抗 BHK/HCP 抗体（12 歳以上群） 87
2.7.4.3.2.3.2　抗 BHK/HCP 抗体（12 歳未満群） 88
2.7.4.3.2.4　補体検査 89
2.7.4.3.3　PEG の定量 90
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 90
2.7.4.4.1　バイタルサイン 90
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 91
2.7.4.5.1　内因性要因 91
2.7.4.5.1.1　体重 91
2.7.4.5.1.2　年齢 91
2.7.4.5.1.3　地域及び人種 94
2.7.4.5.1.3.1　地域及び人種による部分集団解析 94
2.7.4.5.1.3.2　日本人と全体集団の比較 97
2.7.4.5.1.4　本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無 97
2.7.4.5.1.5　肝機能障害 99
2.7.4.5.1.6　腎機能障害 100
2.7.4.5.1.7　病因遺伝子と FⅧインヒビターの発生 100
2.7.4.5.2　外因性要因 101
2.7.4.5.3　薬物相互作用 101
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 101
2.7.4.5.5　過量投与 102
2.7.4.5.6　薬物乱用 102
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 102
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 102
2.7.4.6　市販後データ 103
参考文献一覧 104

略語一覧

略語	英語名称	日本語名称
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
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	解剖治療化学分類法
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
BU	Bethesda unit (identical to NBU based on Nijmegen modified Bethesda assay)	ベセスダ単位
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクツサービス
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ED(s)	Exposure day(s)	曝露日
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FⅧ	Human coagulation factor eight	ヒト血液凝固第Ⅷ因子
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IU	International Units	国際単位
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PT	Preferred term	基本語
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
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
TEAE(s)	Treatment-emergent adverse event(s)	治験薬投与下で発現した有害事象
WHO-DD	World Health Organization Drug Dictionary	WHO ドラッグ ディクショナリ

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

参照項目：5.3.3.2.1 PH-36909、5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.5 PH-38440、5.3.5.2.7 PH-39020

BAY 94-9027（以下、本剤）の臨床的安全性は、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（試験 13024）、国外第Ⅲ相試験（試験 15912）、国外第Ⅰ相試験（試験 13401）及び以下の併合解析に基づいて評価した（併合解析の詳細は 2.7.4.1.1.2.1 を参照のこと）。

- 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（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

安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

試験 13024 は、12 歳以上の治療歴のある重症血友病 A 患者を対象として、本剤による出血時補充療法及び定期補充療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討する、多施設共同、一部無作為化、非盲検、非対照、第Ⅱ／Ⅲ相試験であった。試験 13024 は、出血時補充療法（最大 60IU/kg）及び定期補充療法〔週 2 回投与（投与量 30～40IU/kg）、5 日ごと投与（45～60IU/kg）又は 7 日ごと投与（60IU/kg）〕を検討したパート A と、大手術時の止血管理を検討したパート B から構成される。パート A では、投与期間 36 週の主試験を終了した被験者は、継続投与期間への参加が可能であった（パート A 継続投与期間）。また、パート B では、初回のデータカットオフ日（2014 年 6 月 13 日）以降も継続して組入れを行った（パート B 継続組入期間）。なお、安全性の評価に含めた臨床試験では、試験 13024 のみ日本人被験者を組入れた。

試験 15912 は、12 歳未満の重症血友病 A 患者を対象として、本剤による出血時補充療法及び定期補充療法の有効性、安全性及び薬物動態を検討する、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験であった。試験 15912 は、本剤の定期補充療法〔週 2 回投与（25～60IU/kg）、5 日ごと投与（45～60IU/kg）、7 日ごと投与（60IU/kg）〕を検討した主試験と、6 歳未満の被験者を対象として定期補充療法〔週 2 回投与（25～60IU/kg）〕の安全性を追加で検討したパート 2 から構成される。なお、主試験又はパート 2 を終了した被験者は、継続投与期間への参加が可能であった。

試験 13401 は、18 歳以上の重症血友病 A 患者を対象として、本剤の単回投与及び反復投与時の薬物動態及び安全性を検討する、非盲検、第Ⅰ相試験であった。試験 13401 では、コージネイト FS を単回投与〔低用量群（25IU/kg）、高用量群（50IU/kg）〕した後、本剤を単回及び反復投与〔低用量群（25IU/kg を週 2 回 8 週間）、高用量群（60IU/kg を週 1 回 8 週間）〕し、本剤の薬物動態及び安全性を検討した。

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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

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	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	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
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 13024／5.3.5.2.4／2.7.6.5	評価資料		治療歴のある主試験パートAを終了し、本剤の継続を希望する患者	SAF: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）		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（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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験（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（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: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	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：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：59例	追加投与50ED以上（総投与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
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

2.7.4.1.1.2　安全性評価計画

2.7.4.1.1.2.1　併合解析

安全性評価のために次の 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（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

これらの 2 試験間では、対象とする年齢の下限（試験 13401 は 18 歳以上、試験 13024 は 12 歳以上）、投与期間（試験 13401 は 8 週間、試験 13024 は 36 週間）、来院日程、割付け方法、試験中のコージネート FS の使用の有無等の違いがあるものの（2.7.6.1、2.7.6.2）、どちらも 150ED 以上の治療歴のある患者を対象としており、試験対象集団は概ね同様であった。従って、観察される安全性プロファイルは概ね同様であると考えられた。また、試験 13401 の定期補充療法による治療期間は、試験 13024 と比べると短期間ではあるものの、両試験を併合することによってより集積された情報に基づく安全性評価が可能になると判断した。以上より、両試験の併合解析を行った。なお、試験 13024 には日本人を組入れたため、本併合解析には日本人集団の成績が含まれている。本項（臨床的安全性）では、以降、12 歳以上の被験者集団を 12 歳以上群と記載する。

- 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

試験 15912 では試験 13024 及び試験 13401 と比べ、対象とした被験者の年齢が低く、また、下限とした既治療回数（50ED 以上）が少ない。そのため、試験 15912 と他の 2 試験では、本剤の安全性プロファイルが異なる可能性があると考えられた。従って、試験 15912 の結果は、他の 2 試験とは別に検討した。試験 15912 のパート 2 は、試験 15912 の主試験で得られた知見を基に、本剤に対する免疫応答や、過敏症反応及び有効性の欠如といった注目すべき有害事象を詳細に検討するために実施した。パート 2 の試験期間は主試験と比べると短いものの、これらの注目すべき有害事象が治療後早期に発現すると考えられることから、主試験とパート 2 の併合解析により安全性を評価することは適切であると判断した。なお、本併合解析には日本人被験者は含まれていない。本項（臨床的安全性）では、以降、12 歳未満の全体集団を 12 歳未満群、0 歳以上 6 歳未満の被験者集団を 6 歳未満群、6 歳以上 12 歳未満の被験者集団を 6～12 歳未満群と、それぞれ記載する。

これらの併合解析では、被験者ごとの投与頻度や用量の違いは考慮せずに結果を集計した。投与頻度ごとに集計した結果は個々の試験の 2.7.6 を参照のこと。

また、試験 13024 において大手術時の止血管理を検討したパート B の結果(2.7.6.2、2.7.6.4)は、本併合解析には含めなかった。なお、出血時補充療法及び定期補充療法を対象としたパート A に参加している被験者が、大手術に伴いパート B に移行した場合、パート B の試験参加期間及びその間に発現した事象はパート B に属するものとして集計した。

解析対象集団

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 に含めた。

2.7.4.1.1.2.2　安全性の評価項目

試験 13024、試験 15912 及び試験 13401 では、安全性の評価項目として、有害事象、臨床検査値〔血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）インヒビター、抗薬物抗体検査を含む〕及びバイタルサイン等を評価した。

2.7.4.1.1.2.2.1　有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に基づいて要約し、併合解析には MedDRA Ver. 19.0 を用いた。また、重篤度（重篤、非重篤）、重症度（軽度、中等度、高度）、本剤との因果関係（有、無）、試験手順との因果関係（有、無）別の要約も行った。

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。

試験 13024 及び試験 15912 では、出血事象は有効性評価項目として収集し、重篤と判定された事象のみ有害事象として収集した。止血治療が行われなかった出血は、電子患者日誌に記録されなかったため、遡及的に有害事象として入力するか、若しくは試験手順からの逸脱として記録した。

注目すべき有害事象として、次の項目を検討した。

- FⅧインヒビター
- 有効性の欠如
- 過敏症反応

有効性の欠如及び過敏症反応は、試験 13024 及び試験 13401 では注目すべき有害事象として定義していなかった。試験 15912 において、有効性の欠如による試験中止例が認められた後、治験実施計画書改訂 2（2014 年 8 月 12 日）でこれらの有害事象を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規定した。

有効性の欠如は、予期せぬ出血、本剤への反応がない若しくは不十分な出血、又は、PT「薬効欠如」に基づいて臨床的に判断し、生体内回収率又は FⅧ活性によって確認した。また、臨床症状が観察されない場合でも、本剤投与後の FⅧ活性が 1IU/dL 未満であれば有効性の欠如と判断した。更に、出血事象が有効性の欠如により発現した可能性を考慮し、試験 13401 及び試験 13024 で見られた重篤な破綻出血を被験者ごとに検討した（2.7.4.2.1.5.1）。

過敏症反応の評価にあたって、2.7.4.2.1.4.2.3.1 において重篤又は投与中止に至った過敏症反応を検討した。更に、過敏症反応によって起きた可能性がある有害事象を網羅的に評価するために、2.7.4.2.1.4.2.3.2 において、standardized MedDRA query（SMQ）による検討を行った。

その他に、本剤の特性及び投与経路を考慮し、以下の事象をより詳細に検討した。

- 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

2.7.4.1.1.2.2.2 臨床検査値

臨床検査では、以下の項目を評価した。

- 全血球算定、血液生化学的検査、血清学的検査を含む、臨床検査
- FⅧインヒビター、抗薬物抗体、抗ベビーハムスター腎細胞（BHK）／宿主細胞由来タンパク質（HCP）抗体、補体検査（試験 15912 のパート 2 のみで実施）を含む免疫原性検査
- 血漿中の PEG

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 B ドメイン欠失（BDD）遺伝子組換えヒト FⅧ（rFⅧ）部分や、PEG 基を認識し結合する。その評価にあたって以下の抗体を検査した。また、抗薬物抗体検査で以下いずれかの抗体の陽性が認められた場合、FⅧインヒビター発生の可能性を検討するため、FⅧインヒビター検査を実施した。

- 抗 BAY 94-9027 抗体：BAY 94-9027 分子のどの部位に結合するかを問わない、BAY 94-9027 に対する抗体とした。ELISA 法により測定し、IgG に対し最も親和性が高く、IgM、IgE 及び IgA とも親和性を持つプローブによって検出した。
- 抗 PEG 抗体：PEG に対する抗体とした。PEG に対する特異性を確認するため、検体に Cys-linker-PEG（本剤に結合している PEG 基）を過剰量となるように加え、再度 ELISA 法により測定した。IgG に対し最も親和性が高く、IgM、IgE 及び IgA とも親和性を持つプローブによって検出した。
- 抗 PEG IgM 抗体：Cys-linker-PEG に対する IgM 抗体とした。ELISA 法により測定し、IgM に対して最も親和性が高いプローブによって検出した。
- 抗 BAY 94-9027 中和抗体：BAY 94-9027 分子や PEG に結合し、BAY 94-9027 の活性を中和する抗体とした。FⅧではなく BAY 94-9027 及び重症血友病 A 患者の血漿を用いたベセスダ法の Nijmegen 変法により、力価を測定した。0.6BU/mL 以上の力価が認められた場合、陽性と判定した。

抗薬物抗体検査の詳細は、2.7.4.3.2.2 を参照のこと。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

試験 13401 並びに試験 13024 の主試験及び継続投与期間の被験者の内訳を表 2.7.4.1-2 に、試験 15912 の被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示す。

12 歳以上群

合計で 164 例（試験 13401 が 15 例、試験 13024 が 149 例、以下同順）が組入れられ、16 例（1 例、15 例）がスクリーニングで不適格となり、148 例（14 例、134 例）が本剤の投与を受けた。試験 13401 では、14 例すべてが試験を完了した。試験 13024 では 126 例が試験を完了し、14 例（主試験 8 例、継続投与期間 6 例）が試験を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回が 7 例、有害事象が 4 例、追跡不能が 1 例、その他が 2 例であった（2.7.6.1.2.1 及び 2.7.6.2.2.1.1）。

12 歳以上群では、試験 13401 の 14 例、及び試験 13024 の 134 例で、合計 148 例を SAF とした。

試験 13024 では、日本人 11 例が主試験に組入れられ、すべてが継続投与期間に移行した〔日本のみを対象とした治験実施計画書改訂 3 に従って、日本人は主試験での 36 週間の投与終了後、16 週間の追加投与（合計 52 週）が必須であった。そのため、任意参加の継続投与期間に移行しなかった 5 例も、継続投与期間への参加者として集計に含めた〕。継続投与期間では、5 例が試験を完了し、6 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、52 週終了時点での同意撤回が 5 例、52 週以降での同意撤回が 1 例であった（2.7.6.5.2.1.1）。日本人 11 例はすべて SAF に含まれた。

12 歳未満群

合計で 81 例（試験 15912 主試験が 68 例、パート 2 が 13 例）が組入れられ、8 例（試験 15912 主試験が 7 例、パート 2 が 1 例）がスクリーニングで不適格となり、73 例（試験 15912 主試験が 61 例、パート 2 が 12 例）が本剤の投与を受けた。試験を完了した被験者は合計 61 例で、試験を中止した被験者は合計 12 例であった。中止理由の内訳は、有害事象が 11 例（6 歳未満群 10 例、6～12 歳未満群 1 例）で、親による同意撤回が 1 例であった。親による同意撤回の 1 例では、有害事象は報告されなかったものの有効性の欠如が疑われた（2.7.6.6.2.1.1 及び 2.7.6.7.2.1.1）。

12 歳未満群では、試験 15912 の主試験及びパート 2 から合計 73 例（6 歳未満群 44 例、6～12 歳未満群 29 例）を SAF とした。

表 2.7.4.1-2　被験者の内訳（試験 13401、試験 13024 の主試験及び継続投与期間）

	Study 13401 N = 14 (100%)	Study 13024 main study, Part A N = 134 (100%)	Study 13024 interim extension, Part A N = 134 (100%)
Number of patients	14 (100.0%)	134 (100.0%)	121 (90.3%)[a]
Completed	14 (100.0%)	126 (94.0%)	37 (27.6%)
Not completed[b]	0 (0.0%)	8 (6.0%)	6 (4.5%)
Primary reason			
Adverse event	0 (0.0%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Other	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Withdrawal by patient	0 (0.0%)	5 (3.7%)	2 (1.5%)
Ongoing	N/A	N/A	78 (58.2%)

a: 121 patients were enrolled in extension.
b: Not completed means discontinuation.
N/A = not applicable
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/2, 1.1/3

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳（試験 15912 の主試験及びパート 2）

	0 to < 6 years old	6 to < 12 years old	Total
Number of patients enrolled	51	29 (+1 ≥ 12 years old)	81
Number of patients assigned to treatment	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Completed	33 (75.0%)	28 (96.6%)	61 (83.6%)
Not completed[a]	11 (25.0%)	1 (3.4%)	12 (16.4%)
Primary reason			
Adverse event	10 (22.7%)	1 (3.4%)	11 (15.1%)
Withdrawal by parent/guardian	1 (2.3%)[b]	0 (0.0%)	1 (1.4%)[b]

Note: Number of patients enrolled is the number of patients who signed informed consent. Number of patients assigned to treatment is the number of patients who passed screening successfully. Main study part and Part 2 (expansion) of Study 15912 are included, extension parts are excluded.
a: Not completed means discontinuation.
b: Parents withdrew consent due to perceived LoE; this event was not reported as AE.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/1, 1.1/2

2.7.4.1.2.2　曝露状況

12 歳以上群及び 12 歳未満群の試験参加期間及び曝露日数を表 2.7.4.1-4 に示す（試験参加期間は投与開始から各試験期間の最終日までの日数と定義した。曝露日数は本剤の投与を行った日数を示す）。

12 歳以上群

試験 13401、試験 13024 の主試験及び継続投与期間を併合した曝露日数は、合計 18,432 日であった。試験参加期間の中央値は 713 日（範囲：0～952 日）で、曝露日数の中央値は 131 日（1～309 日）であった。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。

日本人集団の曝露日数は、合計 1,250 日であった。試験参加期間の中央値は 419 日（範囲：357～735 日）で、曝露日数の中央値は 95 日（63～216 日）であった。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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.2/1）。

12 歳未満群

試験 15912 の主試験及びパート 2 を併合した曝露日数は、合計 3,219 日であった。試験参加期間の中央値は 237 日（範囲：15～448 日）で、曝露日数の中央値は 53 日（1～68 日）であった。曝露日数が 50 日以上の被験者は、53 例であった。

表 2.7.4.1-4 治験薬の曝露状況（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
	≥ 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%)
Number of days in study				
Mean	596.5	185.71	236.90	206.05
SD	269.1	114.77	39.61	95.46
Min	0 [a]	15.1	182.0	15.1
Q1	434.0	76.99	193.03	181.86
Median	713.4	192.56	245.06	237.02
Q3	751.9	271.13	261.92	265.95
Max	952.0	448.2	334.0	448.2
Exposure days (EDs)				
Mean	124.5	38.1	53.2	44.1
SD	68.5	23.2	10.5	20.5
Min	1	3	1	1
Q1	75.5	15.5	53.0	26.0
Median	131.0	51.0	54.0	53.0
Q3	172.5	56.5	57.0	57.0
Max	309	68	63	68
Sum	18432.0	1676.0	1543.0	3219.0
Grouped number of exposure days				
< 50 EDs	26 (17.6%)	19 (43.2%)	1 (3.4%)	20 (27.4%)
50 to < 100 EDs	19 (12.8%)	25 (56.8%)	28 (96.6%)	53 (72.6%)
≥ 100 EDs	103 (69.6%)			

a: Subject '[redacted]' withdrew from study directly after first injection with a time in study of 25 minutes = 0.017 days, displayed as 0 days in this table.
Exposure days = days with any administration of BAY 94-9027 study drug. Number of days in study = Time in days from start of treatment.
Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered for the calculation of number of exposure days. Time in study (days) = days in BAY 94-9027 treatment period, excluding the initial single dose Kogenate FS PK period.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.1/1, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 2.1/1

12 歳以上群及び 12 歳未満群の本剤の投与状況を表 2.7.4.1-5 に示す。

12 歳以上群

本剤の投与回数は、出血時補充療法及び定期補充療法を合計して 18,555 回であった。被験者あたりの投与回数及び投与量の中央値は、それぞれ 132 回（範囲：1～309 回）及び 42.4IU/kg/回（9～63IU/kg/回）であった。1 年当たりの投与量の中央値は、3,262.7IU/kg/年（397～5,122IU/kg/年）であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.1/2）。

日本人集団における本剤の投与回数は、出血時補充療法及び定期補充療法を合計して 1,263 回であった。被験者あたりの投与回数及び投与量の中央値は、それぞれ 95 回（範囲：63～216 回）及び 39.9IU/kg/回（32～53IU/kg/回）であった。1 年当たりの投与量の中央値は、

3,555.6IU/kg/年（3,051～4,153IU/kg/年）であった（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.2/2）。

12歳未満群

被験者あたりの投与回数及び投与量の中央値は、それぞれ53回（範囲：1～69回）及び45.87IU/kg/回（22.2～65.2IU/kg/回）であった。

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与状況（併合解析、12歳以上群及び12歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2		
	≥ 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%)
Total number of infusions				
Mean	125.4	38.2	53.3	44.2
SD	69.2	23.3	10.5	20.6
Min	1	3	1	1
Q1	75.5	15.5	53.0	26.0
Median	131.5	51.0	54.0	53.0
Q3	176.5	56.5	57.0	57.0
Max	309	69	63	69
Sum	18555.0	not done	not done	not done
Dose per infusion [IU/kg/infusion]				
Mean	42.1	47.37	42.23	45.33
SD	9.8	10.13	11.80	11.04
Min	9	25.8	22.2	22.2
Q1	35.6	39.45	34.75	38.14
Median	42.4	48.45	43.35	45.87
Q3	49.1	55.42	50.53	53.79
Max	63	64.3	65.2	65.2

All injections are included, including those for prophylaxis, bleeds, and injections with missing reasons. Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.1/2, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 2.1/2

2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

12歳以上群及び12歳未満群、並びに日本人集団の人口統計学的特性を、それぞれ表2.7.4.1-6及び表 2.7.4.1-7に示す。

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）であり、18歳未満は13例（8.8%）であった。148例中、半数以上（100例、67.6%）は白人で、アジア人は33例（22.3%）、黒人は6例（4.1%）であった。地域別では、ヨーロッパが69例（46.6%）、北米又は南米が47例（31.8%）、アジアが32例（21.6%）であった。体重及びBMIの中央値は、それぞれ74.50kg及び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）であった。体重及び BMI の中央値は、それぞれ 64.00kg 及び 22.0kg/m^2 であった。

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、6 歳以上 12 歳未満は 29 例であった。73 例中 65 例（89.0%）が白人であった。ベースラインの体重及び BMI の中央値はそれぞれ 20.00ｋｇ 及び 15.8kg/m^2 であり、小児患者で想定される値であった。

表 2.7.4.1-6　人口統計学的特性（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Demographic characteristics	≥ 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%)
Race [n (%)]				
White	100 (67.6%)	37 (84.1%)	28 (96.6%)	65 (89.0%)
Black or African American	6 (4.1%)	3 (6.8%)	0 (0%)	3 (4.1%)
Asian	33 (22.3%)	2 (4.5%)	[redacted]	3 (4.1%)
[redacted]	0 (0%)	[redacted]	0 (0%)	[redacted]
[redacted]	0 (0%)	[redacted]	0 (0%)	[redacted]
Not reported	9 (6.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Region group [n (%)]				
Asia	32 (21.6%)	not done		
Europe/Israel	69 (46.6%)			
North America/South America	47 (31.8%)			
Age [years]				
Mean ± SD	35.9 ± 13.5	3.50 ± 1.09	8.55 ± 1.53	5.51 ± 2.79
Median	**34.5**	**3.50**	**9.00**	**5.00**
[Min; Max]	[12; 62]	[2; 5]	[6; 11]	[2; 11]
Age group 1 [n (%)]				
12 to < 18 years old	13 (8.8%)	N/A	N/A	N/A
≥ 18 years old	135 (91.2%)			
Age group 2 [n (%)]				
12 to < 16 years old	10 (6.8%)	N/A	N/A	N/A
≥ 16 years old	138 (93.2%)			
Baseline weight [kg]				
Mean ± SD	76.24 ± 16.88	16.60 ± 3.36	31.80 ± 7.03	22.64 ± 9.06
Median	**74.50**	**15.90**	**30.00**	**20.00**
[Min; Max]	[37.0; 125.6]	[12.0; 24.2]	[23.0; 51.3]	[12.0; 51.3]
Baseline height [cm]				
Mean ± SD	174.67 ± 8.05	102.96 ± 9.50	135.21 ± 10.15	116.32 ± 18.71
Median	**175.00**	**102.00**	**135.00**	**113.50**
[Min; Max]	[155.0; 192.0]	[87.0; 120.0]	[110.0; 152.0]	[87.0; 152.0]
Baseline BMI [kg/m^2]				
Mean ± SD	24.87 ± 4.73	15.43 ± 1.22	17.06 ± 2.29	16.10 ± 1.91
Median	**24.23**	**15.40**	**16.40**	**15.80**
[Min; Max]	[14.5; 42.0]	[13.1; 18.1]	[13.3; 22.3]	[13.1; 22.3]

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/4, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.1/3

表 2.7.4.1-7 人口統計学的特性（併合解析、日本人集団、SAF）

Demographic characteristics	Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Age [years]	
Mean ± SD	43.0 ± 11.5
Median	**42.0**
[Min; Max]	[24; 58]
Age group [n (%)]	
≥ 18 years old	11(100.0%)
Baseline weight [kg]	
Mean ± SD	63.72 ± 7.76
Median	**64.00**
[Min; Max]	[54.0; 81.0]
Baseline height [cm]	
Mean ± SD	168.79 ± 4.14
Median	**169.60**
[Min; Max]	[160.1; 177.0]
Baseline BMI [kg/m^2]	
Mean ± SD	22.32 ± 2.09
Median	**21.99**
[Min; Max]	[18.8; 25.9]

Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.1/4

2.7.4.1.3.2 ベースラインにおける疾患特性

12 歳以上群及び 12 歳未満群、並びに日本人集団のベースラインの疾患特性を、それぞれ表 2.7.4.1-8 及び表 2.7.4.1-9 に示す。

12 歳以上群

FⅧインヒビター発生の病歴が 1 例に認められた。この既往は治験責任（分担）医師による判定であり、臨床検査値による確認は行われていなかった（2.7.6.2.2.1.3.2.2）。148 例中 15 例（うち 14 例は試験 13401 の被験者）では、FⅧインヒビター検査が未実施、又は検査結果不明であった。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。

ベースライン時に、148 例中 98 例（66.2%）に標的関節が認められた。標的関節数の中央値は 1 個（範囲：0～8 個）であった。組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は 8.5 回（0～98 回）で、関節内出血数の中央値は 5 回（0～98 回）であった。出血（全出血及び関節内出血）が認められた被験者の割合は、前治療として出血時補充療法を受けていた被験者の方が、定期補充療法を受けていた被験者よりも高かった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/6）。

日本人集団ではFⅧインヒビター発生の病歴は認められなかった。重症血友病Aの家族歴は11例中3例（27.3%）に認められ、FⅧインヒビター発生の家族歴は認められなかった。ベースライン時に、11例中9例（81.8%）に標的関節が認められた。標的関節数の中央値は2個（範囲：0～8個）であった。組入れ前12ヵ月間では、出血回数の中央値は11回（0～69回）で、関節内出血数の中央値は7回（0～62回）であった。日本人集団では、全体集団に比べ、標的関節数及び組入れ前12ヵ月間の出血回数が多かった。

12歳未満群

FⅧインヒビター発生の病歴が1例に認められた。この既往は治験責任（分担）医師による判定であり、臨床検査値による確認は行われていなかった（2.7.6.6.2.1.3.2）。73例中、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。

ベースライン時に、73例中11例（15.1%、6歳未満群は1例のみ）に標的関節が認められた。標的関節数の中央値は0個（範囲：0～4個）であった。組入れ前12ヵ月間では、出血回数の中央値は3.0回（0～100回）で、関節内出血数の中央値は1.0回（0～24回）であった。組入れ前12ヵ月間の出血回数（全出血及び関節内出血）の中央値は、6歳未満群の方が、6～12歳未満群よりも少なかった。

表 2.7.4.1-8 ベースラインの疾患特性（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
	≥ 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%)
Patient history of FVIII inhibitor [n (%)]				
No	132 (89.2%)	43 (97.7%)	29 (100.0%)	72 (98.6%)
Yes	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Unknown	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	14 (9.5%)[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Family history of hemophilia [n (%)]				
No	65 (43.9%)	26 (59.1%)	14 (48.3%)	40 (54.8%)
Yes	64 (43.2%)	17 (38.6%)	15 (51.7%)	32 (43.8%)
Unknown	5 (3.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Missing	14 (9.5%)[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Family history of FVIII inhibitor [n (%)]				
No	116 (78.4%)	39 (88.6%)	23 (79.3%)	62 (84.9%)
Yes	4 (2.7%)	0 (0.0%)	5 (17.2%)	5 (6.8%)
Unknown	14 (9.5%)	5 (11.4%)	1 (3.4%)	6 (8.2%)
Missing	14 (9.5%)[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Target joint present [n (%)]				
No	36 (24.3%)	43 (97.7%)	19 (65.5%)	62 (84.9%)
Yes	98 (66.2%)	1 (2.3%)	10 (34.5%)	11 (15.1%)
Missing	14 (9.5%)[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of target joints [n (%)]				
0	36 (24.3%)	43 (97.7%)	19 (65.5%)	62 (84.9%)
1	37 (25.0%)	1 (2.3%)	7 (24.1%)	8 (11.0%)
2	27 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3	17 (11.5%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
4	10 (6.8%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.7%)
5	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
6	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
7	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
8	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	14 (9.5%)[a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of target joints				
N (Nmiss)	134 (14)	44 (0)	29 (0)	73 (0)
Mean ± SD	1.7 ± 1.6	0.0 ± 0.2	0.6 ± 1.1	0.3 ± 0.8
Median	1.0	0.0	0.0	0.0
[Min; Max]	[0; 8]	[0; 1]	[0; 4]	[0; 4]
No. of bleeds in the last 12 months				
N (Nmiss)	132 (16)	42 (2)	28 (1)	70 (3)
Mean ± SD	15.3 ± 18.6	5.1 ± 9.1	10.3 ± 18.9	7.2 ± 14.0
Median	8.5	1.0	4.0	3.0
[Min; Max]	[0; 98]	[0; 50]	[0; 100]	[0; 100]
No. of joint bleeds in the last 12 months				
N (Nmiss)	131 (17)	44 (0)	28 (1)	72 (1)
Mean ± SD	11.5 ± 16.5	1.5 ± 2.9	4.6 ± 6.5	2.7 ± 4.8
Median	5.0	0.0	2.0	1.0
[Min; Max]	[0; 98]	[0; 12]	[0; 24]	[0; 24]

Nmiss = Number of patients with missing information
a: All missing values are from the Study 13401, as this information was not collected.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/5, 1.1/6, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.1/4, 1.1/5

表 2.7.4.1-9 ベースラインの疾患特性（併合解析、日本人集団、SAF）

	Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Patient history of FⅧ inhibitor [n (%)]	
No	11 (100.0%)
Yes	0
Unknown	0
Missing	0
Family history of hemophilia [n (%)]	
No	8 (72.7%)
Yes	3 (27.3%)
Unknown	0
Missing	0
Family history of FⅧ inhibitor [n (%)]	
No	10 (90.9%)
Yes	0
Unknown	1 (9.1%)
Missing	0
Target joint present [n (%)]	
No	2 (18.2%)
Yes	9 (81.8%)
Missing	0
Number of target joints [n (%)]	
0	2 (18.2%)
1	2 (18.2%)
2	3 (27.3%)
3	2 (18.2%)
4	1 (9.1%)
5	0
6	0
7	0
8	1 (9.1%)
Missing	0
Number of target joints	
N (Nmiss)	11 (0)
Mean ± SD	2.4 ± 2.2
Median	**2.0**
[Min; Max]	[0; 8]
No. of bleeds in the last 12 months	
N (Nmiss)	11 (0)
Mean ± SD	21.5 ± 24.9
Median	**11.0**
[Min; Max]	[0; 69]
No. of joint bleeds in the last 12 months	
N (Nmiss)	11 (0)
Mean ± SD	13.1 ± 17.9
Median	**7.0**
[Min; Max]	[0; 62]

Nmiss = Number of patients with missing information
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.1/5, 1.1/6

2.7.4.1.3.3 病歴及び手術歴

12 歳以上群又は 12 歳未満群のいずれかで 3 例以上に見られた病歴を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.4.1-10 に示す。

12 歳以上群

148 例中 147 例（99.3%）に病歴が認められた。よく見られた病歴は血友病関連のものであり、血友病性関節症が 72 例（48.6%）、慢性 C 型肝炎が 47 例（31.8%）、C 型肝炎が 45 例（30.4%）、B 型肝炎が 31 例（20.9%）に認められた。

日本人集団では、血友病性関節症が 11 例中 10 例（90.9%）、C 型肝炎が 9 例（81.8%）、慢性 C 型肝炎が 6 例（54.5%）、B 型肝炎が 5 例（45.5%）に認められた（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.1/7）。日本人集団と全体集団において、臨床的に意味のある病歴の差は認められなかった。

12 歳未満群

最もよく見られた病歴は中心静脈カテーテル留置で、73 例中 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。その他の病歴の大半は、1 例若しくは 2 例にのみ認められた。

表 2.7.4.1-10 12 歳以上群又は 12 歳未満群のいずれかで 3 例以上に見られた病歴（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Number of patients (%) with at least one medical history finding		147 (99.3%)	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**18 (12.2%)**	**0 (0.0%)**	**2 (6.9%)**	**2 (2.7%)**
Lymphadenopathy	リンパ節症	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Splenomegaly	脾腫	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	**先天性、家族性および遺伝性障害**	**144 (97.3%)**	**44 (100.0%)**	**29 (100.0%)**	**73 (100.0%)**
Factor Ⅷ deficiency	第Ⅷ因子欠乏症	144 (97.3%)	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Gilbert's syndrome	ジルベール症候群	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**14 (9.5%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Gallbladder polyp	胆嚢ポリープ	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**35 (23.6%)**	**2 (4.5%)**	**3 (10.3%)**	**5 (6.8%)**
Abdominal pain	腹痛	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Dental caries	齲歯	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	7 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**25 (16.9%)**	**7 (15.9%)**	**2 (6.9%)**	**9 (12.3%)**
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	8 (5.4%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Food allergy	食物アレルギー	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	16 (10.8%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**104 (70.3%)**	**5 (11.4%)**	**0 (0.0%)**	**5 (6.8%)**
Chronic hepatitis C	慢性Ｃ型肝炎	47 (31.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HIV infection	ＨＩＶ感染	9 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	31 (20.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	45 (30.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tinea versicolour	癜風	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**21 (14.2%)**	**7 (15.9%)**	**3 (10.3%)**	**10 (13.7%)**
Hip fracture	股関節部骨折	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0 (0.0%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Upper limb fracture	上肢骨折	3 (2.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Investigations	**臨床検査**	**38 (25.7%)**	**1 (2.3%)**	**5 (17.2%)**	**6 (8.2%)**
Antiphospholipid antibodies positive	抗リン脂質抗体陽性	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthroscopy	関節鏡検査	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Crystal urine present	尿中結晶陽性	11 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HIV test positive	ＨＩＶ検査陽性	12 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**26 (17.6%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Hyperlipidaemia	高脂血症	9 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Obesity	肥満	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.1-10 12 歳以上群又は 12 歳未満群のいずれかで 3 例以上に見られた病歴
（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**117 (79.1%)**	**1 (2.3%)**	**4 (13.8%)**	**5 (6.8%)**
Arthralgia	関節痛	14 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthritis	関節炎	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthropathy	関節障害	22 (14.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	11 (7.4%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	72 (48.6%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Osteoarthritis	変形性関節症	9 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovitis	滑膜炎	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**9 (6.1%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**21 (14.2%)**	**3 (6.8%)**	**3 (10.3%)**	**6 (8.2%)**
Cerebral haemorrhage	脳出血	2 (1.4%)	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Headache	頭痛	7 (4.7%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**26 (17.6%)**	**2 (4.5%)**	**3 (10.3%)**	**5 (6.8%)**
Anxiety	不安	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Attention deficit/hyperactivity disorder	注意欠陥多動性障害	5 (3.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Depression	うつ病	14 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Insomnia	不眠症	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**10 (6.8%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Haematuria	血尿	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Proteinuria	蛋白尿	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**7 (4.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Erectile dysfunction	勃起不全	4 (2.7%)			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**20 (13.5%)**	**6 (13.6%)**	**4 (13.8%)**	**10 (13.7%)**
Asthma	喘息	12 (8.1%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Adenoidal hypertrophy	アデノイド肥大	1 (0.7%)	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Epistaxis	鼻出血	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**18 (12.2%)**	**5 (11.4%)**	**3 (10.3%)**	**8 (11.0%)**
Acne	ざ瘡	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	2 (1.4%)	5 (11.4%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)
Psoriasis	乾癬	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.1-10 12 歳以上群又は 12 歳未満群のいずれかで 3 例以上に見られた病歴（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	80 (54.1%)	15 (34.1%)	7 (24.1%)	22 (30.1%)
Appendicectomy	虫垂切除	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthrodesis	関節固定術	12 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	2 (1.4%)	9 (20.5%)	3 (10.3%)	12 (16.4%)
Central venous catheter removal	中心静脈カテーテル除去	1 (0.7%)	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Elbow operation	肘手術	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatitis A immunisation	A型肝炎免疫	21 (14.2%)	3 (6.8%)	2 (6.9%)	5 (6.8%)
Hepatitis B immunisation	B型肝炎免疫	25 (16.9%)	3 (6.8%)	2 (6.9%)	5 (6.8%)
Hip arthroplasty	股関節形成	13 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Inguinal hernia repair	鼠径部ヘルニア修復	2 (1.4%)	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	24 (16.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovectomy	滑膜切除	14 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synoviorthesis	滑膜整復	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tooth extraction	抜歯	4 (2.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Wisdom teeth removal	智歯抜歯	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	血管障害	29 (19.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hypertension	高血圧	27 (18.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/7, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.1/6

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、C 型肝炎、関節障害について、同じ疾患と考えられる複数の PT を合計して評価した。12 歳以上群又は 12 歳未満群の、HIV 感染（PT の HIV 感染及び HIV 検査陽性を含む）、C 型肝炎（PT の 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）、関節障害（PT の関節障害及び血友病性関節症を含む）及び高血圧の病歴を表 2.7.4.1-11 に示す。

12 歳以上群

HIV 感染の病歴が 148 例中 20 例（13.5%）に、C 型肝炎が 89 例（60.1%）に、関節障害が 94 例（63.5%）に、高血圧が 27 例（18.2%）に認められた。

日本人集団では、HIV 感染の病歴が 11 例中 2 例（18.2%）に、C 型肝炎が 10 例（90.9%）に、関節障害が 10 例（90.9%）に、高血圧が 4 例（36.4%）に認められた（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.1/5）。

12 歳未満群

関節障害の病歴が 73 例中 2 例（2.7%）に認められたものの、HIV 感染、C 型肝炎及び高血圧の病歴は認められなかった。

表 2.7.4.1-11 HIV、C 型肝炎、関節障害及び高血圧の病歴（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Number of patients (%)	≥ 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%)
Medical history of HIV [n (%)]				
No	128 (86.5%)	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Yes	20 (13.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Medical history of hepatitis C [n (%)]				
No	59 (39.9%)	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Yes	89 (60.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Medical history of arthropathy [n (%)]				
No	54 (36.5%)	44 (100.0%)	27 (93.1%)	71 (97.3%)
Yes	94 (63.5%)	0 (0%)	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Medical history of hypertension [n (%)]				
No	121 (81.8%)	44 (100.0%)	29 (100.0%)	73 (100.0%)
Yes	27 (18.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Note: Medical history of HIV: at least one of the terms 'HIV infection' or 'HIV test positive' was reported.
Medical history of hepatitis C: at least one of the terms 'Hepatitis C', 'Chronic hepatitis C', 'Hepatitis C virus test positive' or 'Hepatitis C antibody positive' was reported.
Medical history of arthropathy: at least one of the terms 'Arthropathy' or 'Haemophilic arthropathy' was reported.
Medical history of hypertension: the term 'Hypertension' was reported.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/5, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.1/4, 1.1/6

2.7.4.1.3.4 前治療歴

12 歳以上群及び 12 歳未満群、並びに日本人集団の FⅧ製剤による前治療歴を表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示す。

12 歳以上群

試験 13401 及び試験 13024 では、FⅧ製剤による治療歴がある被験者を対象としていたことから、12 歳以上群の全例が FⅧ製剤の前治療を受けていた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/10）。前治療として定期補充療法を受けていた被験者は 148 例中 96 例（64.9%）であった。FⅧ製剤以外で最も多く使用された前治療薬はパラセタモールで、148 例中 14 例（9.5%）が投与を受けていた。パラセタモール以外の前治療薬では、最も多いもので 3 例が投与を受け、大半は 1 例のみの投与であった。

日本人集団では、前治療として定期補充療法を受けていた被験者は 11 例中 8 例（72.7%）で、出血時補充療法を受けていた被験者は 3 例（27.3%）であった。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、11 例中 2 例（18.2%）が投与を受けた（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.1/10）。

12 歳未満群

試験 15912 が FⅧ製剤による治療歴がある被験者を対象としていたことから、全例が FⅧ製剤の前治療を受けていた。前治療として定期補充療法を受けていた被験者は 73 例中 68 例（93.2%）であった。FⅧ製剤以外で最も使用された前治療薬はパラセタモールで、73 例中 9 例（12.3%）が投与を受けていた。パラセタモール以外の前治療薬では、最も多いもので 4 例が投与を受け、大半は 1 例若しくは 2 例のみの投与であった。

表 2.7.4.1-12 FⅧ製剤による前治療歴（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Number of patients (%)	≥ 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%)
Previous FⅧ treatment type				
Missing	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
On-demand (episodic)	48 (32.4%)	1 (2.3%)	4 (13.8%)	5 (6.8%)
Regular prophylaxis	96 (64.9%)	43 (97.7%)	25 (86.2%)	68 (93.2%)
Prior FⅧ treatment drug				
Missing	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Advate	23 (15.5%)	12 (27.3%)	6 (20.7%)	18 (24.7%)
BAY 81-8973 [a]	23 (15.5%)	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Beriate	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cross Eight M	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Emoclot	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Factor Ⅷ, recombinant	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemoctin SDH	5 (3.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Helixate	11 (7.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Hemofil M	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immunate	4 (2.7%)	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Kogenate [b]	42 (28.4%)	20 (45.5%)	12 (41.4%)	32 (43.8%)
Monoclate-P	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Novoeight	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Octanate	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Plasma-derived factor Ⅷ (concentrate)	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Recombinate	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Refacto	16 (10.8%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)

a: BAY 81-8973 is identical to the marketed product Kovaltry.

b: including different trade names, such as Kogenate FS and KOGENATE Bayer

Note: 'Previous FⅧ treatment type' and 'Prior FⅧ treatment drug': Only the last reported FⅧ treatment prior to start of study is considered.

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/5, 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/9

表 2.7.4.1-13 FⅧ製剤による前治療歴（併合解析、日本人集団、SAF）

Number of patients (%)	Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Previous FⅧ treatment type	
Missing	0 (0.0%)
On-demand (episodic)	3 (27.3%)
Regular prophylaxis	8 (72.7%)
Prior FⅧ treatment drug	
Missing	0 (0.0%)
Advate	1 (9.1%)
Cross Eight M	1 (9.1%)
Kogenate FS	9 (81.8%)

Note: 'Previous FⅧ treatment type' and 'Prior FⅧ treatment drug': Only the last reported FⅧ treatment prior to start of study is considered.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401, Table 1.1/5

2.7.4.1.3.5 12 歳未満群のワクチン接種状況

12 歳未満群では、ワクチン接種歴と、本剤投与前の抗 PEG 抗体の有無や試験中の有害事象の発現状況との関連を検討するため、これらの情報を集計した（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/10、1.1/11、1.1/12）。しかし、両者の間に関連は認められなかった。

2.7.4.1.3.6 併用薬

併用薬は、Bayer World Health Organization Drug Dictionary〔WHO-DD（Q3 2005）〕及び Chemical Abstracts Service（CAS）を用いて要約した。このうち WHO-DD（Q3 2005）による要約では、同一の薬剤が複数の異なるカテゴリに分類される可能性があるため、本項（臨床的安全性）では、CAS による要約に基づいて併用薬を評価した。

12 歳以上群

12 歳以上群の全体集団及び日本人集団の併用薬の使用状況を、それぞれ表 2.7.4.1-14 及び表 2.7.4.1-15 に示す。

148 例中 134 例（90.5%）が併用薬を使用していた。最も多く使用された併用薬はパラセタモール（84 例、56.8%）で、次はトラネキサム酸（25 例、16.9%）であった。WHO-DD（Q3 2005）の ATC 分類では、止血薬が 42 例（28.4%）に投与されているが、その大半はトラネキサム酸であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/16）。FⅧ製剤が 19 例（12.8%、すべて試験 13024）に投与されたが、これらの投与には、周術期の補充療法や、本剤の中断期間又は緊急時に、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。

日本人集団では、11 例すべてが併用薬を使用していた。最も多く使用された併用薬は FⅧ製剤（5 例、45.5%）であった。その他によく見られた併用薬は、ロキソプロフェン（4 例、36.4%）、乳酸ナトリウム及びトラネキサム酸（各 3 例、27.3%）であった。

表 2.7.4.1-14 併用薬の使用状況（10 例以上、併合解析、12 歳以上群の全体集団、SAF）

Substance name	Study 13401 + 13024, combined ≥ 12 years old N = 148 (100%)
Number of patients (%) with at least one concomitant medication	134 (90.5%)
Paracetamol	84 (56.8%)
Tranexamic acid	25 (16.9%)
Celecoxib	22 (14.9%)
Factor Ⅷ (antihemophilic factor)	19 (12.8%)
Omeprazole	13 (8.8%)
Amoxicillin	12 (8.1%)
Etoricoxib	12 (8.1%)
Oxycodone hydrochloride	12 (8.1%)
Clavulanate potassium	11 (7.4%)
Dextromethorphan hydrobromide	11 (7.4%)
Emitricitabine	11 (7.4%)
Ibuprofen	11 (7.4%)
Tenofovir disoproxil fumarate	11 (7.4%)
Vitamins NOS	11 (7.4%)
Codeine phosphate	10 (6.8%)
Diclofenac	10 (6.8%)
Pseudoephedrine hydrochloride	10 (6.8%)
Tramadol hydrochloride	10 (6.8%)

Note: Medications that are ongoing at or began after the start of study drug but were not started after end of study drug are included in this table. Multiple substances per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted for more than one substance for the same patient. If a patient took different medications belonging to the same active substance (the same CAS registry number) the active substance was counted only once per patient. If no active substance name was available for a medication, the standardized medication name is displayed. Substances 'Factor Ⅷ, recombinant', 'Factor Ⅷ(antihaemophilic factor)', 'octocog alfa', and 'moroctocog alfa' as well as the standardized medication name 'blood coagulation factors' were combined into 'Factor Ⅷ (antihaemophilic factor)' for this analysis.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/11

表 2.7.4.1-15 併用薬の使用状況（2 例以上、併合解析、日本人集団、SAF）

Substance name	Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Number of patients (%) with at least one concomitant medication	11 (100.0%)
Factor Ⅷ (antihaemophilic factor)	5 (45.5%)
Loxoprofen	4 (36.4%)
Sodium lactate	3 (27.3%)
Tranexamic acid	3 (27.3%)
Amlodipine	2 (18.2%)
Calcium chloride dihydrate	2 (18.2%)
Clostridium butyricum	2 (18.2%)
Diclofenac	2 (18.2%)
Epinephrine	2 (18.2%)
Glucose	2 (18.2%)
Hydrochlorothiazide	2 (18.2%)
Hyoscine butylbromide	2 (18.2%)
Influenza virus vaccine polyvalent	2 (18.2%)
Ketotifen fumarate	2 (18.2%)
Lansoprazole	2 (18.2%)
Levofloxacin	2 (18.2%)
Metoclopramide	2 (18.2%)
Potassium chloride	2 (18.2%)
Rebamipide	2 (18.2%)
Rilpivirine	2 (18.2%)
Sodium chloride	2 (18.2%)
Telmisartan	2 (18.2%)

Note: Medications that are ongoing at or began after the start of study drug but were not started after end of study drug are included in this table. Multiple substances per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted for more than one substance for the same patient. If a patient took different medications belonging to the same active substance (the same CAS registry number) the active substance was counted only once per patient. If no active substance name was available for a medication, the standardized medication name is displayed. Substances 'Factor Ⅷ, recombinant', 'Factor Ⅷ (antihaemophilic factor)', 'octocog alfa', and 'moroctocog alfa' as well as the standardized medication name 'blood coagulation factors' were combined into 'Factor Ⅷ (antihaemophilic factor)' for this analysis.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401, Table 1.1/11

12 歳未満群

12 歳未満群における併用薬の使用状況を表 2.7.4.1-16 に示す。

ほとんど（83.6%）の被験者が併用薬を使用しており、半数以上がパラセタモールを併用していた。

ATC 分類では、抗出血薬が 18 例（24.7%）に投与されているが、その大半はトラネキサム酸であった（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/6）。6 例が FⅧ製剤を併用しており、その内訳は周術期の補充療法が 3 例、注目すべき有害事象による投与中止後の市販の FⅧ製剤投与が 2 例、試験終了数日前の市販の FⅧ製剤投与が 1 例であった（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/7）。

表 2.7.4.1-16 併用薬の使用状況（全体で 3 例以上、併合解析、12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Substance name	0 to < 6 years old N = 44 (100%)	6 to < 12 years old N = 29 (100%)	Total < 12 years old N = 73 (100%)
Number of patients (%) with at least one concomitant medication	40 (90.9%)	21 (72.4%)	61 (83.6%)
Paracetamol	21 (47.7%)	16 (55.2%)	37 (50.7%)
Tranexamic acid	14 (31.8%)	3 (10.3%)	17 (23.3%)
Amoxicillin	5 (11.4%)	3 (10.3%)	8 (11.0%)
Aminocaproic acid	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Sodium chloride	3 (6.8%)	4 (13.8%)	7 (9.6%)
Factor Ⅷ (antihaemophilic factor)	4 (9.1%)	2 (6.9%)	6 (8.2%)
Amoxicillin trihydrate	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Lidocaine	3 (6.8%)	2 (6.9%)	5 (6.8%)
Salbutamol	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Desloratadine	4 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)
Caffeine	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Cetirizine hydrochloride	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Fluoride [a]	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)
Ibuprofen	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Potassium chloride	1 (2.3%)	2 (6.9%)	3 (4.1%)

a: Standardized medication name is displayed because no CAS number/substance name is available.
Note: Medications that are ongoing at or began after the start of study drug but were not started after end of study drug are included in this table. Multiple substances per drug are possible. Therefore, the same drug may be counted for more than one substance for the same patient.
Medications are sorted by descending frequency on the substance level in the total column.
Substances 'Factor Ⅷ, Recombinant', 'Factor Ⅷ (Antihaemophilic Factor)', 'Octocog Alfa', 'Moroctocog Alfa', and medication name 'Blood Coagulation Factors' were combined for this analysis.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/4

試験開始後に新たに投与された併用薬のみを検討したところ、試験前からの使用を含めた集計と同様の使用状況が認められた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/12、5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/5）。

更に、試験開始後に新たに投与された ATC 分類の「抗出血薬」、「抗炎症及び抗リウマチ製剤」及び「代用血液と灌流液」の使用状況を表 2.7.4.1-17 に示す。

試験期間中の併用薬の使用状況は概して、各試験の対象集団において想定されるものであり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。試験期間中に他の FⅧ製剤を使用した被験者は、主に、手術時に本剤を使用しなかった被験者や、手術中及び術後期間に本剤の投与を中断した被験者であった。

表 2.7.4.1-17 新たに投与された「抗出血薬」、「抗炎症及び抗リウマチ製剤」及び「代用血液と灌流液」の使用状況（ATC サブクラスの薬剤名別、併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

ATC subclass Standardized medication name WHO-DD version 3q2005	Study 13401 + 13024, combined ≥ 12 years old N = 148 (100%)	Study 15912 Main study + Part 2, combined 0 to < 6 years old N = 44 (100%)	 6 to 12 years old N = 29 (100%)	 Total < 12 years old N = 73 (100%)
Antihemorrhagics	42 (28.4%)	15 (34.1%)	3 (10.3%)	18 (24.7%)
Tranexamic acid	23 (15.5%)	10 (22.7%)	2 (6.9%)	12 (16.4%)
FVIII medication	19 (12.8%)	4 (9.1%)	2 (6.9%)	6 (8.2%)
Aminocaproic acid	4 (2.7%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Epinephrine	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Antiinflammatory and antirheumatic products	43 (29.1%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Celecoxib	8 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Etoricoxib	8 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diclofenac	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diclofenac sodium	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ibuprofen	4 (2.7%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Mefenamic acid	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Loxoprofen	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Blood substitutes and perfusion solutions	13 (8.8%)	3 (6.8%)	2 (6.9%)	5 (6.8%)
Sodium chloride	6 (4.1%)	2 (4.5%)	2 (6.9%)	4 (5.5%)
Potassium chloride	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ringer-lactate	3 (2.0%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)

Note: Medications that began after the start of study drug but were not started after end of study drug are included in this table. A medication may belong to multiple ATC subclasses. A medication is considered for this table if one of the subclasses is 'Antihemorrhagics', 'Blood Substitutes And Perfusion Solutions' or 'Antiinflammatory And Antirheumatic Products', regardless of actual indication. All medications with substance names of 'Factor VIII, Recombinant', 'Factor VIII (Antihemophilic Factor)', 'Octocog Alfa', 'Moroctocog Alfa' or medication name 'Blood Coagulation Factors' are grouped to 'FVIII Medication'.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/16, 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/6

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の要約

12 歳以上群及び 12 歳未満群、並びに日本人集団の TEAE の要約を、それぞれ表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示す。

12 歳以上群

148 例中 123 例（83.1%）に TEAE が発現し、そのうち 15 例（10.1%）では治験薬と関連がある TEAE が発現した。ほとんどの被験者における TEAE の重症度は軽度（51 例、34.5%）又は中等度（48 例、32.4%）であった。重篤な TEAE は 33 例（22.3%）に発現し、そのうち 4 例（2.7%）では治験薬と関連があると判定された。TEAE により本剤の投与を中止した被験者は 4 例（2.7%）であった。

日本人集団では 11 例中 10 例（90.9%）に TEAE が発現し、そのうち 1 例（9.1%）では治験薬と関連がある TEAE が発現した。ほとんどの被験者における TEAE の重症度は軽度（6 例、54.5%）又は中等度（3 例、27.3%）であった。重篤な TEAE は 3 例（27.3%）に発現し、いずれも治験薬と関連はないと判定された。投与中止に至った TEAE は認められなかった。

12 歳未満群

73 例中 61 例（83.6%）に TEAE が発現し、そのうち 13 例（17.8%）では治験薬と関連がある TEAE が発現した。ほとんどの被験者における TEAE の重症度は軽度（33 例、45.2%）又は中等度（21 例、28.8%）であった。重篤な TEAE は 13 例（17.8%）に発現し、そのうち 8 例（11.0%）では治験薬と関連があると判定された。TEAE により本剤の投与を中止した被験者は 11 例（15.1%）であった。

いずれの年齢群においても、死亡した被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, 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 (or 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

表 2.7.4.2-2 TEAE の要約（併合解析、日本人集団、SAF）

Number of patients (%) with TEAE	Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Any TEAE	10 (90.9%)
Any drug-related TEAE	1 (9.1%)
Any TEAE related to procedures	0 (0.0%)
Maximum intensity for any TEAE	
Mild	6 (54.5%)
Moderate	3 (27.3%)
Severe	1 (9.1%)
Maximum intensity for any study drug-related TEAE	
Mild	1 (9.1%)
Moderate	0 (0.0%)
Severe	0 (0.0%)
TEAE with outcome death	0 (0.0%)
Any SAE	3 (27.3%)
Any drug-related SAE	0 (0.0%)
Any SAE related to procedures	0 (0.0%)
Discontinuation due to AE (or SAE)	0 (0.0%)
Discontinuation due to SAE	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/3

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

12 歳以上群又は 12 歳未満群のいずれかで 3 例以上に見られた TEAE を表 2.7.4.2-3 に、日本人集団で見られたすべての TEAE を表 2.7.4.2-4 に示した。なお、試験 13024 及び試験 15912 について、TEAE の発現時期別の要約を 2.7.6.2.a.1 及び 2.7.6.6.a.1 に示した。

12 歳以上群

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 148 例中 67 例（45.3%）に発現した。その中で最も発現割合の高い PT は鼻咽頭炎で、33 例（22.3%）に認められた。

その他のよく見られた（10%以上）TEAE は、SOC では、「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。その他のよく見られた（10%以上）PT は、関節痛（21 例、14.2%）、頭痛（21 例、14.2%）、背部痛（15 例、10.1%）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 5 例（45.5%）に発現した。その中で最も発現割合の高い PT は出血性関節症で、3 例（27.3%）に認められた。

その他のよく見られた（10%以上）TEAE は、SOC では、「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 例以上で認められた PT は出血性関節症のみであった。

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 73 例中 32 例（43.8%）に発現した。その中で最も発現割合の高い PT は上気道感染で、8 例（11.0%）に認められた。

その他のよく見られた（10%以上）TEAE は、SOC では、「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。その他のよく見られた（10%以上）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、咳嗽（各 8 例、11.0%）であった。

表 2.7.4.2-3 よく見られた TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群又は 12 歳未満群で 3 例以上で認められた PT 及び全 SOC、併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Number (%) of patients with at least one such event		123 (83.1%)	40 (90.9%)	21 (72.4%)	61 (83.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (4.1%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.4%)	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Eye disorders	眼障害	7 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	46 (31.1%)	9 (20.5%)	7 (24.1%)	16 (21.9%)
Abdominal pain	腹痛	4 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (10.3%)	3 (4.1%)
Dental caries	齲歯	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	下痢	8 (5.4%)	4 (9.1%)	2 (6.9%)	6 (8.2%)
Haemorrhoids	痔核	4 (2.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nausea	悪心	8 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Toothache	歯痛	6 (4.1%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.4%)	2 (4.5%)	3 (10.3%)	5 (6.8%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (12.8%)	18 (40.9%)	5 (17.2%)	23 (31.5%)
Drug ineffective	薬効欠如	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Fatigue	疲労	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain	疼痛	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Pyrexia	発熱	8 (5.4%)	10 (22.7%)	2 (6.9%)	12 (16.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	5 (3.4%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	67 (45.3%)	21 (47.7%)	11 (37.9%)	32 (43.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (2.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ear infection	耳感染	2 (1.4%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.4%)	2 (4.5%)	3 (10.3%)	5 (6.8%)
Influenza	インフルエンザ	8 (5.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (22.3%)	6 (13.6%)	1 (3.4%)	7 (9.6%)
Periodontitis	歯周炎	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	7 (4.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rhinitis	鼻炎	1 (0.7%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.0%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	9 (6.1%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Varicella	水痘	0 (0.0%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Viral infection	ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)

表 2.7.4.2-3 よく見られた TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群又は 12 歳未満群で 3 例以上で認められた PT 及び全 SOC、併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	36 (24.3%)	23 (52.3%) [a]	4 (13.8%)	27 (37.0%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (2.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Contusion	挫傷	5 (3.4%)	8 (18.2%)	2 (6.9%)	10 (13.7%)
Fall	転倒	2 (1.4%)	5 (11.4%)	0 (0.0%)	5 (6.8%)
Head injury	頭部損傷	3 (2.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Laceration	裂傷	3 (2.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6 (4.1%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Limb injury	四肢損傷	4 (2.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Procedural pain	処置による疼痛	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0 (0.0%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)
Tooth fracture	歯牙破折	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Wound	創傷	3 (2.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Investigations	臨床検査	11 (7.4%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	60 (40.5%)	9 (20.5%)	8 (27.6%)	17 (23.3%)
Arthralgia	関節痛	21 (14.2%)	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Back pain	背部痛	15 (10.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bursitis	滑液包炎	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	7 (4.7%)	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Joint swelling	関節腫脹	3 (2.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (3.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neck pain	頚部痛	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Osteoarthritis	変形性関節症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	8 (5.4%)	5 (11.4%)	3 (10.3%)	8 (11.0%)
Synovitis	滑膜炎	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	32 (21.6%)	6 (13.6%)	6 (20.7%)	12 (16.4%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	21 (14.2%)	2 (4.5%)	6 (20.7%)	8 (11.0%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Product issues	製品の問題	3 (2.0%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	7 (4.7%)	0 (0.0%)	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Insomnia	不眠症	4 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	5 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-3 よく見られた TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群又は 12 歳未満群で 3 例以上で認められた PT 及び全 SOC、併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**25 (16.9%)**	**13 (29.5%)**	**8 (27.6%)**	**21 (28.8%)**
Cough	咳嗽	10 (6.8%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Epistaxis	鼻出血	9 (6.1%)	5 (11.4%)	4 (13.8%)	9 (12.3%)
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.0%)	1 (2.3%)	5 (17.2%)	6 (8.2%)
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**18 (12.2%)**	**11 (25.0%)**	**5 (17.2%)**	**16 (21.9%)**
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Rash	発疹	1 (0.7%)	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**4 (2.7%)**	**2 (4.5%)**	**0 (0.0%)**	**2 (2.7%)**
Vascular disorders	**血管障害**	**7 (4.7%)**	**3 (6.8%)**	**1 (3.4%)**	**4 (5.5%)**
Haematoma	血腫	2 (1.4%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)

a: SID [redacted] における 1 件の「Right calf muscle bleeding after trauma」が MedDRA PT にコーディングされなかったため、集計に含まれていない。
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/4, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/4

表 2.7.4.2-4 有害事象の発現例数及び割合（併合解析、日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13024, Japanese ≥ 12 years old N = 11 (100%)
Number (%) of patients with at least one such event		10 (90.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	1 (9.1%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (36.4%)
Dental caries	齲歯	1 (9.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (9.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (9.1%)
Gastritis	胃炎	1 (9.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (9.1%)
Nausea	悪心	1 (9.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)
Chest pain	胸痛	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (18.2%)
Bile duct stone	胆管結石	1 (9.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (27.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (9.1%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (9.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (9.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (45.5%)
Arthralgia	関節痛	1 (9.1%)
Back pain	背部痛	1 (9.1%)
Haemarthrosis	出血性関節症	3 (27.3%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (27.3%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (9.1%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (9.1%)
Rash	発疹	1 (9.1%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/4

重症度別の有害事象

12 歳以上群及び 12 歳未満群における、高度の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-5 に示す。

12 歳以上群

ほとんどの被験者では、TEAE の重症度は軽度（148 例中 51 例、34.5%）又は中等度（48 例、32.4%）であった。高度の TEAE は 148 例中 24 例（16.2%）に発現し、2 例（1.4%）に認められた出血性関節症以外は、各事象とも 1 例（0.7%）のみに発現した。

日本人集団のほとんどの被験者では、TEAE の重症度は軽度（11 例中 6 例、54.5%）又は中等度（3 例、27.3%）であった。高度の TEAE は、1 例（9.1%）に認められた出血性関節症のみであった（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/10）。

12 歳未満群

ほとんどの被験者における TEAE の重症度は軽度〔6 歳未満群は 44 例中 20 例（45.5%）、6～12 歳未満群は 29 例中 13 例（44.8%）〕又は中等度〔6 歳未満群は 15 例（34.1%）、6～12 歳未満群は 6 例（20.7%）〕であった。高度の TEAE は、6 歳未満群の 5 例（11.4%）及び 6～12 歳未満群の 2 例（6.9%）に発現した。6 歳未満群の 3 例（6.8%）に認められた薬物特異性抗体陽性以外は、各事象とも 1 例のみに発現した。

表 2.7.4.2-5 高度の有害事象の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Number (%) of patients with at least one severe event		24 (16.2%)	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anal fistula	痔瘻	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Fall	転倒	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Head injury	頭部損傷	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Overdose	過量投与	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	1 (0.7%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	7 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthropathy	関節障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovitis	滑膜炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-5 高度の有害事象の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Product issues	**製品の問題**	**2 (1.4%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Device connection issue	医療機器接続不具合	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Device loosening	医療機器のゆるみ	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Panic attack	パニック発作	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Haematoma	血腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/10, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/10

治験薬と関連のある有害事象

12 歳以上群及び 12 歳未満群における、治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-6 に示す。

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、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/6）。

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。6 歳未満群で、2 例以上に認められた治験薬と関連のある TEAE の発現例数は、薬効欠如及び薬物特異性抗体陽性が各 3 例（6.8%）、過敏症及び出血性関節症が各 2 例（4.5%）であった。その他には、特発性血腫、薬物過敏症、挫傷、皮下血腫、抗第Ⅷ

因子抗体陽性、四肢痛、味覚異常、及び咳嗽が各 1 例（2.3%）に認められた。6～12 歳未満群では、過敏症及び鼻出血が各 1 例（3.4%）に認められたのみであった。

表 2.7.4.2-6 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined ≥ 12 years old N = 148 (100%)	Study 15912 Main study + Part 2, combined 0 to < 6 years old N = 44 (100%)	 6 to < 12 years old N = 29 (100%)	 Total < 12 years old N = 73 (100%)
Number (%) of patients with at least one such event		15 (10.1%)	11 (25.0%)	2 (6.9%)	13 (17.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Palpitations	動悸	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Drug ineffective	薬効欠如	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (1.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.7%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Contusion	挫傷	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Overdose	過量投与	1 (0.7%) [a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	3 (2.0%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Anti-factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (2.7%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Arthralgia	関節痛	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hemarthrosis	出血性関節症	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (2.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Headache	頭痛	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Insomnia	不眠症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thinking abnormal	思考異常	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-6 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (0.7%)**	**1 (2.3%)**	**1 (3.4%)**	**2 (2.7%)**
Cough	咳嗽	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (1.4%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a: SID [redacted] administered 12500IU instead of 4500IU, Week 20 which was reported as SAE. No symptoms were reported.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/6, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/6

試験手順と関連のある有害事象

12 歳以上群及び 12 歳未満群における、試験手順と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-7 に示す。

12 歳以上群

試験手順と関連のある TEAE は、148 例中 8 例（5.4%）に発現した。各事象とも 1 例のみの発現であった。このうち、過量投与〔試験 13024、被験者番号（SID）[redacted]〕及び骨盤内出血（試験 13401、SID [redacted]）は重篤な TEAE と判定された。なお、骨盤内出血は本剤の最終投与から 6 日後に発現した（5.3.3.2.1 PH-36909/Section 15/SID [redacted]）

日本人集団では、試験手順と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/8）。

12 歳未満群

試験手順と関連のある TEAE は、73 例中 4 例（5.5%）に発現した。各事象とも 1 例のみの発現であり、過敏症（SID [redacted]）のみ重篤な TEAE と判定された。

表 2.7.4.2-7 試験手順と関連のある有害事象の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Number (%) of patients with at least one such event		8 (5.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Oedema	浮腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypersensitivity [a]	過敏症		1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Overdose	過量投与	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Procedural pain	処置による疼痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin injury	皮膚損傷	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dysgeusia	味覚異常	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thinking abnormal	思考異常	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pelvic haemorrhage	骨盤内出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Vascular disorders	血管障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Vein rupture	静脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)

a: Note that the causality assessment for this case of hypersensitivity was later corrected from procedure and study drug related to study drug related only (5.3.5.2.7 PH-39020/Section 16.1.9.2/Database errata).
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/8, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/8

2.7.4.2.1.2 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（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/1、3.1/2、5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/1、Table 3.1/2）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

12 歳以上群及び 12 歳未満群における、重篤な TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-8 に示す。また、12 歳以上群及び 12 歳未満群で、治験薬と関連のある重篤な TEAE を発現した被験者の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者における有害事象の一覧及び被験者ごとの詳細は 2.7.4.7 を参照のこと。

12 歳以上群

重篤な TEAE は、148 例中 33 例（22.3%）に発現した。2 例以上に認められた重篤な TEAE は、血友病性関節症が 3 例（2.0%）、出血性関節症及び医療機器関連感染が各 2 例（1.4%）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、肝機能検査値上昇及び背部痛が各 1 例（0.7%）であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/7）。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。なお、出血に関連する重篤な TEAE（胃腸出血、口腔内出血、後腹膜血腫、出血性関節症、骨盤内出血、血腫）は 7 例に認められた。これらの出血は、有効性の欠如により発現した可能性を考慮し、別途検討した（2.7.4.2.1.5.1）。

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、胆管結石及び出血性関節症が各 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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/5）。

12 歳未満群

重篤な TEAE は、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、内訳は薬物特異性抗体陽性及び過敏症が各 3 例（4.1%）、薬効欠如、薬物過敏症及び抗第Ⅷ因子抗体陽性が各 1 例（1.4%）であった（5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/7）。抗第Ⅷ因子抗体陽性は、FⅧインヒビター発生の疑いにより報告されたが、その後の測定では FⅧインヒビターは認められず抗薬物抗体が陽性と判定された（2.7.4.2.1.4.2.1.1、SID [redacted]）。薬物特異性抗体陽性及び過敏症以外の重篤な TEAE は、いずれも 1 例のみに認められた。

表 2.7.4.2-8 重篤な TEAE の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Number (%) of patients with at least one treatment-emergent SAE		33 (22.3%)	10 (22.7%)	3 (10.3%)	13 (17.8%)
Eye disorders	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Photophobia	羞明	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (4.1%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Anal fistula	痔瘻	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nausea	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Tooth impacted	埋伏歯	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (4.5%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Drug ineffective	薬効欠如	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.7%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0%)	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (4.1%)	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Head injury	頭部損傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Injury	損傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Overdose	過量投与	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigations	臨床検査	2 (1.4%)	4 (9.1%)	0 (0.0%)	4 (5.5%)
Anti factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	0 (0.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.4.2-8 重篤な TEAE の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
		≥ 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%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**10 (6.8%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Arthropathy	関節障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Back pain	背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Synovitis	滑膜炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Epilepsy	てんかん	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemorrhage intracranial [b]	頭蓋内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Headache	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Subarachnoid haemorrhage [b]	くも膜下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Product issues	**製品の問題**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**1 (3.4%)**	**1 (1.4%)**
Device connection issue	医療機器接続不具合	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Pelvic haemorrhage	骨盤内出血	1 (0.7%) [a]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**1 (0.7%)**	**2 (4.5%)**	**0 (0.0%)**	**2 (2.7%)**
Catheter management	カテーテル管理	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.7%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**	**0 (0.0%)**
Haematoma	血腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

a: Pelvic hemorrhage was the only treatment emergent SAE reported in the course of the Study 13401 and occurred 6 days after the last BAY 94-9027 dose.

b: Hemorrhage intracranial and subarachnoid haemorrhage were reported for the same patient (5.3.5.2.5 PH-38440/Section 15/SID [redacted]). Bleeds occurred after surgery of ventricular peritoneal shunt, when study drug was interrupted.

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/5, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/5

表 2.7.4.2-9 治験薬と関連のある重篤な TEAE を発現した被験者の一覧（12 歳以上群の全体集団、SAF）

Subject ID/Age/Race	Preferred term (Reported term)	Intensity	EDs before SAE onset	Action taken	Outcome
Study 13024 main study Part A					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug hypersensitivity (薬物過敏症) (Allergic reaction to study drug)	Severe	4	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, race: [redacted])	Overdose (過量投与) (Overdose)	Severe	44	Dose not changed	Recovered/ resolved
Study 13024 interim extension Part A					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Liver function test increased (肝機能検査値上昇) (Elevated liver function tests)	Moderate	195	Drug withdrawn	Not recovered/ not resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Back pain (背部痛) (Migratory back pain)	Severe	198	Dose increased	Recovering/ resolving
	Back pain (背部痛) (Migratory back pain)	Severe	204	Drug withdrawn	Recovering/ resolving
Study 13024 main study Part B (only)					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Anti-Factor Ⅷ antibody positive (抗第Ⅷ因子抗体陽性) (Inhibitor FⅧ)	Moderate	not applicable	Drug withdrawn	Not recovered/ not resolved
	Haematoma (血腫) (Worsening of hematoma left thigh)	Severe	not applicable	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, [redacted])	Anti-Factor Ⅷ antibody positive (抗第Ⅷ因子抗体陽性) (Detection of Factor Ⅷ antibodies)	Mild	not applicable	Dose not changed	Recovered/ resolved

Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/3, 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/17

表 2.7.4.2-10 治験薬と関連のある重篤な TEAE を発現した被験者の一覧（12 歳未満群の全体集団、SAF）

Subject ID	Preferred term (Reported term)	Intensity	EDs before SAE onset	Action taken	Outcome
Study 15912 Main study					
<6 years old					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug hypersensitivity (薬物過敏症) (Allergy to study drug)	Moderate	3 [a]	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
	Anti factor Ⅷ antibody positive (抗第Ⅷ因子抗体陽性) (Suspected Inhibitor)	Moderate	3 [a]	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Hypersensitivity (過敏症) (Allergic reaction after study drug infusion)	Moderate	4 [b]	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID[redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug specific antibody present (薬物特異性抗体陽性) (Occurrence of BAY Antibodies)	Severe	4	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
	Drug specific antibody present (薬物特異性抗体陽性) (Occurrence of PEG Antibodies)	Severe	4	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug specific antibody present (薬物特異性抗体陽性) (Suspicion of PEG Antibody occurrence)	Severe	3	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
	Drug specific antibody present (薬物特異性抗体陽性) (Suspicion of BAY Antibodies occurrence)	Severe	3	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug specific antibody present (薬物特異性抗体陽性) (Anti-PEG Antibodies)	Severe	2	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
6 to <12 years old					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Hypersensitivity (過敏症) (Allergic reaction)	Moderate	1	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
Study 15912, Part 2					
<6 years old					
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Hypersensitivity (過敏症) (Hypersensitivity reaction)	Moderate	3	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
SID [redacted] ([redacted]-year-old, White)	Drug ineffective (薬効欠如) (Loss of efficacy)	Moderate	5	Drug withdrawn	Recovered/ resolved

a: For SID [redacted], although 2 EDs are mentioned in the source tables, the event (drug hypersensitivity / anti-factor Ⅷ antibody positive) actually occurred on ED 3 a few minutes following the third infusion. Further testing ruled out FⅧ inhibitor.

b: For SID [redacted], although 3 EDs are mentioned in the source tables, the event (hypersensitivity) actually occurred on ED 4 following the fourth infusion.

Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.1/3

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った TEAE が認められた被験者の一覧を表 2.7.4.2-11 に示す。

12 歳以上群

本剤の投与中止に至った有害事象は、試験 13024 のパート A で 4 例に認められた他、パート B で 1 例に認められた。以下にそれぞれの被験者について記載する。なお、試験 13401 では本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

·SID [redacted] 及び [redacted]：被験者は [redacted] 歳及び [redacted] 歳の白人男性であった。どちらの被験者も試験 13024 の主試験中に過敏症又は薬物過敏症により本剤の投与を中止した。SID [redacted] における過敏症は本剤初回投与後に発現し、軽度と判定された。SID [redacted] における薬物過敏症は、本剤の投与 4ED 後に発現し、高度と判定された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者は試験 13024 の継続投与期間中に、肝機能検査値上昇（中等度）により本剤の投与を中止した。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者は試験 13024 の継続投与期間中に、背部痛（高度）及び血小板減少症（軽度）により本剤の投与を中止した。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者は試験 13024 のパート B において大手術を受け、重篤な TEAE（PT：抗第Ⅷ因子抗体陽性及び血腫）により本剤の投与を中止した。

その他に、試験 13024 の主試験中に 1 例（SID [redacted]）が発疹により本剤の投与を中断した。本事象は治験薬と関連のない非重篤な TEAE と判定された。被験者はその後、継続投与期間に参加し本剤の投与を再開した。

日本人集団では、投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/12）。

12 歳未満群

本剤の投与中止に至った有害事象は、試験 15912 の主試験で 7 例に、パート 2 で 4 例に認められた。いずれの被験者も、注目すべき有害事象である有効性の欠如又は過敏症のために本剤の投与を中止した。なお、主試験で同意撤回により試験を中止した 1 例（SID [redacted]）も、同意撤回の理由として有効性の欠如が報告されたため、本項に記載した。

以下に、中止理由（有効性の欠如又は過敏症反応）ごとに、各被験者について記載した。なお、これらの注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4.2 を参照のこと。

- 有効性の欠如

·SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]：被験者はいずれも [redacted] 歳の白人男児であった。試験 15912 の主試験において、いずれの被験者にも本剤に反応しない出血又は内出血が認められた。更に、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体が検出されるか又は産生が疑われたため、

治験責任（分担）医師が重篤な有害事象として薬物特異性抗体陽性を報告した。いずれの被験者も、本剤の初回投与から数週間以内に有効性の欠如により投与を中止した。

·SID [redacted] 及び [redacted] は、[redacted]歳及び[redacted]歳の白人男児であった。試験 15912 の主試験において、両被験者には本剤に反応しない出血又は内出血が認められたものの、重篤な有害事象は報告されなかった。両被験者とも有効性の欠如により本剤の投与を中止した。なお、SID [redacted] の有効性の欠如は、治験責任（分担）医師によって報告された有害事象ではなく、親による同意撤回の理由であった。

·SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]：被験者は、[redacted] 歳及び [redacted] 歳の白人男児、並びに [redacted] 歳の[redacted]男児であった。試験 15912 のパート 2 において、いずれの被験者にも初回投与から 4ED 以内に有効性の欠如（PT：薬効欠如又はその初期症状）が認められ、投与中止に至った。このうち 1 件（SID [redacted]）は重篤な TEAE と判定された。

- 過敏症反応

·SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]：被験者は、[redacted] 歳及び [redacted] 歳の白人男児、並びに [redacted] 歳の白人男児であった。試験 15912 の主試験において、いずれの被験者にも初回投与から 4ED 以内に過敏症反応が認められた。この事象は治験薬と関連のある重篤な TEAE として報告され、被験者はその後本剤投与を中止した。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。試験 15912 のパート 2 において、3 回目の本剤投与中に過敏症が認められ、治験薬と関連のある重篤な TEAE として報告された。被験者は初回投与から 3ED 後に本剤投与を中止した。

表 2.7.4.2-11 本剤の投与中止に至った有害事象が報告された被験者の一覧（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Study	Subject number	EDs at time of discontinuation	Preferred term
≥ 12 years old			
Study 13401	None	-	-
Study 13024 main study, Part A	SID [redacted]	1	hypersensitivity（過敏症）
	SID [redacted]	4	drug hypersensitivity（薬物過敏症）
Study 13024 interim extension study, Part A (as of 9 Jan 2015)	SID [redacted]	195	liver function test increased（肝機能検査値上昇）
	SID [redacted]	204	back pain（背部痛） thrombocytopenia（血小板減少症）
Study 13024 main study, Part B	SID [redacted]	N/A (surgery patient with PK, pre-, peri-, post-surgery infusions)	haematoma（血腫） anti Factor Ⅷ antibody positive（抗第Ⅷ因子抗体陽性）
< 12 years old			
Study 15912 Main study	SID [redacted]	5	drug hypersensitivity（薬物過敏症） anti factor Ⅷ antibody positive（抗第Ⅷ因子抗体陽性） (Note: FⅧ inhibitor was later ruled out, but ADAs were confirmed)
	SID [redacted]	4	hypersensitivity（過敏症）
	SID [redacted]	1	hypersensitivity（過敏症）
	SID [redacted] [a]	4	drug specific antibody present（薬物特異性抗体陽性） spontaneous haematoma（特発性血腫）
	SID [redacted] [a]	3	drug specific antibody present（薬物特異性抗体陽性） haemarthrosis（出血性関節症） [c]
	SID [redacted] [a]	8	drug specific antibody present（薬物特異性抗体陽性）
	SID [redacted] [a]	4	Contusion（挫傷）
	SID [redacted] [a, b]	6	-
Study 15912 Part 2	SID [redacted]	3	hypersensitivity（過敏症）
	SID [redacted]	6	drug ineffective（薬効欠如）
	SID [redacted]	5	drug ineffective（薬効欠如）
	SID [redacted]	3	drug ineffective（薬効欠如）

a: For these patients the discontinuation was related to perceived loss efficacy.
b: SID [redacted] discontinued due to parent decision.
c: In some documents the PT ‘spontaneous haemorrhage’ was used based on the MedDRA version 17.1, in more recent documents the PT ‘haemarthrosis‘ was used based on MedDRA 19.0.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/16, 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.5/2
5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6, 14.3.2/2, 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.1/2,
5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/1, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/12,
5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-3, 7-4

2.7.4.2.1.4.2 注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1 FⅧインヒビター

2.7.4.2.1.4.2.1.1 有害事象報告に基づくFⅧインヒビター発生の評価

試験 13024 及び試験 15912 では、すべての FⅧインヒビター発生を重篤な有害事象として報告することとしていた。重篤な有害事象として FⅧインヒビターの発生（PT：抗第Ⅷ因子抗体陽性）が報告された被験者と、その FⅧインヒビター検査の結果の概要を表 2.7.4.2-12 に示す。

12 歳以上群

試験 13401、並びに試験 13024 パート A の主試験及び継続投与期間において、FⅧインヒビター検査で陽性の基準値（≧0.6BU/mL）を満たす被験者は認められず、FⅧインヒビター発生の有害事象報告もなかった。試験 13024 パート B の主試験では、2 例の被験者に一過的で低力価（＜5BU/mL）の FⅧインヒビター発生が認められ、重篤な有害事象（抗第Ⅷ因子抗体陽性）として報告された。なお、このうち 1 例では、その後の測定で FⅧインヒビターは確認されなかった（2.7.6.2.2.4.5.2）。

日本人集団では、FⅧインヒビター発生の有害事象報告はなかった（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/5）。

12 歳未満群

試験 15912 の主試験において、[redacted]歳の被験者で抗第Ⅷ因子抗体陽性及び薬物過敏症が、治験薬と関連のある重篤な TEAE として報告された。本被験者はこれらの事象により試験を中止した。しかし、これらの事象から 5 日後、3 週間後及び 2 ヵ月後に実施した FⅧインヒビターの測定結果はいずれも陰性（＜0.2BU/mL）であった。一方で、同事象より 5 日後の測定では抗 BAY 94-9027 中和抗体及び抗 PEG IgM 抗体が高い値を示した。

表 2.7.4.2-12 FⅧインヒビター陽性（重篤な有害事象報告、又は臨床検査値による確認）が報告された被験者の概要（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Study	Subject number	Preferred terms	Relevant laboratory finding
≥ 12 years old			
Study 13401	None		
Study 13024 main study, Part A	None		
Study 13024 main study, Part B	SID [redacted]	'anti-factor Ⅷ antibody positive'（抗第Ⅷ因子抗体陽性）	low titer FⅧ inhibitor (single value 1.7 BU/mL)
	SID [redacted]	'anti-factor Ⅷ antibody positive'（抗第Ⅷ因子抗体陽性）	low titer FⅧ inhibitor (range: 0.5 before study to 2.7 BU/mL)
Study 13024 interim extension study, Part A and Part B (as of 9 Jan 2015)	None		
< 12 years old			
Study 15912 Main study	SID [redacted]	'anti-factor Ⅷ antibody positive'[a]（抗第Ⅷ因子抗体陽性），' drug hypersensitivity'（薬物過敏症）	FⅧ inhibitor: negative ADAs: positive
Study 15912 Part 2	None		

a: suspected inhibitor (reported term) of moderate intensity was reported as an SAE (PT: anti-factor Ⅷ antibody positive) because of the post-infusion FⅧ level below the lower limit of quantification. Testing two days after the event and two and eight weeks later ruled out FⅧ inhibitor.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/3, 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-3, 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/4, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/4

2.7.4.2.1.4.2.1.2 FⅧインヒビター検査に基づく評価

12 歳以上群

試験 13401 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いなかった。また、すべての被験者の測定値は、試験期間を通じて定量下限値（0.2BU/mL）を下回った（5.3.3.2.1 PH-36909/Listing 16.2.8.1/6）。

試験 13024 のパート A の主試験及び継続投与期間では、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いなかった。1 例の被験者（SID [redacted]）では、本剤の初回投与より前に FⅧインヒビターが検出されたものの、陽性の判定基準（≧0.6BU/mL）よりも低かった。なお、本被験者では、本剤の初回投与より前に、抗 BAY 94-9027 抗体の陽性も認められた（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.8.1/6）。

試験 13024 のパート B の主試験で、FⅧインヒビターが検出された被験者の一覧を表 2.7.4.2-13 に示す。試験 13024 のパート B の主試験では、2 例の被験者（SID [redacted] 及び [redacted]）に低力価の FⅧインヒビター発生が認められ、重篤な TEAE として報告された。

・SID [redacted]：本被験者は、薬物動態評価のために手術前に本剤の単回投与を受けた。単回投与後の FⅧインヒビターの値は 1.7BU/mL であった。手術後の測定では FⅧインヒビターの

陽性は認められず、FⅧインヒビターの力価の上昇は一過的なものと考えられた。なお、本被験者では手術前に、本剤の生体内回収率の低下及び消失半減期の短縮が認められた。

・SID [redacted]：スクリーニング時に低力価の FⅧインヒビター（0.5BU/mL）が検出され、その後初回の手術前に 0.6BU/mL の FⅧインヒビターが、2 回目の手術後には抗 BAY 94-9027 抗体とともに 0.7BU/mL の FⅧインヒビターが検出された。従って、本被験者は試験前より FⅧインヒビターを有していたものと考えられた。他の FⅧ製剤に切り替えてから 7 週間後の FⅧインヒビターの力値は 2.7BU/mL であった。なお、本被験者では手術前に、本剤の生体内回収率の低下及び消失半減期の短縮が認められた。

日本人集団では、FⅧインヒビターが陽性と判定された被験者は認められなかった。

表 2.7.4.2-13 FⅧインヒビターが検出可能であった被験者の一覧（試験 13024 パート B、SAF）

Subject	Number of infusions	Relative day at collection day from PK infusion	Factor Ⅷ Inhibitor [BU/mL]
SID [redacted]	0	-20	0.5
[redacted] years old, [redacted]	0	1	0.5
	2	7	0.6
	35	36	0.7
	35	73	2.7
SID [redacted]	0	-14	<0.2
[redacted] years old, [redacted]	0	1	<0.2
	1	7	1.7
	8	23	<0.2

Note: The detectable FⅧ inhibitor is any value that is >0.2 BU/mL. The cut-off for positivity was ≥0.6 BU/mL (Nijmegen modified Bethesda assay).
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.3/1

12 歳未満群

試験 15912 の主試験及びパート 2 では、FⅧインヒビターの測定において陽性（≧0.6BU/mL）と判定された被験者はいなかった。

試験 15912 の主試験で、FⅧインヒビターが検出された被験者の一覧を表 2.7.4.2-14 に示す。5 例で FⅧインヒビターが検出されたものの、その値は陽性の判定基準（≧0.6BU/mL）よりも低かった。そのうち 1 例（SID [redacted]）では、本剤初回投与前に 0.4BU/mL の FⅧインヒビターが検出され、その後も試験期間を通じて FⅧインヒビターが検出されたものの、力価の増加は認められなかった。他の 4 例（SID [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では一過的に FⅧインヒビターが検出されたが、試験終了時の検査では陰性であった。これらの被験者に FⅧインヒビター発生を示唆する臨床的な兆候は認められなかった。

なお、5 例のうち SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted] 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（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B）。

表 2.7.4.2-14 FⅧインヒビターが検出された被験者の一覧（試験 15912 の主試験、SAF）

Subject	Relative day at collection day to Visit 2	Number of exposure days at collection	Factor Ⅷ inhibitor [BU/mL]	Factor Ⅷ recovery [kg/dL] [a]
[redacted]	-37	0	0.3	
[redacted] years old, White	1	0	0.4	0.954
	28	6	0.3	
	63	17	0.4	
	99	24	0.4	
	260	58	0.3	1.399
[redacted]	-32	0	0.3	
[redacted] years old, White	1	0	<0.2	1.579
	29	4	<0.2	
	58	9	0.2	
	88	15	<0.2	1.979
	268	51	<0.2	2.316
[redacted]	-29	0	<0.2	
[redacted] years old, White	1	0	<0.2	1.162
	29	8	<0.2	
	64	18	0.3	
	92	26	<0.2	2.039
	187	56	not done	2.039
[redacted]	-41	0	<0.2	
[redacted] years old, [redacted]	1	0	<0.2	1.617
[redacted]	29	7	<0.2	
	57	12	0.3	
	85	18	<0.2	0.597
	296	61	<0.2	1.780
[redacted]	-35	0	<0.2	
[redacted] years old, White	1	0	0.4	1.031
	30	4	<0.2	
	58	8	<0.2	
	92	13	<0.2	2.124
	351	50	<0.2	1.765

Note: The detectable FⅧ inhibitor is any value that is > 0.2 BU/mL. The cut-off for positivity was ≥0.6 BU/mL (Nijmegen modified Bethesda assay).
a :FⅧ recovery only presented for available time points
Source: 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.3/1

2.7.4.2.1.4.2.2 有効性の欠如

12 歳以上群

試験 13401 及び試験 13024 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。そのため、出血事象が有効性の欠如により発現した可能性を考慮し、これらの試験で見られた重篤な破綻出血を被験者ごとに検討した（2.7.4.2.1.5.1）。検討の結果、これらの出血事象に投与中止に至った事象はなく、また、有効性の欠如に起因すると考えられる重篤な破綻出血は認められなかった。

12 歳未満群

試験 15912 で有効性の欠如が認められた被験者の一覧と、その抗薬物抗体検査の結果を表 2.7.4.2-15 に示す。すべての被験者が 6 歳未満群であり、FⅧインヒビターは認められなかった。なお、3 例の被験者（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が、本剤投与後の生体内回収率の低下及び FⅧインヒビターの陰性判定により有効性の欠如に該当すると判断された。この 3 例では、投与中止に至った過敏症反応の発現に伴って、抗薬物抗体の陽性が確認された。また、主試験で同意撤回により試験を中止した 1 例（SID [redacted]）では、同意撤回の理由として有効性の欠如が報告された。

表 2.7.4.2-15 有効性の欠如が認められた被験者の一覧（12 歳未満群、SAF）

Subject number Regimen/ Dose [a]	PT (EDs before onset of AE) Action taken (EDs)	Pre-treatment positive ADA: titer	Treatment-emergent positive ADA [titer or BU for BAY 94-9027 NAb] (EDs before measurement)	Recovery / post-infusion FⅧ level [b]
[redacted] ([redacted] year old, White) Every 5 days/ 55 IU/kg	spontaneous haematoma/特発性血腫 (3 EDs) drug specific antibody present/薬物特異性抗体陽性(4 EDs) withdrawal (4 EDs)	None	Anti-BAY 94-9027: 8 (3 EDs) Anti-Bay 94-9027 NAb: 2.2 BU (3 EDs) Anti-PEG: 8 (3 EDs) Anti-PEG IgM: 16 (3 EDs)	FⅧ level 20 to 30 min post-infusion 5.1793 IU/dL at an unscheduled visit
[redacted] ([redacted] year old, White) Every 5 days/ 55 IU/kg	haemarthrosis/出血性関節症(3 EDs) drug specific antibody present/薬物特異性抗体陽性(ED not available) withdrawal (3 EDs)	None	An inconclusive unconfirmed positive result for BAY 94-9027 in the final sample. NAb: >2 BU	reduced FⅧ measurement (38.7%) following first exposure to BAY 94-9027
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week / 35 IU/kg	drug specific antibody present/薬物特異性抗体陽性(2 EDs) withdrawal (8 EDs)	None	Anti-BAY 94-9027: 16 (8 EDs) Anti-BAY 94-9027 NAb: 4.6 BU (8 EDs) Anti-PEG: 16 (8 EDs) Anti-PEG IgM: 128 (5 EDs); 128 (6 EDs); 32 (8 EDs)	FⅧ level post-infusion 8.2157 and 6.3343 IU/dL at unscheduled visits
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week / 25 IU/kg	contusion/挫傷(3 EDs) withdrawal (4 EDs)	None	None	FⅧ 10% at central lab following infusion of study drug 33 IU/kg
[redacted] ([redacted] year old, White) Every 5 days/ 45 IU/kg	N/A parents withdrawal due to perceived lack of efficacy (6 EDs)	Anti-PEG IgM: 4	None	Inconclusive findings from local laboratory
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week / 40 IU/kg	drug ineffective/薬効欠如(2 EDs) withdrawal (6 EDs)	Anti-PEG IgM: 8	Anti-BAY 94-9027: 16 (2 EDs); 16 (4 EDs); 16 (5 EDs); 4 (6 EDs) Anti-Bay 94-9027 NAb: 3 BU (2 EDs); 9.8 BU (3 EDs); 3.9 BU (4 EDs); 3.6 BU (5 EDs); 2 BU (6 EDs) Anti-PEG: 16 (2 EDs); 64 (3 EDs); 16 (4 EDs); 16 (5 EDs); 4 (6 EDs) Anti-PEG IgM: 64 (2 EDs); 128 (3 EDs); 64 (4 EDs); 32 (5 EDs); 64 and 2 (6 EDs)	FⅧ level 20 to 30 min post-infusion at expansion visit 4 and 2 subsequent unscheduled visits below the lower limit of quantification

表 2.7.4.2-15 有効性の欠如が認められた被験者の一覧（12 歳未満群、SAF）（続き）

Subject number Regimen/ Dose [a]	PT (EDs before onset of AE) Action taken (EDs)	Pre-treatment positive ADA: titer	Treatment-emergent positive ADA Titer [titer or BU for BAY 94-9027 NAb] (EDs before measurement)	Recovery / post-infusion FVIII level [b]
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week / 45 IU/kg	drug ineffective (薬効欠如) (5 EDs) withdrawal (5 EDs)	None	Anti-BAY 94-9027: 32 (2 EDs); 64 and 4 (5 EDs) Anti-BAY 94-9027 NAb: 8.6 BU (2 EDs); 13 and 1.8 BU (5 EDs) Anti-PEG: 32 (2 EDs); 64 and 4 (5 EDs) Anti-PEG IgM: 128 (2 EDs); 128 and 4 (5 EDs)	FVIII level 20 to 30 min post-infusion at expansion visit 4 below the lower limit of quantification
[redacted] ([redacted] year old, [redacted]) 2x/week / 60 IU/kg	drug ineffective (薬効欠如) (1 ED) withdrawal (3 EDs)	Anti-Bay 94-9027 NAb (un-confirmed) Anti-PEG IgM: 1	Anti-Bay 94-9027 NAb (unconfirmed); 1 ED	0.014 kg/dL after 1 ED, 0.013 kg/dL after 2 EDs
[redacted] [c] ([redacted] year old, White) 2x/week / 25 IU/kg	drug Hypersensitivity (薬物過敏症) (ED 2/3) [d], antiFVIII antibody positive (抗第VIII因子抗体陽性) (ED 2/3) [d], withdrawal (5 EDs)	Anti-PEG IgM: 4	Anti-BAY 94-9027: 16 (5 EDs, 17 days after EOT, neg 2 months after EOT) Anti-BAY 94-9027 Nab: 12.1 BU (5 EDs, 2 days after EOT), 2.8 BU (5 EDs, 17 days after EOT) Anti-PEG: 16 (5 EDs, 17 days after EOT, neg 2 months after EOT) Anti-PEG IgM: 256 and 32 (5 EDs)	Post-infusion FVIII level below the lower limit of quantification
[redacted] [c] ([redacted] year old, White) Every 5 days 45 IU/kg	hypersensitivity (過敏症) (ED 3/4) [e], withdrawal (4 EDs)	Anti-PEG IgM: 16	Anti-BAY 94-9027 NAb: 3 BU (4 EDs, 6 months after EOT), Anti-PEG: 4 (4 EDs, 6 months after EOT) Anti-PEG IgM: 4 (4 EDs, 6 months after EOT)	Baseline recovery: 0.932 kg/dL
[redacted] [c] ([redacted] year old, White) 2x/week / 30 IU/kg	hypersensitivity (過敏症) (3 EDs), withdrawal (3 EDs)	Anti-PEG IgM: 2	Anti-BAY 94-9027: 32 (2 EDs); 32 (3 EDs) Anti-BAY 94-9027 NAb: 2 BU(2 EDs); 3.4 BU (3 EDs) Anti-PEG: 32 (2 EDs); 32 (3 EDs) Anti-PEG IgM: 64 (2 EDs); 128 (3 EDs)	Post-infusion FVIII level below lower limit of quantification

EOT = end of treatment
a: Dose refers to the prescribed starting dose.
b: Refers to BAY 94-9027 activity level measured by FVIII activated partial thromboplastin time (aPTT) assay.
c: For SID [redacted], SID [redacted], and SID [redacted], withdrew due to hypersensitivity reactions and had positive ADA results during the study. Lack of efficacy was considered via post-infusion FVIII levels/recovery.
d: For SID [redacted], the event (drug hypersensitivity / anti factor VIII antibody positive) actually occurred on ED 3 a few minutes following the third infusion.
e: For SID [redacted], the event (hypersensitivity) actually occurred on ED 4 following the fourth infusion.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.8.1/4, 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-3, 7-4

2.7.4.2.1.4.2.3 過敏症反応

過敏症反応は、FVIII製剤における稀な有害事象であり、重篤なアナフィラキシーを引き起こす可能性が知られている[1)]。重篤又は投与中止に至った過敏症反応を 2.7.4.2.1.4.2.3.1 で検討し、過敏症反応に関連する可能性がある TEAE を 2.7.4.2.1.4.2.3.2 で検討した。

2.7.4.2.1.4.2.3.1 重篤若しくは中止に至った過敏症反応

注目すべき有害事象として報告された過敏症、又は、重篤な TEAE に伴って報告された過敏症を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。

12 歳以上群

試験 13024 のパート A の主試験では、SID [redacted] 及び [redacted] に重篤若しくは中止に至った過敏症反応が認められた（2.7.6.2.2.4.6.1）。

・SID [redacted]：本被験者では、ベースライン時の抗 PEG IgM 抗体が陽性（抗体価：1 倍）と判定された。重篤な薬物過敏症が本剤投与 4ED 後に認められ、被験者は本事象により試験を中止した。薬物過敏症から 4 日後には、抗 PEG IgM 抗体の抗体価が 16 倍まで上昇した（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B）。また、この測定では抗 BAY 94-9027 抗体、BAY 94-9027 中和抗体及び抗 PEG 抗体も陽性と判定されたものの、FⅧインヒビターは陰性であった。1 ヵ月後には、BAY 94-9027 中和抗体を除くすべての抗薬物抗体が陰性と判定された。この薬物過敏症は、既存の抗 PEG IgM 抗体への追加免疫効果によって惹起された、PEG に対する過敏症だと考えられた。

・SID [redacted]：本被験者では、本剤の初回投与中に急性のアレルギー反応（PT：過敏症、非重篤）が認められ、本剤の投与が中止された。被験者は同意撤回のため試験を中止した。本被験者の抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び FⅧインヒビターはいずれも陰性と判定された。本有害事象は、PEG に対する免疫反応ではないものの、第Ⅷ因子製剤に認められるクラスエフェクトであると考えられた。

試験 13024 のパート B では、1 例の被験者（SID [redacted]）に薬物過敏症（軽度、非重篤）が認められた（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.7/2）。また、本被験者では FⅧインヒビターも陽性を示した（2.7.4.2.1.4.2.1.1）。

試験 13024 のパート A 及びパート B の継続投与期間では、過敏症反応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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/5、1.3.1/12）。

12 歳未満群

試験 15912 では、本剤に対する過敏症反応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。本剤に対する過敏症反応は、主試験で 3 例及びパート 2 で 1 例に認められた。いずれも中止に至った重篤な TEAE で、治験薬と関連ありと判定された。なお、いずれの事象もアナフィラキシーとは報告されなかった。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。治験責任（分担）医師は、本被験者に FⅧインヒビターが発生した可能性があると判断し、抗 FⅧ抗体陽性を報告し、また本剤に対するアレルギーを薬物過敏症として報告した。本被験者では、すべての測定時点で FⅧインヒビターが陰性と判定されたものの（＜0.2BU/mL）、本剤初回投与後には、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び BAY 94-9027 中和抗体が陽性と判定された（2.7.6.6.2.4.9.2）。本被験者の抗 PEG IgM 抗体は、ベースライン時に陽性と判定され、薬物過敏症に伴って抗体価が上昇した。薬物過敏症は中等度であり、被験者はこの事象により 5ED 後に試験を中止した。その後、被験者は他の FⅧ製剤を使用し、生体内回収率は正常となった。

・SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の過敏症が認められた。この事象により投与開始から 4ED 後に試験を中止した。ベースライン以前の測定では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が陰性と判定されたものの、ベースライン時には抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本被験者では、最終投与 6 ヵ月後の時点でも、抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体及び BAY 94-9027 中和抗体が陽性と判定された。FⅧインヒビターは、ベースライン及び最終来院時点で陰性と判定された（2.7.6.6.2.4.9.2）。

・SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の過敏症が認められた。この事象により本剤の初回投与後に試験を中止した。FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9024 抗体及び抗 PEG 抗体は、ベースライン及び最終来院時に陰性と判定された（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B）。

・SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の過敏症が認められた。この事象により投与開始から 3ED 後に試験を中止した。ベースライン時に抗 PEG IgM 抗体は陽性と判定されており、過敏症が発現する前後には抗 PEG IgM 抗体の抗体価が上昇し、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体も陽性と判定された。過敏症発現から約 25 日後の検査では、いずれの抗体も陰性と判定された(2.7.6.7.2.3.5、2.7.6.7.2.3.10.2、5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.3/2)。

これら 4 例のうち 3 例の過敏症反応では、本剤投与前に抗 PEG IgM 抗体が認められた。更に、過敏症反応中に検体が採取できた 2 例では、過敏症反応に伴って抗体価の上昇が認められたことから、これらの過敏症反応は PEG に対する免疫反応であると考えられた。残る 1 例の過敏症反応は、PEG と関連がない第Ⅷ因子製剤に認められるクラスエフェクトであると考えられた。

表 2.7.4.2-16 注目すべき有害事象として報告された過敏症又は重篤な TEAE に伴って報告された過敏症を発現した被験者の一覧（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群、SAF）

Subject number/Dose [b]	PT (EDs before onset of AE) Action taken (EDs)	Pre-treatment positive ADA: titer	Treatment-emergent positive ADA [titer or BU for BAY 94-9027 NAb] (EDs before measurement)	Recovery / post-infusion FⅧ level [c]
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week, dropped / N/A	Drug hypersensitivity （薬物過敏症） (ED 4) withdrawal (ED 4)	Anti-PEG IgM: 1	Anti-BAY 94-9027: 8 (4 EDs) Anti-Bay 94-9027 NAb: 2.4 BU and 0.6 BU (4 EDs) Anti-PEG: 8 (4 EDs) Anti-PEG IgM: 16 (4 EDs)	Baseline recovery: 1.926
[redacted] ([redacted] year old, White) 2x/week, dropped / N/A	Hypersensitivity （過敏症） (ED 1) withdrawal (ED 1)	None	None	not available
[redacted] [a] ([redacted] year old, White) 2x/week 25 IU/kg	Drug hypersensitivity （過敏症） (EDs 2/3) [d], antiFⅧ antibody positive (EDs 2/3) [d]; withdrawal (ED 5)	Anti-PEG IgM: 4	Anti-BAY 94-9027: 16 (ED 5, 17 days after EOT, neg 2 months after EOT) Anti-BAY 94-9027 NAb: 12.1 BU (ED 5, 2 days after EOT), 2.8 BU (ED 5, 17 days after EOT) Anti-PEG: 16 (ED 5, 17 days after EOT, neg 2 months after EOT) Anti-PEG IgM: 256 and 32 (ED 5)	Post-infusion FⅧ level below the lower limit of quantification
[redacted] [a] ([redacted] year old, White) Every 5 days 45 IU/kg	hypersensitivity （過敏症） (ED 3/4) [e], withdrawal (ED 4)	Anti-PEG IgM: 16	Anti-Bay 94-9027 NAb: 3 BU (4 EDs, 6 months after EOT), Anti-PEG: 4 (4 EDs, 6 months after EOT) Anti-PEG IgM: 4 (4 EDs, 6 months after EOT)	Baseline recovery: 0.932 kg/dL
[redacted] ([redacted] year old, White) Every 7 days 60 IU/kg	Hypersensitivity （過敏症） (ED 1) withdrawal (ED 1)	None	None	Baseline recovery: 1.657
[redacted] [a] ([redacted] year old, White) 2x/week 30 IU/kg	Hypersensitivity （過敏症） (ED 3), withdrawal (ED 3)	Anti-PEG IgM: 2	Anti-BAY 94-9027: 32 (2 EDs); 32 (3 EDs) Anti-BAY 94-9027 NAb: 2 BU (2 EDs); 3.4 BU (3 EDs) Anti-PEG: 32 (2 EDs); 32 (3 EDs) Anti-PEG IgM: 64 (2 EDs); 128 (3 EDs)	FⅧ level below lower limit of quantification post-infusion

EOT = end of treatment
a: Subject [redacted], Subject [redacted], and Subject [redacted] withdrew due to hypersensitivity reactions and had positive ADA results during the study. LoE was considered via post-infusion FⅧ levels/recovery.
b: For subjects ≥ 12 years old, the dose refers to the first prescribed dose at or after Week 10 for prophylaxis. For subjects < 12 years old, dose refers to the prescribed starting dose.
c: Refers to BAY 94-9027 activity level measured by FⅧ activated partial thromboplastin time (aPTT) assay
d: For SID [redacted], the event (drug hypersensitivity / anti factor Ⅷ antibody positive) actually occurred on ED 3 a few minutes following the third infusion.
e: For SID [redacted], the event (hypersensitivity) actually occurred on ED 4 following the fourth infusion.
Source: 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B

2.7.4.2.1.4.2.3.2 過敏症反応に関連する有害事象

過敏症反応をより詳細に検討するために、TEAE のうち、過敏症に関連する可能性がある有害事象を集計し検討した。なお、過敏症に関連する可能性がある有害事象は、以下の SMQ 及び PT に該当する有害事象と定義した。12 歳以上群及び 12 歳未満群における、過敏症に関連する可能性がある TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

- 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

過敏症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 例以上に認められた事象は、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。過敏症に関連する可能性のある TEAE のうち、ほとんどの事象は治験薬との関連はないと判定された。治験薬と関連がある事象は 6 例（4.1%）に発現した。内訳は、頭痛（2 例、1.4%）、過敏症、薬物過敏症、浮動性めまい、呼吸困難、多形紅斑、そう痒症（各 1 例、0.7%）であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.3/4）。1 例の被験者では、薬物過敏症が重篤な有害事象として報告された（SID [redacted]、2.7.4.2.1.3）。

日本人集団では、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。いずれも 1 例（9.1%）のみの発現で、結膜炎、皮膚炎、手皮膚炎、悪心及び発疹が認められた。いずれの事象も非重篤で、治験薬との関連はないと判断された（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.2/1、1.3.2/2、1.3.2/3）。

12 歳未満群

過敏症に関連する可能性のある TEAE が、73 例中 26 例（35.6%）に発現した。3 例以上に認められた事象は、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%）であり、他の事象の発現例数は 1 例であった。過敏症に関連する可能性のある TEAE のうち、治験薬と関連がある事象は 5 例（6.8%）に発現した。内訳は、過敏症（3 例、4.1%）、薬物過敏症、咳嗽（各 1 例、1.4%）であった。また、重篤と判定された事象は 5 例（6.8%）に発現した。内訳は、過敏症（3 例、4.1%）、薬物過敏症、頭痛、悪心（各 1 例、1.4%）であった（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.2/3, 3.2/4）。

表 2.7.4.2-17 過敏症に関連する可能性がある TEAE の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Preferred term MedDRA version 19.0		Study 13401 + 13024, combined ≥ 12 years old N = 148 (100%)	Study 15912 Main study + Part 2, combined 0 to < 6 years old N = 44 (100%)	 6 to <12 years old N = 29 (100%)	 0 to <12 years old N = 73 (100%)
Number (%) of patients with at least one such adverse event		52 (35.1%)	18 (40.9%)	8 (27.6%)	26 (35.6%)
Hypersensitivity reactions	過敏症反応				
Asthma	喘息	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Chills	悪寒	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	3 (2.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Cough	咳嗽	10 (6.8%)	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eye swelling	眼部腫脹	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Headache	頭痛	21 (14.2%)	2 (4.5%)	6 (20.7%)	8 (11.0%)
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.4%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nasal oedema	鼻浮腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Nausea	悪心	8 (5.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Oedema	浮腫	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Sneezing	くしゃみ	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Stomatitis	口内炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vomiting	嘔吐	5 (3.4%)	2 (4.5%)	3 (10.3%)	5 (6.8%)
Within the SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	過敏症反応のうち「皮膚および皮下組織障害」に属する PT				
Blister	水疱	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Eczema	湿疹	2 (1.4%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Erythema	紅斑	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pruritus	そう痒症	1 (0.7%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Rash	発疹	1 (0.7%)	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Skin swelling	皮膚腫脹	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.3/2, 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.2/2

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の特性及び投与経路を鑑み、2.7.4.2.1.4.2 で検討した注目すべき有害事象の他に、以下の事象について詳細に検討した。なお、有害事象の SOC による集計は 2.7.4.2.1.1 を参照のこと。

- 重篤な破綻出血
- 中心静脈アクセスデバイス関連イベント（12 歳未満群のみ）
- 心血管イベント

2.7.4.2.1.5.1 重篤な破綻出血

12 歳以上を対象とした試験 13401 及び試験 13024 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、重篤な有害事象として報告された破綻出血を、有効性の欠如に起因する可能性を考慮し、事後的に検討した。

試験 13401 及び試験 13024 では、入院を必要とする単回の出血に関連する重篤な TEAE は 7 例（試験 13401 は 1 例、試験 13024 は 6 例）に認められた。

·SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の継続投与期間に中等度の胃腸出血が認められた。被験者は入院を要したため本事象は重篤と判定された。また、治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。被験者はその後回復した。被験者は消化不良の病歴を有しており、治療開始後 10 週の導入期の間には関節内出血が 1 件認められた。導入期終了後の投与頻度は 7 日ごとで投与量は 5,500IU であったが、出血頻度の上昇のために、投与を 5 日ごと 4,500IU に変更し、更に週 2 回 3,500IU に変更した。胃腸出血が発現した際の投与頻度は 5 日ごとであった。抗薬物抗体は試験を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性は予想される範囲内であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

·SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の継続投与期間に高度の口腔内出血が認められた。治療開始後 10 週の導入期の間には出血は認められなかった。導入期終了後の投与頻度は 7 日ごとで投与量は 5,000IU であった。口腔内出血が発現した際の投与頻度は 7 日ごとであった。入院を要する生命を脅かす事象だったため重篤と判定され、本剤投与は中断された。本事象は治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。治験責任（担当）医師は、本事象を扁桃膿瘍によるものと判断した。抗薬物抗体は試験期間を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性は予想される範囲内であった。被験者はその後回復し、本剤投与を再開し、継続投与期間を完了した（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

·SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の継続投与期間に高度の後腹膜血腫が認められた。被験者は入院を要したため本事象は重篤と判定された。また、治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。治療開始後 10 週の導入期の間、出血は認められなかった。導入期終了後の投与頻度は 7 日ごとで投与量は 4,500IU であり、後腹膜血腫が発現した際も同じ投与頻度及び投与量であった。抗薬物抗体は試験期間を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性は予想される範囲内であった。被験者はその後回復し、継続投与期間を継続した（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の継続投与期間に高度の出血性関節症が認められた。被験者は入院を要し障害を生じたため、本事象は重篤と判定された。また、治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。本被験者では、治療開始後 10 週の導入期の間には出血は認められなかった。導入期終了後の投与頻度は 7 日ごとで投与量は 4,000IU で、出血性関節症が発現した際の投与頻度も 7 日ごとであった。本事象による投与頻度及び投与量の変更はなく、転帰は消失となった。被験者は、本事象後も試験を継続した。なお、その後、出血頻度の増加により投与頻度が 5 日ごと（投与量は 4,000IU のまま）に変更された。抗薬物抗体は試験期間を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性は予想される範囲内であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の[redacted]男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の主試験で高度の出血性関節症が認められた。被験者は入院を要したため本事象は重篤と判定された。また、治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。本被験者には、治療開始後 10 週の導入期の間に、皮膚及び粘膜に 1 件の外傷性出血が認められた。導入期終了後の投与頻度は 7 日ごとで投与量は 3,500IU（その後 4,000IU に変更）であった。出血性関節症が発現した際の投与頻度も 7 日ごとであり、本剤投与 6 日後に出血性関節症が発現した。被験者は回復し、主試験を終了し継続投与期間に参加した。抗薬物抗体は試験期間を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性及び生体内回収率は予想される範囲内であった。（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 15/SID [redacted]、5.3.5.2.2 PH-37583_add2/Table 1/4）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の[redacted]男性で、定期補充療法を受けていた。試験 13024 の継続投与期間に筋肉内の外傷性出血及び高度の血腫が認められた。被験者は入院を要したため本事象は重篤と判定された。また、治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。本被験者には、治療開始後 10 週の導入期の間に、1 件の関節内出血が認められた。導入期終了後の投与頻度は 5 日ごとで投与量は 2,000IU であり、その後体重増加に伴って投与量は 2,500IU、次いで 3,000IU へと変更された。治験責任（分担）医師は、本事象を転倒によるものと判断した。本事象による投与頻度及び投与量の変更はなかった。被験者は回復し、本事象後も試験を継続した。抗薬物抗体は試験期間を通じて陰性を示し、主試験中の本剤投与後の FⅧ活性は予想される範囲内であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、本剤の最終投与 6 日後に骨盤内出血（自然出血）により入院した。本事象は中等度で、重篤と判定され、転帰は消失であった。被験者は、試験 13401 において本剤の投与を計 18 回受けた。被験者には、治験実施計画書の手順どおり、最終投与から薬物動態の臨床検査まで定期補充療法による投与は行われなかった。このことから、治験責任（分担）医師は本事象は治験薬と関連はないものの、試験手順と関連があると判定した（5.3.3.2.1 PH-36909/Section 15/SID [redacted]）。

以上、重篤な破綻出血のほとんどが 7 日ごと投与を受けた被験者における出血事象であった。これらの破綻出血は、抗薬物抗体が陰性で、生体内回収率に異常な兆候もない被験者に、一度のみ認められた事象であった。更に、いずれの被験者にも有効性の欠如の兆候は見られなかった。従って、これらの重篤な破綻出血の原因は、有効性の欠如ではないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.2 中心静脈アクセスデバイス関連イベント

小児被験者に本剤を投与するために中心静脈アクセデバイスを用いる場合のリスクとして、デバイス付近の感染、菌血症及びカテーテル挿入部位の血栓症が考えられた。そこで、試験 15912 の主試験及びパート 2 で、本剤投与に静脈カテーテル留置又は中心静脈アクセスデバイスを使用した被験者と、これらのデバイスに関連するイベント（MedDRA PT 医療機器関連感染及び high level term カテーテル留置部位反応）の一覧を作成し、検討した（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.5/1, 3.5/2）。

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。これらの被験者において、中心静脈アクセスデバイス関連イベントは 1 例のみに認められた。この被験者は、[redacted] 歳の[redacted]男児（SID [redacted]）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。なお、腫脹部位には、超音波診断により血腫が確認された。カテーテル留置部位腫脹により本剤の投与は中断され、他の FⅧ製剤が投与された。本事象と治験薬及び試験手順との関連はなしと判定された。その後、本事象は消失し被験者は試験を再開した（5.3.5.2.5 PH-38440/Section 15/SID [redacted]）。

2.7.4.2.1.5.3 心血管イベント

心血管イベントのリスク因子を持つ被験者は、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あると考えられた。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 歳以上群及び 12 歳未満群における、「心臓障害」及び「血管障害」に属する TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.2-18 に示す。

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(5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/6)。「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。このうち血腫は重篤と判定されたものの、治験薬との関連はなしと判定された（2.7.4.2.1.5.1）。

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の関連ありと判定された（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/4, 1.3.1/6）。

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（5.5%）に認められた。「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、治験薬との関連はないと判定された（5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/6）。

表 2.7.4.2-18 「心臓障害」及び「血管障害」の発現例数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 19.0)		Study 13401 + 13024, combined ≥ 12 years old N = 148 (100%)	Study 15912 Main study + Part 2, combined 0 to < 6 years old N = 44 (100%)	 6 to <12 years old N = 29 (100%)	 0 to <12 years old N = 73 (100%)
Cardiac disorders	**心臓障害**	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Palpitations	動悸	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	**血管障害**	7 (4.7%)	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Flushing	潮紅	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haematoma	血腫	2 (1.4%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Hypertension	高血圧	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vein rupture	静脈破裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.4%)	1 (1.4%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/4, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/4

2.7.4.2.1.6 進行中の試験

試験 13024 及び試験 15912 の継続投与期間は、それぞれ 2015 年 1 月 9 日及び 2015 年 3 月 19 日のデータカットオフ以降、本承認申請資料提出時も進行中である。これらの試験について、2017 年 2 月 15 日までに得られた予備的な安全性の結果の概要を以下に示す（5.3.5.3.5 GCTD2.7.4.7C）。

2.7.4.2.1.6.1 試験 13024

試験 13024 の継続期間では、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 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。

2.7.4.2.1.6.2 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 抗体の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 PEG が検出されたものの、投与継続後の検査では 2 回の異なる時点で陰性と判定された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な TEAE を発現した日本人被験者並びに治験薬と関連のある重篤な TEAE 又は注目すべき TEAE が発現した被験者について、文章による叙述を 2.7.6.2.a.2、2.7.6.4.a.2、2.7.6.6.a.2 及び 2.7.6.7.a.2 に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

試験 13401、試験 13024 及び試験 15912 では、以下のタイミングで臨床検査を実施した。

・試験 13401：スクリーニング、1 週目、2 週目、4 週目及び 8 週目。

・試験 13024：スクリーニング、10 週目（来院 4）、36 週目（主試験の終了時、来院 8）及び継続投与期間の最終来院時。

・試験 15912：スクリーニング、主試験終了時の最終来院時。

各試験における測定項目を表 2.7.4.3-1 に示す。

表 2.7.4.3-1 各試験における臨床検査値の測定項目

	Study 13401	Study 13024	Study 15912
Complete blood count (CBC)			
Basophils	X	X	X
Eosinophils	X	X	X
Erythrocytes	X	X	not planned
Hematocrit	X	X	X
Hemoglobin	X	X	X
Leukocytes	X	X	X
Lymphocytes	X	X	X
Mean corpuscular volume (MCV)	X	not planned	not planned
Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	X	not planned	not planned
Mean cell hemoglobin concentration (MCHC)	X	not planned	not planned
Monocytes	X	X	X
Neutrophils	X	X	X
Platelets	X	X	X
Serum chemistry			
Alanine aminotransferase (ALT)	X	X	X
Albumin	X	X	not planned
Alkaline phosphatase (AP)	X	X	not planned
Aspartate aminotransferase (AST)	X	X	X
Bicarbonate	X	X	X
Bilirubin, total	X	X	X
Blood urea nitrogen (BUN)	X	X	X
Calcium	X	X	not planned
Chloride	X	X	X
Creatine kinase (CK)	X	not planned	not planned
Creatinine	X	X	X
Glucose (non-fasting)	X	X	not planned
Lactate dehydrogenase (LDH)	X	X	not planned
Sodium	X	X	X
Total protein	X	X	not planned
Potassium	X	X	X
Phosphorus	X	X	not planned
Uric acid	X	not planned	not planned
Routine urinalysis			
Bilirubin, blood, glucose, ketone, leucocytes, leukocytes esterase, microscopic evaluation, pH, protein, urobilinogen, specific gravity (Note: most of these parameters were only tested in case of positive dipstick results).	X	X	not planned
Serology (at screening only)			
HIV, Hepatitis B Virus (HBV), and Hepatitis C Virus (HCV)	X	X	not planned

2.7.4.3.1 生化学的検査、血液学的検査、及びその他の臨床検査

ベースラインにおける臨床検査値が正常範囲又は低値で、試験開始後に異常高値が認められた被験者を表 2.7.4.3-2 に、ベースラインにおける臨床検査値が正常範囲又は高値で、試験開始後に異常低値が認められた被験者を表 2.7.4.3-3 に示した。

12 歳以上群

本剤投与後の ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）異常高値は、いずれも約 12%の被験者に認められたものの、肝機能検査の異常高値は本剤投与開始前にも認められていた（ALT 高値が被験者の 20％以上、AST 高値が被験者の 12％以上、5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.7/36、3.7/37）。C 型肝炎の病歴が約 60%の被験者に認められていることから、肝機能検査値の異常高値は、合併症に関連するものと考えられた。

また、本剤投与後の血糖値の異常高値は、105 中 48 例（45.7%）に認められた。血糖値については、治験実施計画書において空腹時に血液検体を採取することを規定していなかったため、その変動を評価することは困難であった。試験 13024 のスクリーニング時に、血糖値が正常範囲若しくは低値であった被験者は 134 例中 107 例（79.9%）、高値であった被験者は 26 例（19.4%）であり、その最高値は 232.5mg/dL であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.7/13、3.7/35）。スクリーニング時から最終来院までの血糖値の変化量の中央値は、極めて小さかった（5.41mg/dL）。なお、合併症として 2 例に糖尿病が認められた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/7）。結論として、本剤投与による血糖値への明らかな影響は認められなかった。

全体として、本剤投与後に観察された臨床検査値において、臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、以下の 3 例の被験者を除き、各被験者における臨床検査値について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、C 型肝炎、HIV、肝硬変を併発し、抗レトロウイルス薬を併用していた（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.4/8、16.2.4/10）。本被験者では、肝機能検査値上昇が発現し、治験薬と関連のある重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.3）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の白人男性で、C 型肝炎の病歴を有しており、試験開始時より C 型肝炎の治療薬を併用していた。主試験の終了が近い時期に、3 件の紅斑性皮疹のため本剤の投与が中断された。また、C 型肝炎の治療は中止された。その後、紅斑性皮疹は消失し、被験者は継続投与期間に参加した。本剤の投与再開後、発疹は再発しなかった。本剤の投与再開 10 ヵ月後、ALT 増加（79U/L）が認められた。なお、C 型肝炎は、本事象の 7 ヵ月前にウイルスが検出されなくなったことより消失したものと判断されていた。ALT 増加は軽度であり、治験薬と関連ありと判定された。試験期間を通じて、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び FⅧインヒビターは陰性を示した（5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15/SID [redacted]）。

・SID [redacted]：被験者は、[redacted] 歳の[redacted]男性であった。主試験の最終来院（36 週目）において ALT 増加（161U/L）が認められた。本事象は非重篤で、治験薬と関連ありと判定された。本被験者は、スクリーニング時（61U/L）及び 10 週目（132U/L）も ALT が高値であった。なお、本事象による本剤の投与頻度及び投与量の変更はなく、被験者は、継続投与試験に参加した。約 500 日の試験参加期間（86ED）の後、本被験者には中等度の多形紅斑が認められた。多形紅斑は 36 日後に消失した。また、本被験者は、691 日の試験参加期間の後、中等度の脂肪肝と診断された。治験責任（分担）医師は、脂肪肝を治験薬と関連

があると判定した。被験者はアルコールの多量摂取及び慢性肝疾患の病歴は有していないものの、アルコール摂取の可能性は排除されておらず、アルコール摂取が脂肪肝の原因である可能性も考えられた。本件の評価には更に検討が必要とされたものの、被験者はその後の検討及び専門医による評価を受けなかったため、限定的な情報しか得ることができなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Table 10-4、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 10-7）。

日本人集団の 11 例中 3 例（27.3%）の被験者では、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、試験開始後に低値となった。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。その他の試験開始後における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（5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.4/1、1.3.4/2）。

12 歳未満群

臨床的に問題とな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。

表 2.7.4.3-2 ベースラインにおける臨床検査値が正常範囲又は低値で、試験開始後に異常高値が認められた被験者数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Laboratory variable	≥ 12 years old N = 148 (100%) Num/Den(%)	0 to < 6 years old N = 44 (100%) Num/Den(%)	6 to < 12 years old N = 29 (100%) Num/Den(%)	Total < 12 years old N = 73 (100%) Num/Den(%)
Hematology				
Basophils	2/132 (1.5%)	N/A	N/A	N/A
Basophils/leukocytes	16/141 (11.3%)	4/35 (11.4%)	2/27 (7.4%)	6/62 (9.7%)
Eosinophils	5/127 (3.9%)	N/A	N/A	N/A
Eosinophils/leukocytes	4/133 (3.0%)	3/13 (23.1%)	2/20 (10.0%)	5/33 (15.2%)
Ery. mean corpuscular volume	1/13 (7.7%)	N/A	N/A	N/A
Erythrocytes	0/132 (0%)	N/A	N/A	N/A
Hematocrit	2/145 (1.4%)	0/37 (0%)	0/28 (0%)	0/65 (0%)
Hemoglobin	0/144 (0%)	0/38 (0%)	0/28 (0%)	0/66 (0%)
Leukocytes	3/130 (2.3%)	1/35 (2.9%)	0/27 (0%)	1/62 (1.6%)
Lymphocytes	0/131 (0%)	N/A	N/A	N/A
Lymphocytes/leukocytes	2/139 (1.4%)	6/28 (21.4%)	1/26 (3.8%)	7/54 (13.0%)
Monocytes	0/129 (0%)	N/A	N/A	N/A
Monocytes/leukocytes	11/135 (8.1%)	2/38 (5.3%)	1/26 (3.8%)	3/64 (4.7%)
Neutrophils	4/131 (3.1%)	N/A	N/A	N/A
Neutrophils, segmented/leukocytes	10/129 (7.8%)	N/A	N/A	N/A
Neutrophils/leukocytes	1/13 (7.7%)	0/37 (0%)	0/27 (0%)	0/64 (0%)
Platelets	1/144 (0.7%)	2/38 (5.3%)	1/26 (3.8%)	3/64 (4.7%)
General chemistry				
Alanine aminotransferase	14/113 (12.4%)	1/41 (2.4%)	0/28 (0%)	1/69 (1.4%)
Albumin	5/137 (3.6%)	N/A	N/A	N/A
Alkaline phosphatase	3/139 (2.2%)	N/A	N/A	N/A
Aspartate aminotransferase	15/126 (11.9%)	0/40 (0%)	0/27 (0%)	0/67 (0%)
Bicarbonate	2/144 (1.4%)	0/41 (0%)	0/27 (0%)	0/68 (0%)
Bilirubin	6/138 (4.3%)	0/31 (0%)	0/23 (0%)	0/54(0%)
Blood urea nitrogen	11/143 (7.7%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Calcium	1/145 (0.7%)	N/A	N/A	N/A
Chloride	3/144 (2.1%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Creatine kinase	4/12 (33.3%)	N/A	N/A	N/A
Creatinine	4/143 (2.8%)	0/39(0%)	0/27 (0%)	0/66 (0%)
Glucose	48/105 (45.7%)	N/A	N/A	N/A
Lactate dehydrogenase	7/118 (5.9%)	N/A	N/A	N/A
Phosphate	4/145 (2.8%)	N/A	N/A	N/A
Potassium	2/144 (1.4%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Protein	6/139 (4.3%)	N/A	N/A	N/A
Sodium	2/142 (1.4%)	0/41 (0%)	1/28 (3.6%)	1/69 (1.4%)
Urate	1/10 (10.0%)	N/A	N/A	N/A
Urinalysis				
Erythrocytes in urine, numeric	3/4 (75.0%)			
Leukocytes in urine, numeric	1/6 (16.7%)		N/A	
Specific gravity in urine	0/8 (0%)			
pH in urine	0/141 (0%)			

N/A = not applicable or not available
Note: The denominator (Den) represents the number of patients at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Patients with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator. The numerator (Num) represents the number of patients with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.7/1, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.4/1

表 2.7.4.3-3 ベースラインにおける臨床検査値が正常範囲又は高値で、試験開始後に異常低値が認められた被験者数及び割合（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
Laboratory variable	≥ 12 years old N = 148 (100%) Num/Den(%)	0 to < 6 years old N = 44 (100%) Num/Den(%)	6 to < 12 years old N = 29 (100%) Num/Den(%)	Total < 12 years old N = 73 (100%) Num/Den(%)
Hematology				
Basophils	0/132 (0%)	N/A	N/A	N/A
Basophils/leukocytes	0/146 (0%)	N/A	N/A	N/A
Eosinophils	0/132 (0%)	N/A	N/A	N/A
Eosinophils/leukocytes	0/146 (0%)	N/A	N/A	N/A
Ery. Mean corpuscular volume	1/14 (7.1%)	N/A	N/A	N/A
Erythrocytes	12/127 (9.4%)	N/A	N/A	N/A
Hematocrit	8/133 (6.0%)	7/29 (24.1%)	2/26 (7.7%)	9/55 (16.4%)
Hemoglobin	5/139 (3.6%)	3/34 (8.8%)	1/28 (3.6%)	4/62 (6.5%)
Leukocytes	13/123 (10.6%)	4/33 (12.1%)	2/26 (7.7%)	6/59 (10.2%)
Lymphocytes	5/132 (3.8%)	N/A	N/A	N/A
Lymphocytes/leukocytes	7/144 (4.9%)	0/37 (0%)	0/28 (0%)	0/65 (0%)
Monocytes	4/122 (3.3%)	N/A	N/A	N/A
Monocytes/leukocytes	6/143 (4.2%)	5/35 (14.3%)	1/27 (3.7%)	6/62 (9.7%)
Neutrophils	8/124 (6.5%)	N/A	N/A	N/A
Neutrophils, segmented/leukocytes	2/125 (1.6%)	N/A	N/A	N/A
Neutrophils/leukocytes	2/11 (18.2%)	8/29 (27.6%)	2/25 (8.0%)	10/54 (18.5%)
Platelets	5/142 (3.5%)	2/34 (5.9%)	0/28 (0%)	2/62 (3.2%)
General chemistry				
Alanine aminotransferase	0/144 (0%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Albumin	2/144 (1.4%)	N/A	N/A	N/A
Alkaline phosphatase	0/145 (0%)	N/A	N/A	N/A
Aspartate aminotransferase	0/144 (0%)	0/40 (0%)	0/27 (0%)	0/67 (0%)
Bicarbonate	11/142 (7.7%)	5/35 (14.3%)	1/26 (3.8%)	6/61 (9.8%)
Bilirubin	2/144 (1.4%)	7/31 (22.6%)	6/24 (25.0%)	13/55 (23.6%)
Blood urea nitrogen	3/144 (2.1%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Calcium	2/145 (1.4%)	N/A	N/A	N/A
Chloride	1/144 (0.7%)	0/41 (0%)	1/28 (3.6%)	1/69 (1.4%)
Creatine kinase	1/14 (7.1%)	N/A	N/A	N/A
Creatinine	0/145 (0%)	0/40 (0%)	0/28 (0%)	0/68 (0%)
Glucose	4/125 (3.2%)	N/A	N/A	N/A
Lactate dehydrogenase	1/125 (0.8%)	N/A	N/A	N/A
Phosphate	7/142 (4.9%)	N/A	N/A	N/A
Potassium	5/145 (3.4%)	0/41 (0%)	1/28 (3.6%)	1/69 (1.4%)
Protein	3/145 (2.1%)	N/A	N/A	N/A
Sodium	0/144 (0%)	0/41 (0%)	0/28 (0%)	0/69 (0%)
Urate	0/12 (0%)	N/A	N/A	N/A
Urinalysis				
Erythrocytes in urine, numeric	0/6 (0%)			
Leukocytes in urine, numeric	0/7 (0%)		N/A	
Specific gravity in urine	0/8 (0%)			
pH in urine	0/141 (0%)			

N/A = not applicable or not available
Note: The denominator (Den) represents the number of patients at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Patients with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator. The numerator (Num) represents the number of patients with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.7/2, 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.4/2

12 歳以上群の被験者の臨床検査値について、各測定時点の値及びベースラインからの変動を、試験 13024 は 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.7/3～3.7/34 に、試験 13401 は 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.4/5～27、Figure 14.3.4/1～23 に示した。

12 歳未満群の被験者の臨床検査値について、各測定時点の値及びベースラインからの変動を、主試験は 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.4/3, 14.3.4/4 に、パート 2 は 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.4/5、14.3.4/6 に示した。

これらの解析において、臨床検査値の平均値及び中央値の変動に、臨床的に問題となる点は認められなかった。

2.7.4.3.2 免疫原性

以下に示した、FⅧインヒビター、抗薬物抗体、抗 BHK/HCP 抗体、補体検査の結果の他に、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン“Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins”（EMA 18 May 2017）に従い、免疫原性に関する要約を作成した（5.3.5.3.7 Immunogenicity program）。なお、この要約には臨床の他、品質、非臨床に関する記載も含めた。また、臨床試験では IgE の測定を計画していなかったが、[redacted]過敏症反応が認められた被験者について、IgE の評価を進めている。

2.7.4.3.2.1 FⅧインヒビター

FⅧインヒビターの発生については、2.7.4.2.1.4.2.1 を参照のこと。

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

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、以下に示す抗体を検査した。また、いずれかの抗体で陽性が認められた場合、FⅧインヒビター検査も実施した。

- 抗 BAY 94-9027 抗体：BAY 94-9027 分子のどの部位に結合するかを問わない、BAY 94-9027 に対する抗体とした。ELISA 法により測定し、IgG に対し最も親和性が高く、IgM、IgE 及び IgA とも親和性を持つプローブによって検出した（5.3.1.4.4 PH-39302）。

- 抗 PEG 抗体：PEG に対する抗体とした。PEG に対する特異性を確認するため、検体に Cys-linker-PEG（本剤に結合している PEG 基）を過剰量となるように加え、再度 ELISA 法により測定した。IgG に対し最も親和性が高く、IgM、IgE 及び IgA とも親和性を持つプローブによって検出した（5.3.1.4.4 PH-39302）。

- 抗 PEG IgM 抗体：Cys-linker-PEG に対する IgM 抗体とした。ELISA 法により測定し、IgM に対して最も親和性が高いプローブによって検出した（5.3.1.4.5 PH-39587）。

- 抗 BAY 94-9027 中和抗体：BAY 94-9027 分子や PEG に結合し、BAY 94-9027 の活性を中和する抗体とした。FⅧではなく BAY 94-9027 及び重症血友病 A 患者の血漿を用いたベセスダ法の Nijmegen 変法により、力価を測定した。0.6BU/mL 以上の力価が認められた場合、陽性と判定した（5.3.1.4.6 A50777）。

抗薬物抗体検査では、まず、IgG、IgM、IgE 及び IgA と親和性を持つプローブを用いた ELISA 法により、抗 BAY 94-9027 抗体のスクリーニングを行った。このスクリーニングで陽性と判定された場合、次に PEG 及び BAY 94-9027 への抗体特異性を確認した。特異性の確認において、PEG

及び BAY 94-9027 の両方に結合が確認された抗体は PEG 基に対して特異性を有すると考えられ、一方、PEG には結合せず BAY 94-9027 のみに結合する抗体は、BAY 94-9027 中の FⅧ部分又は BAY 94-9027 の独自の構造に対して特異性を有すると考えられた。

抗 PEG 抗体は IgG、IgM、IgE 及び IgA のいずれでもある可能性があるものの、用いた測定系は IgG に対し最も高感度であった。抗 PEG IgM 抗体検査は、注目すべき有害事象又は抗 PEG 抗体の陽性が認められた被験者において実施した。この検査で、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された場合は抗 PEG IgM 抗体が産生されている可能性が高く、抗 PEG 抗体のみが陽性と判定された場合は IgG 抗体が産生されている可能性が高いと考えた。なお、本剤の投与を継続した場合も含め、いずれの被験者においても抗薬物抗体の検出が一過的であり、また、抗 BAY 94-9027 抗体が継続して陽性と判定された被験者がいないことから、IgG 抗体の関与はないものと考え、抗体のサブクラスについて更なる検討は行わなかった。

抗 BAY 94-9027 中和抗体の評価は、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体が確認された場合に実施した。FⅧ及び BAY 94-9027 についてベセスダ法の Nijmegen 変法で活性阻害が確認された場合、FⅧインヒビターの発生とみなした。一方、BAY 94-9027 の活性阻害のみが確認された場合、BAY 94-9027 分子独自の構造への特異的な相互作用によるものであり、他の FⅧ製剤には影響がないものと考えられた。このことは、試験開始前に投与していた FⅧ製剤への切り替えにより臨床的に確認した。

なお、各試験のデータ固定後に、追加測定及び少数のデータ修正を行った。これらの結果は本項（臨床的安全性）には含むものの、治験総括報告書には含まれていない。

各試験における、抗薬物抗体検査の実施状況を表 2.7.4.3-4 にまとめた。

表 2.7.4.3-4：各試験における抗体検査の概要

Study	Anti-BAY 94-9027 antibody	Anti-PEG antibody	Anti-PEG IgM antibody	Neutralizing anti-BAY 94-9027 antibody [a]
Study 13401				
screening	n.d.	X	n.d.	n.d.
week 0	X	X	n.d.	n.d.
week 1	X	X	n.d.	n.d.
week 2	X	X	n.d.	n.d.
week 4	X	X	n.d.	n.d.
week 8	X	X	n.d.	n.d.
end-of-treatment	X	X	n.d.	n.d.
Study 13024				
Study 13024 main study, Part A				
baseline (week 0)	X	X	X	only for selected patients
week 2 (± 3 days)	X	X	X	
week 6 (± 7 days)	X	X	after week 2 only for selected patients [b]	
week 10 (± 7 days)	X	X		
week 20 (± 7 days)	X	X		
week 36 (± 7 days, end of main study)	X	X		
Study 13024 Extension study, Part A				
Prior to next scheduled infusion, or at least 96 hours after last treatment:				
every 6 months	X	X	only for selected patients	only for selected patients
extension final visit (at least 100 total ED, 6 months after preceding extension visit ± 7 days, or upon sponsor request)	X	X		
Study 13024 main study and extension, Part B				
Visit 2 (PK assessment)	X	X	only for selected patients	only for selected patients
post-surgical visit (1-2 weeks post discharge)	X	X		
Study 15912				
Study 15912 Main study				
baseline (≤ 6 weeks from screening)	X	X	X	only for selected patients
month 1 (± 1 week)	X	X	X	
month 2 (± 1 week)	X	X	only for selected patients	
month 3 (± 1 week)	X	X		
final visit (minimum 50 EDs)	X	X		
Study 15912 Part 2				
baseline (4 to 6 weeks from screening)	X	X	X	X
baseline + 3 days	X	X	X	X
baseline + 1 week	X	X	X	X
baseline + 10 days	X	X	X	X
baseline + 2 weeks	X	X	X	X
baseline + 3 weeks	X	X	X	X
baseline + 4 weeks	X	X	X	X
baseline + 5 weeks	n.d.	X	X	X
baseline + 6 weeks	X	X	X	X
final visit (baseline + 12 weeks)	X	X	X	X

n.d. = not done
a: If antibody binding to BAY 94-9027 was confirmed, the BAY 94-9027 NAb assay was performed.
b: If anti-PEG antibody was positive or unclear, or LoE was observed, anti-PEG IgM assay was performed.
Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Listing 16.2.8.1/8, 5.3.3.2.1 PH-36909/Section 7.4.1
5.3.5.2.1 PH-37583/Section 7.4.1, 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 7.4.1, 5.3.5.2.5 PH-38440/Section 7.4.1,
5.3.5.2.7 PH-39020/Section 7.4.1

2.7.4.3.2.2.1 抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体（12 歳以上群）

試験 13401

試験 13401 では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は検査したものの、抗 PEG IgM 抗体及び抗 BAY 94-9027 中和抗体は検査しなかった。試験 13401 では、2 例に一過的な抗 PEG 抗体陽性又は抗 BAY 94-9027 抗体陽性が認められた。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。抗 PEG 抗体が 2 週目（3ED 後）に、抗 BAY 94-9027 抗体が 4 週目（4ED 後）に一過的な陽性を示した。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。抗 PEG 抗体が 8 週目（9ED 後）に一過的な陽性を示した。

抗薬物抗体が陽性と判定されたこれらの被験者において、過敏症反応や有効性の欠如を示す臨床所見は認められなかった（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-1）。

試験 13024

抗薬物抗体検査（FVⅢインヒビターを含む）で陽性と判定された被験者について、抗体検査の結果と過敏症に関連する可能性がある有害事象の発現時期を 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-1 にまとめた。また、投与中止に至った有害事象を発現した被験者について、抗体検査の結果と有害事象の発現時期を 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-2 にまとめた。試験 13024 の主試験及び継続投与期間のパート A では、数例の被験者で抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体又は抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。このうち、過敏症を発現した被験者は 1 例のみであった。他の被験者では、過敏症反応と関連する可能性がある有害事象が認められた場合でも、有害事象の発現時期と抗薬物抗体が陽性となった時期が異なっていた。

抗薬物抗体が陽性を示し、かつ、過敏症反応と関連する可能性がある有害事象が認められた被験者は 4 例であった。そのうち 1 例でのみ、抗薬物抗体の陽性反応と同時期に過敏症反応と関連する可能性がある有害事象が認められた。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の一過的な陽性が認められ、2 週目（4ED 後）には BAY 94-9027 の中和活性（抗 BAY 94-9027 中和抗体）及び抗 PEG IgM 抗体の上昇が認められた。なお、本被験者はベースライン時にも抗 PEG IgM 抗体の陽性が認められた。本被験者には、4ED 後に薬物過敏症が認められた。本事象は重篤と判定され、被験者はこの事象により試験を中止した。なお、最終来院時には、すべての抗体が陰性と判定された。この過敏症反応は、PEG に関連していると考えられた。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の男性であった（人種は不詳）。本被験者では、6 週目（12ED 後）に抗 PEG 抗体の一過的な陽性が認められたが、その後の検査ではすべての抗薬物抗体が陰性であった。抗 PEG 抗体が陽性と判定された際に有害事象は認められなかったものの、その数ヵ月後に多形紅斑が認められた。本被験者の抗薬物抗体と臨床所見の間に関連は認められなかった。

·SID [redacted] 及び [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性及び [redacted] 歳の白人男性であった。両被験者では、ベースラインで抗 PEG IgM 抗体の陽性が認められたが、その後の抗薬物抗体検査ではすべて陰性を示した。両被験者とも、過敏症に関連する可能性がある有害事象はベー

スラインから 1 年以上経過して発現した頭痛のみであり、抗薬物抗体と臨床所見の間に関連は認められなかった。

以下の被験者では、一過的な抗薬物抗体の陽性が認められたものの、過敏症反応と関連する可能性がある有害事象の発現は認められなかった。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の[redacted]男性であった。本被験者では、10 週目（22ED 後）に抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の一過的な陽性が認められた。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者では、20 週目（27ED 後）に抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の一過的な陽性が認められた。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者では、10 週目（20ED 後）に抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の一過的な陽性が認められた。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男性であった。本被験者では、2 週目（3ED 後）に抗 BAY 94-9027 抗体、抗 BAY 94-9027 中和抗体、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体の一過的な陽性が認められた。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳のアジア人男性であった。本被験者では、ベースライン、6 週目（12ED 後）及び 20 週目（38ED 後）に抗 BAY 94-9027 抗体の一過的な陽性が認められた。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳のアジア人男性であった。本被験者では、2 週目（4ED 後）に抗 PEG IgM 抗体の一過的な陽性が認められた。

併合解析（試験 13401 及び試験 13024）

更に、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体の検査結果を、本剤の投与開始前後で検討した。12 歳以上群における抗薬物抗体の検査結果を、本剤投与前の抗体の有無別に表 2.7.4.3-5 に示した。また、本剤投与前及び本剤投与後の抗薬物抗体の検査結果を、表 2.7.4.3-6 に示した。

本剤投与開始前に、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者は 3 例、抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された被験者は 1 例であり、抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

本剤投与後に初めて抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された被験者ではいずれも、抗 PEG 抗体が陽性と判定された。従って、これらの被験者の抗薬物抗体は、BAY 94-9027 の PEG 基に対する抗体であると考えられた（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-1）。

試験期間中のいずれかの時点で抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者は 8 例で、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者は 2 例であった。このうち 1 例（SID [redacted]）は過敏症反応のため、投与を中止した（本項の試験 13024 部分を参照）。この被験者では、本剤投与開始前に抗 PEG IgM 抗体が認められており、過敏症反応に伴いその抗体価が上昇した。従って、抗 PEG IgM 抗体の増加により、BAY 94-9027 の活性が中和された（抗 BAY 94-9027 中和抗体の産生）ものと考えられた。

なお、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体が陽性と判定されても、ほとんどの場合では 1 回のみの検出であり、抗体産生は一過的であった。本剤を継続投与した後の最終来院では、すべての被験者で抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が陰性と判定された（表 2.7.4.3-5）。

日本人集団では、本剤投与前に抗薬物抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。1 例（SID [redacted]）では、本剤投与後に抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が陽性と判定された。

表 2.7.4.3-5 抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体又は抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者の数（併合解析、12 歳以上群の全体集団、SAF）

Patients with	BAY 94-9027 antibody formation N = 148 (100%)	PEG antibody formation N = 148 (100%)	PEG IgM antibody formation [a] N = 134 (100%)
Pre-treatment positive	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (2.2%)
of these: Negative during treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)
Any positive measurement during treatment	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
of these: Still positive at last measurement	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Pre-treatment negative	127 (85.8%)	128 (86.5%)	111 (82.8%)
of these: Missing during treatment	1 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (5.4%)
Negative during treatment	120 (94.5%)	119 (93.0%)	103 (92.8%)
Treatment emergent positive	6 (4.7%)	8 (6.3%)	2 (1.8%)
of these: still positive at last measurement	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Pre-treatment missing	20 (13.5%)	20 (13.5%)	20 (14.9%)
of these: Missing during treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (85.0%)
Negative during treatment	20 (100.0%)	20 (100.0%)	3 (15.0%)

a: PEG IgM antibodies were not measured in the Study 13401.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.4/1, 3.4/2, 3.4/3

表 2.7.4.3-6 本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果（併合解析、12 歳以上群の全体集団、SAF）

	Study 13401 (N=14) Num/Den (%)	Study 13024 main and Interim Extension study (N=134) Num/Den (%)	Study 13401 + 13024, 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, the denominator (Den) 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

2.7.4.3.2.2.2 抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体（12 歳未満群）

抗体検査（FⅧインヒビターを含む）で陽性を示した被験者について、抗体検査の結果と、投与中止に至った有害事象及び過敏症に関連する可能性がある有害事象の発現時期を、5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-3 にまとめた。試験 15912 の主試験及びパート 2 では、一部の被験者に、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体又は抗 PEG IgM 抗体の陽性が認められた。このうち数例では過敏症反応や有効性の欠如などの注目すべき有害事象が発現した。他の被験者では、抗薬物抗体が陽性と判定されても、これらの有害事象は報告されなかった。

抗薬物抗体が陽性と判定され、かつ、過敏症に関連する可能性がある臨床所見が見られた被験者を以下の順に示す。

(1) 初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示し、試験を中止した被験者

(2) 初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示し、試験を中止しなかった被験者

(3) 新たに抗薬物抗体が発現し、試験を中止した被験者

(4) 新たに抗薬物抗体が発現したが、試験を中止しなかった被験者

(1) 初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示し、試験を中止した被験者

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者ではベースラインの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本剤の投与開始後に抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体、及び抗 BAY 94-9027 中和抗体が陽性と判定された。3 回目の投与後に薬物過敏症が認められ、5ED 後に本事象により試験を中止した。投与後の FⅧ活性は 1.5%未満であった。治験責任（分担）医師により報告された FⅧインヒビター発生の疑いは、抗薬物抗体検査では確認されなかった。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者ではベースラインの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。また、臨床症状の発現前後では抗 PEG IgM 抗体の抗体価が上昇し、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体も陽性を示した。2 回目の本剤投与後に内出血が認められ、3 回目の投与中には戦慄が認められた（他の FⅧ製剤の投与時にも戦慄の既往があった）。注目すべき有害事象として薬効欠如が報告され、6ED 後に本事象により試験を中止した。投与後の FⅧ活性は 1.5%未満であった。本被験者では、本剤の最終投与から 6 ヵ月以上後に、依然抗 PEG IgM 抗体が陽性であることが確認された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では、本剤初回投与前の抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定されており（抗 BAY 94-9027 抗体は陰性）、初回投与後の生体内回収率は低い値であった。被験者は、治験薬と関連のある重篤な過敏症により 4ED 後に本事象により試験を中止した。本剤の最終投与から約 6 ヵ月後に、抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体及び抗 BAY 94-9027 中和抗体が認められた。過敏症反応の発現時には、検体を採取できなかった。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者ではベースラインの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。過敏症反応発現の前後では、抗 PEG IgM 抗体の抗体価の上昇が認められ、また、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体も陽性と判定された。本被験者は、3ED 後に過敏症により試験を中止した。本剤投与 28 時間後の FⅧ活性は 1.5%未満であった。最終来院時には、抗薬物抗体はすべて陰性と判定された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の[redacted]男児であった。本被験者ではスクリーニング時の抗 BAY 94-9027 中和抗体及び抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本剤の初回投与後及び 2 回目投与後には生体内回収率が低い値であった（0.014kg/dL 及び 0.013kg/dL）。同時に、薬効欠如が注目すべき有害事象として報告され、3ED 後に本事象により試験を中止した。最終来院時には、抗薬物抗体はすべて陰性と判定された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者ではベースラインで抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定されたものの、生体内回収率は正常であった。本被験者は内出血を発現し、臨床評価に基づき本剤の有効性の欠如が疑われた。有害事象は報告されなかったものの、有効性の欠如を理由に両親により同意が撤回された。被験者は 6ED 後に試験を中止した。

(2) 初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示し、試験を中止しなかった被験者

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では本剤初回投与前に抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定されたものの、試験期間を通じて抗体価は低下した。抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体はすべての来院時点で陰性であった。本被験者には嘔吐、そう痒症、紅斑（投与期間の初期）及び咳嗽（投与から約 4 ヵ月後）が認められた。これらの有害事象は過敏症に関連する可能性があるものの、投与は継続された。最終来院時の抗 BAY94-9027 抗体は陰性と判定された。本被験者では、陽性の判定基準（≧0.6BU/mL）を下回る FⅧインヒビター（初回投与後に 0.3BU/mL、9ED 後に 0.2BU/mL）が一過的に検出されたが、試験終了時の検査では陰性であった。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者ではベースラインの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本被験者には本剤投与開始 2ED 後に咳嗽（過敏症反応に関連する可能性がある有害事象）が認められた。その後、本剤の投与は継続されたが、抗薬物抗体や注目すべき有害事象に関連する臨床所見は認められなかった。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の[redacted]男児であった。本被験者ではベースラインの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定されたが、その後の検査ではすべての抗薬物抗体が陰性と判定された。本被験者では、9ED 後に頭痛、咳嗽及び過敏症〔治験責任（分担）医師による報告は、環境によるアレルギーの疑い〕が認められた。その後、本剤の投与は継続されたが、抗薬物抗体や注目すべき有害事象に関連する臨床所見は認められなかった。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の男児で、[redacted]であった。本被験者では、投与前及び試験期間中、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。咳嗽以外に、過敏症に関連する可能性がある臨床症状は報告されなかった。最終来院時の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。

(3) 新たに抗薬物抗体が発現し、試験を中止した被験者

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では、本剤投与前の抗薬物抗体検査はすべて陰性と判定された。本剤の投与開始約 1 週間後（2ED 後）、被験者には本剤に反応しない皮下血腫及び特発性血腫が認められた。その直後の抗薬物抗体検査では、抗 BAY 94-9027 中和抗体とともに、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。最終来院時の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。被験者は、有効性の欠如により 4ED 後に試験を中止した。本被験者では、重症度が高度の重篤な TEAE として、薬物特異性抗体陽性が報告された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では、本剤投与前の抗薬物抗体検査はすべて陰性と判定された。本被験者には、2ED 後に本剤投与に反応しない皮下血腫が認められた。その後、新たな皮下血腫及びくるぶしの腫脹が認められた後、抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本被験者は、有効性の欠如により、8ED 後に試験を中止した。投与開始から 4 ヵ月後の抗薬物抗体検査では、すべて陰性であった。本被験者では、重篤な TEAE として薬物特異性抗体陽性〔治験責任（分担）医師による報告は、抗 PEG 抗体陽性〕が報告された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では、本剤投与前の抗薬物抗体検査はすべて陰性と判定された。本被験者には、3ED 後に本剤投与に反応しない出血が認められ、その発現の前後に、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体及び抗 BAY 94-9027 中和抗体が陽性と判定された。被験者は、薬効欠如により、5ED 後に試験を中止した。なお、本被験者では定量下限を下回る生体内回収率が認められた。最終来院時の抗薬物抗体検査では、抗体価の低下が確認された。本剤の最終投与から 4 ヵ月後の検査では、抗 PEG IgM 抗体のみ陽性と判定された。

·SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者では、本剤投与前の抗薬物抗体検査はすべて陰性と判定された。本被験者は、有効性の欠如のため初回投与約 1 週間後に試験を中止した。初回来院時の生体内回収率は低く、最終来院時の抗薬物抗体検査では、不確定ではあるものの抗 BAY 94-9027 中和抗体が陽性反応を示した。

（4）新たに抗薬物抗体が発現したが、試験を中止しなかった被験者

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の[redacted]男児であった。本被験者は一過的に抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。本被験者では、発疹以外に注目すべき有害事象に関連する有害事象は報告されなかった。

抗薬物抗体陽性を示したものの、注目すべき有害事象に関連する臨床所見が見られなかった被験者を以下の順に示す。

（1）初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示したものの、注目すべき有害事象に関連する臨床所見が見られなかった被験者

（2）初回投与前の抗薬物抗体が陰性を示し、かつ注目すべき有害事象に関連する臨床所見も見られなかったものの、新たに抗薬物抗体が発現した被験者

（1）初回投与前の抗薬物抗体が陽性を示したものの、注目すべき有害事象に関連する臨床所見が見られなかった被験者

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者ではベースライン及び本剤投与開始後のすべての測定時点で抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された。抗 PEG IgM 抗体はベースラインで一過的に陽性と判定された。FⅧインヒビターは、ベースライン及び投与開始後のすべての測定時点で、陽性の判定基準を下回る非常に低力価な値（0.3～0.4BU/mL）が検出された。ベースラインの生体内回収率はわずかに低い値であった（0.954kg/dL）。

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者では、ベースラインのみ抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が陽性と判定された。ベースラインの生体内回収率はやや低かった（0.837kg/dL）が、試験期間中に上昇した（＞2kg/dL）。

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者では、ベースラインのみ抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。以降の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。ベースラインの生体内回収率はわずかに低かった（1.23kg/dL）が、試験期間中に上昇した（＞1.7kg/dL）。

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者では、ベースラインのみ抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が陽性と判定された。以降の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。ベースラインの生体内回収率はわずかに低かった（1.076kg/dL）が、試験期間中に上昇した（＞2.5kg/dL）。

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者では、ベースライン及び 1 ヵ月目（4ED）に、抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された。以降の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。ベースラインで一過的に陽性の判定基準を下回る低力価の FⅧインヒビターが検出された。ベースラインの生体内回収率はわずかに低かった（1.031kg/dL）が、試験中に上昇した（＞1.7kg/dL）。

·SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。本被験者では、スクリーニング時に抗 BAY 94-9027 抗体が一過的に陽性と判定された。また、投与前及び 2ED 後にも一過的に抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。なお、2ED 後の抗 PEG IgM 抗体の抗体価は低下しており、その後の抗薬物抗体検査はすべて陰性であった。

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本被験者は投与前に一過的な抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体陽性を示したものの、生体内回収率は正常であった（2.459kg/dL）。以降の抗薬物抗体検査ではすべて陰性であった。

（2）初回投与前の抗薬物抗体が陰性を示し、かつ注目すべき有害事象に関連する臨床所見も見られなかったが、新たに抗薬物抗体が発現した被験者

・SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の[redacted]男児であった。本被験者では、本剤の投与 19ED 後に一過的に抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定された。最終来院時の抗薬物抗体はすべて陰性であった。

また、投与中止に至った TEAE を発現した被験者の抗体検査結果を 5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-4 に示した。

12 歳未満群における抗薬物抗体の検査結果を、本剤投与前の抗体の有無別に表 2.7.4.3-7 に示した。また、本剤投与前及び本剤投与後の抗薬物抗体の検査結果を、表 2.7.4.3-8 に示した。

本剤の投与開始前に、抗薬物抗体が陽性と判定された被験者は 73 例中 17 例であった（6 歳未満群 14 例、6～12 歳未満群 3 例、5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.1/4）。内訳は、抗 PEG IgM 抗体陽性が 13 例、抗 BAY 94-9027 抗体陽性が 7 例、抗 PEG 抗体陽性が 3 例、抗 BAY 94-9027 中和抗体陽性が 1 例であった。

このうち、抗 PEG IgM 抗体陽性の 5 例、並びに抗 PEG IgM 抗体及び抗 BAY 94-9027 抗体陽性の 1 例は本剤の投与を中止した。内訳は、3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）が過敏症又は薬物過敏症による中止で、3 例（SID [redacted] 及び [redacted]、並びに有効性の欠如により両親が同意を撤回した SID [redacted]）が有効性の欠如による中止であった。また、初回投与前に抗 PEG IgM 抗体陽性と判定された 3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）及び抗 BAY 94-9027 抗体陽性の 1 例（SID [redacted]）は、過敏症反応と関連する可能性がある有害事象を発現したものの、その後、過敏症関連の有害事象を発現することなく本剤の投与を継続した。これらの被験者の抗体価は試験期間を通じて低下し、最終来院時には陰性と判定された。その他の 7 例では、注目すべき有害事象又はそれに関連する有害事象は認められなかった。

本剤の投与開始後に、初めて抗 PEG 抗体及び抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者は 4 例であった。このうち 3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は、本剤投与後 8ED までに抗 PEG IgM 抗体を発現し、有効性の欠如により試験を中止した。これらの被験者における BAY 94-9027 の活性の中和は、抗 BAY 94-9027 中和抗体の測定又は生体内回収率の測定により確認された。他の 1 例では、比較的後期の投与中に一過的な、抗 PEG IgM 抗体陽性が認められたが、抗 BAY 94-9027 中和抗体は認められなかった。なお、この 1 例では 21ED 後に発疹が認められた。本被験者は、その後注目すべき有害事象と関連する事象を発現することなく投与を継続した（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B/Table 7-3）。

以上の抗薬物抗体検査の結果より、本剤投与後 4ED 以内に有効性の欠如や過敏症反応といった臨床症状が認められた被験者では、抗 PEG IgM 抗体価が上昇（概ね 16 以上）していることが示された。また、それに伴って、有効性の欠如や FⅧ活性の低下の原因となる、抗 BAY 94-9027 中和抗体の陽性が認められることも示された。有効性の欠如を伴う免疫反応が見られた被験者では概ね、本剤投与前に抗 PEG 抗体が認められなかった。一方、過敏症反応が見られた被験者では、本剤投与前に抗 PEG 抗体が認められた。これらの免疫反応と、投与量や投与頻度の間に関連は認められなかった。抗 BAY 94-9027 中和抗体、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が認められたいずれの被験者でも FⅧインヒビターの発生は認められなかった。また、試験開始前に使用してい

た FⅧ製剤に対する正常な反応が認められた。本剤の投与中止後、これらの被験者における抗薬物抗体（中和抗体や抗 PEG 抗体を含む）は消失した。このことから、IgG 抗体へのクラススイッチは起きていないものと考えられた。

表 2.7.4.3-7　抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体又は抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された被験者の数（併合解析、12 歳未満群の全体集団、SAF）

Patients with	BAY 94-9027 antibody formation N = 73 (100%)	PEG antibody formation N = 73 (100%)	PEG IgM antibody formation N = 73 (100%)
Pre-treatment positive	7 (9.6%)	3 (4.1%)	13 (17.8%)
of these: Negative during treatment	4 (57.1%)	3 (100.0%)	7 (53.8%)
Any positive measurement during treatment	3 (42.9%)	0 (0.0%)	6 (46.2%)
of these: Still positive at last measurement	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)
Pre-treatment negative	66 (90.4%)	70 (95.9%)	60 (82.2%)
of these: Missing during treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (10.0%)
Negative during treatment	59 (89.4%)	63 (90.0%)	50 (83.3%)
Treatment emergent positive	7 (10.6%)	7 (10.0%)	4 (6.7%)
of these: still positive at last measurement	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (25.0%)

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.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.3/1, 3.3/2, 3.3/3

表 2.7.4.3-8 本剤投与前及び投与後の抗薬物抗体検査の結果（併合解析、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, the denominator (Den) 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: SID [redacted] had inconclusive, unconfirmed BAY 94-9027 NAb results (> 2 BU/mL) at the final visit.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.3/12

2.7.4.3.2.3 抗 BHK/HCP 抗体

ベビーハムスター腎細胞又は宿主細胞由来タンパク質に対する抗体（抗 BHK/HCP 抗体）検査は治験実施計画書では計画していなかった。本項には、試験 13024 及び試験 15912 の事後解析の結果を示す。

抗 BHK/HCP 抗体は、BHK/HCP に対するヒト IgG 抗体及び IgM 抗体のいずれも検出可能な ELISA 法により解析した。スクリーニングで陽性と判定された場合、BHK/HCP への抗体特異性を確認し、陽性が確認された場合は抗体価を測定した。

抗 BHK/HCP 抗体は、まず、試験 13024 の主試験、並びに試験 15912 の主試験及びパート 2 の投与終了時の検体で評価した。この検体が陽性と判定された場合、次に投与開始前に採取した検体についても抗 BHK/HCP 抗体を評価し、更に、治験薬投与下で BHK/HCP に対する臨床症状が起きた可能性を検討した。

2.7.4.3.2.3.1 抗 BHK/HCP 抗体（12 歳以上群）

試験 13024 の主試験のパート A で、抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の数を表 2.7.4.3-9 に、試験 13024 の主試験のパート A 終了時点で抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の検査結果を表 2.7.4.3-10 に示した。

試験 13024 のパート A 終了時点で、ほとんど（88.8%）の被験者では抗 BHK/HCP 抗体が陰性と判定された（表 2.7.4.3-9）。パート A 終了時点で抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された 5 例うち、4 例では投与開始前の検体が陽性と判定された。このうち 3 例では、投与終了時の抗 BHK/HCP 抗体の抗体価が、投与開始前と比べて低下していた。他の 1 例では、投与開始前に陰性と判定されたものの、試験終了時に陽性と判定された。この被験者の抗 BHK/HCP 抗体の抗体価は非常に低かった。

抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者について、BHK/HCP に対する反応が起きた可能性を考慮し、安全性情報を更に評価した。過敏症と関連する可能性のある有害事象は、1 例（SID [redacted]）で報告された頭痛のみであった。抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定されたのは 63ED 後であったのに対し、頭痛は 100ED を超えてから発現しており、両事象の時間的な関連は否定できると考えられた（5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B Table 7-1）。

表 2.7.4.3-9 抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の数（試験 13024 主試験のパート A、SAF）

	Total N = 134 (100%)
Patients with positive anti-BHK-HCP antibody at end of study part	5 (3.7%)
of these, positive anti-BHK-HCP antibody at start of study part	4 (80.0%)
of these, negative anti-BHK-HCP antibody at start of study part	1 (20.0%)
Patients with negative anti-BHK-HCP antibody at end of study part	119 (88.8%)
Patients with no anti-BHK-HCP antibody measurement at end of study part	10 (7.5%)

For the purpose of this table, Visit 2 and Visit 2A are considered to be at start of study part.
In general, only samples from end of the study part were analyzed. If the result was positive, then the sample from baseline (Visit 2 or 2A) was also analyzed.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add5/Table 1/1

表 2.7.4.3-10 パート A 終了時点で抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の検査結果（試験 13024 主試験のパート A、SAF）

Subject ID (age[years old] / race)	Collection visit	Number of exposure days at collection	Anti-BHK-HCP antibody in plasma	Anti-BHK-HCP antibody titer
[redacted] ([redacted] / White)	Visit 2	0	Positive	2
	End of treatment	63	Positive	1
[redacted] ([redacted] / [redacted])	Visit 2	0	Negative	
	Visit 10	104	Positive	1
[redacted] ([redacted] / White)	Visit 2	1	Positive	2
	End of treatment	12	Positive	1
[redacted] ([redacted] / White)	Visit 2A	5	Positive	2
	End of treatment	55	Positive	1
[redacted] ([redacted] / [redacted])	Visit 2	0	Positive	1
	End of treatment	57	Positive	1

Assay cut-off was determined using a statistical approach (95th percentile of 50 naive hemophilia samples). Titer is the reciprocal of the dilution which gives a positive result in the assay.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_add5/Table 1/2

2.7.4.3.2.3.2 抗 BHK/HCP 抗体（12 歳未満群）

試験 15912 の主試験で、抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の数を表 2.7.4.3-11 に、試験 15912 の終了時点で抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の検査結果を表 2.7.4.3-12 に示した。

試験 15912 において、6 歳未満群の 3 例で主試験終了時に抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定され、そのすべてが投与開始前の検体でも陽性と判定された。このうち 2 例では、投与終了時の抗 BHK/HCP 抗体の抗体価が、投与開始前と比べて上昇していた。3 例とも、抗 BHK/HCP 抗体の抗体価は低かった。6～12 歳未満群では抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者はいなかった。

抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者のうち、1 例（SID [redacted]）は本剤投与 9ED 後に頭痛、咳嗽及び過敏症を発現した〔治験責任（分担）医師による報告は、環境によるアレルギーの疑い、5.3.5.3.4 GCTD2.7.4.7B Table 7-3〕。また、他の 1 例（SID [redacted]）は、本剤の初回投与後に嘔吐（過敏症に関連する可能性のある有害事象）を発現した。抗 BHK/HCP 抗体とこれらの有害事象が関連する可能性は低いものと考えられた。

試験 15912 のパート 2 において抗 BHK/HCP 抗体の産生は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-39020_add1）。

表 2.7.4.3-11 抗 BHK/HCP 抗体が陽性と判定された被験者の数（12 歳未満群、SAF）

	<6 years old N = 32 (100%)	6 to <12 years old N = 29 (100%)	Total N = 61 (100%)
Patients with positive Anti-BHK-HCP antibody at end of study part	3 (9.4%)	0 (0%)	3 (4.9%)
of these, positive anti-BHK-HCP antibody at start of study part	3 (100.0%)	0 (0%)	3 (100.0%)
of these, negative anti-BHK-HCP antibody at start of study part	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Patients with negative anti-BHK-HCP antibody at end of study part	28 (87.5%)	29 (100.0%)	57 (93.4%)
Patients with no anti-BHK-HCP antibody measurement at end of study part	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (1.6%)

For the purpose of this table, baseline (Visit 2) is considered to be at start of study part.
In general, only samples from end of the study part were analyzed. If a patient had a positive result, then the sample from baseline (Visit 2) was also analyzed.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add6/Table 1/1

表 2.7.4.3-12 試験終了時に抗 BHK/HCP 抗体陽性が陽性と判定された被験者の検査結果（12 歳未満群、SAF）

Subject ID (age[years] / race)	Collection visit	Number of exposure days at collection	Anti-BHK-HCP antibody in plasma	Anti-BHK-HCP antibody titer
[redacted]	Baseline	0	Positive	1
	Final visit	67	Positive	2
[redacted]	Baseline	0	Positive	2
	Final visit	50	Positive	4
[redacted]	Baseline	0	Positive	1
	Final visit	4	Positive	1

Assay cut-off was determined using a statistical approach (95th percentile of 50 naive hemophilia samples). Titer is the reciprocal of the dilution which gives a positive result in the assay.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add6/Table 1/2

2.7.4.3.2.4 補体検査

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考えられたため、試験 15912 のパート 2 では補体検査を実施した。検体の採取時期は、補体の活性化と注目すべき有害事象の関連を検討するため、スクリーニングの他、来院 2（初回投与来院）、来院 3（初回投与から 3 日後）及び来院 4（初回投与 1 週間後）の本剤投与後とした。なお、試験 15912 の対象集団が小児であることから、採血量を最小限にする必要があり、採取した検体量は限られていた。

注目すべき有害事象が認められた被験者では、測定した 5 つの補体のサブタイプ（C1q、C3a、C4a、C5b-9 及び C-Bb）の少なくとも一つで、有害事象の発現時期をピークとした補体量の変化

が認められ、補体量と過敏症反応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（2.7.6.7.2.3.7.2）。

2.7.4.3.3 PEGの定量

血漿中の PEG は、サイズ排除クロマトグラフィー及び質量分析（MS/MS）により、定量下限 0.1mg/L の感度で定量した。各試験における、PEG の定量スケジュールを表 2.7.4.3-13 にまとめた。なお、試験 13401、試験 13024 のパート B 及び試験 15912 のパート 2 では PEG の定量を実施しなかった。

表 2.7.4.3-13 各試験の PEG 定量スケジュール

Study	Time point of quantitative PEG measurement
Study 13024 main study, Part A	(pre-infusion only) • baseline (week 0) • week 10 (± 7 days) • week 20 (± 7 days) • week 36 (± 7 days, end of main study)
Study 13024 Extension study, Part A	(pre-infusion only) Prior to next scheduled infusion, or at least 96 hours after last treatment: • every 6 months • extension final visit (at least 100 total ED, 6 months after the preceding extension visit ± 7 days, or upon sponsor request)
Study 15912 Main study	• baseline (≤ 6 weeks from screening) • final visit (minimum 50 EDs)

試験 13024 の主試験では 36 週間の治療期間を通して、また、主試験及び継続投与期間における 146 日（中央値）の曝露期間及び 721 日（中央値）の試験参加期間を通して、血漿中の PEG 濃度は定量下限値（0.1mg/L）未満であり、PEG の蓄積を示す結果は認められなかった。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（2.7.6.2.2.4.8.3、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.8.1/5、2.7.6.6.2.4.9.3、5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.8.1/3）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

12 歳以上群

試験 13401 では、投与終了までの各来院時に血圧（収縮期及び拡張期）、心拍数、呼吸数及び体温を測定し、規定来院時に体重を測定した。また、スクリーニング及び投与終了時に 12 誘導心電図を評価した。なお、来院日程及び測定時点が異なることから、試験 13401 と試験 13024 のバイタルサインの結果は併合しなかった。試験 13401 の試験期間を通じて、バイタルサインの各項目の変化はわずかであった（5.3.3.2.1 PH-36909/Section 10.7.1）。投与終了時の心電図の機械判読において、本剤の初回投与前には見られなかった異常が 2 例に報告された。いずれも、専門医による判読では、臨床的に意味のある変化とは判断されなかった。

試験 13024 の主試験及び継続投与期間では、スクリーニング及び規定来院時に、収縮期／拡張期血圧、心拍数、体温などのバイタルサインを測定した。主試験及び継続投与期間の併合解析に

基づく、バイタルサインの来院ごとのベースラインからの変化量と要約統計量を 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.8/1～3.8/4 に示した。いずれの解析においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの平均値は、すべての来院の本剤投与前後で、同様であった。

12 歳未満群

試験 15912 の主試験及びパート 2 では、スクリーニング及び規定来院時に、収縮期／拡張期血圧、心拍数、体温などのバイタルサインを測定した（5.3.5.2.5 PH-38440/Section 10.7.1 及び 5.3.5.2.7 PH-39020/Section 10.7.2）。いずれの解析においても臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの平均値はいずれの来院、年齢群においても本剤投与前後で同様であった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

安全性及び薬物動態の成績より、体重以外の内因性要因に対して、被験者ごとに用量を調節は必要ないと考えられた。

2.7.4.5.1.1　体重

本剤の投与量は、体重に基づいて被験者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、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。

体重が重い被験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 6,000IU までとした。

2.7.4.5.1.2　年齢

本項では 12 歳以上群を、12 歳以上 18 歳未満群（以下、12～18 歳未満群）及び 18 歳以上群に分け、部分集団解析を実施した。なお、12 歳未満群を、6 歳未満群及び 6～12 歳未満群に分けた部分集団解析の結果は、12 歳未満群の全体集団の結果と併せて既に記載したため、本項では記載していない。

12～18 歳未満群（13 例）の方が 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、本項の部分集団解析の結果は、以下に記載する傾向を示唆する程度であり、解釈には注意を要する。12～18 歳未満群の安全性の結果には、成人と比べた新たな安全性上の懸念は認められなかった。本部分集団解析の結果より、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。

曝露状況及び治験薬の投与量

曝露日数及び投与量の、年齢による部分集団解析の結果を、表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示す。

試験参加日数及び曝露日数は 12～18 歳未満群の方が 18 歳以上群に比べてわずかに多い傾向を示した。曝露日数が 100 日以上となった被験者は 12～18 歳未満群で 90%以上、18 歳以上群で約 70 %であった。本剤の投与回数についても、同様の傾向が見られた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.2/6）。臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-1 曝露日数（併合解析、年齢による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

	12 to < 18 years old (N=13)	≥ 18 years old (N=135)
Number of days in study		
Mean	653.8	591.0
SD	220.0	273.5
Min	0	30
Q1	644.9	383.0
Median	721.1	709.8
Q3	767.3	745.3
Max	828	952
Sum	8499.9	79783.5
Exposure days		
Mean	148.4	122.2
SD	59.2	69.1
Min	1	1
Q1	122.0	69.0
Median	152.0	127.0
Q3	186.0	172.0
Max	233	309
Sum	1929.0	16503.0
Grouped number of exposure days		
< 50	1 (7.7%)	25 (18.5%)
50 to < 100	0 (0%)	19 (14.1%)
≥ 100	12 (92.3%)	91 (67.4%)

Exposure days = days with any administration of BAY 94-9027 study drug. Number of days in study = Time in days from start of treatment.
Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered for the calculation of number of exposure days. Time in study (days) = days in BAY 94-9027 treatment period, excluding the initial single dose Kogenate FS PK period.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.2/1

表 2.7.4.5-2 治験薬の投与量（併合解析、年齢による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

	12 to < 18 years old (N=13)	≥ 18 years old (N=135)
Total number of infusions		
Mean	148.5	123.1
SD	59.3	69.8
Min	1	1
Q1	122.0	69.0
Median	152.0	127.0
Q3	187.0	176.0
Max	234	309
Sum	1931.0	16624.0
Dose per infusion [IU/kg/infusion]		
Mean	41.6	42.1
SD	7.6	10.1
Min	23	9
Q1	37.4	34.4
Median	42.0	42.5
Q3	47.6	50.2
Max	52	63

All injections are included, including those for prophylaxis, bleeds, and injections with missing reasons.
Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.2/6

ベースラインの疾患特性

標的関節数以外のベースラインの疾患特性について、12～18 歳未満群と 18 歳以上群の間に差は認められなかった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/6）。12～18 歳未満群の被験者では 18 歳以上群の被験者よりも標的関節数が少なかった。組入れ前 12 ヵ月間の総出血回数又は関節内出血回数の中央値は、両年齢群で同程度であった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/11）。

病歴

病歴について、年齢による部分集団解析の結果を 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/16 に示す。12～18 歳未満群では、HIV 感染、C 型肝炎又は高血圧の病歴を有する被験者はいなかった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/6）。関節障害の病歴は、各年齢群の被験者の約 60%に認められた。

FⅧ製剤による前治療歴

12～18 歳未満群では、1 例を除くすべての被験者が FⅧ製剤による定期補充療法を受けていたが、18 歳以上群では約 3 分の 1 の被験者が出血時補充療法を受けていた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/6）。

有害事象

TEAE の要約の、年齢による部分集団別解析の結果を表 2.7.4.5-3 に示す。

どちらの年齢群でも、80%以上の被験者に TEAE が発現した。12～18 歳未満群では、治験薬と関連のある TEAE 及び投与中止に至る TEAE は認められなかった。12～18 歳未満群では、ほとんどの TEAE は 1 例のみに発現していた。2 例以上に発現した TEAE の内訳は、挫傷、四肢痛及び頭痛が各 3 例、鼻咽頭炎、関節痛、鼻出血及び鼻漏が各 2 例であった。18 歳以上群については 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.2/6 を参照のこと。

12～18 歳未満群の 2 例に重篤な TEAE が認められた（12 歳の被験者における中等度の上腕骨骨折及び 13 歳の被験者における高度の血腫）。いずれも治験薬と関連なしと判定された（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/17）。

SOC 及び PT 別の TEAE の年齢による部分集団解析の結果を 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Section 3.2 に示す。

表 2.7.4.5-3 TEAE の要約（併合解析、年齢による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

Number of patients (%) with TEAE	12 to < 18 years old (N = 13)	≥ 18 years old (N = 135)
Any TEAE	11 (84.6%)	112 (83.0%)
Any drug-related TEAE	0 (0%)	15 (11.1%)
Any TEAE related to procedures	0 (0%)	8 (5.9%)
Maximum intensity for any TEAE		
mild	6 (46.2%)	45 (33.3%)
moderate	4 (30.8%)	44 (32.6%)
severe	1 (7.7%)	23 (17.0%)
Maximum intensity for any drug-related TEAE		
mild	0 (0%)	9 (6.7%)
moderate	0 (0%)	3 (2.2%)
severe	0 (0%)	3 (2.2%)
TEAE with outcome death	0 (0%)	0 (0%)
Any SAE	2 (15.4%)	31 (23.0%)
Any drug-related SAE	0 (0%)	4 (3.0%)
Any SAE related to procedures	0 (0%)	2 (1.5%)
Discontinuation due to AE	0 (0%)	4 (3.0%)
Discontinuation due to SAE	0 (0%)	3 (2.2%)

Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.2/1

2.7.4.5.1.3 地域及び人種

2.7.4.5.1.3.1 地域及び人種による部分集団解析

12 歳以上群を、地域及び人種により以下の部分集団に分けて解析した。

・地域：アジア、ヨーロッパ／イスラエル、北米／南米（以下、それぞれアジア群、ヨーロッパ／イスラエル群、北米／南米群）

・人種：アジア人、白人、その他（以下、それぞれアジア人群、白人群、その他の人種群）

地域及び人種別の部分集団解析では以下に記載するわずかな傾向が見られたのみであり、部分集団の結果に新たな安全性上の懸念は認められなかった。本部分集団解析の結果より、12 歳以上の患者に対し、地域又は人種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。

曝露状況及び治験薬の投与量

曝露日数及び投与量の地域及び人種による部分集団解析の結果を、表 2.7.4.5-4 及び表 2.7.4.5-5 に示す。

最も多い人種及び地域は、白人（100 例）及びヨーロッパ／イスラエル（69 例）であり、これらの集団の試験参加日数及び曝露日数の中央値が最も多かった。本剤の投与量について、地域及び人種に基づく臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-4 曝露日数（併合解析、地域及び人種による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

	Race [a]			Region		
	Asian (N = 33)	White (N = 100)	Other [b] (N = 6)	Asia (N = 32)	Europe/Israel (N = 69)	North America/South America (N = 47)
Number of days in study						
Mean	568.6	603.5	547.0	584.5	693.5	462.3
SD	229.4	291.0	253.7	213.8	215.8	315.0
Min	59	0	63	246	30	0
Q1	366.1	436.5	524.2	392.5	695.0	69.9
Median	537.1	716.0	626.4	548.6	721.8	657.8
Q3	732.9	769.6	720.8	734.0	777.0	728.5
Max	952	938	721	952	938	844
Sum	18763.3	60349.1	3281.9	18704.6	47848.4	21730.4
Exposure days						
Mean	127.7	125.0	83.3	131.4	143.8	91.6
SD	63.2	72.5	55.0	60.5	62.4	71.2
Min	9	1	11	57	1	1
Q1	83.0	60.0	23.0	89.0	114.0	16.0
Median	110.0	139.5	100.5	111.0	149.0	112.0
Q3	151.0	181.0	116.0	154.0	194.0	158.0
Max	309	260	149	309	260	221
Sum	4214.0	12504.0	500.0	4205.0	9924.0	4303.0
Grouped number of exposure days						
< 50	1 (3.0%)	23 (23.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	7 (10.1%)	19 (40.4%)
50 to < 100	9 (27.3%)	8 (8.0%)	1 (16.7%)	9 (28.1%)	7 (10.1%)	3 (6.4%)
≥ 100	23 (69.7%)	69 (69.0%)	3 (50.0%)	23 (71.9%)	55 (79.7%)	25 (53.2%)

a: For 9 patients in the Study 13024, race was not reported.
b: ‘Other‘ race refers to 6 Black or African American patients.
Exposure days = days with any administration of BAY 94-9027 study drug. Number of days in study = Time in days from start of treatment.
Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered for the calculation of number of exposure days. Time in study (days) = days in BAY 94-9027 treatment period, excluding the initial single dose Kogenate FS PK period.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.2/3, 2.2/4

表 2.7.4.5-5 治験薬の投与量（併合解析、地域及び人種による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

	Race [a]			Region		
	Asian (N = 33)	White (N = 100)	Other [b] (N = 6)	Asia (N = 32)	Europe/Israel (N = 69)	North America/South America (N = 47)
Total number of infusions						
Mean	128.5	125.3	83.3	132.2	144.1	93.2
SD	63.5	72.7	55.0	60.8	62.6	73.4
Min	9	1	11	59	1	1
Q1	83.0	60.0	23.0	89.0	114.0	16.0
Median	110.0	140.0	100.5	111.0	149.0	112.0
Q3	151.0	181.0	116.0	154.0	194.0	158.0
Max	309	260	149	309	260	230
Sum	4240.0	12531.0	500.0	4231.0	9944.0	4380.0
Dose per infusion [IU/kg/infusion]						
Mean	42.1	41.4	51.2	41.6	41.3	43.6
SD	7.7	10.6	6.4	7.3	9.7	11.4
Min	31	9	45	31	9	23
Q1	36.0	32.0	45.1	35.9	36.1	31.4
Median	40.6	42.4	50.1	40.4	42.6	44.6
Q3	48.4	49.6	58.0	48.0	48.4	51.6
Max	57	63	60	56	58	63

a: For 9 patients in the Study 13024, race was not reported.
b: ‘Other‘ race refers to 6 Black or African American patients.
All injections are included, including those for prophylaxis, bleeds, and injections with missing reasons.
Study 13401: Kogenate FS injections for treatment of bleeds are not considered.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 2.2/8, 2.2/9

ベースラインの疾患特性

組入れ前の出血回数以外のベースラインの疾患特性に、地域及び人種による部分集団の間に差は認められなかった。組入れ前 12 ヵ月間の総出血回数又は関節内出血回数の中央値は、アジア人で 15 回及び 9 回、白人で 6 回及び 5 回であった。これは、前治療として出血時補充療法を受けていた被験者の割合が、アジア人及びアジア地域では他の部分集団に比べて高いためと考えられた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/8、1.2/9、1.2/13、1.2/14）。

病歴

病歴について、地域及び人種による部分集団別解析の結果を 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/18、1.2/19 に示す。地域及び人種による部分集団間の比較では、安全性評価に影響を与えるような臨床的に意味のある病歴の差は認められなかった。

FⅧ製剤による前治療歴

アジア人及びアジア地域では、前治療で出血時補充療法を受けた被験者の割合が他の集団に比べて高い傾向にあった。これは標準治療の違いを反映しているものと考えられた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/8、1.2/9）。

有害事象

TEAE の要約の、地域及び人種による部分集団別解析の結果を表 2.7.4.5-6 に示す。

TEAE の発現割合は、ヨーロッパ／イスラエル地域でわずかに高い傾向にあった（ヨーロッパ／イスラエル 93%、アジア 81%、北米／南米 70%）。一方で、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、ヨーロッパ／イスラエル地域で低い傾向にあった。

SOC 及び PT 別の TEAE の地域及び人種による部分集団解析の結果を 5.3.5.3.1 IA_13024/13401, Section 3.2 に示す。

表 2.7.4.5-6 TEAE の要約（併合解析、地域及び人種による部分集団解析、12 歳以上群、SAF）

	Race [a]			Region		
Number of patients (%) with TEAE	Asian (N = 33)	White (N = 100)	Other [b] (N = 6)	Asia (N = 32)	Europe/Israel (N = 69)	North America/South America (N = 47)
Any TEAE	26 (78.8%)	84 (84.0%)	5 (83.3%)	26 (81.3%)	64 (92.8%)	33 (70.2%)
Any drug-related TEAE	4 (12.1%)	9 (9.0%)	0 (0%)	4 (12.5%)	4 (5.8%)	7 (14.9%)
Any TEAE related to procedures	2 (6.1%)	5 (5.0%)	0 (0%)	2 (6.3%)	2 (2.9%)	4 (8.5%)
Maximum intensity for any TEAE						
mild	16 (48.5%)	31 (31.0%)	1 (16.7%)	16 (50.0%)	27 (39.1%)	8 (17.0%)
moderate	6 (18.2%)	36 (36.0%)	3 (50.0%)	6 (18.8%)	28 (40.6%)	14 (29.8%)
severe	4 (12.1%)	17 (17.0%)	1 (16.7%)	4 (12.5%)	9 (13.0%)	11 (23.4%)
Maximum intensity for any drug-related TEAE						
mild	4 (12.1%)	5 (5.0%)	0 (0%)	4 (12.5%)	3 (4.3%)	2 (4.3%)
moderate	0 (0%)	2 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (6.4%)
severe	0 (0%)	2 (2.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	2 (4.3%)
TEAE with outcome death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Any SAE	7 (21.2%)	22 (22.0%)	2 (33.3%)	7 (21.9%)	15 (21.7%)	11 (23.4%)
Any drug-related SAE	0 (0%)	3 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	3 (6.4%)
Any SAE related to procedures	0 (0%)	1 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.3%)
Discontinuation due to AE	0 (0%)	4 (4.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.9%)	2 (4.3%)
Discontinuation due to SAE	0 (0%)	3 (3.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	2 (4.3%)

a: For 9 patients in the Study 13024, race was not reported.
b: 'Other ' race refers to 6 Black or African American patients.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.2/3, 3.2/4

2.7.4.5.1.3.2 日本人と全体集団の比較

12 歳以上群のうち、日本人集団の結果は、全体集団の結果と併せて既に記載した。日本人集団と全体集団の間に、臨床的に問題となるような本剤の安全性プロファイルの差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無

本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無に基づいて、本剤の安全性を比較した。なお、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、又は抗 BAY 94-9027 中和抗体のいずれかが陽性と判定された被験者とした。また、抗 BAY 94-9027 中和抗体は、0.6BU/mL 以上の力価が認められた場合に陽性と判定した。

12 歳以上群

12 歳以上群では、128 例中 4 例（3.1%）が本剤投与開始前に抗薬物抗体を有していた（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.4/12）。本剤投与開始前に、4 例中 3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では抗 PEG IgM 抗体が陽性であり、1 例（SID [redacted]）では抗 BAY 94-9027 抗体が陽性と判定され、また、陽性の判定基準値未満の FⅧインヒビターが検出された（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.6/3）。なお、この 1 例（SID [redacted]）は、ベースライン時の抗 BAY 94-9027 中和抗体が陰性であり、試験終了時の抗薬物抗体検査では、いずれの抗体も陰性であった。

4 例のうち 1 例（SID [redacted]）は、治験薬と関連のある薬物過敏症により本剤の投与を中止した。その他の 3 例の有害事象の発現プロファイルに、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有しない被験者と比べ、臨床的な懸念は認められなかった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.2/10）。なお、本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無により、ベースライン特性及び病歴を検討したところ、意味のある差は認められなかった（5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.2/10、1.2/20、1.2/21）。

12 歳未満群

12 歳未満群では、73 例中 17 例（23.3%）が本剤投与開始前に抗薬物抗体を有していた。17 例中 14 例は 6 歳未満群であり、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有する被験者は、年齢が低い集団に多い傾向が認められた。ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性において、本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無による差は年齢の他に認められなかった（5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.2/1、1.2/2）。

本剤投与前に抗薬物抗体を有していた被験者では、過去の出血回数が少ない傾向が見られた。これは、抗薬物抗体を有する被験者が、全例定期補充療法を受けていたことや、低年齢であることに関連する可能性がある。組入れ前 12 ヵ月間の出血回数の中央値は、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有さない 56 例では 3 回であり、有する 17 例では 1 回であった（5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.2/3）。

本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無による、病歴の詳細は 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 1.2/4 を、曝露状況の詳細は 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 2.2/2 を参照のこと。また、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有していた被験者の病歴の一覧は（5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/13）を参照のこと。

12 歳未満群における、本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無別の TEAE の要約を表 2.7.4.5-7 に示す。

概して、投与中止に至った TEAE 及び SAE、並びに治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有する被験者の方が高かった。投与開始前に抗薬物抗体を有する被験者で発現割合が特に高かった TEAE は、発熱（抗薬物抗体を有する被験者では 29.4%、有さない被験者では 12.5%、以下同順）、薬効欠如（11.8%、1.8%）、過敏症（17.6%、1.8%）、上気道感染（23.5%、7.1%）、挫傷（29.4%、8.9%）、咳嗽（23.5%、7.1%）であった。発疹（0%、8.9%）の発現割合は、抗薬物抗体を有する被験者の方が低かった（5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.2/2）。

本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無別の、有害事象及び臨床検査値の一覧は 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.4/4 を、本剤投与開始前に抗薬物抗体を有していた被験者の有害事象の一覧は 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 3.1/4 を参照のこと。

表 2.7.4.5-7 TEAE の要約（併合解析、本剤投与開始前の抗薬物抗体の有無による部分集団解析、12 歳未満群、SAF）

Number of patients (%) with TEAE	Pre-existing ADAs: No N=56 (100%)	Pre-existing ADAs: Yes N=17 (100%)
Any TEAE	45 (80.4%)	16 (94.1%)
Any drug-related TEAE	8 (14.3%)	5 (29.4%)
Any TEAE related to procedures	3 (5.4%)	1 (5.9%)
Maximum intensity for any TEAE		
mild	25 (44.6%)	8 (47.1%)
moderate	14 (25.0%)	7 (41.2%)
severe	6 (10.7%)	1 (5.9%)
Maximum intensity for any drug-related TEAE		
mild	3 (5.4%)	1 (5.9%)
moderate	2 (3.6%)	4 (23.5%)
severe	3 (5.4%)	0 (0.0%)
TEAE with outcome death	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Any SAE	10 (17.9%)	3 (17.6%)
Any drug-related SAE	5 (8.9%)	3 (17.6%)
Any SAE related to procedures	0 (0.0%)	1 (5.9%)
Discontinuation due to AE	6 (10.7%)	5 (29.4%)
Discontinuation due to SAE	5 (8.9%)	3 (17.6%)

ADA: Anti-drug antibody
A patient with pre-existing antibody is defined as a patient with a positive pretreatment measurement for either BAY 94-9027 antibody, PEG antibody or PEG IgM antibody, or a pretreatment BAY 94-9027 NAb measurement of 0.6BU/mL or higher.
Source: 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.2/1

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

BAY 94-9027 は BDD-ｒFⅧのシステイン 910 に PEG 基が結合した分子である。BAY 94-9027 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。

2.7.4.5.1.6　　腎機能障害

本剤は FⅧの遺伝子組み換えタンパク質を含んでいる。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。

一般的な血友病患者集団は年齢の中央値が 30 歳前後であるため、腎疾患はあまり見られない。なお、65 歳を超える被験者や、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。

2.7.4.5.1.7　　病因遺伝子と FⅧインヒビターの発生

インヒビター発生のリスクが最も高いのは、初回投与後最初の 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 13401、試験 13024 及び試験 15912 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[2)]。また、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 又は 22 逆位のある患者の 15%）、低リスク遺伝子異常で 7%であると報告されている[3)]。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 歳以上群及び 12 歳未満群における、FⅧ遺伝子の変異の状況を表 2.7.4.5-8 に示す。

12 歳以上群の 64 例及び 12 歳未満群の 49 例からは、遺伝子変異の情報が得られた。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。

表 2.7.4.5-8 FⅧ遺伝子変異の状況（併合解析、12 歳以上群及び 12 歳未満群の全体集団、SAF）

	Study 13401 + 13024, combined	Study 15912 Main study + Part 2, combined		
	≥ 12 years old N = 148 (100%)	0 to < 6 years old N = 44 (100%)	≥ 12 years old N = 29 (100%)	Total N = 73 (100%)
Type of FⅧ gene mutation from history				
n [a]	64 (100.0%)[b]	28 (100.0%)	21 (100.0%)	49 (100.0%)
Intron 22 inversion	**22 (34.4%)**	**15 (53.6%)**	**10 (47.6%)**	**25 (51.0%)**
Missense mutation	7 (10.9%)	1 (3.6%)	2 (9.5%)	3 (6.1%)
Nonsense mutation	**3 (4.7%)**	**2 (7.1%)**	**3 (14.3%)**	**5 (10.2%)**
Small deletion	3 (4.7%)	0 (0.0%)	4 (19.0%)	4 (8.2%)
Large deletion	**0 (0.0%)**	**2 (7.1%)**	**1 (4.8%)**	**3 (6.1%)**
Splice site mutation	2 (3.1%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
No mutation	4 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Intron 1 inversion	3 (4.7%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.0%)
Not assessable	0 (0.0%)	3 (10.7%)	0 (0.0%)	3 (6.1%)
Other	20 (31.3%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (8.2%)

Numbers printed in bold indicate high risk mutations.
a: Only patients with available information are included.
b: All patients are from the Study 13024.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 1.1/18, 5.3.5.3.2 15912_add2/Table 1.1/8

2.7.4.5.2 外因性要因

本臨床開発プログラムの実施期間中に得られた安全性データからは、外因性要因に基づき各被験者に応じた治療を行う必要性は示唆されていない。本剤に対する外因性要因の影響は予想されていない。しかし、外傷性出血を抑制するために、定期補充療法の投与量及び投与頻度には患者の活動レベルを考慮しなければならない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤は、異化作用を受ける天然型 FⅧの遺伝子組み換えタンパク質が有効成分である。本剤には既知の代謝経路及び CYP 酵素との関与はなく、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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。従って、コージネイト FS 同様、明らかな適応がある場合のみ本剤を使用すべきである。

本剤の生殖能に関するデータはない。なお、男性被験者のパートナーの妊娠が報告された場合には、パートナーの同意に基づき妊娠の経過と転帰についての情報を収集した。その際、妊娠の転帰を慎重に追跡調査し、母親及び子の転帰も収集した。

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。主試験では、SID [redacted]、[redacted]、及び [redacted] では、パートナーが試験期間中に妊娠した。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。また、SID [redacted] では、未確定ではあるもののパートナーの妊娠が報告された。継続投与期間では、SID [redacted] 及び [redacted] のパートナーが試験期間中に妊娠した。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。また、SID [redacted] でもパートナーの妊娠が報告された。

他の試験では、妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

試験 13024 において、28 歳の被験者（SID [redacted]）の 1 回当たりの投与量が 6,000IU を超え、重篤な有害事象として過量投与が報告された。本被験者は 4,500IU の投与を受ける予定であったが、12,500IU の投与を受けた。この理由はバイアルサイズの混同と報告された。過量投与に関連した症状は報告されなかった。施設での臨床検査の結果からはこの過量投与を確認できなかった。詳細な叙述については 5.3.5.2.1 PH-37583/Section 15/SID [redacted] を参照のこと。

その他にも、以下の 3 例に 1 回当たりの投与量が 6,000IU を超える過量投与が発生した。

- SID [redacted] は試験 13024 の継続投与期間中に 12,000IU を 3 回（2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、8,000IU を 1 回（2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日）投与された（5.3.5.2.3 PH-38453/Appendix 16.2.5）。
- SID [redacted] は 7,000IU を 2 回（2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日、2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日）投与された（5.3.5.2.1 PH-37583/Appendix 16.2.5）。
- SID [redacted] は外傷性出血の治療のため 7,000IU を 1 回投与された（5.3.5.2.3 PH-38453/Appendix 16.2.5）。

この 3 例には過量投与に関連した TEAE は報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関する試験は実施されていない。

2.7.4.6　市販後データ

現在、本剤はいずれの国においても承認されていないため、市販後データを得ていない。

参考文献一覧

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

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

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

2.7.4.7　付録

2.7.4.7 付録の目次

表 2.7.4.7-1　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF） 2

表 2.7.4.7-2　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF） 12

表 2.7.4.7-3　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の日本人集団、SAF） 14

表 2.7.4.7-4　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の日本人集団、SAF） 16

表 2.7.4.7-5　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF） 17

表 2.7.4.7-6　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF） 26

表 2.7.4.7-7　TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF） 28

表 2.7.4.7-8　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF） 34

表 2.7.4.7-9　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13401、SAF） 35

表 2.7.4.7-10　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13401、SAF） 36

表 2.7.4.7-11　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF） 37

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF） 65

表 2.7.4.7-13　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF） 145

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF） 154

表 2.7.4.7-1　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		4 (28.6%)	119 (88.8%)	123 (83.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	6 (4.5%)	6 (4.1%)
Anaemia	貧血	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Ear pain	耳痛	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	0	7 (5.2%)	7 (4.7%)
Cataract	白内障	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Eye pain	眼痛	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Myopia	近視	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (14.3%)	44 (32.8%)	46 (31.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Constipation	便秘	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Dental caries	齲歯	0	6 (4.5%)	6 (4.1%)
Diarrhoea	下痢	1 (7.1%)	7 (5.2%)	8 (5.4%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Food poisoning	食中毒	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Gastritis	胃炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haemorrhoids	痔核	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nausea	悪心	1 (7.1%)	7 (5.2%)	8 (5.4%)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tooth loss	歯の脱落	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Toothache	歯痛	1 (7.1%)	5 (3.7%)	6 (4.1%)
Vomiting	嘔吐	1 (7.1%)	4 (3.0%)	5 (3.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	19 (14.2%)	19 (12.8%)
Asthenia	無力症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Chest pain	胸痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Chills	悪寒	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Fatigue	疲労	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Feeling hot	熱感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injection site rash	注射部位発疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pain	疼痛	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Pyrexia	発熱	0	8 (6.0%)	8 (5.4%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	6 (4.5%)	6 (4.1%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	67 (50.0%)	67 (45.3%)
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Bronchitis	気管支炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Ear infection	耳感染	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Hordeolum	麦粒腫	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Infection	感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Influenza	インフルエンザ	0	8 (6.0%)	8 (5.4%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Localised infection	限局性感染	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	33 (24.6%)	33 (22.3%)
Oral infection	口腔感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Otitis media	中耳炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Periodontitis	歯周炎	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	7 (5.2%)	7 (4.7%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pneumonia	肺炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Tooth infection	歯感染	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	9 (6.7%)	9 (6.1%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Wound infection	創傷感染	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	36 (26.9%)	36 (24.3%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Animal bite	動物咬傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Contusion	挫傷	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Eye contusion	眼挫傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Fall	転倒	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Head injury	頭部損傷	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injury	損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Joint injury	関節損傷	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Laceration	裂傷	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	6 (4.5%)	6 (4.1%)
Limb injury	四肢損傷	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Muscle injury	筋損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Muscle strain	肉離れ	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Overdose	過量投与	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Wound	創傷	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Investigations	臨床検査	0	11 (8.2%)	11 (7.4%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	8 (6.0%)	8 (5.4%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Obesity	肥満	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Overweight	過体重	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1%)	59 (44.0%)	60 (40.5%)
Arthralgia	関節痛	1 (7.1%)	20 (14.9%)	21 (14.2%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Back pain	背部痛	0	15 (11.2%)	15 (10.1%)
Bone swelling	骨腫脹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Bursitis	滑液包炎	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Extremity contracture	四肢拘縮	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	7 (5.2%)	7 (4.7%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Joint stiffness	関節硬直	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Joint swelling	関節腫脹	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Myalgia	筋肉痛	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Neck pain	頚部痛	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Pain in extremity	四肢痛	0	8 (6.0%)	8 (5.4%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Synovitis	滑膜炎	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Tendon disorder	腱障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin cancer	皮膚癌	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.1%)	31 (23.1%)	32 (21.6%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Epilepsy	てんかん	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Headache	頭痛	1 (7.1%)	20 (14.9%)	21 (14.2%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Syncope	失神	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Product issues	製品の問題	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Device loosening	医療機器のゆるみ	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	7 (5.2%)	7 (4.7%)
Anxiety	不安	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Insomnia	不眠症	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	5 (3.7%)	5 (3.4%)
Haematuria	血尿	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hydroureter	水尿管症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Renal colic	腎仙痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (7.1%)	2 (1.5%)	3 (2.0%)
Pelvic haemorrhage	骨盤内出血	1 (7.1%)	0	1 (0.7%)
Prostatitis	前立腺炎	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	25 (18.7%)	25 (16.9%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Cough	咳嗽	0	10 (7.5%)	10 (6.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Epistaxis	鼻出血	0	9 (6.7%)	9 (6.1%)
Nasal congestion	鼻閉	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)

表 2.7.4.7-1 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	18 (13.4%)	18 (12.2%)
Blister	水疱	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Eczema	湿疹	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Erythema	紅斑	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Night sweats	寝汗	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pityriasis	粃糠疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash	発疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Cataract operation	白内障手術	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Tooth extraction	抜歯	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Vascular disorders	血管障害	0	7 (5.2%)	7 (4.7%)

表 2.7.4.7-1　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Flushing	潮紅	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Haematoma	血腫	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Hypertension	高血圧	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/4

表 2.7.4.7-2　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	15 (11.2%)	15 (10.1%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Overdose	過量投与	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Investigations	臨床検査	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-2 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の全体集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=134 (100%)	Total N=148 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	4 (3.0%)	4 (2.7%)
Arthralgia	関節痛	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Back pain	背部痛	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (2.2%)	3 (2.0%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Headache	頭痛	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.5%)	2 (1.4%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_13024/13401/Table 3.1/6

表 2.7.4.7-3 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=0 (100%)	13024 N=11 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	10 (90.9%)	10 (90.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	4 (36.4%)	4 (36.4%)
Dental caries	齲歯	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Gastritis	胃炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Nausea	悪心	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Chest pain	胸痛	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (18.2%)	2 (18.2%)
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (27.3%)	3 (27.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)

表 2.7.4.7-3　TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=0 (100%)	13024 N=11 (100%)	Total N=11 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	5 (45.5%)	5 (45.5%)
Arthralgia	関節痛	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Back pain	背部痛	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	3 (27.3%)	3 (27.3%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (27.3%)	3 (27.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Rash	発疹	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/4

表 2.7.4.7-4　治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=0 (100%)	13024 N=11 (100%)	Total N=11 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	0	1 (9.1%)	1 (9.1%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/6

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		4 (28.6%)	109 (88.6%)	113 (82.5%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	6 (4.9%)	6 (4.4%)
Anaemia	貧血	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Ear pain	耳痛	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Eye disorders	眼障害	0	6 (4.9%)	6 (4.4%)
Cataract	白内障	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Eye pain	眼痛	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Myopia	近視	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Vision blurred	霧視	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (14.3%)	40 (32.5%)	42 (30.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Constipation	便秘	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Dental caries	齲歯	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Diarrhoea	下痢	1 (7.1%)	6 (4.9%)	7 (5.1%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Food poisoning	食中毒	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastritis	胃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haemorrhoids	痔核	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Nausea	悪心	1 (7.1%)	6 (4.9%)	7 (5.1%)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Stomatitis	口内炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Tooth impacted	埋伏歯	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Tooth loss	歯の脱落	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Toothache	歯痛	1 (7.1%)	5 (4.1%)	6 (4.4%)
Vomiting	嘔吐	1 (7.1%)	4 (3.3%)	5 (3.6%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	18 (14.6%)	18 (13.1%)
Asthenia	無力症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Chills	悪寒	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Fatigue	疲労	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Feeling hot	熱感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Injection site rash	注射部位発疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Pain	疼痛	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Pyrexia	発熱	0	8 (6.5%)	8 (5.8%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	64 (52.0%)	64 (46.7%)
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Bronchitis	気管支炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Ear infection	耳感染	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Hordeolum	麦粒腫	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Infection	感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Influenza	インフルエンザ	0	8 (6.5%)	8 (5.8%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Localised infection	限局性感染	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	32 (26.0%)	32 (23.4%)
Oral infection	口腔感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Otitis externa	外耳炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Otitis media	中耳炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Periodontitis	歯周炎	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	7 (5.7%)	7 (5.1%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pneumonia	肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Tooth infection	歯感染	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	9 (7.3%)	9 (6.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Wound infection	創傷感染	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	36 (29.3%)	36 (26.3%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Animal bite	動物咬傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Contusion	挫傷	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Eye contusion	眼挫傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Face injury	顔面損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Fall	転倒	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Head injury	頭部損傷	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Injury	損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Joint injury	関節損傷	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Laceration	裂傷	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	6 (4.9%)	6 (4.4%)
Limb injury	四肢損傷	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Muscle injury	筋損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Muscle strain	肉離れ	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Overdose	過量投与	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Wound	創傷	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Investigations	臨床検査	0	11 (8.9%)	11 (8.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	8 (6.5%)	8 (5.8%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Obesity	肥満	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Overweight	過体重	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1%)	54 (43.9%)	55 (40.1%)
Arthralgia	関節痛	1 (7.1%)	19 (15.4%)	20 (14.6%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Back pain	背部痛	0	14 (11.4%)	14 (10.2%)
Bone swelling	骨腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Bursitis	滑液包炎	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Extremity contracture	四肢拘縮	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Joint stiffness	関節硬直	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Joint swelling	関節腫脹	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Myalgia	筋肉痛	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Neck pain	頚部痛	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Pain in extremity	四肢痛	0	7 (5.7%)	7 (5.1%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Synovitis	滑膜炎	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Tendon disorder	腱障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Skin cancer	皮膚癌	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.1%)	31 (25.2%)	32 (23.4%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Epilepsy	てんかん	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Headache	頭痛	1 (7.1%)	20 (16.3%)	21 (15.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Loss of consciousness	意識消失	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Syncope	失神	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Product issues	製品の問題	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Device loosening	医療機器のゆるみ	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	7 (5.7%)	7 (5.1%)
Anxiety	不安	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Insomnia	不眠症	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Panic attack	パニック発作	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	5 (4.1%)	5 (3.6%)
Haematuria	血尿	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Hydronephrosis	水腎症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hydroureter	水尿管症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Renal colic	腎仙痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (7.1%)	2 (1.6%)	3 (2.2%)
Pelvic haemorrhage	骨盤内出血	1 (7.1%)	0	1 (0.7%)
Prostatitis	前立腺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	25 (20.3%)	25 (18.2%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Cough	咳嗽	0	10 (8.1%)	10 (7.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Epistaxis	鼻出血	0	9 (7.3%)	9 (6.6%)
Nasal congestion	鼻閉	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	15 (12.2%)	15 (10.9%)
Blister	水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-5 TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Eczema	湿疹	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Erythema	紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Night sweats	寝汗	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pityriasis	粃糠疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Cataract operation	白内障手術	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Tooth extraction	抜歯	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Vascular disorders	血管障害	0	7 (5.7%)	7 (5.1%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Flushing	潮紅	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Haematoma	血腫	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Hypertension	高血圧	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/4

表 2.7.4.7-6 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Number (%) of subjects with at least one such adverse event		0	14 (11.4%)	14 (10.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Overdose	過量投与	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Investigations	臨床検査	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	4 (3.3%)	4 (2.9%)
Arthralgia	関節痛	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Back pain	背部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

表 2.7.4.7-6 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳以上群の非日本人集団、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		13401 N=14 (100%)	13024 N=123 (100%)	Total N=137 (100%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (2.4%)	3 (2.2%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Headache	頭痛	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (1.6%)	2 (1.5%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)

Note: Adverse events are sorted in alphabetical order by primary SOC and preferred term.
Note: A subject is counted only once within each preferred term or any primary SOC.
Source: 5.3.5.3.1 IA_J_13024/13401/Table 1.3.1/6

表 2.7.4.7-7 TEAEの発現例数及び割合（12歳未満群、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		40 (90.9%)	21 (72.4%)	61 (83.6%)
UNCODED!		1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Increased tendency to bruise	内出血発生の増加傾向	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Ear pain	耳痛	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Excessive cerumen production	耳垢分泌過多	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Tinnitus	耳鳴	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Eye disorders	眼障害	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Eye swelling	眼部腫脹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Photophobia	羞明	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (20.5%)	7 (24.1%)	16 (21.9%)
Diarrhoea	下痢	4 (9.1%)	2 (6.9%)	6 (8.2%)
Vomiting	嘔吐	2 (4.5%)	3 (10.3%)	5 (6.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	3 (10.3%)	3 (4.1%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Constipation	便秘	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Haemorrhoids	痔核	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Nausea	悪心	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Tongue haematoma	舌血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Tooth loss	歯の脱落	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Toothache	歯痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	18 (40.9%)	5 (17.2%)	23 (31.5%)
Pyrexia	発熱	10 (22.7%)	2 (6.9%)	12 (16.4%)

表 2.7.4.7-7 TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Drug ineffective	薬効欠如	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Mass	腫瘤	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Chest pain	胸痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Chills	悪寒	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Malaise	倦怠感	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Oedema	浮腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Pain	疼痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Immune system disorders	免疫系障害	5 (11.4%)	2 (6.9%)	7 (9.6%)
Hypersensitivity	過敏症	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (47.7%)	11 (37.9%)	32 (43.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (13.6%)	1 (3.4%)	7 (9.6%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (4.5%)	3 (10.3%)	5 (6.8%)
Viral infection	ウイルス感染	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Ear infection	耳感染	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Rhinitis	鼻炎	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Varicella	水痘	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Bronchitis	気管支炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Febrile infection	熱性感染症	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.4.7-7 TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Influenza	インフルエンザ	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Tinea infection	白癬感染	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Tracheitis	気管炎	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	23 (52.3%)	4 (13.8%)	27 (37.0%)
Contusion	挫傷	8 (18.2%)	2 (6.9%)	10 (13.7%)
Fall	転倒	5 (11.4%)	0	5 (6.8%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	4 (9.1%)	0	4 (5.5%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Bone contusion	骨挫傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Head injury	頭部損傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Joint injury	関節損傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Skin injury	皮膚損傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Wound	創傷	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Back injury	背部損傷	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Chest injury	胸部損傷	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Gingival injury	歯肉損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Injury	損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Laceration	裂傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Limb injury	四肢損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Lip injury	口唇損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Mouth injury	口腔内損傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Scratch	引っかき傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Skin wound	皮膚創傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.4.7-7 TEAEの発現例数及び割合（12歳未満群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Wound secretion	創部分泌	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	4 (9.1%)	0	4 (5.5%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Anti factor VIII antibody positive	抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (20.5%)	8 (27.6%)	17 (23.3%)
Pain in extremity	四肢痛	5 (11.4%)	3 (10.3%)	8 (11.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Arthralgia	関節痛	1 (2.3%)	3 (10.3%)	4 (5.5%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Metatarsalgia	中足骨痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	6 (13.6%)	6 (20.7%)	12 (16.4%)
Headache	頭痛	2 (4.5%)	6 (20.7%)	8 (11.0%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Presyncope	失神寸前の状態	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Subarachnoid haemorrhage	くも膜下出血	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Tongue biting	咬舌	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Perineal haematoma	会陰血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Product issues	製品の問題	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Device connection issue	医療機器接続不具合	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)

表 2.7.4.7-7 TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (6.9%)	2 (2.7%)
Abnormal behaviour	異常行動	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Insomnia	不眠症	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (29.5%)	8 (27.6%)	21 (28.8%)
Epistaxis	鼻出血	5 (11.4%)	4 (13.8%)	9 (12.3%)
Cough	咳嗽	7 (15.9%)	1 (3.4%)	8 (11.0%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (2.3%)	5 (17.2%)	6 (8.2%)
Asthma	喘息	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Productive cough	湿性咳嗽	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (25.0%)	5 (17.2%)	16 (21.9%)
Rash	発疹	4 (9.1%)	1 (3.4%)	5 (6.8%)
Ecchymosis	斑状出血	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Skin irritation	皮膚刺激	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Eczema	湿疹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Erythema	紅斑	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Pruritus	そう痒症	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Scab	痂皮	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)
Skin swelling	皮膚腫脹	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Catheter management	カテーテル管理	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)

表 2.7.4.7-7 TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Vascular disorders	血管障害	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Haematoma	血腫	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Vein rupture	静脈破裂	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)

Source: 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/4

表 2.7.4.7-8 治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（12 歳未満群、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		<6 years N=44 (100%)	6 to <12 years N=29 (100%)	Total N=73 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		11 (25.0%)	2 (6.9%)	13 (17.8%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Drug ineffective	薬効欠如	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (6.8%)	1 (3.4%)	4 (5.5%)
Hypersensitivity	過敏症	2 (4.5%)	1 (3.4%)	3 (4.1%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Contusion	挫傷	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Investigations	臨床検査	4 (9.1%)	0	4 (5.5%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Anti factor VIII antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (6.8%)	0	3 (4.1%)
Haemarthrosis	出血性関節症	2 (4.5%)	0	2 (2.7%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Dysgeusia	味覚異常	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3%)	1 (3.4%)	2 (2.7%)
Cough	咳嗽	1 (2.3%)	0	1 (1.4%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (3.4%)	1 (1.4%)

Source: 5.3.5.3.2 15912_add1/Table 3.1/6

表 2.7.4.7-9 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13401、SAF）

Cohort: Low Dose

Treatment group 1	Treatment group 2	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 15.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug 1	Related to study drug 2	Action taken with Study Treatment 1	Action taken with Study Treatment 2	Outcome of AE
Kogenate FS	Bay 94-9027	[redacted]	[redacted]	[redacted]	M	[redacted]	Pelvic haemorrhage	骨盤内出血	2000 IU	MODERATE	Y	Y	76	2	N	N	NOT APPLICABLE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.3.2.2 PH-36909_add/Listing 1.2/1

表 2.7.4.7-10 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13401、SAF）

Cohort: Low Dose

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group 1/Treatment group 2	13401/[redacted]/Kogenate FS/Bay 94-9027
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/[redacted]
Medical history	Appendicectomy, Arthrodesis, Depression, Erectile dysfunction, Gastrooesophageal reflux disease, Haemochromatosis, Haemophilic arthropathy, Hepatitis C, Hypertension, Inguinal hernia repair, Pneumothorax, Shoulder operation, Somnolence, Substance use, Vasectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTIHEMORRHAGICS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS, PSYCHOANALEPTICS, UROLOGICALS, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pelvic haemorrhage / 骨盤内出血
Intensity/Relationship to study drug 1/Relationship to study drug 2/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 76 / 77
Duration of AE (days)	1. 2
Action taken 1/Action taken 2	1. NOT APPLICABLE/DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.3.2.2 PH-36909_add/Listing 1.2/3

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
On-Demand	[redacted]	UNITED STATES	BLACK	M	[redacted]	Haemorrhoids	痔核		MILD	N	N	-30	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Cough	咳嗽	3500 IU	MILD	N	Y	120	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dyspnoea	呼吸困難	3500 IU	MILD	N	Y	120	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pyrexia	発熱	3500 IU	MILD	N	Y	120	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pneumonia	肺炎	3000 IU	MILD	Y	Y	126	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hypokalaemia	低カリウム血症	3000 IU	MILD	N	Y	127	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	3000 IU	MILD	N	Y	128	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Localised infection	限局性感染	3500 IU	MODERATE	N	Y	442	37	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Amnesia	健忘	3500 IU	MILD	N	N	+25	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
On-Demand	[redacted]	[redacted]	[redacted]	M	[redacted]	Anxiety	不安		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Device related infection	医療機器関連感染	3000 IU	MILD	Y	Y	3	3	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Food poisoning	食中毒	3000 IU	MILD	N	Y	42	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Fall	転倒	3000 IU	SEVERE	N	Y	95	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Toothache	歯痛	3000 IU	MILD	N	Y	111	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Colonoscopy	結腸内視鏡検査	3000 IU	MILD	Y	Y	148	1	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cataract	白内障	2000 IU	MILD	N	Y	154	1	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Knee arthroplasty	膝関節形成	3000 IU	MODERATE	Y	Y	224	51	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	4000 IU	MODERATE	N	Y	477	27	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Oral infection	口腔感染	3000 IU	MILD	N	Y	658	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	3000 IU	MODERATE	N	Y	708	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
On-Demand	[redacted]	[redacted]	ASIAN	M	[redacted]	Arthralgia	関節痛		MILD	N	N	-15	2	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Ligament sprain	靭帯捻挫		MILD	Y	N	-14	13	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Toothache	歯痛	3000 IU	MILD	N	Y	440	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
On-Demand	[redacted]	SINGAPORE	ASIAN	M	[redacted]	Peripheral venous disease	末梢静脈疾患		MILD	N	N	-21	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Cholelithiasis	胆石症	2500 IU	MILD	N	Y	147	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Splenomegaly	脾腫	2500 IU	MILD	N	Y	147	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	2500 IU	MILD	N	Y	184	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pancreatitis acute	急性膵炎	2500 IU	SEVERE	Y	Y	184	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemorrhoids	痔核	3500 IU	MILD	N	Y	340	59	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemorrhoids	痔核	2500 IU	MILD	N	Y	435	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Rhinorrhoea	鼻漏		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Sneezing	くしゃみ		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Synovitis	滑膜炎	2500 IU	MODERATE	N	Y	231	136	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Synovitis	滑膜炎	3000 IU	SEVERE	Y	Y	367	76	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2500 IU	MODERATE	N	Y	455	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	2500 IU	MILD	N	Y	548	5	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Seasonal allergy	季節性アレルギー		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2500 IU	SEVERE	Y	Y	428	58	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pain	疼痛	2500 IU	MILD	N	Y	449	70	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Headache	頭痛	2500 IU	MILD	N	Y	623	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Neck pain	頚部痛	2500 IU	MILD	N	Y	623	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2500 IU	MODERATE	Y	Y	+3	-	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Pruritus	そう痒症	2000 IU	MILD	N	Y	1	1	Y	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pruritus	そう痒症	3000 IU	MILD	N	Y	50	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Skin papilloma	皮膚乳頭腫	3000 IU	MILD	N	Y	88	127	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Dry skin	皮膚乾燥	2500 IU	MILD	N	Y	101	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dizziness	浮動性めまい	3500 IU	MODERATE	N	Y	221	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Sensory disturbance	感覚障害	3500 IU	MODERATE	N	Y	221	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pruritus	そう痒症	3500 IU	MILD	N	Y	267	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pruritus	そう痒症	3500 IU	MILD	N	Y	311	38	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pruritus	そう痒症	3500 IU	MILD	N	Y	352	233	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	3500 IU	MILD	N	Y	408	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	3500 IU	MODERATE	N	Y	571	5	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	3500 IU	SEVERE	Y	Y	576	4	Y	DOSE INCREASED	RECOVERING /RESOLVING
						Fatigue	疲労	3500 IU	MILD	N	Y	576	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Thrombocytopenia	血小板減少症	3500 IU	MILD	N	Y	576	16	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
						Bone swelling	骨腫脹	3500 IU	MILD	N	Y	576	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Insomnia	不眠症	4000 IU	MILD	N	Y	578	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Constipation	便秘	4000 IU	MILD	N	Y	579	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	4000 IU	MODERATE	N	Y	580	4	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	3500 IU	SEVERE	Y	Y	+1	3	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERING /RESOLVING
						Panic attack	パニック発作	3500 IU	SEVERE	N	Y	+1	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Panic attack	パニック発作	3500 IU	MILD	N	Y	+2	-	N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	3500 IU	MODERATE	N	Y	+4	-	N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Asthenia	無力症	3500 IU	MILD	N	N	+8	-	N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Chest discomfort	胸部不快感	3500 IU	MILD	N	N	+8	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Dysuria	排尿困難	3500 IU	MILD	N	N	+8	-	N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Paraesthesia	錯感覚	3500 IU	MILD	N	N	+8	-	N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹		MILD	N	N	-33	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Device malfunction	医療機器機能不良	2000 IU	MILD	N	Y	97	119	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Tendon rupture	腱断裂	2000 IU	SEVERE	Y	Y	216	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Device malfunction	医療機器機能不良	2000 IU	SEVERE	Y	Y	216	5	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Procedural pain	処置による疼痛	2000 IU	MODERATE	N	Y	217	282	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Device related infection	医療機器関連感染	2000 IU	SEVERE	Y	Y	498	10	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERING /RESOLVING
						Tendon rupture	腱断裂	2000 IU	MODERATE	N	Y	499	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Procedural pain	処置による疼痛	2000 IU	MODERATE	N	Y	499	81	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2000 IU	MODERATE	N	Y	500	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Device related infection	医療機器関連感染	2000 IU	MODERATE	N	Y	507	-	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Arthralgia	関節痛	2000 IU	MILD	N	Y	601	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Skin abrasion	皮膚擦過傷	2000 IU	MILD	N	Y	601	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Rash papular	丘疹性皮疹	2000 IU	MILD	N	Y	624	35	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	JAPAN	ASIAN	M	[redacted]	Pain in extremity	四肢痛	2000 IU	MILD	N	Y	395	62	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Macular fibrosis	黄斑線維症	2000 IU	MODERATE	N	Y	435	113	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Macular fibrosis	黄斑線維症	2500 IU	MODERATE	Y	Y	548	9	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
2x/week, dropped	[redacted]	DENMARK	WHITE	M	[redacted]	Gastritis	胃炎	3500 IU	MILD	N	Y	99	152	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gastroenteritis	胃腸炎	3500 IU	MODERATE	Y	Y	108	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2000 IU	MILD	N	Y	250	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	3500 IU	MILD	N	Y	455	291	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3500 IU	MILD	N	Y	521	35	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Osteoarthritis	変形性関節症	3500 IU	MILD	N	Y	534	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3500 IU	MILD	N	Y	575	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Eczema	湿疹	3500 IU	MILD	N	Y	598	51	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gastritis	胃炎	3500 IU	MILD	N	Y	+6	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
2x/week, dropped	[redacted]	SINGAPORE	ASIAN	M	[redacted]	Abdominal pain	腹痛	2500 IU	MILD	N	Y	1	75	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Headache	頭痛	2500 IU	MILD	N	Y	35	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Headache	頭痛	2500 IU	MILD	N	Y	36	8	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Skin discolouration	皮膚変色	2500 IU	MILD	N	Y	58	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Ocular hyperaemia	眼充血	3500 IU	MILD	N	Y	83	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Anal abscess	肛門膿瘍	3500 IU	MODERATE	N	Y	83	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Headache	頭痛	3500 IU	MILD	N	Y	121	8	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Neck pain	頚部痛	3500 IU	MILD	N	Y	121	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gingivitis	歯肉炎	3500 IU	MODERATE	N	Y	211	43	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Anal abscess	肛門膿瘍	3500 IU	SEVERE	Y	Y	466	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
						Anal abscess	肛門膿瘍	2500 IU	MODERATE	N	Y	473	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Anal fistula	痔瘻	2500 IU	SEVERE	Y	Y	657	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gingivitis	歯肉炎	3500 IU	MODERATE	N	Y	699	-	N	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
						Anal abscess	肛門膿瘍	3500 IU	MODERATE	N	Y	866	85	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	UNITED KINGDOM	WHITE	M	[redacted]	Epilepsy	てんかん		MILD	Y	Y	-	-	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Ear pain	耳痛	6000 IU	MILD	N	Y	92	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Ear discomfort	耳不快感	6000 IU	MILD	N	Y	92	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	6000 IU	MILD	N	Y	395	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	6000 IU	MODERATE	N	Y	408	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Diarrhoea	下痢	6000 IU	MILD	N	Y	491	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Vomiting	嘔吐	6000 IU	MILD	N	Y	491	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	UNITED KINGDOM	WHITE	M	[redacted]	Cough	咳嗽	2500 IU	MILD	N	Y	8	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3000 IU	MILD	N	Y	31	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Paraesthesia oral	口の錯感覚	2500 IU	MILD	N	Y	45	43	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cough	咳嗽	2500 IU	MILD	N	Y	57	21	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dental caries	齲歯	1500 IU	MILD	N	Y	74	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hypoaesthesia	感覚鈍麻	4500 IU	MODERATE	N	Y	87	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4500 IU	MILD	N	Y	93	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Ear infection	耳感染	4500 IU	MILD	N	Y	117	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Night sweats	寝汗	4500 IU	MODERATE	N	Y	122	99	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cough	咳嗽	4500 IU	MILD	N	Y	129	87	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dental caries	齲歯	4500 IU	MILD	N	Y	130	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemorrhoids	痔核	3000 IU	MILD	N	Y	144	112	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Abdominal pain	腹痛	4500 IU	MODERATE	N	Y	152	48	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
						Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4500 IU	MODERATE	N	Y	196	23	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
						Gastric ulcer	胃潰瘍	4500 IU	MODERATE	N	Y	200	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	4500 IU	MODERATE	N	Y	219	163	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	5500 IU	MODERATE	Y	Y	381	107	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hyperhidrosis	多汗症	5500 IU	MILD	N	Y	390	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Poor quality sleep	睡眠の質低下	5500 IU	MILD	N	Y	449	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5500 IU	MILD	N	Y	451	19	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	5500 IU	MILD	N	Y	470	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3000 IU	MILD	N	Y	480	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Blister	水疱	1500 IU	MODERATE	N	Y	486	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemorrhoids	痔核	1500 IU	MILD	N	Y	505	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	JAPAN	ASIAN	M	[redacted]	Palpitations	動悸	2000 IU	MILD	N	Y	8	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Palpitations	動悸	2000 IU	MILD	N	Y	9	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Bile duct stone	胆管結石	3000 IU	MODERATE	Y	Y	174	7	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Dental caries	齲歯	2000 IU	MILD	N	Y	350	64	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Head injury	頭部損傷	3500 IU	MODERATE	Y	Y	272	1	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	DENMARK	WHITE	M	[redacted]	Chest pain	胸痛		MODERATE	Y	N	-74	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Synovial cyst	滑液嚢腫		MILD	N	N	-68	20	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	2000 IU	MILD	N	Y	3	41	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	4000 IU	MILD	N	Y	82	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Synovitis	滑膜炎	4000 IU	MILD	N	Y	100	148	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Influenza	インフルエンザ	4000 IU	MILD	N	Y	205	13	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint injury	関節損傷	4000 IU	MILD	N	Y	257	13	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dyspepsia	消化不良	4000 IU	MILD	N	Y	303	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Influenza	インフルエンザ	4000 IU	MILD	N	Y	341	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Bursitis	滑液包炎	4000 IU	MILD	N	Y	361	51	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Bursitis	滑液包炎	4000 IU	MILD	N	Y	361	51	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Osteoarthritis	変形性関節症	4000 IU	MILD	N	Y	361	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Osteoarthritis	変形性関節症	4000 IU	MILD	N	Y	361	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	4000 IU	MILD	N	Y	405	46	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	4000 IU	MILD	N	Y	436	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Osteoarthritis	変形性関節症	2000 IU	MODERATE	N	Y	511	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Myalgia	筋肉痛	4000 IU	MILD	N	Y	575	26	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Flushing	潮紅	4000 IU	MILD	N	Y	586	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Synovial cyst	滑液嚢腫	4000 IU	MILD	N	Y	586	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4000 IU	MILD	N	Y	705	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Joint range of motion decreased	関節可動域低下	4000 IU	MILD	N	Y	705	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3500 IU	MILD	N	Y	95	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Ligament sprain	靭帯捻挫	3500 IU	MILD	N	Y	189	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tooth impacted	埋伏歯	3500 IU	MILD	N	Y	276	81	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Periodontal inflammation	歯周の炎症	3500 IU	MILD	N	Y	276	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tooth impacted	埋伏歯	3500 IU	MODERATE	Y	Y	356	2	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthropod bite	節足動物咬傷	3500 IU	MILD	N	Y	410	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Diarrhoea	下痢	3500 IU	MILD	N	Y	447	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	3500 IU	MILD	N	Y	522	13	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dental caries	齲歯	3500 IU	MILD	N	Y	566	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Obesity	肥満	3500 IU	MILD	N	Y	621	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Dental caries	齲歯		MODERATE	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2000 IU	MILD	N	Y	171	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Toothache	歯痛	2000 IU	MILD	N	Y	171	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tooth loss	歯の脱落	2000 IU	MILD	N	Y	391	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Tooth loss	歯の脱落	2000 IU	MILD	N	Y	397	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	2000 IU	MODERATE	N	Y	419	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	2000 IU	MILD	N	Y	812	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	2000 IU	MILD	N	Y	897	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthritis bacterial	細菌性関節炎	2000 IU	SEVERE	Y	Y	901	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 5 days	[redacted]	SINGAPORE	ASIAN	M	[redacted]	Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Proteinuria	蛋白尿	2500 IU	MILD	N	Y	253	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Abdominal pain upper	上腹部痛	2500 IU	MILD	N	Y	694	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haematoma	血腫	2000 IU	SEVERE	Y	Y	703	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	UNITED KINGDOM	WHITE	M	[redacted]	Pain	疼痛		MILD	N	Y	-	-	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pyrexia	発熱		MILD	N	Y	-	-	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Sputum retention	痰貯留	2000 IU	MILD	N	Y	8	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Cough	咳嗽	5000 IU	MILD	N	Y	453	18	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Odynophagia	嚥下痛	5000 IU	MILD	N	Y	461	10	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Mouth haemorrhage	口腔内出血	5000 IU	SEVERE	Y	Y	464	4	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5000 IU	MILD	N	Y	532	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	UNITED STATES	BLACK	M	[redacted]	Anaemia	貧血		MILD	N	N	-28	98	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hyperglycaemia	高血糖		MILD	N	N	-28	98	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加		MILD	N	N	-28	98	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Chills	悪寒	3500 IU	MILD	N	Y	95	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hyperhidrosis	多汗症	3500 IU	MILD	N	Y	95	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nausea	悪心	3500 IU	MILD	N	Y	95	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Muscle haemorrhage	筋肉内出血	3500 IU	MILD	N	Y	102	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Neck pain	頚部痛	3500 IU	MILD	N	Y	102	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Oedema peripheral	末梢性浮腫	3500 IU	MILD	N	Y	102	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Contusion	挫傷	3500 IU	MILD	N	Y	102	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	3500 IU	MILD	N	Y	102	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	3500 IU	MILD	N	Y	184	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Contusion	挫傷	3500 IU	MILD	N	Y	184	13	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	3500 IU	MILD	N	Y	194	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Insomnia	不眠症	3500 IU	MODERATE	N	Y	197	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3500 IU	MILD	N	Y	259	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Muscle tightness	筋緊張	3500 IU	MILD	N	Y	259	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	3500 IU	MILD	N	Y	264	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Feeling hot	熱感	3500 IU	MILD	N	Y	264	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Joint stiffness	関節硬直	3500 IU	MILD	N	Y	264	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint stiffness	関節硬直	3500 IU	MILD	N	Y	264	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Joint stiffness	関節硬直	3500 IU	MILD	N	Y	264	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3500 IU	MILD	N	Y	264	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Fungal skin infection	皮膚真菌感染	3500 IU	MILD	N	Y	332	41	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Skin abrasion	皮膚擦過傷	3500 IU	MILD	N	Y	332	41	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Peripheral swelling	末梢腫脹	3500 IU	MILD	N	Y	414	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Muscle tightness	筋緊張	3500 IU	MILD	N	Y	436	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	3500 IU	MILD	N	Y	437	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Headache	頭痛	3500 IU	MODERATE	N	Y	477	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Swelling face	顔面腫脹	3500 IU	MILD	N	Y	477	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint swelling	関節腫脹	3500 IU	MODERATE	N	Y	484	2	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	3500 IU	SEVERE	Y	Y	485	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	3500 IU	MODERATE	N	Y	490	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint stiffness	関節硬直	3500 IU	MILD	N	Y	558	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Myalgia	筋肉痛	3500 IU	MODERATE	N	Y	617	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Tendon disorder	腱障害	3500 IU	MILD	N	Y	676	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
Every 7 days	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Thinking abnormal	思考異常	2000 IU	MILD	N	Y	1	-	Y	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Limb injury	四肢損傷	2000 IU	MILD	N	Y	39	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	2000 IU	MODERATE	N	Y	73	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint stiffness	関節硬直	4000 IU	MODERATE	N	Y	88	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Laceration	裂傷	4000 IU	MILD	N	Y	88	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Contusion	挫傷	4000 IU	MILD	N	Y	88	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4000 IU	MILD	N	Y	88	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Muscle strain	肉離れ	4000 IU	MODERATE	N	Y	117	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Ligament sprain	靭帯捻挫	4000 IU	MODERATE	N	Y	127	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tooth infection	歯感染	3000 IU	MILD	N	Y	133	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	4000 IU	MODERATE	N	Y	143	31	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Contusion	挫傷	4000 IU	MODERATE	N	Y	143	31	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Ligament sprain	靭帯捻挫	4000 IU	MILD	N	Y	178	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Pharyngitis	咽頭炎	4000 IU	MILD	N	Y	230	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nausea	悪心	4000 IU	MODERATE	N	Y	300	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Sinusitis	副鼻腔炎	4000 IU	MODERATE	N	Y	300	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Laceration	裂傷	4000 IU	MODERATE	N	Y	326	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Back pain	背部痛	4000 IU	MODERATE	N	Y	339	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Haemarthrosis	出血性関節症	4000 IU	MODERATE	N	Y	339	129	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	4000 IU	MILD	N	Y	420	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemarthrosis	出血性関節症	4000 IU	SEVERE	Y	Y	468	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Procedural pain	処置による疼痛	4000 IU	MODERATE	N	Y	468	16	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Procedural vomiting	処置による嘔吐	4000 IU	MODERATE	N	Y	469	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	4000 IU	MODERATE	N	Y	602	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Pain in extremity	四肢痛	4000 IU	MILD	N	Y	605	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
Every 7 days	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Gingival hypertrophy	歯肉肥厚		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Vision blurred	霧視		MILD	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Facial bones fracture	顔面骨骨折	1500 IU	MODERATE	N	Y	23	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nasal oedema	鼻浮腫	1500 IU	MODERATE	N	Y	23	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Rhinalgia	鼻痛	1500 IU	MODERATE	N	Y	23	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	1500 IU	MILD	N	Y	62	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	2500 IU	MILD	N	Y	125	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthralgia	関節痛	3000 IU	MILD	N	Y	357	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Contusion	挫傷	3000 IU	MILD	N	Y	366	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Humerus fracture	上腕骨骨折	3000 IU	MODERATE	Y	Y	413	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Humerus fracture	上腕骨骨折	4000 IU	MODERATE	N	Y	414	144	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Diarrhoea	下痢	4500 IU	MILD	N	Y	386	9	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Nausea	悪心	4500 IU	MILD	N	Y	386	9	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Cough	咳嗽	4500 IU	MILD	N	Y	389	6	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Pyrexia	発熱	4500 IU	MILD	N	Y	389	6	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	4500 IU	SEVERE	Y	Y	391	4	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nausea	悪心	5000 IU	MILD	N	Y	693	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Vomiting	嘔吐	5000 IU	MILD	N	Y	693	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	JAPAN	ASIAN	M	[redacted]	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎		MILD	N	N	-57	19	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Toothache	歯痛		MILD	N	N	-51	25	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻		MILD	N	N	-51	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Diarrhoea	下痢	1500 IU	MILD	N	Y	46	21	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Conjunctivitis	結膜炎	1500 IU	MILD	N	Y	50	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	4000 IU	MILD	N	Y	107	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Diarrhoea	下痢	4000 IU	MILD	N	Y	139	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemarthrosis	出血性関節症	4000 IU	SEVERE	Y	Y	156	38	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Nausea	悪心	4000 IU	MILD	N	Y	177	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Large intestine polyp	大腸ポリープ	4000 IU	MILD	N	Y	177	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Back pain	背部痛	4000 IU	MILD	N	Y	195	30	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Dermatitis	皮膚炎	4000 IU	MILD	N	Y	217	124	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Muscle haemorrhage	筋肉内出血	4000 IU	MODERATE	N	N	+31	8	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Toothache	歯痛	5000 IU	MILD	N	Y	98	70	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	5136 IU	MILD	N	Y	263	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	4500 IU	MILD	N	Y	550	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tooth extraction	抜歯	3000 IU	MILD	N	Y	791	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	3000 IU	MODERATE	Y	Y	835	18	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Overweight	過体重	4500 IU	MILD	N	Y	202	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4500 IU	MILD	N	Y	279	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	4500 IU	MODERATE	Y	Y	884	4	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Pyrexia	発熱	4000 IU	MILD	N	Y	917	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	3500 IU	MODERATE	N	Y	834	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	3500 IU	MODERATE	Y	Y	838	2	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	ISRAEL	WHITE	M	[redacted]	Hyperglycaemia	高血糖	2000 IU	MILD	N	Y	49	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Injury	損傷	2000 IU	MODERATE	Y	Y	49	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING
						Rib fracture	肋骨骨折	2000 IU	MILD	N	Y	49	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	2000 IU	MILD	N	Y	49	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Pulmonary mass	肺腫瘤	2000 IU	MILD	N	Y	49	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	2000 IU	MILD	N	Y	49	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Injury	損傷	2000 IU	MODERATE	N	Y	50	45	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	2000 IU	MILD	N	Y	60	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Hepatic fibrosis	肝線維症	4500 IU	MODERATE	N	Y	371	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	4500 IU	MODERATE	N	Y	465	-	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Thrombocytopenia	血小板減少症	4500 IU	MILD	N	Y	523	106	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Pharyngitis	咽頭炎	4500 IU	MILD	N	Y	555	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Bursitis	滑液包炎	4500 IU	MILD	N	Y	704	-	N	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
						Upper respiratory tract infection	上気道感染	4500 IU	MILD	N	Y	836	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
Every 7 days	[redacted]	[redacted]	[redacted]	M	[redacted]	Muscle injury	筋損傷	2000 IU	MODERATE	N	Y	11	7	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Joint injury	関節損傷	2000 IU	MODERATE	N	Y	13	4	N	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Overdose	過量投与	4500 IU	SEVERE	Y	Y	140	6	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

表 2.7.4.7-11　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part A and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	4500 IU	MILD	N	Y	211	48	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Listing 1.3/1

表 2.7.4.7-11 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 13024、SAF）（続き）

safety set in Part B and extension

Dosing group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 18.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
Major Surgery	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Hyperglycaemia	高血糖		MODERATE	N	N	-3	80	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3500 IU	SEVERE	Y	N	+23	11	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
						Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3500 IU	MODERATE	N	N	+33	16	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
Major Surgery	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Anti factor VIII antibody positive	抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	2000 IU	MODERATE	Y	Y	7	-	Y	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
						Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2000 IU	MODERATE	N	Y	8	-	Y	DOSE INCREASED	RECOVERING /RESOLVING
						Haematoma	血腫	3000 IU	MODERATE	N	Y	12	10	Y	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Tachycardia	頻脈	3000 IU	MODERATE	N	Y	16	10	Y	DOSE INCREASED	RECOVERED/ RESOLVED
						Arthritis	関節炎	3000 IU	MODERATE	N	Y	21	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Haematoma	血腫	3000 IU	SEVERE	Y	Y	21	16	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
Major Surgery	[redacted]	[redacted]	ASIAN	M	[redacted]	Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3000 IU	MILD	N	Y	1	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
						Anti factor VIII antibody positive	抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	3000 IU	MILD	Y	Y	7	17	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Listing 1.4/1

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）

Part A and extension

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Arthralgia, Chronic hepatitis C, Device dislocation, Dysaesthesia, Factor V Leiden mutation, Factor VIII deficiency, HIV test positive, Haemophilic arthropathy, Headache, Joint arthroplasty, Osteoarthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 2. Rhinorrhoea / 鼻漏 3. Sneezing / くしゃみ 4. Synovitis / 滑膜炎 5. Synovitis / 滑膜炎 6. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 7. Back pain / 背部痛
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MODERATE/N/N/Y 5. SEVERE/N/Y/Y 6. MODERATE/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / - 2. - / - 3. - / - 4. 231 / 366 5. 367 / 442 6. 455 / 463 7. 548 / 552
Duration of AE (days)	1. - 2. - 3. - 4. 136 5. 76 6. 9 7. 5

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE INCREASED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE INCREASED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED KINGDOM
Medical history	Arthralgia, Arthrodesis, Epilepsy, Factor VIII deficiency, Gastrooesophageal reflux disease, Hypertension
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIEPILEPTICS, ANTIHEMORRHAGICS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Epilepsy / てんかん 2. Ear pain / 耳痛 3. Ear discomfort / 耳不快感 4. Arthralgia / 関節痛 5. Arthralgia / 関節痛 6. Diarrhoea / 下痢 7. Vomiting / 嘔吐
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/Y/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MODERATE/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / - 2. 92 / 106 3. 92 / 106 4. 395 / 403 5. 408 / 411 6. 491 / - 7. 491 / -
Duration of AE (days)	1. - 2. 15 3. 15 4. 9 5. 4 6. - 7. -
Action taken	1. NOT APPLICABLE 2. DOSE NOT CHANGED 3. DOSE NOT CHANGED 4. DOSE NOT CHANGED 5. DOSE NOT CHANGED 6. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	7. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED KINGDOM
Medical history	Abdominal pain, Alcoholism, Arthritis, Arthropathy, Asthma, Depression, Diarrhoea, Elbow operation, Factor VIII deficiency, HIV infection, Hepatitis A immunisation, Hepatitis C, Hyperlipidaemia, Seasonal affective disorder, Tooth infection
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEPILEPTICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OTOLOGICALS, PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS, PSYCHOANALEPTICS, PSYCHOLEPTICS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, UROLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Cough / 咳嗽 2. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 3. Paraesthesia oral / 口の錯感覚 4. Cough / 咳嗽 5. Dental caries / 齲歯 6. Hypoaesthesia / 感覚鈍麻 7. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 8. Ear infection / 耳感染 9. Night sweats / 寝汗 10. Cough / 咳嗽 11. Dental caries / 齲歯 12. Haemorrhoids / 痔核 13. Abdominal pain / 腹痛 14. Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 15. Gastric ulcer / 胃潰瘍 16. Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 17. Rotator cuff syndrome / 肩回旋筋腱板症候群 18. Hyperhidrosis / 多汗症 19. Poor quality sleep / 睡眠の質低下 20. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 21. Epistaxis / 鼻出血 22. Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 23. Blister / 水疱 24. Haemorrhoids / 痔核
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	4. MILD/N/N/Y
	5. MILD/N/N/Y
	6. MODERATE/N/N/Y
	7. MILD/N/N/Y
	8. MILD/N/N/Y
	9. MODERATE/N/N/Y
	10. MILD/N/N/Y
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MODERATE/N/N/Y
	14. MODERATE/N/N/Y
	15. MODERATE/N/N/Y
	16. MODERATE/N/N/Y
	17. MODERATE/N/Y/Y
	18. MILD/N/N/Y
	19. MILD/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
	22. MILD/N/N/Y
	23. MODERATE/N/N/Y
	24. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 24
	2. 31 / 45
	3. 45 / 87
	4. 57 / 77
	5. 74 / 74
	6. 87 / -
	7. 93 / 100
	8. 117 / 123
	9. 122 / 220
	10. 129 / 215
	11. 130 / 130
	12. 144 / 255
	13. 152 / 199
	14. 196 / 218
	15. 200 / -
	16. 219 / 381
	17. 381 / 487
	18. 390 / -

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	19. 449 / -
	20. 451 / 469
	21. 470 / 470
	22. 480 / -
	23. 486 / -
	24. 505 / -
Duration of AE (days)	1. 17
	2. 15
	3. 43
	4. 21
	5. 1
	6. -
	7. 8
	8. 7
	9. 99
	10. 87
	11. 1
	12. 112
	13. 48
	14. 23
	15. -
	16. 163
	17. 107
	18. -
	19. -
	20. 19
	21. 1
	22. -
	23. -
	24. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED
	22. DOSE NOT CHANGED
	23. DOSE NOT CHANGED
	24. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	14. RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	15. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	19. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED
	22. RECOVERING/RESOLVING
	23. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
24. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED KINGDOM
Medical history	Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Pilonidal cyst, Seasonal allergy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIPROTOZOALS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DIAGNOSTIC AGENTS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, GENERAL NUTRIENTS, NASAL PREPARATIONS, VACCINES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain / 疼痛 2. Pyrexia / 発熱 3. Sleep apnoea syndrome / 睡眠時無呼吸症候群 4. Sputum retention / 痰貯留 5. Cough / 咳嗽 6. Odynophagia / 嚥下痛 7. Mouth haemorrhage / 口腔内出血 8. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. SEVERE/N/Y/Y 8. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / 470 2. - / - 3. - / - 4. 8 / - 5. 453 / 470 6. 461 / 470 7. 464 / 467 8. 532 / 537
Duration of AE (days)	1. - 2. - 3. - 4. - 5. 18 6. 10 7. 4

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	8. 6
Action taken	1. DRUG INTERRUPTED
	2. DRUG INTERRUPTED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DRUG INTERRUPTED
	6. DRUG INTERRUPTED
	7. DRUG INTERRUPTED
	8. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Arthritis, Arthroscopy, Chronic hepatitis C, Erectile dysfunction, Factor VIII deficiency, HIV infection, HIV peripheral neuropathy, Haemophilic arthropathy, Hip arthroplasty, Immune thrombocytopenic purpura, Initial insomnia, Lymphadenopathy, Splenectomy, Tooth extraction
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, CARDIAC THERAPY, COUGH AND COLD PREPARATIONS, PSYCHOLEPTICS, UROLOGICALS, VACCINES, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Seasonal allergy / 季節性アレルギー 2. Liver function test abnormal / 肝機能検査異常 3. Pain / 疼痛 4. Headache / 頭痛 5. Neck pain / 頚部痛 6. Liver function test abnormal / 肝機能検査異常
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. SEVERE/N/Y/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MODERATE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / - 2. 428 / 485 3. 449 / 518 4. 623 / 624 5. 623 / 624 6. +3 / -
Duration of AE (days)	1. - 2. 58 3. 70 4. 2 5. 2 6. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DRUG INTERRUPTED 3. NOT APPLICABLE 4. DOSE NOT CHANGED 5. DOSE NOT CHANGED 6. DRUG WITHDRAWN

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Arteriovenous shunt operation, Arthralgia, Arthropathy, Congenital arteriovenous fistula, Cryptorchism, Ear tube insertion, Elbow operation, Factor VIII deficiency, Hepatitis A immunisation, Hepatitis B immunisation, Neurolysis, Otitis media, Palpitations, Synoviorthesis, Synovitis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., CONTRAST MEDIA, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, EMOLLIENTS AND PROTECTIVES, MINERAL SUPPLEMENTS, PSYCHOLEPTICS, UROLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pruritus / そう痒症 2. Pruritus / そう痒症 3. Skin papilloma / 皮膚乳頭腫 4. Dry skin / 皮膚乾燥 5. Dizziness / 浮動性めまい 6. Sensory disturbance / 感覚障害 7. Pruritus / そう痒症 8. Pruritus / そう痒症 9. Pruritus / そう痒症 10. Vessel puncture site bruise / 血管穿刺部位内出血 11. Back pain / 背部痛 12. Back pain / 背部痛 13. Fatigue / 疲労 14. Thrombocytopenia / 血小板減少症 15. Bone swelling / 骨腫脹 16. Insomnia / 不眠症 17. Constipation / 便秘 18. Back pain / 背部痛 19. Back pain / 背部痛 20. Panic attack / パニック発作 21. Panic attack / パニック発作 22. Back pain / 背部痛 23. Asthenia / 無力症 24. Chest discomfort / 胸部不快感 25. Dysuria / 排尿困難 26. Paraesthesia / 錯感覚
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/Y/N/Y 2. MILD/Y/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. MODERATE/Y/N/Y
	6. MODERATE/Y/N/Y
	7. MILD/Y/N/Y
	8. MILD/Y/N/Y
	9. MILD/Y/N/Y
	10. MILD/N/N/Y
	11. MODERATE/N/N/Y
	12. SEVERE/Y/Y/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MILD/Y/N/Y
	15. MILD/N/N/Y
	16. MILD/N/N/Y
	17. MILD/N/N/Y
	18. MODERATE/N/N/Y
	19. SEVERE/Y/Y/Y
	20. SEVERE/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
	22. MODERATE/N/N/Y
	23. MILD/N/N/N
	24. MILD/N/N/N
	25. MILD/N/N/N
	26. MILD/N/N/N
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / 1
	2. 50 / 50
	3. 88 / 214
	4. 101 / -
	5. 221 / 221
	6. 221 / 221
	7. 267 / 267
	8. 311 / 348
	9. 352 / 584
	10. 408 / 413
	11. 571 / 575
	12. 576 / 579
	13. 576 / -
	14. 576 / 591
	15. 576 / 577
	16. 578 / -
	17. 579 / -

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	18. 580 / 583
	19. +1 / +3
	20. +1 / +1
	21. +2 / -
	22. +4 / -
	23. +8 / -
	24. +8 / +8
	25. +8 / -
	26. +8 / -
Duration of AE (days)	1. 1
	2. 1
	3. 127
	4. -
	5. 1
	6. 1
	7. 1
	8. 38
	9. 233
	10. 6
	11. 5
	12. 4
	13. -
	14. 16
	15. 2
	16. -
	17. -
	18. 4
	19. 3
	20. 1
	21. -
	22. -
	23. -
	24. 1
	25. -
	26. -
Action taken	1. DRUG INTERRUPTED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE INCREASED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DRUG WITHDRAWN
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DRUG WITHDRAWN
	20. NOT APPLICABLE
	21. NOT APPLICABLE
	22. NOT APPLICABLE
	23. NOT APPLICABLE
	24. NOT APPLICABLE
	25. NOT APPLICABLE
	26. NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	12. RECOVERING/RESOLVING
	13. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	17. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	18. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	19. RECOVERING/RESOLVING
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	22. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	23. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	24. RECOVERED/RESOLVED
	25. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	26. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/BLACK/UNITED STATES
Medical history	Arthralgia, Constipation, Depression, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hip arthroplasty, Hypertension, Hypothalamo-pituitary disorder, Impaired gastric emptying, Insomnia, Knee arthroplasty, Seborrhoeic dermatitis, Vitamin B12 deficiency, Vitamin D deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANTIANEMIC PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEPILEPTICS, ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MINERAL SUPPLEMENTS, MUSCLE RELAXANTS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS, PSYCHOANALEPTICS, PSYCHOLEPTICS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Anaemia / 貧血 2. Hyperglycaemia / 高血糖 3. Blood alkaline phosphatase increased / 血中アルカリホスファターゼ増加 4. Chills / 悪寒 5. Hyperhidrosis / 多汗症 6. Nausea / 悪心 7. Muscle haemorrhage / 筋肉内出血 8. Neck pain / 頚部痛 9. Oedema peripheral / 末梢性浮腫 10. Contusion / 挫傷 11. Periorbital contusion / 眼窩周囲挫傷 12. Arthralgia / 関節痛 13. Contusion / 挫傷 14. Back pain / 背部痛 15. Insomnia / 不眠症 16. Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 17. Muscle tightness / 筋緊張 18. Arthralgia / 関節痛 19. Feeling hot / 熱感 20. Joint stiffness / 関節硬直 21. Joint stiffness / 関節硬直 22. Joint stiffness / 関節硬直 23. Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 24. Fungal skin infection / 皮膚真菌感染 25. Skin abrasion / 皮膚擦過傷 26. Peripheral swelling / 末梢腫脹 27. Muscle tightness / 筋緊張

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	28. Haemorrhage subcutaneous / 皮下出血
	29. Headache / 頭痛
	30. Swelling face / 顔面腫脹
	31. Joint swelling / 関節腫脹
	32. Chondrocalcinosis pyrophosphate / ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症
	33. Chondrocalcinosis pyrophosphate / ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症
	34. Joint stiffness / 関節硬直
	35. Myalgia / 筋肉痛
	36. Tendon disorder / 腱障害
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N
	2. MILD/N/N/N
	3. MILD/N/N/N
	4. MILD/N/N/Y
	5. MILD/N/N/Y
	6. MILD/N/N/Y
	7. MILD/N/N/Y
	8. MILD/N/N/Y
	9. MILD/N/N/Y
	10. MILD/N/N/Y
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MILD/N/N/Y
	15. MODERATE/N/N/Y
	16. MILD/N/N/Y
	17. MILD/N/N/Y
	18. MILD/N/N/Y
	19. MILD/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
	22. MILD/N/N/Y
	23. MILD/N/N/Y
	24. MILD/N/N/Y
	25. MILD/N/N/Y
	26. MILD/N/N/Y
	27. MILD/N/N/Y
	28. MILD/N/N/Y
	29. MODERATE/N/N/Y
	30. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	31. MODERATE/N/N/Y
	32. SEVERE/N/Y/Y
	33. MODERATE/N/N/Y
	34. MILD/N/N/Y
	35. MODERATE/N/N/Y
	36. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -28 / 70
	2. -28 / 70
	3. -28 / 70
	4. 95 / 98
	5. 95 / 98
	6. 95 / 98
	7. 102 / 106
	8. 102 / 106
	9. 102 / 106
	10. 102 / 106
	11. 102 / 103
	12. 184 / 197
	13. 184 / 196
	14. 194 / 201
	15. 197 / -
	16. 259 / 267
	17. 259 / 267
	18. 264 / -
	19. 264 / -
	20. 264 / 267
	21. 264 / -
	22. 264 / -
	23. 264 / 267
	24. 332 / 372
	25. 332 / 372
	26. 414 / 421
	27. 436 / 438
	28. 437 / 442
	29. 477 / 477
	30. 477 / 477
	31. 484 / 485
	32. 485 / 489
	33. 490 / 494

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	34. 558 / 563
	35. 617 / -
	36. 676 / -
Duration of AE (days)	1. 98
	2. 98
	3. 98
	4. 4
	5. 4
	6. 4
	7. 5
	8. 5
	9. 5
	10. 5
	11. 2
	12. 14
	13. 13
	14. 8
	15. -
	16. 9
	17. 9
	18. -
	19. -
	20. 4
	21. -
	22. -
	23. 4
	24. 41
	25. 41
	26. 8
	27. 3
	28. 6
	29. 1
	30. 1
	31. 2
	32. 5
	33. 5
	34. 6
	35. -
	36. -

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED
	22. DOSE NOT CHANGED
	23. DOSE NOT CHANGED
	24. DOSE NOT CHANGED
	25. DOSE NOT CHANGED
	26. DOSE NOT CHANGED
	27. DOSE NOT CHANGED
	28. DOSE NOT CHANGED
	29. DOSE NOT CHANGED
	30. DOSE NOT CHANGED
	31. DOSE NOT CHANGED
	32. DOSE NOT CHANGED
	33. DOSE NOT CHANGED
	34. DOSE NOT CHANGED
	35. DOSE NOT CHANGED
	36. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. RECOVERING/RESOLVING
	19. RECOVERING/RESOLVING
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERING/RESOLVING
	22. RECOVERING/RESOLVING
	23. RECOVERED/RESOLVED
	24. RECOVERED/RESOLVED
	25. RECOVERED/RESOLVED
	26. RECOVERED/RESOLVED
	27. RECOVERED/RESOLVED
	28. RECOVERED/RESOLVED
	29. RECOVERED/RESOLVED
	30. RECOVERED/RESOLVED
	31. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	32. RECOVERING/RESOLVING
	33. RECOVERED/RESOLVED
	34. RECOVERED/RESOLVED
	35. RECOVERING/RESOLVING

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
36. RECOVERING/RESOLVING	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Arthrodesis, Attention deficit/hyperactivity disorder, Bradyphrenia, Factor VIII deficiency, Haemarthrosis, Head injury
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTI-PARKINSON DRUGS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, DRUGS FOR CONSTIPATION, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MUSCLE RELAXANTS, OPHTHALMOLOGICALS, PSYCHOLEPTICS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Thinking abnormal / 思考異常 2. Limb injury / 四肢損傷 3. Back pain / 背部痛 4. Joint stiffness / 関節硬直 5. Laceration / 裂傷 6. Contusion / 挫傷 7. Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直 8. Muscle strain / 肉離れ 9. Ligament sprain / 靭帯捻挫 10. Tooth infection / 歯感染 11. Arthralgia / 関節痛 12. Contusion / 挫傷 13. Ligament sprain / 靭帯捻挫 14. Pharyngitis / 咽頭炎 15. Nausea / 悪心 16. Sinusitis / 副鼻腔炎 17. Laceration / 裂傷 18. Back pain / 背部痛 19. Haemarthrosis / 出血性関節症 20. Upper respiratory tract infection / 上気道感染 21. Haemarthrosis / 出血性関節症 22. Procedural pain / 処置による疼痛 23. Procedural vomiting / 処置による嘔吐 24. Arthralgia / 関節痛 25. Pain in extremity / 四肢痛
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/Y/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MODERATE/N/N/Y 4. MODERATE/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. MILD/N/N/Y
	6. MILD/N/N/Y
	7. MILD/N/N/Y
	8. MODERATE/N/N/Y
	9. MODERATE/N/N/Y
	10. MILD/N/N/Y
	11. MODERATE/N/N/Y
	12. MODERATE/N/N/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MILD/N/N/Y
	15. MODERATE/N/N/Y
	16. MODERATE/N/N/Y
	17. MODERATE/N/N/Y
	18. MODERATE/N/N/Y
	19. MODERATE/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. SEVERE/N/Y/Y
	22. MODERATE/N/N/Y
	23. MODERATE/N/N/Y
	24. MODERATE/N/N/Y
	25. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / -
	2. 39 / 43
	3. 73 / 84
	4. 88 / 96
	5. 88 / 89
	6. 88 / 96
	7. 88 / 96
	8. 117 / 120
	9. 127 / 143
	10. 133 / 143
	11. 143 / 173
	12. 143 / 173
	13. 178 / 182
	14. 230 / 234
	15. 300 / 302
	16. 300 / 309
	17. 326 / 332
	18. 339 / -

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	19. 339 / 467
	20. 420 / 422
	21. 468 / 469
	22. 468 / 483
	23. 469 / 469
	24. 602 / -
	25. 605 / 609
Duration of AE (days)	1. -
	2. 5
	3. 12
	4. 9
	5. 2
	6. 9
	7. 9
	8. 4
	9. 17
	10. 11
	11. 31
	12. 31
	13. 5
	14. 5
	15. 3
	16. 10
	17. 7
	18. -
	19. 129
	20. 3
	21. 2
	22. 16
	23. 1
	24. -
	25. 5
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED
	22. NOT APPLICABLE
	23. NOT APPLICABLE
	24. DOSE NOT CHANGED
	25. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	19. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	22. RECOVERED/RESOLVED
	23. RECOVERED/RESOLVED
	24. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	25. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Anaemia, Arthropathy, Chronic hepatitis C, Depression, Factor VIII deficiency, Fibula fracture, HIV test positive, Haematoma, Hyperlipidaemia, Knee arthroplasty, Seasonal allergy, Tibia fracture
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS, ANTITHROMBOTIC AGENTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR CONSTIPATION, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, GENERAL NUTRIENTS, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, HOMEOPATHIC PREPARATION, MEDICATED DRESSINGS, MINERAL SUPPLEMENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS, OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, OTHER GYNECOLOGICALS, OTOLOGICALS, PSYCHOLEPTICS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN, UNSPECIFIED HERBAL, UROLOGICALS, VACCINES, VASOPROTECTIVES, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Rash maculo-papular / 斑状丘疹状皮疹 2. Device malfunction / 医療機器機能不良 3. Tendon rupture / 腱断裂 4. Device malfunction / 医療機器機能不良 5. Procedural pain / 処置による疼痛 6. Device related infection / 医療機器関連感染 7. Tendon rupture / 腱断裂 8. Procedural pain / 処置による疼痛 9. Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 10. Device related infection / 医療機器関連感染 11. Arthralgia / 関節痛 12. Skin abrasion / 皮膚擦過傷 13. Rash papular / 丘疹性皮疹
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MILD/N/N/Y 3. SEVERE/N/Y/Y 4. SEVERE/N/Y/Y 5. MODERATE/N/N/Y 6. SEVERE/N/Y/Y 7. MODERATE/N/N/Y 8. MODERATE/N/N/Y 9. MODERATE/N/N/Y 10. MODERATE/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -33 / -
	2. 97 / 215
	3. 216 / 216
	4. 216 / 220
	5. 217 / 498
	6. 498 / 507
	7. 499 / 499
	8. 499 / 579
	9. 500 / 507
	10. 507 / -
	11. 601 / 610
	12. 601 / 603
	13. 624 / 658
Duration of AE (days)	1. -
	2. 119
	3. 1
	4. 5
	5. 282
	6. 10
	7. 1
	8. 81
	9. 8
	10. -
	11. 10
	12. 3
	13. 35
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DRUG INTERRUPTED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DRUG INTERRUPTED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DRUG INTERRUPTED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERING/RESOLVING
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Abdominal lymphadenopathy, Central venous catheterisation, Drug hypersensitivity, Enterobacter bacteraemia, Factor VIII deficiency, Foot deformity, Gastroenteritis, Haemophilic arthropathy, Headache, Henoch-Schonlein purpura, Kyphosis, Lordosis, Pneumonia, Seasonal allergy, Staphylococcal bacteraemia, Synovectomy, Synovial disorder, Synovitis, Tic, Winged scapula, Wrist fracture
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, VACCINES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gingival hypertrophy / 歯肉肥厚 2. Vision blurred / 霧視 3. Facial bones fracture / 顔面骨骨折 4. Nasal oedema / 鼻浮腫 5. Rhinalgia / 鼻痛 6. Epistaxis / 鼻出血 7. Epistaxis / 鼻出血 8. Arthralgia / 関節痛 9. Contusion / 挫傷 10. Humerus fracture / 上腕骨骨折 11. Humerus fracture / 上腕骨骨折
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MODERATE/N/N/Y 4. MODERATE/N/N/Y 5. MODERATE/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MILD/N/N/Y 10. MODERATE/N/Y/Y 11. MODERATE/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / - 2. - / - 3. 23 / 28 4. 23 / 28 5. 23 / 24 6. 62 / 62

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	7. 125 / 127
	8. 357 / -
	9. 366 / 373
	10. 413 / 414
	11. 414 / 557
Duration of AE (days)	1. -
	2. -
	3. 6
	4. 6
	5. 2
	6. 1
	7. 3
	8. -
	9. 8
	10. 2
	11. 144
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
11. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/On-Demand
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/BLACK/UNITED STATES
Medical history	Arthritis, Arthropathy, Candida infection, Debridement, Factor VIII deficiency, Gingivitis, HIV infection, Haematuria, Headache, Hepatitis B core antibody positive, Hepatitis C, Hip fracture, Hip surgery, Hyperlipidaemia, Hypertension, Hypoaesthesia, Lymphadenopathy, Memory impairment, Oral disorder, Peripheral vascular disorder, Pneumonia cryptococcal, Prostate cancer, Proteinuria
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTITHROMBOTIC AGENTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DIAGNOSTIC AGENTS, DRUGS FOR CONSTIPATION, MINERAL SUPPLEMENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Haemorrhoids / 痔核 2. Cough / 咳嗽 3. Dyspnoea / 呼吸困難 4. Pyrexia / 発熱 5. Pneumonia / 肺炎 6. Hypokalaemia / 低カリウム血症 7. Blood magnesium decreased / 血中マグネシウム減少 8. Localised infection / 限局性感染 9. Amnesia / 健忘
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/Y/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MODERATE/N/N/Y 9. MILD/N/N/N
Relative day of AE (start / end)*	1. -30 / - 2. 120 / 131 3. 120 / 131 4. 120 / 130 5. 126 / 131 6. 127 / 128 7. 128 / 128 8. 442 / 478 9. +25 / -
Duration of AE (days)	1. -

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	2. 12
	3. 12
	4. 11
	5. 6
	6. 2
	7. 1
	8. 37
	9. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Asthma, Carpal tunnel decompression, Factor VIII deficiency, Gynaecomastia, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B, Hepatitis C, Joint injury, Ligament sprain, Lymphadenitis, Pain in extremity, Psoriasis, Retroperitoneal haemorrhage, Seasonal allergy, Umbilical hernia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS, ANTIEPILEPTICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR CONSTIPATION, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, IMMUNOSTIMULANTS, MINERAL SUPPLEMENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, PSYCHOLEPTICS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, UROLOGICALS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Diarrhoea / 下痢 2. Nausea / 悪心 3. Cough / 咳嗽 4. Pyrexia / 発熱 5. Retroperitoneal haematoma / 後腹膜血腫 6. Nausea / 悪心 7. Vomiting / 嘔吐
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. SEVERE/N/Y/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 386 / 394 2. 386 / 394 3. 389 / 394 4. 389 / 394 5. 391 / 394 6. 693 / 693 7. 693 / 693
Duration of AE (days)	1. 9 2. 9 3. 6 4. 6 5. 4

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	6. 1
	7. 1
Action taken	1. NOT APPLICABLE
	2. NOT APPLICABLE
	3. NOT APPLICABLE
	4. NOT APPLICABLE
	5. DOSE INCREASED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/On-Demand
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/NOT REPORTED/[redacted]
Medical history	Actinic keratosis, Arthrolysis, Arthropathy, Calculus bladder, Chronic hepatitis C, Cough, Device dislocation, Elbow operation, Factor VIII deficiency, HIV infection, Haemorrhoid operation, Hepatitis B immunisation, Hip arthroplasty, Hypercholesterolaemia, Hypertension, Knee arthroplasty, Lumbar vertebral fracture, Mastoiditis, Oral herpes, Ostectomy, Osteoporosis, Rib fracture, Tooth extraction
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIHYPERTENSIVES, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, ANTIPROTOZOALS, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MEDICATED DRESSINGS, MINERAL SUPPLEMENTS, MUSCLE RELAXANTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, PSYCHOLEPTICS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, VACCINES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Anxiety / 不安 2. Device related infection / 医療機器関連感染 3. Food poisoning / 食中毒 4. Fall / 転倒 5. Toothache / 歯痛 6. Colonoscopy / 結腸内視鏡検査 7. Cataract / 白内障 8. Knee arthroplasty / 膝関節形成 9. Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎 10. Oral infection / 口腔感染 11. Inguinal hernia / 鼠径ヘルニア
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/Y/Y 3. MILD/N/N/Y 4. SEVERE/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/Y/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MODERATE/N/Y/Y 9. MODERATE/N/N/Y

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	10. MILD/N/N/Y
	11. MODERATE/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / -
	2. 3 / 5
	3. 42 / 43
	4. 95 / 97
	5. 111 / 111
	6. 148 / 148
	7. 154 / 154
	8. 224 / 274
	9. 477 / 503
	10. 658 / 665
	11. 708 / -
Duration of AE (days)	1. -
	2. 3
	3. 2
	4. 3
	5. 1
	6. 1
	7. 1
	8. 51
	9. 27
	10. 8
	11. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE INCREASED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE INCREASED
	7. DOSE INCREASED
	8. DOSE INCREASED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/JAPAN
Medical history	Asthma, Dermatitis atopic, Factor VIII deficiency, HIV test positive, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B, Hepatitis C, Hypertension, Ileus paralytic
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS, OTHER DERMATOLOGICAL PREPARATIONS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Palpitations / 動悸 2. Palpitations / 動悸 3. Bile duct stone / 胆管結石 4. Dental caries / 齲歯
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/Y/N/Y 2. MILD/Y/N/Y 3. MODERATE/N/Y/Y 4. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 8 2. 9 / 9 3. 174 / 180 4. 350 / 413
Duration of AE (days)	1. 1 2. 1 3. 7 4. 64
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED 3. DRUG INTERRUPTED 4. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
4. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/JAPAN
Medical history	Acne, Angiokeratoma, Cataract, Chronic gastritis, Chronic hepatitis C, Constipation, Dental caries, Depression, Factor VIII deficiency, Gallbladder polyp, Gastric polyps, Glaucoma, Haemophilic arthropathy, Haemorrhoids, Hepatitis B, Hepatitis C, Hyperlipidaemia, Hypertension, Insomnia, Migraine, Osteoporosis, Pancreatitis acute, Posterior capsule opacification, Retinal detachment, Seasonal allergy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANTIANEMIC PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIEPILEPTICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTITHROMBOTIC AGENTS, BETA BLOCKING AGENTS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CALCIUM CHANNEL BLOCKERS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, DRUGS FOR TREATMENT OF BONE DISEASES, MINERAL SUPPLEMENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS, PSYCHOANALEPTICS, PSYCHOLEPTICS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN, VACCINES, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 2. Toothache / 歯痛 3. Hypoaesthesia oral / 口の感覚鈍麻 4. Diarrhoea / 下痢 5. Conjunctivitis / 結膜炎 6. Gastroenteritis viral / ウイルス性胃腸炎 7. Diarrhoea / 下痢 8. Haemarthrosis / 出血性関節症 9. Nausea / 悪心 10. Large intestine polyp / 大腸ポリープ 11. Back pain / 背部痛 12. Dermatitis / 皮膚炎 13. Muscle haemorrhage / 筋肉内出血
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MILD/N/N/N 3. MILD/N/N/N 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. SEVERE/N/Y/Y 9. MILD/N/N/Y 10. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MODERATE/N/N/N
Relative day of AE (start / end)*	1. -57 / -39
	2. -51 / -27
	3. -51 / -
	4. 46 / 66
	5. 50 / 61
	6. 107 / 113
	7. 139 / 147
	8. 156 / 193
	9. 177 / 177
	10. 177 / -
	11. 195 / 224
	12. 217 / 340
	13. +31 / +38
Duration of AE (days)	1. 19
	2. 25
	3. -
	4. 21
	5. 12
	6. 7
	7. 9
	8. 38
	9. 1
	10. -
	11. 30
	12. 124
	13. 8
Action taken	1. NOT APPLICABLE
	2. NOT APPLICABLE
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/JAPAN
Medical history	Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatitis C, Hypertension, Peripheral nerve operation, Seasonal allergy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANESTHETICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER DRUGS FOR DISORD. OF THE MUSCULO-SKELET.SYST, PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Pain in extremity / 四肢痛 2. Macular fibrosis / 黄斑線維症 3. Macular fibrosis / 黄斑線維症
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MODERATE/N/N/Y 3. MODERATE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 395 / 456 2. 435 / 547 3. 548 / 556
Duration of AE (days)	1. 62 2. 113 3. 9
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED 3. DRUG INTERRUPTED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Chronic hepatitis C, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatitis A immunisation, Hepatitis B, Hypertension, Knee arthroplasty, Subdural haematoma evacuation
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, CALCIUM CHANNEL BLOCKERS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Head injury / 頭部損傷
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 272 / 272
Duration of AE (days)	1. 1
Action taken	1. DOSE INCREASED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/DENMARK
Medical history	Ankle arthroplasty, Arthralgia, Chronic hepatitis C, Factor VIII deficiency, Hepatitis B, Hip arthroplasty, Knee arthroplasty, Synovectomy, Synovial cyst
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, CARDIAC THERAPY, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER GYNECOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Chest pain / 胸痛 2. Synovial cyst / 滑液嚢腫 3. Back pain / 背部痛 4. Back pain / 背部痛 5. Synovitis / 滑膜炎 6. Influenza / インフルエンザ 7. Joint injury / 関節損傷 8. Dyspepsia / 消化不良 9. Influenza / インフルエンザ 10. Bursitis / 滑液包炎 11. Bursitis / 滑液包炎 12. Osteoarthritis / 変形性関節症 13. Osteoarthritis / 変形性関節症 14. Back pain / 背部痛 15. Arthralgia / 関節痛 16. Osteoarthritis / 変形性関節症 17. Myalgia / 筋肉痛 18. Flushing / 潮紅 19. Synovial cyst / 滑液嚢腫 20. Musculoskeletal pain / 筋骨格痛 21. Joint range of motion decreased / 関節可動域低下
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/Y/N 2. MILD/N/N/N 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	10. MILD/N/N/Y
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MILD/N/N/Y
	15. MILD/N/N/Y
	16. MODERATE/N/N/Y
	17. MILD/N/N/Y
	18. MILD/N/N/Y
	19. MILD/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -74 / -74
	2. -68 / -49
	3. 3 / 43
	4. 82 / 95
	5. 100 / 247
	6. 205 / 217
	7. 257 / 269
	8. 303 / 304
	9. 341 / 343
	10. 361 / 411
	11. 361 / 411
	12. 361 / -
	13. 361 / -
	14. 405 / 450
	15. 436 / -
	16. 511 / -
	17. 575 / 600
	18. 586 / 588
	19. 586 / 600
	20. 705 / -
	21. 705 / -
Duration of AE (days)	1. 1
	2. 20
	3. 41
	4. 14
	5. 148
	6. 13

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	7. 13
	8. 2
	9. 3
	10. 51
	11. 51
	12. -
	13. -
	14. 46
	15. -
	16. -
	17. 26
	18. 3
	19. 15
	20. -
	21. -
Action taken	1. NOT APPLICABLE
	2. NOT APPLICABLE
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE INCREASED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	13. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	16. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. RECOVERED/RESOLVED
	19. RECOVERED/RESOLVED
	20. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	21. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/DENMARK
Medical history	Arthralgia, Arthrodesis, Eczema, Factor VIII deficiency, Hepatitis C, Synovectomy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastritis / 胃炎 2. Gastroenteritis / 胃腸炎 3. Hiatus hernia / 裂孔ヘルニア 4. Arthralgia / 関節痛 5. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 6. Osteoarthritis / 変形性関節症 7. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 8. Eczema / 湿疹 9. Gastritis / 胃炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MODERATE/N/Y/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 99 / 250 2. 108 / 110 3. 250 / - 4. 455 / 745 5. 521 / 555 6. 534 / - 7. 575 / 588 8. 598 / 648 9. +6 / -
Duration of AE (days)	1. 152 2. 3 3. - 4. 291 5. 35

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	6. -
	7. 14
	8. 51
	9. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERING/RESOLVING

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Abdominal pain upper, Chronic hepatitis C, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B, Hypertension, Hypertriglyceridaemia, Hyperuricaemia, Melanocytic naevus, Mole excision, Splenomegaly, Tinea versicolour
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, UNSPECIFIED HERBAL, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Toothache / 歯痛 2. Epistaxis / 鼻出血 3. Upper respiratory tract infection / 上気道感染 4. Tooth extraction / 抜歯 5. Haemophilic arthropathy / 血友病性関節症
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MODERATE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 98 / 167 2. 263 / 264 3. 550 / 564 4. 791 / 791 5. 835 / 852
Duration of AE (days)	1. 70 2. 2 3. 15 4. 1 5. 18
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED 3. DOSE NOT CHANGED 4. DOSE NOT CHANGED 5. DOSE INCREASED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED 4. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
5. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Antiphospholipid antibodies positive, Chronic hepatitis C, Coombs direct test positive, Crystal urine present, Factor VIII deficiency, Gilbert's syndrome, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B, Myalgia, Proteinuria
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Overweight / 過体重 2. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 3. Haemophilic arthropathy / 血友病性関節症 4. Pyrexia / 発熱
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MODERATE/N/Y/Y 4. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 202 / - 2. 279 / 295 3. 884 / 887 4. 917 / 917
Duration of AE (days)	1. - 2. 17 3. 4 4. 1
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED 3. DOSE INCREASED 4. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
4. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Crystal urine present, Factor VIII deficiency, Factor XI deficiency, Gallbladder polyp, Gilbert's syndrome, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B immunisation, Overweight, Tinea versicolour
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MEDICATED DRESSINGS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 2. Ligament sprain / 靭帯捻挫 3. Tooth impacted / 埋伏歯 4. Periodontal inflammation / 歯周の炎症 5. Tooth impacted / 埋伏歯 6. Arthropod bite / 節足動物咬傷 7. Diarrhoea / 下痢 8. Upper respiratory tract infection / 上気道感染 9. Dental caries / 齲歯 10. Obesity / 肥満
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MODERATE/N/Y/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MILD/N/N/Y 10. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 95 / 104 2. 189 / 193 3. 276 / 356 4. 276 / 283 5. 356 / 357 6. 410 / 420 7. 447 / 457 8. 522 / 534 9. 566 / 566 10. 621 / -

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Duration of AE (days)	1. 10
	2. 5
	3. 81
	4. 8
	5. 2
	6. 11
	7. 11
	8. 13
	9. 1
	10. -
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE INCREASED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Abdominal lymphadenopathy, Chronic hepatitis C, Chronic obstructive pulmonary disease, Emphysema, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatitis B, Knee arthroplasty, Periodontitis, Pulmonary mass, Tenotomy, Tobacco user, Von Willebrand's factor antigen increased
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, CARDIAC THERAPY, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Dental caries / 齲歯 2. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 3. Toothache / 歯痛 4. Tooth loss / 歯の脱落 5. Tooth loss / 歯の脱落 6. Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出 7. Cryoglobulinaemia / クリオグロブリン血症 8. Upper respiratory tract infection / 上気道感染 9. Arthritis bacterial / 細菌性関節炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MODERATE/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. SEVERE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / - 2. 171 / 175 3. 171 / 175 4. 391 / 391 5. 397 / 397 6. 419 / - 7. 812 / - 8. 897 / 907 9. 901 / 907
Duration of AE (days)	1. - 2. 5 3. 5 4. 1

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. 1
	6. -
	7. -
	8. 11
	9. 7
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	7. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Antiphospholipid antibodies positive, Arthroscopy, Dyspepsia, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatic steatosis, Hepatitis B immunisation, Hepatitis C, Hyperlipidaemia, Hypertension, Hyperuricaemia, Melanocytic naevus, Onychomycosis, Splenomegaly, Tinea versicolour
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIFUNGALS FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIMYCOTICS FOR SYSTEMIC USE, BETA BLOCKING AGENTS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血 2. Gastrointestinal haemorrhage / 胃腸出血
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y 2. MODERATE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 834 / 836 2. 838 / 839
Duration of AE (days)	1. 3 2. 2
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE INCREASED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ISRAEL
Medical history	Arteriosclerosis, Chronic hepatitis C, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Hepatic fibrosis, Hepatitis B, Hip arthroplasty, Hypergammaglobulinaemia, Hyperlipidaemia, Hypertension, Knee arthroplasty, Peripheral venous disease, Vitamin D deficiency, Von Willebrand's factor antigen increased
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	AGENTS ACTING ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTITHROMBOTIC AGENTS, CALCIUM CHANNEL BLOCKERS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hyperglycaemia / 高血糖 2. Injury / 損傷 3. Rib fracture / 肋骨骨折 4. Pulmonary bulla / 肺胞内嚢胞 5. Pulmonary mass / 肺腫瘤 6. Aortic arteriosclerosis / 大動脈硬化症 7. Injury / 損傷 8. Upper respiratory tract infection / 上気道感染 9. Hepatic fibrosis / 肝線維症 10. Arteriosclerosis coronary artery / 冠動脈硬化症 11. Thrombocytopenia / 血小板減少症 12. Pharyngitis / 咽頭炎 13. Bursitis / 滑液包炎 14. Upper respiratory tract infection / 上気道感染
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MODERATE/N/Y/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MODERATE/N/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MODERATE/N/N/Y 10. MODERATE/N/N/Y 11. MILD/N/N/Y 12. MILD/N/N/Y 13. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	14. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 49 / -
	2. 49 / 50
	3. 49 / -
	4. 49 / -
	5. 49 / -
	6. 49 / -
	7. 50 / 94
	8. 60 / 66
	9. 371 / -
	10. 465 / -
	11. 523 / 628
	12. 555 / 560
	13. 704 / -
	14. 836 / 852
Duration of AE (days)	1. -
	2. 2
	3. -
	4. -
	5. -
	6. -
	7. 45
	8. 7
	9. -
	10. -
	11. 106
	12. 6
	13. -
	14. 17
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERING/RESOLVING
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	6. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	10. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. UNKNOWN
	14. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 7 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/NOT REPORTED/[redacted]
Medical history	Drug hypersensitivity, Factor VIII deficiency, Haemarthrosis, Haemophilic arthropathy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Muscle injury / 筋損傷
	2. Joint injury / 関節損傷
	3. Overdose / 過量投与
	4. Blood pressure systolic increased / 収縮期血圧上昇
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y
	2. MODERATE/N/N/Y
	3. SEVERE/Y/Y/Y
	4. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 11 / 17
	2. 13 / 16
	3. 140 / 145
	4. 211 / 258
Duration of AE (days)	1. 7
	2. 4
	3. 6
	4. 48
Action taken	1. DOSE INCREASED
	2. DOSE INCREASED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/On-Demand
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/[redacted]
Medical history	Arthroscopy, Dermatitis atopic, Factor VIII deficiency, Haemarthrosis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Arthralgia / 関節痛 2. Ligament sprain / 靭帯捻挫 3. Toothache / 歯痛
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MILD/N/Y/N 3. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -15 / -14 2. -14 / -2 3. 440 / -
Duration of AE (days)	1. 2 2. 13 3. -
Action taken	1. NOT APPLICABLE 2. NOT APPLICABLE 3. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERING/RESOLVING

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/2x/week, dropped
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/SINGAPORE
Medical history	Anal haemorrhage, Brain injury, Chronic hepatitis C, Epilepsy, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy, Subdural haematoma
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIEPILEPTICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIPROTOZOALS, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MUSCLE RELAXANTS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abdominal pain / 腹痛 2. Headache / 頭痛 3. Headache / 頭痛 4. Skin discolouration / 皮膚変色 5. Ocular hyperaemia / 眼充血 6. Anal abscess / 肛門膿瘍 7. Headache / 頭痛 8. Neck pain / 頚部痛 9. Gingivitis / 歯肉炎 10. Anal abscess / 肛門膿瘍 11. Anal abscess / 肛門膿瘍 12. Anal fistula / 痔瘻 13. Gingivitis / 歯肉炎 14. Anal abscess / 肛門膿瘍
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/Y/N/Y 2. MILD/Y/N/Y 3. MILD/Y/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MODERATE/N/N/Y 7. MILD/Y/N/Y 8. MILD/N/N/Y 9. MODERATE/N/N/Y 10. SEVERE/N/Y/Y 11. MODERATE/N/N/Y 12. SEVERE/N/Y/Y 13. MODERATE/N/N/Y 14. MODERATE/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / 75 2. 35 / 35

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	3. 36 / 43
	4. 58 / -
	5. 83 / -
	6. 83 / 92
	7. 121 / 128
	8. 121 / 128
	9. 211 / 253
	10. 466 / 473
	11. 473 / 476
	12. 657 / 659
	13. 699 / -
	14. 866 / 950
Duration of AE (days)	1. 75
	2. 1
	3. 8
	4. -
	5. -
	6. 10
	7. 8
	8. 8
	9. 43
	10. 8
	11. 4
	12. 3
	13. -
	14. 85
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	14. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. UNKNOWN
	14. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/On-Demand
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/SINGAPORE
Medical history	Chronic hepatitis C, Depression, Factor VIII deficiency, Haemophilic arthropathy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIPROTOZOALS, DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS, PSYCHOANALEPTICS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Peripheral venous disease / 末梢静脈疾患 2. Cholelithiasis / 胆石症 3. Splenomegaly / 脾腫 4. Hypertriglyceridaemia / 高トリグリセリド血症 5. Pancreatitis acute / 急性膵炎 6. Haemorrhoids / 痔核 7. Haemorrhoids / 痔核
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. SEVERE/N/Y/Y 6. MILD/N/N/Y 7. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -21 / - 2. 147 / - 3. 147 / - 4. 184 / 186 5. 184 / 200 6. 340 / 398 7. 435 / 449
Duration of AE (days)	1. - 2. - 3. - 4. 3 5. 17 6. 59 7. 15
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED 3. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	3. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Every 5 days
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/SINGAPORE
Medical history	Arthropathy, Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛
	2. Proteinuria / 蛋白尿
	3. Abdominal pain upper / 上腹部痛
	4. Haematoma / 血腫
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y
	2. MILD/N/N/Y
	3. MILD/N/N/Y
	4. SEVERE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / -
	2. 253 / -
	3. 694 / 696
	4. 703 / 704
Duration of AE (days)	1. -
	2. -
	3. 3
	4. 2
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERING/RESOLVING
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Listing 1.3/3

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Part B and extension

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Major Surgery
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Arthritis, Cholecystectomy, Chronic hepatitis C, Clavicle fracture, Depression, Drug hypersensitivity, Factor VIII deficiency, Furuncle, Gastroenteritis, Gastroenteritis eosinophilic, Gastrooesophageal reflux disease, HIV infection, Haemophilic arthropathy, Hepatitis A, Hepatitis B, Hypertriglyceridaemia, Insomnia, Knee arthroplasty, Non-cardiac chest pain, Osteoarthritis, Osteonecrosis, Osteopenia, Pancreatitis, Pneumonia, Renal failure, Strangulated hernia, Tibia fracture, Tobacco user, Tooth extraction, Transient ischaemic attack, Type 2 diabetes mellitus
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTINEOPLASTIC AGENTS, ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE, DRUGS USED IN DIABETES, GENERAL NUTRIENTS, MINERAL SUPPLEMENTS, MUSCLE RELAXANTS, OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS, SERUM LIPID REDUCING AGENTS, VITAMINS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hyperglycaemia / 高血糖 2. Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛 3. Non-cardiac chest pain / 非心臓性胸痛
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/N 2. SEVERE/N/Y/N 3. MODERATE/N/N/N
Relative day of AE (start / end)*	1. -3 / 77 2. +23 / +33 3. +33 / +48
Duration of AE (days)	1. 80 2. 11 3. 16
Action taken	1. NOT APPLICABLE 2. NOT APPLICABLE 3. NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Major Surgery
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Chronic hepatitis C, Factor VIII deficiency, Femur fracture, Haemophilic arthropathy, Hepatitis A immunisation, Hepatitis B immunisation, Hypochromic anaemia, Knee arthroplasty, Spine malformation, Thrombocytopenia
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, ANTIMYCOBACTERIALS, BETA BLOCKING AGENTS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS, DRUGS FOR CONSTIPATION, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, MUSCLE RELAXANTS, OPHTHALMOLOGICALS, PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Anti factor VIII antibody positive / 抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性 2. Haemoglobin decreased / ヘモグロビン減少 3. Haematoma / 血腫 4. Tachycardia / 頻脈 5. Arthritis / 関節炎 6. Haematoma / 血腫
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/Y/Y/Y 2. MODERATE/Y/N/Y 3. MODERATE/Y/N/Y 4. MODERATE/Y/N/Y 5. MODERATE/N/N/Y 6. SEVERE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 7 / - 2. 8 / - 3. 12 / 21 4. 16 / 25 5. 21 / 35 6. 21 / 36
Duration of AE (days)	1. - 2. - 3. 10 4. 10 5. 15 6. 16
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN 2. DOSE INCREASED 3. DOSE INCREASED 4. DOSE INCREASED

表 2.7.4.7-12 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	2. RECOVERING/RESOLVING
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-12　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 13024、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	13024/[redacted]/Major Surgery
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/ASIAN/[redacted]
Medical history	Arthropathy, Cough, Factor VIII deficiency, Gastric ulcer, Haematuria, Haemophilic arthropathy, Hepatitis C, Hepato-lenticular degeneration, Hip arthroplasty, Mental disorder due to a general medical condition, Myalgia, Osteoarthritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, CARDIAC THERAPY, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, MUSCLE RELAXANTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, UROLOGICALS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 2. Anti factor VIII antibody positive / 抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/Y/N/Y 2. MILD/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / 1 2. 7 / 23
Duration of AE (days)	1. 1 2. 17
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Listing 1.4/3

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
<6 years	[redacted]	UNITED KINGDOM	WHITE	M	[redacted]	Drug hypersensitivity	薬物過敏症	500 IU	MODERATE	Y	Y	8	6	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Anti factor VIII antibody positive	抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性	500 IU	MODERATE	Y	Y	8	7	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	UNITED STATES	[redacted]	M	[redacted]	Joint swelling	関節腫脹	1000 IU	MILD	N	Y	106	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1000 IU	MILD	Y	Y	242	8	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED
						Fall	転倒	1000 IU	MILD	N	Y	243	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Mouth injury	口腔内損傷	1000 IU	MILD	N	Y	243	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Joint injury	関節損傷	1000 IU	MILD	N	Y	243	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1000 IU	MODERATE	Y	Y	292	16	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	1000 IU	MILD	Y	Y	309	23	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
<6 years	[redacted]	UNITED STATES	WHITE	M	[redacted]	Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	960 IU	MILD	N	Y	1	-	N	DOSE NOT CHANGED	-
						Device malfunction	医療機器機能不良	1000 IU	MILD	N	Y	56	38	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED
						Catheter management	カテーテル管理	1000 IU	MILD	Y	Y	93	2	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Hypersensitivity	過敏症	500 IU	MODERATE	Y	Y	11	1	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	[redacted]	[redacted]	M	[redacted]	Haematoma	血腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	8	31	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	8	8	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	15	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	20	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	22	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	22	99	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Ecchymosis	斑状出血	1000 IU	MODERATE	N	Y	29	29	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	29	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	29	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	36	22	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	38	20	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	38	41	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	38	20	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Fall	転倒	1000 IU	MODERATE	N	Y	51	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1000 IU	MILD	N	Y	51	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	57	27	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1000 IU	MILD	N	Y	60	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	78	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	1000 IU	MILD	N	Y	96	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Perineal haematoma	会陰血腫	1000 IU	MILD	N	Y	97	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Rhinitis	鼻炎	1000 IU	MILD	N	Y	97	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	107	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Tongue haematoma	舌血腫	1000 IU	MILD	N	Y	108	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Eczema	湿疹	1000 IU	MODERATE	N	Y	126	203	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Haematoma	血腫	1000 IU	MODERATE	N	Y	126	45	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Wound	創傷	1000 IU	MILD	N	Y	126	9	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1000 IU	MILD	N	Y	134	16	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	170	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	170	12	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	177	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	192	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	196	18	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	199	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	SEVERE	Y	Y	204	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	213	16	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	MILD	N	Y	215	14	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Pain in extremity	四肢痛	1000 IU	MODERATE	N	Y	231	15	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	233	17	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Haematoma	血腫	1000 IU	MILD	N	Y	249	10	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Contusion	挫傷	1000 IU	MILD	N	Y	258	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Skin wound	皮膚創傷	1000 IU	MILD	N	Y	269	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1000 IU	SEVERE	Y	Y	275	4	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	AUSTRIA	WHITE	M	[redacted]	Subcutaneous haematoma	皮下血腫	750 IU	MODERATE	N	Y	8	8	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Spontaneous haematoma	特発性血腫	750 IU	MODERATE	N	Y	10	6	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Spontaneous haematoma	特発性血腫	750 IU	MILD	N	Y	11	5	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	750 IU	SEVERE	Y	Y	12	53	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	750 IU	SEVERE	Y	Y	12	53	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	AUSTRIA	WHITE	M	[redacted]	Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性		SEVERE	Y	Y	-	-	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性		SEVERE	Y	Y	-	-	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Abdominal pain upper	上腹部痛		MILD	N	N	-6	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Pyrexia	発熱		MILD	N	N	-6	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Spontaneous haemorrhage	特発性出血	750 IU	MODERATE	N	Y	+1	7	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
<6 years	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	500 IU	SEVERE	Y	Y	8	119	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Asthma	喘息	1000 IU	MILD	N	Y	14	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING
6 to <12 years	[redacted]	UNITED KINGDOM	WHITE	M	[redacted]	Abnormal behaviour	異常行動		MODERATE	N	Y	-	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Scab	痂皮	1500 IU	MILD	N	Y	33	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Wound secretion	創部分泌	1500 IU	MILD	N	Y	33	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Metatarsalgia	中足骨痛	2000 IU	MODERATE	N	Y	40	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Viral infection	ウイルス感染	1500 IU	MILD	N	Y	54	6	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	1500 IU	MILD	N	Y	57	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Device connection issue	医療機器接続不具合	1500 IU	SEVERE	Y	Y	76	34	N	DRUG INTERRUPTED	RECOVERED /RESOLVED
						Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	1500 IU	SEVERE	Y	Y	106	36	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Headache	頭痛	1500 IU	MODERATE	Y	Y	111	2	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Nausea	悪心	1500 IU	MODERATE	Y	Y	111	2	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED

表 2.7.4.7-13　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Photophobia	羞明	1500 IU	MODERATE	Y	Y	111	2	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Red blood cells CSF positive	ＣＳＦ赤血球陽性	1500 IU	SEVERE	Y	Y	113	3	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1500 IU	MILD	N	Y	113	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Scab	痂皮	1500 IU	MILD	N	Y	123	7	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Pain in extremity	四肢痛	1750 IU	MODERATE	N	Y	172	3	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Headache	頭痛	1750 IU	MILD	N	Y	174	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Vomiting	嘔吐	1750 IU	MILD	N	Y	174	1	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1750 IU	MILD	N	Y	176	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Sinusitis	副鼻腔炎	1750 IU	MODERATE	N	Y	187	-	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Epistaxis	鼻出血	1750 IU	MILD	N	Y	218	2	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Tinnitus	耳鳴	1750 IU	MILD	N	Y	251	7	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
6 to <12 years	[redacted]	ITALY	WHITE	M	[redacted]	Gastroenteritis	胃腸炎	2000 IU	MODERATE	N	Y	197	3	N	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Main Study

Age group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 17.1)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
						Gastroenteritis	胃腸炎	2000 IU	MODERATE	Y	Y	200	5	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
6 to <12 years	[redacted]	ITALY	WHITE	M	[redacted]	Hypersensitivity	過敏症	1500 IU	MODERATE	Y	Y	1	1	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Listing 1.1/1

表 2.7.4.7-13 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（試験 15912、SAF）（続き）

Part 2

Treatment group	Subject ID	Country	Race	Sex	Age	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 19.0)	Adverse Events (AE) Preferred term (MedDRA version 19.0)	Dose on AE onset	Intensity	SAE	TE	Relative Day of AE*	Duration of AE	Related to study drug	Action taken with Study Treatment	Outcome of AE
Twice a week	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Nasopharyngitis	鼻咽頭炎		MILD	N	N	-2	11	N	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Hypersensitivity	過敏症	500 IU	MODERATE	Y	Y	8	6	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Pharyngitis	咽頭炎	500 IU	MILD	N	Y	25	2	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
Twice a week	[redacted]	[redacted]	WHITE	M	[redacted]	Traumatic haemorrhage	外傷性出血		MODERATE	N	N	-17	1	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED
						Cough	咳嗽	1000 IU	MILD	N	Y	8	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Cough	咳嗽	1000 IU	MILD	N	Y	10	1	Y	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
						Drug ineffective	薬効欠如	1000 IU	MODERATE	Y	Y	10	1	Y	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
						Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1000 IU	MILD	N	Y	30	7	N	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Listing 1.2/1

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）

Main Study

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/6 to <12 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED KINGDOM
Medical history	Central venous catheter removal, Central venous catheterisation, Cerebral haemorrhage, Factor VIII deficiency, Hydrocephalus, Inguinal hernia repair, Seasonal allergy, Suture removal, Ventriculo-peritoneal shunt
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR CONSTIPATION, MEDICATED DRESSINGS, MINERAL SUPPLEMENTS, MUSCLE RELAXANTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Abnormal behaviour / 異常行動 2. Scab / 痂皮 3. Wound secretion / 創部分泌 4. Metatarsalgia / 中足骨痛 5. Viral infection / ウイルス感染 6. Epistaxis / 鼻出血 7. Device connection issue / 医療機器接続不具合 8. Haemorrhage intracranial / 頭蓋内出血 9. Headache / 頭痛 10. Nausea / 悪心 11. Photophobia / 羞明 12. Red blood cells CSF positive / ＣＳＦ赤血球陽性 13. Vessel puncture site pruritus / 血管穿刺部位そう痒感 14. Scab / 痂皮 15. Pain in extremity / 四肢痛 16. Headache / 頭痛 17. Vomiting / 嘔吐 18. Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛 19. Sinusitis / 副鼻腔炎 20. Epistaxis / 鼻出血 21. Tinnitus / 耳鳴
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MODERATE/N/N/Y

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	5. MILD/N/N/Y
	6. MILD/N/N/Y
	7. SEVERE/N/Y/Y
	8. SEVERE/N/Y/Y
	9. MODERATE/N/Y/Y
	10. MODERATE/N/Y/Y
	11. MODERATE/N/Y/Y
	12. SEVERE/N/Y/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MILD/N/N/Y
	15. MODERATE/N/N/Y
	16. MILD/N/N/Y
	17. MILD/N/N/Y
	18. MILD/N/N/Y
	19. MODERATE/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / 166
	2. 33 / 38
	3. 33 / 38
	4. 40 / 40
	5. 54 / 59
	6. 57 / 59
	7. 76 / 109
	8. 106 / 141
	9. 111 / 112
	10. 111 / 112
	11. 111 / 112
	12. 113 / 115
	13. 113 / 113
	14. 123 / 129
	15. 172 / 174
	16. 174 / 174
	17. 174 / 174
	18. 176 / 177
	19. 187 / -
	20. 218 / 219
	21. 251 / 257

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Duration of AE (days)	1. -
	2. 6
	3. 6
	4. 1
	5. 6
	6. 3
	7. 34
	8. 36
	9. 2
	10. 2
	11. 2
	12. 3
	13. 1
	14. 7
	15. 3
	16. 1
	17. 1
	18. 2
	19. -
	20. 2
	21. 7
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DRUG INTERRUPTED
	8. NOT APPLICABLE
	9. NOT APPLICABLE
	10. NOT APPLICABLE
	11. NOT APPLICABLE
	12. NOT APPLICABLE
	13. NOT APPLICABLE
	14. NOT APPLICABLE
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. RECOVERED/RESOLVED
	19. RECOVERED/RESOLVED
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED KINGDOM
Medical history	Central venous catheterisation, Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIHEMORRHAGICS, OTHER RESPIRATORY SYSTEM PRODUCTS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Drug hypersensitivity / 薬物過敏症 2. Anti factor VIII antibody positive / 抗第ＶＩＩＩ因子抗体陽性
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/Y/Y/Y 2. MODERATE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 13 2. 8 / 14
Duration of AE (days)	1. 6 2. 7
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN 2. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/[redacted]/UNITED STATES
Medical history	Catheter management, Catheter site infection, Central venous catheterisation, Cephalhaematoma, Cerebral haemorrhage, Circumcision, Cystogram, Eczema, Factor VIII deficiency, Pyelonephritis
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, CARDIAC THERAPY, NASAL PREPARATIONS, OTHER GYNECOLOGICALS, TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Joint swelling / 関節腫脹 2. Central venous catheterisation / 中心静脈カテーテル留置 3. Fall / 転倒 4. Mouth injury / 口腔内損傷 5. Joint injury / 関節損傷 6. Staphylococcal infection / ブドウ球菌感染 7. Catheter site swelling / カテーテル留置部位腫脹
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/Y/Y 3. MILD/N/N/Y 4. MILD/N/N/Y 5. MILD/N/N/Y 6. MODERATE/N/Y/Y 7. MILD/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 106 / 110 2. 242 / 249 3. 243 / 243 4. 243 / 243 5. 243 / 244 6. 292 / 307 7. 309 / 331
Duration of AE (days)	1. 5 2. 8 3. 1 4. 1 5. 2 6. 16 7. 23
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DRUG INTERRUPTED 3. NOT APPLICABLE

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DRUG INTERRUPTED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/UNITED STATES
Medical history	Factor VIII deficiency, Seasonal allergy
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANESTHETICS, ANTI-ACNE PREPARATIONS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, ANTIPRURITICS,INCL ANTIHIST,ANESTHET,ETC., ANTITHROMBOTIC AGENTS, CARDIAC THERAPY, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, GYNECOLOGICAL ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, STOMATOLOGICAL PREPARATIONS, THROAT PREPARATIONS, UROLOGICALS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Psychomotor hyperactivity / 精神運動亢進 2. Device malfunction / 医療機器機能不良 3. Catheter management / カテーテル管理
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/Y 2. MILD/N/N/Y 3. MILD/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / - 2. 56 / 93 3. 93 / 94
Duration of AE (days)	1. - 2. 38 3. 2
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DRUG INTERRUPTED 3. DRUG INTERRUPTED
Outcome of event	1. - 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hypersensitivity / 過敏症
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 11 / 11
Duration of AE (days)	1. 1
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/6 to <12 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ITALY
Medical history	Factor VIII deficiency, Hydrocele
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS, COUGH AND COLD PREPARATIONS, DRUGS FOR CONSTIPATION, MINERAL SUPPLEMENTS, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Gastroenteritis / 胃腸炎 2. Gastroenteritis / 胃腸炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y 2. MODERATE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 197 / 199 2. 200 / 204
Duration of AE (days)	1. 3 2. 5
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. NOT RECOVERED/NOT RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/6 to <12 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/ITALY
Medical history	Biopsy, Central venous catheter removal, Central venous catheterisation, Dermatitis atopic, Factor VIII deficiency, Hydrocele
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Hypersensitivity / 過敏症
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 1 / 1
Duration of AE (days)	1. 1
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]
Medical history	Factor VIII deficiency, Subcutaneous haematoma
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANALGESICS, ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE, ANTIBIOTICS AND CHEMOTHER. FOR DERMATOLOGICAL USE, ANTIDIARR.,INTEST. ANTIINFL./ANTIINFECT. AGENTS, ANTIHEMORRHAGICS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, MEDICATED DRESSINGS, OPHTHALMOLOGICALS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Haematoma / 血腫
	2. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	3. Haematoma / 血腫
	4. Haematoma / 血腫
	5. Haematoma / 血腫
	6. Molluscum contagiosum / 伝染性軟属腫
	7. Ecchymosis / 斑状出血
	8. Haematoma / 血腫
	9. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	10. Haematoma / 血腫
	11. Haematoma / 血腫
	12. Haematoma / 血腫
	13. Haematoma / 血腫
	14. Fall / 転倒
	15. Post-traumatic pain / 外傷後疼痛
	16. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	17. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎
	18. Haematoma / 血腫
	19. Epistaxis / 鼻出血
	20. Perineal haematoma / 会陰血腫
	21. Rhinitis / 鼻炎
	22. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	23. Tongue haematoma / 舌血腫
	24. Eczema / 湿疹
	25. Haematoma / 血腫
	26. Wound / 創傷
	27. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎
	28. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	29. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	30. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	31. Haematoma / 血腫
	32. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	33. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	34. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	35. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	36. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	37. Pain in extremity / 四肢痛
	38. Haematoma / 血腫
	39. Haematoma / 血腫
	40. Contusion / 挫傷
	41. Skin wound / 皮膚創傷
	42. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/Y
	2. MODERATE/N/N/Y
	3. MILD/N/N/Y
	4. MODERATE/N/N/Y
	5. MILD/N/N/Y
	6. MODERATE/N/N/Y
	7. MODERATE/N/N/Y
	8. MODERATE/N/N/Y
	9. MILD/N/N/Y
	10. MILD/N/N/Y
	11. MILD/N/N/Y
	12. MILD/N/N/Y
	13. MILD/N/N/Y
	14. MODERATE/N/N/Y
	15. MILD/N/N/Y
	16. MILD/N/N/Y
	17. MILD/N/N/Y
	18. MILD/N/N/Y
	19. MILD/N/N/Y
	20. MILD/N/N/Y
	21. MILD/N/N/Y
	22. MILD/N/N/Y
	23. MILD/N/N/Y
	24. MODERATE/N/N/Y
	25. MODERATE/N/N/Y
	26. MILD/N/N/Y
	27. MILD/N/N/Y
	28. MILD/N/N/Y
	29. MILD/N/N/Y
	30. MILD/N/N/Y

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	31. MILD/N/N/Y
	32. MILD/N/N/Y
	33. MILD/N/N/Y
	34. SEVERE/N/Y/Y
	35. MILD/N/N/Y
	36. MILD/N/N/Y
	37. MODERATE/N/N/Y
	38. MILD/N/N/Y
	39. MILD/N/N/Y
	40. MILD/N/N/Y
	41. MILD/N/N/Y
	42. SEVERE/N/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 38
	2. 8 / 15
	3. 15 / 20
	4. 20 / 22
	5. 22 / 27
	6. 22 / 120
	7. 29 / 57
	8. 29 / 38
	9. 29 / 38
	10. 36 / 57
	11. 38 / 57
	12. 38 / 78
	13. 38 / 57
	14. 51 / 51
	15. 51 / 54
	16. 57 / 83
	17. 60 / 62
	18. 78 / 83
	19. 96 / 96
	20. 97 / 113
	21. 97 / 108
	22. 107 / 120
	23. 108 / 118
	24. 126 / 328
	25. 126 / 170
	26. 126 / 134
	27. 134 / 149

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	28. 170 / 181
	29. 170 / 181
	30. 177 / 181
	31. 192 / 196
	32. 196 / 213
	33. 199 / 213
	34. 204 / 209
	35. 213 / 228
	36. 215 / 228
	37. 231 / 245
	38. 233 / 249
	39. 249 / 258
	40. 258 / 268
	41. 269 / -
	42. 275 / 278
Duration of AE (days)	1. 31
	2. 8
	3. 6
	4. 3
	5. 6
	6. 99
	7. 29
	8. 10
	9. 10
	10. 22
	11. 20
	12. 41
	13. 20
	14. 1
	15. 4
	16. 27
	17. 3
	18. 6
	19. 1
	20. 17
	21. 12
	22. 14
	23. 11
	24. 203

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	25. 45
	26. 9
	27. 16
	28. 12
	29. 12
	30. 5
	31. 5
	32. 18
	33. 15
	34. 6
	35. 16
	36. 14
	37. 15
	38. 17
	39. 10
	40. 11
	41. -
	42. 4
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DOSE NOT CHANGED
	5. DOSE NOT CHANGED
	6. DOSE NOT CHANGED
	7. DOSE NOT CHANGED
	8. DOSE NOT CHANGED
	9. DOSE NOT CHANGED
	10. DOSE NOT CHANGED
	11. DOSE NOT CHANGED
	12. DOSE NOT CHANGED
	13. DOSE NOT CHANGED
	14. DOSE NOT CHANGED
	15. DOSE NOT CHANGED
	16. DOSE NOT CHANGED
	17. DOSE NOT CHANGED
	18. DOSE NOT CHANGED
	19. DOSE NOT CHANGED
	20. DOSE NOT CHANGED
	21. DOSE NOT CHANGED

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	22. DOSE NOT CHANGED
	23. DOSE NOT CHANGED
	24. DOSE NOT CHANGED
	25. DOSE NOT CHANGED
	26. DOSE NOT CHANGED
	27. DOSE NOT CHANGED
	28. DOSE NOT CHANGED
	29. DOSE NOT CHANGED
	30. DOSE NOT CHANGED
	31. DOSE NOT CHANGED
	32. DOSE NOT CHANGED
	33. DOSE NOT CHANGED
	34. DOSE NOT CHANGED
	35. DOSE NOT CHANGED
	36. DOSE NOT CHANGED
	37. DOSE NOT CHANGED
	38. DOSE NOT CHANGED
	39. DOSE NOT CHANGED
	40. DOSE NOT CHANGED
	41. DOSE NOT CHANGED
	42. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED
	5. RECOVERED/RESOLVED
	6. RECOVERED/RESOLVED
	7. RECOVERED/RESOLVED
	8. RECOVERED/RESOLVED
	9. RECOVERED/RESOLVED
	10. RECOVERED/RESOLVED
	11. RECOVERED/RESOLVED
	12. RECOVERED/RESOLVED
	13. RECOVERED/RESOLVED
	14. RECOVERED/RESOLVED
	15. RECOVERED/RESOLVED
	16. RECOVERED/RESOLVED
	17. RECOVERED/RESOLVED
	18. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
	19. RECOVERED/RESOLVED
	20. RECOVERED/RESOLVED
	21. RECOVERED/RESOLVED
	22. RECOVERED/RESOLVED
	23. RECOVERED/RESOLVED
	24. RECOVERED/RESOLVED
	25. RECOVERED/RESOLVED
	26. RECOVERED/RESOLVED
	27. RECOVERED/RESOLVED
	28. RECOVERED/RESOLVED
	29. RECOVERED/RESOLVED
	30. RECOVERED/RESOLVED
	31. RECOVERED/RESOLVED
	32. RECOVERED/RESOLVED
	33. RECOVERED/RESOLVED
	34. RECOVERED/RESOLVED
	35. RECOVERED/RESOLVED
	36. RECOVERED/RESOLVED
	37. RECOVERED/RESOLVED
	38. RECOVERED/RESOLVED
	39. RECOVERED/RESOLVED
	40. RECOVERED/RESOLVED
	41. RECOVERED/RESOLVED
	42. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/AUSTRIA
Medical history	Arteriovenous shunt operation, Factor VIII deficiency, Herpes zoster
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIHEMORRHAGICS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Subcutaneous haematoma / 皮下血腫
	2. Spontaneous haematoma / 特発性血腫
	3. Spontaneous haematoma / 特発性血腫
	4. Drug specific antibody present / 薬物特異性抗体陽性
	5. Drug specific antibody present / 薬物特異性抗体陽性
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/Y/N/Y
	2. MODERATE/Y/N/Y
	3. MILD/Y/N/Y
	4. SEVERE/Y/Y/Y
	5. SEVERE/Y/Y/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 15
	2. 10 / 15
	3. 11 / 15
	4. 12 / 64
	5. 12 / 64
Duration of AE (days)	1. 8
	2. 6
	3. 5
	4. 53
	5. 53
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DRUG WITHDRAWN
	4. DRUG WITHDRAWN
	5. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
5. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/AUSTRIA
Medical history	Arteriovenous shunt operation, Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANESTHETICS, ANTIHEMORRHAGICS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Drug specific antibody present / 薬物特異性抗体陽性
	2. Drug specific antibody present / 薬物特異性抗体陽性
	3. Abdominal pain upper / 上腹部痛
	4. Pyrexia / 発熱
	5. Spontaneous haemorrhage / 特発性出血
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. SEVERE/Y/Y/Y
	2. SEVERE/Y/Y/Y
	3. MILD/N/N/N
	4. MILD/N/N/N
	5. MODERATE/Y/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. - / 56
	2. - / 56
	3. -6 / -6
	4. -6 / -6
	5. +1 / +7
Duration of AE (days)	1. -
	2. -
	3. 1
	4. 1
	5. 7
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN
	2. DRUG WITHDRAWN
	3. NOT APPLICABLE
	4. NOT APPLICABLE
	5. DRUG WITHDRAWN
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
5. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Age group	15912/[redacted]/<6 years
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Asthma, Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIHEMORRHAGICS, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, NASAL PREPARATIONS
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Drug specific antibody present / 薬物特異性抗体陽性 2. Asthma / 喘息
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. SEVERE/Y/Y/Y 2. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. 8 / 126 2. 14 / -
Duration of AE (days)	1. 119 2. -
Action taken	1. DRUG WITHDRAWN 2. DOSE NOT CHANGED
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERING/RESOLVING

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Listing 1.1/3

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Part 2

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	15912/[redacted]/Twice a week
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Factor VIII deficiency
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS, ANALGESICS, ANTIHEMORRHAGICS, CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS, OPHTHALMOLOGICALS, OTOLOGICALS, VASOPROTECTIVES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎 2. Hypersensitivity / 過敏症 3. Pharyngitis / 咽頭炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MILD/N/N/N 2. MODERATE/Y/Y/Y 3. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -2 / 9 2. 8 / 13 3. 25 / 26
Duration of AE (days)	1. 11 2. 6 3. 2
Action taken	1. DOSE NOT CHANGED 2. DRUG WITHDRAWN 3. NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED 2. RECOVERED/RESOLVED 3. RECOVERED/RESOLVED

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.

表 2.7.4.7-14 重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
Study number/Subject ID/Treatment group	15912/[redacted]/Twice a week
Sex/Age/Race/Country	M/[redacted]/WHITE/[redacted]
Medical history	Enuresis, Factor VIII deficiency, Inguinal hernia repair
Concomitant Medication ATC subclass (WHO-DD version 3q2005)	ANTIHEMORRHAGICS, PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES
Adverse Events (AE) Preferred term	1. Traumatic haemorrhage / 外傷性出血
	2. Cough / 咳嗽
	3. Cough / 咳嗽
	4. Drug ineffective / 薬効欠如
	5. Nasopharyngitis / 鼻咽頭炎
Intensity/Relationship to study drug/SAE/TE	1. MODERATE/N/N/N
	2. MILD/Y/N/Y
	3. MILD/Y/N/Y
	4. MODERATE/Y/Y/Y
	5. MILD/N/N/Y
Relative day of AE (start / end)*	1. -17 / -17
	2. 8 / 8
	3. 10 / 10
	4. 10 / 10
	5. 30 / 36
Duration of AE (days)	1. 1
	2. 1
	3. 1
	4. 1
	5. 7
Action taken	1. NOT APPLICABLE
	2. DOSE NOT CHANGED
	3. DOSE NOT CHANGED
	4. DRUG WITHDRAWN
	5. NOT APPLICABLE
Outcome of event	1. RECOVERED/RESOLVED
	2. RECOVERED/RESOLVED
	3. RECOVERED/RESOLVED
	4. RECOVERED/RESOLVED

表 2.7.4.7-14　重篤な TEAE が発現した被験者の詳細（試験 15912、SAF）（続き）

Parameter	Value
5. RECOVERED/RESOLVED	

All AEs (TEAE and non-TEAE) are presented.
TE: Treatment emergent.
Relative day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.
Concomitant Medication: All medications during study drug are presented.
*A positive sign before the number indicates the number of days since study drug was stopped, a negative sign before the number indicates the number of days before study drug was started, and no sign before the number indicates the number of days on study drug.
Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Listing 1.2/3

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.3 臨床的有効性；「参考文献一覧」の項

2.7.4 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項