2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第 I 相試験：試験 13401（報告書番号 PH-36909）
2.7.6.2	重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験：試験 13024（報告書番号 PH-37583）
2.7.6.3	重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験：試験 13024（報告書番号 PH-37583）の部分集団解析（日本人集団／外国人集団）
2.7.6.4	重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験：試験 13024（報告書番号 PH-38453）：継続投与期間（パート A）及び継続組入期間（パート B）
2.7.6.5	重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験：試験 13024（報告書番号 PH-38453）：継続投与期間（パート A）及び継続組入期間（パート B）の部分集団解析（日本人集団／外国人集団）
2.7.6.6	小児の重度血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 15912（報告書番号 PH-38440）
2.7.6.7	小児の重度血友病 A 患者を対象とした第Ⅲ相試験：試験 15912（報告書番号 PH-39020）：Expansion arm（パート 2）

2.7.6.1 【国外試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第 I 相試験：試験 13401（報告書番号 PH-36909）

参照項目：5.3.3.2.1 PH-36909

2.7.6.1.1 試験計画の概要

試験の標題：
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

実施医療機関：1 ヵ国 4 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第 I 相
最初の被験者の組入れ日：2010 年 10 月 13 日 最後の被験者の完了日： 2011 年 10 月 10 日	

目的：
- BAY 94-9027（以下、本剤）の単回投与時における薬物動態を評価する。
- 本剤の反復投与時における薬物動態を評価する。
- 本剤 8 週間投与時の安全性及び免疫原性を評価する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検試験であった。重症血友病 A 患者を 2 群（低用量群及び高用量群）に分け、それぞれ本剤及びコージネイト FS を静脈内投与した。

両群において、直近の血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤投与から 3 日間以上の休薬期間を置いた被験者にまずコージネイト FS を単回投与し、投与終了 48 時間後までの血漿中 FⅧ活性を測定し薬物動態を評価した。その後 3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤を単回投与（初回投与）し、投与終了 168 時間後までの FⅧ活性を測定しコージネイト FS 単回投与時の FⅧ活性と比較した。

初回投与 7 日後に反復投与を開始し、合計 8 週間本剤を投与した（第 8 週が最終投与）。最終投与終了 168 時間後までの FⅧ活性を測定し、初回投与時の FⅧ活性と比較した（図 2.7.6.1-1）。

低用量群では、コージネイト FS 25IU/kg 単回投与後、3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤 25IU/kg 単回投与し、投与 7 日後から 25IU/kg を週 2 回 8 週間反復投与した。

高用量群では、コージネイト FS 50IU/kg 単回投与後、3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤 60IU/kg 単回投与し、投与 7 日後から 60IU/kg を週 1 回 8 週間反復投与した。

薬物動態評価用の採血の実施日では治験実施医療機関で治験薬を 10 分間静脈内投与した。一方、被験者が自己注射する日では 5～10 分間かけて静脈内投与するよう指導した。

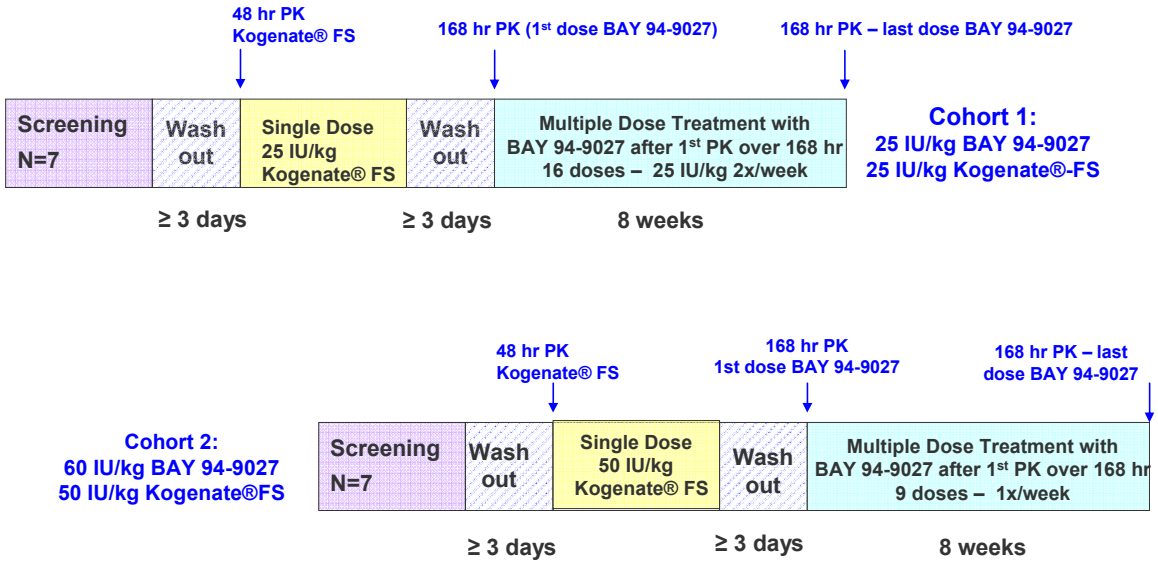


図 2.7.6.1-1 試験デザイン

被験薬：BAY 94-9027

参照薬：コージネイト FS

用法・用量

- 低用量群（コホート 1）

  コージネイト FS：25IU/kg を単回静脈内投与した。

  本剤：単回投与は 25IU/kg、反復投与は 25IU/kg を週 2 回（第 1～7 週は週 2 回、第 8 週は 1 回）静脈内投与した。

- 高用量群（コホート 2）

  コージネイト FS：50IU/kg を単回静脈内投与した。

  本剤：単回投与は 60IU/kg、反復投与は 60IU/kg を週 1 回、静脈内投与した。

投与期間

コージネイト FS 単回投与後、3 日間以上の休薬期間を置いて、本剤を 8 週間（低用量群：16 回、高用量群：9 回）投与した。

選択・除外基準：

選択基準

(1) 重症血友病 A である〔ベースラインの血漿中 FⅧ活性が 1IU/dL 未満（1%未満）と確認できる〕もの
(2) 18～65 歳の男性
(3) 過去に FⅧ製剤による治療を受け、その曝露日数が合計 150 日以上であるもの
(4) CD4 リンパ球数が 400/mm^3 超の免疫応答性があるもの
(5) 患者から文書による同意が得られているもの

除外基準

(1) FⅧインヒビター発現の既往があるもの〔ベセスダ法の Nijmegen 変法によるインヒビター力価が 0.6 ベセスダ単位（BU）/mL 以上〕。ただし、ベセスダ法によるインヒビター力価測定で過去に 1.0BU/mL 以下の発現が 1 回のみであり、その後連続して 3 回以上陰性（0.6BU/mL 未満）であるものは許容した。
(2) ウォッシュアウト期間として FⅧ製剤の投与を 3 日以上休薬することができないもの

(3) スクリーニング時の測定で、FⅧインヒビター力価が 0.6BU/mL 以上のもの
(4) 腎機能異常（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍超）があるもの
(5) 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えるもの
(6) 活動性肝疾患〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2 倍超〕を有するもの
(7) 血友病 A 以外の凝固障害（ループス抗凝固因子など）が認められるもの
(8) 血小板数が 100,000/mm^3 未満のもの
(9) FⅧ、ハムスタータンパク質又はポリエチレングリコール（PEG）化製剤に対する過敏症の既往があるもの
(10) 試験の組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けている、又は投与を受けていたもの。
(11) 試験の組入れ前 3 ヵ月以内、又は試験期間中に抗レトロウイルス療法（インターフェロン-α、ステロイド、リツキシマブなど）以外の免疫調整剤の投与を受けたもの。
(12) 試験期間中に大手術が必要なもの。医学専門家と事前に相談している場合、小手術は許容した。
(13) 試験の手順を遵守することができない、又は意思がないと治験責任（分担）医師が判断したもの

薬物動態の評価項目：

- 本剤及びコージネイト FS 投与時の血漿中 FⅧ活性の測定

  本剤は合成基質法、凝固一段法及び PEG キャプチャー法の 3 種の方法を用いて測定し、コージネイト FS は合成基質法及び凝固一段法の 2 種の方法で測定した。

採血時点：

（本剤）初回及び最終投与時の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

第 8 回（低用量群）又は第 5 回（高用量群）投与の投与前及び投与終了 0.5 時間後

（コージネイト FS）単回投与時の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

- 薬物動態パラメータの解析
  - AUC、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC（AUC_{norm}）、投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC〔$AUC(0\text{-}t_{last})$〕、C_{max}、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した C_{max}（$C_{max,norm}$）、$t_{1/2}$、MRT、クリアランス（CL）、及び定常状態における分布容積（V_{ss}）
- AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ の比較
  - 単回投与時におけるコージネイト FS と本剤の比較（各群内）
  - 本剤単回投与時と反復投与時の比較（各群内）
  - 本剤単回投与時における低用量群と高用量群の比較（各群間）
  - 本剤反復投与時における低用量群と高用量群の比較（各群間）

薬力学の評価項目：

生体内回収率（in vivo recovery）〔投与終了 30 分後の血漿中 FⅧ活性値からベースライン時の FⅧ活性値を減じ、投与量（IU/kg）で除した値〕：第 5 回（第 0 週）、12 回（第 4 週）及び 13 回（第 8 週）の来院時に採取した投与前及び投与終了 30 分後の検体を合成基質法及び凝固一段法で測定し、算出した。

安全性の評価項目：

有害事象〔有害事象の治験薬との関連性については、治験責任（分担）医師が関連なし（no）又は関連あり（yes）に分類し、有害事象の重症度は、軽度（mild）、中等度（moderate）、高度（severe）に分類した〕、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び血清学的検査）、理学的検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、ウェルネス評価、免疫原性（FⅧインヒビターの発生、抗 PEG 抗体及び抗 BAY 94-9027 抗体の産生）

その他の評価項目：出血

被験者数：

被験者数の設定根拠

本試験では、被験者数を統計学的な検討に基づいて設定していないが、過去の経験から、1 群あたり 6～8 例の被験者数で本試験の目的は十分に検討可能であると考えた。

計画時：12～16 例

解析時：14 例

安全性解析対象集団（SAF）：14 例（各群 7 例）

薬物動態解析対象集団（PKS）：14 例（各群 7 例）

解析方法：

解析対象集団

SAF：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者

PKS：治験薬の薬物動態が評価可能なすべての被験者

薬物動態

各測定時点の血漿中 FVⅢ活性及び薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。薬物動態パラメータは、血漿中 FVⅢ活性推移に基づき、ノンコンパートメントモデル解析法を用いて WinNonlin（Pharsight 社、Version 4.1a）を使用し、算出した。$C_{max,norm}$、AUC_{norm} 及び $t_{1/2}$ の対数値に対して治療及び被験者の効果（単回投与時におけるコージネイト FS と本剤の比較、及び本剤単回投与時と反復投与時の比較）、又は投与群の効果のみ（本剤単回及び反復投与時における低用量群と高用量群の比較）を因子とした分散分析を実施した。これらの解析結果を再変換することにより、比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

薬力学

生体内回収率について要約統計量を算出した。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を群ごとに要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.0 の器官別大分類及び基本語で読み替えた。バイタルサイン、ECG、臨床検査及び理学的検査については、ベースラインからの変化を要約統計量で算出した。

出血

試験中に発現した出血を記録した。出血時点と関連する本剤投与時点を被験者ごとに一覧にした。

表 2.7.6.1-1 試験スケジュール

	Screen	Pre-dose			BAY 94-9027 Treatment														
					Week 0					Week 1	Week 2	Week 4	Week 8						
Procedure	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	Follow-up[a]
Review eligibility	X	X																	
Demographics	X																		
Weight	X	X			X					X	X	X	X					X	
Height	X																		
Medical and disease history	X																		
Complete physical exam	X																	X	
Brief physical		X			X					X	X	X	X						
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Wellness assessment		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
ECG	X																	X	
CBC with diff/platelets	X	X			X					X	X	X	X					X	
Serum chemistry	X	X			X					X	X	X	X					X	
Serology HIV, HCV, HBV	X																		
CD4 for HIV positive only	X																		
vWF antigen	X																		
FⅧ level central lab	X																		
Lupus anticoagulant Ab	X																		
Inhibitor to FⅧ testing Nijmegen assay	X				X													X	
Routine urinalysis	X	X			X					X	X	X	X						

表 2.7.6.1-1 試験スケジュール（続き）

	Screen	Pre-dose			BAY 94-9027 Treatment														
					Week 0					Week 1	Week 2	Week 4	Week 8						
Procedure	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	Follow-up[a]
Kogenate FS admin		X																	
BAY 94-9027 admin					X					X		X	X						
FⅧ levels and aPTT (low dose cohort)	X				X[b]	X[c]													
PEG Ab					X					X	X	X	X					X	
BAY 94-9027 Ab					X													X	
AE review		X			X					X	X	X	X					X	
Review concomitant medication		X			X					X	X	X	X					X	
Dispense study drug for home										X		X							
Drug accountability												X	X					X	
Kogenate FS PK sample		X[d]	X[e]	X[f]															
BAY 94-9027 PK sample					X[g]	X[h]	X[i]	X[j]	X[k]	X[l]		X[m]	X[g]	X[h]	X[i]	X[j]	X[k]	X[l]	

Ab: antibody, admin: administration, AE: adverse event, aPTT: activated partial thromboplastin time, CBC: complete blood count, diff: differential, ECG: electrocardiogram, FⅧ: factor VIII, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: human immunodeficiency virus, PK: pharmacokinetic, V: Visit, vWF: Von Willebrand Factor

a A follow-up visit took place via phone call within 30 days after last study drug administration to determine if any serious adverse event occurred after Visit 18.
b pre-injection, 0.5, and 8 hours post injection
c 24 hours post injection from Visit 5
d Kogenate FS PK Sample Pre-injection, 0.25 0.5, 1, 3, 6, 8 hours post injection
e Kogenate FS PK Sample 24 hours post injection
f Kogenate FS PK Sample 48 hours post injection
g BAY 94-9027 PK Sample Pre-injection, 0.25, 0.5, 1, 3, 6, 8 hours post injection
h BAY 94-9207 PK Sample 24 hours post injection
i BAY 94-9207 PK Sample 48 hours post injection
j BAY 94-9207 PK Sample 72 hours post injection
k BAY 94-9207 PK Sample 96 - 144 hours post injection
l BAY 94-9207 PK Sample 168 hours post injection
m pre-injection and 0.5 hours post injection

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 試験対象集団

2.7.6.1.2.1.1 被験者の内訳

米国の 4 施設で合計 15 例を組入れたが、1 例はスクリーニング不適格（ALT 及び AST が基準値上限の 2 倍超）となった。低用量群及び高用量群に各 7 例を割付け、計 14 例に治験薬を投与した。すべての被験者が試験を完了した（5.3.3.2.1 PH-36909/Section 8.1, Table 14.1/3）。

2.7.6.1.2.2 解析対象集団

治験薬を投与した 14 例（各群 7 例）全例が、治験実施計画書に規定したとおり、1 回以上の治験薬投与を受けており、評価可能な薬物動態データを有していたため、これらの被験者を SAF 及び PKS とした（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.1/2）。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的及びベースラインの特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.1-2 に示す。被験者は全員が男性であり、平均年齢は 36.1 歳（範囲：21～58 歳、中央値：30 歳）、平均体重は 83.0kg（53.2～114kg、80.4kg）、平均身長は 175cm（166～192cm、174cm）であった。人口統計学的特性は各群間で類似していた。

病歴及び外科治療歴を MedDRA（version 15.0）の用語別に 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.1/8 に示す。被験者 14 例中 13 例（92.9%）が 1 件以上の病歴を有していた。最も多く報告された病歴（高位語）は、関節障害 NEC（11 例、78.6%）及び先天性凝固障害（10 例、71.4%）であり、肝炎ウイルス感染（6 例、42.9%）、うつ病性障害（5 例、35.7%）も多く認められた。病歴は各群間で類似していた。

前治療及び併用薬を使用した被験者数を薬剤（一般名）別に 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.1/9 に示す。使用した被験者数が最も多かった薬剤は、FⅧ製剤（8 例、57.1%）、FⅧ（遺伝子組換え）製剤（6 例、42.9%）及びセレコキシブ（5 例、35.7%）であった。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性（SAF）

	High Dose N = 7 n (%)	Low Dose N = 7 n (%)	Total N = 14 n (%)
Sex			
Male	7 (100)	7 (100)	14 (100)
Race			
White	5 (71.4)	7 (100)	12 (85.7)
Black or African American	[redacted]	0	[redacted]
Asian	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Age (years)[a]			
n	7	7	14
Mean (±SD)	35.4 (±13.3)	36.7 (±16.0)	36.1 (±14.1)
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weight (kg)[a]			
n	7	7	14
Mean (±SD)	80.5 (±20.3)	85.6 (±16.8)	83.0 (±18.1)
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Height (cm)[a]			
n	7	7	14
Mean (±SD)	174 (±6.92)	177 (±7.77)	175 (±7.24)
Median (min, max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation

a: Value at baseline.

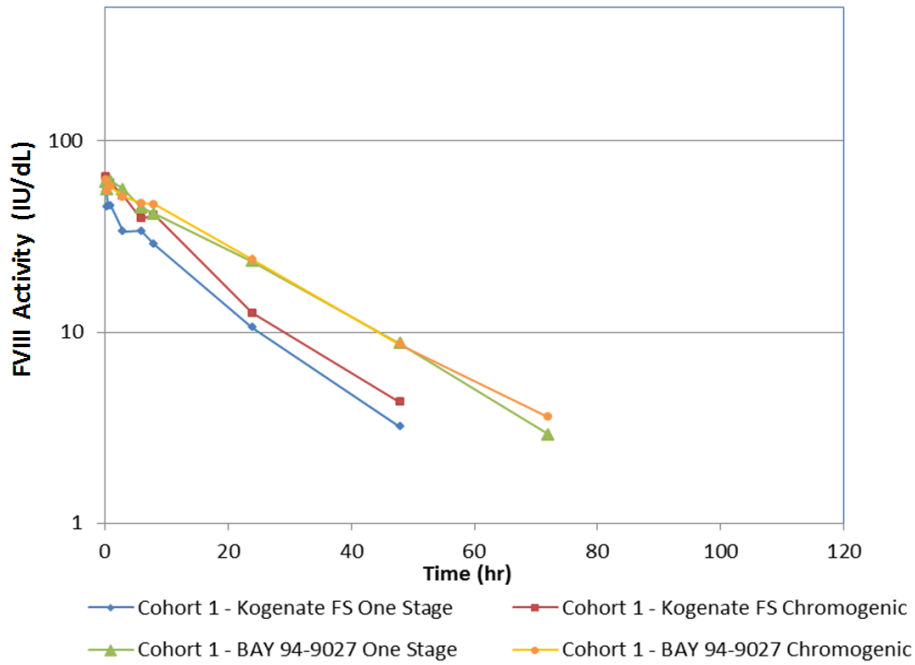
Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.1/7

2.7.6.1.2.4 薬物動態の結果

2.7.6.1.2.4.1 コージネイト FS との比較

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活性の推移を図 2.7.6.1-2 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 2.7.6.1-3 に示す（それぞれ合成基質法又は凝固一段法を用いて測定、幾何平均値）。

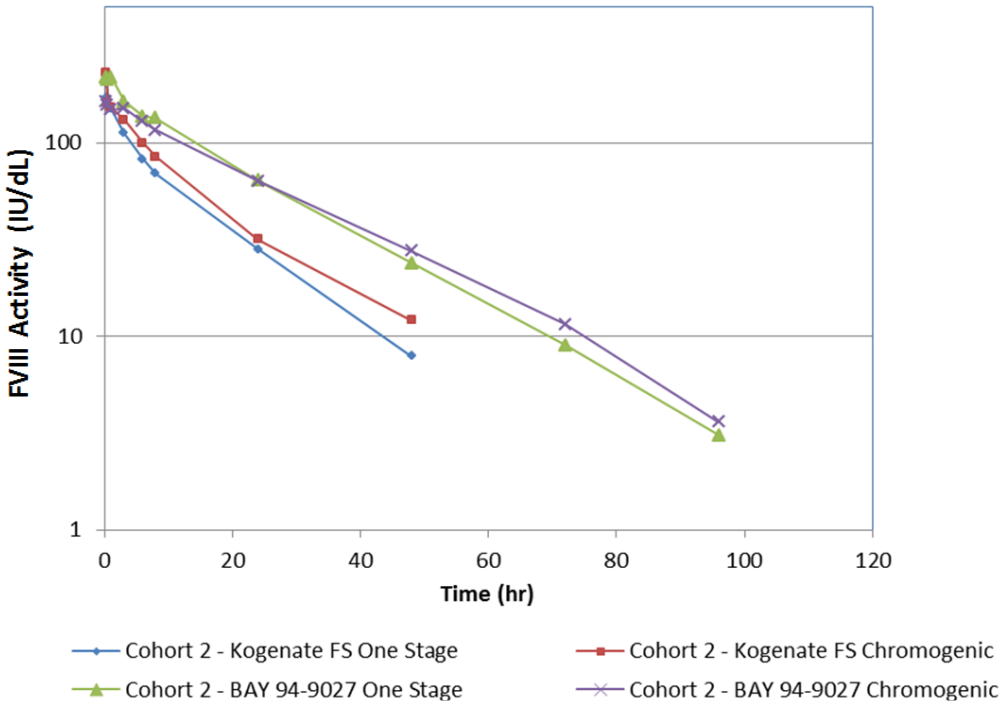
低用量群では、投与後初期の時点（投与終了 15 及び 30 分後）ではコージネイト FS 25IU/kg と本剤 25IU/kg の血漿中 FⅧ活性の推移は同程度であったが、投与後 3 時間以降は本剤の方が高かった（図 2.7.6.1-2）。一方、高用量群では、コージネイト FS 50IU/kg と本剤 60IU/kg 単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移はいずれの測定法でも同様であった（図 2.7.6.1-3）。



One Stage: 凝固一段法, Chromogenic: 合成基質法

Source: data from 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/1 are plotted in this figure

図 2.7.6.1-2 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活性の推移（幾何平均値）（PKS）



Source: data from 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/1 are plotted in this figure

図 2.7.6.1-3 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（幾何平均値）（PKS）

コージネイト FS 及び本剤単回投与後の血漿中 FⅧ活性に基づき算出した薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）〕を、測定法（合成基質法及び凝固一段法）ごとにそれぞれ表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。また、コージネイト FS と本剤の消失半減期の比（本剤／コージネイト FS、幾何平均値）及びその 90%CI を表 2.7.6.1-5 に示す。

低用量群及び高用量群のいずれにおいても、測定法（合成基質法及び凝固一段法）に関わらず本剤の消失半減期はコージネイト FS より長いことが示された。合成基質法で測定した場合の消失半減期の幾何平均値は、コージネイト FS 及び本剤 25IU/kg 投与時ではそれぞれ 12.9 及び 18.2 時間、コージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg 投与時では 13.0 及び 18.5 時間であった。凝固一段法で測定した場合の消失半減期でも同様に本剤投与時の方が長かった。コージネイト FS に対する本剤の消失半減期の比が両群及び測定法全体で 1.32～1.48 であることから、本剤の消失半減期はコージネイト FS より 32%～48%長いことが示された。

本剤投与後の曝露量（AUC）は、いずれの測定法においても、コージネイト FS より高値であった。合成基質法で測定した場合の AUC の幾何平均値は、コージネイト FS 及び本剤 25IU/kg 投与時でそれぞれ 1110 及び 1580IU·h/dL、コージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg 投与時で 2500 及び 4330IU·h/dL であった。

合成基質法で測定した場合、コージネイト FS 及び本剤 25IU/kg 投与時の C_{max} の幾何平均値は同程度であり、それぞれ 69.6 及び 63.7IU/dL であった。コージネイト FS 50IU/kg 及び本剤 60IU/kg 投与時の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 229 及び 172IU/dL であった。

表 2.7.6.1-3 コージネイト FS 及び本剤単回投与時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）、測定法：合成基質法〕（PKS）

Compound	Dose (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (IU/dL)	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC (IU·h/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)
Kogenate FS (N=6)[a]	25	12.9 (8.37–18.7)	69.6 (40.8–91.3)	2.78 (1.63–3.65)	1110 (580–2140)	44.3 (23.2–85.4)
BAY 94-9027 (N=7)	25	18.2 (13.7–28.1)	63.7 (53.2–80.3)	2.48 (2.10-3.21)	1580 (1280–2820)	61.3 (51.1–113)
Kogenate FS (N=7)	50	13.0 (10.2–15.9)	229 (171–376)	4.57 (3.41–7.53)	2500 (1740–4890)	50.0 (34.7–97.8)
BAY 94-9027 (N=7)	60	18.5 (15.1-23.4)	172 (125–245)	2.87 (2.09–4.09)	4330 (3090-8580)	72.1 (51.4–143)

$t_{1/2}$: half-life associated with the terminal slope, C_{max}: maximum observed FⅧ activity, $C_{max,norm}$: C_{max} divided by dose per body weight, AUC: area under the FⅧ activity vs. time curve from zero to infinity, AUC_{norm}: AUC divided by dose per kg body weight

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

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.1-4 コージネイト FS 及び本剤単回投与時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）、測定法：凝固一段法〕（PKS）

Compound	Dose (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (IU/dL)	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC (IU･h/dL)	AUC_{norm} (kg･h/dL)
Kogenate FS (N=5)[a]	25	13.4 (8.26–20.2)	57.4 (34.5–83.7)	2.29 (1.38–3.33)	848 (498–2020)	33.8 (19.9–80.8)
BAY 94-9027 (N=7)	25	19.1 (13.5–49.7)	68.7 (58.8–90.4)	2.67 (2.21–3.63)	1550 (1150–3020)	60.4 (43.2–121)
Kogenate FS (N=7)	50	12.6 (10.5–15.6)	210 (159–249)	4.19 (3.18–4.98)	2130 (1580–2650)	42.5 (31.7–53.0)
BAY 94-9027 (N=7)	60	16.6 (15.3–19.2)	247 (155–402)	4.12 (2.58–6.68)	4400 (3350–6520)	73.4 (55.8–109)

a: C_{max} and $C_{max,norm}$ are based on N=6

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.1-5 コージネイト FS と本剤の消失半減期の比（本剤／コージネイト FS、幾何平均値）及びその 90%CI（PKS）

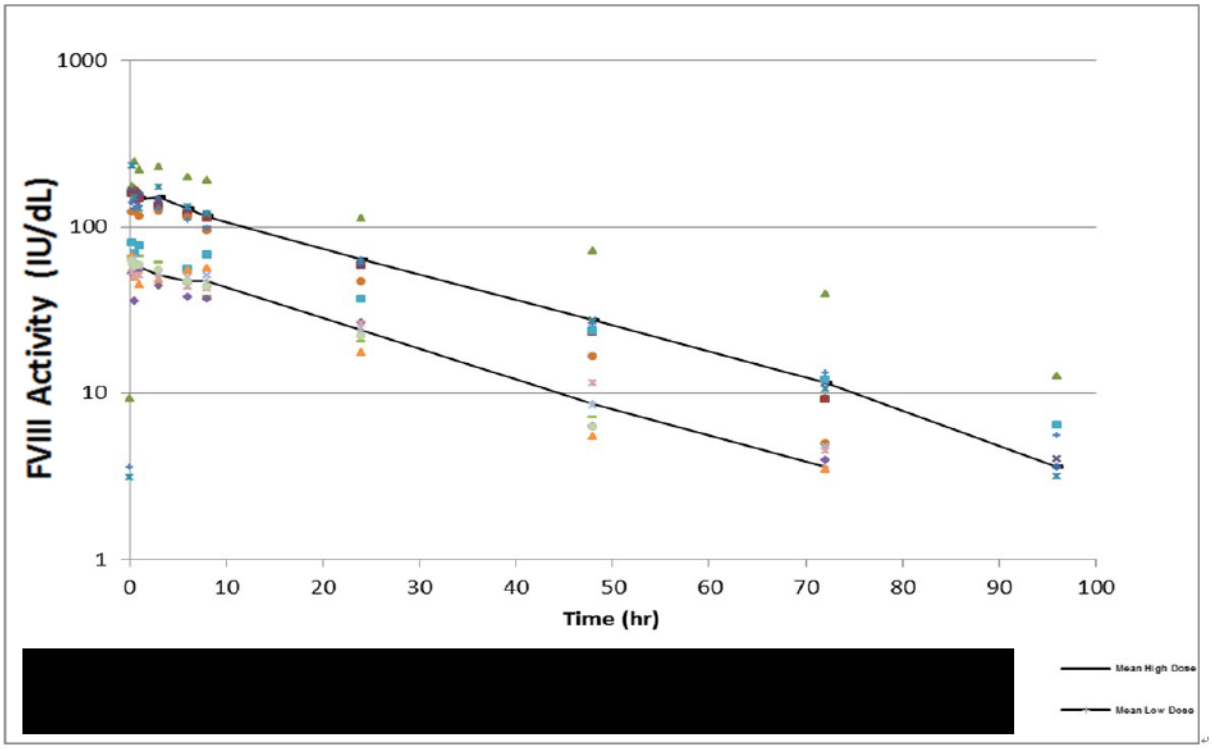
Cohort	Geometric LS Mean of Ratio BAY 94-9027 / Kogenate FS	90% CI
Chromogenic		
Low Dose	1.43	1.29 – 1.59
High Dose	1.42	1.31 – 1.55
One Stage		
Low Dose	1.48	1.25 – 1.75
High Dose	1.32	1.16 – 1.51

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

2.7.6.1.2.4.2 用量依存性及び時間依存性

低用量群又は高用量群において、本剤 25 又は 60IU/kg 単回投与後の各被験者の血漿中 FⅧ活性の推移（合成基質法による測定）を図 2.7.6.1-4 に示す。

この結果から、用量の増加に伴い FⅧ活性が上昇することが示された。

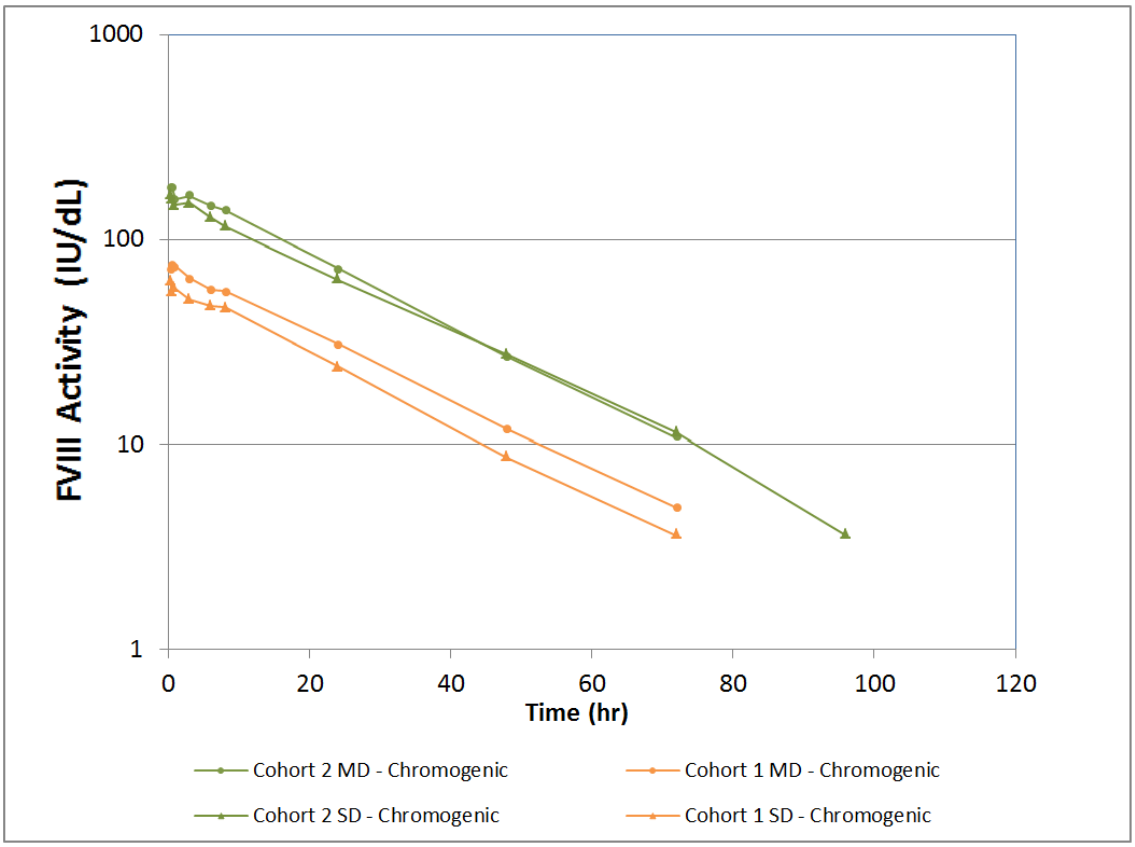


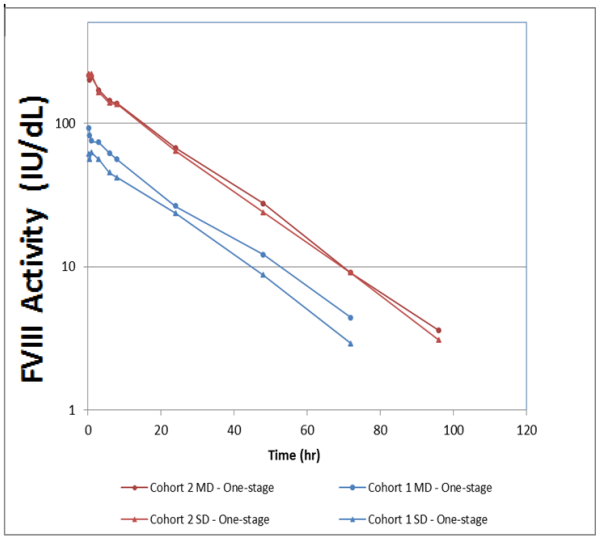
Source: data from 5.3.3.2.1 PH-36909/Section 14.4/1 are plotted in this figure

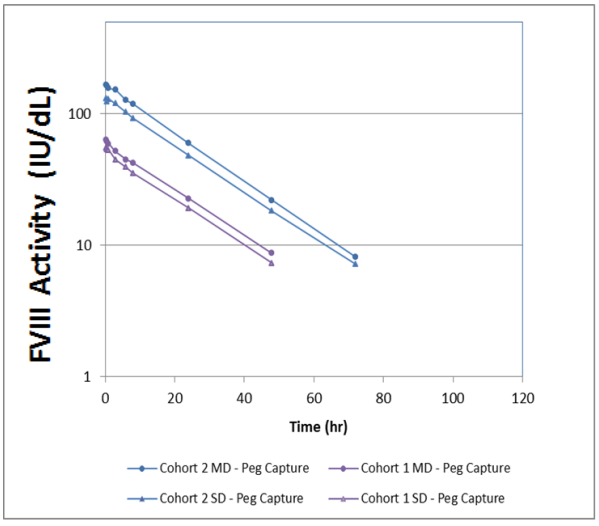
図 2.7.6.1-4 低用量群又は高用量群において、本剤 25 又は 60IU/kg 単回投与後の各被験者の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、測定法：合成基質法）（PKS）

低用量群又は高用量群において、本剤 25 又は 60IU/kg 単回投与後、並びに本剤 25IU/kg 週 2 回又は 60IU/kg 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）を検体の測定法〔合成基質法（上図）、凝固一段法（左下図）及び PEG キャプチャー法（右下図）〕ごとに図 2.7.6.1-5 に示す。

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後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では上昇が認められなかった。







SD：単回投与, MD：反復投与

Source: data from 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/1 are plotted in these figures

図 2.7.6.1-5　低用量群（コホート 1）又は高用量群（コホート 2）において、本剤 25 又は 60IU/kg 単回投与後、並びに本剤 25IU/kg 週 2 回又は 60IU/kg 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、測定法は上：合成基質法、左下：凝固一段法、右下：PEG キャプチャー法）（PKS）

本剤単回投与及び反復投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値（範囲）を、測定法（合成基質法、凝固一段法及び PEG キャプチャー法）ごとに、それぞれ表 2.7.6.1-6、表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-8 に示す。

合成基質法で測定した場合では、消失半減期の幾何平均値は、本剤 25IU/kg 単回及び週 2 回反復投与時にそれぞれ 18.2 及び 18.6 時間、本剤 60IU/kg 単回及び週 1 回反復投与時にそれぞれ 18.5 及び 19.5 時間であった。また、AUC の幾何平均値は、本剤 25IU/kg 単回及び週 2 回反復投与時にそれぞれ 1580 及び 2040IU·h/dL、本剤 60IU/kg 単回及び週 1 回反復投与時に 4330 及び 4720IU·h/dL であり、反復投与時にそれぞれ約 29%及び約 9%増加した。C_{max} の幾何平均値は、本剤 25IU/kg 単回及び週 2 回反復投与時にそれぞれ 63.7 及び 79.8IU/dL、本剤 60IU/kg 単回及び週 1 回反復投与時に 172 及び 185IU/dL と、反復投与時にそれぞれ約 25%及び約 7%増加した。本剤投与時の定常状態における分布容積（V_{ss}）は小さく、単回投与及び反復投与時の V_{ss} の幾何平均値は、両群全体を通して 0.33～0.43dL/kg、クリアランス（CL）の幾何平均値は 0.012～0.016dL/h/kg であった。

凝固一段法及び PEG キャプチャー法で測定した場合においても同様の傾向が認められた。

単回投与及び反復投与時の体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC 及び C_{max}（AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$）並びに消失半減期の比（反復投与時／単回投与時、幾何平均値）及びその 90%CI を表 2.7.6.1-9 に示す。

合成基質法で測定した場合では、消失半減期の比（90%CI）は、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（0.93 – 1.13）及び 1.05（0.97 – 1.14）であり、反復投与により消失半減期に変化は認められなかった。一方、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の比は、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が単回投与時と比較して約 30%増加した。また、60IU/kg 週 1 回反復投与時では、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の比はそれぞれ 1.09 及び 1.07 で、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。

表 2.7.6.1-6 本剤単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）、測定法：合成基質法〕（PKS）

Dosage Regimen	Dose (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (IU/dL)	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC (IU·h/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)	CL (dL/h/kg)	V_{ss} (dL/kg)
BAY 94-9027	25	18.2	63.7	2.48	1580	61.3	0.0163	0.425
Single Dose (N=7)		(13.7–28.1)	(53.2–80.3)	(2.10-3.21)	(1280–2820)	(51.1–113)	(0.009–0.020)	(0.352–0.500)
After 16 doses	25	18.6	79.8	3.19	2040	81.4	0.0123	0.334
Multiple Dose		(12.1–30.0)	(62.0–92.9)	(2.48–3.72)	(1450-3310)	(57.8–133)	(0.008–0.017)	(0.304–0.401)
Twice weekly (N=7)								
BAY 94-9027	60	18.5	172.0	2.87	4330	72.1	0.0139	0.380
Single Dose (N=7)		(15.1–23.4)	(125–245)	(2.09–4.09)	(3090-8580)	(51.4–143)	(0.007–0.019)	(0.252–0.450)
After 9 doses	60	19.5	184.7	3.07	4720	78.5	0.0127	0.34
Multiple Dose		(15.0–25.6)	(139–243)	(2.32–4.05)	(3310-7590)	(55.2–126)	(0.008–0.018)	(0.256–0.407)
Once weekly (N=7)								

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.1-7 本剤単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）、測定法：凝固一段法〕（PKS）

Dosage Regimen	Dose (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (IU/dL)	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC (IU·h/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)	CL (dL/h/kg)	V_{ss} (dL/kg)
BAY 94-9027	25	19.1	68.7	2.67	1550	60.4	0.0166	0.444
Single Dose (N=7)		(13.5–49.7)	(58.8–90.4)	(2.21–3.63)	(1150-3020)	(43.2–121)	(0.008–0.023)	(0.364–0.530)
After 16 doses	25	19.3	95.5	3.82	2010	80.2	0.0125	0.339
Multiple Dose		(12.7–36.5)	(66.5–156)	(2.66–6.28)	(1390-3520)	(55.1–141)	(0.007–0.018)	(0.233–0.458)
Twice weekly (N=7)								
BAY 94-9027	60	16.6	247	4.12	4400	73.4	0.136	0.320
Single Dose (N=7)		(15.3–19.2)	(155-402)	(2.58–6.68)	(3350-6520)	(55.8–109)	(0.009–0.018)	(0.230–0.418)
After 9 doses	60	19.4	235	3.91	4630	76.9	0.0130	0.330
Multiple Dose		(15.9–29.3)	(161-338)	(2.68–5.63)	(3310-6600)	(55.1–110)	(0.009–0.018)	(0.274–0.410)
Once weekly (N=7)								

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/4, 14.4/5

表 2.7.6.1-8　本剤単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（範囲）、測定法：PEG キャプチャー法〕（PKS）

Dosage Regimen	Dose (IU/kg)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (IU/dL)	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC (IU·h/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)	CL (dL/h/kg)	V_{ss} (dL/kg)
BAY 94-9027	25	18.1	56.1	2.18	1270	49.4	0.0202	0.520
Single Dose (N=7)		(13.0–25.4)	(43.6–64.4)	(1.73–2.58)	(1010–1680)	(40.2–67.0)	(0.015–0.025)	(0.453–0.627)
After 16 doses	25	18.3	65.0	2.60	1520	60.7	0.0165	0.434
Multiple Dose		(12.6–27.4)	(56.0–94.2)	(2.24–3.77)	(1200–2030)	(48.1–81.6)	(0.012–0.021)	(0.357–0.540)
Twice weekly (N=7)								
BAY 94-9027	60	17.5	143	2.38	3230	53.8	0.0186	0.466
Single Dose (N=7)		(15.5–21.0)	(115–174)	(1.92–2.90)	(2720–4330)	(45.3–72.2)	(0.014–0.022)	(0.387–0.543)
After 9 doses	60	17.3	169	2.81	3950	65.6	0.0152	0.368
Multiple Dose		(15.4–18.5)	(134–208)	(2.23–3.47)	(2970–4670)	(49.5–77.8)	(0.013–0.020)	(0.324–0.454)
Once weekly (N=7)								

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/6, 14.4/7

表 2.7.6.1-9　本剤単回投与時と反復投与時の薬物動態パラメータの比（反復投与／単回投与、幾何平均値）及びその 90%CI（PKS）

Cohort	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)	$t_{1/2}$(h)
Chromogenic assay			
Low Dose	1.29 (1.09–1.53)	1.33 (1.13–1.56)	1.02 (0.927–1.13)
High Dose	1.07 (0.925–1.24)	1.09 (0.964–1.23)	1.05 (0.968–1.14)
One-stage assay			
Low Dose	1.43 (1.11–1.84)	1.33 (1.08–1.63)	1.01 (0.871–1.17)
High Dose	0.948 (0.736–1.22)	1.05 (0.882–1.24)	1.16 (1.02–1.33)
PEG Capture assay			
Low Dose	1.19 (1.05–1.35)	1.23 (1.12–1.35)	1.01 (0.926–1.10)
High Dose	1.18 (1.05–1.33)	1.22 (1.11–1.34)	0.988 (0.920–1.06)

Sources: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/21, 14.4/23, 14.4/24, 14.4/26, 14.4/28, 14.4/29, 14.4/31, 14.4/33, 14.4/34

本剤 25IU/kg（低用量）及び本剤 60IU/kg（高用量）単回投与時の AUC_{norm}、$C_{max,norm}$ 及び消失半減期の幾何平均値の比（高用量／低用量）及びその 90%CI を表 2.7.6.1-10 に示す。

合成基質法で測定した場合では、AUC_{norm} 及び $C_{max,norm}$ の比はそれぞれ 1.18 及び 1.16 であった。これらの比は異なる 2 群から算出されたものであり、被験者数は少ないものの、25～60IU/kg の用量範囲における薬物動態はおおむね用量比例性を示していた。

表 2.7.6.1-10 低用量群と高用量群の単回投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比（高用量／低用量）及びその 90%CI（PKS）

Assay type	$C_{max,norm}$ (kg/dL)	AUC_{norm} (kg·h/dL)	$t_{1/2}$(h)
Chromogenic assay	1.16 (0.949–1.41)	1.18 (0.881–1.57)	1.02 (0.848–1.22)
One-stage assay	1.54 (1.12–2.12)	1.21 (0.915–1.61)	0.870 (0.633–1.20)
PEG Capture assay	1.09 (0.938–1.27)	1.09 (0.923–1.28)	0.962 (0.800–1.16)

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.4/36, 14.4/38, 14.4/39, 14.4/41, 14.4/43, 14.4/44, 14.4/46, 14.4/48, 14.4/49

なお、本剤の薬物動態を測定方法ごとに比較した結果、全体として合成基質法と凝固一段法では血漿中 FⅧ活性の推移は同様であり、AUC の幾何平均値も同程度であったが、C_{max} の幾何平均値は凝固一段法で測定したときの方が 25%高かった。また、PEG キャプチャー法による AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、合成基質法で測定したときよりそれぞれ約 20%及び約 15%低かった。

2.7.6.1.2.5 薬力学の結果

生体内回収率

第 5、12 及び 13 回来院時の生体内回収率を合成基質法及び凝固一段法で測定した。来院ごと及び全体の生体内回収率の算術平均値（範囲）を表 2.7.6.1-11 に示す。

全体の生体内回収率の平均値は、合成基質法では 2.65（範囲：1.36 - 4.35）、凝固一段法では 3.20（1.13 - 5.96）であった。

表 2.7.6.1-11 生体内回収率の算術平均値（範囲）（SAF）

Cohort	Visit 5 (N=7)	Visit 12 (N=7)	Visit 13 (N=7)	Overall Mean (N=42)
測定法：合成基質法				
Low Dose	2.13 (1.36–2.71)	2.63 (1.94–3.44)	2.77 (2.27–3.18)	2.65 (1.36–4.35)
High Dose	2.61 (2.04–3.94)	2.81 (1.72–4.35)	2.97 (2.30–4.02)	
測定法：凝固一段法				
Low Dose	2.21 (1.13–2.89)	3.26 (2.48–5.15)	3.08 (2.24–3.82)	3.20 (1.13–5.96)
High Dose	3.70 (2.55–5.96)	3.60 (2.36–5.33)	3.38 (2.33–4.50)	

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.2/3

2.7.6.1.2.6 安全性の結果

2.7.6.1.2.6.1 本剤の曝露状況

各群 7 例、計 14 例全例に対して 1 回以上本剤が投与されたため、全例を SAF とした。投与期間の中央値は低用量群及び高用量群でそれぞれ 57 日（範囲：57～64 日）及び 58 日（53～64 日）であった。低用量群では 25IU/kg を 16 回、計 400IU/kg、高用量群では 60IU/kg を 9 回、計 540IU/kg 投与する計画であったが、投与量の平均値はそれぞれ 486 及び 584IU/kg で計画よりわずかに高かった。原因として被験者が自己注射する際に用量を切り上げた可能性が考えられる（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3/1, 14.3/2）。

2.7.6.1.2.6.2 有害事象の要約

TEAE の要約を群ごとに表 2.7.6.1-12 及び表 2.7.6.1-13 に示す。

低用量群では 7 例中 3 例（42.9%）に TEAE が発現した。これら 3 例の TEAE は本剤の初回投与時に発現したが、うち 1 例はコージネイト FS 単回投与後（かつ本剤の初回投与前）にも TEAE が発現した。治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。死亡又は投与中止に至った TEAE も認められなかった。重症度では、1 例（14.3%）が高度と判定され、別の 1 例が治験の手順に関連する重篤な有害事象（SAE）と考えられた。

高用量群で発現した TEAE は 1 例のみであり、治験薬と関連のある TEAE は認められなかった。SAE、死亡又は投与中止に至った TEAE も認められなかった。

表 2.7.6.1-12 低用量群における TEAE の要約（SAF）

	Dosing Period		
	Kogenate FS[a]	Low dose[b] BAY 94-9027	Total[c]
	N = 7	N = 7	N = 7
Number of subjects with the specific TEAE:	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)
Any study-drug-related TEAE	0	0	0
Any procedure-related TEAE	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	0	0	0
Moderate	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (28.6)
Severe	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Any treatment-emergent SAE	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Any study-drug-related treatment-emergent SAE	0	0	0
Any procedure-related treatment-emergent SAE	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Discontinuation of study drug due to TEAEs or SAEs	0	0	0

Note: Kogenate FS = 25 IU/kg, BAY 94-9027 low dose = 25 IU/kg

a: AEs occurring between screening and the first dose of BAY 94-9027.

b: AEs occurring after the first dose of BAY 94-9027 until the follow-up visit (~30 days after last dose)

c: Subjects counted only once if a TEAE occurred during both dosing periods.

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/1

表 2.7.6.1-13 高用量群における TEAE の要約（SAF）

	Dosing period		
	Kogenate FS[a] N = 7	High dose[b] BAY 94-9027 N = 7	Total[c] N = 7
Number of subjects with the specific TEAE:	n (%)	n (%)	n (%)
Any TEAE	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Any study-drug-related TEAE	0	0	0
Any procedure-related TEAE	0	0	0
Maximum intensity for any TEAE			
Mild	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Moderate	0	0	0
Severe	0	0	0
Any treatment-emergent SAE	0	0	0
Any study-drug-related treatment-emergent SAE	0	0	0
Any procedure-related treatment-emergent SAE	0	0	0
Discontinuation of study drug due to TEAEs or SAEs	0	0	0

Note: Kogenate FS = 50 IU/kg, BAY 94-9027 high dose = 60 IU/kg

a: AEs occurring between screening and the first dose of BAY 94-9027.

b: AEs occurring after the first dose of BAY 94-9027 until the follow-up visit (~30 days after last dose)

c: Subjects counted only once if a TEAE occurred during both dosing periods.

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/1

2.7.6.1.2.6.3 有害事象

低用量群及び高用量群で試験期間中に発現した TEAE（器官別大分類及び基本語）を表 2.7.6.1-14 及び表 2.7.6.1-15 に示す。

低用量群では本剤初回投与後、7 例中 3 例（42.9%）に 7 件の TEAE が発現した。内訳〔基本語（器官別大分類）〕は、1 例に下痢、悪心及び嘔吐（胃腸障害）、別の 1 例に骨盤内出血（生殖系および乳房障害）、もう 1 例はコージネイト FS 投与後に四肢痛、本剤投与後に関節痛（いずれも筋骨格系および結合組織障害）及び頭痛（神経障害）であった。

高用量群では本剤初回投与後に発現した TEAE は、7 例中 1 例（14.3%）に認められた歯痛（胃腸障害）の 1 件のみであった。コージネイト FS 投与後（かつ本剤投与前）に発現した TEAE は認められなかった。

いずれのコホートでも、コージネイト FS 又は本剤と関連のある TEAE は認められなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/6, 14.3.1/7）。

TEAE の重症度について、高用量群で発現した 1 件は軽度であった。低用量群の大部分の TEAE も軽度又は中等度であったが、1 例（14.3%）の関節痛は高度、もう 1 例の骨盤内出血は SAE と判定された（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/4, 14.3.2/2）。

表 2.7.6.1-14 低用量群で発現した TEAE（器官別大分類及び基本語）（SAF）

	Dosing period		
System organ class Preferred term MedDRA version 15.0	Kogenate FS[a] N = 7 n (%)	Low dose[b] BAY 94-9027 N = 7 n (%)	Total[c] N = 7 n (%)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (42.9)
Gastrointestinal disorders/胃腸障害	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Diarrhoea/下痢	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Nausea/悪心	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Vomiting/嘔吐	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders/ 筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (14.3)
Arthralgia/関節痛	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Pain in extremity/四肢痛	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Nervous system disorders/神経系障害	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Headache/頭痛	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Reproductive systems and breast disorders/ 生殖系および乳房障害	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Pelvic haemorrhage/骨盤内出血	0	1 (14.3)	1 (14.3)

Note: Kogenate FS = 25 IU/kg, BAY 94-9027 low dose = 25 IU/kg

a: AEs occurring between screening and the first dose of BAY 94-9027.

b: AEs occurring after the first dose of BAY 94-9027 until the follow-up visit(~30 days after last dose)

c: Subjects counted only once if a TEAE occurred during both dosing periods.

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/3

表 2.7.6.1-15 高用量群で発現した TEAE（器官別大分類及び基本語）（SAF）

	Dosing period		
System organ class Preferred term MedDRA version 15.0	Kogenate FS[a] N = 7 n (%)	High dose[b] BAY 94-9027 N = 7 n (%)	Total[c] N = 7 n (%)
Number of subjects with ≥ 1 TEAE	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders/胃腸障害	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Toothache/歯痛	0	1 (14.3)	1 (14.3)

Note: Kogenate FS = 50 IU/kg, BAY 94-9027 high dose = 60 IU/kg

a: AEs occurring between screening and the first dose of BAY 94-9027.

b: AEs occurring after the first dose of BAY 94-9027 until the follow-up visit (~30 days after last dose)

c: Subjects counted only once if a TEAE occurred during both dosing periods.

Source: 5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.1/3

2.7.6.1.2.6.4 死亡

本試験で死亡例は認められなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.1.2.6.5 重篤な有害事象

高用量群において SAE は認められなかった。

低用量群において、7 例中 1 例（14.3%）に SAE が報告された。被験者は本剤 25IU/kg の最終投与 6 日後の薬物動態評価期間中に右骨盤で出血が認められたため入院したが、翌日に回復した。この出血については、治験薬との関連は否定されたが、試験手順との関連は否定されなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.1.2.6.6 臨床検査

本剤及びコージネイト FS 投与時の臨床検査値のパラメータについて、ベースラインからの変化量の平均値又は中央値に意味のある変化は認められなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.4/5～14.3.4/27）。

2.7.6.1.2.6.7 バイタルサイン及び ECG

本剤及びコージネイト FS 投与時のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）並びに体重について、いずれの群でも投与期間を通してベースラインからの変化はごくわずかであった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 14.3.5/1～14.3.5/6）。

本剤投与時の ECG パラメータに、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Section 14.3.5/7～14.3.5/10）。

2.7.6.1.2.6.8 免疫原性

2.7.6.1.2.6.8.1 FⅧインヒビター

スクリーニング時、本剤初回投与前及び最終投与 7 日後に、ベセスダ法（Nijmegen 変法）を用いて FⅧインヒビターを測定した。スクリーニング時、本剤投与開始時、投与終了時のいずれの測定時点にも FⅧインヒビター陽性と判定された（Nijmegen 変法によるインヒビター力価が 0.6BU/mL 以上）被験者は認められず、試験期間を通して FⅧインヒビターは検出下限の 0.2BU/mL を下回っていた（5.3.3.2.1 PH-36909/Listing 16.2.8.1/6）。

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

スクリーニング時、本剤初回投与前、8 週間の投与中及び最終投与 7 日後に、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体を測定した。いずれの被験者においても、8 週間の投与終了時に抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は検出されなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Listing 16.2.8.1/8）。

2.7.6.1.2.7 その他の評価項目：出血

本剤の単回及び反復投与中に報告された 19 件の出血のうち、大部分は最終投与 3 日後以降に発現し、1 件のみが投与当日に発現した。

低用量群（25IU/kg）では、本剤を初回投与 7 日後まで薬物動態評価用検体採取を行った。投与 2 回目以降は週 2 回（3～4 日ごと）第 8 週まで投与した。本剤投与期間中に 4 例に 4 件の出血が認められ、1 件では初回投与の 5 日後、3 件では最終投与の 5 又は 6 日後に出血が認められた。出血はいずれも被験者の FⅧ活性が 3IU/dL（合成基質法による定量下限）未満と推定される時点で起こり、週 2 回投与の期間中には発現しなかった（5.3.3.2.1 PH-36909/Table 11-1, 14.3.2/2, Listing 16.2.5/1, 16.2.6/4）。

高用量群（60IU/kg）では、週 1 回（7 日ごと）8 週間投与した。6 例に 15 件の出血が発現し、すべての被験者に 2 件以上の出血が認められた。低用量群とは異なり、大部分（5/6 例）の被験者では本剤投与 4 日後以内に出血が認められ、出血時点の FⅧ活性は 15 件中 8 件が 3～81IU/dL、7 件は 3IU/dL（合成基質法による定量下限）未満と推定された。高用量群の 5 件の出血は本剤

60IU/kg 単回投与で処置され、いずれも同日中に回復した（5.3.3.2.1 PH-36909/ Table 11-1, Listing 16.2.5/1, 16.2.6/4）。

2.7.6.1.3 結論

合成基質法に基づく測定結果では、低用量群及び高用量群における単回投与及び反復投与時の消失半減期は約 19 時間であった。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%長かった。また、本剤 25～60IU/kg の用量範囲で AUC の用量比例的な増加が認められた。

本剤 25IU/kg 週 2 回 8 週間、又は 60IU/kg 週 1 回 8 週間投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。8 週間の投与期間中に、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体は検出されなかった。

2.7.6.2 【国際共同試験】重症血友病 A 患者を対象とした非盲検第Ⅱ／Ⅲ相試験：試験 13024（報告書番号 PH-37583）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-37583、5.3.5.2.2 PH-37583_add4、5.3.5.2.2 PH-37583_add6

2.7.6.2.1 試験計画の概要

試験の標題：

重症血友病 A 患者に対する 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相臨床試験

実施医療機関：

パート A：58 施設（オーストリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、ドイツ、デンマーク、フランス、英国、イスラエル、イタリア、日本、韓国、オランダ、ノルウェー、ポーランド、シンガポール、トルコ、台湾、米国）

パート B（パート A からの移行を含む）：11 施設（オーストリア、英国、イスラエル、イタリア、オランダ、ルーマニア、トルコ、台湾、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：

パート A：2012 年 4 月 23 日

パート B：2012 年 5 月 16 日

最後の被験者の完了日：

パート A：2013 年 12 月 25 日

パート B：2014 年 6 月 13 日

開発のフェーズ：第Ⅱ／Ⅲ相

目的：

パート A：BAY 94-9027（以下、本剤）による出血時補充療法及び定期補充療法

主要目的

- 本剤を異なる投与スケジュールで使用したときの出血の治療及び抑制に対する有効性を評価する。
- レスポンダー[1)]の割合を指標として、本剤による定期補充療法の出血時補充療法に対する優越性を評価する（日本独自の主要目的）。

副次目的

- 被験者による出血治療に対する治療効果を評価する。
- 本剤を出血時補充療法及び定期補充療法で使用したときの安全性及び忍容性を評価する。
- FⅧインヒビターの発生頻度を評価する。
- 本剤投与後の薬物動態及び生体内回収率を評価する。
- 被験者自身が判定した本剤による治療満足度、生活の質（QOL）に対する影響、作業生産性及び疼痛について評価する。

1）投与回数を増加させることなく、推定年間出血率が 9 回／年未満であった被験者をレスポンダーと定義した。

パートB：大手術時の本剤の使用

主要目的

本剤を大手術時の止血管理に使用したときの安全性及び有効性を評価する。

試験方法：

パートA

本試験の投与期間は36週間（主試験）であった。

出血時補充療法群では、36週間、急性出血の治療のために本剤を投与した。

定期補充療法群では、割り付けられた治療に従って、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は週2回投与から開始し、10週間後に臨床評価を行った。この間の出血が2回未満の被験者には、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で無作為割付けし、更に26週間本剤を投与した。また、出血を2回以上認めた被験者は、週2回投与を更に26週間継続した（図2.7.6.2-1）。

なお、すべての投与群において十分な観察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。〕

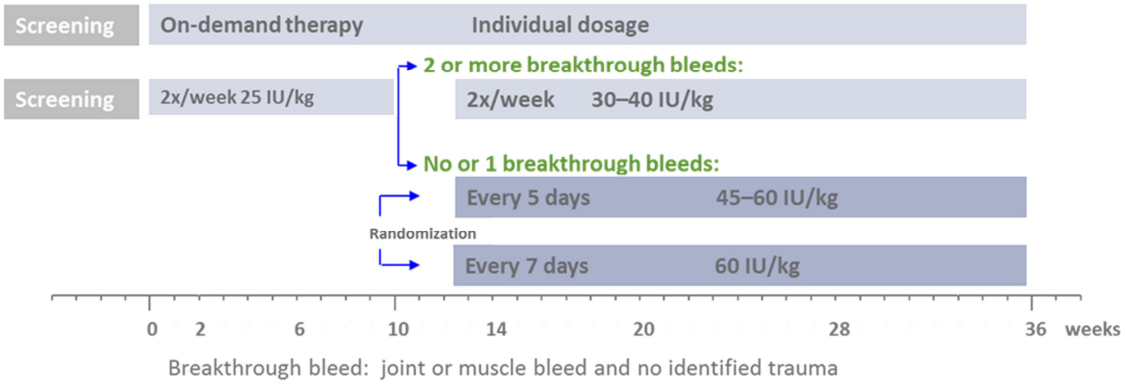


図 2.7.6.2-1 パートAの試験デザイン

パートAを完了した被験者は6ヵ月以上かつ合計100曝露日（ED）に達するまで、あるいは治験薬の承認までのいずれかの期間、継続投与期間に任意で参加することが可能であった。継続投与期間については、2.7.6.4を参照のこと。

なお、日本人集団では、36週間の投与終了後、引き続き16週間の投与を行い（追加投与期間）、合計52週間の安全性及び有効性データを得た。日本人集団における継続投与期間（16週間の追加投与期間を含む）の結果は、全被験者の継続投与期間の結果とともに、2.7.6.4に示す。

薬物動態評価の参加に同意した被験者に対しては、本剤投与前、投与終了0.25、0.5、1、3、6、8、24、48、72及び96時間後に薬物動態評価用検体を採取した（ただし、48時間後及び72時間後の採血はどちらか1つでも可とした）。血漿中第Ⅷ因子（FⅧ）活性は、凝固一段法と合成基質法を用いて測定した。

すべての被験者（被験者が未成年の場合、親／代諾者）は、電子患者日誌（EPD）に出血及び自己投与を記録した。治験実施医療機関の担当者は被験者／親／代諾者に連絡をとり、EPD記録を確認した。被験者の健康状態、QOL、生体内回収率、及びFⅧインヒビター発生又は抗体産生について評価した。

パートB

大手術を必要とする被験者は、術前に治験実施医療機関及び中央検査機関の両方で薬物動態評価を行い、治療に必要な血漿中FⅧ活性の維持が期待できる本剤の投与量及び投与頻度を決定した。

術前の薬物動態評価用検体の採取は、本剤投与前、投与終了0.25、1、3、6～8（範囲内に1回）及び24時間後に行った。

被験者は入院してから退院するまで、最長3週間の本剤投与を受けた。また、周術期（術中又は術後）にも薬物動態の評価を行い、術前の測定値と比較した。

周術期の薬物動態評価用検体の採取は、本剤投与前、投与終了6～8（範囲内に1回）及び24時間後に行った。

パートBでは、パートAの主試験及びその継続投与期間に参加しているすべての被験者が対象となった。パートBでは、繰り返し手術を要する被験者は複数回参加することが可能であった。

被験薬：BAY 94-9027

用法・用量

パートA（主試験及び日本においては16週間の追加投与期間を含む）：

出血時補充療法群：用量は出血部位及び重症度に応じて決める（最大60IU/kg）。

定期補充療法群：すべての定期補充療法群の被験者は、最初の10週間は25IU/kgの週2回投与を行った。この10週間で、関節又は筋肉内での出血回数が2回未満の被験者を、投与頻度の少ないレジメン（5日ごと又は7日ごと）に無作為割付けした。その他のすべての被験者は、用量を30～40IU/kgに増量し、週2回投与を継続した。

- 週2回の定期補充療法：25～40IU/kg
- 5日ごとの定期補充療法：45～60IU/kg
- 7日ごとの定期補充療法：60IU/kg

すべての投与量は、最も近いバイアルサイズ相当量とする。

注）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起きた場合、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回だけ変更をすることを可能とし、変更後の被験者データは、rescue群として扱った。

パートB：

用量及び投与頻度は手術に必要なFⅧ活性に応じて決定した。

投与期間

パートA：36週間（日本においては16週間の追加投与期間を含む52週間）

パートB：術後投与期間は3週間を超えないこととし、薬物動態評価用の採血時、及び外科手術から術後退院するまでの間、本剤の投与を受けた。

対照薬：
該当せず

選択・除外基準：

<u>選択基準</u>

以下のすべての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）

除外基準

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

有効性の評価項目：

パート A における有効性評価項目：

出血時補充療法群

- 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）の部位と頻度、関節内出血、外傷性出血、自然出血に関する記録
- 出血をコントロールするために要した投与回数
- 出血時の治療効果に関する被験者又は治験責任（分担）医師による評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」〕
- 出血時投与後、同一部位で 72 時間以内に起こった自然出血に対しての投与状況（この場合、新規の出血ではなく、前回出血からの一連の出血として取扱い、本剤の投与を行った。）
- FⅧ活性のトラフ値及び生体内回収率

定期補充療法群

- 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）の部位と頻度、関節内出血、外傷性出血、自然出血に関する記録
- 出血をコントロールするために要した投与回数
- 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（定義を以下に示す）
  - 「非常に良好（excellent）」：速やかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められ、追加投与を必要としない
  - 「良好（good）」：明らかな鎮痛又は出血兆候の改善が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とする可能性がある
  - 「中等度（moderate）」：わずかに鎮痛又は出血兆候の改善傾向が認められたが、完全な消失には1回以上の追加投与を必要とした
  - 「不十分（poor）」：疼痛又は出血兆候の改善が認められない、又は悪化した
- 定期補充療法時の投与終了後、48、72、96、120、144及び168時間以内に認められた出血の割合
- 本剤投与量を増量した被験者数
- FⅧ活性のトラフ値及び生体内回収率

曝露の程度

本剤の使用状況〔投与回数、年あたりIU/kg及び処置（定期補充療法、出血治療、外科手術）あたりIU/kg〕

被験者による評価

- 本剤に対する被験者の満足度及び負担感
- 全体的疼痛重症度及び疼痛による支障度の変化
- QOLの変化（Haemo-QoL/Haemo-QoL-A及びHUIによる評価）
- 作業生産性及び活動障害の変化

小手術時の止血管理

失血量、輸血量、手術による合併症を含む止血効果

パートBにおける有効性評価項目：

- ヘモグロビン／ヘマトクリットの変化又は減少
- 失血量
- 血液製剤を含む止血のための薬剤の必要性
- 輸血単位
- 止血に関連する手術の合併症
- 外科医による止血効果の評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」〕
- 治験責任（分担）医師による投与に対する反応の評価〔「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」〕
- 本剤の使用状況〔投与回数、年あたりIU/kg及び処置（外科手術）あたりIU/kg〕
- 特定の診断評価（例えば、画像による血腫の大きさ）

薬物動態の評価項目：

以下の薬物動態パラメータを算出し、von Willebrand factor（VWF）活性との相関を検討した（体重あたりの投与量で除したパラメータは除く）。

- AUC及び体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化したAUC（AUC_{norm}）
- 投与0時間から最終定量可能時点までのAUC〔$AUC(0\text{-}t_{last})$〕及び体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した$AUC(0\text{-}t_{last})$〔$AUC(0\text{-}t_{last})_{norm}$〕、$C_{max}$及び体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した$C_{max}$（$C_{max,norm}$）
- $t_{1/2}$
- 平均滞留時間（MRT）
- クリアランス（CL）
- 定常状態における分布容積（V_{ss}）

安全性の評価項目：

全パート共通

- 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合
  〔有害事象は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）Ver.16.1又は17.0を用いて示した。〕
- 免疫原性（FVⅢインヒビター、抗BAY 94-9027抗体及び抗PEG抗体、PEGの定量）
- 投与前後のバイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の変化
- 臨床検査値〔全血球算定（CBC）及び血液像、血液生化学的検査、凝固機能検査、尿検査〕の変化

被験者数：

目標被験者数：

パートA：120～140例

出血時補充療法群：20例、定期補充療法群：100～120例

パートB：少なくとも10例、10件の大手術

解析時被験者数：

パートA：

安全性解析対象集団（SAF）：出血時補充療法群20例、定期補充療法群114例

〔週2回（dropped）投与群4例、週2回（failed）投与群13例、週2回（forced）投与群11例、5日ごと投与群43例、7日ごと投与群43例〕

Intent-to-treat解析対象集団（ITT）：出血時補充療法群20例、定期補充療法群112例

〔週2回（dropped）投与群2例、週2回（failed）投与群13例、週2回（forced）投与群11例、5日ごと投与群43例、7日ごと投与群43例〕

薬物動態解析対象集団（PKS）：単回投与後薬物動態評価22例

反復投与後薬物動態評価16例

パートB：

SAF：16例

ITT：14例

PKS：14例

設定根拠：

統計学的な方法に基づく例数設定は行わなかった。

ガイドライン “Note for guidance on the clinical investigation of recombinant and plasma factor Ⅷ products” EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 によれば、12 歳以上で治療歴のある被験者を最低 50 例、少なくとも 50ED の間追跡する必要がある。定期補充療法群の総被験者数は、週 2 回又は 5 日ごと投与群のいずれかに最低 50 例を組み入れ、これらの被験者における累積曝露が少なくとも 50ED となることを必要とした。出血時補充療法投与群に組み入れる 20 例は、主に急性出血の治療における本剤の有効性の評価及び安全性／免疫原性の評価、及び出血率の比較に用いられる。

解析方法：

解析対象集団

SAF：試験に参加し、少なくとも 1 回の治験薬本剤投与を受けたすべての被験者の集団

ITT：SAF に含まれ、かつ EPD 及び症例報告書（CRF）に投与／出血データがあるすべての被験者の集団

有効性の主要評価項目の解析には ITT を用い、PPS は有効性の補助的な解析の対象集団とした。

PKS：薬物動態が評価可能なすべての被験者

有効性、安全性及び薬物動態の評価では、要約統計量〔算術平均、標準偏差（SD）及び変動係数（CV）、幾何平均、幾何 SD 及び CV、最小値、中央値、最大値、評価例数〕を求めた。統計学的検定は実施していない。

薬物動態パラメータは、血漿中 FⅧ活性推移に基づき、ノンコンパートメントモデル解析法を用いて WinNonlin（Pharsight Corporation、Version 4.1a）を使用し、算出した。AUC 及び C_{max} の対数値に対して順序、被験者（順序）、期間、及び治療の効果を因子とした分散分析（ANOVA）を実施した。これらの解析結果を再変換することにより、比の点推定値（最小二乗平均値）及び両側 90%信頼区間（CI）を算出した。

表 2.7.6.2-1 パート A のスケジュール

Procedure(s)	Visit 1	Eligibility Call[a] (IVRS)	Visit 2	Visit 2A Laboratory only visit	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 (End of Main Study)	Follow-up Call[b]
	Screening max - 6 weeks	up to 1 week before Visit 2	Baseline Week 0	Week 2 (± 3 days)	Week 6 (± 7 days)	Week 10 (+ 7 days)	Week 14 (± 7 days)	Week 20 (± 7 days)	Week 28 (± 7 days)	Week 36[c] (± 7 days)	Approx. 2 Weeks after Final Visit (± 7 days)
Informed consent Part A	X										
Informed consent for Extension (if not previously obtained)										X	
Inclusion / exclusion criteria	X	X	X								
Demographic data	X										
Medical and surgical history	X										
Vital signs	X		X[d]		X[d]	X[d]		X[d]		X[d]	
Complete physical examination, height and weight	X					X				X	
Joint Assessment using Gilbert Score	X										
Health assessment, weight			X		X		X	X	X		
Interval medical history, adverse events			X		X	X	X	X	X	X	
Laboratory evaluation (CBC, chemistries, urinalysis)	X					X				X	
ECG	X										
HIV, HCV, HBV antibody screening	X										
CD4 for HIV positive only	X										
Lupus anticoagulant antibody	X										
VWF antigen			X								
FⅧ baseline level and inhibitor	X										

表 2.7.6.2-1 パート A のスケジュール（続き）

Procedure(s)	Visit 1	Eligibility Call[a] (IVRS)	Visit 2	Visit 2A Laboratory only visit	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 (End of Main Study)	Follow-up Call[b]
	Screening max - 6 weeks	up to 1 week before Visit 2	Baseline Week 0	Week 2 (± 3 days)	Week 6 (± 7 days)	Week 10 (+ 7 days)	Week 14 (± 7 days)	Week 20 (± 7 days)	Week 28 (± 7 days)	Week 36[c] (± 7 days)	Approx. 2 Weeks after Final Visit (± 7 days)
Prophylactic arm assignment						X					
FVIII recovery (level pre and after 15 min)[d]			X		X[f]	X[f]		X[f]		X	
FVIII Inhibitor (pre infusion)			X	X	X	X		X		X	
Antibodies to BAY 94-9027			X	X	X	X		X		X	
Quantitative PEG measurement[j]			X			X		X		X	
Pharmacokinetics (Selected subjects)			X[g]							X[g,h]	
PROs questionnaires			X[i]			X[i]				X[i]	
Dispense study drug			X		X	X	X	X	X		
Return used vials					X	X	X	X	X	X	
Infusion of study drug		← continuously in accordance with assigned treatment regimen →									
Subject diary (EPD) documentation	X	← continuously →									
Concomitant medication	X	← continuously →									
Interaction between subject/parent and investigator		← weekly →									X

Min = minute, h = hour/hours, PK = pharmacokinetics, ECG = electrocardiogram, HIV = human immunodeficiency virus, HCV = hepatitis C virus, HBV = hepatitis B virus, CD4 = cluster of differentiation 4 (receptor), PROs = patient-reported outcomes, Ab: Antibody, CBC: complete blood count, VWF = von Willebrand factor, EPD = electronic patient diary, PEG = polyethylene glycol, EOT = end of treatment.

a: Site personnel to call IVRS as soon as eligibility is confirmed to initiate shipment of study drug.

b: Not needed for subjects entering the extension.

c: A follow-up phone call to the subject/caregiver will take place 1-2 weeks (no later than 30 days) after the last study drug administration to determine if any new adverse events have occurred since the final visit.

d: Vital signs before and after infusion. At Visits 3, 4, and 6 vitals will be collected post-infusion for subjects in the prophylaxis arm only.

e: Recovery should be measured at least 72 h after last infusion of FVⅢ or BAY 94-9027.

f: Not required for on-demand arm.

g: PK in selected subjects; Collect plasma at pre-dose, 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h (Day 3), 96 h (Day 4) post-infusion.

h. Additional sample for quantitative PEG measurement to be obtained with 96 h (Day 4) PK time point.

i: The PROs include various instruments: Brief Pain Inventor (BPI) – Short Form (BPI-SF), Health Utilities Index Mark 2 (HUI2), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire, Hemophilia specific quality of life (Haemo-QoL, and HaemoQol for adults [HaemoQoL-A]) questionnaire, Treatment Satisfaction and Burden Questionnaire (TSBQ-Baseline) and TSBQ Follow-up.
NOTE: The TBSQ Baseline will only be used at baseline visit, whereas the TBSQ Follow-up will be used at Visit 4 and Visit 8 (EOT).

j: Pre-infusion only

注）日本人集団では、合計 52 週間の安全性及び有効性データを得るため、本剤の投与を更に 16 週間を行う追加投与期間を設けた継続した。来院 9（追加投与期間：44 週±7 日）に、健康評価、体重測定、病歴及び有害事象の確認、本剤処方、及び使用済みバイアルの返却を行った。来院 10（追加投与期間終了又は早期中止時：52 週±7 日）に、来院 8 と同様の検査等を実施した。ただし、日本人集団では試験継続のため、来院 8 では本剤処方を行った。

表 2.7.6.2-2 パートBのスケジュール

Procedures	Visit 1	Visit 2	Surgery	Post-surgical visit
	Screening[a] max - 6 weeks	PK assessment	≤ 6 weeks after Visit 2	1-2 weeks post discharge
Inclusion (date of written informed consent)	X			
Inclusion / exclusion criteria	X	X		
Demographic data	X			
Medical and surgical history	X			
Concomitant medications	X	X	X	X
Vital signs	X	X		X
Physical examination, height and weight	X			X
Adverse events		X	X	X
Laboratory evaluation (CBC, chemistries, urinalysis)	X			X
ECG	X			
HIV, HCV, HBV antibody screening	X			
CD4 for HIV positive only	X			
Lupus anticoagulant antibody	X			
vWF antigen		X		
FⅧ baseline level and inhibitor	X			
Surgery			X	
Pre-infusion FⅧ level and inhibitor		X	X	X
Antibodies against BAY 94-9027		X		X
Pharmacokinetics		X[b]	X[c]	

PK = Pharmacokinetics, CBC = Complete Blood Count, ECG = Electrocardiogram, HIV = Human Immunodeficiency Virus, HCV = Hepatitis C Virus, HBV = Hepatitis B Virus, CD4 = Cluster of Differentiation 4 (CD4 receptor), VWF = von Willebrand factor.

a: Screening measurements not required for subjects participating in Part A

b: PK measurements: Collect plasma at pre-dose, 15 min, 1 h, 3 h, 6-8 h, and 24 h,

c: PK measurements: Collect plasma for central laboratory at pre-dose, 6-8 h, and 24 h (or prior to next infusion BAY 94-9027). Additional samples collected for local laboratory as required for surgical management

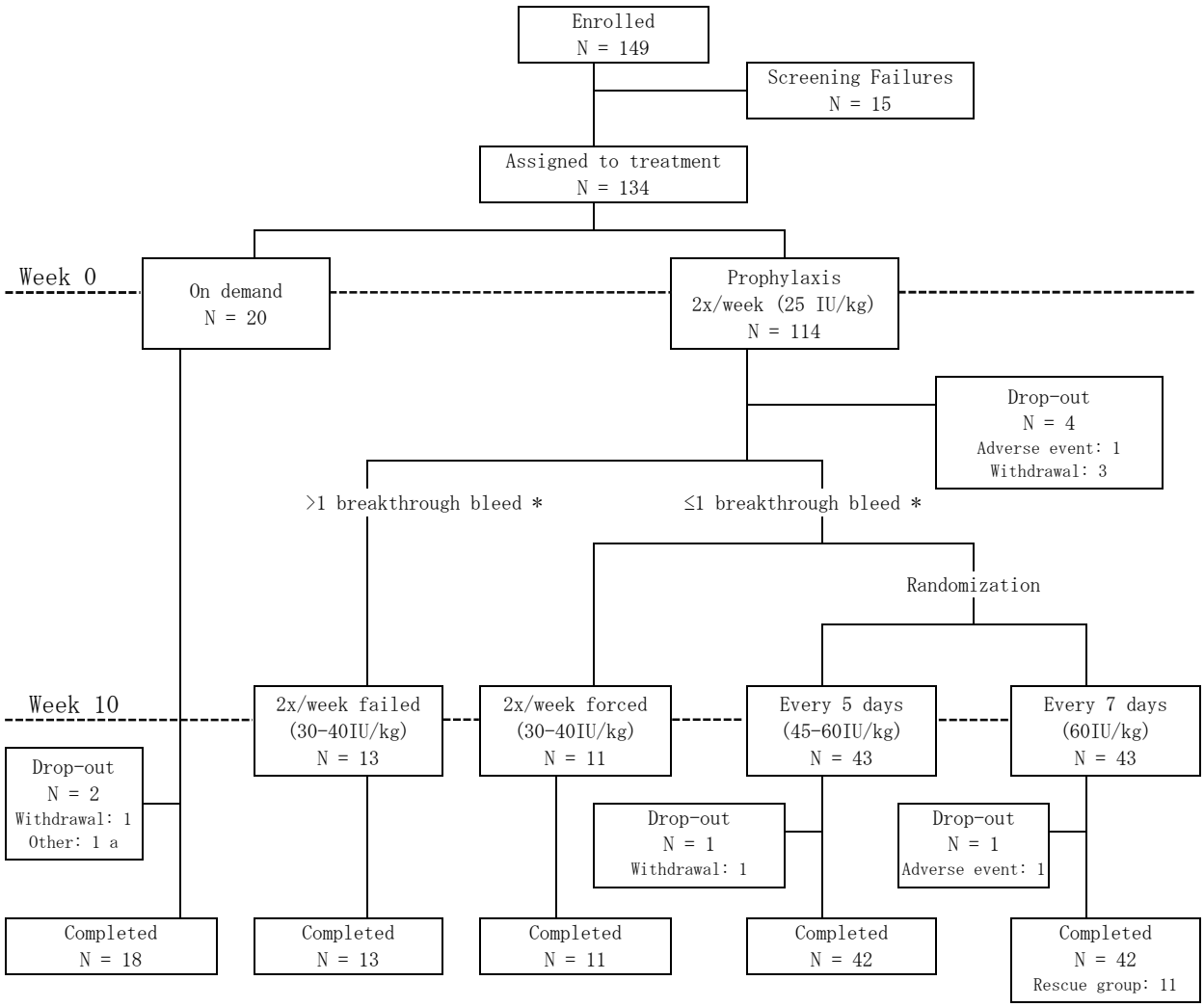
2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 試験対象集団

2.7.6.2.2.1.1 被験者の内訳

2.7.6.2.2.1.1.1 パートA

パートAの被験者の内訳を図 2.7.6.2-2 に示す。



*: 第10週での評価

2x/week failed：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

2x/week forced：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ため第10週以降も週2回投与を継続した被験者

a: Reasons for not completing the study. “Other” in this case was non-adherence to study protocol.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/4, 14.1/5, 14.1/6

図 2.7.6.2-2 パートAにおける被験者の内訳（SAF）

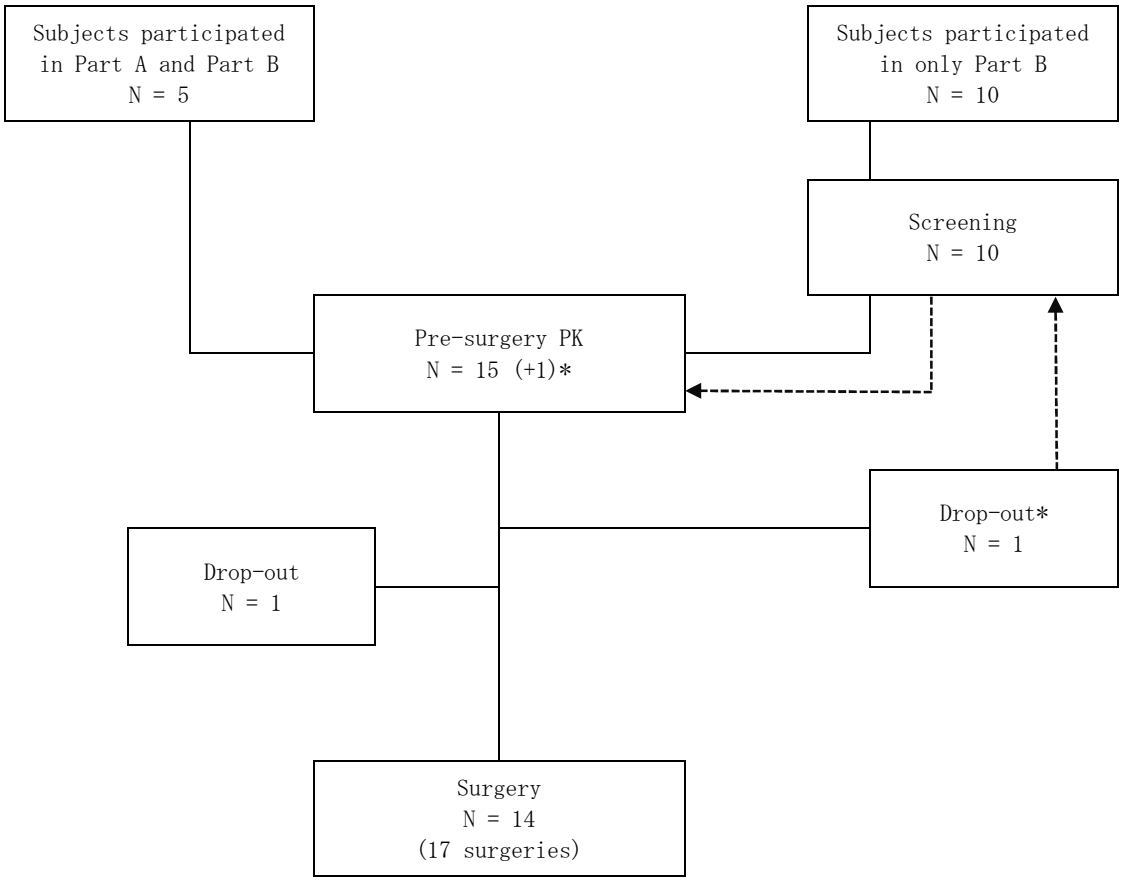
全体で 149 例が組入れられ、そのうちの 134 例がスクリーニングでパート A 投与の適格性基準を満たした。15 例はスクリーニングから脱落した。主な脱落理由はスクリーニング不適格、同意撤回、治験実施計画書で規定した来院の許容期間に対する不遵守であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 16.2.1.1）。

本試験のパート A では 134 例が本剤の投与を受けた（出血時補充療法：20 例、定期補充療法：114 例）（図 2.7.6.2-2）。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%）がパート A の投与を完了した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/4）。

パート A 終了時点（2013 年 12 月 25 日）で、126 例が投与を完了し、8 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、5 例が同意撤回、2 例が有害事象、1 例が治験実施計画書の不遵守であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 16.2.1.2）。

2.7.6.2.2.1.1.2 パート B

パート B の被験者の内訳を図 2.7.6.2-3 に示す。



PK = pharmacokinetics.

*: One subject (Subject [redacted]) received study drug for pre surgery PK assessment, had an SAE (non-cardiac chest pain), and then could not fulfill protocol requirements; this subject was later re-screened as Subject [redacted] and underwent surgery.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/1～14.1/6

図 2.7.6.2-3 パート B における被験者の内訳（SAF）

合計 15 例がスクリーニングを受けた。このうち 2 例は術前の薬物動態評価後、手術前にパート B から脱落したが、うち 1 例〔被験者番号（SID）[redacted]〕は再スクリーニングを受けて再度試験に組入れられた。そのため、割付けられた SID は合計 16 例分となった。パート B ではスクリーニング不適格例はいなかった。5 例はパート A にも参加していた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/3）。15 例全例（SID の数では 16 例）がパート B で本剤の投与を 1 回以上受け、14 例が計 17 回の大手術を受けた。

2.7.6.2.2.1.2 解析対象集団

2.7.6.2.2.1.2.1 パート A

パート A の適格性基準を満たした 134 例（出血時補充療法群：20 例、定期補充療法群：114 例）が、治験実施計画書に規定した通りの本剤投与を最低 1 回受けていたため、これらの被験者を SAF とした（図 2.7.6.2-2）。

このうち 2 例（SID [redacted] 及び SID [redacted]）は本剤を 1 回投与された後に試験を中止した。この 2 例は SAF には採用したが、評価可能な有効性データがないため ITT からは除外した（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.3）。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。

2.7.6.2.2.1.2.2 パート B

パート B で最低 1 回の本剤投与を受けた 16 例全例を SAF とした（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/1）。このうち 14 例を ITT に採用した。2 例は、外科手術を実施しなかったため、ITT には不採用とした（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.3）。

2.7.6.2.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.2.2.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.6.2.2.1.3.1.1 パート A

被験者の 65.7%（88 例）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。平均年齢は 35.9 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（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/8）。

2.7.6.2.2.1.3.1.2 パート B

被験者の 87.5%（14 例）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。平均年齢は 39.6 歳（範囲：13～61 歳）、平均体重は 73.6kg（46～99kg）、平均身長は 173.2cm（158～191cm）、平均 BMI は 24.4kg/m^2（18～31kg/m^2）であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/5）。

2.7.6.2.2.1.3.2 ベースライン特性

2.7.6.2.2.1.3.2.1 パート A

パート A の SAF における血友病に関連する疾患特性の概要を、投与群別に表 2.7.6.2-3 に示す。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（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/12）。

血友病の家族歴が 64 例（47.8%）に確認され、4 例（3.0%）に FⅧインヒビター発生の家族歴が確認された。

スクリーニング時点で、出血時補充療法群の 16 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 50.0%、週 2 回投与（failed）群の 84.6%、週 2 回投与（forced）群の 90.9%、5 日ごと投与群の 65.1%、7 日ごと投与群の 72.1%に、スクリーニング時点で標的関節が認められた。

表 2.7.6.2-3 疾患特性（パート A、SAF）

		Prophylaxis					
	On-demand N=20	2x/week dropped N=4 *	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43	Total N=134
Target joint for bleeds?							
No	4 (20.0%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	15 (34.9%)	12 (27.9%)	36 (26.9%)
Yes	16 (80.0%)	2 (50.0%)	11 (84.6%)	10 (90.9%)	28 (65.1%)	31 (72.1%)	98 (73.1%)
Number of target joints							
0	4 (20.0%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	15 (34.9%)	12 (27.9%)	36 (26.9%)
1	3 (15.0%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	4 (36.4%)	16 (37.2%)	9 (20.9%)	37 (27.6%)
2	4 (20.0%)	1 (25.0%)	5 (38.5%)	1 (9.1%)	5 (11.6%)	11 (25.6%)	27 (20.1%)
3	4 (20.0%)	0	2 (15.4%)	3 (27.3%)	2 (4.7%)	6 (14.0%)	17 (12.7%)
≥4[a]	5 (25.0%)	0	0	2 (18.2%)	5 (11.6%)	5 (11.6%)	17 (12.7%)
Number of target joints per subject							
Mean ± SD	2.5 ± 2.1	0.8 ± 1.0	1.5 ± 1.0	2.3 ± 1.7	1.3 ± 1.5	1.7 ± 1.5	1.7 ± 1.6
Median (range)	2.0 (0-8)	0.5 (0-2)	2.0 (0-3)	2.0 (0-6)	1.0 (0-6)	2.0 (0-6)	1.0 (0-8)
Prior FⅧ treatment type							
On-demand	20 (100%)	1 (25.0%)	5 **(38.5%)	5 (45.5%)	9 **(20.9%)	5 (11.6%)	45 (33.6%)
Prophylaxis	0	3 (75.0%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	35 (81.4%)	38 (88.4%)	91 (67.9%)
Number of bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	27.9 ± 17.8	11.8 ± 16.1	21.1 ± 17.8	28.7 ± 32.4	11.4 ± 15.7	8.1 ± 11.8	15.3 ± 18.6
Median (range)	22.0 (6-64)	5.5 (1-35)	15.0 (8-64)	17.0 (0-98)	4.5 (0-69)	3.0 (0-50)	8.5 (0-98)
Number of joint bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	23.6 ± 18.8	10.3 ± 17.0	13.9 ± 11.7	23.4 ± 33.8	7.3 ± 10.6	6.2 ± 9.8	11.5 ± 16.5
Median (range)	18.5 (5-62)	1.0 (0-30)	10.0 (0-38)	7.0 (0-98)	2.0 (0-42)	2.0 (0-45)	5.0 (0-98)

a: Hand-calculated value of numbers ≥4 from source table
b: Indicates previous 12 months before screening.
*: 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。
**: 週 2 回投与（failed）群の 1 例（SID [redacted]）及び 5 日ごと投与群の 1 例（SID [redacted]）は、前治療として FⅧ製剤の定期補充療法も受けていた。
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/12, 14.1/13, 14.1/14, Listing 16.2.4/18, 5.3.5.2.2 PH-37583_add4/Table 1.1/1

2.7.6.2.2.1.3.2.2 パートB

パート B の SAF における血友病に関連する疾患特性の概要は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/7 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 8 例（50.0%）に確認され、1 例（6.3%）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 例（6.3%）で確認された（SID [redacted]）。

2.7.6.2.2.1.3.3 ギルバートスコア

2.7.6.2.2.1.3.3.1 パートA

人口統計学的特性及びベースライン特性に加えて、パート A に参加した被験者のギルバートスコアを出血の予測因子を特定し、無作為化の可否を確認するために、スクリーニング時に評価した。関節の臨床評価は、疼痛スコア、出血スコア、並びに足首、膝及び肘の関節の理学的検査により行った。総合ギルバートスコアは 0～100 ポイントで表し、0 ポイントは影響を受けていない正常な関節を示す。なお、このうち疼痛スコア及び出血スコアを除いた理学的検査スコアの合計スコアは、0～68 ポイントの範囲での評価となる。

スクリーニング時の総合ギルバートスコア（平均値±SD）は 21.3±13.5 ポイント（範囲：0～76 ポイント）であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/19）。理学的検査スコア（平均値±SD）は 14.2±9.7 ポイント（0～47 ポイント）であった。

2.7.6.2.2.1.3.3.2 パートB

パート B に参加した被験者のギルバートスコアの集計は行っていない。被験者ごとのギルバートスコアについては、5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.4/22 を参照のこと。

2.7.6.2.2.1.3.4 病歴及び外科治療歴

2.7.6.2.2.1.3.4.1 パートA

被験者の 10%以上に報告された病歴及び他の重要な病歴を、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.2-4 に示す。パート A に参加した全例がスクリーニング時点で 1 つ以上の病歴を有していた。

表 2.7.6.2-4 被験者の 10%以上で認められた病歴及び外科治療歴（パート A、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total N=134
Number of subjects (%) with at least 1 medical history finding	134 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	17 (12.7%)
Congenital, familial and genetic disorders	134 (100.0%)
Factor Ⅷ deficiency	134 (100.0%)
Gastrointestinal disorders	31 (23.1%)
Immune system disorders	20 (14.9%)
Infections and infestations	96 (71.6%)
Chronic hepatitis C	47 (35.1%)
Hepatitis B	29 (21.6%)
Hepatitis C	40 (29.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	20 (14.9%)
Investigations	33 (24.6%)
Metabolism and nutrition disorders	22 (16.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	104 (77.6%)
Arthropathy	20 (14.9%)
Hemophilic arthropathy	65 (48.5%)
Nervous system disorders	19 (14.2%)
Psychiatric disorders	20 (14.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (14.2%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (11.2%)
Surgical and medical procedures	77 (57.5%)
Hepatitis A immunization	21 (15.7%)
Hepatitis B immunization	25 (18.7%)
Knee arthroplasty	24 (17.9%)
Synovectomy	14 (10.4%)
Vascular disorders	27 (20.1%)
Hypertension	25 (18.7%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/15

2.7.6.2.2.1.3.4.2 パート B

被験者の 50%以上で認められた病歴を、MedDRA の SOC 及び PT ごとに表 2.7.6.2-5 に示す。パート B に参加した全例がベースラインで 1 つ以上の病歴を有していた。

表 2.7.6.2-5 被験者の 50%以上で認められた病歴及び外科治療歴（パート B、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	Total N=16
Number of subjects (%) with at least 1 medical history finding	16 (100.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	16 (100.0%)
Factor Ⅷ deficiency	16 (100.0%)
Infections and infestations	13 (81.3%)
Chronic hepatitis C	8 (50.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (81.3%)
Haemophilic arthropathy	9 (56.3%)
Surgical and medical procedures	13 (81.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/9

2.7.6.2.2.1.3.5 前治療及び併用薬

2.7.6.2.2.1.3.5.1 パート A

パート A に参加した被験者におけるスクリーニング前の FⅧ製剤による治療歴を 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/14 に示す。治験実施計画書の規定通り、全例が FⅧ欠乏症に対する前治療を試験組入れ前に少なくとも 150ED 受けていた。

パート A で定期補充療法を受けた被験者の多く（91 例、67.9%）が、前治療として定期補充療法を受けていた。

パート A の SAF において、併用薬を 1 つ以上使用した被験者数の内訳は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/16 を、本剤投与前 3 ヵ月間に併用薬の投与を開始し、かつ終了した被験者数の内訳は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/17 を、パート A 期間中に新規に 1 つ以上の併用薬投与を開始した被験者数の内訳は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/18 を参照のこと。

パート A 期間中に 1 つ以上の併用薬を使用した被験者は全体で 114 例（85.1%）であり、出血時補充療法群では 19 例（95.0%）、定期補充療法群では 95 例（83.3%）であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/16）。

報告された併用薬は、重症血友病 A を有する被験者集団に予想されるものと一致していた。

2.7.6.2.2.1.3.5.2 パート B

パート B に参加した被験者の前治療及び併用薬の集計結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/10～14.1/12 を参照のこと。被験者ごとの前治療及び併用薬の使用については、5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.4/6 を参照のこと。

2.7.6.2.2.2 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.2.2.2.1.1 パートA

パート A では、19 ヵ国 58 施設で 134 例が本剤の投与を受けた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/1）。出血時補充療法群で 4 例（20.0%）、定期補充療法群で 89 例（79.5 例）、合計 93 例（70.5%）の被験者で 50ED 以上の投与が行われた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/28）。

定期補充療法群の各被験者について、本剤の処方用量及び投与頻度に対する遵守状況を、症例報告書（CRF）及び EPD データに基づき評価した。投与頻度、1 回投与量及び総投与量は、全例で、期待される 75%～125%の範囲内であった。

2.7.6.2.2.2.1.2 パートB

パート B に参加した被験者は、術前に薬物動態評価のため本剤の投与を受け、次いで周術期及び術後退院するまでの 3 週間を超えない期間で本剤の投与を受けた。

2.7.6.2.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.2.2.2.2.1 推定年間出血率

2.7.6.2.2.2.2.1.1 全期間（第 0 週～第 36 週）

本試験の主要目的は、本剤の出血治療に対する有効性及び異なる投与スケジュールで使用したときの出血抑制に対する有効性を評価することであった。「推定年間出血率」は、主要目的及び一部の副次目的に関する評価項目として用いた。出血時補充療法群及び定期補充療法群（10 週間の導入期を含む）の出血回数を表 2.7.6.2-6 に示す。

本試験期間中、20 例が出血時補充療法を受けた。出血時補充療法群の被験者において合計 386 件の出血が報告された。36 週間の出血回数の中央値は 15.5 回（範囲：5～59 回）であり、推定年間出血率の中央値は 23.42 回／年（7.3～83.2 回）であった（表 2.7.6.2-6）。

定期補充療法群として 114 例が投与を開始し、112 例が ITT に採用された。2 例は評価可能な有効性データがなかったため、ITT から除外された。定期補充療法群の被験者において合計 316 回の出血が報告された。定期補充療法群全体で、導入期を含む 36 週間に報告された出血回数の中央値は 2.0 回（範囲：0～17 回）であり、推定年間出血率の中央値 2.82 回／年（0～23.4 回）であった（表 2.7.6.2-6）。本試験では定期補充療法群の出血率は出血時補充療法群よりも顕著に低かった。更に、定期補充療法群全体の 37 例（33%）では出血は生じなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11）。

表 2.7.6.2-6 全出血数及び推定年間出血率 - 第 0 週～第 36 週（パート A、ITT）

	On-demand N = 20	Prophylaxis N=112
Number of total bleeds		
Mean ± SD	19.3 ± 13.1	2.8 ± 3.4
Median (range)	15.5 (5-59)	2.0 (0-17)
Sum	386	316
Annualized number of total bleeds		
Mean ± SD	28.60 ± 17.97	4.10 ± 4.73
Median (range)	23.42 (7.3-83.2)	2.82 (0-23.4)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/5

2.7.6.2.2.2.1.2 導入期（第 0 週～第 10 週）

パート A で定期補充療法を受けた被験者の導入期における出血の概要を、投与頻度別に表 2.7.6.2-7 に示す。

本剤 25IU/kg を週 2 回投与した 10 週間の導入期に有効な出血コントロール（特定できる外傷を伴わない関節内又は筋肉内出血が 0～1 回と定義）が得られるかを判断するため、ITT の 112 例の被験者について出血記録を評価した。10 週間の導入期における実投与量（平均値±SD）は 26.7±2.5IU/kg であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/16）。110 例が 10 週間の導入期を完了した。

110 例中 13 例が 2 回以上の出血を認めたため、引き続き週 2 回投与を行った〔週 2 回投与（failed）群〕。これらの被験者における外傷を伴わない関節内又は筋肉内出血の中央値は 3 回（範囲：2～5 回、推定年間出血率の中央値：15.0 回／年）であった（表 2.7.6.2-7）。

それ以外の 97 例については、導入期における出血回数の中央値は、全出血及び自然出血共に 0 回であり、無作為割付けの適格条件を満たしていた。これらのうち 86 例が、5 日ごと（43 例）又は 7 日ごと（43 例）の投与に 1：1 の割合で無作為割付けされた。また、5 日ごと及び 7 日ごと投与群への割付け例数が上限に達したため、残りの 11 例については、週 2 回の投与を継続した〔週 2 回投与（forced）群〕。

表 2.7.6.2-7 定期補充療法における出血回数及び推定年間出血率 - 第 0 週～第 10 週（パート A、ITT）

	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	3.2 ± 1.1	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.4
Median (range)	3.0 (2-5)	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)
Sum	41	3	6	10
Annualized number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	15.81 ± 5.96	1.38 ± 2.37	0.69 ± 1.73	1.16 ± 2.14
Median (range)	15.0 (9.5-26.1)	0 (0-5.2)	0 (0-5.2)	0 (0-5.3)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	3.8 ± 1.2	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.7
Median (range)	4.0 (2-6)	0.0 (0-2)	0.0 (0-2)	0.0 (0-3)
Sum	49	6	13	21
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	19.01 ± 6.84	2.71 ± 3.49	1.48 ± 2.73	2.42 ± 3.63
Median (range)	17.40 (9.9-30.0)	0 (0-10.4)	0 (0-10.0)	0 (0-15.7)

Note: Prophylaxis treatment administration includes all infusions except infusions for bleeds.
'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 0-10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/1

2.7.6.2.2.2.2.1.3 第 10 週～第 36 週

定期補充療法群における第 10 週から第 36 週の出血回数、並びに総投与量及び 1 回投与量の平均値を表 2.7.6.2-8 に示す。

表 2.7.6.2-8 定期補充療法における出血回数と本剤の投与量（rescue bleeds を除く） - 第 10 週～第 36 週（パート A、ITT）

	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43	Total N=110
Number of total bleeds in Weeks 10-36					
Mean ± SD	3.6 ± 3.8	1.2 ± 1.5	1.6 ± 2.1	1.8 ± 2.0	1.9 ± 2.3
Median (range)	2.0 (0-13)	1.0 (0-4)	1.0 (0-8)	1.0 (0-7)	1.0 (0-13)
Sum	47	13	70	76	206
Annualized number of total bleeds					
Mean ± SD	7.24 ± 7.50	2.21 ± 2.72	3.30 ± 4.26	6.43 ± 10.04	4.88 ± 7.49
Median (range)	4.11 (0-26.1)	1.93 (0-7.7)	1.93 (0-16.1)	3.85 (0-53.1)	2.09 (0-53.1)
Total dose (IU/kg/year)					
Mean ± SD	4497.8 ± 653.4	3341.1 ± 381.7	3671.8 ± 637.3	3466.7 ± 522.2	3656.2 ± 656.3
Dose per infusion (IU/kg/infusion)					
Mean ± SD	38.9 ± 2.9	31.5 ± 3.5	45.3 ± 3.2	56.8 ± 4.4	47.7 ± 9.2
Number of subjects with no bleeds	2 (15.4%)	5 (45.5%)	19 (44.2%)	16 (37.2%)	42 (38.2%)

Note: Prophylaxis treatment administration included all infusions except infusions for bleeds. '2x/week failed' denotes subjects with ≥ 2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who stayed on 2x/week regimen after Week 10. '2x/week forced' denotes subjects with <2 spontaneous bleeds in Weeks 0-10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10. A "rescue bleed" was a bleed that occurred after the dose frequency was increased.

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3, 14.2.1/10, 14.2.1/17

週 2 回投与群:

10 週間の導入期後に週 2 回投与を継続した被験者は、以下の 2 群に分けて集計した。導入期に 2 回以上の破綻出血が発現したため頻回出血例と判断され、無作為割付けの適格条件を満たさなかった被験者の集団を「週 2 回投与（failed）群」、導入期の出血回数は 1 回以下であったが、5 日ごと及び 7 日ごと投与群への割付け症例数が治験実施計画書が規定する上限に達したため、無作為割付けされなかった被験者の集団を「週 2 回投与（forced）群」とした。

週 2 回投与（failed）群

頻回出血例と判断された 13 例は週 2 回の投与を継続し、投与量（平均値±SD）は 28.6±3.7IU/kg/回から 38.9±2.9IU/kg/回に増量された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/16、14.2.1/17）。これらの被験者は、本試験への組入れ以前から頻回に出血していた。より高用量を投与することで出血コントロールの改善が認められ、以降 26 週間の投与期間における出血回数の中央値は 2.0 回（範囲：0～13 回）であり、推定年間出血率の中央値は 4.1 回／年であった（表 2.7.6.2-8）。2 例（15.4%）の被験者は、出血しなかった（表 2.7.6.2-8）。

週 2 回投与（forced）群

5 日ごと及び 7 日ごと投与群への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 11 例は、週 2 回の投与を継続した。治験実施計画書に従い、被験者は 10 週間の導入期〔平均投与量（平均値±SD）：25.8±2.4IU/kg/回〕後に 30IU/kg/回へ増量し、出血コントロールが不十分と考えられた場合には最高 40IU/kg/回まで増量できるものとした（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/16）。ただし、実際に 40IU/kg/回まで増量した被験者はいなかった。26 週間の投与量（平均値±SD）は 31.5±3.5IU/kg/回であった（表 2.7.6.2-8）。26 週間の出血回数の中央値は 1 回（範囲：0～4 回）であり、推定年間出血率の中央値は 1.9 回／年であった（表 2.7.6.2-8）。5 例（45.5%）の被験者は、出血しなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/10）。

5 日ごと投与群：

合計 43 例が 5 日ごと投与群に無作為割付けされた。治験実施計画書に従い、被験者は 45IU/kg/回の用量で投与を開始した。出血コントロールが不十分と考えられた被験者については、最高 60IU/kg までの増量が認められた。それでも出血コントロールが不十分な被験者は、この投与群から離脱し、週 2 回投与に変更することが認められた（rescue 群）。

この投与群から離脱した被験者はいなかった（図 2.7.6.2-2）。第 10 週から第 36 週の投与量の平均値は 45.3IU/kg/回であった（表 2.7.6.2-8）。7 例の被験者では、投与量が増量された（表 2.7.6.2-9）。26 週間の出血回数の中央値は 1 回（範囲：0～8 回）であり、推定年間出血率の中央値は 1.9 回であった（表 2.7.6.2-8）。19 例（44.2%）の被験者では出血は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/10）。

7 日ごと投与群：

合計 43 例が 7 日ごと投与群に無作為割付けされた。治験実施計画書に従い、被験者は 60IU/kg/回の固定用量で投与を行った。出血コントロールが不十分と考えられた被験者については、この投与群から離脱させ、投与頻度を週 2 回又は 5 日ごとへ変更することが認められていた（rescue 群）。11 例の被験者が、1 回以上（中央値：2 回、範囲：1～6 回）出血した後にこの

投与群から離脱し、rescue 群に移行した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/7）。移行後の投与頻度は、8 例が 5 日ごと、3 例が週 2 回であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/34）。

第 10 週から第 36 週の投与量の平均値は 56.8IU/kg/回であった（表 2.7.6.2-8）。

rescue 群への移行例を含めた全被験者の出血回数の中央値は 1 回（範囲：0～7 回）であり、推定年間出血率の中央値は 3.9 回／年であった（表 2.7.6.2-8）。16 例（37.2%）の被験者では出血は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/10）。

7 日ごと投与群に割付けられた 43 例のうち、32 例（74%）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）。これらの被験者における 26 週間の出血回数の中央値は 0.5 回（範囲：0～7 回）であり、推定年間出血率の中央値は 0.96 回／年であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/7）。16 例（50%）の被験者では出血は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/12）。

投与期間 26 週間の本剤の総投与量は、週 2 回投与（forced）群、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群で同様であった。本剤の総投与量が最も多かったのは頻回出血例〔週 2 回投与（failed）群〕であった（表 2.7.6.2-8）。

投与頻度又は投与量の増加（Rescue treatment）：

5 日ごと及び 7 日ごと投与群の被験者では、出血回数が許容できないほどに増えたために、試験中止を考慮する場合は、投与頻度を一度だけ変更することができた。試験から逸脱した被験者は試験不成功例とみなされたが、安全性評価のために試験を継続し、rescue 群として、別途解析を行い、投与頻度変更後の効果を評価した。第 10 週から第 36 週に rescue 群に移行、又は投与量を増量した被験者数を表 2.7.6.2-9 に示す。

表 2.7.6.2-9 投与頻度又は投与量を増加した被験者数 – 第 10 週～第 36 週（パート A、ITT）

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Dose frequency increased					
No	13 (100%)	11 (100%)	43 (100%)	32 (74.4%)	99 (90.0%)
Yes	0	0	0	11 (25.6%)	11 (10.0%)
Dose increased					
No	11 (84.6%)	11 (100%)	36 (83.7%)	fixed	58[a] (86.6%)
Yes	2 (15.4%)	0	7 (16.3%)	dose	9[a] (13.4%)

a: without every 7 day treatment group
Note: Subjects who increased their dose frequency were considered rescued.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/33

本試験のパート A では、ほとんどの被験者が rescue 群への移行又は本剤の増量を必要としなかった。rescue 群に移行した被験者のほとんどは、移行後に出血コントロールが改善した（表 2.7.6.2-10）。

表 2.7.6.2-10 投与頻度又は投与量を変更した被験者（パート A、ITT）

New regimen after Rescue	New dose after Rescue (IU/kg)	Rel. Day from Randomization to Rescue	Number of Bleeds from Randomization to Rescue	Annualized Bleed Rate from Randomization to Rescue	Number of Bleeds after Rescue	Annualized Bleed Rate after Rescue
Every 5 days	60	120	3	9.18	2	14.72
Every 5 days	45	120	6	18.44	4	28.15
Every 5 days	50	114	2	6.47	2	9.74
Every 5 days	50	114	2	6.47	1	4.93
Every 5 days	60	75	1	4.93	1	3.15
Every 5 days	60	29	2	25.74	0	0.00
Every 5 days	55	131	6	16.86	7	22.39
Every 5 days	45	73	1	5.07	0	0.00
2x/week	30	88	6	25.20	0	0.00
2x/week	40	39	2	19.35	1	2.48
2x/week	35	22	3	53.07	2	4.73

IU = international units.
Note: All subjects who had been rescued were randomized to the every 7 days regimen.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Table 14.2.1/34

2.7.6.2.2.2.2.2 レスポンダーの割合

定期補充療法における投与頻度ごとの有効性を評価するため、レスポンダーの割合を比較した。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／年未満であった被験者と定義した。なお、定期補充療法の有効性評価に関しては、ガイドライン等で定義された一般的な指標がなかったため、過去に実施されたコージネイト FS 及び他の FⅧ製剤の臨床試験等において報告されている出血回数を踏まえ、「推定年間出血率が 9 回未満」というカットオフ値を設定した。また、「レスポンダーの割合が 50%」についても経験上導き出した数値であり、この基準を下回った場合には、その投与群の用法・用量が無効であると判断するためのカットオフ値として設定した。

定期補充療法群でのレスポンダーの割合を表 2.7.6.2-11 に示す。いずれの投与頻度においてもレスポンダーの割合は 50%を上回った。

表 2.7.6.2-11 レスポンダーの割合（年間 9 回未満）－第 10 週～第 36 週（パート A、ITT）

		2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
N		13 (100.0%)	11 (100.0%)	43 (100.0%)	43 (100.0%)	110 (100%)
	No	4 (30.8%)	0	7 (16.3%)	14 (32.6%)	25 (22.7%)
	Yes	9 (69.2%)	11 (100.0%)	36 (83.7%)	29 (67.4%)	85 (77.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3

レスポンダーの割合の感度分析

感度分析では、投与頻度の増加を伴うことなく推定年間出血率が（9 回／年の代わりに）3、5、7 又は 11 回／年未満であった定期補充療法群の被験者をレスポンダーと定義し、それぞれの条件でレスポンダーの割合が 50%以上を達成するかどうかを確認した。それぞれの推定年間出血率に当たるレスポンダーの割合を、表 2.7.6.2-12 に示す。出血が 3 回／年を超える各レベル（5、7、9 又は 11 回／年）ではレスポンダーの割合が 50%以上を達成した。

感度分析では、推定年間出血率が低い場合（閾値：5 回／年）にも同様の結果が得られた。レスポンダーの割合 50%は、推定年間出血率が 3 回／年の場合には週 2 回投与（forced）群及び 5 日ごと投与群でも達成された。

表 2.7.6.2-12 各カットオフでのレスポンダーの割合（rescue bleeds を除く） - 第 10 週～第 36 週（パート A、ITT）

	2x/week failed (N=13)	2x/week forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Responder Rate (up to 3 bleeds/year)					
No	9 (69.2%)	3 (27.3%)	17 (39.5%)	23 (53.5%)	52 (47.3%)
Yes	4 (30.8%)	8 (72.7%)	26 (60.5%)	20 (46.5%)	58 (52.7%)
Responder Rate (up to 5 bleeds/year)					
No	6 (46.2%)	3 (27.3%)	11 (25.6%)	18 (41.9%)	38 (34.5%)
Yes	7 (53.8%)	8 (72.7%)	32 (74.4%)	25 (58.1%)	72 (65.5%)
Responder Rate (up to 7 bleeds/year)					
No	4 (30.8%)	1 (9.1%)	10 (23.3%)	15 (34.9%)	30 (27.3%)
Yes	9 (69.2%)	10 (90.9%)	33 (76.7%)	28 (65.1%)	80 (72.7%)
Responder Rate (up to 9 bleeds/year)[a]					
No	4 (30.8%)	0	7 (16.3%)	14 (32.6%)	25 (22.7%)
Yes	9 (69.2%)	11 (100.0%)	36 (83.7%)	29 (67.4%)	85 (77.3%)
Responder Rate (up to 11 bleeds/year)					
No	3 (23.1%)	0	4 (9.3%)	14 (32.6%)	21 (19.1%)
Yes	10 (76.9%)	11 (100.0%)	39 (90.7%)	29 (67.4%)	89 (80.9%)

Definition of terms: Rescue bleed = a bleed that occurs after the dose frequency is increased; Responder = a subject who has up to the given number of total bleeds (annualized) and does not drop out or increase dosing frequency during the period.
a) In this study, responder definition is based on 9 total bleeds per year.
Note: '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 0-10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10. 'Total' is a sum of 'Twice a week', 'Every 5 days' and 'Every 7 days' columns.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.3/1

2.7.6.2.2.2.3 出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性

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 2.7.6.2-13 に示す。なお、定期補充療法群として週 2 回投与（dropped）群の 2 例を含む 112 例について評価を行った。

表 2.7.6.2-13 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

	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)
Responder				70.89(%)	(48.78, 88.11%)	P=<.0001
NO	19	27	46			
	(95.0%)	(24.1%)	(34.8%)			
YES	1	85	86			
	(5.0%)	(75.9%)	(65.2%)			

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

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。

2.7.6.2.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.2.2.2.3.1 出血の種類別推定年間出血率

出血時補充療法群では出血が認められなかった被験者はいなかった。定期補充療法群では、無作為割付け後に 42 例（38.2%）において出血が認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/10）。

他の有効性評価項目としては、自然出血、外傷性出血及び関節内出血があり、出血の種類別及び治療群別に表 2.7.6.2-14 に示す。

表 2.7.6.2-14 出血の種類別推定年間出血率（パート A、ITT）

	On-demand[a] N=20	All prophylaxis subgroups[b] N=110
Annualized number of spontaneous bleeds		
Mean ± SD	17.11 ± 13.26	3.41 ± 6.72
Median (range)	14.29 (0-48.0)	0 (0-53.1)
Annualized number of trauma bleeds		
Mean ± SD	11.48 ± 10.96	1.47 ± 3.12
Median (range)	9.09 (0-36.1)	0 (0-14.4)
Annualized number of joint bleeds		
Mean ± SD	22.14 ± 16.76	3.64 ± 6.43
Median (range)	16.34 (4.4-67.7)	1.93 (0-53.1)
Percentage of joint bleeds into target joints	194/303 (64.0%)	72/152 (47.4%)

a: For Weeks 0-36
b: For Weeks 10-36, excluding rescue bleeds
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3,Table 14.2.1/5, Table 14.2.1/6

自然出血の推定年間出血率（平均値±SD）は出血時補充療法群で 17.11±13.26 回、定期補充療法群では 3.41±6.72 回であった。出血のほとんどは関節内出血であり（出血時補助療法群で 78.5%、定期補充療法群で 73.8%）、出血時補充療法群で 64.0%、定期補充療法群では 47.4%がそれぞれ標的関節における出血であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/4、14.2.1/6）。

第 10 週から第 36 週に定期補充療法群で認められた個々の出血を、表 2.7.6.2-15 に示す（rescue bleeds を除く）。

表 2.7.6.2-15 定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率 - 第 10 週～第 36 週（rescue bleeds を除く）（パート A、ITT）

	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	3.87 ± 4.32	1.15 ± 2.15	1.84 ± 2.61	5.42 ± 9.79
Median (range)	3.87 (0-12.0)	0 (0-5.4)	0 (0-8.2)	1.93 (0-53.1)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	3.38 ± 4.51	1.06 ± 2.34	1.47 ± 3.16	1.00 ± 2.59
Median (range)	1.98 (0-14.1)	0 (0-7.7)	0 (0-14.0)	0 (0-14.4)
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	5.23 ± 4.76	2.21 ± 2.72	2.51 ± 3.45	4.65 ± 9.14
Median (range)	4.01 (0-15.5)	1.93 (0-7.7)	1.86 (0-14.0)	1.92 (0-53.1)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/3

週 2 回投与（failed）群では、関節内出血の平均年間出血回数が最も高かった（5.23±4.76 回／年）。

定期補充療法群では出血の種類にかかわらず出血回数が同様に減少した。年間を通しての全出血数の中央値は出血時補充療法群で 23.42 回、導入期を含む定期補充療法群では 2.82 回であった（表 2.7.6.2-6）。定期補充療法を受けた被験者における全出血数の中央値は、出血時補充療法を受けた被験者と比べ 88%低かった。

定期補充療法群の被験者における第 10 週から第 36 週の期間中の前回投与からの経過日数（rescue bleeds を除く）を表 2.7.6.2-16 に示す。

表 2.7.6.2-16 定期補充療法群における前回投与から出血までの経過日数 – 第 10 週～第 36 週（rescue bleeds を除く）（パート A、ITT）

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)
Time since previous infusion (days)				
Mean ± SD	1.99 ± 1.02	2.48 ± 0.88	3.07 ± 1.45	4.72 ± 1.50
Median (range)	1.89 (0.3-5.4)	2.51 (0.9-4.2)	3.17 (0-7.6)	5.05 (0-7.7)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/10

7 日ごと投与群では投与頻度が少なく、前回投与からの期間（平均値±SD）は 4.72±1.5 日であった。また同様に、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群では、無作為割付けの結果として投与間隔は週 2 回投与群よりも長くなった。

2.7.6.2.2.2.3.2 出血の特徴

定期補充療法群における第 10 週から第 36 週の間に起こった出血部位と重症度を、表 2.7.6.2-17 に示す。

投与頻度にかかわらず、出血のほとんどは関節内出血であった。標的関節を有する被験者では関節内出血は主に標的関節に発現した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/6）。関節内出血部位の分布を定期補充療法の投与群別に、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/8 に示す。出血の重症度は、いずれの投与群においても軽度又は中等度が大多数であった。

表 2.7.6.2-17 定期補充療法群における出血部位及び重症度 - 第 10 週～第 36 週（パート A、ITT）

	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=110)
Bleed location					
n	47 (100%)	13 (100%)	70 (100%)	76 (100%)	206 (100%)
missing	0	0	0	0	0
Joint	34 (72.3%)	13 (100%)	53 (75.7%)	52 (68.4%)	152 (73.8%)
Muscle	14 (29.8%)	0	7 (10.0%)	12 (15.8%)	33 (16.0%)
Skin/Mucosa	1 (2.1%)	0	4 (5.7%)	3 (3.9%)	8 (3.9%)
Internal	0	0	4 (5.7%)	2 (2.6%)	6 (2.9%)
Other	1 (2.1%)	0	4 (5.7%)	8 (10.5%)	13 (6.3%)
Bleed in target joint	12 (35.3%)	11 (84.6%)	19 (35.8%)	30 (57.7%)	72 (47.4%)
Bleed severity					
n	47 (100%)	13 (100%)	70 (100%)	76 (100%)	206 (100%)
missing	0	0	0	1 (1.3%)	1 (0.5%)
Mild	26 (55.3%)	5 (38.5%)	36 (51.4%)	32 (42.1%)	99 (48.1%)
Moderate	19 (40.4%)	7 (53.8%)	31 (44.3%)	39 (51.3%)	96 (46.6%)
Severe	2 (4.3%)	1 (7.7%)	3 (4.3%)	4 (5.3%)	10 (4.9%)

Note: '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 0-10 who were forced due to treatment arm caps to stay on 2x/week regimen after Week 10. Although subjects 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.
Rescue bleed: a bleed that occurs after the dose frequency is increased.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/4 and Table 14.2.1/15

2.7.6.2.2.2.3.3 出血に対する治療

2.7.6.2.2.2.3.3.1 出血に対する治療内容

被験者ごとの出血に対する治療内容を表 2.7.6.2-18 に示す。

全体として、合計 702 件の出血に対して本剤が投与された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11）。止血に要した本剤の平均投与量は 33.7±10.4IU/kg/回であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/24）。

合計 569 件の出血は 1 回（81.1%）の投与で、67 件は 2 回（9.5%）の投与で、66 件は 3 回以上（9.4%）の投与で止血された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11）。1 回目と 2 回目の投与間隔の平均は 2.11 日であった。

表 2.7.6.2-18 被験者ごとの出血に対する治療内容（post-rescue period を除く）（パート A、ITT のうち出血の治療をした被験者）

	On-demand N=20	2x/week failed (N=11)	2x/week forced (N=6)	Every 5 days (N=24)	Every 7 days (N=26)
Number of infusions for bleeds					
Mean ± SD	34.3 ± 21.6	7.6 ± 6.9	2.2 ± 1.3	3.3 ± 2.4	4.8 ± 7.4
Total dose per kg for bleeds (IU/kg)					
Mean ± SD	1163.9 ± 703.6	294.6 ± 295.0	64.8 ± 42.5	118.6 ± 91.3	182.4 ± 291.5
Median (range)	1085.1 (269-2521)	203.0 (15-960)	62.7 (15-120)	95.8 (15-343)	99.6 (14-1534)
Total dose per infusion (IU/inf)					
Mean ± SD	2521.5 ± 762.0	2402.8 ± 820.4	2277.8 ± 793.5	2690.4 ± 1050.0	2975.0 ± 962.0
Median (range)	2525.0 (1524-4042)	2500.0 (1000-4000)	2250.0 (1000-3167)	2364.3 (1500-6000)	2937.5 (1000-5500)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/inf)					
Mean ± SD	35.5 ± 9.4	35.9 ± 10.1	29.2 ± 7.6	35.4 ± 9.3	38.8 ± 14.2
Median (range)	32.8 (23-58)	37.6 (15-56)	30.3 (15-38)	34.0 (15-49)	36.8 (14-62)

出血時補充療法群は第 0 週～第 36 週まで、定期補充療法群は第 10 週～第 36 週に発現した出血について集計した。
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/18 and Table 14.2.1/23

2.7.6.2.2.2.3.3.2 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

第 0 週から第 36 週の間に発現した出血に対して、止血に要した本剤投与回数を表 2.7.6.2-19 に示す。

出血の大半は本剤投与 1 回（出血時補充療法群：79.5%、定期補充療法群：82.9%）又は 2 回（11.7%、7.0%）で止血された（表 2.7.6.2-19）。止血に至るまで 3 回以上の本剤投与を要したのは全出血の 10%未満であった。試験中の投与頻度にかかわらず、出血ごとの本剤投与回数の中央値は 1 回（範囲：1～9 回）であった。

表 2.7.6.2-19 止血に要した本剤投与回数 - 第 0 週～第 36 週（パート A、ITT）

	On-demand N=20	Prophylaxis N=112	Total N=132
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	1.4 ± 1.1	1.5 ± 1.3	1.5 ± 1.2
Median (range)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	386 (100.0%)	316 (100.0%)	702 (100.0%)
1 infusion	307 (79.5%)	262 (82.9%)	569 (81.1%)
2 infusions	45 (11.7%)	22 (7.0%)	67 (9.5%)
≥3 infusions	34 (8.8%)	32 (10.1%)	66 (9.4%)
Mean time interval between 1st and 2nd infusion (days)	2.81	1.08	2.11

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/11

2.7.6.2.2.2.3.4 出血時の治療効果に関する被験者の評価

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。止血に対する被験者の評価を表 2.7.6.2-20 に示す。

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 65.3%、定期補充療法群で 81.0%であった。

表 2.7.6.2-20 出血に対する治療効果に関する被験者による評価（パート A、ITT）

	On-demand N=20	Prophylaxis N=112	Total N=132
Number of bleeds	386 (100.0%)	316 (100.0%)	702 (100.0%)
Excellent or Good	252	256	508
Missing	3 (0.8%)	6 (1.9%)	9 (1.3%)
Excellent	81 (21.0%)	107 (33.9%)	188 (26.8%)
Good	171 (44.3%)	149 (47.2%)	320 (45.6%)
Moderate	115 (29.8%)	47 (14.9%)	162 (23.1%)
Poor	16 (4.1%)	7 (2.2%)	23 (3.3%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/26

2.7.6.2.2.2.3.5 小手術時の止血管理

小手術の一覧を、表 2.7.6.2-21 に示す。

パート A の期間中に 10 例に合計 14 件の小手術が行われた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/30）。そのうち 9 件は抜歯又は歯科治療であった。残りの 5 件は精管切除術、結腸内視鏡検査、右眼白内障除去、右膝関節穿刺及び小帯切除であった。手術前に、本剤を 1,000IU から 3,000IU 投与した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/32）。術中の最大失血は、膿瘍排出中の 100mL であった。輸血を要した被験者はいなかった。術中の止血評価は、評価不明の 1 例を除き、すべての症例で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった。

表 2.7.6.2-21 小手術の一覧（パート A、ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Type of Surgery /Operation	Days from Visit 2	Reported Name of Procedure	Physician Assessment of Adequacy of Hemostasis during and after surgery	Blood Loss, mL during and after surgery	BAY 94-9027 dosing for surgery (IU)
[redacted] /M/W/NHL	Emergency	120	Tooth extraction	Good/Good	0/0	13500[a]
/M/W/NHL	Elective	196	Removal of wisdom teeth	-/-	0/0	4000[a]
/M/W/NHL	Elective	24	Repeat vasectomy	Excellent/Excellent	0/0	3000[b]
/M/[redacted]/[redacted]	Elective	4	Needle aspiration for suspected bacterial infection of the right	Good/Good	0/0	3000 [b]
	Elective	148	Coloscopia	Excellent/Good	0/0	5000 [b]
	Elective	154	Removal of right eye cataract	Excellent/Good	0/0	3000 [b]
/M/A/NHL	Elective	200	Tooth extraction(lower right No6)	Good/Good	0/0	1000 [b]
/M/W/NHL	Elective	181	Dental restoration	Excellent/-	0/0	0
	Elective	189	Temporary crown	Excellent/-	0/0	0
	Elective	203	Constant crown	Excellent/-	0/0	0
/M/W/NHL	Elective	47	Frenulum excision	Excellent/Good	1/0	4000[a]
/M/A/NHL	Elective	211	Deep scaling and polishing	Good/Good	0/0	0
/M/A/NHL	Elective	164	Scaling and polishing	Good/Good	0/0	2500[a]
/M/A/NHL	Elective	214	Dental extraction	Excellent/Excellent	0/0	0

A = Asian; HL = Hispanic or Latino; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]; W = White.
a: Recorded by subject in EPD
b: Recorded on CRF
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/30, Table 14.2.1/32, Listing 16.2.5/1

2.7.6.2.2.2.3.6 大手術時の止血管理（パートB）

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 14 例で 17 件あった。手術を受けた被験者のうち 4 例は先にパート A に参加しており、10 例はパート B のみであった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.1/3）。パート A 及びパート B の両方に参加した 4 例については、パート B への参加期間はパート A から切り離して評価した。パート B への参加開始は入院時点とし、参加終了は退院又は手術の日時から 3 週間後のいずれか早い方とした。

大手術のうち 12 件は整形外科手術であった。SID [redacted] の 2 回目の手術（左膝／大腿部血腫の緊急除去）を除いて、そのほとんどは待機的手術であった。

本剤の初回投与量は 2,000IU から 5,000IU（36.36IU/kg～57.14IU/kg）の範囲であった。術中の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。術後の止血管理については、13／17 件（76.5%）の大手術で「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」と評価された。1 件の大手術については、術後評価が不明であった。残りの 3 件の大手術については「中等度（moderate）」と評価された。

4 例が輸血を受けた。いずれも整形外科手術施行患者であった。過度の失血は報告されていない。1 例（SID [redacted]）では、滑膜切除術及び骨端プレート（Judet）による大腿骨の骨折治療に加え左膝・大腿部への軟組織解離術後に発現した左大腿部の血腫除去のため緊急に手術が必要であった（表 2.7.6.2-46）。

パート B の被験者で実施した大手術の一覧を、表 2.7.6.2-22 に示す。大手術時のすべての投与における総投与量の中央値は 22,710.0IU で、体重あたりでは 260.8IU/kg であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/1）。主試験及び継続投与期間の両方で実施されたすべての外科手術の要約については、任意の継続投与期間を含め最終報告書に記載する予定である。抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧を、表 2.7.6.2-23 に示す。

表 2.7.6.2-22 大手術の一覧（パート B、ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Reported Name of Procedure	BAY 94-9027 dose on day of surgery (IU)	Surgery Duration (min)	Blood Loss (mL) (during and post-surgery)	Physician Assessment of Adequacy of Hemostasis (during and post-surgery)	Blood transfusion needed?
[redacted]/M/W/NHL	Elective left shoulder arthroscopy and subacromial decompression	9000	90	0/0	Good/Good	No
/M/W/NHL	Elective open repair of recurrent L inguinal and umbilical hernias	14000	115	50/0	Excellent/Excellent	No
/M/W/NHL	Elective right total hip arthroplasty	30000	169	250/0	Excellent/Excellent	No
/M/W/NHL	Elective placement of infrapubic 3-piece inflatable penile prosthesis	9500	139	50/0	Good/Excellent	No
/M/[redacted]/[redacted]	Elective removal of right knee prosthesis	55000	196	590/930	Excellent/Good	No
	Elective re-implantation of right knee prosthesis	47000	231	1000/1430	Good/Excellent	Yes
/M/W/NHL	Elective replacement left knee	21000	150	0/1100	Good/Moderate	Yes
/M/W/NHL	Elective right knee arthroplasty re-implantation	17000	160	400/2950	Good/Good	Yes
/M/W/NHL	Elective right ankle arthroplasty	15500	130	500/0	Good/Good	No
/M/W/NHL	Elective total knee replacement (right)	25000	183	0/70	Good/Good	No
/M/W/NHL	Elective surgical tooth extraction (impacted) and simple tooth extraction	6000	35	10/0	Excellent/Excellent	No
/M/W/NHL	Elective synovectomy and judet plus soft tissue release left knee/thigh	82500	144	1000/1350	Good/-	Yes
	Emergency evacuation of hematoma left knee/thigh	13000	143	600/255	Good/Moderate	Yes
/M/[redacted]/NHL	Elective arthroscopic synovectomy	14000	190	30/0	Good/Moderate	No

表 2.7.6.2-22 大手術の一覧（パート B、ITT）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Reported Name of Procedure	BAY 94-9027 dose on day of surgery (IU)	Surgery Duration (min)	Blood Loss (mL) (during and post-surgery)	Physician Assessment of Adequacy of Hemostasis (during and post-surgery)	Blood transfusion needed?
[redacted] M/W/NHL	Elective synovectomy - right knee	35500	30	30/200	Excellent/Excellent	No
[redacted] M/W/NHL	Elective surgical extractions teeth 26 and 36, alveoloplasty post extraction	12270	76	10/0	Excellent/Excellent	
	Elective surgical extractions teeth 17,12 and 46, alveoloplasty post extraction	7500	40	7/0	Excellent/Excellent	No

[redacted]; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]; W = White.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/3, 14.2.1/4, 14.2.1/6

表 2.7.6.2-23 大手術時に抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧（パート B、ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Type of Surgery/Operation	Reported Name	Dose	Route
[redacted] /M/[redacted]/[redacted]	Elective right knee replacement	Exacyl	4 g	IV
		Exacyl	2 g	IV
/M/W/NHL	Elective left knee replacement	Ugurol	500 mg once daily	IV
		Ugurol	500 mg twice	IV
/M/W/NHL	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
/M/W/NHL	Elective right ankle arthroplasty	Tranex	1 g in 100 mL physiologic solution bid	IV
/M/W/NHL	Elective total right knee replacement	Cyklokapron	1000 mg tid	Oral
/M/W/NHL	Elective surgical tooth extraction	Hexakapron	1000 mg 4 times a day	Oral
		Hexakapron	Dose N/A - once	Topical
		Hexakapron	1000 mg once	Oral

ID = identification; IV = intravenous; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]; W = white.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/3, 14.2.1/5

2.7.6.2.2.2.3.7 生体内回収率

凝固一段法及び合成基質法に基づく来院日ごとの FⅧの生体内回収率の要約統計量を 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/36 及び 5.3.5.2.1 PH-37583/ Part A Table 14.2.1/37 に示す。来院 2 及び最終来院日にすべての被験者(132 例、凝固一段法及び合成基質法による)で得られた結果は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/36 に示し、来院 2、3、4、6 及び最終来院日での定期補充療法群（112 例）のみで得られた結果は 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/37 に示す。

全被験者での生体内回収率は平均で、合成基質法を用いた場合 2.67kg/dL（範囲：1.32～4.48kg/dL）で、凝固一段法の場合は 2.93kg/dL（1.23～4.90kg/dL）であった。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。

2.7.6.2.2.2.3.8 QOL の変化

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）

以下の PRO の項目について解析した。

- 全体的疼痛重症度及び疼痛による支障度の変化
- QOL 及び健康状態の変化（Haemo-QoL／Haemo-QoL-A 及び HUI による評価）
- 作業生産性及び活動障害の変化

2.7.6.2.2.2.3.8.1 簡易疼痛調査－縮小版（BPI-SF）

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。質問票の記入はベースライン、第 10 週及び第 36 週に実施した。

結果の要約を、表 2.7.6.2-24 に示す。疼痛評価に対する出血イベントの影響を検討するには、更なる解析が必要である。治療群ごとの要約統計量は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/1 に示す。

表 2.7.6.2-24 BPI-SF の要約統計量及びベースラインからの変化量（パート A、ITT）

Scale	On-demand N=20	Total Prophylaxis N=112
Pain severity subscale		
Baseline		
N	16	92
Mean (±SD)	3.14 ± 1.46	1.72 ± 1.44
Median (range)	2.63 (1.5-6.3)	1.50 (0-6.5)
Week 10		
N	17	86
Mean (±SD)	3.07 ± 1.35	1.72 ± 1.57
Median (range)	3.00 (1.0-5.8)	1.25 (0-7.5)
mean change from baseline	-0.28	-0.02
Week 36		
N	15	83
Mean (±SD)	2.28 ± 1.59	1.78 ± 1.69
Median (range)	2.00 (0-5.8)	1.50 (0-6.3)
mean change from baseline	-0.80	0.10
Interference subscale		
Baseline		
N	16	88
Mean (±SD)	2.99 ± 1.95	1.55 ± 1.88
Median (range)	2.93 (0.4-7.6)	0.79 (0-8.1)
Week 10		
N	17	87
Mean (±SD)	2.92 ± 1.94	1.41 ± 1.74
Median (range)	3.14 (0.1-6.4)	0.57 (0-7.4)
mean change from baseline	-0.38	-0.10
Week 36		
N	15	85
Mean (±SD)	1.83 ± 1.62	1.53 ± 1.85
Median (range)	1.71 (0-4.9)	0.71 (0-6.9)
mean change from baseline	-0.99	-0.06

BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form
Notes: The BPI severity Subscale score is on a scale of 0-10, with 0=no pain and 10=worst pain.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.4/1, 14.2.4/7

どの時点においても、疼痛の程度や疼痛による支障度のスコアは定期補充療法群に比較して出血時補充療法群の被験者の方が高かった。

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。

2.7.6.2.2.2.3.8.2 健康効用指標マーク 2（HUI2）

HUI2 は、健康に関連した 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複数属性の嗜好に基づいた調査票である。質問票の記入は、ベースライン、第 10 週及び第 36 週に実施した。

HUI2 の要約を、表 2.7.6.2-25 に示す。被験者全体での要約統計量については 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/15 を参照のこと。

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。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。

表 2.7.6.2-25 HUI2 の要約統計量及びベースラインからの変化量（パート A、ITT）

	On-demand N=20	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Baseline					
n	20	13	11	43	43
Mean (±SD)	0.83 ± 0.12	0.88 ± 0.09	0.89 ± 0.09	0.87 ± 0.13	0.86 ± 0.13
Median (range)	0.86 (0.6–1)	0.88 (0.7-1)	0.92 (0.7-1)	0.92 (0.5-1)	0.89 (0.5-1)
Week 10					
N	20	12	11	43	43
Mean (±SD)	0.80 ± 0.12	0.88 ± 0.09	0.86 ± 0.11	0.88 ± 0.13	0.86 ± 0.15
Median (range)	0.82 (0.5–1)	0.90 (0.7-1)	0.92 (0.7-1)	0.92 (0.5-1)	0.90 (0.5-1)
mean change from baseline	-0.02	0.01	-0.03	0.02	0.00
Week 36					
N	20	13	11	42	42
Mean (±SD)	0.80 ± 0.15	0.90 ± 0.09	0.87 ± 0.10	0.87 ± 0.15	0.87 ± 0.14
Median (range)	0.82 (0.4–1)	0.93 (0.7-1)	0.89 (0.7-1)	0.92 (0.2-1)	0.92 (0.5-1)
mean change from baseline	-0.02	0.02	-0.02	0.00	0.01

HUI = health utilities index
Notes: The HUI score is on a scale 0-1, with Dead=0 and Perfect Health=1.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.4/15, 14.2.4/18

2.7.6.2.2.3.8.3 作業生産性及び活動障害指数の質問票（WPAI-CIQ）

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の質問票である。WPAI は授業障害に関する質問（CIQ）も含む。質問票の記入はベースライン、第 10 週及び第 36 週に実施した。これらの結果の要約を、表 2.7.6.2-26 に示す。

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）（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.4/22）。

表 2.7.6.2-26 WPAI の要約統計量及びベースラインからの変化量（パート A、ITT）

Scale	On-demand N=20	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Activity impairment					
n	20	13	11	42	42
Mean (±SD)	25.50 ± 19.05	21.54 ± 25.12	19.09 ± 21.19	17.62 ± 19.10	22.14 ± 20.78
Median (range)	20.00 (0-70)	10.00 (0-80)	10.00 (0-70)	10.00 (0-50)	20.00 (0-80)
change from baseline at Week 36	4.74	-16.15	-9.09	-2.44	-9.29
Class time missed					
n	---	---	---	3	2
Mean (±SD)	---	---	---	15.07 ± 5.34	8.05 ± 7.28
Median (range)	---	---	---	15.80 (9.4-20)	8.05 (2.9-13.2)
change from baseline at Week 36	---	---	---	---	---
Overall classroom impairment					
n	---	---	---	3	2
Mean (±SD)	---	---	---	23.49 ± 16.12	12.91 ± 0.42
Median (range)	---	---	---	20.0 (9.4-41.1)	12.91 (12.6-13.2)
change from baseline at Week 36	---	---	---	---	---
Overall work impairment					
n	12	8	8	25	30
Mean (±SD)	16.85 ± 19.01	30.88 ± 33.23	10.00 ± 13.09	9.31 ± 17.00	11.57 ± 17.12
Median (range)	10.00 (0-50)	24.00 (0-100)	10.00 (0-40)	0.00 (0-72.9)	0.00 (0-65)
change from baseline at Week 36	4.44	-23.38	-1.21	3.67	1.64
Work time missed					
n	12	8	8	25	30
Mean (±SD)	1.49 ± 4.33	14.59 ± 22.82	0 ± 0	0.38 ± 1.90	1.75 ± 9.12
Median (range)	0.00 (0-15)	5.00 (0-66.7)	0.00 (0)	0.00 (0-9.5)	0.00 (0-50)
change from baseline at Week 36	3.39	-14.59	0.24	0.48	5.65

WPAI = Work Productivity and Activity Impairment.
Notes: WPAI outcomes are expressed as impairment percentages, with higher numbers indicating greater impairment and less productivity.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.4/22, 14.2.4/25, 14.2.4/31, 14.2.4/49, 14.2.4/52, 14.2.4/55, 14.2.4/58, 14.2.4/61

2.7.6.2.2.2.3.8.4 血友病特有の QOL に関する質問票（Haemo-QoL-A 及び Haemo-QoL）

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専用の QOL 質問票である。質問票の記入はベースライン、第 10 週及び第 36 週に実施した。

Haemo-QoL-A 及び Haemo-QoL による調査結果の要約を表 2.7.6.2-27 に示す。全体的にスコアは高く、また、定期補充療法群の方が出血時治療群よりも高かった。

第 0 週から第 36 週までの試験を通して、いずれの投与群でも Haemo-QoL-A 身体機能サブスケールスコアにわずかな改善が認められた。第 0 週から第 36 週における身体機能領域でのベースラインからの平均変化量は出血時補充療法群で 1.89、定期補充療法群では 3.75 であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/71）。

その結果、異なる領域（身体機能、役割機能、出血の結果、心配ごと、治療懸念）のほぼすべてで、ベースラインでの変化は MID には満たないものの、一定又は良好な傾向が認められた。総スコアの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-0.14、定期補充療法群では 2.59 であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.4/107）。身体機能領域における 6 から 9 ポイントの変化や、Haemo-QoL-A 総合スコアにおける 5 から 7 ポイントの変化が、臨床的に意味のある最少変化量（MCID）と推定された。

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 Haemo-QoL Kids の回答が得られた。Haemo-QoL Kids の解析では、36 週間の投与期間の終了に至るまで総変化スコアに実質的な変化は認められなかった（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 2.7.6.2-27 Haemo-QoL-A の要約統計量及びベースラインからの変化量（パート A、ITT）

Scale	On-demand N=20	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Physical functioning					
Baseline					
n	20	11	10	37	40
Mean (±SD)	51.44 ± 24.51	63.03 ± 14.95	64.67 ± 17.70	66.07 ± 19.56	63.67 ± 18.08
Median (range)	54.44 (2.2 - 86.7)	57.78 (42.2-82.2)	61.11 (37.8-91.1)	62.22 (31.1-100)	60.0 (17.8-100)
Week 10					
n	20	10	10	37	40
Mean (±SD)	52.00 ± 22.06	65.11 ± 12.92	69.56 ± 19.60	68.35 ± 20.54	66.89 ± 18.78
Median (range)	52.22 (11.1 - 88.9)	64.44 (42.2-82.2)	66.67 (33.3-93.3)	66.67 (22.2-100)	68.89 (15.6-100)
change from baseline	0.56	4.00	4.89	2.28	3.22
Week 36					
n	20	11	10	36	40
Mean (±SD)	53.33 ± 21.69	63.64 ± 17.13	70.44 ± 17.56	69.94 ± 20.21	68.51 ± 19.09
Median (range)	55.56 (17.8 - 91.1)	64.44 (28.9-84.4)	70.0 (44.4-95.6)	68.89 (26.7-100)	68.89 (28.9-100)
change from baseline	1.89	0.61	5.78	3.15	4.85
Overall Score					
Baseline					
n	19	11	10	37	39
Mean (±SD)	65.14 ± 21.39	70.78 ± 14.97	74.07 ± 14.34	75.22 ± 16.04	74.34 ± 16.00
Median (range)	67.73 (18.4-92.2)	69.54 (48.7-94.2)	77.51 (45.8-94.5)	72.43 (41.0-99.7)	77.74 (35.3-96.9)
Week 10					
n	18	10	10	37	39
Mean (±SD)	66.13 ± 19.03	71.29 ± 13.69	79.06 ± 14.90	75.80 ± 15.31	77.98 ± 15.52
Median (range)	69.74 (21.1-91.5)	71.09 (52.0-91.7)	79.93 (45.4-97.3)	75.85 (47.6-100)	82.41 (35.5-96.9)
change from baseline	0.78	1.55	4.99	0.58	3.71

表 2.7.6.2-27 Haemo-QoL-A の要約統計量及びベースラインからの変化量（パート A、ITT）（続き）

Scale	On-demand N=20	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43
Week 36					
n	19	11	10	36	40
Mean (±SD)	65.00 ± 19.81	72.74 ± 15.35	79.59 ± 14.18	76.73 ± 15.02	78.62 ± 15.61
Median (range)	67.19 (25.7-95.8)	69.58 (41.1-92.6)	78.72 (50.1-97.5)	78.17 (48.4-99.7)	80.42 (23.6-100)
change from baseline	-0.14	1.96	5.52	0.56	3.96

Haemo-QoL-A = Hemophilia specific quality of life Form A
Notes: Haemo-QoL-A score is on a scale of 0-100, with higher score reflecting better quality of life.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.4/71, 14.2.4/74, 14.2.4/107, 14.2.4/110.

2.7.6.2.2.2.4 有効性の部分集団解析

主要評価項目である推定年間出血率について、いくつかの部分集団解析を実施した(5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.2/3)。部分集団の中には被験者数が非常に少ない集団がいくつか含まれたこと（特に出血時補充療法群）、また、本試験には無作為割付けされなかった対照群が出血時補充療法を受けたという事実から、これらのデータの解釈には制約があることに注意が必要である。

試験への組入れ時に定期補充療法を選択した被験者に対して、ベースライン時の状態が被験者の無作為化に影響を及ぼしたか、また、無作為割付けされた場合、被験者の投与頻度が増加しやすかったかについて、カイ二乗検定を用いて分析を行った。各部分集団の解析結果を表 2.7.6.2-28 に示す。部分集団と無作為割付け時の状態との間に、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

表 2.7.6.2-28 定期補充療法群における被験者のベースライン特性による無作為割付け時の状態のカイ二乗検定（パート A、ITT）

Subjects with non-missing data	P-value	Eligible for randomization N = 97	Not eligible for randomization N = 13	Total N = 110
Has Target Joints	0.3054			
No		28 (28.9%)	2 (15.4%)	30 (27.3%)
Yes		69 (71.1%)	11 (84.6%)	80 (72.7%)
Age Group 1	0.5815			
<18 years		10 (10.3%)	2 (15.4%)	12 (10.9%)
≥18 years		87 (89.7%)	11 (84.6%)	98 (89.1%)
Age Group 2	0.7486			
<18 years		10 (10.3%)	2 (15.4%)	12 (10.9%)
18-34 years		40 (41.2%)	6 (46.2%)	46 (41.8%)
≥35 years		47 (48.5%)	5 (38.5%)	52 (47.3%)
Race	0.0601			
White		67 (69.1%)	6 (46.2%)	73 (66.4%)
Black or African American		4 (4.1%)	0	4 (3.6%)
Asian		20 (20.6%)	7 (53.8%)	27 (24.5%)
Not reported		6 (6.2%)	0	6 (5.5%)
Region	0.1147			
North America		22 (22.7%)	1 (7.7%)	23 (20.9%)
Europe		37 (38.1%)	4 (30.8%)	41 (37.3%)
Israel		15 (15.5%)	1 (7.7%)	16 (14.5%)
Asia		20 (20.6%)	7 (53.8%)	27 (24.5%)
South America		3 (3.1%)	0	3 (2.7%)
BMI Group	0.6439			
<25 kg/m^2		55 (56.7%)	9 (69.2%)	64 (58.2%)
25-29 kg/m^2		27 (27.8%)	3 (23.1%)	30 (27.3%)
≥30 kg/m^2		15 (15.5%)	1 (7.7%)	16 (14.5%)
Previous Treatment	0.3013			
On demand		18 (18.6%)	4 (30.8%)	22 (20.0%)
Prophylaxis		79 (81.4%)	9 (69.2%)	88 (80.0%)

BMI = body mass index
Note: Eligible for randomization is defined as subjects who are in 2x/week forced, Every 5 days and Every 7 days arms after Visit 4. Not eligible for randomization is defined as subjects who are in 2x/week failed arm after Visit 4.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.2/4

Pearson の積率相関係数を用いて、5 日ごと投与群又は 7 日ごと投与群における無作為割付け後の推定年間出血率がベースラインのギルバートスコアと相関するかを検討した。その結果、いずれの投与群においても、疼痛及び出血の有無にかかわらず、推定年間出血率とベースラインのギルバートスコアの間には、ほとんど又は一切の相関が認められなかった（表 2.7.6.2-29）。

表 2.7.6.2-29 推定年間出血率と被験者のギルバートスコアとの Pearson 積率相関係数（パート A、ITT）

	On-demand N = 20	Prophylaxis N = 112	Total N = 132
Annualized number of bleeds versus Gilbert Score excluding Pain and Bleeding	20	112	132
Pearson correlation	0.057	-0.091	0.047
Annualized number of bleeds versus Gilbert Score	20	112	132
Pearson correlation	0.159	0.009	0.154

Annualized bleed count used in the table is from the period of Week 0-36.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/38

2.7.6.2.2.2.5 治験薬の用量又は血中 FⅧ活性と効果との関連性

定期補充療法群における本剤の用量範囲は、第 I 相試験での個々の被験者における血漿中 FⅧ活性 - 時間データに基づき設定した。第 I 相試験のデータを用いてシミュレーションを行った結果、25IU/kg 週 2 回又は 5 日ごと 45IU/kg を投与した時、ほとんどの被験者で投与 3 又は 4 日後の FⅧ活性のトラフ値が 1IU/dL を上回ることが示された。本剤投与後の FⅧ活性が健常者における FⅧ活性の最高値を上回ることがないよう、最大投与量は 60IU/kg とし、各投与群で規定された範囲内の用量をそれぞれ使用した。本試験では、出血抑制が期待できる用量を薬物動態シミュレーションにより推定し、当該用量を使用したときの臨床的反応に基づいて投与量を設定した。本治験実施計画書では、被験者又は医師が有効でないと判断した場合、被験者により高用量を投与すること又はより高頻度で投与することを認めている。

前項に示したデータは、すべての定期補充レジメンが、出血時補充療法を受けた無作為割付けされなかった対照群に比べて、出血抑制に有効であったことを示している。

2.7.6.2.2.3 薬物動態の結果

パート A における主要目的は、本剤の単回及び反復投与後の薬物動態を評価することであった。単回投与後の薬物動態の評価には 22 例（白人 18 例及びアジア人 4 例）が参加し、反復投与後の薬物動態の評価には 16 例（すべて白人）が参加した。反復投与時評価は単回投与評価時の 3 ヵ月後以降に実施した。すべての薬物動態評価で、本剤 60IU/kg を 10 分間かけて静脈内投与した。

パート B では、副次目的の 1 つとして手術による薬物動態への影響を評価した。術前、術中及び術後に 14 例で薬物動態を評価した。術前の薬物動態評価では、本剤 50IU/kg を 10 分間かけて静脈内投与した。

2.7.6.2.2.3.1 薬物動態評価（パート A）

血液検体は投与前及び投与 96 時間後まで採取した。投与前の血漿中 FⅧ活性が各測定法の定量下限（LLOQ）以上であった被験者は 22 例中、合成基質法では 4 例、凝固一段法では 6 例であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/2、14.4/3）。そのため、投与前の血漿中 FⅧ活性に対する解析では最大値及び最小値のみを算出した。投与後の血漿中 FⅧ活性が LLOQ 未満であった場合は、LLOQ の 1/2 として解析を行った。

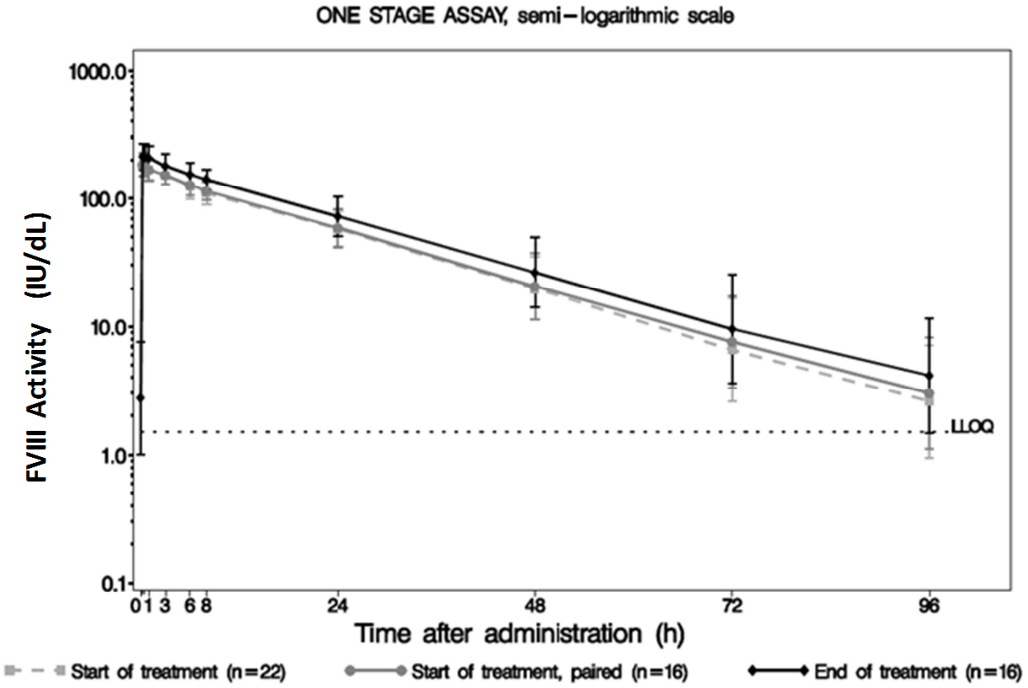
2.7.6.2.2.3.1.1 単回及び反復投与後の血漿中 FⅧ活性推移

本剤 60IU/kg を単回投与 0.25 時間後の血漿中 FⅧ活性の幾何平均値（%CV）は、凝固一段法及び合成基質法で測定した場合では、それぞれ 186.3IU/dL（20.0%）及び 159.5IU/dL（13.7%）

に増加した。血漿中 FⅧ活性は時間と共に低下し、72 時間後の血漿中 FⅧ活性は、凝固一段法及び合成基質法で測定した場合では、それぞれ 6.6IU/dL（117%）及び 7.5IU/dL（103%）となった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/2、14.4/3）。

本剤 60IU/kg を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 2.7.6.2-4（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.2-5（測定法：合成基質法）に示す。

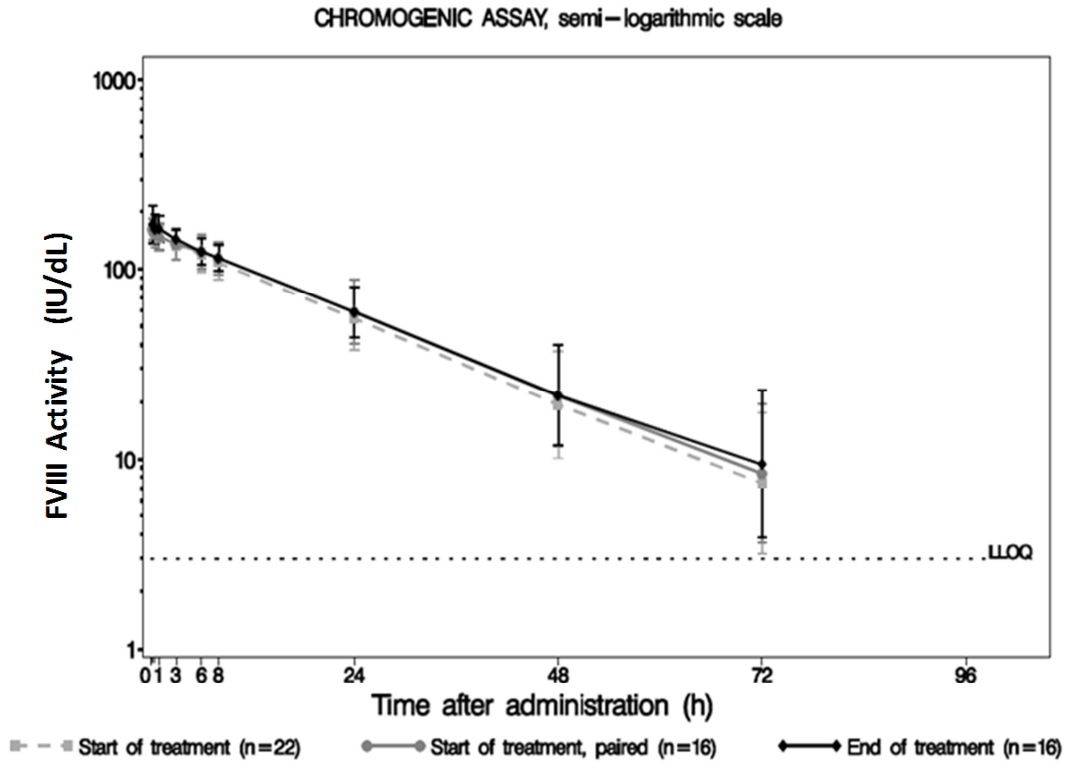
凝固一段法で測定した場合では、反復投与後の血漿中 FⅧ活性は、単回投与後と比べてわずかに高く推移した。一方、合成基質法で測定した場合では、反復投与後の推移は単回投与後と同様であった。



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 14.4/2

図 2.7.6.2-4 本剤 60IU/kg を単回及び反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）



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 Table 14.4/4

図 2.7.6.2-5 本剤 60IU/kg を単回及び反復投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

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 2.7.6.2-30（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.2-31（測定法：合成基質法）に示す。

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。反復投与を受けた被験者 16 例の成績では、凝固一段法に基づく本剤単回投与時の AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 4030IU·h/dL、188IU/dL 及び 17.3 時間であり、反復投与時の AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 5000IU·h/dL、219IU/dL 及び 17.7 時間であった。一方、合成基質法に基づく本剤単回投与時の AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 3900IU·h/dL、163IU/dL 及び 17.7 時間であり、反復投与時の AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 4130IU·h/dL、177IU/dL 及び 19.6 時間であった。

単回投与時と反復投与時の AUC 及び C_{max} の比の幾何平均値及び 90%信頼区間（CI）を表 2.7.6.2-32 に示す。凝固一段法に基づく反復投与時の AUC 及び C_{max} は単回投与時の AUC 及び C_{max} と比べてそれぞれ 23%及び 16%高かった。一方、合成基質法に基づく反復投与時の 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、その差は凝固一段法での比較よりも小さいものであった。

22 例の被験者を対象とした単回投与時での 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。

表 2.7.6.2-30 本剤 60IU/kg を単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）

PK Assessment	First dose (N=22)	First dose paired (N=16)	Last dose paired (N=16)
C_{max} (IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	191 (19.7)	188 (21.5)	219 (24.0)
Arith Mean±SD	195 ± 37.0	192 ± 40.0	225 ± 52.5
Min - Max	200 - 262	120 - 262	153 - 316
$C_{max,norm}$ (kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	3.23 (20.6)	3.17 (21.9)	3.65 (24.5)
Arith Mean±SD	3.29 ± 0.648	3.23 ± 0.674	3.75 ± 0.886
Min - Max	1.96 - 4.36	1.96 - 4.36	2.454 - 5.23
AUC (IU·h/dL)			
Geo Mean(%CV)	3910 (26.8)	4030 (27.5)	5000 (32.7)
Arith Mean±SD	4040 ± 1080	4170 ± 1130	5260 ± 1800
Min - Max	2530 - 6160	2750 - 6160	3240 - 9030
AUC_{norm} (kg·h/dL)			
Geo Mean(%CV)	65.9 (27.0)	67.7 (27.8)	83.1 (34.0)
Arith Mean±SD	68.1 ± 18.1	70.1 ± 19.1	87.7 ± 31.3
Min - Max	43.3 - 101	47.0 - 101	52.9 - 153
$t_{1/2}$ (h)			
Geo Mean(%CV)	17.2 (25.3)	17.3 (26.6)	17.7 (31.4)
Arith Mean±SD	17.7 ± 4.27	17.9 ± 4.45	18.5 ± 5.27
Min - Max	10.8 - 24.8	10.8 - 24.8	9.100 - 27.6
MRT_{IV} (h)			
Geo Mean(%CV)	24.1 (26.9)	24.3 (29.2)	25.1 (31.9)
Arith Mean±SD	24.9 ± 6.19	25.2 ± 6.62	26.2 ± 7.72
Min - Max	13.2 - 35.6	13.2 - 35.6	13.0 - 39.1
CL (dL/h/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.0152 (27.0)	0.0148 (27.8)	0.0120 (34.0)
Arith Mean±SD	0.0157 ± 0.00408	0.0153 ± 0.00411	0.0126 ± 0.00380
Min - Max	0.00986 - 0.0231	0.00986 - 0.0213	0.00651 - 0.0189
V_{ss} (dL/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.366 (17.1)	0.358 (16.9)	0.302 (22.2)
Arith Mean±SD	0.371 ± 0.0632	0.363 ± 0.0606	0.309 ± 0.0707
Min - Max	0.266 - 0.500	0.266 - 0.477	0.226 - 0.462

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug ; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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 14.4/6, Table 14.4/8

表 2.7.6.2-31 本剤 60IU/kg を単回及び反復投与時の薬物動態パラメータ（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

PK Assessment	First dose (N=22)	First dose paired (N=15)	Last dose paired (N=15)
C_{max} (IU/dL)			
Geo Mean(%CV)	163 (14.7)	163 (14.4)	177 (21.0)
Arith Mean±SD	164 ± 23.8	165 ± 23.3	181 ± 41.6
Min - Max	120 - 200	120 - 200	135 - 282
$C_{max,norm}$ (kg/dL)			
Geo Mean(%CV)	2.74 (14.66)	2.75 (15.2)	2.94 (21.0)
Arith Mean±SD	2.77 ± 0.397	2.77 ± 0.408	3.01 ± 0.681
Min - Max	1.97 - 3.37	1.97 - 3.37	2.17 - 4.60
AUC (IU·h/dL)			
Geo Mean(%CV)	3710 (33.8)	3900 (34.7)	4130 (28.8)
Arith Mean±SD	3900 ± 1280	4110 ± 1360	4290 ± 1260
Min - Max	2060 - 6540	2240 - 6540	2870 - 6610
AUC_{norm} (kg·h/dL)			
Geo Mean(%CV)	62.5 (33.7)	65.5 (35.1)	68.7 (30.0)
Arith Mean±SD	65.7 ± 21.4	69.1 ± 22.9	71.6 ± 22.1
Min - Max	35.3 - 110	37.4 - 110	46.8 - 112
$t_{1/2}$ (h)			
Geo Mean(%CV)	17.1 (27.1)	17.7 (27.8)	19.6 (38.5)
Arith Mean±SD	17.6 ± 4.26	18.2 ± 4.37	20.7 ± 6.83
Min - Max	9.44 - 24.3	9.44 - 24.324	8.57 - 30.4
MRT_{IV} (h)			
Geo Mean(%CV)	24.4 (27.5)	25.4 (27.2)	27.2 (37.6)
Arith Mean±SD	25.2 ± 6.19	26.2 ± 6.21	28.8 ± 9.39
Min - Max	13.6 - 35.6	13.6 - 35.6	12.1 - 42.1
CL (dL/h/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.0160 (33.7)	0.0153 (35.1)	0.0146 (30.0)
Arith Mean±SD	0.0168 ± 0.00553	0.0161 ± 0.00556	0.0151 ± 0.00427
Min - Max	0.00911 - 0.0283	0.00911 - 0.0267	0.00890 - 0.0214
V_{ss} (dL/kg)			
Geo Mean(%CV)	0.391 (16.3)	0.388 (16.5)	0.396 (17.9)
Arith Mean±SD	0.396 ± 0.0631	0.393 ± 0.0661	0.402 ± 0.0696
Min - Max	0.281 - 0.546	0.285 - 0.546	0.2600 - 0.5350

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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, Table 14.4/9

表 2.7.6.2-32 本剤 60IU/kg を単回及び反復投与時の薬物動態パラメータの比較（単回及び反復投与の両方を受けた被験者を対象）

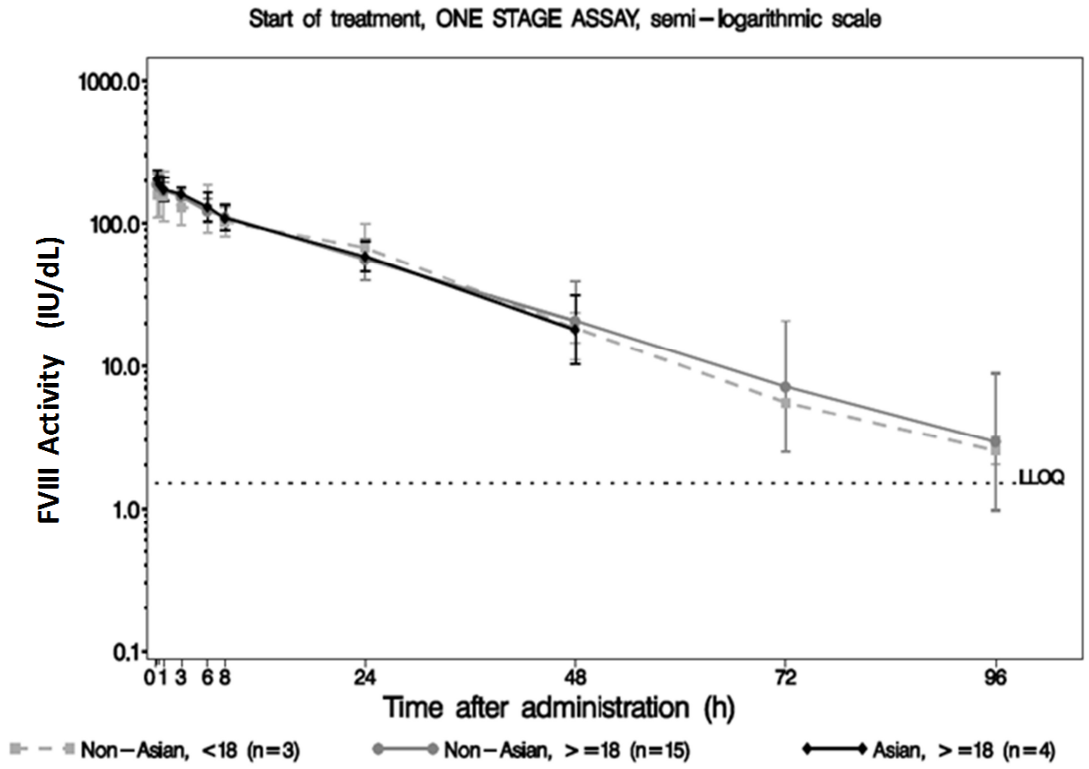
Parameter		Ratio of PK parameter at the end of treatment compared to single dose geom. LS means [90% CI]	
		One-stage assay	Chromogenic assay
AUC	[IU·h/dL]	1.24 [1.15; 1.33]	1.06 [0.98; 1.14]
C_{max}	[IU/dL]	1.16 [1.07; 1.27]	1.08 [1.00; 1.18]

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed concentration; IU = international units; LS means = least-square means; PK = pharmacokinetic.

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

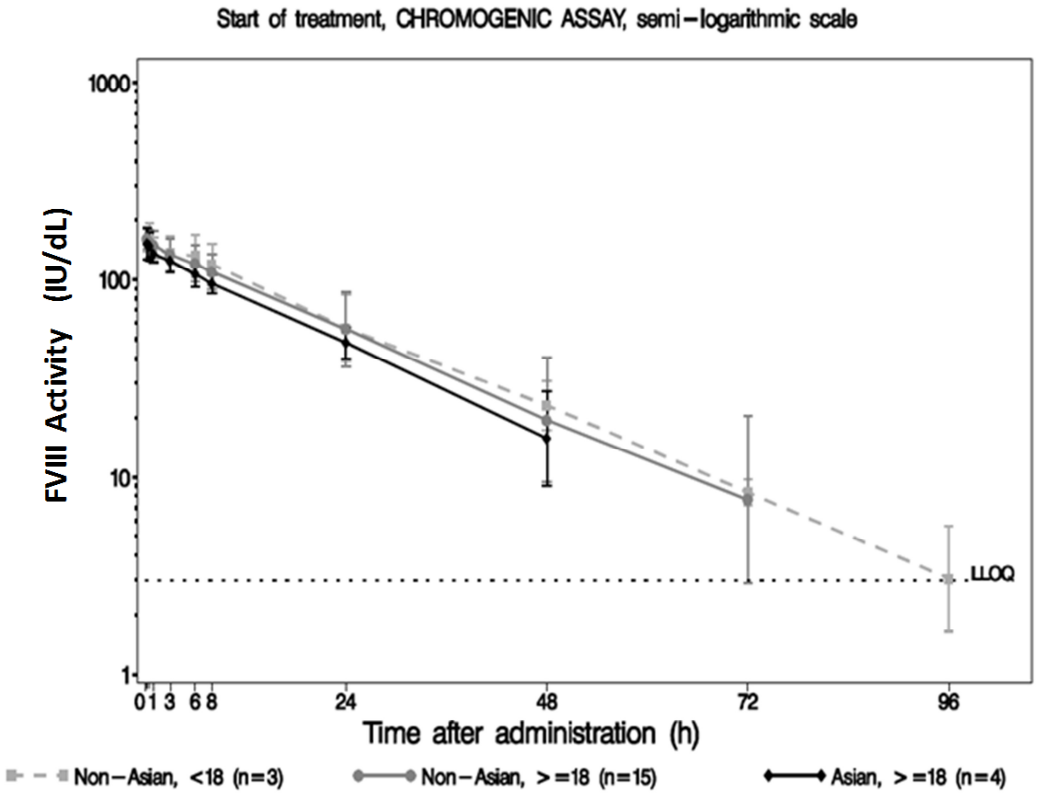
2.7.6.2.2.3.1.2 部分集団における血漿中 FⅧ活性推移の評価（アジア人及び非アジア人）

18 歳以上のアジア人 4 例及び非アジア人 15 例の本剤単回投与後の薬物動態を比較評価した。アジア人及び非アジア人集団の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値）を図 2.7.6.2-6（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.2-7（測定法：合成基質法）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 2.7.6.2-33（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.2-34（測定法：合成基質法）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及び非アジア人集団で同程度であった。アジア人及び非アジア人集団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 14.4/6

図 2.7.6.2-6　アジア人／非アジア人集団の比較—60IU/kg の本剤単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）



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

図 2.7.6.2-7 アジア人／非アジア人集団の比較—60IU/kg の本剤単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

表 2.7.6.2-33 アジア人／非アジア人集団の比較—本剤 60IU/kg を単回投与時の薬物動態パラメータ（測定法：凝固一段法、パート A の PKS、18 歳以上）

PK Assessment	Non-Asians (N=15)	Asians (N=4)
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	192 (15.9)	214 (13.2)
Min - Max	159 - 262	177 - 241
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	3.23 (15.8)	3.63 (17.4)
Min - Max	2.61 - 4.36	2.89 - 4.35
AUC (IU·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	3960 (30.0)	3860 (23.0)
Min - Max	253 - 6160	3090 - 5000
AUC_{norm} (kg·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	66.8 (30.0)	65.6 (23.9)
Min - Max	43.3 - 101	50.4 - 87.3
$t_{1/2}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	17.7 (27.4)	16.0 (27.5)
Min - Max	10.8 - 24.8	13.1 - 23.3
MRT_{IV} (h)		
Geo Mean(%CV)	24.7 (30.5)	22.8 (24.5)
Min - Max	13.2 - 35.6	17.9 - 31.8
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0150 (30.0)	0.0152 (23.9)
Min - Max	0.00986 - 0.0231	0.0115 - 0.0199
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.370 (16.7)	0.348 (10.3)
Min - Max	0.272 - 0.500	0.300 - 0.377

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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

表 2.7.6.2-34 アジア人／非アジア人集団の比較―本剤 60IU/kg を単回投与時の薬物動態パラメータ（測定法：合成基質法、パート A の PKS、18 歳以上）

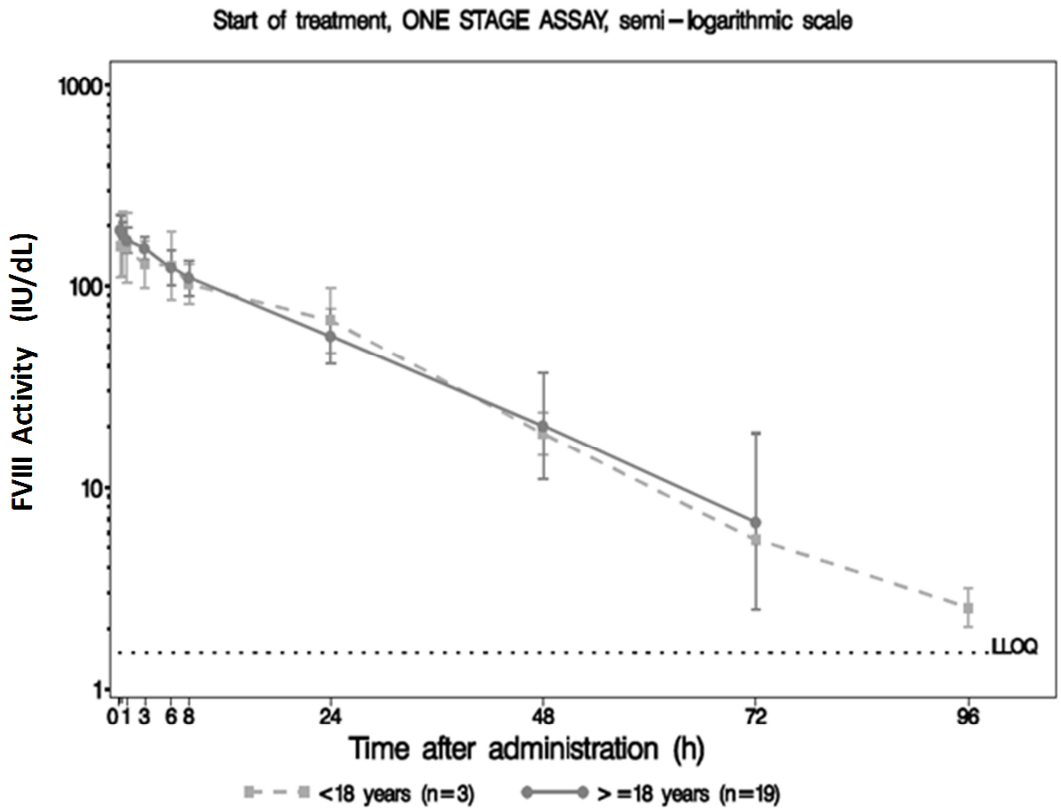
PK Assessment	Non-Asians (N=15)	Asians (N=4)
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	165 (14.4)	155 (17.8)
Min - Max	120 - 200	128 - 194
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	2.78 (15.1)	2.63 (14.3)
Min - Max	1.97 - 3.37	2.23 - 3.16
AUC (IU·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	3810 (38.5)	3210 (17.4)
Min - Max	2060 - 6540	2660 - 3960
AUC_{norm} (kg·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	64.2 (38.6)	54.6 (17.2)
Min - Max	35.3 - 110	48.1 - 69.1
$t_{1/2}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	17.1 (31.8)	16.3 (18.3)
Min - Max	9.44 - 24.3	14.6 - 21.4
MRT_{IV} (h)		
Geo Mean(%CV)	24.6 (31.9)	23.1 (22.8)
Min - Max	13.6 - 35.6	18.9 - 32.0
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0156 (38.6)	0.0183 (17.2)
Min - Max	0.00911 - 0.0283	0.0145 - 0.0208
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.384 (15.5)	0.424 (8.13)
Min - Max	0.285 - 0.546	0.394 - 0.463

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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

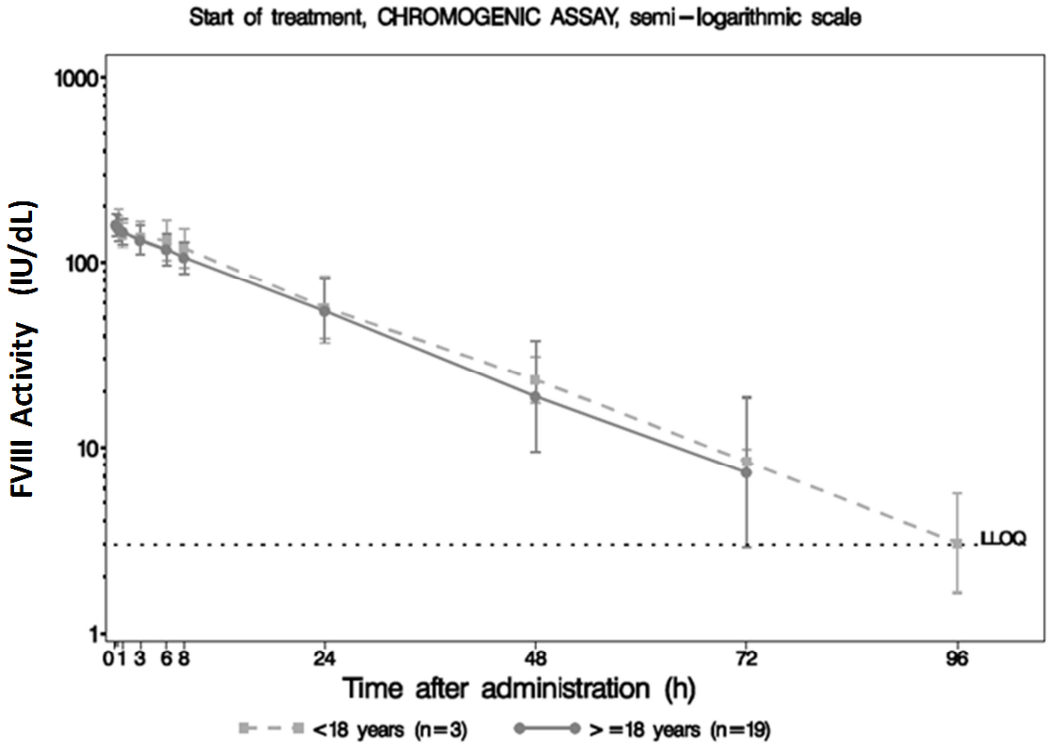
2.7.6.2.2.3.1.3 部分集団における血漿中 FⅧ活性推移の評価（成人及び小児）

小児（12～17 歳）3 例及び成人（18 歳以上）19 例の本剤単回投与後の薬物動態を比較評価した。小児及び成人被験者の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値）を図 2.7.6.2-8（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.2-9（測定法：合成基質法）に示す。また、小児及び成人被験者の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-35（測定法：凝固一段法）及び表 2.7.6.2-36（測定法：合成基質法）に示す。血漿中 FⅧ活性の推移及び薬物動態パラメータは小児及び成人被験者間で同程度であった。小児及び成人被験者の薬物動態パラメータの分布は重なっており、明らかな違いは認められなかった。



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/PartA Figure 14.4/10

図 2.7.6.2-8　小児／成人被験者の比較—60IU/kg の本剤単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）



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

図 2.7.6.2-9　小児／成人被験者の比較―60IU/kg の本剤単回投与後の血漿中 FⅧ活性の推移（幾何平均値、幾何 SD）（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

表 2.7.6.2-35 小児／成人被験者の比較—本剤 60IU/kg を単回投与時の薬物動態パラメータ（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）

PK Assessment	Children (12 to <18 yrs) (N=3)	Adults (≥18 yrs) (N=19)
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	163 (38.7)	196 (15.6)
Min - Max	120 - 247	159 - 262
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	2.71 (39.3)	3.31 (16.4)
Min - Max	1.96 - 4.12	2.61 - 4.36
AUC (IU·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	3740 (20.9)	3940 (28.1)
Min - Max	3080 - 4650	2530 - 6160
AUC_{norm} (kg·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	62.2 (20.7)	66.5 (28.2)
Min - Max	51.7 - 77.5	43.3 - 101
$t_{1/2}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	16.4 (13.4)	17.3 (26.9)
Min - Max	14.2 - 18.5	10.8 - 24.8
MRT_{IV} (h)		
Geo Mean(%CV)	22.9 (9.33)	24.3 (28.9)
Min - Max	20.6 - 24.7	13.2 - 35.6
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0161 (20.7)	0.0150 (28.2)
Min - Max	0.0129 - 0.0194	0.00986 - 0.0231
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.368 (30.4)	0.365 (15.6)
Min - Max	0.266 - 0.477	0.272 - 0.500

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug;; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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

表 2.7.6.2-36 小児／成人被験者の比較—本剤 60IU/kg を単回投与時の薬物動態パラメータ（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

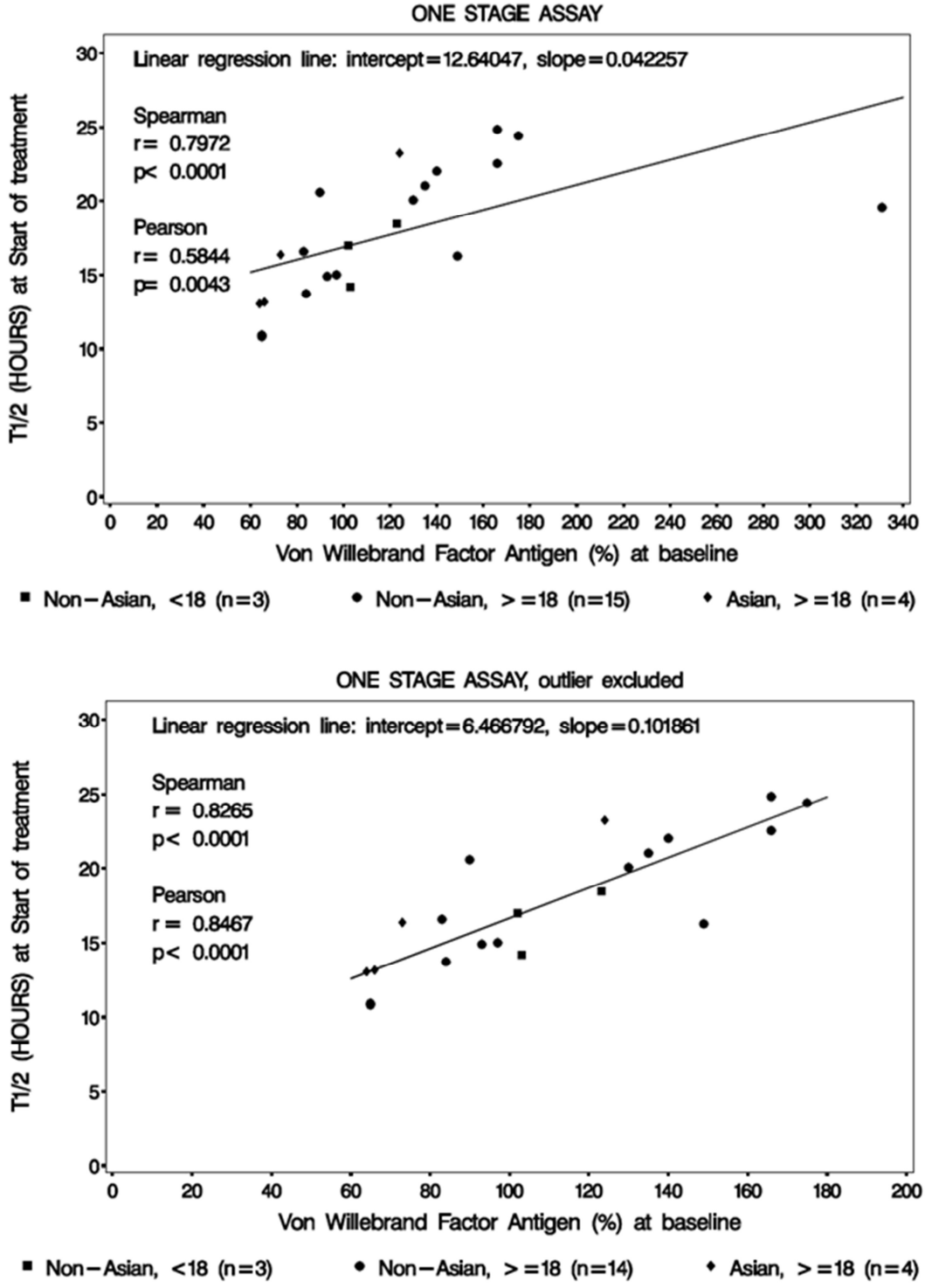
PK Assessment	Children (12 to <18 yrs) (N=3)	Adults (≥18 yrs) (N=19)
C_{max} (IU/dL)		
Geo Mean(%CV)	163 (17.1)	163 (14.9)
Min - Max	143 - 197	120 - 200
$C_{max,norm}$ (kg/dL)		
Geo Mean(%CV)	2.71 (17.6)	2.75 (14.7)
Min - Max	2.34 - 3.29	1.97 - 3.37
AUC (IU·h/dL)		
Geo Mean(%CV)	3920 (26.6)	3680 (35.4)
Min - Max	3160 - 5240	2060 - 6540
AUC_{norm} (kg·h /dL)		
Geo Mean(%CV)	65.1 (27.2)	62.1 (35.3)
Min - Max	51.8 - 87.4	35.3 - 110
$t_{1/2}$ (h)		
Geo Mean(%CV)	17.8 (9.57)	16.9 (29.1)
Min - Max	16.3 - 19.7	9.44 - 24.3
MRT_{iv} (h)		
Geo Mean(%CV)	25.3 (2.76)	24.3 (29.7)
Min - Max	24.6 – 26.0	13.6 – 35.6
CL (dL/h/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.0154 (27.2)	0.0161 (35.3)
Min - Max	0.0114 - 0.0193	0.00911 - 0.0283
V_{ss} (dL/kg)		
Geo Mean(%CV)	0.388 (29.4)	0.392 (14.7)
Min - Max	0.281 - 0.489	0.285 - 0.546

AUC = area under the concentration vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed concentration; $C_{max,norm}$ = C_{max} divided by dose per body weight; CV = coefficient of variation; Geo Mean = geometric mean; IU = international units; Max = maximum; Min = minimum; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.

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

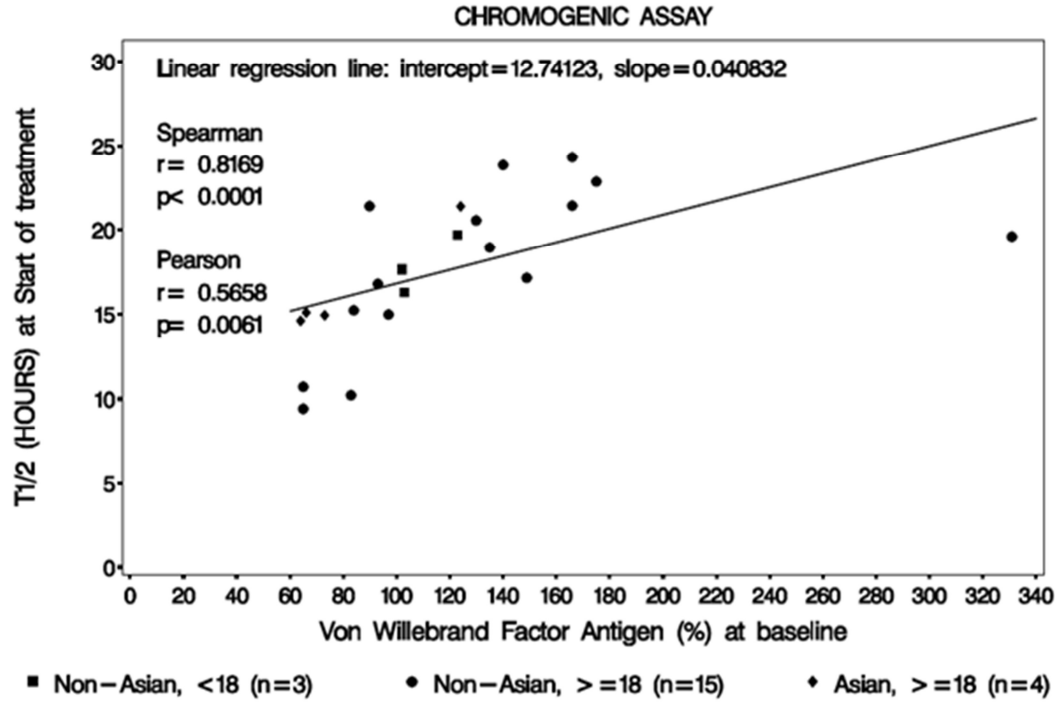
2.7.6.2.2.3.1.4 VWF と薬物動態の関係

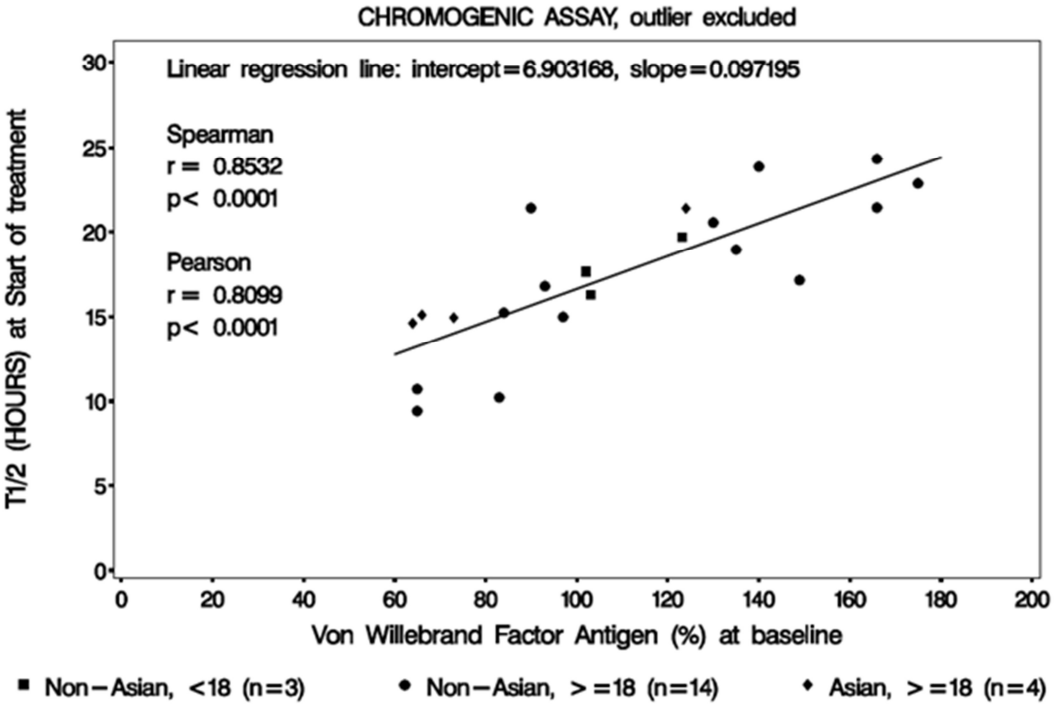
VWF レベルと本剤単回投与時の血漿中 FⅧ活性の消失半減期の関係を図 2.7.6.2-10（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.2-11（測定法：合成基質法）に示す。1 例で VWF レベルが非常に高かったため、回帰分析はこの被験者のデータを入れた場合と、外れ値として除いた場合とで実施した。VWF レベルと本剤単回投与時の消失半減期の間に強い相関が認められた。同様の相関は AUC、$AUC(0-t_{last})$、MRT 及び CL（CL については逆相関）との間にも認められた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/39～46、14.4/51～54、14.4/59～62）。



Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/83, 14.4/84

図 2.7.6.2-10 ベースラインにおける Von Willebrand 因子抗原と本剤単回投与時の血漿中 FⅧ 活性の消失半減期の関係（測定法：凝固一段法、パート A の PKS）





Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Figure 14.4/85, 14.4/86

図 2.7.6.2-11 ベースラインにおける Von Willebrand 因子抗原と本剤単回投与時の血漿中 FⅧ 活性の消失半減期の関係（測定法：合成基質法、パート A の PKS）

2.7.6.2.2.3.1.5 既存製剤との薬物動態パラメータの比較

本試験に参加しパート A で薬物動態評価を実施した被験者 22 例中 15 例は、過去にコージネイト FS についても薬物動態評価を実施していた。本剤 60IU/kg を単回投与時及びコージネイト FS 50IU/kg を単回投与時の血漿中 FⅧ活性の消失半減期の比較を表 2.7.6.2-37 に示す。本剤投与時の消失半減期はコージネイト FS 投与時と比較して概ね長かった。

表 2.7.6.2-37 本剤 60IU/kg を単回投与時及びコージネイト FS 50IU/kg を単回投与時の消失半減期（単位：時間）の比較

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

ID = identification.

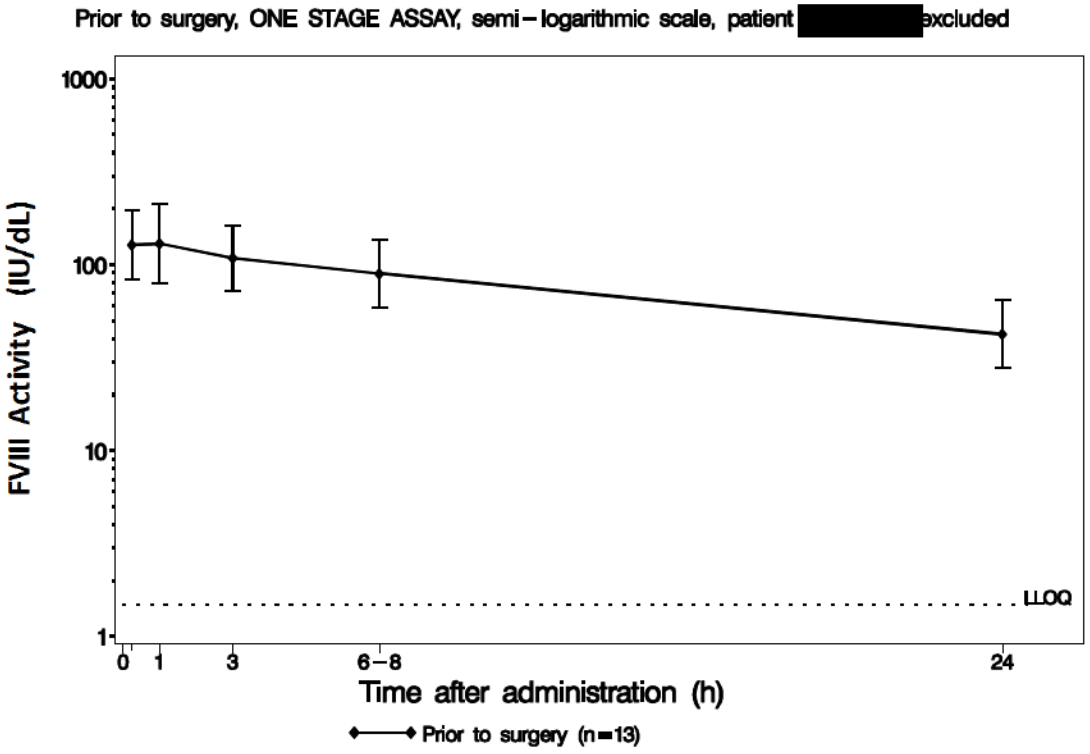
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.4/14、5.3.5.2.2 PH-37583_add6/Listing 1/1

2.7.6.2.2.3.2 薬物動態評価（パート B）

パート B では術前に本剤 50IU/kg を単回投与し、24 時間後までの薬物動態を評価した。周術期においても薬物動態を評価し、術前の結果と比較した。

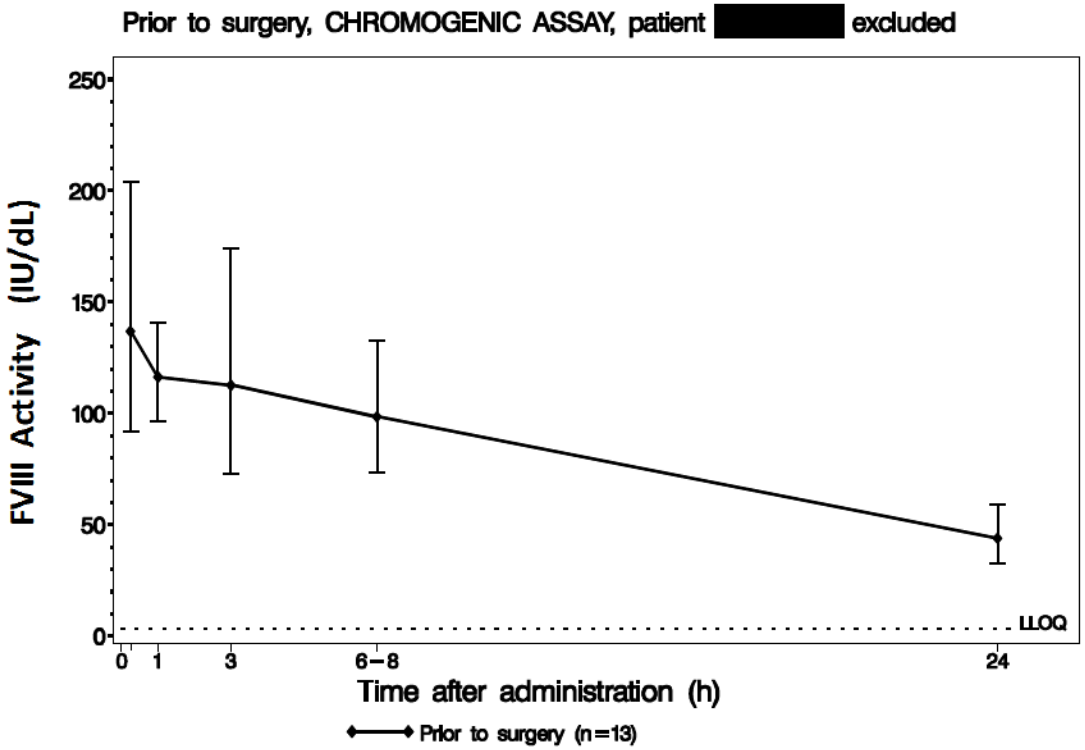
14 例の被験者において術前の薬物動態を評価した。1 例（SID [redacted]）の薬物動態は他の被験者と比較した際、外れ値とみなされたため、本評価ではこの被験者の結果を入れた場合と除いた場合で評価した。SID [redacted] の結果を除いた血漿中 FⅧ活性の推移をそれぞれ図 2.7.6.2-12（測定法：凝固一段法）及び図 2.7.6.2-13（測定法：合成基質法）に示す。

数例の被験者において治験実施計画書どおりに評価検体の適切な採取ができなかったため（採血時点が規定外、異なる投与量、又は検体採取の前に FⅧ因子製剤の投与を行った）、周術期の血漿中濃度について要約統計量を算出することはできなかった。このため、周術期で得られた血漿中 FⅧ活性を術前の血漿中 FⅧ活性推移に重ね合わせることで、比較評価を実施した。周術期の薬物動態は術前の薬物動態と同程度であった。



Sample plammed at 6 – 8 hour post administration displayed at 7 hour in this mean – plot.
Patient [redacted] is excluded.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Figure 14.4/6

図 2.7.6.2-12 術前に本剤 50IU/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）（測定法：凝固一段法、パート B の PKS）



Sample plammed at 6 – 8 hour post administration displayed at 7 hour in this mean – plot.
Patient [redacted] is excluded.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Figure 14.4/7

図 2.7.6.2-13 術前に本剤 50IU/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）（測定法：合成基質法、パート B の PKS）

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

本項では、主試験の 36 週間における安全性評価の結果を記載し、日本人集団における 16 週間の追加投与期間の結果は、全被験者の継続投与期間の結果とともに 2.7.6.4.2.4 に記載した。

2.7.6.2.2.4.1 治験薬の曝露状況

2.7.6.2.2.4.1.1 パート A

パート A の曝露日数の要約を表 2.7.6.2-38 に示す。パート A の ITT 全例における曝露日数の中央値は 58.0 日であった。定期補充療法群を投与頻度別にみると、各投与頻度の定義で期待された通り、曝露日数の中央値は投与頻度が高いほど高値となった。全体では、ITT の 132 例の被験者で累積曝露日数は合計 7,409ED となり、うち 93 例（70.5%）では曝露日数は 50ED を超えていた。

12 歳以上 18 歳未満の年齢集団には、13 例が組入れられた。このうち 12 例が試験を終了し、1 例を除く全例で 50ED 以上を達成した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Listing 16.2.6）。1 例は 7 日ごと投与群に無作為割付けされ、主要試験において 46ED の投与を受けた。同被験者はその後、パート A の継続投与期間中に 50ED 以上の投与を受けた。試験デザインにより、7 日ごと投与群に無作為割付けされた被験者は、出血の発現がなかった場合、46ED を達成することが予測された。

表 2.7.6.2-38 曝露日数（パートA、ITT）

		Prophylaxis (N=112)					
	On-demand N=20	2x/week dropped (N=2)	2x/week failed (N=13)	2x/week forced (N=11)	Every 5 days (N=43)	Every 7 days (N=43)	Total (N=132)
Exposure days							
Mean ± SD	32.4 ± 19.3	9.0 ± 7.1	80.9 ± 6.8	75.7 ± 4.5	59.6 ± 6.8	53.3 ± 9.0	56.1 ± 17.9
Median (range)	29.0 (9-75)	9.0 (4-14)	78.0 (75-99)	77.0 (66-82)	60.0 (28-81)	50.0 (39-82)	58.0 (4-99)
Sum	648.0	18.0	1052.0	833.0	2564.0	2294.0	7409.0
≥ 50 exposure days							
No	16 (80.0%)	2 (100.0%)	0	0	1 (2.3%)	20 (46.5%)	39 (29.5%)
Yes	4 (20.0%)	0	13 (100.0%)	11 (100.0%)	42 (97.7%)	23 (53.5%)	93 (70.5%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.2.1/28, 14.2.1/29

2.7.6.2.2.4.1.2 パートB

パートBで大手術を受けた14例の曝露状況の要約を表 2.7.6.2-39に示す。

合計 17 件の大手術時における本剤の被験者あたりの総投与量は、6,000IU～102,000IU であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/1）。大手術時における本剤の被験者あたりの総投与量の中央値は 2,2710.0IU で、各被験者の体重（kg）あたりの総投与量の中央値は 260.8IU/kg であった（表 2.7.6.2-39）。各大手術における投与量の情報を含む被験者ごとの一覧は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/6 を参照のこと。

表 2.7.6.2-39 大手術を受けた被験者の曝露状況（パートB、ITT）

	Total N=14
Number of infusions	
Mean ± SD	12.9 ± 11.3
Median (range)	8.0 (2-37)
Total dose per kg (IU/kg)	
Mean ± SD	482.4 ± 517.6
Median (range)	260.8 (71-1791)
Total dose per infusion (IU/inf)	
Mean ± SD	2677.1 ± 832.6
Median (range)	2628.4 (1583-4500)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/inf)	
Mean ± SD	35.4 ± 8.4
Median (range)	34.0 (26-51)

inf = infusion; IU = international units
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.2.1/1

2.7.6.2.2.4.2 有害事象の要約

2.7.6.2.2.4.2.1 パートA

治験薬投与下で発現した有害事象〔TEAE（治験薬初回投与開始から最終投与後 7 日以内に発現した事象）〕の要約を表 2.7.6.2-40 に示す。

全体として、SAF の 134 例中 104 例（77.6%）で、試験期間中に有害事象を発現した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/1）。また、134 例中 21 例（15.7%）は、本剤投与前のスクリーニング期間中に有害事象を発現した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/4）。

TEAE が、SAF の 134 例中 100 例（74.6%）で認められた。134 例中 12 例（9.0%）の TEAE は、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された。

試験期間中、SAF の 134 例中 15 例（11.2%）で計 18 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/7）。このうち TEAE であったのは、13 例（9.7%）に発現した 16 件の重篤な有害事象であった。

これらの重篤な有害事象のうち 2 例については、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/1）。SID [redacted] は、本剤の 4 回目投与後に過敏症反応を発現した。SID [redacted] については、臨床的影響及び後遺症はなかったものの、本剤の過剰投与が重篤な有害事象として報告された（バイアルサイズの取り違え

により、4,500IU の代わりに 12,500IU が投与された）（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/1、 Listing 16.2.5/1）。

SID [redacted]は初回投与後に、SID [redacted]は 4 回目投与後に、それぞれ過敏症反応を発現した。SID [redacted] の過敏症反応のみ重篤な有害事象として報告された。過敏症反応の発現後、2 例とも本試験を中止した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/2、Listing 16.2.5/1）。

パート A 期間中に FⅧインヒビターの発生が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1）。

本試験において死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.2-40 TEAE の要約（パート A、SAF）

		Prophylaxis (N=114)					
	On-demand N=20	2x/week dropped N=4	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43	Total (N=134)
Number of subjects (%) with specified AE							
Any AE	14 (70.0%)	3 (75.0%)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	33 (76.7%)	33 (76.7%)	100 (74.6%)
Any study drug-related AE	1 (5.0%)	2 (50.0%)	3 (23.1%)	0	2 (4.7%)	4 (9.3%)	12 (9.0%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (7.7%)	0	2 (4.7%)	2 (4.7%)	5 (3.7%)
Maximum intensity for any AE							
Mild	6 (30.0%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	5 (45.5%)	27 (62.8%)	18 (41.9%)	61 (45.5%)
Moderate	4 (20.0%)	0	6 (46.2%)	1 (9.1%)	6 (14.0%)	10 (23.3%)	27 (20.1%)
Severe	4 (20.0%)	2 (50.0%)	0	1 (9.1%)	0	5 (11.6%)	12 (9.0%)
Maximum intensity for study drug-related AE							
Mild	1 (5.0%)	1 (25.0%)	2 (15.4%)	0	2 (4.7%)	1 (2.3%)	7 (5.2%)
Moderate	0	0	1 (7.7%)	0	0	2 (4.7%)	3 (2.2%)
Severe	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	2 (1.5%)
AE related deaths	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	4 (20.0%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (9.1%)	1 (2.3%)	3 (7.0%)	13 (9.7%)
Any study drug-related SAE	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	2 (1.5%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Discontinuation of study drug due to AE	0	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.5%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	1[a] (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)

a: one event of hypersensitivity leading to discontinuation was also an SAE.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/2, Table 14.3.1/3

2.7.6.2.2.4.2.2 パートB

パートBで本剤投与を受けた16例のうち12例にTEAEが報告された。また、3例に4件の重篤な有害事象が発現した。SID [redacted] は、薬物動態評価後 23 日目に非心臓性胸痛を発現した。本事象は重篤な有害事象として報告されたが、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断された。本被験者は手術を受けることなく本試験から脱落した。

SID [redacted] 及び SID [redacted] には、抗 FVIII抗体の産生が認められ、重篤な有害事象として報告された。また、SID [redacted] には血腫も認められ、重篤な有害事象として報告された。これらの事象はいずれも、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。SID [redacted]（手術：1 回）及び SID [redacted]（手術：2 回）では、止血剤として本剤を使用し手術を終了したが、両被験者とも、術後期に本剤から別の FVIII製剤へ変更した（SID [redacted] は2回目手術後）。

パートB期間中に発現したすべてのTEAEの要約を表 2.7.6.2-41 に示す。

表 2.7.6.2-41 TEAEの要約（パートB、SAF）

	Total N=16
Number of subjects (%) with the specified AE:	
Any AE	12 (75.0%)
Any study drug-related AE	3 (18.8%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0
Maximum intensity for any AE	
Mild	3 (18.8%)
Moderate	8 (50.0%)
Severe	1 (6.3%)
Maximum intensity for study drug-related AE	
Mild	2 (12.5%)
Severe	1 (6.3%)
AE related deaths	0
Any SAE	2[a] (12.5%)
Any study drug-related SAE	2 (12.5%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	1 (6.3%)
Discontinuation of study drug due to SAE[a]	1 (6.3%)

a: Subject [redacted] discontinued study drug due to SAE and subject [redacted] had an SAE but this was not the reported reason for discontinuation
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.1/1

2.7.6.2.2.4.3 有害事象

2.7.6.2.2.4.3.1 パートA

パートA期間中に最もよく見られたTEAE（いずれかの群で20%以上）を表 2.7.6.2-42 に示す。

パートAでは、試験期間中に合計100例（74.6%）にTEAEが発現した（表 2.7.6.2-40）。定期補充療法群の投与頻度ごとのTEAEを 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/3 に示す。出血時補充療法群及び定期補充療法群のすべての投与頻度において、最も発現割合が高かったSOCは、「感染症および寄生虫症」（全被験者の37.3%）で、PTでは「鼻咽頭炎」（全被験者の17.9%）が最もよく見られた。TEAEが認められた被験者の大部分（88例）において、発現した

有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.2-40）。重症度が高度の被験者は 12 例であった。

治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE の要約を表 2.7.6.2-43 に示す。

治験薬と関連がある TEAE は、12 例（出血時補充療法群：1 例、定期補充療法群：11 例）に発現した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/10）。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象の叙述は、5.3.5.2.1 PH-37583/Section 15 を参照のこと。

表 2.7.6.2-42 いずれかの群で 20%以上の被験者に発現した TEAE（パート A、SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1		On-demand N=20	Prophylaxis (N=114) 2x/week dropped N=4	2x/week failed N=13	2x/week forced N=11	Every 5 days N=43	Every 7 days N=43	Total (N=134)
Number of subjects with at least one such AE		14 (70.0%)	3 (75.0%)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	33 (76.7%)	33 (76.7%)	100 (74.6%)
Blood and lymphatic system	血液およびリンパ系障害	1 (5.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	3 (2.2%)
Anaemia	貧血	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (30.0%)	0	2 (15.4%)	2 (18.2%)	6 (14.0%)	8 (18.6%)	24 (17.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0%)	0	2 (15.4%)	2 (18.2%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)	13 (9.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (40.0%)	0	7 (53.8%)	3 (27.3%)	17 (39.5%)	15 (34.9%)	50 (37.3%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.0%)	0	3 (23.1%)	2 (18.2%)	11 (25.6%)	6 (14.0%)	24 (17.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (20.0%)	0	2 (15.4%)	1 (9.1%)	5 (11.6%)	14 (32.6%)	26 (19.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	9 (20.9%)	12 (27.9%)	30 (22.4%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0%)	0	5 (38.5%)	0	8 (18.6%)	10 (23.3%)	25 (18.7%)
Headache	頭痛	1 (5.0%)	0	4 (30.8%)	0	3 (7.0%)	8 (18.6%)	16 (11.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0%)	0	3 (23.1%)	3 (27.3%)	5 (11.6%)	7 (16.3%)	20 (14.9%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/5, 14.3.1/6

表 2.7.6.2-43 治験薬と関連のある TEAE（パート A、SAF）

SID/Age/Sex/Race	Preferred term		Serious	Intensity	Action taken with study drug	Outcome of adverse Event
[redacted] /M/W	Dry mouth	口内乾燥	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/W	Hypersensitivity	過敏症	N	Mild	Drug withdrawn	Recovered / resolved
/M/W	Drug hypersensitivity	薬物過敏症	Y	Severe	Drug withdrawn	Recovered / resolved
/M/W	Pruritus	そう痒症	N	Mild	Drug interrupted	Recovered / resolved
	Pruritus	そう痒症	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Dizziness	浮動性めまい	N	Moderate	Dose not changed	Recovered / resolved
	Sensory disturbance	感覚障害	N	Moderate	Dose not changed	Recovered / resolved
	Pruritus	そう痒症	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/W	Thinking abnormal	思考異常	N	Mild	Dose not changed	Not recovered / not resolved
/M/W	Arthralgia	関節痛	N	Moderate	Dose not changed	Not recovered / not resolved
/M/A	Palpitations	動悸	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Palpitations	動悸	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/NR	Overdose	過量投与	Y	Severe	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/NR	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	Moderate	Dose not changed	Recovering / resolving

表 2.7.6.2-43 治験薬と関連のある TEAE（パート A、SAF）（続き）

SID/Age/Sex/Race	Preferred term		Serious	Intensity	Action taken with study drug	Outcome of adverse Event
[redacted] /M/A	Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Insomnia	不眠症	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/A	Abdominal pain	腹痛	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Headache	頭痛	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Headache	頭痛	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Headache	頭痛	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
/M/A	Dyspnoea	呼吸困難	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Headache	頭痛	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved

A = Asian; SID = subject identification; M = male; NR = not reporded; W = White.
MedDRA Version 16.1
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/10, Listing 16.2.7/1

2 例が TEAE 又は重篤な有害事象により本剤の投与を中止した（いずれも定期補充療法群）（表 2.7.6.2-40）。このうち 1 例（SID [redacted]）の試験中止の主な理由は、同意撤回であった。

過敏症が 2 例に認められた。SID [redacted] では初回投与後に、SID [redacted] では 4 回目投与後に、それぞれ発現した。これらの過敏症は治療を要せずに消失した。過敏症を発現した 2 例は、同事象により本剤投与を中止した。詳細は、5.3.5.2.1 PH-37583/Section 15 を参照のこと。なお、アナフィラキシーを発現した被験者はいなかった。

SID [redacted] では発疹が発現したため、本剤投与を中断した。治験責任（分担）医師は、この発疹が C 型肝炎の治療と関連があると判断し、肝炎治療を中止した。本被験者は後日継続投与期に試験に復帰し、本剤投与を再開した。

詳細は、5.3.5.2.1 PH-37583/Section 15 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.3.2 パート B

パート B 期間中、10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.2-44 に示す。

パート B では、試験期間中に合計 12 例（75.0%）に TEAE が発現した。全体で最も発現割合が高かった有害事象の SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」（31.3%）であった。PT では、「処置による出血」及び「処置による疼痛」が最も発現割合が高かった。その他、パート B において全被験者の 20%以上に発現した有害事象の SOC は、「皮膚および皮下組織障害」及び「臨床検査」（各 25.0%）であった。

表 2.7.6.2-44 10%以上の被験者に発現した TEAE(パート B、SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0		Total N=16
Number of subjects with at least one such AE		12 (75.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (12.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8%)
Pyrexia	発熱	2 (12.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (31.3%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	3 (18.8%)
Procedural pain	処置による疼痛	3 (18.8%)
Investigations	臨床検査	4 (25.0%)
Anti factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	2 (12.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	3 (18.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (25.0%)
Vascular disorders	血管障害	2 (12.5%)
Haematoma	血腫	2 (12.5%)

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.1/2

1 例（SID [redacted]）を除いて、発現した TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.6.2-41）。

治験薬と関連のある TEAE

パート B では、3 例に発現した有害事象が治験薬と関連ありと報告された（表 2.7.6.2-41）。SID [redacted] には、人工膝関節置換術実施後 5 日目に軽度の皮下出血が発現した〔報告書の記載：膝出血（皮下）〕。本剤の投与量を増量したところ、同事象は 4 日後に消失し、本被験者はその翌日に退院した。SID [redacted] には、治験薬と関連がある TEAE として、抗第Ⅷ因子抗体陽性、ヘモグロビン値低下、血腫 2 回（報告書の記載：左大腿血腫）、及び頻脈が発現した。SID [redacted] には、治験薬と関連がある TEAE として、薬物過敏症（薬物動態評価中の潮紅）及び抗第Ⅷ因子抗体陽性が発現した。SID [redacted] 及び SID [redacted] の詳細については、2.7.6.2.2.4.5.2 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.4 死亡

試験期間（パート A 及びパート B）を通して、死亡は認められなかった。

2.7.6.2.2.4.5 重篤な有害事象

2.7.6.2.2.4.5.1 パート A

パート A で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-45 に示す。

試験期間中、出血時補充療法群の 5 例（TEAE 以外の 1 例 1 件を含む）に、アルコール中毒、肺炎、靭帯捻挫及び急性膵炎の重篤な有害事象が 1 件ずつ発現した。また 1 例に 3 件の重篤な有害事象が発現した（医療機器関連感染、結腸内視鏡検査及び膝関節形成）。出血時補充療法群に発現した重篤な有害事象はいずれも、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断され、すべての重篤な有害事象は観察期間終了までに消失した。

定期補充療法群では、試験期間中、10 例に合計 11 件（TEAE 以外の 1 例 1 件を含む）の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象のうち、1 件（本剤に対する過敏症）は治験薬と関連があると判断された。また、本剤の過剰投与に関する報告があるが、これについては、治験薬と関連があり、治験実施計画書で規定された手順に関連があると判断された。本剤の過剰投与は、被験者に 4,500IU を投与すべきであったところを、誤って 12,500IU が投与され、その後に重篤な有害事象として報告されたものである。この過剰投与に伴う有害事象は認められなかった。定期補充療法群に発現した重篤な有害事象は、損傷及び関節障害の各 1 例を除いて観察期間終了までに消失した。

表 2.7.6.2-45 パートAで発現した重篤な有害事象（パートA、SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race /Ethnicity	Preferred term		Treatment emergent?	Intensity	Related to study drug?	Related to protocol procedure?	Action taken	Outcome/ specify
On-demand								
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Alcohol poisoning	アルコール中毒	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/[redacted]/NHL	Pneumonia	肺炎	Yes	Mild	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/[redacted]/[redacted]	Device related infection	医療機器関連感染	Yes	Mild	No	No	Dose increased	Recovered/ resolved
	Colonoscopy	結腸内視鏡検査	Yes	Mild	No	No	Dose increased	Recovered/ resolved
	Knee arthroplasty	膝関節形成	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Ligament sprain	靭帯捻挫	No	Mild	No	No	Not applicable	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Pancreatitis acute	急性膵炎	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
Prophylaxis								
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Drug hypersensitivity	薬物過敏症	Yes	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Tendon rupture	腱断裂	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
	Device malfunction	医療機器機能不良	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Bile duct stone	胆管結石	Yes	Moderate	No	No	Drug interrupted	Recovered/ resolved

表 2.7.6.2-45 パートAで発現した重篤な有害事象（パートA、SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race /Ethnicity	Preferred term		Treatment emergent?	Intensity	Related to study drug?	Related to protocol procedure?	Action taken	Outcome/ specify
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Haemarthrosis	出血性関節症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Chest pain	胸痛	No	Moderate	No	No	Not applicable[a]	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Gastroenteritis	胃腸炎	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Injury	損傷	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovering/ resolving
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Arthropathy	関節障害	Yes	Severe	No	No	Not applicable	Recovering/ resolving
[redacted]/ [redacted]/M/NR/NHL	Overdose	過量投与	Yes	Severe	Yes	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	Yes	Mild	No	No	Not applicable	Recovered/ resolved

A = Asian; [redacted]; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]W = white.
a: One SAE occurred during screening and therefore, no action was taken regarding study drug.
MedDRA Version 16.1
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/1

2.7.6.2.2.4.5.2 パートB

パート B で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2-46 に示す。パート B では、3 例に計 4 件の重篤な有害事象が発現した。

SID [redacted] は、薬物動態評価の結果、本剤に対し良好な忍容性を示した。薬物動態評価の 23 日後、本被験者は非心臓性胸痛のため入院し、治験実施計画書の要件を満たすことができなくなった。そのため本被験者は、後日、SID [redacted] として再スクリーニングを受け、手術を受けた。

SID [redacted] は、左大腿部の軟部組織解離術のためパート B に組入れられた。本被験者については、組入れ前より FⅧの生体内回収率及び消失半減期の低下が認められていた。スクリーニング中に低力価の FⅧインヒビター（0.5BU/mL）が検出され、手術前に治験実施施設で行われた薬物動態評価では、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。また、薬物動態評価前に行われた臨床検査（本剤の初回投与前）の結果からも、FⅧインヒビター（0.5BU/mL）の発生が確認された。本被験者は本剤を使用して予定されていた手術を受けた。術中の止血については良好と評価されたが、その後本被験者の左大腿部に血腫（重篤な有害事象として報告）が発現したため、本剤を使用して 2 回目の手術を実施し、血腫を除去した。2 回目の手術における止血についても良好と評価され、術後の止血評価は中等度であった。本被験者については、2 回目の手術後、より適切な止血管理を行うために他の FⅧ製剤へ変更することになった。初回の手術直前に採取した血液検体において、再び低力価の FⅧインヒビター（0.6BU/mL）が検出された。また、2 回目手術後の血液検体でも FⅧインヒビター（0.7BU/mL）の発生が認められ、本剤に対する抗体も陽性と判定された。初回の手術中及びその術後期間中に、本被験者は本剤の投与を 29 回受けた（総投与量：80,500IU）。他の FⅧ製剤への変更 7 週間後に実施した中央検査機関による検査では、FⅧインヒビターの力価は 2.7BU/mL であった。本被験者は試験参加前に使用していた FⅧ製剤による治療を再開し、良好な状態にあると報告された。

SID [redacted] は、関節鏡視下滑膜切除術のためパート B に組入れられた。本被験者は術前の薬物動態評価の一部として、本剤の投与を 1 回受けた。薬物動態評価では、消失半減期の低下が認められ、また、治験責任（分担）医師によって薬物動態評価時の軽度の潮紅が報告された（本剤に対するアレルギー）。手術直前に採取した血液検体（薬物動態評価時点の本剤単回投与後）を中央検査機関で測定した結果、本被験者の FⅧインヒビターの値は 1.7BU/mL であったが、本剤への忍容性を改善するためにステロイド剤及び抗ヒスタミン剤を静注し、手術を行った。術中及び術後の止血については、それぞれ良好及び中等度と評価された。術後期間中に、他の FⅧ製剤に変更することになった。2 週間後の術後来院時に検査を行った結果、FⅧインヒビターは検出されなかった。本被験者は試験参加前に使用していた FⅧ製剤による治療を再開し、良好な状態にあると報告された。

表 2.7.6.2-46 パートBで発現した重篤な有害事象（パートB、SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/ Race/Ethnicity	Preferred term		Treatment emergent?	Intensity	Related to study drug?	Related to protocol procedure?	Action taken	Outcome/ specify
Part B Only								
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	No	Severe	No	No	Not applicable[a]	Recovered/ resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Anti factor VIII antibody positive	抗第VIII因子抗体陽性	Yes	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Not recovered/ not resolved
	Haematoma	血腫	Yes	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/NHL	Anti factor VIII antibody positive	抗第VIII因子抗体陽性	Yes	Mild	Yes	No	Dose not changed	Recovered/ resolved

[redacted] ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; W = white.
a: One subject ([redacted]), enrolled in Part B only of the study, experienced an SAE of non-cardiac chest pain after PK assessment; however, this SAE was not considered to be treatment emergent because the last study drug infusion was 23 days before the event.
MedDRA Version 17.0
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.2/1

2.7.6.2.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.2.2.4.6.1 パートA

過敏症反応及びFVIIIインヒビター

本剤に対する過敏症反応及びFVIIIインヒビターの発生は、本試験において重要な有害事象と考えられた。FVIIIインヒビターの発生は、治験実施計画書により重篤な有害事象として規定されている。

SID [redacted] は、スクリーニング時にFVIIIインヒビターが検出されため、スクリーニング不適格となった（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.1.1/1）。同事象は重篤な有害事象として報告され、本被験者への本剤投与は行われなかった。パートAの主試験で本剤投与を受けた被験者では、FVIIIインヒビターは検出されなかった。

過敏症反応が2例に確認された（表 2.7.6.2-42）。SID [redacted] では、4回目の本剤投与（本剤投与開始後10日目）直後にアレルギー反応が報告され、本事象は20分間続いた。本被験者については、一過性の頭痛、腹痛、呼吸困難及び潮紅も報告されている。本被験者には喘息の持病があり、自身で吸入ステロイド薬及びサルブタモールの吸入投与を行ったところ、すべての症状は治療を要せずに同日に消失した。本事象発現の4日後、抗BAY 94-9027抗体及び抗PEG抗体は陽性と判定されたが、FVIIIインヒビターは陰性と判定された（0.2BU/mL未満）。1ヵ月後、これらの値はすべて陰性と判定された。本被験者は、その後本剤の再投与を拒否し、試験を中止した。

SID[redacted] には、本剤の初回投与後に、潮紅、発疹及び錯感覚が発現した。これらの症状は軽度で、10 分後には消失した。薬剤による治療は行われなかった。本被験者は治験参加同意を撤回し、本試験から脱落した。抗 BAY 94-9027 抗体及び FⅧインヒビターの検査結果は、いずれも陰性と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象

パート A の試験期間中、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に発現した（表 2.7.6.2-40）。

上述のように SID [redacted]、SID [redacted] は過敏症反応により本剤の投与を中止した（2.7.6.2.2.4.3.1）。

2.7.6.2.2.4.6.2 パート B

過敏症反応及び FⅧインヒビター

パート B で大手術を実施した被験者のうち、2 例（SID [redacted] 及び SID[redacted]）に FⅧインヒビターの産生が確認された。詳細は、2.7.6.2.2.4.5.2 を参照のこと。

治験薬の投与中止に至った有害事象

パート B で大手術を実施した被験者のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例のみに発現した（表 2.7.6.2-41）。SID [redacted] は重篤な有害事象（FⅧインヒビター陽性）の発現により本剤の投与を中止した（2.7.6.2.2.4.5.2）。

2.7.6.2.2.4.7 臨床検査

2.7.6.2.2.4.7.1 パート A

安全性に関する臨床検査値の評価（全血球算定、血液生化学的検査、尿検査）をスクリーニング（ベースライン）時、来院 4（第 10 週）及び主試験終了時（来院 8、第 36 週）に実施した。

治験薬投与下で、ベースライン時に高値又は正常値だった各検査値が、第 10 週又は第 36 週のいずれかの時点で基準値下限を下回る変化について評価を行った。臨床検査値の異常低値を表 2.7.6.2-47 に示す。

表 2.7.6.2-47 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（パート A、SAF）

Laboratory variable	On-demand N=20 n/N (%)	Prophylaxis N=114 n/N (%)	Total N=134 n/N (%)
Clinical chemistry			
Bicarbonate	1/18 (5.6%)	5/111 (4.5%)	6/129 (4.7%)
Calcium	1/19 (5.3%)	0/112	1/131 (0.8%)
Chloride	1/19 (5.3%)	0/111	1/130 (0.8%)
Glucose	0/17	4/108 (3.7%)	4/125 (3.2%)
Potassium	1/19 (5.3%)	3/112 (2.7%)	4/131 (3.1%)
Phosphate	0/18	2/111 (1.8%)	2/129 (1.6%)
Hematology			
Hematocrit	3/17 (17.6%)	4/105 (3.8%)	7/122 (5.7%)
Hemoglobin	1/17 (5.9%)	4/110 (3.6%)	5/127 (3.9%)
Lymphocytes	1/20 (5.0%)	4/112 (3.6%)	5/132 (3.8%)
Lymphocytes/Leukocytes	2/20 (10.0%)	3/111 (2.7%)	5/131 (3.8%)
Monocytes	1/20 (5.0%)	3/102 (2.9%)	4/122 (3.3%)
Monocytes/Leukocytes	0/19	5/110 (4.5%)	5/129 (3.9%)
Neutrophils	1/18 (5.6%)	4/106 (3.8%)	5/124 (4.0%)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes	1/18 (5.6%)	1/107 (0.9%)	2/125 (1.6%)
Platelets	1/20 (5.0%)	3/110 (2.7%)	4/130 (3.1%)
Erythrocytes	3/20 (15.0%)	7/107 (6.5%)	10/127 (7.9%)
Leukocytes	1/19 (5.3%)	10/104 (9.6%)	11/123 (8.9%)

n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Baseline; N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Baseline are not included.
Note: Only laboratory variables with at least 1 low abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.4/2

3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を除き、臨床的に意味のある検査値の変化は認められなかった。SID [redacted] では ALT 増加が治験薬と関連のある TEAE として報告されたが非重篤であった。SID [redacted] では ALT 増加が治験薬と関連のない TEAE として報告されたが非重篤であった。SID [redacted] ではマグネシウム減少が治験薬と関連のない TEAE として報告されたが非重篤であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.1/5、Listing 16.2.7/1）。

治験薬投与下で、ベースライン時に低値又は正常値だった各検査値が、第 10 週又は第 36 週のいずれかの時点で基準値上限を上回る変化について評価を行った。臨床検査値の異常高値を表 2.7.6.2-48 に示す。

表 2.7.6.2-48 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（パート A、SAF）

Laboratory variable	On-demand N=20 n/N (%)	Prophylaxis N=114 n/N (%)	Total N=134 n/N (%)
Clinical chemistry			
Albumin	0/17	4/106 (3.8%)	4/123 (3.3%)
Alkaline phosphatase	0/18	2/108 (1.9%)	2/126 (1.6%)
Alanine aminotransferase	1/13 (7.7%)	10/ 87 (11.5%)	11/100 (11.0%)
Aspartate aminotransferase	2/15 (13.3%)	9/ 98 (9.2%)	11/113 (9.7%)
Bilirubin	1/18 (5.6%)	3/107 (2.8%)	4/125 (3.2%)
Blood urea nitrogen	1/19 (5.3%)	10/111 (9.0%)	11/130 (8.5%)
Calcium	0/19	1/112 (0.9%)	1/131 (0.8%)
Chloride	1/19 (5.3%)	0/111	1/130 (0.8%)
Creatinine	1/19 (5.3%)	3/110 (2.7%)	4/129 (3.1%)
Glucose	4/11 (36.4%)	39/ 94 (41.5%)	43/105 (41.0%)
Potassium	1/18 (5.6%)	1/112 (0.9%)	2/130 (1.5%)
Lactate dehydrogenase	0/15	5/ 91 (5.5%)	5/106 (4.7%)
Phosphate	2/19 (10.5%)	2/112 (1.8%)	4/131 (3.1%)
Protein	0/18	5/107 (4.7%)	5/125 (4.0%)
Sodium	1/18 (5.6%)	0/110	1/128 (0.8%)
Hematology			
Basophils	0/20	2/112 (1.8%)	2/132 (1.5%)
Basophils/leukocytes	1/20 (5.0%)	13/108 (12.0%)	14/128 (10.9%)
Eosinophils	1/19 (5.3%)	3/108 (2.8%)	4/127 (3.1%)
Eosinophils/leukocytes	0/17	2/103 (1.9%)	2/120 (1.7%)
Monocytes/leukocytes	1/19 (5.3%)	4/103 (3.9%)	5/122 (4.1%)
Neutrophils	0/20	3/111 (2.7%)	3/131 (2.3%)
Neutrophils, segmented/leukocytes	2/20 (10.0%)	5/109 (4.6%)	7/129 (5.4%)
Platelets	0/20	1/110 (0.9%)	1/130 (0.8%)
Leukocytes	0/19	2/111 (1.8%)	2/130 (1.5%)
Urinalysis			
Erythrocytes		3/ 4 (75.0%)	3/ 4 (75.0%)
Leukocytes	1/ 2 (50.0%)	0/ 4	1/ 6 (16.7%)

n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Baseline; N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Baseline are not included.
Note: Only laboratory variables with at least 1 high abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.4/1

治験実施計画書において、空腹時に血液検体を採取するという要件を規定していなかったため、グルコースの変化については評価できなかった。ALT（正常範囲：6～43U/L）は、第 10 週に最大で 157U/L まで増加したが、当該被験者（SID [redacted]）では主試験終了時（第 36 週）には 83U/L まで戻っていた（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.4/4、Listing 16.2.8.1/1）。また、ほとんどの被験者で、主試験終了時には正常範囲の値に戻っていた。AST（正常範囲：11～36U/L）は、第 10 週に最大 124U/L まで増加したが、当該被験者（SID [redacted]）では主試験終了時には正常範囲（17U/L）に戻っていた。その他の被験者では、ベースラインからの変化は軽度であった。

本被験者集団では、これらの変化はいずれも臨床的に意味のある変化とはみなされず、ALT 増加の 1 件のみが治験責任（分担）医師により有害事象として報告された（表 2.7.6.2-43）。

ベースラインから第 10 週及び第 36 週までの変化量の平均値及び中央値を分析した。これらの分析のいずれにおいても、臨床的に意味のある変化は示されなかった。すべての臨床検査項目の要約統計量及びそれらのベースラインからの変化量は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.3.4/3（血液学的検査）及び 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Tables 14.3.4/4（血液生化学的検査）を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.7.2 パート B

安全性に関する臨床検査値の評価（全血球算定、血液生化学的検査、尿検査）をスクリーニング（ベースライン）時及び術後来院時（退院後 1～2 週間目）に実施した。

治験薬投与下で、ベースライン時に高値又は正常値だった各検査値が基準値下限を下回った変化について評価を行った。臨床検査値の異常低値を表 2.7.6.2-49 に示す。

表 2.7.6.2-49 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（パート B、SAF）

Laboratory variable	Total N=16 n/N (%)
Clinical chemistry	
Phosphate	1/13 (7.7%)
Hematology	
Hematocrit	3/11 (27.3%)
Hemoglobin	2/11 (18.2%)
Lymphocytes	1/11 (9.1%)
Lymphocytes/leukocytes	1/11 (9.1%)
Erythrocytes	4/11 (36.4%)
Leukocytes	1/10 (10.0%)

n = number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at Baseline; N = number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at Baseline are not included.
Note: Only laboratory variables with at least 1 low abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.4/2

ベースライン時に高値又は正常値だった各検査値が、治験薬投与下で基準値下限を下回った変化が発現した被験者の割合は、大手術を受けた被験者で予測されるヘマトクリット（27.3%）、ヘモグロビン（18.2%）、白血球（10.0%）、赤血球（36.4%）の低下を除くと、10%未満であった。高い割合を示した検査項目については、被験者数が少なかったことに起因する可能性がある。

ベースライン時に低値又は正常値だった各検査値が、治験薬投与下で基準値上限を上回った変化について評価を行った。臨床検査値の異常高値を表 2.7.6.2-50 に示す。

表 2.7.6.2-50 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（パート B、SAF）

Laboratory variable	Total N=16 n/N (%)
Clinical chemistry	
Alkaline phosphatase	1/12 (8.3%)
Alanine aminotransferase	1/10 (10.0%)
Aspartate aminotransferase	1/10 (10.0%)
Glucose	3/ 9 (33.3%)
Lactate dehydrogenase	4/12 (33.3%)
Protein	1/14 (7.1%)
Hematology	
Monocytes	1/11 (9.1%)
Monocytes/leukocytes	1/ 9 (11.1%)
Neutrophils, segmented/leukocytes	1/10 (10.0%)
Platelets	1/11 (9.1%)
Urinalysis	
Leukocytes	1/ 2 (50.0%)

n = number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at Baseline; N = number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at Baseline are not included.
Note: Only laboratory variables with at least 1 high abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.4/1

治験実施計画書では、空腹時に血液検体を採取するという要件を規定していなかったため、グルコースの変化については評価ができなかった。乳酸脱水素酵素の変化については手術を受けた被験者集団において予測されたとおりの結果であった。いずれも臨床的に意味のある変化とはみなされず、治験責任（分担）医師からの有害事象としての報告はなかった。

ベースラインから術後来院までの変化量の平均値及び中央値を分析した。いずれにおいても、臨床的に意味のある変化はなかった。すべての臨床検査項目の要約統計量及びそれらのベースラインからの変化量は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Tables 14.3.4/3（血液学的検査）及び 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Tables 14.3.4/4（血液生化学的検査）を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.8 免疫原性

2.7.6.2.2.4.8.1 FⅧインヒビター測定

2.7.6.2.2.4.8.1.1 パート A

スクリーニング時、来院 2（第 0 週）、来院 2A（第 2 週）、来院 3（第 6 週）、来院 4（第 10 週）、来院 6（第 20 週）及び来院 8（第 36 週）の各投与前に、FⅧインヒビターを測定した。本試験期間中、投与を受けたパート A の被験者で FⅧインヒビターが陽性（0.6BU/mL 以上、ベセスダ法の Nijmegen 変法）と判定された被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1）。

FⅧインヒビターの被験者別の結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.8.1.2 パートB

スクリーニング（ベースライン）時、薬物動態評価来院の投与前、手術前の負荷量投与前及び術後来院（退院後1～2週目）に、それぞれFⅧインヒビターの測定を行った。

パートBにおいてFⅧインヒビターが発生した2例の詳細を、表 2.7.6.2-51に示す。

表 2.7.6.2-51 FⅧインヒビター測定結果（パートB、SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Number of infusions	Relative day at collection day from PK infusion	Relative day at collection day from surgery	Factor Ⅷ Inhibitor (BU)
[redacted]/M/[redacted]/NHL	0	-20	-26	0.5
	0	1	-6	0.5
	2	7	1	0.6
	35	36	16	0.7
	35	73	53	2.7
[redacted]/M/[redacted]/NHL	0	-14	-20	<0.2
	0	1	-6	<0.2
	1	7	1	1.7
	8	23	17	<0.2

[redacted] BU = Bethesda unit; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted].

Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.3/1

パートBで投与を受けた2例で、低力価のFⅧインヒビター（5BU/mL未満）が報告された。2例とも、パートAには参加しておらず、また本剤による治療歴もなかった。SID [redacted]は、2回目測定時にはFⅧインヒビターが確認されなかった。SID [redacted]については、低力価のFⅧインヒビター（0.5BU/mL）がスクリーニング時に検出された。2例とも本剤の生体内回収率及び消失半減期の低下が手術の前に認められた。これらの被験者に関する簡潔な要約を2.7.6.2.2.4.5.2に記載する。

FⅧインヒビターの被験者別の結果は5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.3/1を参照のこと。

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

2.7.6.2.2.4.8.2.1 パートA

来院2（第0週）、来院2A（第2週）、来院3（第6週）、来院4（第10週）、来院6（第20週）、及び来院8（第36週）に、抗BAY 94-9027抗体及び抗PEG抗体の測定を行った。

初回投与後に過敏症反応が報告されたSID [redacted]では、抗BAY 94-9027抗体及び抗PEG抗体はすべて陰性と判定された。しかしながら、本被験者は過敏症反応の発現から30日後まで追跡調査に復帰しなかった。

2.7.6.2.2.4.6.1に述べたように、SID[redacted]では、本剤の4回目投与（本剤投与開始後10日目）直後にアレルギー反応が報告され、本事象は20分間継続した。本被験者については、一過性の頭痛、腹痛、呼吸困難及び潮紅も報告されていた。すべての症状は治療を要せずに消失した。本事象発現の4日後、抗BAY 94-9027抗体及び抗PEG抗体は陽性、FⅧインヒビターは陰

性と判定された（0.2BU/mL 未満）。1 ヵ月後、これらの値はすべて陰性と判定された。本被験者は、その後本剤の再投与を拒否し、本試験を中止した。また、約 3 ヵ月後の追跡調査の結果においても、すべての値は陰性と判定された。

本剤に対する一過性の抗体陽性反応が別の 5 例で検出されたが、次の測定時点では抗体陰性であることが全例で確認された。このような一過性の陽性結果は、なんらかの臨床的に意味のあるものではなく、5 例で認められた陽性結果はいずれも有害事象又は本剤の効果喪失に関連するものではなかった。

抗 BAY 94-9027 抗体及び／又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された検体については、更に BAY 94-9027 及び／又は PEG に対する抗体反応の特異性についても評価した。被験者ごとの抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の測定結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.8.2.2 パート B

SID [redacted] では、薬物動態評価（本剤の初回投与前）前の臨床検査用検体で FⅧインヒビター陽性（0.5BU/mL）と判定され、抗 BAY 94-9027 抗体についても陽性と判定された（BAY 94-9027 に対する中和抗体：陰性、PEG 抗体：陰性）（2.7.6.2.2.4.5.2）。本被験者の 2 回目の手術後に採取した検体においても、FⅧインヒビター陽性（0.7BU/mL）と判定され、抗 BAY 94-9027 抗体についても陽性と判定された（BAY 94-9027 に対する中和抗体：陰性、抗 PEG 抗体：陰性）。

本剤の初回投与前及び術前に治験実施施設で採取した薬物動態評価用検体において低力価の FⅧインヒビター（0.5BU/mL）が認められたことから、生体内回収率の低下が示された。このことから、試験への組入れ前に力価が上昇していたことが示唆された。本被験者については抗 PEG 抗体の産生がなかったため、抗 BAY 94-9027 抗体陽性と判定されたことは恐らく FⅧインヒビターの発生に関連するものと考えられた。本被験者に関する要約は、2.7.6.2.2.4.5.2 を参照のこと。

被験者ごとの抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の測定結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.3/1 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.8.3 PEG の定量

2.7.6.2.2.4.8.3.1 パート A

来院 2（第 0 週）、来院 4（第 10 週）、来院 6（第 20 週）、及び来院 8（第 36 週）に PEG の定量を行った。薬物動態評価を実施した被験者については、96 時間（第 4 日）の時点に PEG の定量用検体も採取した。

36 週間の投与期間中に、PEG の蓄積を示す結果は得られなかった。また、PEG の定量値は定量下限（LLOQ：0.1mg/L）未満であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.8.1/6）[2)]。

2）当初、SID [redacted] の End of Treatment における血漿中 PEG 濃度は 0.133mg/L と報告されたが（5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.8.1/6）、後に、below lower limit of quantification に修正された（5.3.5.2.1 PH-37583/Section 16.1.9.2、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.8.1/5）。

2.7.6.2.2.4.8.3.2 パートB

2.7.6.2.2.4.8.2.2 を参照のこと。PEG の定量値は、5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.8.1/6 を参照のこと。

2.7.6.2.2.4.9 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

2.7.6.2.2.4.9.1 パートA

スクリーニング時、来院 2（第 0 週、ベースライン）、来院 3（第 6 週）、来院 4（第 10 週）、来院 6（第 20 週）、及び来院 8（第 36 週）に、バイタルサインの測定を行った。安全性評価のため、投与前後の収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.5/1）、及びそれらのベースラインから各時点までの変化量を測定した。

バイタルサインの解析において、臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインのそれぞれの平均値は、両投与群においていずれの来院時でも、投与前後で同様であった。

2.7.6.2.2.4.9.2 パートB

スクリーニング時、薬物動態評価来院時の投与前後、及び術後来院（退院後 1～2 週間目）に、バイタルサインの測定を行った。安全性評価には、投与前後の収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温を測定した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.5/1）。

本試験期間中、臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められなかった。また、バイタルサインのそれぞれの平均値は、投与前後で同様であった。

2.7.6.2.3 結論

成人及び青年期の重症血友病 A 患者を対象とした本第Ⅱ／Ⅲ相試験では、7 日ごと、5 日ごと及び週 2 回の投与間隔において、本剤の良好な出血抑制効果が認められた。レスポンダー割合の比較結果より、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。また、試験期間中、定期補充療法群の 30%以上の被験者に出血は認められなかった。更に本剤は急性出血にも効果的で、出血の約 90%は 1～2 回の本剤の投与で止血できた。

本剤は、成人及び青年期の重症血友病 A 患者での大手術において、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」な止血管理を可能にした。

全体として、本剤の安全性プロファイルは良好であった。

2.7.6.2.a 付録

2.7.6.2.a.1 付表 2
付表 2.7.6.2.a.1-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 2
付表 2.7.6.2.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 9
付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF） 22
付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF） 29
付表 2.7.6.2.a.1-5 パート B における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 46
2.7.6.2.a.2 重篤な有害事象を発現した日本人被験者及び注目すべき有害事象を発現した被験者の詳細 48
2.7.6.2.a.2.1 SID [redacted] 48
2.7.6.2.a.2.2 SID [redacted] 56
2.7.6.2.a.2.3 SID [redacted] 62
2.7.6.2.a.2.4 SID [redacted] 68
2.7.6.2.a.2.5 SID [redacted] 77

2.7.6.2.a.1 付表

付表 2.7.6.2.a.1-1 パートAにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	14 (70.0%)	86 (75.4%)	1 (5.0%)	11 (9.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (0.9%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.9%)	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (5.0%)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Palpitations	動悸	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (0.9%)	0	0
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (0.9%)	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (0.9%)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (5.0%)	5 (4.4%)	0	0
Cataract	白内障	1 (5.0%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	3 (2.6%)	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.9%)	0	0
Vision blurred	霧視	0	1 (0.9%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (30.0%)	18 (15.8%)	1 (5.0%)	1 (0.9%)
Abdominal pain	腹痛	0	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)
Constipation	便秘	0	1 (0.9%)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.0%)	3 (2.6%)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
Food poisoning	食中毒	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (0.9%)	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (0.9%)	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (0.9%)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.9%)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (0.9%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.9%)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パートAにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.9%)	0	0
Nausea	悪心	1 (5.0%)	4 (3.5%)	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (5.0%)	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (0.9%)	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	2 (1.8%)	0	0
Toothache	歯痛	1 (5.0%)	3 (2.6%)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (0.9%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (20.0%)	9 (7.9%)	0	1 (0.9%)
Asthenia	無力症	0	1 (0.9%)	0	0
Chills	悪寒	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	1 (0.9%)	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (0.9%)	0	0
Fatigue	疲労	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (0.9%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.9%)	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (5.0%)	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	1 (5.0%)	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (0.9%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (0.9%)	0	0
Pain	疼痛	0	1 (0.9%)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (5.0%)	0	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (10.0%)	2 (1.8%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (0.9%)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (5.0%)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.9%)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (5.0%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (1.8%)	0	2 (1.8%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (40.0%)	42 (36.8%)	0	0
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (0.9%)	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (5.0%)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.9%)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (5.0%)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.9%)	0	0
Ear infection	耳感染	0	2 (1.8%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (0.9%)	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (0.9%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.9%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	2 (1.8%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.9%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.9%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	5 (4.4%)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (0.9%)	0	0
Localised infection	限局性感染	0	1 (0.9%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.0%)	22 (19.3%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.9%)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.0%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	2 (1.8%)	0	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (0.9%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.9%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (20.0%)	22 (19.3%)	0	1 (0.9%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (5.0%)	0	0	0
Animal bite	動物咬傷	0	1 (0.9%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Contusion	挫傷	0	3 (2.6%)	0	0
Excoriation	擦過傷	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Face injury	顔面損傷	0	2 (1.8%)	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (0.9%)	0	0
Fall	転倒	1 (5.0%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Head injury	頭部損傷	0	1 (0.9%)	0	0
Injury	損傷	0	1 (0.9%)	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (0.9%)	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (0.9%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (5.0%)	4 (3.5%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	3 (2.6%)	0	0
Muscle injury	筋損傷	0	1 (0.9%)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	2 (1.8%)	0	0
Overdose	過量投与	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	1 (0.9%)	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (0.9%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (0.9%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (0.9%)	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (0.9%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	2 (1.8%)	0	0
Wound	創傷	0	2 (1.8%)	0	0
Wound haemorrhage	創傷出血	0	1 (0.9%)	0	0
Investigations	臨床検査	3 (15.0%)	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (5.0%)	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (5.0%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (0.9%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (15.0%)	2 (1.8%)	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (0.9%)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (5.0%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.0%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0%)	27 (23.7%)	1 (5.0%)	1 (0.9%)
Arthralgia	関節痛	1 (5.0%)	9 (7.9%)	0	1 (0.9%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (0.9%)	0	0
Back pain	背部痛	0	8 (7.0%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	2 (1.8%)	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	2 (1.8%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	1 (0.9%)	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	2 (1.8%)	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	2 (1.8%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.9%)	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	2 (1.8%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (0.9%)	0	0
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (0.9%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	3 (2.6%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.8%)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	3 (2.6%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.0%)	3 (2.6%)	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.9%)	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	2 (1.8%)	0	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	1 (0.9%)	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）	0	2 (1.8%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2 (1.8%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0%)	23 (20.2%)	0	3 (2.6%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (1.8%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)
Headache	頭痛	1 (5.0%)	15 (13.2%)	0	2 (1.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.9%)	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (5.0%)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (0.9%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (0.9%)	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Syncope	失神	0	1 (0.9%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	4 (3.5%)	0	2 (1.8%)
Insomnia	不眠症	0	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Haematuria	血尿	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パート A における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (1.8%)	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	2 (1.8%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0%)	18 (15.8%)	0	1 (0.9%)
Cough	咳嗽	2 (10.0%)	6 (5.3%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Epistaxis	鼻出血	0	8 (7.0%)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	2 (1.8%)	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (0.9%)	0	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	1 (0.9%)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (0.9%)	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (0.9%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	3 (2.6%)	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	1 (0.9%)	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (0.9%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)	10 (8.8%)	0	1 (0.9%)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (5.0%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (0.9%)	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (0.9%)	0	0
Erythema	紅斑	0	1 (0.9%)	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (0.9%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (0.9%)	0	0
Nail bed bleeding	爪床出血	0	1 (0.9%)	0	0
Night sweats	寝汗	0	1 (0.9%)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)
Rash	発疹	0	1 (0.9%)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (0.9%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	1 (0.9%)	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (5.0%)	1 (0.9%)	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-1 パートAにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent On-Demand N=20 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=114 (100%)	Study drug-related On-Demand N=20 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=114 (100%)
Vascular disorders	血管障害	1 (5.0%)	2 (1.8%)	0	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.9%)	0	0
Haematoma	血腫	0	1 (0.9%)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (5.0%)	0	0	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.1/1

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	3 (75.0%)	10 (76.9%)	7 (63.6%)	33 (76.7%)	33 (76.7%)	86 (75.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Anaemia	貧血	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Ear pain	耳痛	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	0	2 (15.4%)	0	0	3 (7.0%)	5 (4.4%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (7.7%)	0	0	2 (4.7%)	3 (2.6%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (15.4%)	2 (18.2%)	6 (14.0%)	8 (18.6%)	18 (15.8%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (7.7%)	0	2 (4.7%)	0	3 (2.6%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (9.1%)	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	3 (7.0%)	3 (2.6%)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Gastritis	胃炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Nausea	悪心	0	0	0	0	4 (9.3%)	4 (3.5%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Toothache	歯痛	0	0	0	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (2.6%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (15.4%)	2 (18.2%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)	9 (7.9%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Chills	悪寒	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.8%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	7 (53.8%)	3 (27.3%)	17 (39.5%)	15 (34.9%)	42 (36.8%)
Abdominal infection	腹部感染	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	2 (4.7%)	0	2 (1.8%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (7.7%)	0	2 (4.7%)	2 (4.7%)	5 (4.4%)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (23.1%)	2 (18.2%)	11 (25.6%)	6 (14.0%)	22 (19.3%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (15.4%)	1 (9.1%)	5 (11.6%)	14 (32.6%)	22 (19.3%)
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	3 (7.0%)	3 (2.6%)
Excoriation	擦過傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Face injury	顔面損傷	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Injury	損傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Laceration	裂傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	2 (4.7%)	2 (4.7%)	4 (3.5%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	3 (7.0%)	3 (2.6%)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Overdose	過量投与	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Tendon rupture	腱断裂	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (0.9%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Wound	創傷	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	4 (30.8%)	1 (9.1%)	9 (20.9%)	12 (27.9%)	27 (23.7%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	3 (7.0%)	6 (14.0%)	9 (7.9%)
Arthropathy	関節障害	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Back pain	背部痛	0	0	0	3 (7.0%)	5 (11.6%)	8 (7.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	1 (7.7%)	0	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	1 (9.1%)	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	2 (4.7%)	1 (2.3%)	3 (2.6%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (4.7%)	2 (1.8%)
Neck pain	頚部痛	0	2 (15.4%)	0	0	1 (2.3%)	3 (2.6%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	3 (7.0%)	3 (2.6%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (7.7%)	0	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
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	1 (7.7%)	0	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (7.7%)	0	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	5 (38.5%)	0	8 (18.6%)	10 (23.3%)	23 (20.2%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	2 (4.7%)	0	2 (1.8%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	3 (2.6%)
Headache	頭痛	0	4 (30.8%)	0	3 (7.0%)	8 (18.6%)	15 (13.2%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (2.3%)	3 (7.0%)	4 (3.5%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.3%)	2 (4.7%)	3 (2.6%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.3%)	2 (1.8%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (23.1%)	3 (27.3%)	5 (11.6%)	7 (16.3%)	18 (15.8%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (9.1%)	4 (9.3%)	1 (2.3%)	6 (5.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7%)	2 (18.2%)	1 (2.3%)	4 (9.3%)	8 (7.0%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (9.1%)	1 (2.3%)	0	2 (1.8%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (15.4%)	0	0	1 (2.3%)	3 (2.6%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (15.4%)	0	3 (7.0%)	5 (11.6%)	10 (8.8%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Erythema	紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Night sweats	寝汗	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Treatment-emergent 2x/week, dropped N=4 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=13 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=11 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=43 (100%)	Treatment-emergent Total N=114 (100%)
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	2 (50.0%)	3 (23.1%)	0	2 (4.7%)	4 (9.3%)	11 (9.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
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	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	0	0	0	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.8%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
Abdominal infection	腹部感染	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	0	0
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0	0	0
Face injury	顔面損傷	0	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0	0
Injury	損傷	0	0	0	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	0	0	0
Overdose	過量投与	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0	0
Wound haemorrhage	創傷出血	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	0	0	0	0
Joint hyperextension	関節過伸展	0	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	0	0
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	0	0	0	0	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	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）	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	3 (23.1%)	0	0	0	3 (2.6%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Headache	頭痛	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (1.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (2.3%)	1 (2.3%)	2 (1.8%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.3%)	0	1 (0.9%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (2.3%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	0	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Study drug-related 2x/week, dropped N=4 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=13 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=11 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=43 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=43 (100%)	Study drug-related Total N=114 (100%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	0	0	0
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	0	0	0	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	0	0	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.1/2

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）

Treatment: On-Demand

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	20	20	19	17	1	20
All TEAEs	All TEAEs	14 (70.0%)	14 (70.0%)	6 (31.6%)	0	0	0
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	4 (20.0%)	3 (15.0%)	2 (10.5%)	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (30.0%)	5 (25.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Toothache	歯痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	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	4 (20.0%)	4 (20.0%)	0	0	0	0
Chills	悪寒	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: On-Demand

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (40.0%)	6 (30.0%)	2 (10.5%)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (20.0%)	3 (15.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Excoriation	擦過傷	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Fall	転倒	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: On-Demand

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.0%)	2 (10.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	0	0	0
Headache	頭痛	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	2 (10.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (5.0%)	0	1 (5.3%)	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	114	114	109	101	23	114
All TEAEs	All TEAEs	86 (75.4%)	79 (69.3%)	39 (35.8%)	0	0	7 (6.1%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	9 (7.9%)	7 (6.1%)	2 (1.8%)	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	6 (5.3%)	5 (4.4%)	0	1 (1.0%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	5 (4.4%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9%)
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18 (15.8%)	15 (13.2%)	5 (4.6%)	0	0	0
Dental caries	齲歯	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (2.6%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (3.5%)	4 (3.5%)	0	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (2.6%)	3 (2.6%)	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	9 (7.9%)	9 (7.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
Chills	悪寒	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	0	0	0	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42 (36.8%)	31 (27.2%)	13 (11.9%)	0	0	1 (0.9%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	22 (19.3%)	16 (14.0%)	5 (4.6%)	0	0	1 (0.9%)
Otitis externa	外耳炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	22 (19.3%)	17 (14.9%)	4 (3.7%)	0	0	2 (1.8%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	0	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Fall	転倒	0	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	4 (3.5%)	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0
Investigations	臨床検査	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	27 (23.7%)	20 (17.5%)	10 (9.2%)	0	0	1 (0.9%)
Arthralgia	関節痛	9 (7.9%)	6 (5.3%)	2 (1.8%)	0	0	1 (0.9%)
Back pain	背部痛	8 (7.0%)	6 (5.3%)	2 (1.8%)	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (2.6%)	1 (0.9%)	2 (1.8%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	23 (20.2%)	17 (14.9%)	6 (5.5%)	0	0	0
Headache	頭痛	15 (13.2%)	12 (10.5%)	3 (2.8%)	0	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (1.8%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (15.8%)	14 (12.3%)	3 (2.8%)	0	0	1 (0.9%)
Cough	咳嗽	6 (5.3%)	5 (4.4%)	1 (0.9%)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	8 (7.0%)	6 (5.3%)	2 (1.8%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10 (8.8%)	8 (7.0%)	3 (2.8%)	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-3 パート A における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Prophylaxis

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Vascular disorders	血管障害	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0

Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
Use start of medication as day 1.
Only the first event will be considered.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.1/5

付表 2.7.6.2.a.1-4 パートA定期補充療法における5%以上のTEAEの時期別の発現（SAF）

Treatment: 2x/week, dropped

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	4	4	0	0	0	4
All TEAEs	All TEAEs	3 (75.0%)	3 (75.0%)	0	0	0	0
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	4 (100.0%)	4 (100.0%)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	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	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, dropped

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, dropped

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	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）	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, dropped

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, failed

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	13	13	13	10	4	13
All TEAEs	All TEAEs	10 (76.9%)	9 (69.2%)	7 (53.8%)	0	0	2 (15.4%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Nausea	悪心	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	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, failed

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (53.8%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	0	0	1 (7.7%)
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (23.1%)	2 (15.4%)	0	0	0	1 (7.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (7.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (30.8%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, failed

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Joint swelling	関節腫脹	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	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）	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (38.5%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Headache	頭痛	4 (30.8%)	4 (30.8%)	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1%)	2 (15.4%)	0	0	0	1 (7.7%)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (7.7%)
Sneezing	くしゃみ	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (7.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, forced

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	11	11	11	9	0	11
All TEAEs	All TEAEs	7 (63.6%)	7 (63.6%)	3 (27.3%)	0	0	0
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	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	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, forced

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (27.3%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (18.2%)	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: 2x/week, forced

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	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）	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3%)	3 (27.3%)	0	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 5 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	43	43	42	41	10	43
All TEAEs	All TEAEs	33 (76.7%)	28 (65.1%)	12 (28.6%)	0	0	2 (4.7%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (14.0%)	6 (14.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	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	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 5 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	17 (39.5%)	13 (30.2%)	4 (9.5%)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	11 (25.6%)	10 (23.3%)	1 (2.4%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	5 (11.6%)	3 (7.0%)	2 (4.8%)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (20.9%)	5 (11.6%)	3 (7.1%)	0	0	1 (2.3%)
Arthralgia	関節痛	3 (7.0%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)	0	0	1 (2.3%)
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 5 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	1 (2.3%)	1 (2.3%)	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）	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (18.6%)	6 (14.0%)	2 (4.8%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Headache	頭痛	3 (7.0%)	2 (4.7%)	1 (2.4%)	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.6%)	3 (7.0%)	2 (4.8%)	0	0	0
Cough	咳嗽	4 (9.3%)	3 (7.0%)	1 (2.4%)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.3%)	0	1 (2.4%)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 7 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	43	43	43	41	9	43
All TEAEs	All TEAEs	33 (76.7%)	32 (74.4%)	17 (39.5%)	0	0	3 (7.0%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0	0	0	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	1 (2.3%)	0	0	1 (2.4%)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (7.0%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (4.7%)	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	8 (18.6%)	5 (11.6%)	3 (7.0%)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	3 (7.0%)	2 (4.7%)	1 (2.3%)	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (9.3%)	4 (9.3%)	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	3 (7.0%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 7 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (34.9%)	11 (25.6%)	6 (14.0%)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	6 (14.0%)	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	14 (32.6%)	13 (30.2%)	1 (2.3%)	0	0	1 (2.3%)
Contusion	挫傷	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0	0	0	0
Excoriation	擦過傷	0	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	0	1 (2.3%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12 (27.9%)	11 (25.6%)	4 (9.3%)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	6 (14.0%)	5 (11.6%)	1 (2.3%)	0	0	0
Arthropathy	関節障害	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	5 (11.6%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 7 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Joint swelling	関節腫脹	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (7.0%)	1 (2.3%)	2 (4.7%)	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	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）	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	10 (23.3%)	7 (16.3%)	3 (7.0%)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.3%)	0	1 (2.3%)	0	0	0
Headache	頭痛	8 (18.6%)	6 (14.0%)	2 (4.7%)	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
Prostatitis	前立腺炎	1 (2.3%)	0	0	0	0	1 (2.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (16.3%)	6 (14.0%)	1 (2.3%)	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (9.3%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0	0	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (11.6%)	3 (7.0%)	2 (4.7%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.2.a.1-4 パート A 定期補充療法における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Treatment: Every 7 days

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1	Total	To Month 6 (Day 1-180)	Month 7 to 12 (Day 181-360)	Month 13 to 18 (Day 361-540)	More than Month 18 (More than Day 541)	Missing AE onset
Pruritus	そう痒症	0	0	0	0	0	0

Number of subjects evaluated is the number of subject who was in the study at the first day of each period.
Use start of medication as day 1.
Only the first event will be considered.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.1/6

付表 2.7.6.2.a.1-5 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	Treatment-emergent Part A & B N=5 (100%)	Treatment-emergent Part B only N=11 (100%)	Study drug-related Part A & B N=5 (100%)	Study drug-related Part B only N=11 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	2 (40.0%)	10 (90.9%)	0	3 (27.3%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Tachycardia	頻脈	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (20.0%)	1 (9.1%)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (9.1%)	0	0
Melaena	メレナ	1 (20.0%)	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 (20.0%)	2 (18.2%)	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (20.0%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	2 (18.2%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (40.0%)	0	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (20.0%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (20.0%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	5 (45.5%)	0	0
Anaemia postoperative	術後貧血	0	1 (9.1%)	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	0	1 (9.1%)	0	0
Procedural haemorrhage	処置による出血	0	3 (27.3%)	0	0
Procedural hypotension	処置による低血圧	0	1 (9.1%)	0	0
Procedural nausea	処置による悪心	0	1 (9.1%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	3 (27.3%)	0	0
Investigations	臨床検査	0	4 (36.4%)	0	2 (18.2%)
Anti factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	0	2 (18.2%)	0	2 (18.2%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)

付表 2.7.6.2.a.1-5 パートBにおけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.0	Treatment-emergent Part A & B N=5 (100%)	Treatment-emergent Part B only N=11 (100%)	Study drug-related Part A & B N=5 (100%)	Study drug-related Part B only N=11 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (27.3%)	0	0
Arthralgia	関節痛	0	1 (9.1%)	0	0
Arthritis	関節炎	0	1 (9.1%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1 (9.1%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (9.1%)	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (9.1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (9.1%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (9.1%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (40.0%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)
Blister	水疱	1 (20.0%)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (9.1%)	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (9.1%)	0	1 (9.1%)
Ingrowing nail	嵌入爪	1 (20.0%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)
Haematoma	血腫	0	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.2/1

2.7.6.2.a.2： 非開示とする。