2.7.6.3 【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）の部分集団解析（日本人集団／外国人集団）

参照項目：5.3.5.2.2 PH-37583_J

2.7.6.3.1 試験計画の概要

全体集団の試験計画の概要（2.7.6.2.1）を参照のこと。

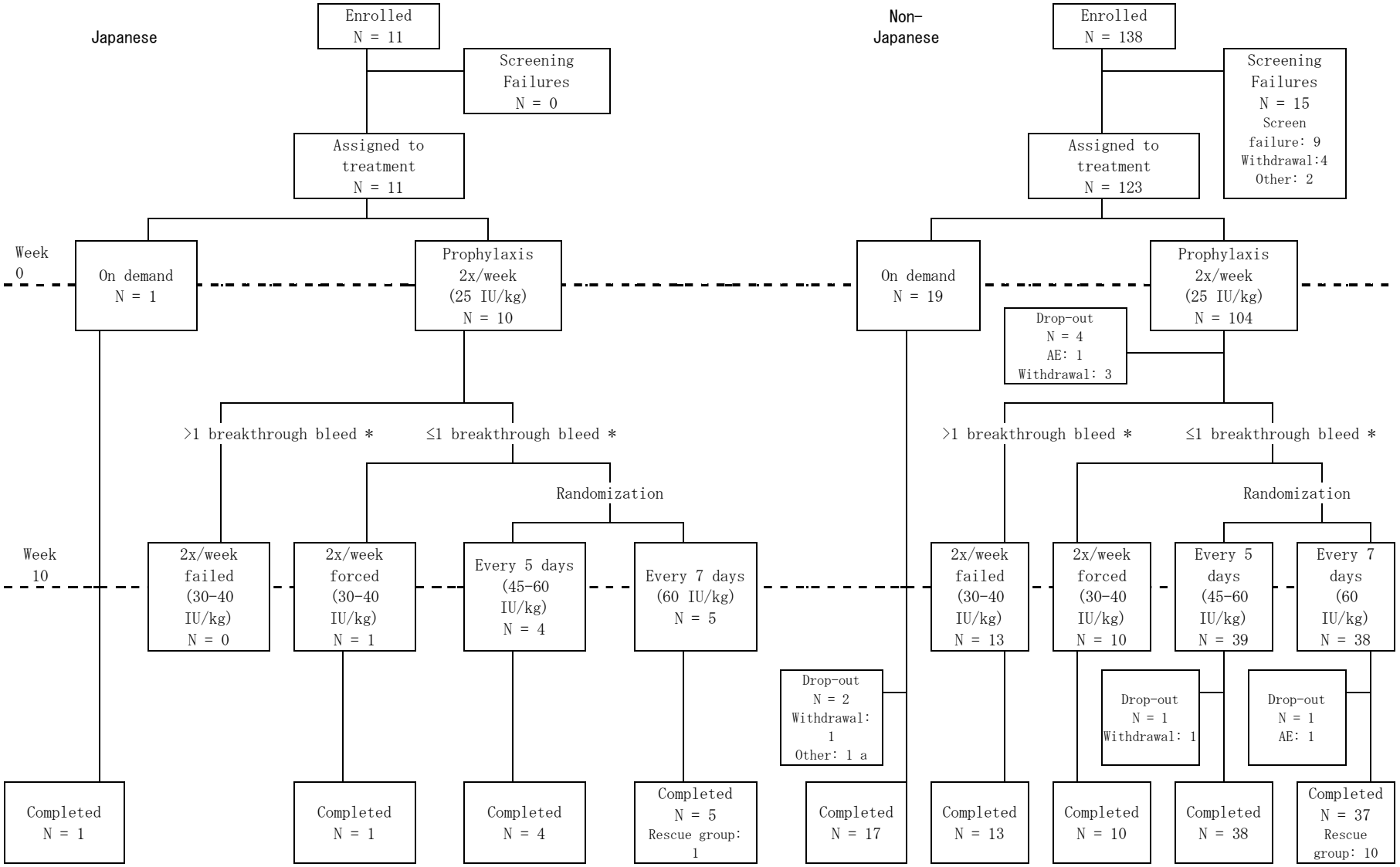
試験 13024 のパート A において国内の治験実施施設で組入れられた被験者を日本人、それ以外の被験者を外国人とし、事前に計画された解析とは別に日本人集団（以下、日本人）及び外国人集団（以下、外国人）の部分集団解析を探索的に実施した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 試験対象集団

2.7.6.3.2.1.1 被験者の内訳

パート A の被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示す。


Japanese
Enrolled N = 11
Screening Failures N = 0
Assigned to treatment N = 11
Week 0
On demand N = 1
Prophylaxis 2x/week (25 IU/kg) N = 10
>1 breakthrough bleed *
≤1 breakthrough bleed *
Randomization
Week 10
2x/week failed (30-40 IU/kg) N = 0
2x/week forced (30-40 IU/kg) N = 1
Every 5 days (45-60 IU/kg) N = 4
Every 7 days (60 IU/kg) N = 5
Completed N = 1
Completed N = 1
Completed N = 4
Completed N = 5 Rescue group: 1
Non-Japanese
Enrolled N = 138
Screening Failures N = 15 Screen failure: 9 Withdrawal:4 Other: 2
Assigned to treatment N = 123
On demand N = 19
Prophylaxis 2x/week (25 IU/kg) N = 104
Drop-out N = 4 AE: 1 Withdrawal: 3
>1 breakthrough bleed *
≤1 breakthrough bleed *
Randomization
2x/week failed (30-40 IU/kg) N = 13
2x/week forced (30-40 IU/kg) N = 10
Every 5 days (45-60 IU/kg) N = 39
Every 7 days (60 IU/kg) N = 38
Drop-out N = 2 Withdrawal: 1 Other: 1 a
Drop-out N = 1 Withdrawal: 1
Drop-out N = 1 AE: 1
Completed N = 17
Completed N = 13
Completed N = 10
Completed N = 38
Completed N = 37 Rescue group: 10

*: 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回未満であったが、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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Tables 14.1/3, 14.1/4, 14.1/5, 14.1/6, 14.2.1/7、Listing 16.2.1.2/1

図 2.7.6.3-1　パートAにおける被験者の内訳（パートAに組入れられた全被験者）

日本人男性 11 例、外国人男性 138 例が本試験に組入れられ、このうち日本人 11 例、外国人 123 例がスクリーニングでパート A の適格性基準を満たした。外国人 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）。

日本人では 11 例が投与を受けた（出血時補充療法：1 例、定期補充療法：10 例）（図 2.7.6.3-1）。全例がパート A の投与を完了した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/4）。

外国人では 123 例が投与を受けた（出血時補充療法：19 例、定期補充療法：104 例）（図 2.7.6.3-1）。出血時補充療法群の 17 例（89.5%）及び定期補充療法群の 98 例（94.2%）がパート A の投与を完了した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/4）。パート A 終了時点（LPLV：2013 年 12 月 25 日）までに 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）。

2.7.6.3.2.1.2 解析対象集団

日本人において、パート A の適格性基準を満たした 11 例が、治験実施計画書に規定したとおりの本剤を 1 回以上投与されており、安全性解析対象集団（SAF）に採用された（図 2.7.6.3-1）。パート A の投与を完了した 11 例全例が、有効性の主要解析に用いる Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）に採用された。

外国人では、パート A の適格性基準を満たした 123 例が、治験実施計画書に規定したとおりの本剤薬投与を 1 回以上受けており、SAF とされた。このうち 2 例〔被験者番号（SID）[redacted] 及び SID [redacted]〕は本剤を 1 回投与された後に試験を中止した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Listing 16.2.3/1）。この 2 例は SAF に採用されたが、評価可能な有効性データがないため ITT からは除外された。このため、合計 121 例の被験者が有効性の主要解析に用いる ITT に採用された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/1）。

2.7.6.3.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.3.2.1.3.1 人口統計学的特性

日本人（11 例全例がアジア人）において、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 43.0 歳（範囲：24～58 歳）、平均体重は 63.7kg（54～81kg）、平均身長は 168.8cm（160～177cm）、平均体格指数（BMI）は 22.3kg/m^2（19～26kg/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で同様であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/8）。

外国人の人種は、白人 88 例（71.5%）、アジア人 21 例（17.1%）、黒人 5 例（4.1%）及び不明 9 例（7.3%）であった。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 35.3 歳（範囲：12～62 歳）、平均体重は 76.6kg（37～126kg）、平均身長は 175.1cm（155～192cm）、平均 BMI は 24.9kg/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で同様であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/8）。

2.7.6.3.2.1.3.2 ベースライン特性

パート A の日本人及び外国人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 2.7.6.3-1 に示す。

日本人の全例が、スクリーニング時点で重症血友病 A であることが確認された。スクリーニング時点で、出血時補充療法群の 1 例（100.0%）には標的関節が認められた。定期補充療法群では、週 2 回投与（forced）群の 1 例（100.0%）、5 日ごと投与群の 3 例（75.0%）、7 日ごと投与群の 4 例（80.0%）に標的関節が認められた。

外国人も全例が、スクリーニング時点で重症血友病 A であることが確認された。スクリーニング時点で、出血時補充療法群の 15 例（78.9%）に標的関節が認められた。定期補充療法群では、週 2 回投与（dropped）群の 2 例（50.0%）、週 2 回投与（failed）群の 11 例（84.6%）、週 2 回投与（forced）群の 9 例（90.0%）、5 日ごと投与群の 25 例（64.1%）、7 日ごと投与群の 27 例（71.1%）に標的関節が認められた。

表 2.7.6.3-1 疾患特性 (SAF)

Japanese	On-demand N=1	Prophylaxis 2x/week dropped N=0 *	Prophylaxis 2x/week failed N=0	Prophylaxis 2x/week forced N=1	Prophylaxis Every 5 days N=4	Prophylaxis Every 7 days N=5	Total N=11
Target joint for bleeds?							
No	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)
Yes	1 (100.0%)	0	0	1 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	9 (81.8%)
Number of target joints							
0	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)
1	0	0	0	1 (100.0%)	1 (25.0%)	0	2 (18.2%)
2	0	0	0	0	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (27.3%)
3	0	0	0	0	0	2 (40.0%)	2 (18.2%)
≥4[a]	1 (100.0%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	2 (18.2%)
Number of target joints per subject							
Mean ± SD	8.0	-	-	1.0	1.8 ± 1.7	2.0 ± 1.2	2.4 ± 2.2
Median (range)	8.0	-	-	1.0	1.5 (0-4)	2.0 (0-3)	2.0 (0-8)
Prior FⅧ treatment type							
On-demand	1 (100.0%)	0	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	3 (27.3%)
Prophylaxis	0	0	0	1 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	8 (72.7%)
Number of bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	64.0	-	-	17.0	24.3 ± 30.6	11.8 ± 16.3	21.5 ± 24.9
Median (range)	64.0	-	-	17.0	13.0 (2-69)	6.0 (0-40)	11.0 (0-69)
Number of joint bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	62.0	-	-	7.0	10.0 ± 6.7	7.0 ± 10.4	13.1 ± 17.9
Median (range)	62.0	-	-	7.0	10.0 (2-18)	5.0 (0-25)	7.0 (0-62)

表 2.7.6.3-1 疾患特性（SAF）（続き）

		Prophylaxis					
Non-Japanese	On-demand N=19	2x/week dropped N=4 *	2x/week failed N=13	2x/week forced N=10	Every 5 days N=39	Every 7 days N=38	Total N=123
Target joint for bleeds?							
No	4 (21.1%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	14 (35.9%)	11 (28.9%)	34 (27.6%)
Yes	15 (78.9%)	2 (50.0%)	11 (84.6%)	9 (90.0%)	25 (64.1%)	27 (71.1%)	89 (72.4%)
Number of target joints							
0	4 (21.1%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	14 (35.9%)	11 (28.9%)	34 (27.6%)
1	3 (15.8%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	3 (30.0%)	15 (38.5%)	9 (23.7%)	35 (28.5%)
2	4 (21.1%)	1 (25.0%)	5 (38.5%)	1 (10.0%)	4 (10.3%)	9 (23.7%)	24 (19.5%)
3	4 (21.1%)	0	2 (15.4%)	3 (30.0%)	2 (5.1%)	4 (10.5%)	15 (12.2%)
≥4[a]	4 (21.1%)	0	0	2 (20.0%)	4 (10.3%)	5 (13.2%)	15 (12.2%)
Number of target joints per subject							
Mean ± SD	2.2 ± 1.6	0.8 ± 1.0	1.5 ± 1.0	2.4 ± 1.8	1.2 ± 1.5	1.6 ± 1.5	1.6 ± 1.5
Median (range)	2.0 (0-5)	0.5 (0-2)	2.0 (0-3)	2.5 (0-6)	1.0 (0-6)	1.0 (0-6)	1.0 (0-6)
Prior FⅧ treatment type							
On-demand	19 (100.0%)	1 (25.0%)	5 **(38.5%)	5 (45.5%)	9 **(20.9%)	5 (11.6%)	42 (34.1%)
Prophylaxis	0	3 (75.0%)	9 (69.2%)	6 (54.5%)	35 (81.4%)	38 (88.4%)	83 (67.5%)
Number of bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	26.0 ± 16.1	11.8 ± 16.1	21.1 ± 17.8	29.9 ± 33.9	10.1 ± 13.4	7.6 ± 11.3	14.7 ± 18.0
Median (range)	20.0 (6-57)	5.5 (1-35)	15.0 (8-64)	20.5 (0-98)	3.5 (0-50)	3.0 (0-50)	8.0 (0-98)
Number of joint bleeds in previous 12 months[b]							
Mean ± SD	21.6 ± 16.9	10.3 ± 17.0	13.9 ± 11.7	25.0 ± 35.2	7.1 ± 11.0	6.1 ± 9.8	11.4 ± 16.4
Median (range)	18.0 (5-57)	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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/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

2.7.6.3.2.1.3.3 ギルバートスコア

日本人において、スクリーニング時の総合ギルバートスコア〔平均値±標準偏差（SD）〕は21.5±15.5 ポイント（範囲：4～51 ポイント）であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/19）。理学的検査スコアは16.5±13.5ポイント（0～47ポイント）であった。

外国人において、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±13.4ポイント（範囲：0～76ポイント）であった。理学的検査スコアは14.0±9.3ポイント（0～45ポイント）であった。

2.7.6.3.2.1.3.4 病歴及び外科治療歴

日本人又は外国人のいずれかで10%以上に報告された病歴を、ICH国際医薬用語集（MedDRA）ver.16.1の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.3-2に示す。パートAに参加した日本人及び外国人のいずれの被験者もスクリーニング時点で1つ以上の病歴を有していた。

表 2.7.6.3-2 日本人又は外国人のいずれかで 10%以上の被験者に認められた病歴及び外科治療歴 (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA ver.16.1	Japanese (N=11)	Non-Japanese (N=123)
Number of subjects (%) with at least one medical history finding	11 (100.0%)	123 (100.0%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (9.1%)	16 (13.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	11 (100.0%)	123 (100.0%)
Factor VIII deficiency	11 (100.0%)	123 (100.0%)
Eye disorders	4 (36.4%)	1 (0.8%)
Conjunctivitis allergic	2 (18.2%)	0
Gastrointestinal disorders	5 (45.5%)	26 (21.1%)
Dental caries	4 (36.4%)	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	2 (18.2%)	10 (8.1%)
Immune system disorders	4 (36.4%)	16 (13.0%)
Seasonal allergy	4 (36.4%)	9 (7.3%)
Infections and infestations	10 (90.9%)	86 (69.9%)
Chronic hepatitis C	6 (54.5%)	41 (33.3%)
Hepatitis B	5 (45.5%)	24 (19.5%)
Hepatitis C	9 (81.8%)	31 (25.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	20 (16.3%)
Investigations	2 (18.2%)	31 (25.2%)
HIV test positive	2 (18.2%)	7 (5.7%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (27.3%)	19 (15.4%)
Hyperlipidaemia	2 (18.2%)	7 (5.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (90.9%)	94 (76.4%)
Arthropathy	0	20 (16.3%)
Haemophilic arthropathy	10 (90.9%)	55 (44.7%)
Nervous system disorders	4 (36.4%)	15 (12.2%)
Headache	2 (18.2%)	4 (3.3%)
Psychiatric disorders	3 (27.3%)	17 (13.8%)
Depression	2 (18.2%)	7 (5.7%)
Insomnia	2 (18.2%)	2 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (27.3%)	16 (13.0%)
Rhinitis allergic	2 (18.2%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (18.2%)	13 (10.6%)
Surgical and medical procedures	4 (36.4%)	73 (59.3%)
Hepatitis A immunisation	0	21 (17.1%)
Hepatitis B immunisation	2 (18.2%)	23 (18.7%)
Hip arthroplasty	2 (18.2%)	11 (8.9%)
Knee arthroplasty	0	24 (19.5%)
Synovectomy	1 (9.1%)	13 (10.6%)
Vascular disorders	4 (36.4%)	23 (18.7%)
Hypertension	4 (36.4%)	21 (17.1%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/15

2.7.6.3.2.1.3.5 前治療及び併用薬

パート A に参加した日本人及び外国人におけるスクリーニング前の血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤による治療歴を 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/14 に示す。治験実施計画書の規定どおり、日本人及び外国人の全例が FⅧ欠乏症に対する前治療を試験組入れ前に少なくとも 150 曝露日（ED）受けていた。日本人では、8 例（72.7%）が前治療として定期補充療法を受けていた。外国人では、83 例（67.5%）が前治療として定期補充療法を受けていた。

パート A に参加した日本人及び外国人において、1 つ以上の併用薬を使用した被験者数を 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/16 に、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を 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/17 に示す。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 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/18 を参照のこと。

日本人において、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 10 例（90.9%）であり、出血時補充療法群では 1 例（100.0%）、定期補充療法群では 9 例（90.0%）であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.1/16）。外国人では、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 103 例（83.7%）であり、出血時補充療法群では 18 例（94.7%）、定期補充療法群では 85 例（81.7%）であった。

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。

2.7.6.3.2.2 有効性の結果

2.7.6.3.2.2.1 治験薬の投与状況

日本人では、出血時補充療法群で 1 例（100.0%）、定期補充療法群で 8 例（80.0%）、合計 9 例（81.8％）の被験者が 50ED 以上の投与を受けた（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/28）。

外国人では、出血時補充療法群で 3 例（15.8%）、定期補充療法群で 81 例（79.4%）、合計 84 例（69.4％）の被験者が 50ED 以上の投与を受けた（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/28）。

定期補充療法群の各被験者について、本剤の投与量及び投与頻度に対する遵守状況を、症例報告書（CRF）及び電子患者日誌（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、全例で想定される 75%～125%の範囲内であった。

2.7.6.3.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.3.2.2.2.1 推定年間出血率

2.7.6.3.2.2.2.1.1 全期間（第 0 週～第 36 週）

日本人及び外国人について、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 2.7.6.3-3 に示す。

日本人では、本試験期間中、1 例が出血時補充療法を受けた。本被験者に合計 25 件の出血が報告された。36 週間の出血回数は 25 回であり、推定年間出血率は 37.27 回／年であった。定期

補充療法群では、10 例の被験者に合計 25 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：0～5 回）であり、推定年間出血率の中央値は 2.85 回／年（0.0～7.4 回／年）であった（表 2.7.6.3-3）。

外国人では、本試験期間中、19 例が出血時補充療法を受け、合計 361 件の出血が報告された。36 週間の出血回数の中央値は 15.0 回（範囲：5～59 回）であり、推定年間出血率の中央値は 22.80 回／年（7.3～83.2 回／年）であった。定期補充療法群として 102 例に合計 291 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（0～17 回）であり、推定年間出血率の中央値は 2.81 回／年（0～23.4 回／年）であった。

表 2.7.6.3-3 全出血数及び推定年間出血率 - 第 0 週～第 36 週（ITT）

	Japanese		Non-Japanese	
	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	On-demand (N=19)	Prophylaxis (N=102)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	25.0	2.5 ± 2.1	19.0 ± 13.4	2.9 ± 3.5
Median (range)	25.0	2.0 (0-5)	15.0 (5-59)	2.0 (0-17)
Sum	25	25	361	291
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	37.27	3.67 ± 3.05	28.14 ± 18.34	4.15 ± 4.88
Median (range)	37.27	2.85 (0.0-7.4)	22.80 (7.3-83.2)	2.81 (0-23.4)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/5

本試験では出血時補充療法と定期補充療法の割付けの際に無作為化を行わなかったが、日本人及び外国人のいずれにおいても、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く、本剤の定期補充療法は出血抑制に有効であることが示された。

日本人では、定期補充療法群の 2 例（20.0%）に、外国人においても、定期補充療法群の 35 例（34.3%）に出血が認められなかった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/11）。

2.7.6.3.2.2.2.1.2 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 2.7.6.3-4 に示す。

日本人において、10 週間の導入期における実投与量（平均値±SD）は 26.9±2.5IU/kg/回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/16）。定期補充療法の 10 例すべてが 10 週間の導入期を完了した。

日本人では、2 回以上の出血を認めたため引き続き週 2 回投与を行った被験者〔週 2 回投与（failed）群〕はいなかった（表 2.7.6.3-4）。いずれの被験者も、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 又は 1 回であり、無作為割付けの適格条件を満たしていた。これらの被験者のうち、4 例を 5 日ごと投与群に、5 例を 7 日ごと投与群に無作為割付けした。また、1 例については、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、週 2 回の投与を継続した〔週 2 回投与（forced）群〕。

外国人において、10 週間の導入期における実投与量（平均値±SD）は 26.6±2.5IU/kg/回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/16）。100 例が 10 週間の導入期を完了した。

100 例中 13 例は 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は 15.00 回／年（9.5～26.1 回／年）であった（表 2.7.6.3-4）。

それ以外の被験者（87 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。これらの被験者のうち 77 例を、5 日ごと（39 例）又は 7 日ごと（38 例）の投与に無作為割付けした。また、10 例については、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、週 2 回の投与を継続した〔週 2 回投与（forced）群〕。

表 2.7.6.3-4 出血数及び推定年間出血率 - 第 0 週～第 10 週 (ITT)

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)
Number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	-	1.0	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4
Median (range)	-	1.0	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)
Sum	-	1	1	1
Annualized number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	-	5.22	1.30 ± 2.61	1.00 ± 2.24
Median (range)	-	5.22	0.00 (0-5.2)	0.00 (0-5.0)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	-	1.0	0.3 ± 0.5	0.4 ±0.5
Median (range)	-	1.0	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)
Sum	-	1	1	2
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	-	5.22	1.30 ± 2.61	2.00 ± 2.74
Median (range)	-	5.22	0.00 (0-5.2)	0.00 (0-5.0)
Non-Japanese	**2x/week, failed (N=13)**	**2x/week, forced (N=10)**	**Every 5 days (N=39)**	**Every 7 days (N=38)**
Number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	3.2 ± 1.1	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4
Median (range)	3.0 (2-5)	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)	0.0 (0-1)
Sum	41	2	5	9
Annualized number of spontaneous joint or muscle bleeds				
Mean ± SD	15.81 ± 5.96	1.00 ± 2.10	0.63 ± 1.66	1.19 ± 2.16
Median (range)	15.00 (9.5-26.1)	0.00 (0-5.2)	0.00 (0-5.0)	0.00 (0-5.3)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	3.8 ± 1.2	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.8
Median (range)	4.0 (2-6)	0.0 (0-2)	0.0 (0-2)	0.0 (0-3)
Sum	49	5	12	19
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	19.01 ± 6.84	2.46 ± 3.58	1.50 ± 2.77	2.48 ± 3.76
Median (range)	17.40 (9.9-30.0)	0.00 (0-10.4)	0.00 (0-10.0)	0.00 (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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/1

2.7.6.3.2.2.2.1.3 第 10 週～第 36 週

定期補充療法群における第 10 週～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 2.7.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.3-5 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（ITT）

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=10)
Number of total bleeds in Weeks 10-36					
Mean ± SD	-	0.0	3.0 ± 1.8	1.8 ± 1.8	2.1 ± 1.9
Median (range)	-	0.0	3.0 (1-5)	2.0 (0-4)	2.0 (0-5)
Sum	-	0	12	9	21
Annualized number of total bleeds					
Mean ± SD	-	0.00	6.13 ± 3.79	8.09 ± 10.56	6.50 ± 7.77
Median (range)	-	0.00	6.01 (2.1-10.4)	6.33 (0-25.7)	5.16 (0-25.7)
Total dose (IU/kg/year)					
Mean ± SD	-	3919.5	3844.0 ± 544.0	3713.0 ± 546.1	3786.0 ± 487.5
Dose per infusion (IU/kg/infusion)					
Mean ± SD	-	32.9	45.9 ± 5.4	55.5 ± 3.6	49.4 ± 8.5
Number of subjects with no bleeds	-	1 (100.0%)	0	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Non-Japanese	**2x/week, failed (N=13)**	**2x/week, forced (N=10)**	**Every 5 days (N=39)**	**Every 7 days (N=38)**	**Total (N=100)**
Number of total bleeds in Weeks 10-36					
Mean ± SD	3.6 ± 3.8	1.3 ± 1.5	1.5 ± 2.1	1.8 ± 2.1	1.9 ± 2.4
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	58	67	185
Annualized number of total bleeds					
Mean ± SD	7.24 ± 7.50	2.43 ± 2.76	3.01 ± 4.24	6.21 ± 10.10	4.72 ± 7.48
Median (range)	4.11 (0-26.1)	1.93 (0-7.7)	1.86 (0-16.1)	2.99 (0-53.1)	2.09 (0-53.1)
Total dose (IU/kg/year)					
Mean ± SD	4497.8 ± 653.4	3283.3 ± 347.8	3654.2 ± 649.7	3434.3 ± 517.8	3643.2 ± 671.4
Dose per infusion (IU/kg/infusion)					
Mean ± SD	38.9 ± 2.9	31.3 ± 3.7	45.3 ± 3.0	57.0 ± 4.5	47.5 ± 9.3
Number of subjects with no bleeds	2 (15.4%)	4 (40.0%)	19 (48.7%)	14 (36.8%)	39 (39.0%)

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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/3, 14.2.1/10, 14.2.1/17

週 2 回投与群:

週 2 回投与（failed）群

日本人では、導入期に 2 回以上の出血を起こしたため、週 2 回投与（failed）群となった被験者はいなかった。

外国人では、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（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/16）。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 2.7.6.3-5）。2 例（15.4%）は出血しなかった。

週 2 回投与（forced）群

日本人では、週 2 回投与（forced）群は 1 例であった。本被験者の 26 週間の投与量（平均値）は 32.9IU/kg/回であった。26 週間の出血回数は 0 回であり、推定年間出血率は 0.0 回／年であった（表 2.7.6.3-5）。

外国人では、週 2 回投与（forced）群は 10 例であった。26 週間の投与量（平均値±SD）は 31.3IU/kg/回であった。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 1.93 回／年であった。4 例（40.0%）は出血しなかった。

5 日ごと投与群：

日本人では、4 例が 5 日ごと投与群に無作為割付けされた。第 10 週～第 36 週の投与量（平均値±SD）は 45.9IU/kg/回であった（表 2.7.6.3-5）。1 例で増量が行われた（表 2.7.6.3-6）。26 週間の出血回数の中央値は 3 回（範囲：1～5 回）であり、推定年間出血率の中央値は 6.0 回／年であった（表 2.7.6.3-5）。全例で出血が見られた。

外国人では、39 例が 5 日ごと投与群に無作為割付けされた。第 10 週～第 36 週の投与量（平均値±SD）は 45.3IU/kg/回であった（表 2.7.6.3-5）。6 例で増量が行われた（表 2.7.6.3-6）。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／年であった（表 2.7.6.3-5）。19 例（48.7%）は出血しなかった。

7 日ごと投与群：

日本人では、5 例が 7 日ごと投与群に無作為割付けされた。このうち 1 例は、2 回出血した後にこの投与群から離脱し（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/7）、5 日ごとの投与に変更したため（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/34）、rescue 群に組入れられた。第 10 週から第 36 週の投与量（平均値±SD）は 55.5IU/kg/回であった（表 2.7.6.3-5）。rescue 群への変更例を含めた全被験者の出血回数の中央値は 2 回（範囲：0～4 回）であり、推定年間出血率の中央値は 6.3 回／年であった。2 例（40.0%）は出血しなかった。

日本人では、7 日ごと投与群に割付けられた 5 例のうち 4 例（80%）が 26 週間にわたって 7 日ごとの投与を継続した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/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 1.5 回（範囲：0～4 回）であり、推定年間出血率の中央値は 3.17

回／年であった。投与期間 26 週間の本剤の使用量は、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（表 2.7.6.3-5）。

外国人では、38 例が 7 日ごと投与群に無作為割付けされた。10 例が 1 回以上（中央値：2.5 回、範囲：1～6 回）出血した後にこの投与群から離脱し（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/7）、7 例が 5 日ごとの投与に、3 例が週 2 回の投与に変更したため（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.2.1/34）、rescue 群に組入れられた。第 10 週～第 36 週の投与量（平均値±SD）は 57.0IU/kg/回であった（表 2.7.6.3-5）。rescue 群への変更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 3.0 回／年であった（表 2.7.6.3-5）。14 例（36.8%）は出血しなかった。

外国人では、7 日ごと投与群に割付けられた 38 例のうち 28 例（74%）が、26 週間にわたって 7 日ごとの投与を継続した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/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（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/7）表 2.7.6.3-5。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 2.7.6.3-5）。

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 群として別途解析し、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 群に変更又は投与量を増量した被験者数を表 2.7.6.3-6 に示す。

表 2.7.6.3-6 投与頻度又は投与量を増加した被験者数 – 第 10 週～第 36 週（ITT）

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=10)
Dose frequency increased					
No	0	1 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (80.0%)	9 (90.0%)
Yes	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Dose increased					
No	0	1 (100.0%)	3 (75.0%)	fixed	4[a] (40.0%)
Yes	0	0	1 (25.0%)	dose	1[a] (10.0%)
Non-Japanese	**2x/week, failed (N=13)**	**2x/week, forced (N=10)**	**Every 5 days (N=39)**	**Every 7 days (N=38)**	**Total (N=100)**
Dose frequency increased					
No	13 (100.0%)	10 (100.0%)	39 (100.0%)	28 (73.7%)	90 (90.0%)
Yes	0	0	0	10 (26.3%)	10 (10.0%)
Dose increased					
No	11 (84.6%)	10 (100.0%)	33 (84.6%)	fixed	54[a] (54.0%)
Yes	2 (15.4%)	0	6 (15.4%)	dose	8[a] (8.0%)

Note: Subjects who increased their dose frequency were considered rescued.
a: without every 7 day treatment group
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/30

日本人及び外国人において、ほとんどの被験者が rescue 群への変更又は本剤の増量を必要としなかった。rescue 群に変更した被験者の 11 例中 7 例は、変更後に出血コントロールが改善した（表 2.7.6.3-7）。

表 2.7.6.3-7 7日ごと投与群のうち、投与頻度又は投与量を変更した被験者（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
Japanese						
Every 5 days	60	29	2	25.74	0	0.00
Non-Japanese						
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	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/Part A Table 14.2.1/34

2.7.6.3.2.2.2.2 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、投与回数を増加することなく、又は脱落することなく、推定年間出血率が 9 回未満であった被験者と定義した。なお、定期補充療法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、経験上導き出したカットオフ値として「レスポンダーの割合が 50%」を設定し、この基準を下回った場合には、当該投与群の用法・用量を無効と判断することとした。

定期補充療法群でのレスポンダーの割合を表 2.7.6.3-8 に示す。日本人及び外国人のいずれにおいても、各投与群でレスポンダーの割合は 50%を上回った。

表 2.7.6.3-8 レスポンダーの割合（年間 9 回未満）－第 10 週～第 36 週（ITT）

	2x/week, failed	2x/week, forced	Every 5 days	Every 7 days	Total
Japanese (N)	0	1 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	10 (100.0%)
No	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (20.0%)
Yes	0	1 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (80.0%)	8 (80.0%)
Non-Japanese (N)	13 (100.0%)	10 (100.0%)	39 (100.0%)	38 (100.0%)	100 (100.0%)
No	4 (30.8%)	0	6 (15.4%)	13 (34.2%)	23 (23.0%)
Yes	9 (69.2%)	10 (100.0%)	33 (84.6%)	25 (65.8%)	77 (77.0%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/3

2.7.6.3.2.2.2.3 出血時補充療法に対する定期補充療法の優越性

レスポンダーの割合を指標に、定期補充療法の有効性を出血時補充療法と比較した。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 2.7.6.3-9 に示す。なお、外国人では定期補充療法群として週 2 回投与（dropped）群の 2 例を含む 102 例について評価を行った。日本人では、週 2 回投与（dropped）群の被験者はいなかった。

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

外国人では、レスポンダーの割合は、定期補充療法群（75.5%）の方が出血時補充療法群（5.3%）よりも有意に高かった（$p \leqq 0.0001$）。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。

表 2.7.6.3-9 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

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)	Difference in proportions (Prophylaxis- On-Demand)	Exact 95% confidence limit of the difference in proportions (two-sided)	Fisher's exact test (one-sided)
Japanese (N)	1 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (100.0%)			
Responder				80.00(%)	(-25.7, 97.50%)	P=0.2727
NO	1 (100.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)			
YES	0	8 (80.0%)	8 (72.7%)			
Non-Japanese (N)	19 (100.0%)	102 (100.0%)	121 (100.0%)			
Responder				70.23(%)	(47.26, 87.42%)	P=<.0001
NO	18 (94.7%)	25 (24.5%)	43 (35.5%)			
YES	1 (5.3%)	77 (75.5%)	78 (64.5%)			

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 14.1.1/2

2.7.6.3.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.3.2.2.3.1 出血の種類別推定年間出血率

日本人において、出血時補充療法群では出血がない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 2 例（20.0％）の被験者で出血が認められなかった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/11）。

外国人においても、出血時補充療法群では出血がない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 35 例（34.3％）の被験者において出血が認められなかった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/11）。

出血の種類別（自然出血、外傷性出血及び関節内出血）の推定年間出血率を治療群別に表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-10 出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	Japanese		Non-Japanese	
	On-demand[a] N=1	All prophylaxis subgroups[b] N=10	On-demand[a] N=19	All prophylaxis subgroups[b] N=100
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	37.27	5.66 ± 7.75	16.05 ± 12.72	3.18 ± 6.61
Median (range)	37.27	5.13 (0-25.7)	12.69 (0-48.0)	0 (0-53.1)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	0.00	0.83 ± 1.46	12.09 ± 10.92	1.54 ± 3.23
Median (range)	0	0 (0-4.2)	10.11 (1.4-36.1)	0 (0-14.4)
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	37.27	4.19 ± 4.69	21.34 ± 16.82	3.58 ± 6.60
Median (range)	37.27	3.00 (0-12.9)	15.75 (4.4-67.7)	1.93 (0-53.1)
Percentage of joint bleeds into target joints	25/25 (100%)	11/15 (73.3%)	169/278 (60.8%)	61/137 (44.5%)

a: For Weeks 0-36
b: For Weeks 10-36, excluding rescue bleeds
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/3, Table 14.2.1/4, Table 14.2.1/5, Table 14.2.1/6

日本人において、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（1 例）で 37.27 回／年、定期補充療法群（10 例）では 5.66±7.75 回／年であった。出血の多くは関節内出血（出血時補助療法群で 100.0%、定期補充療法群で 60.0%）であり、このうち、出血時補充療法群では 100.0%、定期補充療法群では 73.3%がそれぞれ標的関節における出血と判定された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/6）。

外国人において、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（19 例）では 16.05±12.72 回／年、定期補充療法群（100 例）では 3.18±6.61 回／年であった。出血の

多くは関節内出血（出血時補助療法群で 77.0%、定期補充療法群で 75.6%）であり、このうち、出血時補充療法群では 60.8%、定期補充療法群では 44.5%がそれぞれ標的関節における出血と判定された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 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 2.7.6.3-11 に示す（rescue bleeds を除く）。

表 2.7.6.3-11 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）（ITT）

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	-	0.00	4.57 ± 3.46	7.67 ± 10.58
Median (range)	-	0.00	5.13 (0-8.0)	6.26 (0-25.7)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	-	0.00	1.56 ± 2.00	0.42 ± 0.93
Median (range)	-	0.00	1.04 (0-4.2)	0 (0-2.1)
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	-	0.00	4.11 ± 4.52	5.09 ± 5.37
Median (range)	-	0.00	3.00 (0-10.4)	6.26 (0-12.9)
Non-Japanese	**2x/week, failed (N=13)**	**2x/week, forced (N=10)**	**Every 5 days (N=39)**	**Every 7 days (N=38)**
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	3.87 ± 4.32	1.26 ± 2.23	1.55 ± 2.39	5.13 ± 9.80
Median (range)	3.87 (0-12.0)	0.00 (0-5.4)	0.00 (0-8.2)	1.93 (0-53.1)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	3.38 ± 4.51	1.17 ± 2.44	1.46 ± 3.27	1.08 ± 2.74
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	2.43 ± 2.76	2.35 ± 3.35	4.59 ± 9.58
Median (range)	4.01 (0-15.5)	1.93 (0-7.7)	0 (0-14.0)	1.92 (0-53.1)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/3

日本人において、週 2 回投与（failed）群の被験者はいなかった。週 2 回投与（forced）群の 1 例では、出血は見られなかった。5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群では、出血の種類にかかわらず出血回数は類似していた。

外国人において、週 2 回投与（failed）群では、関節内出血の推定年間出血率の平均が最も高かった（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。

定期補充療法群の被験者について第 10 週から第 36 週の期間中における前回投与から出血までの経過日数（rescue bleeds を除く）を表 2.7.6.3-12 に示す。

表 2.7.6.3-12 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）（ITT）

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)
Time since previous infusion (days)				
Mean ± SD	-	-	3.53 ± 1.34	4.95 ± 1.64
Median (range)	-	-	3.68 (0.7-5.8)	5.51 (1.2-6.5)
Non-Japanese	**2x/week, failed (N=13)**	**2x/week, forced (N=10)**	**Every 5 days (N=39)**	**Every 7 days (N=38)**
Time since previous infusion (days)				
Mean ± SD	1.99 ± 1.02	2.48 ± 0.88	2.97 ± 1.46	4.68 ± 1.49
Median (range)	1.89 (0.3-5.4)	2.51 (0.9-4.2)	3.10 (0-7.6)	5.04 (0-7.7)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/10

日本人において、7 日ごと投与群では投与頻度が少なく、前回投与から出血までの経過日数（平均値±SD）は 4.95±1.64 日であった（表 2.7.6.3-12）。5 日ごと投与群では 7 日ごと投与群よりも投与間隔が短いこともあり、前回投与から出血までの経過日数は短かった。なお、日本人では週 2 回投与（failed）群の被験者は 0 例で、週 2 回投与（forced）群の 1 例で出血が見られなかったことから、これらの投与群では前回投与から出血までの経過日数を評価できなかった。

外国人において、7 日ごと投与群では投与頻度が少なく、前回投与から出血までの経過日数（平均値±SD）は 4.68±1.49 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、投与間隔は週 2 回投与群よりも長いこともあり、前回投与から出血までの経過日数は 5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群の方が週 2 回投与群よりも長くなった。

2.7.6.3.2.2.3.2 出血の特徴

定期補充療法群における第 10 週から第 36 週の間に生じた出血の部位と重症度を、表 2.7.6.3-13 に示す。

日本人及び外国人において、投与頻度にかかわらず、生じた出血のほとんどは関節内出血であった。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。出血の重症度は、日本人及び外国人の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。定期補充療法の投与頻度別の関節内出血部位は、5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/8 を参照のこと。

表 2.7.6.3-13 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 (ITT)

Japanese	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=10)
Bleed location					
n	-	0	12 (100%)	9 (100%)	21 (100%)
missing	-	0	0	0	0
Joint	-	0	8 (66.7%)	7 (77.8%)	15 (71.4%)
Muscle	-	0	1 (8.3%)	1 (11.1%)	2 (9.5%)
Skin/Mucosa	-	0	2 (16.7%)	1 (11.1%)	3 (14.3%)
Internal	-	0	0	0	0
Other	-	0	1 (8.3%)	0	1 (4.8%)
Bleed in target joint	-	0	4 (50.0%)	7 (100%)	11 (73.3%)
Bleed severity					
n	-	0	12 (100%)	9 (100%)	21 (100%)
missing	-	0	0	0	0
Mild	-	0	7 (58.3%)	8 (88.9%)	15 (71.4%)
Moderate	-	0	5 (41.7%)	0	5 (23.8%)
Severe	-	0	0	1 (11.1%)	1 (4.8%)

Non-Japanese	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=10)	Every 5 days (N=39)	Every 7 days (N=38)	Total (N=100)
Bleed location					
n	47 (100%)	13 (100%)	58 (100%)	67 (100%)	185 (100%)
missing	0	0	0	0	0
Joint	34 (72.3%)	13 (100%)	45 (77.6%)	45 (67.2%)	137 (74.1%)
Muscle	14 (29.8%)	0	6 (10.3%)	11 (16.4%)	31 (16.8%)
Skin/Mucosa	1 (2.1%)	0	2 (3.4%)	2 (3.0%)	5 (2.7%)
Internal	0	0	4 (6.9%)	2 (3.0%)	6 (3.2%)
Other	1 (2.1%)	0	3 (5.2%)	8 (11.9%)	12 (6.5%)
Bleed in target joint	12 (35.3%)	11 (84.6%)	15 (33.3%)	23 (51.1%)	61 (44.5%)
Bleed severity					
n	47 (100%)	13 (100%)	58 (100%)	67 (100%)	185 (100%)
missing	0	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)
Mild	26 (55.3%)	5 (38.5%)	29 (50.0%)	24 (35.8%)	84 (45.4%)
Moderate	19 (40.4%)	7 (53.8%)	26 (44.8%)	39 (58.2%)	91 (49.2%)
Severe	2 (4.3%)	1 (7.7%)	3 (5.2%)	3 (4.5%)	9 (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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/4, Table 14.2.1/15

2.7.6.3.2.2.3.3 出血に対する治療

2.7.6.3.2.2.3.3.1 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 2.7.6.3-14 に示す。

日本人において、合計 50 件の出血に対して本剤が投与された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/26）。止血に要した本剤の投与量（平均値±SD）は 35.1±9.3IU/kg/回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/24）。

外国人において、合計 652 件の出血に対して本剤が投与された（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/26）。止血に要した本剤の投与量（平均値±SD）は 33.6±10.5IU/kg/回であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/24）。

表 2.7.6.3-14 被験者ごとの出血に対する治療内容（post-rescue period を除く） - 第 0 週～第 36 週（ITT のうち出血の治療をした被験者）

Japanese	On-demand (N=1)	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=0)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=3)
Number of infusions for bleeds					
Mean ± SD	72.0	-	-	3.5 ± 2.6	7.3 ± 4.5
Total dose per kg for bleeds (IU/kg)					
Mean ± SD	2373.4	-	-	119.1 ± 95.9	263.3 ± 105.8
Median (range)	2373.4	-	-	89.2 (44-254)	247.0 (167-376)
Total dose per infusion (IU/inf)					
Mean ± SD	2666.7	-	-	2232.1 ± 269.6	2436.5 ± 488.1
Median (range)	2666.7	-	-	2214.3 (2000-2500)	2166.7 (2143-3000)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/inf)					
Mean ± SD	33.0	-	-	34.8 ± 6.8	40.7 ± 13.0
Median (range)	33.0	-	-	33.2 (29-44)	35.3 (31-56)
Non-Japanese	**On-demand (N=19)**	**2x/week, failed (N=11)**	**2x/week, forced (N=6)**	**Every 5 days (N=20)**	**Every 7 days (N=23)**
Number of infusions for bleeds					
Mean ± SD	32.3 ± 20.2	7.6 ± 6.9	2.2 ± 1.3	3.3 ± 2.4	4.5 ± 7.8
Total dose per kg for bleeds (IU/kg)					
Mean ± SD	1100.2 ± 661.1	294.6 ± 295.0	64.8 ± 42.5	118.5 ± 92.9	171.8 ± 307.5
Median (range)	1050.1 (269-2521)	203.0 (15-960)	62.7 (15-120)	95.8 (15-343)	83.5 (14-1534)
Total dose per infusion (IU/inf)					
Mean ± SD	2513.9 ±782.1	2402.8 ± 820.4	2277.8 ± 793.5	2782.1 ± 1126.9	3045.3 ± 992.6
Median (range)	2500.0 (1524-4042)	2500.0 (1000-4000)	2250.0 (1000-3167)	2566.7 (1500-6000)	3000.0 (1000-5500)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/inf)					
Mean ± SD	35.6 ± 9.7	35.9 ± 10.1	29.2 ± 7.6	35.5 ± 9.9	38.6 ± 14.6
Median (range)	32.6 (23-58)	37.6 (15-56)	30.3 (15-38)	34.0 (15-49)	38.3 (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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/18, Table 14.2.1/23

2.7.6.3.2.2.3.3.2 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 週の間に発生した出血に対して、止血に要した本剤投与回数を表 2.7.6.3-15 に示す。

日本人において、出血の多くは本剤投与 1 回（出血時補充療法群：28.0%、定期補充療法群：68.0%）又は 2 回（20.0%、20.0%）で止血に至った（表 2.7.6.3-15）。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 32%であった。試験中の投与レジメンにかかわらず、出血ごとの本剤投与回数の中央値は 2 回（範囲：1～8 回）であった。合計 24 件（48.0%）の出血は 1 回の投与で、10 件（20.0%）は 2 回の投与で、16 件（32.0%）は 3 回以上の投与で止血した。1 回目と 2 回目の投与間隔（平均値）は 1.07 日であった（表 2.7.6.3-15）。

外国人においても、出血の大半は本剤投与 1 回（出血時補充療法群：83.1%、定期補充療法群：84.2%）又は 2 回（11.1%、5.8%）で止血に至った（表 2.7.6.3-15）。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 7.7%であった。試験中の投与レジメンにかかわらず、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。合計 545 件（83.6%）の出血は 1 回の投与で、57 件（8.7%）は 2 回の投与で、50 件（7.7%）は 3 回以上の投与で止血に至った。1 回目と 2 回目の投与間隔（平均値）は 2.36 日であった（表 2.7.6.3-15）。

表 2.7.6.3-15 止血に要した本剤投与回数 - 第 0 週～第 36 週（ITT）

Japanese	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	2.8 ± 1.6	1.8 ± 1.7	2.3 ± 1.7
Median (range)	3.0 (1-6)	1.0 (1-8)	2.0 (1-8)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
1 infusion	7 (28.0%)	17 (68.0%)	24 (48.0%)
2 infusions	5 (20.0%)	5 (20.0%)	10 (20.0%)
≥3 infusions	13 (52.0%)	3 (12.0%)	16 (32.0%)
Mean time interval between 1st and 2nd infusion (days)	0.95	1.34	1.07
Non-Japanese	**On-demand (N=19)**	**Prophylaxis (N=102)**	**Total (N=121)**
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	1.3 ± 1.0	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.1
Median (range)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)	1.0 (1-9)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	361 (100.0%)	291 (100.0%)	652 (100.0%)
1 infusion	300 (83.1%)	245 (84.2%)	545 (83.6%)
2 infusions	40 (11.1%)	17 (5.8%)	57 (8.7%)
≥3 infusions	21 (5.8%)	29 (10.0%)	50 (7.7%)
Mean time interval between 1st and 2nd infusion (days)	3.35	1.04	2.36

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/11

2.7.6.3.2.2.3.4 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 2.7.6.3-16 に示す。

日本人では、止血の評価が「良好」又は「非常に良好」であった出血の割合は、出血時補充療法群で 4.0%、定期補充療法群で 72.0%であった。

外国人では、止血の評価が「良好」又は「非常に良好」であった出血の割合は、出血時補充療法群で 69.5%、定期補充療法群で 81.8%であった。

表 2.7.6.3-16 出血時の治療効果に関する被験者の評価（ITT）

Japanese	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)
Number of bleeds	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
Excellent or Good	1 (4.0%)	18 (72.0%)	19 (38.0%)
Missing	0	0	0
Excellent	0	10 (40.0%)	10 (20.0%)
Good	1 (4.0%)	8 (32.0%)	9 (18.0%)
Moderate	24 (96.0%)	4 (16.0%)	28 (56.0%)
Poor	0	3 (12.0%)	3 (6.0%)
Non-Japanese	**On-demand (N=19)**	**Prophylaxis (N=102)**	**Total (N=121)**
Number of bleeds	361 (100.0%)	291 (100.0%)	652 (100.0%)
Excellent or Good	251 (69.5%)	238 (81.8%)	489 (75.0%)
Missing	3 (0.8%)	6 (2.1%)	9 (1.4%)
Excellent	81 (22.4%)	97 (33.3%)	178 (27.3%)
Good	170 (47.1%)	141 (48.5%)	311 (47.7%)
Moderate	91 (25.2%)	43 (14.8%)	134 (20.6%)
Poor	16 (4.4%)	4 (1.4%)	20 (3.1%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/26

2.7.6.3.2.2.3.5 小手術時の止血管理

小手術の一覧を、表 2.7.6.3-17 に示す。

日本人において、パート A の期間中、1 例に 1 件の小手術（抜歯）が行われた。手術前に、本剤を 1,000IU 投与した。術中の失血は認められず、輸血は必要なかった。術中の止血評価は、「良好」であった。

外国人では、パート A の期間中、9 例に合計 13 件の小手術が行われた。そのうち 8 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。術中の最大失血は、膿瘍排出中の 100mL であった。輸血が必要な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」又は「非常に良好」であった。

表 2.7.6.3-17 小手術の一覧（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)
Japanese						
[redacted]/M/A/NHL	Elective	200	Tooth extraction(lower right No6)	Good/Good	0/0	1000 [b]
Non-Japanese						
[redacted]/M/W/NHL	Emergency	120	Tooth extraction	Good/Good	0/0	13500[a]
[redacted]/M/W/NHL	Elective	196	Removal of wisdom teeth	-/-	0/0	4000[a]
[redacted]/M/W/NHL	Elective	24	Repeat vasectomy	Excellent/Excellent	0/0	3000[b]
[redacted]/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]
[redacted]/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
[redacted]/M/W/NHL	Elective	47	Frenulum excision	Excellent/Good	1/0	4000[a]
[redacted]/M/A/NHL	Elective	211	Deep scaling and polishing	Good/Good	0/0	0
[redacted]/M/A/NHL	Elective	164	Scaling and polishing	Good/Good	0/0	2500[a]
[redacted]/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, 14.2.1/32

2.7.6.3.2.2.3.6 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 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/31 及び 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.2.1/32 に示す。

日本人において、生体内回収率は平均で、合成基質法を用いた場合 2.80kg/dL（範囲：2.30～3.16kg/dL）で、凝固一段法の場合は 2.76kg/dL（1.59～3.87kg/dL）であった。外国人において、生体内回収率は平均で、合成基質法を用いた場合 2.66kg/dL（1.32～4.48kg/dL）で、凝固一段法の場合は 2.95kg/dL（1.23～4.90kg/dL）であった。

2.7.6.3.2.3 薬物動態の結果

本試験の PKS におけるアジア人はすべて 18 歳以上の日本人であった。したがって、日本人と外国人における薬物動態の比較については、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）を参照のこと。

2.7.6.3.2.4 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 2.7.6.5.2.4 に記載した。

2.7.6.3.2.4.1 治験薬の曝露状況

パート A の曝露日数の要約を表 2.7.6.3-18 に示す。

日本人において、ITT の全例（11 例）における曝露日数の中央値は 60.0 日であった。定期補充療法群を投与頻度別にみると、曝露日数の中央値は投与頻度が高いレジメンでより高値となった。全体では、11 例で累積曝露日数は合計 660ED となり、うち 9 例（81.8%）では曝露日数は 50ED を超えていた。

外国人において、ITT の全例（121 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、曝露日数の中央値は投与頻度が高いレジメンでより高値となった。全体では、121 例で累積曝露日数は合計 6,749ED となり、うち 84 例（69.4%）では曝露日数は 50ED を超えていた。

表 2.7.6.3-18 曝露日数（ITT）

		Prophylaxis					
Japanese	On-demand (N=1)	2x/week, dropped (N=0)	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=11)
Exposure days							
Mean ± SD	65.0	-	-	80.0	61.5 ± 3.7	53.8 ± 6.1	60.0 ± 9.0
Median (range)	65.0	-	-	80.0	61.5 (57-66)	55.0 (47-60)	60.0 (47-80)
Sum	65.0	-	-	80.0	246.0	269.0	660.0
≥ 50 exposure days							
No	0	-	-	0	0	2 (40.0%)	2 (18.2%)
Yes	1 (100.0%)	-	-	1 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (60.0%)	9 (81.8%)
Non-Japanese	On-demand (N=19)	2x/week, dropped (N=2)	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=10)	Every 5 days (N=39)	Every 7 days (N=38)	Total (N=121)
Exposure days							
Mean ± SD	30.7 ± 18.2	9.0 ± 7.1	80.9 ± 6.8	75.3 ± 4.5	59.4 ± 7.0	53.3 ± 9.4	55.8 ± 18.5
Median (range)	28.0 (9-75)	9.0 (4-14)	78.0 (75-99)	75.5 (66-82)	59.0 (28-81)	50.0 (39-82)	58.0 (4-99)
Sum	583.0	18.0	1052.0	753.0	2318.0	2025.0	6749.0
≥ 50 exposure days							
No	16 (84.2%)	2 (100.0%)	0	0	1 (2.6%)	18 (47.4%)	37 (30.6%)
Yes	3 (15.8%)	0	13 (100.0%)	10 (100.0%)	38 (97.4%)	20 (52.6%)	84 (69.4%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Tables 14.2.1/28, 14.2.1/29

2.7.6.3.2.4.2 有害事象の要約

日本人において、SAF の 11 例中 6 例（54.5%）は、試験期間中に 1 回以上の有害事象を発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/1）。また、2 例（18.2%）は、本剤投与前のスクリーニング期間中に 1 回以上の有害事象を発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/4）。

本試験期間中に発現した、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）〕の要約を表 2.7.6.3-19（日本人）及び表 2.7.6.3-20（外国人）に示す。

日本人において、TEAE が SAF の 11 例中 6 例（54.5%）で認められた（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/2）。このうち 1 例（9.1%）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、2 例（18.2%）に計 2 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/7）。これらはいずれも TEAE であったが、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（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/1）。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。本試験において死亡は認められなかった。

外国人において、SAF の 123 例中 98 例（79.7%）は、試験期間中に 1 回以上の有害事象を発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/1）。また、19 例（15.4%）は、本剤投与前のスクリーニング期間中に 1 回以上の有害事象を発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/4）。

外国人において、TEAE が SAF の 123 例中 94 例（76.4%）で認められた（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/2）。このうち 11 例（8.9%）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、13 例（10.6%）に 16 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/7）。このうち TEAE であったのは、11 例（8.9%）に発現した 14 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 件については、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（5.3.5.2.2 PH-37583_J/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] 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 ではなく 12,500IU が投与された）（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/1）。SID [redacted] は初回投与後に、また SID [redacted] は 4 回目投与後に、それぞれ過敏症反応を発現した。このうち 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 例とも試験を中止した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/2）。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。本試験において死亡は認められなかった。

表 2.7.6.3-19 TEAE の要約（SAF、日本人）

Japanese	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10) 2x/week, dropped (N=0)	2x/week, failed (N=0)	2x/week, forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=11)
Number of subjects (%) with specified AE							
Any AE	0	-	-	0	3 (75.0%)	3 (60.0%)	6 (54.5%)
Any study drug-related AE	0	-	-	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	-	-	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE							
Mild	0	-	-	0	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (36.4%)
Moderate	0	-	-	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Severe	0	-	-	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Maximum intensity for study drug-related AE							
Mild	0	-	-	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Moderate	0	-	-	0	0	0	0
Severe	0	-	-	0	0	0	0
AE related deaths	0	-	-	0	0	0	0
Any SAE	0	-	-	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)
Any study drug-related SAE	0	-	-	0	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	-	-	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	-	-	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	-	-	0	0	0	0

表 2.7.6.3-20 TEAE の要約（SAF、外国人）

Non-Japanese	On-demand (N=19)	Prophylaxis (N=104) 2x/week, dropped (N=4)	2x/week, failed (N=13)	2x/week, forced (N=10)	Every 5 days (N=39)	Every 7 days (N=38)	Total (N=123)
Number of subjects (%) with specified AE							
Any AE	14 (73.7%)	3 (75.0%)	10 (76.9%)	7 (70.0%)	30 (76.9%)	30 (78.9%)	94 (76.4%)
Any study drug-related AE	1 (5.3%)	2 (50.0%)	3 (23.1%)	0	1 (2.6%)	4 (10.5%)	11 (8.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	1 (7.7%)	0	2 (5.1%)	2 (5.3%)	5 (4.1%)
Maximum intensity for any AE							
Mild	6 (31.6%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	5 (50.0%)	25 (64.1%)	16 (42.1%)	57 (46.3%)
Moderate	4 (21.1%)	0	6 (46.2%)	1 (10.0%)	5 (12.8%)	10 (26.3%)	26 (21.1%)
Severe	4 (21.1%)	2 (50.0%)	0	1 (10.0%)	0	4 (10.5%)	11 (8.9%)
Maximum intensity for study drug-related AE							
Mild	1 (5.3%)	1 (25.0%)	2 (15.4%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	6 (4.9%)
Moderate	0	0	1 (7.7%)	0	0	2 (5.3%)	3 (2.4%)
Severe	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	2 (1.6%)
AE related deaths	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	4 (21.1%)	2 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (10.0%)	0	2 (5.3%)	11 (8.9%)
Any study drug-related SAE	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	2 (1.6%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (0.8%)
Discontinuation of study drug due to AE	0	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	1[a] (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)

a: one event of hypersensitivity leading to discontinuation was also an SAE
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/2, Table 14.3.1/3

2.7.6.3.2.4.3 有害事象

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%以上の被験者に発現）を表 2.7.6.3-21（日本人）及び表 2.7.6.3-22（外国人）に示す。

日本人では、試験期間中に合計 6 例（54.5%）に TEAE が 1 回以上発現した。定期補充療法群の投与頻度別の TEAE を 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/6 に示す。日本人全体で最も発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 27.3%）であった。TEAE が認められた被験者の大部分（5 例）において、発現した有害事象の重症度は軽度又は中程度であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/11）。重症度が高度の被験者は 1 例のみであった。

外国人では、試験期間中に合計 94 例（76.4%）に TEAE が 1 回以上発現した。定期補充療法群の投与頻度別の TEAE を 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/6 に示す。外国人全体で最も発現割合が高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（38.2%）であった。TEAE が認められた被験者の大部分（83 例）において、発現した有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/11）。重症度が高度の TEAE は 11 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 2.7.6.3-23 に示す。

日本人において、治験薬と関連がある TEAE は、1 例（定期補充療法群：1 例）に動悸が発現した（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/9）。外国人において、治験薬と関連がある TEAE は、11 例（出血時補充療法群：1 例、定期補充療法群：10 例）に発現した。

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。

日本人において、有害事象又は重篤な有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/2）。

外国人では、2 例（いずれも定期補充療法群）が有害事象又は重篤な有害事象により本剤投与を中止した（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/2）。このうち 1 例の試験中止の主な理由は、同意撤回であった。

TEAE 又は重篤な有害事象による中止例 2 例は、いずれも過敏症によるものであった。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が、いずれの被験者も本剤投与を中止し、その後治療を要せずに消失した。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。

表 2.7.6.3-21 いずれかの群で20%以上の被験者に発現したTEAE（SAF、日本人）

Japanese Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1		On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10) 2x/week dropped (N=0)	2x/week failed (N=0)	2x/week forced (N=1)	Every 5 days (N=4)	Every 7 days (N=5)	Total (N=11)
Number of subjects (%) with at least one such AE		0	0	0	0	3 (75.0%)	3 (60.0%)	6 (54.5%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (27.3%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (27.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (9.1%)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (9.1%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/5, 14.3.1/6

表 2.7.6.3-22 いずれかの群で20%以上の被験者に発現したTEAE（SAF、外国人）

Non-Japanese Primary system organ class Preferred term MedDRA version 16.1		On-demand N=19	Prophylaxis (N=104) 2x/week dropped N=4	2x/week failed N=13	2x/week forced N=10	Every 5 days N=39	Every 7 days N=38	Total (N=123)
Number of subjects (%) with at least one such AE		14 (73.7%)	3 (75.0%)	10 (76.9%)	7 (70.0%)	30 (76.9%)	30 (78.9%)	94 (76.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	3 (2.4%)
Anaemia	貧血	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (31.6%)	0	2 (15.4%)	2 (20.0%)	6 (15.4%)	7 (18.4%)	23 (18.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1%)	0	2 (15.4%)	2 (20.0%)	2 (5.1%)	3 (7.9%)	13 (10.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.6%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (42.1%)	0	7 (53.8%)	3 (30.0%)	16 (41.0%)	13 (34.2%)	47 (38.2%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.5%)	0	3 (23.1%)	2 (20.0%)	11 (28.2%)	5 (13.2%)	23 (18.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (21.1%)	0	2 (15.4%)	1 (10.0%)	5 (12.8%)	14 (36.8%)	26 (21.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8%)	1 (25.0%)	4 (30.8%)	1 (10.0%)	9 (23.1%)	11 (28.9%)	29 (23.6%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.5%)	0	5 (38.5%)	0	8 (20.5%)	10 (26.3%)	25 (20.3%)
Headache	頭痛	1 (5.3%)	0	4 (30.8%)	0	3 (7.7%)	8 (21.1%)	16 (13.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5%)	0	3 (23.1%)	3 (30.0%)	5 (12.8%)	7 (18.4%)	20 (16.3%)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (7.7%)	2 (20.0%)	1 (2.6%)	4 (10.5%)	8 (6.5%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/5, 14.3.1/6

表 2.7.6.3-23 治験薬と関連のある TEAE (SAF)

SID/Age/Sex/Race	Preferred term		Serious	Intensity	Action taken with study drug	Outcome of adverse Event
Japanese						
[redacted]/M/A	Palpitations	動悸	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
	Palpitations	動悸	N	Mild	Dose not changed	Recovered / resolved
Non-Japanese						
[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/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
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

表 2.7.6.3-23 治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

SID/Age/Sex/Race	Preferred term		Serious	Intensity	Action taken with study drug	Outcome of adverse Event
[redacted]/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 recorded; W = White.
Source: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.1/9, 5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.7/1

2.7.6.3.2.4.4 死亡

日本人、外国人のいずれにおいても、試験期間を通して死亡はなかった。

2.7.6.3.2.4.5 重篤な有害事象

パート A で発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-24 に示す。

日本人において、試験期間中、出血時補充療法群では重篤な有害事象は発現しなかった。定期補充療法群では、2 例に合計 2 件（胆管結石、出血性関節症）の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象は、いずれも治験薬と関連がないと判断された。

外国人において、試験期間中、出血時補充療法群の 5 例に 7 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。内訳は、アルコール中毒、肺炎、靭帯捻挫、及び急性膵炎（各 1 例）、並びに医療機器関連感染、結腸内視鏡検査及び膝関節形成（1 例 3 件）であった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/1）。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。

外国人の定期補充療法群では、試験期間中、8 例に合計 9 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。本剤の過剰投与については、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 を投与され、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 2.7.6.3-24 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
Japanese							
Prophylaxis							
[redacted]/M/A/NHL	Bile duct stone 胆管結石	Yes	Moderate	No	No	Drug interrupted	Recovered/ resolved
[redacted]/M/A/NHL	Haemarthrosis 出血性関節症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
Non-Japanese							
On-demand							
[redacted]/M/W/NHL	Alcohol poisoning アルコール中毒	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/ resolved
[redacted]/M/[redacted]/NHL	Pneumonia 肺炎	Yes	Mild	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
[redacted]/M/NR/[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]/M/A/NHL	Ligament sprain 靭帯捻挫	No	Mild	No	No	Not applicable	Recovered/ resolved
[redacted]/M/A/NHL	Pancreatitis acute 急性膵炎	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
Prophylaxis							
[redacted]/M/W/NHL	Drug hypersensitivity 薬物過敏症	Yes	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Recovered/ resolved
[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

表 2.7.6.3-24 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] M/W/NHL	Chest pain 胸痛	No	Moderate	No	No	Not applicable[a]	Recovered/ resolved
M/W/NHL	Gastroenteritis 胃腸炎	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/ resolved
M/W/NHL	Injury 損傷	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovering/ resolving
M/W/NHL	Arthropathy 関節障害	Yes	Severe	No	No	Not applicable	Recovering/ resolving
M/NR/NHL	Overdose 過量投与	Yes	Severe	Yes	Yes	Dose not changed	Recovered/ resolved
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; NR = not recorded; W = White.
a: One SAE occurred during screening and therefore, no action was taken regarding study drug.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.2/1

2.7.6.3.2.4.6 その他の重要な有害事象

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。

日本人において、過敏症反応及びFVⅢインヒビターの発生は認められなかった。

外国人では、1 例（SID [redacted]）に、スクリーニング時に FVⅢインヒビターの発生が認められたため、スクリーニング不適格となった。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、FVⅢインヒビターの発生は認められなかった。

外国人において、過敏症反応が 2 例に確認された。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。本事象と同日に、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、本剤に対する抗体及び抗 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、本治験から脱落した。本剤に対する抗体及び 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。

2.7.6.3.2.4.7 臨床検査

臨床検査値の異常低値を表 2.7.6.3-25 に、異常高値を表 2.7.6.3-26 に示す。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、グルコースの異常高値となった被験者が多く認められ、評価できなかった。

外国人 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ない 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ある 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）。

日本人において、全体として 10%以上の被験者に発現した臨床検査値の異常低値は認められなかった。全体として 10%以上の被験者に発現した臨床検査値の異常高値は、グルコース及び乳酸脱水素酵素について各 1 例ずつ報告されたが、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）医師により有害事象として報告された検査値異常はなかった。

外国人では、全体として 10%以上の臨床検査値の異常低値は認められなかった。10%以上の臨床検査値の異常高値として、11 例に ALT の異常高値が報告された。うち 1 例（SID [redacted]）では治験責任（分担）医師により有害事象として報告された。AST の異常高値についても 11 例で報告された。1 例（SID [redacted]）では、第 10 週に最大 124U/L まで上昇したが、主試験の終了時（第 36 週）には正常範囲に戻っていた。AST の異常値については、いずれも臨床的に意味のある変化とはみなされず、有害事象としての報告はなかった。その他、14 例で好塩基球／白血球の異常高値が報告されたが、有害事象としての報告はなかった。

表 2.7.6.3-25 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

	Japanese			Non-Japanese		
Laboratory variable	On-demand (N=1) n/N (%)	Prophylaxis (N=10) n/N (%)	Total (N=11) n/N (%)	On-demand (N=19) n/N (%)	Prophylaxis (N=104) n/N (%)	Total (N=123) n/N (%)
Clinical chemistry						
Bicarbonate	0/1	0/10	0/11	1/17 (5.9%)	5/101 (5.0%)	6/118 (5.1%)
Calcium	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	0/102	1/120 (0.8%)
Chloride	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	0/101	1/119 (0.8%)
Glucose	0/1	0/10	0/11	0/16	4/ 98 (4.1%)	4/114 (3.5%)
Potassium	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	3/102 (2.9%)	4/120 (3.3%)
Phosphate	0/1	0/10	0/11	0/17	2/101 (2.0%)	2/118 (1.7%)
Hematology						
Hematocrit	0/1	0/10	0/11	3/16 (18.8%)	4/ 95 (4.2%)	7/111 (6.3%)
Hemoglobin	0/1	0/10	0/11	1/16 (6.3%)	4/100 (4.0%)	5/116 (4.3%)
Lymphocytes	0/1	0/10	0/11	1/19 (5.3%)	4/102 (3.9%)	5/121 (4.1%)
Lymphocytes/Leukocytes	0/1	0/10	0/11	2/19 (10.5%)	3/101 (3.0%)	5/120 (4.2%)
Monocytes	0/1	0/10	0/11	1/19 (5.3%)	3/ 92 (3.3%)	4/111 (3.6%)
Monocytes/Leukocytes	0/1	0/10	0/11	0/18	5/100 (5.0%)	5/118 (4.2%)
Neutrophils	0/1	1/10 (10.0%)	1/11 (9.1%)	1/17 (5.9%)	3/ 96 (3.1%)	4/113 (3.5%)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes	1/1 (100.0%)	0/10	1/11 (9.1%)	0/17	1/ 97 (1.0%)	1/114 (0.9%)
Platelets	0/1	0/9	0/10	1/19 (5.3%)	3/101 (3.0%)	4/120 (3.3%)
Erythrocytes	0/1	0/10	0/11	3/19 (15.8%)	7/ 97 (7.2%)	10/116 (8.6%)
Leukocytes	0/1	1/10 (10.0%)	1/11 (9.1%)	1/18 (5.6%)	9/ 94 (9.6%)	10/112 (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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.2/2

表 2.7.6.3-26 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

	Japanese			Non-Japanese		
Laboratory variable	On-demand (N=1) n/N (%)	Prophylaxis (N=10) n/N (%)	Total (N=11) n/N (%)	On-demand (N=19) n/N (%)	Prophylaxis (N=104) n/N (%)	Total (N=123) n/N (%)
Clinical chemistry						
Albumin	0/1	0/ 9	0/10	0/16	4/ 97 (4.1%)	4/113 (3.5%)
Alkaline phosphatase	0/1	1/10 (10.0%)	1/11 (9.1%)	0/17	1/ 98 (1.0%)	1/115 (0.9%)
Alanine aminotransferase	0/1	0/ 7	0/ 8	1/12 (8.3%)	10/ 80 (12.5%)	11/ 92 (12.0%)
Aspartate aminotransferase	0/1	0/ 8	0/ 9	2/14 (14.3%)	9/ 90 (10.0%)	11/104 (10.6%)
Bilirubin	0/1	0/10	0/11	1/17 (5.9%)	3/ 97 (3.1%)	4/114 (3.5%)
Blood urea nitrogen	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	10/101 (9.9%)	11/119 (9.2%)
Calcium	0/1	0/10	0/11	0/18	1/102 (1.0%)	1/120 (0.8%)
Chloride	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	0/101	1/119 (0.8%)
Creatinine	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	3/100 (3.0%)	4/118 (3.4%)
Glucose	0/1	1/ 6 (16.7%)	1/ 7 (14.3%)	4/10 (40.0%)	38/ 88 (43.2%)	42/ 98 (42.9%)
Potassium	0/1	0/10	0/11	1/17 (5.9%)	1/102 (1.0%)	2/119 (1.7%)
Lactate dehydrogenase	0/1	1/ 8 (12.5%)	1/ 9 (11.1%)	0/14	4/ 83 (4.8%)	4/ 97 (4.1%)
Phosphate	0/1	0/10	0/11	2/18 (11.1%)	2/102 (2.0%)	4/120 (3.3%)
Protein	0/1	0/ 9	0/10	0/17	5/ 98 (5.1%)	5/115 (4.3%)
Sodium	0/1	0/10	0/11	1/17 (5.9%)	0/100	1/117 (0.9%)
Hematology						
Basophils	0/1	0/10	0/11	0/19	2/102 (2.0%)	2/121 (1.7%)
Basophils/leukocytes	0/1	0/10	0/11	1/19 (5.3%)	13/ 98 (13.3%)	14/117 (12.0%)
Eosinophils	-	0/ 8	0/ 8	1/19 (5.3%)	3/100 (3.0%)	4/119 (3.4%)
Eosinophils/leukocytes	-	0/ 8	0/ 8	0/17	2/ 95 (2.1%)	2/112 (1.8%)
Monocytes/leukocytes	0/1	0/10	0/11	1/18 (5.6%)	4/ 93 (4.3%)	5/111 (4.5%)
Neutrophils	0/1	0/10	0/11	0/19	3/101 (3.0%)	3/120 (2.5%)
Neutrophils, segmented/leukocytes	0/1	0/10	0/11	2/19 (10.5%)	5/ 99 (5.1%)	7/118 (5.9%)
Platelets	0/1	0/10	0/11	0/19	1/100 (1.0%)	1/119 (0.8%)
Leukocytes	0/1	0/10	0/11	0/18	2/101 (2.0%)	2/119 (1.7%)

表 2.7.6.3-26 治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）（続き）

	Japanese			Non-Japanese		
	On-demand	Prophylaxis	Total	On-demand	Prophylaxis	Total
	N=1	N=10	N=11	N=19	N=104	N=123
Laboratory variable	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Urinalysis						
Erythrocytes	-	-	-	-	3/ 4 (75.0%)	3/ 4 (75.0%)
Leukocytes	0/1	-	0/ 1	1/ 1 (100.0%)	0/ 4	1/ 5 (20.0%)

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: 5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.2/1

2.7.6.3.2.4.8 免疫原性

2.7.6.3.2.4.8.1 FⅧインヒビター

FⅧインヒビターについては、日本人と外国人の部分集団解析は実施していない。全被験者の結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1 を参照のこと。

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

本剤に対する抗体測定については、日本人と外国人の部分集団解析は実施していない。全被験者の結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.3.3/1 を参照のこと。

2.7.6.3.2.4.8.3 PEG の定量

PEG の定量については、日本人と外国人の部分集団解析は実施していない。全被験者の結果は、5.3.5.2.1 PH-37583/Listing 16.2.8.1/6 を参照のこと。

2.7.6.3.2.4.9 バイタルサイン

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（5.3.5.2.2 PH-37583_J/Table 14.3.3/1）、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、日本人及び外国人のいずれにおいても臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインのそれぞれの平均値は、両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。

2.7.6.3.3 結論

日本人では外国人と同様に、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得られた。日本人においても、レスポンダー割合を出血時補充療法と比較したところ、定期補充療法の良好な有効性が示唆された。また、試験期間中、定期補充療法群の 20%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 70%は 1～2 回の本剤投与で止血できた。本剤の安全性プロファイルは、日本人においても外国人と同様に良好であった。血漿中 FⅧ濃度の推移及び薬物動態パラメータは日本人と外国人で同程度であった。

2.7.6.3.a 付録

2.7.6.3.a.1 付表..... 2
付表 2.7.6.3.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 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE (SAF)..... 9

2.7.6.3.a.1 付表

付表 2.7.6.3.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）

日本人集団

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=1 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=10 (100%)	Study drug-related On-Demand N=1 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=10 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	0	6 (60.0%)	0	1 (10.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)
Palpitations	動悸	0	1 (10.0%)	0	1 (10.0%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (10.0%)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (10.0%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (10.0%)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (10.0%)	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (10.0%)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (10.0%)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	2 (20.0%)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	0	1 (10.0%)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (10.0%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (30.0%)	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	1 (10.0%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (10.0%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (10.0%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (10.0%)	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (10.0%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1 (10.0%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (30.0%)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (10.0%)	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (10.0%)	0	0
Rash	発疹	0	1 (10.0%)	0	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	14 (73.7%)	80 (76.9%)	1 (5.3%)	10 (9.6%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (1.0%)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (1.0%)	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (5.3%)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (1.0%)	0	0
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (1.0%)	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (1.0%)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (5.3%)	4 (3.8%)	0	0
Cataract	白内障	1 (5.3%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (1.9%)	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (1.0%)	0	0
Vision blurred	霧視	0	1 (1.0%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (31.6%)	17 (16.3%)	1 (5.3%)	1 (1.0%)
Abdominal pain	腹痛	0	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)
Constipation	便秘	0	1 (1.0%)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0
Food poisoning	食中毒	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	1 (1.0%)	0	0
Gastritis	胃炎	0	1 (1.0%)	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (1.0%)	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (1.0%)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	1 (1.0%)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (1.0%)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (1.0%)	0	0
Nausea	悪心	1 (5.3%)	3 (2.9%)	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (5.3%)	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	1 (1.0%)	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	2 (1.9%)	0	0
Toothache	歯痛	1 (5.3%)	3 (2.9%)	0	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Vomiting	嘔吐	0	1 (1.0%)	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 (21.1%)	9 (8.7%)	0	1 (1.0%)
Asthenia	無力症	0	1 (1.0%)	0	0
Chills	悪寒	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Device damage	医療機器損傷	0	1 (1.0%)	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (1.0%)	0	0
Fatigue	疲労	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Feeling hot	熱感	0	1 (1.0%)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (1.0%)	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (5.3%)	0	0	0
Local swelling	局所腫脹	1 (5.3%)	0	0	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (1.0%)	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (1.0%)	0	0
Pain	疼痛	0	1 (1.0%)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (5.3%)	0	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (10.5%)	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (5.3%)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (5.3%)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	2 (1.9%)	0	2 (1.9%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (42.1%)	39 (37.5%)	0	0
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (1.0%)	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (5.3%)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (1.0%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (1.0%)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (5.3%)	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (1.0%)	0	0
Ear infection	耳感染	0	2 (1.9%)	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (1.0%)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (1.0%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0%)	0	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (1.0%)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (1.0%)	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	5 (4.8%)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (1.0%)	0	0
Localised infection	限局性感染	0	1 (1.0%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (10.5%)	21 (20.2%)	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (1.0%)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.3%)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	2 (1.9%)	0	0
Tooth infection	歯感染	0	1 (1.0%)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (1.0%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (21.1%)	22 (21.2%)	0	1 (1.0%)
Alcohol poisoning	アルコール中毒	1 (5.3%)	0	0	0
Animal bite	動物咬傷	0	1 (1.0%)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Contusion	挫傷	0	3 (2.9%)	0	0
Excoriation	擦過傷	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Face injury	顔面損傷	0	2 (1.9%)	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (1.0%)	0	0
Fall	転倒	1 (5.3%)	0	0	0
Hand fracture	手骨折	0	1 (1.0%)	0	0
Head injury	頭部損傷	0	1 (1.0%)	0	0
Injury	損傷	0	1 (1.0%)	0	0
Joint injury	関節損傷	0	1 (1.0%)	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (1.0%)	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	1 (5.3%)	4 (3.8%)	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	3 (2.9%)	0	0
Muscle injury	筋損傷	0	1 (1.0%)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	2 (1.9%)	0	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Overdose	過量投与	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	1 (1.0%)	0	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	1 (1.0%)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	1 (1.0%)	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	1 (1.0%)	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (1.0%)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	2 (1.9%)	0	0
Wound	創傷	0	2 (1.9%)	0	0
Wound haemorrhage	創傷出血	0	1 (1.0%)	0	0
Investigations	臨床検査	3 (15.8%)	2 (1.9%)	0	1 (1.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (5.3%)	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (5.3%)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	1 (1.0%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (15.8%)	2 (1.9%)	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	1 (1.0%)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (5.3%)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8%)	26 (25.0%)	1 (5.3%)	1 (1.0%)
Arthralgia	関節痛	1 (5.3%)	9 (8.7%)	0	1 (1.0%)
Arthropathy	関節障害	0	1 (1.0%)	0	0
Back pain	背部痛	0	7 (6.7%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1 (1.0%)	0	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	2 (1.9%)	0	0
Joint hyperextension	関節過伸展	0	1 (1.0%)	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	2 (1.9%)	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	2 (1.9%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (1.0%)	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	2 (1.9%)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (1.0%)	0	0
Muscle tightness	筋緊張	0	1 (1.0%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (5.3%)	0	1 (5.3%)	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	3 (2.9%)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	2 (1.9%)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	3 (2.9%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.3%)	3 (2.9%)	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.0%)	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	2 (1.9%)	0	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	1 (1.0%)	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	2 (1.9%)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	2 (1.9%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (10.5%)	23 (22.1%)	0	3 (2.9%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	2 (1.9%)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)
Headache	頭痛	1 (5.3%)	15 (14.4%)	0	2 (1.9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (1.0%)	0	0
Muscle contractions involuntary	不随意性筋収縮	1 (5.3%)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	1 (1.0%)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	1 (1.0%)	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Syncope	失神	0	1 (1.0%)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	4 (3.8%)	0	2 (1.9%)
Insomnia	不眠症	0	3 (2.9%)	0	1 (1.0%)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Haematuria	血尿	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (1.0%)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (1.9%)	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	2 (1.9%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5%)	18 (17.3%)	0	1 (1.0%)
Cough	咳嗽	2 (10.5%)	6 (5.8%)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Epistaxis	鼻出血	0	8 (7.7%)	0	0

付表 2.7.6.3.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）

外国人集団

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=19 (100%)	Treatment-emergent Prophylaxis N=104 (100%)	Study drug-related On-Demand N=19 (100%)	Study drug-related Prophylaxis N=104 (100%)
Nasal congestion	鼻閉	0	2 (1.9%)	0	0
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (1.0%)	0	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	1 (1.0%)	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	1 (1.0%)	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (1.0%)	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	3 (2.9%)	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	1 (1.0%)	0	0
Sputum retention	痰貯留	0	1 (1.0%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.3%)	7 (6.7%)	0	1 (1.0%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (5.3%)	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (1.0%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (1.0%)	0	0
Eczema	湿疹	0	1 (1.0%)	0	0
Erythema	紅斑	0	1 (1.0%)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (1.0%)	0	0
Nail bed bleeding	爪床出血	0	1 (1.0%)	0	0
Night sweats	寝汗	0	1 (1.0%)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.0%)	0	1 (1.0%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (1.0%)	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	1 (1.0%)	0	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	1 (5.3%)	1 (1.0%)	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (5.3%)	2 (1.9%)	0	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (1.0%)	0	0
Haematoma	血腫	0	1 (1.0%)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (5.3%)	0	0	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 2/1

付表 2.7.6.3.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE（SAF）

日本人集団

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=0 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, failed N=0 (100%)	Treatment-emergent 2x/week, forced N=1 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=4 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=5 (100%)	Treatment-emergent Total N=10 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	0	0	0	3 (75.0%)	3 (60.0%)	6 (60.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Nausea	悪心	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (20.0%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (30.0%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Rash	発疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (10.0%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (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 (70.0%)	30 (76.9%)	30 (78.9%)	80 (76.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (25.0%)	0	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Anaemia	貧血	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Ear pain	耳痛	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Eye disorders	眼障害	0	2 (15.4%)	0	0	2 (5.3%)	4 (3.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	2 (15.4%)	2 (20.0%)	6 (15.4%)	7 (18.4%)	17 (16.3%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (7.7%)	0	2 (5.1%)	0	3 (2.9%)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (10.0%)	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Gastritis	胃炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Nausea	悪心	0	0	0	0	3 (7.9%)	3 (2.9%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Toothache	歯痛	0	0	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (2.9%)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (100%)
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 (20.0%)	2 (5.1%)	3 (7.9%)	9 (8.7%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Chills	悪寒	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)
Fatigue	疲労	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Pain	疼痛	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	7 (53.8%)	3 (30.0%)	16 (41.0%)	13 (34.2%)	39 (37.5%)
Abdominal infection	腹部感染	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	2 (5.1%)	0	2 (1.9%)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (7.7%)	0	2 (5.1%)	2 (5.3%)	5 (4.8%)
Laryngitis	喉頭炎	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (100%)
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	3 (23.1%)	2 (20.0%)	11 (28.2%)	5 (13.2%)	21 (20.2%)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	2 (15.4%)	1 (10.0%)	5 (12.8%)	14 (36.8%)	22 (21.2%)
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	3 (7.9%)	3 (2.9%)
Excoriation	擦過傷	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Face injury	顔面損傷	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Injury	損傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Laceration	裂傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	2 (5.1%)	2 (5.3%)	4 (3.8%)
Limb injury	四肢損傷	0	0	0	0	3 (7.9%)	3 (2.9%)
Muscle injury	筋損傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Overdose	過量投与	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (100%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Tendon rupture	腱断裂	0	0	1 (10.0%)	0	0	1 (1.0%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Wound	創傷	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Wound haemorrhage	創傷出血	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Investigations	臨床検査	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
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 (2.6%)	1 (1.0%)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
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 (10.0%)	9 (23.1%)	11 (28.9%)	26 (25.0%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	3 (7.7%)	6 (15.8%)	9 (8.7%)
Arthropathy	関節障害	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Back pain	背部痛	0	0	0	3 (7.7%)	4 (10.5%)	7 (6.7%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	0	1 (10.0%)	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	3 (2.9%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.9%)
Neck pain	頚部痛	0	2 (15.4%)	0	0	1 (2.6%)	3 (2.9%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	3 (7.9%)	3 (2.9%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
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	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	5 (38.5%)	0	8 (20.5%)	10 (26.3%)	23 (22.1%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	2 (5.1%)	0	2 (1.9%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (7.7%)	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	3 (2.9%)
Headache	頭痛	0	4 (30.8%)	0	3 (7.7%)	8 (21.1%)	15 (14.4%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Syncope	失神	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (2.6%)	3 (7.9%)	4 (3.8%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.6%)	2 (5.3%)	3 (2.9%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (7.7%)	0	0	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (23.1%)	3 (30.0%)	5 (12.8%)	7 (18.4%)	18 (17.3%)
Cough	咳嗽	0	0	1 (10.0%)	4 (10.3%)	1 (2.6%)	6 (5.8%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (7.7%)	2 (20.0%)	1 (2.6%)	4 (10.5%)	8 (7.7%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (10.0%)	1 (2.6%)	0	2 (1.9%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=39 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=38 (100%)	Treatment-emergent Total N=104 (100%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (15.4%)	0	0	1 (2.6%)	3 (2.9%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (15.4%)	0	2 (5.1%)	3 (7.9%)	7 (6.7%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Erythema	紅斑	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Night sweats	寝汗	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Vascular disorders	血管障害	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
Haematoma	血腫	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

日本人集団

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=0 (100%)	Study drug-related 2x/week, failed N=0 (100%)	Study drug-related 2x/week, forced N=1 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=4 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=5 (100%)	Study drug-related Total N=10 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Palpitations	動悸	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (10.0%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	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
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
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	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	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
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.3.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (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	1 (2.6%)	4 (10.5%)	10 (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
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 (1.0%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
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
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 2.7.6.3.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (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 (2.6%)	0	1 (1.0%)
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 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	2 (50.0%)	0	0	0	0	2 (1.9%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (25.0%)	0	0	0	0	1 (1.0%)
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
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
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

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (100%)
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 (2.6%)	1 (1.0%)
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	靱帯捻挫	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 (2.6%)	1 (1.0%)
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
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

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (100%)
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 (2.6%)	1 (1.0%)
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 (2.6%)	1 (1.0%)
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 (2.6%)	1 (1.0%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
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
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

付表 2.7.6.3.a.1-2 パート A 定期補充療法群における TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (100%)
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 (2.9%)
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 (1.0%)
Headache	頭痛	0	2 (15.4%)	0	0	0	2 (1.9%)
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 (1.0%)
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Insomnia	不眠症	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.0%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (2.6%)	1 (1.0%)
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 (1.0%)
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.0%)
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
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.3.a.1-2 パートA定期補充療法群におけるTEAE（SAF）（続き）

外国人集団

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=10 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=39 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=38 (100%)	Study drug-related Total N=104 (100%)
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 (1.0%)
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
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 (1.0%)
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 2/1

2.7.6.4 【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-38453）：継続投与期間（パート A）及び継続組入期間（パート B）

参照項目：5.3.5.2.3 PH-38453、5.3.5.2.4 PH-38453_add1、

2.7.6.4.1 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 の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第Ⅱ／Ⅲ相、多施設共同、一部無作為化、非盲検臨床試験

実施医療機関：

パート A：53 施設（オーストリア、ベルギー、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）：12 施設（オーストリア、フランス、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 9 月 24 日

パート B：2012 年 5 月 15 日

最後の被験者の完了日：

パート A：2014 年 12 月 23 日

パート B：2014 年 10 月 9 日

（データカットオフ日:2015 年 1 月 9 日）

開発のフェーズ：第Ⅱ／Ⅲ相

目的：

パート A の任意参加とする継続投与期間における主要目的：

本剤を少なくとも 100 曝露日（ED）（主試験[1)] ＋継続投与期間）使用したときの長期安全性を評価する。

パート B の継続組入期間における主要目的：

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：

2.7.6.2.1 参照

被験薬：BAY 94-9027（本剤）

用法・用量

2.7.6.2.1 参照

投与期間

パート A の任意参加とする継続投与期間：

主試験と同じ又は治験責任（分担）医師が決定した投与量及び投与頻度により投与を継続する。

パート B の継続組入期間：

投与量及び投与頻度は手術に必要な血漿中第Ⅷ因子（FⅧ）活性に応じて決める。

1）投与開始から 36 週間の期間を主試験とした。主試験の結果は、2.7.6.2 を参照のこと。

対照薬： 該当せず
選択・除外基準： 2.7.6.2.1 参照
有効性の評価項目： 2.7.6.2.1 参照 ただし生体内回収率は評価していない。
薬物動態の評価項目： 2.7.6.2.1 参照 パート B のみ、継続組入期間で術前及び周術期の薬物動態を評価した。
安全性の評価項目： 2.7.6.2.1 参照
被験者数： 2.7.6.2.1 参照
解析方法： 2.7.6.2.1 参照 なお、主試験と継続投与期間で、被験者が異なる投与頻度で投与を受けた可能性があったため、主試験及び継続投与期間中の累積データについて、正式な有効性解析は行っていない。本報告書では、パート A の有効性については、継続投与期間の結果のみを示す。

表 2.7.6.4-1 継続投与期間パート A のスケジュール

	Extension Visits (every 6 months ± 7 days)	Extension Final Visit (at least 100 total ED, 6 months after the last extension visit ± 7 days, or upon sponsor request)	Follow-up Call 2 weeks after the end of treatment (± 7 days)
Vital signs	X	X	
Complete physical examination, height and weight		X	
Health assessment, weight	X		
Interval medical history, adverse events	X	X	
Laboratory evaluation (CBC, chemistries, urinalysis)		X	
PRO questionnaires[a]		X	
FⅧ[b]	X	X	
Factor Ⅷ Inhibitor[b]	X	X	
Antibodies to BAY 94-9027[b]	X	X	
Quantitative PEG measurement[b]	X	X	
Dispense study drug	X		
Return used vials	X	X	
Infusion of study drug	← continuously in accordance with assigned treatment regimen →		
EPD documentation	←——— continuously ———→		
Concomitant medication	←——— continuously ———→		
Interaction between subject/parent and investigator	←——— monthly ———→		X

CBC = complete blood count; ED = exposure days; EPD = electronic patient diary; PEG = polyethylene glycol; PRO = patient-reported outcomes.
a: The PROs include Brief Pain Inventory (BPI) – Short Form (BPI-SF) and Hemophilia specific quality of life (Haemo-QoL, and HaemoQol for adults [HaemoQoL-A]) questionnaire
b: Measured prior to next scheduled infusion, or at least 96 hours after last treatment with BAY 94-9027

表 2.7.6.4-2 継続組入期間パートBのスケジュール

Procedures	Visit 2 [a] PK assessment	Surgery (≤6 weeks after Visit 2 [b])	Post-surgical visit (1-2 weeks post-discharge)
Inclusion (date of written informed consent)[c]			
Inclusion / exclusion criteria	X		
Concomitant medications	X	X	X
Vital signs	X		X
Physical examination, height and weight			X
Adverse events	X	X	X
Laboratory evaluation (CBC, chemistries, urinalysis, vWF[d])	X		X
Surgery		X	
Pre-infusion FⅧ level and inhibitor	X	X	X
Antibodies against BAY 94-9027	X		X
Pharmacokinetics	X	X[e]	

CBC = complete blood count; PK = pharmacokinetic; vWF = von Willebrand Factor antigen.
a: Only required if not done during Part A main trial PK sub-investigations or Part B main trial
b: interval applies only in case Visit 2 had been conducted
c: Informed Consent for Part B was signed prior to Visit 2 and Surgery.
d: vWF antigen tested at Visit 2 only.
e: Collect plasma for PK at pre-dose, 6-8 hours, and 24 hours (or prior to next infusion of BAY 94-9027). Additional samples collected for local laboratory as required for surgical management.

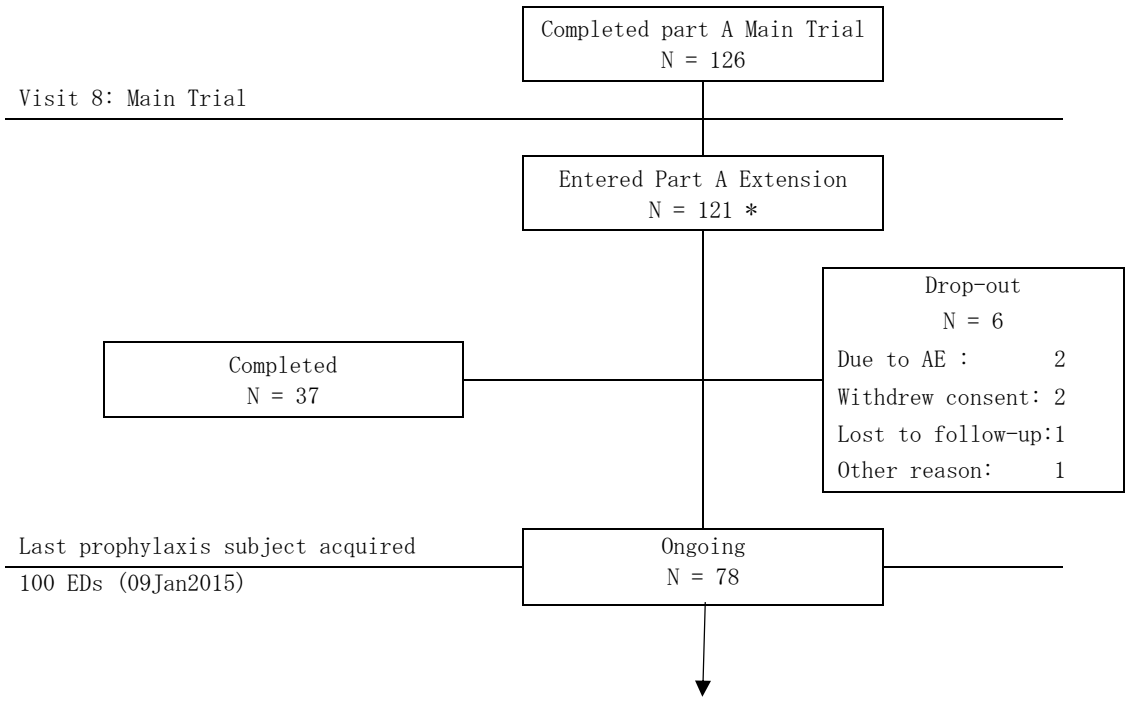
2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 試験対象集団

2.7.6.4.2.1.1 被験者の内訳

2.7.6.4.2.1.1.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A の被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示す。



* including 5 subjects who completed the main trial in Japan (16 weeks longer) but did not enter the extension.
Note: Subjects were considered to be completers if they accumulated ≥100 ED and completed end of extension study procedures. At the cut-off for the interim report, 103 subjects had accumulated at least 100 ED.
Source: 5.3.5.2.1 PH-37583/Part A Table 14.1/4, 5.3.5.2.3 PH-38453 Table 14.1/5, 14.1/7

図 2.7.6.4-1 継続投与期間パート A の被験者の内訳

全体で、116 例が継続投与期間パート A に移行した。なお、日本のみを対象とした治験実施計画書改訂 3 に従い、日本人被験者はパート A において他の国の被験者より 16 週間長く（計 52 週）投与している。このため、5 例の日本人被験者は任意参加とする継続投与期間に移行しなかったものの、集計では継続投与期間への参加者とみなした。

継続投与期間パート A における投与頻度別の被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に要約する。

表 2.7.6.4-3 継続投与期間パートAの被験者の内訳（継続投与期間パートAに参加したすべての被験者）

	Prophylaxis					
	On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total
Number Enrolled						121
Treated in extension	14 (100%)	24 (100%)	37 (100%)	29 (100%)	17 (100%)	121 (100%)
Did not complete extension	0	4 (16.7%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	6 (5.0%)
Primary reason						
Adverse event	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)
Withdrawal by subject	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Lost to follow-up	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Other	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Completed extension	5 (35.7%)	8 (33.3%)	14 (37.8%)	5 (17.2%)	5(29.4%)	37 (30.6%)
Extension ongoing	9 (64.3%)	12 (50.0%)	22 (59.5%)	23 (79.3%)	12 (70.6%)	78 (64.5%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/5, Table 14.1/7

合計 126 例（出血時補充療法群：18 例、定期補充療法群：108 例）が、主試験パート A での投与を完了し（2.7.6.2.2.1.1）、このうち 121 例（出血時補充療法群：14 例、定期補充療法群：107 例）が継続投与期間パート A においても本剤の投与を受けた（表 2.7.6.4-3）。

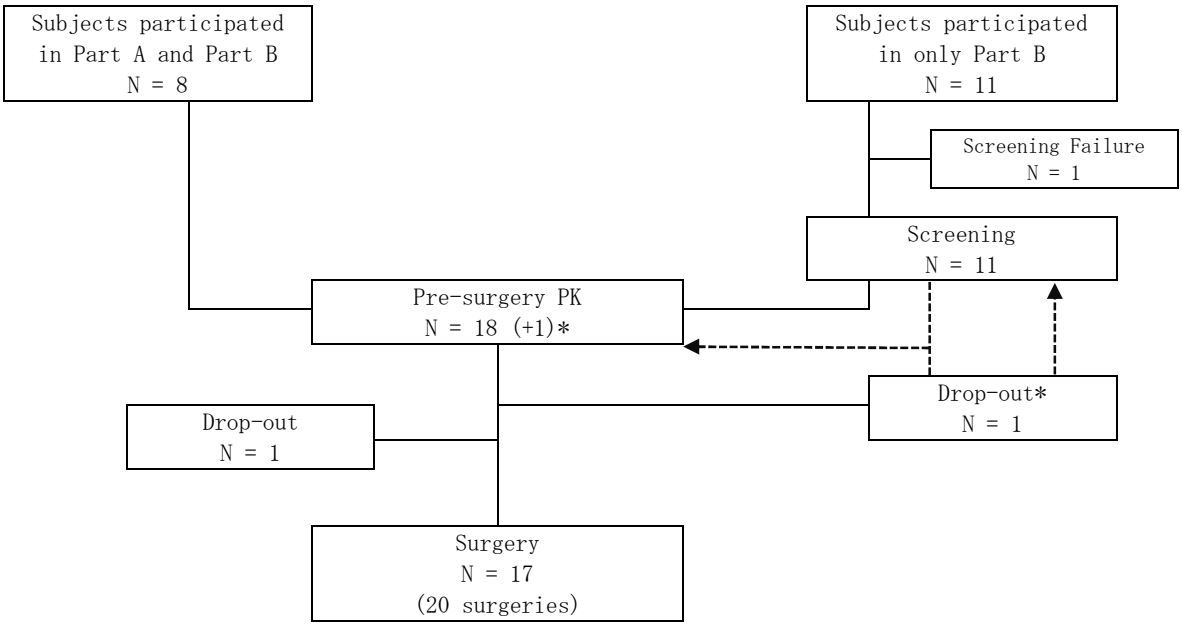
定期補充療法群（107 例）では、継続投与期間を通じて、24 例が週 2 回、37 例が 5 日ごと、29 例が 7 日ごとの投与を受けた。また、継続投与期間中に少なくとも 1 回、投与間隔の変更が行われていた被験者は 17 例であった（投与頻度変更群）。これらの被験者については、規定の投与頻度群とは別に評価を行った。

出血時補充療法群の 5 例（35.7%）及び定期補充療法群の 32 例（29.9%）が継続投与期間パート A を終了した。定期補充療法群の 6 例（5.0%）は本中間解析のデータカットオフ日（2015 年 1 月 9 日）前に治験薬投与を中止した。中止理由の内訳は、同意撤回 2 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例、及びその他の理由（治験実施計画書の不遵守に関連）1 例であった。

データカットオフ時点では、出血時補充療法群の 9 例（64.3%）及び定期補充療法群の 69 例（64.5%）は、投与を継続中であった（図 2.7.6.4-1）。投与継続中の定期補充療法群のうち、12 例は週 2 回、22 例は 5 日ごと、23 例は 7 日ごとにそれぞれ投与を受け、12 例は投与頻度変更群に含まれた。

2.7.6.4.2.1.1.2 継続組入期間パート B

継続組入期間パート B の被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 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 (5.3.5.2.1 PH-37583/Section 8.1B).
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 8.1B

図 2.7.6.4-2 継続組入期間パート B の被験者の内訳

16 例（84.2％）の被験者が、継続組入期間パート B の治験薬投与を終了した（表 2.7.6.4-4）。継続組入期間パート B において、2 例（10.5％）が手術実施前に本治験への参加を中止した。

データカットオフ時点では、1 例（5.3％）が投与を継続中であった。本被験者はデータカットオフ日前に手術を行い、更にデータカットオフ日後に別の手術を行っていた。

表 2.7.6.4-4 主試験パート B 及び継続組入期間パート B の被験者の内訳

	Total
Number of subjects Enrolled in Part B	19
Treated in Part B	19 (100.0%) [a]
Did not complete Part B	2 (10.5%)
Primary reason	
Withdrawal by subject	1 (5.3%)
Other	1 (5.3%)
Completed Part B	16 (84.2%)
Part B Ongoing	1 (5.3%)

Note: 'Part B' refers to two study parts, Part B and Part B Extension.
a: One subject re-screened and was counted under 2 subject identifiers.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/6, 14.1/8

2.7.6.4.2.1.2 解析対象集団

2.7.6.4.2.1.2.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A への組入基準を満たした全被験者（121 例、出血時補充療法群：14 例、定期補充療法群：107 例）が、治験実施計画書に規定された継続投与期間中に最低 1 回の治験薬投与を受けていたため、これらの被験者を安全性解析対象集団（SAF）とした（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/1）。SAF の全被験者について、電子患者日誌（EPD）に出血及び自己投与の記録が確認できたことから、ITT にも採用した。

2.7.6.4.2.1.2.2 継続組入期間パート B

パート B

継続組入期間パート B に、最低 1 回の治験薬投与を受けた全被験者（19 例）のすべてを SAF に採用し、このうち 17 例を ITT に採用した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/2）。ITT に不採用となった 2 例の内訳は、同意撤回 1 例及びその他 1 例であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/8）。

2.7.6.4.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

継続投与期間パート A に参加した被験者の人口統計学的及びベースライン特性は、主試験パート A における来院 1 で収集したデータに基づいて集計した。継続組入期間パート B については、主試験パート B 同様に来院 1 で収集したデータに基づいて集計した。

2.7.6.4.2.1.3.1 人口統計学的特性

2.7.6.4.2.1.3.1.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パートAに参加した被験者の人口統計学的特性は、パートAの全被験者における人口統計学的特性と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.1.1）。継続投与期間パート A の被験者における人口統計学的特性の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/11 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.1.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パートBに参加した被験者の人口統計学的特性は、パートBの全被験者における人口統計学的特性と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.1.2）。継続組入期間パート B の被験者における人口統計学的特性の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/12 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.2 ベースライン特性

2.7.6.4.2.1.3.2.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パートAに参加した被験者のベースライン特性は、パートAの全被験者におけるベースライン特性と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.2.1）。継続投与期間パート A の被験者におけるベースライン特性の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/13、14.1/15 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.2.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パートBに参加した被験者のベースライン特性は、パートBの全被験者におけるベースライン特性と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.2.2）。継続組入期間パート B の被験者におけるベースライン特性の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/14、14.1/16 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.3 病歴及び外科治療歴

2.7.6.4.2.1.3.3.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パートAに参加した被験者の病歴及び外科治療歴は、パートAの全被験者の病歴及び外科治療歴と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.4.1）。継続投与期間パート A の被験者における病歴及び外科治療歴の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/17 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.3.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パートBに参加した被験者の病歴及び外科治療歴は、パートBの全被験者の病歴及び外科治療歴と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.4.2）。継続組入期間パート B の被験者における病歴及び外科治療歴の詳細は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/18 を参照のこと。

2.7.6.4.2.1.3.4 前治療及び併用薬

2.7.6.4.2.1.3.4.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パートAに参加した被験者の前治療及び併用薬は、パートAの全被験者における前治療及び併用薬と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.5.1）。パート A 期間中（主試験又は継続投与期間）、合計 45 例（37.2%）が新規に 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/21）。

2.7.6.4.2.1.3.4.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パートBに参加した被験者の前治療及び併用薬は、パートBの全被験者における前治療及び併用薬と変わらなかった（2.7.6.2.2.1.3.5.2）。パート B 期間中（主試験又は継続組入期間）、合計 5 例（26.3%）の被験者が新規に 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/24）。

2.7.6.4.2.2 有効性の結果

2.7.6.4.2.2.1 治験薬の投与状況

2.7.6.4.2.2.1.1 継続投与期間パートA

定期補充療法群の各被験者について、治験薬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。本継続投与期間中、全被験者の投与頻度、1回投与量及び総投与量は、いずれも想定の75～125%であった。

服薬遵守に関するデータの被験者ごとの一覧は、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.5/1 を参照。

継続投与期間中パートAの投与頻度

継続投与期間パート A への参加に対する同意書に署名した被験者には、主試験終了時に出血時補充療法から定期補充療法への変更、又は定期補充療法を行う場合であっても異なる頻度での投与への変更となるため、1 週間の猶予期間を設けた。継続投与期間パート A 開始後 1 週間以内に投与群を変更した被験者を表 2.7.6.4-5 に示す。

表 2.7.6.4-5 継続投与開始後 1 週間以内に投与群を変更した被験者の一覧（継続投与期間パート A、ITT）

Dosing Group in Extension	Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Before treatment switch		After treatment switch	
		Dosing group	Planned dose (IU/kg)	Dosing group	Planned dose (IU/kg)
2x/week	[redacted] M/W/NHL	On-demand	.	2x/week	30
	M/NR/NR	On-demand	.	2x/week	60
	M/NR/HL	On-demand	.	2x/week	25
Every 5 days	M/NR/NHL	Every 7 days	60	Every 5 days	45
Every 7 days	M/W/NHL	2x/week	40	Every 7 days	60
	M/W/NHL	2x/week	30	Every 7 days	60
	M/NR/NR	Every 5 days	45	Every 7 days	60
	M/NR/NR	Every 5 days	45	Every 7 days	60
	M/W/NHL	Every 5 days	45	Every 7 days	60
Variable frequency	M/NR/NR	2x/week	35	Every 5 days	45

HL = Hispanic or Latino; ID = identification; IU = international units; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; NR = not recorded; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/27

主試験パート A 期間中に出血時補充療法を受けた 3 例は、継続投与期間に週 2 回投与に変更された。主試験で 7 日ごと投与群であった被験者のうち 1 例及び週 2 回投与群であった被験者のうち 1 例は、5 日ごと投与群に変更となった。また、別の週 2 回投与群であった被験者のうち 2 例と 5 日ごと投与群であった被験者のうち 3 例は 7 日ごと投与群に変更となったが、これらの被験者では、継続投与開始から 1 週間以内に投与頻度が変更されたため、投与頻度変更群とはみなされなかった。

継続投与期間中に投与群は変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者を、投与群ごとに表 2.7.6.4-6 に示す。

表 2.7.6.4-6 継続投与期間パート A の期間中に投与群は変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者数（ITT）

	2x/week N=24 (100%)	Every 5 days N=37 (100%)	Every 7 days N=29 (100%)	Total N=90 (100%)
Dose unchanged	20 (83.3%)	32 (86.5%)	27 (93.1%)	79 (87.8%)
Dose changed	4 (16.7%)	5 (13.5%)	2 (6.9%)	11 (12.2%)

Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/25

定期補充療法群の被験者の大部分（87.8%）では、継続投与期間パート A の期間中の用量変更はなかった（表 2.7.6.4-6）。投与群が変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者を 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/26 に、また 1 週間の猶予期間後、継続投与期間中に投

与群を変更した被験者を 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/28 にそれぞれ示す。主試験パート A 及び継続投与期間パート A 終了時における投与群ごとの被験者数を表 2.7.6.4-7 に示す。

表 2.7.6.4-7 主試験パート A 及び継続投与期間パート A における投与群ごとの被験者数（ITT）

		Dose Frequency at end of main study period				Number of subjects at the end of extension or data cut-off for extension interim analysis
		On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Dose Frequency at the end of extension period or data cut-off for interim analysis	On-demand	14	0	0	0	14
	2x/week	3	22	3	3	31
	Every 5 days	0	0	36	5	41
	Every 7 days	0	2	8	25	35
Number of subjects at end of main study		17	24	47	33	121

Note: Shaded cells indicate subjects who did not change dose frequency (either at the start of the extension or during the course of the extension) or went back to their initial dose frequency.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/27, 14.2.1/28, Listing 16.2.5

データカットオフ日の時点までに、定期補充療法を受けた 107 例中 79 例（73.8%）では開始用量の変更はなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.1/1）。投与群が変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者の大部分は、1 回のみの変更であった。最も多かった用量変更理由は、被験者からの要望を含む「その他」であった。用量変更を 2 回行った被験者は 3 例で、全例が各々の元の用量に再変更した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/26）。

継続投与期間パート A 開始時点では、ITT の 121 例の内訳は出血時補充療法群が 17 例、週 2 回投与群は 24 例、5 日ごと投与群は 47 例、7 日ごと投与群は 33 例であった（表 2.7.6.4-7）。継続投与期間の第 1 週（猶予期間）に、10 例で投与頻度が変更された（表 2.7.6.4-5）。猶予期間後の継続投与期間中には 17 例で投与頻度が変更された（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/28）。この 17 例は「投与頻度変更群」の群に含まれた。2 例〔被験者番号（SID）[redacted] 及び [redacted]〕では投与頻度の変更後に、継続投与開始時の投与頻度に再変更された。この 2 例は「投与頻度変更群」の群として評価したが、表 2.7.6.4-7 では「変更なし（“unchanged”）」に含めている。継続投与試験終了時点、又はデータカットオフ時点で投与継続中であった被験者数を投与頻度ごとでみると、出血時補充療法群は 14 例、週 2 回投与群は 31 例、5 日ごと投与群は 41 例、7 日ごと投与群は 35 例であった（表 2.7.6.4-7）。大部分の被験者では、投与頻度の変更後に年間出血率の低下が認められた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/28）。

2.7.6.4.2.2.1.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パート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、次いで入院中の周術期及び術後退院するまでの期間、3週間を超えない範囲で本剤の投与を受けた。

服薬遵守に関するデータの被験者ごとの一覧は、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.5/1を参照。

2.7.6.4.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.4.2.2.2.1 推定年間出血率

継続投与期間パートAの有効性評価には、「推定年間出血率」を用いた。出血の発生状況は投与方法ごとの結果を表 2.7.6.4-8 に、定期補充療法群における投与頻度ごとの結果を表2.7.6.4-9に示す。

表 2.7.6.4-8 継続投与期間パートAの全出血数及び推定年間出血率（ITT）

	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)
Number of total bleeds		
Mean ± SD	36.7 ± 15.0	4.0 ± 6.4
Median (range)	40.0 (10-63)	1.0 (0-45)
Sum	514	428
Annualized number of total bleeds		
Mean ± SD	32.41 ± 17.53	3.76 ± 5.85
Median (range)	32.96 (13.4-82.8)	1.17 (0-34.9)
Number (%) of subjects with no bleeds	0	33 (30.8%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.1/1, 14.2.1/3

表 2.7.6.4-9 継続投与期間パートAの定期補充療法群における全出血数及び推定年間出血率（ITT）

	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	3.9 ± 4.6	5.2 ± 8.5	1.3 ± 3.0	6.2 ± 6.8
Median (range)	3.0 (0-17)	2.0 (0-45)	1.0 (0-16)	5.0 (0-29)
Sum	93	192	38	105
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	3.95 ± 4.93	4.41 ± 6.79	1.56 ± 3.72	5.83 ± 7.05
Median (range)	2.21 (0-16.2)	1.17 (0-34.9)	0.54 (0-16.2)	3.94 (0-22.8)
Number (%) of subjects with no bleeds	6 (25.0%)	12 (32.4%)	14 (48.3%)	1 (5.9%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3

出血時補充療法群

継続投与期間パート A においたて、14 例が出血時補充療法を受け、全例が ITT に採用された。データカットオフ日の時点で、出血時補充療法群において合計 514 件の出血が報告された。出血回数の中央値は 40.0 回（範囲：10～63 回）であり、推定年間出血率の中央値は 32.96 回／年であった（表 2.7.6.4-8）。継続投与期間パート A において、出血時補充療法群の被験者すべてにおいて、出血が発生していた。

定期補充療法群

継続投与期間パート A において、107 例が定期補充療法群のいずれかの投与群で治験薬投与を受け、全例が ITT に含まれた。データカットオフ日の時点で、定期補充療法群において合計 428 回の出血が報告された。出血回数の中央値は 1.0 回（範囲：0～45 回）であり、推定年間出血率の中央値は 1.17 回／年であった（表 2.7.6.4-8）。

投与頻度ごとの推定年間出血率の中央値は、週 2 回投与群では 2.21 回／年、5 日ごと投与群では 1.17 回／年、7 日ごと投与群では 0.54 回／年、投与頻度変更群では 3.94 回／年であった（表 2.7.6.4-9）。

継続投与期間パート A において、週 2 回投与群 6 例（25.0%）、5 日ごと投与群 12 例（32.4%）、7 日ごと投与群 14 例（48.3%）及び投与頻度変更群 1 例（5.9%）の被験者では、出血は報告されなかった。

2.7.6.4.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.4.2.2.3.1 出血の種類別推定年間出血率

継続投与期間パート A において、その他の有効性評価項目として、自然出血、外傷性出血及び関節内出血のデータを収集した。これらのデータを出血の種類別及び投与方法別に表 2.7.6.4-10 に示す。詳細は 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1 を参照。また、定期補充療法群における投与頻度ごとの結果を表 2.7.6.4-11 に示す。

表 2.7.6.4-10 継続投与期間パート A の出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)
Annualized number of spontaneous bleeds		
Mean ± SD	21.26 ± 12.81	2.37 ± 3.99
Median (range)	18.04 (4.5-52.2)	0.62 (0-22.8)
Annualized number of trauma bleeds		
Mean ± SD	11.15 ± 10.57	1.39 ± 3.14
Median (range)	5.23 (0-30.6)	0.0 (0-20.2)
Annualized number of joint bleeds		
Mean ± SD	24.07 ± 16.04	2.65 ± 4.36
Median (range)	19.08 (3.6-61.2)	0.80 (0-22.8)
Percentage of joint bleeds into target joints	247/371 (66.6%)	114/313 (36.4%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.1/1, 14.2.1/2

表 2.7.6.4-11 継続投与期間パート A の定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	1.97 ± 2.65	2.77 ± 3.82	1.20 ± 3.61	4.08 ± 5.79
Median (range)	1.09 (0-10)	0.71 (0-14.7)	0 (0-15.2)	2.27 (0-22.8)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	1.98 ± 3.27	1.65 ± 3.88	0.36 ± 0.74	1.75 ± 3.53
Median (range)	0 (0-12.4)	0 (0-20.2)	0 (0-3)	0.67 (0-14)
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	1.99 ± 3.17	3.31 ± 4.56	1.08 ± 2.55	4.84 ± 6.49
Median (range)	0.85 (0-12.4)	1.11 (0-18.6)	0 (0-13)	3.25 (0-22.8)
Percentage of joint bleeds into target joints	18/58 (31.0%)	51/140 (36.4%)	12/24 (50.0%)	33/91 (36.3%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension.
All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/2

主試験同様、継続投与期間中においても、定期補充療法群の推定年間出血率は出血時補充療法群に比べて著しく低い結果であった（表 2.7.6.4-10）。

出血の大部分（出血時補充療法群：72.2%、定期補充療法群：73.1%）が関節内出血であり、出血時補充療法群の 66.6%、定期補充療法群の 36.4%の関節内出血は、標的関節における出血であった。関節内出血の推定年間出血率の平均±標準偏差（SD）は、出血時補充療法群で最も高く（24.07±16.04 回／年）、定期補充療法群の 7 日ごと投与群で最も低かった（1.08±2.55 回／年）（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/1、14.2.1/2）。

2.7.6.4.2.2.3.2 出血の特徴

継続投与期間パート A に発生した出血の部位及び重症度を投与群別に表 2.7.6.4-12 に示す。

継続投与期間パート A において、すべての投与群の合計で 942 件の出血が報告された。投与頻度に関係なく、最も多く発生した出血は関節内出血（72.6%）であり、出血の大部分（91.5%）は軽度又は中等度であった。

主試験パート A 及び継続投与期間パート A において、3 件の大出血が報告されている。それらの詳細は、2.7.6.4.2.4.5.1 を参照のこと（表 2.7.6.4-30）。

表 2.7.6.4-12 継続投与期間パートAの出血部位及び重症度（ITT）

		Prophylaxis				
	On-demand (N=14)	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)	Total (N=121)
Bleed location						
n (# of total bleeds)	514 (100%)	93 (100%)	192 (100%)	38 (100%)	105 (100%)	942 (100%)
missing	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
Joint	371 (72.2%)	58 (62.4%)	140 (72.9%)	24 (63.2%)	91 (86.7%)	684 (72.6%)
Muscle	76 (14.8%)	25 (26.9%)	22 (11.5%)	8 (21.1%)	9 (8.6%)	140 (14.9%)
Skin/Mucosa	12 (2.3%)	1 (1.1%)	25 (13.0%)	1 (2.6%)	6 (5.7%)	45 (4.8%)
Internal	33 (6.4%)	0	6 (3.1%)	0	0	39 (4.1%)
Other	26 (5.1%)	9 (9.7%)	6 (3.1%)	5 (13.2%)	2 (1.9%)	48 (5.1%)
Bleed severity						
n (# of total bleeds)	514 (100%)	93 (100%)	192 (100%)	38 (100%)	105 (100%)	942 (100%)
missing	0	5 (5.4%)	3 (1.6%)	0	0	8 (0.8%)
Mild	219 (42.6%)	36 (38.7%)	74 (38.5%)	22 (57.9%)	56 (53.3%)	407 (43.2%)
Moderate	265 (51.6%)	43 (46.2%)	94 (49.0%)	10 (26.3%)	43 (41.0%)	455 (48.3%)
Severe	30 (5.8%)	9 (9.7%)	21 (10.9%)	6 (15.8%)	6 (5.7%)	72 (7.6%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension.
All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/4

2.7.6.4.2.2.3.3 出血に対する治療

2.7.6.4.2.2.3.3.1 出血に対する治療内容

継続投与期間パート A の定期補充療法群における直前の定期補充療法としての投与から出血時投与が必要となるまでの日数を、投与群別に表 2.7.6.4-13 に示す。

表 2.7.6.4-13 継続投与期間パート A の定期補充療法群における直前の定期補充療法としての投与から出血時投与が必要となるまでの日数（ITT）

	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)
Time since previous infusion (days)				
n (# of total bleeds)	93	192	38	105
Mean ± SD	2.17 ± 1.38	3.28 ± 1.29	4.28 ± 2.14	3.41 ± 1.44
Median (range)	1.94 (0-9.6)	3.31 (0-8.3)	4.67 (0-10.7)	3.44 (0.4-7.0)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/3

継続投与期間パート A において、投与頻度が低い被験者では出血が抑制されている期間が長くなり、7 日ごと投与群における「定期補充療法としての投与」から「出血時投与」までの期間（平均±SD）は 4.28±2.14 日と最も長かった（表 2.7.6.4-13）。また、週 2 回投与群（2.17±1.38 日）に比べ、5 日ごと投与群の方が出血時投与までの期間が長かった（3.28±1.29 日）。

継続投与期間パート A の投与群ごとの出血に対する治療内容を表 2.7.6.4-14 に示す。また、定期補充療法群における投与頻度ごとの出血に対する治療内容は 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/7 を参照のこと。

表 2.7.6.4-14 継続投与期間パート A の被験者ごとの出血に対する治療内容（ITT のうち出血の治療をした被験者）

	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=74)
Number of infusions for bleeds		
Mean ± SD	47.6 ± 27.5	8.6 ± 10.0
Total dose per kg (IU/kg)		
Mean ± SD	1560.4 ± 869.5	324.5 ± 355.4
Median (range)	1432.3 (502-3586)	207.7 (21-2039)
Total dose per infusion (IU/infusion)		
Mean ± SD	2533.6 ± 745.9	3043.2 ± 1127.9
Median (range)	2461.5 (1196-4000)	2821.4 (1333-6000)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/infusion)		
Mean ± SD	34.4 ± 10.6	39.7 ± 12.1
Median (range)	30.9 (18-61)	38.6 (18-66)

IU = international units
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.1/7

継続投与期間パート A において、すべての投与群の合計で 942 件の出血に対して本剤が投与された（表 2.7.6.4-12）。止血に要した本剤の平均投与量は、38.9±12.0 IU/kg であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.1/7）。

2.7.6.4.2.2.3.3.2 止血に要した本剤投与回数

継続投与期間パート A の止血に要した本剤投与の回数を、表 2.7.6.4-15 に示す。また、定期補充療法群における投与頻度ごとの結果は 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/3 を参照。出血治療における本剤の投与量及び投与回数は、被験者及び治験責任（分担）医師の判断に委ねられた。

表 2.7.6.4-15 継続投与期間パート A の止血に要した本剤の投与回数（ITT）

	On-demand (N=14)	Prophylaxis (N=107)	Total (N=121)
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	1.3 ± 0.8	1.5 ± 2.1	1.4 ± 1.5
Median (range)	1.0 (1-7)	1.0 (1-35 [a])	1.0 (1-35)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	514 (100%)	428 (100%)	942 (100%)
1 infusion	424 (82.5%)	358 (83.6%)	782 (83.0%)
2 infusions	51 (9.9%)	36 (8.4%)	87 (9.2%)
≥3 infusions	39 (7.6%)	34 (7.9%)	73 (7.7%)
Mean interval between 1st and 2nd infusion (days)	1.30	1.15	1.23

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
a: One subject received a total of 35 infusions related to an adverse event of synovitis. Details can be found in the narrative for Subject [redacted] (5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15).
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.1/3

止血に要した本剤投与の回数が 1 回であった出血は 782 件（83.0%）であり、2 回の投与を要した出血は 87 件（9.2%）、3 回以上の投与を要した出血は 73 件（7.7%）であった。止血に要した投与回数の分布は、各群で同様であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/3）。

1 回目投与から 2 回目投与までの期間の平均日数は 1.23 日であり、いずれの投与群においても同様であった(表 2.7.6.4-15)。

2.7.6.4.2.2.3.4 出血時の治療効果に関する被験者の評価

被験者は個別の出血に対する本剤の止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」の 4 段階で評価し、EPD に記録した。継続投与期間パート A の出血に対する止血効果に関する被験者の評価を、表 2.7.6.4-16 に示す。

表 2.7.6.4-16 継続投与期間パート A の出血に対する治療効果に関する被験者による評価（ITT）

	Total (N=121)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds by subject	
Number of bleeds	942 (100%)
missing	5 (0.5%)
Excellent	308 (32.7%)
Good	420 (44.6%)
Moderate	190 (20.2%)
Poor	19 (2.0%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/11

継続投与期間パート A において、942 件の出血に対して本剤の投与が行われた。そのうち、被験者による止血効果の評価では、77.3%が「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」であった(表 2.7.6.4-16)。

2.7.6.4.2.2.3.5 手術時の止血管理

2.7.6.4.2.2.3.5.1 小手術時の止血管理

継続投与期間パート A の小手術の主な特性を、表 2.7.6.4-17 に要約する。

表 2.7.6.4-17 継続投与期間パートAの小手術の一覧（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Type of Surgery	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	Elective	Carpal tunnel surgery right	Good/Good	0/0	
	Elective	Carpal tunnel surgery left	Good/Good	0/0	
	Elective	Laser surgery of anterior lens capsule left eye	Good/Good	0/0	
	Elective	Laser surgery of anterior lens capsule left eye	Good/Good	0/0	
/M/[redacted]/NHL	Emergency[a]	Arthrocentesis	NA/Good	0/0	3500
/M/NR/[redacted]	Elective	Dental removal	Excellent/Excellent	0/0	3000
/M/W/NHL	Elective	Surgical removal of carcinoma in the skin	Excellent/Good	0/0	
/M/W/NHL	Elective	Tooth extraction	Good/Good	0/0	3000
/M/W/NHL	Elective[a]	Tooth extraction	NA/NA	0/0	4000
/M/W/NHL	Elective	Shave biopsy of intradermal nevus	Excellent/Excellent	0/0	
/M/NR/NHL	Elective	Molar extraction	NA/Excellent	0/0	3500
/M/A/NHL	Elective	Tooth extraction	NA/NA	0/0	5000
/M/A/NHL	Emergency[a]	Incision and drainage of perianal abscess	NA/Good	100/0	31000
	Elective	Scaling and polishing	Good/Good	10/0	
/M/A/NHL	Elective	Dental scaling and extraction	Good/Good	0/0	5000
	Elective	Extraction of upper left molar	Good/Good	0/0	
/M/A/NHL	Elective	Scaling and polishing	Excellent/Excellent	0/0	2500
	Elective	Dental scaling & polishing	Good/Good	0/0	2500
	Elective	Examination, scaling & polishing	Good/Good	0/0	2500
	Elective	Examination, scaling & polishing	Good/Good	0/0	3500

A = Asian; [redacted]; ID = identification; IU = international units; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]W = White
a: Subjects have a safety narrative in 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/15, Table 14.2.1/17

継続投与期間パートAに、合計12例で20件の小手術が行われた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/15）。このうち12件は抜歯又はその他の歯科治療であった。更に、待機的手術が6件行われ、その内訳は手根管手術2件、レーザー眼科手術2件、皮膚癌の除去及び真皮内母斑の薄片生検各1件であった。また、緊急手術として、関節穿刺が1件、肛門周囲膿瘍の切開及び排膿が1件、合計2件実施された。本剤の手術前投与量は、0～3,500IUであった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/17）。小手術中の最大失血量は、排膿術中の100mLであった。輸血を必要とした被験者はいなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/16）。

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

2.7.6.4.2.2.3.5.2 大手術時の止血管理（継続組入期間パートB）

主試験パートB及び継続組入期間パートBにおける主要目的は、大手術時における本剤の有効性を評価することであった。主試験の治験総括報告書（2014年6月13日、5.3.5.2.1 PH-37583）作成のための報告期間終了後で本中間解析のデータカットオフ以前に実施された3件の大手術に関する有効性データを示す。主試験パートB及び継続組入期間パートB（進行中の本試験継続組入期間を含む）に実施されたすべての手術に関する概要は、最終報告書に記載する予定である。

継続組入期間パートBに手術を受けた被験者は、術前に薬物動態評価のため本剤の投与を受け、次いで入院中の周術期及び術後退院するまでの期間、3週間を超えない範囲で本剤の投与を受けた。進行中の継続投与期間パートAに参加した被験者についても、本剤の投与を退院後も継続することとした。手術に関連するすべての本剤投与についてEPD及び症例報告書に記録した。

継続組入期間パートBに行われた3件の大手術の詳細を表 2.7.6.4-18に、大手術時に抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧を表 2.7.6.4-19にそれぞれ示す。

表 2.7.6.4-18 継続組入期間パートBの大手術の一覧（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Reported Name of Procedure	Surgery Date	Type of Anesthesia	Assessment of Adequacy of Hemostasis (during and after surgery)	Blood Loss (during and after surgery), mL
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Arthroscopic left subtalar fusion	[redacted] 2014	Nerve block	Good/Good	5/0
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Left total knee replacement	[redacted] 2014	General	Good/Good	300/190
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Total right ankle replacement	[redacted] 2014	General	Good/Good	150/0

ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/18

表 2.7.6.4-19 継続組入期間パートBの大手術時に抗線維素溶解剤を使用した被験者の一覧（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Type of Surgery	Reported Name of Procedure	Days from Visit 2 to administration	Reported Name
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Elective	Left total knee replacement	836	Hexakapron
			839	Hexakapron
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Elective	Total right ankle replacement	885	Hexakapron

ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/20

本中間解析の報告期間中に 3 件の大手術が行われた（表 2.7.6.4-18）。いずれの被験者も、術中及び術後の止血管理は「良好（good）」と評価され、輸血を必要した被験者はいなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/19）。以下のとおり、3 件の大手術はすべて待機的な整形外科手術であった。

- SID [redacted]（[redacted] 歳、白人男性）は、神経ブロック麻酔下で関節鏡視下左距骨下関節固定術（待機的手術）を受けた。本被験者は術前に本剤 4,000IU の投与を受け、術後の追跡期間には合計 21,000IU の投与を受けた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/21）。術中の失血量は 5mL と最小限のものであり、本剤投与による止血管理は「良好（good）」と評価された。本被験者は、術後に進行中の継続投与に復帰した。

- SID [redacted]（[redacted] 歳、白人男性）は、全身麻酔下で左人工膝関節全置換術（待機的手術）を受けた。本被験者は術前に本剤 5,000IU の投与を受け、術後の追跡期間には合計 51,000IU の投与を受けた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/21）。術中及び術後の失血量は、それぞれ 300 及び 190mL であり、本剤投与による止血管理は「良好（good）」と評価された。本被験者は、血友病性関節症悪化の有害事象に対する治療として、手術入院中に Hexakapron の投与を 2 回受けた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/20）。本被験者は、術後に進行中の継続投与に復帰した。

- SID [redacted]（[redacted] 歳、白人男性）は、全身麻酔下で右人工足関節全置換術（待機的手術）を受けた。本被験者は術前に本剤 5,000IU の投与を受け、術後の追跡期間には合計 15,000IU の投与を受けた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/21）。術中の失血量は 150mL であり、本剤投与による止血管理は「良好（good）」と評価された。本被験者は、血友病性関節症悪化の有害事象に対する治療として、手術入院中に Hexakapron の投与を 1 回受けた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/20）。本被験者は、術後に進行中の継続投与に復帰した。

主試験パート B 及び継続組入期間パート B に実施された大手術において、本剤の累積投与量の中央値は 24,420IU であり、総投与量の中央値は 277.1IU/kg であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/9）。

主試験パート B 及び継続組入期間パート B に実施されたすべての手術に関する概要は、最終報告書に記載する予定である。

2.7.6.4.2.2.3.6 QOL の変化

継続投与期間パート A について、QOL の評価は行っていない。

2.7.6.4.2.2.4 有効性の部分集団解析

治験実施計画書で規定した通り、各部分集団と推定年間出血率との関連性についての解析を行った。その結果を 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.2/1 に示す。

部分集団の中には被験者数が非常に少なかったものがあること、また、本試験には出血時補充療法を受けた非無作為化対照群が含まれていることから、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。

2.7.6.4.2.2.5 治験薬の用量又は血中FⅧ活性と効果との関連性

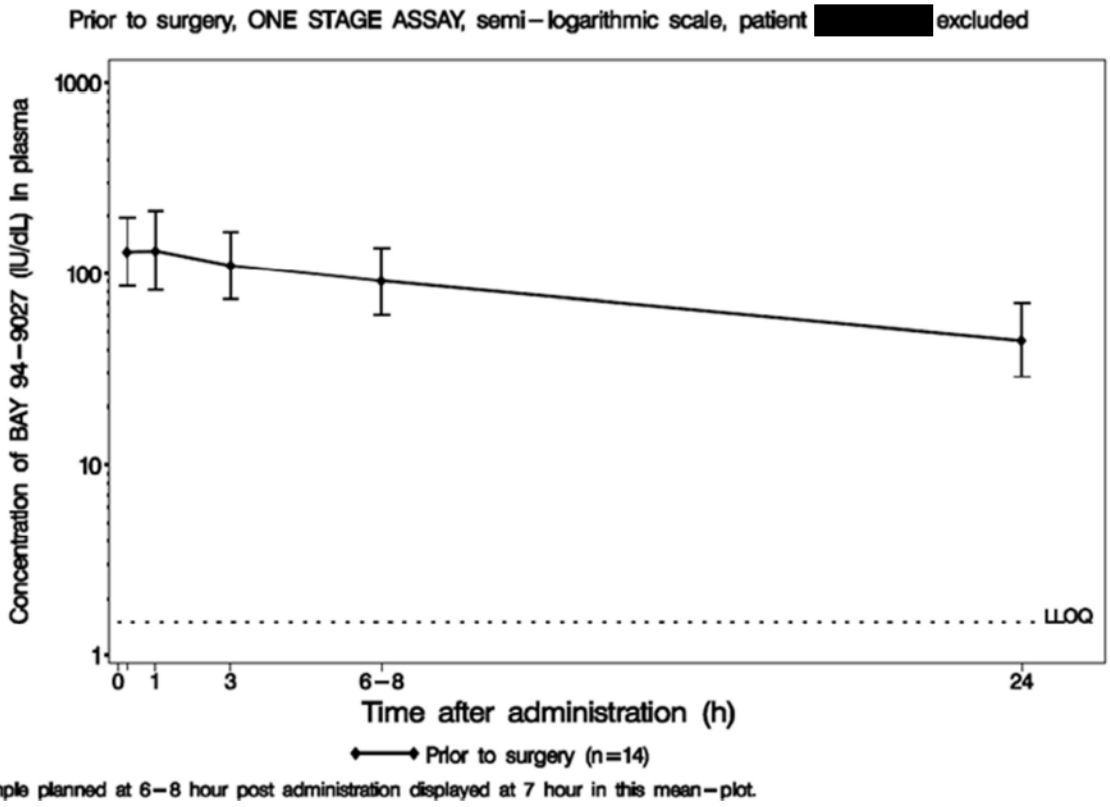
継続投与期間パートAについては、検討していない。

2.7.6.4.2.3 薬物動態の結果

主試験パートB及び継続組入期間パート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。周術期の薬物動態は、術前の結果と比較した。

手術が実施された18例中15例で術前の薬物動態を評価した。他の3例はパートAで既に薬物動態評価を実施していたため、パートBでは実施しなかった。1例（SID [redacted]）の薬物動態は他の被験者との比較から、外れ値とみなされたため、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2.7.6.4-3（測定法：凝固一段法）及び図2.7.6.4-4（測定法：合成基質法）に示す。

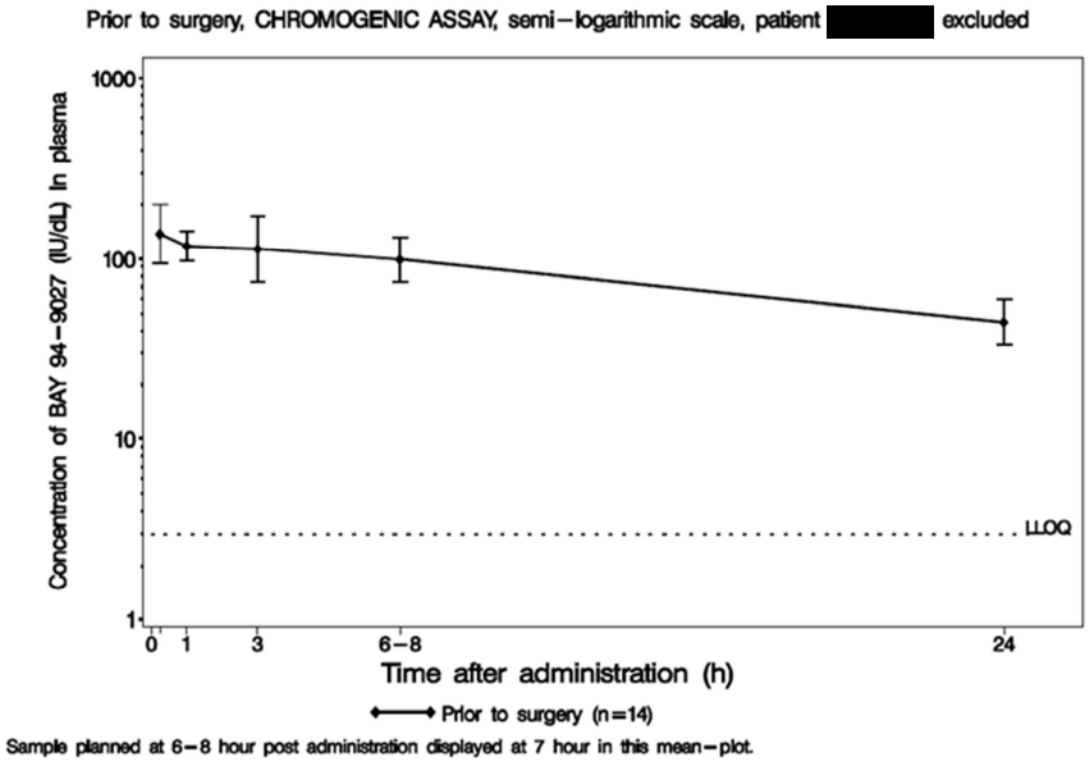
数例の被験者において治験実施計画書どおりに評価検体の適切な採取ができなかったため（採血時点が規定外、異なる投与量、又は検体採取の前にFⅧ因子製剤の処置を行った）、周術期の血漿中濃度について要約統計量を算出することはできなかった。このため、それぞれの被験者について周術期で得られた血漿中FⅧ活性を術前の血漿中FⅧ活性の推移図と重ね合わせて、比較した（5.3.5.2.3 PH-38453/Figure 14.4/13～14.4/14）ところ、周術期の薬物動態は術前の薬物動態と同程度であった。



Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Figure 14.4/6

図 2.7.6.4-3 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の薬物動態解析対象集団、SID [redacted] の

結果を除く）



Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Figure 14.4/8

図 2.7.6.4-4 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 の薬物動態解析対象集団、SID [redacted] の結果を除く）

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

2.7.6.4.2.4.1 治験薬の曝露状況

2.7.6.4.2.4.1.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A における出血時補充療法群及び定期補充療法群の各投与群の曝露日数と曝露期間を表 2.7.6.4-20 に示す。また、主試験パート A 及び継続投与期間パート A の累積曝露日数を 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/13 に示し、その要約を表 2.7.6.4-21 に示す。

表 2.7.6.4-20 継続投与期間パートAの曝露日数（ITT）

		Prophylaxis				
	On-demand (N=14)	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)	Total (N=121)
Time in study (days)						
Mean ± SD	435.2 ± 106.4	430.2 ± 151.3	462.5 ± 161.5	436.7 ± 161.9	472.1 ± 147.9	448.1 ± 150.7
Median (range)	443.1 (203-672)	447.1 (45-700)	479.8 (112-672)	468.1 (110-700)	500.3 (182-675)	464.0 (45-700)
Sum	6093.3	10325.7	17113.7	12664.7	8025.8	54223.1
Exposure days						
Mean ± SD	49.1 ± 26.5	126.7 ± 46.4	97.5 ± 34.0	63.2 ± 24.4	97.7 ± 39.5	89.5 ± 43.0
Median (range)	41.0 (13-112)	130.5 (11-222)	102.0 (23-149)	68.0 (9-103)	83.0 (46-179)	91.0 (9-222)
Sum	688	3041	3608	1833	1661	10831

Notes: The time in study and exposure day totals are for subjects only during their treatment in the Part A extension. 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/12

表 2.7.6.4-21 主試験パート A 及び継続投与期間パート A の累積曝露日数（ITT）

	Total (N=121)
Time in study (days)	
Mean ± SD	704.1 ± 152.4
Median (range)	720.9 (297-952)
Sum	85196.0
Exposure days	
Mean ± SD	146.9 ± 53.4
Median (range)	146.0 (23-309)
Sum	17775.0
≥ 100 exposure days	
No	18 (14.9%)
Yes	103 (85.1%)

Note: The time in study and exposure day totals are for subjects who participated in the Part A extension during their entire term of treatment in Study 13024.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/13

継続投与期間パート A のみでは、全被験者の曝露日数の中央値は 91ED（表 2.7.6.4-20）で、本中間解析のデータカットオフ時点の累積曝露日数（主試験＋継続投与期間）は 146ED であった（表 2.7.6.4-21）。定期補充療法の投与頻度別では、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に応じて高くなった。

継続投与期間パート A に参加した被験者の累積曝露日数は計 10,831ED となり、継続投与の参加期間の中央値である 464 日を超過した（表 2.7.6.4-20）。

全体として、主試験パート A 及び継続投与期間パート A において、ITT 121 例の累積曝露日数は、合計 17,775ED となり、本中間解析のデータカットオフ時点で 103 例（85.1%）が累積 100ED を達成した（表 2.7.6.4-21）。定期補充療法継続の全被験者が 100ED 以上の累積を達成した後にデータカットオフ日が設定されたため、データカットオフ日においても 100ED 未達となった被験者は出血時補充療法群の被験者又は脱落者であった。

2.7.6.4.2.4.1.2 継続組入期間パート B

主試験パート B 及び継続組入期間パート B で大手術を受けた 17 例の曝露状況に関する要約を表 2.7.6.4-22 に示す。

表 2.7.6.4-22 主試験パートB及び継続組入期間パートBの大手術時の被験者ごとの投与状況（ITT）

	Total N=17
Number of infusions	
Mean ± SD	13.5 ± 10.7
Median (range)	8.0 (3-39)
Total dose per kg (IU/kg)	
Mean ± SD	496.5 ± 484.0
Median (range)	277.1 (94-1791)
Total dose per infusion (IU/inf)	
Mean ± SD	2734.6 ± 797.3
Median (range)	2739.1 (1583-4167)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/inf)	
Mean ± SD	35.5 ± 8.2
Median (range)	33.7 (22-51)

inf = infusion; IU = international units
Note: 'Part B' refers to two study parts, Part B main trial and Part B Extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/9

大手術時における本剤の被験者あたり総投与量は、8,000～110,000IU の範囲であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/9）。大手術時における被験者あたり総投与量の中央値は 2,4420.0IU で、各被験者の体重（kg）あたり総投与量の中央値は 277.1IU/kg であった(表 2.7.6.4-22)。各大手術における投与量情報を含む被験者ごとの一覧は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/21 を参照。

2.7.6.4.2.4.2 有害事象の要約

2.7.6.4.2.4.2.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パート A における初回投与後、かつ最終投与後 7 日以内に、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が、SAF の 121 例中 83 例（68.6%）で認められた。このうち 5 例（4.1%）に発現した 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、また 3 例（2.5%）の TEAE については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。

継続投与期間パート A において、SAF の 121 例中 20 例（16.5%）に 23 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/1）。このうち 2 例に発現した計 3 件の重篤な有害事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。SID [redacted] は投与開始後 398 日目に肝機能検査異常を発現し、SID [redacted] は投与開始後 309 日目及び 317 日目にそれぞれ背部痛を発現した。これらの 2 例は重篤な有害事象のため継続投与パート A を中止した。

継続投与期間パート A を通して、注目すべき有害事象は発現しなかった。継続投与期間パート A 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（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/2）。

継続投与期間パート A を通して、死亡例は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/7）。

継続投与期間パートAに発現したTEAEの要約を表 2.7.6.4-23に示す。

表 2.7.6.4-23 継続投与期間パートAに発現した有害事象の要約（SAF）

	On-demand (N=14)	2x/week (N=24)	Every 5 days (N=37)	Every 7 days (N=29)	Variable frequency (N=17)	Total (N=121)
Number of subjects (%) with the specified AE:						
Any AE	7 (50.0%)	16 (66.7%)	26 (70.3%)	22 (75.9%)	12 (70.6%)	83 (68.6%)
Any study drug-related AE	0	2 (8.3%)	0	2 (6.9%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	2 (8.3%)	1 (2.7%)	0	0	3 (2.5%)
Maximum intensity for any AE						
Mild	3 (21.4%)	6 (25.0%)	11 (29.7%)	12 (41.4%)	6 (35.3%)	38 (31.4%)
Moderate	4 (28.6%)	4 (16.7%)	13 (35.1%)	8 (27.6%)	4 (23.5%)	33 (27.3%)
Severe	0	6 (25.0%)	2 (5.4%)	2 (6.9%)	2 (11.8%)	12 (9.9%)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	0	0	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Moderate	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Severe	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
AE related deaths	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	7 (29.2%)	6 (16.2%)	3 (10.3%)	4 (23.5%)	20 (16.5%)
Any study drug-related SAE	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)

Note: All adverse events summarized in the table were treatment-emergent during the Part A extension; there were no new non-treatment-emergent AEs during the reporting period. 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/1

主試験パート A 及び継続投与期間パート A の安全性情報

主試験パート A 及び継続投与期間パート A では SAF の 121 例中 108 例（89.3%）に 1 件以上の有害事象が発現し、また、30 例（24.8%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/2）。

主試験パート A 開始以降、本中間解析のデータカットオフ時点（2015 年 1 月 9 日）までの主試験パート A 及び継続投与期間パート A において発現した TEAE の要約を表 2.7.6.4-24 に示す。

表 2.7.6.4-24 主試験パート A 及び継続投与期間パート A に TEAE を発現した被験者の要約（SAF）

	Total (N=121)
Number of subjects (%) with the specified AE:	
Any AE	107 (88.4%)
Any study drug-related AE	13 (10.7%)
Any AE related to procedures required by the protocol	7 (5.8%)
Maximum intensity for any AE	
Mild	44 (36.4%)
Moderate	44 (36.4%)
Severe	19 (15.7%)
Maximum intensity for study drug-related AE	
Mild	8 (6.6%)
Moderate	3 (2.5%)
Severe	2 (1.7%)
AE related deaths	0
Any SAE	28 (23.1%)
Any study drug-related SAE	3 (2.5%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1 (0.8%)
Discontinuation of study drug due to AE	2 (1.7%)
Discontinuation of study drug due to SAE	2 (1.7%)

Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/4

121 例中 107 例（88.4%）が、主試験パート A 及び継続投与期間パート A に 1 件以上の TEAE を発現した。このうち 13 例（10.7%）に発現した 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、また 7 例（5.8%）の TEAE については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。主試験、継続投与期間で見られた有害事象に大きな違いがなかった。

2.7.6.4.2.4.2.2 継続組入期間パートB

主試験パート B 及び継続組入期間パート B の期間中、本剤の投与を受けた 19 例中 14 例（73.7%）に TEAE が発現した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/6）。継続組入期間中に新たな TEAE が 1 件発現した[2)]。

報告期間中、止血剤として本剤を使用し 3 例の被験者が大手術を終了した（2.7.6.4.2.2.3.5.2）。継続組入期間パート B を通して、注目すべき有害事象は発現しなかった（2.7.6.4.2.4.6.2）。継続組入期間パート B 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（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/3）。継続組入期間パート B を通して、死亡例は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/7）。

パート B の主試験及び継続組入期間に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.4-25 に示す。

表 2.7.6.4-25 主試験パート B 及び継続組入期間パート B の TEAE の要約（SAF）

	Total (N=19)
Number of subjects (%) with the specified AE:	
Any AE	14 (73.7%)
Any study drug-related AE	3 (15.8%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1 (5.3%)
Maximum intensity for any AE	
Mild	4 (21.1%)
Moderate	9 (47.4%)
Severe	1 (5.3%)
Maximum intensity for study drug-related AE	
Mild	2 (10.5%)
Moderate	0
Severe	1 (5.3%)
AE related deaths	0
Any SAE	2 (10.5%)
Any study drug-related SAE	2 (10.5%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0
Discontinuation of study drug due to AE	1 (5.3%)
Discontinuation of study drug due to SAE	1 (5.3%)

Note: 'Part B' refers to two study parts, Part B main trial and Part B Extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/6

2.7.6.4.2.4.3 有害事象

2.7.6.4.2.4.3.1 継続投与期間パートA

主試験パート A 及び継続投与期間パート A において、10%以上の被験者に発現した TEAE を表 2.7.6.4-26 に示す。

2) SID [redacted] で発現した処置による疼痛が主試験パート B として追加された。

表 2.7.6.4-26 主試験パート A 及び継続投与期間パート A において 10%以上の被験者に発現した TEAE - PT 及び SOC 別（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Total (N=121)
Number of subjects (%) with at least one such AE		107 (88.4%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	42 (34.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	20 (16.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	65 (53.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (27.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	32 (26.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	54 (44.6%)
Arthralgia	関節痛	18 (14.9%)
Back pain	背部痛	14 (11.6%)
Nervous system disorders	神経系障害	29 (24.0%)
Headache	頭痛	19 (15.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (20.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (14.9%)

Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/7

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 TEAE の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（全被験者の 53.7%）で、最もよく見られた事象は「鼻咽頭炎」（全被験者の 27.3%）であった。認められた TEAE の大部分（72.7%）の重症度は、軽度又は中等度であった（表 2.7.6.4-24）。

治験薬と関連のある TEAE

継続投与期間パート A に、治験薬と関連があると判断された新たな TEAE 10 件の詳細を表 2.7.6.4-27 に示す。継続投与期間パート A に、治験薬と関連があると判断された TEAE が、定期補充療法群の 5 例に 10 件（うち 3 件は重篤な有害事象）発現した。主試験期間中に発現した治験薬と関連がある TEAE は主試験の治験総括報告書に記載されている（5.3.5.2.1 PH-37583）。

表 2.7.6.4-27 継続投与期間パートAに発現した治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race /Ethnicity	MedDRA ver. 18.0 Preferred term		Serious	Intensity	Related to study drug	Related to protocol procedure	Action taken	Outcome/specify
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Y	Moderate	Y	N	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Alanine amino transferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	N	Mild	Y	N	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Pruritus	そう痒症	N	Mild	Y	N	Dose not changed	Recovered/resolved
	Pruritus	そう痒症	N	Mild	Y	N	Dose not changed	Recovered/resolved
	Thrombocytopenia	血小板減少症	N	Mild	Y	N	Drug withdrawn	Recovered/resolved
	Back pain	背部痛	Y	Severe	Y	N	Dose increased	Recovering/resolving
	Back pain	背部痛	Y	Severe	Y	N	Drug withdrawn	Recovering/resolving
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Arthralgia	関節痛	N	Mild	Y	N	Dose increased	Not recovered/not resolved
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/[redacted]	Erythema multiforme	多形紅斑	N	Moderate	Y	N	Dose not changed	Recovered/resolved
	Hepatic steatosis	脂肪肝	N	Moderate	Y	N	Dose not changed	Not recovered/ not resolved

ID = identification
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.7/1

2.7.6.4.2.4.3.2 継続組入期間パートB

主試験パートB[3)]及び継続組入期間パートBにおいて、10%以上の被験者に発現したTEAEを表2.7.6.4-28に示す。

表 2.7.6.4-28 主試験パートB及び継続組入期間パートBに10%以上の被験者に発現したTEAE - SOC及びPT別 (SAF)

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Total (N=19)
Number of subjects (%) with at least one such AE		14 (73.7%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (10.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (21.1%)
Pyrexia	発熱	3 (15.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (10.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	7 (36.8%)
Procedural haemorrhage	処置による出血	3 (15.8%)
Procedural pain	処置による疼痛	5 (26.3%)
Investigations	臨床検査	4 (21.1%)
Anti-Factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	2 (10.5%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	3 (15.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (15.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (15.8%)
Vascular disorders	血管障害	2 (10.5%)
Haematoma	血腫	2 (10.5%)

Note: 'Part B' refers to two study parts, Part B main trial and Part B Extension.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.1/15

主試験パートB及び継続組入期間パートBに最も発現割合が高かったTEAEのSOCは、「傷害、中毒および処置合併症」（全被験者の36.8%）で、最もよく見られた事象は「処置による疼痛」（全被験者の26.3%）であった（表2.7.6.4-28）。認められたTEAEの大部分（92.9%）の重症度は、軽度又は中等度であった（表2.7.6.4-25）。

治験薬と関連のあるTEAE

継続組入期間パートBでは、治験薬と関連のあるTEAEは発現しなかった。

3) 試験13024主試験の総括報告書（PH-37583）において、SID [redacted] が主試験パートBの期間中に水泡を発現したと報告されたが、本事象は継続投与期間パートAでの発現であったため、本中間解析のためのデータ固定後に修正された。

2.7.6.4.2.4.4 死亡

継続投与期間パート A 及び継続組入期間パート B を通して、死亡例は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/7）。

2.7.6.4.2.4.5 重篤な有害事象

2.7.6.4.2.4.5.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4-29 に示す。すべての重篤な有害事象の詳細な叙述は、5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15 を参照のこと。

表 2.7.6.4-29 継続投与期間パートAに発現した重篤な有害事象（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	MedDRA ver. 18.0 Preferred term		Treatment emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Action taken	Outcome
2x/week								
[redacted]/M/W/NHL	Synovitis	滑膜炎	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Yes	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
[redacted]/M/W/NHL	Back pain	背部痛	Yes	Severe	Yes	No	Dose increased	Recovering/resolving
	Back pain	背部痛	Yes	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Recovering/resolving
[redacted]/M/W/NHL	Device related infection	医療機器関連感染	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovering/resolving
[redacted]/M/W/NHL	Humerus fracture	上腕骨骨折	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/M/A/NHL	Macular fibrosis	黄斑線維症	Yes	Moderate	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/M/A/NHL	Anal abscess	肛門膿瘍	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
	Anal fistula	痔瘻	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
Every 5 days								
[redacted]/M/W/NHL	Epilepsy	てんかん	Yes	Mild	No	No	Not applicable	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Head injury	頭部損傷	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Tooth impacted	埋伏歯	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Arthritis bacterial	細菌性関節炎	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/M/A/NHL	Haematoma	血腫	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved

表 2.7.6.4-29 継続投与期間パートAに発現した重篤な有害事象（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	MedDRA ver. 18.0 Preferred term		Treatment emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Action taken	Outcome
Every 7 days								
[redacted]/M/[redacted]/NHL	Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovering/resolving
[redacted]/M/W/NHL	Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
Variable frequency								
[redacted]/M/W/NHL	Mouth haemorrhage	口腔内出血	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Haemarthrosis	出血性関節症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/M/W/NHL	Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved

A = Asian; [redacted] ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/1

本中間解析のデータカットオフ時点では、継続投与期間パート A に出血時補充療法群の被験者に重篤な有害事象の発現は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/1）。

予測できない有害事象が 2 例に 3 件発現し、これらは SUSAR と判断された。

- 定期補充療法の週 2 回投与群の SID [redacted]（[redacted] 歳、男性）に中等度の肝機能検査異常が発現した。本事象は医学的重要性から重篤であると判断された。詳細は 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15 を参照のこと。

- 定期補充療法の週 2 回投与群の SID [redacted]（[redacted] 歳、男性）に高度の背部痛が発現した。本事象は重篤であると判断され、入院を要した。治験責任（分担）医師は本事象について、治験薬と関連があると判断し、治験実施計画書で規定された手順とは関連がないと判断した。本被験者には、その後、別途重度の背部痛が発現した。本事象についても重篤であると判断され、被験者は再入院した。詳細は 5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15 を参照のこと。

継続投与期間パート A に、定期補充療法群の 20 例に合計 23 件の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/1）。このうち 3 件（肝機能検査異常 1 件及び背部痛 2 件）は治験薬と関連があると判断され、治験実施計画書で規定された手順には関連がないと判断された。

肝機能検査異常の 1 件を除くすべての重篤な有害事象は、本報告書の観察期間終了時までに回復又は軽快したと報告された。肝機能検査異常が回復しなかった被験者は本事象のため試験を中止した。本被験者は活動性の C 型慢性肝炎と後日診断され、レジパスビル及びソホスブビルによる治療を開始した。

大出血及びその治療

出血事象の治療のため入院が必要な被験者においては、治験薬の投与量及び時期、失血量、輸血の必要性を記録した。主試験パート A 及び継続投与期間パート A において、発現した 3 件の大出血を表 2.7.6.4-30 に要約する。

表 2.7.6.4-30 主試験パート A 及び継続投与期間パート A に発現した大出血の一覧（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Response to treatment	Estimated blood loss (mL)	Type/location(s) of Bleeding
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/NHL	Excellent		Retroperitoneal hematoma (right)
[redacted]/[redacted]/M/A/NHL	Good	14	Joint (right elbow)
[redacted]/[redacted]/M/A/NHL	Good		Muscle (right, other)

A = Asian; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted].
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/22

出血事象に対する治療及び出血に関連する臨床検査値の変動について、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/23 及び Table 14.2.1/24 に示す。

2.7.6.4.2.4.5.2 継続組入期間パート B

主試験パート B 及び継続組入期間パート B に発現した重篤な有害事象を 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/3 に示す。

本中間解析のデータカットオフ時点では、継続組入期間パート B に新たな重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.4.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.4.2.4.6.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A（データカットオフ日まで）に新たな注目すべき有害事象の発現はなかった。

2.7.6.4.2.4.6.2 継続組入期間パート B

継続組入期間パート B（データカットオフ日まで）に実施されたパート B の 3 件の新たな手術に関連して、注目すべき有害事象は発現しなかった。

2.7.6.4.2.4.7 臨床検査

2.7.6.4.2.4.7.1 継続投与期間パート A

安全性に関する臨床検査値の評価（全血球算定、血液生化学検査、尿検査）を継続投与最終来院時に実施した。治験薬投与下で認められた、各検査値が正常値下限を下回る、又は正常値上限を上回る、ベースラインからの変化について継続投与最終来院時に評価した（表 2.7.6.4-31 及び表 2.7.6.4-32）。

5%以上の被験者で異常低値を認めた臨床検査項目は、血中白血球（9.3%）、血中好中球（9.1%）及び血中赤血球（6.5%）であった。

5%以上の被験者で異常高値を認めた臨床検査項目は、血清グルコース（30.0%）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（12.2%）、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（11.1%）、血中単球／白血球%（計算値）（6.8%）、血中好中球（分節核球）／白血球%（計算値）（6.5%）及び血清乳酸脱水素酵素（5.6%）であった。

表 2.7.6.4-31 継続投与期間パート A に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

Laboratory Variable	On-demand (N=14) Num/Den(%)	2x/week (N=24) Num/Den(%)	Every 5 days (N=37) Num/Den(%)	Every 7 days (N=29) Num/Den(%)	Variable frequency (N=17) Num/Den(%)	TOTAL (N=121) Num/Den(%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/5	0/11	0/17	0/8	0/6	0/47
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/7	1/49 (2.0%)
Alkaline Phosphatase in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Bicarbonate in Serum	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/7	1/49 (2.0%)
Bilirubin in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Calcium in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Chloride in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Creatinine in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/5	0/7	0/13	0/9	0/6	0/40
Phosphate in Serum	0/4	0/11	0/17	0/9	0/7	0/48
Potassium in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Protein in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Glucose in Serum	0/5	0/11	0/17	0/8	0/5	0/46
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Alanine Aminotransferase in Serum	0/5	0/11	0/17	0/10	0/7	0/50
Sodium in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Hematology						
Hemoglobin in Blood	0/4	0/10	0/17	0/9	0/6	0/46
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	0/17	0/9	0/5	0/45
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/5	0/11	0/17	1/8 (12.5%)	1/6 (16.7%)	2/47 (4.3%)
Lymphocytes in Blood	0/5	0/11	0/17	0/9	0/6	0/48
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	0/17	0/9	0/6	0/46
Monocytes in Blood	0/5	0/10	0/17	0/8	0/5	0/45
Neutrophils in Blood	0/4	1/10 (10.0%)	1/15 (6.7%)	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)	4/44 (9.1%)

表 2.7.6.4-31 継続投与期間パートAに治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）（続き）

Laboratory Variable	On-demand (N=14) Num/Den(%)	2x/week (N=24) Num/Den(%)	Every 5 days (N=37) Num/Den(%)	Every 7 days (N=29) Num/Den(%)	Variable frequency (N=17) Num/Den(%)	TOTAL (N=121) Num/Den(%)
Platelets in Blood	0/5	0/11	0/17	0/9	0/4	0/46
Erythrocytes in Blood	0/5	1/9 (11.1%)	2/17 (11.8%)	0/9	0/6	3/46 (6.5%)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/5 (20.0%)	0/10	0/15	0/8	0/6	1/44 (2.3%)
Leukocytes in Blood	0/4	0/10	2/15 (13.3%)	1/8 (12.5%)	1/6 (16.7%)	4/43 (9.3%)

Note: Most laboratory studies were not measured routinely during the extension, except at the last visit.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.4/2

表 2.7.6.4-32 継続投与期間パートAに治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Laboratory Variable	On-demand (N=14) Num/Den(%)	2x/week (N=24) Num/Den(%)	Every 5 days (N=37) Num/Den(%)	Every 7 days (N=29) Num/Den(%)	Variable frequency (N=17) Num/Den(%)	TOTAL (N=121) Num/Den(%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/5	0/11	0/17	0/8	0/6	0/47
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/5	0/10	0/16	0/9	0/7	0/47
Alkaline Phosphatase in Serum	0/5	1/10 (10.0%)	0/16	0/9	1/7 (14.3%)	2/47 (4.3%)
Bicarbonate in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Bilirubin in Serum	0/5	0/10	1/17 (5.9%)	1/9 (11.1%)	0/6	2/47 (4.3%)
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/7	1/49 (2.0%)
Calcium in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Chloride in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Creatinine in Serum	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/7	1/49 (2.0%)
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/3	0/7	0/12	1/8 (12.5%)	1/6 (16.7%)	2/36 (5.6%)
Phosphate in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Potassium in Serum	0/5	0/11	0/17	0/9	0/7	0/49
Protein in Serum	0/5	0/10	0/17	1/9 (11.1%)	0/6	1/47 (2.1%)
Glucose in Serum	0/4	4/9 (44.4%)	3/13 (23.1%)	2/8 (25.0%)	3/6 (50.0%)	12/40 (30.0%)
Aspartate Aminotransferase in Serum	1/5 (20.0%)	2/9 (22.2%)	1/16 (6.3%)	1/9 (11.1%)	0/6	5/45 (11.1%)
Alanine Aminotransferase in Serum	2/5 (40.0%)	1/9 (11.1%)	1/14 (7.1%)	0/8	1/5 (20.0%)	5/41 (12.2%)
Sodium in Serum	0/4	0/11	0/17	0/8	0/7	0/47
Hematology						
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/5	0/11	0/16	0/9	1/5 (20.0%)	1/46 (2.2%)
Basophils in Blood	0/5	0/11	0/17	0/9	0/6	0/48
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	1/16 (6.3%)	1/8 (12.5%)	0/5	2/43 (4.7%)
Eosinophils in Blood	0/4	0/11	0/16	1/8 (12.5%)	0/6	1/45 (2.2%)
Hemoglobin in Blood	0/5	0/11	0/17	0/9	0/6	0/48
Hematocrit in Blood - Calculated	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/5	1/47 (2.1%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/5	0/10	0/16	0/9	0/6	0/46
Lymphocytes in Blood	0/5	0/11	0/16	0/9	0/6	0/47

表 2.7.6.4-32 継続投与期間パートAに治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）（続き）

Laboratory Variable	On-demand (N=14) Num/Den(%)	2x/week (N=24) Num/Den(%)	Every 5 days (N=37) Num/Den(%)	Every 7 days (N=29) Num/Den(%)	Variable frequency (N=17) Num/Den(%)	TOTAL (N=121) Num/Den(%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/5	1/9 (11.1%)	1/16 (6.3%)	0/8	1/6 (16.7%)	3/44 (6.8%)
Monocytes in Blood	0/5	0/11	0/17	0/8	0/6	0/47
Neutrophils in Blood	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/6	1/48 (2.1%)
Platelets in Blood	0/5	0/11	0/16	0/9	0/5	0/46
Erythrocytes in Blood	0/5	0/11	0/17	0/9	0/6	0/48
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/5 (20.0%)	0/10	0/17	1/8 (12.5%)	1/6 (16.7%)	3/46 (6.5%)
Leukocytes in Blood	0/5	0/11	0/17	1/9 (11.1%)	0/6	1/48 (2.1%)

Note: Most laboratory studies were not measured routinely during the extension, except at the last visit.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.4/1

本被験者集団では、1 例（SID [redacted]）を除き、有害事象として報告された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（表 2.7.6.4-27）。

2.7.6.4.2.4.7.2 継続組入期間パートB

臨床検査値の異常高値及び異常低値を認めた被験者数を、それぞれ表 2.7.6.4-33 及び表 2.7.6.4-34 に示す。

10％以上の被験者で異常低値を認めた臨床検査項目は、血中ヘマトクリット（計算値）（35.3％）、血中赤血球（29.4％）及び血中ヘモグロビン（12.5％）であった。

10％以上の被験者で異常高値を認めた臨床検査項目は、尿沈渣白血球数／HPF（50.0％）、血清グルコース（36.4％）、血清乳酸脱水素酵素（28.6％）、血中血小板（17.6％）及び血中アルカリホスファターゼ（13.3％）であった。

表 2.7.6.4-33 主試験パートB及び継続組入期間パートBに治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

Laboratory Variable	Part A & B (N=8) Num/Den(%)	Part B only (N=11) Num/Den(%)	TOTAL (N=19) Num/Den(%)
Urinalysis			
pH in Urine	0/ 6	0/11	0/17
General Chemistry			
Albumin in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Alkaline Phosphatase in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Bicarbonate in Serum	0/ 7	0/ 7	0/14
Bilirubin in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/ 7	0/10	0/17
Calcium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Chloride in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Creatinine in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/ 4	0/10	0/14
Phosphate in Serum	0/ 7	1/ 9 (11.1%)	1/16 (6.3%)
Potassium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Protein in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Glucose in Serum	0/ 7	0/ 9	0/16
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Alanine Aminotransferase in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Sodium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Hematology			
Hemoglobin in Blood	0/ 7	2/ 9 (22.2%)	2/16 (12.5%)
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	2/ 7 (28.6%)	4/10 (40.0%)	6/17 (35.3%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 7	1/10 (10.0%)	1/17 (5.9%)
Lymphocytes in Blood	0/ 7	1/10 (10.0%)	1/17 (5.9%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 7	0/10	0/17
Monocytes in Blood	0/ 7	0/10	0/17
Neutrophils in Blood	0/ 6	0/10	0/16
Platelets in Blood	0/ 7	0/ 9	0/16
Erythrocytes in Blood	1/ 7 (14.3%)	4/10 (40.0%)	5/17 (29.4%)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 7	0/10	0/17
Leukocytes in Blood	0/ 6	1/10 (10.0%)	1/16 (6.3%)
Coagulation			
Lupus Anticoagulant (sec) in Plasma	-	0/ 1	0/ 1

-: not applicable
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.4/4

表 2.7.6.4-34 主試験パートB及び継続組入期間パートBにおいて治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Laboratory Variable	Part A & B (N=8) Num/Den(%)	Part B only (N=11) Num/Den(%)	TOTAL (N=19) Num/Den(%)
Urinalysis			
pH in Urine	0/ 6	0/11	0/17
Leukocytes (/HPF) in Urine Spun, numeric	-	1/ 2 (50.0%)	1/ 2 (50.0%)
General Chemistry			
Albumin in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Alkaline Phosphatase in Serum	1/ 7 (14.3%)	1/ 8 (12.5%)	2/15 (13.3%)
Bicarbonate in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Bilirubin in Serum	0/ 6	0/ 8	0/14
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/ 7	0/10	0/17
Calcium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Chloride in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Creatinine in Serum	0/ 7	0/ 8	0/15
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/ 4	4/10 (40.0%)	4/14 (28.6%)
Phosphate in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Potassium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Protein in Serum	1/ 7 (14.3%)	0/10	1/17 (5.9%)
Glucose in Serum	2/ 5 (40.0%)	2/ 6 (33.3%)	4/11 (36.4%)
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/ 5	1/ 7 (14.3%)	1/12 (8.3%)
Alanine Aminotransferase in Serum	1/ 4 (25.0%)	0/ 7	1/11 (9.1%)
Sodium in Serum	0/ 7	0/10	0/17
Hematology			
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 7	0/10	0/17
Basophils in Blood	0/ 7	0/10	0/17
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/ 7 (14.3%)	0/ 9	1/16 (6.3%)
Eosinophils in Blood	0/ 7	0/ 9	0/16
Hemoglobin in Blood	0/ 7	0/10	0/17
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/ 7	0/10	0/17
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 7	0/10	0/17
Lymphocytes in Blood	0/ 6	0/10	0/16
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/ 7 (14.3%)	0/ 8	1/15 (6.7%)
Monocytes in Blood	0/ 7	1/10 (10.0%)	1/17 (5.9%)
Neutrophils in Blood	0/ 7	0/ 9	0/16
Platelets in Blood	0/ 7	3/10 (30.0%)	3/17 (17.6%)
Erythrocytes in Blood	0/ 7	0/10	0/17
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/ 6	1/10 (10.0%)	1/16 (6.3%)
Leukocytes in Blood	0/ 7	0/ 9	0/16

-: not applicable

5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.4/3

2.7.6.4.2.4.8 免疫原性

2.7.6.4.2.4.8.1 FⅧインヒビター

2.7.6.4.2.4.8.1.1 継続投与期間パート A

SAF において、累積曝露日数の中央値は 146.0ED（範囲：23～309 日）であり、継続投与期間パート A で、検出限界（0.2BU 未満）を超え FⅧインヒビター陽性と判定された被験者はいなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/2）。主試験パート A 期間中の FⅧインヒビター測定に関する解析結果は、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/1（パート A の主試験及び継続投与期間）及び 2.7.6.2.2.4.8.1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.4.8.1.2 継続組入期間パート B

パート B の術後来院時に FⅧインヒビターの測定を行った。報告期間中に新たに FⅧインヒビターが陽性と判定された被験者は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/3）。

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

2.7.6.4.2.4.8.2.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A に、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/2）。主試験期間パート A のこれらの解析結果については、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/1（パート A の主試験及び継続投与期間）及び 2.7.6.2.2.4.8.2 を参照のこと。

2.7.6.4.2.4.8.2.2 継続組入期間パート B

継続組入期間パート B の各来院時に抗 BAY 94-9027 抗体の測定を行った。本中間解析の報告期間中に新たに抗 BAY 94-9027 抗体が検出された被験者は認められなかった（5.3.5.2.1 PH-37583/Part B Table 14.3.3/1、5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.3/3）。

2.7.6.4.2.4.8.3 PEG の定量

2.7.6.4.2.4.8.3.1 継続投与期間パート A

継続投与期間パート A の各来院時に PEG の定量を行った。SAF において、累積曝露日数の中央値は 146.0ED（範囲：23～309 日）であり、継続投与期間パート A において、PEG の蓄積を示す結果は得られず、PEG の測定値は定量下限未満（LLOQ：0.1mg/L）であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.8.1/5）。

2.7.6.4.2.4.8.3.2 継続組入期間パート B

パート B では、臨床的に必要である場合を除き、定期的な PEG の定量は実施しなかった。しかし、継続組入期間パート B に大手術を受けた被験者（継続投与期間パート A 及び継続組入期間パート B の両方に登録された被験者）については、継続投与期間パート A に復帰させて PEG の定量を実施した。結果については、2.7.6.4.2.4.8.3.1 を参照のこと。

2.7.6.4.2.4.9 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

2.7.6.4.2.4.9.1 継続投与期間パートA

継続投与期間パートAのすべての来院時にバイタルサインの測定を行った。安全性評価として、投与前後の収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温を検討した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.5/1）。

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、全来院の両投与群において投与前後で同様であった。

2.7.6.4.2.4.9.2 継続組入期間パートB

継続組入期間パートBの手術実施時にバイタルサインの測定を行った。安全性評価として、投与前後の収縮期及び拡張期血圧、心拍数、体温を検討した（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.5/2）。

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、投与前後で同様であった。

2.7.6.4.3 結論

12歳以上の小児及び成人の重症血友病A患者を対象とした試験13024の継続投与期間において、1週間に2回、5日ごと及び7日ごとの投与間隔で定期補充療法を行ったところ、本剤による出血抑制効果の継続が示された。また、継続投与期間中、定期補充療法群の30%以上の被験者で出血が認められなかった。さらに本剤は急性出血にも効果的で、92.3%の出血が本剤を1～2回投与することで止血可能であった。

継続投与期間パートA及び継続組入期間パートBに新たに実施された3件の大手術においても、本剤投与時の止血管理に対する評価は「良好（good）」であった。

全体として、本剤は良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、その結果は主試験（パートA及びパートB）と一貫していた。

2.7.6.4.a 付録

2.7.6.4.a.1 付表 2
付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 2
付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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） 11
付表 2.7.6.4.a.1-3 パート A 及び継続投与期間における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF） 32
付表 2.7.6.4.a.1-4 パート B 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 34
2.7.6.4.a.2 死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の詳細 36
2.7.6.4.a.2.1 SID [redacted] 36
2.7.6.4.a.2.2 SID [redacted] 42
2.7.6.4.a.2.3 SID [redacted] 48
2.7.6.4.a.2.4 SID [redacted] 53
2.7.6.4.a.2.5 SID [redacted] 61
2.7.6.4.a.2.6 SID [redacted] 70

2.7.6.4.a.1 付表

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	107 (88.4%)	13 (10.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (4.1%)	1 (0.8%)
Anaemia	貧血	1 (0.8%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.8%)	0
Splenomegaly	脾腫	1 (0.8%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.8%)	0
Palpitations	動悸	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.7%)	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.8%)	0
Ear pain	耳痛	2 (1.7%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.8%)	0
Eye disorders	眼障害	7 (5.8%)	0
Cataract	白内障	1 (0.8%)	0
Eye pain	眼痛	2 (1.7%)	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (0.8%)	0
Myopia	近視	1 (0.8%)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.8%)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.8%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	42 (34.7%)	2 (1.7%)
Abdominal pain	腹痛	4 (3.3%)	1 (0.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.8%)	0
Anal fistula	痔瘻	1 (0.8%)	0
Constipation	便秘	2 (1.7%)	0
Dental caries	齲歯	6 (5.0%)	0
Diarrhoea	下痢	7 (5.8%)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.7%)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.8%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Food poisoning	食中毒	1 (0.8%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (1.7%)	0
Gastritis	胃炎	2 (1.7%)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.8%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.8%)	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.8%)	0
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	1 (0.8%)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.8%)	0
Haemorrhoids	痔核	4 (3.3%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.8%)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.7%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.8%)	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.8%)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.8%)	0
Nausea	悪心	7 (5.8%)	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.8%)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.8%)	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.8%)	0
Periodontal inflammation	歯周の炎症	1 (0.8%)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.8%)	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	1 (0.8%)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.8%)	0
Tooth impacted	埋伏歯	1 (0.8%)	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (0.8%)	0
Toothache	歯痛	4 (3.3%)	0
Vomiting	嘔吐	4 (3.3%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	20 (16.5%)	1 (0.8%)
Asthenia	無力症	1 (0.8%)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.8%)	0
Chills	悪寒	2 (1.7%)	0
Device damage	医療機器損傷	1 (0.8%)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.8%)	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.8%)	0
Fatigue	疲労	3 (2.5%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Feeling hot	熱感	1 (0.8%)	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.8%)	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	1 (0.8%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.8%)	0
Pain	疼痛	3 (2.5%)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.7%)	0
Pyrexia	発熱	8 (6.6%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (0.8%)	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	6 (5.0%)	1 (0.8%)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.8%)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.8%)	0
Hepatic fibrosis	肝線維症	1 (0.8%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.8%)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (2.5%)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.8%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (1.7%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	65 (53.7%)	0
Abdominal infection	腹部感染	1 (0.8%)	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.8%)	0
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.8%)	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.8%)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.7%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.8%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	3 (2.5%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (1.7%)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.8%)	0
Ear infection	耳感染	2 (1.7%)	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.8%)	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (0.8%)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.8%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.7%)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (1.7%)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.8%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.8%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (1.7%)	0
Infection	感染	1 (0.8%)	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.6%)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.8%)	0
Localised infection	限局性感染	2 (1.7%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (27.3%)	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.8%)	0
Otitis externa	外耳炎	2 (1.7%)	0
Otitis media	中耳炎	2 (1.7%)	0
Periodontitis	歯周炎	3 (2.5%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	7 (5.8%)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.8%)	0
Pneumonia	肺炎	2 (1.7%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.8%)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.8%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.5%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (1.7%)	0
Tooth infection	歯感染	2 (1.7%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (6.6%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.8%)	0
Wound infection	創傷感染	2 (1.7%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	32 (26.4%)	1 (0.8%)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.8%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (2.5%)	0
Contusion	挫傷	5 (4.1%)	0
Face injury	顔面損傷	1 (0.8%)	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.8%)	0
Fall	転倒	2 (1.7%)	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.8%)	0
Head injury	頭部損傷	3 (2.5%)	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.8%)	0
Injury	損傷	1 (0.8%)	0
Joint injury	関節損傷	2 (1.7%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Laceration	裂傷	3 (2.5%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	5 (4.1%)	0
Limb injury	四肢損傷	4 (3.3%)	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.8%)	0
Muscle injury	筋損傷	1 (0.8%)	0
Muscle strain	肉離れ	2 (1.7%)	0
Overdose	過量投与	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.8%)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.8%)	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (0.8%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	4 (3.3%)	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.8%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.7%)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (1.7%)	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.8%)	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.8%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	3 (2.5%)	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	1 (0.8%)	0
Wound	創傷	3 (2.5%)	0
Investigations	臨床検査	11 (9.1%)	3 (2.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5%)	2 (1.7%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (0.8%)	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.8%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.8%)	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (0.8%)	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (0.8%)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.8%)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.8%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (6.6%)	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (0.8%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (1.7%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.8%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.8%)	0
Obesity	肥満	1 (0.8%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Overweight	過体重	2 (1.7%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	54 (44.6%)	4 (3.3%)
Arthralgia	関節痛	18 (14.9%)	2 (1.7%)
Back pain	背部痛	14 (11.6%)	1 (0.8%)
Bone swelling	骨腫脹	1 (0.8%)	0
Bursitis	滑液包炎	3 (2.5%)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.8%)	0
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (0.8%)	0
Haemarthrosis	出血性関節症	6 (5.0%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	4 (3.3%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.8%)	0
Joint hyperextension	関節過伸展	1 (0.8%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	2 (1.7%)	0
Joint stiffness	関節硬直	2 (1.7%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.7%)	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.8%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.8%)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.8%)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (4.1%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (2.5%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (2.5%)	0
Neck pain	頚部痛	4 (3.3%)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	3 (2.5%)	0
Pain in extremity	四肢痛	7 (5.8%)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.8%)	0
Synovitis	滑膜炎	3 (2.5%)	0
Tendon disorder	腱障害	1 (0.8%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.8%)	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	1 (0.8%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (4.1%)	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.8%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1 (0.8%)	0
Skin cancer	皮膚癌	1 (0.8%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (1.7%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	29 (24.0%)	3 (2.5%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	2 (1.7%)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.5%)	1 (0.8%)
Epilepsy	てんかん	1 (0.8%)	0
Headache	頭痛	19 (15.7%)	2 (1.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.8%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.8%)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.7%)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.8%)	0
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	1 (0.8%)	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8%)	0
Syncope	失神	1 (0.8%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (5.8%)	2 (1.7%)
Anxiety	不安	1 (0.8%)	0
Insomnia	不眠症	4 (3.3%)	1 (0.8%)
Panic attack	パニック発作	1 (0.8%)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.8%)	0
Thinking abnormal	思考異常	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (3.3%)	0
Haematuria	血尿	1 (0.8%)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.8%)	0
Hydroureter	水尿管症	1 (0.8%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.7%)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.8%)	0
Renal colic	腎仙痛	1 (0.8%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.7%)	0
Prostatitis	前立腺炎	2 (1.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (20.7%)	1 (0.8%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.8%)	0
Cough	咳嗽	10 (8.3%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.7%)	1 (0.8%)
Epistaxis	鼻出血	9 (7.4%)	0
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.5%)	0
Nasal oedema	鼻浮腫	1 (0.8%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.5%)	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	1 (0.8%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.8%)	0
Rhinalgia	鼻痛	1 (0.8%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.8%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (2.5%)	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8%)	0
Sneezing	くしゃみ	1 (0.8%)	0
Sputum retention	痰貯留	1 (0.8%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (14.9%)	2 (1.7%)
Blister	水疱	1 (0.8%)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.8%)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.8%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.8%)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.8%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.8%)	0
Eczema	湿疹	2 (1.7%)	0
Erythema	紅斑	1 (0.8%)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.8%)	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (0.8%)	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.7%)	0
Nail bed bleeding	爪床出血	1 (0.8%)	0
Night sweats	寝汗	1 (0.8%)	0
Pityriasis	粃糠疹	1 (0.8%)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rash	発疹	1 (0.8%)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (1.7%)	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.8%)	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.8%)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.8%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=121 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (3.3%)	0
Cataract operation	白内障手術	1 (0.8%)	0
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	1 (0.8%)	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	2 (1.7%)	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.8%)	0
Vascular disorders	血管障害	8 (6.6%)	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (0.8%)	0
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	1 (0.8%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.8%)	0
Haematoma	血腫	3 (2.5%)	0
Hypertension	高血圧	2 (1.7%)	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.3/1

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	12 (85.7%)	20 (83.3%)	33 (89.2%)	27 (93.1%)	15 (88.2%)	107 (88.4%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (14.3%)	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Anaemia	貧血	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Splenomegaly	脾腫	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (4.2%)	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Ear pain	耳痛	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Eye disorders	眼障害	0	4 (16.7%)	2 (5.4%)	1 (3.4%)	0	7 (5.8%)
Cataract	白内障	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Eye pain	眼痛	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Myopia	近視	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Vision blurred	霧視	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (42.9%)	9 (37.5%)	11 (29.7%)	10 (34.5%)	6 (35.3%)	42 (34.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Constipation	便秘	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Dental caries	齲歯	0	1 (4.2%)	4 (10.8%)	1 (3.4%)	0	6 (5.0%)
Diarrhoea	下痢	1 (7.1%)	0	2 (5.4%)	4 (13.8%)	0	7 (5.8%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Food poisoning	食中毒	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (7.1%)	0	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Gastritis	胃炎	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Haemorrhoids	痔核	1 (7.1%)	1 (4.2%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	4 (3.3%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Nausea	悪心	1 (7.1%)	0	0	5 (17.2%)	1 (5.9%)	7 (5.8%)
Odynophagia	嚥下痛	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Toothache	歯痛	1 (7.1%)	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (2.7%)	3 (10.3%)	0	4 (3.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (21.4%)	6 (25.0%)	3 (8.1%)	6 (20.7%)	2 (11.8%)	20 (16.5%)
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Chills	悪寒	1 (7.1%)	0	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Fatigue	疲労	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Injection site rash	注射部位発疹	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Pain	疼痛	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (7.1%)	0	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Pyrexia	発熱	1 (7.1%)	1 (4.2%)	1 (2.7%)	3 (10.3%)	2 (11.8%)	8 (6.6%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (14.3%)	0	1 (2.7%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	6 (5.0%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (7.1%)	0	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (50.0%)	12 (50.0%)	17 (45.9%)	19 (65.5%)	10 (58.8%)	65 (53.7%)
Abdominal infection	腹部感染	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Ear infection	耳感染	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.1%)	1 (4.2%)	0	0	0	2 (1.7%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (6.9%)	0	2 (1.7%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	2 (6.9%)	0	2 (1.7%)
Infection	感染	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (8.3%)	3 (8.1%)	3 (10.3%)	0	8 (6.6%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Localised infection	限局性感染	1 (7.1%)	0	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (14.3%)	7 (29.2%)	8 (21.6%)	10 (34.5%)	6 (35.3%)	33 (27.3%)
Oral infection	口腔感染	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Otitis externa	外耳炎	1 (7.1%)	0	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Otitis media	中耳炎	1 (7.1%)	0	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Periodontitis	歯周炎	1 (7.1%)	0	0	2 (6.9%)	0	3 (2.5%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (4.2%)	2 (5.4%)	2 (6.9%)	2 (11.8%)	7 (5.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Pneumonia	肺炎	1 (7.1%)	0	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (3.4%)	2 (11.8%)	3 (2.5%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Tooth infection	歯感染	0	1 (4.2%)	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (14.3%)	0	2 (5.4%)	1 (3.4%)	3 (17.6%)	8 (6.6%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Wound infection	創傷感染	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1%)	7 (29.2%)	11 (29.7%)	8 (27.6%)	5 (29.4%)	32 (26.4%)
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (7.1%)	0	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Contusion	挫傷	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Face injury	顔面損傷	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Fall	転倒	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Head injury	頭部損傷	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Injury	損傷	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Joint injury	関節損傷	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Laceration	裂傷	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	2 (5.4%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Limb injury	四肢損傷	0	2 (8.3%)	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Muscle injury	筋損傷	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (8.3%)	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	2 (8.3%)	0	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Wound	創傷	0	0	1 (2.7%)	2 (6.9%)	0	3 (2.5%)
Investigations	臨床検査	3 (21.4%)	4 (16.7%)	2 (5.4%)	2 (6.9%)	0	11 (9.1%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1%)	0	0	2 (6.9%)	0	3 (2.5%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (21.4%)	0	2 (5.4%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	8 (6.6%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (7.1%)	0	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Obesity	肥満	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Overweight	過体重	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (28.6%)	11 (45.8%)	16 (43.2%)	14 (48.3%)	9 (52.9%)	54 (44.6%)
Arthralgia	関節痛	0	3 (12.5%)	7 (18.9%)	3 (10.3%)	5 (29.4%)	18 (14.9%)
Back pain	背部痛	0	3 (12.5%)	3 (8.1%)	7 (24.1%)	1 (5.9%)	14 (11.6%)
Bone swelling	骨腫脹	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Bursitis	滑液包炎	0	0	2 (5.4%)	0	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (7.1%)	0	0	2 (6.9%)	3 (17.6%)	6 (5.0%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	1 (2.7%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	1 (3.4%)	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (7.1%)	0	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	3 (8.1%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	2 (5.4%)	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Neck pain	頚部痛	0	3 (12.5%)	0	1 (3.4%)	0	4 (3.3%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (7.1%)	1 (4.2%)	3 (8.1%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	7 (5.8%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (4.2%)	2 (5.4%)	0	0	3 (2.5%)
Tendon disorder	腱障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
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 (4.2%)	2 (5.4%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	5 (4.1%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Skin cancer	皮膚癌	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.1%)	5 (20.8%)	11 (29.7%)	10 (34.5%)	2 (11.8%)	29 (24.0%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Headache	頭痛	1 (7.1%)	4 (16.7%)	4 (10.8%)	9 (31.0%)	1 (5.9%)	19 (15.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	2 (5.4%)	0	0	2 (1.7%)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Syncope	失神	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (8.3%)	2 (5.4%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	7 (5.8%)
Anxiety	不安	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Insomnia	不眠症	0	1 (4.2%)	2 (5.4%)	1 (3.4%)	0	4 (3.3%)
Panic attack	パニック発作	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (7.1%)	0	2 (5.4%)	1 (3.4%)	0	4 (3.3%)
Haematuria	血尿	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Hydroureter	水尿管症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Renal colic	腎仙痛	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (14.3%)	7 (29.2%)	6 (16.2%)	6 (20.7%)	4 (23.5%)	25 (20.7%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Cough	咳嗽	2 (14.3%)	0	3 (8.1%)	4 (13.8%)	1 (5.9%)	10 (8.3%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (7.1%)	1 (4.2%)	0	0	0	2 (1.7%)
Epistaxis	鼻出血	0	4 (16.7%)	2 (5.4%)	2 (6.9%)	1 (5.9%)	9 (7.4%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (2.7%)	2 (6.9%)	0	3 (2.5%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	1 (5.9%)	3 (2.5%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (8.3%)	0	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (14.3%)	5 (20.8%)	4 (10.8%)	6 (20.7%)	1 (5.9%)	18 (14.9%)
Blister	水疱	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Eczema	湿疹	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Erythema	紅斑	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (2.7%)	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Night sweats	寝汗	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Pityriasis	粃糠疹	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Rash	発疹	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (4.2%)	2 (5.4%)	0	1 (5.9%)	4 (3.3%)
Cataract operation	白内障手術	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	1 (4.2%)	1 (2.7%)	0	0	2 (1.7%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Vascular disorders	血管障害	1 (7.1%)	0	4 (10.8%)	1 (3.4%)	2 (11.8%)	8 (6.6%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Flushing	潮紅	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Haematoma	血腫	0	0	2 (5.4%)	1 (3.4%)	0	3 (2.5%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=14 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=24 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=37 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=29 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=17 (100%)	Treatment-emergent Total N=121 (100%)
Hypertension	高血圧	1 (7.1%)	0	0	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	1 (7.1%)	4 (16.7%)	3 (8.1%)	2 (6.9%)	3 (17.6%)	13 (10.7%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
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
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	0	0	0	0	0
Myopia	近視	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	1 (7.1%)	1 (4.2%)	0	0	0	2 (1.7%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	0	0	0	0
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
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
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
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	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
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	0	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	0	0	0	0
Tooth loss	歯の脱落	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 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (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	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	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 dislocation	医療機器位置異常	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
Injection site rash	注射部位発疹	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
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0
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

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	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
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	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
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	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
Oral infection	口腔感染	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
Periodontitis	歯周炎	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	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
Wound infection	創傷感染	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	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
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
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
Fall	転倒	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
Humerus fracture	上腕骨骨折	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
Meniscus injury	半月板損傷	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	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
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
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (4.2%)	0	2 (6.9%)	0	3 (2.5%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (6.9%)	0	2 (1.7%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
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
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
Obesity	肥満	0	0	0	0	0	0
Overweight	過体重	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1%)	1 (4.2%)	0	0	2 (11.8%)	4 (3.3%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	2 (11.8%)	2 (1.7%)
Back pain	背部痛	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Bone swelling	骨腫脹	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	0
Extremity contracture	四肢拘縮	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
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	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 discomfort	筋骨格不快感	1 (7.1%)	0	0	0	0	1 (0.8%)
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
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0
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
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Tendon disorder	腱障害	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	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
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	0	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
Skin cancer	皮膚癌	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 (12.5%)	0	0	0	3 (2.5%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	2 (8.3%)	0	0	0	2 (1.7%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (2.7%)	0	1 (5.9%)	2 (1.7%)
Anxiety	不安	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (2.7%)	0	0	1 (0.8%)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (5.9%)	1 (0.8%)
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
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	0	0
Hydroureter	水尿管症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	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 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
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
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	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 (4.2%)	0	1 (3.4%)	0	2 (1.7%)
Blister	水疱	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	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

付表 2.7.6.4.a.1-2 パートA及び継続投与期間の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 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=14 (100%)	Study drug-related Twice a week N=24 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=37 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=29 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=17 (100%)	Study drug-related Total N=121 (100%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	0	1 (3.4%)	0	1 (0.8%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	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
Pityriasis	粃糠疹	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.2%)	0	0	0	1 (0.8%)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	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
Cataract operation	白内障手術	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
Tooth extraction	抜歯	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
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 1.3/2

付表 2.7.6.4.a.1-3 パートA及び継続投与期間における5%以上のTEAEの時期別の発現（SAF）

Treatment: Total

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	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	121	121	121	119	103	121
All TEAEs	All TEAEs	107 (88.4%)	81 (66.9%)	58 (47.9%)	45 (37.8%)	47 (45.6%)	22 (18.2%)
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	21 (17.4%)	7 (5.8%)	4 (3.3%)	6 (5.0%)	5 (4.9%)	1 (0.8%)
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	6 (5.0%)	0	2 (1.7%)	2 (1.7%)	2 (1.9%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	42 (34.7%)	19 (15.7%)	12 (9.9%)	9 (7.6%)	10 (9.7%)	3 (2.5%)
Diarrhoea	下痢	7 (5.8%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	0
Nausea	悪心	7 (5.8%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	20 (16.5%)	11 (9.1%)	3 (2.5%)	5 (4.2%)	5 (4.9%)	1 (0.8%)
Pyrexia	発熱	8 (6.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.9%)	1 (0.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	65 (53.7%)	36 (29.8%)	21 (17.4%)	20 (16.8%)	12 (11.7%)	0
Influenza	インフルエンザ	8 (6.6%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	33 (27.3%)	17 (14.0%)	7 (5.8%)	5 (4.2%)	4 (3.9%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	7 (5.8%)	0	2 (1.7%)	4 (3.4%)	1 (1.0%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (6.6%)	2 (1.7%)	0	3 (2.5%)	3 (2.9%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	54 (44.6%)	17 (14.0%)	19 (15.7%)	12 (10.1%)	19 (18.4%)	3 (2.5%)
Arthralgia	関節痛	18 (14.9%)	5 (4.1%)	7 (5.8%)	4 (3.4%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)
Back pain	背部痛	14 (11.6%)	5 (4.1%)	4 (3.3%)	0	4 (3.9%)	1 (0.8%)
Pain in extremity	四肢痛	7 (5.8%)	0	3 (2.5%)	3 (2.5%)	1 (1.0%)	0

付表 2.7.6.4.a.1-3 パート A 及び継続投与期間における 5%以上の TEAE の時期別の発現（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	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
Nervous system disorders	神経系障害	29 (24.0%)	16 (13.2%)	6 (5.0%)	3 (2.5%)	4 (3.9%)	2 (1.7%)
Headache	頭痛	19 (15.7%)	12 (9.9%)	3 (2.5%)	2 (1.7%)	2 (1.9%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (20.7%)	16 (13.2%)	3 (2.5%)	6 (5.0%)	1 (1.0%)	4 (3.3%)
Cough	咳嗽	10 (8.3%)	7 (5.8%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	9 (7.4%)	6 (5.0%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	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 1.3/5

付表 2.7.6.4.a.1-4 パートB及び継続投与期間におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Part A & B N=8 (100%)	Treatment-emergent Part B only N=11 (100%)	Study drug-related Part A & B N=8 (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	4 (50.0%)	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 (12.5%)	1 (9.1%)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (9.1%)	0	0
Melaena	メレナ	1 (12.5%)	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 (25.0%)	2 (18.2%)	0	0
Hyperthermia	高熱	1 (12.5%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (12.5%)	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 (25.0%)	0	0	0
Lymphangitis	リンパ管炎	1 (12.5%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (12.5%)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0%)	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	2 (25.0%)	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%)
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

付表 2.7.6.4.a.1-4 パートB及び継続投与期間におけるTEAE及び治験薬と関連のあるTEAE（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Part A & B N=8 (100%)	Treatment-emergent Part B only N=11 (100%)	Study drug-related Part A & B N=8 (100%)	Study drug-related Part B only N=11 (100%)
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	1 (12.5%)	2 (18.2%)	0	1 (9.1%)
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 (12.5%)	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 1.4/1

2.7.6.4.a.2: 非開示とする。

2.7.6.5 【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-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）

参照項目：5.3.5.2.4 PH-38453_J、5.3.5.2.4 PH-38453_add1

2.7.6.5.1 試験計画の概要

全体集団の試験計画の概要（2.7.6.4.1）を参照のこと。

試験 13024 のパート A において国内の治験実施施設で組入れられた被験者を日本人、それ以外の被験者を外国人とし、あらかじめ計画された解析とは別に日本人集団（以下、日本人）及び外国人集団（以下、外国人）の部分集団解析を探索的に実施した。

なお、試験 13024 のパート B には日本人が含まれないため、継続組入期間（パート B）については日本人及び外国人の部分集団解析は実施していない。

2.7.6.5.2 成績

2.7.6.5.2.1 試験対象集団

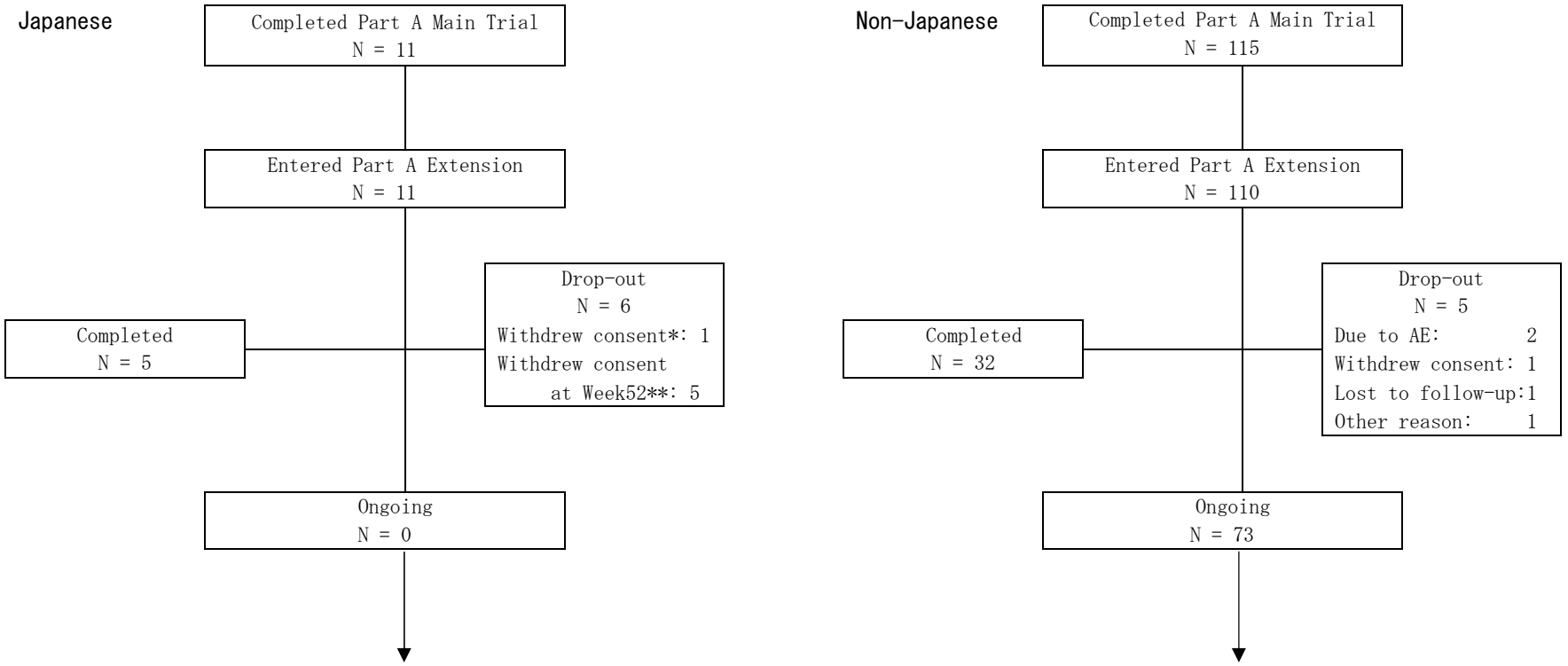
2.7.6.5.2.1.1 被験者の内訳

継続投与期間の被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示す。

日本人では、11 例が継続投与期間に移行した。なお、日本のみを対象とした治験実施計画書改訂 3 に従い、日本人は主試験パート A における 36 週間の投与終了後、16 週間の追加投与（合計 52 週）を必須としたため、その後の任意参加とした継続投与期間に移行しなかった 5 例についても、継続投与期間への参加者として集計に含めた。継続投与期間のデータカットオフ日（2015 年 1 月 9 日）までに 5 例が試験を完了し、6 例が試験を中止した。中止理由の内訳は、52 週終了時点での同意撤回が 5 例、52 週以降での同意撤回が 1 例であった。

外国人では、110 例が継続投与期間に移行した。データカットオフ日までに 32 例が試験を完了し、5 例が治験薬投与を中止した。また、73 例が試験継続中であった。中止理由の内訳は、同意撤回 1 例、有害事象 2 例、追跡不能 1 例、及びその他の理由（治験実施計画書の不遵守に関連）1 例であった。

継続投与期間における投与頻度別の被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に要約する。



*: 1 subject (SID [redacted]) who completed the main trial in Japan (16 weeks longer) and signed the second informed consent dropped out after Week 52.

**: 5 subjects who completed the main trial in Japan (16 weeks longer) but did not enter the extension.

Note: Subjects were considered to be completers if they accumulated ≥100 ED and completed end of extension study procedures. At the cut-off for the interim report, 103 subjects had accumulated at least 100 ED.

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/4

図 2.7.6.5-1 継続投与期間の被験者の内訳

表 2.7.6.5-1 継続投与期間の被験者の内訳（継続投与期間に参加したすべての被験者）

		Prophylaxis				
Japanese	On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total
Number Enrolled						11
Treated in extension	1 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	11 (100.0%)
Did not complete extension	0	0	3 (60.0%)	3 (100.0%)	0	6 (54.5%)
Primary reason						
Adverse event	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by subject at Week52	0	0	2 (40.0%)	3 (100.0%)	0	5 (45.5%)
Completed extension	1 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)	0	1 (100.0%)	5 (45.5%)
Extension ongoing	0	0	0	0	0	0

		Prophylaxis				
Non-Japanese	On-demand	2x/week	Every 5 days	Every 7 days	Variable frequency	Total
Number Enrolled						110
Treated in extension	13 (100.0%)	23 (100.0%)	32 (100.0%)	26 (100.0%)	16 (100.0%)	110 (100.0%)
Did not complete extension	0	4 (17.4%)	0	1 (3.8%)	0	5 (4.5%)
Primary reason						
Adverse event	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)
Withdrawal by subject	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Lost to follow-up	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Other	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Withdrawal by subject at Week52	0	0	0	0	0	0
Completed extension	4 (30.8%)	7 (30.4%)	12 (37.5%)	5 (19.2%)	4 (25.0%)	32 (29.1%)
Extension ongoing	9 (69.2%)	12 (52.2%)	20 (62.5%)	20 (76.9%)	12 (75.0%)	73 (66.4%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/3, Table 14.1/4

合計 126 例（日本人：11 人、外国人：115 人）が、主試験パート A での投与を完了し（2.7.6.2.2.1.1）、このうち 121 例（日本人：11 人、外国人：110 人）が継続投与期間に本剤の投与を受けた（表 2.7.6.5-1）。

日本人では、出血時補充療法群が 1 例、定期補充療法群が 10 例であった。定期補充療法群の内訳は、週 2 回投与群 1 例、5 日ごと投与群 5 例、7 日ごと投与群 3 例及び投与頻度変更群 1 例であった。投与頻度変更群とは、継続投与期間における 1 回目投与後 7 日超が経過した後に少なくとも 1 回以上投与頻度を変更した被験者集団を指す。投与頻度変更群以外のすべての投与群は、継続投与期間開始から 7 日後の 1 回目投与に基づき群分けされた。出血時補充療法群 1 例（100.0%）、週 2 回投与群 1 例（100.0%）、5 日ごと投与群 2 例（40.0%）、7 日ごと投与群 0 例（0.0%）及び投与頻度変更群 1 例（100.0%）が継続投与期間を完了した。

外国人では、出血時補充療法群が 13 例、定期補充療法群が 97 例であった。定期補充療法群の内訳は、週 2 回投与群 23 例、5 日ごと投与群 32 例、7 日ごと投与群 26 例及び投与頻度変更群 16 例であった。出血時補充療法群 4 例（30.8%）、週 2 回投与群 7 例（30.4%）、5 日ごと投与群 12 例（37.5%）、7 日ごと投与群 5 例（19.2%）及び投与頻度変更群 4 例（25.0%）が継続投与期間を完了した。

2.7.6.5.2.1.2 解析対象集団

日本人では、継続投与期間への組入基準を満たした全例（11 例、出血時補充療法群：1 例、定期補充療法群：10 例）が、治験実施計画書で規定された継続投与期間中に治験薬投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団（SAF）に含まれた（表 2.7.6.5-1）。SAF の全例について、電子患者日誌（EPD）に出血及び自己投与の記録が確認できたことから、ITT にも含まれた。

外国人についても同様に、継続投与期間への組入基準を満たした全例（110 例、出血時補充療法群：13 例、定期補充療法群：97 例）が SAF に含まれ、SAF の全例が ITT にも含まれた。

2.7.6.5.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

継続投与期間の人口統計学的及びベースライン特性は、継続投与期間に参加した被験者の主試験の来院 1 で収集したデータに基づく。

2.7.6.5.2.1.3.1 人口統計学的特性

継続投与期間に参加した日本人及び外国人の人口統計学的特性は、主試験パート A に参加した日本人及び外国人の人口統計学的特性（2.7.6.3.2.1.3.1）と同様であった。詳細は、5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/6 を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.2 ベースライン特性

継続投与期間に参加した日本人及び外国人のベースライン特性は、主試験パート A に参加した日本人及び外国人のベースライン特性（2.7.6.3.2.1.3.2）と同様であった。詳細は、5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/7 を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.3 病歴及び外科治療歴

継続投与期間に参加した日本人及び外国人の病歴及び外科治療歴は、主試験パート A に参加した日本人及び外国人の病歴及び外科治療歴（2.7.6.3.2.1.3.4）と同様であった。詳細は、5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/9 を参照のこと。

2.7.6.5.2.1.3.4 前治療及び併用薬

前治療及び併用薬は、日本人及び外国人とも継続投与期間と主試験パート A の被験者とで変わらなかった（2.7.6.3.2.1.3.5）。主試験パート A 及び継続投与期間中、日本人で 11 例（100.0%）、外国人では 98 人（89.1%）が 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/10）。なお、継続投与期間中、日本人で 6 例（54.5%）、外国人では 39 例（35.5%）が新規に 1 つ以上の併用薬の投与を受けていた（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.1/12）。

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

2.7.6.5.2.2 有効性の結果

2.7.6.5.2.2.1 治験薬の投与状況

定期補充療法群の各被験者について、治験薬の投与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 データより調べた。本継続投与期間中、投与頻度、1 回投与量及び総投与量は、いずれも想定の 75～125%であった（5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.6.1）。

服薬遵守に関するデータの被験者ごとの一覧は、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.5 を参照のこと。

継続投与期間中の投与頻度

継続投与期間への参加に対する同意書に署名した被験者には、主試験終了時に出血時補充療法から定期補充療法又は定期補充療法を行う場合であっても異なる頻度での投与へと変更することになるため、1 週間の猶予期間を設けた。継続投与開始後 1 週間以内に投与群を変更した被験者を表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-2 継続投与開始後 1 週間以内に投与群を変更した被験者の一覧（ITT）

Dosing Group in Extension	Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Before treatment switch Dosing group	Before treatment switch Planned dose (IU/kg)	After treatment switch Dosing group	After treatment switch Planned dose (IU/kg)
Japanese	No subjects				
Non-Japanese					
2x/week	[redacted] M/W/NHL	On-demand	.	2x/week	30
	[redacted] M/NR/NR	On-demand	.	2x/week	60
	[redacted] M/NR/[redacted]	On-demand	.	2x/week	25
Every 5 days	[redacted] M/NR/NHL	Every 7 days	60	Every 5 days	45
Every 7 days	[redacted] M/W/NHL	2x/week	40	Every 7 days	60
	[redacted] M/W/NHL	2x/week	30	Every 7 days	60
	[redacted] M/NR/NR	Every 5 days	45	Every 7 days	60
	[redacted] M/NR/NR	Every 5 days	45	Every 7 days	60
	[redacted] M/W/NHL	Every 5 days	45	Every 7 days	60
Variable frequency	[redacted] M/NR/NR	2x/week	35	Every 5 days	45

[redacted]; ID = identification; IU = international units; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; NR = not recorded; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/27

日本人では、継続投与開始後 1 週間以内に投与群を変更した被験者はいなかった。

外国人では、主試験パート A で出血時補充療法を受けた被験者のうち 3 例は、継続投与期間に週 2 回投与に変更された。主試験で 7 日ごと投与群であった被験者のうち 1 例及び週 2 回投与群であった被験者のうち 1 例は、5 日ごと投与群に変更となった。また、週 2 回投与群であった被験者のうち 2 例と 5 日ごと投与群であった被験者のうち 3 例は、7 日ごと投与群に変更となったが、これらの被験者では、継続投与開始から 1 週間以内に投与頻度が変更されたため、投与頻度変更群とはみなされなかった。

継続投与期間中に投与群が変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者数を、投与群ごとに表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-3 継続投与期間中に投与群が変更されないまま定期補充療法の用量が変更された被験者数（ITT）

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Total (N=9)
Dose unchanged	0	5 (100.0%)	3 (100.0%)	8 (88.9%)
Dose changed	1 (100.0%)	0	0	1 (11.1%)
Non-Japanese	**2x/week (N=23)**	**Every 5 days (N=32)**	**Every 7 days (N=26)**	**Total (N=81)**
Dose unchanged	20 (87.0%)	27 (84.4%)	24 (92.3%)	71 (87.7%)
Dose changed	3 (13.0%)	5 (15.6%)	2 (7.7%)	10 (12.3%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/12

日本人では、定期補充療法群の被験者の大部分（88.9%）では、継続投与期間中の用量変更はなかった（表 2.7.6.5-3）。外国人でも同様に、87.7%の被験者は継続投与期間中の用量変更はなかった。

2.7.6.5.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.5.2.2.2.1 推定年間出血率

継続投与期間の有効性評価には、「推定年間出血率」を用いた。出血時補充療法及び定期補充療法の全出血数及び推定年間出血率を表 2.7.6.5-4 に、定期補充療法群における投与頻度ごとの結果を表 2.7.6.5-5 に示す。

表 2.7.6.5-4 継続投与期間の全出血数及び推定年間出血率（ITT）

	Japanese			Non-Japanese		
	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)	On-demand (N=13)	Prophylaxis (N=97)	Total (N=110)
Number of total bleeds						
Mean ± SD	43.0	2.1 ± 2.7	5.8 ± 12.6	36.2 ± 15.5	4.2 ± 6.7	8.0 ± 13.2
Median (range)	43.0	1.0 (0-8)	2.0 (0-43)	39.0 (10-63)	1.0 (0-45)	2.0 (0-63)
Sum	43	21	64	471	407	878
Annualized number of total bleeds						
Mean ± SD	36.19	4.04 ± 5.36	6.97 ± 10.95	32.12 ± 18.21	3.73 ± 5.93	7.09 ± 12.34
Median (range)	36.19	1.61 (0.0-13.6)	3.21 (0.0-36.2)	31.69 (13.4-82.8)	1.17 (0.0-34.9)	1.75 (0.0-82.8)
Number (%) of subjects with no bleeds	0	5 (50.0%)	5 (45.5%)	0	28 (28.9%)	28 (25.5%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/1, 14.2.2/3

表 2.7.6.5-5 継続投与期間の定期補充療法群における全出血数及び推定年間出血率（ITT）

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency (N=1)
Number of total bleeds				
Mean ± SD	4.0	1.0 ± 1.4	1.3 ± 2.3	8.0
Median (range)	4.0	0.0 (0-3)	0.0 (0-4)	8.0
Sum	4	5	4	8
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	3.21	2.12 ± 2.94	4.35 ± 7.53	13.59
Median (range)	3.21	0.00 (0.0-6.0)	0.00 (0.0-13.0)	13.59
Number (%) of subjects with no bleeds	0	3 (60.0%)	2 (66.7%)	0
Non-Japanese	**2x/week (N=23)**	**Every 5 days (N=32)**	**Every 7 days (N=26)**	**Variable frequency (N=16)**
Number of total bleeds				
Mean ± SD	3.9 ± 4.7	5.8 ± 8.9	1.3 ± 3.1	6.1 ± 7.0
Median (range)	3.0 (0-17)	3.0 (0-45)	1.0 (0-16)	5.0 (0-29)
Sum	89	187	34	97
Annualized number of total bleeds				
Mean ± SD	3.98 ± 5.04	4.77 ± 7.17	1.24 ± 3.15	5.34 ± 6.98
Median (range)	2.09 (0.0-16.2)	1.95 (0.0-34.9)	0.58 (0.0-16.2)	3.86 (0.0-22.8)
Number (%) of subjects with no bleeds	6 (26.1%)	9 (28.1%)	12 (46.2%)	1 (6.3%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/3

出血時補充療法群

日本人では、継続投与期間中 1 例が出血時補充療法を受けた。本被験者に 43 件の出血が報告された。推定年間出血率は 36.19 回／年であった（表 2.7.6.5-4）。

外国人では、継続投与期間中 13 例が出血時補充療法を受けた。全例で合計 471 件の出血が報告された。出血回数の中央値は 39.0 回（範囲：10～63 回）であり、推定年間出血率の中央値は 32.12 回／年であった。

定期補充療法群

日本人では、継続投与期間中 10 例が定期補充療法群のいずれかの投与群で治験薬投与を受け、全例が ITT に含まれた。定期補充療法群の被験者に合計 21 回の出血が報告された。

出血回数の中央値は 2.1 回（範囲：0～8 回）であり、推定年間出血率の中央値は 1.61 回／年であった（表 2.7.6.5-4）。各投与群における推定年間出血率（中央値）は、週 2 回投与群で 3.21 回／年、5 日ごと投与群で 0.00 回／年、7 日ごと投与群で 0.00 回／年、投与頻度変更群で 13.59 回／年であった（表 2.7.6.5-5）。継続投与期間中に出血を生じなかった被験者は、定期補充療法群全体で 5 例（50.0%）であり、その内訳は、週 2 回投与群 0 例（0.0%）、5 日ごと

投与群 3 例（60.0%）、7 日ごと投与群 2 例（66.7%）、投与頻度変更群 0 例（0.0%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/3）。

外国人では、継続投与期間中 97 例が定期補充療法群のいずれかの投与群で治験薬投与を開始し、全例が ITT に含まれた。定期補充療法群の被験者に合計 407 回の出血が報告された。

出血回数の中央値は 1.0 回（範囲：0～45 回）であり、推定年間出血率の中央値は 1.17 回／年であった（表 2.7.6.5-4）。各投与群における推定年間出血率（中央値）は、週 2 回投与群で 2.09 回／年、5 日ごと投与群では 1.95 回／年、7 日ごと投与群では 0.58 回／年、投与頻度変更群では 3.86 回／年であった（表 2.7.6.5-5）。継続投与期間中に出血を生じなかった被験者は、定期補充療法群全体で 28 例（28.9%）であり、その内訳は、週 2 回投与群 6 例（26.1%）、5 日ごと投与群 9 例（28.1%）、7 日ごと投与群 12 例（46.2%）、投与頻度変更群 1 例（6.3%）であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/3）。

2.7.6.5.2.2.3 副次評価項目

2.7.6.5.2.2.3.1 出血の種類別推定年間出血率

継続投与期間中、その他の有効性評価項目として、自然出血、外傷性出血及び関節内出血についてのデータを収集した。これらのデータを出血の種類別及び投与方法別に表 2.7.6.5-6 に示す。定期補充療法群における投与頻度ごとの結果を表 2.7.6.5-7 に示す。

表 2.7.6.5-6 継続投与期間中の出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	Japanese			Non-Japanese		
	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)	On-demand (N=13)	Prophylaxis (N=97)	Total (N=110)
Annualized number of spontaneous bleeds						
Mean ± SD	36.19	3.67 ± 4.99	6.63 ± 10.89	20.11 ± 12.56	2.24 ± 3.88	4.35 ± 8.01
Median (range)	36.19	1.61 (0.0-13.0)	3.21 (0.0-36.2)	14.78 (4.5-52.2)	0.62 (0.0-22.8)	0.79 (0.0-52.2)
Annualized number of trauma bleeds						
Mean ± SD	0.00	0.37 ± 0.78	0.34 ± 0.75	12.01 ± 10.48	1.49 ± 3.27	2.74 ± 5.76
Median (range)	0.00	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	5.43 (0.7-30.6)	0.00 (0.0-20.2)	0.54 (0.0-30.6)
Annualized number of joint bleeds						
Mean ± SD	35.35	3.18 ± 4.83	6.11 ± 10.73	23.21 ± 16.35	2.60 ± 4.33	5.03 ± 9.52
Median (range)	35.35	0.00 (0.0-13.0)	0.00 (0.0-35.4)	18.94 (3.6-61.2)	0.80 (0.0-22.8)	1.18 (0.0-61.2)
Percentage of joint bleeds into target joints	42/43 (97.7%)	14/21 (66.7%)	56/64 (87.5%)	329/471 (69.9%)	299/407 (73.5%)	628/878 (71.5%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/1, 14.2.2/2

表 2.7.6.5-7 継続投与期間中の定期補充療法群における出血の種類別推定年間出血率（ITT）

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency (N=1)
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	3.21	1.72 ± 2.36	4.35 ± 7.53	11.89
Median (range)	3.21	0.00 (0.0-4.6)	0.00 (0.0-13.0)	11.89
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	0.00	0.40 ± 0.90	0.00 ± 0.00	1.70
Median (range)	0.00	0.00 (0.0-2.0)	0.00 (0.0-0.0)	1.70
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	0.00	1.72 ± 2.36	4.35 ± 7.53	10.19
Median (range)	0.00	0.00 (0.0-4.6)	0.00 (0.0-13.0)	10.19
Percentage of joint bleeds into target joints	0	4/4 (100.0%)	3/4 (75.0%)	4/6 (66.7%)
Non-Japanese	**2x/week (N=23)**	**Every 5 days (N=32)**	**Every 7 days (N=26)**	**Variable frequency (N=16)**
Annualized number of spontaneous bleeds				
Mean ± SD	1.92 ± 2.70	2.93 ± 4.00	0.84 ± 2.96	3.59 ± 5.61
Median (range)	0.82 (0.0-10.0)	0.74 (0.0-14.7)	0.00 (0.0-15.2)	1.94 (0.0-22.8)
Annualized number of trauma bleeds				
Mean ± SD	2.06 ± 3.31	1.84 ± 4.13	0.40 ± 0.77	1.75 ± 3.64
Median (range)	0.00 (0.0-12.4)	0.27 (0.0-20.2)	0.00 (0.0-3.0)	0.65 (0.0-14.0)
Annualized number of joint bleeds				
Mean ± SD	2.07 ± 3.22	3.56 ± 4.79	0.70 ± 1.14	4.50 ± 6.54
Median (range)	0.88 (0.0-12.4)	1.25 (0.0-18.6)	0.27 (0.0-5.1)	2.43 (0.0-22.8)
Percentage of joint bleeds into target joints	18/58 (31.0%)	47/136 (34.6%)	9/20 (45.0%)	29/85 (34.1%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension.
All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/1, Table 14.2.1/2

本試験は出血時補充療法と定期補充療法を比較するために無作為割付けを行ったものではないが、出血の種類にかかわらず定期補充療法群の推定年間出血率が出血時補充療法群のものに比べて著しく低い結果となったことから、本剤を用いた定期補充療法の出血抑制に対する有効性が示された（表 2.7.6.5-6）。

日本人では、出血の多く（出血時補充療法群：97.7%、定期補充療法群：66.7%）が関節内出血であり、出血時補充療法群の 100.0%、定期補充療法群の 78.6%の関節内出血は、標的関節における出血であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/2）。関節内出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群で 35.35 回／年、定期補充療法では、週 2 回投与群、5 日ごと投与群及び 7 日ごと投与群で 0.00 回／年、投与頻度変更投与群で 10.19 回／年であった（表 2.7.6.5-6、表 2.7.6.5-7）。

外国人では、出血の多く（出血時補充療法群：69.9%、定期補充療法群：73.5%）が関節内出血であり、出血時補充療法群の 62.3%、定期補充療法群の 34.4%の関節内出血は、それぞれ標的関節における出血であった（5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/2）。関節内出血の推定年間出血率の中央値は、出血時補充療法群で 18.94 回／年、定期補充療法では、週 2 回投与群で 0.88 回／年、5 日ごと投与群で 1.25 回／年、7 日ごと投与群で 0.27 回／年、投与頻度変更投与群で 2.43 回／年であった（表 2.7.6.5-6、表 2.7.6.5-7）。

2.7.6.5.2.2.3.2 出血の特徴

継続投与期間中に発生した出血の部位及び重症度を投与群別に表 2.7.6.5-8 に示す。

日本人では、すべての投与群の合計で 64 件の出血が報告された。最も多く発生した出血は、いずれの投与群においても関節内出血（87.5%）であり、その大部分（98.5%）は軽度又は中等度であった。

外国人では、すべての投与群の合計で 878 件の出血が報告された。外国人においても、最も多く発生した出血は、いずれの投与群においても関節内出血（71.5%）であり、その大部分（91.0%）は軽度又は中等度であった。

主試験パート A 及び継続投与期間中に 3 件の大出血が報告された。それらの詳細については、2.7.6.5.2.4.5 を参照のこと。

表 2.7.6.5-8 継続投与期間中の出血部位及び重症度（ITT）

Japanese	On-demand (N=1)	Prophylaxis 2x/week (N=1)	Prophylaxis Every 5 days (N=5)	Prophylaxis Every 7 days (N=3)	Prophylaxis Variable frequency (N=1)	Total (N=11)
Bleed location						
n (# of total bleeds)	43 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	64 (100.0%)
Missing	0	0	0	0	0	0
Joint	42 (97.7%)	0	4 (80.0%)	4 (100.0%)	6 (75.0%)	56 (87.5%)
Muscle	0	3 (75.0%)	0	0	0	3 (4.7%)
Skin/Mucosa	1 (2.3%)	0	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	3 (4.7%)
Internal	0	0	0	0	0	0
Other	0	1 (25.0%)	0	0	1 (12.5%)	2 (3.1%)
Bleed severity						
n (# of total bleeds)	43 (100.0%)	4 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)	64 (100.0%)
Missing	0	0	0	0	0	0
Mild	5 (11.6%)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	6 (75.0%)	17 (26.6%)
Moderate	38 (88.4%)	2 (50.0%)	3 (60.0%)	1 (25.0%)	2 (25.0%)	46 (71.9%)
Severe	0	0	0	1 (25.0%)	0	1 (1.6%)

Non-Japanese	On-demand (N=13)	Prophylaxis 2x/week (N=23)	Prophylaxis Every 5 days (N=32)	Prophylaxis Every 7 days (N=26)	Prophylaxis Variable frequency (N=16)	Total (N=110)
Bleed location						
n (# of total bleeds)	471 (100.0%)	89 (100.0%)	187 (100.0%)	34 (100.0%)	97 (100.0%)	878 (100.0%)
Missing	0	1 (1.1%)	0	0	0	1 (0.1%)
Joint	329 (69.9%)	58 (65.2%)	136 (72.7%)	20 (58.8%)	85 (87.6%)	628 (71.5%)
Muscle	76 (16.1%)	22 (24.7%)	22 (11.8%)	8 (23.5%)	9 (9.3%)	137 (15.6%)
Skin/Mucosa	11 (2.3%)	1 (1.1%)	24 (12.8%)	1 (2.9%)	5 (5.2%)	42 (4.8%)
Internal	33 (7.0%)	0	6 (3.2%)	0	0	39 (4.4%)
Other	26 (5.5%)	8 (9.0%)	6 (3.2%)	5 (14.7%)	1 (1.0%)	46 (5.2%)
Bleed severity						
n (# of total bleeds)	471 (100.0%)	89 (100.0%)	187 (100.0%)	34 (100.0%)	97 (100.0%)	878 (100.0%)
Missing	0	5 (5.6%)	3 (1.6%)	0	0	8 (0.9%)
Mild	214 (45.4%)	34 (38.2%)	72 (38.5%)	20 (58.8%)	50 (51.5%)	390 (44.4%)
Moderate	227 (48.2%)	41 (46.1%)	91 (48.7%)	9 (26.5%)	41 (42.3%)	409 (46.6%)
Severe	30 (6.4%)	9 (10.1%)	21 (11.2%)	5 (14.7%)	6 (6.2%)	71 (8.1%)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension.
All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/4

2.7.6.5.2.2.3.3 出血に対する治療

2.7.6.5.2.2.3.3.1 出血に対する治療内容

継続投与期間中の定期補充療法群における直前の定期補充療法としての投与から出血時投与が必要となるまでの日数を、投与群別に表 2.7.6.5-9 に示す。

表 2.7.6.5-9 継続投与期間中の定期補充療法群における前回投与からの経過日数（ITT）

Japanese	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency (N=1)
Time since previous infusion (days)				
n (# of total bleeds)	4	5	4	8
Mean ± SD	1.33 ± 0.19	3.44 ± 1.24	5.22 ± 0.10	3.00 ± 1.85
Median (range)	1.30 (1.1-1.6)	3.19 (1.7-4.7)	5.24 (5.1-5.3)	3.23 (0.4-5.2)
Non-Japanese	**2x/week (N=23)**	**Every 5 days (N=32)**	**Every 7 days (N=26)**	**Variable frequency (N=16)**
Time since previous infusion (days)				
n (# of total bleeds)	89	187	34	97
Mean ± SD	2.21 ± 1.40	3.27 ± 1.30	4.16 ± 2.24	3.45 ± 1.41
Median (range)	2.03 (0.0-9.6)	3.31 (0.0-8.3)	4.06 (0.0-10.7)	3.44 (0.6-7.0)

Note: 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/3

日本人において、「定期補充療法としての投与」から「出血時投与」が必要となるまでの期間（平均±SD）は、7 日ごと投与群で最も長く 5.22±0.10 日であった（表 2.7.6.5-9）。週 2 回投与群（1.33±0.19 日）に比べ、5 日ごと投与群の方が出血時投与までの期間が長かった（3.44±1.24 日）。

外国人においても、「定期補充療法としての投与」から「出血時投与」が必要となるまでの期間（平均±SD）は、7 日ごと投与群で最も長く 4.16±2.24 日であった（表 2.7.6.5-9）。週 2 回投与群（2.21±1.40 日）に比べ、5 日ごと投与群の方が出血時投与までの期間が長かった（3.27±1.30 日）。

継続投与期間中の投与群ごとの出血に対する治療内容を表 2.7.6.5-10 に、また、定期補充療法群における投与頻度ごとの出血に対する治療内容を 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/7 にそれぞれ示す。

表 2.7.6.5-10 継続投与期間中の被験者ごとの出血に対する治療内容（ITT のうち出血の治療をした被験者）

	Japanese			Non-Japanese		
	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=5)	Total (N=6)	On-demand (N=13)	Prophylaxis (N=69)	Total (N=82)
Number of infusions for bleeds						
Mean ± SD	117	9.2 ± 8.6	27.2 ± 44.7	42.2 ± 19.7	8.6 ± 10.1	13.9 ± 17.2
Total dose per kg (IU/kg)						
Mean ± SD	3585.9	314.3 ± 283.6	859.6 ± 1359.5	1404.5 ± 671.4	325.2 ± 361.7	496.4 ± 577.9
Median (range)	3585.9	147.1 (59-647)	372.7 (59-3586)	1224.5 (502-2522)	209.2 (21-2039)	268.6 (21-2522)
Total dose per infusion (IU/infusion)						
Mean ± SD	2423.1	2171.4 ± 266.5	2213.4 ± 259.6	2542.1 ± 775.6	3106.3 ± 1140.9	3016.9 ± 1106.7
Median (range)	2423.1	2000.0 (2000-2607)	2125.0 (2000-2607)	2500.0 (1196-4000)	3000.0 (1333-6000)	3000.0 (1196-6000)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/infusion)						
Mean ± SD	30.6	33.7 ± 5.9	33.2 ± 5.4	34.7 ± 11.0	40.1 ± 12.3	39.3 ± 12.2
Median (range)	30.6	30.2 (29-43)	30.4 (29-43)	31.1 (18-61)	39.4 (18-66)	38.0 (18-66)

IU = international units
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/7

日本人では、継続投与期間中、すべての投与群の合計で 64 件の出血に対して本剤が投与された（表 2.7.6.5-8）。止血に要した本剤の平均投与量は、33.2±5.4 IU/kg/回であった（表 2.7.6.5-10）。

外国人では、継続投与期間中、すべての投与群の合計で 878 件の出血に対して本剤が投与された（表 2.7.6.5-8）。止血に要した本剤の平均投与量は、39.3±12.2 IU/kg/回であった（表 2.7.6.5-10）。

2.7.6.5.2.2.3.3.2 止血に要した本剤の投与回数

継続投与期間中の止血に要した本剤投与の回数を、表 2.7.6.5-11 に示す。また、定期補充療法群における投与頻度ごとの結果は 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/3 を参照のこと。出血治療における本剤の投与量及び投与回数は、被験者及び治験責任（分担）医師の判断に委ねられた。

表 2.7.6.5-11 継続投与期間中の止血に要した本剤の投与回数（ITT）

Japanese	On-demand (N=1)	Prophylaxis (N=10)	Total (N=11)
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	2.7 ± 1.5	2.2 ± 3.0	2.5 ± 2.1
Median (range)	3.0 (1-7)	1.0 (1-14)	2.0 (1-14)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	43 (100.0%)	21 (100.0%)	64 (100.0%)
1 infusion	10 (23.3%)	14 (66.7%)	24 (37.5%)
2 infusions	9 (20.9%)	3 (14.3%)	12 (18.8%)
≥3 infusions	24 (55.8%)	4 (19.0%)	28 (43.8%)
Mean interval between 1st and 2nd infusion (days)	1.25	0.88	1.18
Non-Japanese	**On-demand (N=13)**	**Prophylaxis (N=97)**	**Total (N=110)**
Number of infusions to control the bleed			
Mean ± SD	1.2 ± 0.5	1.5 ± 2.1	1.3 ± 1.5
Median (range)	1.0 (1-6)	1.0 (1-35[a])	1.0 (1-35)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	471 (100.0%)	407 (100.0%)	878 (100.0%)
1 infusion	414 (87.9%)	344 (84.5%)	758 (86.3%)
2 infusions	42 (8.9%)	33 (8.1%)	75 (8.5%)
≥3 infusions	15 (3.2%)	30 (7.4%)	45 (5.1%)
Mean interval between 1st and 2nd infusion (days)	1.32	1.18	1.25

a: One subject received a total of 35 infusions related to an adverse event of synovitis. Details can be found in the narrative for Subject [redacted] (5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15).
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_add1/Supplemental Table 14.2.2/3

日本人において、止血に要した本剤投与の回数が 1 回であった出血は 24 件（37.5%）であり、2 回の投与を要した出血は 12 件（18.8%）、3 回以上の投与を要した出血は 28 件（43.8%）であった。止血に要した投与回数の分布は、各群で同様であった（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/3）。1 回目投与から 2 回目投与までの期間の平均日数は 1.18 日であり、いずれの投与群においても同様であった(表 2.7.6.5-11)。

外国人において、止血に要した本剤投与の回数が 1 回であった出血は 758 件（86.3%）であり、2 回の投与を要した出血は 75 件（8.5%）、3 回以上の投与を要した出血は 45 件（5.1%）であった。止血に要した投与回数の分布は、各群で同様であった（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/3）。1 回目投与から 2 回目投与までの期間の平均日数は 1.25 日であり、いずれの投与群においても同様であった。

2.7.6.5.2.2.3.4 出血時の治療効果に関する被験者の評価

被験者は個別の出血に対する本剤の止血効果を「非常に良好（excellent）」、「良好（good）」、「中等度（moderate）」又は「不十分（poor）」の 4 段階で評価し、EPD に記録した。継続投与期間中の出血に対する止血効果に関する被験者の評価を表 2.7.6.5-12 に示す。

表 2.7.6.5-12 継続投与期間中の出血に対する治療効果に関する被験者による評価（ITT）

	Japanese Total (N=11)	Non-Japanese Total (N=110)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds by subject		
Number of bleeds	64 (100.0%)	878 (100.0%)
Missing	0	5 (0.6%)
Excellent	10 (15.6%)	298 (33.9%)
Good	8 (12.5%)	412 (46.9%)
Moderate	45 (70.3%)	145 (16.5%)
Poor	1 (1.6%)	18 (2.1%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/9

日本人では、64 件の出血に対して本剤の投与が行われた。そのうち、被験者による止血効果の評価は、「中等度（moderate）」が 45 件（70.3%）と最も多かった。なお、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」は 18 件（28.1%）であった（表 2.7.6.5-12）。

外国人では、878 件の出血に対して本剤の投与が行われた。そのうち、被験者による止血効果の評価は、「良好（good）」又は「非常に良好（excellent）」が 710 件（80.8%）と最も多かった（表 2.7.6.5-12）。

2.7.6.5.2.2.3.5 手術時の止血管理

2.7.6.5.2.2.3.5.1 小手術時の止血管理

日本人では、継続投与期間中に小手術を受けた被験者はいなかった。

外国人では、継続投与期間中に合計 12 例で 20 件の小手術が行われた（5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/15、14.2.1/17）。これらの詳細は、2.7.6.4.2.2.3.5.1 を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.5.2 大手術時の止血管理（パート B 継続組入期間）

日本人では、大手術を受けた被験者はいなかった。

外国人では、継続組入期間中に合計 3 例 3 件の大手術が行われた。これらの詳細は、2.7.6.4.2.2.3.5.2 を参照のこと。

2.7.6.5.2.2.3.6 QOL の変化

継続投与期間における QOL の評価は行っていない。

2.7.6.5.2.2.4 有効性の部分集団解析

継続投与期間における日本人及び外国人の有効性の部分集団解析は行っていない。

2.7.6.5.2.2.5 治験薬の用量又は血中 FⅧ活性と効果との関連性

継続投与期間における治験薬の用量又は血中薬物濃度と効果の関連性の検討は行っていない。

2.7.6.5.2.3 薬物動態の結果

継続投与期間における薬物動態の評価は行っていない。

2.7.6.5.2.4 安全性の結果

2.7.6.5.2.4.1 治験薬の曝露状況

継続投与期間における出血時補充療法群及び定期補充療法群の各投与群の曝露日数と曝露期間を表 2.7.6.5-13 に示す。主試験及び継続投与期間の累積曝露量を表 2.7.6.5-14 に示す。

表 2.7.6.5-13 継続投与期間中の曝露日数（ITT）

Japan	On-demand (N=1)	Prophylaxis 2x/week (N=1)	Prophylaxis Every 5 days (N=5)	Prophylaxis Every 7 days (N=3)	Prophylaxis Variable frequency (N=1)	Total (N=11)
Time in study (days)						
Mean ± SD	433.9	455.0	212.6 ± 157.7	111.0 ± 1.0	215.0	227.2 ± 153.6
Median (range)	433.9	455.0	160.0 (112-490)	111.0 (110-112)	215.0	160.0 (110-490)
Sum	433.9	455.0	1062.8	333.0	215.0	2499.7
Exposure days						
Mean ± SD	112.0	136.0	43.8 ± 30.1	17.3 ± 2.3	71.0	53.6 ± 43.1
Median (range)	112.0	136.0	33.0 (23-96)	16.0 (16-20)	71.0	33.0 (16-136)
Sum	112.0	136.0	219.0	52.0	71.0	590.0

Non-Japanese	On-demand (N=13)	Prophylaxis 2x/week (N=23)	Prophylaxis Every 5 days (N=32)	Prophylaxis Every 7 days (N=26)	Prophylaxis Variable frequency (N=16)	Total (N=110)
Time in study (days)						
Mean ± SD	435.3 ± 110.7	429.2 ± 154.6	501.6 ± 124.1	474.3 ± 123.1	488.2 ± 136.5	470.2 ± 132.1
Median (range)	449.5 (203-672)	446.7 (45-700)	492.0 (184-672)	469.4 (122-700)	501.5 (182-675)	469.1 (45-700)
Sum	5659.4	9870.7	16050.9	12331.6	7810.9	51723.5
Exposure days						
Mean ± SD	44.3 ± 20.2	126.3 ± 47.4	105.9 ± 26.2	68.5 ± 19.7	99.4 ± 40.2	93.1 ± 41.5
Median (range)	40.0 (13-84)	128.0 (11-222)	103.0 (41-149)	68.0 (9-103)	84.5 (46-179)	94.5 (9-222)
Sum	576.0	2905.0	3389.0	1781.0	1590.0	10241.0

Notes: The time in study and exposure day totals are for subjects only during their treatment in the Part A extension. 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/10

表 2.7.6.5-14 主試験及び継続投与期間の累積曝露日数（ITT）

	Japanese Total (N=11)	Non-Japanese Total (N=110)
Time in study (days)		
Mean ± SD	476.5 ± 151.1	726.9 ± 133.1
Median (range)	419.0 (357-735)	721.6 (297-952)
Sum	5241.5	79954.6
Exposure days		
Mean ± SD	113.6 ± 50.5	150.2 ± 52.8
Median (range)	95.0 (63-216)	148.5 (23-309)
Sum	1250.0	16525.0
≥ 100 exposure days		
No	6 (54.5%)	12 (10.9%)
Yes	5 (45.5%)	98 (89.1%)

Note: The time in study and exposure day totals are for subjects who participated in the Part A extension during their entire term of treatment in Study 13024.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.2.1/11

日本人では、継続投与期間のみの全被験者の曝露日数の中央値は 33ED（表 2.7.6.5-13）で、本中間解析のデータカットオフ時点の累積曝露日数（主試験＋継続投与期間）は 95ED であった（表 2.7.6.5-14）。定期補充療法の投与頻度別では、曝露日数の中央値は投与頻度に応じて高くなった。継続投与期間に参加した被験者の累積曝露日数は計 590ED となり、継続投与の参加期間の中央値である 160 日を超過した（表 2.7.6.5-13）。全体として、主試験パート A 及び継続投与期間において、ITT 11 例の累積曝露日数は、合計 1,250ED となり、本中間解析のデータカットオフ時点で 5 例（45.5%）が累積 100ED を達成した（表 2.7.6.5-14）。

外国人では、継続投与期間のみの全被験者の曝露日数の中央値は 94.5ED（表 2.7.6.5-13）で、本中間解析のデータカットオフ時点の累積曝露日数（主試験＋継続投与期間）は 148.5ED であった（表 2.7.6.5-14）。定期補充療法の投与頻度別では、曝露日数の中央値は投与頻度に応じて高くなった。継続投与期間に参加した被験者の累積曝露日数は計 10,241ED となり、継続投与の参加期間の中央値である 469.1ED を超過した（表 2.7.6.5-13）。全体として、主試験パート A 及び継続投与期間において、ITT 110 例の累積曝露日数は、合計 16,525ED となり、本中間解析のデータカットオフ時点で 98 例（89.1%）が累積 100ED を達成した（表 2.7.6.5-14）。

2.7.6.5.2.4.2 有害事象の要約

継続投与期間中に発現した TEAE の要約を表 2.7.6.5-15 及び表 2.7.6.5-16 に示す。

日本人において、継続投与期間に発生した治験薬投与下で発現した有害事象（継続投与期間における初回投与後の発現で、かつ最終投与後 7 日以内に発現、以下、TEAE）が、SAF の 11 例中 7 例（63.6%）で認められた。このうち治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された TEAE は、なかった。

継続投与期間中、1 例（9.1%）に 1 件の重篤な有害事象が発現した。本重篤な有害事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連なしと判断された。継続投与期間を通して、注目すべき

有害事象は発現しなかった。継続投与期間中に 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。継続投与期間を通して、死亡例は認められなかった。

外国人では、継続投与期間に TEAE が、SAF の 110 例中 76 例（69.1%）で認められた。このうち治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された TEAE は、5 例（4.5%）で認められた。

継続投与期間中、19 例（17.3%）に 22 件の重篤な有害事象が発現した。このうち 2 例に発現した計 3 件の重篤な有害事象は治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判断された。SID [redacted] は投与開始後 398 日目に肝機能検査異常を発現し、SID [redacted] は投与開始後 309 日目及び 317 日目にそれぞれ背部痛を発現し、これらはいずれも治験薬と関連がある重篤な有害事象と判断された。これらの 2 例は重篤な有害事象のため継続投与を中止した。継続投与期間を通して、注目すべき有害事象は発現しなかった。継続投与期間中に 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。継続投与期間を通して、死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.5-15 継続投与期間中に発現した有害事象の要約（SAF、日本人）

Japanese	On-demand (N=1)	2x/week (N=1)	Every 5 days (N=5)	Every 7 days (N=3)	Variable frequency (N=1)	Total (N=11)
Number of subjects (%) with the specified AE:						
Any AE	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (60.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	7 (63.6%)
Any study drug-related AE	0	0	0	0	0	0
Any AE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for any AE						
Mild	0	0	3 (60.0%)	0	1 (100.0%)	4 (36.4%)
Moderate	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	1 (33.3%)	0	3 (27.3%)
Severe	0	0	0	0	0	0
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0
AE related deaths	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	1 (100.0%)	0	0	0	1 (9.1%)
Any study drug-related SAE	0	0	0	0	0	0
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to SAE	0	0	0	0	0	0

Note: All adverse events summarized in the table were treatment-emergent during the Part A extension; there were no new non-treatment-emergent AEs during the reporting period. 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/1

表 2.7.6.5-16 継続投与期間中に発現した有害事象の要約（SAF、外国人）

Non-Japanese	On-demand (N=13)	2x/week (N=23)	Every 5 days (N=32)	Every 7 days (N=26)	Variable frequency (N=16)	Total (N=110)
Number of subjects (%) with the specified AE:						
Any AE	6 (46.2%)	15 (65.2%)	23 (71.9%)	21 (80.8%)	11 (68.8%)	76 (69.1%)
Any study drug-related AE	0	2 (8.7%)	0	2 (7.7%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	2 (8.7%)	1 (3.1%)	0	0	3 (2.7%)
Maximum intensity for any AE						
Mild	3 (23.1%)	6 (26.1%)	8 (25.0%)	12 (46.2%)	5 (31.3%)	34 (30.9%)
Moderate	3 (23.1%)	3 (13.0%)	13 (40.6%)	7 (26.9%)	4 (25.0%)	30 (27.3%)
Severe	0	6 (26.1%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	2 (12.5%)	12 (10.9%)
Maximum intensity for study drug-related AE						
Mild	0	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Moderate	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Severe	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
AE related deaths	0	0	0	0	0	0
Any SAE	0	6 (26.1%)	6 (18.8%)	3 (11.5%)	4 (25.0%)	19 (17.3%)
Any study drug-related SAE	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)

Note: All adverse events summarized in the table were treatment-emergent during the Part A extension; there were no new non-treatment-emergent AEs during the reporting period. 'Variable frequency' indicates subjects who changed the treatment regimen at least once after 1st infusion beyond 7 days into extension. All other treatment arms are based on 1st infusion after 7 days into extension.
Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/1

主試験及び継続投与期間の安全性情報

日本人では、主試験又は継続投与期間中に 10 例（90.9%）に 1 件以上の有害事象が発現した。また、主試験及び継続投与期間中、3 例（27.3%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/2）。

外国人では、主試験又は継続投与期間中に 98 例（89.1%）に 1 件以上の有害事象が発現した。また、主試験及び継続投与期間中、27 例（24.5%）に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/2）。

主試験開始以降、本中間解析のデータカットオフ日（2015 年 1 月 9 日）までの期間（主試験及び継続投与期間）において発現した TEAE の要約を表 2.7.6.5-17 に示す。

日本人では、11 例中 10 例（90.9%）が、主試験及び継続投与期間中に 1 件以上の TEAE を発現した。このうち 1 例（9.1%）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。主試験及び継続投与期間で見られた有害事象に大きな違いはなかった。

外国人では、110 例中 97 例（88.2%）が、主試験及び継続投与期間中に 1 件以上の TEAE を発現した。このうち 12 例（10.9%）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、また 7 例（6.4%）の TEAE については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。主試験及び継続投与期間で見られた有害事象に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.5-17 主試験及び継続投与期間中に TEAE を発現した被験者の要約（SAF）

	Japanese Total (N=11)	Non-Japanese Total (N=110)
Number of subjects (%) with the specified AE:		
Any AE	10 (90.9%)	97 (88.2%)
Any study drug-related AE	1 (9.1%)	12 (10.9%)
Any AE related to procedures required by the protocol	0	7 (6.4%)
Maximum intensity for any AE		
Mild	6 (54.5%)	38 (34.5%)
Moderate	3 (27.3%)	41 (37.3%)
Severe	1 (9.1%)	18 (16.4%)
Maximum intensity for study drug-related AE		
Mild	1 (9.1%)	7 (6.4%)
Moderate	0	3 (2.7%)
Severe	0	2 (1.8%)
AE related deaths	0	0
Any SAE	3 (27.3%)	25 (22.7%)
Any study drug-related SAE	0	3 (2.7%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	1 (0.9%)
Discontinuation of study drug due to AE	0	2 (1.8%)
Discontinuation of study drug due to SAE	0	2 (1.8%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/3

2.7.6.5.2.4.3 有害事象

主試験パート A 及び継続投与期間中、10%以上の被験者に発現した最もよく見られた TEAE を表 2.7.6.5-18 に示す。

表 2.7.6.5-18 主試験及び継続投与期間中に TEAE（いずれかで 10%以上）を発現した被験者数 - PT 及び SOC 別（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0		Japanese Total (N=11)	Non-Japanese Total (N=110)
Number of subjects (%) with at least one such AE		10 (90.9%)	97 (88.2%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (36.4%)	38 (34.5%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)	19 (17.3%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (18.2%)	4 (3.6%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (27.3%)	62 (56.4%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1%)	32 (29.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	32 (29.1%)
Investigations	臨床検査	0	11 (10.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (45.5%)	49 (44.5%)
Arthralgia	関節痛	1 (9.1%)	17 (15.5%)
Back pain	背部痛	1 (9.1%)	13 (11.8%)
Haemarthrosis	出血性関節症	3 (27.3%)	3 (2.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	0	29 (26.4%)
Headache	頭痛	0	19 (17.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	25 (22.7%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (27.3%)	15 (13.6%)

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/5

日本人において、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 TEAE の器官別大分類（SOC）は、「筋骨格系および結合組織障害」（45.5%）で、最もよく見られた事象は「出血性関節症」（27.3%）であった。TEAE が認められた被験者の大部分（81.8%）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 2.7.6.5-17）。

外国人において、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 TEAE の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（56.4%）で、最もよく見られた事象は「鼻咽頭炎」（29.1%）であった。TEAE が認められた被験者の大部分（71.8%）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。

治験薬と関連のある TEAE

主試験期間中に発現した治験薬と関連がある TEAE は、2.7.6.3.2.4.3 を参照のこと。継続投与期間中に、治験薬と関連があると判断された新たな TEAE は、日本人では報告されなかったが、

外国人では定期補充療法群の 5 例に計 10 件発現した（表 2.7.6.5-15、5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.7/1）。その詳細は、2.7.6.4.2.4.3.1 を参照のこと。

2.7.6.5.2.4.4 死亡

継続投与期間を通して、日本人、外国人共に死亡例は認められなかった。

2.7.6.5.2.4.5 重篤な有害事象

継続投与期間中に発現した重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.5-19 に示す。すべての重篤な有害事象の詳細な叙述は、5.3.5.2.3 PH-38453/Section 15 を参照のこと。

日本人において、本中間解析のデータカットオフ日までの継続投与期間中に、出血時補充療法群の被験者に重篤な有害事象の発現は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/1）。定期補充療法群では、1 例に合計 1 件の重篤な有害事象が発現した。これらの重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

外国人においても、本中間解析のデータカットオフ日までの継続投与期間中に、出血時補充療法群の被験者に重篤な有害事象の発現は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.1/1）。

外国人では、定期補充療法群の 17 例に合計 20 件の重篤な有害事象が発現した。このうち、以下に示す 2 例 3 件（肝機能検査異常 1 件及び背部痛 2 件）については、予測できない有害事象（SUSAR）、かつ治験薬と関連があると判断され、一方、治験実施計画書で規定された手順には関連がないと判断された。

- 週 2 回投与群の SID [redacted]（[redacted] 歳、男性）に中等度の肝機能検査異常が発現した。本事象は医学的重要性から重篤であると判断された。

- 週 2 回投与群の SID [redacted]（[redacted] 歳、男性）に高度の背部痛が発現した。本事象は重篤であると判断され、入院を要した。治験責任（分担）医師は本事象について、治験薬と関連があると判断し、治験実施計画書関係の手順とは関連がないと判断した。本被験者には、2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日に別途重度の背部痛が発現した。本事象についても重篤であると判断され、被験者は再入院した。

肝機能検査異常の 1 件を除くすべての重篤な有害事象は、本報告書の観察期間終了時までに回復又は軽快した。肝機能検査異常が回復しなかった被験者は本事象のため試験を中止した。本被験者は活動性の C 型慢性肝炎と後日診断され、レジパスビル及びソホスブビルによる治療を開始した。

表 2.7.6.5-19 継続投与期間に発現した重篤な有害事象（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/ Ethnicity	Preferred term		Treatment emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Action taken	Outcome
Japanese								
2x/week								
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Macular fibrosis	黄斑線維症	Yes	Moderate	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
Every 5 days								
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Epilepsy	てんかん	Yes	Mild	No	No	Not applicable	Recovered/resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
Non-Japanese								
2x/week								
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Synovitis	滑膜炎	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	Yes	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Not recovered/not resolved
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Back pain	背部痛	Yes	Severe	Yes	No	Dose increased	Recovering/resolving
	Back pain	背部痛	Yes	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Recovering/resolving
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Device related infection	医療機器関連感染	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovering/resolving
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Humerus fracture	上腕骨骨折	Yes	Moderate	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/ [redacted]/M/A/NHL	Anal abscess	肛門膿瘍	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved with sequelae
	Anal fistula	痔瘻	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved

表 2.7.6.5-19 継続投与期間に発現した重篤な有害事象（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/ Ethnicity	Preferred term		Treatment emergent	Intensity	Related to study drug	Related to protocol-required procedure	Action taken	Outcome
Non-Japanese								
Every 5 days								
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Head injury	頭部損傷	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Tooth impacted	埋伏歯	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Arthritis bacterial	細菌性関節炎	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/A/NHL	Haematoma	血腫	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
Every 7 days								
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/NHL	Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovering/resolving
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	Yes	Severe	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
Variable frequency								
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Mouth haemorrhage	口腔内出血	Yes	Severe	No	No	Drug interrupted	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Haemarthrosis	出血性関節症	Yes	Severe	No	No	Dose not changed	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	Yes	Moderate	No	No	Dose increased	Recovered/resolved

A = Asian; [redacted]; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; W = White.
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.3.2/1

大出血及びその治療

出血事象の治療のため入院が必要な被験者においては、治験薬の投与量及び時期、失血量、輸血の必要性を記録した。主試験及び継続投与期間中に発現した大出血（日本人 1 件、外国人 2 件）を表 2.7.6.5-20 に要約する。

表 2.7.6.5-20 主試験及び継続投与期間に発現した大出血の一覧（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Response to treatment	Estimated blood loss (mL)	Type/location(s) of Bleeding
Japanese			
[redacted]/[redacted]/M/A/NHL	Good	14	Joint (right elbow)
Non-Japanese			
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/NHL	Excellent		Retroperitoneal hematoma (right)
[redacted]/[redacted]/M/A/NHL	Good		Muscle (right, other)

A = Asian; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; [redacted]
Source: 5.3.5.2.3 PH-38453/Table 14.2.1/22

2.7.6.5.2.4.6 その他の重要な有害事象

継続投与期間中（データカットオフ日まで）に、日本人及び外国人のいずれにおいても、新たな注目すべき有害事象の発現はなかった。

2.7.6.5.2.4.7 臨床検査

安全性に関する臨床検査値の評価（全血球計算、血液生化学的検査、尿検査）を継続投与最終来院時に実施した。治験薬投与下で認められた、各検査値が正常値下限を下回る、又は正常値上限を上回る、ベースラインからの変化について継続投与最終来院時に評価した（表 2.7.6.5-21 及び表 2.7.6.5-22）。

日本人において、全体で 5%以上の被験者で異常低値を認めた臨床検査項目は、血中好中球（27.3%）、血中白血球（18.2%）及び血中好中球（分節核球）／白血球%（計算値）（9.1%）であった。全体で 5%以上の被験者で異常高値を認めた臨床検査項目は、血清グルコース（14.3%）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（12.5%）、血中好酸球／白血球%（計算値）（12.5%）、血清乳酸脱水素酵素（11.1%）、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（11.1%）及び血清アルカリホスファターゼ（9.1%）であった。

外国人において、全体で 5%以上の被験者で異常低値を認めた臨床検査項目は、血中赤血球（8.6%）、血中白血球（6.3%）及び血中リンパ球／白血球%（計算値）（5.6%）であった。全体で 5%以上の被験者で異常高値を認めた臨床検査項目は、血清グルコース（33.3%）、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（12.1%）、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（11.1%）、血中単球／白血球%（計算値）（9.1%）、血中好中球（分節核球）／白血球%（計算値）（8.6%）及び血清ビリルビン（5.6%）であった。

外国人の 1 例（SID [redacted]）で見られた血清アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇は、治験責任（分担）医師により有害事象として報告された。それ以外は、有害事象として報告された検査値異常は認められなかった（5.3.5.2.3 PH-38453/Listing 16.2.7）。

表 2.7.6.5-21 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）

Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=1) Num/Den (%)	2x/week (N=1) Num/Den (%)	Every 5 days (N=5) Num/Den (%)	Every 7 days (N=3) Num/Den (%)	Variable frequency (N=1) Num/Den (%)	Total (N=11) Num/Den (%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Alkaline Phosphatase in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Bicarbonate in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Bilirubin in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Calcium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Chloride in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Creatinine in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Phosphate in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Potassium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Protein in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Glucose in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Alanine Aminotransferase in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Sodium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11

表 2.7.6.5-21 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）（続き）

Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=1) Num/Den (%)	2x/week (N=1) Num/Den (%)	Every 5 days (N=5) Num/Den (%)	Every 7 days (N=3) Num/Den (%)	Variable frequency (N=1) Num/Den (%)	Total (N=11) Num/Den (%)
Hematology						
Hemoglobin in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lymphocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Monocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Neutrophils in Blood	0/1	1/1 (100.0%)	1/5 (20.0%)	0/3	1/1 (100.0%)	3/11 (27.3%)
Platelets in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3		0/10
Erythrocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/1 (100.0%)	0/1	0/5	0/3	0/1	1/11 (9.1%)
Leukocytes in Blood	0/1	0/1	1/5 (20.0%)	0/3	1/1 (100.0%)	2/11 (18.2%)

表 2.7.6.5-21 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）（続き）

Non-Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=13) Num/Den (%)	2x/week (N=23) Num/Den (%)	Every 5 days (N=32) Num/Den (%)	Every 7 days (N=26) Num/Den (%)	Variable frequency (N=16) Num/Den (%)	Total (N=110) Num/Den (%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/4	0/10	0/12	0/5	0/5	0/36
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/6	1/38 (2.6%)
Alkaline Phosphatase in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Bicarbonate in Serum	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/6	1/38 (2.6%)
Bilirubin in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Calcium in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Chloride in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Creatinine in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/4	0/6	0/8	0/6	0/5	0/29
Phosphate in Serum	0/3	0/10	0/12	0/6	0/6	0/37
Potassium in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Protein in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Glucose in Serum	0/4	0/10	0/12	0/5	0/4	0/35
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Alanine Aminotransferase in Serum	0/4	0/10	0/12	0/7	0/6	0/39
Sodium in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38

表 2.7.6.5-21 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常低値（SAF）（続き）

Non-Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=13) Num/Den (%)	2x/week (N=23) Num/Den (%)	Every 5 days (N=32) Num/Den (%)	Every 7 days (N=26) Num/Den (%)	Variable frequency (N=16) Num/Den (%)	Total (N=110) Num/Den (%)
Hematology						
Hemoglobin in Blood	0/3	0/9	0/12	0/6	0/5	0/35
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/3	0/9	0/12	0/6	0/4	0/34
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	0/12	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	2/36 (5.6%)
Lymphocytes in Blood	0/4	0/10	0/12	0/6	0/5	0/37
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/3	0/9	0/12	0/6	0/5	0/35
Monocytes in Blood	0/4	0/9	0/12	0/5	0/4	0/34
Neutrophils in Blood	0/3	0/9	0/10	1/6 (16.7%)	0/5	1/33 (3.0%)
Platelets in Blood	0/4	0/10	0/12	0/6	0/4	0/36
Erythrocytes in Blood	0/4	1/8 (12.5%)	2/12 (16.7%)	0/6	0/5	3/35 (8.6%)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/9	0/10	0/5	0/5	0/33
Leukocytes in Blood	0/3	0/9	1/10 (10.0%)	1/5 (20.0%)	0/5	2/32 (6.3%)

Num/Den = numerator/denominator

Note: Most laboratory studies were not measured routinely during the extension, except at the last visit.

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.2/2

表 2.7.6.5-22 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）

Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=1) Num/Den(%)	2x/week (N=1) Num/Den(%)	Every 5 days (N=5) Num/Den(%)	Every 7 days (N=3) Num/Den(%)	Variable frequency (N=1) Num/Den(%)	Total (N=11) Num/Den(%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/1	0/1	0/4	0/3	0/1	0/10
Alkaline Phosphatase in Serum	0/1	1/1 (100.0%)	0/5	0/3	0/1	1/11 (9.1%)
Bicarbonate in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Bilirubin in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Calcium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Chloride in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Creatinine in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/1	0/1	0/4	0/2	1/1 (100.0%)	1/ 9 (11.1%)
Phosphate in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Potassium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Protein in Serum	0/1		0/5	0/3	0/1	0/10
Glucose in Serum	0/1	1/1 (100.0%)	0/2	0/2	0/1	1/ 7 (14.3%)
Aspartate Aminotransferase in Serum	1/1 (100.0%)		0/5	0/3		1/ 9 (11.1%)
Alanine Aminotransferase in Serum	1/1 (100.0%)		0/4	0/3		1/ 8 (12.5%)
Sodium in Serum	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11

表 2.7.6.5-22 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）（続き）

Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=1) Num/Den(%)	2x/week (N=1) Num/Den(%)	Every 5 days (N=5) Num/Den(%)	Every 7 days (N=3) Num/Den(%)	Variable frequency (N=1) Num/Den(%)	Total (N=11) Num/Den(%)
Hematology						
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Basophils in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated		0/1	1/4 (25.0%)	0/2	0/1	1/ 8 (12.5%)
Eosinophils in Blood		0/1	0/4	0/2	0/1	0/ 8
Hemoglobin in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Lymphocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Monocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Neutrophils in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Platelets in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Erythrocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11
Leukocytes in Blood	0/1	0/1	0/5	0/3	0/1	0/11

表 2.7.6.5-22 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）（続き）

Non-Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=13) Num/Den(%)	2x/week (N=23) Num/Den(%)	Every 5 days (N=32) Num/Den(%)	Every 7 days (N=26) Num/Den(%)	Variable frequency (N=16) Num/Den(%)	Total (N=110) Num/Den(%)
Urinalysis						
pH in Urine	0/4	0/10	0/12	0/5	0/5	0/36
General Chemistry						
Albumin in Serum	0/4	0/9	0/12	0/6	0/6	0/37
Alkaline Phosphatase in Serum	0/4	0/9	0/11	0/6	1/6 (16.7%)	1/36 (2.8%)
Bicarbonate in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Bilirubin in Serum	0/4	0/9	1/12 (8.3%)	1/6 (16.7%)	0/5	2/36 (5.6%)
Blood Urea Nitrogen in Serum - Calculated (Factor 2.8)	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/6	1/38 (2.6%)
Calcium in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Chloride in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Creatinine in Serum	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/6	1/38 (2.6%)
Lactate Dehydrogenase in Serum	0/2	0/6	0/8	1/6 (16.7%)	0/5	1/27 (3.7%)
Phosphate in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Potassium in Serum	0/4	0/10	0/12	0/6	0/6	0/38
Protein in Serum	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/5	1/37 (2.7%)
Glucose in Serum	0/3	3/8 (37.5%)	3/11 (27.3%)	2/6 (33.3%)	3/5 (60.0%)	11/33 (33.3%)
Aspartate Aminotransferase in Serum	0/4	2/9 (22.2%)	1/11 (9.1%)	1/6 (16.7%)	0/6	4/36 (11.1%)
Alanine Aminotransferase in Serum	1/4 (25.0%)	1/9 (11.1%)	1/10 (10.0%)	0/5	1/5 (20.0%)	4/33 (12.1%)
Sodium in Serum	0/3	0/10	0/12	0/5	0/6	0/36

表 2.7.6.5-22 継続投与期間中に治験薬投与下で認められた臨床検査値の異常高値（SAF）（続き）

Non-Japanese Laboratory Variable	On-demand (N=13) Num/Den(%)	2x/week (N=23) Num/Den(%)	Every 5 days (N=32) Num/Den(%)	Every 7 days (N=26) Num/Den(%)	Variable frequency (N=16) Num/Den(%)	Total (N=110) Num/Den(%)
Hematology						
Basophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	0/11	0/6	1/4 (25.0%)	1/35 (2.9%)
Basophils in Blood	0/4	0/10	0/12	0/6	0/5	0/37
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/9	0/12	1/6 (16.7%)	0/4	1/35 (2.9%)
Eosinophils in Blood	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/5	1/37 (2.7%)
Hemoglobin in Blood	0/4	0/10	0/12	0/6	0/5	0/37
Hematocrit (%) in Blood - Calculated	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/4	1/36 (2.8%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	0/9	0/11	0/6	0/5	0/35
Lymphocytes in Blood	0/4	0/10	0/11	0/6	0/5	0/36
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	0/4	1/8 (12.5%)	1/11 (9.1%)	0/5	1/5 (20.0%)	3/33 (9.1%)
Monocytes in Blood	0/4	0/10	0/12	0/5	0/5	0/36
Neutrophils in Blood	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/5	1/37 (2.7%)
Platelets in Blood	0/4	0/10	0/11	0/6	0/4	0/35
Erythrocytes in Blood	0/4	0/10	0/12	0/6	0/5	0/37
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%) in Blood - Calculated	1/4 (25.0%)	0/9	0/12	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	3/35 (8.6%)
Leukocytes in Blood	0/4	0/10	0/12	1/6 (16.7%)	0/5	1/37 (2.7%)

Num/Den = numerator/denominator

Note: Most laboratory studies were not measured routinely during the extension, except at the last visit.

Source: 5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.2/1

2.7.6.5.2.4.8 免疫原性

2.7.6.5.2.4.8.1 FⅧインヒビター測定

日本人及び外国人のいずれにおいても、継続投与期間中、検出限界（0.2BU 未満）を超え FⅧインヒビター陽性と判定された被験者はいなかった（2.7.6.4.2.4.8.1）。

2.7.6.5.2.4.8.2 抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の測定

日本人及び外国人のいずれにおいても、継続投与期間中、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体陽性と判定された被験者はいなかった（2.7.6.4.2.4.8.2）。

2.7.6.5.2.4.8.3 PEG の定量

日本人及び外国人のいずれにおいても、継続投与期間中、PEG の蓄積を示す結果は得られず、PEG の測定値は定量下限未満（LLOQ：0.1mg/L）であった（2.7.6.4.2.4.8.3）。

2.7.6.5.2.4.9 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

日本人及び外国人のいずれにおいても、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、いずれの投与群においても投与前後で同様であった（5.3.5.2.4 PH-38453_J/Table 14.3.3/1）。

2.7.6.5.3 結論

12 歳以上の小児及び成人の重症血友病 A 患者を対象とした試験 13024 における継続投与期間において、日本人及び外国人のいずれにおいても、週 2 回、5 日ごと及び 7 日ごとの投与頻度において、本剤による出血抑制効果の継続が示された。また、継続投与期間中、定期補充療法群で出血が認められなかった被験者の割合は、日本人で 50.0%、外国人で 28.9%であった。更に、本剤は急性出血にも効果的で、日本人で 56.3%、外国人では 94.9%の出血が本剤を 1～2 回投与することで止血可能であった。継続投与期間中、日本人及び外国人共に、同様の本剤の安全性が示された。

2.7.6.5.a 付録

2.7.6.5.a.1 付表 2
付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF） 2
付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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） 13

2.7.6.5.a.1 付表

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE (SAF)

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=11 (100%)	Study drug-related Total N=11 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	10 (90.9%)	1 (9.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	1 (9.1%)	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (9.1%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (36.4%)	0
Dental caries	齲歯	1 (9.1%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (9.1%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (9.1%)	0
Gastritis	胃炎	1 (9.1%)	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (9.1%)	0
Nausea	悪心	1 (9.1%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (9.1%)	0
Chest pain	胸痛	1 (9.1%)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (18.2%)	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (9.1%)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (9.1%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (27.3%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (9.1%)	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (9.1%)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (9.1%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (9.1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (45.5%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (9.1%)	0
Back pain	背部痛	1 (9.1%)	0
Haemarthrosis	出血性関節症	3 (27.3%)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (9.1%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=11 (100%)	Study drug-related Total N=11 (100%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (27.3%)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (9.1%)	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	1 (9.1%)	0
Rash	発疹	1 (9.1%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	97 (88.2%)	12 (10.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (4.5%)	1 (0.9%)
Anaemia	貧血	1 (0.9%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.9%)	0
Splenomegaly	脾腫	1 (0.9%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (1.8%)	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.9%)	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.9%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (1.8%)	0
Ear discomfort	耳不快感	1 (0.9%)	0
Ear pain	耳痛	2 (1.8%)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.9%)	0
Eye disorders	眼障害	6 (5.5%)	0
Cataract	白内障	1 (0.9%)	0
Eye pain	眼痛	2 (1.8%)	0
Myopia	近視	1 (0.9%)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.9%)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.9%)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	38 (34.5%)	2 (1.8%)
Abdominal pain	腹痛	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.9%)	0
Anal fistula	痔瘻	1 (0.9%)	0
Constipation	便秘	2 (1.8%)	0
Dental caries	齲歯	5 (4.5%)	0
Diarrhoea	下痢	6 (5.5%)	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Dyspepsia	消化不良	2 (1.8%)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.9%)	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.9%)	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.9%)	0
Gastritis	胃炎	1 (0.9%)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.9%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.9%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.9%)	0
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	1 (0.9%)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.9%)	0
Haemorrhoids	痔核	4 (3.6%)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (0.9%)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (1.8%)	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (0.9%)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.9%)	0
Nausea	悪心	6 (5.5%)	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.9%)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (0.9%)	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	1 (0.9%)	0
Periodontal inflammation	歯周の炎症	1 (0.9%)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.9%)	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	1 (0.9%)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.9%)	0
Tooth impacted	埋伏歯	1 (0.9%)	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (0.9%)	0
Toothache	歯痛	4 (3.6%)	0
Vomiting	嘔吐	4 (3.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (17.3%)	1 (0.9%)
Asthenia	無力症	1 (0.9%)	0
Chills	悪寒	2 (1.8%)	0
Device damage	医療機器損傷	1 (0.9%)	0
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.9%)	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (0.9%)	0
Fatigue	疲労	3 (2.7%)	0
Feeling hot	熱感	1 (0.9%)	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.9%)	0
Medical device pain	医療機器による疼痛	1 (0.9%)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.9%)	0
Pain	疼痛	3 (2.7%)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	2 (1.8%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Pyrexia	発熱	8 (7.3%)	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	1 (0.9%)	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.9%)	0
Hepatic fibrosis	肝線維症	1 (0.9%)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (1.8%)	1 (0.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (2.7%)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.9%)	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (1.8%)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	62 (56.4%)	0
Abdominal infection	腹部感染	1 (0.9%)	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.9%)	0
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.9%)	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	1 (0.9%)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.8%)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.9%)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.8%)	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (1.8%)	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.9%)	0
Ear infection	耳感染	2 (1.8%)	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (0.9%)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.9%)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.8%)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (0.9%)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.9%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.9%)	0
Hordeolum	麦粒腫	2 (1.8%)	0
Infection	感染	1 (0.9%)	0
Influenza	インフルエンザ	8 (7.3%)	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.9%)	0
Localised infection	限局性感染	2 (1.8%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	32 (29.1%)	0
Oral infection	口腔感染	1 (0.9%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Otitis externa	外耳炎	2 (1.8%)	0
Otitis media	中耳炎	2 (1.8%)	0
Periodontitis	歯周炎	3 (2.7%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	7 (6.4%)	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.9%)	0
Pneumonia	肺炎	2 (1.8%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.9%)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.9%)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (2.7%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (1.8%)	0
Tooth infection	歯感染	2 (1.8%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (7.3%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.9%)	0
Wound infection	創傷感染	2 (1.8%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	32 (29.1%)	1 (0.9%)
Animal bite	動物咬傷	1 (0.9%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	3 (2.7%)	0
Contusion	挫傷	5 (4.5%)	0
Face injury	顔面損傷	1 (0.9%)	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.9%)	0
Fall	転倒	2 (1.8%)	0
Hand fracture	手骨折	1 (0.9%)	0
Head injury	頭部損傷	3 (2.7%)	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.9%)	0
Injury	損傷	1 (0.9%)	0
Joint injury	関節損傷	2 (1.8%)	0
Laceration	裂傷	3 (2.7%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	5 (4.5%)	0
Limb injury	四肢損傷	4 (3.6%)	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.9%)	0
Muscle injury	筋損傷	1 (0.9%)	0
Muscle strain	肉離れ	2 (1.8%)	0
Overdose	過量投与	1 (0.9%)	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	1 (0.9%)	0
Post procedural haemorrhage	処置後出血	1 (0.9%)	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	1 (0.9%)	0
Procedural pain	処置による疼痛	4 (3.6%)	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	1 (0.9%)	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (1.8%)	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (1.8%)	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.9%)	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.9%)	0
Tooth fracture	歯牙破折	3 (2.7%)	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	1 (0.9%)	0
Wound	創傷	3 (2.7%)	0
Investigations	臨床検査	11 (10.0%)	3 (2.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.7%)	2 (1.8%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (0.9%)	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.9%)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (0.9%)	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (0.9%)	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	1 (0.9%)	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.9%)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	1 (0.9%)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (7.3%)	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	1 (0.9%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (1.8%)	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.9%)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.9%)	0
Obesity	肥満	1 (0.9%)	0
Overweight	過体重	2 (1.8%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	49 (44.5%)	4 (3.6%)
Arthralgia	関節痛	17 (15.5%)	2 (1.8%)
Back pain	背部痛	13 (11.8%)	1 (0.9%)
Bone swelling	骨腫脹	1 (0.9%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Bursitis	滑液包炎	3 (2.7%)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.9%)	0
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (0.9%)	0
Haemarthrosis	出血性関節症	3 (2.7%)	0
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	4 (3.6%)	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.9%)	0
Joint hyperextension	関節過伸展	1 (0.9%)	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	2 (1.8%)	0
Joint stiffness	関節硬直	2 (1.8%)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.8%)	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.9%)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.9%)	0
Muscle tightness	筋緊張	1 (0.9%)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	5 (4.5%)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3 (2.7%)	0
Myalgia	筋肉痛	3 (2.7%)	0
Neck pain	頚部痛	4 (3.6%)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	3 (2.7%)	0
Pain in extremity	四肢痛	6 (5.5%)	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.9%)	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	1 (0.9%)	0
Synovitis	滑膜炎	3 (2.7%)	0
Tendon disorder	腱障害	1 (0.9%)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.9%)	0
Upper extremity mass	上肢腫瘤	1 (0.9%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (4.5%)	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	1 (0.9%)	0
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	1 (0.9%)	0
Skin cancer	皮膚癌	1 (0.9%)	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (1.8%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	29 (26.4%)	3 (2.7%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	2 (1.8%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2.7%)	1 (0.9%)
Epilepsy	てんかん	1 (0.9%)	0
Headache	頭痛	19 (17.3%)	2 (1.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.9%)	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.9%)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (1.8%)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (0.9%)	0
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	1 (0.9%)	0
Sensory disturbance	感覚障害	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.9%)	0
Syncope	失神	1 (0.9%)	0
Psychiatric disorders	精神障害	7 (6.4%)	2 (1.8%)
Anxiety	不安	1 (0.9%)	0
Insomnia	不眠症	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Panic attack	パニック発作	1 (0.9%)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.9%)	0
Thinking abnormal	思考異常	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	4 (3.6%)	0
Haematuria	血尿	1 (0.9%)	0
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.9%)	0
Hydroureter	水尿管症	1 (0.9%)	0
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.8%)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.9%)	0
Renal colic	腎仙痛	1 (0.9%)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (1.8%)	0
Prostatitis	前立腺炎	2 (1.8%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (22.7%)	1 (0.9%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	1 (0.9%)	0
Cough	咳嗽	10 (9.1%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	2 (1.8%)	1 (0.9%)
Epistaxis	鼻出血	9 (8.2%)	0
Nasal congestion	鼻閉	3 (2.7%)	0
Nasal oedema	鼻浮腫	1 (0.9%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (2.7%)	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	1 (0.9%)	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.9%)	0
Rhinalgia	鼻痛	1 (0.9%)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.9%)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (2.7%)	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.9%)	0
Sneezing	くしゃみ	1 (0.9%)	0
Sputum retention	痰貯留	1 (0.9%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (13.6%)	2 (1.8%)
Blister	水疱	1 (0.9%)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.9%)	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	1 (0.9%)	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (0.9%)	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.9%)	0
Eczema	湿疹	2 (1.8%)	0
Erythema	紅斑	1 (0.9%)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	1 (0.9%)	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (1.8%)	0
Nail bed bleeding	爪床出血	1 (0.9%)	0
Night sweats	寝汗	1 (0.9%)	0
Pityriasis	粃糠疹	1 (0.9%)	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (1.8%)	0
Skin discolouration	皮膚変色	1 (0.9%)	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.9%)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.9%)	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	4 (3.6%)	0
Cataract operation	白内障手術	1 (0.9%)	0
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	1 (0.9%)	0
Knee arthroplasty	膝関節形成	2 (1.8%)	0
Tooth extraction	抜歯	1 (0.9%)	0

付表 2.7.6.5.a.1-1 パート A 及び継続投与期間における TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE（SAF）（続き）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent Total N=110 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Vascular disorders	血管障害	8 (7.3%)	0
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	1 (0.9%)	0
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	1 (0.9%)	0
Flushing	潮紅	1 (0.9%)	0
Haematoma	血腫	3 (2.7%)	0
Hypertension	高血圧	2 (1.8%)	0

5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 2/3

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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)

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=1 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=1 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=5 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=3 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=1 (100%)	Treatment-emergent Total N=11 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	1 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (80.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	10 (90.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	0	1 (100.0%)	0	0	0	1 (9.1%)
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	1 (100.0%)	0	0	0	1 (9.1%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (100.0%)	0	2 (40.0%)	1 (33.3%)	0	4 (36.4%)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (100.0%)	0	0	0	0	1 (9.1%)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	1 (20.0%)	1 (33.3%)	0	2 (18.2%)
Bile duct stone	胆管結石	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	1 (20.0%)	2 (66.7%)	0	3 (27.3%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (20.0%)	1 (33.3%)	1 (100.0%)	5 (45.5%)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=1 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=1 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=5 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=3 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=1 (100%)	Treatment-emergent Total N=11 (100%)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (100.0%)	0	0	1 (33.3%)	1 (100.0%)	3 (27.3%)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (100.0%)	0	0	0	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (20.0%)	2 (66.7%)	0	3 (27.3%)
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Rash	発疹	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (9.1%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	11 (84.6%)	19 (82.6%)	29 (90.6%)	24 (92.3%)	14 (87.5%)	97 (88.2%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (15.4%)	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Anaemia	貧血	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Splenomegaly	脾腫	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (4.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Ear discomfort	耳不快感	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Ear pain	耳痛	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Eye disorders	眼障害	0	3 (13.0%)	2 (6.3%)	1 (3.8%)	0	6 (5.5%)
Cataract	白内障	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eye pain	眼痛	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Myopia	近視	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Vision blurred	霧視	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (38.5%)	9 (39.1%)	9 (28.1%)	9 (34.6%)	6 (37.5%)	38 (34.5%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Anal fistula	痔瘻	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Constipation	便秘	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Dental caries	齲歯	0	1 (4.3%)	3 (9.4%)	1 (3.8%)	0	5 (4.5%)
Diarrhoea	下痢	1 (7.7%)	0	2 (6.3%)	3 (11.5%)	0	6 (5.5%)
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Food poisoning	食中毒	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Gastritis	胃炎	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Haemorrhoids	痔核	1 (7.7%)	1 (4.3%)	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	4 (3.6%)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Nausea	悪心	1 (7.7%)	0	0	4 (15.4%)	1 (6.3%)	6 (5.5%)
Odynophagia	嚥下痛	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Pancreatitis acute	急性膵炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Toothache	歯痛	1 (7.7%)	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (3.1%)	3 (11.5%)	0	4 (3.6%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1%)	6 (26.1%)	2 (6.3%)	6 (23.1%)	2 (12.5%)	19 (17.3%)
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Chills	悪寒	1 (7.7%)	0	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Device damage	医療機器損傷	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Device malfunction	医療機器機能不良	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Fatigue	疲労	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Feeling hot	熱感	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Injection site rash	注射部位発疹	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Medical device pain	医療機器による疼痛	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Pain	疼痛	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (7.7%)	0	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Pyrexia	発熱	1 (7.7%)	1 (4.3%)	1 (3.1%)	3 (11.5%)	2 (12.5%)	8 (7.3%)
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (15.4%)	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Cholelithiasis	胆石症	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (7.7%)	0	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (53.8%)	12 (52.2%)	16 (50.0%)	17 (65.4%)	10 (62.5%)	62 (56.4%)
Abdominal infection	腹部感染	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Anal abscess	肛門膿瘍	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (4.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Ear infection	耳感染	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Febrile infection	熱性感染症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	0	0	2 (1.8%)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	2 (7.7%)	0	2 (1.8%)
Infection	感染	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (8.7%)	3 (9.4%)	3 (11.5%)	0	8 (7.3%)
Laryngitis	喉頭炎	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Localised infection	限局性感染	1 (7.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (15.4%)	7 (30.4%)	8 (25.0%)	9 (34.6%)	6 (37.5%)	32 (29.1%)
Oral infection	口腔感染	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Otitis externa	外耳炎	1 (7.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Otitis media	中耳炎	1 (7.7%)	0	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Periodontitis	歯周炎	1 (7.7%)	0	0	2 (7.7%)	0	3 (2.7%)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (4.3%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	2 (12.5%)	7 (6.4%)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Pneumonia	肺炎	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Rhinitis	鼻炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	1 (3.8%)	2 (12.5%)	3 (2.7%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Tooth infection	歯感染	0	1 (4.3%)	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (15.4%)	0	2 (6.3%)	1 (3.8%)	3 (18.8%)	8 (7.3%)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Wound infection	創傷感染	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7%)	7 (30.4%)	11 (34.4%)	8 (30.8%)	5 (31.3%)	32 (29.1%)
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (7.7%)	0	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Contusion	挫傷	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Face injury	顔面損傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Facial bones fracture	顔面骨骨折	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Fall	転倒	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Hand fracture	手骨折	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Head injury	頭部損傷	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Injury	損傷	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Joint injury	関節損傷	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Laceration	裂傷	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	2 (6.3%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Limb injury	四肢損傷	0	2 (8.7%)	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Muscle injury	筋損傷	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Muscle strain	肉離れ	0	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Overdose	過量投与	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Periorbital contusion	眼窩周囲挫傷	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Post procedural haemorrhage	処置後出血	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Procedural pain	処置による疼痛	0	2 (8.7%)	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	4 (3.6%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Tendon rupture	腱断裂	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Thermal burn	熱傷	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Tooth fracture	歯牙破折	0	2 (8.7%)	0	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Wound	創傷	0	0	1 (3.1%)	2 (7.7%)	0	3 (2.7%)
Investigations	臨床検査	3 (23.1%)	4 (17.4%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	0	11 (10.0%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	0	2 (7.7%)	0	3 (2.7%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (23.1%)	0	2 (6.3%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	8 (7.3%)
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (7.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Obesity	肥満	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Overweight	過体重	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (23.1%)	10 (43.5%)	15 (46.9%)	13 (50.0%)	8 (50.0%)	49 (44.5%)
Arthralgia	関節痛	0	3 (13.0%)	6 (18.8%)	3 (11.5%)	5 (31.3%)	17 (15.5%)
Back pain	背部痛	0	3 (13.0%)	3 (9.4%)	6 (23.1%)	1 (6.3%)	13 (11.8%)
Bone swelling	骨腫脹	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Bursitis	滑液包炎	0	0	2 (6.3%)	0	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Extremity contracture	四肢拘縮	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Haemarthrosis	出血性関節症	0	0	0	1 (3.8%)	2 (12.5%)	3 (2.7%)
Haemophilic arthropathy	血友病性関節症	0	0	1 (3.1%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Joint hyperextension	関節過伸展	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	0	1 (3.8%)	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Joint swelling	関節腫脹	1 (7.7%)	0	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Muscle tightness	筋緊張	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	3 (9.4%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	2 (6.3%)	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Neck pain	頚部痛	0	3 (13.0%)	0	1 (3.8%)	0	4 (3.6%)
Osteoarthritis	変形性関節症	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (7.7%)	0	3 (9.4%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	6 (5.5%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (4.3%)	2 (6.3%)	0	0	3 (2.7%)
Tendon disorder	腱障害	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Tendonitis	腱炎	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Upper extremity mass	上肢腫瘤	0	0	1 (3.1%)	0	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 (4.3%)	2 (6.3%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	5 (4.5%)
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Skin cancer	皮膚癌	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (7.7%)	5 (21.7%)	11 (34.4%)	10 (38.5%)	2 (12.5%)	29 (26.4%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Headache	頭痛	1 (7.7%)	4 (17.4%)	4 (12.5%)	9 (34.6%)	1 (6.3%)	19 (17.3%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Paraesthesia	錯感覚	0	0	2 (6.3%)	0	0	2 (1.8%)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Syncope	失神	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (8.7%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	7 (6.4%)
Anxiety	不安	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Insomnia	不眠症	0	1 (4.3%)	2 (6.3%)	1 (3.8%)	0	4 (3.6%)
Panic attack	パニック発作	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (7.7%)	0	2 (6.3%)	1 (3.8%)	0	4 (3.6%)
Haematuria	血尿	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Hydroureter	水尿管症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Renal colic	腎仙痛	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	7 (30.4%)	6 (18.8%)	6 (23.1%)	4 (25.0%)	25 (22.7%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Cough	咳嗽	2 (15.4%)	0	3 (9.4%)	4 (15.4%)	1 (6.3%)	10 (9.1%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	0	0	2 (1.8%)
Epistaxis	鼻出血	0	4 (17.4%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	1 (6.3%)	9 (8.2%)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (3.1%)	2 (7.7%)	0	3 (2.7%)
Nasal oedema	鼻浮腫	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (6.3%)	3 (2.7%)
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rhinorrhoea	鼻漏	0	2 (8.7%)	0	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Sneezing	くしゃみ	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Sputum retention	痰貯留	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (15.4%)	5 (21.7%)	3 (9.4%)	4 (15.4%)	1 (6.3%)	15 (13.6%)
Blister	水疱	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Treatment-emergent On-Demand N=13 (100%)	Treatment-emergent Twice a week N=23 (100%)	Treatment-emergent Every 5 days N=32 (100%)	Treatment-emergent Every 7 days N=26 (100%)	Treatment-emergent Variable frequency N=16 (100%)	Treatment-emergent Total N=110 (100%)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Diabetic foot	糖尿病性足病変	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Eczema	湿疹	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Erythema	紅斑	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (3.1%)	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Night sweats	寝汗	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Pityriasis	粃糠疹	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	1 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Skin discolouration	皮膚変色	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	0	1 (4.3%)	2 (6.3%)	0	1 (6.3%)	4 (3.6%)
Cataract operation	白内障手術	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Dental prosthesis placement	歯科補てつ物装着	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Knee arthroplasty	膝関節形成	0	1 (4.3%)	1 (3.1%)	0	0	2 (1.8%)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Vascular disorders	血管障害	1 (7.7%)	0	4 (12.5%)	1 (3.8%)	2 (12.5%)	8 (7.3%)
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (6.3%)	1 (0.9%)
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Flushing	潮紅	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Haematoma	血腫	0	0	2 (6.3%)	1 (3.8%)	0	3 (2.7%)
Hypertension	高血圧	1 (7.7%)	0	0	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=1 (100%)	Study drug-related Twice a week N=1 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=5 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=3 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=1 (100%)	Study drug-related Total N=11 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Palpitations	動悸	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (9.1%)
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	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
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	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
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
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	0
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
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	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	0	0
Arthralgia	関節痛	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

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

日本人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=1 (100%)	Study drug-related Twice a week N=1 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=5 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=3 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=1 (100%)	Study drug-related Total N=11 (100%)
Pain in extremity	四肢痛	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	皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	1 (7.7%)	4 (17.4%)	2 (6.3%)	2 (7.7%)	3 (18.8%)	12 (10.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Anaemia	貧血	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0
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
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	0	0
Myopia	近視	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	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	0	0	2 (1.8%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	0	0	0	0
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
Dry mouth	口内乾燥	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	0	0
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	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
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia oral	口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
Periodontal inflammation	歯周の炎症	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	0	0
Retroperitoneal haematoma	後腹膜血腫	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	0	0	0	0
Tooth impacted	埋伏歯	0	0	0	0	0	0
Tooth loss	歯の脱落	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	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	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Device damage	医療機器損傷	0	0	0	0	0	0
Device dislocation	医療機器位置異常	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
Injection site rash	注射部位発疹	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
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site bruise	血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	0	0	0	0
Hepatic fibrosis	肝線維症	0	0	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Immune system disorders	免疫系障害	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0
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
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	0	0
Febrile infection	熱性感染症	0	0	0	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	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
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	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
Oral infection	口腔感染	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
Periodontitis	歯周炎	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	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
Wound infection	創傷感染	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.1%)	0	0	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
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
Fall	転倒	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
Humerus fracture	上腕骨骨折	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
Meniscus injury	半月板損傷	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	1 (3.1%)	0	0	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
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	0	0	0	0
Procedural vomiting	処置による嘔吐	0	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	0	0	0	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Wound	創傷	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	0	1 (4.3%)	0	2 (7.7%)	0	3 (2.7%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (7.7%)	0	2 (1.8%)
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	0
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (4.3%)	0	0	0	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
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
Obesity	肥満	0	0	0	0	0	0
Overweight	過体重	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 (7.7%)	1 (4.3%)	0	0	2 (12.5%)	4 (3.6%)
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	2 (12.5%)	2 (1.8%)
Back pain	背部痛	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Bone swelling	骨腫脹	0	0	0	0	0	0
Bursitis	滑液包炎	0	0	0	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Extremity contracture	四肢拘縮	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
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	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 discomfort	筋骨格不快感	1 (7.7%)	0	0	0	0	1 (0.9%)
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
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	0	0	0	0
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
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0
Synovitis	滑膜炎	0	0	0	0	0	0
Tendon disorder	腱障害	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	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
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Melanocytic naevus	メラノサイト性母斑	0	0	0	0	0	0
Skin cancer	皮膚癌	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 (13.0%)	0	0	0	3 (2.7%)
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Epilepsy	てんかん	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	2 (8.7%)	0	0	0	2 (1.8%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	0	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0
Post-traumatic headache	外傷後頭痛	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	感覚障害	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	1 (3.1%)	0	1 (6.3%)	2 (1.8%)
Anxiety	不安	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (3.1%)	0	0	1 (0.9%)
Panic attack	パニック発作	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0
Thinking abnormal	思考異常	0	0	0	0	1 (6.3%)	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
Hydronephrosis	水腎症	0	0	0	0	0	0
Hydroureter	水尿管症	0	0	0	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
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 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (4.3%)	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
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0
Pulmonary bulla	肺胞内嚢胞	0	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	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 (4.3%)	0	1 (3.8%)	0	2 (1.8%)
Blister	水疱	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	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
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	0	1 (3.8%)	0	1 (0.9%)
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.5.a.1-2 パート A 及び継続投与期間の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）

外国人集団

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 18.0	Study drug-related On-Demand N=13 (100%)	Study drug-related Twice a week N=23 (100%)	Study drug-related Every 5 days N=32 (100%)	Study drug-related Every 7 days N=26 (100%)	Study drug-related Variable frequency N=16 (100%)	Study drug-related Total N=110 (100%)
Nail bed bleeding	爪床出血	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	0	0	0	0
Pityriasis	粃糠疹	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (4.3%)	0	0	0	1 (0.9%)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	0	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	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
Cataract operation	白内障手術	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
Tooth extraction	抜歯	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
Cryoglobulinaemia	クリオグロブリン血症	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0

5.3.5.2.2 PH-37583/PH-38453_add/Table 2/4

2.7.6.6 【国外試験】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）

参照項目：5.3.5.2.5 PH-38440

2.7.6.6.1 試験計画の概要

試験の標題：

治療歴のある小児重症血友病 A 患者（12 歳未満）を対象として、BAY 94-9027 の定期補充療法及び出血治療における薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験

実施医療機関：

31 施設（アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、英国、イスラエル、イタリア、リトアニア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：2013 年 5 月 29 日 最後の被験者の完了日：2015 年 3 月 19 日	

目的：

治療歴のある小児血友病 A 患者を対象として、BAY 94-9027（以下、本剤）の定期補充療法及び出血治療における薬物動態、安全性及び有効性を検討する。

試験方法：

本試験は多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験である。

血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤による治療歴がある 12 歳未満の小児を対象に、本剤による定期補充療法を行った。主試験は投与期間が少なくとも 6 ヵ月かつ 50 曝露日（ED）以上となるまでとし、主試験を完了したすべての被験者は、継続投与期間に任意で参加できるものとした。

すべての被験者に定期的（週 2 回、5 日ごと、又は 7 日ごと）に本剤を投与した。投与頻度及び用量は各被験者の臨床的必要性、活動量及び過去の出血歴によって決定し、必要に応じて調節できるものとした。また、破綻出血の治療にも本剤を投与した。

インヒビターの発生を、スクリーニング（来院 1）及びベースライン（来院 2）のほか、投与開始から 3 ヵ月後までは月に 1 回評価し、6 ヵ月又は 50ED 後にも評価した。

薬物動態を、各年齢群〔6 歳未満（以下、6 歳未満群）、6～12 歳未満（以下、6～12 歳未満群）〕の少なくとも 12 例の被験者を対象に評価した。薬物動態評価用の血液検体は、事前に規定した投与前から投与 72 時間後までの複数の時点のうち、少なくとも 4 時点で採取するものとした。ベースラインにおける検体採取が望ましいが、採血量の観点から又は被験者／親の都合により不可能な場合は、主試験中のいずれかの規定来院時でも採取可能とした。

本剤の投与及び出血は、試験期間を通して電子患者日誌（EPD）に記録した。

なお、本概要では主試験の結果のみを示す。

被験薬：

用法・用量

投与頻度及び用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて調節した。1 回あたりの投与量は 25～60IU/kg とし、投与頻度に応じて以下の範囲で調節した。

- 週 2 回の定期補充療法：25～60IU/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

投与経路

用量に応じ、1～15 分かけて静脈内投与を行った。

投与期間

少なくとも 6 ヵ月以上かつ曝露日数が 50 日に達するまで

選択・除外基準：

以下のすべての基準を満たすものを本試験の対象とした。

選択基準

(1) 12 歳未満の男児（以下のいずれかの年齢群に組入れた）
- 6 歳以上 12 歳未満
- 6 歳未満

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

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

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

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

除外基準

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

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

(3) 血友病 A 以外に先天性又は後天性の出血性疾患を有するもの

(4) 血小板数 100,000/mm^3 未満のもの

(5) クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超えるもの

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

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

(8) 他の治験に参加している、又は本試験参加前 30 日以内に他の治験に参加していたもの。試験実施時点で、市販されている FⅧ製剤の投与を受ける治験に参加している被験者は除外しない。BAY 81-8973 製剤（コバールトリイとして承認済み）を投与中の患者は、来院 1 の開始までその投与を継続することができる。

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

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

(11) 本試験において試験治療が割り当てられたもの

有効性の評価項目：

有効性主要評価項目

- 定期補充療法中に発現した出血（全出血、関節内出血、外傷性出血及び自然出血）の推定年間出血率
- 被験者又は親〔被験者が入院している場合は治験責任（分担）医師〕による、本剤の止血効果に対する 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のうち、両方又はいずれかが認められ、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のうち、両方又はいずれかが認められるが、完全な解消には 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）」：わずかな出血兆候の改善、又はほぼ確実な改善傾向が認められたが、完全な消失には少なくとも 1 回以上の追加投与を必要とした
  - 「不十分（Poor）」：改善が認められない、又は悪化した

有効性副次評価項目

- 生体内回収率

その他の有効性評価項目

- QOL、健康状態及び学校での活動性についての患者報告アウトカム（PRO）を、以下の質問票により評価した。
  - Health Utilities Index Mark 2（HUI2）
  - Modified Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）質問票

薬物動態の評価項目：

薬物動態パラメータ

C_{max}、$t_{1/2}$、AUC、定常状態における分布容積（V_{ss}）、クリアランス(CL)、平均滞留時間（MRT）

安全性の評価項目：

有害事象、身体的検査及び臨床検査値（FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び PEG 累積量の評価を含む）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）

有害事象と治験薬投与との因果関係は、合理的な因果関係の有無に基づいて、「関連あり」又は「関連なし」に分類した。また、注目すべき有害事象として、過敏症反応及び有効性の欠如を設定した。

被験者数：

目標被験者数：

50 例（6 歳未満及び 6～12 歳未満、各群 25 例）

設定根拠：

被験者数は、FⅧ製剤研究に関する欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに準じて設定した。なお、年齢による部分集団は ICH-E11 ガイドライン「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」に準じて設定し、被験者数は[redacted]確認した。

解析方法：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は、本試験に参加し、1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者とした。Intent-to-treat 解析対象集団（ITT）は、SAF に含まれ、かつ EPD に投与／出血データがあるすべての被験者とした。薬物動態解析対象集団（PKS）は、薬物動態が評価可能なすべての被験者とした。

有効性の解析

有効性の解析は、ITT を対象に行った。推定年間出血率は、総出血回数、平均、標準偏差（SD）、範囲、中央値、四分位点（IQR）とともに示した。また、出血の発生状況を、本剤の投与頻度の変更別（変更なし、頻度増加、頻度減少）に示した。生体内回収率は、FVⅢ活性によって測定し、平均、SD、範囲、中央値、IQR を要約した。

部分集団解析

有効性主要評価項目である推定年間出血率について、年齢群別に以下の部分集団解析を行った。

- ベースラインの標的関節の有無
- 人種（白人、黒人、アジア人、その他）
- 地域
- 前治療（出血時補充療法、定期補充療法）

また、事後的な解析として、過敏症反応又は有効性の欠如により投与を中止した症例が、有効性に関して異なる特性を有する可能性を考慮し、該当する症例を除外した部分集団解析を実施した。

安全性の解析

安全性の結果は、SAF を対象として要約した。被験者ごとの臨床検査値、有害事象、併用薬及び病歴を一覧に示した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.17.1 を用いて示した。本剤の初回投与以降、最終投与後 7 日目までに発現又は悪化した有害事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。

インヒビターの発生を時点別に要約すると共に、被験者ごとに一覧も示した。

インヒビターは、反復測定で 0.6BU/mL 以上の力価が確認された場合に陽性と判定した。介入を伴わずとも 0.6BU/mL 未満への低下が確認された場合は、一過性の発生と判断した。また、5BU/mL を超えるインヒビターの高値が継続するか否かにより、被験者を低力価又は高力価に分類した。抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体（阻害の有無を問わない）についても被験者をモニターした。FVⅢインヒビターの発生が認められた場合は独立データモニタリング委員会（DMC）による検討対象とした。

薬物動態の解析

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。

表 2.7.6.6-1 試験スケジュール

	Main study							Optional extension study	
Assessments and procedures	Visit 1 Screening	Visit 2 Baseline	Visit 3 Month 1	Visit 4 Month 2	Visit 5 Month 3	Interim Visit[a]	Final Visit[b]	Extension Visits	Extension Final Visit[b]
Procedural window		≤ 6 wks from screening	± 1 wk	± 1 wk	± 1 wk	30-40 ED	minimum 50 ED	every 6 months ± 1 wk	minimum total 100 ED ± 1 wk
Informed consent	X						X		
Inclusion / exclusion criteria	X	X							
Demographic data	X								
Height	X								
Weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medical and surgical history	X								
Medication history	X								
FVIII level and inhibitor[c]	X								
Concomitant medication	X	←	―	―	continuously		→		
Adverse events	X	←	―	―	continuously		→		
Vital signs	X	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X	X
Physical examination	X						X		
Laboratory evaluations[e]	X						X		
Quantitative PEG measurement		X					X	X	X
Antibodies to BAY 94-9027		X	X	X	X		X	X	X
FVIII level pre-infusion and inhibitor[f]		X	X	X	X		X	X	X
Infusion of study drug		←	―	continuously, in accordance with the prophylaxis regimen			→		
Recovery (20-30 min post-infusion)		X			X		X		
HUI2[g]		X			X		X		

表 2.7.6.6-1 試験スケジュール（続き）

Assessments and procedures	Main study							Optional extension study	
	Visit 1 Screening	Visit 2 Baseline	Visit 3 Month 1	Visit 4 Month 2	Visit 5 Month 3	Interim Visit[a]	Final Visit[b]	Extension Visits	Extension Final Visit[b]
Procedural window		≤ 6 wks from screening	± 1 wk	± 1 wk	± 1 wk	30-40 ED	minimum 50 ED	every 6 months ± 1 wk	minimum total 100 ED ± 1 wk
WPAI[h]		X			X		X		
Pharmacokinetics[i]		←——— once during main study period ———→						N/A	
Drug accounting[j]		X	X	X	X	X	X	X	X
Patient diary documentation		←——————continuously ——————→							
Contact between subject/parent and investigator[k]		←——————weekly ——————→						←— monthly—→	

wk = week; ED = exposure days; HUI2 = Health Utilities Index Mark 2 questionnaire; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment questionnaire; PEG = polyethylene glycol; min=minute; h = hour

a. Interim Visit was to be scheduled only if subject had accumulated <40 ED by Month 6
b. If subject was leaving the study, this visit was to be followed by a follow-up phone call 1-2 weeks post end of treatment to collect adverse events and concomitant medications
c. Measured at least 72 h after last dose of FVIII
d. Vital signs were to be measured before and after administration of study drug
e. Complete Blood Count (CBC) and chemistries
f. Measured prior to the scheduled prophylactic treatment with BAY 94-9027 (± 1 day). Measurements were to be obtained at least 72 h after prior dose of FVIII or BAY 94-9027.
g. HUI2 questionnaire to be completed by parent/caregiver, only in subjects who were ≥5 years when consent was signed.
h. WPAI to be completed by parent/caregiver for all subjects.
i. Optional; to be performed once. Preferred at baseline visit, but if blood volumes or convenience to subject/parent did not permit, then PK could have been obtained at any scheduled visit during the main study. A washout was required prior to measurement. Blood samples were to be collected at: Pre-dose, 20-30 min, 4 -8 h, 24 h, 48 h, and 72 h. Exact times had to be entered on the CRF. Samples collected as required for each visit (pre-dose and/or recovery 20-30 min) did not need to be duplicated.
j. Dispense, or collect, retain, and inventory vials of study medication as appropriate
k. Contact the subject's family weekly after baseline visit (Visit 2) to check diary documentation, adherence and response to treatment, adverse events, concomitant medications, and other medical problems. If the subject participated in the extension study, the family was to be contacted monthly during that interval to check diary documentation.

2.7.6.6.2 成績

本項では主試験完了までの結果を示す（データカットオフ日：2015 年 3 月 19 日）。なお、被験者は主試験完了後に継続投与期間に任意で参加できるものとした。

カットオフ時点では、50 例以上が 50ED の投与を完了していた（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/4）。なお、治験実施計画書改訂 2 において大手術時における本剤の使用が可能となったが、主試験中に大手術を受けた被験者はいなかった。

2.7.6.6.2.1 試験対象集団

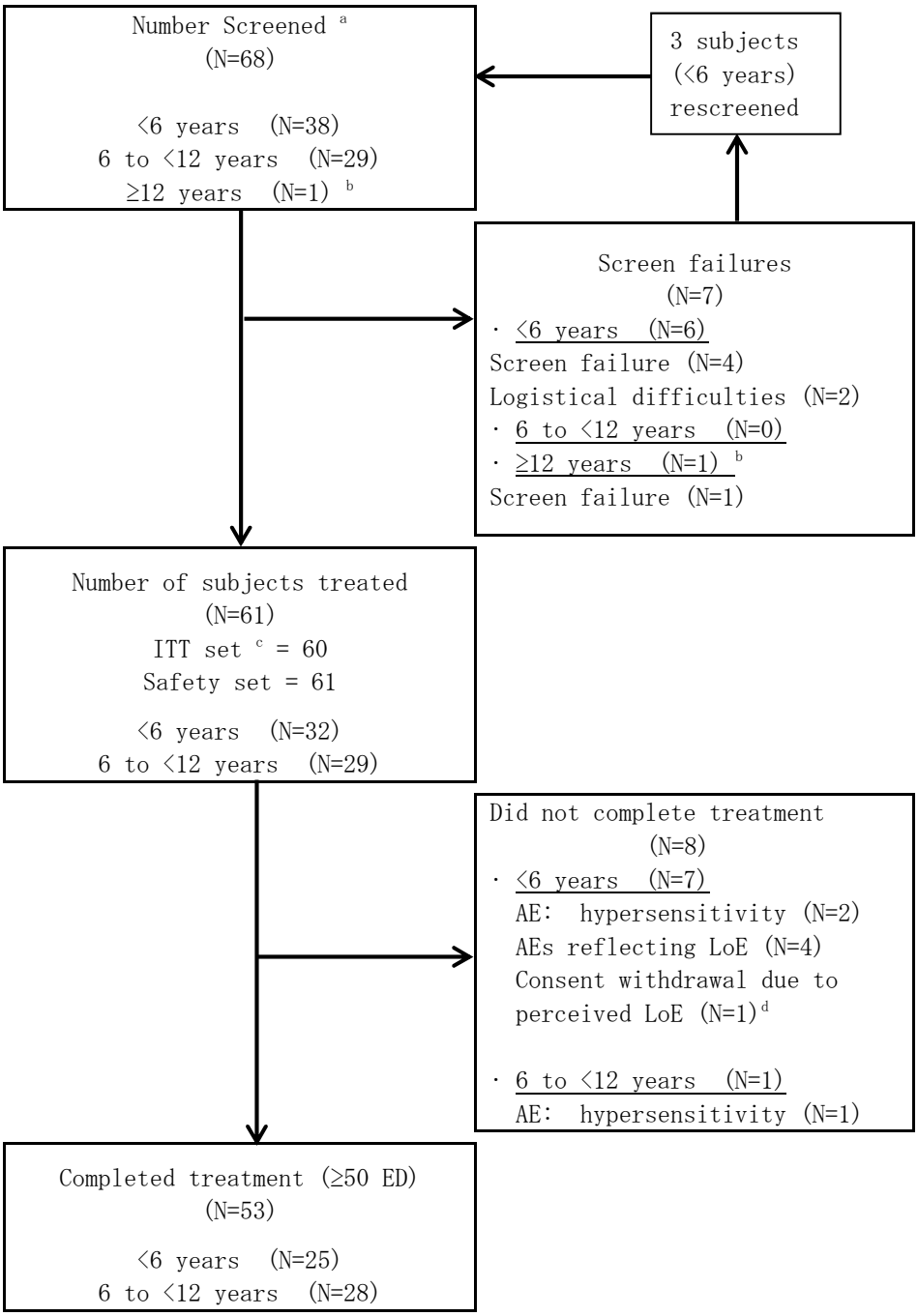
2.7.6.6.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.6-1 に示す。

65 例の被験者がスクリーニングを受けた。スクリーニング時に不適格であった 3 例〔被験者番号（SID）[redacted]、[redacted]、[redacted]〕を再スクリーニング後に試験に組入れたため、のべ 68 例に SID を割り当てた。68 例中 5 例は選択基準を満たさないことにより、2 例は規定の期間に試験手順を実施できないことにより不適格とされた。SAF には主試験に参加した 61 例が採用された（6 歳未満群：32 例、6～12 歳未満群：29 例）（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/3、14.1/4）。

主試験完了までに投与を中止した被験者とその中止理由を表 2.7.6.6-2 に示す。

主試験終了までに 53 例が投与を完了し、8 例が投与を中止した。中止理由は、有害事象が 7 例、親による同意撤回が 1 例であった。同意撤回の 1 例では、有害事象は報告されなかったものの有効性の欠如が疑われた。



ED = exposure days; ITT = intent-to-treat; LoE = loss of efficacy.

a: A total of 65 unique subjects were screened plus 3 subjects who were rescreened.

b: Informed consent was signed for a 12 year old subject but he was disqualified for age.

c: One subject was not included in efficacy analysis.

d: One LoE event was not reported as an AE but rather withdrawal of consent.

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/3, 14.1/5, Listing 16.2.3/1

図 2.7.6.6-1 被験者の内訳

表 2.7.6.6-2 投与を中止した被験者及びその理由

Age	Subject number	Reason for discontinuation MedDRA Preferred Term Ver.17.1（基本語）
<6 years	[redacted]	Adverse event drug hypersensitivity（薬物過敏症） anti factor VIII antibody positive（抗第Ⅷ因子抗体陽性）
	[redacted]	Parent decision to discontinue patient from study
	[redacted]	Adverse event hypersensitivity（過敏症）
	[redacted]	Adverse event contusion（挫傷）
	[redacted]	Adverse event spontaneous haematoma（特発性血腫） drug specific antibody present (both BAY 94-9027 and PEG)（薬物特異性抗体陽性）
	[redacted]	Adverse event drug specific antibody present (both BAY 94-9027 and PEG)（薬物特異性抗体陽性） spontaneous haemorrhage（特発性出血）
	[redacted]	Adverse event drug specific antibody present (PEG)（薬物特異性抗体陽性）
6 to <12 years	[redacted]	Adverse event hypersensitivity（過敏症）

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6, 14.3.2/2

2.7.6.6.2.1.2 解析対象集団

最低 1 回本剤の投与を受けた 61 例を SAF とした。また、ITT には 60 例を採用した。6～12 歳未満群の 1 例（SID [redacted]）は、本剤を 1 回投与された後に発現した有害事象により投与を中止した。SAF ではこの被験者を採用したが、ITT では、評価可能な有効性データがないため重大な逸脱例として除外した。評価可能な薬物動態データを有する 34 例（6 歳未満群：16 例、6～12 歳未満群：18 例）を薬物動態解析対象集団（PKS）とした。

2.7.6.6.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.6.2.1.3.1 人口統計学的特性

主試験に参加した全被験者の人口統計学的特性を、年齢群別に表 2.7.6.6-3 に示す。

平均年齢（±SD）は、6 歳未満群で 3.5±1.0 歳（範囲：2～5 歳）、6～12 歳未満群で 8.6±1.5 歳（6～11 歳）であった。被験者のほとんどは白人であった。また、平均体重（±SD）は、6 歳未満群で 16.4±3.1kg（12～24kg）、6～12 歳未満群で 31.8±7.0kg（23～51kg）であった。

表 2.7.6.6-3 被験者の人口統計学的特性（SAF）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=29
Sex		
Male	32 (100%)	29 (100%)
Race		
White	27 (84.4%)	28 (96.6%)
Black or African American	3 (9.4%)	0
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	0
Age (years)		
Mean ± SD	3.5 ± 1.0	8.6 ± 1.5
Median (range)	3.0 (2-5)	9.0 (6-11)
Weight (kg)		
Mean ± SD	16.4 ± 3.1	31.8 ± 7.0
Median (range)	15.7 (12-24)	30.0 (23-51)
Height (cm)		
Mean ± SD	102.3 ± 8.9	135.2 ± 10.1
Median (range)	101.0 (87-120)	135.0 (110-152)
Body mass index (kg/m^2)		
Mean ± SD	15.5 ± 1.3	17.1 ± 2.3
Median (range)	15.5 (13-18)	16.4 (13-22)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/7

2.7.6.6.2.1.3.2 ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性で血友病に関連するものを、年齢群別に表 2.7.6.6-4 に示す。

スクリーニング時点で全被験者が重症血友病 A であることが確認された。全被験者が試験前にFⅧ製剤の投与を受けており、その内訳は定期補充療法が 61 例中 56 例（91.8%）、出血時補充療法が 61 例中 5 例（8.2%）であった。

スクリーニング時点で 61 例中 11 例（18.0%）に標的関節が認められたが、大半の被験者（82.0%）では標的関節は認められなかった。標的関節を認めた被験者数は、6 歳未満群（32 例

中 1 例、3.1%）と比べて 6～12 歳未満群（29 例中 10 例、34.5%）で多かった。標的関節を認めた 11 例のほとんどで（8 例）標的関節は 1 つであった。

なお、6 歳未満群の 1 例（SID [redacted]）に、インヒビターの既往歴（5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.8.1/3）が認められたが、治験実施計画書で規定した閾値の 0.6BU/mL は下回っており、本被験者は組入れ基準をすべて満たしていた。

61 例全例から遺伝子解析の結果を収集し、集計した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/10）。SAF における集計結果は、重症血友病 A 患者でみられる遺伝子変異を反映していた。

組入れ前 12 ヵ月間の出血回数は、全体で 0～100 回（中央値：3.0 回）であった。組入れ前の年間出血率は、6～12 歳未満群（中央値：4.0 回）に比べて 6 歳未満群（中央値：1.0 回）で低かった。関節内出血数の中央値も同様であり、6 歳未満群の方が低かった（6 歳未満群：0.0 回、6～12 歳未満群：2.0 回）。

表 2.7.6.6-4 ベースライン時の疾患特性（SAF）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=29	Total N=61
Target Joint present			
No	31 (96.9%)	19 (65.5%)	50 (82.0%)
Yes	1 (3.1%)	10 (34.5%)	11 (18.0%)
Number of target joints			
0	31 (96.9%)	19 (65.5%)	50 (82.0%)
1	1 (3.1%)	7 (24.1%)	8 (13.1%)
2	0	0	0
3	0	1 (3.4%)	1 (1.6%)
4	0	2 (6.9%)	2 (3.3%)
Subject history of inhibitor			
No	31 (96.9%)	29 (100.0%)	60 (98.4%)
Yes	1[a] (3.1%)	0	1 (1.6%)
Number of target joints per subject			
Mean ± SD	0.0 ± 0.2	0.6 ± 1.1	0.3 ± 0.8
Median (range)	0.0 (0-1)	0.0 (0-4)	0.0 (0-4)
Prior FVIII treatment type			
Prophylaxis	31 (96.9%)	25 (86.2%)	56 (91.8%)
On-demand	1 (3.1%)	4 (13.8%)	5 (8.2%)
Number of bleeds in prior 12 months			
Mean ± SD	5.3 ± 10.2	10.3 ± 18.9	7.7 ± 15.1
Median (range)	1.0 (0-50)	4.0 (0-100)	3.0 (0-100)
Number of joint bleeds in prior 12 months			
Mean ± SD	1.2 ± 2.4	4.6 ± 6.5	2.8 ± 5.0
Median (range)	0.0 (0-10)	2.0 (0-24)	1.0 (0-24)

BU = Bethesda Units.
a: The investigator considered the result positive, but it was <0.6 BU.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/10, 14.1/11

2.7.6.6.2.1.3.3 病歴及び手術歴

SAF の 61 例中、10%以上（いずれかの年齢群又は全体）に認められた病歴を、表 2.7.6.6-5 に示す。病歴（器官別大分類）のうち、「先天性、家族性および遺伝性障害」は全被験者に認められた。SAF の 61 例中、10%以上に認められた病歴（器官別大分類）は、「外科および内科処置」（20 例、32.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9 例、14.8%）、「傷害、中毒および処置合併症」（7 例、11.5%）、「皮膚および皮下組織障害」（7 例、11.5%）、「免疫系障害」（7 例、11.5%）であった。6 歳未満群の 32 例でのみ 10%以上に認められた病歴は、「免疫系障害」（5 例、15.6%）、「感染症および寄生虫症」（4 例、12.5%）であった。6～12 歳未満群の 29 例でのみ 10%以上に認められた病歴は、「胃腸障害」（3 例、10.3%）、「臨床検

査」（5 例、17.2%）、「筋骨格系および結合組織障害」（4 例、13.8%）、「神経系障害」（3 例、10.3%）、「精神障害」（3 例、10.3%）であった。

いずれかの年齢群又は SAF の 10%以上に認められた病歴（基本語）は、湿疹（6 歳未満群の 32 例中 4 例、12.5%）及び中心静脈カテーテル留置（SAF の 61 例中 11 例、18.0%）であった。なお、A 型肝炎免疫又は B 型肝炎免疫を有した被験者の割合は、いずれも 61 例中 5 例（8.2%）であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/12）。

本剤以外の薬剤投与に使用した中心静脈カテーテル留置は、6 歳未満群の 32 例中 8 例（25.0%）、6～12 歳未満群の 29 例中 3 例（10.3%）に病歴として報告された（5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.4/5）。

表 2.7.6.6-5 被験者の 10%以上（いずれかの年齢群又は全体）に認められた病歴（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		<6 years N=32	6 to <12 years N=29	Total N=61
Number of subjects (%) with at least one medical history finding		32 (100%)	29 (100%)	61 (100%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	32 (100%)	29 (100%)	61 (100%)
Factor Ⅷ deficiency	第Ⅷ因子欠乏症	32 (100%)	29 (100%)	61 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (3.1%)	3 (10.3%)	4 (6.6%)
Immune system disorders	免疫系障害	5 (15.6%)	2 (6.9%)	7 (11.5%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (12.5%)	0	4 (6.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (12.5%)	3 (10.3%)	7 (11.5%)
Investigations	臨床検査	1 (3.1%)	5 (17.2%)	6 (9.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders [a]	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1%)	4 (13.8%)	5 (8.2%)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (9.4%)	3 (10.3%)	6 (9.8%)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (3.1%)	3 (10.3%)	4 (6.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (15.6%)	4 (13.8%)	9 (14.8%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (12.5%)	3 (10.3%)	7 (11.5%)
Eczema	湿疹	4 (12.5%)	0	4 (6.6%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	13 (40.6%)	7 (24.1%)	20 (32.8%)
Central venous catheterization	中心静脈カテーテル留置	8 (25.0%)	3 (10.3%)	11 (18.0%)

a: The medical history preferred terms for this SOC were hemarthrosis, hemophilic arthropathy, and a knee deformity and were consistent with those expected for this subject population with severe hemophilia A.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/12

2.7.6.6.2.1.3.4 前治療歴

本剤投与開始前に SAF の全 61 例が最低 1 回 FⅧ製剤による前治療を受けており、そのほとんど（56 例、91.8%）が、定期補充療法を目的としたものであった（表 2.7.6.6-4）。

2.7.6.6.2.1.3.5 併用薬

SAF の 61 例中 50 例（82.0%）〔6 歳未満群：29 例（90.6%）、6～12 歳未満群：21 例（72.4%）〕が併用薬の投与を 1 回以上受けていた（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/13）。また、11 例（18.0%）〔6 歳未満群：7 例（21.9%）、6～12 歳未満群：4 例（13.8%）〕では、試験期間中に新たな併用薬の投与が開始された（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/15）。

報告された併用薬は、重症血友病 A において予測されるものであった。

2.7.6.6.2.2 有効性の結果

2.7.6.6.2.2.1 治験薬の投与状況

主試験開始時及び終了時における、投与頻度別の被験者数を表 2.7.6.6-6 に示す。ITT の 60 例のうち、18 例は週 2 回、27 例は 5 日ごと、15 例は 7 日ごとの頻度で本剤投与を開始した。試験終了時には、60 例中 51 例（85.0%）が試験開始時の投与頻度を継続していた。試験終了時に投与頻度を変更していた被験者は、週 2 回投与で開始した被験者では 0 例、5 日ごと投与では 1 例（7 日ごと投与に変更）、7 日ごと投与では 8 例（6 例が 5 日ごと投与に、2 例が週 2 回投与に変更）であった。試験終了時における投与頻度の内訳は、週 2 回投与が 20 例、5 日ごと投与が 32 例、7 日ごと投与が 8 例であった。

以降、有効性については、主試験中の投与頻度変更がなかった被験者をそれぞれ、週 2 回投与群、5 日ごと投与群、7 日ごと投与群とし、主試験中に投与頻度を 1 回以上変更した 9 例を投与頻度変更群として結果を示す。

表 2.7.6.6-6 試験開始時及び終了時における投与頻度別の被験者数（ITT）

		Dose Frequency at start of main study period			Number of subjects at end of main study
		2x/week	Every 5 days	Every 7 days	
Dose Frequency at end of main study period	2x/week	18	0	2	20
	Every 5 days	0	26	6	32
	Every 7 days	0	1	7	8
Number of subjects at start of main study		18	27	15	60

Note: Values in cells with bold borders indicate subjects who did not change dose frequency.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/1, 14.2.1/23

投与理由を年齢群別に表 2.7.6.6-7 に示す。年齢群によらず、ほとんどが定期補充療法のための投与であった（92.5%）。

表 2.7.6.6-7 投与理由の要約（ITT）

	<6 years (N=32)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=60)
Reason for infusion			
Number of infusions	1463 (100.0%)	1544 (100.0%)	3007 (100.0%)
Prophylaxis	1335 (91.3%)	1447 (93.7%)	2782 (92.5%)
Spontaneous bleed -1st injection	16 (1.1%)	36 (2.3%)	52 (1.7%)
Trauma bleed -1st injection	56 (3.8%)	32 (2.1%)	88 (2.9%)
Follow-up injection	31 (2.1%)	17 (1.1%)	48 (1.6%)
Minor surgery	1 (<0.1%)	0	1 (<0.1%)
Activity	8 (0.5%)	7 (0.5%)	15 (0.5%)
Injury	16 (1.1%)	5 (0.3%)	21 (0.7%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/17

2.7.6.6.2.2.2 主要評価項目

2.7.6.6.2.2.2.1 定期補充療法時の推定年間出血率

主要評価には推定年間出血率を用い、ITT の全被験者について投与頻度に基づき検討を行った。全出血回数を、年齢群別に表 2.7.6.6-8 に、投与群別に表 2.7.6.6-9 に示す。

ITT の 60 例に、合計 140 件の出血が報告された。投与期間中（中央値 245 日、範囲：15～448 日、5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/19）の出血回数の中央値は全体で 2 回（0～11 回）であ

り、推定年間出血率の中央値は 2.87 回／年（0～74.6 回／年）であった。推定年間出血率の中央値は、両年齢群で同様であった（6 歳未満群：2.68 回／年、6～12 歳未満群：2.92 回／年）。

ITT の 60 例中、15 例（25.0%）には出血が認められなかった（6 歳未満群：21.9%、6～12 歳未満群：28.6%）。また、週 2 回投与群の 18 例中、8 例（44.4%）には出血が認められなかった（6 歳未満群：37.5%、6～12 歳未満群：50.0%）。

表 2.7.6.6-8 年齢群別の出血回数の要約（ITT）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=28	Total N=60
Number of total bleeds			
Mean ± SD	2.3 ± 2.4	2.4 ± 2.3	2.3 ± 2.4
Median (range)	1.0 (0-11)	2.0 (0-8)	2.0 (0-11)
IQR	1.0-3.5	0-4.0	0.5-4.0
Sum	72	68	140
Annualized number of total bleeds			
Mean ± SD	8.55 ± 15.73	3.77 ± 3.63	6.32 ± 11.91
Median (range)	2.68 (0-74.6)	2.92 (0-11)	2.87 (0-74.6)
IQR	1.08-6.79	0-6.66	0.53-6.79
Proportion of subjects who had bleed			
No	7 (21.9%)	8 (28.6%)	15 (25.0%)
Yes	25 (78.1%)	20 (71.4%)	45 (75.0%)

IQR = interquartile range.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/1, 14.2.1/5

全体の推定年間出血率は、投与頻度変更群の推定年間出血率に大きく影響を受けた。投与頻度変更群の推定年間出血率の中央値は、6 歳未満群の 6 例で 5.65 回／年（範囲：0～13.6 回／年）、6～12 歳未満群の 3 例で 10.62 回／年（1.4～11 回／年）であった。これに対して、当初の投与頻度を維持した被験者の推定年間出血率の中央値は顕著に低かった（6 歳未満群のうち週 2 回投与群：1.78 回／年、5 日ごと投与群：3.85 回／年、7 日ごと投与群：1.37 回／年、6～12 歳未満群はそれぞれ 0.99 回／年、3.03 回／年、2.19 回／年）。投与頻度変更群の 9 例（全集団の 15%）で全 140 件の出血のうちの 40 件（29%）を占め、そのうちの 4 例（7%、SID [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）で 30 件（21%）を占めた（表 2.7.6.6-13）。

表 2.7.6.6-9 年齢及び投与群別の出血回数の要約（ITT）

Age: <6 year	2x/week N=8	Every 5 days N=12	Every 7 days N=6	Variable frequency N=6	Total N=32
Number of total bleeds					
Mean ± SD	1.4 ± 2.0	1.8 ± 1.5	2.5 ± 2.4	4.2 ± 3.8	2.3 ± 2.4
Median (range)	1.0 (0-6)	1.0 (0-5)	1.5 (0-6)	3.5 (0-11)	1.0 (0-11)
IQR	0-1.5	1.0-2.5	1.0-5.0	2.0-5.0	1.0-3.5
Sum	11	21	15	25	72
Annualized number of total bleeds					
Mean ± SD	6.84 ± 12.99	14.10 ± 22.74	2.53 ± 2.56	5.75± 4.65	8.55 ± 15.73
Median (range)	1.78 (0-37.6)	3.85 (0-74.6)	1.37 (0-6.5)	5.65 (0-13.6)	2.68 (0-74.6)
IQR	0-6.8	1.32-20.02	1.06-4.84	2.47-7.10	1.08-6.79
Proportion of subjects who had bleed					
No	3 (37.5%)	2 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	7 (21.9%)
Yes	5 (62.5%)	10 (83.3%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	25 (78.1%)
Age: 6 to <12 years	**2x/week N=10**	**Every 5 days N=14**	**Every 7 days N=1**	**Variable frequency N=3**	**Total N=28**
Number of total bleeds					
Mean ± SD	1.5 ± 1.9	2.6 ± 2.2	2.0	5.0 ± 3.6	2.4 ± 2.3
Median (range)	0.5 (0-5)	2.0 (0-7)	2.0	6.0 (1-8)	2.0 (0-8)
IQR	0-3.0	1.0-4.0	2.0	1.0-8.0	0-4.0
Sum	15	36	2	15	68
Annualized number of total bleeds					
Mean ± SD	2.89 ± 3.69	3.67 ± 3.02	2.19	7.68 ± 5.44	3.77 ± 3.63
Median (range)	0.99 (0-9.8)	3.03 (0-9.2)	2.19	10.62 (1.4-11)	2.92 (0-11)
IQR	0-5.62	1.42-6.11	2.19	1.39-11.01	0-6.66
Proportion of subjects who had bleed					
No	5 (50.0%)	3 (21.4%)	0	0	8 (28.6%)
Yes	5 (50.0%)	11 (78.6%)	1 (100%)	3 (100%)	20 (71.4%)

IQR = interquartile range.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/1, 14.2.1/5

2.7.6.6.2.2.2.1.1 出血の種類別推定年間出血率

出血の種類別推定年間出血率及び標的関節内出血の割合を、年齢群別に表 2.7.6.6-10 に示す。

合計 140 件の出血のうち 88 件（63%）は外傷性出血、52 件（37%）は自然出血であった。推定年間出血率の中央値は、自然出血及び関節内出血で 0 回／年、外傷性出血では 1.35 回／年であった。

表 2.7.6.6-10 出血の種類別推定年間出血率（ITT）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=28	Total N=60
Annualized number of spontaneous bleeds			
Mean ± SD	4.54 ± 14.35	2.06 ± 2.39	3.38 ± 10.60
Median (range)	0 (0-74.6)	1.47 (0-8)	0 (0-74.6)
Number of spontaneous bleeds	16	36	52
Annualized number of trauma bleeds			
Mean ± SD	4.01 ± 7.27	1.71 ± 2.40	2.94 ± 5.63
Median (range)	1.62 (0-36.2)	0.55 (0-9.2)	1.35 (0-36.2)
Number of trauma bleeds	56	32	88
Annualized number of joint bleeds			
Mean ± SD	1.44 ± 3.36	1.87 ± 2.58	1.64 ± 3.00
Median (range)	0 (0-18.8)	0 (0-7.9)	0 (0-18.8)
Number of joint bleeds	22	34	56
Percentage of joint bleeds into target joints	0	5 (14.7%)	5 (8.9%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/1, 14.2.1/3

2.7.6.6.2.2.2.1.2 投与量及び投与頻度の変更と出血状況

定期補充療法で投与頻度変更のなかった被験者における用量変更を表 2.7.6.6-11 に要約し、被験者の一覧を表 2.7.6.6-12 に示す。

主試験中、ITT の 60 例のうち大半の、51 例（85.0%）で投与頻度の変更は行われなかった。この 51 例中、投与期間中に 1 回以上増量が行われた被験者は 17 例（33.3%）で、減量は 1 例（2.0%）であった。増量が行われた 17 例中 6 例は週 2 回投与群、11 例は 5 日ごと投与群であった。この 17 例中 10 例の増量は出血回数の増加によるもので、そのうち 9 例では増量後に推定年間出血率が改善した。残る 1 例（SID [redacted]）の用量変更の理由は、治験責任（分担）医師により「不十分な用量（定期補充療法）」と報告された。本被験者では用量変更後すぐに投与が中止された。その他の被験者における用量変更は、体重の増加や入手可能なバイアルサイズの都合など、他の理由によるものであった（5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.5/1）。

表 2.7.6.6-11 投与頻度の変更がなかった被験者における用量変更状況（ITT）

	2x/week N=18	Every 5 days N=26	Every 7 days N=7	Total N=51
Dose unchanged	11 (61.1%)	15 (57.7%)	7 (100%)	33 (64.7%)
Dose changed	7 (38.9%)	11 (42.3%)	0	18 (35.3%)
Dose increased	6 (33.3%)	11 (42.3%)	0	17 (33.3%)
Dose decreased	1 (5.6%)	0	0	1 (2.0%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/21

表 2.7.6.6-12 投与頻度の変更なく用量のみが変更された被験者の投与及び出血の発生状況（ITT）

Dosing Group	Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Before dose change: Dose (IU/kg)	Before dose change: Bleeds	Before dose change: ABR	Days from start of study to dose change	After dose change: Dose (IU/kg)	After dose change: Bleeds	After dose change: ABR	Days to end of main study after dose change
2x/week	[redacted] M/W/NHL [a]	25	0	0	5	35	5	10.03	182
	[redacted] M/[redacted]/[redacted] [b]	25	1	3.45	107	40	0	0	76
	[redacted] /M/W/NHL [b]	25	3	37.80	30	40	0	0	166
	[redacted] /M/W/NHL [b]	25	3	19.59	57	35	1	2.74	133
	[redacted] M/W/NHL [a]	30	0	0	29	25	2	4.43	165
	[redacted] M/W/NHL [b]	35	1	2.19	168	60	0	0	29
	[redacted] M/W/NHL [c]	35	1	26.09	15	40	1	66.98 [d]	5
Every 5 days	[redacted] M/W/NHL [b]	45	1	4.39	84	50	3	6.23	176
	[redacted] M/W/NHL [a]	45	3	19.16	58	55	2	3.62	202
	[redacted] M/W/NHL [b]	45	2	22.06	34	60	3	4.98	220
	[redacted] M/W/NHL [b]	45	1	20.28	19	60	1	1.55	235
	[redacted] /M/W/NHL [a]	45	1	1.97	186	50	0	0	60
	[redacted] M/W/NHL [a]	45	0	0	31	50	0	0	240
	[redacted]	50	0	0	96	55	0	0	175
	[redacted] M/W/NHL [b]	45	4	6.78	216	55	0	0	66
	[redacted] M/[redacted]/NHL [a]	45	3	6.05	182	50	0	0	101
	[redacted] M/W/NHL [b]	45	1	14.65	26	60	1	1.66	220
	[redacted] M/W/NHL [a+b]	45	2	11.42	65	50	1	6.06	175
	[redacted]	50	1	6.06	125	60	1	3.18	115
	[redacted] M/W/NHL [a]	45	1	11.08	34	50	2	3.55	206

[redacted] ABR = annualized bleeding rate; [redacted]; [redacted]; IU = international units; M = male; NHL = Not Hispanic or Latino; W = White.

a: Subject changed dose due to other reasons such as increase in body weight and in response to available vial sizes;

b: “increase of bleeding frequency” was given as reason for dose increase;

c: “other / insufficient prophylactic dose” was given as reason for dose increase;

d: ABR for this subject calculated based on 5 days on treatment after dose change.

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/22, Listing 16.2.5/1

投与頻度が変更された被験者の一覧を表 2.7.6.6-13 に示す。

ITT の 60 例のうち 9 例で、投与期間中に 1 回以上投与頻度が変更された（頻度増 8 例、頻度減 1 例）。

7 日ごとで投与を開始した 15 例では、8 例が投与頻度を増やし、そのうち 7 例の理由は出血等で、1 例は被験者（親）による希望であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Listing 16.2.5/1）。最終的に、6 例は 5 日ごと投与に変更し、2 例は週 2 回投与に変更した。投与頻度を増やしたすべての被験者では推定年間出血率が改善した。頻度変更前の出血回数の中央値は 2 回（範囲：0～9 回）で、変更後は 1 回（0～2 回）であった。

5 日ごとの頻度で投与を開始した 27 例中、1 例で 7 日ごとへ頻度が減らされた。

表 2.7.6.6-13 投与頻度を変更した被験者の投与及び出血の発生状況（ITT）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Before switch				Days from start of study to dose change	After switch				Days to end of main study after dose change
	Dosing group	Dose (IU/kg)	Bleeds	ABR		Dosing group	Dose (IU/kg)	Bleeds	ABR	
Dose frequency increased										
[redacted]M/W/HL	Every 7 days	60	1	19.28	20	Every 5 days	60	1	1.32	277
[redacted]M/W/NHL	Every 7 days	60	1	13.03	29	Every 5 days	60	1	6.19	182
[redacted]	Every 5 days	60	1	6.19	88	2x/week	40	1	2.97	123
[redacted]M/W/NHL	Every 7 days	60	6	39.05	57	2x/week	40	0	0	143
[redacted]M/W/NHL	Every 7 days	60	0	0	43	Every 5 days	55	0	0	225
[redacted]/M/W/NHL	Every 7 days	60	7	11.63	221	Every 5 days	45	1	6.63	55
[redacted]M/W/NHL	Every 7 days	60	4	18.94	78	Every 5 days	60	1	2.03	180
[redacted]M/[redacted]/HL	Every 7 days	60	9	17.61	188	Every 5 days	60	2	6.75	108
[redacted]M/W/NHL	Every 7 days	60	2	48.56	16	Every 5 days	60	2	3.25	225
Dose frequency decreased										
[redacted]M/W/NHL	Every 5 days	45	1	1.61	228	Every 7 days	60	0	0	35

ABR = annualized bleeding rate; [redacted]; IU = international units; M = male; NHL = Not Hispanic or Latino; W = White.

Note: The subjects listed in this table comprise the “variable frequency” dosing group.

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/23

2.7.6.6.2.2.2.2 出血における治療

2.7.6.6.2.2.2.2.1 出血の特徴

出血部位及び出血の重症度について、年齢群別に表 2.7.6.6-14 に示す。

部位別では、両年齢群を併せて 140 件の出血中、最も多かったものは関節内出血（56 件、40.0%）であり、次に皮膚又は粘膜出血（29.3%）が多かった。6～12 歳未満群では、出血の 50.0%が関節内出血であったが、6 歳未満群では皮膚又は粘膜出血が最も多かった（41.7%）。重症度別では、全出血の 10%が高度に分類された。関節内出血のほとんど（91.1%）は、標的関節以外のものか、又は標的関節を有していない被験者での出血であった。

表 2.7.6.6-14 出血部位及び出血の重症度（ITT）

	<6 years (N=32)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=60)
Bleed location			
n	72 (100.0%)	68 (100.0%)	140 (100.0%)
Joint	22 (30.6%)	34 (50.0%)	56 (40.0%)
Muscle	7 (9.7%)	19 (27.9%)	26 (18.6%)
Skin/Mucosa	30 (41.7%)	11 (16.2%)	41 (29.3%)
Other	14 (19.4%)	6 (8.8%)	20 (14.3%)
Bleed severity			
n	72 (100.0%)	68 (100.0%)	140 (100.0%)
Mild	28 (38.9%)	22 (32.4%)	50 (35.7%)
Moderate	36 (50.0%)	40 (58.8%)	76 (54.3%)
Severe	8 (11.1%)	6 (8.8%)	14 (10.0%)
Percentage of joint bleeds in total bleeds			
Total bleeds	72 (100.0%)	68 (100.0%)	140 (100.0%)
Joint bleeds	22 (30.6%)	34 (50.0%)	56 (40.0%)
Target joint bleed?			
Yes	0	5 (14.7%)	5 (8.9%)
No	22 (100.0%)	29 (85.3%)	51 (91.1%)
No target joint(s)	22 (100.0%)	19 (65.5%)	41 (80.4%)
Bleed not in target joint(s)	0	10 (34.5%)	10 (19.6%)

N = total number of subjects; n = number of bleeds (categories may not sum to n).
Note: One joint bleed may have occurred in more than 1 joint site. When counting sites for the joint bleed, all sites were counted. Data reflecting joint site frequencies included the frequency over all sites.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/3, 14.2.1/7

2.7.6.6.2.2.2.2.2 出血に対する治療内容

出血治療のための本剤の投与状況を表 2.7.6.6-15 に示す。

両年齢群併せて 140 件の出血に対して本剤が投与された（表 2.7.6.6-16）。用量及び追加投与は、治験実施計画書の規定どおり、被験者、親又は治療を担当する医師の判断により決定された。出血治療時における本剤の 1 回投与量の平均値（±SD）は、6 歳未満群で 49.7±10.8IU/kg、

6～12 歳未満群で 43.3±11.2IU/kg であった。出血治療における用量は、定期補充療法時と比べ概ね同程度であることが示唆された（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/12）。

表 2.7.6.6-15 出血時の治療（出血治療を受けた被験者、ITT）

Age: <6 years	2x/week (N=5)	Every 5 days (N=10)	Every 7 days (N=5)	Variable frequency (N=5)	Total (N=25)
Number of infusions for bleeds					
Mean ± SD	6.4 ± 5.9	2.8 ± 2.4	3.4 ± 2.5	5.2 ± 4.0	4.1 ± 3.7
Total dose per infusion (IU/kg/infusion)					
Mean ± SD	34.9 ± 6.9	48.8 ± 6.5	57.3 ± 8.9	58.6 ± 5.9	49.7 ± 10.8
Age: 6 to <12 years	**2x/week (N=5)**	**Every 5 days (N=11)**	**Every 7 days (N=1)**	**Variable frequency (N=3)**	**Total (N=20)**
Number of infusions for bleeds					
Mean ± SD	3.0 ± 1.6	4.6 ± 3.9	2.0	5.7 ± 4.5	4.3 ± 3.4
Total dose per infusion (IU/kg/infusion)					
Mean ± SD	26.5 ± 5.1	47.5 ± 4.7	60.4	50.3 ± 3.2	43.3 ± 11.2

IU = international units.
Note: “Variable frequency” indicates subjects who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/13

各被験者において止血に要した本剤の投与回数を表 2.7.6.6-16 に示す。

両年齢群併せて 140 件の出血に対して、止血に要した本剤の投与回数は、1 回が 118 件（84.3%）、2 回が 11 件（7.9%）、3 回以上が 11 件（7.9%）であった。全体集団における、1 回目と 2 回目の投与間隔の中央値は 1.06 日であった。

表 2.7.6.6-16 止血に要した本剤の投与回数（ITT）

	<6 years (N=32)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=60)
Number of infusions to control the bleed			
n (# of bleeds)	72	68	140
Mean ± SD	1.4 ± 1.8	1.3 ± 0.7	1.4 ± 1.4
Median (range)	1.0 (1-16)	1.0 (1-5)	1.0 (1-16)
Number of infusions to control the bleed			
1 infusion	60 (83.3%)	58 (85.3%)	118 (84.3%)
2 infusions	6 (8.3%)	5 (7.4%)	11 (7.9%)
≥ 3 infusions	6 (8.3%)	5 (7.4%)	11 (7.9%)
Median time interval between 1st and 2nd infusion (days)	1.03	1.15	1.06

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/5

2.7.6.6.2.2.2.3 出血時の治療効果に関する被験者の評価

止血効果について、被験者又は親が 4 段階で評価した結果を表 2.7.6.6-17 に示す。手術や重大な出血事象により入院した被験者はいなかったため、医師の評価結果は収集しなかった。止血効果は、全体の 85.7%で「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された。

表 2.7.6.6-17 止血効果の評価（ITT）

	<6 years (N=32)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=60)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds by subject			
Number of bleeds	72 (100.0%)	68 (100.0%)	140 (100.0%)
Excellent	29 (40.3%)	26 (38.2%)	55 (39.3%)
Good	34 (47.2%)	31 (45.6%)	65 (46.4%)
Moderate	6 (8.3%)	9 (13.2%)	15 (10.7%)
Poor	3 (4.2%)	2 (2.9%)	5 (3.6%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/17

2.7.6.6.2.2.2.3 手術時の止血管理

主試験中、[redacted] 歳の白人男児（SID [redacted]）が耳垂血管腫切除のため待機的な小手術を受けた。被験者は、止血管理のため手術前に本剤 750IU の投与を受けた（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/28）。手術は全身麻酔下で施行され、失血はなく、治験責任（分担）医師は止血効果を「非常に良好（Excellent）」と評価した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/26）。

2.7.6.6.2.2.3 副次評価項目（生体内回収率）

本剤のトラフレベル及び生体内回収率の評価用検体を全被験者から採取し、血漿中 FⅧ活性を合成基質法により測定した。生体内回収率を、来院及び年齢群別に要約した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/24）。生体内回収率の平均値（範囲）は、6 歳未満群で 1.81kg/dL（0.68～2.56）、6～12 歳未満群で 2.27kg/dL（1.42～6.13kg/dL）であった。生体内回収率は、各来院で概ね同程度であった。

2.7.6.6.2.2.4 その他の評価項目（患者報告アウトカム）

2.7.6.6.2.2.4.1 WPAI 質問票

WPAI 改訂版を用いる探索的評価については、試験実施中に評価することができなかった。そのため、本評価項目を解析計画から削除し解析も行わないこととした。

2.7.6.6.2.2.4.2 HUI2

HUI2 スコアは、0 を死亡、1 を完全に健康な状態とする 0～1 の範囲で、健康状態を表す評価スケールである。HUI2 の結果を表 2.7.6.6-18 に示す。

臨床的に重要とされる差である 0.03 を上回るベースラインからの変化は、各年齢群内でそれぞれ 1 回認められた。6 歳未満群におけるスコアは、来院 5 ではベースラインよりも低く（ベースラインからの平均変化量：－0.04）、その後、最終来院ではベースライン値近くまで回復した（ベースラインからの平均変化量：＋0.01）。6～12 歳未満群では、来院 5 ではベースラインから変化がなかったものの、最終来院ではベースラインからの平均変化量は＋0.06 であった。

表 2.7.6.6-18 HUI2 の要約及びベースラインからの変化（ITT）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=28
Baseline		
N	6	25
Mean ± SD	0.99 ± 0.02	0.92 ± 0.11
Median (range)	1.0 (1.0-1.0)	0.95 (0.5-1.0)
Visit 5		
N	6	25
Mean ± SD	0.95 ± 0.12	0.92 ± 0.16
Median (range)	1.0 (0.7-1.0)	1.0 (0.4-1.0)
mean change from baseline	-0.04	0.00
Final Visit		
N	7	26
Mean ± SD	1.00 ± 0.01	0.98 ± 0.04
Median (range)	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (0.9-1.0)
mean change from baseline	0.01	0.06

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.4/1

2.7.6.6.2.2.5 有効性に関する部分集団解析

2.7.6.6.2.2.5.1 事前に定義した部分集団解析

主要評価項目である推定年間出血率について、事前に定義した部分集団解析を年齢群別に実施した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.2/1）。なお、一部の部分集団では被験者数が非常に少ないため、結果の解釈には限界がある点に注意が必要である。

2.7.6.6.2.2.5.2 50ED 以上投与した部分集団

8 例で本剤の投与が中止されたが、すべてが 1～9ED 後の中止であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/6）。

これら投与中止例では投与期間が比較的短いことから、これらのデータから年間出血率を算出した場合、データのばらつきが大きくなり、算出の精度が低下する可能性が考えられた。そのため、投与中止例（6 歳未満群：7 例、6～12 歳未満群：1 例）を有効性評価から除外した部分集団解析を実施した。中止例を除く、50ED 以上の投与を完了した被験者 53 例を投与完了例とした。

投与完了例の全出血回数を表 2.7.6.6-19 に示す。53 例に計 135 件の出血が報告された。両年齢群を併せた全出血回数の中央値は 2.0 回（範囲：0～11 回）であり、推定年間出血率の中央値は 2.87 回／年（0～13.6 回）であった。

表 2.7.6.6-19 投与完了例における出血回数の要約（ITT）

	<6 years N=25	6 to <12 years N=28	Total N=53
Number of total bleeds			
Mean ± SD	2.7 ± 2.6	2.4 ± 2.3	2.5 ± 2.4
Median (range)	2.0 (0-11)	2.0 (0-8)	2.0 (0-11)
IQR	1.0-4.0	0-4.0	1.0-4.0
Sum	67	68	135
Annualized number of total bleeds			
Mean ± SD	3.69 ± 3.54	3.77 ± 3.63	3.73 ± 3.56
Median (range)	2.47 (0-13.6)	2.92 (0-11)	2.87 (0-13.6)
IQR	1.24-5.22	0-6.66	1.10-6.09
Proportion of subjects who had bleed			
No	4 (16.0%)	8 (28.6%)	12 (22.6%)
Yes	21 (84.0%)	20 (71.4%)	41 (77.4%)

IQR = interquartile range.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/2, 14.2.1/6

投与完了例において被験者又は親が止血効果を 4 段階で評価した結果を表 2.7.6.6-20 に示す。

止血効果は、投与完了例のうち 86.7%で「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された。また、年齢群間及び投与群間で同様の結果であった。投与完了例における主要解析の結果は、概して ITT の結果と同様であった。

表 2.7.6.6-20 投与完了例における止血効果の評価（ITT）

	<6 years (N=25)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=53)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds by subject			
Number of bleeds	67 (100.0%)	68 (100.0%)	135 (100.0%)
Excellent	28 (41.8%)	26 (38.2%)	54 (40.0%)
Good	32 (47.8%)	31 (45.6%)	63 (46.7%)
Moderate	6 (9.0%)	9 (13.2%)	15 (11.1%)
Poor	1 (1.5%)	2 (2.9%)	3 (2.2%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/18

2.7.6.6.2.3 薬物動態の結果

PKS の 34 例（6 歳未満群：16 例、6～12 歳未満群：18 例）に対して本剤 60IU/kg（予定用量）を 10 分間にわたって投与した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.1/9、Table 14.4/3）。血液検体は、投与前、投与終了時点から 20～30 分、4～8 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間後のうち、少なくとも 4 時点で採取した。血漿中 FⅧ活性は合成基質法により測定した。

血漿中 FⅧ活性から薬物動態パラメータ［AUC、投与 0 時間から最終定量可能時点までの AUC〔$AUC(0\text{-}t_{last})$〕、体重あたりの投与量（IU/kg）で標準化した AUC〔AUC_{norm}〕、体重あたりの投

与量（IU/kg）で標準化した AUC(0-t_{last})〔AUC(0-t_{last})$_{norm}$〕、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、CL、V_{ss}〕を算出した。

2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）を除く大部分の被験者における用量範囲は 55.0～66.7IU/kg（予定用量±15%）であった。SID [redacted] 及び [redacted] ではそれぞれ本剤の投与量が 74.1 及び 38.9IU/kg であったため、この 2 例の被験者から得られた AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max} については要約統計量から除いた。

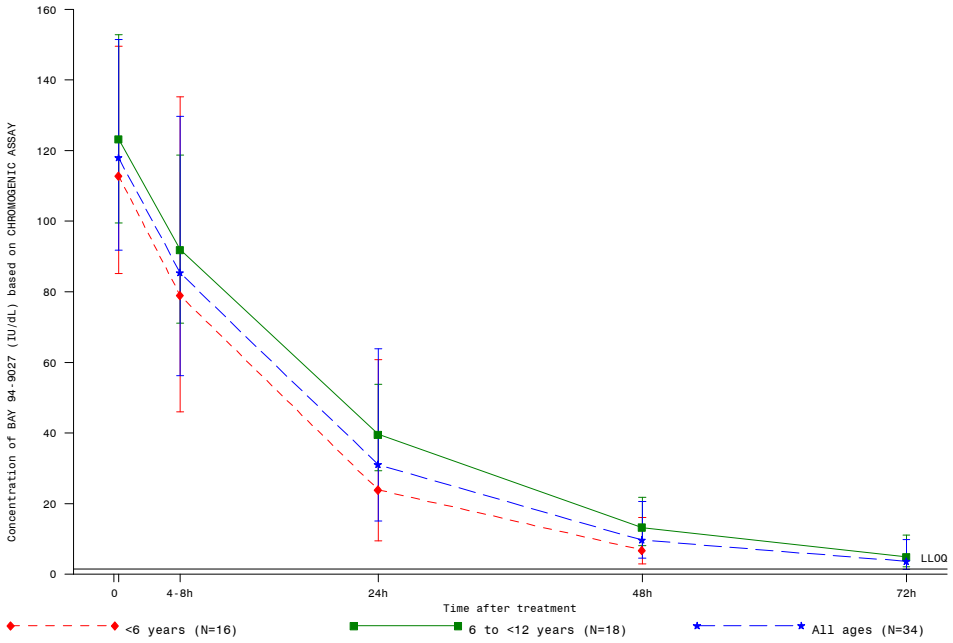
SID [redacted] では本剤投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）が低値であった。また、本被験者は有効性の欠如により、試験を中止した。要約統計量は、この被験者を除外した場合についても算出した。

2.7.6.6.2.3.1 血漿中 FⅧ活性推移

合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.6.6-2 及び図 2.7.6.6-3 に示す。

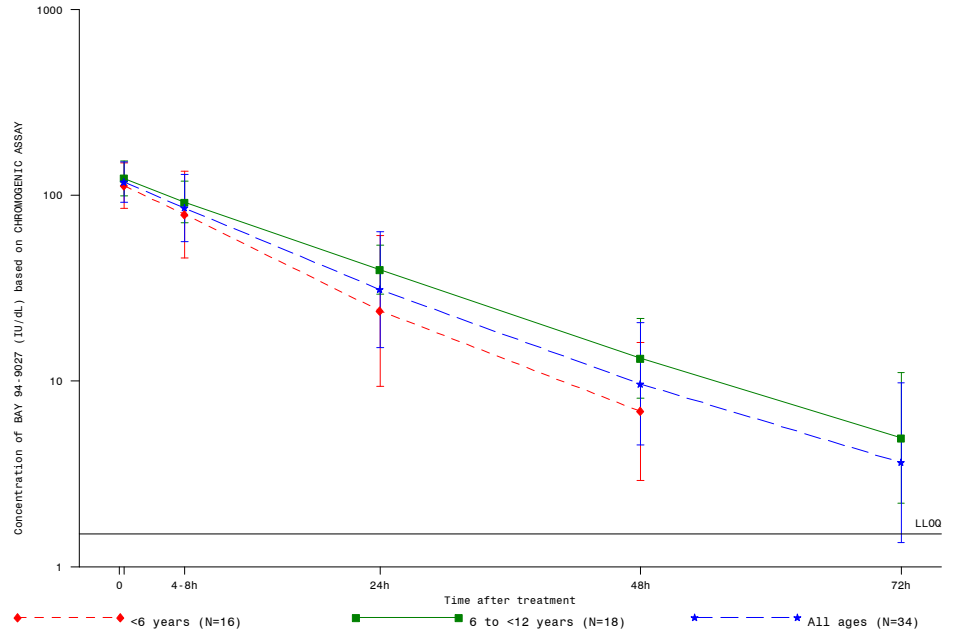
合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性の幾何平均値は、本剤投与終了 20～30 分後では 118IU/dL（6 歳未満群 113IU/dL、6～12 歳未満群 123IU/dL）であった。その後、FⅧ活性は低下し、48 時間後には 9.65IU/dL（6 歳未満群 6.86IU/dL、6～12 歳未満群 13.3IU/dL）となった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.4/3）。

合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性（幾何平均値）の推移を図 2.7.6.6-4 及び図 2.7.6.6-5 に示す。なお、予定用量±15%の範囲よりも実際の用量が高かった、又は低かった 2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）、並びに曝露量が低く、外れ値として認められた 1 例（SID [redacted]）の合計 3 例は除いた。



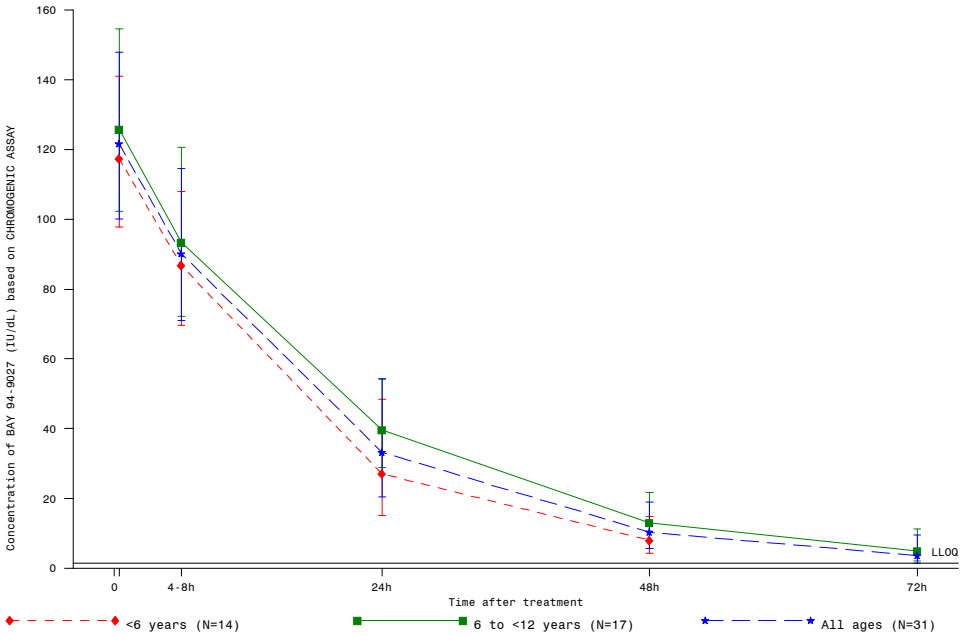
N = total number of subjects.
Planned timepoints '20-30min' and '4-8h' are represented by ticks at 25 min and 6 hr, respectively.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Figure 14.4/1

図 2.7.6.6-2 血漿中 FⅧ活性（IU/dL）の推移（幾何平均値及び幾何 SD）（測定法：合成基質法、PKS）



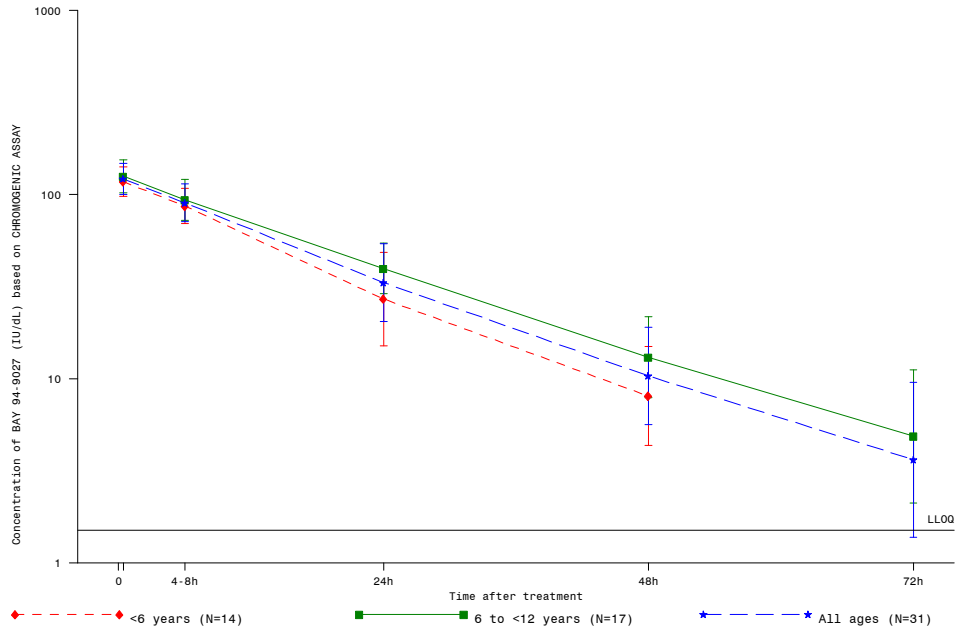
Planned timepoints '20-30min' and '4-8h' are represented by ticks at 25 min and 6 hr, respectively.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Figure 14.4/2

図 2.7.6.6-3 血漿中 FⅧ活性（IU/dL）の推移（幾何平均値及び幾何 SD、片対数目盛）（測定法：合成基質法、PKS）



Planned timepoints '20-30min' and '4-8h' are represented by ticks at 25 min and 6 hr, respectively.
Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] are excluded as outliers.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Figure 14.4/7

図 2.7.6.6-4 血漿中 FⅧ活性（IU/dL）の推移（幾何平均値及び幾何 SD）（測定法：合成基質法、PKS）



Planned timepoints '20-30min' and '4-8h' are represented by ticks at 25 min and 6 hr, respectively.
Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] are excluded as outliers.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Figure 14.4/8

図 2.7.6.6-5 血漿中 FⅧ活性（IU/dL）の推移（幾何平均値及び幾何 SD、片対数目盛）（測定法：合成基質法、PKS）

2.7.6.6.2.3.2 薬物動態パラメータの評価

PKS の 6 歳未満群及び 6～12 歳未満群において、合成基質法で測定した血漿中 FⅧ活性から算出した薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-21 に示す。6 歳未満群においては 16 例が PKS であったが、予定用量±15%の範囲よりも実際の用量が高かった SID [redacted] における用量依存的な薬物動態パラメータ〔AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}〕は表 2.7.6.6-21 から除いた。一方、曝露量が低く、外れ値と考えられた SID [redacted] の結果は表 2.7.6.6-21 に含まれている。6～12 歳未満群においては、投与終了 20～30 分後の血漿中 FⅧ活性が SID [redacted] では薬物動態的観点から不適切であり、SID [redacted] では欠損していたため、両被験者では $t_{1/2}$ のみを薬物動態評価に用いた。また、SID [redacted] 及び [redacted] では、投与終了 20～30 分後以降の血漿中 FⅧ活性が薬物動態的観点から不適切と考えられため、C_{max} のみを薬物動態評価に用いた。また、予定用量±15%の範囲よりも低い用量が投与された SID [redacted] における用量依存的な薬物動態パラメータ〔AUC、AUC(0-t_{last})及び C_{max}〕は表 2.7.6.6-21 から除外した。

表 2.7.6.6-21 合成基質法で測定した血漿中FⅧ活性から算出した血漿中FⅧ活性の薬物動態パラメータ（PKS）

Parameter [unit]	<6 years N = 15-16 Geomean (%CV) [Min - Max]	6 to <12 years N = 13-16 Geomean (%CV) [Min - Max]	Total N = 28-32 Geomean (%CV) [Min - Max]
AUC [IU･h/dL] [a]	1800 (74.1) [d] [243 - 3490]	2840 (19.4) [b] [1920 - 3560]	2230 (58.7) [243 - 3560]
AUC(0-t_{last}) [IU･h/dL] [a]	1710 (74.1) [d] [226 - 3100]	2690 (17.6) [b] [1900 - 3200]	2110 (58.4) [226 - 3200]
AUC(0-t_{last})$_{norm}$ [kg･h/dL]	29.4 (74.1) [e] [3.75 - 52.9]	45.9 (18.0) [c] [33.1 - 59.6]	36.2 (58.2) [3.75 - 59.6]
AUC_{norm} [kg･h/dL]	31.0 (74.2) [e] [4.03 - 57.7]	48.6 (19.8) [c] [33.5 - 64.4]	38.2 (58.7) [4.03 - 64.4]
C_{max} [IU/dL] [a]	111 (28.8) [d] [50.1 - 155]	127 (19.0) [d] [92.1 - 174]	119 (24.9) [50.1 - 174]
$C_{max,norm}$ [kg/dL]	1.84 (28.1) [e] [0.830 - 2.55]	2.15 (17.5) [e] [1.54 - 2.90]	1.99 (24.4) [0.830 - 2.90]
$t_{1/2}$ [h]	14.1 (34.0) [e] [6.84 - 22.8]	15.8 (22.5) [e] [11.0 - 22.5]	14.9 (28.9) [6.84 - 22.8]
CL [dL/h/kg]	0.0322 (74.2) [e] [0.0173 - 0.248]	0.0206 (19.8) [c] [0.0155 - 0.0298]	0.0262 (58.7) [0.0155 - 0.248]
MRT_{IV} [h]	19.1 (36.0) [e] [8.16 - 31.8]	23.7 (23.0) [c] [15.6 - 37.9]	21.2 (32.1) [8.16 - 37.9]
V_{ss} [dL/kg]	0.617 (41.0) [e] [0.445 - 2.03]	0.489 (18.9) [c] [0.359 - 0.655]	0.554 (34.1) [0.359 - 2.03]

AUC = area under the FⅧ activity vs. time curve from zero to infinity; AUC_{norm} = AUC divided by dose per kg body weight; AUC(0-t_{last}) = AUC from time zero to the last data point; AUC(0-t_{last})$_{norm}$ = AUC(0-t_{last}) divided by dose per kg body weight; CL = total body clearance of drug; C_{max} = maximum observed FⅧ activity; CV = coefficient of variation; IU = international units; MRT_{IV} = Mean Residence Time after an IV infusion; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with terminal slope; V_{SS} = volume distribution at steady state.
a: data from subjects excluding the 2 with dose deviation.
b: n=13
c: n=14
d: n=15
e: n=16
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.4/7, 14.4/8

2.7.6.6.2.3.3 薬物動態の結論

AUC_{norm}の幾何平均値は、6 歳未満群では 6～12 歳未満群と比べて約 35%低値であった（6 歳未満群 31.0kg･h/dL、6～12 歳未満群 48.6kg･h/dL）。また、$C_{max,norm}$の幾何平均値は、6 歳未満群では 6～12 歳未満群と比べてわずかに低値であった（6 歳未満群 1.84kg/dL、6～12 歳未満群 2.15kg/dL）。CL 及び $t_{1/2}$の幾何平均値はそれぞれ 0.0262dL/h/kg 及び 14.9 時間であった（表 2.7.6.6-21）。

2.7.6.6.2.4 安全性の結果

2.7.6.6.2.4.1 治験薬の曝露状況

ITT における曝露状況の要約を表 2.7.6.6-22 に示す。

曝露期間の中央値は 54ED（範囲：3-68ED）であった。年齢群間の曝露状況に差はなかった。ITT の全 60 例における累積曝露日数は 3001 日であり、6 歳未満群では 1459 日、6～12 歳未満群では 1542 日であった。

表 2.7.6.6-22 曝露状況の要約（ITT）

	<6 years (N=32)	6 to <12 years (N=28)	Total (N=60)
Exposure days			
Mean ± SD	45.6 ± 22.3	55.1 ± 3.2	50.0 ± 17.0
Median (range)	54.0 (3-68)	54.0 (51-63)	54.0 (3-68)
Sum	1459.0	1542.0	3001.0

Note: Study starts at the earliest infusion at baseline (Visit 2), and ends at the last procedure within main study.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/19

ITT における総投与量及び年間投与量の平均値を、年齢群及び投与頻度別に表 2.7.6.6-23 に示す。

表 2.7.6.6-23 投与量の要約（ITT）

Age: <6 years	2x/week (N=8)	Every 5 days (N=12)	Every 7 days (N=6)	Variable frequency (N=6)	Total (N=32)
Total dose (IU/kg/year)					
Mean ± SD	4025.2 ± 1466.4	5590.4 ± 2460.8	3188.6 ± 177.5	4295.4 ± 437.1	4506.0 ± 1878.7
Total dose (IU)					
Mean ± SD	24842.5 ± 18356.1	35193.0 ± 24349.8	60889.3 ± 15852.4	49923.3 ± 10906.8	40185.4 ± 22757.6
Age: 6 to <12 years	**2x/week (N=10)**	**Every 5 days (N=14)**	**Every 7 days (N=1)**	**Variable frequency (N=3)**	**Total (N=28)**
Total dose (IU/kg/year)					
Mean ± SD	3113.1 ± 696.7	3714.7 ± 578.6	3511.1	3865.6 ± 615.7	3508.7 ± 667.2
Total dose (IU)					
Mean ± SD	60300.6 ± 20209.3	82424.6 ± 17164.2	79500.0	78000.0 ± 15256.1	73944.6 ± 20110.5

IU = international units.
Note: “Variable frequency” indicates subjects who changed the treatment regimen at least once.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.2.1/9

2.7.6.6.2.4.2 有害事象の要約

SAF の 61 例中、14 例（23.0%）では、本剤投与前のスクリーニング期間中に 1 件以上の有害事象が発現した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.1/3）。スクリーニング期間中に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

TEAE の概要を表 2.7.6.6-24 に示す。SAF の 61 例中、50 例（82.0%）に TEAE が発現した。そのうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定されたのは 9 例（14.8%）であった。本試験では、FⅧインヒビターの発生を重要な有害事象とみなし、治験実施計画書において重篤な有害事象として定義した。主試験において FⅧインヒビターの発生は認められなかった。

SAF の 61 例中 11 例（18.0%）に 22 件の重篤な TEAE が発現した。このうち 6 例（9.8%）では、少なくとも 1 件の重篤な TEAE が治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定された。主試験において死亡は認められなかった。

表 2.7.6.6-24 TEAE の発現割合の要約（SAF）

	<6 years N=32	6 to <12 years N=29	Total N=61
Number of subjects (%) with the specified AE:			
Any AE	29 (90.6%)	21 (72.4%)	50 (82.0%)
Any study drug-related AE	7 (21.9%)	2 (6.9%)	9 (14.8%)
Any AE related to procedures required by the protocol	2 (6.3%)	1 (3.4%)	3 (4.9%)
Maximum intensity for any AE			
Mild	13 (40.6%)	13 (44.8%)	26 (42.6%)
Moderate	11 (34.4%)	6 (20.7%)	17 (27.9%)
Severe	5 (15.6%)	2 (6.9%)	7 (11.5%)
Maximum intensity for study drug-related AE			
Mild	2 (6.3%)	1 (3.4%)	3 (4.9%)
Moderate	2 (6.3%)	1 (3.4%)	3 (4.9%)
Severe	3 (9.4%)	0	3 (4.9%)
AE related deaths	0	0	0
Any SAE	8 (25.0%)	3 (10.3%)	11 (18.0%)
Any study drug-related SAE	5 (15.6%)	1 (3.4%)	6 (9.8%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	0	0	0
Discontinuation of study drug due to AE	6 (18.8%)	1 (3.4%)	7[a] (11.5%)
Discontinuation of study drug due to SAE	5 (15.6%)	1 (3.4%)	6 (9.8%)

a: Of the 7 subjects with AEs leading to discontinuation, 6 had SAEs leading to discontinuation.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.1/2

2.7.6.6.2.4.3 有害事象

2.7.6.6.2.4.3.1 TEAE

比較的よくみられた TEAE（器官別大分類又は基本語がいずれかの年齢群で 20%以上）を発現した被験者数及び割合を表 2.7.6.6-25 に示す。

全体集団で最も発現割合が高かった TEAE は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」（SAF の 61 例中 29 例、47.5%）であり、その中で最も発現割合の高い有害事象（基本語）は上気道感染（7 例、11.5%）であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.1/4）。

表 2.7.6.6-25 比較的よくみられた TEAE（器官別大分類又は基本語がいずれかの年齢群で 20%以上）を発現した被験者数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		<6 years N=32	6 to <12 years N=29	Tot al N=61
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		29 (90.6%)	21 (72.4%)	50 (82.0%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (28.1%)	7 (24.1%)	16 (26.2%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6%)	5 (17.2%)	18 (29.5%)
Pyrexia	発熱	7 (21.9%)	2 (6.9%)	9 (14.8%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (56.3%)	11 (37.9%)	29 (47.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	17 (53.1%)	4 (13.8%)	21 (34.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (12.5%)	8 (27.6%)	12 (19.7%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (15.6%)	6 (20.7%)	11 (18.0%)
Headache	頭痛	2 (6.3%)	6 (20.7%)	8 (13.1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (28.1%)	8 (27.6%)	17 (27.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (28.1%)	5 (17.2%)	14 (23.0%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.1/4

2.7.6.6.2.4.3.2 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者数及び割合を表 2.7.6.6-26 に示す。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定された TEAE は、SAF の 61 例中、9 例（14.8%）に発現した。

表 2.7.6.6-26 治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1		<6 years N=32	6 to <12 years N=29	Total N=61
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		7 (21.9%)	2 (6.9%)	9 (14.8%)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (6.3%)**	**0**	**2 (3.3%)**
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Spontaneous haemorrhage	特発性出血	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**2 (6.3%)**	**1 (3.4%)**	**3 (4.9%)**
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.1%)	1 (3.4%)	2 (3.3%)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (6.3%)**	**0**	**2 (3.3%)**
Contusion	挫傷	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Investigations	**臨床検査**	**4 (12.5%)**	**0**	**4 (6.6%)**
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	3 (9.4%)	0	3 (4.9%)
Anti factor Ⅷ antibody positive	抗 FⅧ因子抗体陽性	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (3.1%)**	**0**	**1 (1.6%)**
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.1%)	0	1 (1.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (3.4%)**	**1 (1.6%)**
Epistaxis	鼻出血	0	1 (3.4%)	1 (1.6%)

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.1/8

2.7.6.6.2.4.3.3 重症度別の TEAE

高度の TEAE は SAF の 61 例中 3 例（4.9%、SID [redacted]、[redacted]、[redacted]）に発現し、すべて薬物特異性抗体陽性であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.2/2、2.7.6.6.2.4.6.2）。ほとんどの被験者における TEAE の最悪重症度は軽度（26 例、42.6%）又は中等度（17 例、27.9%）であった（表 2.7.6.6-24 ）。

2.7.6.6.2.4.4 死亡

主試験において死亡は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.5 重篤な有害事象

本試験では、FⅧインヒビターの発生を重要な有害事象とみなし、治験実施計画書において重篤な有害事象として定義した。主試験において 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。

重篤な TEAE が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.6-27 に示す。

SAF の 61 例中 11 例（18.0%）に 22 件の重篤な TEAE が発現した（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.2/1）。6 歳未満群の 32 例では、8 例（25.0%）に 14 件の重篤な TEAE が発現した。そのうちの 5 例は治験薬と関連があると判定され、被験者は投与を中止した。6～12 歳未満群の 29 例では、3 例（10.3%）に 8 件の重篤な TEAE が発現した。そのうちの 1 例に発現した過敏症は治験薬と関連があると判定され、被験者は投与を中止した。

表 2.7.6.6-27　重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Preferred Term MedDRA version 17.1		Intensity	Related to study drug?	Related to protocol procedure?	Action taken	Outcome
<6 years							
[redacted]/M/W/NHL	Drug hypersensitivity [a]	薬物過敏症	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
	Anti Factor VIII antibody positive [a]	抗第Ⅷ因子抗体陽性	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/M/W/NHL	Hypersensitivity [a]	過敏症	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/M/W/NHL	Drug specific antibody present [a]	薬物特異性抗体陽性	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
	Drug specific antibody present [a]	薬物特異性抗体陽性	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/M/W/NHL	Drug specific antibody present [a]	薬物特異性抗体陽性	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
	Drug specific antibody present [a]	薬物特異性抗体陽性	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/M/W/NHL	Drug specific antibody present [a]	薬物特異性抗体陽性	Severe	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/M/[redacted]/NHL	Central venous catheterization	中心静脈カテーテル留置	Mild	No	No	Drug interrupted	Rec/Res
	Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	Moderate	No	No	Dose not changed	Rec/Res
	Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	Mild	No	No	Drug interrupted	Rec/Res
[redacted]/M/W/HL	Catheter management	カテーテル管理	Mild	No	No	Drug interrupted	Rec/Res

表 2.7.6.6-27 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Preferred Term MedDRA version 17.1		Intensity	Related to study drug?	Related to protocol procedure?	Action taken	Outcome
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/HL	Subcutaneous haematoma	皮下血腫	Severe	No	No	Dose not changed	Rec/Res
	Subcutaneous haematoma	皮下血腫	Severe	No	No	Dose not changed	Rec/Res
6 to <12 years							
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Hypersensitivity [a]	過敏症	Moderate	Yes	No	Drug withdrawn	Rec/Res
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Device connection issue	医療機器接続不具合	Severe	No	No	Drug interrupted	Rec/Res
	Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	Severe	No	No	Not applicable	Rec/Res
	Nausea	悪心	Moderate	No	No	Not applicable	Rec/Res
	Photophobia	羞明	Moderate	No	No	Not applicable	Rec/Res
	Headache	頭痛	Moderate	No	No	Not applicable	Rec/Res
	Red blood cells CSF positive	CSF 赤血球陽性	Severe	No	No	Not applicable	Rec/Res
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	Gastroenteritis	胃腸炎	Moderate	No	No	Dose not changed	Rec/Res

[redacted]; [redacted]; HL = Hispanic or Latino; ID = identification; M = male; NHL = non-Hispanic or Latino; Rec/Res = recovered/resolved; W = white.

a: No inhibitor development was detected.

Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.2/1

2.7.6.6.2.4.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.6.2.4.6.1 投与中止に至った TEAE

SAF の 61 例中、投与中止に至った TEAE は 7 例（11.5%）に発現し、その全例において治験薬と関連があると判定された。最も多かった有害事象は薬物特異性抗体陽性（3 例）で、次いで過敏症（2 例）、薬物過敏症（1 例）、特発性出血（1 例）、特発性血腫（1 例）、抗第Ⅷ因子抗体陽性（1 例）、挫傷（1 例）が認められた（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.6.2.4.6.2 注目すべき有害事象

本試験では、本剤に対する過敏症反応及び有効性の欠如を注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は 7 例に発現し、その全例において治験薬と関連があると判定され、被験者は投与を中止した。該当する被験者を以下に挙げる。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の薬物過敏症が認められた。この事象により投与開始から 5ED 後に投与を中止した。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の過敏症が認められた。この事象により投与開始から 4ED 後に投与を中止した。

- SID[redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、中等度の過敏症が認められた。この事象により投与開始から 1ED 後に投与を中止した。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、本剤投与開始後に本剤に反応しない内出血が認められた。有効性の欠如が考えられたため、投与開始から 4ED 後に投与を中止した。本被験者では、高度の抗体産生（抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体）が 2 件報告された。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児で、本剤投与開始後に本剤に反応しない内出血及び出血が認められた。有効性の欠如が考えられたため、投与開始から 3ED 後に投与を中止した。治験責任（分担）医師は抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体産生の疑いを重篤な有害事象として報告したが、これらの抗体について陽性と判定された検査結果は認められなかった。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の[redacted]男児で、本剤投与開始後に本剤に反応しない内出血が認められた。有効性の欠如が考えられたため、投与開始から 8ED 後に投与を中止した。本剤への曝露は 9ED と報告されたが、最終投与は別の FⅧ製剤によるものであった。その後、本被験者では抗 PEG 抗体陽性が重篤な有害事象として報告された。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の[redacted]男児で、初回投与時の薬物動態評価で $t_{1/2}$ が短く生体内回収率が低いことが判明した。4 回目の投与後に再度測定したところ、施設内及び中央測定のいずれにおいても著しく低い生体内回収率が確認された。4 回目の投与後、親より内出血の報告があり、本事象は非重篤な軽度の有害事象として報告された。有効性の欠如が考えられたため投与を中止し、試験前に使用していた FⅧ製剤に切り替えた。FⅧインヒビター、並びに抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体を、3 ヵ月の間に異なる 5 時点で評価した結果は陰性であり、更に同時点の各検体について抗 PEG IgM 抗体を追加評価したが、陰性が確認された。

2.7.6.6.2.4.7 臨床検査

スクリーニング時に基準範囲内又は高値だった臨床検査値が、主試験終了時に低値となった被験者の数及び割合を表 2.7.6.6-28 に示す。また、基準範囲内又は低値から、高値となった被験者を表 2.7.6.6-29 に示す。

本試験の被験者に、臨床的に意味がある変動は認められなかった。また、治験責任（分担）医師により、有害事象として報告された変動も認められなかった。

表 2.7.6.6-28 治験薬投与下で臨床検査値が低値となった被験者数及び割合（SAF）

Laboratory Variable	<6 years (N=32) Num/Den(%)	6 to <12 years (N=29) Num/Den(%)	Total (N=61) Num/Den(%)
General Chemistry			
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	5/25 (20.0%)	1/26 (3.8%)	6/51 (11.8%)
Bilirubin (mg/dL) in Serum	4/22 (18.2%)	6/24 (25.0%)	10/46 (21.7%)
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum	0/30	0/28	0/58
Chloride (mmol/L) in Serum	0/30	1/28 (3.6%)	1/58 (1.7%)
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/29	0/28	0/57
Potassium (mmol/L) in Serum	0/30	1/28 (3.6%)	1/58 (1.7%)
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/30	0/27	0/57
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	0/30	0/28	0/58
Sodium (mmol/L) in Serum	0/30	0/28	0/58
Hematology			
Hemoglobin (g/dL) in Blood	2/26 (7.7%)	1/28 (3.6%)	3/54 (5.6%)
Hematocrit (%) in Blood	4/23 (17.4%)	2/26 (7.7%)	6/49 (12.2%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood	0/28	0/28	0/56
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood	5/27 (18.5%)	1/27 (3.7%)	6/54 (11.1%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood	6/21 (28.6%)	2/25 (8.0%)	8/46 (17.4%)
Platelets (GIGA/L) in Blood	2/25 (8.0%)	0/28	2/53 (3.8%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	3/25 (12.0%)	2/26 (7.7%)	5/51 (9.8%)

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;
Num/Den = numerator/denominator.
Note: Only laboratory variables with at least 1 low abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.4/2

表 2.7.6.6-29 治験薬投与下で臨床検査値が高値となった被験者数及び割合（SAF）

Laboratory Variable	<6 years (N=32) Num/Den(%)	6 to <12 years (N=29) Num/Den(%)	Total (N=61) Num/Den(%)
General Chemistry			
Bicarbonate (mmol/L) in Serum	0/30	0/27	0/57
Bilirubin (mg/dL) in Serum	0/22	0/23	0/45
Blood Urea Nitrogen (mg/dL) in Serum	0/30	0/28	0/58
Chloride (mmol/L) in Serum	0/30	0/28	0/58
Creatinine (mg/dL) in Serum	0/28	0/27	0/55
Potassium (mmol/L) in Serum	0/30	0/28	0/58
Aspartate Aminotransferase (U/L) in Serum	0/30	0/27	0/57
Alanine Aminotransferase (U/L) in Serum	1/30 (3.3%)	0/28	1/58 (1.7%)
Sodium (mmol/L) in Serum	0/30	1/28 (3.6%)	1/58 (1.7%)
Hematology			
Basophils/Leukocytes (%) in Blood	4/26 (15.4%)	2/27 (7.4%)	6/53 (11.3%)
Eosinophils/Leukocytes (%) in Blood	2/10 (20.0%)	2/20 (10.0%)	4/30 (13.3%)
Hemoglobin (g/dL) in Blood	0/29	0/28	0/57
Hematocrit (%) in Blood	0/28	0/28	0/56
Lymphocytes/Leukocytes (%) in Blood	4/20 (20.0%)	1/26 (3.8%)	5/46 (10.9%)
Monocytes/Leukocytes (%) in Blood	2/29 (6.9%)	1/26 (3.8%)	3/55 (5.5%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in Blood	0/28	0/27	0/55
Platelets (GIGA/L) in Blood	1/29 (3.4%)	1/26 (3.8%)	2/55 (3.6%)
Leukocytes (GIGA/L) in Blood	1/27 (3.7%)	0/27	1/54 (1.9%)

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;
Num/Den = numerator/denominator.
Note: Only laboratory variables with at least 1 high abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.4/1

臨床検査値について、スクリーニング時点から主試験終了時点までの変化を調べたが、平均値及び中央値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.8 バイタルサイン

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。すべての来院時の投与前後において、両年齢群の各パラメータの平均値は同程度であった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.6.2.4.9 免疫原性

2.7.6.6.2.4.9.1 FⅧインヒビター

主試験中に、FⅧインヒビターが陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）と判定された被験者はいなかった（5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.3/1）。5 例で FⅧインヒビターが定量可能であったが、陽性カットオフ値（0.6BU/mL 未満）を下回った。このうち 1 例（SID [redacted]）では、本剤初回投与前から 0.4BU/mL の FⅧインヒビターが検出され、その後も試験

期間を通して継続して FVⅢインヒビターが検出されたが、力価の増加は認められなかった。他の 4 例（SID [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では FVⅢインヒビターが検出されたが、一過性であり試験終了時の検査においても陰性と判定された。これらの被験者にインヒビター発生を示唆する臨床的な兆候は認められなかった。

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

抗 BAY 94-9027 抗体の検査で陽性と判定された検体について、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体反応の特異性を更に検討した。

注目すべき有害事象を発現した被験者のうち、FVⅢインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果を表 2.7.6.6-30 に示す。

本剤に対する過敏症反応を示した 3 例中 2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）、及び本剤の有効性の欠如が認められた 4 例中 2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）に、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体が検出された（2.7.6.6.2.4.6.2）。

これらの抗体の陽性は、過敏症の症状や有効性の欠如が認められてから約 2 週間前後に採取した検体で認められたが、それ以外の時点では認められなかった。これらの被験者では、抗体価は速やかに低下した。また、抗体検査結果が陽性ではないものも含め、すべての過敏症反応及び有効性の欠如は本剤の初回曝露から投与開始後 2 週間に発現していたことに留意すべきである。このように抗体が検出されたものの一過性であったことから、この反応が T 細胞非依存性で、主に低特異性の IgM 抗体と関連する B 細胞による抗体反応であることを示唆している。この結果を受け、注目すべき有害事象が報告された被験者から採取した検体、及びその他の被験者から採取したベースライン（来院 2）及び 1 ヵ月後（来院 3）の検体について、抗 PEG IgM 抗体検査を実施した。

過敏症反応を発現し、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の検査でも陽性と判定された 2 例では、これらの陽性結果より前のベースライン時に実施されていた抗 PEG IgM 抗体検査で陽性と判定された。加えて、有効性の欠如により投与を中止し、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の検査で陽性と判定されなかった 1 例（SID [redacted]）では、ベースライン時の抗 PEG IgM 抗体検査で陽性と判定され、15 日後の追跡調査時では陰性と判定された。有効性の欠如が報告され、その後、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体検査で陽性と判定された 2 例は、抗 PEG IgM 抗体検査でも陽性と判定されたが、ベースライン時には陰性と判定された。

表 2.7.6.6-30 注目すべき有害事象を発現した被験者のうち、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity (PT of AE, if applicable)	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	FVIII inhibitor (BU)	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma NAb [a]
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-30	0	<0.2				
(hypersensitivity reported as AE)	1	0	<0.2	Negative	Positive (16)	Negative	<0.6
	13	5	<0.2	Negative	Positive (256)	Negative	12.1
	28	5	<0.2	Positive (16)	Positive (32)	Positive (16)	2.8
	70	5	<0.2	Negative		Negative	
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-32	0	<0.2				
(perceived LoE, no AE reported)	-25	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Negative	Positive (4)	Negative	
	16	7	<0.2	Negative	Negative [b]	Negative	
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-42	0	<0.2				
(hypersensitivity reported as AE)	-16	0		Negative		Negative	<0.6
	1	0	<0.2	Negative	Positive (16)	Negative	<0.6
	188	4	<0.2	Positive (4)	Positive (4) [b]	Negative	3
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-21	0	<0.2				
(LoE and drug-specific antibody present reported as SAEs)	1	0	<0.2	Negative	Negative [b]	Negative	
	12	4		Positive (8)	Positive (16)	Positive (8)	2.2
	64	4	<0.2	Negative	Negative	Negative	

表 2.7.6.6-30 注目すべき有害事象を発現した被験者のうち、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity (PT of AE, if applicable)	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	FVIII inhibitor (BU)	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma NAb [a]
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL (LoE and drug-specific antibody present reported as SAEs)	-27	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Negative	Negative [b]	Negative	<0.6
	14	5	<0.2		Positive (128)		
	15	6	<0.2		Positive (128)		
	23	8	<0.2	Positive (16)	Positive (32)	Positive (16)	4.6
	126	8	<0.2	Negative	Negative	Negative	

Ab = antibody; BU = Bethesda Unit; FVIII = Factor VIII; ED = exposure day; ID = identification; IU = international unit; M = male; Nab = neutralizing antibody; NHL = non-Hispanic or Latino; PT = preferred term; W = white.
a: Positive neutralizing antibody activity against BAY 94-9027 does not necessarily reflect a FVIII inhibitor.
b: The lab values indicated are part of the database errata list (5.3.5.2.5 PH-38440/Section 16.1.9.2).
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.3/1

注目すべき有害事象は認められなかったものの、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果を表 2.7.6.6-31 に示す。

これら 9 例の被験者のうち、抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体の陽性反応が 6 例（SID [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）に認められた。この陽性結果は臨床的に重要ではないと考えられ、有害事象や有効性の欠如と関連するものはなかった。そのうち 1 例（SID [redacted]）を除く 5 例では、スクリーニング時点及び本剤への初回曝露前に抗 BAY 94-9027 抗体が検出された。

1 例（SID [redacted]）は、試験期間中の 1 時点でのみ抗 BAY 94-9027 抗体が検出されたが、抗 PEG 抗体及び FⅧインヒビターは陰性と判定された。

2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）は、ベースラインの抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は陽性と判定されたが、その後の測定ではすべて陰性と判定された。

3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では、抗 PEG 抗体は陰性、及び抗 BAY 94-9027 抗体は陽性と判定され、治験実施計画書で規定した選択基準のカットオフ値である 0.6BU/mL に満たない FⅧインヒビターが元々存在していた可能性があった。この 3 例の抗体価はその後の試験期間の評価時点では低下するか又は陰性と判定された。

3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）は、ベースラインでのみ抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定されたが、来院 3 では陰性と判定された。

表 2.7.6.6-31 注目すべき有害事象は認められなかったものの、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果 (SAF)

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	FVIII inhibitor (BU) [a]	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma NAb
[redacted] M/W/NHL	-37	0	0.3				
	1	1	0.4	Negative	Positive (1)	Positive (64)	<0.6
	28	6	0.3	Negative	Negative	Positive (64)	<0.6
	63	16	0.4	Negative		Positive (32)	<0.6
	99	23	0.4	Negative		Positive (32)	<0.6
	260	57	0.3	Negative		Positive (4)	<0.6
M/W/NHL	-41	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Positive (2)	Negative	Positive (2)	<0.6
	29	6		Negative		Negative	
	57	14	<0.2	Negative		Negative	
	92	24	<0.2	Negative		Negative	
	200	55	<0.2	Negative		Negative	
M/W/NHL	-32	0	0.3				
	1	1	<0.2	Negative	Negative	Positive (16)	<0.6
	29	4	<0.2	Negative	Negative	Positive (16)	<0.6
	58	9	0.2	Negative		Positive (2)	<0.6
	88	15	<0.2	Negative		Positive (1)	<0.6
	268	51	<0.2	Negative		Negative	
M/A/NHL	-41	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Negative	Positive (1) [a]	Negative	
	36	7	<0.2	Negative	Negative	Negative	
	61	13	<0.2	Negative		Negative	
	86	18	<0.2	Negative		Negative	
	283	60	<0.2	Negative		Negative	

表 2.7.6.6-31 注目すべき有害事象は認められなかったものの、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	FVIII inhibitor (BU) [a]	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma NAb
[redacted] M/A/NHL	-28	0	<0.2				
	1	1	<0.2	Negative	Positive (16) [a]	Negative	
	24	3	<0.2	Negative	Negative	Negative	
	55	8	<0.2	Negative		Negative	
	332	50	<0.2	Negative		Negative	
/M/W/NHL	-28	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Positive (1)	Negative	Positive (1)	<0.6
	29	6	<0.2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	58	10	<0.2	Negative		Negative	<0.6
	86	15	<0.2	Negative		Negative	
	276	53	<0.2	Negative		Negative	
M/W/NHL	-38	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Negative	Negative	Negative	
	26	6	<0.2	Negative	Negative	Negative	
	50	11	<0.2	Negative		Negative	
	89	19	<0.2	Negative		Positive (1)	<0.6
	246	51	<0.2	Negative		Negative	
M/W/[redacted]	-35	0	<0.2				
	1	0	0.4	Negative	Negative	Positive (4)	
	30	4	<0.2	Negative	Negative	Positive (1)	
	58	8	<0.2	Negative		Negative	
	92	13	<0.2	Negative		Negative	
	351	50	<0.2	Negative		Negative	

表 2.7.6.6-31 注目すべき有害事象は認められなかったものの、FⅧインヒビター、抗 BAY 94-9027 抗体、又は抗 PEG 抗体が陽性と判定された被験者の抗体検査結果（SAF）（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	FVIII inhibitor (BU) [a]	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma NAb
[redacted] M/W/NHL	-35	0	<0.2				
	1	0	<0.2	Negative	Positive (16)	Negative	
	31	6	<0.2	Negative	Negative	Negative	
	66	13	<0.2	Negative		Negative	
	106	21	<0.2	Negative		Negative	
	261	53	<0.2	Negative		Negative	

Ab = antibody; A = Asian; BU = Bethesda Unit; FVIII = Factor VIII; [redacted]; ED = exposure day; ID = identification; IU = international unit; M = male; Nab = neutralizing antibody; NHL = non-Hispanic or Latino; W = white.
a: Values between 0.2 and <0.6 BU were within the level of detection of the assay but only values ≥0.6 BU were considered positive. Confirmation of positive inhibitor titers (≥0.6 BU) required repeat measurement. If the inhibitor value dropped below 0.6 BU on repeat measure without intervention, the inhibitor was determined as being transient.
Source: 5.3.5.2.5 PH-38440/Table 14.3.3/1

2.7.6.6.2.4.9.3 PEG

主試験中に PEG の蓄積は認められず、PEG の測定値はすべて定量下限値（0.1mg/L）を下回った。

2.7.6.6.3 結論

本試験で、治療歴がある 12 歳未満の小児に対して本剤の定期補充療法を行ったところ、出血の頻度は低かった。投与群全体で、投与期間の中央値は 245 日間（範囲：15～448 日）、出血回数の中央値は 2 回（0～11 回）であり、推定年間出血率は中央値で 2.87 回／年（0～74.6 回／年）であった。全投与例の自然出血及び関節内出血の推定年間出血率は、いずれも中央値で 0 回／年であった。定期補充療法群全体の被験者の 25%では投与期間中に出血を生じなかった。これらの結果より、定期補充療法のいずれのレジメンも出血の抑制に有効であると考えられた。

本剤は急性出血時の治療にも有効性を示し、出血の約 92%が 1～2 回の投与により止血した。治療歴のある重症血友病 A（先天性第Ⅷ因子欠乏症）患児に本剤を投与したところ、止血効果は全体の 85.7%で「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された。

AUC の平均値は、6～12 歳未満群に比べて 6 歳未満群で低かった。PKS におけるクリアランス及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、それぞれ 0.026dL/h/kg 及び 14.9 時間であった。

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。また、PEG の蓄積を示す臨床検査値が認められた被験者はいなかった。

有害事象により 7 例が投与を中止した（過敏症反応：3 例、有効性の欠如：4 例）。抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体が検出されており、本剤に対する過敏症反応又は有効性の欠如と関連している可能性がある。

2.7.6.6.a 付録

2.7.6.6.a.1 付表 2
付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF） 2
付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られた TEAE の時期別の発現例数及び割合（SAF） 7
2.7.6.6.a.2 注目すべき有害事象を発現した被験者の詳細 13
2.7.6.6.a.2.1 SID [redacted] 13
2.7.6.6.a.2.2 SID [redacted] 17
2.7.6.6.a.2.3 SID [redacted] 22
2.7.6.6.a.2.4 SID [redacted] 27
2.7.6.6.a.2.5 SID [redacted] 30
2.7.6.6.a.2.6 SID [redacted] 34

2.7.6.6.a.1 付表

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent <6 years N=32 (100%)	Treatment-emergent 6 to <12 years N=29 (100%)	Study drug-related <6 years N=32 (100%)	Study drug-related 6 to <12 years N=29 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	29 (90.6%)	21 (72.4%)	7 (21.9%)	2 (6.9%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (6.3%)	0	2 (6.3%)	0
Spontaneous haematoma	特発性血腫	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	0
Spontaneous haemorrhage	特発性出血	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (3.1%)	3 (10.3%)	0	0
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	1 (3.4%)	0	0
Ear discomfort	耳不快感	0	1 (3.4%)	0	0
Ear pain	耳痛	1 (3.1%)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (3.4%)	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	1 (3.1%)	0	0	0
Photophobia	羞明	0	1 (3.4%)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (28.1%)	7 (24.1%)	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4%)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	3 (10.3%)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (3.4%)	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (12.5%)	2 (6.9%)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (3.1%)	0	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	1 (3.1%)	0	0	0
Nausea	悪心	0	1 (3.4%)	0	0
Tongue haematoma	舌血腫	1 (3.1%)	0	0	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (3.1%)	0	0	0
Toothache	歯痛	0	1 (3.4%)	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (6.3%)	3 (10.3%)	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent <6 years N=32 (100%)	Treatment-emergent 6 to <12 years N=29 (100%)	Study drug-related <6 years N=32 (100%)	Study drug-related 6 to <12 years N=29 (100%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6%)	5 (17.2%)	0	0
Catheter site swelling	カテーテル留置部位腫脹	1 (3.1%)	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (3.4%)	0	0
Chills	悪寒	0	1 (3.4%)	0	0
Device connection issue	医療機器接続不具合	0	1 (3.4%)	0	0
Device malfunction	医療機器機能不良	1 (3.1%)	0	0	0
Mass	腫瘤	2 (6.3%)	0	0	0
Oedema	浮腫	1 (3.1%)	0	0	0
Pain	疼痛	0	1 (3.4%)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (3.1%)	0	0	0
Pyrexia	発熱	7 (21.9%)	2 (6.9%)	0	0
Vessel puncture site pruritus	血管穿刺部位そう痒感	0	1 (3.4%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (12.5%)	2 (6.9%)	2 (6.3%)	1 (3.4%)
Allergy to arthropod bite	節足動物咬傷アレルギー	1 (3.1%)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (6.3%)	1 (3.4%)	1 (3.1%)	1 (3.4%)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	1 (3.4%)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (56.3%)	11 (37.9%)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (3.1%)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (3.1%)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (3.1%)	0	0	0
Ear infection	耳感染	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0
Febrile infection	熱性感染症	1 (3.1%)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (6.3%)	3 (10.3%)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.4%)	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (3.1%)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (3.1%)	0	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1 (3.1%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (15.6%)	1 (3.4%)	0	0
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (3.4%)	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	1 (3.1%)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	3 (9.4%)	0	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent <6 years N=32 (100%)	Treatment-emergent 6 to <12 years N=29 (100%)	Study drug-related <6 years N=32 (100%)	Study drug-related 6 to <12 years N=29 (100%)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (3.1%)	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	1 (3.1%)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	2 (6.9%)	0	0
Tracheitis	気管炎	1 (3.1%)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (18.8%)	1 (3.4%)	0	0
Varicella	水痘	2 (6.3%)	1 (3.4%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (3.1%)	3 (10.3%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	17 (53.1%)	4 (13.8%)	2 (6.3%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (6.3%)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (3.1%)	0	0	0
Back injury	背部損傷	0	1 (3.4%)	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (3.1%)	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	1 (3.4%)	0	0
Contusion	挫傷	6 (18.8%)	2 (6.9%)	1 (3.1%)	0
Fall	転倒	3 (9.4%)	0	0	0
Gingival injury	歯肉損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Head injury	頭部損傷	2 (6.3%)	0	0	0
Injury	損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Laceration	裂傷	1 (3.1%)	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (6.3%)	0	0	0
Limb crushing injury	四肢圧挫損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Lip injury	口唇損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (6.3%)	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (3.1%)	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	1 (3.1%)	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	2 (6.3%)	0	1 (3.1%)	0
Traumatic haemorrhage	外傷性出血	1 (3.1%)	0	0	0
Wound	創傷	2 (6.3%)	0	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent <6 years N=32 (100%)	Treatment-emergent 6 to <12 years N=29 (100%)	Study drug-related <6 years N=32 (100%)	Study drug-related 6 to <12 years N=29 (100%)
Wound secretion	創部分泌	0	1 (3.4%)	0	0
Investigations	臨床検査	4 (12.5%)	1 (3.4%)	4 (12.5%)	0
Anti factor Ⅷ antibody positive	抗第Ⅷ因子抗体陽性	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	0
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	3 (9.4%)	0	3 (9.4%)	0
Red blood cells CSF positive	ＣＳＦ赤血球陽性	0	1 (3.4%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (12.5%)	8 (27.6%)	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (3.1%)	3 (10.3%)	0	0
Haemarthrosis	出血性関節症	0	1 (3.4%)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (3.1%)	0	0	0
Metatarsalgia	中足骨痛	0	1 (3.4%)	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (3.4%)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (3.4%)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (9.4%)	3 (10.3%)	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 (3.1%)	0	0	0
Haemangioma of skin	皮膚血管腫	1 (3.1%)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (15.6%)	6 (20.7%)	1 (3.1%)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (3.1%)	0	1 (3.1%)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (3.4%)	0	0
Headache	頭痛	2 (6.3%)	6 (20.7%)	0	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (3.1%)	0	0	0
Tongue biting	咬舌	1 (3.1%)	0	0	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (3.1%)	0	0	0
Perineal haematoma	会陰血腫	1 (3.1%)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (6.9%)	0	0
Abnormal behaviour	異常行動	0	1 (3.4%)	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Treatment-emergent <6 years N=32 (100%)	Treatment-emergent 6 to <12 years N=29 (100%)	Study drug-related <6 years N=32 (100%)	Study drug-related 6 to <12 years N=29 (100%)
Insomnia	不眠症	0	1 (3.4%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (28.1%)	8 (27.6%)	0	1 (3.4%)
Asthma	喘息	1 (3.1%)	0	0	0
Cough	咳嗽	5 (15.6%)	1 (3.4%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (9.4%)	4 (13.8%)	0	1 (3.4%)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.1%)	5 (17.2%)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (3.1%)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (3.1%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (28.1%)	5 (17.2%)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	2 (6.3%)	1 (3.4%)	0	0
Eczema	湿疹	1 (3.1%)	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (3.1%)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (3.1%)	0	0	0
Rash	発疹	3 (9.4%)	1 (3.4%)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (3.1%)	0	0	0
Scab	痂皮	0	1 (3.4%)	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	1 (3.1%)	1 (3.4%)	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (3.1%)	0	0	0
Skin swelling	皮膚腫脹	1 (3.1%)	0	0	0
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (6.3%)	0	0	0
Catheter management	カテーテル管理	1 (3.1%)	0	0	0
Central venous catheterisation	中心静脈カテーテル留置	1 (3.1%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	2 (6.3%)	1 (3.4%)	0	0
Haematoma	血腫	2 (6.3%)	0	0	0
Vascular rupture	血管破裂	0	1 (3.4%)	0	0

Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Table1.1/1

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）

Age group: <6 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	32	32	25	25	32
All TEAEs	All TEAEs	29 (90.6%)	25 (78.1%)	17 (68.0%)	12 (48.0%)	4 (12.5%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	8 (25.0%)	4 (12.5%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	1 (3.1%)
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	7 (21.9%)	7 (21.9%)	0	0	0
TEAE by Primary system organ class and Preferred term	TEAE by Primary system organ class and Preferred term					
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (28.1%)	6 (18.8%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (12.5%)	3 (9.4%)	0	1 (4.0%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (6.3%)	2 (6.3%)	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	13 (40.6%)	7 (21.9%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	0
Mass	腫瘤	2 (6.3%)	0	2 (8.0%)	0	0
Pyrexia	発熱	7 (21.9%)	6 (18.8%)	1 (4.0%)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	4 (12.5%)	2 (6.3%)	1 (4.0%)	0	1 (3.1%)
Hypersensitivity	過敏症	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	0	1 (3.1%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	18 (56.3%)	10 (31.3%)	7 (28.0%)	5 (20.0%)	2 (6.3%)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (15.6%)	3 (9.4%)	2 (8.0%)	0	0
Rhinitis	鼻炎	3 (9.4%)	0	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (18.8%)	3 (9.4%)	2 (8.0%)	1 (4.0%)	0
Varicella	水痘	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (3.1%)	0	0	0	1 (3.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	17 (53.1%)	12 (37.5%)	7 (28.0%)	6 (24.0%)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	0	0
Contusion	挫傷	6 (18.8%)	4 (12.5%)	0	2 (8.0%)	0
Fall	転倒	3 (9.4%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	0
Head injury	頭部損傷	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0	0
Wound	創傷	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (4.0%)	0	0
Investigations	臨床検査	4 (12.5%)	3 (9.4%)	0	0	1 (3.1%)
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0	0	1 (3.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (12.5%)	2 (6.3%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (9.4%)	1 (3.1%)	0	2 (8.0%)	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (15.6%)	3 (9.4%)	0	2 (8.0%)	0
Headache	頭痛	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (28.1%)	4 (12.5%)	4 (16.0%)	2 (8.0%)	0
Cough	咳嗽	5 (15.6%)	3 (9.4%)	2 (8.0%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (9.4%)	2 (6.3%)	1 (4.0%)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	9 (28.1%)	5 (15.6%)	2 (8.0%)	4 (16.0%)	0
Ecchymosis	斑状出血	2 (6.3%)	1 (3.1%)	0	1 (4.0%)	0

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Rash	発疹	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0	1 (4.0%)	0
Vascular disorders	血管障害	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0	0
Haematoma	血腫	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0	0	0

Number.3%)subjects%)valuated%)saluated%)erluated%)ectuated%)sctuated%)tudyated%)eudyated%)yudyated%)period.
Useod.arteod.medicationesorders1.
Onlylyionfirst event will be considered.
Source: 5.3.5.2.6/PH-38440_add1/Table 1.1/3

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Age group: 6 to <12 years

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Number of subjects evaluated	Number of subjects evaluated	29	29	28	28	29
All TEAEs	All TEAEs	21 (72.4%)	17 (58.6%)	11 (39.3%)	9 (32.1%)	5 (17.2%)
Number of deaths	Number of deaths	0	0	0	0	0
Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	Number of subjects with Serious TEAEs other than deaths	3 (10.3%)	2 (6.9%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
Number of subjects who discontinued	Number of subjects who discontinued	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0
TEAE by Primary system organ class and Preferred term	TEAE by Primary system organ class and Preferred term					
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (24.1%)	4 (13.8%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (10.3%)	3 (10.3%)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0
Vomiting	嘔吐	3 (10.3%)	0	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (17.2%)	2 (6.9%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	0
Mass	腫瘤	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	2 (6.9%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (37.9%)	8 (27.6%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)	1 (3.4%)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (10.3%)	2 (6.9%)	0	1 (3.6%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	0	1 (3.4%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.4%)	0	0	1 (3.6%)	0

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Varicella	水痘	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	3 (10.3%)	2 (6.9%)	1 (3.6%)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (13.8%)	3 (10.3%)	0	0	1 (3.4%)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	2 (6.9%)	1 (3.4%)	0	0	1 (3.4%)
Fall	転倒	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	0	0	0
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0
Wound	創傷	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0	0
Drug specific antibody present	薬物特異性抗体陽性	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8 (27.6%)	6 (20.7%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)	0
Arthralgia	関節痛	3 (10.3%)	3 (10.3%)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (10.3%)	1 (3.4%)	2 (7.1%)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (20.7%)	4 (13.8%)	2 (7.1%)	0	0
Headache	頭痛	6 (20.7%)	4 (13.8%)	2 (7.1%)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (27.6%)	3 (10.3%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	1 (3.4%)
Cough	咳嗽	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (13.8%)	2 (6.9%)	0	2 (7.1%)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5 (17.2%)	1 (3.4%)	3 (10.7%)	0	1 (3.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	5 (17.2%)	2 (6.9%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (3.4%)	0	1 (3.6%)	0	0
Rash	発疹	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0	0

付表 2.7.6.6.a.1-2 5%以上に見られたTEAEの時期別の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 17.1	Total	To Month 3 (Day 1-90)	Month 3 to 6 (Day 91-180)	More than month 6 (More than day 180)	Missing/ AE onset
Haematoma	血腫	0	0	0	0	0

Numberoma umberoma umberomadumberomanumberoma umberomawhoberomanhoberomadyoberoma yoberomayyoberoma yoberomaUseberoma seberomaationromadayonromalyyonromarston roma stonromaconsidered.

Source: 5.3.5.2.6/PH-38440_add1/Table 1.1/3

2.7.6.6.a.2: 非開示とする。

2.7.6.7 【国外試験】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）

参照項目：5.3.5.2.7 PH-39020

2.7.6.7.1 試験計画の概要

試験の標題：

治療歴のある小児重症血友病A患者（12歳未満）を対象として、BAY 94-9027の定期補充療法及び出血治療における薬物動態、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験

実施医療機関：

7施設（ギリシャ、イスラエル、ニュージーランド、ノルウェー、スペイン、米国）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2015年10月14日

最後の被験者の完了日：2016年8月15日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

6歳未満の治療歴のある小児血友病A患者を対象として、BAY 94-9027（以下、本剤）の定期補充療法及び出血治療における安全性を検討する。

試験方法：

本試験は多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験であった。

血液凝固第Ⅷ因子（FⅧ）製剤による治療歴がある6歳未満の小児を対象に、本剤の週2回投与による定期補充療法を行った。Expansion arm（パート2）の投与期間は12週間とし、本試験を完了したすべての被験者は、主試験の被験者と同様に継続投与期間に任意で参加できるものとした。

その他の試験方法は2.7.6.6.1を参照のこと。

被験薬：

用法・用量

投与頻度は週2回とし、用量は、活動量及び過去の出血歴などを踏まえ、被験者ごとの臨床的必要性に応じて25～60IU/kgの範囲で調節した。

投与経路

2.7.6.6.1参照

投与期間

12週間

選択・除外基準：

以下のすべての基準を満たすものを本試験の対象とした。

選択基準

2.7.6.6.1参照（ただし、パート2では被験者の年齢を6歳未満とした。）

除外基準

2.7.6.6.1参照

有効性の評価項目：

2.7.6.6.1参照〔ただし、パート2ではHealth Utilities Index Mark 2（HUI2）及びModified Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）を評価項目としなかった。〕

薬物動態の評価項目：

パート 2 では薬物動態の評価項目を設定しなかった。

安全性の評価項目：

2.7.6.6.1 参照

被験者数：

目標被験者数：

8～10 例

設定根拠：

被験者数は、安全性情報を得るために十分で、かつ試験の中止を統計学的に判断できるように設定した。パート 2 実施前に、試験 15912 の 6 歳未満群において過敏症反応又は有効性の欠如が観察された被験者の割合（32 例中 7 例、21.875%）を真の値と仮定すると、8 例中 5 例以上でこれらの事象が発現する確率は 1.54%となり、統計学的に有意である。すなわち、5 例以上でこれらの事象が発現した場合には、安全性上の懸念があるものと考えた。なお、過敏症反応又は有効性の欠如が 2 件認められた場合、新たな被験者の組入れにはデータモニタリング委員会の承認を要するものとした。

解析方法：

2.7.6.6.1 参照

表 2.7.6.7-1 試験スケジュール

Assessments and procedures Procedural window	Visit 1	Visit 2 4-6 wks from V1	Visit 3 V2 + 3 days	Visit 4 V2 + 1 week	Visit 5 V2 + 10 days	Visit 6 V2 + 2 weeks	Visit 7 V2 + 3 weeks	Visit 8 V2 + 4 weeks	Visit 9 V2 + 5 weeks	Visit 10 V2 + 6 weeks	PT Visit	Final Visit[a] V2 + 12 weeks
Informed consent	X											
Inclusion / exclusion criteria	X	X										
Demographic data	X											
Height	X											
Weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Medical and surgical history	X											
Medication history	X											
Concomitant medication	X	←	—	—	—	continuously		→	—	—	—	→
Adverse events	X	←	—	—	—	continuously		→	—	—	—	→
Vital signs	X	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X	X	X	X		X
Physical examination	X											X
Limited physical examination		X	X	X	X	X						
CBC and chemistry	X											X
Complement assay	X	X	X	X							X	
Antibodies to BAY 94-9027	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
FVIII level	X	X		X		X	X	X		X		X
FVIII inhibitor[d]	X										X	X
Infusion of study drug		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
FVIII Recovery[e]		X		X		X	X	X		X	X	X
Drug accounting[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Patient diary documentation		←	—	—	—	continuously		→	—	—	—	→
Contact between subject / parent and investigator[g]		←	—	—	—	continuously		→	—	—	—	→

表 2.7.6.7-1 試験スケジュール（続き）

wk = week; ED = exposure days; PEG = polyethylene glycol; PT = premature termination; min=minute; h = hour

a. There is a ± 1 day window on all expansion group Visits.
b. If subject is leaving the study, this visit should be followed by a follow-up phone call 1-2 weeks post end of treatment to collect adverse events and concomitant medications
c. Vital signs will be measured before and after the first 5 in-clinic administrations of study drug
d. Measured prior to the scheduled prophylactic treatment with BAY 94-9027 (± 1 day). Measurements should be obtained at least 72 h after prior dose of FVIII or BAY 94-9027.
e. Measured pre-dose and at 20-30 minutes after infusion.
f. Dispense, or collect, retain, and inventory vials of study medication as appropriate
g. Contact the subject’s family weekly after baseline visit (Visit 2) to check diary documentation, adherence and response to treatment, adverse events, concomitant medications, and other medical problems.

2.7.6.7.2 成績

本項ではパート 2 完了までの結果を示す（データカットオフ日：2016 年 8 月 15 日）。なお、被験者はパート 2 完了後に継続投与期間に任意で参加できるものとした。

2.7.6.7.2.1 試験対象集団

2.7.6.7.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-2 に示す。

のべ 13 例がスクリーニングを受け、12 例が試験に組入れられた。初回スクリーニングで留置ポートに感染が認められた 1 例〔被験者番号（SID）[redacted]〕は、ポート交換後に再スクリーニングを受け、試験に組入れられた（SID [redacted]）。

パート 2 完了までに 12 例中 8 例が投与を完了し、4 例が投与を中止した。中止の理由は、いずれも有害事象であった。

表 2.7.6.7-2 被験者の内訳

	Total N=13 (100%)
Completed screening	12 (92.3%)
Not completed	1 (7.7%)
Primary reason	
Other	1 (7.7%)
Completed expansion (Part 2) treatment	8 (66.7%)
Not completed	4 (33.3%)
Primary reason	
Adverse event	4 (33.3%)

Note: “Other” reason for screen failure was as follows: The subject was screened and later confirmed to have an infected port. The port was removed and replaced and the subject was rescreened with a new subject number per the window for the screening period.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/3, 14.1/4, 14.1/5, 14.1/6

2.7.6.7.2.1.2 解析対象集団

最低 1 回本剤の投与を受けた全 12 例を、パート 2 の安全性解析対象集団（SAF）とし、有効性評価にも SAF を用いた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/1）。ただし、推定年間出血率は、12 週間の投与を完了した 8 例（以下、投与完了例）を対象に評価した。

2.7.6.7.2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特性

2.7.6.7.2.1.3.1 人口統計学的特性

パート 2 に参加した全被験者の人口統計学的特性を、表 2.7.6.7-3 に示す。

平均年齢（±SD）は、3.5±1.24 歳（範囲：2～5 歳）で、被験者のほとんど（83.3%）は白人であった。

表 2.7.6.7-3 被験者の人口統計学的特性（SAF）

	Twice a week N=12 (100%)
Sex	
Male	12 (100%)
Age (years)	
Mean ± SD	3.50 ± 1.24
Median (range)	4.0 (2.0-5.0)
Race	
White	10 (83.3%)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Ethnicity	
[redacted]	11 (91.7%)
[redacted]	[redacted]
Baseline Height (cm)	
Mean ± SD	105.22 ± 11.78
Median (range)	107.0 (88.0-120.0)
Baseline Weight (kg)	
Mean ± SD	17.04 ± 4.05
Median (range)	17.0 (12.0-23.8)
Baseline Body Mass Index (kg/m^2)	
Mean	15.31 ± 0.98
Median (range)	15.30 (13.7-16.6)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/8

2.7.6.7.2.1.3.2 ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性で血友病に関連するものを、表 2.7.6.7-4 に示す。

スクリーニング時点で全被験者が重症血友病 A であることが確認された。全被験者が試験前に FⅧ製剤の定期補充療法を受けていた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/10）。

スクリーニング時点で、いずれの被験者にも標的関節は認められなかった。また、インヒビターの既往歴も認められなかった。

組入れ前 12 ヵ月間の出血回数は、全体で 0～19 回（中央値：3.5 回）であった。

表 2.7.6.7-4 ベースライン時の疾患特性（SAF）

	Twice a week N=12 (100%)
Target Joint present	
No	12 (100%)
Subject history of inhibitor	
No	12 (100%)
Type of FVIII gene mutation from history	
Intron 22 inversion	2 (16.7%)
Splice site mutation	1 (8.3%)
Not assessed	3 (25.0%)
Not available	1 (8.3%)
Not assessable	1 (8.3%)
Other	4 (33.3%)
Family history of hemophilia	
No	7 (58.3%)
Yes	5 (41.7%)
Family history of inhibitors	
No	11 (91.7%)
Unknown	1 (8.3%)
Number of bleeds in reporting period [a]	
Mean ± SD	4.4 ± 5.5
Median (range)	3.5 (0-19)
Number of joint bleeds in reporting period [a]	
Mean ± SD	2.2 ± 4.0
Median (range)	0 (0-12)

a: Reporting period was previous 12 months before screening.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/9

2.7.6.7.2.1.3.3 病歴及び手術歴

SAF の 12 例中、10%以上に認められた病歴を、表 2.7.6.7-5 に示す。病歴（器官別大分類）のうち、「先天性、家族性および遺伝性障害」は全被験者に認められ、「傷害、中毒および処置合併症」及び「外科および内科処置」（いずれも 2 例、16.7%）は 10%以上に認められた。

本剤以外の薬剤投与に使用した中心静脈カテーテル留置は、12 例中 5 例に報告された（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/17）。

表 2.7.6.7-5 被験者の 10%以上に認められた病歴（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0		Twice a week N=12
Number of subjects (%) with at least one medical history finding		12 (100.0%)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	12 (100.0%)
Factor Ⅷ deficiency	第Ⅷ因子欠乏症	12 (100.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (16.7%)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	2 (16.7%)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/11

2.7.6.7.2.1.3.4 前治療歴

本剤投与開始前に、SAF の全 12 例が FⅧ製剤による定期補充療法を受けていた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/10）。

2.7.6.7.2.1.3.5 併用薬

SAF の全 12 例が、併用薬の投与を 1 回以上受けていた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/12）。また、12 例中 9 例（75.0%）では、試験期間中に新たな併用薬の投与が開始された（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/14）。主な新たな併用薬は、12 例中 6 例（50.0%）に投与された止血薬と、4 例（33.3%）に投与された鎮痛薬であった。

報告された併用薬は、重症血友病 A において予測されるものであった。

2.7.6.7.2.2 有効性の結果

2.7.6.7.2.2.1 治験薬の投与状況

投与理由を表 2.7.6.7-6 に示す。ほとんど（SAF の 94.0%、投与完了例の 95.0%）が定期補充療法のための投与であった。曝露期間及び投与量は 2.7.6.7.2.3.1 参照のこと。

表 2.7.6.7-6 投与理由の要約

	Twice a week (N=12)	Completers (N=8)
Reason for infusion		
Number of infusions	217 (100.0%)	200 (100.0%)
Prophylaxis	204 (94.0%)	190 (95.0%)
Spontaneous bleed - 1st injection	5 (2.3%)	5 (2.5%)
Trauma bleed - 1st injection	6 (2.8%)	4 (2.0%)
Unscheduled prophylaxis (unspecified)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
Unscheduled prophylaxis (injury)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/15, 14.2.1/16

2.7.6.7.2.2.2 出血についての評価項目

2.7.6.7.2.2.2.1 定期補充療法時の推定年間出血率

SAF における出血回数の種類別の要約を表 2.7.6.7-7 に示す。

SAF の 12 例に合計 11 件の出血が報告された。11 件中 6 件（55%）は外傷性出血で、5 件（45%）は自然出血であった。

表 2.7.6.7-7 出血回数の種類別の要約（SAF）

	Twice a week (N=12)
Number of total bleeds	
Mean ± SD	0.9 ± 1.5
Median (range)	0 (0-5)
IQR	(0-1.5)
Sum	11
Number of spontaneous bleeds	
Mean ± SD	0.4 ± 1.2
Median (range)	0 (0-4)
IQR	(0-0)
Sum	5
Number of trauma bleeds	
Mean ± SD	0.5 ± 0.7
Median (range)	0 (0-2)
IQR	(0-1)
Sum	6
Number of joint bleeds	
Mean ± SD	0.3 ± 0.9
Median (range)	0 (0-3)
IQR	(0-0)
Sum	4
Proportion of subjects who had bleed	
No	7 (58.3%)
Yes	5 (41.7%)

IQR = interquartile range.
Note: Number of total bleeds is a combined number of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/1, 14.2.1/5

投与完了例における推定年間出血率と出血回数の種類別の要約を表 2.7.6.7-8 に示す。

投与完了例の 8 例に、合計 9 件の出血が報告された。9 件中 5 件（56%）は自然出血で、4 件（44%）は外傷性出血であった。推定年間出血率は、2.37 回／年（範囲：0～21.7 回／年）であった。投与完了例における試験期間の中央値は 80.5 日（73～86 日、Table 14.2.1/18）で、その間の出血回数の中央値は 0.5 回（0～5 回）であった。8 例中 4 例（50%）では、試験期間中の出血は認められなかった。

表 2.7.6.7-8 推定年間出血率と出血回数の種類別の要約（投与完了例）

	Twice a week (N=8)
Number of total bleeds	
Mean ± SD	1.1 ± 1.7
Median (range)	0.5 (0-5)
IQR	(0-1.5)
Sum	9
Annualized number of bleeds	
Mean ± SD	5.02 ± 7.50
Median (range)	2.37 (0-21.7)
IQR	(0-6.85)
Number of spontaneous bleeds	
Mean ± SD	0.6 ± 1.4
Median (range)	0 (0-4)
IQR	(0-0.5)
Sum	5
Number of trauma bleeds	
Mean ± SD	0.5 ± 0.5
Median (range)	0.5 (0-1)
IQR	(0-1)
Sum	4
Number of joint bleeds	
Mean ± SD	0.5 ± 1.1
Median (range)	0 (0-3)
IQR	(0-0.5)
Sum	4
Proportion of subjects who had bleed	
No	4 (50.0%)
Yes	4 (50.0%)

IQR = interquartile range.
Note: Number of total bleeds is a combined number of spontaneous and trauma bleeds.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/2, 14.2.1/6

2.7.6.7.2.2.2.1.1 投与量及び投与頻度の変更と出血状況

SAF の用量変更の状況を表 2.7.6.7-9 に要約し、用量が変更された被験者の投与及び出血発生の状況を表 2.7.6.7-10 に示す。

大半の被験者（12 例中 10 例、83.3%）では用量は変更されなかった。変更された 2 例は、いずれも増量であった。

表 2.7.6.7-9 用量変更の状況（SAF）

	Twice a week (N=12)
Dose unchanged	10 (83.3%)
Dose changed	2 (16.7%)
Dose increased	2 (16.7%)
Dose decreased	0

Note: A subject may have had more than 1 dosage change, so 'Dosage changed' is not necessarily the sum of 'Dosage increased' and 'Dosage decreased'.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/20

表 2.7.6.7-10 用量が変更された被験者の投与及び出血発生の状況（SAF）

	Before dose change		After dose change			
Unique Subject ID/Age/Sex/ Race/Ethnicity	Dose (IU/kg)	Bleeds	Dose (IU/kg)	Bleeds	Days from start of Part 2 to change	Days from change to end of Part 2
[redacted]/[redacted] /M/[redacted]/NHL	30	0	40	1	22	56
[redacted]/[redacted] /M/[redacted]/NHL	45	1	60	1	22	63

ID = identification; IU = international units; M = male; [redacted] NHL = Not Hispanic or Latino; [redacted]
Note: Age (years).
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/19

2.7.6.7.2.2.2.2 出血における治療

2.7.6.7.2.2.2.2.1 出血の特徴

SAF 及び投与完了例の、出血部位及び出血の重症度を表 2.7.6.7-11 に示す。

SAF の 11 件の出血中、最も多かった出血部位は皮膚又は粘膜出血（54.5%）であった。重症度が高度に分類される出血は認められなかった。4 件の関節内出血が認められたものの、いずれの被験者にも組入れ時に標的関節は認められておらず、これらの出血が標的関節へ影響することはないと考えられた。

表 2.7.6.7-11 出血部位及び出血の重症度（SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=12)	Completers (N=8)
Bleed location		
n	11 (100.0%)	9 (100.0%)
Joint	4 (36.4%)	4 (44.4%)
Knee	3/4 (75.0%)	3/4 (75.0%)
Elbow	1/4 (25.0%)	1/4 (25.0%)
Muscle	3 (27.3%)	1 (11.1%)
Skin/Mucosa	6 (54.5%)	4 (44.4%)
Bleed severity		
n	11 (100.0%)	9 (100.0%)
Missing	2 (18.2%)	0 (0.0%)
Mild	4 (36.4%)	4 (44.4%)
Moderate	5 (45.5%)	5 (55.6%)
Percentage of joint bleeds in total bleeds		
Total bleeds	11 (100.0%)	9 (100.0%)
Joint bleeds	4 (36.4%)	4 (44.4%)
Target joint bleed?		
No	4 (100.0%)	4 (100.0%)
No target joint(s)	4 (100.0%)	4 (100.0%)

Note: Bleeds may have had more than one bleed location. Joint bleeds may have been in more than one joint.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/3, 14.2.1/4, 14.2.1/7, 14.2.1/8

2.7.6.7.2.2.2.2.2 出血に対する治療内容

出血治療のための本剤の投与状況を表 2.7.6.7-12 に示す。

SAF では計 11 件、投与完了例では計 9 件の出血に対して本剤が投与された（表 2.7.6.7-13）。用量及び追加投与は、治験実施計画書の規定どおり、治療を担当する医師の判断により決定された。出血治療時における本剤の 1 回投与量の平均値（±SD）は、約 45IU/kg であった。

表 2.7.6.7-12 出血時の治療（出血治療を受けた被験者、SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=5)	Completers (N=4)
Number of infusions		
Mean ± SD	2.2 ± 1.6	2.3 ± 1.9
Median (range)	2.0 (1-5)	1.5 (1-5)
Total dose per kg per infusion (IU/kg/infusion)		
Mean ± SD	44.5 ± 6.3	45.1 ± 7.2
Median (range)	44.1 (36-53)	46.0 (36-53)

IU = international units.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/13, 14.2.1/14

各被験者において止血に要した本剤の投与回数を表 2.7.6.7-13 に示す。

計 11 件の出血のすべてにおいて、止血に要した本剤の投与回数は 1 回であった。

表 2.7.6.7-13 止血に要した本剤の投与回数（SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=12)	Completers (N=8)
Number of infusions to control the bleed		
n (number of bleeds)	11	9
Mean ± SD	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
Median (range)	1 (1-1)	1 (1-1)
Number of infusions to control the bleed		
1 infusion	11 (100%)	9 (100%)

Note: Bleeds may have had more than one bleed location. Joint bleeds may have been in more than one joint.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/5, 14.2.1/6

2.7.6.7.2.2.2.2.3 出血時の治療効果に関する被験者の評価

止血効果について、被験者又は親が 4 段階で評価した結果を表 2.7.6.7-14 に示す。投与完了例では、すべての出血治療で「非常に良好（Excellent）」又は「良好（Good）」と評価された。

表 2.7.6.7-14 止血効果の評価（SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=12)	Completers (N=8)
Assessment of adequacy of hemostasis for treatment of bleeds		
Number of bleeds	11 (100.0%)	9 (100.0%)
Excellent	5 (45.5%)	5 (55.6%)
Good	4 (36.4%)	4 (44.4%)
Poor	2 (18.2%)	0 (0.0%)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/15, 14.2.1/16

2.7.6.7.2.2.3 生体内回収率

本剤のトラフレベル及び生体内回収率の評価用検体を全被験者から採取し、血漿中 FⅧ活性を合成基質法により測定した。投与完了例の生体内回収率を、来院別に要約した（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/22）。生体内回収率の平均値±SD（範囲）は 1.527±0.455kg/dL（1.12～2.51kg/dL）であった。生体内回収率は、各来院で概ね同程度であった。なお、注目すべき有害事象が認められた被験者は、生体内回収率が抗体の影響で低値となったことを考慮し、集計から除外した。

2.7.6.7.2.2.4 有効性に関する部分集団解析

パート 2 では部分集団解析を実施しなかった。

2.7.6.7.2.3 安全性の結果

2.7.6.7.2.3.1 治験薬の曝露状況

曝露状況の要約を表 2.7.6.7-15 に示す。

曝露期間の中央値は、SAF が 23 日（範囲：3～30 日）、投与完了例が 25 日（22～30 日）であった。累積曝露日数は、SAF が 217 日であり、投与完了例では 200 日であった。

表 2.7.6.7-15 曝露状況の要約（SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=12)	Completers (N=8)
Exposure days		
Mean ± SD	18.1 ± 10.4	25.0 ± 2.5
Median (range)	23 (3-30)	25 (22-30)
Sum	217	200

Note: Study started at the earliest infusion at baseline visit (Visit 2), and ended at the last procedure in Part 2.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/17, 14.2.1/18

総投与量及び年間投与量の平均値を表 2.7.6.7-16 に示す。

表 2.7.6.7-16 投与量の要約（SAF 及び投与完了例）

	Safety set (N=12)	Completers (N=8)
Total dose (IU/kg/year)		
Mean ± SD	N/A	4933.2 ± 930.7
Total dose (IU)		
Mean ± SD	13000.0 ± 8731.5	17843.8 ± 6200.4

IU = international units.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.2.1/9, 14.2.1/10

2.7.6.7.2.3.2 有害事象の要約

SAF の 12 例中 5 例（41.7%）では本剤投与前のスクリーニング期間中に 1 件以上の有害事象が発現した（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/3）。スクリーニング期間中に重篤な有害事象の発現は認められなかった。

TEAE の概要を表 2.7.6.7-17 に示す。SAF の 12 例中 11 例（91.7%）に TEAE が発現した。そのうち、治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定されたのは 4 例（33.3%）であった。本試験では、FⅧインヒビターの発生を重要な有害事象とみなし、治験実施計画書において重篤な有害事象として定義した。本試験において FⅧインヒビターの発生は認められなかった(5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/1)。

SAF の 12 例中 2 例（16.7%）に、計 2 件の重篤な TEAE が発現し、いずれの事象も治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定された。パート 2 において死亡は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.2/1、14.3.2/4）。

表 2.7.6.7-17 TEAE の発現割合の要約（SAF）

	Twice a week N=12 (100%)
Number of subjects (%) with the specified AE:	
Any AE	11 (91.7%)
Any study drug-related AE	4 (33.3%)
Any AE related to procedures required by the protocol	1[a] (8.3%)
Maximum intensity for any AE	
Mild	7 (58.3%)
Moderate	4 (33.3%)
Maximum intensity for study drug-related AE	
Mild	1 (8.3%)
Moderate	3 (25.0%)
AE related deaths	0 (0.0%)
Any SAE	2 (16.7%)
Any study drug-related SAE	2 (16.7%)
Any SAE related to procedures required by the protocol	1[a] (8.3%)
Discontinuation of study drug due to AE	4 (33.3%)
Discontinuation of study drug due to SAE	2 (16.7%)

a: This value is 0. See Errata list (5.3.5.2.7 PH-39020/Section 16.1.9.2).
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/2

2.7.6.7.2.3.3 有害事象

2.7.6.7.2.3.3.1 TEAE

比較的よくみられた TEAE（器官別大分類又は基本語が 10.0%以上）を発現した被験者数及び割合を表 2.7.6.7-18 に示す。

最も発現割合が高かった TEAE は、器官別大分類では「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」（いずれも SAF の 12 例中 6 例、50.0%）であり、最も発現割合の高い有害事象（基本語）は、薬効欠如、発熱、挫傷（いずれも 3 例、25.0%）であった。

表 2.7.6.7-18 比較的よくみられた TEAE（器官別大分類又は基本語が 10.0%以上）を発現した被験者数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 19.0)		Twice a week N=12 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		11 (91.7%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50.0%)
Drug ineffective	薬効欠如	3 (25.0%)
Pyrexia	発熱	3 (25.0%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (50.0%)
Contusion	挫傷	3 (25.0%)
Fall	転倒	2 (16.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7%)
Pain in extremity	四肢痛	2 (16.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3%)
Cough	咳嗽	2 (16.7%)
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7%)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/4

2.7.6.7.2.3.3.2 治験薬と関連のある TEAE

治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者数及び割合を表 2.7.6.7-19 に示す。

治験責任（分担）医師により治験薬と関連があると判定された TEAE は、SAF の 12 例中 4 例（33.3%）に発現した。

表 2.7.6.7-19 治験薬と関連のある TEAE を発現した被験者数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term (MedDRA version 19.0)		Twice a week N=12 (100%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event		4 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (25.0%)
Drug ineffective	薬効欠如	3 (25.0%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (8.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (8.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3%)
Pain in extremity	四肢痛	1 (8.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3%)
Cough	咳嗽	1 (8.3%)

Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/8

2.7.6.7.2.3.3.3 重症度別の TEAE

TEAE の最悪重症度は、すべての被験者で軽度（7 例、58.3%）又は中等度（4 例、33.3%）であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/2）。

2.7.6.7.2.3.4 死亡

パート 2 において死亡は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.2/4）。

2.7.6.7.2.3.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.7-20 に示す。

SAF の 12 例中 2 例（16.7%）に計 2 件の重篤な TEAE（過敏症及び薬効欠如）が発現した（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.1/6、14.3.2/1）。いずれの事象も治験薬と関連があると判定され、被験者は投与を中止した。それぞれの被験者の詳細を以下に記す。

- SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。3 回目の本剤投与中に口渇、咳、及びそれに続く全身の点状出血性発疹が認められた。呼吸器に他の症状はなく、バイタルサインは安定していた。これらの症状は 5～10 分で著しく改善し、5 日後には完全に消失した。自然回復の後、予防のためステロイドが 1 回投与された。本剤の投与は中止され、試験前に使用していた FⅧ製剤の投与に切り替えられた。3 回目の本剤投与後の症状より、中等度の過敏症反応が重篤な有害事象として報告され、治験薬と関連があると判定された。なお、本被験者では、本剤初回投与の 2 日前に感冒が認められ、両親からプロポリスを与えられていた。3 回目の本剤投与から 28.5 時間後の生体内回収率は 1.5%未満であった。抗 PEG IgM 抗体は、ベースライン時に陽性と判定されていたが、過敏症反応が認められた日には抗体価が上昇していた。また、同日の測定では、抗 BAY94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体も陽性と判定された。過敏症反応から 3 週間後には被験者は安定しており、抗体検査の結果も陰

性であった。FⅧ製剤切り替え後の生体内回収率は正常であった。また、いずれの測定時点でもインヒビターの発生は認められなかった。

- SID [redacted]：被験者は[redacted]歳の白人男児であった。3 回目の本剤投与後、被験者は乾性咳嗽を訴えたものの、呼吸器やバイタルサインに異常は認められなかった。同日、被験者は左ふくらはぎに外傷を受け、その翌日に同部位及び右陰嚢に血腫が認められた。この出血治療のため 4 回目の本剤投与が行われたものの効果は不十分であり、翌朝には 5 回目の本剤投与が行われた。治験責任（分担）医師は血腫に改善がみられないと判断し、他の FⅧ製剤を投与した。その後出血に改善が認められた。有効性の欠如が中等度の重篤な有害事象として報告され、治験薬と関連ありと判定された。本被験者では生体内回収率が低く、また、有効性の欠如が認められた前後には抗 PEG 抗体、抗 PEG IgM 抗体、抗 BAY94-9027 抗体は陽性と判定されていた。

なお、本試験では、FⅧインヒビターの発生を重要な有害事象とみなし、治験実施計画書において重篤な有害事象として定義した。しかしながら、パート 2 において FⅧインヒビターの発生は認められなかった。

表 2.7.6.7-20 重篤な TEAE が発現した被験者の一覧（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race /Ethnicity	Preferred term/ reported term	Intensity	Related to study drug/ protocol-required procedure	Relative day to onset of treatment	Total ED	Action taken	Outcome
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Hypersensitivity（過敏症）/ hypersensitivity reaction	Moderate	Yes / Yes [a]	7	3	Drug withdrawn	Rec / Res
[redacted]/ [redacted]/M/W/NHL	Drug ineffective（薬効欠如）/ loss of efficacy	Moderate	Yes / No	9	5	Drug withdrawn	Rec / Res

ED = exposure days; ID = identification; M = male; NHL = not Hispanic or Latino; Rec/Res = recovered/resolved; W = white.
Note: Age (years). No inhibitor development was detected in either subject.
a: This value is No. See Errata list (5.3.5.2.7 PH-39020/Section 16.1.9.2).
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.2/1, 14.1/7

2.7.6.7.2.3.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.7.2.3.6.1 投与中止に至った TEAE

SAF の 12 例中、投与中止に至った TEAE は 4 例（33.3%）に発現し、そのうち 2 例（16.7%）において治験薬と関連があると判定された（2.7.6.7.2.3.2）。最も多かった有害事象は薬効欠如（3 例）で、次いで過敏症（1 例）が認められた（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.7.2.3.6.2 注目すべき有害事象

本試験では、本剤に対する過敏症反応及び有効性の欠如を注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は 4 例に発現し、全例において治験薬と関連があると判定され、被験者は投与を中止した。該当する被験者の詳細を以下に記す。

- SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。2 回目の本剤投与後に挫傷が認められ、3 回目の本剤投与中には戦慄が認められた（本被験者は他の FⅧ製剤の投与中にも戦慄の既往があった）。その後、被験者は臨床的に安定し、挫傷の他に大きな出血は認められなかったものの、生体内回収率は低い値であった。本被験者では有効性の欠如が注目すべき有害事象として報告され、6ED 後に本剤投与が中止された。本被験者では、ベースライン時において抗 PEG IgM 抗体は陽性と判定された。また、有効性の欠如の発現の前後では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は陽性と判定され、抗 PEG IgM 抗体の力価に上昇が認められた。有効性の欠如から 6 週間後には、本被験者は臨床的に安定しており、抗 PEG IgM 抗体の力価は低下し、その他の抗体も陰性と判定された。いずれの測定時点でもインヒビターの発生は認められなかった。なお、本被験者では 2 回目と 3 回目の投与の間に、有効性の欠如と発現時期を同じくして発熱が認められた。

- SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。中等度の過敏症反応が認められたため、3ED 後に試験が中止された。詳細は 2.7.6.7.2.3.5 を参照のこと。

- SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の白人男児であった。本剤投与後に、本剤に反応しない出血が認められ、有効性の欠如のために 5ED 後に試験が中止された。詳細は 2.7.6.7.2.3.5 を参照のこと。

- SID [redacted]：被験者は [redacted] 歳の[redacted]男児であった。本剤の初回及び 2 回目の投与後に生体内回収率が低いことが確認された。2 回目の投与の翌日、左前腕部の痛みが報告された〔治験責任（分担）医師により患部の熱と筋肉の肥厚が確認されたが、出血の報告はなかった〕。3 回目の投与後、再び生体内回収率の低値が確認されたため、被験者は試験前に使用していた FⅧ製剤の投与に切り替えられた。切り替え後の生体内回収率に問題はなく、左腕の痛みも消失した。有効性の欠如が注目すべき有害事象として報告され、被験者はこの事象により試験を中止した。本被験者では、スクリーニング時、初回投与前、及び 2 回目の投与前に BAY 94-9027 に対する中和抗体が陽性と判定されたものの、技術的な問題及びサンプル不足のためこれらの結果を確認することができなかった。3 回目の投与以降、BAY 94-9027 に対する中和抗体の結果は陰性と判定された。抗 BAY 94-9027 抗体又は抗 PEG 抗体と、BAY 94-9027 に対する中和抗体が同時に陽性と判定されることはなかった。いずれの測定でもインヒビターは認められなかった。なお、本被験者では試験前に中心静脈アクセスポートに感染があり、本剤の初回投与約 1 ヵ月前に消失した。また、初回投与 3 日前には上気道感染が認められていた。

2.7.6.7.2.3.7 臨床検査

2.7.6.7.2.3.7.1 血液学的検査及び生化学的検査

スクリーニング時に基準範囲内又は高値だった血液学的検査値が、試験終了時に低値となった被験者数及び割合を表 2.7.6.7-21 に示す。また、基準範囲内又は低値から、高値となった被験者を表 2.7.6.7-22 に示す。なお、生化学的検査では、ビリルビンにおける低値への変動を除き、高値又は低値への変動は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.4/1、14.3.4/2）。

本試験の被験者に、臨床的に意味がある変動は認めらなかった。また、治験責任（分担）医師により、有害事象として報告された変動も認められなかった。

表 2.7.6.7-21 治験薬投与下で血液学的検査値が低値となった被験者数及び割合（SAF）

Laboratory Variable	Twice a week (N=12) Num/Den(%)
Hematology	
Hemoglobin (g/dL) in blood	1/8 (12.5%)
Hematocrit (%) in blood - calculated	3/6 (50.0%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in blood - calculated	0/9 (0.0%)
Monocytes/Leukocytes (%) in blood - calculated	0/8 (0.0%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in blood - calculated	2/8 (25.0%)
Platelets (GIGA/L) in blood	0/9 (0.0%)
Leukocytes (GIGA/L) in blood	1/8 (12.5%)

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 were not included; Num/Den = numerator/denominator.
Note: Only laboratory variables with at least 1 low abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.4/2

表 2.7.6.7-22 治験薬投与下で血液学的検査値が高値となった被験者数及び割合（SAF）

Laboratory Variable	Twice a week (N=12) Num/Den(%)
Hematology	
Basophils/Leukocytes (%) in blood - calculated	0/9 (0.0%)
Eosinophils/Leukocytes (%) in blood - calculated	1/3 (33.3%)
Hemoglobin (g/dL) in blood	0/9 (0.0%)
Hematocrit (%) in blood - calculated	0/9 (0.0%)
Lymphocytes/Leukocytes (%) in blood - calculated	2/8 (25.0%)
Monocytes/Leukocytes (%) in blood - calculated	0/9 (0.0%)
Neutrophils/Leukocytes (%) in blood - calculated	0/9 (0.0%)
Platelets (GIGA/L) in blood	1/9 (11.1%)
Leukocytes (GIGA/L) in blood	0/8 (0.0%)

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 were not included; Num/Den = numerator/denominator.
Note: Only laboratory variables with at least 1 high abnormality are displayed in this table.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.4/1

臨床検査値について、スクリーニング時点から試験終了時点までの変化を調べたが、平均値及び中央値に臨床的に意味のある変動は認められなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.4/5、14.3.4/6）。

2.7.6.7.2.3.7.2 補体検査

注目すべき有害事象が認められた被験者では、補体量の変化と、有害事象の発現時期又は抗体力価がピークとなる時期の関連を検討した。

補体検査の結果、抗 PEG IgM 抗体の力価が最も高かった時期、及び注目すべき有害事象の発現時期を表 2.7.6.7-23 に示す。

注目すべき有害事象が認められた 4 例の検査結果を以下に記す。

- SID [redacted]：C4a、C5b-9 及び C-Bb が、それぞれ 3ED、4ED 及び 4ED をピークに 2 倍以上上昇した。本被験者では、有効性の欠如が 3ED の前に認められた。
- SID [redacted]：C4a が、1ED をピークに 2 倍以上上昇した。本被験者では、3ED に過敏症反応が認められた。
- SID [redacted]：C3a、C5b-9 及び C-Bb が、それぞれ 3ED をピークに 2 倍以上上昇した。本被験者では、3ED の後に有効性の欠如が認められた。
- SID [redacted]：C3a、C4a、C5b-9 及び C-Bb が、それぞれ 1ED、1ED、2ED 及び 1ED をピークに 2 倍以上上昇した。本被験者では 1ED の後に有効性の欠如が認められた。

なお、注目すべき有害事象が認められなかった被験者でも、数例において補体量の上昇が認められた。これらの被験者では、一過的な補体量の変化とその他の有害事象の発現時期の間に関連は認められなかった。

表 2.7.6.7-23 補体量の変化、抗体力価がピークとなった時期、及び有害事象の発現時期（注目すべき有害事象が認められた被験者、SAF）

Subject ID		C1q	C3a	C4a	C5b-9	C-Bb	Peak Anti-PEG IgM	Timing of EoSI
[redacted]	Peak value	122.4	2084	9051	360	2.81	ED 4	Between ED 2-3
	ED	0	4	3	4	4		
	Peak / lowest previous value	1.2	1.7	9.7	3.0	2.7		
[redacted]	Peak value	146.5	2017	22785	192	1.24	ED 3	ED 3
	ED	0	3	1	1	3		
	Peak/ lowest previous value	NA	1.6	14.2	1.1	1.3		
[redacted]	Peak value	95.8	1703	1793	441	3.16	ED 3	ED 3
	ED	0	3	0	3	3		
	Peak / lowest previous value	NA	2.5	1.7	5.0	3.9		
[redacted]	Peak value	105.7	3556	5439	279	2.35	NA	ED 1
	ED	1	1	1	2	1		
	Peak/ lowest previous value	1.2	3.5	10.8	7.5	4.6		

ID = identification; ED = exposure day(s); EoSI = events of special interest; NA = not applicable; PEG = polyethylene glycol.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/1, 14.3.5/2, Listing 16.2.8.1.7

2.7.6.7.2.3.8 その他の病歴

注目すべき有害事象を検討するにあたって、ワクチンの接種歴、中心静脈カテーテルの使用状況、血漿由来の FⅧ製剤の投与歴、下剤の投与歴について検討したものの、臨床的に着目すべき知見を得ることはできなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.1/15～18）。

2.7.6.7.2.3.9 バイタルサイン

バイタルサインについて、臨床的に意味のある変動は認められなかった。すべての来院時の投与前後において、各パラメータの平均値は同程度であった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.5/1）。

2.7.6.7.2.3.10 免疫原性

2.7.6.7.2.3.10.1 FⅧインヒビター

FⅧインヒビターが陽性（ベセスダ法の Nijmegen 変法で 0.6BU/mL 以上）と判定された被験者はいなかった（5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/1）。

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

パート 2 では、来院 9 を除くすべての来院で抗 BAY 94-9027 抗体の検査を実施した。抗 BAY 94-9027 抗体の検査で陽性と判定された検体について、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体反応の特異性を更に検討した。本剤の投与前後における抗体の発生状況を表 2.7.6.7-24 に示す。

注目すべき有害事象が認められた 4 例中 3 例に、また投与完了例の 8 例中 3 例に、本剤投与開始前に抗体の発生が認められた。その多くは（50%）抗 PEG IgM 抗体であった。

表 2.7.6.7-24 本剤の投与前後における抗体の発生状況（SAF）

	Twice a week (N=12) Num/Den(%)
Frequency of antibody prior to first infusion of study drug	
Any antibody	6/12 (50.0%)
PEG Antibody in Plasma	1/12 (8.3%)
PEG IgM Antibody in Plasma - ADA Assay	6/12 (50.0%)
BAY 94-9027 Antibody in Plasma	2/12 (16.7%)
BAY 94-9027 Antibody (BU) in Plasma - NAb Assay	1/12 (8.3%)
Incidence of new antibody, not present before, but developed after first infusion of study drug	
Any antibody	2/ 6 (33.3%)
PEG Antibody in Plasma	3/11 (27.3%)
PEG IgM Antibody in Plasma - ADA Assay	2/ 6 (33.3%)
BAY 94-9027 Antibody in Plasma	3/10 (30.0%)
BAY 94-9027 Antibody (BU) in Plasma - NAb Assay	3/11 (27.3%)

Ab = antibody; BU = Bethesda Unit; N = number of subjects; NAb = neutralizing antibody; Num/Den = numerator/denominator; PEG = polyethylene glycol.
Note: In the top part of the table, the denominator is the total number of subjects with any non-missing baseline assessment for specific antibody (or any antibody, for “Any” line). In the bottom part of the table, the denominator is the total number of subjects with no positive baseline assessments for specific antibody (or any antibody, for “Any” line). A NAb assay level of ≥0.6 was considered positive.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/2

注目すべき有害事象が認められた被験者の抗体検査結果を表 2.7.6.7-25 に示す。

注目すべき有害事象が認められた被験者 4 例中 2 例（SID [redacted] 及び [redacted]）では、抗 PEG IgM 抗体はベースライン（来院 2 の初回投与前）時に陽性と判定され、本剤投与後には一過的な上昇が認められた。この上昇に伴って、抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び BAY 94-9027 に対する中和抗体は一過的に陽性と判定された。注目すべき有害事象が認められた別の 1 例（SID [redacted]）では、投与開始前の検査ではいずれの抗体も陰性と判定された。この被験者では、本剤の初回投与後に一過的な抗 BAY 94-9027 抗体、抗 PEG 抗体及び BAY 94-9027 に対する中和抗体は陽性と判定された。これらの被験者では、注目すべき有害事象発現の前後に抗体力価のピーク（抗 PEG IgM 抗体では 1：128）が認められた。

注目すべき有害事象が認められた別の 1 例（SID [redacted]）では、抗 PEG IgM 抗体はスクリーニング時に陽性と判定されたものの、ベースライン及び本剤投与後には陰性と判定された。この被験者では、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体は、いずれの測定時点でも陰性と判定され

た。BAY 94-9027 に対する中和抗体はスクリーニング、本剤初回投与及び第 2 回投与前に陽性と判定されたものの、本剤初回投与及び第 2 回投与前では測定上の問題から力価を決定できなかった。

投与完了例のうち抗体検査で陽性と判定された被験者の抗体検査結果を表 2.7.6.7-26 に示す。

投与完了例 8 例中 3 例（SID [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では、本剤初回投与前に抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。その後抗体力価は低下し、数回の本剤投与後には陰性と判定された。このうち SID [redacted] 及び [redacted] では、更に数回の本剤投与後に、低い力価ではあるものの再び抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。また、ベースライン時に抗 PEG IgM 抗体が陰性と判定された SID [redacted] では、数回の本剤投与後に低い力価ではあるものの抗 PEG IgM 抗体が陽性と判定された。投与完了例では、BAY 94-9027 に対する中和抗体は陽性と判定されなかった。また、抗体力価が 1：8 を上回ることはなかった。

表 2.7.6.7-25 注目すべき有害事象が認められた被験者の抗体検査結果（SAF）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity (PT of AE, if applicable, MedDRA Ver. 19.0)	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma - ADA Assay (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma - NAb Assay [a]
[redacted]/[redacted]/M/W/[redacted]	-35	0	Negative	Negative	Negative	<0.6
(drug ineffective 薬効欠如)	1	0	Negative	Positive (8)	Negative	<0.6
	3	1	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Positive (16)	Positive (64)	Positive (16)	3
	10	3	Positive (64)	Positive (128)	Negative	9.8
	15	4	Positive (16)	Positive (64)	Positive (16)	3.9
	17	5	Positive (16)	Positive (32)	Positive (16)	3.6
	22	6	Positive (4)	Positive (64)	Positive (4)	2
	49	12	Negative	Positive (2)	Negative	<0.6
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-32	0	Negative	Positive (2)	Negative	<0.6
(hypersensitivity 過敏症)	1	0	Negative	Positive (2)	Negative	<0.6
	4	2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Positive (32)	Positive (64)	Positive (32)	2
	9	6	Positive (32)	Positive (128)	Positive (32)	3.4
	32	3	Negative	Negative	Negative	<0.6
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-32	0	Negative	Negative	Negative	<0.6
(drug ineffective 薬効欠如)	1	0	Negative	Negative	Negative	<0.6
	4	1	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Positive (32)	Positive (128)	Positive (32)	8.6
	11	5	Positive (64)	Positive (128)	Positive (64)	13
	36	5	Positive (4)	Positive (4)	Positive (4)	1.8
[redacted]/[redacted]/M/[redacted]/NHL	-23	0	Negative	Positive (1)	Negative	4.8
(drug ineffective 薬効欠如)	1	0	Negative	Negative	Negative	positive [b]
	5	1	Negative	Negative	Negative	positive [b]
	6	2	Negative	Negative	Negative	
		2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	36	3	Negative	Negative	Negative	<0.6

表 2.7.6.7-25 注目すべき有害事象が認められた被験者の抗体検査結果（SAF）（続き）

[redacted]; Ab = antibody; AE = adverse event; BU = Bethesda Unit; ED = exposure day; FVIII = Factor VIII; [redacted]; ID = identification; M = male; NAb = neutralizing antibody; NHL = not Hispanic or Latino; PEG = polyethylene glycol; PT = preferred term; W = white.
Note: Age (years).
a Positive neutralizing antibody activity against BAY 94-9027 does not necessarily reflect a FVIII inhibitor.
b Single test was positive but the positive control for the assay did not function properly and the result could not be confirmed due to a lack of more sample material.
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/1, 14.3.2/3

表 2.7.6.7-26 投与完了例のうち抗体検査で陽性と判定された被験者の抗体検査結果

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma - ADA Assay (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma - NAb Assay [a]
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-32	0	Negative	Positive (8)	Positive (2)	<0.6
	1	0	Negative	Positive (8)	Negative	<0.6
	4	2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	9	2	Negative	Positive (2)	Negative	<0.6
	12	3	Negative	Negative	Negative	<0.6
	15	4	Negative	Negative	Negative	<0.6
	23	6	Negative	Negative	Negative	<0.6
	29	8	Negative	Negative	Negative	<0.6
	44	13	Negative	Negative	Negative	<0.6
	78	22	Negative	Negative	Negative	<0.6
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-42	0	Positive (2)	Positive (2)	Positive (2)	<0.6
	1	0	Positive (4)	Positive (1)	Negative	<0.6
	4	1	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	11	3	Negative	Negative	Negative	<0.6
	16	4	Negative	Negative	Negative	<0.6
	22	7	Negative	Negative	Negative	<0.6
	30	8	Negative	Negative	Negative	<0.6
	44	12	Negative	Negative	Negative	<0.6
	74	22	Negative	Negative	Negative	<0.6
[redacted]/[redacted]/M/W/NHL	-35	0	Negative	Negative	Negative	-
	1	0	Negative	Negative	Negative	<0.6
	5	1	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Negative	Positive (1)	Negative	<0.6
	12	3	Negative	Positive (1)	Negative	<0.6
	15	4	Negative	Negative	Negative	<0.6
	22	6	Negative	Negative	Negative	<0.6
	29	8	Negative	Negative	Negative	<0.6
	43	12	Negative	Negative	Negative	<0.6
	86	25	Negative	Negative	Negative	<0.6

表 2.7.6.7-26 投与完了例のうち抗体検査で陽性と判定された被験者の抗体検査結果（続き）

Unique Subject ID/Age/Sex/Race/Ethnicity	Relative day to Visit 2	Number of ED at collection	PEG Ab in Plasma (Titre)	PEG IgM Ab in Plasma - ADA Assay (Titre)	BAY 94-9027 Ab in Plasma (Titre)	BAY 94-9027 Ab (BU) in Plasma - NAb Assay [a]
[redacted]/M/[redacted]/NHL	-28	0	Negative	Positive (4)	Negative	<0.6
	1	0	Negative	Positive (8)	Negative	<0.6
	4	1	Negative	Negative	Negative	<0.6
	8	2	Negative	Negative	Negative	<0.6
	11	3	Negative	Positive (1)	Negative	<0.6
	15	4	Negative	Positive (1)	Negative	<0.6
	22	6	Negative	Negative	Negative	<0.6
		7	Negative	Negative	Negative	<0.6
	29	8	Negative	Negative	Negative	<0.6
	43	12	Negative	Negative	Negative	<0.6
	85	24	Negative	Negative	Negative	<0.6

Ab = antibody; BU = Bethesda Unit; ED = exposure day; FVIII = Factor VIII; ID = identification; M = male;
NAb = neutralizing antibody; [redacted]; NHL = not Hispanic or Latino; PEG = polyethylene glycol; W = white.
a Positive neutralizing antibody activity against BAY 94-9027 does not necessarily reflect a FVIII inhibitor.
Note: Age (years).
Source: 5.3.5.2.7 PH-39020/Table 14.3.3/1

2.7.6.7.3 結論

パート 2 は、注目すべき有害事象及びその発現機序を詳細に検討するために実施した。パート 2 における注目すべき有害事象の発現時期及び発現割合は、先行して実施した主試験と同様であることが確認された。また、注目すべき有害事象の発現に伴い一過的な抗 PEG IgM 抗体の発生が観察されたことは、これらの事象が T 細胞非依存的な B 細胞による免疫応答によるという仮説を支持するものであった。しかしながら、本試験ではこれらの事象を予測可能な因子を特定することはできなかった。

パート 2 においても先行して実施した主試験と同様に FⅧインヒビターの発生は認められなかった。しかしながら、抗 BAY 94-9027 抗体及び抗 PEG 抗体の発生が認められ、これらの抗体と過敏症反応や有効性の欠如との関連が示唆された。

注目すべき有害事象が認められた被験者は、本剤の投与中止及び他の FⅧ製剤への切り替えによって、先行して実施した主試験と同様に適切に管理可能であった。また、パート 2 においていかなる後遺症も認められなかった。

2.7.6.7.a 付録

2.7.6.7.a.1 付表 2
付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF） 2
2.7.6.7.a.2 注目すべき有害事象を発現した被験者の詳細 4
2.7.6.7.a.2.1 SID [redacted] 4
2.7.6.7.a.2.2 SID [redacted] 10
2.7.6.7.a.2.3 SID [redacted] 15
2.7.6.7.a.2.4 SID [redacted] 20

2.7.6.7.a.1 付表

付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	Treatment-emergent Twice a week N=12 (100%)	Study drug-related Twice a week N=12 (100%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	Number of subjects (%) with at least one adverse event	11 (91.7%)	4 (33.3%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50.0%)	3 (25.0%)
Drug ineffective	薬効欠如	3 (25.0%)	3 (25.0%)
Injection site pruritus	注射部位そう痒感	1 (8.3%)	0
Pyrexia	発熱	3 (25.0%)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Hypersensitivity	過敏症	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	3 (25.0%)	0
Ear infection	耳感染	1 (8.3%)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (8.3%)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (8.3%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (8.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (50.0%)	0
Contusion	挫傷	3 (25.0%)	0
Fall	転倒	2 (16.7%)	0
Joint injury	関節損傷	1 (8.3%)	0
Skin injury	皮膚損傷	1 (8.3%)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (8.3%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Haemarthrosis	出血性関節症	1 (8.3%)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (8.3%)	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (8.3%)	0

付表 2.7.6.7.a.1-1 TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合（SAF）（続き）

Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	Primary system organ class Preferred term MedDRA version 19.0	Treatment-emergent Twice a week N=12 (100%)	Study drug-related Twice a week N=12 (100%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3%)	1 (8.3%)
Cough	咳嗽	2 (16.7%)	1 (8.3%)
Epistaxis	鼻出血	2 (16.7%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (8.3%)	0
Rash	発疹	1 (8.3%)	0

Source: 5.3.5.2.6 PH-38440_add1/Table 1.2/1

Bayer Yakuhin, Ltd.

2.7.6.7.a.2: 非開示とする。