

目次

2.7	臨床概要	3
2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	3
2.7.1.1	背景及び概観	3
2.7.1.1.1	製剤開発の経緯	3
2.7.1.1.2	分析法	3
2.7.1.1.2.1	ヒト血漿中 FVIII 活性の分析法	3
2.7.1.1.2.1.1	エミシズマブ中和下凝固一段法	4
2.7.1.1.2.1.2	ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法	4
2.7.1.1.2.1.3	ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法	4
2.7.1.1.2.2	ヒト血漿中 FVIII インヒビターの分析法	4
2.7.1.1.2.3	ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法（合成発色基質法）	5
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	5
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	5
2.7.1.4	参考文献	6

表一覧

表 2.7.1.1.2.1-1	ヒト血漿中 FVIII 活性分析法のバリデーション結果	4
表 2.7.1.1.2.2-1	ヒト血漿中 FVIII インヒビター分析法のバリデーション結果	5
表 2.7.1.1.2.3-1	ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法（発色基質法）のバリデーション結果	5

略語一覧

	英名	和名
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
FVIII	factor VIII	血液凝固第VIII因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第IX因子
FX	factor X	血液凝固第X因子

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降、エミシズマブ又は別名 RO5534262, ACE910）は、中外製薬株式会社で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ、FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し、その下流の血液凝固反応を促進させる。

エミシズマブ皮下注製剤（以降、本剤）は本邦において、「先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、「1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する：1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔、1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔、1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔」の用法・用量（以降、それぞれ1週、2週及び4週間隔レジメン）で承認されている。

今般、「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、「1日目に6 mg/kg（体重）、2日目に3 mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する」用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）を行う。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

本項に関する新たな試験は実施していない。

2.7.1.1.2 分析法

この項では、本申請に含まれる評価資料の臨床試験（JO42003試験）で用いられたヒト血漿中 FVIII 活性、FVIII インヒビター及び抗エミシズマブ中和抗体（合成発色基質法）の分析法を示す。いずれの分析法も分析施設ごとにバリデーション試験を実施し、分析に十分な真度・精度を有することを確認している。

なお、ヒト血漿中エミシズマブ濃度の分析法については eCTD 受付番号290616001-2.7.1.1.2.1 に、ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体（ELISA 法によるスクリーニング試験及び吸収試験）の分析法については eCTD 受付番号290616001-2.7.1.1.2.2.1(2)及び eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.9.2に記載した。

2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中 FVIII 活性の分析法

抗凝固剤として3.2%クエン酸ナトリウムを使用して調製したヒト血漿中の FVIII 活性については、以下の3種類の分析法により分析した。

エミシズマブ中和下凝固一段法は、血漿中に含まれるエミシズマブの影響を除くため抗エミシズマブ抗体を添加した後に、凝固時間に基づく凝固一段法により FVIII 活性を測定する方法である。ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法は、ウシの FIXa 及び FX を添加して活性化された FX の活性を合成発色基質を用いて測定する方法である。エミシズマブはウシの FIXa 及び FX に反応性を示さない¹⁾ため、本分析法ではエミシズマブは干渉しない。ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法は、測定原理はウシ凝固因子を用いた合成発色基質法と同じであるが、ヒトの FIXa 及び FX を使用するため、エミシズマブも反応性を示す。それぞれの分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.1-1に示す。

表 2.7.1.1.2.1-1 ヒト血漿中 FVIII 活性分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	分析方法	エミシズマブ反応性	定量範囲(%) ^注	真度 (%)		精度 (%)	
					上段：測定内	下段：測定間	上段：測定内	下段：測定間
■	■	エミシズマブ中和下凝固一段法	なし	1 ~ 142.5	-	-	3.01 ~ 11.1	-
					-	-	4.17 ~ 12.1	-
■	-	ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法	なし	5.92 ~ 100	-	-	-	-
					-1.2~5.2	-	5.1 ~ 16.8	-
■	-	ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法	あり	1 ~ 175	-	-	-	-
					-12.0~-5.4 (High Rangeの結果)	-	1.9 ~ 9.4	-

注；臨床試験においては、エミシズマブ中和下凝固一段法による測定値の単位を「IU/dL」、ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法及びヒト凝固因子を用いた合成発色基質法による測定値の単位を「U/dL」と表記した。

[エミシズマブ中和下凝固一段法；5.3.1.4-1、ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法；5.3.1.4-2、ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法；5.3.1.4-3及び5.3.1.4-4より抜粋]

2.7.1.1.2.1.1 エミシズマブ中和下凝固一段法

抗凝固剤として3.2%クエン酸ナトリウムを用いて調製した血漿に2種類の抗エミシズマブ抗体を添加した後に、凝固時間に基づく凝固一段法により FVIII 活性を測定した。FVIII 活性既知の標準ヒト血漿を用いて検量線を作成し、試料中の FVIII 活性を算出した。

2.7.1.1.2.1.2 ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法

Siemens 社製分析キット Factor VIII Chromogenic Assay を用いて FVIII 活性を分析した。本キットに含まれる FIXa 及び FX はウシ由来であるため、エミシズマブは反応性を示さない。分析法の概略は以下のとおりである。抗凝固剤としてクエン酸を用いて調製した血漿に FIXa, FX 及びトロンビンを添加すると、試料中の FVIII が活性型 (FVIIIa) となる。FVIIIa と FIXa は FX の活性化を促進する。活性化された FX の活性を合成発色基質を用いて測定する。FVIII 活性既知の標準ヒト血漿を用いて検量線を作成し、試料中の FVIII 活性を算出した。

2.7.1.1.2.1.3 ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法

HYPHEN BioMed 社製分析キット BIOPHEN FVIII:C を用いて FVIII 活性を分析した。測定原理はウシ凝固因子を用いた合成発色基質法と同様であるが、本キットに含まれる FIXa 及び FX はヒト由来であるため、エミシズマブも反応性を示す点がウシ凝固因子を用いた合成発色基質法と異なる。

2.7.1.1.2.2 ヒト血漿中 FVIII インヒビターの分析法

本分析法の原理は eCTD 受付番号290616001-2.7.1.1.2.3.1に記載しているが、以下の点が異なる。

- 残存 FVIII 活性を算出するための対照試料に添加する標準ヒト血漿に抗エミシズマブ抗体溶液と同量の緩衝液を添加する（従来の分析法では抗エミシズマブ抗体溶液と同量の緩衝液を添加していなかったために抗エミシズマブ抗体溶液の容量分の希釈の影響があった）。

- 後天性血友病 A 診療ガイドライン²⁾のタイプ II インヒビターの力価測定に従い、残存 FVIII 活性の採用範囲を 50.0% – 75.0% とし（従来の分析法では 25.0% – 75.0% であった）、残存 FVIII 活性が初めて 50% を超えた希釈倍数をもってインヒビター力価を算出した。本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.2-1 に示す。

表 2.7.1.1.2.2-1 ヒト血漿中 FVIII インヒビター分析法のバリデーション結果

測定施設	バリデーション試験番号	分析方法	エミシズマブ反応性	精度 (%)	
				上段：測定内	下段：測定間
■	■	エミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法	なし	0.0~9.8	5.8~10.0

[5.3.1.4-6より抜粋]

2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法（合成発色基質法）

ヒト血漿中抗エミシズマブ抗体が陽性であることが確認された患者の試料について、2.7.1.1.2.1.3 に記載したヒト凝固因子を用いた合成発色基質法を改変して *in vitro* 中和活性を分析した。ヒト血漿試料を酸処理することにより薬物-抗薬物抗体複合体を乖離させ、この乖離した抗エミシズマブ抗体を磁気ビーズにコーティングしたエミシズマブでトラッピングすることにより、エミシズマブ及び FVIII 等の干渉物質を除いた。磁気ビーズに結合した抗エミシズマブ抗体を再び乖離させ、マイクロプレートに固相化した一定量のエミシズマブと反応させた。ここに FIXa, FX, リン脂質及びカルシウム溶液を添加することにより FX を活性化し、この活性型 FX の活性を合成発色基質を用いて測定した。中和抗体が存在しない場合には、エミシズマブは活性型 FX の生成を促進するが、中和抗体が存在する場合には、活性型 FX の生成が阻害され、発色強度が低下する。本分析法の検出感度は 229.2 ng/mL であり、50 µg/mL のエミシズマブが存在する場合に 569 ng/mL の抗エミシズマブ抗体を検出可能であった。

本分析法のバリデーション結果を表 2.7.1.1.2.3-1 に示す。

表 2.7.1.1.2.3-1 ヒト血漿中抗エミシズマブ中和抗体分析法（合成発色基質法）のバリデーション結果

測定施設	分析法	バリデーション試験番号	検出感度	精度 (%)	
				上段：測定内	下段：測定間
■	合成発色基質法	■	229.2 ng/mL	8.3~9.2	8.0~12.8

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本項に関する新たな試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項に関する新たな試験は実施していない。

2.7.1.4 参考文献

- 1) Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost* 2019;119:1084-93.
- 2) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 他. 後天性血友病 A 診療ガイドライン2017年改訂版. *血栓止血誌* 2017;28:715-47.

目次

2.7.2	臨床薬理試験	5
2.7.2.1	背景及び概観	5
2.7.2.1.1	薬物動態評価の概観	5
2.7.2.1.2	薬力学評価の概観	5
2.7.2.1.3	曝露量-有効性解析の概観	6
2.7.2.1.4	曝露量-安全性解析の概観	7
2.7.2.1.5	免疫原性評価の概観	7
2.7.2.1.6	特別な試験の概観	7
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	8
2.7.2.2.1	ヒト生体試料を用いた試験	8
2.7.2.2.2	薬物動態, 薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験	8
2.7.2.2.2.1	JO42003 試験 (主要解析)	8
2.7.2.2.2.1.1	薬物動態	8
2.7.2.2.2.1.2	薬力学	9
2.7.2.2.2.1.3	免疫原性	11
2.7.2.2.2.2	JO42003 試験 (追加データカットオフ)	13
2.7.2.2.2.2.1	薬物動態	13
2.7.2.2.2.2.2	薬力学	14
2.7.2.2.2.2.3	免疫原性	14
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析	16
2.7.2.3.1	薬物動態特性	16
2.7.2.3.1.1	吸収・分布・代謝・排泄	16
2.7.2.3.1.2	線形性	16
2.7.2.3.1.3	定常状態及び累積性	16
2.7.2.3.2	薬物動態に対する内因性要因の影響	17
2.7.2.3.2.1	先天性血友病 A と後天性血友病 A	17
2.7.2.3.2.2	体重	19
2.7.2.3.2.3	年齢	19
2.7.2.3.2.4	人種・民族	20
2.7.2.3.2.5	性別	20
2.7.2.3.2.6	アルブミン	20
2.7.2.3.2.7	腎障害	21
2.7.2.3.2.8	肝障害	21
2.7.2.3.2.9	抗エミシズマブ抗体	21
2.7.2.3.2.10	免疫抑制療法適格性	22
2.7.2.3.3	薬物動態に対する外因性要因の影響	22
2.7.2.3.4	母集団薬物動態解析	22
2.7.2.3.4.1	解析方法	22
2.7.2.3.4.2	解析結果	23
2.7.2.3.5	薬力学特性	25

2.7.2.3.5.1	標的抗原に対する影響.....	25
2.7.2.3.5.2	FVIII 機能代替活性	25
2.7.2.3.5.3	過凝固傾向	25
2.7.2.3.6	薬力学に対する内因性及び外因性要因の影響.....	26
2.7.2.3.6.1	内因性 FVIII 活性	26
2.7.2.3.6.2	血液凝固因子製剤併用.....	26
2.7.2.3.6.3	抗エミシズマブ抗体	26
2.7.2.3.7	曝露量-有効性解析.....	26
2.7.2.3.7.1	解析方法	26
2.7.2.3.7.2	解析結果	26
2.7.2.3.8	曝露量-安全性解析.....	28
2.7.2.3.8.1	解析方法	28
2.7.2.3.8.2	解析結果	28
2.7.2.3.9	免疫原性.....	28
2.7.2.3.9.1	抗エミシズマブ抗体	28
2.7.2.3.9.2	FVIII インヒビター	29
2.7.2.3.10	推奨用法・用量の設定根拠.....	29
2.7.2.3.10.1	先天性血友病 A 患者での有効性及び曝露量-反応関係	29
2.7.2.3.10.2	JO42003 試験の目標有効濃度及び用法・用量の設定根拠.....	30
2.7.2.3.10.3	JO42003 試験中間データレビューでの用法・用量の適切性の 評価	34
2.7.2.3.10.4	JO42003 試験主要解析での薬物動態, 薬力学及び曝露量-反応 関係	34
2.7.2.4	特別な試験.....	36
2.7.2.4.1	薬物相互作用	36
2.7.2.5	参考文献.....	37

表一覧

表 2.7.2.3.2.1-1	後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルにより推定された共変量効果 の先天性血友病 A 患者との比較.....	19
表 2.7.2.3.4.2-1	後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値.....	24
表 2.7.2.3.4.2-2	後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルにより推定された二次的な薬 物動態パラメータ.....	25
表 2.7.2.3.7.2-1	JO42003試験における曝露量カテゴリーごとの治療を要した出血の発現状 況.....	27

図一覧

図 2.7.2.2.2.1.1-1	JO42003試験における平均血漿中エミシズマブ濃度推移.....	9
図 2.7.2.2.2.1.2-1	JO42003試験におけるエミシズマブ中和下凝固一段法により中央測定され た個別 FVIII 活性推移.....	10
図 2.7.2.2.2.1.3-1	JO42003試験におけるエミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法により中央 測定された個別 FVIII インヒビター力価推移.....	12

図 2.7.2.2.2.1-1 JO42003試験におけるコホート間での個別血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（追加データカットオフ）	14
図 2.7.2.2.2.3-1 JO42003試験における抗エミシズマブ抗体の有無間での個別血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（追加データカットオフ）	15
図 2.7.2.3.7.2-1 JO42003試験における個別血漿中エミシズマブ濃度推移と治療を要した出血の発現の関係.....	27
図 2.7.2.3.8.2-1 JO42003試験における個別血漿中エミシズマブ濃度推移と血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現の関係.....	28
図 2.7.2.3.10.2-1 既承認の1週間隔レジメン及び JO42003試験の用法・用量を後天性血友病A患者に投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーション（先天性血友病A患者の母集団薬物動態モデルによる事前予測）	32

略語一覧

略語	英名	和名
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CL/F	apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CL/F/F _{rel}	apparent total clearance corrected by relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティで補正した見かけの全身クリアランス
C _{trough,ss}	trough plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中濃度トラフ値
ELISA 法	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
F _{rel}	relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FVIIa	activated factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
FXIa	activated factor XI	活性型血液凝固第 XI 因子
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LOCF	last observation carried forward	—
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PR	partial remission	部分寛解
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{1/2,abs}	absorption half-life	吸収半減期
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V/F/F _{rel}	apparent volume of distribution corrected by relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティで補正した見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降、エミシズマブ又は別名 RO5534262, ACE910）は、中外製薬株式会社で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ、FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し、その下流の血液凝固反応を促進させる。

エミシズマブ皮下注製剤（以降、本剤）は本邦において、「先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、「1回3 mg/kg（体重）を1週間の間隔で4回皮下投与し、以降は以下のいずれかの用法・用量で皮下投与する：1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔、1回3 mg/kg（体重）を2週間の間隔、1回6 mg/kg（体重）を4週間の間隔」の用法・用量（以降、それぞれ1週、2週及び4週間隔レジメン）で承認されている。

今般、「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」を効能・効果として、「1日目に6 mg/kg（体重）、2日目に3 mg/kg（体重）を皮下投与し、8日目から1回1.5 mg/kg（体重）を1週間の間隔で皮下投与する」用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）を行う。本申請のための臨床薬理的評価は、後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JO42003試験）のデータに基づいて行った。以降、特段の断りがない限り、JO42003試験の主要解析用のデータに基づく評価結果を示す。

2.7.2.1.1 薬物動態評価の概観

JO42003試験における血漿中エミシズマブ濃度推移の検討と母集団薬物動態解析により、後天性血友病 A 患者におけるエミシズマブの薬物動態特性及び内因性要因の影響に関する知見を得た。

血漿中エミシズマブ濃度は、酵素免疫測定法（ELISA 法）にて中央測定した。分析法の詳細は、eCTD 受付番号290616001-2.7.1.1.2.1に記載した。

2.7.2.1.2 薬力学評価の概観

エミシズマブ及び後天性血友病 A に関連する薬力学の指標として、JO42003試験において以下に示す薬力学的指標を中央測定し、それらの臨床的な意義を評価した。

1) FVIII 活性

a. エミシズマブ中和下凝固一段法（エミシズマブ非反応性）

凝固時間に基づく凝固一段法にて FVIII 活性を測定した。エミシズマブを含有する血漿検体中の内因性 FVIII 活性を測定するために、採血して得られた血漿検体に *ex vivo* で抗エミシズマブ抗体を添加し、エミシズマブを中和した状態で FVIII 活性を測定した。分析法の詳細は、2.7.1.1.2.1.1に記載した。

本剤の投与終了の判断に用いる FVIII 活性値は、エミシズマブ及び血液凝固因子製剤の検査系への影響並びに多施設間での測定値の一貫性を考慮し、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体を用いたエミシズマブ中和下凝固一段法による中央測定結果のみとした。

b. ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法（エミシズマブ非反応性）

ウシ FIXa 及び FX を試薬として用いる合成発色基質法にて FVIII 活性を測定した。エミシズマブはウシ FIXa 及び FX に反応性を示さない¹⁾ ことから、本測定法で得られる FVIII 活性値

は内因性 FVIII 活性を反映していると考えた。分析法の詳細は、2.7.1.1.2.1.2に記載した。

c. ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法（エミシズマブ反応性）

ヒト FIXa 及び FX を試薬として用いる合成発色基質法にて FVIII 活性を測定した。エミシズマブ存在下で本測定法により得られる FVIII 活性値は、後天性血友病 A 患者における内因性 FVIII 活性値とは生体内の止血能を反映する指標として等価であるとは限らないものの、エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するための薬力学的指標にはなり得ると考えた。分析法の詳細は、2.7.1.1.2.1.3に記載した。

2) 血漿中血液凝固第 IX 因子（FIX）及び FX 濃度

FIX 及び FX はエミシズマブの標的抗原である。抗体薬物が生体内で標的抗原に結合して免疫複合体を形成した場合、標的抗原の体内動態が影響を受け血中濃度が変化すると同時に、標的抗原の生理機能が阻害される可能性がある。そのため、本剤投与後の血漿中 FIX 及び FX 濃度推移を評価することで、FIX 及び FX に対する影響の評価を試みた。

3) 活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために、代表的な内因系凝固能検査である APTT を測定した。

4) トロンビン生成

エミシズマブの FVIII 機能代替活性を評価するために、内因系凝固能検査である活性型血液凝固第 XI 因子（FXIa）惹起トロンビン生成を測定した。FXIa 惹起トロンビン生成検査は、トロンビンに対する蛍光基質を用いて、FXIa により生成が惹起されるトロンビン量を酵素活性として経時的に測定する検査である。本検査では血漿におけるトロンビン生成量の経時変化から、トロンビン生成開始時間（Lag time）、最大トロンビン生成量（Peak height）、最大トロンビン生成量に至るまでの時間（ttPeak）及び内因性トロンビン産生能（ETP）のパラメータが算出される。本剤の臨床試験では主に、代表的なパラメータである Peak height に基づいて本剤投与後のトロンビン生成推移を評価している。

5) プロトロンビン時間（PT）及びプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）

エミシズマブは FIX, FIXa, FX 及び活性型血液凝固第 X 因子と結合する二重特異性抗体であることから、FIX 又は FX に関連する血液凝固反応を阻害するポテンシャルを潜在的に有していると考えられる。そのため、代表的な外因系凝固能検査であり、FX が関与する凝固能検査である PT 及び PT-INR²⁾ の本剤投与後の推移を評価することで、FX の凝固活性に対する影響の評価を試みた。なお、FIX は PT 及び PT-INR に関与せず²⁾、FIX が関与する内因系凝固能検査には FVIII 及びエミシズマブも同様に関与してしまうことから、エミシズマブによる FIX の凝固活性への影響と FVIII 機能代替活性を凝固能検査に基づいて分離評価することは困難である。

6) D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）及びフィブリノーゲン濃度

D-ダイマー及び F1+2は、血液凝固反応の過剰亢進又は血栓の形成に伴って血中濃度が増加し得る指標であり、フィブリノーゲンは同状況下で低下し得る指標である。そのため、本剤投与後の D-ダイマー、F1+2及びフィブリノーゲン濃度推移を評価することで、本剤が過凝固傾向を引き起こす可能性の評価を試みた。

2.7.2.1.3 曝露量-有効性解析の概観

JO42003試験における治療を要した出血の発現について、血漿中エミシズマブ濃度推移との

関連性を視覚的に検討した。

2.7.2.1.4 曝露量-安全性解析の概観

JO42003試験における血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現について、血漿中エミシズマブ濃度推移との関連性を視覚的に検討した。

2.7.2.1.5 免疫原性評価の概観

エミシズマブ及び後天性血友病 A に関連する免疫原性の指標として、JO42003試験において抗エミシズマブ抗体及び FVIII インヒビターを中央測定し、それらの臨床的な意義を評価した。

1) 抗エミシズマブ抗体

検体レベルの抗エミシズマブ抗体の有無（陽性検体又は陰性検体）は、ELISA 法にて判定した。分析法の詳細は、eCTD 受付番号290616001-2.7.1.1.2.2.1(2)及び eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.9.2に記載した。

患者レベルの抗エミシズマブ抗体の有無（陽性例又は陰性例）は、文献³⁾を参考に設定した以下の基準により判定した。

- **Negative** : 本剤投与開始前に陰性又は欠測であり、投与開始後にも陽性と判定された時点が存在しなかった患者。抗エミシズマブ抗体陰性例と判定した。
- **Treatment-unaffected** : 本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在し、投与開始後に抗エミシズマブ抗体の力価が投与開始前の 4 倍以上になった時点が存在しなかった患者。抗エミシズマブ抗体陰性例と判定した。
- **Treatment-boosted** : 本剤投与開始前及び投与開始後のいずれにも陽性と判定された時点が存在し、投与開始後に抗エミシズマブ抗体の力価が投与開始前の 4 倍以上になった時点が存在した患者。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定した。
- **Treatment-induced** : 本剤投与開始前は陰性又は欠測であったが、投与開始後に陽性と判定された時点が存在した患者。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定した。

抗エミシズマブ抗体陽性例においては、当該患者における抗エミシズマブ抗体陽性検体を用いて、抗エミシズマブ抗体の *in vitro* 中和活性を追加で測定した。分析法の詳細は、2.7.1.1.2.3に記載した。

2) FVIII インヒビター

FVIII インヒビターは、エミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法（エミシズマブ非反応性）にて測定した。分析法の詳細は、2.7.1.1.2.2に記載した。

0.6ベセスダ単位/mL 以上の FVIII インヒビター力価を呈した検体を、FVIII インヒビター陽性検体と判定した⁴⁾。

2.7.2.1.6 特別な試験の概観

本剤の開発プログラムにおいて、エミシズマブが関与する薬物相互作用を評価するための臨床薬理試験は実施していないが、JO42003試験においてエミシズマブと血液凝固因子製剤との間の相互作用の有無について検討を行い、過凝固傾向、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症との関連性を考察した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

本項に関する新たな試験は実施していない。

2.7.2.2.2 薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価した臨床試験

2.7.2.2.2.1 JO42003試験（主要解析）

JO42003試験は、後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価することを目的とした、多施設共同・非盲検・非ランダム化デザインの内国内第 III 相臨床試験（本申請日時点で実施中）である。

本試験では、免疫抑制療法実施の有無別に段階的に患者を登録した。最初に、登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の18歳以上の患者をコホート1に登録し、本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した。コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点で、それまでのデータに基づいて当該用法・用量の適切性を評価することを目的に、中間データレビューを実施した。当該用法・用量が適切であると判断された場合は、登録時点で治験責任（分担）医師により免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された18歳以上の患者のコホート2への登録を開始することとした。用法・用量の変更が必要であると判断された場合は、コホート1に追加で患者を登録し、新たな用法・用量を検討する可能性があることとした。FVIII 活性に関する選択基準は、コホート1及び2共通で、「登録前7日以内の直近の検査で50 IU/dL 未満」とした。

本試験では、過凝固リスクを最小限に抑えるために、FVIII 活性が50 IU/dL 超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から72時間超が経過していた場合は、本剤の投与終了の判断をすることとした。本剤の投与終了の判断に用いる FVIII 活性値は、エミシズマブ及び血液凝固因子製剤の検査系への影響並びに多施設間での測定値の一貫性を考慮し、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体を用いたエミシズマブ中和下凝固一段法による中央測定結果のみとした。

中間データレビュー用の2020年12月2日データカットオフ時点までに、9例がコホート1に登録された。中間データレビューの結果、上述の用法・用量は適切であると判断され、同用法・用量にてコホート2を開始することとなった。中間データレビューの詳細は、[2.7.2.3.10.3](#)に記載した。

以下に、主要解析用の2021年4月23日データカットオフ時点までのデータの解析結果を示す。データカットオフ時点までに12例が本試験に登録され、その内訳は、コホート1が12例、コホート2が0例であった。全例が本剤の投与を受け、臨床薬理的評価の対象となった。データカットオフ時点では、1例が本剤の投与を継続中、8例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを実施中、2例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを終了済み、1例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを中止済みであった。データカットオフ時点までの本剤投与期間の中央値（範囲）は、5.14週（0.3～29.1週）であった。

2.7.2.2.2.1.1 薬物動態

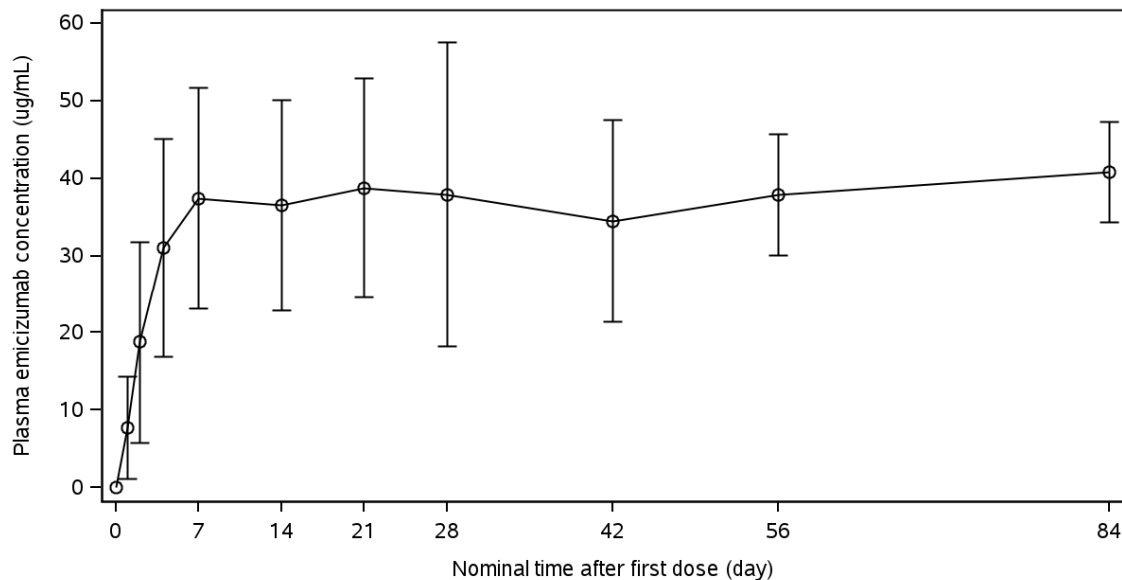
本剤の投与を受け、投与開始後に血漿中エミシズマブ濃度が測定された12例の内、8例（66.7%）では本剤投与開始1週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が目標有効濃度である30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在し、9例（75.0%）では本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1週後の時点で30 µg/mL を上回っており、その後も定常状態で維持された。本剤投与開始1～4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、36.5～38.7 µg/mL（9～12例）の範囲であった（[図 2.7.2.2.2.1.1-1](#)）。目標有

効濃度の設定根拠及び本剤投与開始4週後までの血漿中エミシズマブ濃度推移を臨床上重要と考えた根拠の詳細は、2.7.2.3.10.1及び2.7.2.3.10.2に記載した。

図 2.7.2.2.1.1-1 JO42003試験における平均血漿中エミシズマブ濃度推移

Mean +/- SD time course of plasma drug concentration
Protocol: JO42003
Analysis: PK

Analyte: Plasma emicizumab concentration (ug/mL)
Treatment: Cohort 1 (N = 12)



Data at scheduled time points until FOLLOWUP_WEEK1, where the number of quantifiable observations is not less than two and half of the number of observations, are plotted. Data at FOLLOWUP_WEEK1 are allocated to another scheduled time point for summarization as appropriate if applicable. Zero is assigned to the mean at time = 0 if more than half of the observations are unquantifiable.

Program: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/pk_240_f_sumconc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/pk_f_sumconc.rtf
Datetime: 04AUG2021 14:15 / Clinical cutoff date: 23APR2021

平均値 ± 標準偏差で表示。

[5.3.5.2-1 Figure 11.4.2.1-1を再掲]

本剤の投与を終了した患者の内、10例においてエミシズマブの消失半減期 ($t_{1/2}$) が算出可能であり、 $t_{1/2}$ は 32.6 ± 8.06 日 (平均値 ± 標準偏差) であった。

2.7.2.2.1.2 薬力学

1) FVIII 活性

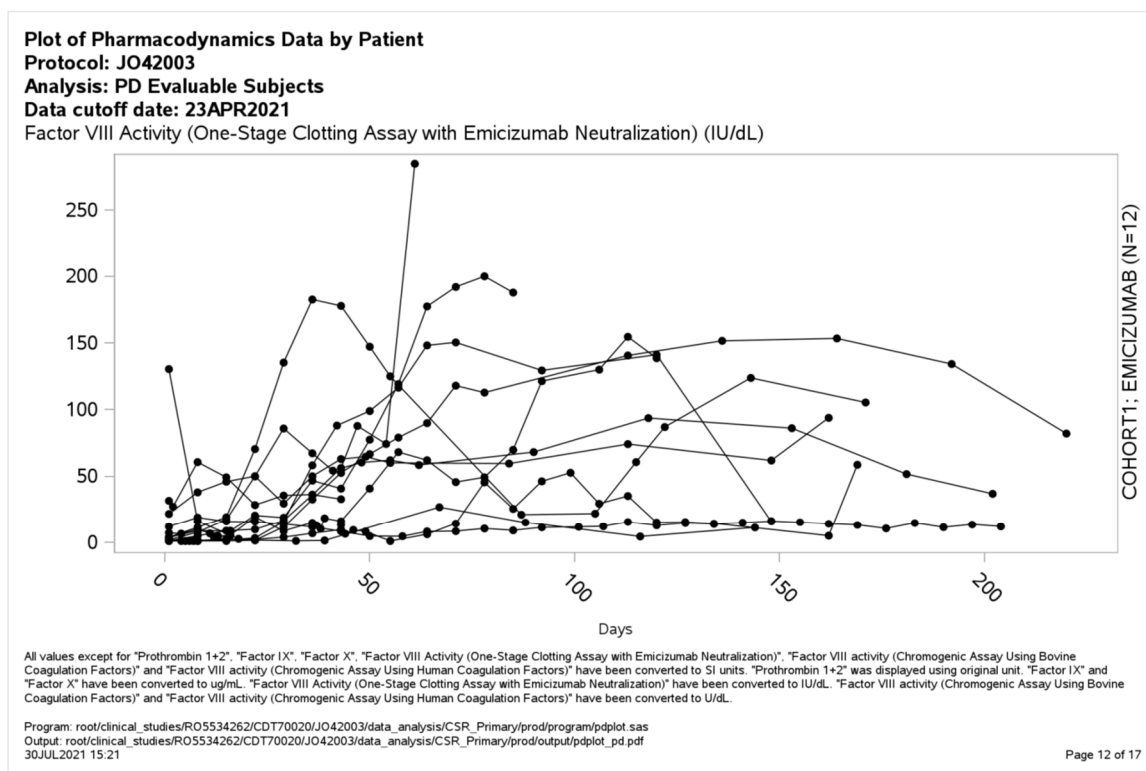
エミシズマブ中和下凝固一段法により中央測定された FVIII 活性 (図 2.7.2.2.1.2-1) について、12例中11例では本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 未満であった。この内の10例では、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体において、本剤投与開始後に FVIII 活性の上昇が認められ、50 IU/dL を上回ったことにより本剤の投与終了へと至った。FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達するまでの期間は、本剤投与開始7~98日後であった。この内の6例では、安全性フォローアップ期間中に FVIII 活性が150 IU/dL を上回った時点が存在し、D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇傾向にあった患者も存在していたが (それぞれ1及び3例)、いずれの患者においても安全性フォローアップ期間中に血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は発現しなかった。本剤投与開始後に FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達しなかった1例は、主要解析用のデータカットオフ時点で本剤の投与を継続中である。

本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 超であった1例では、本剤投与開始7日前に実施され

たスクリーニング検査（施設測定）ではFVIII活性が3.2 IU/dLであり、本試験参加の適格性が確認されたものの、本剤投与開始日のFVIII活性（中央測定）が130.4 IU/dLであったため、本剤投与開始7日後に本剤投与開始日の測定結果に基づいて本剤の投与終了の判断がなされた。本剤投与開始日のFVIII活性値は、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体を用いて測定されており、同日に評価された他の測定法（ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法及びヒト凝固因子を用いた合成発色基質法）によるFVIII活性値やトロンビン生成検査のPeak heightも比較的高く、FVIIIインヒビターが検出されなかったこととも連動していた。本剤投与開始日より後にFVIII活性が50 IU/dLを上回った時点はなかった。

中央測定された3種類のFVIII活性について、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による明確な影響は認められなかった。これら3種類のFVIII活性値間の相関性は良好であった。いずれのFVIII活性値においても血漿中エミシズマブ濃度との間に明確な相関性は認められなかった。

図 2.7.2.2.1.2-1 JO42003試験におけるエミシズマブ中和下凝固一段法により中央測定された個別FVIII活性推移



[5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.1-1を再掲]

2) 血漿中FIX及びFX濃度

本剤は血漿中FIX及びFX濃度に明確な影響を与えなかった（5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.2-1及び5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.2-2）。本剤投与開始前の血漿中FX濃度が比較的高く、その後低下傾向を示した患者は、本剤投与開始3日前（72時間をやや上回る）まで活性型血液凝固第VII因子（FVIIa）/FX製剤の反復投与を受けていた。その他、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による明確な影響は認められなかった。

3) APTT

APTTは本剤の投与開始により全例で短縮した。APTTは本剤の投与終了後も安定していたが、これは残存しているエミシズマブと回復したFVIIIの共存効果によるものと考えられた

(5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.3-1)。直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による APTT への明確な影響は認められなかった。

4) トロンビン生成

Peak height は本剤の投与開始により、本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 超であった1例を除き、全例で増加した。Peak height は本剤の投与終了後も安定していたが、これは残存しているエミシズマブと回復した FVIII の共存効果によるものと考えられた (5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.4-1)。直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による Peak height への明確な影響は認められなかった。

5) PT 及び PT-INR

本剤は PT 及び PT-INR に明確な影響を与えなかった (5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.5-1及び5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.5-2)。直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤 [ほぼすべてが遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子 (rFVIIa) 製剤] により、PT 及び PT-INR が低下する傾向が認められた。ただし、これらの変化は血液凝固因子製剤の治療対象となっている出血そのものに起因している可能性もある。

6) D-ダイマー、F1+2 及びフィブリノーゲン濃度

D-ダイマー及び F1+2濃度は、全体的に正常範囲より高い傾向にあった (5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.6-1及び5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.6-2)。しかし、本剤投与開始前の時点で D-ダイマー又は F1+2濃度が正常範囲を上回っていた患者がいたこと (それぞれ5及び7例)、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤 (ほぼすべてが rFVIIa 製剤) により D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇傾向にあった患者がいたこと (それぞれ3及び1例;ただし、これらの変化は血液凝固因子製剤の治療対象となっている出血そのものに起因している可能性もある)、並びに FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達したことにより D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇傾向にあった患者がいたこと (それぞれ2及び7例) から、本剤による D-ダイマー及び F1+2濃度への明確な影響は認められなかった。エミシズマブ存在下での血液凝固因子製剤 (ほぼすべてが rFVIIa 製剤) の投与又は FVIII 活性の回復に起因して D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇する傾向が認められたものの、これらの状況下にあったいずれの患者においても血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は発現しなかった。

フィブリノーゲン濃度は、多くの患者において正常範囲を下回った時点は存在しなかった (5.3.5.2-1 Figure 11.4.3.6-3)。正常範囲を下回った時点が存在した患者では、本剤投与開始前から症状が継続していた出血及び本剤投与開始後に発現した出血がフィブリノーゲン低値に関与していると考えられたことから、本剤によるフィブリノーゲン濃度への明確な影響は認められなかった。

2.7.2.2.1.3 免疫原性

1) 抗エミシズマブ抗体

本剤の投与を受け、投与開始前に抗エミシズマブ抗体が測定された12例の内、投与開始前に抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された患者はいなかった。ベースライン時保有率は0.0%であった。

本剤の投与を受け、投与開始後に抗エミシズマブ抗体が測定された12例の内、1例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。ベースライン後発現率は8.3%であった。In vitro 中和活性を有する抗エミシズマブ抗体 (中和抗体) は、0例 (全体の0.0%) で陽性であった。

1例の抗エミシズマブ抗体陽性例における抗エミシズマブ抗体の発現様式は treatment-induced (本剤投与開始前は陰性、投与開始後に陽性と判定された時点が存在) であった。陽性と判定された時点は、本剤投与終了後の安全性フォローアップ期間中の最終観察時 (血漿中エミシズ

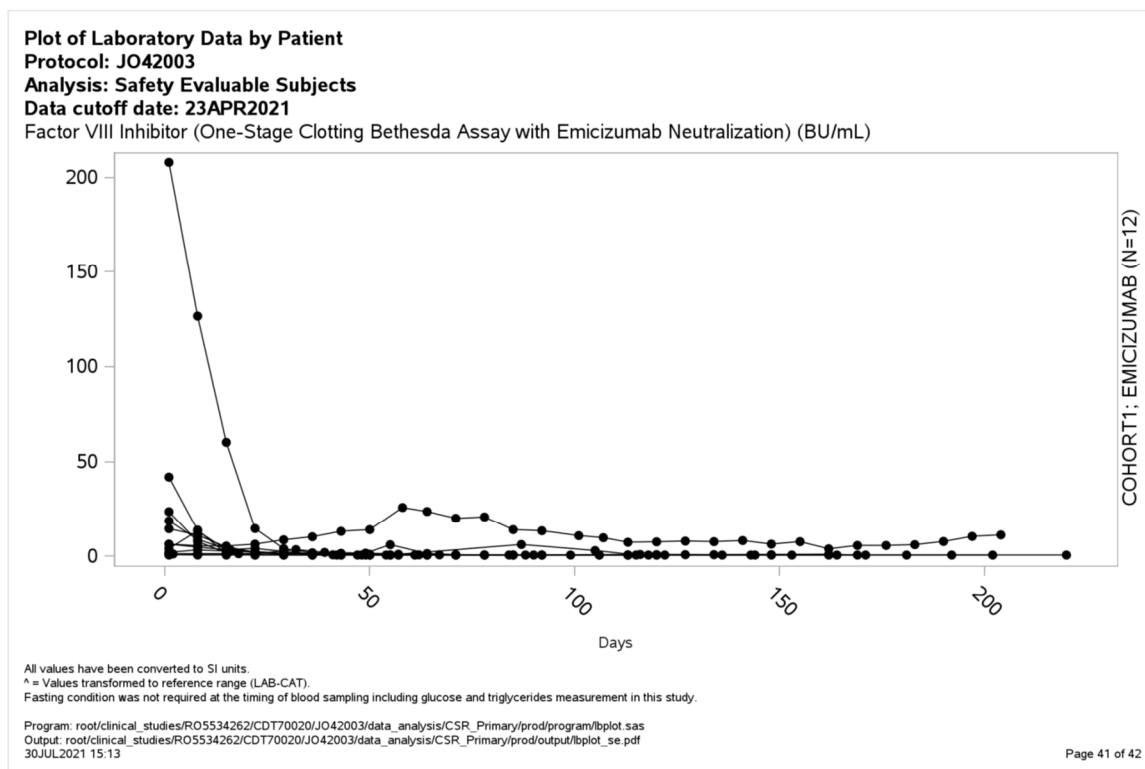
マブ濃度が大きく低下した本剤投与終了24週後)のみであり、検体測定時の最小希釈倍数に相当する最小の抗体価にて検出された。当該患者の本剤投与期間中の血漿中エミシズマブ濃度は他の患者に比べて低い傾向が認められたものの、抗エミシズマブ抗体が検出された安全性フォローアップ期間中に血漿中エミシズマブ濃度が急激に低下するような傾向は認められず、 $t_{1/2}$ も36.4日と平均値に近かったことから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

薬力学及び有効性については、安全性フォローアップ期間では既に FVIII 活性が回復していることから、薬力学的指標や出血発現状況に基づいて抗エミシズマブ抗体が薬力学及び有効性に与える影響を評価することは困難である。しかし、薬物動態への明確な影響が認められなかったこと、及び抗エミシズマブ抗体陽性検体における *in vitro* 中和活性も陰性であったことから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬力学及び有効性に影響を与えないと考えられた。安全性については、当該患者における本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現時期と抗エミシズマブ抗体の発現時期との間に時間的関連性がないと考えられることから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの安全性に影響を与えないと考えられた。

2) FVIII インヒビター

12例中11例は本剤投与開始日に検出可能なレベルの FVIII インヒビターを保有していた。この内の9例では、本剤投与開始日と比較して、本剤投与開始後に FVIII インヒビター力価の低下が認められ、FVIII インヒビターが検出不能となった時点が1つ以上存在した。本剤投与開始後に FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達しなかった1例では、FVIII インヒビター力価の低下も認められなかった。本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 超であった1例では、同日の FVIII インヒビターも検出不能であった (図 2.7.2.2.1.3-1)。

図 2.7.2.2.1.3-1 JO42003試験におけるエミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法により中央測定された個別 FVIII インヒビター力価推移



[5.3.5.2-1 Figure 12.6.1-1を再掲]

2.7.2.2.2.2 JO42003試験（追加データカットオフ）

JO42003試験について、主要解析後追加データカットオフ用の2021年9月10日データカットオフ時点までのデータの解析結果を以下に示す。データカットオフ時点までに14例が本試験に登録され、その内訳は、コホート1が12例、コホート2が2例であった。全例が本剤の投与を受け、臨床薬理的評価の対象となった。データカットオフ時点では、2例が本剤の投与を継続中、1例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを実施中、9例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを終了済み、2例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを中止済みであった。データカットオフ時点までの本剤投与期間の中央値（範囲）は、6.14週（0.3～49.1週）であった。

2.7.2.2.2.2.1 薬物動態

本剤の投与を受け、投与開始後に血漿中エミシズマブ濃度が測定された14例の内、10例（71.4%）では本剤投与開始1週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が目標有効濃度である30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在し、11例（78.6%）では本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1週後の時点で30 µg/mL を上回っており、その後も定常状態で維持された。本剤投与開始1～4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、38.2～40.9 µg/mL（11～14例）の範囲であった。

コホート1とコホート2との間で血漿中エミシズマブ濃度推移に明確な違いは認められなかった。コホート2の2例における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値は、本剤投与開始1週後は40.1及び49.1 µg/mL、本剤投与開始4週後は40.4及び59.7 µg/mL であり、いずれも同時点におけるコホート1の個別値の範囲内 [本剤投与開始1週後は18.8～63.9 µg/mL（12例）、本剤投与開始4週後は25.0～86.9 µg/mL（9例）] であった（[図 2.7.2.2.2.2.1-1](#)）。

図 2.7.2.2.2.1-1 JO42003試験におけるコホート間での個別血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（追加データカットオフ）

Individual time course of plasma drug concentration compared by subject category

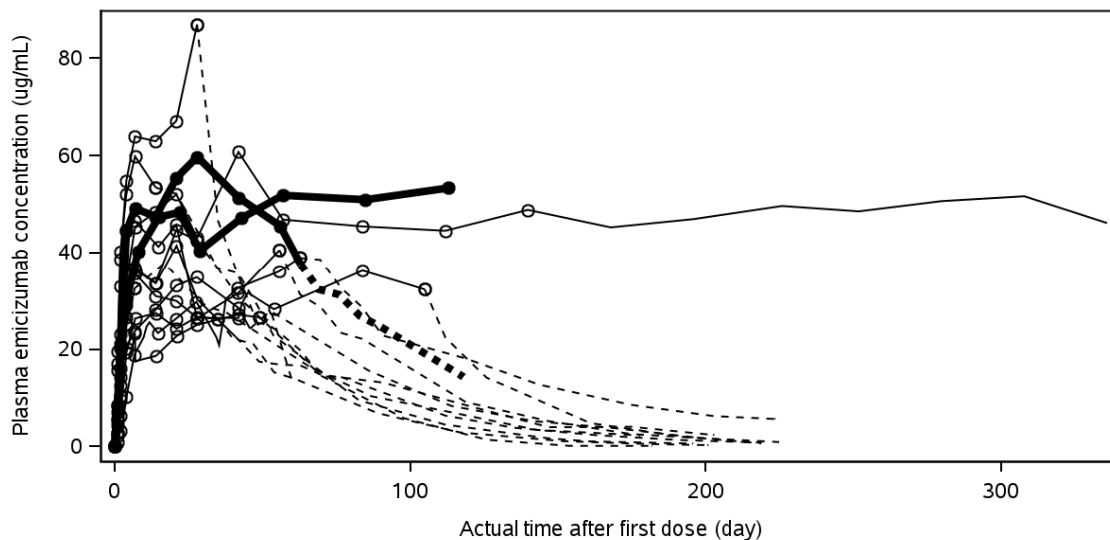
Protocol: JO42003

Analysis: PK

Analyte: Plasma emicizumab concentration (ug/mL)

Treatment: All cohorts (N = 14)

Category: Immunosuppressive therapy



Zero is assigned to negative times. Limit of quantification (0.100 ug/mL) is assigned to observations lower than it.

Circles represent data to be included in the summarization. Solid and dashed lines represent data until and since FOLLOWUP_WEEK1, respectively.

Thin and thick lines represent subjects with current or planned and neither use of immunosuppressive therapy at enrollment (Cohorts 1 and 2), respectively.

Subjects with missing category are not included.

Program: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/pk_250_f_indconc_cat.sas

Output: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/pk_f_indconc_cat.rtf

Datetime: 13DEC2021 21:14 / Clinical cutoff date: 10SEP2021

2.7.2.2.2.2 薬力学

エミシズマブ中和下凝固一段法により中央測定された FVIII 活性について、14例中13例では本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 未満であった。この内の11例では、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体において、本剤投与開始後に FVIII 活性の上昇が認められ、50 IU/dL を上回ったことにより本剤の投与終了へと至った。FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達するまでの期間は、本剤投与開始7~98日後であった。本剤投与開始後に FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達しなかった2例は、主要解析後追加データカットオフ用のデータカットオフ時点で本剤の投与を継続中である。本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 超であった1例では、本剤投与開始日より後に FVIII 活性が50 IU/dL を上回った時点はなかった。

2.7.2.2.2.3 免疫原性

本剤の投与を受け、投与開始前に抗エミシズマブ抗体が測定された14例の内、投与開始前に抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された患者はいなかった。ベースライン時保有率は0.0%であった。

本剤の投与を受け、投与開始後に抗エミシズマブ抗体が測定された14例の内、2例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。ベースライン後発現率は14.3%であった。In vitro 中和活性を有する抗エミシズマブ抗体（中和抗体）は、0例（全体の0.0%）で陽性であった。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された2例の内、主要解析において抗エミシズマブ抗体陽性例と判定されていた1例については、主要解析用のデータカットオフ時点で最終観察を完了していたた

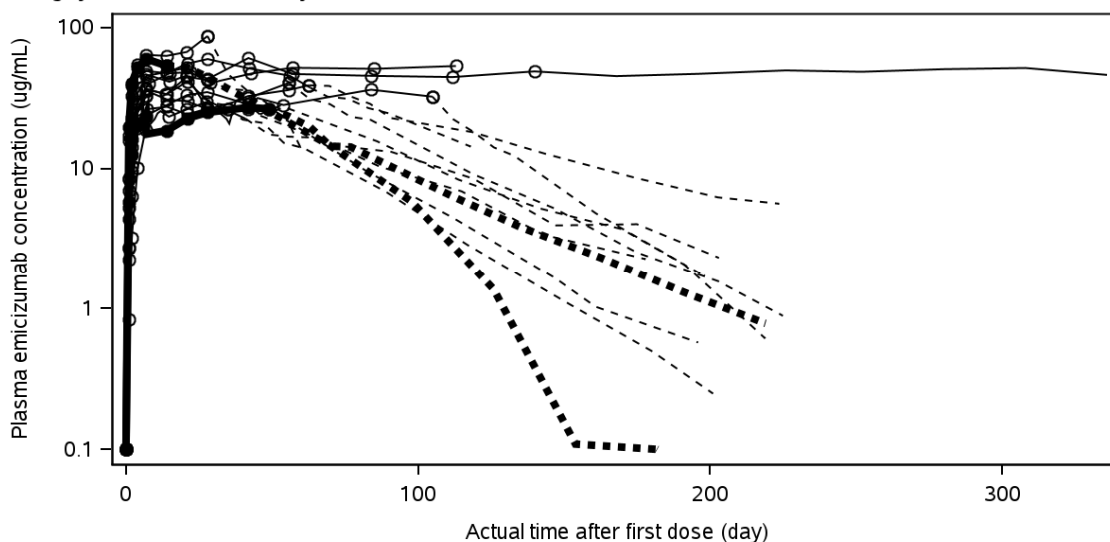
め、2.7.2.2.1.3に記載した内容から更新はない。主要解析後に新たに抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された1例（全体の7.1%）では、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴う抗エミシズマブ抗体が発現したと考えられた。当該患者の詳細を以下に示す。

当該患者はコホート1の患者であり、抗エミシズマブ抗体の発現様式は **treatment-induced**（本剤投与開始前は陰性、投与開始後に陽性と判定された時点が存在）であった。陽性と判定された時点は、本剤投与終了後の安全性フォローアップ期間中の本剤投与終了12及び24週後（最終観察時）であり、抗体価は両時点間で経時的に上昇していた。当該患者では、抗エミシズマブ抗体が検出された安全性フォローアップ期間中に血漿中エミシズマブ濃度が急激に低下する傾向が認められ、 $t_{1/2}$ も9.77日と短かったことから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬物動態に影響を与えるものと考えられた（[図 2.7.2.2.2.3-1](#)）。

図 2.7.2.2.2.3-1 JO42003試験における抗エミシズマブ抗体の有無間での個別血漿中エミシズマブ濃度推移の比較（追加データカットオフ）

Individual time course of plasma drug concentration compared by subject category
Protocol: JO42003
Analysis: PK

Analyte: Plasma emicizumab concentration (ug/mL)
Treatment: All cohorts (N = 14)
Category: Anti-emicizumab antibody



Zero is assigned to negative times. Limit of quantification (0.100 ug/mL) is assigned to observations lower than it.
Circles represent data to be included in the summarization. Solid and dashed lines represent data until and since FOLLOUP_WEEK1, respectively.
Thin and thick lines represent anti-emicizumab antibody-negative and -positive subjects, respectively.
Subjects with missing category are not included.

Program: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/pk_250_f_indconc_cat.sas
Output: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/pk_f_indconc_cat.rtf
Datetime: 13DEC2021 21:14 / Clinical cutoff date: 10SEP2021

薬力学及び有効性については、安全性フォローアップ期間中に本剤の効果の減弱を示唆する明確な知見は認められず、抗エミシズマブ抗体陽性検体における *in vitro* 中和活性も陰性であったものの、薬物動態への影響が認められていることから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬力学及び有効性に影響を与える可能性があるものと考えられた。安全性については、当該患者では本剤との因果関係が否定できない有害事象が発現しなかったことから、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの安全性に影響を与えないと考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

2.7.2.3.1.1 吸収・分布・代謝・排泄

1) 吸収

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定されたエミシズマブの吸収半減期 ($t_{1/2,abs}$) の平均値は2.66日であり (2.7.2.3.4.2参照), それを基に推定される吸収が完了するまでの時間 ($t_{1/2,abs}$ の5倍と仮定) はおよそ13.3日であった。

2) 分布

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定されたエミシズマブの見かけの分布容積 (V/F) の代表値は13.6 Lであった (2.7.2.3.4.2参照)。

3) 代謝

エミシズマブの代謝に関する検討は実施していない。免疫グロブリン G (IgG) 抗体は主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受け、その後体内から除去されるか再利用される^{5) 6)} ため、エミシズマブも同様の代謝を受けると考えられる。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定されたエミシズマブの見かけの全身クリアランス (CL/F) の代表値は0.361 L/day であった (2.7.2.3.4.2参照)。

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、本剤の投与を終了した患者におけるエミシズマブの $t_{1/2}$ の平均値は32.6日であった (算出可能例数は10例; 2.7.2.2.2.1.1参照)。

4) 排泄

エミシズマブの排泄に関する検討は実施していない。一般的に、IgG 抗体は尿や胆汁中にはほとんど排出されず、主にリソソーム内でタンパク質分解による異化を受ける。異化により生成した小さなペプチドやアミノ酸は尿中に排泄されるか、内因性アミノ酸プールに加わる^{5) 6)}。エミシズマブの体内からの排泄も他の IgG 抗体と同様であると考えられる。

2.7.2.3.1.2 線形性

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、線形の薬物動態を仮定したモデルにより血漿中エミシズマブ濃度の実測値が適切に表現された (2.7.2.3.4.2参照)。この結果から、後天性血友病 A 患者におけるエミシズマブの薬物動態は、JO42003試験の用法・用量に含まれる1.5~6 mg/kg の用量範囲において線形であると考えられた。

2.7.2.3.1.3 定常状態及び累積性

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与 (負荷投与) し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与 (維持投与) した際、投与開始1週後に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達し、その後35 µg/mL をやや上回る平均値を維持した。本剤投与開始1及び4週後のトラフ値 (平均値 ± 標準偏差) は、それぞれ37.4 ± 14.3 µg/mL (12例) 及び37.9 ± 19.6 µg/mL (9例) であった (図 2.7.2.2.2.1.1-1; 2.7.2.2.2.1.1参照)。

2.7.2.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 先天性血友病 A と後天性血友病 A

1) 血中濃度

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した際、定常状態到達時点又はそれ以降の本剤投与開始1～4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、36.5～38.7 µg/mL（9～12例）の範囲であった（2.7.2.2.2.1.1参照）。一方、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された本剤を1週間隔レジメンにて定期投与した際のエミシズマブの定常状態における血漿中濃度トラフ値（ $C_{\text{trough,ss}}$ ；平均値 ± 標準偏差）は51.1 ± 15.3 µg/mL であり（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）、本剤を同一用量で維持投与した際の $C_{\text{trough,ss}}$ は後天性血友病 A 患者で低い傾向が認められた。この原因として、両集団間での共変量の値の違いが関連している可能性が考えられた。しかし、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量では血漿中エミシズマブ濃度推移の違いが有効性に影響を与えないと考えられる（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.7.3参照）ことから、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者との間に認められた $C_{\text{trough,ss}}$ の違いは有効性に対して臨床的に意義のある影響を与えるものではないと考えられた。

2) 薬物動態パラメータ

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定されたエミシズマブの年齢依存的なバイオアベイラビリティ [相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) としてパラメータ化] で補正した CL/F 及び V/F（それぞれ CL/F/ F_{rel} 及び V/F/ F_{rel} ）の代表値 [体重70 kg（標準値）、年齢76歳（中央値）、アルブミン32.5 g/L（中央値）で標準化] の点推定値は、いずれも先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された代表値 [体重70 kg（標準値）、年齢30歳（中央値）、アルブミン45 g/L（中央値）で標準化] の点推定値よりも高い傾向が認められた（それぞれ1.33及び1.31倍）。一方、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者で重複している範囲内（体重38.4～85.2 kg、年齢50～77歳、アルブミン33～40 g/L）で共変量効果を補正した上でこれらの薬物動態パラメータの点推定値を比較した結果、後天性血友病 A 患者における CL/F/ F_{rel} は先天性血友病 A 患者よりも低い傾向が認められ（0.606～0.865倍）、V/F/ F_{rel} は同程度であった（0.814～1.01倍）。また、同様の比較を95%信頼区間に基づいて行った結果、後天性血友病 A 患者における CL/F/ F_{rel} 及び V/F/ F_{rel} の95%信頼区間は、共変量効果の補正の有無に依らず、いずれも先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいた（5.3.3.5-2 Table 8-9）。これらの結果から、両集団間での共変量の代表値の違いにより CL/F/ F_{rel} 及び V/F/ F_{rel} の代表値に違いが生じている可能性が示唆されたものの、少数例での検討につきパラメータ推定値の不確実性が大きいことから、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者におけるこれらの薬物動態パラメータの違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた。

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、本剤の投与を終了した患者におけるエミシズマブの $t_{1/2}$ の平均値（32.6日；2.7.2.2.2.1.1参照）は、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された $t_{1/2}$ の平均値（26.8日；eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）と同程度であった。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定されたエミシズマブの吸収速度定数（KA）の代表値の点推定値は、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で推定された代表値の点推定値よりも低く（0.536倍）、95%信頼区間も先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいなかった（5.3.3.5-2 Table 8-9）。これに関連し、後天性血友病 A 患者における $t_{1/2,\text{abs}}$ の平均値（2.66日；2.7.2.3.4.2参照）も、先天性血友病 A 患者における $t_{1/2,\text{abs}}$ の平均値（1.61日；eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）より

も長い傾向が認められた。これらの結果から、後天性血友病 A 患者では先天性血友病 A 患者に比べてエミシズマブの吸収が遅い可能性が示唆された。しかし、本剤を1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した際のエミシズマブの定常状態における最高血漿中濃度/ $C_{trough,ss}$ 比の平均値は、後天性血友病 A 患者及び先天性血友病 A 患者のいずれにおいても1に近いと推定されたことから（それぞれ1.05及び1.08；2.7.2.3.4.2及び eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照），後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者との間の KA の違いが定常状態における血漿中エミシズマブ濃度推移に与える影響は限定的であると考えられた。

3) 共変量効果

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された共変量について、検討対象であった範囲及びその影響を以下に示す。これらの内、体重換算用量で投与すること以外に共変量に基づく用量調整は不要であると結論付けられている（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3及び eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.10.3参照）。

- 体重：9～156 kg の範囲において CL/F 及び V/F と正の相関を示した。
- 年齢：1.22～77 歳の範囲において 30 歳超でバイオアベイラビリティと負の相関を示した（ F_{rel} としてパラメータ化）。
- 人種：黒人/アフリカ系アメリカ人では他の人種に比べて V/F が低かった。
- アルブミン：33～57 g/L の範囲において CL/F と負の相関を示した。

これらの共変量について、JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析と先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析の対象集団で重複している範囲内（体重38.4～85.2 kg，年齢50～77歳，アルブミン33～40 g/L）における共変量効果の程度を、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者で比較した。具体的には、各集団を対象とした母集団薬物動態解析で構築された各共変量効果のモデル式に各共変量の重複範囲の上限値及び下限値を代入し、下限値を代入した場合に対する上限値を代入した場合の各共変量効果の比を各集団内で算出して比較した。その結果、後天性血友病 A 患者で推定された各共変量効果の比の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫していた。また、同様の比較を95%信頼区間に基づいて行った結果、後天性血友病 A 患者における各共変量効果の比の95%信頼区間は、いずれも先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいた（表2.7.2.3.2.1-1）。これらの結果から、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者におけるこれらの共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であり、体重換算用量で投与すること以外に共変量に基づく用量調整は不要であると結論付けられた先天性血友病 A 患者での検討結果に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

なお、JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、対象集団が全例アジア人であったことから、人種の影響は検討対象外とした。

表 2.7.2.3.2.1-1 後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルにより推定された共変量効果の先天性血友病 A 患者との比較

Covariate effect ^a	LL	UL	Point estimate of the UL/LL ratio for PwCHA	Point estimate of the UL/LL ratio for PwAHA	95% CI of the UL/LL ratio for PwAHA ^b
Effect of body weight on CL/F	38.4 kg	85.2 kg	2.07	1.83	1.01 to 3.34
Effect of body weight on V/F	38.4 kg	85.2 kg	2.22	1.68	0.880 to 3.13
Effect of age ≤ 77 years on F _{rel}	50 years	77 years	0.798	0.727	0.386 to 1.39
Effect of albumin level ≥ 33 g/L on CL/F	33 g/L	40 g/L	0.908	0.786	0.391 to 1.43

CI = 信頼区間；CL/F = 見かけの全身クリアランス；F_{rel} = 相対的バイオアベイラビリティ；LL = 後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者で重複している範囲の下限値；PwAHA = 後天性血友病 A 患者；PwCHA = 先天性血友病 A 患者；UL = 後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者で重複している範囲の上限値；V/F = 見かけの分布容積。

^a 各集団を対象とした母集団薬物動態解析で構築された各共変量効果のモデル式に各共変量の重複範囲の上限値及び下限値を代入し、下限値を代入した場合に対する上限値を代入した場合の各共変量効果の比を各集団内で算出して比較した。

^b パラメトリックブートストラップ法により複製された1000個のデータセットの内、収束に成功した999個のデータセットから算出した。

[5.3.3.5-2 Table 8-10を改変]

2.7.2.3.2.2 体重

体重は、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量として特定され、9～156 kg の範囲において CL/F 及び V/F と正の相関を示した（eCTD 受付番号 300329001-2.7.2.3.4.3参照）。体重換算用量で投与することは適切と考えられた（eCTD 受付番号 300329001-2.7.2.3.2.2参照）。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、検討対象となった体重の範囲（38.4～85.2 kg）は、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内であった。後天性血友病 A 患者で推定された体重の共変量効果の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫しており、後天性血友病 A 患者における体重の共変量効果の程度の95%信頼区間は先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいたことから、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者における体重の共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた（2.7.2.3.2.1参照）。

以上より、先天性血友病 A 患者で得られた検討結果とその結論に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはなく、体重換算用量で投与することは適切と考えられた。

2.7.2.3.2.3 年齢

年齢は、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量として特定され、1.22～77歳の範囲において30歳超でバイオアベイラビリティと負の相関を示した（F_{rel} としてパラメータ化；eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）。ただし、年齢に基づく用量調整は不要と考えられた（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.2.3参照）。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、検討対象となった年齢の範囲（50～92歳）に先天性血友病 A 患者での検討範囲外の値が含まれていたため、先天性血友病 A 患者における年齢の上限値（77歳）を変曲点として共変量効果を推定し分けた。その結果、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内（77歳以下）では、後天

性血友病 A 患者で推定された年齢の共変量効果の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫しており、後天性血友病 A 患者における年齢の共変量効果の程度の95%信頼区間は先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいたことから、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者における年齢の共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた (2.7.2.3.2.1参照)。77歳超の共変量効果については、95%信頼区間が77歳以下の共変量効果の点推定値を含んでいた一方、統計学的有意性がないことを意味する0も含んでいたことから、77歳超に拡大された年齢の共変量効果の意義を結論付けることは困難であると考えられた (2.7.2.3.4.2参照)。

以上より、先天性血友病 A 患者で得られた検討結果とその結論に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはなく、年齢に基づく用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.2.4 人種・民族

人種は、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量として特定され、黒人/アフリカ系アメリカ人では他の人種に比べて V/F が低かった (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照)。ただし、人種・民族に基づく用量調整は不要と考えられた (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.2.5参照)。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者は全例アジア人であったことから、人種・民族の影響に関する新たな検討は実施していない。

2.7.2.3.2.5 性別

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、対象集団が全例男性であったことから、性別の影響は検討されていない。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析には男性と女性の両方が含まれていたため、新規の共変量として性別の影響を検討した。その結果、性別はいずれの薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な影響を与えなかった (2.7.2.3.4.2参照)。

以上より、性別に基づく用量調整の必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

2.7.2.3.2.6 アルブミン

アルブミンは、先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意な共変量として特定され、33~57 g/L の範囲において CL/F と負の相関を示した (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照)。ただし、アルブミンに基づく用量調整は不要と考えられた (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.2.6参照)。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、検討対象となったアルブミンの範囲 (20~40 g/L) に先天性血友病 A 患者での検討範囲外の値が含まれていたため、先天性血友病 A 患者におけるアルブミンの下限値 (33 g/L) を変曲点として共変量効果を推定し分けた。その結果、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内 (33 g/L 以上) では、後天性血友病 A 患者で推定されたアルブミンの共変量効果の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫しており、後天性血友病 A 患者におけるアルブミンの共変量効果の程度の95%信頼区間は先天性血友病 A 患者における点推定値を含んでいたことから、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者におけるアルブミンの共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた (2.7.2.3.2.1参照)。33 g/L 未満の共変量効果については、95%信頼区間が33 g/L 以上の共変量効果の点推定値を含んでいた一方、統計学的有意性がないことを意味する0も含んでいたことから、33 g/L 未満に拡大されたアルブミンの共変量効果の意義を結論付けることは困難であると考えられた (2.7.2.3.4.2参照)。

以上より、先天性血友病 A 患者で得られた検討結果とその結論に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはなく、アルブミンに基づく用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.2.7 腎障害

本剤の開発プログラムにおいて、エミシズマブの薬物動態に対する腎障害の影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、クレアチニンクリアランスに基づき腎機能を正常（90 mL/min 以上）、軽度低下（60 mL/min 以上90 mL/min 未満）、中等度低下（30 mL/min 以上60 mL/min 未満）、又は重度低下（30 mL/min 未満）の4つのカテゴリーに分類した場合の重度低下に該当する患者が含まれておらず、エミシズマブの薬物動態に対する腎障害の影響の有無を結論付けることは困難であった（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.2.7参照）。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、各薬物動態パラメータの個体間変動に関する変量効果値の経験ベイズ推定値を腎機能カテゴリー間（正常2例、軽度低下4例、中等度低下4例、重度低下2例）で比較した。その結果、正常～重度低下の腎機能を通じて一貫して変化する傾向は認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 9-7）。

以上より、腎機能に基づく用量調整の必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

2.7.2.3.2.8 肝障害

本剤の開発プログラムにおいて、エミシズマブの薬物動態に対する肝障害の影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析⁷⁾では、National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group criteria for hepatic dysfunction⁷⁾に基づき肝機能を正常 [総ビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が基準値上限以下]、軽度低下 (総ビリルビンが基準値上限超かつ基準値上限の1.5倍以下、又は AST が基準値上限超)、中等度低下 (総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超かつ基準値上限の3倍以下)、又は重度低下 (総ビリルビンが基準値上限の3倍超かつ基準値上限の10倍以下)の4つのカテゴリーに分類した場合の重度低下に該当する患者が含まれておらず、エミシズマブの薬物動態に対する肝障害の影響の有無を結論付けることは困難であった（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.2.8参照）。

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、各薬物動態パラメータの個体間変動に関する変量効果値の経験ベイズ推定値を肝機能カテゴリー間（正常6例、軽度低下4例、中等度低下2例、重度低下0例）で比較した。その結果、正常～中等度低下の肝機能を通じて一貫して変化する傾向は認められなかった。重度低下に該当する患者はいなかったため、重度低下の影響に関する知見は得られなかった（5.3.3.5-2 Figure 9-8）。

以上より、肝機能に基づく用量調整の必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

2.7.2.3.2.9 抗エミシズマブ抗体

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された1例の個別重み付け残差において、時間又は検体レベルの抗エミシズマブ抗体の有無に依存した偏りは認められなかった（5.3.3.5-2 Figure 9-9）。このことは、2.7.2.2.1.3に記載した結果から得られる知見と一致しており、検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

JO42003試験の追加データカットオフの結果、主要解析後に新たに1例が抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された。当該患者では、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴う抗エミシズマブ抗体が発現したと考えられた（2.7.2.2.2.3参照）。

2.7.2.3.2.10 免疫抑制療法適格性

JO42003試験の追加データカットオフの結果、後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者（コホート1）と登録時点で免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された患者（コホート2）との間で血漿中エミシズマブ濃度推移に明確な違いは認められなかった（[図 2.7.2.2.2.1-1](#)；[2.7.2.2.2.1](#)参照）。

以上より、免疫抑制療法適格性に基づく用量調整の必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

2.7.2.3.3 薬物動態に対する外因性要因の影響

本項に関する新たな試験は実施していない。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.4.1 解析方法

JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象に、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した。初めに基本モデルを検討し、モデルに基づいて薬物動態パラメータに影響を与える共変量を探索した後、共変量効果を含む最終モデルの構築へと進んだ。先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で構築されたモデル（eCTD 受付番号 300329001-2.7.2.3.4.3参照）を基盤として解析を進めた。

1) 解析に用いたデータ

JO42003試験の主要解析用のデータを用いて解析を実施した。解析結果は、計12例184時点の血漿中エミシズマブ濃度データに基づいて得られた。

2) 基本モデルの検討

構造モデルには、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う線形1-コンパートメントモデルを検討した。コンパートメントモデルのパラメータ化は、CL/F、V/F 及び KA を一次的に推定する薬物動態パラメータに設定して行った。

個体間変動モデルは、指数誤差モデルとしてすべての薬物動態パラメータに設定した。残差変動モデルは、混合誤差モデルを検討した。

3) 共変量探索

以下に示す2つの手法を組み合わせてモデルに基づく共変量探索を行った。

a. Full covariate modeling approach

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析は381例のデータに基づいて実施されており、その中で統計学的に有意であると特定された共変量効果（[2.7.2.3.2.1](#)参照）は本解析よりもはるかに大きい例数での検討結果として特定されたものであるため、これらの共変量効果は本解析での共変量探索の冒頭からモデルに組み込むこととし、統計学的有意性に基づく追加又は削除の検討は行わなかった。同様の考え方にに基づき、先天性血友病 A 患者において統計学的に有意ではないと特定された共変量効果については、本解析では検討対象外とした。なお、本解析の対象集団は全例アジア人であったことから、人種の影響はモデルに組み込まなかった。

本解析の検討対象となった体重の範囲（38.4～85.2 kg）は、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内であったため、共変量効果のモデル式は先天性血友病 A 患者で構築されたものと同じとした。一方、年齢とアルブミンの範囲（それぞれ50～92歳及び20～40 g/L）には、先天性血友病 A 患者での検討範囲外の値が含まれていたため、先天性血友病 A 患者における各共変

量の限界値 [年齢77歳 (上限値) , アルブミン33 g/L (下限値)] を変曲点として共変量効果を推定し分けるようにモデル式を改変した。

b. Stepwise covariate modeling approach

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、対象集団が全例男性であったことから、性別の影響は検討されていない。一方、本解析には男性と女性の両方が含まれていたため、新規の共変量として性別の影響を検討した。各薬物動態パラメータに対する性別の影響のモデルへの組み込みについて、統計学的有意性に基づいて追加又は削除の検討を行った。

4) 最終モデルを用いた検討

構築した母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて、本剤の投与終了が起きない仮定の下で、本剤を1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与 (維持投与) した際の定常状態における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションし、二次的な薬物動態パラメータを算出した。

2.7.2.3.4.2 解析結果

1) 母集団薬物動態モデルの構築

構築した母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.4.2-1 に示す。

血漿中エミシズマブ濃度の実測値は一次吸収過程及び一次消失過程を伴う線形1-コンパートメントモデルにより適切に表現された。残差変動モデルは、混合誤差モデルから付加誤差モデル部分が削除された比例誤差モデルが選択された。

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された共変量について、先天性血友病 A 患者で検討された範囲内では、後天性血友病 A 患者で推定された各共変量効果の方向性は先天性血友病 A 患者で推定されたものと一貫していた。バイオアベイラビリティに対する年齢77歳超の共変量効果及び CL/F に対するアルブミン33 g/L 未満の共変量効果の95%信頼区間は、それぞれ年齢77歳以下の共変量効果及びアルブミン33 g/L 以上の共変量効果の点推定値を含んでいた一方、これらの共変量効果に統計学的有意性がないことを意味する0も含んでいた。また、CL/F に対するアルブミン33 g/L 未満の共変量効果の方向性はアルブミン33 g/L 以上のものと一貫していなかった。これらの結果から、これらの拡大された共変量効果の意義を結論付けることは困難であると考えられた。

性別はいずれの薬物動態パラメータに対しても統計学的に有意な影響を与えなかった。

表 2.7.2.3.4.2-1 後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

Parameter	Unit	Point estimate	95% confidence interval ^a	Shrinkage (%)
Model structure				
CL/F: apparent clearance ^b	L/day	0.361	0.226 to 0.579	–
V/F: apparent volume of distribution ^b	L	13.6	9.40 to 19.8	–
KA: absorption rate constant	1/day	0.310	0.211 to 0.426	–
Covariate effect				
Effect of body weight on CL/F ^c	–	0.761	0.0143 to 1.51	–
Effect of body weight on V/F ^c	–	0.648	–0.160 to 1.43	–
Effect of age ≤ 77 years on F _{rel} ^d	–	–0.0137	–0.0557 to 0.0104	–
Effect of age > 77 years on F _{rel} ^d	–	–0.0170	–0.0424 to 0.0300	–
Effect of albumin level ≥ 33 g/L on CL/F ^e	–	–0.0307	–0.0881 to 0.0597	–
Effect of albumin level < 33 g/L on CL/F ^e	–	0.0112	–0.0382 to 0.0408	–
Inter-individual variability^f				
Variance for CL/F	–	0.0558	0.00202 to 0.105	< 0.1
Variance for V/F	–	0.0609	0.00341 to 0.136	2.2
Variance for KA	–	0.358	0.0887 to 0.715	1.0
Correlation between CL/F and V/F	–	0.647	–0.996 to 1.00 ^g	–
Residual unexplained variability				
Proportional error ^h	%	17.4	15.3 to 19.4	8.3

F_{rel} = 相対的バイオアベイラビリティ。

^a パラメトリックブートストラップ法により複製された1000個のデータセットの内、収束に成功した999個のデータセットから算出した。

^b 体重70 kg, 年齢76歳, アルブミン32.5 g/L で標準化した。

^c 以下の式に従ってモデル化した。

$$P_i = P_{TV} \times \left(\frac{BW_i}{BW_{TV}} \right)^{\theta_{BW}} \times e^{\eta_i}$$

P_i = 患者 i の薬物動態パラメータ (CL/F 又は V/F) の値 ; P_{TV} = 薬物動態パラメータの代表値 ; BW_i = 患者 i の体重の値 ; BW_{TV} = 体重の代表値 (標準値70 kg に設定) ; θ_{BW} = 薬物動態パラメータに対する体重の効果 ; η_i = 患者 i の薬物動態パラメータの個体間変動の変量効果の値。

^d 以下の式に従ってモデル化した。

77歳以下の場合 :

$$P_i = P_{TV} \times (1 + \theta_{AGE \leq 77} \times (AGE_i - AGE_{TV}))$$

77歳超の場合 :

$$P_i = P_{TV} \times (1 + \theta_{AGE \leq 77} \times (77 - AGE_{TV}) + \theta_{AGE > 77} \times (AGE_i - 77))$$

P_i = 患者 i の F_{rel} の値 ; P_{TV} = F_{rel} の代表値 (1) ; θ_{AGE ≤ 77} = F_{rel} に対する年齢77歳以下の効果 ; AGE_i = 患者 i の年齢の値 ; AGE_{TV} = 年齢の代表値 (中央値76歳に設定) ; θ_{AGE > 77} = F_{rel} に対する年齢77歳超の効果。

^e 以下の式に従ってモデル化した。

アルブミン33 g/L 未満の場合 :

$$P_i = P_{TV} \times (1 + \theta_{ALB < 33} \times (ALB_i - ALB_{TV})) \times e^{\eta_i}$$

アルブミン33 g/L 以上の場合 :

$$P_i = P_{TV} \times (1 + \theta_{ALB < 33} \times (33 - ALB_{TV}) + \theta_{ALB \geq 33} \times (ALB_i - 33)) \times e^{\eta_i}$$

P_i = 患者 i の CL/F の値 ; P_{TV} = CL/F の代表値 ; θ_{ALB < 33} = CL/F に対するアルブミン33 g/L 未満の効果 ; ALB_i = 患者 i のアルブミンの値 ; ALB_{TV} = アルブミンの代表値 (中央値32.5 g/L に設定) ; η_i = 患者 i の CL/F の個体間変動の変量効果の値 ; θ_{ALB ≥ 33} = CL/F に対するアルブミン33 g/L 以上の効果。

^f 指数誤差モデルに従うと仮定した。

^g 四捨五入しなければ1を下回る。

^h 変動係数としてパラメータ化した。

[5.3.3.5-2 Table 8-7を改変]

2) 二次的な薬物動態パラメータの算出

構築した母集団薬物動態モデルにより推定された二次的な薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.4.2-2 に示す。

表 2.7.2.3.4.2-2 後天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルにより推定された二次的な薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (day)	$t_{1/2,abs}$ (day)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{trough,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ss}/$ $C_{trough,ss}$	$C_{av,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{max,ss}$ (day)
n	12	12	12	12	12	12	12
Mean	30.2	2.66	45.3	43.2	1.05	44.5	2.77 ^a
SD	6.20	1.67	15.6	14.8	0.0244	15.3	2.25 to 3.25 ^b

$C_{av,ss}$ = 定常状態における平均血漿中濃度； $C_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度； $C_{trough,ss}$ = 定常状態における血漿中濃度トラフ値；SD = 標準偏差； $t_{1/2}$ = 消失半減期； $t_{1/2,abs}$ = 吸収半減期； $T_{max,ss}$ = 定常状態における最高血漿中濃度到達時間。

構築した母集団薬物動態モデルから得られた各患者の薬物動態パラメータ推定値を用いて、本剤の投与終了が起きない仮定の下で、本剤を1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した際の二次的な薬物動態パラメータを算出した。残差変動は考慮しなかった。

^a 中央値。

^b 範囲。

[5.3.3.5-2 Table 8-11を改変]

2.7.2.3.5 薬力学特性

2.7.2.3.5.1 標的抗原に対する影響

1) クリアランス

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、本剤は血漿中 FIX 及び FX 濃度に明確な影響を与えなかった（2.7.2.2.1.2参照）。これらの結果から、後天性血友病 A 患者においてエミシズマブが JO42003試験の用法・用量で FIX 及び FX のクリアランスに影響を与える可能性は低いと考えられた。

2) 凝固活性

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、本剤は PT 及び PT-INR に明確な影響を与えなかった（2.7.2.2.1.2参照）。PT 及び PT-INR に関連する血液凝固反応の一部には FX が関与しており²⁾、また、本剤は血漿中 FX 濃度に明確な影響を与えなかったことから、後天性血友病 A 患者においてエミシズマブが JO42003試験の用法・用量で FX の凝固活性の阻害を引き起こす可能性は低いと考えられた。更に、本剤は血漿中 FIX 濃度にも明確な影響を与えなかったことから、後天性血友病 A 患者においてエミシズマブが JO42003試験の用法・用量で FIX の凝固活性の阻害を引き起こす可能性も低いと考えられた。

2.7.2.3.5.2 FVIII 機能代替活性

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、APTT は本剤の投与開始により全例で短縮し、Peak height も1例を除き全例で増加した（2.7.2.2.1.2参照）。これらの結果から、後天性血友病 A 患者においてエミシズマブが JO42003試験の用法・用量で FVIII 機能代替活性を発現し、出血抑制効果をもたらすポテンシャルを有していることが示された。

2.7.2.3.5.3 過凝固傾向

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、本剤による D-ダイマー、F1+2及びフィブリノーゲン濃度への明確な影響は認められなかった（2.7.2.2.1.2参

照)。これらの結果から、後天性血友病 A 患者においてエミシズマブが JO42003試験の用法・用量で単独で過凝固傾向を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.6 薬力学に対する内因性及び外因性要因の影響

2.7.2.3.6.1 内因性 FVIII 活性

JO42003試験において後天性血友病 A 患者に本剤を反復皮下投与した際、APTT 及び Peak height は本剤の投与終了後も安定していたが、これは残存しているエミシズマブと回復した FVIII の共存効果によるものと考えられた (2.7.2.2.2.1.2参照)。ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法で得られる FVIII 活性値は、血漿中エミシズマブ濃度との間に相関性を示すことが想定されたが、JO42003試験では明確な相関性が認められなかった (2.7.2.2.2.1.2参照)。この原因として、共存している FVIII 活性によりその関係性がマスクされている可能性が考えられた。

JO42003試験において、FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達したことにより D-ダイマー又は F1+2 濃度が上昇傾向にあった患者も存在していたが、このような状況下にあったいずれの患者においても血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は発現しなかった (2.7.2.2.2.1.2参照)。

2.7.2.3.6.2 血液凝固因子製剤併用

JO42003試験における3種類の FVIII 活性、APTT 及び Peak height について、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による明確な影響は認められなかった (2.7.2.2.2.1.2参照)。

JO42003試験における血漿中 FIX 及び FX 濃度について、本剤投与開始前の血漿中 FX 濃度が比較的高く、その後低下傾向を示した患者は、本剤投与開始3日前 (72時間をやや上回る) まで FVIIa/FX 製剤の反復投与を受けていた。その他、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤による明確な影響は認められなかった (2.7.2.2.2.1.2参照)。

JO42003試験における PT 及び PT-INR について、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤 (ほぼすべてが rFVIIa 製剤) により、PT 及び PT-INR が低下する傾向が認められた。ただし、これらの変化は血液凝固因子製剤の治療対象となっている出血そのものに起因している可能性もある (2.7.2.2.2.1.2参照)。

JO42003試験における D-ダイマー及び F1+2濃度について、直近72時間以内に投与された血液凝固因子製剤 (ほぼすべてが rFVIIa 製剤) により、D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇する傾向が認められた。ただし、これらの変化は血液凝固因子製剤の治療対象となっている出血そのものに起因している可能性もある。また、このような状況下にあったいずれの患者においても血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は発現しなかった (2.7.2.2.2.1.2参照)。

2.7.2.3.6.3 抗エミシズマブ抗体

詳細は2.7.2.2.2.1.3及び2.7.2.2.2.3に記載した。

2.7.2.3.7 曝露量-有効性解析

2.7.2.3.7.1 解析方法

JO42003試験において、治療を要した出血の発現時期における血漿中エミシズマブ濃度を、その前後の血漿中エミシズマブ濃度の実測値から線形内挿にて予測し [発現後の血漿中エミシズマブ濃度の実測値が存在しない場合は、last observation carried forward (LOCF) にて補完]、血漿中エミシズマブ濃度推移と治療を要した出血の発現との関連性を視覚的に検討した。

2.7.2.3.7.2 解析結果

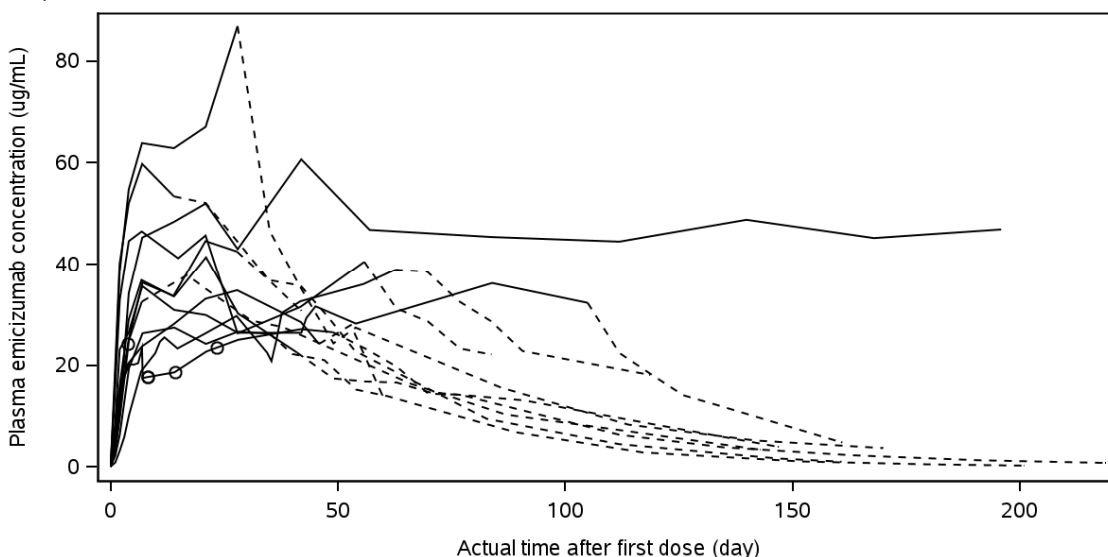
本剤の投与開始後かつ投与終了前に発現した2例5件の治療を要した出血の発現時期における血漿中エミシズマブ濃度は、いずれの事象においても30 µg/mL 以下であると予測された。この結果から、後天性血友病 A 患者におけるエミシズマブの出血抑制効果は曝露量依存的であ

り、およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で出血抑制効果が最大に達する可能性がある一方、曝露量が低い場合に治療を要する出血の発現リスクが高まる可能性が示唆された (図 2.7.2.3.7.2-1)。しかし、本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つも存在しなかった患者は12例中3例 (25.0%) のみであり、その内の2例では、曝露量が相対的に低いにもかかわらず、本剤投与開始後に治療を要した出血が発現しなかった (表 2.7.2.3.7.2-1)。これらの結果から、潜在的には曝露量-有効性関係が存在する可能性があるものの、多くの患者で30 µg/mL を上回ることが観測された曝露量の範囲においては有効性に対して臨床的に意義のある影響を与えるものではないと考えられた。

図 2.7.2.3.7.2-1 JO42003試験における個別血漿中エミシズマブ濃度推移と治療を要した出血の発現の関係

Individual time course of plasma drug concentration with efficacy endpoint
 Protocol: JO42003
 Analysis: PK and Efficacy (both met)

Analyte: Plasma emicizumab concentration (ug/mL)
 Treatment: Cohort 1 (N = 12)
 Endpoint: Onset of treated bleed



Zero is assigned to negative times. Limit of quantification (0.100 ug/mL) is assigned to observations lower than it.
 Solid and dashed lines represent data until and since FOLLOWUP_WEEK1, respectively.
 Open and filled circles represent derived predictions at the onset of non-major and major treated bleeds, respectively.

Program: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/pk_430_f_indconcef.sas
 Output: root/clinical_studies/RO5534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/pk_f_indconcef.rf
 Datetime: 04AUG2021 14:20 / Clinical cutoff date: 23APR2021

[5.3.5.2-1 Figure 11.4.6-1を再掲]

表 2.7.2.3.7.2-1 JO42003試験における曝露量カテゴリーごとの治療を要した出血の発現状況

本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在	本剤投与開始後に治療を要した出血が発現	
	あり	なし
あり (9例)	1例 ^a (11.1%)	8例 (88.9%)
なし (3例)	1例 ^b (33.3%)	2例 (66.7%)

^a 唯一発現した治療を要した出血の発現時期は、負荷投与期間中 (本剤投与開始1週後まで) であった。

^b 全4件発現した治療を要した出血の発現時期は、いずれも血小板減少症の発現後であった。

[5.3.5.2-1 Table 11.4.6-1を改変]

2.7.2.3.8 曝露量-安全性解析

2.7.2.3.8.1 解析方法

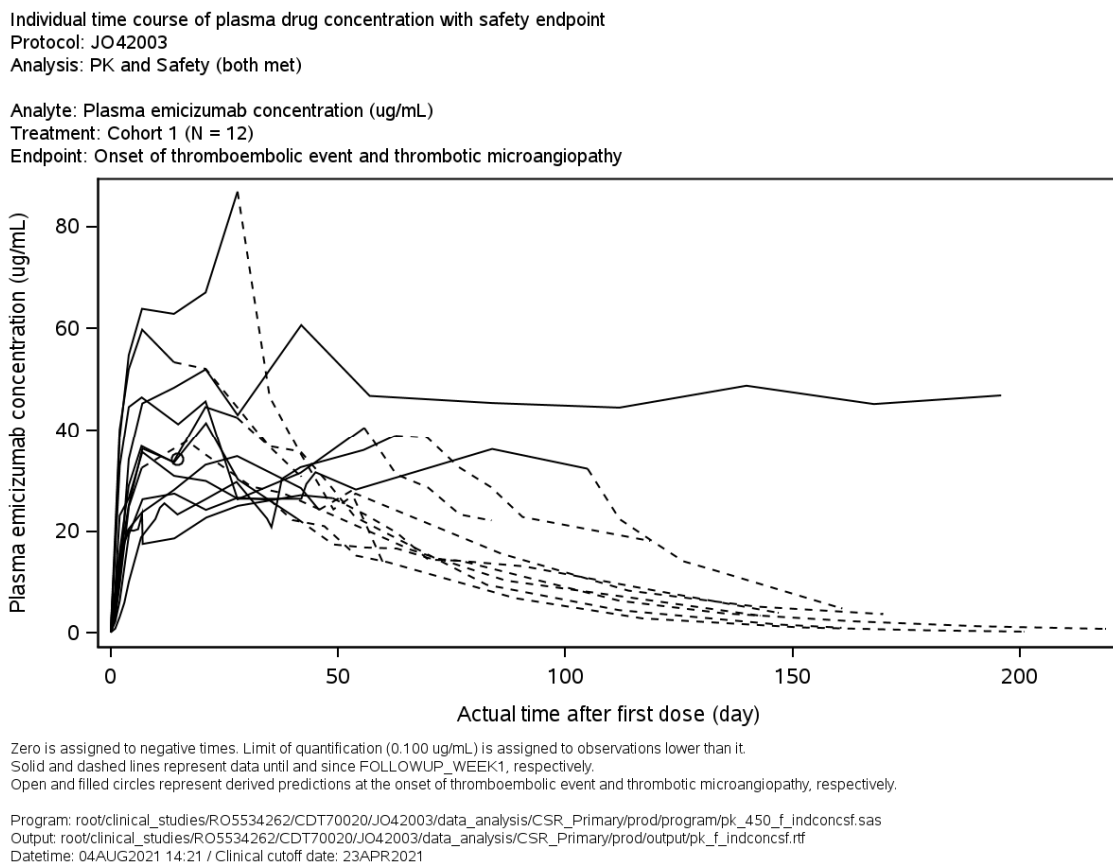
JO42003試験において、血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現時期における血漿中エミシズマブ濃度を、その前後の血漿中エミシズマブ濃度の実測値から線形内挿にて予測し（発現後の血漿中エミシズマブ濃度の実測値が存在しない場合は、LOCFにて補完）、血漿中エミシズマブ濃度推移と血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症の発現との関連性を視覚的に検討した。

2.7.2.3.8.2 解析結果

血漿中エミシズマブ濃度と血栓塞栓性事象の発現との間に明確な関連性は認められなかった。本剤投与開始後に発現した1例1件の血栓塞栓性事象の発現時期における血漿中エミシズマブ濃度は、34.2 µg/mLと予測された（図 2.7.2.3.8.2-1）。この値は本剤投与開始1~4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値よりも低いため、著しく高い値ではないと考えられた。

血栓性微小血管症は発現しなかった。

図 2.7.2.3.8.2-1 JO42003試験における個別血漿中エミシズマブ濃度推移と血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症の発現の関係



[5.3.5.2-1 Figure 11.4.6-2を再掲]

2.7.2.3.9 免疫原性

2.7.2.3.9.1 抗エミシズマブ抗体

JO42003試験における抗エミシズマブ抗体のベースライン時保有率は0.0%（12例中0例）、ベ

ースライン後発現率は8.3% (12例中1例) , *in vitro* 中和活性を有する抗エミシズマブ抗体 (中和抗体) の陽性率は0.0% (12例中0例) であった。検出された抗エミシズマブ抗体はエミシズマブの薬物動態, 薬力学, 有効性及び安全性に影響を与えないと考えられた (2.7.2.2.1.3及び2.7.2.3.2.9参照)。

JO42003試験の追加データカットオフの結果, 抗エミシズマブ抗体のベースライン時保有率は0.0% (14例中0例) , ベースライン後発現率は14.3% (14例中2例) , *in vitro* 中和活性を有する抗エミシズマブ抗体 (中和抗体) の陽性率は0.0% (14例中0例) であった。抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された2例の内, 主要解析後に新たに抗エミシズマブ抗体陽性例と判定された1例 (全体の7.1%) では, 血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴う抗エミシズマブ抗体が発現したと考えられた。このことは, 検出された抗エミシズマブ抗体がエミシズマブの有効性に影響を与える可能性があるものであることを示唆している。しかし, 抗エミシズマブ抗体が陽性と判定された時点が本剤投与終了後の安全性フォローアップ期間中であったことから, 本剤の効果の減弱は直接的には観測されなかった。抗エミシズマブ抗体の発現に関連する効果の減弱は, 先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて既に特定済みのリスクであること, 及び本試験において抗エミシズマブ抗体による安全性への明確な影響は認められなかった (2.7.2.2.2.3参照) ことも鑑みると, 追加データカットオフで得られたこれらの知見は, 本剤のベネフィット・リスク・バランスに大きな影響を与えるものではないと考えられた。

2.7.2.3.9.2 FVIII インヒビター

詳細は2.7.2.2.1.3に記載した。

2.7.2.3.10 推奨用法・用量の設定根拠

2.7.2.3.10.1 先天性血友病 A 患者での有効性及び曝露量-反応関係

1) 先天性血友病 A 患者におけるバイパス製剤に対する優越性

先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて, 後天性血友病 A において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対し, 出血抑制効果に関する本剤1週間隔レジメンの優越性がインヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されている。

インヒビター保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH29884試験) において, 試験参加前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を対象に, 本剤を1週間隔レジメンにて定期投与した際 (A 群) , 本剤定期投与非実施群 (B_{control} 群) と比較して, 治療を要した出血の年間出血率について統計学的に有意で臨床的に意味のある低下が認められた (eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1参照)。また, 同試験において, 試験参加前に非介入試験 (BH29768試験) に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者 (それぞれ A_{NIS} 群又は C_{NIS} 群) を対象に, 本剤を同用法・用量にて定期投与した際, バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して, いずれも治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた (eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1参照)。インヒビター保有先天性血友病 A 小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH29992試験) においても, 試験参加前に BH29768試験に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者を対象に, 本剤を同用法・用量にて定期投与した際, バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して, 治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた (eCTD 受付番号300329001-2.7.3.2.3.2参照)。

2) 先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係

インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔レジメンの優越性は, 多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量

間で一般化が可能であると考えられる。

BH29884試験, BH29992試験, インヒビター非保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BH30071試験), 並びにインヒビター保有及び非保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (BO39182試験) を通じて, 本剤を1週, 2週又は4週間隔レジメンにて定期投与した際の出血抑制効果は, FVIII インヒビターの有無及び用法・用量に依らず同程度であった (eCTD 受付番号300329001-2.7.3.3.2.1参照)。1週, 2週又は4週間隔レジメンを投与した際, 有効性解析期間全体におけるエミシズマブの平均血漿中濃度と治療を要した出血に基づく年間出血率との間に顕著な関連性は認められなかったことから, 用法・用量に依らず多くの患者においてエミシズマブが有する最大又は最大に近い出血抑制効果が得られていることが示唆された。また, 母集団曝露量-有効性解析により, およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で治療を要する出血に基づく年間出血率の低下効果が最大に達すると予測され, 多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回ると推定される1週, 2週及び4週間隔レジメン間の血漿中エミシズマブ濃度推移の違い [C_{trough,ss} (平均値 ± 標準偏差) として, それぞれ51.1 ± 15.3, 46.7 ± 14.9及び38.3 ± 14.3 µg/mL] は, 有効性に影響を与えないと考えられた (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.7.3参照)。

2.7.2.3.10.2 JO42003試験の目標有効濃度及び用法・用量の設定根拠

1) 後天性血友病 A 患者における想定有効濃度

エミシズマブの分子構造は FVIII と異なることから, FVIII インヒビターはエミシズマブの FVIII 機能代替活性に影響を与えず, FVIII インヒビターの有無に依らず本剤定期投与により出血抑制効果が得られると考えられる。先天性血友病 A 患者において, エミシズマブの FVIII 機能代替活性及び出血抑制効果は, インヒビター保有患者と非保有患者で類似していた (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.6.3及び eCTD 受付番号300329001-2.7.3.3.2.1参照)。

エミシズマブの効力を裏付ける薬効薬理試験 (*in vivo*) として, カニクイザルに抗 FVIII 抗体を投与して後天的な血友病 A 状態にした上で筋肉内穿刺等を施して出血を惹起させるモデル (カニクイザル FVIII 中和血友病 A/穿刺出血モデル), 及び同方法で FVIII 活性を低下させた状況下で日常行動・操作により出血を惹起させるモデル (カニクイザル FVIII 中和血友病 A/自然出血モデル) において, エミシズマブの出血抑制効果及び止血効果が示唆された (eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.10, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.11, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.12, eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.13及び eCTD 受付番号290616001-2.6.2.2.14参照)。健康成人男性及び先天性血友病 A 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (ACE001JP 試験) においては, 健康成人から得られた本剤投与前の血漿検体に *ex vivo* で抗 FVIII 抗体を添加して後天的な血友病 A 状態を模倣し, そこに複数濃度のエミシズマブを添加して APTT 及びトロンビン生成を測定した結果, 先天性血友病 A 患者から得られた本剤投与前後の血漿検体で測定した場合と同様に, 血漿中エミシズマブ濃度依存的な APTT の短縮及びトロンビン生成の促進が認められた (eCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.2.1, eCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.2.2及び eCTD 受付番号290616001-5.3.3.1-1 11.4.4.8参照)。また, 後天性血友病 A 患者から得られた血漿検体に *ex vivo* で複数濃度のエミシズマブを添加して包括的凝固能検査を実施した結果, 血漿中エミシズマブ濃度依存的な凝固能の改善が認められたことが報告されている^{8) 9)}。

これらの結果から, 後天性血友病 A 患者においても本剤定期投与により出血抑制効果が得られ, 先天性血友病 A 患者と同様の曝露量-有効性関係を示すことが期待される。そのため, 後天性血友病 A において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対する優越性の一般化が可能になると考えられる30 µg/mL 超を, 後天性血友病 A 患者における想定有効濃度に設定することとした。

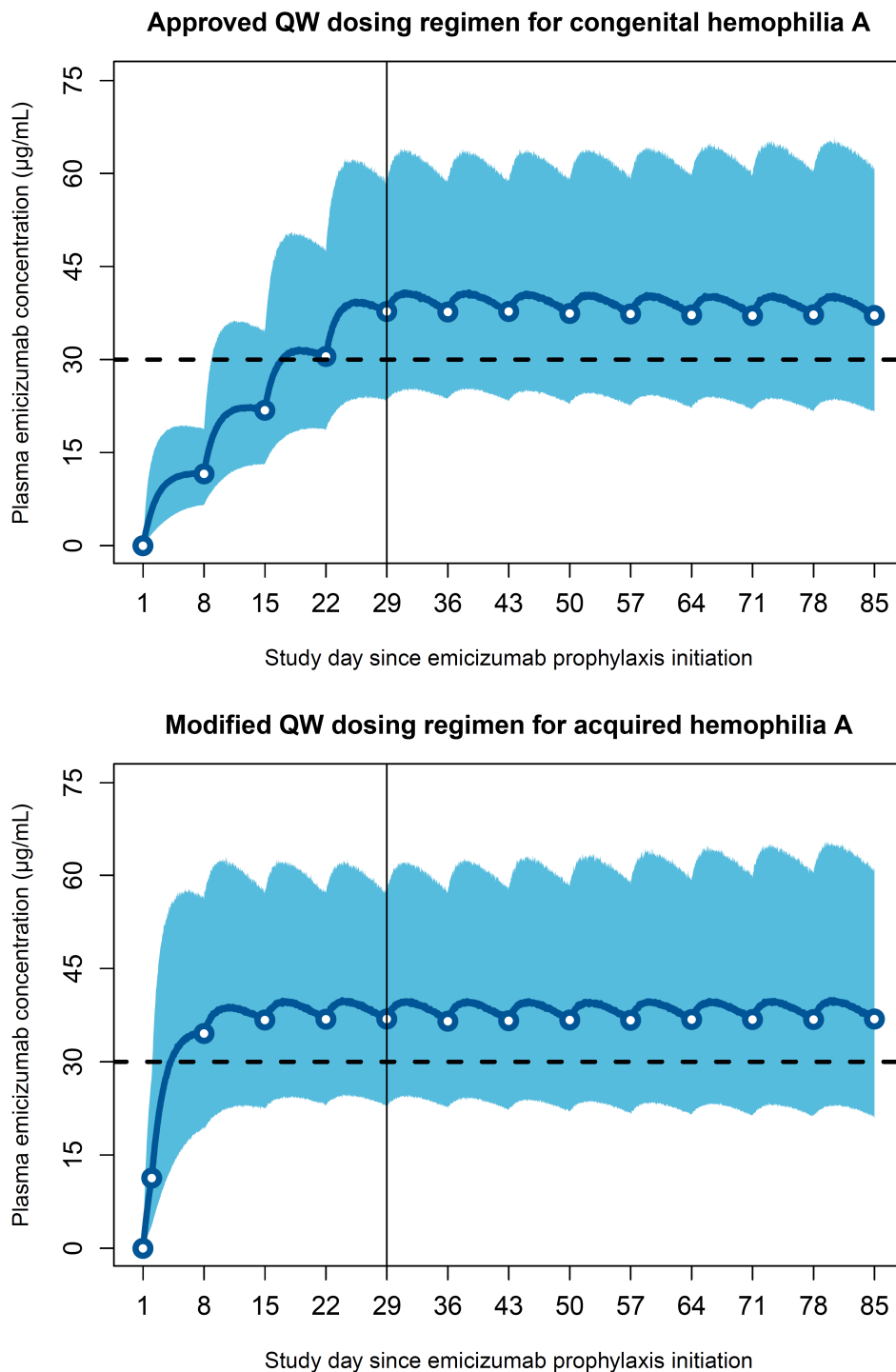
2) 後天性血友病 A 患者における想定至適用法・用量

FVIII の先天性欠損又は機能不全に起因し、生涯にわたり止血及び出血予防を目的とした治療が必要とされる先天性血友病 A とは異なり、後天性血友病 A に起因して出血リスクに晒される期間は、FVIII インヒビターが存在して FVIII 活性が低下している期間に限定的であると考えられる。免疫抑制療法により FVIII 活性が回復し、出血リスクが最小化されるまでに要する期間の指標として、免疫抑制療法を開始してから部分寛解 (PR ; FVIII 活性50 IU/dL 超、かつ最後の血液凝固因子製剤投与後24時間以内に出血が認められていない) を達成するまでの期間が中央値で31日という報告がある¹⁰⁾。この期間の長さは、先天性血友病 A における本剤の既承認用法・用量の負荷投与の期間 (4週間) に相当しており、1週間隔レジメンにおいて血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達する期間でもある (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.1.4参照)。したがって、将来的な後天性血友病 A の治療体系として、免疫抑制療法の開始と同時に本剤定期投与が開始されることを想定した場合、既承認用法・用量では、出血リスクが高い PR 達成前は血漿中エミシズマブ濃度が上昇している最中である一方、血漿中エミシズマブ濃度が上昇し終わった投与開始4週後 (Day 29) の時点では、およそ半数の患者が既に PR を達成しており、それ以上の本剤の投与が必要とされなくなっていることが想定される。そのため、既承認用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与のポテンシャルを最大化できない可能性がある。

これらの想定に基づき、後天性血友病 A の治療体系及び臨床経過に適合する本剤の用法・用量を検討した。先天性血友病 A 患者の血漿中エミシズマブ濃度データを用いて構築した母集団薬物動態モデル (eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照) を用い、後天性血友病 A 患者における血漿中エミシズマブ濃度推移をシミュレーションした。検討した用法・用量は、既承認の1週間隔レジメンに加え、血漿中エミシズマブ濃度がより早期に想定有効濃度である30 µg/mL 超に到達し、かつより早期に安定化することが期待される、Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg を皮下投与 (負荷投与) し、Day 8から1.5 mg/kg を1週間隔で皮下投与 (維持投与) する用法・用量 (JO42003試験の用法・用量) とした。Day 1に投与する用量である6 mg/kg は、先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて検討された最高用量であり、投与1回あたりの投与量として既承認の最高用量である。維持投与の用法・用量を既承認の1週間隔レジメンに合わせた理由は、定常状態における最高血漿中濃度を低く抑えることで、免疫抑制療法が奏効して FVIII 活性が回復してきた際の FVIII とエミシズマブの共存下での過凝固リスクを最小化するためである。

既承認の1週間隔レジメン及び JO42003試験の用法・用量を後天性血友病 A 患者に投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーションを図 2.7.2.3.10.2-1に示す。既承認の1週間隔レジメンでは、投与開始1週後 (Day 8) 及び4週後 (Day 29) における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ11.6及び37.8 µg/mL と予測された。一方、JO42003試験の用法・用量では、投与開始1週後 (Day 8) 及び4週後 (Day 29) における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は、それぞれ34.6及び36.9 µg/mL と予測された。JO42003試験の用法・用量では、投与開始1週後 (Day 8) までに多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回り、投与開始2週後 (Day 15) までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達すると予測されたことから、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与の効果が速やかかつ安定的に得られる可能性があると考えられた。

図 2.7.2.3.10.2-1 既承認の1週間隔レジメン及び JO42003試験の用法・用量を後天性血友病 A 患者に投与した際の血漿中エミシズマブ濃度推移のシミュレーション（先天性血友病 A 患者の母集団薬物動態モデルによる事前予測）



QW = 1週間隔。

上図：既承認の1週間隔レジメン；下図：JO42003試験の用法・用量。

丸印及び実線はトラフ値をプロットした予測中央値推移，周辺範囲は5～95パーセントイル範囲，垂直実線はおよそ半数の患者において部分寛解達成前最後のトラフ時点になると想定される Day 29，水平破線は上回るべき想定有効濃度である30 µg/mLを示す。

[5.3.5.2-1 16.1.1 Figure 3.3.1-1を再掲]

なお、本シミュレーションに用いた母集団薬物動態モデルでは、バイオアベイラビリティに対する年齢の影響により、77歳（母集団薬物動態解析対象集団での最大値）の患者では30歳（同中央値）以下の患者に比べてバイオアベイラビリティが31%低下することが示唆されている（eCTD 受付番号300329001-2.7.2.3.4.3参照）。後天性血友病 A 患者の年齢層は先天性血友病 A 患者よりも高く、JO42003試験の対象集団とした妊娠非関連後天性血友病 A 患者の診断時年齢の中央値は74.9歳という報告がある¹¹⁾ことから、先天性血友病 A 患者においてバイオアベイラビリティに対する年齢の影響を検討した際の年齢の最大値（77歳）を上回る年齢の患者がある程度存在することが想定される。そのような患者集団におけるエミシズマブの薬物動態の予測は、JO42003試験立案時点で利用可能な母集団薬物動態モデルを用いて実施することが困難であったことから、本シミュレーションの結果及びそれに基づく用法・用量の設定には、不確実性が含まれていると考えられた。本シミュレーションでは、77歳超の患者におけるバイオアベイラビリティは、一貫して77歳の患者と等しいことを仮定したが、77歳超においてもバイオアベイラビリティが年齢依存的に低下し続けることが真であった場合、後天性血友病 A 患者における血漿中エミシズマブ濃度は事前予測よりも低くなることが想定された。

また、後天性血友病 A における出血症状は先天性血友病 A よりも重篤なものが多く、輸血を要するほどの貧血を伴う場合もある¹²⁾ことから、後天性血友病 A 患者では出血症状に起因する血漿中エミシズマブ濃度の低下が認められる可能性があると考えられた。更に、後天性血友病 A の自己免疫的病態、若しくは基礎疾患として知られている他の自己免疫疾患又は悪性腫瘍等¹²⁾に伴う炎症性の全身状態により、IgG 抗体であるエミシズマブの体内での消失は先天性血友病 A 患者よりも後天性血友病 A 患者で早くなる可能性も考えられた。

そこで JO42003試験では、中間データレビューを実施し、用法・用量の適切性を判断することとした。上述の想定に基づく、JO42003試験において用法・用量を変更する場合、安全性上の懸念が無い限り、曝露量を上げる方向で変更する可能性が高いと考えられた。

3) 想定至適用法・用量の安全域

エミシズマブの毒性評価プログラムとして、カニクイザルを用いた13週間及び26週間皮下投与試験、並びに4週間静脈内投与試験が実施された。無毒性量（NOAEL）はそれぞれ1週間隔投与量として30、30及び100 mg/kg と判断され、NOAEL における最終投与時の平均最高血漿中濃度（静脈内投与試験では平均初期血漿中濃度）は、それぞれ1070～1200、1340～1370及び3550～3560 µg/mL であった（eCTD 受付番号290616001-2.6.6.10参照）。後天性血友病 A 患者で想定される JO42003試験の用法・用量における血漿中エミシズマブ濃度（[図 2.7.2.3.10.2-1](#)）は、これらのカニクイザルでの NOAEL における曝露量よりも十分に低いと考えられた。ヒトにおいては、JO42003試験の用法・用量で想定される曝露量（[図 2.7.2.3.10.2-1](#)）は、先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて忍容性が確認された最高用量である3 mg/kg 1週間隔投与での $C_{trough,ss}$ の平均値（120 µg/mL ; eCTD 受付番号300329001-2.7.2.2.2.1.1参照）を下回っていた。

JO42003試験の用法・用量における負荷投与の投与間隔である1日は、これまでの非臨床試験及び臨床試験において経験のない短い投与間隔であるが、投与直後に急速に血漿中エミシズマブ濃度が上昇する静脈内投与での毒性試験成績に基づき、急性毒性に関する安全域は確保されていると考えられた。カニクイザルを用いた4週間静脈内投与試験での NOAEL における初回投与時の平均初期血漿中濃度は2160～2270 µg/mL であり（eCTD 受付番号290616001-2.6.4.3.2.1参照）、JO42003試験の用法・用量における負荷投与時の血漿中エミシズマブ濃度（[図 2.7.2.3.10.2-1](#)）を十分にカバーできていると考えられた。

これらの結果から、JO42003試験の用法・用量には安全域が確保されており、同用法・用量にて後天性血友病 A 患者を対象とした臨床試験を実施することは妥当であると考えられた。

2.7.2.3.10.3 JO42003試験中間データレビューでの用法・用量の適切性の評価

1) 用法・用量の適切性の判断方法

コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点で、例えば以下の基準に該当した場合は、効果不十分又は曝露不十分等と判断し、曝露量を上げる方向で用法・用量を変更する可能性があることとした。

- コホート 1 に登録された患者の過半数で本剤投与開始後に治療を要する出血が新規に認められた場合
- コホート 1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始 1 週間まで 30 µg/mL 以下であり続けた場合
- コホート 1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始 2～4 週後に 30 µg/mL 以下であり続けた又は低下傾向にある場合

2) 用法・用量の適切性の判断結果

中間データレビュー用の2020年12月2日データカットオフ時点までに9例がコホート1に登録され、全例が本剤の投与を受けた。データカットオフ時点では、3例が本剤の投与を継続中、5例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを実施中、1例が本剤の投与を終了後に安全性フォローアップを中止済みであった。データカットオフ時点までの本剤投与期間の範囲は、0.3～9.1週であった。

本剤の投与を受け、投与開始後に血漿中エミシズマブ濃度が測定された9例の内、6例(66.7%)では本剤投与開始1週間までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在し、7例(77.8%)では本剤投与開始4週間までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1週間後の時点で30 µg/mL を上回っており、その後も定常状態で維持された。本剤投与開始1～4週間における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、35.4～40.7 µg/mL (7～9例)の範囲であった。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値も同様に、本剤投与開始1～4週間を通じて30 µg/mL を上回っていた。

本剤投与開始後に治療を要した出血が発現した患者は9例中2例(22.2%)であり、過半数には至らなかった。また、本剤投与開始後に治療を要した大出血が発現した患者はいなかった。これらの結果を本剤投与開始前及び過去の臨床研究の結果と比較したところ、エミシズマブが良好な出血抑制効果を有している可能性が示唆された。

本剤の忍容性は良好であり、新たに特定された临床上重要な安全性リスクはなかった。血栓塞栓性事象が1例で1件発現し、本剤との因果関係は否定されなかったものの、当該患者が有する他のリスク因子が関連している可能性も考えられた。本剤の投与終了基準を満たした際又はその後において、临床上重要な過凝固傾向は認められず、血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症も発現しなかった。

以上より、JO42003試験で検討された用法・用量及び設定された投与終了基準に基づいて本剤を定期投与することにより、後天性血友病 A 患者において有効なレベルの曝露量が得られ、ベネフィット・リスク・バランスも良好であることが確認された。したがって、JO42003試験の用法・用量は適切であり、用法・用量の変更は不要であると判断された。

2.7.2.3.10.4 JO42003試験主要解析での薬物動態、薬力学及び曝露量-反応関係

主要解析の結果は総じて中間データレビューの結果と一貫しており、中間データレビューにおいて得られた用法・用量の適切性に関する結論を支持するものであった。

事前予測の通り、JO42003試験の用法・用量では、既承認用法・用量よりも早期に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達した(4週間から1週間に短縮; 2.7.2.2.1.1参照)ことから、負荷投与と維持投与の用法・用量のバランスが適切であることが示された。また、血

漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1～4週後にわたり目標有効濃度である30 µg/mL 超を維持し続けていた (2.7.2.2.1.1参照) ことから、先天性血友病 A 患者において既承認用法・用量により達成されているように、エミシズマブの出血抑制効果が最大に達している可能性が示唆された。これらの結果から、JO42003試験の用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与の効果が速やかに最大化され、かつ安定的に得られる可能性があると考えられた。

後天性血友病 A 患者において認められた曝露量-有効性関係は、およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で出血抑制効果が最大に達する可能性がある (2.7.2.3.7.2参照) という点で、先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係と類似していることが示唆された。このことは、後天性血友病 A 患者においても先天性血友病 A 患者と同様に、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量では血漿中エミシズマブ濃度推移の違いが有効性に影響を与えず、また、そのような用法・用量にて本剤を定期投与する場合は、先天性血友病 A における既承認の1週、2週及び4週間隔レジメンと同様に、インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔レジメンの優越性を後天性血友病 A 患者に一般化することが可能であることを意味している。

先天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された共変量について、後天性血友病 A 患者と先天性血友病 A 患者におけるこれらの共変量効果の違いの有無を結論付けることは困難であると考えられた (2.7.2.3.2.1参照)。また、JO42003試験に登録された後天性血友病 A 患者を対象とした母集団薬物動態解析で統計学的に有意であると特定された新規の共変量もなかった (2.7.2.3.4.2参照)。これらの結果から、体重換算用量で投与すること以外に共変量に基づく用量調整は不要であると結論付けられた先天性血友病 A 患者での検討結果に対し、後天性血友病 A 患者に固有の変更を施す必要性を裏付ける強いエビデンスはないと考えられた。

主要解析のタイミングの設定根拠の1つとして、本剤投与終了後にエミシズマブが血中に残存している状況下で内因性 FVIII 活性が回復していく際の安全性を確認する意図があった。主要解析では、中間データレビューよりも多くのデータに基づき、JO42003試験で設定された本剤の投与終了基準が適切であることが確認された。

以上より、後天性血友病 A 患者に対して、JO42003試験で検討された用法・用量を本剤の推奨用法・用量とすることは、妥当であると考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 薬物相互作用

JO42003試験において、エミシズマブ存在下で血液凝固因子製剤（ほぼすべてが rFVIIa 製剤）を投与することにより、D-ダイマー又は F1+2濃度が上昇する傾向が認められた。ただし、これらの変化は血液凝固因子製剤の治療対象となっている出血そのものに起因している可能性もある。また、このような状況下にあったいずれの患者においても血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症は発現せず、血栓性微小血管症の発現を示唆する臨床検査値の変動も認められなかった（2.7.2.2.2.1.2及び2.7.4.3.1参照）。これらの結果から、血液凝固因子製剤（ほぼすべてが rFVIIa 製剤）併用時に認められた凝固能亢進傾向は、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2.7.2.5 参考文献

- 1) Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost* 2019;119:1084-93.
- 2) Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual. 2nd edition. Montréal: World Federation of Hemophilia; 2010.
- 3) Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. *AAPS J* 2014;16:658-73.
- 4) Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.
- 5) Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:633-59.
- 6) Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:493-507.
- 7) Patel H, Egorin MJ, Remick SC, Mulkerin D, Takimoto CHM, Doroshow JH, et al. Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI organ dysfunction working group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): implications for chemotherapy dosing. *J Clin Oncol* 2004;22 Suppl:6051. [Accessed 23 August 2021] Available from: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2004.22.90140.6051>.
- 8) Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Noguchi-Sasaki M, Kitazawa T, Shima M. An anti-factor IXa/factor X bispecific antibody, emicizumab, improves ex vivo coagulant potentials in plasma from patients with acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2020;18:825-33.
- 9) Takeyama M, Furukawa S, Yada K, Ogiwara K, Shimonishi N, Nakajima Y, et al. Ex vivo prediction of comprehensive coagulation potential using simulated blood concentrations of emicizumab in patients with acquired hemophilia A. *Thromb Haemost* 2021 Feb 28. doi: 10.1055/s-0041-1725009. Online ahead of print.
- 10) Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125:1091-7.
- 11) Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-31.
- 12) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 他. 後天性血友病 A 診療ガイドライン2017年改訂版. *血栓止血誌* 2017;28:715-47.

目次

2.7.3	臨床的有効性	5
2.7.3.1	背景及び概観.....	5
2.7.3.1.1	開発プログラムの概観.....	5
2.7.3.1.2	JO42003 試験の試験デザインと試験方法.....	7
2.7.3.1.3	JO42003 試験の対象集団.....	8
2.7.3.1.4	JO42003 試験での本剤の用法・用量.....	9
2.7.3.1.5	JO42003 試験で許容された併用療法.....	10
2.7.3.1.6	JO42003 試験での併用禁止療法.....	11
2.7.3.1.7	有効性評価項目	12
2.7.3.1.7.1	出血の定義	12
2.7.3.1.7.2	有効性評価項目の選択	13
2.7.3.1.7.3	解析手法とデータの表示方法.....	13
2.7.3.2	個々の試験結果の要約.....	14
2.7.3.2.1	JO42003 試験（主要解析）	14
2.7.3.2.1.1	試験対象集団	14
2.7.3.2.1.2	本剤投与状況	15
2.7.3.2.1.3	免疫抑制剤の併用状況	15
2.7.3.2.1.4	有効性	16
2.7.3.2.1.4.1	出血に関する有効性評価項目	16
2.7.3.2.1.4.2	血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施.....	24
2.7.3.2.1.4.3	ヘモグロビン濃度の推移.....	29
2.7.3.2.1.4.4	入院期間.....	31
2.7.3.2.1.4.5	リハビリテーション初回実施までの期間.....	34
2.7.3.2.1.4.6	ECOG-PS 評価.....	34
2.7.3.2.1.4.7	部分集団における結果の比較.....	35
2.7.3.2.2	JO42003 試験（追加データカットオフ）	35
2.7.3.2.2.1	試験対象集団	35
2.7.3.2.2.2	本剤投与状況	35
2.7.3.2.2.3	免疫抑制剤の併用状況	35
2.7.3.2.2.4	有効性	36
2.7.3.2.2.4.1	出血に関する有効性評価項目	37
2.7.3.2.2.4.2	血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施.....	46
2.7.3.2.2.4.3	ヘモグロビン濃度の推移.....	49
2.7.3.2.2.4.4	入院期間.....	52
2.7.3.2.2.4.5	リハビリテーション初回実施までの期間.....	55
2.7.3.2.2.4.6	ECOG-PS 評価.....	55
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	56
2.7.3.3.1	他試験の後天性血友病 A 患者のデータとの比較	56
2.7.3.3.2	FVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者における結果との比較.....	61

2.7.3.4	本剤に関連する後天性血友病 A 治療に関する文献報告	61
2.7.3.4.1	Peer-reviewed journal の総説	61
2.7.3.4.2	海外における後天性血友病 A 治療に本剤を用いた症例報告	62
2.7.3.5	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	62
2.7.3.5.1	先天性血友病 A 患者での有効性及び曝露量-反応関係	62
2.7.3.5.2	JO42003 試験の目標有効濃度及び用法・用量の設定根拠	62
2.7.3.5.3	JO42003 試験中間データレビューでの用法・用量の適切性の評価	63
2.7.3.5.4	JO42003 試験主要解析での用法・用量の適切性	64
2.7.3.6	効果の持続, 耐薬性	65
2.7.3.7	参考文献	65
2.7.3.8	付録	66
2.7.3.8.1	医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査 (CMA-0061 試験)	75
2.7.3.8.1.1	データソース	75
2.7.3.8.1.2	データベースの限界及び試験の制約	75
2.7.3.8.1.3	研究デザイン	75
2.7.3.8.1.4	評価項目	76
2.7.3.8.1.4.1	主要評価項目	76
2.7.3.8.1.4.2	副次的評価項目	76
2.7.3.8.1.4.3	解析手法	76
2.7.3.8.1.5	結果	77

表一覧

表 2.7.3.1.1-1	臨床試験一覧表	6
表 2.7.3.2.1.4.1-1	本剤投与開始後有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧 (JO42003試験)	18
表 2.7.3.2.1.4.1-2	本剤投与開始前有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧 (JO42003試験)	19
表 2.7.3.2.1.4.1-3	年間出血率の要約 (JO42003試験)	22
表 2.7.3.2.1.4.1-4	治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合 (JO42003試験)	23
表 2.7.3.2.1.4.2-1	本剤投与開始後の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及 び輸血の実績 (JO42003試験)	26
表 2.7.3.2.1.4.2-2	本剤投与開始前の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及 び輸血の実績 (JO42003試験)	27
表 2.7.3.2.1.4.2-3	血液凝固因子製剤及び輸血の年換算の使用量及び投与回数 (JO42003試験)	27
表 2.7.3.2.1.4.3-1	時期ごとのヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数 (JO42003 試験)	30
表 2.7.3.2.1.4.4-1	後天性血友病 A に関連した入院の期間 (日) (JO42003試験)	32
表 2.7.3.2.1.4.4-2	個別の後天性血友病 A に関連した入院の期間 (日) (JO42003試験)	33
表 2.7.3.2.1.4.5-1	本剤投与開始からリハビリテーション初回実施までの期間 (日)	

(JO42003試験)	34
表 2.7.3.2.2.4.1-1 本剤投与開始後有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧 (JO42003試験—追加データカットオフ)	38
表 2.7.3.2.2.4.1-2 本剤投与開始前有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧 (JO42003試験—追加データカットオフ)	39
表 2.7.3.2.2.4.1-3 年間出血率の要約 (JO42003試験—追加データカットオフ)	43
表 2.7.3.2.2.4.1-4 治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合 (JO42003試験— 追加データカットオフ)	45
表 2.7.3.2.2.4.2-1 本剤投与開始後の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及 び輸血の実績 (JO42003試験—追加データカットオフ)	47
表 2.7.3.2.2.4.2-2 本剤投与開始前の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及 び輸血の実績 (JO42003試験—追加データカットオフ)	48
表 2.7.3.2.2.4.2-3 血液凝固因子製剤及び輸血の年換算の使用量及び投与回数 (JO42003試験 コホート2—追加データカットオフ)	49
表 2.7.3.2.2.4.3-1 時期ごとのヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数 (JO42003 試験—追加データカットオフ)	51
表 2.7.3.2.2.4.4-1 後天性血友病 A に関連した入院の期間 (日) (JO42003試験—追加デー タカットオフ)	53
表 2.7.3.2.2.4.4-2 個別の後天性血友病 A に関連した入院の期間 (日) (JO42003試験—追加 データカットオフ)	54
表 2.7.3.2.2.4.5-1 本剤投与開始からリハビリテーション初回実施までの期間 (日) (JO42003試験—追加データカットオフ)	55
表 2.7.3.3.1-1 JO42003試験及び後天性血友病 A 患者を対象とした代表的な臨床研究における 患者背景及び出血に関する情報.....	58
表 2.7.3.8-1 海外での後天性血友病 A に対する本剤の症例報告の文献一覧.....	67

図一覧

図 2.7.3.2.1.4.1-1 出血のドットプロット (JO42003試験)	20
図 2.7.3.2.1.4.3-1 ヘモグロビン濃度の平均値の推移 (JO42003試験)	29
図 2.7.3.2.1.4.3-2 患者ごとのヘモグロビン濃度の推移 (JO42003試験)	31
図 2.7.3.2.2.4.1-1 出血のドットプロット (JO42003試験—追加データカットオフ)	40
図 2.7.3.2.2.4.3-1 ヘモグロビン濃度の平均値の推移 (JO42003試験—追加データカット オフ)	50
図 2.7.3.2.2.4.3-2 患者ごとのヘモグロビン濃度の推移 (JO42003試験—追加データカ ットオフ)	52
図 2.7.3.8.1.3-1 研究デザイン	76

略語一覧

略語	英名	和名
ABR	annualized bleeding rate	年間出血率
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AE	adverse event	有害事象
AHA	acquired hemophilia A	後天性血友病 A
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BL	baseline	ベースライン
BMI	body mass index	肥満度指数
BU	Bethesda units	ベセスダ単位
CATCH	Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia	—
CI	confidence interval	信頼区間
CLCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CPA	cyclophosphamid	シクロホスファミド
DIC	disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固症候群
DPC/(PDPS)	Diagnosis Procedure Combination (/Per-Diem Payment System)	診断群分類別 (包括支払い制度)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EmiPref	Emicizumab Preference Survey	エミシズマブ選好度サーベイ
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FVIIa/FX	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
FXIII	factor XIII	血液凝固第 XIII 因子
HJHS	Hemophilia Joint Health Score	—
HRQoL	Health-related quality of life	—
IQR	interquartile range	四分位範囲
IST	immunosuppressive therapy	免疫抑制療法
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	国際血栓止血学会
MBQ	Menstrual Bleeding Questionnaire	月経出血質問票
MD	Menstruation Diary	月経日記
MDV 社	Medical Data Vision 社	メディカル・データ・ビジョン社
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group
PBAC	Pictorial Blood Assessment Chart	—
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
RTX	rituximab	リツキシマブ
SOC	system organ class	器官別大分類
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
WHO	world health organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降、エミシズマブ又は別名 RO5534262, ACE910）は、中外製薬株式会社で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ、FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し、その下流の血液凝固反応を促進させる。

エミシズマブ皮下注製剤（以降、本剤）は、後天的に FVIII に対するインヒビター（FVIII インヒビター）が出現した後天性血友病 A においても、頻回の静脈内投与が必要なバイパス製剤と比べ、Day 1 及び Day 2 の負荷投与とそれに続く Day 8 からの1週間隔（維持投与）の皮下投与で出血を予防でき、患者、医療従事者及び介護者の負担を大幅に軽減し得る薬剤である。

本2.7.3は、本剤の「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）の資料である。

2.7.3.1.1 開発プログラムの概観

本剤の後天性血友病 A に対する臨床開発は国内で進められている。

本申請での本剤の有効性は、後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JO42003試験）の主要解析時の成績を評価資料として、この成績に基づいて評価した。JO42003試験の概要を表 2.7.3.1.1-1 に示した。JO42003試験の主要解析のデータカットオフ日は2021年4月23日とした。なお、申請後、JO42003試験の追加データカットオフ（データカットオフ日は2021年9月10日）の結果を入手し、2.7.3.2.2 に記載した。

また、日本における医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査（CMA-0061試験）の結果を参考として2.7.3.8.1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1 臨床試験一覧表

実施国	相/試験番号 資料番号 資料区分	試験デザイン	対象患者	目的	投与レジメン	登録例数	実施状況 カットオフ日
日本	III JO42003 5.3.5.2-1 評価資料	多施設共同 、非盲検、非ランダム化	18歳以上の後天性免疫不全症 A 患者	安全性、有効性、薬物動態及び薬力学	Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与） コホート1：免疫抑制療法実施下 コホート2：免疫抑制療法非実施下	コホート1：12例 コホート2：0例	実施中 2021年4月23日（主要解析データカットオフ）

2.7.3.1.2 JO42003試験の試験デザインと試験方法

JO42003試験は後天性血友病 A 患者に本剤を皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討するためにデザインされた多施設共同、非盲検、非ランダム化、第 III 相臨床試験である。

JO42003試験は、免疫抑制療法実施下で本剤を投与するコホート1と、免疫抑制療法非実施下で本剤を投与するコホート2の、2つのコホートで構成された。最初に、治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の18歳以上の後天性血友病 A 患者を、コホート1に最低10例登録することとした。コホート1の1例目及び2例目の患者登録は、同日の初回投与の回避に関する規定に基づき実施した。

後天性血友病 A 患者における本剤の至適用法・用量を確認するため、後天性血友病 A 患者における当該用法・用量の適切性を中間データレビューにて評価することとした。コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点、又は必要に応じてそれ以前に、それまでの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を、医学専門家と協議の上、総合的に評価し、用法・用量の適切性を判断することとした。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、コホート1に追加で症例を登録し、新たな用法・用量を検討する可能性があった。

用法・用量が適切であると判断された後に、治験登録時点で治験責任（分担）医師により免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された18歳以上の後天性血友病 A 患者のコホート2への登録を開始し、1例以上登録することとした。

主要解析は、以下のすべての条件が満たされた時点で実施することとした。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、変更後の用法・用量にて治験を開始した患者において、以下のすべての条件が満たされた時点で実施することとした。

- コホート1に最低10例が登録されている。
- コホート1の3例以上が本剤投与終了基準に該当後、安全性フォローアップ（本剤投与終了後24週間）を完了又は安全性フォローアップ期間中に治験を中止している。
- コホート1において1度でも本剤の投与を受けた10例が本剤投与終了／中止、本剤投与を24週間以上継続、又は治験中止のいずれかに到達している。

JO42003試験では、出血予防を目的として本剤を投与するため、出血が生じた場合には、必要に応じて血液凝固因子製剤による出血時止血療法を実施した。血中のエミシズマブは患者の凝固能を増強する可能性があるため、本剤投与下で血液凝固因子製剤を使用する際には、実施医療機関において、出血していることを確認した上で投与を行い、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子（rFVIIa）製剤又はFVIII製剤による短期間の定期輸注／定期補充又は間欠的な予防投与を行う場合、若しくはその他の目的で血液凝固因子製剤を用いる場合も、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。本剤投与終了／中止後フォローアップ期間中も同様の対応を行うこととした。バイパス製剤を使用する場合は止血できると考えられる最低用量のrFVIIa製剤を使用し、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（FVIIa/FX）製剤の使用は可能な限り避けることとした。FVIIIインヒビター力価が低く、かつFVIII活性が検出される場合には、FVIII製剤の使用も考慮することとした。

なお、JO42003試験における「血液凝固因子製剤」とは、FVIII製剤、バイパス製剤（rFVIIa

製剤, aPCC 及び FVIIa/FX 製剤), クリオプレシピテート, 全血輸血, 新鮮凍結血漿, プロトロンビン複合体製剤, フィブリノゲン製剤及び血液凝固第 XIII 因子 (FXIII) 製剤と定義した。

2.7.3.1.3 JO42003試験の対象集団

JO42003試験では, 対象を後天性血友病 A 患者として診断された18歳以上の男女とし, コホート1では免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者, コホート2では免疫抑制療法実施が困難な容態と判断された患者とした。JO42003試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

1) 主な選択基準

- a. 同意取得時の年齢が 18 歳以上である者。
- b. 後天性血友病 A と診断されている者。
- c. 登録前 7 日以内の直近の検査で FVIII 活性 50 IU/dL 未満及び FVIII インヒビター0.6 BU/mL 以上 (FVIII インヒビター検出感度のカットオフを 1.0 BU/mL としている機関の場合は 1.0 BU/mL 以上) である者。
- d. 後天性血友病 A に関連した出血歴及び/又は出血症状があり, 治験登録前 24 週間の出血エピソード及び血液凝固因子製剤による治療状況の記録が残されている者。(血液凝固因子製剤を使用したことがない者及び後天性血友病 A の病歴が 24 週間未満の者の登録も可能とする)
- e. 閉経 (治療によらない無月経が 12 カ月以上持続しており, かつ閉経以外の原因が特定されない) に至っておらず, かつ不妊手術 (両側卵巣及び/又は子宮の摘出) を受けたことがない女性の場合:
スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性である者。投与期間中及び本剤の最終投与から少なくとも24週間は, 禁欲する (異性間性交を避ける) か年間避妊失敗率が1%未満である避妊方法を用いることに同意すること。年間避妊失敗率が1%未満である避妊方法の例としては, 両側卵管結紮, 男性不妊手術, ホルモン剤放出子宮内避妊具, 銅付加子宮内避妊具等の適正使用が挙げられる。
- f. 治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の者。(コホート 1 のみ)
- g. 治験登録時点で治験責任 (分担) 医師により免疫抑制療法実施が困難な容態と判断された者。(コホート 2 のみ)

2) 主な除外基準

- a. 後天性血友病 A 以外の出血性疾患がある者。
- b. 登録前 12 カ月以内に血栓塞栓性疾患に対する治療 (予防治療は除く) を受けた者。
- c. モノクローナル抗体療法又はグロブリン製剤投与に伴う臨床的的重大な過敏症の既往がある者。
- d. 血栓性微小血管症 (TMA) [血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 非典型溶血性尿毒症症候群等] の病歴又は家族歴がある等の理由により, 治験責任 (分担) 医師により TMA のリスクが高いと判断された者。
- e. 試験期間中に手術 (抜歯, 切開排膿等の簡単な小手術は除く) の予定がある者。
- f. 治験登録前 15 週間以内に高用量 γ グロブリン療法若しくは血漿交換が施行された者, 又は治験登録時点で高用量 γ グロブリン療法若しくは血漿交換の施行の予定がある者。

- g. 過去に本剤を投与した経験がある者。
- h. 本剤以外の治験薬を投与している者、又は治験薬を過去に投与していた者の内、最終投与日から 30 日又は半減期の 5 倍以上のいずれか長い方を経過していない者。
- i. 妊婦及び授乳婦。

2.7.3.1.4 JO42003試験での本剤の用法・用量

1) 用法・用量

JO42003試験では、本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した。患者は、本剤投与終了／中止基準（2）、3）に該当する又は治験の中止まで本剤投与を継続し、本剤投与終了／中止後の再投与は許容しなかった。本剤投与終了／中止した患者は、本剤投与終了／中止後24週間（消失半減期の約5倍の期間に相当）の安全性フォローアップを実施した。

2) 投与終了基準

JO42003試験では、過凝固リスクを最小限に抑えるために、FVIII 活性が50 IU/dL 超であることが確認され、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与から72時間超が経過していた場合は、投与終了の判断をした。その場合、以降の投与を行わず、治験実施スケジュール（本剤投与終了／中止後）に移行した。投与終了後の再投与は許容しなかった。

Day 8以降の本剤投与には、当該投与日時時点で、当該投与日の治験実施スケジュール（本剤投与中）に規定したすべての評価及び本剤投与が実施される前に投与終了基準に該当していないことを確認した。なお、投与終了の判断に用いる FVIII 活性には、前回の投与日又はそれ以降に採取した検体による測定結果を用いた（Day 8のみ、Day 1又はそれ以降に採取した検体による測定結果を用いた）。

本剤投与終了の判断に用いる FVIII 活性値は、エミシズマブ中和下凝固一段法による中央測定結果のみとした。判断に用いることのできる中央測定結果は、血液凝固因子製剤の検査系への影響を考慮し、血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過した後に採取された検体によるもののみとした。

治験責任（分担）医師は、本剤投与日時時点で投与終了の判断に用いることのできる中央測定結果が得られていない場合、又は何かしらの理由により投与終了の判断を下すことが適切ではないと考えられる場合、治験依頼者と協議の上、以降の投与スケジュール（休薬を含む）を決定することとした。

投与終了基準の設定根拠：

- 後天性血友病 A 患者において、免疫抑制療法が奏効し FVIII 活性が回復してきた際に、正常範囲上限値（150 IU/dL）以上となった症例が複数例報告されていることから、FVIII 活性が回復する際の過凝固リスクに注意が必要と考えられる。JO42003 試験の用法・用量では、投与開始 4 週後（Day 29）における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の中央値は 36.9 µg/mL と予測され、その際の FVIII 機能代替活性は、11 IU/dL 程度にすぎない可能性がある¹⁾。そのため、エミシズマブが FVIII 活性に与える上乗せ効果は限定的であると考えられるが、過凝固リスクを最小限に抑えるために、本剤投与を終了するタイミングとして、FVIII 活性が正常範囲下限値（50 IU/dL）超となったことが確認できた時点を設定した。

- 国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）標準・基準小委員会（Subcommittee on Standards and Criteria, SSC）の FVIII/FIX 小委員会では、出血に対する治療として最後に血液凝固因子製剤を投与してから 72 時間以内に同一部位で認められた出血は、前回の出血に付随するものと定義され、72 時間を超えたものは新しい出血と定義されている^{2), 3)}。そのため、直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後 72 時間の経過観察を行い、止血の完了を判断した後に本剤投与を終了することとした。

3) 投与中止基準

以下のいずれかに該当する場合は、当該患者に対する本剤の投与を中止することとした。

- a. 妊娠
- b. 患者が何らかの医学的状態を有しており、安全性の理由により、本剤投与の継続が困難であると治験責任医師、治験分担医師又は治験依頼者が判断した場合

2.7.3.1.5 JO42003試験で許容された併用療法

併用禁止療法（2.7.3.1.6項）以外の以下の薬剤・療法については併用可能とした。

1) 免疫抑制療法の実施

薬剤及び用法・用量は原則としてガイドラインに従うが、患者の状態を考慮し、変更を行うことも許容した。

2) 小手術（抜歯、切開排膿等）に伴う出血が想定される場合及び治験期間中に発生した予期しない事象（待機的ではない手術、高度の／生命を脅かす出血等）が生じた場合における rFVIIa 製剤又は FVIII 製剤による短期間の定期輸注／定期補充又は間欠的な予防投与

3) 出血に対する治療を意図した薬剤

血中のエミシズマブは患者の凝固能を増強する可能性があるため、本剤投与下で血液凝固因子製剤を使用する際には、必ず実施医療機関において、出血していることを確認した上で、以下の点に留意して投与を行うこととした。

- 止血に要するバイパス製剤の用量は治験開始前に使用していた用量よりも低い可能性があるため、バイパス製剤は止血できると考えられる最低用量で使用する。
 - － 出血の治療に rFVIIa 製剤を使用できる患者では、aPCC、FVIIa/FX 製剤を使用することは避ける。
 - － rFVIIa 製剤を使用する場合、初回投与量が 90 µg/kg を超えないよう考慮する。
 - － rFVIIa 製剤を使用できない場合、aPCC、FVIIa/FX 製剤は止血ができると考えられる最低用量を処方すべきであり、aPCC の場合は初回投与量として 50 U/kg を、FVIIa/FX 製剤の場合は初回投与量として 60 µg/kg を超えないよう考慮する。
 - － 本剤初回投与前に aPCC、FVIIa/FX 製剤を使用していた患者は、24 時間のウォッシュアウト期間が必要である。
- FVIII インヒビター力価が低く、かつ FVIII 活性が検出される場合には、FVIII 製剤の使用も考慮する。
- プロトロンビン複合体製剤の使用はビタミン K 拮抗薬投与中の患者における急性重篤出血時に限る。本剤投与下では、止血に要する用量は通常使用される用量よりも低い

可能性があるため、プロトロンビン複合体製剤は止血できると考えられる最低用量で使用する。

- プロトロンビン複合体製剤の場合は初回投与量として 25 IU/kg（血液凝固第 IX 因子として）を超えないよう考慮する。
 - 本剤初回投与前にプロトロンビン複合体製剤を使用していた患者は、24 時間のウォッシュアウト期間が必要である。
 - 血液凝固因子製剤を反復投与する場合、可能な限り、前回の投与から 2 時間以上の間隔を空ける。
- 4) 輸血用血液製剤
 - 5) 有害事象の治療のための薬剤・療法、及び、全身曝露につながらないと考えられる局所消毒薬、麻酔薬、点眼薬等
 - 6) 同意取得時に使用していた、選択基準に抵触しない既存の医学的状態の治療のための医薬品
 - 7) rFVIIa 製剤と併用する抗線溶薬の使用（注意して使用する）

2.7.3.1.6 JO42003試験での併用禁止療法

以下の薬剤・療法については併用禁止とした。

- 1) 止血に影響を及ぼす薬剤（例：アスピリン、選択的又は優先的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤以外の非ステロイド系抗炎症薬、抗凝固薬）
ただし、以下の薬剤の使用は許容した。
 - 出血に対する治療を意図した薬剤、小手術時（例：抜歯）又は軽微な外傷（例：脳振盪）の悪化予防として使用する薬剤
 - 本剤投与終了／中止後の患者において、患者の状態（後天性血友病 A 発症前に抗血栓療法を施行していた、FVIII 活性が正常値以上に上昇した等）を考慮した抗血栓療法の開始／再開
- 2) 血液凝固第 IX 因子製剤
- 3) 待機的手術（抜歯、切開排膿等の小手術や緊急手術は除く）
- 4) 他の治験薬の使用
- 5) aPCC 又は FVIIa/FX 製剤による定期輸注 [短期間の定期輸注又は間欠的な予防投与（周術期等）を含む] [ウォッシュアウト期間（本剤初回投与前 24 時間）までの使用は許容] やむを得ず使用した場合は、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時モニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。
- 6) プロトロンビン複合体製剤の予防投与（周術期を含む）
やむを得ず使用した場合は、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時モニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。
- 7) rFVIIa 製剤又は FVIII 製剤による定期輸注／定期補充療法 [本剤初回投与前までの使用は許容]
やむを得ず使用した場合は、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時モニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。
ただし、rFVIIa 製剤又は FVIII 製剤による短期間の定期輸注／定期補充又は間欠的な予防投与（周術期等）は許容した。使用した場合は、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時モニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行うこととした。
- 8) aPCC, FVIIa/FX 製剤及びプロトロンビン複合体製剤と併用する抗線溶薬の使用

- 9) 経口避妊薬の使用
- 10) 高用量 γ グロブリン療法
- 11) 後天性血友病 A に対する治療として施行する血漿交換

2.7.3.1.7 有効性評価項目

本剤を皮下投与した際の有効性について、以下の評価項目を用いて評価した。

- 一定期間内*の血液凝固因子製剤による治療を要した出血の回数
- 一定期間内*の出血症状継続期間（出血症状の発現から消失に至るまでの期間）
- 一定期間内*の血液凝固因子製剤の使用実績（投与量，投与日数，投与回数）
- 一定期間内*の輸血の実績（輸血量，輸血日数，輸血回数）
- 一定期間内*のヘモグロビン濃度の推移
- 入院期間
- リハビリテーション初回実施までの期間
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

* 本剤初回投与から本剤投与終了／中止までの期間

2.7.3.1.7.1 出血の定義

有効性解析のため、JO42003試験では、ISTH SSC の FVIII/FIX 小委員会により定義された基準をもとに定められ、本剤の先天性血友病 A における臨床開発プログラムで用いた、標準化された出血の定義を使用した^{2), 3)}。

治療を要した出血の定義

出血の徴候／症状（疼痛，腫脹等）を認めて血液凝固因子製剤を投与した場合，その事象に対する治療を行った出血とみなす。

- 出血の徴候／症状を認めて血液凝固因子製剤を注射した場合，出血から最後の注射の 72 時間後までを同じ 1 回の出血とみなす。その間に同一部位で出血がある場合は，繰り返し注射を行った場合でも，それらの間隔が 72 時間以内であれば 1 回の出血とみなす。
- 出血治療のための注射で，前回の注射からの間隔が 72 時間を超えたものは，同じ部位への治療であっても新規の出血に対する治療とみなす。
- 異なる部位の出血は，直近の注射からの間隔を問わず，独立した 1 回の出血とみなす。

全出血の定義

「治療を要した出血」及び「治療を必要としなかった出血」とした。

出血部位の定義

- 関節出血 [出血エピソード記録表に示す部位]
- 筋肉内出血 [出血エピソード記録表に示す部位]
- その他の出血 [出血エピソード記録表に示す部位]

出血の種別の定義

出血の評価では，特発性出血，外傷性出血，手技／手術関連出血の，3種類の出血を区別する。

- 特発性出血：明らかな外傷，先行する「激しい」活動や「酷使」，「手技／手術」等などの寄与因子が確認できないケースは，特発性出血に分類する。どのような場合を「激しい」や「酷使」とみなすかは医療関係者，患者又は介護者の判断に任される。たとえば，軽いジョギングは「激しくない」，短距離走は「激しい」とみなされる可能性があり，重い物を短時間持つことは「中程度の使用」，重量挙げを繰り返すことは「酷使」とみなされる可能性がある。
- 外傷性出血：出血の原因が確認又は確信できたケースは，外傷性出血に分類する。たとえば，患者が「激しい」運動をした後に明白な損傷はないが出血が認められたケースは，損傷は生じていなくとも先行する「激しい」運動があったという理由から，外傷性出血として記録する。損傷後の出血は，明らかに外傷性に分類される。
- 手技／手術関連出血：手術又は侵襲的処置（抜歯，静脈穿刺，薬剤の皮下投与等）や侵襲的診断法（腰椎穿刺，動脈血ガス検査，内視鏡生検等）に起因する血腫のような出血は，出血として数えないが，収集する必要がある。手技／手術関連出血は，手技／手術が誘発した外傷のみとする。

上述の，先天性血友病 A において標準化された出血の定義の他，JO42003試験では，以下の大出血の定義を使用する。

大出血の定義

出血が以下のいずれかの条件を満たす場合，大出血に該当する。

- 生命を脅かす出血
- 重要な領域又は臓器における症候性出血（頭蓋内，脊髄内，眼内，後腹膜内，関節内，心膜内又はコンパートメント症候群を伴う筋肉内等）
- 2 g/dL (1.24 mmol/L) 以上のヘモグロビン濃度の低下，又は 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を伴う出血

2.7.3.1.7.2 有効性評価項目の選択

本剤投与による出血抑制効果を評価する指標として，治療を要した出血の回数，出血症状継続期間及び血液凝固因子製剤の使用実績を設定した。

後天性血友病 A における出血症状は重篤なものが多いことから，輸血を要する程度の貧血を呈することがある。そのため，輸血の実績及びヘモグロビン濃度の推移を有効性評価指標として設定した。

後天性血友病 A では，多くの場合入院治療が行われ，高い出血リスクからしばしばベッド上安静が必要となるため，長期臥床，及びそれに伴う全身状態の悪化が懸念される。エミシズマブの高い出血抑制効果により，早期から低い出血リスクの下で離床のためのリハビリテーションが実施可能となり，長期臥床の防止や，早期退院，全身状態の改善をもたらす可能性がある。そのため，入院期間，リハビリテーション初回実施までの期間，及び全身状態の指標の一つであり日常生活の制限の程度を5段階で表す尺度である ECOG-PS⁴⁾ を有効性評価指標として設定した（5.3.5.2-1 Protocol 3.3.4）。

2.7.3.1.7.3 解析手法とデータの表示方法

- 1) 患者数の設定

コホート1：予定患者数：最低10例

本コホートの患者数設定は統計学的根拠に依らず、患者登録の実現性に依存したものであり、後天性血友病 A 患者の数が非常に限られていることを考慮して決定した。

コホート2：予定患者数：1例以上

本コホートの患者数設定は統計学的根拠に依らず、患者登録の実現性に依存したものであり、後天性血友病 A と診断された場合には原則として免疫抑制療法が実施され、コホート2の対象となる後天性血友病 A 患者の数が非常に限られていることを考慮して決定した。

2) 有効性解析

有効性解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。

JO42003試験では、本剤投与の臨床効果を出血率（単位期間あたりの出血回数）に基づいて評価した。血液凝固因子製剤による治療を要した出血についての出血率は、本剤初回投与から本剤投与終了／中止までの期間における、血液凝固因子製剤による治療を要した出血の回数として定義した。出血回数、出血部位、及び大出血への該当性等について、患者ごとに一覧を示した。

その他の有効性に関する評価項目に対しては、記述統計に基づき結果変数の種類（連続変数及び分類変数）に応じて適切な統計量を用いて要約した。

イベントの発現件数が少ない場合は、集計は実施しない場合があったとした。

統計学的な仮説検定は行わないこととした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 JO42003試験（主要解析）

主要解析のデータカットオフ日までのコホート1の結果を示す。

2.7.3.2.1.1 試験対象集団

コホート1に12例登録され、全例に本剤が投与された。以降、コホート1の結果を記載する。

コホート1の患者の内、男女は各6例、年齢の中央値（範囲）は76.0歳（50～92）であり、12例中9例（75.0%）が65歳以上であった。体重の中央値（範囲）は51.45 kg（38.4～85.2）、肥満度指数（BMI）の中央値（範囲）は21.08 kg/m²（16.3～30.2）であった（表 2.7.4.1.3-1）。

JO42003試験では腎機能障害及び肝機能障害について除外基準を設けていなかった。中等度の腎機能障害（Cockcroft Gault formula に基づくクレアチニンクリアランス分類基準で30 ≤ CLCr < 60 mL/min）の患者が4例、高度の腎機能障害（同基準で CLCr < 30 mL/min）の患者が2例登録された。中等度肝機能障害〔総ビリルビン及び AST に基づく国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準で総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えかつ3倍以下〕の患者が2例含まれ（1例は高度腎機能障害あり）、高度肝機能障害（同基準で総ビリルビンが基準値上限の3倍を超えかつ10倍以下）の患者は含まれなかった。

後天性血友病 A の診断から登録時までの期間の中央値（範囲）は17.5日（2～2167）であった。診断時の FVIII 活性の中央値（範囲）は1.0 IU/dL（< 0.8～36.6）であった。診断時の FVIII インヒビターの範囲は1～149 BU/mL であった。登録前24週間に出血時止血療法として血液凝固因子製剤を使用又は輸血を行った患者は12例中8例（66.7%）であった。その内訳は、rFVIIa 製剤が7例に、FVIIa/FX 製剤が2例に、aPCC、新鮮凍結血漿、赤血球輸血及び血小板輸血が各1例に使用されていた（表 2.7.4.1.3-2）。

12例全例に後天性血友病 A 以外の既往症及び／又は合併症があった。12例の内、自己免疫性疾患があった患者が3例 (25.0%)、悪性腫瘍があった患者が5例 (41.7%)、腎疾患があった患者が4例 (33.3%)、肝疾患があった患者が2例 (16.7%) であった (5.3.5.2-1 11.2.3)。

登録前1年以内に手術歴があった患者は12例中6例であり、本剤投与開始後、手技又は手術が行われた患者は6例 (50.0%) であった (5.3.5.2-1 11.2.4)。

2.7.3.2.1.2 本剤投与状況

登録された12例全例に本剤が投与された。投与回数の中央値 (範囲) は7.0回 (2~31) であった。主要解析のデータカットオフ日までに12例中11例で投与終了基準を満たし、本剤の投与を終了した。主要解析のデータカットオフ日時点で投与終了基準を満たしておらず投与中であった1例における本剤投与回数は31回であった。

本剤投与開始後の有効性評価期間の中央値 (範囲) は44.5日 (8~208) であった。また、本剤投与開始前の有効性評価期間の中央値 (範囲) は68.0日 (17~168) であった。

各評価期間を以下の通り定義した。

- 本剤投与開始前の有効性評価期間：後天性血友病 A の診断日又は本剤投与開始前の最初の出血の開始日のいずれか早い日を期間の開始日とし、その日が本剤投与開始日の24週間前より前であった場合は本剤投与開始日の24週間前の日を開始日とした。期間の終了日は、本剤投与開始日とした。
- 本剤投与開始後の有効性評価期間：本剤投与開始日から、データカットオフ日、本剤投与終了基準を満たした日又は本剤投与を中止した日のいずれか早い日までとした。
- 安全性フォローアップ期間：本剤投与終了基準を満たした日又は本剤投与を中止した日の翌日から、データカットオフ日、安全性フォローアップ Week 25 の日又は試験中止日のいずれか早い日までとした。

2.7.3.2.1.3 免疫抑制剤の併用状況

登録4週間前から試験終了日／試験中止日又は主要解析のデータカットオフ日までににおける後天性血友病 A に対する免疫抑制剤の投与は、12例全例で実施された。試験期間を通して、12例全例でプレドニゾロン又はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムが1回以上使用された。この内3例ではシクロホスファミド又はシクロホスファミド水和物が使用され、他の1例ではシクロスポリンが1回以上使用された。

本剤投与開始前に12例全例で免疫抑制剤の投与が開始された。Day 1では、12例中9例 (75.0%) でプレドニゾロン又はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムのみが投与され、残り3例ではプレドニゾロン又はヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムに加えて、2例 (16.7%) でシクロホスファミド又はシクロホスファミド水和物が、1例 (8.3%) でシクロスポリンが投与されていた。

本剤投与終了基準を満たした患者における本剤投与終了基準を満たした時点での後天性血友病 A に対する免疫抑制剤の投与量は、投与量が変わらなかった1例を除くすべての患者で本剤投与開始時の投与量より減少した。

最終観察時又は主要解析のデータカットオフ日のいずれか早い日では、2例が免疫抑制剤を使用していなかった。別の1例では、プレドニゾロン投与量は減少していたが、本剤投与終了基準を満たした時点以降にシクロホスファミド水和物の投与が開始される前の Day 105に FVIII 活性の減少及び FVIII インヒビターの増加が認められた。主要解析のデータカットオフ

日までに本剤投与終了基準を満たしていなかった1例では、副作用の予防のために、Day 1から主要解析のデータカットオフ日までに免疫抑制剤は徐々に減量されていた。残る8例では本剤投与終了基準を満たした時点の投与量と同じかそれ以下の投与量で治療されていた。

以上より、本剤投与終了基準を満たした時点又は本剤投与終了基準を満たさなかった症例では主要解析のデータカットオフ日において免疫抑制剤の投与量は1例を除く11例の患者で本剤投与開始時よりも減少傾向を示した (5.3.5.2-1 11.2.5)。

2.7.3.2.1.4 有効性

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中2例 (16.7%) で発現した。治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった (表 2.7.3.2.1.4.1-1)。

治療を要した出血の年間出血率は、12例中11例で、本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少するか、ゼロのままであった (表 2.7.3.2.1.4.1-1, 表 2.7.3.2.1.4.1-2)。年間出血率の要約統計量は治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血、すべての大出血及び治療を要した特発性出血で一貫して減少傾向を認めた (表 2.7.3.2.1.4.1-3)。治療を要した出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する治療を要した出血の出血症状継続期間の割合、並びに全出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する全出血の出血症状継続期間の割合は、本剤投与開始後減少する傾向が認められた (表 2.7.3.2.1.4.1-4)。

血液凝固因子製剤の投与及び輸血を必要とした患者の割合は本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少傾向が認められた (表 2.7.3.2.1.4.2-1, 表 2.7.3.2.1.4.2-2)。各評価期間に血液凝固因子製剤の投与及び輸血を行った患者における年換算の使用量及び投与回数では本剤投与開始前の有効性評価期間に血液凝固因子製剤 (rFVIIa) の投与及び輸血 (赤血球輸血) を行った7例の内、1例を除く6例で減少していた (5.3.5.2-1 coag01od_ap)。

ヘモグロビン濃度は本剤投与開始以降ほとんどの患者で増加した (図 2.7.3.2.1.4.3-2, 表 2.7.3.2.1.4.3-1)。

後天性血友病 A に関連して入院した状態で本剤の投与を開始した9例の内、3例 (33.3%) は本剤投与終了基準を満たす前に退院できた (表 2.7.3.2.1.4.4-2)。

元々リハビリテーションの必要がなかった患者 (2例) 及び Day 1前に既にリハビリテーションを開始していた患者 (3例) を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった7例の内、半数以上 (5例) の患者が本剤投与開始から約2週間後にはリハビリテーションを開始できた (2.7.3.2.1.4.5)。

ECOG-PS 評価では、フォローアップ Week 1の結果があった11例中3例において1スコアの改善が認められ、明らかな悪化を認めた患者はいなかった (2.7.3.2.1.4.6)。

2.7.3.2.1.4.1 出血に関する有効性評価項目

1) 出血発現例の割合

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中2例 (16.7%) で発現した。治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった。治療を要した出血の5回の内、4回は1例で認められた (表 2.7.3.2.1.4.1-1, 図 2.7.3.2.1.4.1-1)。本患者については3段落目で詳述する。本剤投与開始前の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中6例 (50.0%) で発現し、治療を要した大出血は12例中6例 (50.0%) で発現し、すべての大出血は12例中7例 (58.3%) で発現した (表 2.7.3.2.1.4.1-2)。

本剤投与開始後の有効性評価期間における治療を要した出血，治療を要した大出血，全出血及びすべての大出血の回数はそれぞれ5，0，27及び0回であった。本剤投与開始前の有効性評価期間における治療を要した出血，治療を要した大出血，全出血及びすべての大出血の回数はそれぞれ30，27，110及び77回であった。本剤投与開始後の有効性評価期間における治療を要した出血，治療を要した大出血，全出血及びすべての大出血の回数は減少する傾向が認められ，この傾向は血中にエミシズマブ濃度が残っていると考えられる安全性フォローアップ期間においても同様であった。なお，各有効性評価期間及び安全性フォローアップ期間の長さは異なっており，解釈には注意を要する（5.3.5.2-1 11.4.1.2）。

本剤投与開始後の有効性評価期間に治療を要した出血が4回認められた1例では，Day -1に発現し，Day 32に止まった治療を要した出血が本剤投与開始前の有効性評価期間に発現した。その出血は，ヘモグロビン濃度の低下又は輸血を伴う出血であったため大出血と判断された。大腸のクリッピング止血術が2回及び rFVIIa の投与が165回，Day -1から Day 31までの Day 2を除く毎日行われた。本剤投与開始後の有効性評価期間では，ハムストリングス及び前腕において計4回の出血が発現し，すべて治療を要した出血として集計された（それぞれの出血は Day 9から Day 24の間に出現し，Day 15から Day 57の間に止血が確認された）。出血症状継続期間が12.1～48.0日間と比較的長かった理由はあざと紫斑の性質による可能性があった。これらはいずれも大出血ではなかった。rFVIIa の投与は本剤投与開始後の有効性評価期間における4回の出血発現前にも行われた。本剤投与開始後の有効性評価期間に発現した4回の出血の期間と，本剤投与開始前の有効性評価期間に発現した便の大出血の期間は部分的に重なっており，便の大出血が大腸クリッピング止血術後に止まった後は rFVIIa の投与は実施されなかった。そのため，rFVIIa の投与は，主に本剤投与開始前の評価期間に発現した便からの大出血の治療の目的のために使用されたと考えられた（5.3.5.2-1 11.4.1.2）。

本剤投与終了基準を達成した11例において，安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現しなかった（5.3.5.2-1 11.4.1.2 ef_ovabrsf_ap）。

表 2.7.3.2.1.4.1-1 本剤投与開始後有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧（JO42003試験）

Listing of Bleed Related Endpoints in Efficacy Period After First Emicizumab Administration

Protocol: JO42003

Analysis: All Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

Center/ Patient No.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Efficacy Period (Days)	Num. of Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Num. of All Bleeds	ABR All Bleeds	Num. of Treated Spontan. Bleeds	ABR Treated Spontan. Bleeds	Num. of Treated Major Bleeds	ABR Treated Major Bleeds	Num. of All Major Bleeds	ABR All Major Bleeds	Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)	Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)
/1	80	M	50	47	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/3	80	M	60	50	4	29.22	4	29.22	4	29.22	0	0.00	0	0.00	83.02	83.02
/6	80	M	50	106	0	0.00	1	3.45	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2.97	0.00
/7	70	M	80	29	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/10	70	F	40	64	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/8	50	F	40	8	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/4	80	F	50	208	0	0.00	20	35.12	0	0.00	0	0.00	0	0.00	79.61	0.00
/11	50	F	50	57	0	0.00	1	6.41	0	0.00	0	0.00	0	0.00	30.56	0.00
/2	90	F	40	36	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/9	70	F	30	42	1	8.70	1	8.70	1	8.70	0	0.00	0	0.00	12.28	12.28
/5	60	M	50	29	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/12	60	M	50	15	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00

The start of "Efficacy Period" is defined as the date of first emicizumab administration. The end of the period is defined as the date of the clinical cutoff, the date of completion of emicizumab administration or the date of discontinuation of emicizumab administration, whichever is earlier.

5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-1から症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-1を改変]

表 2.7.3.2.1.4.1-2 本剤投与開始前有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧（JO42003試験）

Listing of Bleed Related Endpoints in Efficacy Period Before First Emicizumab Administration

Protocol: JO42003

Analysis: All Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

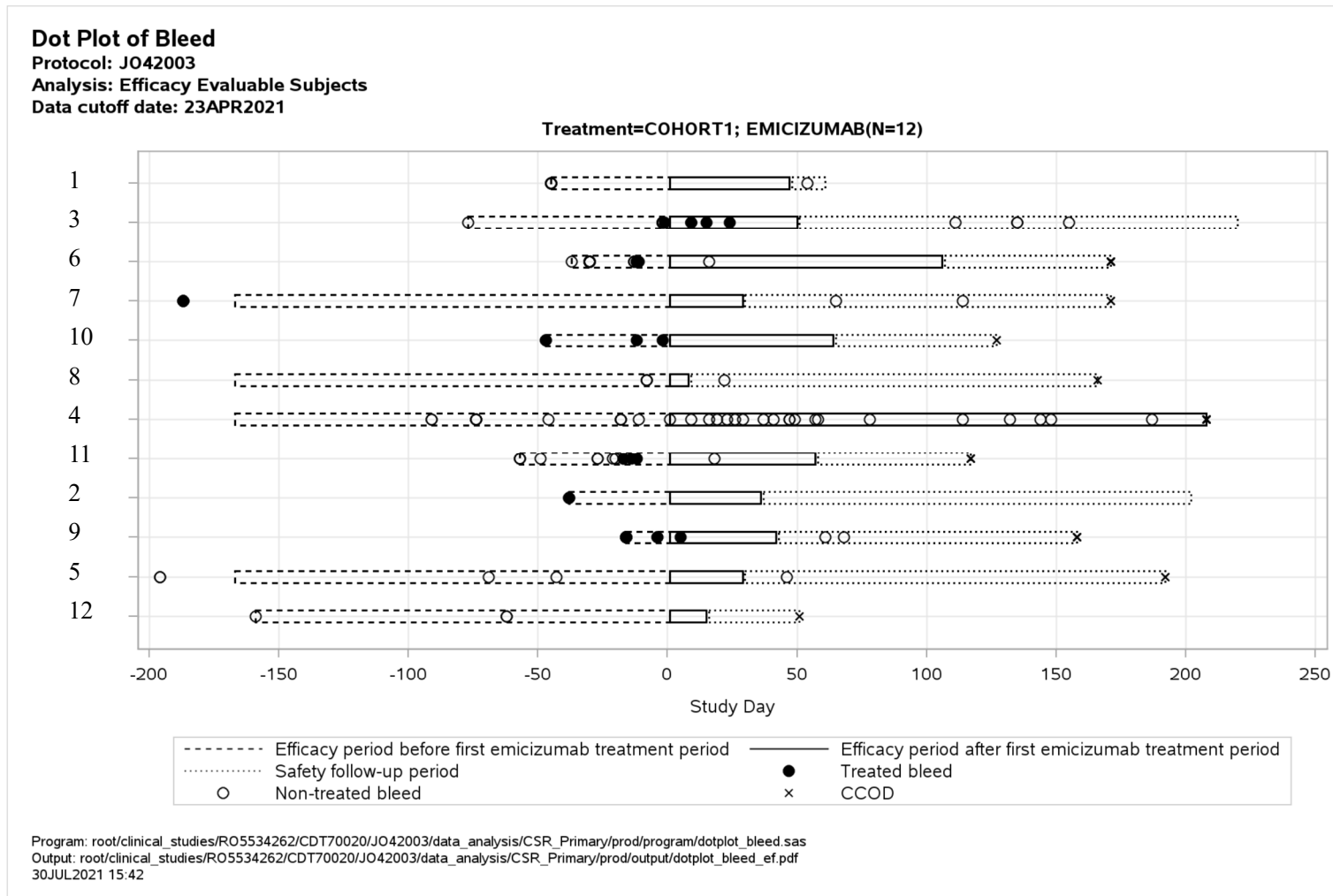
Center/ Patient No.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Efficacy Period (Days)	Num. of Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Num. of All Bleeds	ABR All Bleeds	Num. of Treated Spontan. Bleeds	ABR Treated Spontan. Bleeds	Num. of Treated Major Bleeds	ABR Treated Major Bleeds	Num. of All Major Bleeds	ABR All Major Bleeds	Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)	Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)
/1	80	M	50	46	0	0.00	11	87.34	0	0.00	0	0.00	11	87.34	100.00	0.00
/3	80	M	60	78	1	4.68	17	79.61	1	4.68	1	4.68	16	74.92	43.59	1.66
/6	80	M	50	38	4	38.45	29	278.74	4	38.45	4	38.45	28	269.13	74.34	23.46
/7	70	M	80	168	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/10	70	F	40	48	4	30.44	4	30.44	4	30.44	4	30.44	4	30.44	100.00	100.00
/8	50	F	40	168	0	0.00	3	6.52	0	0.00	0	0.00	0	0.00	5.36	0.00
/4	80	F	50	168	0	0.00	12	26.09	0	0.00	0	0.00	0	0.00	54.76	0.00
/11	50	F	50	58	4	25.19	12	75.57	4	25.19	1	6.30	1	6.30	100.00	31.03
/2	90	F	40	39	3	28.10	3	28.10	3	28.10	3	28.10	3	28.10	98.42	98.42
/9	70	F	30	17	14	300.79	14	300.79	14	300.79	14	300.79	14	300.79	100.00	100.00
/5	60	M	50	168	0	0.00	2	4.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	32.74	0.00
/12	60	M	50	160	0	0.00	3	6.85	0	0.00	0	0.00	0	0.00	56.87	0.00

The start of "Efficacy Period" for each individual patient is defined as the date of diagnosis of acquired hemophilia A or the beginning date of the first bleed before emicizumab administration, whichever is earlier. In case the selected date is before 24 weeks prior to the date of first emicizumab administration, the start date is defined as 24 weeks prior to the date of first emicizumab administration. The end of the period is defined as the date of first emicizumab administration.

5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-2から症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-2を改変]

図 2.7.3.2.1.4.1-1 出血のドットプロット (JO42003試験)



[5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.2-1を改変]

2) 年間出血率

治療を要した出血の年間出血率は、12例中11例（91.7%）で、本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少するか、ゼロのままであった。本剤投与開始前後の有効性評価期間における治療を要した大出血及びすべての大出血の年間出血率はすべての患者で減少するか、ゼロのままであった（表 2.7.3.2.1.4.1-1, 表 2.7.3.2.1.4.1-2）。

本剤投与開始後の有効性評価期間における患者ごとの年間出血率に基づく集団の治療を要した出血の年間出血率の平均値（95%CI）は、3.2（0.69～9.01）であった。患者ごとの年間出血率に基づく集団の年間出血率の平均値は、治療を要した出血，治療を要した大出血，全出血，すべての大出血及び治療を要した特発性出血で一貫して減少傾向を認めた（表 2.7.3.2.1.4.1-3）。また，負の2項回帰モデルを用いて推定した治療を要した出血の年間出血率（ABR, model based）は3.3であり，患者ごとの年間出血率に基づく集団の年間出血率の平均値（3.2）と類似していた。

表 2.7.3.2.1.4.1-3 年間出血率の要約 (JO42003試験)

ABR Overview
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021
 Treatment: COHORT1; EMICIZUMAB (N=12)

	Prior Treatment	Post Treatment
Number of Subjects	12	12
Treated Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	34.0 [9.53; 121.51]	3.3 [0.75; 14.87]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	35.6 [24.91; 49.42]	3.2 [0.69; 9.01]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 29.22]
Treated Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	34.1 [23.60; 47.58]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 0.00]
All Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	74.0 [35.77; 153.19]	8.6 [3.37; 21.98]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	77.0 [60.80; 96.27]	6.9 [2.76; 14.30]
Median ABR, Calculated (IQR)	29.3 [6.69; 83.47]	0.0 [0.00; 7.55]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 35.12]
All Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	66.4 [51.41; 84.44]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	17.2 [0.00; 81.13]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 0.00]
Treated Spontaneous Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	34.0 [9.53; 121.51]	3.3 [0.75; 14.87]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	35.6 [24.91; 49.42]	3.2 [0.69; 9.01]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 29.22]

Prior Treatment means the efficacy period before first emicizumab administration.
 Post Treatment means the efficacy period after first emicizumab administration.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/t_ef_ovabr2.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/
 t_ef_ovabr2_ef.out
 30JUL2021 15:35

Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-4を再掲]

3) 出血症状継続期間 (出血症状の発現から消失に至るまでの期間)

出血の種類ごとに、本剤投与開始後の有効性評価期間で発現した出血の症状継続期間を各観察期間で割った割合 (出血症状継続期間の割合) の中央値 (範囲) は、2例で認められた治療を要した出血では47.6% (12~83%)、5例で認められた全出血では30.6% (3~83%)であった。本剤投与開始前の有効性評価期間における出血症状継続期間の割合の中央値 (範囲) は、6例で認められた治療を要した出血では64.7% (2~100%)、11例で認められた全出血では74.3% (5~100%)であった (表 2.7.3.2.1.4.1-4)。

安全性フォローアップ期間に全出血を発現した患者の割合は本剤投与開始後の有効性評価期間と同程度であったが、出血症状継続期間の割合は小さくなった。

治療を要した出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する治療を要した出血の出血症状継続期間の割合、並びに全出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する全出血の出血症状継続期間の割合は、本剤投与開始後減少する傾向が認められた。

表 2.7.3.2.1.4.1-4 治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合 (JO42003試験)

Duration of Bleeding Symptoms

Protocol: J042003

Analysis: Efficacy Evaluable Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)

Timepoint	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Pre	
Number of patients experienced the bleed	11 (91.7%)
Mean duration of the bleed	
n	11
Mean (SD)	69.644 (33.308)
Median	74.342
Min - Max	5.36 - 100.00
Post	
Number of patients experienced the bleed	5 (41.7%)
Mean duration of the bleed	
n	5
Mean (SD)	41.688 (37.532)
Median	30.556
Min - Max	2.97 - 83.02
Follow-up	
Number of patients experienced the bleed	6 (50.0%)
Mean duration of the bleed	
n	6
Mean (SD)	9.065 (7.628)
Median	6.848
Min - Max	1.23 - 19.72

Pre = Efficacy period before first emicizumab administration, Post = Efficacy period after first emicizumab administration, Follow-up = Safety Follow-up Period.

Percentages are based on N in the column headings.

Bleeding events that occur during each period are used in the calculation for the proportions of bleeding symptom duration (bleeding symptom duration / observation period). If the bleeding symptom duration spans each period, the end date of numerator (bleeding symptom duration) is imputed by the end date of denominator (observation period of each period).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/durbleed.sas

Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/durbleed_ef.out

30JUL2021 15:40

Page 1 of 2

表 2.7.3.2.1.4.1-4 治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合 (JO42003試験)
(続)

Duration of Bleeding Symptoms
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021
Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)

Timepoint	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Pre	
Number of patients experienced the bleed	6 (50.0%)
Mean duration of the bleed	
n	6
Mean (SD)	59.097 (45.275)
Median	64.729
Min - Max	1.66 - 100.00
Post	
Number of patients experienced the bleed	2 (16.7%)
Mean duration of the bleed	
n	2
Mean (SD)	47.649 (50.024)
Median	47.649
Min - Max	12.28 - 83.02
Follow-up	
Number of patients experienced the bleed	0
Mean duration of the bleed	
n	0
Mean (SD)	NE (NE)
Median	NE
Min - Max	NE - NE

Pre = Efficacy period before first emicizumab administration, Post = Efficacy period after first emicizumab administration, Follow-up = Safety Follow-up Period.
Percentages are based on N in the column headings.
Bleeding events that occur during each period are used in the calculation for the proportions of bleeding symptom duration (bleeding symptom duration / observation period). If the bleeding symptom duration spans each period, the end date of numerator (bleeding symptom duration) is imputed by the end date of denominator (observation period of each period).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/GSR_Primary/prod/program/durbleed.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/GSR_Primary/prod/output/durbleed_ef.out
30JUL2021 15:40 Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.2-5を再掲]

2.7.3.2.1.4.2 血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施

JO42003試験での血液凝固因子製剤の定義は2.7.3.1.2に記載した。JO42003試験での輸血はクリオプレシピテート、全血輸血、新鮮凍結血漿、赤血球及び血小板輸血とした。

本剤投与開始後の有効性評価期間に、血液凝固因子製剤の使用又は輸血を行った患者は12例中5例 (41.7%) であった (表 2.7.3.2.1.4.2-1)。この5例はいずれも血液凝固因子製剤を使用した。本剤投与開始前の有効性評価期間に、血液凝固因子製剤の使用又は輸血を行った患者は12例中8例 (66.7%) であった (表 2.7.3.2.1.4.2-2)。この8例はいずれも血液凝固因子製剤を使用した。ほとんどの血液凝固因子製剤の使用又は輸血の実施において、血液凝固因子製剤の使用又は輸血を行った患者の割合は、本剤投与開始前に比べて本剤投与開始後に減少した。試験期間を通して最も使用頻度の多かった血液凝固因子製剤は、rFVIIa 製剤であった。本剤投与開始前の有効性評価期間に rFVIIa 製剤を使用した7例の内、4例は本剤投与開始後の有効性評価期間に rFVIIa 製剤を使用しなかった。残りの2例では rFVIIa 製剤の年換算の使用量は減少し、残る1例では rFVIIa 製剤の年換算の使用量は増加した。

本剤投与開始後の有効性評価期間に輸血を行った患者は3例（25.0%）であった。本剤投与開始前の有効性評価期間に輸血を行った患者は7例（58.3%）であった。有効性評価期間に輸血を行った患者の割合は本剤投与開始前に比べて本剤投与開始後に減少した。最も使用頻度の多かった輸血は、赤血球輸血であった。赤血球輸血を行った患者は本剤投与開始前の有効性評価期間の7例（58.3%）から本剤投与開始後の有効性評価期間の3例（25.0%）に減少した。rFVIIa製剤と同様に、本剤投与開始前の有効性評価期間に赤血球輸血を行った7例の内、4例は本剤投与開始後の有効性評価期間に赤血球輸血を行わなかった。残りの2例では赤血球輸血の年換算の投与量は減少し、残る1例では赤血球輸血の年換算の投与量は増加していた。

血液凝固因子製剤を使用した患者の割合、及び輸血を行った患者の割合は減少した。また、血液凝固因子製剤を使用又は輸血を行った患者における使用量及び投与回数の集計を行った（表 2.7.3.2.1.4.2-3）。rFVIIa製剤の年換算の使用量、体重あたりの年換算の使用量及び年換算の投与回数の中央値はいずれも減少した。しかし、それらの平均値は増加した。これは、1例で Day -1に発現し、本剤投与開始後の有効性評価期間の Day 32まで継続した便の大出血の止血治療のために、頻回な rFVIIa製剤の投与が行われたことが原因と考えられた（2.7.3.2.1.4.1）。本剤投与開始前の有効性評価期間に rFVIIa製剤を使用した7例の内、この1例を除く6例で、各患者の rFVIIa製剤の年換算の使用量及び年換算の投与回数は本剤投与開始前の有効性評価期間に比べて本剤投与開始後の有効性評価期間で減少していた（5.3.5.2-1 coag01od_ap）。

各評価期間において赤血球輸血を行った患者における赤血球輸血の年換算の使用量及び体重あたりの年換算の使用量の中央値及び平均値も、本剤投与開始前の有効性評価期間と比較して、本剤投与期間後の有効性評価期間では減少した。1例を除く6例で、各患者の赤血球輸血の年換算の使用量及び年換算の投与回数は本剤投与開始前の有効性評価期間に比べて本剤投与開始後の有効性評価期間で減少していた。

以上より、血液凝固因子製剤の使用及び輸血を必要とした患者の割合は本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少傾向が認められた。各評価期間に血液凝固因子製剤の使用及び輸血を行った患者における年換算の使用量及び投与回数は、本剤投与開始前の有効性評価期間に血液凝固因子製剤（rFVIIa）の使用及び輸血（赤血球輸血）を行った7例の内、1例を除く6例で減少していた。

表 2.7.3.2.1.4.2-1 本剤投与開始後の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実績実績（JO42003試験）

Coagulation Factor Products or Transfusion in Efficacy Period After First Emicizumab Administration
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Reported Name of Drug, Med. or Therapy Other Treatment	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one treatment	5 (41.7%)
Total number of treatments	203
FACTOR XIII	
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)
Total number of treatments	3
FRESH FROZEN PLASMA	
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)
Total number of treatments	5
PACKED RED CELLS	
Total number of patients with at least one treatment	3 (25.0%)
Total number of treatments	17
RECOMBINANT FACTOR VIIA	
Total number of patients with at least one treatment	3 (25.0%)
Total number of treatments	178

Percentages are based on N in the column headings.

Multiple uses of a specific medication for a subject were counted once in the frequency for the medication except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Likewise, multiple uses within a specific medication class for a subject were counted once in the frequency for the medication class except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Data as collected in the 'Treatment with Coagulation Factor Products or Transfusion after Study Medication Administration Assessment' page of the eCRF.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/cmt01cf.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/cmt01cf_ef.out
 30JUL2021 14:45 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.3-1を再掲]

表 2.7.3.2.1.4.2-2 本剤投与開始前の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実績実績（JO42003試験）

Coagulation Factor Products or Transfusion in Efficacy Period Before First Emicizumab Administration
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Reported Name of Drug, Med. or Therapy Other Treatment	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one treatment	8 (66.7%)
Total number of treatments	211
ACTIVATED PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE	
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)
Total number of treatments	10
FACTOR VIIA/FACTOR X	
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)
Total number of treatments	5
FRESH FROZEN PLASMA	
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)
Total number of treatments	3
PACKED RED CELLS	
Total number of patients with at least one treatment	7 (58.3%)
Total number of treatments	25
PLATELETS	
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)
Total number of treatments	1
RECOMBINANT FACTOR VIIA	
Total number of patients with at least one treatment	7 (58.3%)
Total number of treatments	167

Percentages are based on N in the column headings.

Multiple uses of a specific medication for a subject were counted once in the frequency for the medication except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Likewise, multiple uses within a specific medication class for a subject were counted once in the frequency for the medication class except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Data as collected in the 'Treatment with Coagulation Factor Products or Transfusion before Enrollment Assessment' page of the eCRF.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/cmt01cfp.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/cmt01cfp_ef.out
 30JUL2021 14:44 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.3-2を再掲]

表 2.7.3.2.1.4.2-3 血液凝固因子製剤及び輸血の年換算の使用量及び投与回数（JO42003試験）

	Efficacy period before first emicizumab administration (n = 12)			Efficacy period after first emicizumab administration (n = 12)			Safety follow-up period (n = 11)		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
aPCC (U)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	304375.0 (NE)	6173.9 (NE)	76.1 (NE)						
Median	304375	6173.9	76.1						
Min - Max	304375 - 304375	6174 - 6174	76 - 76						
FVIIa/FX (mL)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	63.0 (NE)	1.1 (NE)	6.3 (NE)						
Median	63	1.1	6.3						
Min - Max	63 - 63	1 - 1	6 - 6						

表 2.7.3.2.1.4.2-3 血液凝固因子製剤及び輸血の年換算の使用量及び投与回数（JO42003試験）
（続）

	Efficacy period before first emicizumab administration (n = 12)			Efficacy period after first emicizumab administration (n = 12)			Safety follow-up period (n = 11)		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
FVIIa/FX (mg)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	140.5	3.5 (NE)	37.5						
			(NE)						
Median	140.5	3.5	37.5						
Min - Max	141 - 141	4 - 4	38 - 38						
FXIII (U)									
n				1	1	1			
Mean (SD)				25045.7	652.2	26.1			
				(NE)	(NE)	(NE)			
Median				25045.7	652.2	26.1			
Min - Max				25046 - 25046	652 - 652	26 - 26			
Fresh frozen plasma (U)									
n	1	1	1	2	2	2	1	1	1
Mean (SD)	76.1	1.5 (NE)	15.2	22.4	0.4	18.5	52.2	1.0 (NE)	26.1
	(NE)		(NE)	(9.7)	(0.1)	(15.1)	(NE)		(NE)
Median	76.1	1.5	15.2	22.4	0.4	18.5	52.2	1	26.1
Min - Max	76 - 76	2 - 2	15 - 15	16 - 29	0 - 1	8 - 29	52 - 52	1 - 1	26 - 26
Fresh frozen plasma (mL)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	2306.8	45.0	9.6 (NE)						
	(NE)	(NE)							
Median	2306.8	45	9.6						
Min - Max	2307 - 2307	45 - 45	10 - 10						
Packed red cells (u)									
n	7	7	7	3	3	3	1	1	1
Mean (SD)	112.7	2.6 (3.5)	35.9	94.4	1.6	41.0	52.2	1.0 (NE)	26.1
	(133.2)		(39.0)	(70.5)	(1.0)	(35.5)	(NE)		(NE)
Median	76.9	1.5	22.8	62.2	1.2	31.1	52.2	1	26.1
Min - Max	9 - 387	0 - 10	5 - 107	46 - 175	1 - 3	11 - 80	52 - 52	1 - 1	26 - 26
Platelets (u)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	152.2	3.1 (NE)	7.6 (NE)						
	(NE)								
Median	152.2	3.1	7.6						
Min - Max	152 - 152	3 - 3	8 - 8						
rFVIIa (mg)									
n	7	7	7	3	3	3			
Mean (SD)	888.6	17.5	177.1	2127.5	35.0	425.7			
	(643.7)	(12.3)	(128.7)	(3380.8)	(54.4)	(675.9)			
Median	952.8	18.3	190.6	342.4	6.9	68.5			
Min - Max	70 - 2047	1 - 36	14 - 409	13 - 6027	0 - 98	3 - 1205			

(1) = annualized amount of coagulation factor product or transfusion, (2) = annualized amount of coagulation factor product or transfusion (/kg), (3) = annualized infusion number of coagulation factor product or transfusion.

2.7.3.2.1.4.3 ヘモグロビン濃度の推移

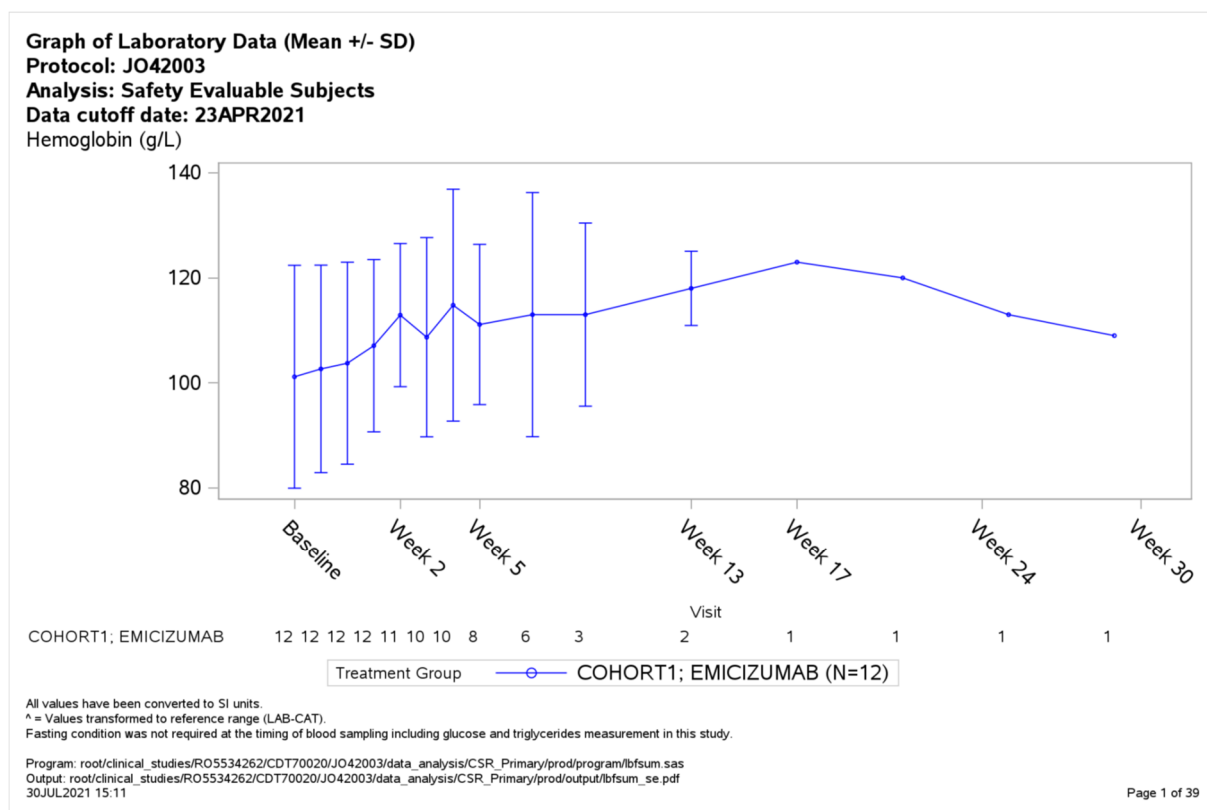
患者ごとの推移から、本剤投与開始以降ほとんどの患者でヘモグロビン濃度は増加し、以降維持された（図 2.7.3.2.1.4.3-2）。ベースライン時（スクリーニング時又は Day 1）から、半数を超える患者で測定された Week 5まで、ヘモグロビン濃度の平均値は増加した（図 2.7.3.2.1.4.3-1）。

時期ごとの Week 1 Day 1以降にヘモグロビン濃度が基準値範囲内であった患者の例数及び本剤投与開始後一度でもヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数を表 2.7.3.2.1.4.3-1 に示す。経過とともに、ヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の割合は増加した。ベースライン時（スクリーニング時又は Day 1）のヘモグロビン濃度は12例中1例で基準値範囲内であった。スクリーニングから Day 5では、各時点でそれぞれ約10%の患者のヘモグロビン濃度が基準値範囲にあったが、Week 2から半数を超える患者で測定された Week 5まででは、各時点でそれぞれ約30%の患者のヘモグロビン濃度が基準値範囲にあった。本剤投与開始後一度でもヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者は Week 2で12例中6例（50.0%）となった。

ベースライン時にヘモグロビン濃度が基準値範囲であった1例では、Day 3に基準値範囲未満に減少し、Day 22にはベースラインと比べて14 g/L 減少した。しかし、本剤が、その作用機序からヘモグロビン濃度を低下させることは予想されなかったため、本剤と関連はないと考えられた。

以上から、本剤投与開始以降ほとんどの患者でヘモグロビン濃度は増加した。

図 2.7.3.2.1.4.3-1 ヘモグロビン濃度の平均値の推移（JO42003試験）



[5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4-1を再掲]

表 2.7.3.2.1.4.3-1 時期ごとのヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数（JO42003試験）

Patients who Achieved Reference Range in Hemoglobin by Visit
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Visit	n	Each Visit	Cumulative
COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)			
SCREENING	8	1 (12.5%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY1	7	1 (14.3%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY2	12	1 (8.3%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY3	12	2 (16.7%)	3 (25.0%)
WEEK1_DAY5	12	1 (8.3%)	3 (25.0%)
WEEK2	11	4 (36.4%)	6 (50.0%)
WEEK3	10	2 (20.0%)	6 (50.0%)
WEEK4	10	3 (30.0%)	7 (58.3%)
WEEK5	8	3 (37.5%)	7 (58.3%)
WEEK7	6	2 (33.3%)	7 (58.3%)
WEEK9	3	1 (33.3%)	7 (58.3%)
WEEK13	2	1 (50.0%)	8 (66.7%)
WEEK17	1	1 (100.0%)	8 (66.7%)
WEEK21	1	1 (100.0%)	8 (66.7%)
WEEK25	1	0	8 (66.7%)
WEEK29	1	0	8 (66.7%)

The cumulative column means the number of patients who having achieved the reference range at least one by the visit.

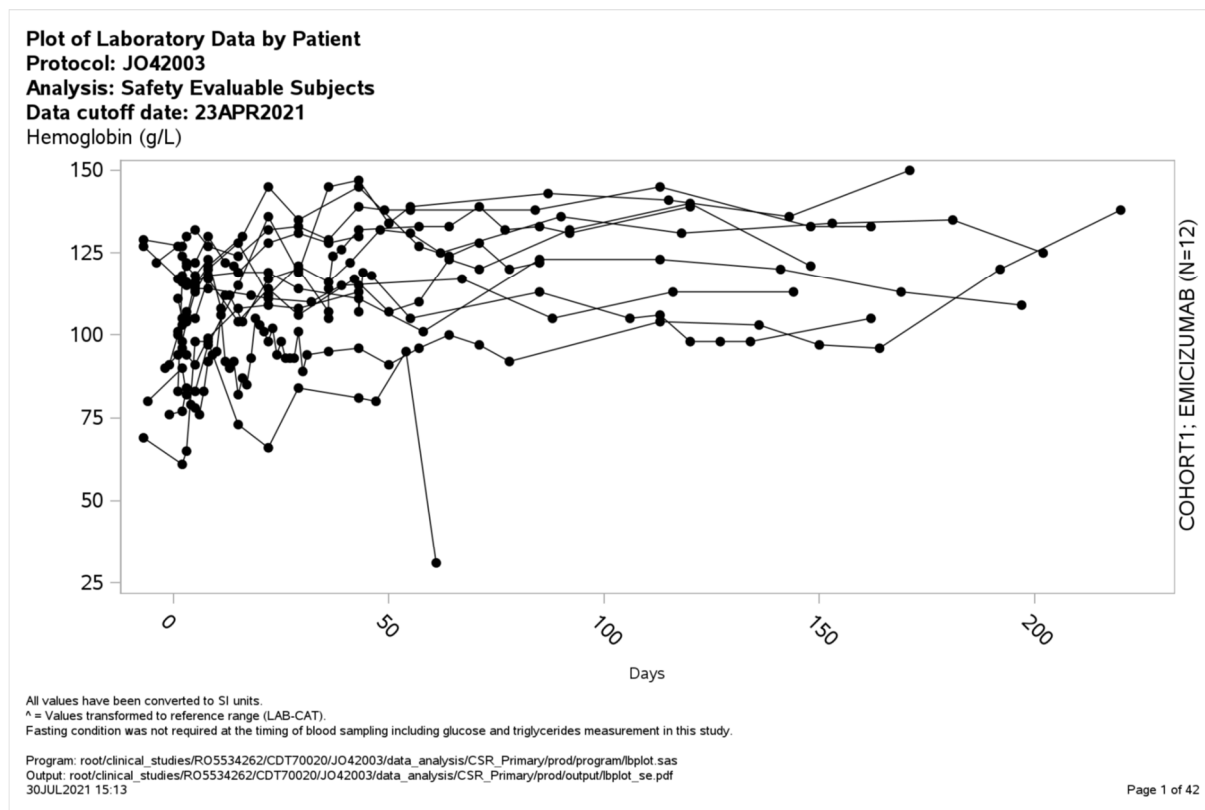
Percentages for the each visit column are based on the n at that timepoint. Percentages for the cumulative column are based on the N in the column heading.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/t_sum_hb.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/t_sum_hb_ef.out
 30JUL2021 15:41 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.4-1を再掲]

ヘモグロビン濃度の基準値（男性：130～180 g/L，女性：120～160 g/L）

図 2.7.3.2.1.4.3-2 患者ごとのヘモグロビン濃度の推移 (JO42003試験)



[5.3.5.2-1 Figure 11.4.1.4-2を再掲]

2.7.3.2.1.4.4 入院期間

試験期間中に後天性血友病 A に関連して入院した患者は9例であり (表 2.7.3.2.1.4.4-1) , いずれも登録前に入院していた。後天性血友病 A に関連して入院した9例中8例は主要解析のデータカットオフ日までに退院した。その8例の後天性血友病 A に関連した入院の期間の中央値 (範囲) は83.5日 (18~183) であった。その8例の内, 3例は本剤投与終了基準を満たす前に退院した (表 2.7.3.2.1.4.4-2) 。

後天性血友病 A に関連して入院した状態で本剤の投与を開始した9例の内, 3例 (33.3%) は本剤投与終了基準を満たす前に退院できた。

表 2.7.3.2.1.4.4-1 後天性血友病 A に関連した入院の期間（日）（JO42003試験）

Hospitalization Period

Protocol: J042003

Analysis: Efficacy Evaluable Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

 COHORT1: EMICIZUMAB
 (N=12)

Hospitalization during the study

Yes	9 (75.0%)
No	3 (25.0%)

Duration of hospitalization for patients who was not in the hospital at the CCOD or the end of study (Days)

n	8
Mean (SD)	82.6 (52.0)
Median	83.5
Min - Max	18 - 183

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/sumhosp.sas

Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/sumhosp_ef.out

30JUL2021 15:02

Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.5-1を再掲]

表 2.7.3.2.1.4.4-2 個別の後天性血友病 A に関連した入院の期間（日）（JO42003試験）

Patient No.	Start day of hospitalization related to AHA	End day of hospitalization related to AHA	Duration of hospitalization related to AHA (Days)	Hospitalization related to AHA at enrollment	Study Day of meeting study drug completion criteria	Days from the day of meeting study drug completion criteria to discharge	Remarks
1	-17	61	78	Yes	47	14	
3	-2	87	89	Yes	50	37	
6	-13	170	183	Yes	106	64	
7	-6	74	80	Yes	29	45	
	105	125	21			—	Re-hospitalization related to AHA
10	-16	127	143	Yes	64	—	Hospitalized related to AHA at the time of CCOD
4	-9	9	18	Yes	—	—	Discharged before achieving FVIII activity > 50 IU/dL
11	-19	45	64	Yes	57	-12	Discharged before achieving FVIII activity > 50 IU/dL
2	-8	16	24	Yes	36	-20	Discharged before achieving FVIII activity > 50 IU/dL
9	-12	92	104	Yes	42	50	

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.5-2を改変]

2.7.3.2.1.4.5 リハビリテーション初回実施までの期間

本剤投与開始後12例中5例でリハビリテーションを開始した。いずれも本剤投与終了基準を満たす前にリハビリテーションを開始した。本剤投与開始後リハビリ開始までの日数の中央値（範囲）は14.0日（4～17）であった（表 2.7.3.2.1.4.5-1）。

Day 1以降にリハビリテーションを開始しなかった7例の内、3例はDay 1前に既にリハビリテーションを開始していた。7例の内、他の2例は日常生活動作からリハビリテーションの必要がなかった。7例の内、残りの2例は合併症又は全身状態からリハビリテーションはできなかった（5.3.5.2-1 11.4.1.6）。

以上より、元々リハビリテーションの必要がなかった患者（2例）及びDay 1前に既にリハビリテーションを開始していた患者（3例）を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった7例の内、半数以上（5例）の患者が本剤投与開始から約2週間後にはリハビリテーションを開始できた。

表 2.7.3.2.1.4.5-1 本剤投与開始からリハビリテーション初回実施までの期間（日）（JO42003 試験）

First Rehabilitations
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	
Rehabilitation after first emicizumab administration	
Yes	5 (41.7%)
No	7 (58.3%)
First Rehabilitation Day	
n	5
Mean (SD)	11.6 (5.4)
Median	14.0
Min - Max	4 - 17

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/sumreha.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/sumreha_ef.out
30JUL2021 15:04 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 11.4.1.6-1を再掲]

2.7.3.2.1.4.6 ECOG-PS 評価

ECOG-PS 評価においてベースラインと比較してフォローアップ Week 1にスコアが1改善していた患者は3例であった。残りの8例では、ベースラインとフォローアップ Week 1で変化はなかった。なお、1例は本剤投与終了基準を満たしていなかったため、フォローアップ期間に移行しておらず、フォローアップ Week 1の結果はなかった。

本剤投与開始後、主要解析のデータカットオフ日までに、いずれかの時点で少なくともスコアが1改善した患者が6例、悪化した患者が1例であった。残りの5例は本剤投与開始後いずれの変化も認められなかった。少なくともスコアが1改善した6例については、最初の改善が認められた時期はDay 2が1例、Week 5が1例、Week 7が2例、フォローアップ Week 2が1例及びフォローアップ Week 9が1例であった。1例で認められた悪化はWeek 2のみであった。

ECOG-PS 評価では、フォローアップ Week 1の結果があった11例中3例において1スコアの改善が認められ、明らかな悪化を認めた患者はいなかった。

2.7.3.2.1.4.7 部分集団における結果の比較

部分集団別の解析は行わなかった。

2.7.3.2.2 JO42003試験（追加データカットオフ）

追加データカットオフ日（2021年9月10日）までの結果を示す。

2.7.3.2.2.1 試験対象集団

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにコホート2に2例登録された。コホート1の患者背景は2.7.3.2.1.1に記載した。本項ではコホート2の結果を記載する。

コホート2の両患者はともに女性で、年齢は5歳及び8歳であった。体重は5.2及び5.2 kg、BMIは21.9及び24.5 kg/m²であった（表 2.7.4.2.3.2-1）。

中等度の腎機能障害の患者は1例含まれ、高度の腎機能障害の患者は含まれなかった。中等度肝機能障害又は高度肝機能障害の患者は含まれなかった。

後天性血友病 A の診断から登録時までの期間は6日及び1009日であった。診断時の FVIII 活性は両患者ともに1 IU/dL 未満であった。診断時の FVIII インヒビターは33及び58 BU/mL であった。両患者ともに登録前24週間に出血時止血療法として血液凝固因子製剤を使用又は輸血を行っていた。その内訳は、rFVIIa 製剤、aPCC 及び新鮮凍結血漿が各1例に使用されていた。2例の内、1例は aPCC 定期輸注を行っていた（表 2.7.4.2.3.2-2）。

両患者ともに後天性血友病 A 以外の既往症及び／又は合併症があった。2例の内、悪性腫瘍があった患者が1例であった。

両患者ともに登録前1年以内に手術歴はなく、1例に本剤投与開始後、手技又は手術が行われた。

2.7.3.2.2.2 本剤投与状況

コホート1では、主要解析のデータカットオフ日までに投与終了基準を満たさなかった1例が、追加データカットオフ日時点においても本剤投与中であった（総投与回数51回）。コホート1全例における投与開始から追加データカットオフ日までの投与回数の中央値（範囲）は7.0回（2～51）であった。コホート2では、主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までに2例が登録され、本剤が投与された。この2例の内、1例は追加データカットオフ日時点で本剤投与終了基準を満たしておらず、投与中であった（投与回数18回、本剤投与開始後の有効性評価期間：117日）。もう1例は投与終了基準を満たしたことで、本剤の投与を終了した（投与回数9回、本剤投与開始後の有効性評価期間：64日、安全性フォローアップ期間：57日）。

試験開始から追加データカットオフ日までににおける本剤投与開始後の有効性評価期間は、コホート1では中央値（範囲）が44.5日（8～348）、コホート2では64日及び117日であった。また、本剤投与開始前の有効性評価期間は、コホート1では中央値（範囲）が68.0日（17～168）、コホート2では23日及び168日であった。

コホート2の1例では Week 5～Week 17まで自己投与が行われた。

2.7.3.2.2.3 免疫抑制剤の併用状況

コホート1では、主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までに、最終観察時又は追加データカットオフ日のいずれか早い日に免疫抑制剤を使用していなかった

患者が1例追加された。主要解析のデータカットオフ日までのデータに基づく2.7.3.2.1.3に記載した内容から、その他の更新はなかった。

コホート2では、治験登録時点で治験責任（分担）医師により免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された患者を登録した。免疫抑制療法の実施が困難と判断された理由は、1例（No. 14）は免疫抑制療法が長い期間効果がない上、顎骨壊死による感染を起しており、免疫抑制療法は禁忌に近い状態であったためであった。もう1例（No. 13）は、免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド）を使用した場合に、合併している糖尿病に対してインスリン投与が必要となる可能性が高いこと、出血傾向が強いため頻回の血糖測定が困難であったこと、及び血腫の疼痛が強くほぼ寝たきりの状態であるため、高用量副腎皮質ステロイドを用いた場合に副腎皮質ステロイドの副作用である筋力低下、骨粗鬆症リスクが増加し、更なる全身状態悪化の懸念があったためであった。

2例の内1例（No. 13）は、Day 1以降、出血症状が落ち着き、加えて、糖尿病の血糖コントロールも改善され、患者のADL及び全身状態も改善、臓器機能も保たれていることから全体的に免疫抑制療法に対する障害が少なくなったと判断され、Day 5にプレドニゾロン50 mgの経口投与が開始され、Day 27にシクロホスファミド50 mgの経口投与が開始された。

2.7.3.2.2.4 有効性

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1では1例で本剤投与開始後の有効性評価期間に全出血が5回認められ、別の1例で安全性フォローアップ期間に全出血が1回認められた。これら6回の全出血は治療を要した出血又は大出血ではなかった。主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート2の結果が得られた。

試験開始から追加データカットオフ日までにおいて、本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血はコホート1の12例中2例（16.7%）で発現し、コホート2の両患者に発現しなかった。治療を要した大出血及びすべての大出血は両コホートでいずれも発現しなかった（表 2.7.3.2.2.4.1-1）。

治療を要した出血の年間出血率は、コホート1の12例中11例で、本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少するか、ゼロのままであった（表 2.7.3.2.2.4.1-1、表 2.7.3.2.2.4.1-2）。コホート2での治療を要した出血の年間出血率は本剤投与開始後の有効性評価期間にゼロまで減少した。両コホートにおいて、年間出血率の要約統計量は治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血、すべての大出血及び治療を要した特発性出血で一貫して減少傾向を認めた（表 2.7.3.2.2.4.1-3）。コホート1で治療を要した出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する治療を要した出血の出血症状継続期間の割合、並びに両コホートで全出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する全出血の出血症状継続期間の割合は、本剤投与開始後に減少する傾向が認められた（表 2.7.3.2.2.4.1-4）。

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1ではいずれの患者においても血液凝固因子製剤の使用又は輸血は行われなかった。コホート1では2.7.3.2.1.4に記載した内容からの更新はなかった。両コホートで血液凝固因子製剤の使用及び輸血を必要とした患者の割合は本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少傾向が認められた（表 2.7.3.2.2.4.2-1、表 2.7.3.2.2.4.2-2）。各評価期間に血液凝固因子製剤の投与及び輸血を行った患者における年換算の使用量及び投与回数では本剤投与開始前の有効性評価期間に血液凝固因子製剤（rFVIIa）の投与及び輸血（赤血球輸血）を行ったコホート1の7例の内、1例を除

く6例で減少し、コホート2の両患者で減少した。

ヘモグロビン濃度は本剤投与開始以降両コホートのほとんどの患者で増加した（[図 2.7.3.2.2.4.3-2](#)、[表 2.7.3.2.2.4.3-1](#)）。

試験開始から追加データカットオフ日までにおいて、後天性血友病 A に関連して入院した状態で本剤の投与を開始したコホート1の9例及びコホート2の1例の内、それぞれ3例（33.3%）及び1例は本剤投与終了基準を満たす前に退院できた（[表 2.7.3.2.2.4.4-1](#)）。

コホート1では、元々リハビリテーションの必要がなかった患者（2例）及び Day 1前に既にリハビリテーションを開始していた患者（3例）を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった7例の内、半数以上（5例）の患者が本剤投与開始から約2週間後にはリハビリテーションを開始できた。コホート2では、元々リハビリテーションの必要がなかった患者（1例）を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった1例の患者が本剤投与開始から6日後にはリハビリテーションを開始できた（[2.7.3.2.1.4.5](#)）。

ECOG-PS 評価では、フォローアップ Week 1の結果があったコホート1の11例中3例において1スコアの改善が認められ、フォローアップ Week 1の結果があったコホート2の1例において2スコアの改善が認められ、明らかな悪化を認めた患者はいなかった（[2.7.3.2.1.4.6](#)）。

2.7.3.2.2.4.1 出血に関する有効性評価項目

1) 出血発現例の割合

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血はコホート1の12例中2例（16.7%）で発現し、コホート2の両患者に発現しなかった。治療を要した大出血及びすべての大出血は両コホートでいずれも発現しなかった（[表 2.7.3.2.2.4.1-1](#)、[図 2.7.3.2.2.4.1-1](#)）。本剤投与開始前の有効性評価期間では、治療を要した出血はコホート1の12例中6例（50.0%）及びコホート2の両患者で発現し、治療を要した大出血はコホート1の12例中6例（50.0%）及びコホート2の1例で発現し、すべての大出血はコホート1の12例中7例（58.3%）及びコホート2の1例で発現した（[表 2.7.3.2.2.4.1-2](#)）。

本剤投与開始後の有効性評価期間における治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血及びすべての大出血の回数はコホート1でそれぞれ5, 0, 32及び0回、コホート2でそれぞれ0, 0, 3及び0回であった。本剤投与開始前の有効性評価期間における治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血及びすべての大出血の回数はコホート1でそれぞれ30, 27, 110及び77回、コホート2でそれぞれ3, 1, 5及び2回であった。本剤投与開始後の有効性評価期間における治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血及びすべての大出血の回数は減少する傾向が両コホートで認められ、この傾向は血中にエミシズマブ濃度が残っていると考えられる安全性フォローアップ期間においても同様であった。なお、各有効性評価期間及び安全性フォローアップ期間の長さは異なっており、解釈には注意を要する。

本剤投与終了基準を達成したコホート1の11例及びコホート2の1例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現しなかった。

表 2.7.3.2.2.4.1-1 本剤投与開始後有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧（JO42003試験—追加データカットオフ）

Listing of Bleed Related Endpoints in Efficacy Period After First Emicizumab Administration

Protocol: JO42003

Analysis: All Subjects

Data cutoff date: 10SEP2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

Center/ Patient ID	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Efficacy Period (Days)	Num. of Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Num. of All Bleeds	ABR All Bleeds	Num. of Treated Spontan. Bleeds	ABR Treated Spontan. Bleeds	Num. of Treated Major Bleeds	ABR Treated Major Bleeds	Num. of All Major Bleeds	ABR All Major Bleeds	Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)	Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)
/1	80	M	50	47	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/3	80	M	60	50	4	29.22	4	29.22	4	29.22	0	0.00	0	0.00	83.02	83.02
/6	80	M	50	106	0	0.00	1	3.45	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2.97	0.00
/7	70	M	80	29	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/10	70	F	40	64	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/8	50	F	40	8	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/4	80	F	50	348	0	0.00	25	26.24	0	0.00	0	0.00	0	0.00	70.93	0.00
/11	50	F	50	57	0	0.00	1	6.41	0	0.00	0	0.00	0	0.00	30.56	0.00
/2	90	F	40	36	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/9	70	F	30	42	1	8.70	1	8.70	1	8.70	0	0.00	0	0.00	12.28	12.28
/5	60	M	50	29	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/12	60	M	50	15	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00

Treatment: COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)

/14	50	F	50	117	0	0.00	2	6.24	0	0.00	0	0.00	0	0.00	33.33	0.00
/13	80	F	50	64	0	0.00	1	5.71	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1.83	0.00

The start of "Efficacy Period" is defined as the date of first emicizumab administration. The end of the period is defined as the date of the clinical cutoff, the date of completion of emicizumab administration or the date of discontinuation of emicizumab administration, whichever is earlier.
 症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

表 2.7.3.2.2.4.1-2 本剤投与開始前有効性評価期間における出血回数及び年間出血率の一覧（JO42003試験—追加データカットオフ）

Listing of Bleed Related Endpoints in Efficacy Period Before First Emicizumab Administration

Protocol: JO42003

Analysis: All Subjects

Data cutoff date: 10SEP2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

Center/ Patient ID	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Efficacy Period (Days)	Num. of Treated Bleeds	ABR Treated Bleeds	Num. of All Bleeds	ABR All Bleeds	Num. of Treated Spontan. Bleeds	ABR Treated Spontan. Bleeds	Num. of Treated Major Bleeds	ABR Treated Major Bleeds	Num. of All Major Bleeds	ABR All Major Bleeds	Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)	Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)
/1	80	M	50	46	0	0.00	11	87.34	0	0.00	0	0.00	11	87.34	100.00	0.00
/3	80	M	60	78	1	4.68	17	79.61	1	4.68	1	4.68	16	74.92	43.59	1.66
/6	80	M	50	38	4	38.45	29	278.74	4	38.45	4	38.45	28	269.13	74.34	23.46
/7	70	M	80	168	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0.00	0.00
/10	70	F	40	48	4	30.44	4	30.44	4	30.44	4	30.44	4	30.44	100.00	100.00
/8	50	F	40	168	0	0.00	3	6.52	0	0.00	0	0.00	0	0.00	5.36	0.00
/4	80	F	50	168	0	0.00	12	26.09	0	0.00	0	0.00	0	0.00	54.76	0.00
/11	50	F	50	58	4	25.19	12	75.57	4	25.19	1	6.30	1	6.30	100.00	31.03
/2	90	F	40	39	3	28.10	3	28.10	3	28.10	3	28.10	3	28.10	98.42	98.42
/9	70	F	30	17	14	300.79	14	300.79	14	300.79	14	300.79	14	300.79	100.00	100.00
/5	60	M	50	168	0	0.00	2	4.35	0	0.00	0	0.00	0	0.00	32.74	0.00
/12	60	M	50	160	0	0.00	3	6.85	0	0.00	0	0.00	0	0.00	56.87	0.00

Treatment: COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)

/14	50	F	50	168	1	2.17	2	4.35	1	2.17	0	0.00	0	0.00	4.76	2.38
/13	80	F	50	23	2	31.76	3	47.64	2	31.76	1	15.88	2	31.76	100.00	60.87

The start of "Efficacy Period" for each individual patient is defined as the date of diagnosis of acquired hemophilia A or the beginning date of the first bleed before emicizumab administration, whichever is earlier. In case the selected date is before 24 weeks prior to the date of first emicizumab administration, the start date is defined as 24 weeks prior to the date of first emicizumab administration. The end of the period is defined as the date of first emicizumab administration. 症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

図 2.7.3.2.2.4.1-1 出血のドットプロット (JO42003試験—追加データカットオフ)

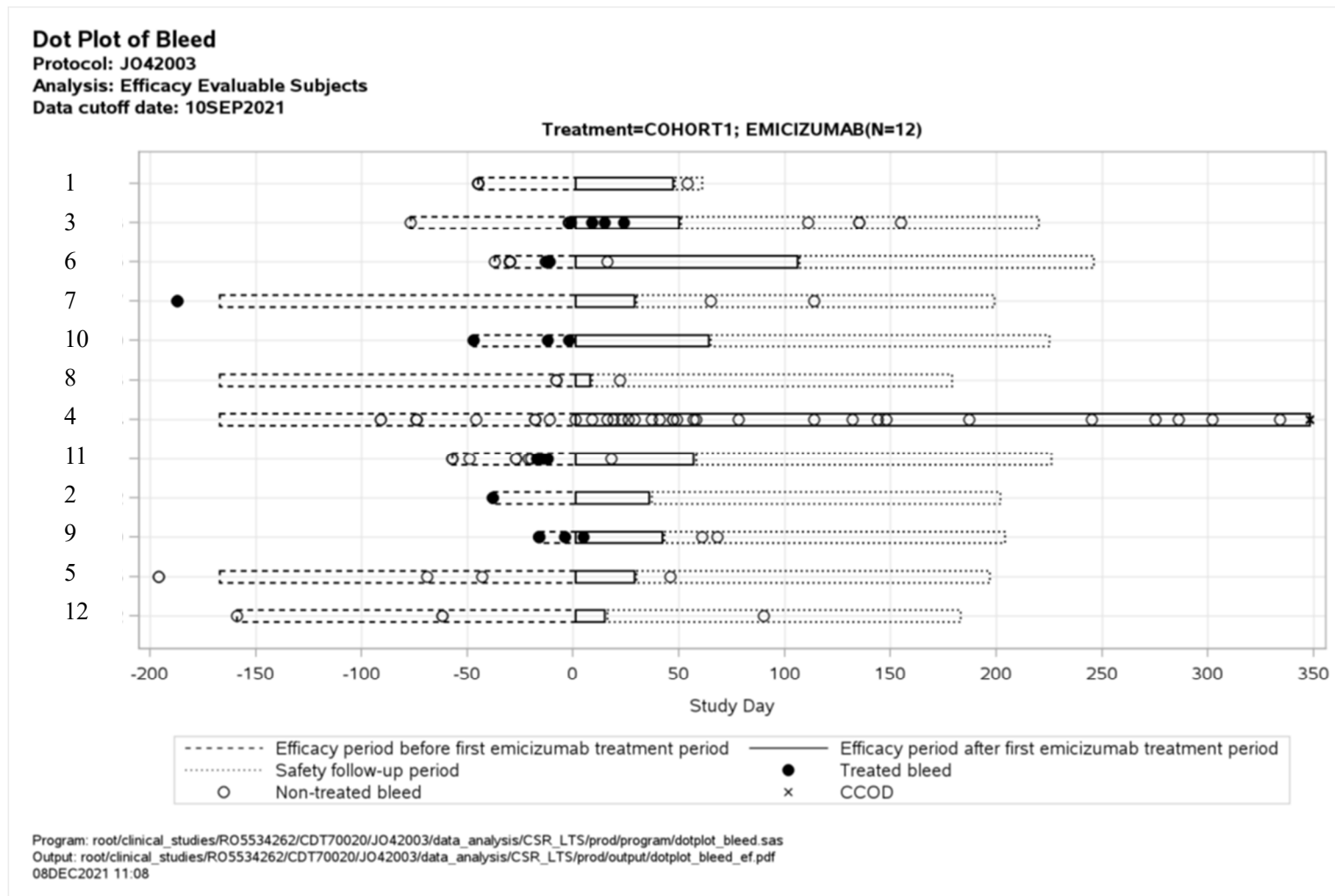
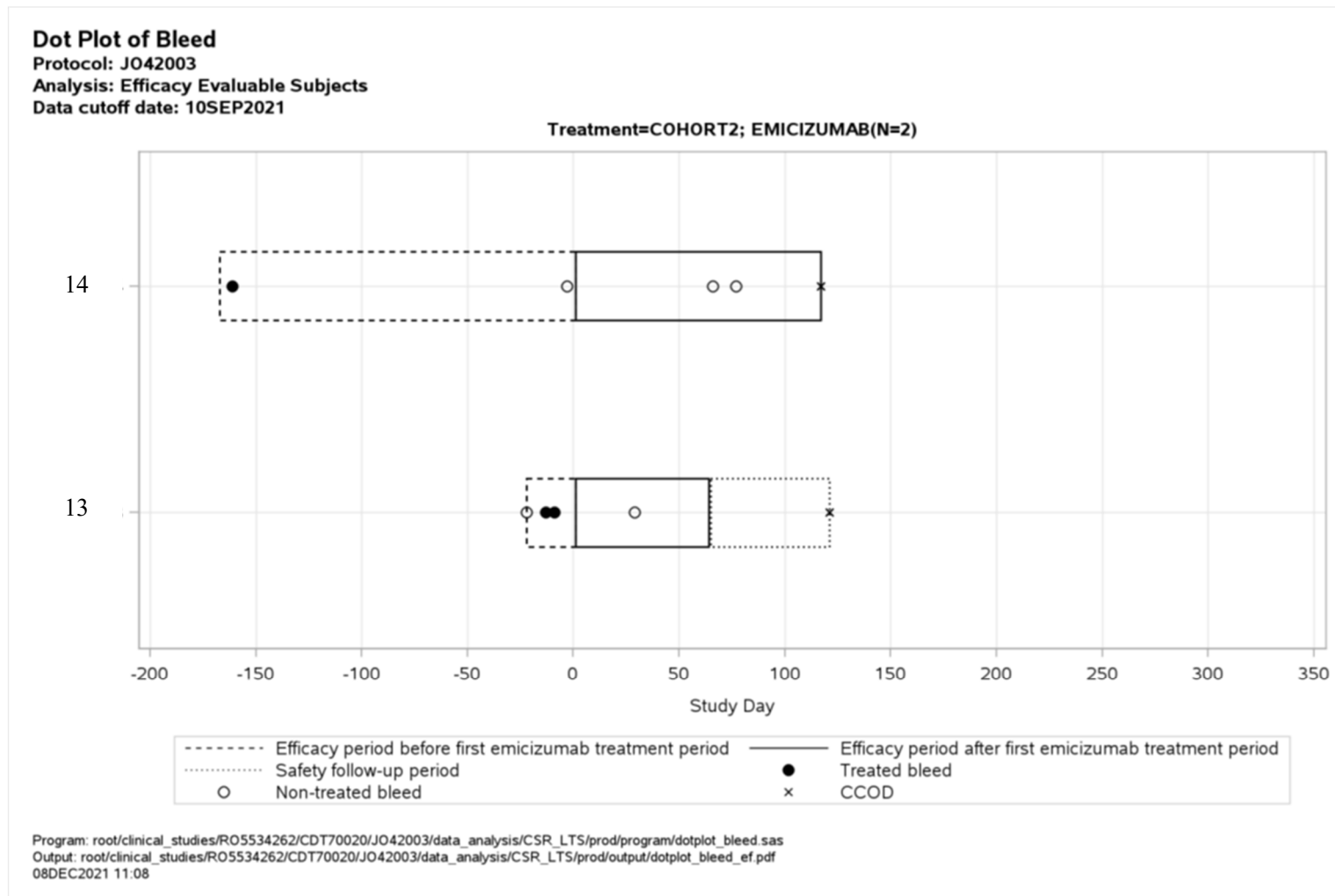


図 2.7.3.2.2.4.1-1 出血のドットプロット (JO42003試験—追加データカットオフ) (続)



2) 年間出血率

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1では1例で本剤投与開始後の有効性評価期間に全出血が5回認められ、別の1例で安全性フォローアップ期間に全出血が1回認められたものの、[2.7.3.2.1.4.1](#)で文章で記載した内容から更新はなかった。以下、コホート2の結果を記載する。

治療を要した出血の年間出血率は、コホート2の両患者で、本剤投与開始前の有効性評価期間ではゼロではなかったが、本剤投与開始後の有効性評価期間ではゼロまで減少した。本剤投与開始前後の有効性評価期間における治療を要した大出血及びすべての大出血の年間出血率は両患者で減少するか、ゼロのままであった（表 [2.7.3.2.2.4.1-1](#)、表 [2.7.3.2.2.4.1-2](#)）。

本剤投与開始後の有効性評価期間における患者ごとの年間出血率に基づく集団の治療を要した出血の年間出血率の平均値（95%CI）は0.0（算出不能～3.69）であった。患者ごとの年間出血率に基づく集団の年間出血率の平均値は、治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血、すべての大出血及び治療を要した特発性出血で一貫して減少傾向を認めた（表 [2.7.3.2.2.4.1-3](#)）。また、負の2項回帰モデルを用いて推定した治療を要した出血の年間出血率（ABR, model based）は算出不能であった。

表 2.7.3.2.2.4.1-3 年間出血率の要約 (JO42003試験—追加データカットオフ)

ABR Overview
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

	Prior Treatment	Post Treatment
Number of Subjects	12	12
Treated Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	34.1 [9.53;121.63]	3.3 [0.75; 14.82]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	35.6 [24.91; 49.42]	3.2 [0.69; 9.01]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 29.22]
Treated Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	34.1 [23.60; 47.58]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 0.00]
All Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	74.2 [35.98;152.85]	7.7 [3.20; 18.70]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	77.0 [60.80; 96.27]	6.2 [2.30; 13.29]
Median ABR, Calculated (IQR)	29.3 [6.69; 83.47]	0.0 [0.00; 7.55]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 29.22]
All Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	66.4 [51.41; 84.44]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	17.2 [0.00; 81.13]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 0.00]
Treated Spontaneous Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	34.1 [9.53;121.63]	3.3 [0.75; 14.82]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	35.6 [24.91; 49.42]	3.2 [0.69; 9.01]
Median ABR, Calculated (IQR)	2.3 [0.00; 29.27]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00-300.79]	[0.00- 29.22]

Prior Treatment means the efficacy period before first emicizumab administration.
 Post Treatment means the efficacy period after first emicizumab administration.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/t_ef_ovabr2.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/t_ef_ovabr2_ef.out
 08DEC2021 11:06

表 2.7.3.2.2.4.1-3 年間出血率の要約 (JO42003試験—追加データカットオフ) (続)

ABR Overview
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

Treatment: COHORT2; EMICIZUMAB (N=2)

	Prior Treatment	Post Treatment
Number of Subjects	2	2
Treated Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	17.0 [9.88; 27.18]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	17.0 [2.17; 31.76]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[2.17- 31.76]	[0.00- 0.00]
Treated Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	7.9 [3.41; 15.68]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	7.9 [0.00; 15.88]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00- 15.88]	[0.00- 0.00]
All Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	16.2 [3.71; 70.61]	6.1 [5.75; 6.40]
Mean ABR, Calculated (95% CI)	26.0 [16.98; 38.09]	6.0 [2.19; 13.03]
Median ABR, Calculated (IQR)	26.0 [4.35; 47.64]	6.0 [5.71; 6.24]
Min-Max, Calculated ABR	[4.35- 47.64]	[5.71- 6.24]
All Major Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	15.9 [9.06; 25.83]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	15.9 [0.00; 31.76]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[0.00- 31.76]	[0.00- 0.00]
Treated Spontaneous Bleeds		
ABR, model based (95% CI)	Not Estimable	Not Estimable
Mean ABR, Calculated (95% CI)	17.0 [9.88; 27.18]	0.0 [NA ; 3.69]
Median ABR, Calculated (IQR)	17.0 [2.17; 31.76]	0.0 [0.00; 0.00]
Min-Max, Calculated ABR	[2.17- 31.76]	[0.00- 0.00]

Prior Treatment means the efficacy period before first emicizumab administration.
 Post Treatment means the efficacy period after first emicizumab administration.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/t_ef_ovabr2.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/t_ef_ovabr2_ef.out
 08DEC2021 11:06 Page 2 of 2

3) 出血症状継続期間 (出血症状の発現から消失に至るまでの期間)

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1では1例で本剤投与開始後の有効性評価期間に全出血が5回認められ、別の1例で安全性フォローアップ期間に全出血が1回認められたものの、2.7.3.2.1.4.1で文章で記載した内容から更新はなかった。以下、コホート2の結果を記載する。

本剤投与開始後の有効性評価期間及び本剤投与開始前の有効性評価期間における出血症状継続期間の割合の中央値 (範囲) は、本剤投与開始前後ともに両患者で認められた全出血でそれぞれ17.6% (2~33%) 及び52.4% (5~100%) であった (表 2.7.3.2.2.4.1-4)。なお、安全性フォローアップ期間に移行した1例において全出血は認められなかった。

全出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する全出血の出血症状継続期間の割合は、本剤投与開始後に減少する傾向が認められた。

表 2.7.3.2.2.4.1-4 治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合（JO42003試験—追加データカットオフ）

Duration of Bleeding Symptoms
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

Proportion of bleeding symptom duration for All Bleeds (%)

Timepoint	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Pre		
Number of patients experienced the bleed	11 (91.7%)	2 (100%)
Mean duration of the bleed		
n	11	2
Mean (SD)	69.644 (33.308)	52.381 (67.343)
Median	74.342	52.381
Min - Max	5.36 - 100.00	4.76 - 100.00
Post		
Number of patients experienced the bleed	5 (41.7%)	2 (100%)
Mean duration of the bleed		
n	5	2
Mean (SD)	39.952 (35.484)	17.584 (22.274)
Median	30.556	17.584
Min - Max	2.97 - 83.02	1.83 - 33.33
Follow-up		
Number of patients experienced the bleed	7 (58.3%)	0
Mean duration of the bleed		
n	7	0
Mean (SD)	12.524 (13.296)	NE (NE)
Median	6.433	NE
Min - Max	1.19 - 39.01	NE - NE

Pre = Efficacy period before first emicizumab administration, Post = Efficacy period after first emicizumab administration, Follow-up = Safety Follow-up Period.

Percentages are based on N in the column headings.

Bleeding events that occur during each period are used in the calculation for the proportions of bleeding symptom duration (bleeding symptom duration / observation period). If the bleeding symptom duration spans each period, the end date of numerator (bleeding symptom duration) is imputed by the end date of denominator (observation period of each period).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/durbleed.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/durbleed_ef.out
08DEC2021 11:07

Page 1 of 2

表 2.7.3.2.2.4.1-4 治療を要した出血及び全出血の出血症状継続期間の割合（JO42003試験—追加データカットオフ）（続）

Duration of Bleeding Symptoms
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

Proportion of bleeding symptom duration for Treated Bleeds (%)

Timepoint	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Pre		
Number of patients experienced the bleed	6 (50.0%)	2 (100%)
Mean duration of the bleed		
n	6	2
Mean (SD)	59.097 (45.275)	31.625 (41.358)
Median	64.729	31.625
Min - Max	1.66 - 100.00	2.38 - 60.87
Post		
Number of patients experienced the bleed	2 (16.7%)	0
Mean duration of the bleed		
n	2	0
Mean (SD)	47.649 (50.024)	NE (NE)
Median	47.649	NE
Min - Max	12.28 - 83.02	NE - NE
Follow-up		
Number of patients experienced the bleed	0	0
Mean duration of the bleed		
n	0	0
Mean (SD)	NE (NE)	NE (NE)
Median	NE	NE
Min - Max	NE - NE	NE - NE

Pre = Efficacy period before first emicizumab administration, Post = Efficacy period after first emicizumab administration, Follow-up = Safety Follow-up Period.

Percentages are based on N in the column headings.

Bleeding events that occur during each period are used in the calculation for the proportions of bleeding symptom duration (bleeding symptom duration / observation period). If the bleeding symptom duration spans each period, the end date of numerator (bleeding symptom duration) is imputed by the end date of denominator (observation period of each period).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/durbleed.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/durbleed_ef.out
08DEC2021 11:07

Page 2 of 2

2.7.3.2.2.4.2 血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1ではいずれの患者においても血液凝固因子製剤の使用又は輸血は行われなかった。したがって、主要解析のデータカットオフ日までのデータから追加データカットオフ日までのデータで、コホート1では2.7.3.2.1.4.2に記載した内容からの更新はなかった。以下、コホート2の結果を記載する。

コホート2において、本剤投与開始後の有効性評価期間に、血液凝固因子製剤の使用又は輸血を行った患者は2例中1例（No. 13）であった（表 2.7.3.2.2.4.2-1）。この1例は血液凝固因子製剤（rFVIIa 製剤）を使用した。本剤投与開始前の有効性評価期間に、血液凝固因子製剤の使用又は輸血は両患者で行われた（表 2.7.3.2.2.4.2-2）。この2例はいずれも血液凝固因子製剤を使用した。血液凝固因子製剤の使用又は輸血を実施した患者数は本剤投与開始前の有効性評価期間の2例から本剤投与開始後の有効性評価期間の1例に減少した。

本剤投与開始前の有効性評価期間に使用された血液凝固因子製剤は aPCC、新鮮凍結血漿及び rFVIIa 製剤であった。これらの内、aPCC 及び新鮮凍結血漿を本剤投与開始後の有効性評価

期間に使用した患者はいなかった。本剤投与開始前の有効性評価期間に rFVIIa 製剤を使用した患者は1例であり、同患者は本剤投与開始前の有効性評価期間より低用量及び低頻度の rFVIIa 製剤を本剤投与開始後の有効性評価期間に使用した。本剤投与開始前の有効性評価期間に1例で実施された輸血は赤血球輸血であり、赤血球輸血は本剤投与開始後の有効性評価期間にも同じ患者で低用量及び低頻度で実施された（表 2.7.3.2.2.4.2-3）。

以上より、血液凝固因子製剤の使用及び輸血を必要とした患者の割合は本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少傾向が認められた。各評価期間に血液凝固因子製剤の投与及び輸血を行った患者における年換算の使用量及び投与回数では本剤投与開始前の有効性評価期間に血液凝固因子製剤の投与及び輸血を行ったコホート2の両患者で減少した。

表 2.7.3.2.2.4.2-1 本剤投与開始後の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実績（JO42003試験—追加データカットオフ）

Coagulation Factor Products or Transfusion in Efficacy Period After First Emicizumab Administration
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

Reported Name of Drug, Med, or Therapy Other Treatment	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Total number of patients with at least one treatment	5 (41.7%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	203	6
FACTOR XIII		
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)	0
Total number of treatments	3	0
FRESH FROZEN PLASMA		
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)	0
Total number of treatments	5	0
PACKED RED CELLS		
Total number of patients with at least one treatment	3 (25.0%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	17	2
RECOMBINANT FACTOR VIIA		
Total number of patients with at least one treatment	3 (25.0%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	178	4

Percentages are based on N in the column headings.

Multiple uses of a specific medication for a subject were counted once in the frequency for the medication except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Likewise, multiple uses within a specific medication class for a subject were counted once in the frequency for the medication class except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Data as collected in the 'Treatment with Coagulation Factor Products or Transfusion after Study Medication Administration Assessment' page of the eCRF.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/cmt01cf.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/cmt01cf_ef_out
08DEC2021 10:46

表 2.7.3.2.2.4.2-2 本剤投与開始前の有効性評価期間における血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実績実績（JO42003試験—追加データカットオフ）

Coagulation Factor Products or Transfusion in Efficacy Period Before First Emicizumab Administration
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

Reported Name of Drug, Med, or Therapy Other Treatment	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Total number of patients with at least one treatment	8 (66.7%)	2 (100%)
Total number of treatments	211	108
ACTIVATED PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE		
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	10	72
FACTOR VIIIA/FACTOR X		
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)	0
Total number of treatments	5	0
FRESH FROZEN PLASMA		
Total number of patients with at least one treatment	2 (16.7%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	3	22
PACKED RED CELLS		
Total number of patients with at least one treatment	7 (58.3%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	25	2
PLATELETS		
Total number of patients with at least one treatment	1 (8.3%)	0
Total number of treatments	1	0
RECOMBINANT FACTOR VIIIA		
Total number of patients with at least one treatment	7 (58.3%)	1 (50.0%)
Total number of treatments	167	12

Percentages are based on N in the column headings.

Multiple uses of a specific medication for a subject were counted once in the frequency for the medication except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Likewise, multiple uses within a specific medication class for a subject were counted once in the frequency for the medication class except for 'Total number of treatments' row in which multiple uses of the same treatments are counted separately.

Data as collected in the 'Treatment with Coagulation Factor Products or Transfusion before Enrollment Assessment' page of the eCRF.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/cmt01cfp.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/cmt01cfp_ef.out
 08DEC2021 10:46

Page 1 of 1

表 2.7.3.2.2.4.2-3 血液凝固因子製剤及び輸血の年換算の使用量及び投与回数（JO42003試験コホート2—追加データカットオフ）

	Efficacy period before first emicizumab administration (n = 2)			Efficacy period after first emicizumab administration (n = 2)			Safety follow-up period (n = 1)		
	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)	(1)	(2)	(3)
aPCC (U)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	469607.1 (NE)	8664.3 (NE)	156.5 (NE)						
Median	469607.1	8664.3	156.5						
Min - Max	469607 - 469607	8664 - 8664	157 - 157						
Fresh frozen plasma (U)									
n	1	1	1						
Mean (SD)	698.7 (NE)	13.4 (NE)	349.4 (NE)						
Median	698.7	13.4	349.4						
Min - Max	699 - 699	13 - 13	349 - 349						
Packed red cells (u)									
n	1	1	1	1	1	1			
Mean (SD)	63.5 (NE)	1.2 (NE)	31.8 (NE)	22.8 (NE)	0.4 (NE)	11.4 (NE)			
Median	63.5	1.2	31.8	22.8	0.4	11.4			
Min - Max	64 - 64	1 - 1	32 - 32	23 - 23	0 - 0	11 - 11			
rFVIIa (mg)									
n	1	1	1	1	1	1			
Mean (SD)	1032.2 (NE)	19.8 (NE)	190.6 (NE)	114.1 (NE)	2.2 (NE)	22.8 (NE)			
Median	1032.2	19.8	190.6	114.1	2.2	22.8			
Min - Max	1032 - 1032	20 - 20	191 - 191	114 - 114	2 - 2	23 - 23			

(1) = annualized amount of coagulation factor product or transfusion, (2) = annualized amount of coagulation factor product or transfusion (/kg), (3) = annualized infusion number of coagulation factor product or transfusion. Source: [t_coag01od_ef](#).

2.7.3.2.2.4.3 ヘモグロビン濃度の推移

試験開始から追加データカットオフ日までの患者ごとの推移から、本剤投与開始以降ほとんどの患者でヘモグロビン濃度は増加し、以降維持された（[図 2.7.3.2.2.4.3-1](#)、[図 2.7.3.2.2.4.3-2](#)）。

時期ごとの Week 1 Day 1以降にヘモグロビン濃度が基準値範囲内であった患者の例数及び本剤投与開始後一度でもヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数を表 [2.7.3.2.2.4.3-1](#) に示す。経過とともに、ヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の割合は増加した。ベースライン時（スクリーニング時又は Day 1）のヘモグロビン濃度はコホート1の12例中1例及びコホート2の2例中1例で基準値範囲内であった。コホート1の12例中6例（50.0%）及びコホート2の両患者のヘモグロビン濃度が Week 2までに少なくとも1回は正常範囲に達した。

以上から、本剤投与開始以降ほとんどの患者でヘモグロビン濃度は増加した。

図 2.7.3.2.2.4.3-1 ヘモグロビン濃度の平均値の推移 (JO42003試験—追加データカットオフ)

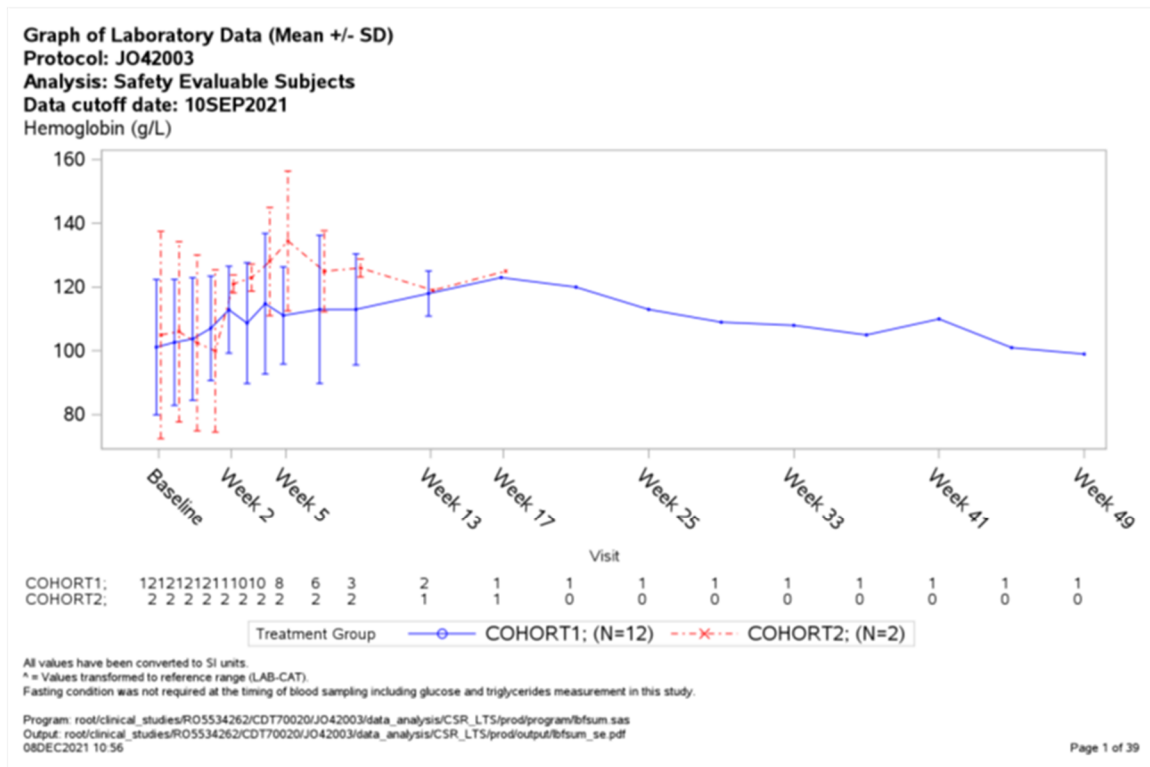


表 2.7.3.2.2.4.3-1 時期ごとのヘモグロビン濃度が基準値範囲に達した患者の例数（JO42003試験—追加データカットオフ）

Patients who Achieved Reference Range in Hemoglobin by Visit
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

Visit	n	Each Visit	Cumulative
COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)			
SCREENING	8	1 (12.5%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY1	7	1 (14.3%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY2	12	1 (8.3%)	1 (8.3%)
WEEK1_DAY3	12	2 (16.7%)	3 (25.0%)
WEEK1_DAY5	12	1 (8.3%)	3 (25.0%)
WEEK2	11	4 (36.4%)	6 (50.0%)
WEEK3	10	2 (20.0%)	6 (50.0%)
WEEK4	10	3 (30.0%)	7 (58.3%)
WEEK5	8	3 (37.5%)	7 (58.3%)
WEEK7	6	2 (33.3%)	7 (58.3%)
WEEK9	3	1 (33.3%)	7 (58.3%)
WEEK13	2	1 (50.0%)	8 (66.7%)
WEEK17	1	1 (100.0%)	8 (66.7%)
WEEK21	1	1 (100.0%)	8 (66.7%)
WEEK25	1	0	8 (66.7%)
WEEK29	1	0	8 (66.7%)
WEEK33	1	0	8 (66.7%)
WEEK37	1	0	8 (66.7%)
WEEK41	1	0	8 (66.7%)
WEEK45	1	0	8 (66.7%)
WEEK49	1	0	8 (66.7%)
COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)			
WEEK1_DAY1	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
WEEK1_DAY2	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
WEEK1_DAY3	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
WEEK1_DAY5	2	0	1 (50.0%)
WEEK2	2	1 (50.0%)	2 (100.0%)
WEEK3	2	2 (100.0%)	2 (100.0%)
WEEK4	2	1 (50.0%)	2 (100.0%)
WEEK5	2	1 (50.0%)	2 (100.0%)
WEEK7	2	1 (50.0%)	2 (100.0%)
WEEK9	2	2 (100.0%)	2 (100.0%)
WEEK13	1	0	2 (100.0%)
WEEK17	1	1 (100.0%)	2 (100.0%)
WEEK21	0	0	2 (100.0%)
WEEK25	0	0	2 (100.0%)
WEEK29	0	0	2 (100.0%)
WEEK33	0	0	2 (100.0%)
WEEK37	0	0	2 (100.0%)
WEEK41	0	0	2 (100.0%)
WEEK45	0	0	2 (100.0%)
WEEK49	0	0	2 (100.0%)

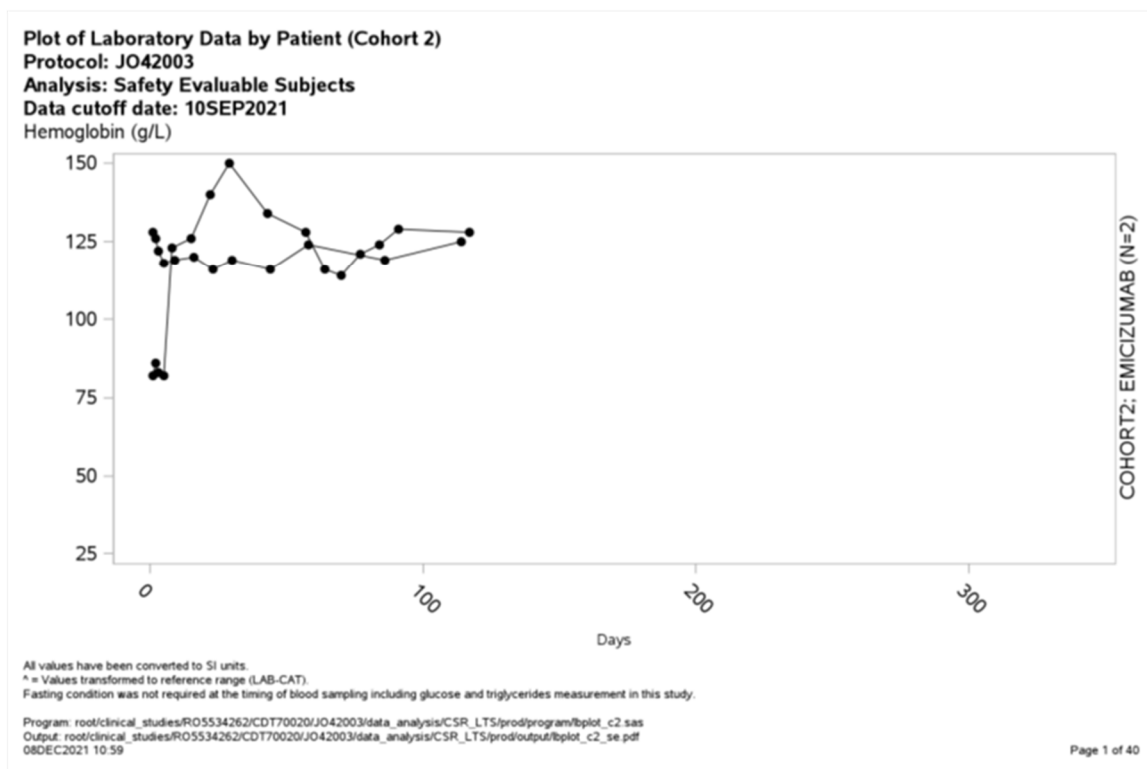
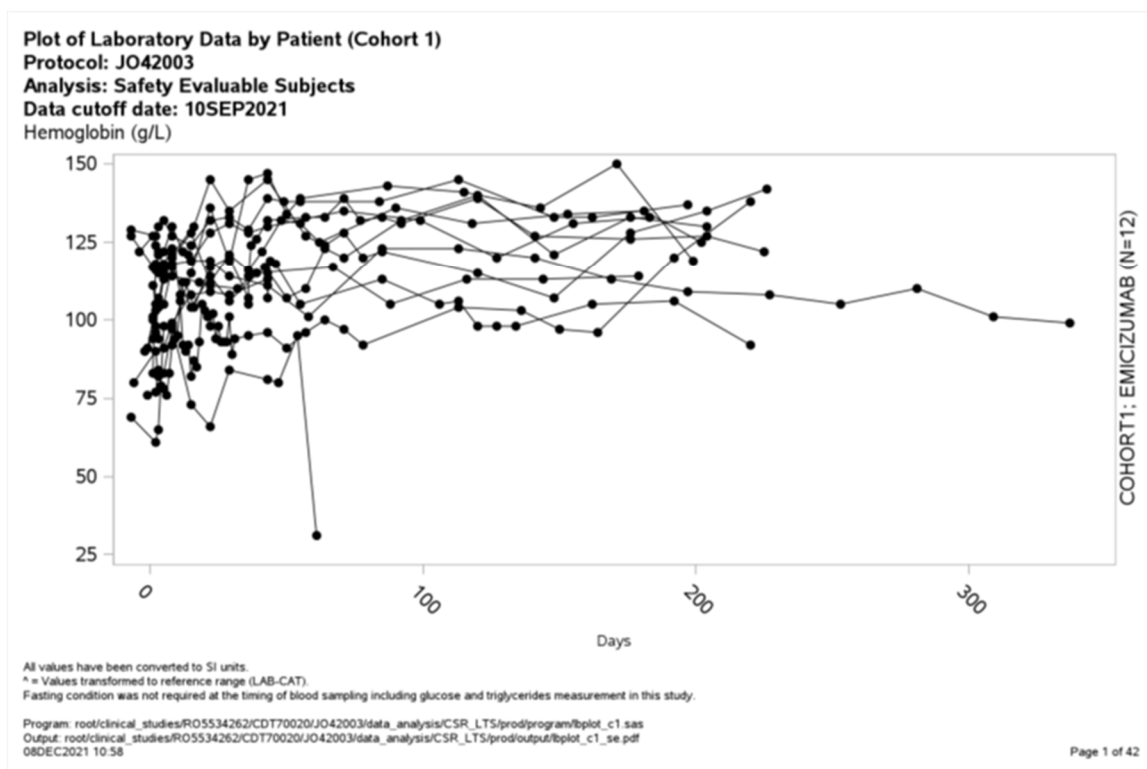
The cumulative column means the number of patients who having achieved the reference range at least one by the visit.

Percentages for the each visit column are based on the n at that timepoint. Percentages for the cumulative column are based on the N in the column heading.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/t_sum_hb.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/t_sum_hb_ef.out
 08DEC2021 11:08 Page 1 of 1

ヘモグロビン濃度の基準値（男性：130～180 g/L，女性：120～160 g/L）

図 2.7.3.2.2.4.3-2 患者ごとのヘモグロビン濃度の推移 (JO42003試験—追加データカットオフ)



2.7.3.2.2.4.4 入院期間

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、両コホートで後天性血友病 A に関連して入院していた患者各1例が退院した。

試験開始から追加データカットオフ日までにおいて、試験期間中に後天性血友病 A に関連し

て入院した患者はコホート1で9例，コホート2で1例であった（表 2.7.3.2.2.4.4-1）。いずれも登録前に入院し，追加データカットオフ日までに退院した。後天性血友病 A に関連した入院の期間は，コホート1では中央値（範囲）が89.0日（18～183），コホート2の1例では43日であった。このコホート1の9例及びコホート2の1例の内，それぞれ3例及び1例が本剤投与終了基準を満たす前に退院した（表 2.7.3.2.2.4.4-2）。

表 2.7.3.2.2.4.4-1 後天性血友病 A に関連した入院の期間（日）（JO42003試験—追加データカットオフ）

Hospitalization Period (Related to Acquired Hemophilia A)
Protocol: J042003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Hospitalization during the study		
Yes	9 (75.0%)	1 (50.0%)
No	3 (25.0%)	1 (50.0%)
Duration of hospitalization for patients who was not in the hospital at the CCOD or the end of study (Days)		
n	9	1
Mean (SD)	91.3 (55.2)	43.0 (NE)
Median	89.0	43.0
Min - Max	18 - 183	43 - 43

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/sumhosp.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/sumhosp_ef.out
08DEC2021 10:53

表 2.7.3.2.2.4.4-2 個別の後天性血友病 A に関連した入院の期間（日）（JO42003試験—追加データカットオフ）

Cohort	Patient No.	Start day of hospitalization related to AHA	End day of hospitalization related to AHA	Duration of hospitalization related to AHA (Days)	Hospitalization related to AHA at enrollment	Study Day of meeting study drug completion criteria	Days from the day of meeting study drug completion criteria to discharge	Remarks
1	1	-17	61	78	Yes	47	14	
	3	-2	87	89	Yes	50	37	
	6	-13	170	183	Yes	106	64	
	7	-6	74	80	Yes	29	45	
			105	125			—	Re-hospitalization related to AHA
	10	-16	145	161	Yes	64	81	
	4	-9	9	18	Yes	—	—	Discharged before achieving FVIII activity >50 IU/dL
	11	-19	45	64	Yes	57	-12	Discharged before achieving FVIII activity >50 IU/dL
	2	-8	16	24	Yes	36	-20	Discharged before achieving FVIII activity >50 IU/dL
9	-12	92	104	Yes	42	50		
2	13	-12	31	43	Yes	64	-33	Discharged before achieving FVIII activity >50 IU/dL

2.7.3.2.2.4.5 リハビリテーション初回実施までの期間

主要解析のデータカットオフ日までのデータから追加データカットオフ日までのデータで、コホート1では2.7.3.2.1.4.5に記載した内容からの更新はなかった。以下、コホート2の結果を記載する。

コホート2では、元々リハビリテーションの必要がなかった患者（1例）を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった1例の患者が本剤投与開始から6日後にはリハビリテーションを開始できた（表 2.7.3.2.2.4.5-1）。なお、リハビリテーションを開始時期は本剤投与終了基準を満たす前であった。

表 2.7.3.2.2.4.5-1 本剤投与開始からリハビリテーション初回実施までの期間（日）（JO42003 試験—追加データカットオフ）

First Rehabilitations
Protocol: JO42003
Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)
Rehabilitation after first emicizumab administration		
Yes	5 (41.7%)	1 (50.0%)
No	7 (58.3%)	1 (50.0%)
First Rehabilitation Day		
n	5	1
Mean (SD)	11.6 (5.4)	6.0 (NE)
Median	14.0	6.0
Min - Max	4 - 17	6 - 6

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/sumreha.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/sumreha_ef.out
08DEC2021 10:54

Page 1 of 1

2.7.3.2.2.4.6 ECOG-PS 評価

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにおいて、コホート1では安全性フォローアップ期間の追加データが8例で得られ、本剤投与開始後の有効性評価期間の追加データが1例で得られた。コホート1の2例がそれぞれ Week 41以降及びフォローアップ Week 17以降スコアが1改善した。また、当該期間にコホート2では結果が得られ、コホート2の1例はベースラインと比較してフォローアップ Week 1にスコアが2改善した。コホート2のもう1例では、ベースラインから追加データカットオフ日までの期間に変化は認められなかった。

試験開始から追加データカットオフ日までにおいて、ECOG-PS 評価がベースラインと比較してフォローアップ Week 1にスコアが1改善していた患者はコホート1の3例であった。コホート1の残りの8例では、ベースラインとフォローアップ Week 1で変化はなかった。なお、コホート1及びコホート2の各1例は本剤投与終了基準を満たしていなかったため、フォローアップ期間に移行しておらず、フォローアップ Week 1の結果はなかった。

本剤投与開始後、追加データカットオフ日までに、いずれかの時点で少なくともスコアが1改善した患者がコホート1の8例及びコホート2の1例、悪化した患者がコホート1の1例であった。残りのコホート1の3例及びコホート2の1例は本剤投与開始後いずれの変化も認められなかった。少なくともスコアが1改善したコホート1の8例及びコホート2の1例については、最初の改善が認められた時期は Day 2が1例、Week 5が1例、Week 7が2例、フォローアップ Week 2が1例、フォローアップ Week 9が1例、Week 41が1例、及びフォローアップ Week 17が1例であった。スコアが少なくとも1改善したコホート2の1例では最初の改善が Week 2で認められた後、Week 3

に更にスコアが1改善し、最終的にフォローアップ Week 5に ECOG-PS は0（3スコア改善）となった。1例で認められた悪化は Week 2のみであった。

ECOG-PS 評価では、フォローアップ Week 1の結果があったコホート1の11例中3例及びコホート2の1例においてそれぞれ1スコア及び2スコアの改善が認められ、明らかな悪化を認めた患者はいなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請の有効性の評価資料は JO42003試験のみであり、JO42003試験の主要解析の結果を 2.7.3.2.1.4に記載し、以下主要解析での結果で検討した。

2.7.3.3.1 他試験の後天性血友病 A 患者のデータとの比較

JO42003試験では対照群を設けていない。現在までに後天性血友病 A 患者を対象に実施された臨床研究において、JO42003試験で使用する出血の定義と完全に同一の定義は用いられておらず、また、出血に関する情報を免疫抑制療法の実施・非実施別に集計したデータはないため、JO42003試験と直接比較は困難である（表 2.7.3.3.1-1）。

ただし、後天性血友病 A では、まず、免疫抑制療法を開始し、治療すべき出血症状がある場合には止血治療を行うという治療方針は国内外で共通であり、代表的な臨床研究においてはいずれも90%を超える患者で免疫抑制療法が行われている（表 2.7.3.3.1-1）。JO42003試験でも12例全例で本剤投与開始前に免疫抑制剤の投与が開始されていた（2.7.3.2.1.3）ことから、JO42003試験のコホート1における本剤投与開始前の免疫抑制剤の投与状況は実臨床における免疫抑制療法による治療方針治療背景は実臨床における治療背景と類似していると考えられる。

年齢の中央値（範囲）についても、後天性血友病 A における多施設前向き観察試験である GTH-AH 01/2010試験では74歳（26～97）⁵⁾、全欧州多施設のデータベースでは73.9歳（IQR：61.4～80.4）⁶⁾、英国の2年間のサーベイランススタディでは78歳（2～98）⁷⁾であり、JO42003試験の年齢〔中央値：76.0歳、範囲：50～92、2.7.3.2.1.1〕と類似していた。

GTH-AH 01/2010試験では免疫抑制療法開始前は51%（148件中75件）が重症の出血であり、免疫抑制療法開始後は33%（141件中47件）が重症の出血であった（重症の出血は、生命を脅かす、臓器不全又はコンパートメント症候群につながる、ヘモグロビン濃度が < 8 g/dL 又は24時間あたり > 2 g/dLの低下、及び24時間あたり > 2 単位の赤血球輸血を必要とする基準の少なくとも1つを満たすものとして定義）⁵⁾。また、501例からなる全欧州多施設のデータベースでは重症の出血（ヘモグロビン濃度が < 8 g/dL 又は > 2 g/dLの低下、あるいは生命又は四肢を脅かす出血、中枢神経系、深部筋肉又は後腹膜における出血と定義）は70.3%（出血のあった474例中333例）で報告された⁶⁾。これらの報告における重症の出血と JO42003試験における大出血の定義（2.7.3.1.7.1）はほぼ同じで、重症の出血の発現割合は試験によって幅があるものの、JO42003試験の本剤投与開始前の有効性評価期間における大出血発現例の割合（58.3%、2.7.3.2.1.4.1）及び当該期間に記録された全出血に対する大出血の割合が70%（110件中77件）であった点は上記の報告と大きく異なるものではなかった。後天性血友病 A では、FVIII 活性が50%以上になるまでは出血リスクが高いことが知られているが⁵⁾、JO42003試験では本剤投与開始後の有効性評価期間において治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった。更に、治療の定義は研究によって異なるものの、本剤投与開始後の有効性評価期間において治療を要した出血を発現した患者の割合（16.7%）はいずれの先行研究よりも低い水準であった。これらは、本剤の後天性血友病 A に対する有効性を示唆する結果であると考えられた。

GTH-AH 01/2010試験ではプレドニゾロン（PSL）単剤又はシクロホスファミド又はリツキシマブと併用治療を受けていた患者の2.9%（3/102例）が出血のために死亡に至り⁵⁾、また、501例からなる全欧州多施設のデータベースでは出血による死亡は3.2%である⁶⁾。その他の2報においても出血による死亡は4%及び9%であった（表 2.7.3.3.1-1）。更に、医療情報データベー

スを用いた後天性血友病 A 治療実態調査では、入院中に死亡した患者は18.6%であった (2.7.3.8.1.5)。JO42003試験では、症例数が少なく、また、患者の転帰を有効性評価項目に規定していなかったが、試験期間中に死亡した患者は慢性腎臓病による1例のみで、出血による死亡例は認められず、本剤の後天性血友病 A に対する有効性を示唆する結果であると考えられた。

医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査における入院期間の中央値 (IQR) は62.0日 (35.0~101.5, 2.7.3.8.1.5), JO42003試験の試験期間中に後天性血友病 A に関連して入院し、主要解析のデータカットオフ日までに退院した8例の後天性血友病 A に関連した入院の期間の中央値 (範囲) は83.5日 (18~183) であり (2.7.3.2.1.4.4), 入院期間に違いは認められなかった。

医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査におけるバイパス製剤別の使用割合は (合計は100%を超える), rFVIIa 製剤が38.2%, aPCC が10.7%, FVIIa/FX 製剤が4.1% であり (2.7.3.8.1.5), JO42003試験の本剤投与開始前の有効性評価期間の使用状況 (rFVIIa 製剤が58.3%, aPCC が8.3%, FVIIa/FX 製剤が16.7%, 表 2.7.3.2.1.4.2-2) よりも少なく, JO42003試験の本剤投与開始後の有効性評価期間の使用状況 (rFVIIa 製剤が25.0%, aPCC が0.0%, FVIIa/FX 製剤が0.0%, 表 2.7.3.2.1.4.2-1) より多い傾向であった。

表 2.7.3.3.1-1 JO42003試験及び後天性血友病 A 患者を対象とした代表的な臨床研究における患者背景及び出血に関する情報

臨床研究名 (実施国)	期間 (年)	調査方 法	IST 実施状 況	FVIII 活性	FVIII イン ヒビター (BU/mL)	出血回数	治療を要した 出血	重症又は死亡に至っ た出血	その他
JO42003試験 (日本)	2020 - 2021 (主 要解 析の デー タカ ット オフ)	Prospe ctive	実施：12例 (100%)	診断時 1.0 IU/dL (< 0.8 ~ 36.6) 中央 値(範囲)	診断時 40.5 (1 ~ 149) 中央値(範 围)	本剤投与開始後 の有効性評価期 間に全出血が5 例(41.7%)に認 められた。一方 で、本剤投与開 始前の有効性評 価期間に全出血 が11例(91.7%) に認められた	本剤投与開始 後の有効性評 価期間に12例 中2例(16.7%) 認められた。一 方で、本剤投 与開始前の有 効性評価期間 に6例(50.0%) に認められた	本剤投与開始後の有 効性評価期間に記録 された全出血は計27 件あったが、その内 大出血は0件であ った。一方で、本剤投 与開始前の有効性評 価期間にすべての大 出血は7例(58.3%) に認められた。当該期 間に記録された全出 血のうち70.0% (110 件中77件)が大出血 であった。	—
UKHCDO surveillance ⁷⁾ (英国)	2001 - 2003	Retros pective	実施：143 例(95%) 非実施：8 例(5%)	診断時 ≤ 1 IU/dL 46 例(30%) 1 < , < 5 IU/dL 56 例 (36%) 5 ≤ , < 50 IU/dL 52 例 (34%)	診断時 0-10 9 例 (6%) 11-100 119 例(81%) 101-1000 16例(11%)	—	172例の内、 出血の有無が 取得できた 149例中97例 で止血治療が 行われた。	出血の状態がわか った143例の内、死亡 に至った出血例は13 例(9.1%) IST 非実施の6/8例は 死亡に至った。	—

臨床研究名 (実施国)	期間 (年)	調査方 法	IST 実施状 況	FVIII 活性	FVIII イン ヒビター (BU/mL)	出血回数	治療を要した 出血	重症又は死亡に至っ た出血	その他
SACHA ⁸⁾ (フランス)	2001 - 2006	Prospe ctive	実施：77例 (94%) 非実施：5 例(6%)	初回来院時 2% (0-30) 中央値 (範 囲)	初回来院時 16 (1-2800) 中央値 (範 囲)	登録時に、82例 中72例に1か所 以上で出血が認 められていた。 また、1年間の 観察期間中、26 例に1回以上の 再出血が認めら れた。	登録時に、1 か所以上で出 血が認められ ていた72例の 内、38例で止 血治療が行わ れた。	登録時に重症の出血 があった29例の内、1 か月後、21例で改 善。 死亡に至った出血は3 例(4%)。 1年間に何らかの理由 で死亡に至った27例 (33%)の内、初期の1 か月以内が7例(9%)。	登録時に重 症の出血が あった患者 の内、 rFVIIa 製剤 及び aPCC を投与され た患者は、1 か月後にそ れぞれ 81% 及び100%で 改善が認め られた。
EACH2 ⁶⁾ (欧州13カ国)	2003 - 2009	Prospe ctive	実施：477 例(95%) 非実施：24 例(5%)	診断時 2 U/dL (1-5) 中央値(IQR)	診断時 12.8 (4.3- 42.4) 中 央 値 (IQR)	501 例 中 474 例 (94.6%) に出 血が認められ、 その内 159 例 (33.5%) では 2回以上の出血 が認められた (108例で2回、 35例で3回、16 例で4回以上、 最大7回)。	出血が認めら れた474例の 内、334例 (70.5%)で止血 治療が行われ た。	501例中、重症な出血 は333例(66.5%) 死亡に至った出血例 は16例(3.2%)	—

臨床研究名 (実施国)	期間 (年)	調査方 法	IST実施状 況	FVIII 活性	FVIII イン ヒビター (BU/mL)	出血回数	治療を要した 出血	重症又は死亡に至っ た出血	その他
GTH-AH 01/2010 ^{5), 9)} (ドイツ, オ ーストリア)	2010 - 2013	Prospe ctive	実施 : 101 例(99%) 非実施 : 1 例(1%)	BL 時 1.4 IU/dL (< 1-31) 中央値(範囲)	BL 時 19 (1.1-1449) 中央値(範 囲)	Day 1 (IST 開始 日)以前に 80 例 (78%)の患者に 148 件の出血が 観察された。 Day 1 より後に 61 例(59%)の患 者に 141 件の出 血が観察され, その内 130 件 (92%)は Day 1 後 12 週間以内 で起こった。出 血率は, Week 1 ~12 の間が平均 0.13 /patient- week (PW)(95%CI = 0.10-0.17), 部 分寛解までが平 均 0.27 /PW (95%CI = 0.21- 0.34) であっ た。	治療を要した 出血例は 48 例 (47%) その出血率は 平均 0.09 /PW (95%CI = 0.07- 0.13)	死亡に至った出血例 は 3 例(2.9%)。 記録された全出血イ ベントの内, IST 開始 前は重症出血が 51% (148 件中 75 件)を占 め, IST 開始後は 33% (141 件中 47 件)であ った。	—

BL = ベースライン, BU = Bethesda units, IST = 免疫抑制療法, IQR = 四分位範囲

2.7.3.3.2 FVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者における結果との比較

本剤投与開始後の有効性評価期間における負の2項回帰モデルを用いて推定した治療を要した出血の年間出血率（95%信頼区間）は、3.3（0.75～14.87）であった（表 2.7.3.2.1.4.1-3）。初回申請時評価資料（eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1）で示したインヒビター保有先天性血友病 A 成人/青年患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29884試験）において、試験参加前にバイパス製剤による出血時止血療法を受けていた患者を対象に、本剤を1週間隔レジメンにて定期投与した際（A 群）の負の2項回帰モデルを用いて推定した治療を要した出血の年間出血率は2.9（95%CI：1.69～5.02）であり、本剤定期投与非実施群（B_{control} 群、年間出血率：23.3，95%CI：12.33～43.89）と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある低下が認められた（ $P < 0.0001$ ）。

また、同試験において、試験参加前に非介入試験（BH29768試験）に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者（それぞれ A_{NIS} 群又は C_{NIS} 群）を対象に、本剤を同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、いずれも治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた（A_{NIS} 群：21.6，A 群：1.7， $P < 0.0001$ ；C_{NIS} 群：15.7，C 群：3.3， $P = 0.0003$ ；eCTD 受付番号290616001-2.7.3.2.1.2.1参照）。

インヒビター保有先天性血友病 A 小児患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（BH29992試験）においても、試験参加前に BH29768試験に参加してバイパス製剤による出血時止血療法又は定期輸注を受けていた患者を対象に、本剤を同用法・用量にて定期投与した際、バイパス製剤による出血時止血療法実施時又は定期輸注時と比較して、治療を要した出血の年間出血率の低下が認められた（BH29768試験期間：19.8，BH29992試験期間：0.4；eCTD 受付番号300329001-2.7.3.2.3.2参照）。

JO42003試験での本剤投与開始後の有効性評価期間における結果とこれらのインヒビター保有先天性血友病 A を対象とした試験の本剤定期投与群の結果は同程度であった。

2.7.3.4 本剤に関連する後天性血友病 A 治療に関する文献報告

後天性血友病 A 患者での本剤の臨床使用実態を調べるために文献調査を行った。PubMed [検索式：("acquired hemophilia A") AND ("emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab"[All Fields])]，Embase（検索式：'emicizumab'/exp AND 'acquired hemophilia A'/exp）及び医中誌 [検索式：（後天性血友病/TH or 後天性血友病/AL）AND（Emicizumab/TH or エミシズマブ/AL）] を使用して検索した。その結果、PubMed では13件、Embase では36件、医中誌では4件が該当した（2021年6月7日現在）。これらの内、ランダム化比較試験、薬物動態試験等の原著論文、後天性血友病 A 日本人患者において本剤の投与を行った症例報告はなかった。海外の総説や本剤の症例報告に関する文献情報を以下に示す。

2.7.3.4.1 Peer-reviewed journal の総説

- 1) Tiede A., Kemkes-Matthes B., Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? J Thromb Haemost 2021;19:637-44¹⁰⁾

この総説では、本剤の後天性血友病 A における症例報告ベースの議論が記載されている。本剤は出血のリスクを減らし、後天性血友病 A の寛解が達成されるまでのバイパス製剤による止血治療を減らすことができる可能性があること、更に、本剤は免疫抑制療法の開始を延期すること、及び免疫抑制療法をより低用量のレジメンで使用できる可能性があることなどが指摘されている。しかし、後天性血友病 A は先天性血友病 A と人口統計学的及び臨床的特徴が異なることから、本剤のリスク-ベネフィット評価は困難であり、前向き臨床試験が必要とされた。

- 2) Franchini M, Schiavulli M, Liumbruno GM. Hemostatic therapy as a management strategy for acquired hemophilia: what does the future hold? *Expert Review of Hematology* 2021;14:263-70¹¹⁾

この総説では、著者は過去20年の後天性血友病 A に関する論文を Medline 及び PubMed より抽出し、現在利用可能な治療オプションを分析し、まだ検討中の革新的な止血剤に関する最新データを示しながら後天性血友病 A 患者の止血管理に焦点を当ててレビューを行っている。

本剤については、Hess ら¹²⁾、Al-Banaa ら¹³⁾、Mohnle ら¹⁴⁾、Dane ら¹⁵⁾、Knoebl ら¹⁶⁾ の症例報告を引用し、全体として、本剤が出血のリスクを減らし、後天性血友病 A の寛解が達成されるまで止血療法の投与を減らす可能性があることを示唆しているが、本適応症が薬事承認される前に十分なサンプル数の臨床試験で有効性及び安全性を確認する必要があるとしている。

2.7.3.4.2 海外における後天性血友病 A 治療に本剤を用いた症例報告

近年の、海外における本剤の後天性血友病 A における12報33例の症例報告では、いずれも良好な止血コントロールが得られていることが報告されている。海外で、後天性血友病 A 患者に対して本剤が投与された論文報告及び学会抄録を表 2.7.3.8-1 に示す。なお、複数の論文に同一患者の報告がある場合は、代表的な一報を記載した。

Knoebl らは、本剤による定期投与と、低強度の免疫抑制療法を併用したケースシリーズを報告している。フレイル患者に採用されたこのアプローチによって、感染などの免疫抑制療法による重篤な有害事象を引き起こすことなく、効果的な出血コントロールが得られた¹⁶⁾。また、aPCC 製剤や rFVIIa 製剤不応例に対して本剤が有効だったとする症例報告が報告されている^{14) ,17) ,22)}。その他にも近年、本剤の後天性血友病 A における症例報告が報告されてきており、いずれも良好な止血コントロールが得られている (表 2.7.3.8-1)。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.5.1 先天性血友病 A 患者での有効性及び曝露量-反応関係

- 1) 先天性血友病 A 患者におけるバイパス製剤に対する優越性

先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて、後天性血友病 A において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対し、出血抑制効果に関する本剤1週間隔レジメンの優越性がインヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されている。

- 2) 先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係

インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔レジメンの優越性は、多くの患者で血漿中エミズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量間で一般化が可能であると考えられる (2.7.2.3.10.1)。

2.7.3.5.2 JO42003試験の目標有効濃度及び用法・用量の設定根拠

- 1) 後天性血友病 A 患者における想定有効濃度

エミズマブの分子構造は FVIII と異なることから、FVIII インヒビターはエミズマブの FVIII 機能代替活性に影響を与えず、FVIII インヒビターの有無に依らず本剤定期投与により出血抑制効果が得られると考えられる。

先天性血友病 A 患者において、エミズマブの FVIII 機能代替活性及び出血抑制効果は、インヒビター保有患者と非保有患者で類似していた。患者から得られた血漿検体を用いた *ex vivo* での包括的凝固能検査において、先天性血友病 A 患者及び後天性血友病 A 患者のいずれにおいても血漿中エミズマブ濃度依存的な凝固能の改善が認められている。これらの結果から、後天性血友病 A 患者においても本剤定期投与により出血抑制効果が得られ、先天性血友病 A 患者と同様の曝露量-有効性関係を示すことが期待される。そのため、後天性血友病 A に

において標準的な止血治療薬として用いられているバイパス製剤に対する優越性の一般化が可能になると考えられる30 µg/mL 超を、後天性血友病 A 患者における想定有効濃度に設定することとした。

2) 後天性血友病 A 患者における想定至適用法・用量

後天性血友病 A に起因して出血リスクに晒される期間は、FVIII インヒビターが存在して FVIII 活性が低下している期間に限定的であると考えられる。免疫抑制療法により FVIII 活性が回復し、出血リスクが最小化されるまでに要する期間の指標として、免疫抑制療法を開始してから部分寛解（FVIII 活性50 IU/dL 超、かつ最後の血液凝固因子製剤投与後24時間以内に出血が認められていない）を達成するまでの期間が中央値で31日という報告がある⁹⁾。この期間の長さは、先天性血友病 A における本剤の既承認用法・用量の負荷投与の期間（4週間）に相当しており、1週間隔レジメンにおいて血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達する期間でもあり、既承認用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与のポテンシャルを最大化できない可能性がある。

そこで、JO42003試験では、血漿中エミシズマブ濃度がより早期に想定有効濃度である30 µg/mL 超に到達し、かつより早期に安定化することが期待される、Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg を皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg を1週間隔で皮下投与（維持投与）する用法・用量とした。Day 1に投与する用量である6 mg/kg は、先天性血友病 A における臨床開発プログラムを通じて検討された最高用量であり、投与1回あたりの投与量として既承認の最高用量である。投与開始1週後（Day 8）までに多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回り、投与開始2週後（Day 15）までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達すると予測された（2.7.2.3.10.2）。

JO42003試験では、コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点で中間データレビューを実施し、用法・用量の適切性を判断することとした。

2.7.3.5.3 JO42003試験中間データレビューでの用法・用量の適切性の評価

1) 用法・用量の適切性の判断方法

例えば以下の基準に該当した場合は、効果不十分又は曝露不十分等と判断し、曝露量を上げる方向で用法・用量を変更する可能性があることとした。

- コホート 1 に登録された患者の過半数で本剤投与開始後に治療を要する出血が新規に認められた場合
- コホート 1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始 1 週後まで 30 µg/mL 以下であり続けた場合
- コホート 1 に登録された患者の血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値又は中央値が本剤投与開始 2～4 週後に 30 µg/mL 以下であり続けた又は低下傾向にある場合

2) 用法・用量の適切性の判断結果

中間データレビューのデータカットオフ日までにコホート1に9例が登録され、全例に本剤が投与された。中間データレビューでは全9例を対象とし、JO42003試験で検討された用法・用量及び設定された投与終了基準（2.7.3.1.4.2）に基づいて本剤を定期投与することにより、後天性血友病 A 患者において有効なレベルの曝露量が得られ、ベネフィット・リスク・バランスも良好であることが示唆された。したがって、JO42003試験の用法・用量は適切であり、用法・用量の変更は不要であると判断された（2.7.2.3.10.3）。

2.7.3.5.4 JO42003試験主要解析での用法・用量の適切性

1) 薬物動態、薬力学及び曝露量-反応関係

主要解析の結果は総じて中間データレビューの結果と一貫しており、中間データレビューにおいて得られた用法・用量の適切性に関する結論を支持するものであった。

事前予測の通り、JO42003試験の用法・用量では、既承認用法・用量よりも早期に血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が定常状態に到達した（4週間から1週間に短縮）ことから、負荷投与と維持投与の用法・用量のバランスが適切であることが示された。また、血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1～4週後にわたり目標有効濃度である30 µg/mL 超を維持し続けていたことから、先天性血友病 A 患者において既承認用法・用量により達成されているように、エミシズマブの出血抑制効果が最大に達している可能性が示唆された。これらの結果から、JO42003試験の用法・用量では、後天性血友病 A における出血予防を目的とした本剤定期投与の効果が速やかに最大化され、かつ安定的に得られる可能性があると考えられた。

後天性血友病 A 患者において認められた曝露量-有効性関係は、およそ30 µg/mL 超の血漿中エミシズマブ濃度存在下で出血抑制効果が最大に達する可能性があるという点で、先天性血友病 A 患者における曝露量-有効性関係と類似していることが示唆された。このことは、後天性血友病 A 患者においても先天性血友病 A 患者と同様に、多くの患者で血漿中エミシズマブ濃度が30 µg/mL を上回る用法・用量では血漿中エミシズマブ濃度推移の違いが有効性に影響を与えず、また、そのような用法・用量にて本剤を定期投与する場合は、先天性血友病 A における既承認の1週、2週及び4週間隔レジメンと同様に、インヒビター保有先天性血友病 A 患者において示されたバイパス製剤に対する本剤1週間隔レジメンの優越性を後天性血友病 A 患者に一般化することが可能であることを意味している（2.7.2.3.10.4）。

2) 有効性の結果

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中2例（16.7%）で発現した。治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった（2.7.3.2.1.4.1）。

また、本剤投与開始後の有効性評価期間における負の2項回帰モデルを用いて推定した治療を要した出血の年間出血率において、JO42003試験での結果とこれらのインヒビター保有先天性血友病 A を対象とした試験の本剤定期投与群の結果は同程度であった（2.7.3.3.2）。

更に、本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に治療を要した出血は発現しなかった（2.7.3.2.1.4.1）。

3) 安全性の結果

JO42003試験の主要解析のデータカットオフ日までのデータにおいて、本剤の安全性は良好であり、新たな安全性のシグナルは認められなかった。JO42003試験で死亡は1例認められたものの、合併症の慢性腎臓病の悪化による死亡であり、本剤との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて4例（33.3%）に6件認められたが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された（2.7.4.2.1）。AESI は1例で血栓塞栓性事象に分類される深部静脈血栓症が1件認められた。治験実施計画書において、血栓塞栓性事象を発現した場合は休薬することが規定されていたことから本剤の休薬に至った。深部静脈血栓症は、発現した反対の足の足背浮腫調査目的で実施した下肢エコーにて、末梢下肢静脈に血栓所見が認められた事象であった。肺塞栓症リスクは低いと判断されたことから治療は行われなかったが、発現から7日後に行った下肢エコーにて血栓所見は消失していることが確認され、回復と判断された。深部静脈血栓症は、治験責任（分担）医師により、本剤投与開始後に発生した事象であり、本剤の作用機序からも本剤との因果関係は否定できないと判断された。また、患者は安静臥床状態であること、原疾患治療のために PSL 服薬中であることも本事象発生の要因と考えられると判断された（2.7.4.2.1.5.4）。

更に、本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に血栓塞栓性

事象及び TMA は発現しなかった (2.7.4.2.1)。

4) まとめ

以上より、後天性血友病 A 患者に対して、JO42003試験で検討された用法・用量を本剤の推奨用法・用量とすることは、妥当であると考えられた。また、安全性フォローアップ期間における有効性と安全性の結果より、JO42003試験で設定された本剤の投与終了基準も妥当であると考えられた。

2.7.3.6 効果の持続, 耐薬性

JO42003試験での主要解析における本剤投与開始後の有効性評価期間はコホート1では中央値(範囲)が44.5日(8~208)であり(2.7.3.2.1.2), 180日を超えていたのは投与終了基準を満たしていなかった1例であった。追加データカットオフにおいても本剤投与開始後の有効性評価期間はコホート1では中央値(範囲)が44.5日(8~348), コホート2では64日及び117日であり(2.7.3.2.2.2), 180日を超えていたのは投与終了基準を満たしていなかった1例であった。

しかし、承認事項一部変更承認申請時評価資料(eCTD 受付番号300329001-2.7.3.5)で示した先天性血友病 A における本剤投与データから、本剤の長期投与時の効果の持続性が確認されており、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴う抗エミシズマブ抗体が発現した場合を除き、長期間の本剤定期投与により、治療効果の低減は認められていない。

2.7.3.7 参考文献

- 1) Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374:2044-53.
- 2) Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014;123: 317-25.
- 3) Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014;12: 1935-9.
- 4) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
- 5) Holstein K, Liu X, Smith A, Knöbl P, Klamroth R, Geisen U, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2020;136:279-87.
- 6) Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-31.
- 7) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
- 8) Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H; SACHA Study Group. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia* 2013;19:564-70.
- 9) Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125:1091-7.
- 10) Tiede A, Kemkes-Matthes B, Knöbl P. Should emicizumab be used in patients with acquired hemophilia A? *J Thromb Haemost* 2021;19:637-44.

- 11) Franchini M, Schiavulli M, Liunbruno GM. Hemostatic therapy as a management strategy for acquired hemophilia: what does the future hold? *Expert Rev Hematol* 2021;14:263-70.
- 12) Hess KJ, Patel P, Joshi AM, Kotkiewicz A. Utilization of Emicizumab in Acquired Factor VIII Deficiency. *Am J Case Rep* 2020;21:e922326.
- 13) Al-Banaa K, Alhillan A, Hawa F, et al. Emicizumab use in treatment of acquired hemophilia A: A case report. *Am J Case Rep*. 2019;20:1046-8.
- 14) Möhnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A, Singh D, Dechant C. Emicizumab in the treatment of acquired haemophilia: a case report. *Transfus Med Hemother*. 2019;46:121-123.
- 15) Dane KE, Lindsley JP, Streiff MB, Moliterno AR, Khalid MK, Shanbhag S. Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:420-3.
- 16) Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood* 2021;137:410-9.
- 17) Knoebl P, Sperr W, Schellongowski P, Staudinger T, Jilma P, Quehenberger P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A: lessons learned from 4 very different cases. *Hamostaseologie* 2019;39:S1-92.
- 18) Flommersfeld S, Slonka J, Bieberle I, Stockschlader A, Kemkes-Matthes B, Sachs UJ. Successful Control of Bleeding with Emicizumab in Aquired Haemophilia A: A Case Report. *Hamostaseologie* 2019;39:S1-92.
- 19) Escobar M, Aboshady I, Montanez N. Prophylactic potential of standard and modified emicizumab prophylaxis in 2 patients with acquired hemophilia: A case report. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(SUPPL 1):385-7.
- 20) Chen EC, Gibson WJ, Temoczko P, Connell NT, Handin R, Parnes AD. Treatment of acquired hemophilia a with rituximab and emicizumab. *Blood* 2020;136(SUPPL 1):18-9.
- 21) Ganslmeier M, Pekrul I, Heinrich DA, Angstwurm M, Spannagl M, Möhnle P. Persistent inhibitor in acquired haemophilia A: A case for emicizumab? *Haemophilia* 2020 Dec 13.
- 22) Jena SS, Meher D, Dhankar N. Unforeseen encounter of acquired hemophilia A in a preoperative case of periampullary carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2021;79:146-9.
- 23) Escobar M, Aboshady I, Montanez N. Emicizumab prophylaxis in a patient with acquired hemophilia (Texas protocol): Case report. *Haemophilia* 2021;27(SUPPL):69.
- 24) Chen SL, Ellsworth P, Kasthuri RS, Moll S, Ma AD, Key NS. Emicizumab reduces re-hospitalization for bleeding in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2021 May 29.
- 25) 中外製薬株式会社. 日本における医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査, 社内報告書 (CMA-0061試験), Ver.1.0 2021.
- 26) 日本薬剤疫学会. 日本における臨床疫学・薬剤疫学に応用可能なデータベース調査. [Accessed September 15, 2021] Available from: <http://www.jspe.jp/committee/020/0210/>.

2.7.3.8 付録

表 2.7.3.8-1 海外での後天性血友病 A に対する本剤の症例報告の文献一覧

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII 活性 (%)	FVIII インヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
Flommersfeld S 2019/2/18)	1	21	F	数年にわたる免疫抑制療法実施により一時的に AHA 寛解するもその後すぐに AHA 再発し、上肢と下肢に出血発現したため	既承認用法用量	rFVIIa	—	—	< 0.25 (測定法不明)	40 (測定法不明)	AHA 再発後、上肢と下肢に出血が発現した (計 958 mg の rFVIIa 投与が必要とされた)。本剤の投与開始後は日常生活の中で更なる出血は発現しなかった。この間、FVIII 活性は 6% に達したが、FVIII インヒビターは 350 BU に留まった。	本剤投与開始から約 2 カ月後、止血治療提供者に事前の相談なく抜歯した後、7 日間以上にわたり重度の出血を発現した (計 131 mg の rFVIIa 投与が必要とされた)。
Möhlnle 2019/3/15 14)	1	83	M	標準治療による出血コントロールが得られず重篤な出血を呈していた上に合併症である心不全悪化が加わり、致命的な状態であったため。また、そのような全身状態を考慮すると免疫抑制剤の追加投与は選択肢として挙げ	初回投与 3 mg/kg, 初回投与から 7 日後 1.5 mg/kg, 初回投与から 20 日後 1.5 mg/kg	rFVIIa	PSL, RTX, high-dose IV immunoglobulins	鬱血性の心不全, 心房細動, 慢性腎臓病の合併, 複数回の静脈血栓症及び肺塞栓症の既往	< 1 (診断時) (測定法不明)	97 (診断時) (測定法不明)	著しく急速な全体的な臨床的改善が認められ、それ以上の特発性出血イベントは発生せず、素早い血腫吸収が観察された。更に理学療法により、患者は体力を取り戻し、寝たきりの状態から歩行が可能になるまで回復し	血栓症等の副作用の報告なし。心臓リハビリテーションセンターへ転院後、外を歩けるまで回復したが、退院及び本剤最終投与から 36 日後、睡眠中に死亡。出血や血栓の臨

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII活性 (%)	FVIIIインヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
				られなかったため。							た。	床及び検査所見は認めず、不整脈が最も可能性のある死因とされた。
Dane KE 2019/4/9 (15)	1	72	M	多くの免疫抑制療法で効果がなかった。これまで、血液凝固因子製剤で止血が不十分であったこと、及び血液凝固因子製剤使用時の血栓発現の懸念により、冠状動脈バイパスグラフト手術や薬剤溶出性ステント留置中に適切な止血を促進する方法として。	4×3 mg/kg QW, 5 mo 1.5 mg/kg QW	—	多くの免疫抑制療法で効果がなかったことから併用なし。	非 ST 上昇型心筋梗塞、重度の狭心症	検出限界未満 (測定法不明)	409 (測定法不明)	breakthrough bleeding なく、バイパス製剤の投与も必要なし	No AE
Al-Banaa K 2019/7/18 (13)	1	87	F	退院の後の定期投与として。	4×3 mg/kg QW, 2 mo 1.5 mg/kg QW	—	Not reported	心房細動	<1 (測定法不明)	>100 (測定法不明)	大出血の訴えなし	No AE
Hess KJ 2020/5/7 (12)	1	91	M	rFVIIa を投与していたが、出血の再発のため、退院できず	4×3 mg/kg QW, 6 mo 1.5 mg/kg Q2W	不明	prednisone, CPA	高血圧、良性前立腺肥大症、心房細動、僧帽弁狭窄症による僧帽弁置換術	<1 (測定法不明)	44 (測定法不明)	本剤投与開始後に新たな血尿エピソードなく、腸腰筋血腫のサイズも縮小した。	持続性血小板減少症のため CPA 中止 side effect なし

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII 活性 (%)	FVIII インヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
Escobar M 2020/7/19) , 23)	2	57	F	—	4 ×3 mg/kg QW, 1.5 mg/kg QW	—	—	—	—	6.67	投与前, 1 カ月に 2 回出血。投与開始後, 出血エピソードがすぐになくなった。	—
		90	M	出血が 2 回/月 (時々入院を要する)	2 ×1.5 mg/kg QW, 維持投与 1.5 mg/kg Q3W, 後に 1.5 mg/kg Q2W へ増量	—	—	冠状動脈疾, 心房細動, 高血圧, 慢性腎臓病	検出限界未満 (測定法不明)	150.4 (測定法不明)	2 例目では, 1.5 mg/kg Q3W で投与時に, 外傷性出血を発現し, 1.5 mg/kg Q2W に増量後に出血はなかった。	増量後に左膝の敗血症性関節炎を発症。関節切開を行ったが過度な出血はなく, 止血剤の使用もなかった。
Knöbl P 2020/8/9 16) ,17)	12	51-87 (range)	6 F 6 M	すべての患者で, 集中的な免疫抑制療法を妨げる要因あり。5 例はバイパス製剤で効果不十分, 1 例はバイパス製剤による有害事象あり, 3 例は承認されている止血療法を制限する追加の要因として社会的な理由あり。5 例は FVIII インヒビタータイターが非常に高く (60 BU/mL), その内 4 例は手術直後であり, 止血療法の長期化と経済的負担あり。これまでの治療法で	初回投与量中央値 2.7 mg/kg (範囲: 1.7~3.5)。QW で 3~4 回投与後, FVIII 活性が 10% < のときは, 1.5 mg/kg を Q4W まで延長。FVIII 活性が < 10% の時は本剤を投与。FVIII 活性	rFVIIa, human FVIII 赤血球輸血	10 例で短期間の PSL(内, 1 例で短期間の CPA 併用) 2 例は副腎皮質ステロイド投与されず 12 例で RTX	6 例に血管疾患の既往あり	< 1 - 11 (APTT-FS を用いた凝固一段法)	3.5-2000 (凝固一段法を用いた Nijmegen 改変ベセスダ法)	本剤投与開始後, 中央値 3 日(範囲: 2-15*)で出血が止まった。*1 例は腹部傷を開じる小手術が繰り返す必要であった。バイパス製剤で効果不十分であった 5 例で 4 日以内に出血が止まった。新規の又は大きな出血は本剤投与開始 3 日目以降認められなかった。	1 例で, rFVIIa 併用中, 本剤投与開始 17 日目に軽度の脳卒中を発現。rFVIIa 投与を中止し, 本剤を更に 4 回投与したが, 神経学的状態は悪化せず。後遺症なく回復。1 例が死亡 (重度の慢性炎症性腸疾患が数年来あり)。副腎皮質ステロイド及びリツキシマブの投与開始 64 日後, かつ本剤の最終投与 20 日後

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII 活性 (%)	FVIII インヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
				は合併症を起こす確率が高く、本剤と低用量の免疫抑制療法がよりよい選択肢と判断。	が 30% < のとき、本剤の投与を終了。投与回数 の中央値 5 (範囲：3～9)。 最終投与までの日数の中央値 31 日 (範囲：12～175)。							に好中球減少性敗血症を発現。抗菌療法とフィルグラスチム投与により回復した。発現時 AHA も寛解していた。本剤最終投与 45 日後、慢性炎症性腸疾患の悪化、腸穿孔及び腹膜炎により再入院し、急速に悪化し、死亡。 本剤の忍容性は良好で、他には局所又は全身の有害事象はなし。

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII 活性 (%)	FVIII インヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
Chen EC 2020/11/5 20)	8	85	F	—	4 × 3 mg/kg QW, No.1 のみその後 3 mg/kg Q2W を 3 カ月継続	No.5 は rFVIIa を 28 回, 赤血球輸血を 3 単位投与。No.5 以外の 7 例では rFVIIa 及び赤血球輸血をそれぞれ中央値 (範囲) で 0 回 (0-6) 及び 0 単位 (0-4) 投与。	RTX RTX, prednisone RTX, prednisone RTX RTX RTX, prednisone	—	3 < 1 2 < 1 1 < 1 2 9 (診断時)(測定法不明)	40 33 9.5 107.5 9.5 9.2 10 26 (診断時)(測定法不明)	中央値 102 日間のフォローアップの間, いずれも出血の再発なし。No.2-8 の 7 例の患者の APTT は, 本剤投与開始後の 10 日以内に正常化した。No.3 ではその後, APTT が徐々に延長し, フォローアップの Day 233 に は 46.3 sec に至ったが, 症状はなかった。	—
Ganslmeier M 2020/12/13 21)	1	59	不明	約 6 カ月間の入院期間における免疫抑制療法, 止血療法においても完全緩解に至らず, 未だインヒビターがあり, FVIII 活性は検出限界未満であった。止血状態を維持し, 免疫抑制剤に関連する有害事象を抑制して, 外来で疾患コントロールをするため。	2 × 2.7 mg/kg QW, 2.7 mg/kg Q4W	rFVIIa(本剤投与開始前から投与開始後まで), トラネキサム酸(本剤投与開始前から投与開始後約 3 週間	Low-dose PSL	酸素依存性慢性閉塞性肺疾患 GOLD III-IV, 高度の肥満, 動脈性高血圧, 2 型糖尿病, うつ病	約 1 (ウシ凝固因子を用いた合成基質法)	約 9 (投与開始直前)(凝固一段法)	初回投与 7 日後に出血を示す臨床徴候なしに退院できた。退院後 4 カ月間に顕著な出血なし。	2 回目の投与後に発現した頸部のアトピー性湿疹以外は忍容性は良好。

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤 後まで)	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII活性 (%)	FVIIIインヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
Jena SS 2021/1/15 22)	1	78	M	rFVIIa や FVIIa/FX を投与していたが臨床的改善がなく、輸血依存状態が続いていたため。		FVIIa/FX	steroid, CPA	高血圧, リンパ管・神経周囲への浸潤を伴う, 十二指腸から発生した中分化型の腺癌	2.5 (測定法不明)	34 (測定法不明)	下血が止まり, 輸血に依存しなくなつた。	AEに関する記載なし。

First Author, Publication Date, Reference	例数	年齢 (y)	性別	本剤開始理由	本剤の用法・用量	本剤と併用された凝固因子製剤/輸血製剤	本剤と併用された免疫抑制療法	主な合併症等	FVIII活性 (%)	FVIIIインヒビター (BU/mL)	有効性	安全性
Chen SL 2021/5/29 (24)	4	57	F	出血による再入院を減らすため	4 ×3 mg/kg QW, 1.5 mg/kg QW 10回, 61日間	rpFVIII, rFVIIa	RTX, CPA	2型糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 肥満, 甲状腺機能低下症	< 1	10	投与開始前後の入院を要した出血回数/凝固因子製剤の投与日数 4→1(外傷性肘関節内出血)/23→2	No AE
		67	M	出血による再入院を減らすため	31回, 216日間	rpFVIII	RTX	2型糖尿病, 高血圧, 冠動脈疾患, 末梢動脈疾患, 痛風, 変形性関節症, 単クローン性免疫グロブリン血症, 認知症	< 1	169	2→0/21→0	No AE
		74	M	出血による再入院を減らすため	15回, 102日間	rpFVIII	RTX	慢性閉塞性肺疾患, 高血圧, 2型糖尿病, 憩室炎の病歴, 回腸瘻造設後の小腸閉塞状態	1	85	3→0/10→0	No AE
		68	M	出血による再入院を減らすため	31回, 211日間 (継続中)	rpFVIII	prednisone→RTX, CPA	冠動脈疾患, 末梢動脈疾患, 高血圧, 頸動脈狭窄症	< 1 (合成基質法)	9 (測定法不明)	2→0/6→0	No AE

AE = 有害事象, AHA = 後天性血友病 A; CPA = cyclophosphamide; FVIII = factor VIII; IST = 免疫抑制療法; PSL = prednisolone, rFVIIa =

recombinant factor VIIa; RTX = rituximab.

2.7.3.8.1 医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査（CMA-0061試験）

日本の実臨床下での後天性血友病 A の疫学実態・治療実態を明らかにし、後天性血友病 A 患者のアンメットニーズを可視化するため、日本における医療情報データベースを用いた後天性血友病 A 治療実態調査（CMA-0061試験）の結果²⁵⁾を参考として示した。CMA-0061試験は医療情報データベースの二次利用による後ろ向き観察研究である。

2.7.3.8.1.1 データソース

日本の商用レセプトデータでは最多の患者データを収載し²⁶⁾、これまでに多数の論文の題材として利用された実績のあるメディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV 社）が契約する診断群分類別（包括支払い制度）〔DPC(/PDPS)〕対象医療機関においてレセプト傷病名「後天性血友病 A」を付与された入院患者データの内の全データを用いた。

データベースの期間は2008年4月1日～2020年3月31日であった。

2.7.3.8.1.2 データベースの限界及び試験の制約

各症例の追跡可能性	医療機関内で匿名化処理を実施した上で電子診療情報を収集してデータベース化していることから他の医療機関での医療情報との紐付けは不可である。
データベースに含まれる集団の特徴	データの二次利用許諾を取得した急性期医療機関を受診した患者のデータの内、MDV 社との契約医療機関における患者のデータに限定されている。
データベースに含まれるアウトカム情報及び共変量の特徴	データベースに格納されているレセプト、DPC 情報のみ利用可能である。
研究の限界につながり得るデータベースの特徴	他院での診療情報がないため、受診前の治療歴や処方歴、さらには観察期間中であっても他院受診情報は把握できない。 診断名が検査の保険請求等を目的として入力されている場合、実際の診断名と異なる可能性がある。 医科のレセプトを使用しない保険適応外等の自費診療のみ及び臨床試験の患者は対象外となる。 DPC 対象医療機関以外の医療機関に転院した患者の追跡は困難である。

本研究は観察研究であり、未知の交絡因子が存在する可能性は否定できない。

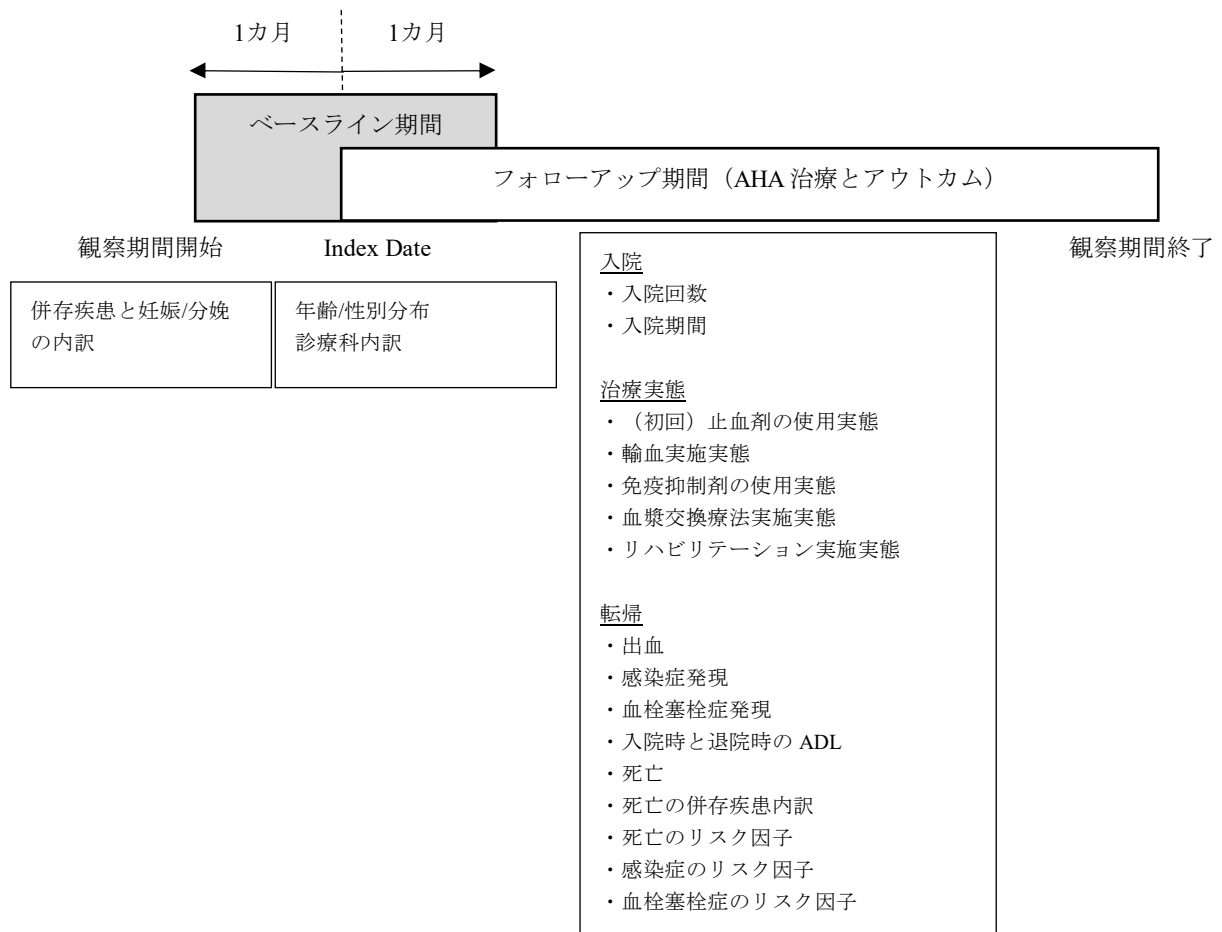
2.7.3.8.1.3 研究デザイン

研究デザインを図 2.7.3.8.1.3-1 に示す。

本データの対象期間（2008年4月1日～2020年3月31日）において、レセプト傷病名「後天性血友病 A」（確定）を初回に付与した日を Index Date とした。

観察期間の開始を Index Date の1カ月前とし、Index Date 前後1カ月をベースライン期間とした。また、Index Date 以降の観察期間をフォローアップ期間とし、観察期間終了を本データの対象期間中で当該患者の医療行為が記録された最後の診療月又は本データの対象期間の最終日とした。

図 2.7.3.8.1.3-1 研究デザイン



[26] 図 6-1より]

2.7.3.8.1.4 評価項目

2.7.3.8.1.4.1 主要評価項目

- 止血剤 [バイパス製剤・血液凝固第 VIII 因子製剤 (FVIII 製剤) 等] の種類別, 使用量, 使用回数, 使用日数
- 免疫抑制剤の種類別, 使用量, 使用回数, 使用日数
- 血栓塞栓症発現
- 死亡

2.7.3.8.1.4.2 副次的評価項目

- 併存疾患と妊娠/分娩の内訳, 年齢及び性別分布, 診療科内訳
- 入院回数及び期間
- 輸血, 血漿交換療法及びリハビリテーションの実施実態
- 出血, 感染症, 初回入院時及び最終退院時の日常生活動作 (ADL), 死亡の併存疾患内訳
- 死亡のリスク因子, 感染症のリスク因子, 血栓塞栓症のリスク因子

2.7.3.8.1.4.3 解析手法

MDV 社が契約する DPC 対象医療機関においてレセプト傷病名「後天性血友病 A」を付与された入院患者データの内の全データを用い, かつ, 疫学実態・治療実態の把握が主要目的であ

るため、例数及び検出力の設定は行わなかった。

CMA-0061試験は後天性血友病 A の治療実態と疫学実態の把握を目的としているため、複数の集団を比較した解析は行わず、リスク因子解析において年齢及び併存疾患の共変量で背景補正をした調整ハザード比を求めた。

2.7.3.8.1.5 結果

後天性凝固因子欠乏症と診断された患者620例の内、選択基準を満たした365例から27例が除外され、研究対象集団は338例であった。平均年齢（範囲）は75.7歳（21～96）、最も多い年齢層は81～90歳で129例（38.2%）であり、51歳以上が全体の95.6%（323例）を占めていた。男性が214例、女性が124例であった。

過半数の患者（56.2%）が合併症（悪性腫瘍18.0%、自己免疫疾患11.8%、皮膚科疾患5.3%）を有していた。悪性腫瘍の内、悪性リンパ腫が13例（3.8%）と最も多く、次いで結腸がんが11例（3.3%）、前立腺がんが10例（3.0%）の順であった。自己免疫疾患では、関節リウマチが13例（3.8%）と最も多く、次いで自己免疫性甲状腺炎（橋本病を含む）が5例（1.5%）であった。皮膚科疾患では、天疱瘡及び類天疱瘡が11例（3.3%）報告された。上記以外では糖尿病は114例（33.7%）と最も多く報告された。妊娠や分娩に関連した患者はいなかった。

止血療剤の使用実態について、バイパス製剤が153例（45.3%）と最も多く使用された。バイパス製剤の製品別では（合計は100%を超える）、rFVIIa製剤が129例（38.2%）、aPCCが36例（10.7%）、FVIIa/FX製剤が14例（4.1%）であった。各製剤の初回投与量の中央値（IQR）は、rFVIIa製剤が221.98 µg/kg（121.36～319.15）、aPCCが91.59単位/kg（68.18～150.00）、FVIIa/FX製剤が104.00 µg/kg（87.80～109.86）であった。1日当たりの投与回数の中央値（IQR）はすべての製剤で1.0回（1.0～1.0）であった。rFVIIa製剤の投与期間の中央値（IQR）は5.0日（2.0～10.0）、aPCCは6.0日（4.0～8.5）、FVIIa/FX製剤は2.5日（1.0～4.0）であった。

第一選択薬として、副腎皮質ステロイド単剤を使用していた患者の割合は86.4%であり、副腎皮質ステロイドとシクロホスファミド（経口）を併用していた患者の割合は8.9%であった。

免疫抑制剤の製剤の種類別（合計は100%を超える）の使用実態は、第一選択薬として、副腎皮質ステロイド単剤が292例（86.4%）と最も多く使用され、PSL+CPA（経口）が30例（8.9%）であった。副腎皮質ステロイド単剤では、PSL（経口）が258例（76.3%）、PSL（注射）が119例（35.2%）に使用された。各製剤の初回投与量の中央値（IQR）は、PSL（経口）が0.86 mg/kg（0.43～0.98）、PSL（注射）が0.89 mg/kg（0.64～0.99）であった。PSL（経口）及びPSL（注射）の1日当たりの投与回数の中央値（IQR）は、いずれも1.0回（1.0～1.0）であった。各製剤の投与継続期間の中央値（IQR）は、PSL（経口）が98.0日（28.0～273.0）、PSL（注射）が10.0日（5.0～24.0）であった。

入院の評価対象集団（退院時の情報がない患者を除外した328例）において、傷病名を付与された血栓塞栓症の種類は、播種性血管内凝固症候群（DIC）が10例（3.0%）と最も多く、発現率 [100 person-year] は22.65であった。急性冠症候群が3例、肺塞栓症及びその他が各1例であった。深部静脈血栓症及びTMAが0例であった。

フォローアップ期間中の血栓塞栓症の発現率について、DICが15例（4.6%）と最も多く、発現率 [100 person-year] は7.10であった。急性冠症候群が6例、肺塞栓症が2例、その他が3例であった。

リハビリテーションの種類別の実施実態は、廃用症候群リハビリテーションが104例（30.8%）、運動器リハビリテーションが73例（21.6%）、脳血管リハビリテーションが49例（14.5%）、呼吸器リハビリテーションが24例（7.1%）、心血管リハビリテーションが6例（1.8%）であった。Index Date からリハビリテーション開始までの期間の中央値（IQR）は、心血管リハビリテーションで65.0日（6.0～119.0）、呼吸器リハビリテーションで35.5日（13.5～123.5）、運動器リハビリテーションで23.0日（7.0～59.0）、脳血管リハビリテーションで19.0日（6.0～80.0）、廃用症候群リハビリテーションで16.5日（6.0～37.5）であった。

入院回数の中央値は1.0回であり、入院期間の中央値（IQR）は62.0日（35.0～101.5）であった。入院中の血栓塞栓症発現の評価対象となった328例の内、15例（4.6%）で血栓塞栓症が発現し、その内訳は DIC が3.0%（10例）、急性冠症候群が0.9%（3例）、肺塞栓症及びその他がそれぞれ0.3%（1例）であった。フォローアップ期間は、DIC が4.6%（15例）、急性冠症候群が1.8%（6例）、肺塞栓症0.6%（2例）及びその他が0.9%（3例）であった。

入院期間に傷病名が付与された出血について、消化管出血が33例（10.1%）と最も多く、次いで筋肉内出血が30例（9.1%）、皮下出血が18例（5.5%）であった。発現率 [100 person-year] は、消化管出血76.43、筋肉内出血72.19、皮下出血が38.22であった。

入院期間中に傷病名が付与された感染症の種類は、細菌感染症41例（12.5%）、敗血症18例（5.5%）であり、肺炎の傷病名が付与された患者は101例であった。また、感染症の種類別の発現率 [100 person-year] は、細菌感染症94.83、敗血症38.22であった。

入院中に死亡した患者の割合は18.6%（63例）であった。

血栓塞栓症の傷病名を付与された患者で、止血剤を使用した患者は、トラネキサム酸が8例（53.3%）で、バイパス製剤が6例（40.0%）であった。

目次

2.7.4	臨床的安全性	6
2.7.4.1	医薬品への曝露	6
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	6
2.7.4.1.1.1	治験デザイン, 用法・用量及び投与期間	6
2.7.4.1.1.1.1	JO42003 試験の試験デザインと試験方法	6
2.7.4.1.1.1.2	JO42003 試験の対象集団	6
2.7.4.1.1.1.3	JO42003 試験での本剤の用法・用量	6
2.7.4.1.1.2	安全性の評価方法	7
2.7.4.1.1.2.1	有害事象の分析	7
2.7.4.1.1.2.2	臨床検査	8
2.7.4.1.1.2.3	免疫原性評価	9
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	9
2.7.4.1.2.1	本剤の曝露	9
2.7.4.1.2.2	本剤以外の血液凝固因子製剤の併用	10
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	10
2.7.4.2	有害事象	13
2.7.4.2.1	有害事象の解析	13
2.7.4.2.1.1	比較的良好に見られる有害事象	16
2.7.4.2.1.2	重症度別の有害事象	17
2.7.4.2.1.3	死亡	18
2.7.4.2.1.4	その他の重篤な有害事象	18
2.7.4.2.1.5	その他の重要な有害事象	21
2.7.4.2.1.5.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	21
2.7.4.2.1.5.2	治験薬の休薬に至った有害事象	21
2.7.4.2.1.5.3	注射部位反応	21
2.7.4.2.1.5.4	AESI	21
2.7.4.2.1.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	23
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	23
2.7.4.2.3	追加データカットオフの結果	23
2.7.4.2.3.1	本剤の曝露	23
2.7.4.2.3.2	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	24
2.7.4.2.3.3	有害事象の結果	28
2.7.4.3	臨床検査値の評価	31
2.7.4.3.1	血液凝固因子製剤併用投与時における追加の臨床検査	32
2.7.4.4	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	32
2.7.4.4.1	バイタルサイン	32
2.7.4.4.2	心電図所見	32
2.7.4.4.3	抗エミシズマブ抗体及びFVIII インヒビター	33
2.7.4.4.3.1	抗エミシズマブ抗体	33
2.7.4.4.3.2	FVIII インヒビター	33

2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	33
2.7.4.5.1	内因性要因.....	33
2.7.4.5.1.1	高齢者（75歳以上）.....	33
2.7.4.5.1.2	性別.....	33
2.7.4.5.1.3	腎障害患者.....	34
2.7.4.5.1.4	肝障害患者.....	35
2.7.4.5.2	外因性要因.....	36
2.7.4.5.2.1	本剤以外の止血治療.....	36
2.7.4.5.3	薬物相互作用.....	36
2.7.4.5.3.1	rFVIIa 製剤治療イベントの解析.....	36
2.7.4.5.3.2	FXIII 製剤治療.....	37
2.7.4.5.3.3	血液凝固因子製剤の併用のまとめ.....	37
2.7.4.5.3.4	血栓塞栓性事象発現例における本剤曝露量.....	38
2.7.4.5.3.5	BO41423 試験（参考資料）における FVIII 活性と血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症.....	38
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用.....	38
2.7.4.5.5	過量投与.....	38
2.7.4.5.6	薬物乱用.....	38
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象.....	38
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	40
2.7.4.6	BO41423 試験（参考資料）.....	40
2.7.4.7	市販後データ.....	40
2.7.4.7.1	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書からの安全性情報.....	40
2.7.4.7.1.1	通常の医薬品安全性監視活動.....	40
2.7.4.7.1.1.1	国内で集積された副作用・感染症症例報告からの検討.....	40
2.7.4.7.1.1.2	研究報告及び外国での措置報告からの検討.....	41
2.7.4.7.1.2	追加の医薬品安全性監視活動.....	41
2.7.4.7.2	PBRER からの安全性情報.....	41
2.7.4.7.2.1	PBRER の概要.....	41
2.7.4.7.2.2	PBRER からの検討結果.....	42
2.7.4.8	参考文献.....	42
2.7.4.9	付録.....	43

表一覧

表 2.7.4.1.1.2.1-1	WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない事象の重症度 グレード分類.....	7
表 2.7.4.1.2.1-1	本剤の曝露（JO42003試験）.....	10
表 2.7.4.1.3-1	人口統計学的データ及び他の基準値データの要約統計量（JO42003試験）.....	11
表 2.7.4.1.3-2	後天性血友病 A に関する患者背景の集計（JO42003試験）.....	12
表 2.7.4.2.1-1	有害事象の概況（JO42003試験）.....	14
表 2.7.4.2.1.1-1	2例以上に認められた有害事象の集計（JO42003試験）.....	17
表 2.7.4.2.1.2-1	重症度が Grade 3又は Grade 4の有害事象の集計（JO42003試験）.....	18

表 2.7.4.2.1.4-1	重篤な有害事象の一覧 (JO42003試験)	20
表 2.7.4.2.1.5.4-1	AESI の一覧 (JO42003試験)	22
表 2.7.4.2.3.1-1	本剤の曝露 (JO42003試験—追加データカットオフ)	24
表 2.7.4.2.3.2-1	人口統計学的データ及び他の基準値データの要約統計量 (JO42003試験—追加データカットオフ)	25
表 2.7.4.2.3.2-2	後天性血友病 A に関する患者背景の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ)	28
表 2.7.4.2.3.3-1	有害事象の概況 (JO42003試験—追加データカットオフ)	29
表 2.7.4.5.1.2-1	男女別有害事象集計	34
表 2.7.4.5.1.3-1	腎機能障害度別有害事象集計	35
表 2.7.4.5.1.4-1	肝機能障害度別有害事象集計	35
表 2.7.4.5.3.1-1	rFVIIa 製剤の1日あたりの平均投与量及び rFVIIa 製剤治療イベントの期間のカテゴリー別集計 (JO42003試験)	37
表 2.7.4.5.3.2-1	1例における FXIII 製剤の投与状況 (JO42003試験)	37
表 2.7.4.5.7-1	安全性フォローアップ期間に発現した有害事象の集計 (JO42003試験)	39
表 2.7.4.9-1	有害事象の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ)	43

略語一覧

略語	英名	和名
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
BMI	body mass index	肥満度指数
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CATCH	Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia	—
CDS	Core data sheet	企業中核データシート
CLCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DIBD	development international birth date	開発国際誕生日
DLP	data lock point	データロックポイント
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EmiPref	Emicizumab Preference Survey	エミシズマブ選好度サーベイ
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内視鏡的逆行性胆管膵管造影
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FIXa	activated factor IX	活性型血液凝固第 IX 因子
FVIIa/FX	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
FXIII	factor XIII	血液凝固第 XIII 因子
HJHS	Hemophilia Joint Health Score	—
HRQoL	Health-related quality of life	—
IBD	international birth date	国際誕生日
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MBQ	Menstrual Bleeding Questionnaire	月経出血質問票
MD	Menstruation Diary	月経日記
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group
PBAC	Pictorial Blood Assessment Chart	—
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
Q2W	every 2 weeks	2週間隔
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
QW	weekly	1週間隔
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
SOC	system organ class	器官別大分類

略語	英名	和名
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	world health organization	世界保健機関

2.7.4 臨床的安全性

エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降、エミシズマブ又は別名 RO5534262, ACE910）は、中外製薬株式会社で創製された活性型血液凝固第 IX 因子（FIXa）と血液凝固第 X 因子（FX）に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体（抗 FIXa 及び抗 FX モノクローナル抗体）である。エミシズマブは FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の機能を代替する補因子活性を発現すると考えられ、FVIII の機能低下又は完全欠損を呈する血友病 A 患者の出血部位において FIXa による FX の活性化を促進し、その下流の血液凝固反応を促進させる。

エミシズマブ皮下注製剤（以降、本剤）は、後天的に FVIII に対するインヒビターが出現した後天性血友病 A においても、頻回の静脈内投与が必要なバイパス製剤と比べ、Day 1 及び Day 2 の負荷投与とそれに続く Day 8 からの1週間隔（維持投与）の皮下投与で出血を予防でき、患者、医療従事者及び介護者の負担を大幅に軽減し得る薬剤である。

本2.7.4は、本剤の「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果及び用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）の資料である。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤の後天性血友病 A に対する臨床開発は国内で進められている。

本申請の安全性の評価資料として、申請時点で実施中である後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（JO42003試験）の主要解析（データカットオフ日は2021年4月23日）の結果を用い、安全性の参考資料として、血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の先天性血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（BO41423試験）の成績も用いた。また、本剤の市販後データとして、製造販売後調査結果を含む安全性定期報告の内容についても2.7.4.7に記載した。なお、申請後、JO42003試験の追加データカットオフ（データカットオフ日は2021年9月10日）の結果を入手し、2.7.4.2.3に記載した。

JO42003試験及びBO41423試験の概要を表 2.7.6-1に示した。

2.7.4.1.1.1 試験デザイン、用法・用量及び投与期間

2.7.4.1.1.1.1 JO42003試験の試験デザインと試験方法

JO42003試験の試験デザインと試験方法は2.7.3.1.2に記載した。

2.7.4.1.1.1.2 JO42003試験の対象集団

JO42003試験では、対象を後天性血友病 A 患者として診断された18歳以上の男女とし、コホート1では免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の患者、コホート2では免疫抑制療法実施が困難な容態と判断された患者とした。JO42003試験の選択基準及び除外基準は2.7.6.1.1.1に示した。

2.7.4.1.1.1.3 JO42003試験での本剤の用法・用量

JO42003試験では、本剤を Day 1 に6 mg/kg 及び Day 2 に3 mg/kg の用量で皮下投与（負荷投与）し、Day 8 から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与（維持投与）した。患者は、本剤投与終了／中止基準（2.7.3.1.4）に該当する又は治験の中止まで本剤投与を継続し、本剤投与終了／中止後の再投与は許容しなかった。本剤投与終了／中止した患者は、本剤投与終了／中止後24週間（消失半減期の約5倍の期間に相当）の安全性フォローアップを実施した。

本剤投与終了基準は、FVIII 活性（エミシズマブ非反応性；エミシズマブ中和下凝固一段法）が50 IU/dL 超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超

が経過していることとした。本剤投与中止基準は、妊娠、又は患者が何らかの医学的状態を有しており、安全性の理由により、本剤投与の継続が困難と判断された場合とした（2.7.3.1.4）。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

本項では JO42003試験での安全性データの収集方法を記載する。BO41423試験での安全性データの収集方法は5.3.5.4-1に示した。

安全性の評価項目は、有害事象〔血栓塞栓性事象、血栓性微小血管症、注射部位反応、重度の過敏症、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象〕、理学的検査所見、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値、FVIII インヒビター（エミシズマブ非反応性；エミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法）及び抗エミシズマブ抗体であった。安全性データの収集方法の詳細は5.3.5.2-1に記載した。

症例報告書の専用のページで併用療法データ並びに出血の状況を収集した。

本剤投与終了／中止した患者は、本剤投与終了／中止後24週間（消失半減期の約5倍の期間に相当）の安全性フォローアップを実施することとした。

症例報告書に記載された有害事象の事象名を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.22.1を基に基本語に読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語別に集計した。

特に注目すべき有害事象（AESI）の収集のための定義は2.7.4.1.1.2.1_1に記載した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象の分析

初回投与日から、治験薬最終投与日の24週後までに報告された有害事象を収集することとした。同意取得後かつ治験薬投与開始前の期間においては、治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（生検等の侵襲的処置に関連する重篤な有害事象等）のみを収集することとした。

本剤との因果関係の有無は、「あり」又は「なし」の2段階で判定し、因果関係「あり」の有害事象を「因果関係が否定されない有害事象（副作用）」とした。

有害事象の重症度は、世界保健機関（WHO）の毒性グレード分類スケール等を用い、グレード1～4で判定した。

WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない有害事象の重症度評価には、表 2.7.4.1.1.2.1-1を用いた。

表 2.7.4.1.1.2.1-1 WHO 毒性グレード分類スケールに個別に記載されていない事象の重症度グレード分類

グレード	重症度
1	軽度；一過性又は軽度の不快感（<48時間）；医学的介入／治療は不要
2	中等度；活動に軽度～中等度の制限あり；多少の介助を要することがある；医学的介入／治療は不要若しくは最小限
3	高度；活動に顕著な制限あり；日常的に多少の介助を要する；医学的介入／治療が必要；入院の可能性はある
4	生命を脅かす；活動に極度の制限あり；かなりの介助を要する；かなりの医学的介入／治療が必要；入院／ホスピスケアの可能性が高い

注：Division of Microbiology and Infectious Diseases（微生物感染症部）の策定による。

[5.3.5.2-1 16.4 Documents in Japanese, Study Protocol_ver.1.5 表 5.3.3-1を再掲]

有害事象の重篤性は「重篤でない」、「重篤である」の2段階で評価した。「重篤である」と判断する基準は、「死亡」、「生命を脅かすもの」、「入院又は入院期間の延長を要するもの」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「治験薬に暴露した母体が出産した児における先天異常・先天性欠損」、「治験責任医師、治験分担医師により重要な医学的事象であると判断されるもの」とした。

有害事象の転帰は、「回復」、「軽快」、「回復したが後遺症あり」、「未回復」、「死亡」又は「不明」の6段階で評価した。

治験薬に対して取られた処置は「投与量変更せず」、「増量」、「投与中断」、「投与中止」、「該当せず」又は「不明」に分類した。

有害事象の発現例数の集計は、同一事象を1件とし、発現時期は最も早い時期を、因果関係は最も関連性の強い判定を、重症度は最も重い判定を代表値とした。件数については同一患者で時期を違えて複数回認められた場合は、回数分集計した。

臨床検査値異常変動及びバイタルサイン異常は、臨床症状を伴うもの、治験薬の用量変更、投与中断あるいは投与中止を要するもの、医学的介入（低カリウム血症に対するカリウム補給等）又は併用療法の変更を要するもの及び治験責任（分担）医師により臨床的に重要な所見であると判断されたものを有害事象として報告することとし、単独の臨床検査値異常又は単独のバイタルサイン異常については治験責任（分担）医師が有害事象とするかを判断した。

1) AESI

AESIは、以下の有害事象とした。

a. Hy's Law の定義に基づく薬剤性肝障害が疑われる症例

以下のいずれかの所見に該当する場合

- 治験薬投与期間中に発現した、ULN の 2 倍を超える総ビリルビン値の上昇（その内、直接ビリルビンが 35%以上を占める）を伴う ALT 又は AST の上昇（ベースライン値の 3 倍超）
- 治験薬投与期間中に発現した、臨床的な黄疸を伴うベースライン値の 3 倍を超える ALT 又は AST の上昇

b. 治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播（定義は以下のとおり）

- 病原性の有無を問わない、すべての微生物、ウイルス、又は感染性粒子（例：伝達性海綿状脳症を伝達するプリオンタンパク質）を感染因子とみなす。医薬品を投与された患者において、臨床症状又は臨床検査結果から、感染因子への感染が疑われる場合がある。この用語は、治験薬の汚染が疑われる場合にのみ適用される。

c. 全身性過敏症反応、及びアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応（Sampson の基準¹⁾、5.3.5.2-1 16.4 Documents in Japanese, Study Protocol_ver.1.5 付録 7 参照）

d. 血栓塞栓性事象

e. 微小血管症性溶血性貧血又は血栓性微小血管症 [血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群等]

2) 注射部位反応

治験薬投与中又は投与後24時間以内に発現し、治験薬投与との因果関係があると判定された局所的な有害事象は、「注射部位反応」として、症例報告書の「Adverse Event」ページに記録し、関連する徴候・症状（注射部位紅斑、注射部位発疹等）を専用の症例報告書の「Injection-Site Reaction」ページに記録した。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

安全性評価のための臨床検査項目は、標準的な血液学検査及び血液生化学検査とし、ベースラインからの変化などを経時的に集計した。血液学検査及び血液生化学検査の測定は実施医療機関等で行った。凝固系検査 [例：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）] は抗エミシズマブ抗体とともに中央測定とした。

ベースラインとのシフトテーブルを WHO の毒性グレード分類スケールを使って表示した。

また、本剤投与期間中に血液凝固因子製剤を投与された患者では、治験実施スケジュール

(血液凝固因子製剤投与時のモニタリング)に従って、以下の追加の臨床検査を実施医療機関で測定し、血栓性微小血管症及び血栓塞栓性事象の可能性がないかモニタリングした。

- 血液学検査 1 [ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット, 血小板数, 赤血球数, 白血球数, 白血球分画 (好中球, 好酸球, リンパ球, 単球, 好塩基球), 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 赤血球分布幅], 凝固系検査 2 (D-ダイマー, フィブリノーゲン)
- 血液学検査 2 (破碎赤血球), 生化学検査 (クレアチニン, LDH) (バイパス製剤, プロトロンビン複合体製剤, フィブリノーゲン製剤又は FXIII 製剤投与時のみ)

2.7.4.1.1.2.3 免疫原性評価

抗エミシズマブ抗体及び FVIII インヒビターの評価方法は2.7.2.1.5に記載した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 本剤の曝露

主要解析のデータカットオフ日までにコホート1に12例登録された。以降、主要解析におけるコホート1の結果を記載する。

登録例はいずれも本剤の投与を開始し、安全性解析対象はコホート1の12例であった。

12例の内、主要解析のデータカットオフ日までに11例が本剤投与終了基準を満たし、投与を終了した。12例における投与回数の中央値 (範囲) は7.0回 (2~31) であった。本剤投与終了基準を満たしていなかった1例の投与回数は31回であった。本剤投与終了基準を満たした11例の投与回数の最大値は16回であった。11例の内の1例では、Day 1に FVIII 活性が50 IU/dL を超えていたために本剤投与回数は2回であった。

投与期間の中央値 (範囲) は5.14週 (0.3~29.1) であった。実際の累積投与量を規定投与量で割ることにより求めた用量強度の中央値 (範囲) は99.72% (97.6%~100.6%) であった。規定投与量の90%未満又は110%を超えて投与された患者はいなかった (表 2.7.4.1.2.1-1)。

表 2.7.4.1.2.1-1 本剤の曝露 (JO42003試験)

Study Drug Exposure
 Protocol: JO42003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	
Number of Administration	
n	12
Mean (SD)	8.9 (7.9)
Median	7.0
Min - Max	2 - 31
Duration of Administration (week)	
n	12
Mean (SD)	7.07 (7.89)
Median	5.14
Min - Max	0.3 - 29.1
Cumulative Dose (mg)	
n	12
Mean (SD)	1019.25 (644.19)
Median	970.50
Min - Max	405.0 - 2796.0
Dose Intensity (%)	
n	12
Mean (SD)	99.64 (0.83)
Median	99.72
Min - Max	97.6 - 100.6

Duration of Administration = (date of last emicizumab administration - date of first emicizumab administration + 1) / 7.

Dose intensity = actual cumulative dose / planned cumulative dose at actual dosing visit * 100.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/ext01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/ext01_se.out
 30JUL2021 14:50

Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 12.1.2-1を再掲]

2.7.4.1.2.2 本剤以外の血液凝固因子製剤の併用

試験期間中の血液凝固因子製剤の使用実績及び輸血の実施については2.7.3.2.1.4.2及び2.7.3.2.2.4.2に記載した。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

コホート1の患者の内、男女は各6例、年齢の中央値（範囲）は76.0歳（50～92）であり、12例中9例（75.0%）が65歳以上であった。体重の中央値（範囲）は51.45 kg（38.4～85.2）、肥満度指数（BMI）の中央値（範囲）は21.08 kg/m²（16.3～30.2）であった（表 2.7.4.1.3-1）。

JO42003試験では腎機能障害及び肝機能障害について除外基準を設けていなかった。中等度の腎機能障害（Cockcroft Gault formula に基づくクレアチニクリアランス分類基準で30 ≤ CLCr < 60 mL/min）の患者が4例、高度の腎機能障害（同基準で CLCr < 30 mL/min）の患者が2例登録された。中等度肝機能障害 [総ビリルビン及び AST に基づく国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) 基準で総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えかつ3倍以下] の患者が2例含まれ（1例は高度腎機能障害あり）、高度肝機能障害（同基準で総ビリルビンが基準値上限の3倍を超えかつ10倍以下）の患者は含まれなかった。

後天性血友病 A の診断から登録時までの期間の中央値（範囲）は17.5日（2～2167）であった。診断時の FVIII 活性の中央値（範囲）は1.15 IU/dL（< 0.8～36.6）であった。診断時の FVIII インヒビターの範囲は1～149 BU/mL であった。登録前24週間に出血時止血療法として血液凝固因子製剤を使用又は輸血を実施した患者は12例中8例（66.7%）であった。その内訳は、rFVIIa 製剤が7例に、FVIIa/FX 製剤が2例に、aPCC、新鮮凍結血漿、赤血球輸血及び血小

板輸血が各1例に使用されていた (表 2.7.4.1.3-2)。

12例全例に後天性血友病 A 以外の既往症及び／又は合併症があった。12例の内、自己免疫性疾患があった患者が3例 (25.0%)、悪性腫瘍があった患者が5例 (41.7%)、腎疾患があった患者が4例 (33.3%)、肝疾患があった患者が2例 (16.7%) であった (5.3.5.2-1 11.2.3)。

登録前1年以内に手術歴があった患者は12例中6例であり、本剤投与開始後、手技又は手術が行われた患者は6例 (50.0%) であった (5.3.5.2-1 11.2.4)。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的データ及び他の基準値データの要約統計量 (JO42003試験)

Demographic Data
Protocol: J042003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Age (yr)	
n	12
Mean (SD)	74.3 (13.1)
Median	76.0
Min - Max	50 - 92
Sex	
n	12
Male	6 (50.0%)
Female	6 (50.0%)
Weight (kg)	
n	12
Mean (SD)	53.08 (11.98)
Median	51.45
Min - Max	38.4 - 85.2
Race	
n	12
Asian	12 (100%)
Height (cm)	
n	11
Mean (SD)	157.09 (9.23)
Median	156.50
Min - Max	142.4 - 168.0
Female Reproductive Status	
n	6
CHILDBEARING POTENTIAL WITH CONTRACEPTIVE PROTECTION	1 (16.7%)
POSTMENOPAUSAL	5 (83.3%)
BMI (kg/m ²)	
n	11
Mean (SD)	21.53 (3.76)
Median	21.08
Min - Max	16.3 - 30.2
Treatment with Coagulation Factors or Transfusion before Enrollment	
n	12
Y	8 (66.7%)
N	4 (33.3%)
Current Treatment Regimen of Coagulation Factor Product	
n	8
EPISODIC	8 (100%)

(a) 1 = Normal (Total Bilirubin (TB) \leq ULN and AST \leq ULN), 2 = Mild (ULN $<$ TB \leq 1.5 * ULN and AST $>$ ULN), 3 = Moderate (1.5 * ULN $<$ TB \leq 3.0 * ULN), 4 = Severe (3.0 * ULN $<$ TB \leq 10.0 * ULN). ULN is based on the normal range in each site.

(b) 1 = Normal (CLCr \geq 90 mL/min), 2 = Mild (60 \leq CLCr $<$ 90 mL/min), 3 = Moderate (30 \leq CLCr $<$ 60 mL/min), 4 = Severe (CLCr $<$ 30 mL/min).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/dmt01_se.out
30JUL2021 14:33

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的データ及び他の基準値データの要約統計量 (JO42003試験) (続)

Demographic Data
Protocol: J042003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

		COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Liver function classification (a)		
n		12
1		6 (50.0%)
2		4 (33.3%)
3		2 (16.7%)
Renal function classification (b)		
n		12
1		2 (16.7%)
2		4 (33.3%)
3		4 (33.3%)
4		2 (16.7%)

(a) 1 = Normal (Total Bilirubin (TB) \leq ULN and AST \leq ULN), 2 = Mild (ULN $<$ TB \leq 1.5 * ULN and AST $>$ ULN), 3 = Moderate (1.5 * ULN $<$ TB \leq 3.0 * ULN), 4 = Severe (3.0 * ULN $<$ TB \leq 10.0 * ULN). ULN is based on the normal range in each site.

(b) 1 = Normal (CLCr \geq 90 mL/min), 2 = Mild (60 \leq CLCr $<$ 90 mL/min), 3 = Moderate (30 \leq CLCr $<$ 60 mL/min), 4 = Severe (CLCr $<$ 30 mL/min).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/GSR_Primary/prod/program/dmt01.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/GSR_Primary/prod/output/dmt01_se.out
30JUL2021 14:33

Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 Table 11.2.2-1を再掲]

表 2.7.4.1.3-2 後天性血友病 A に関する患者背景の集計 (JO42003試験)

	Cohort 1 (N = 12)
Disease duration (Day)	
n	12
Median	17.5
Range	2–2167
FVIII activity at diagnosis (IU/dL)	
n	12
Median	1.0
Range	$<$ 0.8 to 36.6
FVIII inhibitor at diagnosis (BU/mL)	
n	12
Median	40.5
Range	1–149
Prior episodic treatment for bleed	
n	8
rFVIIa	7
FVIIa/FX	2
aPCC	1
Fresh frozen plasma	1
Packed red cells	1
Platelets	1

aPCC = activated prothrombin complex concentrate, FVIII = factor VIII, FVIIa/FX = activated factor VII/factor X, rFVIIa = recombinant activated factor VII.

[5.3.5.2-1 Table 11.2.2-2を改変]

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

主要解析における有害事象の結果を本項に記載し、有害事象の概況を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

主要解析のデータカットオフ日までに12例すべての患者で有害事象が計78件認められた。有害事象の重症度は、主に Grade 1又は2であった。重症度が Grade 3又は4の有害事象は5例に10件認められた（慢性腎臓病，食欲減退，血小板減少症，発熱，急性胆管炎，慢性胆管炎，胆石症，出血性ショック，発熱性好中球減少症及び肺炎各1件）。この内，副作用は Grade 3の血小板減少症であり，非重篤であった。注射部位反応及び注射時全身反応は認められなかった。ほとんどの有害事象は本剤との因果関係が否定され，副作用は3例（25.0%）に3件（血小板減少症，プロトロンビンフラグメント1・2増加及び深部静脈血栓症各1件）認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は1例に1件認められ，その事象は慢性腎臓病（医師記載事象名：chronic renal failure aggravate）であり，その患者は Day 61（本剤の最終投与から18日後）に合併症の慢性腎臓病の悪化のために死亡に至った。試験期間中に死亡した患者はこの患者のみであった。本患者は慢性腎不全，慢性心不全及び腎性貧血を合併していたことから，慢性腎臓病と本剤との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて4例（33.3%）に6件（1例に認められた急性胆管炎及び慢性胆管炎，別の1例に認められた胆石症及び出血性ショック，残る2例に肺炎及び慢性腎臓病が各1件）認められた。重篤な有害事象は，いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

休薬に至った有害事象は，治験実施計画の休薬規定に該当して休薬に至った有害事象が1例（8.3%）に1件（深部静脈血栓症）認められた。本有害事象と本剤との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断されたが，重症度は Grade 1で非重篤であり，治療を要することなく発現から7日後に回復した。本患者は試験期間中に aPCC を使用していなかった。深部静脈血栓症は AESI の血栓塞栓性事象に分類された。

本剤投与終了基準を達成した11例において，安全性フォローアップ期間に血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は発現しなかった。

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の概況 (JO42003試験)

Safety Summary
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Period: All period

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one AE	12 (100%)
Total number of AEs	78
Total number of deaths	1 (8.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (8.3%)
Serious AE	4 (33.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Related AE	3 (25.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	1 (8.3%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".
 Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
 Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
 "Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out
 09JUL2021 18:09 Page 1 of 3

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の概況 (JO42003試験) (続)

Safety Summary

Protocol: J042003

Analysis: Safety Evaluable Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

Period: Efficacy period after first emicizumab administration

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one AE	10 (83.3%)
Total number of AEs	51
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (8.3%)
Serious AE	4 (33.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Related AE	3 (25.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	1 (8.3%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas

Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out

09JUL2021 18:09

Page 2 of 3

表 2.7.4.2.1-1 有害事象の概況 (JO42003試験) (続)

Safety Summary
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Period: Safety follow-up period

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients entered in Safety follow-up period	11
Total number of patients with at least one AE	8 (72.7%)
Total number of AEs	27
Total number of deaths	1 (9.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	0
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0
Related AE	0
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade >=3 related AE	0
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	0

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period". Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out
 09JUL2021 18:09

Page 3 of 3

[5.3.5.2-1 Table 12.2.1-1を再掲]

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2例以上に認められた SOC は「胃腸障害」9例, 「感染症および寄生虫症」7例, 「一般・全身障害および投与部位の状態」4例, 「傷害, 中毒および処置合併症」4例, 「代謝および栄養障害」4例, 「皮膚および皮下組織障害」4例, 「肝胆道系障害」3例, 「血液およびリンパ系障害」3例, 「血管障害」3例, 「精神障害」3例, 「臨床検査」3例及び「筋骨格系および結合組織障害」2例であった (表 2.7.6.3-1)。

2例以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2.1.1-1に示した。

2例以上に認められた副作用はなかった (表 2.7.6.3-2)。

表 2.7.4.2.1.1-1 2例以上に認められた有害事象の集計 (JO42003試験)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
胃腸障害	
悪心	2 (16.7%)
痔核	2 (16.7%)
上腹部痛	2 (16.7%)
感染症および寄生虫症	
口腔カンジダ症	2 (16.7%)
肺炎	2 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
末梢性浮腫	2 (16.7%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

[表 2.7.6.3-1を改変]

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

重症度が Grade 3又は4の有害事象を表 2.7.4.2.1.2-1に示した。

重症度が Grade 3又は4の有害事象は5例に10件認められた (1例に認められた慢性腎臓病及び食欲減退, 別の1例に認められた発熱, 急性胆管炎及び慢性胆管炎, 別の1例に認められた胆石症, 出血性ショック及び発熱性好中球減少症, 残り2例に血小板減少症及び肺炎が各1件)。2例以上に認められた重症度が Grade 3又は4の有害事象はなかった。

重症度が Grade 3又は4の有害事象の内, 副作用は血小板減少症1件だったが, 治療を要することなく, 発現から215日後に回復し, 非重篤であった。

表 2.7.4.2.1.2-1 重症度が Grade 3又は Grade 4の有害事象の集計 (JO42003試験)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
- Any adverse events -	3 4	4 (33.3%) 1 (8.3%)
血液およびリンパ系障害		
- Overall -	3	2 (16.7%)
発熱性好中球減少症	3	1 (8.3%)
血小板減少症	3	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
- Overall -	3	1 (8.3%)
発熱	3	1 (8.3%)
肝胆道系障害		
- Overall -	3	2 (16.7%)
急性胆管炎	3	1 (8.3%)
慢性胆管炎	3	1 (8.3%)
胆石症	3	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症		
- Overall -	3	1 (8.3%)
肺炎	3	1 (8.3%)
代謝および栄養障害		
- Overall -	4	1 (8.3%)
食欲減退	4	1 (8.3%)
腎および尿路障害		
- Overall -	4	1 (8.3%)
慢性腎臓病	4	1 (8.3%)
血管障害		
- Overall -	3	1 (8.3%)
出血性ショック	3	1 (8.3%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

To the SOC Overall row counts, a subject contributes only with the AE occurring with the greatest intensity within the SOC.

[5.3.5.2-1 Table 12.2.3.2-1を改変]

2.7.4.2.1.3 死亡

死亡は JO42003試験で1例認められた。死亡に至った有害事象は慢性腎臓病（医師記載事象名：chronic renal failure aggravate）であり、患者は Day 61（本剤の最終投与から18日後、安全性フォローアップ期間）に合併症の慢性腎臓病の悪化のために死亡に至った。本患者は慢性腎不全、慢性心不全及び腎性貧血を合併していたことから、本剤との因果関係は否定された。

死亡例を表 2.7.4.2.1.4-1に示した。詳細は、5.3.5.2-1 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて4例（33.3%）に6件（1例に認められた急性胆管炎及び慢性胆管炎、別の1例に認められた胆石症及び出血性ショック、並びに肺炎及び慢性腎臓病各1件）認められた。重篤な有害事象は、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。本剤との因果関係が否定された理由は以下のとおりであった。

- 急性胆管炎及び慢性胆管炎：既往合併（膵胆管合流異常症、胆管炎）として以前から認めていた症状であったため
- 胆石症：内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）施行により速やかに検査値の改善を認めたため

- 出血性ショック：発症前より低栄養で臥床がちの状態にあり，直腸潰瘍発症の高リスク症例と考えられ，また，治験参加前より直腸潰瘍の発症を認めていた。本剤の投与，凝固因子活性値にかかわらず，症状の改善及び増悪を認めているため
 - 肺炎：陰影と部位から，誤嚥性肺炎が最も考えられるため
- 重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.4-1に示した。詳細は，[5.3.5.2-1 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events](#) に記載した。

表 2.7.4.2.1.4-1 重篤な有害事象の一覧 (JO42003試験)

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

Center/ Patient No.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Investigator Text	Study Day (1)	Dur. in days	Initial Intensity Grade	Most Extreme Intensity Grade	Caused by Study Drug	Outcome (2)	Action Taken with Study Drug (3)	Treatment for AE	Adverse Event of Special Interest (4)
██████ / No. 1 慢性腎臓病	80	M	50	CHRONIC RENAL FAILURE AGGRAVATE	39	23	Yes 4	4	No	1	2	MEDICATION	
██████ / No. 6 急性胆管炎 慢性胆管炎	80	M	50	ACUTE CHOLANGITIS CHRONIC CHOLANGITIS	16 52	37 120	Yes Yes 3 3	3 3	No No	3 5	2 2	MEDICATION, PROCEDURE/ SURGERY MEDICATION, PROCEDURE/ SURGERY	
██████ / No. 10 胆石症 出血性ショック	70	F	40	GALLSTONE CHOLANAGITIS HEMORRHAGIC SHOCK	16 36	21 1	Yes Yes 1 3	3 3	No No	3 3	2 2	MEDICATION, PROCEDURE/ SURGERY PROCEDURE/SURGERY	
██████ / No. 12 肺炎	60	M	50	PNEUMONIA	8	22	Yes 3	3	No	3	2	MEDICATION	

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

(1) Study Day: # means that it is included in the safety follow-up period.

(2) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.

(3) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = drug interrupted; 4 = drug withdrawn; 5 = not applicable; 6 = unknown.

(4) AESI: 1 = Case of an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined in protocol; 2 = Suspected transmission of an infectious agent by the study drug; 3 = Systemic inflammatory response or Anaphylaxis; 4 = Thromboembolic events; 5 = TMA; 6 = Other.

5.3.5.2-1 Table 12.3.1.2-1から症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

[5.3.5.2-1 Table 12.3.1.2-1を改変]

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2.1-1）。

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の休薬に至った有害事象

本剤の休薬に至った有害事象は1例（8.3%）に1件（深部静脈血栓症）認められた（表 2.7.4.2.1-1）。深部静脈血栓症は血栓塞栓性事象に分類された（2.7.4.2.1.5.4）ことから、治験実施計画に従って、休薬となった。深部静脈血栓症は本剤との因果関係は関連ありと判断されたが、重症度は Grade 1 で非重篤であり、治療を要することなく発現から7日後に回復した。

2.7.4.2.1.5.3 注射部位反応

注射部位反応及び注射時全身反応は認められなかった（表 2.7.4.2.1-1）。

2.7.4.2.1.5.4 AESI

JO42003試験において、AESI は1例で血栓塞栓性事象に分類される深部静脈血栓症が1件認められた（表 2.7.4.2.1.5.4-1）。治験実施計画書において、血栓塞栓性事象を発現した場合は休薬することが規定されていたことから本剤の休薬に至った。深部静脈血栓症は、発現した反対の足の足背浮腫調査目的で実施した下肢エコーにて、末梢下肢静脈に血栓所見が認められたことから発見された。肺塞栓症リスクは低いと判断されたことから治療は行われなかったが、発現から7日後に行った下肢エコーにて血栓所見は消失していることが確認され、回復と判断された。深部静脈血栓症は、治験責任（分担）医師により、本剤投与開始後に発生した事象であり、本剤の作用機序からも本剤との因果関係は否定できないと判断された。また、患者は安静臥床状態であること、原疾患治療のためにプレドニゾロン（PSL）服薬中であることも本事象発生の要因と考えられると判断された。また、血栓塞栓性事象は、FXIII 製剤最終投与から9日後の Day 16 に発現していた（2.7.4.5.3.2）。詳細は、5.3.5.2-1 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。

表 2.7.4.2.1.5.4-1 AESI の一覧 (JO42003試験)

Listing of Adverse Events of Special Interest
 Protocol: JO42003
 Analysis: All Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021

Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)

Center/ Patient No.	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Investigator Text	Study Day (1)	Dur. in days	Initial Intensity Grade	Most Extreme Intensity Grade	Caused by Study Drug	Outcome (2)	Action Taken with Study Drug (3)	Treatment for AE	Adverse Event of Special Interest (4)
■■■■/No.9 深部静脈血栓症	70	F	30	DEEP VEIN THROMBOSIS OF LEFT LEG	16	8	No	1	1	Yes	3	NONE	4

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

(1) Study Day: # means that it is included in the safety follow-up period.

(2) Outcome: 1 = fatal; 2 = not recovered/not resolved; 3 = recovered/resolved; 4 = recovered/resolved with sequelae; 5 = recovering/resolving; 6 = unknown.

(3) Action taken with study drug: 1 = dose increased; 2 = dose not changed; 3 = drug interrupted; 4 = drug withdrawn; 5 = not applicable; 6 = unknown.

(4) AESI: 1 = Case of an elevated ALT or AST in combination with either an elevated bilirubin or clinical jaundice, as defined in protocol; 2 = Suspected transmission of an infectious agent by the study drug; 3 = Systemic inflammatory response or Anaphylaxis; 4 = Thromboembolic events; 5 = TMA; 6 = Other.

5.3.5.2-1 ael02aesi_apから症例番号を付けなおし、年齢及び体重の1の位を切り捨て表示した。

[5.3.5.2-1 ael02aesi_ap を改変]

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

SOC 別の有害事象は2.7.4.2.1.1に記載した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

JO42003試験で発現した重篤な有害事象の詳細は5.3.5.2-1 [Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events](#) に示した。BO41423試験で発現した重篤な有害事象の詳細は5.3.5.4-1 [Narratives](#) に示した。

2.7.4.2.3 追加データカットオフの結果

2.7.4.2.3.1 本剤の曝露

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにコホート2に2例登録された。試験開始から追加データカットオフ日までではコホート1に12例、コホート2に2例登録された。

登録例はいずれも本剤の投与を開始し、安全性解析対象はコホート1の12例及びコホート2の2例であった。

コホート1では、主要解析のデータカットオフ日までに投与終了基準を満たさなかった1例が、追加データカットオフ日時点で本剤投与中であった（総投与回数51回）。コホート1全例における投与開始から追加データカットオフ日までの投与回数の中央値（範囲）は7.0回（2～51）であった。コホート2の2例の内、1例は追加データカットオフ日時点で投与中であった（投与回数18回）。残り1例は投与終了基準を満たしたことで、本剤の投与を終了した（投与回数9回）。

投与期間は、コホート1では中央値（範囲）5.14週（0.3～49.1）、コホート2では7.1週及び16.3週であった。全例での用量強度の中央値（範囲）は99.75%（97.6%～100.7%）であった。規定投与量の90%未満又は110%を超えて投与された患者はいなかった（表 2.7.4.2.3.1-1）。

表 2.7.4.2.3.1-1 本剤の曝露 (JO42003試験—追加データカットオフ)

Study Drug Exposure
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
Number of Administration			
n	12	2	14
Mean (SD)	10.6 (13.3)	13.5 (6.4)	11.0 (12.4)
Median	7.0	13.5	8.0
Min - Max	2 - 51	9 - 18	2 - 51
Duration of Administration (week)			
n	12	2	14
Mean (SD)	8.74 (13.26)	11.71 (6.46)	9.16 (12.38)
Median	5.14	11.71	6.14
Min - Max	0.3 - 49.1	7.1 - 16.3	0.3 - 49.1
Cumulative Dose (mg)			
n	12	2	14
Mean (SD)	1160.25 (1095.51)	1359.00 (619.43)	1188.64 (1024.81)
Median	970.50	1359.00	970.50
Min - Max	405.0 - 4488.0	921.0 - 1797.0	405.0 - 4488.0
Dose Intensity (%)			
n	12	2	14
Mean (SD)	99.66 (0.83)	100.13 (0.80)	99.73 (0.82)
Median	99.75	100.13	99.75
Min - Max	97.6 - 100.6	99.6 - 100.7	97.6 - 100.7

Duration of Administration = (date of last emicizumab administration - date of first emicizumab administration + 1) / 7.

Dose intensity = actual cumulative dose / planned cumulative dose at actual dosing visit * 100.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/ext01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/ext01_se.out
 08DEC2021 10:48

Page 1 of 1

2.7.4.2.3.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにコホート2に登録された2例の人口統計学的特性及びその他の特性を記載する。

コホート2の両患者はともに女性で、年齢は5歳及び8歳であった。体重は5.2及び5.2 kg、BMIは21.9及び24.5 kg/m²であった (表 2.7.4.2.3.2-1)。

中等度の腎機能障害の患者は1例含まれ、高度の腎機能障害の患者は含まれなかった。中等度肝機能障害又は高度肝機能障害の患者は含まれなかった。

後天性血友病 A の診断から登録時までの期間は6日及び1009日であった。診断時の FVIII 活性は両患者ともに1 IU/dL未満であった。診断時の FVIII インヒビターは33及び58 BU/mLであった。両患者ともに登録前24週間に出血時止血療法として血液凝固因子製剤を使用又は輸血を行っていた。その内訳は、rFVIIa 製剤、aPCC 及び新鮮凍結血漿が各1例に使用されていた (表 2.7.4.2.3.2-2)。2例の内、1例は aPCC 定期輸注を行っていた。

両患者ともに後天性血友病 A 以外の既往症及び/又は合併症があった。2例の内、悪性腫瘍があった患者が1例であった。

両患者ともに登録前1年以内に手術歴はなく、1例に本剤投与開始後、手技又は手術が行われた。

表 2.7.4.2.3.2-1 人口統計学的データ及び他の基準値データの要約統計量 (JO42003試験—追加データカットオフ)

Demographic Data
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

	Cohort1: Emicizumab (N=12)	Cohort2: Emicizumab (N=2)	All (N=14)
Age (yr)			
n	12	2	14
Mean (SD)	74.3 (13.1)	70.5 (16.3)	73.8 (13.0)
Median	76.0	70.5	76.0
Min - Max	50 - 92	5■ - 8■	50 - 92
Sex			
n	12	2	14
Male	6 (50.0%)	0	6 (42.9%)
Female	6 (50.0%)	2 (100%)	8 (57.1%)
Weight (kg)			
n	12	2	14
Mean (SD)	53.08 (11.98)	53.20 (1.41)	53.10 (11.03)
Median	51.45	53.20	51.85
Min - Max	38.4 - 85.2	5■.2 - 5■.2	38.4 - 85.2
Race			
n	12	2	14
Asian	12 (100%)	2 (100%)	14 (100%)

(a) 1 = Normal (Total Bilirubin (TB) \leq ULN and AST \leq ULN), 2 = Mild (ULN $<$ TB \leq 1.5 * ULN and AST $>$ ULN), 3 = Moderate (1.5 * ULN $<$ TB \leq 3.0 * ULN), 4 = Severe (3.0 * ULN $<$ TB \leq 10.0 * ULN). ULN is based on the normal range in each site.

(b) 1 = Normal (CLCr \geq 90 mL/min), 2 = Mild (60 \leq CLCr $<$ 90 mL/min), 3 = Moderate (30 \leq CLCr $<$ 60 mL/min), 4 = Severe (CLCr $<$ 30 mL/min).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/dmt01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/dmt01_se.out
 08DEC2021 10:43

Demographic Data
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

	Cohort1: Emicizumab (N=12)	Cohort2: Emicizumab (N=2)	All (N=14)
Height (cm)			
n	11	2	13
Mean (SD)	157.09 (9.23)	151.70 (7.92)	156.26 (8.96)
Median	156.50	151.70	156.50
Min - Max	142.4 - 168.0	141.1 - 151.3	142.4 - 168.0
Female Reproductive Status			
n	6	2	8
CHILDBEARING POTENTIAL WITH CONTRACEPTIVE PROTECTION	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
POSTMENOPAUSAL	5 (83.3%)	2 (100%)	7 (87.5%)
BMI (kg/m ²)			
n	11	2	13
Mean (SD)	21.53 (3.76)	23.18 (1.80)	21.78 (3.53)
Median	21.08	23.18	21.90
Min - Max	16.3 - 30.2	21.9 - 24.5	16.3 - 30.2
Treatment with Coagulation Factors or Transfusion before Enrollment			
n	12	2	14
Y	8 (66.7%)	2 (100%)	10 (71.4%)
N	4 (33.3%)	0	4 (28.6%)

(a) 1 = Normal (Total Bilirubin (TB) \leq ULN and AST \leq ULN), 2 = Mild (ULN $<$ TB \leq 1.5 * ULN and AST $>$ ULN), 3 = Moderate (1.5 * ULN $<$ TB \leq 3.0 * ULN), 4 = Severe (3.0 * ULN $<$ TB \leq 10.0 * ULN). ULN is based on the normal range in each site.
 (b) 1 = Normal (CLCr \geq 90 mL/min), 2 = Mild (60 \leq CLCr $<$ 90 mL/min), 3 = Moderate (30 \leq CLCr $<$ 60 mL/min), 4 = Severe (CLCr $<$ 30 mL/min).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/dmt01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/dmt01_se.out
 08DEC2021 10:43

Demographic Data
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

	Cohort1: Emicizumab (N=12)	Cohort2: Emicizumab (N=2)	All (N=14)
Current Treatment Regimen of Coagulation Factor Product			
n	8	2	10
EPISODIC	8 (100%)	1 (50.0%)	9 (90.0%)
PROPHYLACTIC	0	1 (50.0%)	1 (10.0%)
Liver function classification (a)			
n	12	2	14
1	6 (50.0%)	1 (50.0%)	7 (50.0%)
2	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
3	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
Renal function classification (b)			
n	12	2	14
1	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
2	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
3	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
4	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)

(a) 1 = Normal (Total Bilirubin (TB) \leq ULN and AST \leq ULN), 2 = Mild (ULN $<$ TB \leq 1.5 * ULN and AST $>$ ULN), 3 = Moderate (1.5 * ULN $<$ TB \leq 3.0 * ULN), 4 = Severe (3.0 * ULN $<$ TB \leq 10.0 * ULN). ULN is based on the normal range in each site.

(b) 1 = Normal (CLCr \geq 90 mL/min), 2 = Mild (60 \leq CLCr $<$ 90 mL/min), 3 = Moderate (30 \leq CLCr $<$ 60 mL/min), 4 = Severe (CLCr $<$ 30 mL/min).

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/dmt01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/dmt01_se.out
 08DEC2021 10:43

表 2.7.4.2.3.2-2 後天性血友病 A に関する患者背景の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ)

	Cohort 1 (N = 12)	Cohort 2 (N = 2)	All (N = 14)
Disease duration (Day)			
n	12	2	14
Median	17.5	507.5	17.5
Range	2-2167	6-1009	2-2167
FVIII activity at diagnosis (IU/dL)			
n	12	2	14
Median	1.0	<1	1.0
Range	<0.8 to 36.6	<1-<1	<0.8-36.6
FVIII inhibitor at diagnosis (BU/mL)			
n	12	2	14
Median	40.5	45.5	40.5
Range	1-149	33-58	1-149
Prior episodic treatment for bleed			
n	8	2	10
rFVIIa	7	1	8
FVIIa/FX	2	0	2
aPCC	1	1	2
Fresh frozen plasma	1	1	2
Packed red cells	1	0	1
Platelets	1	0	1
Prior prophylactic treatment for bleed			
n	0	1	1
aPCC	0	1	1

aPCC = activated prothrombin complex concentrate, FVIII = factor VIII, FVIIa/FX = activated factor VII/factor X, rFVIIa = recombinant activated factor VII.

2.7.4.2.3.3 有害事象の結果

有害事象の概況を表 2.7.4.2.3.3-1 に示した。

1) コホート 1

主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までに Grade 3 かつ重篤な有害事象 1 件 (起立性低血圧) を含む 12 件の有害事象が認められたが、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。本剤の投与中止に至った有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

投与開始から追加データカットオフ日までに 12 例すべての患者で有害事象が計 90 件認められた。2 例以上に認められた有害事象は悪心、下痢、痔核、上腹部痛、菌血症、口腔カンジダ症、肺炎、発熱、末梢性浮腫、関節痛、背部痛及び胆石症 (各 2 例) であった (表 2.7.4.9-1)。

有害事象の重症度は、主に Grade 1 又は 2 であった。重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象は 6 例に 11 件認められた (慢性腎臓病、食欲減退、血小板減少症、発熱、急性胆管炎、慢性胆管炎、胆石症、出血性ショック、発熱性好中球減少症、肺炎及び起立性低血圧各 1 件)。この内、副作用は Grade 3 の血小板減少症であり、非重篤であった。注射部位反応及び注射時全身反応は認められなかった。ほとんどの有害事象は本剤との因果関係が否定され、副作用は 3 例 (25.0%) に 3 件 (血小板減少症、プロトロンビンプラグメント 1・2 増加及び深部静脈血栓症各 1 件) 認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は 1 例に 1 件認められ、その事象は慢性腎臓病 (医師記載事象名: chronic renal failure aggravate) であり、その患者は Day 61 (本剤の最終投与から 18 日後) に合併症の慢性腎臓病の悪化のために死亡に至っ

た。試験期間中に死亡した患者はこの患者のみであった。慢性腎臓病と本剤との因果関係は関連なしと判断された (2.7.4.2.1.3)。重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて5例 (41.7%) に7件 (1例に認められた急性胆管炎及び慢性胆管炎, 別の1例に認められた胆石症及び出血性ショック, 残る3例に肺炎, 慢性腎臓病及び起立性低血圧が各1件) 認められた。重篤な有害事象は、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断された。

休薬に至った有害事象は、治験実施計画の休薬規定に該当して休薬に至った有害事象が1例 (8.3%) に1件 (深部静脈血栓症) 認められた。本有害事象と本剤との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断されたが、重症度は Grade 1で非重篤であり、治療を要することなく発現から7日後に回復した (2.7.4.2.1.5.2)。本患者は試験期間中に aPCC を使用していなかった。深部静脈血栓症は AESI の血栓塞栓性事象に分類された (2.7.4.2.1.5.4)。

本剤投与終了基準を達成した11例において、安全性フォローアップ期間に血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は発現しなかった。

2) コホート 2

本剤初回投与以降追加データカットオフ時点までに、2例全例 (100%) に9件の有害事象が認められた (表 2.7.4.2.3.3-1)。有害事象の重症度はすべて Grade 1又は2であった。副作用は1例 (50.0%) に1件 (発疹) 発現した。本剤の投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象、注射部位反応、注射時全身反応、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.3.3-1 有害事象の概況 (JO42003試験—追加データカットオフ)

Safety Summary
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

Period: All period

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
Total number of patients with at least one AE	12 (100%)	2 (100%)	14 (100%)
Total number of AEs	90	9	99
Total number of deaths	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Serious AE	5 (41.7%)	0	5 (35.7%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related Serious AE	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Related AE	3 (25.0%)	1 (50.0%)	4 (28.6%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Local injection site reaction	0	0	0
Systemic injection reaction	0	0	0
Special Interest AE	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".
 Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
 Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
 "Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

表 2.7.4.2.3.3-1 有害事象の概況（JO42003試験—追加データカットオフ）（続）

Safety Summary

Protocol: J042003

Analysis: Safety Evaluable Subjects

Data cutoff date: 10SEP2021

Period: Efficacy period after first emicizumab administration

	COHORT1; EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2; EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
Total number of patients with at least one AE	10 (83.3%)	2 (100%)	12 (85.7%)
Total number of AEs	55	9	64
Total number of deaths	0	0	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Serious AE	4 (33.3%)	0	4 (28.6%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related Serious AE	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Related AE	3 (25.0%)	1 (50.0%)	4 (28.6%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Local injection site reaction	0	0	0
Systemic injection reaction	0	0	0
Special Interest AE	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/aet01.sas

Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/aet01_se.out

08DEC2021 10:50

Page 2 of 3

表 2.7.4.2.3.3-1 有害事象の概況 (JO42003試験—追加データカットオフ) (続)

Safety Summary

Protocol: JO42003

Analysis: Safety Evaluable Subjects

Data cutoff date: 10SEP2021

Period: Safety follow-up period

	COHORT1; EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2; EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
Total number of patients entered in Safety follow-up period	11	1	12
Total number of patients with at least one AE	9 (81.8%)	0	9 (75.0%)
Total number of AEs	35	0	35
Total number of deaths	1 (9.1%)	0	1 (8.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0	0	0
Total number of patients with at least one			
AE with fatal outcome	0	0	0
Serious AE	1 (9.1%)	0	1 (8.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related Serious AE	0	0	0
AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Related AE	0	0	0
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	0	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0	0	0
Grade >=3 related AE	0	0	0
Local injection site reaction	0	0	0
Systemic injection reaction	0	0	0
Special Interest AE	0	0	0

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/aet01.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/aet01_se.out
08DEC2021 10:50

Page 3 of 3

2.7.4.3 臨床検査値の評価

全体に、JO42003試験においてヘモグロビン濃度及び血液凝固関連の検査項目を除いて、半数以上で測定された5週目までの臨床検査値の平均値の推移に変動がみられたものの、JO42003試験の患者集団において特別な傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

本剤投与開始後主要解析のデータカットオフ日までに、臨床検査値（規定外の測定を除く）が WHO 毒性グレード分類スケールで Grade 3以上に悪化した項目とその例数及び割合は以下のとおりであった（有効性評価項目であったヘモグロビン濃度及び薬力学評価項目であったプロトロンビン時間を除く）。Grade 3以上の悪化は、血小板数を除き、いずれも一時的であった。

- 好中球数減少 2 (16.70%, Grade 3 in patient No. 1 and Grade 4 in patient No. 10)
- 血小板数減少 2 (16.70%, Grade 3 in patient No. 3 and Grade 4 in patient No. 1)
- ALT 増加 1 (8.30% Grade 4 in patient No. 10)
- Na 減少 1 (8.30% Grade 4 in patient No. 1)
- リン酸減少 2 (16.70%, Grade 3 in patient Nos. 6 and 5)
- ビリルビン増加 1 (8.30% Grade 3 in patient No. 1)
- クレアチニン増加 1 (8.30%, Grade 3 in patient No. 1)

症例 No.1はクレアチニン増加及び BUN 増加を伴う慢性腎臓病（医師記載事象名：chronic renal failure aggravate）により死亡した患者であった。本患者における他の臨床検査値の異常は好中球数減少（Grade 3）、血小板数減少（Grade 4）、ナトリウム減少（Grade 4）及びビリルビン増加（Grade 3）が死亡に至った日である Day 61に認められた。症例 No. 3では Grade 3の非重篤な血小板減少症が Day 5に認められ、Day 220に回復した。本患者では、Grade 3の血小板数減少が Day 50及び Day 57に認められ、Grade 2の血小板数減少が Day 11～78に認められた。本剤と血小板減少症との因果関係は関連ありと判断され、処置なく回復した。症例 No. 10では、安全性フォローアップ期間中である本剤初回投与 Day 89に Grade 3の非重篤な発熱性好中球減少症が認められ、Day 96に回復した。本剤と発熱性好中球減少症との因果関係は関連なしと判断された。また、本患者は Day 16に胆石症を認めた。本患者では Grade 4の ALT 増加が Day 22及び Day 29に、Grade 4の AST 増加が Day 22に認められた。本剤と胆石症との因果関係は関連なしと判断された。詳細は、5.3.5.2-1 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events に記載した。

追加データカットオフまでにおいて、SOC の「臨床検査」に分類される有害事象で、重症度が Grade 3又は4の有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象はなかった。

JO42003試験では Hy's Law の定義に基づく薬剤性肝障害が疑われる症例は認められなかった。

2.7.4.3.1 血液凝固因子製剤併用投与時における追加の臨床検査

主要解析のデータカットオフ日までに JO42003試験では血栓性微小血管症は認められなかったが、本剤投与期間中に血液凝固因子製剤を投与されたコホート1の3例で、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って、追加の臨床検査を実施医療機関で測定し、血栓性微小血管症及び血栓塞栓性事象の可能性がないかモニタリングした（2.7.4.1.1.2.2）。

血小板減少症が1例で認められたものの、溶血性貧血や血栓性微小血管症が疑われる血小板減少症が同時に認められた症例はなかった。以上から血栓性微小血管症の発現は示唆されなかった（5.3.5.2-1 12.4.3）。

追加データカットオフ日までにおいても JO42003試験では血栓性微小血管症は認められなかった。主要解析のデータカットオフ日以降追加データカットオフ日までにコホート2の1例で、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って、追加の臨床検査を実施医療機関で測定したが、血栓性微小血管症の発現は示唆されなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

特記する場合を除き主要解析の結果を記載した。

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び体重）の試験期間中の経時推移において特異的なパターンは認められなかった。

重症度が Grade 3の発熱、Grade 2の起立性低血圧及び Grade 3の発熱性好中球減少症が各1例に認められた。いずれの事象も、非重篤であり、本剤との因果関係は否定され、発熱及び発熱性好中球減少症は治療により、起立性低血圧は処置なく、いずれも回復した。

2.7.4.4.2 心電図所見

本剤治療期間中の心電図において本剤投与開始後新たな心電図異常は認められなかった。

JO42003試験では SOC の「心臓障害」に分類される有害事象が1例に1件（Grade 1の頻脈）認められた。本患者は70歳代の男性で、治療中の高血圧を合併していた。頻脈は非重篤と判断さ

れ、本剤との因果関係も関連なしと判断された。

2.7.4.4.3 抗エミシズマブ抗体及び FVIII インヒビター

2.7.4.4.3.1 抗エミシズマブ抗体

主要解析において、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体が検出された患者はいなかった。本剤の初回投与後新たに抗エミシズマブ抗体が検出された (treatment-induced ADA) 患者は12例中1例 (8.3%) であった。抗エミシズマブ抗体が検出されたのは安全性フォローアップ期間の最終来院時のみであった (2.7.2.2.2.1.3)。

追加データカットオフにおいて、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体が検出された患者はいなかった。本剤の初回投与後新たに抗エミシズマブ抗体が検出された患者は14例中2例 (14.3%) であった。主要解析後に新たに抗エミシズマブ抗体陽性例と判定されたのは1例であり、本患者では、血漿中エミシズマブ濃度の低下を伴う抗エミシズマブ抗体が発現したと考えられた。2.7.2.2.2.2.3参照。

2.7.4.4.3.2 FVIII インヒビター

本剤投与開始日において、12例中11例は検出可能なレベルの FVIII インヒビターを保有していた。この内の9例では、本剤投与開始日と比較して、本剤投与開始後に FVIII インヒビター力価の低下が認められ、FVIII インヒビターが検出不能となった時点が1つ以上存在した。本剤投与開始後に FVIII 活性が50 IU/dL 超に到達しなかった1例では、FVIII インヒビター力価の低下も認められなかった。本剤投与開始日の FVIII 活性が50 IU/dL 超であった1例では、同日の FVIII インヒビターも検出不能であった (2.7.2.2.2.1.3)。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

主要解析に基づき記載した。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 高齢者 (75歳以上)

JO42003試験では50~92歳の患者が登録され、75歳以上の患者は12例中7例であった。

有害事象は12例全例に発現した。副作用を発現した3例の内、2例が75歳以上、1例が75歳未満であった。

死亡した1例は75歳以上の患者であったが、死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象を発現した4例の内、3例が75歳以上、1例が75歳未満であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。

血栓塞栓性事象を発現した1例は75歳以上であった。本剤との因果関係は関連ありと判断されているものの、安静臥床状態であること、原疾患治療のために PSL 服薬中であることも本事象発生の要因と考えられると判断された。また、血栓塞栓性事象は、FXIII 製剤最終投与から9日後の Day 16に発現していた (2.7.4.5.3.2)。

以上から、高齢者で有害事象及び副作用が明らかに多いというような傾向は認めなかったものの高齢者においては血栓塞栓性事象のリスクが高いため注意が必要であることが示唆された。

2.7.4.5.1.2 性別

これまでの先天性血友病 A における申請パッケージでは、女性での投与例はいなかった。JO42003試験では男性及び女性各6例が含まれた。

有害事象は12例全例に発現した。副作用を発現した3例は、男性が1例及び女性が2例であった。

死亡した1例は男性であったが、死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された(2.7.4.2.1.3)。

重篤な有害事象を発現した4例の内、男性が3例、女性が1例であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。

血栓塞栓性事象を発現した1例は女性であった(2.7.4.2.1.5.4, 表 2.7.4.5.1.2-1)

男女別で本剤の安全性に明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1 男女別有害事象集計

	男性 (n=6)		女性 (n=6)	
	例数	件数	例数	件数
有害事象	6	46	6	31
副作用	1	1	2	2
Grade 3以上有害事象	4	7	1	3
死亡	1	1	0	0
重篤な有害事象	3	4	1	2
血栓塞栓性事象	0	0	1	1

[5.3.5.2-1 ael02_ap を改変]

対象疾患は異なるが、FVIII インヒビターを保有しない軽症又は中等症の先天性血友病 A 患者を対象とした BO41423試験でも女性が71例中2例登録された。2例において、有害事象は2例に発現し、その内、副作用は1例(注射部位紅斑)であった。重症度はすべて Grade 1であり、重篤な有害事象は認められなかった(5.3.5.4-1 l_ae_TRT)。

2.7.4.5.1.3 腎障害患者

これまでの先天性血友病 A における申請パッケージでは、高度腎障害患者での投与例はいなかった。JO42003試験では腎障害について除外基準を設けず、高度腎機能障害(Cockcroft Gault formula に基づくクレアチニンクリアランス分類基準で CLCr < 30 mL/min)の患者が2例含まれた。

有害事象は12例全例に発現した。副作用を発現した3例は、高度、中等度及び軽度腎機能障害の患者で各1例であった。

死亡した1例は高度腎機能障害であったが、死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された(2.7.4.2.1.3)。

重篤な有害事象を発現した4例の内、高度及び軽度腎機能障害の患者が各1例、正常の患者が2例であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。

血栓塞栓性事象を発現した1例は中等度腎機能障害であった(2.7.4.2.1.5.4, 表 2.7.4.5.1.3-1)。

腎機能障害が本剤の安全性に影響を与える傾向は認められなかった。

本剤は抗体製剤であり、薬物消失経路は腎臓ではないことから、用量調節の必要はないと考えられた。

表 2.7.4.5.1.3-1 腎機能障害度別有害事象集計

	正常* (n=2)		軽度* (n=4)		中等度* (n=4)		高度* (n=2)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
有害事象	2	12	4	24	4	23	2	18
副作用	0	0	1	1	1	1	1	1
Grade 3以上有害事象	2	4	1	3	0	0	2	3
死亡	0	0	0	0	0	0	1	1
重篤な有害事象	2	3	1	2	0	0	1	1
血栓塞栓性事象	0	0	0	0	1	1	0	0

正常：CLCr ≥ 90 mL/min, 軽度：60 ≤ CLCr < 90 mL/min, 中等度：30 ≤ CLCr < 60 mL/min, 高度：CLCr < 30 mL/min。

[5.3.5.2-1 ael02_ap, dml01_ap を改変]

2.7.4.5.1.4 肝障害患者

これまでの先天性血友病 A における申請パッケージと同様に、エミシズマブの薬物動態に対する肝障害の影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。JO42003試験では肝障害について除外基準を設けず、中等度肝機能障害（総ビリルビン及び AST に基づく NCI-ODWG 基準で総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えかつ3倍以下）の患者が2例含まれ（1例は高度腎機能障害あり、2.7.4.5.1.3）、高度肝機能障害（同基準で総ビリルビンが基準値上限の3倍を超えかつ10倍以下）の患者は含まれなかった。

有害事象は12例全例に発現した。副作用を発現した3例は、中等度、軽度肝機能障害及び正常の患者で各1例であった。

死亡した1例は中等度肝機能障害であったが、死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3）。

重篤な有害事象を発現した4例の内、中等度及び軽度肝機能障害の患者が各1例、正常の患者が2例であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は否定された。

血栓塞栓性事象を発現した1例は中等度肝機能障害であった（2.7.4.2.1.5.4, 表 2.7.4.5.1.4-1）。肝機能障害が本剤の安全性に影響を与える傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1.4-1 肝機能障害度別有害事象集計

	正常* (n=6)		軽度* (n=4)		中等度* (n=2)		高度* (n=0)	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
有害事象	6	37	4	24	2	16		
副作用	1	1	1	1	1	1		
Grade 3以上有害事象	2	4	2	4	1	2		
死亡	0	0	0	0	1	1		
重篤な有害事象	2	3	1	2	1	1		
血栓塞栓性事象	0	0	0	0	1	1		

正常：総ビリルビンが基準値上限以下, 軽度 = 総ビリルビンが基準値上限を超え, 基準値上限の1.5倍以下, かつ AST が基準値を超える, 中等度：総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えかつ3倍以下, 高度：同基準で総ビリルビンが基準値上限の3倍を超えかつ10倍以下。

[5.3.5.2-1 ael02_ap, dml01_ap を改変]

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 本剤以外の止血治療

本剤とバイパス製剤（aPCC 及び rFVIIa 製剤）又は FVIII 製剤との相互作用を2.7.4.5.3に記載した。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

FVIII インヒビター保有先天性血友病 A を適応とした初回申請時（eCTD 受付番号 290616001-2.7.4.5.3）において、治療イベントの解析の結果、本剤の投与に高累積投与量の aPCC を併用すると血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症の発現リスクが高まることが示唆された。具体的には、血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症を発現したいずれの患者も治療イベントの期間が24時間以上かつ1日平均投与量が100 U/kg 超の aPCC が投与されていた。また、24時間以内の aPCC の投与量が100 U/kg 以下であった患者、治療イベントの期間が24時間未満であった患者、rFVIIa 製剤又は FVIII 製剤のみを投与されていた患者、あるいは FVIII 製剤をどの用量又は期間投与された患者でも血栓塞栓性事象／血栓性微小血管症は発現していなかった。

本申請においても JO42003試験の rFVIIa 製剤併用例を対象に、同様の解析を行った。なお、JO42003試験では本剤投与開始後の aPCC 併用例はいなかったことから、aPCC の投与についての解析は行わなかった。

JO42003試験では、止血に要するバイパス製剤の用量は治験開始前に使用していた用量よりも低い可能性があるため、バイパス製剤は止血できると考えられる最低用量で使用することとし、以下を治験実施計画書で規定した。

- 出血の治療に rFVIIa 製剤を使用できる患者では、aPCC、FVIIa/FX 製剤を使用することは避けること。
- rFVIIa 製剤を使用する場合、初回投与量が 90 µg/kg を超えないよう考慮すること。
- rFVIIa 製剤を使用できない場合、aPCC、FVIIa/FX 製剤は止血ができると考えられる最低用量を処方すべきであり、aPCC の場合は初回投与量として 50 U/kg を、FVIIa/FX 製剤の場合は初回投与量として 60 µg/kg を超えないよう考慮すること。
- 本剤初回投与前に aPCC 又は FVIIa/FX 製剤を使用していた患者は、24 時間のウォッシュアウト期間が必要である。

JO42003試験で本剤投与開始以降に併用された血液凝固因子製剤は rFVIIa 製剤が3例、FXIII 製剤が1例、新鮮凍結血漿が2例であった（表 2.7.3.2.1.4.2-1）。

2.7.4.5.3.1 rFVIIa 製剤治療イベントの解析

初回申請時に行った治療イベントの解析と同様に、すべての rFVIIa 製剤の投与について、投与目的に関わらず、輸注なしの期間が36時間を超えるまでのすべての rFVIIa 製剤投与を1治療イベントとして解析した。rFVIIa 製剤の治療イベントと血栓塞栓性事象又は血栓性微小血管症が完全に又は部分的に重なっている場合、あるいは rFVIIa 製剤の治療イベントの終了日がこれらの有害事象の発現前3日以内である場合（事象ウインドウ期間）、その rFVIIa 製剤の治療イベントはこれらの有害事象と関連があると判断した。本解析は、一定期間内の rFVIIa 製剤の累積投与量がこれらの有害事象発現と関連があるかを調べることを目的とした。

rFVIIa 製剤治療イベントは JO42003試験に3例に4件あった。

血栓塞栓性事象は JO42003試験では1例認められ、血栓性微小血管症は認められなかった。

rFVIIa 製剤の1日あたりの平均投与量及び rFVIIa 製剤治療イベントの期間についてのカテゴリ別集計を行った。rFVIIa 製剤治療イベント4件の内、2件は投与期間が24時間を超え、rFVIIa 製剤の1日平均投与量は270 µg/kg 超であった（表 2.7.4.5.3.1-1）。

表 2.7.4.5.3.1-1 rFVIIa 製剤の1日あたりの平均投与量及び rFVIIa 製剤治療イベントの期間のカテゴリ一別集計 (JO42003試験)

Number of Treatment Events per Average Daily Exposure of Recombinant Factor VIIa
 Protocol: J042003
 Analysis: Efficacy Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021
 Treatment: COHORT1: EMICIZUMAB (N=12) included subjects: 3

	Average Dose (rFVIIa)				Any Dose
	<90 ug/kg/day	90-180 ug/kg/day	181-270 ug/kg/day	>270 ug/kg/day	
1 day	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	2 (100.0)
2 days	0	0	0	0	0
3 days	0	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
4 days	0	0	0	0	0
>4 days	0	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)
All	1 (25.0)	0	0	3 (75.0)	4 (100.0)

Percentages are based on all treatment events.

Note: Only subjects receiving rFVIIa at any point after 7 days of first emicizumab administration are included.

rFVIIa = RECOMBINANT FACTOR VIIA [E. G. NOVOSEVEN]

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/ucmt04_r7a.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/ucmt04_r7a_ef.out
 30JUL2021 15:44
 Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 12.3.4.1-1を再掲]

本剤投与中に発現した1件の血栓塞栓性事象は、rFVIIa 製剤治療イベントに関連していなかった。

2.7.4.5.3.2 FXIII 製剤治療

FXIII 製剤は JO42003試験の本剤投与開始後、安全性フォローアップ開始前までに1例に3回投与された (表 2.7.4.5.3.2-1, 5.3.5.2-1 Table 11.4.1.3-1)。

血栓塞栓性事象は、この FXIII 製剤投与例で、FXIII 製剤最終投与から9日後の Day 16に発現している (2.7.4.2.1.5.4)。FXIII 製剤の生物学的半減期は平均10.1日 (範囲: 6.9~13.2) である²⁾。発現時、投与された FXIII は血中から完全に消失していなかったと考えられ、本剤使用下での FXIII 製剤使用により血栓塞栓性事象のリスクが上がったことを完全には否定できない。

表 2.7.4.5.3.2-1 1例における FXIII 製剤の投与状況 (JO42003試験)

day /time	unit
Day 5 /14:03	25.00 U/kg
Day 6 / 9:46	25.00 U/kg
Day 7 /10:35	25.00 U/kg

[5.3.5.2-1 Table 12.3.4.2-1を再掲]

2.7.4.5.3.3 血液凝固因子製剤の併用のまとめ

JO42003試験では本剤投与開始後の aPCC 併用例はなく、rFVIIa 製剤併用例は3例、FXIII 製剤併用例は1例であった。

rFVIIa 製剤治療イベント4件の内、2件は投与期間が24時間を超え、rFVIIa 製剤の1日平均投与量は270 µg/kg 超であったが、本剤投与中に発現した1件の血栓塞栓性事象は、rFVIIa 製剤治療イベントに関連していなかった (2.7.4.5.3.1)。

FXIII 製剤は JO42003試験の本剤投与期間中に1例に計3回投与された。血栓塞栓性事象はこ

の FXIII 製剤投与例で発現した。FXIII 製剤最終投与から血栓塞栓性事象発現までの期間（FXIII 製剤最終投与9日後に発現）及び FXIII 製剤の生物学的半減期（平均値：10.1日、範囲：6.9～13.2）²⁾ を考慮すると、発現時、投与された FXIII は血中から完全に消失していなかったと考えられ、本剤使用下での FXIII 製剤使用により血栓塞栓性事象のリスクが上がったことを完全には否定できない。

2.7.4.5.3.4 血栓塞栓性事象発現例における本剤曝露量

血漿中エミシズマブ濃度と血栓塞栓性事象の発現との間に明確な関連性は認められなかった。本剤投与開始後に発現した1例1件の血栓塞栓性事象の発現時期における血漿中エミシズマブ濃度は、34.2 µg/mL と予測された。この値は本剤投与開始1～4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値よりも低いため、著しく高い値ではないと考えられた（2.7.2.3.8.2）。

2.7.4.5.3.5 BO41423試験（参考資料）における FVIII 活性と血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症

後天性血友病 A の多くの患者では FVIII 製剤は出血に対して不応性であり、現在、国内での後天性血友病 A に対する使用頻度も少ない³⁾。実際に JO42003試験では本剤投与開始以降に FVIII 製剤を併用した患者はいなかった（2.7.3.2.1.4.2）。

BO41423試験では、FVIII 活性が5%超40%未満の軽症と FVIII 活性が1%以上5%以下の中等症の先天性血友病 A 患者を対象としており、ベースライン時のウシ凝固因子を用いた合成基質法による FVIII 活性は、30例が6（定量下限値）～55 U/dL の範囲であり、39例は定量下限値未満であった。ベースライン時に FVIII 活性を検出できた30例の内、14例では試験期間中6～21 U/dL の範囲で推移し、残りの患者は以降の観察時点では定量下限値未満で推移した。

本剤投与開始後、一部の患者では FVIII 製剤投与による FVIII 活性の散発的な上昇も認められた。この FVIII 活性の散発的な上昇は FVIII 製剤の併用によるものであった。しかしながら、いずれの患者においても、血栓塞栓性事象及び血栓性微小血管症は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

初回申請時以降、本項について新たな情報はない。

2.7.4.5.5 過量投与

JO42003試験の本剤投与例の内、累積投与量が規定投与量の110%を超えて投与された患者は認められなかった（2.7.4.1.2.1）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

主要解析のデータカットオフ時点において、本項について情報はない。本剤の薬理学的特性から、薬物乱用のリスクは低い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。

JO42003試験における本剤投与終了後の安全性フォローアップ期間中の有害事象について分析し、一定の傾向の有無を検討した。JO42003試験の主要解析の安全性フォローアップ期間に、有害事象は8例（72.7%）に27件認められた（表 2.7.4.2.1-1）。2例以上に認められた有害事象はなかった（表 2.7.4.5.7-1）。安全性フォローアップ期間に発現した副作用はなかった。本剤の投与終了に関連して発現していると考えられる有害事象はなかった。有害事象の重症度は、2件〔食欲減退（Grade 4）及び発熱性好中球減少症（Grade 3）各1件〕を除き、Grade 1又は2であった。重篤な有害事象、AESI は認められなかった。安全性フォローアップ期間に1例が慢

性腎臓病（医師記載事象名：chronic renal failure aggravate）のために死亡した（2.7.4.2.1.3）。

表 2.7.4.5.7-1 安全性フォローアップ期間に発現した有害事象の集計（JO42003試験）

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients entered in Safety follow-up period	11
Total number of patients with at least one adverse event	8 (72.7%)
Overall total number of events	27
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	5 (45.5%)
Total number of events	6
痔核	1 (9.1%)
悪心	1 (9.1%)
痔瘻	1 (9.1%)
齲歯	1 (9.1%)
胃食道逆流性疾患	1 (9.1%)
歯周病	1 (9.1%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (36.4%)
Total number of events	6
口腔カンジダ症	2 (18.2%)
蜂巣炎	1 (9.1%)
歯周炎	1 (9.1%)
足部白癬	1 (9.1%)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (18.2%)
Total number of events	4
褥瘡性潰瘍	1 (9.1%)
そう痒症	1 (9.1%)
蕁麻疹	1 (9.1%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (18.2%)
Total number of events	3
頭部損傷	1 (9.1%)
皮膚裂傷	1 (9.1%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (18.2%)
Total number of events	2
食欲減退	1 (9.1%)
高脂血症	1 (9.1%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (18.2%)
Total number of events	2
発熱性好中球減少症	1 (9.1%)
鉄欠乏性貧血	1 (9.1%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (18.2%)
Total number of events	2
背部痛	1 (9.1%)
骨粗鬆症	1 (9.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (9.1%)
Total number of events	1
末梢性浮腫	1 (9.1%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (9.1%)
Total number of events	1
頻脈	1 (9.1%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

[5.3.5.2-1 Table 12.2.3.3-1 を改変]

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

主要解析のデータカットオフ時点において、本項について情報は無い。本剤の薬理学的特性から、自動車運転及び機械操作に対して本剤が影響するリスクは低いと考えられる。

2.7.4.6 BO41423試験（参考資料）

BO41423試験は海外で実施した FVIII に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の先天性血友病 A 患者を対象とした多施設共同単群非盲検試験である。登録時に FVIII インヒビターを保有しない2歳以上の軽症（FVIII 活性が5%超40%未満）又は中等症（FVIII 活性が1%以上5%以下）の先天性血友病 A 患者を登録した。患者の希望に基づき、次に挙げる3つの維持投与量の内の1つに登録された：1.5 mg/kg 1週間隔（QW）皮下投与、3 mg/kg 2週間隔（Q2W）皮下投与又は6 mg/kg 4週間隔（Q4W）皮下投与。

安全性の評価方法は5.3.5.4-1 3.7.1参照。

投与例数及び安全性解析対象例数はいずれも71例（軽症20例、中等症51例）であった。

死亡、AESI（血栓性微小血管症、血栓塞栓性事象、全身性過敏症反応、及びアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播、薬剤性肝障害が疑われる症例）、投与中止に至った有害事象、用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は4例に認められた。その内訳は、Grade 3の脳振盪及び高血糖、並びにGrade 2の腹痛を発現した1例、Grade 2の憩室炎を発現した1例、Grade 2の挫傷を発現した1例、及びGrade 2のCOVID-19を発現した1例であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は関連なしと判断され、いずれも回復した。更に、試験期間中に安全性上の懸念が示された臨床検査項目はなかった。

2.7.4.7 市販後データ

2.7.4.7.1 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書からの安全性情報

20■■年■■月に提出した新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第■■回、調査単位期間：20■■年■■月■■日から20■■年■■月■■日）について、概要を以下に示す。

2.7.4.7.1.1 通常の医薬品安全性監視活動

2.7.4.7.1.1.1 国内で集積された副作用・感染症症例報告からの検討

当該調査単位期間中に総合機構に報告した副作用・感染症は36例60件であり、その内訳は、出血性関節症8件、筋肉内出血4件、失神寸前の状態、出血及び血圧低下各3件、意識消失、薬物特異性抗体陽性及び硬膜下血腫各2件等であった。このうち、有害事象を用いた定期的なシグナル検出及び評価の結果、詳細検討が必要と判断した事象及びその他安全性に係わる事項の検討結果を以下に示す。

1) 詳細検討が必要と判断した事象について

当該調査単位期間中に詳細検討が必要と判断した事象はなかった。

2) 重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について

当該調査単位期間中に総合機構に報告した副作用・感染症症例報告のうち、20■■年■■月■■日に総合機構へ提出済みの医薬品リスク管理計画書に定める「重要な特定されたリスク」、「重要な潜在的リスク」及び「重要な不足情報」について検討を行った。当該調査単位期間中に企業中核データシート（Core Data Sheet : CDS）改訂に伴い詳細検討が必要と判定し、詳細検討を実施した事象は免疫原性（Immunogenicity）に伴う効果減弱及び過敏症（血管性浮腫、蕁麻疹、発疹）であった。その他の事象については、現時点では添付文書改訂等の新たな安全

確保措置の必要はないと判断した。

2.7.4.7.1.1.2 研究報告及び外国での措置報告からの検討

当該調査単位期間中に、総合機構に報告した研究報告はなく、措置報告は4報であった。措置報告を行った内容のうち CDS 改訂に関して、免疫原性 (Immunogenicity) に伴う効果減弱及び過敏症 (血管性浮腫, 蕁麻疹, 発疹) については、詳細検討を実施した。その他の報告については、現時点では、「使用上の注意」の改訂等の更なる安全対策が必要なものはなかった。

2.7.4.7.1.2 追加の医薬品安全性監視活動

当該調査単位期間中に実施した製造販売後調査からは本剤の安全性、有効性上の問題点は抽出されていないことから、特段の対応は不要と考える。

2.7.4.7.2 PBRER からの安全性情報

PBRER (第●回定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) / 第●回定期的安全性最新報告 (PSUR), 報告対象期間: 20●年●月●日から20●年●月●日) の概要及び検討結果を以下に示す。

2.7.4.7.2.1 PBRER の概要

本 PBRER では、本剤のベネフィット・リスクのバランスに関する包括的、簡潔かつ重要な分析を示す。ベネフィットとリスクに関する累積データに基づき、新たな情報や明らかになりつつある情報を考慮に入れている。

本剤は、2017年11月16日に米国で最初の販売承認を受け、この日が本剤の国際誕生日 (IBD) である。FVIII インヒビターを保有する血友病 A 患者への適応に関して、欧州連合では2018年2月23日に初めて承認され、日本では2018年3月23日に承認された。本 PBRER のデータロックポイント (DLP) 時点 (20●年●月●日) では、この適応に関する本剤の承認国は107カ国を超えている。

FVIII インヒビターを保有しない血友病 A 患者の治療を含めるため、本剤の適応は拡大され、本 PBRER の DLP 時点 (20●年●月●日) で、世界の95カ国で承認されており、米国では2018年10月4日、日本では2018年12月21日、EU では2019年3月11日に承認された。EU で承認された適応は、FVIII インヒビターを保有しない重症型の血友病 A である。

開発国際誕生日 (DIBD) 以降、本 PBRER の DLP 時点 (20●年●月●日) で、計●例の患者が臨床試験で本剤を投与された。

IBD (2017年11月16日) 以降、DLP 時点 (20●年●月●日) までの市販後の本剤の累積使用患者数は推定●例であり、その内●例が今回の報告対象期間中に本剤の投与を受けたと推定される。

総合的な結論

製造販売承認取得者 (MAH) は、本 PBRER の報告対象期間中に新たに得られた関連データ、すなわち臨床試験、市販後調査、公表文献及びその他の安全性リスク管理活動から得られたデータについて評価した。これらのデータの評価に基づき、ADA による有効性の消失が重要な特定されたリスクとして分類された。本リスクは、前回報告では免疫原性の重要な潜在的リスクの一部として収載されており、免疫原性は引き続き重要な潜在的リスクとして分類されている。更に、血管性浮腫、蕁麻疹及び発疹が本剤の新たな ADR (Adverse Drug Reaction) として特定された。その他の安全性検討事項は特定されておらず、今回の報告対象期間中に新たに得られた情報は、いずれも本剤の既知のベネフィット・リスクプロファイルを変更するものではなかった。承認適応での本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好であり、

現時点では、CDS 又はその他のリスク最小化策の追加変更は不要である。

本 PBRER 上の情報に基づき、MAH は、COVID-19 パンデミックの状況やロックダウンに起因した影響は、本レポートのデータには認められず、本レポートの完全性や、ベネフィット・リスク評価に関連する決断の頑健性には影響はないと評価した。

2.7.4.7.2.2 PBRER からの検討結果

本 PBRER において、本剤のリスク・ベネフィットに問題はないと考えられ、特段の対応は不要と考える。

2.7.4.8 参考文献

- 1) Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 391-7.
- 2) CSL ベーリング株式会社. 血漿分画製剤（乾燥濃縮人血液凝固第 XIII 因子製剤）フィブロガミン P 静注用 添付文書. 2019年10月改訂（第17版）.
- 3) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 他. 後天性血友病 A 診療ガイドライン2017年改訂版. *血栓止血誌* 2017;28:715-47.

2.7.4.9 付録

表 2.7.4.9-1 有害事象の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ)

Adverse Events (Japanese)
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
Total number of patients with at least one adverse event	12 (100%)	2 (100%)	14 (100%)
Overall total number of events	90	9	99
胃腸障害			
Total number of patients with at least one adverse event	9 (75.0%)	0	9 (64.3%)
Total number of events	18	0	18
悪心	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
下痢	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
痔核	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
上腹部痛	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
胃食道逆流性疾患	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
口内炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
歯周病	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
痔瘻	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
大腸びらん	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
大腸ポリープ	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
嘔吐	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
肛門周囲痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
齲歯	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
感染症および寄生虫症			
Total number of patients with at least one adverse event	7 (58.3%)	1 (50.0%)	8 (57.1%)
Total number of events	17	1	18
菌血症	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
口腔カンジダ症	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
肺炎	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
歯周炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
上気道感染	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
食道カンジダ症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
足部白癬	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
尿路感染	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
白癬感染	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
蜂巣炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (41.7%)	1 (50.0%)	6 (42.9%)
Total number of events	5	1	6
発熱	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
末梢性浮腫	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
医療機器関連損傷	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
浮腫	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
 Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
 Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

表 2.7.4.9-1 有害事象の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ) (続)

Adverse Events (Japanese)
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 10SEP2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
皮膚および皮下組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	5 (41.7%)	1 (50.0%)	6 (42.9%)
Total number of events	8	2	10
発疹	1 (8.3%)	1 (50.0%)	2 (14.3%)
そう痒症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
脱毛症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
皮膚びらん	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
皮膚炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
皮膚剥脱	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
蕁麻疹	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
褥瘡性潰瘍	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
血液およびリンパ系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
Total number of events	5	1	6
血小板減少症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
好中球減少症	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
鉄欠乏性貧血	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
白血球減少症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
発熱性好中球減少症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
貧血	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
傷害、中毒および処置合併症			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
Total number of events	8	1	9
挫傷	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
転倒	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
頭部損傷	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
動物咬傷	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
皮膚裂傷	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
代謝および栄養障害			
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)	1 (50.0%)	5 (35.7%)
Total number of events	5	1	6
高脂血症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
食欲減退	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
脱水	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
低カリウム血症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
低ナトリウム血症	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
筋骨格系および結合組織障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)	1 (50.0%)	4 (28.6%)
Total number of events	5	1	6
関節痛	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
背部痛	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
骨粗鬆症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
四肢痛	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)

Percentages are based on N in the column headings.
 Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.
 Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

表 2.7.4.9-1 有害事象の集計 (JO42003試験—追加データカットオフ) (続)

Adverse Events (Japanese)
Protocol: J042003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 10SEP2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)	COHORT2: EMICIZUMAB (N=2)	All (N=14)
血管障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)	1 (50.0%)	4 (28.6%)
Total number of events	4	1	5
起立性低血圧	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
高血圧	0	1 (50.0%)	1 (7.1%)
出血性ショック	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
深部静脈血栓症	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
肝胆道系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
Total number of events	5	0	5
胆石症	2 (16.7%)	0	2 (14.3%)
肝機能異常	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
急性胆管炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
慢性胆管炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
精神障害			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
Total number of events	3	0	3
感情不安定	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
無感情	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
抑うつ症状	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
臨床検査			
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)	0	3 (21.4%)
Total number of events	3	0	3
C-反応性蛋白増加	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
プロトロンビンプラゲメント1・2増加	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
血中カリウム減少	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
眼障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Total number of events	1	0	1
アレルギー性結膜炎	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
心臓障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Total number of events	1	0	1
頻脈	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
神経系障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Total number of events	1	0	1
頭痛	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
腎および尿路障害			
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)
Total number of events	1	0	1
慢性腎臓病	1 (8.3%)	0	1 (7.1%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_LTS/prod/output/aet02j_se.out
08DEC2021 10:50

目次

2.7.5	参考文献	2
-------	------------	---

2.7.5 参考文献

- 1) 2.7.1 で引用した文献
「[2.7.1.4 参考文献](#)」参照
- 2) 2.7.2 で引用した文献
「[2.7.2.5 参考文献](#)」参照
- 3) 2.7.3 で引用した文献
「[2.7.3.7 参考文献](#)」参照
- 4) 2.7.4 で引用した文献
「[2.7.4.8 参考文献](#)」参照
- 5) 2.7.6 で引用した文献
「[2.7.6.2 参考文献](#)」参照

目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	3
2.7.6.1	概要.....	5
2.7.6.1.1	後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (JO42003 試験)	5
2.7.6.1.1.1	概要	5
2.7.6.1.1.2	患者の内訳	10
2.7.6.1.1.3	患者背景	10
2.7.6.1.1.4	有効性	10
2.7.6.1.1.5	薬物動態	11
2.7.6.1.1.6	薬力学	11
2.7.6.1.1.7	安全性	11
2.7.6.1.1.8	免疫原性	15
2.7.6.1.1.9	結論	15
2.7.6.1.2	血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (BO41423 試験)	16
2.7.6.1.2.1	概要	16
2.7.6.1.2.2	患者の内訳	18
2.7.6.1.2.3	患者背景	18
2.7.6.1.2.4	薬力学	18
2.7.6.1.2.5	安全性	19
2.7.6.1.2.6	結論	20
2.7.6.2	参考文献.....	21
2.7.6.3	付録.....	22

表一覧

表 2.7.6-1	臨床試験一覧表	4
表 2.7.6.1.1.7-1	有害事象の概要 (JO42003試験)	13
表 2.7.6.1.2.5-1	有害事象の概要 (BO41423試験)	20
表 2.7.6.3-1	有害事象の集計 (JO42003試験)	22
表 2.7.6.3-2	副作用の集計 (JO42003試験)	24

略語一覧

略語	英名	和名
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	肥満度指数
CATCH	Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia	—
CLCr	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EmiPref	Emicizumab Preference Survey	エミシズマブ選好度サーベイ
F1+2	prothrombin fragment 1+2	プロトロンビンフラグメント1+2
FIX	factor IX	血液凝固第 IX 因子
FVIIa/FX	—	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
FVIII	factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	factor X	血液凝固第 X 因子
HJHS	Hemophilia Joint Health Score	—
HRQoL	Health-related quality of life	—
MBQ	Menstrual Bleeding Questionnaire	月経出血質問票
MD	Menstruation Diary	月経日記
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group
PBAC	Pictorial Blood Assessment Chart	—
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
Q2W	every 2 weeks	2週間隔
Q4W	every 4 weeks	4週間隔
QW	weekly	1週間隔
rFVIIa	recombinant activated factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
SOC	system organ class	器官別大分類
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管症
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
VAS	visual analog scale	ビジュアルアナログスケール
WHO	world health organization	世界保健機関

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6は、エミシズマブ（遺伝子組換え）（以降、エミシズマブ又は別名 RO5534262, ACE910）皮下注製剤（以降、本剤）の「後天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の効能・効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請（以降、本申請）の資料である。

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

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

実施国	相/試験番号 資料番号 資料区分	試験デザイン	対象患者	目的	投与レジメン	登録例数	実施状況 カットオフ日
日本	III JO42003 5.3.5.2-1 評価資料	多施設共同, 非盲検, 非ランダム化	18歳以上の後天性血友病 A 患者	安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学	Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与 (負荷投与) し, Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与 (維持投与) コホート1: 免疫抑制療法実施下 コホート2: 免疫抑制療法非実施下	コホート1: 12例 コホート2: 0例	実施中 2021年4月23日
海外	III BO41423 5.3.5.4-1 参考資料	多施設共同, 単群, 非盲検	FVIII インヒビター非保有の軽症又は中等症の先天性血友病 A 患者	安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学	3 mg/kg を1週間隔で4回, 4週間皮下投与した (負荷投与) 後, 患者の希望に応じて1.5 mg/kg を1週間隔, 3 mg/kg を2週間隔又は6 mg/kg を4週間隔のいずれかで皮下投与 (維持投与)	72例	実施中 2021年4月16日

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 後天性血友病 A 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験 (JO42003試験)

(評価資料 : 5.3.5.2-1)

2.7.6.1.1.1 概要

治験の標題 : 後天性血友病 A 患者を対象に, エミシズマブの安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学を評価する多施設共同, 非盲検, 非ランダム化, 第 III 相臨床試験

実施医療機関 : 国内17施設

公表文献 (引用文献) :

- Shima M, Nagami S, Yoneyama K, Nomura A, Ogawa Y, Amano K, et al. An investigational dosing algorithm of emicizumab for prophylaxis in acquired hemophilia A. Blood 2020;136 (Supplement 1): 26-7¹⁾.

治験期間

第1症例の同意日 : 2020年6月6日

データカットオフ日 : 2021年4月23日

開発のフェーズ : 第 III 相

目的及び評価項目 : 後天性血友病 A 患者を対象に, 本剤を皮下投与した際の安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学を検討する。

安全性に関する目的及び評価項目

本剤を皮下投与した際の安全性について, 以下の項目を用いて総合的に評価する。

- 有害事象
- 血栓塞栓性事象
- 血栓性微小血管症 (TMA)
- 注射部位反応
- 重度の過敏症, アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象
- 理学的検査所見
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 臨床検査値
- 血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) インヒビター (エミシズマブ非反応性 ; エミシズマブ中和下凝固一段ベセスダ法)
- 抗エミシズマブ抗体

有効性に関する目的及び評価項目

本剤を皮下投与した際の有効性について, 以下の評価項目を用いて評価する。

- 一定期間内*の血液凝固因子製剤による治療を要した出血の回数
- 一定期間内*の出血症状継続期間 (出血症状の発現から消失に至るまでの期間)
- 一定期間内*の血液凝固因子製剤の使用実績 (投与量, 投与日数, 投与回数)
- 一定期間内*の輸血の実施実績 (輸血量, 輸血日数, 輸血回数)
- 一定期間内*のヘモグロビン濃度の推移

- 入院期間
- リハビリテーション初回実施までの期間
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
* 本剤初回投与から本剤投与終了/中止までの期間

薬物動態に関する目的及び評価項目

本剤を皮下投与した際の薬物動態について、以下の評価項目を用いて評価する。

- 血漿中エミシズマブ濃度

薬力学に関する目的及び評価項目

本剤を皮下投与した際の薬力学について、以下の評価項目を用いて評価する。

- FVIII 活性 (エミシズマブ非反応性; エミシズマブ中和下凝固一段法)
- FVIII 活性 (エミシズマブ非反応性; ウシ凝固因子を用いた合成基質法)
- FVIII 活性 (エミシズマブ反応性; ヒト凝固因子を用いた合成基質法)
- 血漿中血液凝固第 IX 因子 (FIX) 濃度
- 血漿中血液凝固第 X 因子 (FX) 濃度
- 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- トロンビン生成
- プロトロンビン時間 (PT)
- プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)
- D-ダイマー
- プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2)
- フィブリノーゲン

治験方法:

JO42003試験は後天性血友病 A 患者に本剤を皮下投与した際の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を検討するためにデザインされた多施設共同、非盲検、非ランダム化、第 III 相臨床試験である。

JO42003試験では、本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg の用量で皮下投与 (負荷投与) し、Day 8から1.5 mg/kg の用量で1週間隔にて反復皮下投与 (維持投与) する。JO42003試験に登録された患者は、本剤投与終了/中止基準に該当する又は治験の中止まで本剤投与を継続する。本剤投与終了/中止後の再投与は許容しない。本剤投与終了/中止した患者は、本剤投与終了/中止後24週間 (消失半減期の約5倍の期間に相当) の安全性フォローアップを実施する。本剤投与終了基準は、FVIII 活性 (エミシズマブ非反応性; エミシズマブ中和下凝固一段法) が50 IU/dL 超、かつ直近の治療を要した出血に対する最後の血液凝固因子製剤投与後72時間超が経過していることである。本剤投与中止基準は、妊娠及び許容できない有害事象の発現である。

JO42003試験は、免疫抑制療法実施下で本剤を投与するコホート1と、免疫抑制療法非実施下で本剤を投与するコホート2の、2つのコホートで構成される。最初に、治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の18歳以上の後天性血友病 A 患者を、コホート1に最低10例登録する。コホート1の1例目及び2例目の患者登録は、同日の初回投与の回避に関する規定に基づき実施する必要がある。

後天性血友病 A 患者における本剤の至適用法・用量を確認するため、後天性血友病 A 患者における当該用法・用量の適切性を中間データレビューにて評価する。治験依頼者は、コホート1に登録された最初の6例が本剤投与開始4週後に至った時点、又は必要に応じてそれ以前に、それまでの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を、医学専門家と協議の上、総合的に評価し、用法・用量の適切性を判断する。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、コホート1に

追加で症例を登録し、新たな用法・用量を検討する可能性がある。

用法・用量が適切であると判断された後に、治験登録時点で治験責任（分担）医師により免疫抑制療法の実施が困難な容態と判断された18歳以上の後天性血友病 A 患者のコホート2への登録を開始し、1例以上登録する。

主要解析は、以下のすべての条件が満たされた時点で実施する。用法・用量の変更が必要と判断された場合は、変更後の用法・用量にて治験を開始した患者において、以下のすべての条件が満たされた時点で実施する。

- コホート1に最低10例が登録されている。
- コホート1の3例以上が本剤投与終了基準に該当後、安全性フォローアップ（本剤投与終了後24週間）を完了又は安全性フォローアップ期間中に治験を中止している。
- コホート1において1度でも治験薬の投与を受けた10例が本剤投与終了/中止、本剤投与を24週間以上継続、又は治験中止のいずれかに到達している。

治験期間中は、本剤投与に関する情報（投与量、回数、日時、部位、投与者）に加え、出血に関する情報（種類、部位、出血症状発現日時、出血症状消失日時、原因、大出血への該当性）、使用した血友病関連薬剤に関する情報（薬剤名、投与量、目的、日時）、入院に関する情報（入院日、退院日）及びリハビリテーションに関する情報（初回実施日）を取得する。理学的検査、バイタルサイン、身長、体重、臨床検査、12誘導心電図、ECOG-PS 評価は、治験実施スケジュールに従って実施する。臨床検査には安全性評価用以外に、薬物動態及び薬力学評価用の血液検体の採取が含まれる。治験期間中に発現した有害事象及び併用薬はその都度、継続的に情報を取得する。詳細な観察・検査のスケジュールは、治験実施スケジュールを参照すること。

JO42003試験では、出血予防を目的として本剤を投与するため、出血が生じた場合には、必要に応じて血液凝固因子製剤による出血時止血療法を実施する。血中のエミシズマブは患者の凝固能を増強する可能性があるため、本剤投与下で血液凝固因子製剤を使用する際には、必ず実施医療機関において、出血していることを確認した上で投与を行い、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行う。遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子（rFVIIa）製剤又はFVIII製剤による短期間の定期輸注/定期補充又は間欠的な予防投与を行う場合、若しくはその他の目的で血液凝固因子製剤を用いる場合も、治験実施スケジュール（血液凝固因子製剤投与時のモニタリング）に従って追加の臨床検査によるモニタリングを行う。本剤投与終了/中止後フォローアップ期間中も同様の対応を行う。バイパス製剤を使用する場合は止血できると考えられる最低用量のrFVIIa製剤を使用し、活性型プロトロンビン複合体製剤（aPCC）及び乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子（FVIIa/FX）製剤の使用は可能な限り避けることとする。FVIIIインヒビター力価が低く、かつFVIII活性が検出される場合には、FVIII製剤の使用も考慮される。

なお、JO42003試験における「血液凝固因子製剤」とは、FVIII製剤、バイパス製剤（rFVIIa製剤、aPCC及びFVIIa/FX製剤）、クリオプレシピテート、全血輸血、新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体製剤、フィブリノーゲン製剤及びFXIII製剤と定義する。

症 例 数：

コホート1：目標例数最低10例、登録例数12例、投与例12例、有効性解析対象集団12例、安全性解析対象集団12例、薬物動態解析対象集団12例、薬力学解析対象集団12例、免疫原性解析対象集団12例

コホート2：目標例数1例以上、登録例数0例

診断及び主要な組入基準：

1) 選択基準

下記の項目のすべてに該当する患者をJO42003試験の対象とした。

- a. 同意説明文書に署名している者。患者本人による同意が難しい場合は、代諾者から同意説明文書による治験参加の同意が得られている者。
- b. 予定された来院、治療計画、臨床検査、及びその他の手順を遵守することが可能である者。
- c. 同意取得時の年齢が 18 歳以上である者。
- d. 後天性血友病 A と診断されている者。
- e. 登録前 7 日以内の直近の検査で FVIII 活性 50 IU/dL 未満及び FVIII インヒビター 0.6 BU/mL 以上 (FVIII インヒビター検出感度のカットオフを 1.0 BU/mL としている機関の場合は 1.0 BU/mL 以上) である者。
- f. 後天性血友病 A に関連した出血歴及び/又は出血症状があり、治験登録前 24 週間の出血エピソード及び血液凝固因子製剤による治療状況の記録が残されている者。(血液凝固因子製剤を使用したことがない者及び後天性血友病 A の病歴が 24 週間未満の者の登録も可能とする)
- g. 閉経 (治療によらない無月経が 12 カ月以上持続しており、かつ閉経以外の原因が特定されない) に至っておらず、かつ不妊手術 (両側卵巣及び/又は子宮の摘出) を受けたことがない女性の場合：
スクリーニング時の血清妊娠検査で陰性である者。投与期間中及び治験薬の最終投与から少なくとも 24 週間は、禁欲する (異性間性交を避ける) か年間避妊失敗率が 1%未満である避妊方法を用いることに同意すること。年間避妊失敗率が 1%未満である避妊方法の例としては、両側卵管結紮、男性不妊手術、ホルモン剤放出子宮内避妊具、銅付加子宮内避妊具等の適正使用が挙げられる。
- h. 治験登録時点で免疫抑制療法を直ちに開始予定又は実施中の者。(コホート 1 のみ)
- i. 治験登録時点で治験責任 (分担) 医師により免疫抑制療法実施が困難な容態と判断された者。(コホート 2 のみ)

2) 除外基準

下記項目のいずれかに該当する患者は、JO42003試験から除外した。

- a. 後天性血友病 A 以外の出血性疾患がある者。
- b. 登録前 12 カ月以内に血栓塞栓性疾患に対する治療 (予防治療は除く) を受けた者。
- c. モノクローナル抗体療法又はグロブリン製剤投与に伴う臨床重大な過敏症の既往がある者。
- d. TMA [血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 非典型溶血性尿毒症症候群等] の病歴又は家族歴がある等の理由により、治験責任 (分担) 医師により TMA のリスクが高いと判断された者。
- e. 試験期間中に手術 (抜歯、切開排膿等の簡単な小手術は除く) の予定がある者。
- f. 治験登録前 15 週間以内に高用量 γ グロブリン療法若しくは血漿交換が施行された者、又は治験登録時点で高用量 γ グロブリン療法若しくは血漿交換の施行の予定がある者。
- g. 過去に本剤を投与した経験がある者。
- h. 本剤以外の治験薬を投与している者、又は治験薬を過去に投与していた者のうち最終投与日から 30 日又は半減期の 5 倍以上のいずれか長い方を経過していない者。
- i. 妊婦及び授乳婦。
- j. その他、JO42003 試験の対象として好ましくないと治験責任 (分担) 医師が判断した者。特に、出血又は血栓症のリスクを著しく増加させる可能性のある疾患 (悪性腫瘍、抗リン脂質抗体症候群等) を合併している者については、患者の安全性確保の観点から、慎重に判断すること。

被験薬、用量及び投与方法：

本剤を Day 1に6 mg/kg 及び Day 2に3 mg/kg を皮下投与（負荷投与）し、Day 8から1.5 mg/kg を1週間隔で皮下投与（維持投与）した。本剤は腹部、大腿部及び上腕部に投与した。ただし、患者が投与を行う場合は、上腕部への投与は行わないこととした。

対照薬，用量及び投与方法：

該当なし。

治療期間：

投与期間：本剤投与終了／中止基準に該当するまで又は治験の中止まで本剤投与を継続する。
安全性フォローアップ期間：本剤投与終了／中止後24週間

統計手法：

1) 有効性

有効性解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。

JO42003試験では、本剤投与の臨床効果を年間出血率に基づいて評価した。治療を要した出血についての出血率は、本剤初回投与から本剤投与終了／中止までの期間における、血液凝固因子製剤による治療を要した出血の回数として定義された。出血回数、出血部位、及び大出血への該当性等について、患者ごとに一覧を示した。

その他の有効性に関する評価項目に対しては、記述統計に基づき結果変数の種類（連続変数及び分類変数）に応じて適切な統計量を用いて要約することとした。

イベントの発現件数が少ない場合は、集計は実施しない場合があったとした。

統計学的な仮説検定は行わなかった。

2) 薬物動態

薬物動態解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受け、投与後に1回でも薬物動態評価項目が測定されたすべての患者とした。薬物動態評価項目の要約統計量を算出した。必要に応じて、非線形混合効果モデルによる解析を実施し、別途報告書で報告することとした。

3) 薬力学

薬力学解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受け、投与後に1回でも薬力学評価項目が測定されたすべての患者とした。薬力学評価項目の要約統計量を算出した。

4) 安全性

安全性解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受けたすべての患者とした。

有害事象、理学的検査所見、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査値及び FVIII インヒビターの記述的要約を通じ、安全性を評価した。

有害事象については本剤の全般的な安全性を評価するために、器官別大分類（SOC）と基本語で定義された事象別、及び重症度グレード別に発現例数を集計した。

臨床検査値については、要約統計量を示した。更に、世界保健機関（WHO）毒性グレード分類スケールを用いて、ベースラインからの変化を記述するシフトテーブルを作成した。

5) 免疫原性

免疫原性解析対象集団は、本剤の投与を少なくとも1回受け、投与前又は投与後に1回でも抗エミシズマブ抗体が測定されたすべての患者とした。

ベースライン時及びベースライン後における抗エミシズマブ抗体陽性例及び陰性例の数と割合（ベースライン時保有率及びベースライン後発現率）を集計した。ベースライン後発現率を算出する際、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体陰性又はデータ欠測であったが、ベースラ

イン後に採取された1つ以上の試料で抗エミシズマブ抗体陽性であった患者（治験薬投与誘発性の抗薬物抗体反応）、又は、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体陽性であり、ベースライン後に採取された1つ以上の試料で抗エミシズマブ抗体価がベースライン時の4倍以上となった患者（治験薬投与増強性の抗薬物抗体反応）は、抗エミシズマブ抗体陽性例とみなした。一方、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体陰性又はデータ欠測であり、ベースライン後に採取されたいずれの試料でも抗エミシズマブ抗体陰性であった患者（抗薬物抗体反応なし）、又は、ベースライン時に抗エミシズマブ抗体陽性であったが、ベースライン後に採取されたいずれの試料でも抗エミシズマブ抗体価がベースライン時の4倍以上とならなかった患者（治験薬投与の影響を受けなかった抗薬物抗体反応）は、抗エミシズマブ抗体陰性例とみなした。

抗エミシズマブ抗体が安全性、有効性、薬物動態及び薬力学に及ぼす影響について検討した。

2.7.6.1.1.2 患者の内訳

主要解析のデータカットオフ日（2021年4月23日）までに、コホート1に12例登録された。登録された全例に本剤の投与が開始された。本剤の投与を中止した患者はいなかった。

2.7.6.1.1.3 患者背景

12例の内、男女は各6例、年齢の中央値（範囲）は76.0歳（50～92）であり、ほとんどの患者（9例）が65歳以上であった。体重の中央値（範囲）は51.45kg（38.4～85.2）、肥満度指数（BMI）の中央値（範囲）は21.08 kg/m²（16.3～30.2）であった（表 2.7.4.1.3-1）。

JO42003試験では腎機能障害及び肝機能障害について除外基準を設けていなかった。中等度腎機能障害（Cockcroft Gault formula に基づくクレアチニンクリアランス分類基準で30 ≤ CLCr < 60 mL/min）患者が4例、高度腎機能障害（同基準でCLCr < 30 mL/min）患者が2例登録された。中等度肝機能障害〔総ビリルビン及びASTに基づく国立がん研究所 Organ Dysfunction Working Group（NCI-ODWG）基準で総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えかつ3倍以下〕患者が2例含まれ（1例は高度腎機能障害あり）、高度肝機能障害（同基準で総ビリルビンが基準値上限の3倍を超えかつ10倍以下）患者は含まれなかった。

後天性血友病 A の診断から治験登録時までの期間の中央値（範囲）は17.5日（2～2167）であった。診断時のFVIII活性の中央値（範囲）は1.0 IU/dL（< 0.8～36.6）であった。診断時のFVIII インヒビターの範囲は1～149 BU/mL であった。治験登録前24週間に出血時止血療法として血液凝固因子製剤を使用又は輸血を行った患者は12例中8例（66.7%）であった。その内訳は、rFVIIa 製剤が7例に、FVIIa/FX 製剤が2例に、aPCC、新鮮凍結血漿、赤血球輸血及び血小板輸血が各1例に使用されていた（表 2.7.4.1.3-2）。

2.7.6.1.1.4 有効性

本剤投与開始後の有効性評価期間では、治療を要した出血は12例中2例（16.7%）で発現した。治療を要した大出血、すべての大出血のいずれも発現しなかった。

治療を要した出血の年間出血率は、12例中11例（91.7%）で、本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少するか、ゼロのままであった。年間出血率の要約統計量は治療を要した出血、治療を要した大出血、全出血、すべての大出血及び治療を要した特発性出血で一貫して減少傾向を認めた。治療を要した出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する治療を要した出血の出血症状継続期間の割合、並びに全出血を発現した患者における本剤投与開始前後の有効性評価期間に対する全出血の出血症状継続期間の割合は、本剤投与開始後減少する傾向が認められた。

血液凝固因子製剤の使用及び輸血を必要とした患者の割合は本剤投与開始前後の有効性評価期間で減少傾向が認められた。各評価期間に血液凝固因子製剤を使用及び輸血を行った患者における年換算の使用量及び投与回数では本剤投与開始前の有効性評価期間に血液凝固因子製剤

の使用及び輸血を行った7例の内、1例を除く6例で減少していた。

ヘモグロビン濃度は本剤投与開始以降ほとんどの患者で増加した。

後天性血友病 A に関連して入院した状態で本剤の投与を開始した9例の内、3例 (33.3%) は本剤投与終了基準を満たす前に退院できた。

元々リハビリテーションの必要がなかった患者 (2例) 及び Day 1前に既にリハビリテーションを開始していた患者 (3例) を除外して、Day 1にリハビリテーションを開始していなかった7例の内、半数以上 (5例) の患者が本剤投与開始から約2週間後にはリハビリテーションを開始できた。

ECOG-PS 評価では、フォローアップ Week 1の結果があった11例中3例において1スコアの改善が認められ、明らかな悪化を認めた患者はいなかった。

2.7.6.1.1.5 薬物動態

本剤の投与を受け、投与開始後に血漿中エミシズマブ濃度が測定された12例の内、8例 (66.7%) では本剤投与開始1週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が目標有効濃度である30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在し、9例 (75.0%) では本剤投与開始4週後までに血漿中エミシズマブ濃度トラフ値が30 µg/mL 超に到達した時点が1つ以上存在した。血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、本剤投与開始1週後の時点で30 µg/mL を上回っており、その後も定常状態で維持された。本剤投与開始1~4週後における血漿中エミシズマブ濃度トラフ値の平均値は、36.5~38.7 µg/mL (9~12例) の範囲であった。

2.7.6.1.1.6 薬力学

Day 1に FVIII 活性が50 IU/dL 未満であった11例中10例では、データカットオフ日までに FVIII 活性が50 IU/dL 超に回復した。本剤投与開始後、薬力学マーカーの内、APTT 及びプロロンビン生成では変化がみられたが、PT, PT-INR, D-ダイマー, F1+2, フィブリノーゲン, FIX 及び FX では本剤投与による影響は認められなかった。in vivo 凝固能亢進を示唆する本剤と回復した FVIII 又は投与された rFVIIa 製剤との薬力学的相互作用は示唆されたが、臨床症状とは関連していなかった。

2.7.6.1.1.7 安全性

有害事象の概要を表 2.7.6.1.1.7-1に、有害事象の集計を表 2.7.6.3-1に、副作用の集計を表 2.7.6.3-2にそれぞれ示した。

主要解析のデータカットオフ日までに12例すべての患者で有害事象が計78件認められた。有害事象の重症度は、主に Grade 1又は2であった。重症度が Grade 3又は4の有害事象は5例に10件認められた (慢性腎臓病, 食欲減退, 血小板減少症, 発熱, 急性胆管炎, 慢性胆管炎, 胆石症, 出血性ショック, 発熱性好中球減少症及び肺炎各1件)。この内、副作用は Grade 3の血小板減少症であり、非重篤であった。注射部位反応及び注射時全身反応は認められなかった。ほとんどの有害事象は本剤との因果関係が否定され、副作用は3例 (25.0%) に3件 (血小板減少症, プロロンビンフラグメント1・2増加及び深部静脈血栓症各1件) 認められた。

本剤の投与中止に至った有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は1例に1件認められ、その事象は慢性腎臓病 (医師記載事象名: chronic renal failure aggravate) であり、その患者は Day 61 (本剤の最終投与から18日後) に合併症の慢性腎臓病の悪化のために死亡に至った。試験期間中に死亡した患者はこの患者のみであった。本患者は慢性腎不全, 慢性心不全及び腎性貧血を合併していたことから、慢性腎臓病と本剤との因果関係は関連なしと判断された。重篤な有害事象は上記の死亡例を含めて4例 (33.3%) に6件 (1例に認められた急性胆管炎及び慢性胆管炎, 別の1例に認められた胆石症及び出血性ショック, 残る2例に肺炎及び慢性腎臓病が各1件) 認められた。重篤な有害事象は、いずれも本剤との因果関係は関連なしと判断さ

れた。

休薬に至った有害事象は治験実施計画の休薬規定に該当して休薬に至った有害事象が1例（8.3%）に1件（深部静脈血栓症）認められた。本有害事象と本剤との因果関係は治験責任医師により関連ありと判断されたが、重症度は Grade 1で非重篤であり、治療を要することなく発現から7日後に回復した。本患者は試験期間中に aPCC を使用していなかった。深部静脈血栓症は AESI の血栓塞栓性事象に分類された。TMA は認められなかった。血液凝固因子製剤併用投与時の追加の臨床検査モニタリングから、TMA 発現を示唆する結果は認められなかった。

ヘモグロビン濃度及び凝固関連臨床検査を除いて、半数以上で測定された5週目までの臨床検査値の平均値の推移に変動がみられたものの、JO42003試験の患者集団において特別な傾向又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。心電図及びバイタルサインにおいて臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より、後天性血友病 A に対して立案した投与方法での本剤投与は、後天性血友病 A 患者において概して安全であり、忍容性は良好であった。

表 2.7.6.1.1.7-1 有害事象の概要 (JO42003試験)

Safety Summary
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021
 Period: All period

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one AE	12 (100%)
Total number of AEs	78
Total number of deaths	1 (8.3%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (8.3%)
Serious AE	4 (33.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Related AE	3 (25.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	1 (8.3%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".
 Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out
 09JUL2021 18:09

表 2.7.6.1.1.7-1 有害事象の概要 (JO42003試験) (続)

Safety Summary

Protocol: J042003

Analysis: Safety Evaluable Subjects

Data cutoff date: 23APR2021

Period: Efficacy period after first emicizumab administration

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one AE	10 (83.3%)
Total number of AEs	51
Total number of deaths	0
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	1 (8.3%)
Serious AE	4 (33.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Related AE	3 (25.0%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	1 (8.3%)
Grade >=3 related AE	1 (8.3%)
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	1 (8.3%)

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas

Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out

09JUL2021 18:09

Page 2 of 3

表 2.7.6.1.1.7-1 有害事象の概要 (JO42003試験) (続)

Safety Summary
 Protocol: J042003
 Analysis: Safety Evaluable Subjects
 Data cutoff date: 23APR2021
 Period: Safety follow-up period

	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients entered in Safety follow-up period	11
Total number of patients with at least one AE	8 (72.7%)
Total number of AEs	27
Total number of deaths	1 (9.1%)
Total number of patients withdrawn from study due to an AE	0
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	0
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	0
Related Serious AE	0
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0
Related AE	0
Related AE leading to withdrawal from treatment	0
Related AE leading to dose modification/interruption	0
Grade >=3 related AE	0
Local injection site reaction	0
Systemic injection reaction	0
Special Interest AE	0

Percentages except for the safety follow-up period are based on N in the column headings. Percentages only for the safety follow-up period are based on "Total number of patients entered in Safety follow-up period".

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

"Total number of patients withdrawn from study due to an AE" does not include patients who discontinued from the study with the reason given as death.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet01.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT70020/J042003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet01_se.out
 09JUL2021 18:09

Page 3 of 3

[5.3.5.2-1 Table 12.2.1-1を再掲]

2.7.6.1.1.8 免疫原性

抗エミシズマブ抗体のベースライン後発現率は8.3%であった。抗エミシズマブ抗体による有効性、薬物動態、薬力学、安全性に対する明確な影響は認められなかった。

2.7.6.1.1.9 結論

本主要解析の結果より、後天性血友病 A の治療体系及び臨床経過に適合するように改変した用法・用量で本剤を投与したとき、本剤の目標有効濃度に到達することが確認され、設定された本剤投与終了基準とともに、ベネフィット・リスク・バランスは良好であることが示唆された。

これらの結果は、インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者において示された有効性を後天性血友病 A 患者に一般化することを支持する。

2.7.6.1.2 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の血友病 A 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (BO41423試験)

(参考資料 : 5.3.5.4-1)

2.7.6.1.2.1 概要

治験の標 題 : 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の血友病 A 患者を対象としたエミシズマブの安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学を評価する多施設共同非盲検試験

実施医療機関 : 10カ国22施設

公表文献 (引用文献) : 該当なし

治験期間

第1症例の登録日 : 2020年2月10日

データカットオフ日 : 2021年4月16日

本中間総括報告書はデータカットオフ日までのデータを含む (データカットオフ日 : 中等症の血友病 A 患者少なくとも50例が少なくとも24週間投与完了, 中止, 又は追跡不能となった最も早い時点)

開発のフェーズ : 第 III 相

目的及び評価項目 : すべての年齢の定期投与が必要な, FVIII に対するインヒビターを保有しない軽症 (FVIII 活性が $> 5\%$ かつ $< 40\%$) 又は中等症 (FVIII 活性が $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$) の血友病 A 患者を対象とした本剤の安全性, 有効性, 薬物動態及び薬力学を評価する。

安全性

目的 : インヒビターを保有しない重症ではない血友病 A 患者における本剤の安全性プロファイルを評価する。

評価項目 :

- 有害事象
- 血栓塞栓性事象
- 血栓性微小血管症 (TMA)
- 理学的検査所見
- 注射部位反応
- 中止に至った有害事象
- 重度の過敏症, アナフィラキシー及びアナフィラキシー様事象
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 臨床検査値異常
- FVIII インヒビターの新たな発現
- 抗エミシズマブ抗体

主要な有効性

目的 : 本剤の有効性を評価する。

評価項目 :

- 一定期間内の治療を要した出血の回数 (出血率)

副次的有効性

目的：本剤の有効性を評価する。

評価項目：

- 一定期間内の全出血（つまり、FVIII による治療を要した出血及び治療に至らなかった出血）の回数
- 一定期間内の関節出血の回数
- 一定期間内の標的関節の出血の回数（試験登録直前の 24 週間に同一関節で 3 回以上の出血があった関節又は回復していない関節を標的関節とする）
回復していない標的関節は、連続する12カ月間に2回以下の出血基準を満たさない関節とする。
- 一定期間内の特発性出血の回数（特発性出血率）
- 規定の時点における Hemophilia Joint Health Score (HJHS) を使った関節の評価
- Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia (CATCH) を使って評価する一定期間内の Health-related quality of life (HRQoL)
- 本剤選好度 (EmiPref) サーベイを使った 17 週時における試験開始前の FVIII 治療と比べた本剤投与に対する患者の選好度
- 身体活動におけるベースラインと比べた本剤定期投与の有効性
- 月経出血質問票 (MBQ) 及び月経日記 (MD) を Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) とともに使って評価した妊娠の可能性のある女性患者における一定期間内の月経の重さと月経に関連する生活の質における本剤定期投与の有効性

薬物動態

目的：エミシズマブの薬物動態特性を評価する。

評価項目：

- 血漿中エミシズマブ濃度

免疫原性

目的：本剤に対する免疫反応を評価する。

評価項目：

- ベースライン時及び試験期間を通じた抗エミシズマブ抗体の発現頻度
- 抗 FVIII インヒビター（タイター ≥ 0.6 BU/mL）を発現した患者の例数と割合

バイオマーカー（探索的）

目的：薬力学パラメーターに対する本剤の影響を評価する。

評価項目：

- 規定時点及び治療を要した出血時におけるトロンビン生成、FVIII 活性、FVIII 蛋白、D-ダイマー及び F1+2 を含むがこれらに限定しない薬力学パラメーター

健康状態（探索的）

目的：本剤を投与された患者の健康状態スコアを評価する。

評価項目：

- 規定時点における EQ-5D-5L インデックススコア及びビジュアルアナログスケール (VAS) スコアにおけるベースラインからの変化

治験方法：

FVIII に対するインヒビターを保有しない軽症又は中等症の血友病 A 患者を対象とした本剤の安全性、有効性、薬物動態及び薬力学を評価する多施設共同単群非盲検試験。

軽症（FVIII 活性が $> 5\%$ かつ $< 40\%$ ）又は中等症（FVIII 活性が $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$ ）の FVIII に対するインヒビターを保有しない先天性血友病 A 患者を対象とした。患者の希望に基づき、次にあげる3つの維持投与量の内の1つに登録された：1.5 mg/kg 1週間隔（QW）皮下投与，3 mg/kg 2週間隔（Q2W）皮下投与又は6 mg/kg 4週間隔（Q4W）皮下投与。

症 例 数：

目標例数：計約70例（軽症の血友病 A：約20例，中等症の血友病 A：約50例。女性を少なくとも5例登録するまで，又は主要解析のためのデータカットオフ日のいずれか早い日まで女性の登録を続けた）

登録例数72例，投与例71例（データカットオフ時点）。

有効性解析対象集団71例，安全性解析対象集団71例，薬物動態解析対象集団71例，薬力学解析対象集団71例，免疫原性解析対象集団71例。

診断及び主要な組入基準：

- FVIII に対するインヒビターを保有しない軽症（FVIII 活性が $> 5\%$ かつ $< 40\%$ ）又は中等症（FVIII 活性が $\geq 1\%$ かつ $\leq 5\%$ ）の先天性血友病 A 患者と診断されている
- 治験責任医師の評価に基づき定期投与の必要がある
- 登録前 8 週以内のインヒビターの検査で陰性（つまり， < 0.6 BU/mL）である

被験薬，用量及び投与方法：

負荷用量として本剤3 mg/kg を1週間隔で4回，4週間皮下投与した後，1.5 mg/kg を1週間隔，3 mg/kg を2週間隔又は6 mg/kg を4週間隔のいずれかの維持投与量で皮下投与した。維持投与量は患者の希望に基づいた。

対照薬，用量及び投与方法：

該当なし。

治療期間：

投与期間は少なくとも52週間と予定した。

2.7.6.1.2.2 患者の内訳

72例登録され，その内，71例に本剤の投与が開始された。少なくとも24週間試験を完了した患者は59例であった。維持投与を1.5 mg/kg QW で行った患者は24例，3 mg/kg Q2W で行った患者は39例，6 mg/kg Q4W で行った患者は8例であった。

2.7.6.1.2.3 患者背景

投与例のほとんどは男性 [69例 (97.2%)] であり，女性は2例 (2.8%) であった。年齢の中央値（範囲）は23.0歳（2～71）であり，18歳未満が30例（42.3%），18歳以上が41例（57.7%）であった。体重の中央値（範囲）は75.0 kg（13.5～141.0）であり，BMI の中央値（範囲）は25.16 kg/m²（14.1～45.0）であった。人種はほとんどが白人（84.5%）であった。20例（28.2%）が軽症の血友病 A，51例（71.8%）が中等症の血友病 A であった。

2.7.6.1.2.4 薬力学

本剤投与開始後，ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法で測定した FVIII 活性の平均値は増加し，5週時におよそ38 U/dL に達し（3つの投与方法を通じた平均値の範囲：34.50～38.46 U/dL），以降，一定で推移した。FVIII 活性の散発的な上昇が認められたが，試験期間に FVIII 製剤を使用した結果であった。

ウシ凝固因子を用いた合成発色基質法で測定した内因性 FVIII 活性及び FVIII 蛋白レベルは概して試験期間を通して一定であった。

2.7.6.1.2.5 安全性

全体で、本剤定期投与期間の中央値（範囲）は26.14週（4.1～61.1）であった。投与回数の中央値は QW で27.5回、Q2W で16.0回、Q4W で10.5回であった。

有害事象の概要を表 2.7.6.1.2.5-1に示した。

すべての投与方法を通して本剤投与は安全であり、忍容性は良好であった。本剤について新規の安全性シグナルは認められなかった。

死亡、AESI（TMA、血栓塞栓性事象、全身性過敏症反応、及びアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、治験薬を介して起こった可能性のある感染性病原体の伝播、薬剤性肝障害が疑われる症例）、投与中止に至った有害事象、用量変更又は休薬に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は4例に6件認められた。その内訳は、Grade 3の脳振盪及び高血糖、並びにGrade 2の腹痛を発現した1例、Grade 2の憩室炎を発現した1例、Grade 2の挫傷を発現した1例、及びGrade 2のCOVID-19を発現した1例であった。重篤な有害事象はいずれも本剤との因果関係は関連なしと判断され、いずれも回復した。更に、試験期間中に安全性上の懸念が示された臨床検査項目はなかった。

5%以上の患者に認められた有害事象は頭痛（14.1%）、関節痛（7.0%）、COVID-19（7.0%）、四肢痛（5.6%）、注射部位紅斑（5.6%）及び注射部位反応（5.6%）であった。Grade 3の脳振盪、Grade 3の高血糖（同一の1例）を除き、重症度はGrade 1又は2であった。

計6例の患者がCOVID-19の感染が確認又は疑われ、いずれも重症度はGrade 1又は2であった。この内1例のCOVID-19感染はGrade 2で、入院に至った重篤な有害事象であった。これらの患者は、いずれも中断なく治験薬の投与及び試験での評価を継続し、いずれも回復した。

バイタルサイン及び心電図において、臨床的に著しい変化は認められなかった。本剤投与は探索的な安全性のバイオマーカー（フィブリノーゲン、D-ダイマー及びF1+2）の濃度に影響せず、それらは試験期間を通して概して安定していた。

表 2.7.6.1.2.5-1 有害事象の概要 (BO41423試験)

Safety Summary, Before up-titration, All Treated Patients
 Protocol: BO41423 Snapshot Date: 26MAY2021 Cutoff Date: 16APR2021

	Emicizumab (N=71)
Total number of patients with at least one AE	49 (69.0%)
Total number of AEs	148
Total number of patients with at least one	
AE with fatal outcome	0
Serious AE	4 (5.6%)
AE leading to withdrawal from treatment	0
AE leading to dose modification/interruption	0
Grade >=3 AE	1 (1.4%)
Related AE	11 (15.5%)
Local injection reaction	9 (12.7%)
Confirmed or suspected COVID-19 infection	6 (8.5%)
AE associated with COVID-19	1 (1.4%)
Adverse events of special interest	
Systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction	0
Thromboembolic event (TE)	0
Thrombotic microangiopathy (TMA)	0
Suspected transmission of an infectious agent by the study drug	0
Potential drug-induced liver injury	0

The numbers for systemic hypersensitivity/anaphylactic/anaphylactoid reaction using the Sampson Criteria include only the patients that experienced indicative symptoms identified by the Sampson's Criteria.
 Percentages are based on N in the column headings.
 Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/R05534262/CDT30282/BO41423/share/data_analysis/prod/program/
 t_ae_summary1.sas
 Output: root/clinical_studies/R05534262/CDT30282/BO41423/data_analysis/202106_CSRInterim/
 prod/output/t_ae_summary1_P1_TRT_16APR2021_41423.out
 28MAY2021 15:37
 Source: Table adapted from t_ae_summary1_P1_TRT_16APR2021_41423

Source Title
 I_ae_TRT Listing of Adverse Events, All Treated Patients

[5.3.5.4-1 Table 12を再掲]

2.7.6.1.2.6 結論

インヒビターを保有しない軽症又は中等症血友病 A 患者において、

- 本剤の安全性プロファイルは良好であり、本剤の忍容性は概して良好であった。本剤の安全性プロファイルは、既に実施された重症の血友病 A 患者を対象とした試験でこれまでに観察された安全性プロファイルと一致していた。新規の安全性シグナルは認められなかった。
- 本剤の安全性プロファイルは、年齢、投与方法及び疾患の重症度にかかわらず患者間で一貫していた。
- ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法で測定した FVIII 活性は本剤負荷投与期間に増加し、5 週時以降維持された。
- 本剤投与は内因性の FVIII、D-ダイマー、フィブリノーゲン及び F1+2 の濃度に対して影響は及ぼさず、概して試験期間を通して安定していた。
- ヒト凝固因子を用いた合成発色基質法で測定した FVIII 活性は、試験期間中の FVIII 投与後 48 時間以内に追加で採取された検体において増加していた。
- COVID-19 パンデミックによる BO41423 試験への明らかな影響はなかった。

2.7.6.2 参考文献

- 1) Shima M, Nagami S, Yoneyama K, Nomura A, Ogawa Y, Amano K, et al. An investigational dosing algorithm of emicizumab for prophylaxis in acquired hemophilia A. *Blood* 2020;136 (Supplement 1): 26-7.

2.7.6.3 付録

表 2.7.6.3-1 有害事象の集計 (JO42003試験)

Adverse Events (Japanese)
Protocol: JO42003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one adverse event	12 (100%)
Overall total number of events	78
胃腸障害	
Total number of patients with at least one adverse event	9 (75.0%)
Total number of events	17
悪心	2 (16.7%)
痔核	2 (16.7%)
上腹部痛	2 (16.7%)
胃食道逆流性疾患	1 (8.3%)
下痢	1 (8.3%)
口内炎	1 (8.3%)
歯周病	1 (8.3%)
痔瘻	1 (8.3%)
大腸びらん	1 (8.3%)
大腸ポリープ	1 (8.3%)
嘔吐	1 (8.3%)
肛門周囲痛	1 (8.3%)
齲歯	1 (8.3%)
感染症および寄生虫症	
Total number of patients with at least one adverse event	7 (58.3%)
Total number of events	15
口腔カンジダ症	2 (16.7%)
肺炎	2 (16.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (8.3%)
菌血症	1 (8.3%)
歯周炎	1 (8.3%)
食道カンジダ症	1 (8.3%)
足部白癬	1 (8.3%)
尿路感染	1 (8.3%)
白癬感染	1 (8.3%)
蜂巣炎	1 (8.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)
Total number of events	4
末梢性浮腫	2 (16.7%)
発熱	1 (8.3%)
浮腫	1 (8.3%)
傷害、中毒および処置合併症	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)
Total number of events	7
転倒	1 (8.3%)
頭部損傷	1 (8.3%)
動物咬傷	1 (8.3%)
皮膚裂傷	1 (8.3%)
代謝および栄養障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)
Total number of events	5
高脂血症	1 (8.3%)
食欲減退	1 (8.3%)
脱水	1 (8.3%)
低カリウム血症	1 (8.3%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

表 2.7.6.3-1 有害事象の集計 (JO42003試験) (続)

Adverse Events (Japanese)
Protocol: JO42003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
皮膚および皮下組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	4 (33.3%)
Total number of events	6
そう痒症	1 (8.3%)
発疹	1 (8.3%)
皮膚炎	1 (8.3%)
蕁麻疹	1 (8.3%)
褥瘡性潰瘍	1 (8.3%)
肝胆道系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Total number of events	4
肝機能異常	1 (8.3%)
急性胆管炎	1 (8.3%)
胆石症	1 (8.3%)
慢性胆管炎	1 (8.3%)
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Total number of events	4
血小板減少症	1 (8.3%)
鉄欠乏性貧血	1 (8.3%)
白血球減少症	1 (8.3%)
発熱性好中球減少症	1 (8.3%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Total number of events	3
起立性低血圧	1 (8.3%)
出血性ショック	1 (8.3%)
深部静脈血栓症	1 (8.3%)
精神障害	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Total number of events	3
感情不安定	1 (8.3%)
無感情	1 (8.3%)
抑うつ症状	1 (8.3%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Total number of events	3
C-反応性蛋白増加	1 (8.3%)
プロトロンビンフラグメント1・2増加	1 (8.3%)
血中カリウム減少	1 (8.3%)
筋骨格系および結合組織障害	
Total number of patients with at least one adverse event	2 (16.7%)
Total number of events	3
関節痛	1 (8.3%)
骨粗鬆症	1 (8.3%)
背部痛	1 (8.3%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/R05534262/GDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/GDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet02j_se.out
30JUL2021 14:56

表 2.7.6.3-1 有害事象の集計 (JO42003試験) (続)

Adverse Events (Japanese)
Protocol: JO42003
Analysis: Safety Evaluable Subjects
Data cutoff date: 23APR2021

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
眼障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
アレルギー性結膜炎	1 (8.3%)
心臓障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
頻脈	1 (8.3%)
神経系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
頭痛	1 (8.3%)
腎および尿路障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
慢性腎臓病	1 (8.3%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

Program: root/clinical_studies/R05534262/GDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/program/aet02j.sas
Output: root/clinical_studies/R05534262/GDT70020/JO42003/data_analysis/CSR_Primary/prod/output/aet02j_se.out
30JUL2021 14:56

Page 3 of 3

[5.3.5.2-1 aet02j_seを再掲]

表 2.7.6.3-2 副作用の集計 (JO42003試験)

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	COHORT1: EMICIZUMAB (N=12)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (25.0%)
Overall total number of events	3
血液およびリンパ系障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
血小板減少症	1 (8.3%)
臨床検査	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
プロトロンビンフラグメント1・2増加	1 (8.3%)
血管障害	
Total number of patients with at least one adverse event	1 (8.3%)
Total number of events	1
深部静脈血栓症	1 (8.3%)

Percentages are based on N in the column headings.

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 22.1.

Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for 'Total number of events' row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.

[5.3.5.2-1 Table 12.2.3.1-2を改変]