目次

略号一覧表 2
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
2.7.1.2 測定方法 3
2.7.1.2.1 凝固一段法による FVIII 活性の測定 3
2.7.1.2.2 発色合成基質法による FVIII 活性の測定 4
2.7.1.2.3 FVIII インヒビター力価の測定 5
2.7.1.2.4 抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の測定 6
2.7.1.3 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.5 参考文献 7

表

表 2.7.1.2-1 凝固一段法による FVIII/TAK-672 活性測定のバリデーション結果の要約 4
表 2.7.1.2-2 発色合成基質法による FVIII/TAK-672 活性測定のバリデーション結果の要約 5
表 2.7.1.2-3 FVIII インヒビター測定方法のバリデーション結果の要約（1） 6
表 2.7.1.2-4 FVIII インヒビター測定方法のバリデーション結果の要約（2） 6
表 2.7.1.2-5 抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の測定のバリデーション結果の要約 7

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
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
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FX	coagulation factor X	血液凝固第 X 因子
FXa	activated coagulation factor X	活性化血液凝固第 X 因子
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IU	International unit(s)	国際単位
OSCA	one-stage clotting assay	凝固一段法
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
TAK-672	product code name for recombinant pFVIII (OBIZUR); formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	―
U	unit(s)	単位
WHO	world health organization	世界保健機関

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

TAK-672〔遺伝子組換えブタ第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）は、1448 個のアミノ酸をコードする DNA コンストラクトを有する B ドメイン欠損型の精製 rpFVIII 糖タンパク質であり、遺伝子組換えベビーハムスター腎臓（BHK）細胞株により発現する。本剤の分子量は約 175 kDa（アミノ酸配列に基づく）であり、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）とのアミノ酸配列の相同性は 86%である。したがって、本剤は、止血を促進するという点では hFVIII と十分に類似しているが、構造が大きく異なるため、循環血中の hFVIII インヒビターによる不活化を受けにくい。

本剤は、白色の凍結乾燥製剤であり、単回投与用のバイアルに充填されている。 1 バイアル中の本剤の血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性は 500 単位（U）であり、1.0 mL の注射用水で溶解して静脈内投与する。なお、本剤の臨床開発期間中に処方変更はなかった。

本剤は静脈内投与として用いられるため、生物薬剤学試験は実施しなかった。

本項では、本剤の薬物動態の評価に用いた FVIII 活性の測定法及びバリデーション試験について記載する。

2.7.1.2 測定方法

本剤の薬物動態プロファイルは FVIII 活性に基づき評価した。なお、日本人後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした第 2/3 相臨床試験（TAK-672-3001 試験）では、5 例のいずれの被験者からも本剤の薬物動態評価用の採血に対する同意が得られなかったため、本剤の薬物動態（ノンコンパートメント解析）を評価できなかったが、国内外の臨床試験における FVIII 活性の測定値を統合して、母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.1）。

本剤の臨床試験に用いた凝固一段法及び発色合成基質法による FVIII 活性測定、ベセスダ法のナイメゲン変法による hFVIII 及びブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）インヒビター力価の測定及び抗 BHK タンパク質抗体測定法の概略について以下に示す。

2.7.1.2.1 凝固一段法による FVIII 活性の測定

凝固一段法（OSCA）による FVIII 活性測定は、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）変法を用いて、血液の凝固に必要な時間を測定する。試験サンプルを FVIII 欠乏血漿で希釈し、aPTT 試薬とともにインキュベートした。塩化カルシウム添加後、血餅形成までの時間を光学的に測定し、キャリブレータと比較した。活性測定法の検量線作成に使用するキャリブレータは、FVIII の世界保健機関（WHO）第 6 次国際標準品に対してキャリブレートされている。内因性血漿 FVIII 又は本剤を添加した FVIII 欠乏ヒト血漿をバリデーションサンプルとして用いた。FVIII の結果は国際単位（IU）/mL 又は正常血漿活性に対する割合（%）で表す。1 IU/mL（100 IU/dL）は正常ドナーの 100%活性と等しい。

FVIII 活性測定に用いた OSCA は、hFVIII と pFVIII の両方に対してバリデートされた測定法である。本測定法では FVIII 活性が hFVIII 又は pFVIII 由来であるかによる活性の区別はできなかったが、hFVIII を用いたバリデーション及び FVIII 欠乏ヒト血漿に添加した pFVIII を用いたバリデーション結果は表 2.7.1.2-1 及びバリデーション結果の報告書に示したとおり、

真度及び精度の許容基準、並びにその他のバリデーションパラメータの許容基準をすべて満たしていた。バリデーション結果を表 2.7.1.2-1 に要約する。

表 2.7.1.2-1　凝固一段法による FVIII/TAK-672 活性測定のバリデーション結果の要約

Report ID （添付資料番号）	300103-OBI-1 （5.3.1.4-1）	D-VR-561-EN-009969 （5.3.1.4-2）
Test Site	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	OBI-1-101, OBI-1-201	OBI-1-301
Assay Platform	aPTT OSC assay	aPTT OSC assay
Sample Matrix	Citrated human plasma	Citrated human plasma
Accuracy (%RE)	hFVIII calibration curve: [redacted]% to [redacted]% (inter)	hFVIII calibration curve: [redacted]% to [redacted]% (inter)
	OBI-1(TAK-672): [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)	TAK-672: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
Precision (%CV)	hFVIII calibration curve: [redacted]% to [redacted]% (inter)	hFVIII calibration curve: [redacted]% to [redacted]% (inter)
	OBI-1(TAK-672): [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)	TAK-672: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
LLOQ	0.6% (0.006 IU/mL)	0.01 IU/mL
Assay Reportable Range	OBI-1(TAK-672): [redacted]% ([redacted] dilution) to [redacted]% ([redacted] dilution)	TAK-672: [redacted] to [redacted] IU/mL

aPTT=activated partial thromboplastin time; CV=coefficient of variation; FVIII=coagulation factor VIII; hFVIII=human factor VIII; ID=identification; IU=International Unit(s); LLOQ=lower limit of quantification; OSC=one-stage clotting; RE=relative error

2.7.1.2.2 発色合成基質法による FVIII 活性の測定

発色合成基質法は、試験サンプル中に含まれる FVIII による血液凝固第 X 因子（FX）の活性化を可視化する方法であり、FVIII 活性測定は二段階の反応に基づいている。一段階目で試験サンプル中の FVIII 活性に依存した活性化第 X 因子（FXa）を生成し、二段階目で FXa と FXa に対する特異的な発色性合成基質と反応させることにより生じる発色に対する吸光度を測定することにより生成した FXa を定量した。この FXa 量と標準血漿を用いた検量線により FVIII 活性を算出した。1 IU/mL（100 IU/dL）は正常ドナーの 100%活性に相当する。

FVIII 活性測定に用いた発色合成基質法は、hFVIII と pFVIII の両方に対してバリデートされた測定法である。本測定法では hFVIII 又は pFVIII 由来の FVIII 活性の区別はできないが、Coatest SP FVIII 発色測定キットを用いたバリデーションの結果、hFVIII バリデーション試料又は FVIII 欠乏ヒト血漿にスパイクした pFVIII を用いたバリデーションの結果、真度と精度の許容基準を満たした。また、その他のバリデーションパラメータの許容基準も満たした。バリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2-2　発色合成基質法による FVIII/TAK-672 活性測定のバリデーション結果の要約

Report ID （添付資料番号）	300214-OBI-1 （5.3.1.4-3）	P8CS (Obizur)　（5.3.1.4-4） B8AH (hFVIII)　（5.3.1.4-5）
Test Site	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	OBI-1-101, OBI-1-201	
Assay Platform	Chromogenic	Chromogenic
Sample Matrix	Citrated Human Plasma	Citrated Human Plasma
Accuracy (%RE)	OBI-1(TAK-672): [redacted]% to [redacted]% (intra) [redacted]% to [redacted]% (inter)	hFVIII: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter) TAK-672: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
Precision (%CV)	OBI-1(TAK-672): [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)	hFVIII: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter) TAK-672: [redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
LLOQ	OBI-1 (TAK-672): 1.7% (0.017 IU/mL)	hFVIII: 0.03 IU/mL TAK-672: 0.03 IU/mL
Assay Range	[redacted]% to [redacted]%	hFVIII: [redacted] to [redacted] IU/mL TAK-672: [redacted] to [redacted] IU/mL

CV=coefficient of variation; FVIII=coagulation factor VIII; hFVIII=human factor VIII; ID=identification; IU=International Unit(s); LLOQ=lower limit of quantification; RE=relative error

2.7.1.2.3 FVIII インヒビター力価の測定

hFVIII インヒビター力価及び pFVIII インヒビター力価は、ベセスダ法のナイメゲン変法を用いて測定した。すなわち、試験サンプルと正常プール血漿を 1 : 1 の比率でインキュベートし、インキュベーション期間の終了時に、自動凝固分析装置を用いて残存 FVIII 活性を測定した。また、コントロールとして FVIII 欠損血漿と正常プール血漿を 1 : 1 で混和し、同様に残存 FVIII 活性を測定した。試験サンプルのインヒビター力価は、インヒビターを含まない FVIII 欠損血漿と正常プール血漿を混和したコントロールに対する FVIII 活性の低下から算出した。1 ベセスダ単位（BU/mL）は、コントロール 1 mL 中にある FVIII 活性を 50%阻害する力価と定義される。バリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-3 及び表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-3　FVIII インヒビター測定方法のバリデーション結果の要約（1）

Report ID （添付資料番号）	D-VR-EN-008916 （5.3.1.4-6）	B8NH （5.3.1.4-7）
Test Site	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	OBI-1-301	TAK-672-3001
Assay Platform	Nijmegen-Bethesda method of OSC hFVIII inhibitory assay	Nijmegen-Bethesda method of OSC hFVIII inhibitory assay
Reference Std	normal human reference standard	Cryocheck normal reference plasma
Positive Control	Human plasma with anti-pFVIII inhibitor activity	human anti-FVIII inhibitor plasma
Test Base (Obizur)	OBI-1 spiked in FVIII deficient plasma at ~1 IU/mL	Cryocheck normal reference plasma
Sample Matrix	Citrated human plasma	Citrated human plasma
Precision (%CV)	[redacted]% to [redacted]%	[redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
Cut Point	<0.6 BU/mL (negative)	<0.6 BU/mL (negative)

BU=Bethesda Unit; CV=coefficient of variation; FVIII=coagulation factor VIII; hFVIII=human factor VIII;
ID=identification; IU=International Unit(s); NC=negative control; ND=not determined; OSC=one-stage clotting

表 2.7.1.2-4　FVIII インヒビター測定方法のバリデーション結果の要約（2）

Report ID （添付資料番号）	300269 （5.3.1.4-8）	300256 （5.3.1.4-9）	D-MvO-561-NL-002502 （5.3.1.4-10）	MVR-CT-2015-019.002 （5.3.1.4-11）
Test Site	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Clinical Studies	OBI-1-101	OBI-1-201	OBI-1-301	TAK-672-3001
Nijmegen-Bethesda	chromogenic	OSCA	OSCA	OSC
Reference Std	Cryocheck Gold reference plasma	Cryocheck Gold reference plasma	normal human reference plasma	Cryocheck normal human reference plasma
Positive Control	Human anti-pFVIII inhibitor plasma	Human anti-pFVIII inhibitor plasma	OBI-1-301 In-study samples	Human anti-pFVIII inhibitor plasma
Test Base (Obizur)	OBI-1 spiked in FVIII deficient plasma at ~1 IU/mL	OBI-1 spiked in FVIII deficient plasma at ~1 IU/mL	OBI-1 spiked in FVIII deficient plasma at ~1 IU/mL	OBI-1 spiked in FVIII deficient plasma at ~1 IU/mL
Sample Matrix	Citrated human plasma	Citrated human plasma	Citrated human plasma	Citrated human plasma
Precision (%CV)	Intra: [redacted]% to [redacted]% Inter: [redacted]% to [redacted]%	Intra: [redacted]% to [redacted]% Inter: [redacted]% to [redacted]%	No positive control available for validation*	Intra: [redacted]% to [redacted]%, Inter: [redacted]% to [redacted]%
Cut Point	<0.8 BU/mL (negative)	<0.8 BU/mL (negative)	<0.6 BU/mL (negative)	<0.6 BU/mL (negative)

*OBI-1-301 In-study sample analysis showed a good dilutional linearity ([redacted])
BU=Bethesda Unit; CV=coefficient of variation; FVIII=coagulation factor VIII; hFVIII=human factor VIII;
ID=identification; IU=International Unit(s); NC=negative control; ND=not determined; OSC=one-stage clotting

2.7.1.2.4 抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の測定

サンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）による抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の測定は、ヒトクエン酸血漿マトリックスを用いて検証した。BHK 細胞タンパク質溶解液を塗布したマイクロタイタープレート上に試験サンプル又はコントロールを添加し、インキュベートした。洗浄後、結合した抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体を、ヒト IgG 及びヤギ IgG（代用抗 BHK 陽性対照）に対するホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）標識抗体（二次抗体）に基づく発色に対する吸光度を測定することで検出した。結合した二次抗体の量は、結合した抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の量に正比例する。ヒト血漿サンプル中の BHK 宿主細胞タンパク質に対する抗体の検出は、段階的に検査した。まず、すべての試験サンプルに対し

スクリーニング検査を行い、次に、スクリーニング検査で陽性であった試験サンプルについては確認検査を実施した。陽性が確認されたサンプルは連続希釈し、一定の Cut Point 以上のシグナルを示した最高希釈率を抗体価とした。バリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-5 に示す。

表 2.7.1.2-5　抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体の測定のバリデーション結果の要約

Report ID （添付資料番号）	8243-687 （5.3.1.4-12）	8388-333 (A10860M-SHP672) （5.3.1.4-13）
Test Site	[redacted], [redacted]	[redacted], [redacted] (part of labcorp)
Clinical Studies	OBI-1-301/301a	TAK-672-3001
Assay	ELISA	ELISA
Sample Matrix	Human serum	Citrated human plasma
Coating Reagent	BHK cell lysates	BHK cell lysates
PC Stock	Affinity purified Goat anti-BHK cell proteins IgG antibodies	Affinity purified Goat anti-BHK cell proteins antibodies
Cut Point	Screening and Titration (95th empirical): Mean OD of NC + 0.065 Confirmatory (99th percentile): 66.5%	Screening and Titration (95th percentile): Mean OD of NC*1.28 Confirmatory (99th percentile): 34.3%
Screening Assay Precision (%CV)	[redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)	[redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
Confirmatory Assay Precision (%CV)	ND	[redacted]% to [redacted]% (intra), [redacted]% to [redacted]% (inter)
Titer Assessment	Mean titer at cutpoint: [redacted] ([redacted]±1 step dilution)	[redacted]±1 step dilution
Assay Sensitivity	[redacted] ng/mL	[redacted] ng/mL
BHK HCP Tolerance	≥[redacted] ng/mL (PC [redacted] ng/mL)	[redacted] µg/mL (PC [redacted] ng/mL)
Selectivity	Normal: [redacted] unspiked serum sample screened negative [redacted] (LPC and HPC) screened positive	Normal: [redacted] unspiked confirm negative, [redacted] (LPC1), [redacted] (LPC2, HPC) screened and confirmed positive Hemolytic: [redacted] unspiked screen negative, [redacted] (LPC1, LPC2), [redacted] (HPC) screened/confirmed positive Lipemic: [redacted] unspiked confirmed negative [redacted] (LPC1, LPC2) confirmed positive, [redacted] (HPC) screened/confirmed positive

Ab=antibody; BHK=baby hamster kidney; CV=coefficient of variation; ELISA=enzyme linked immunosorbent assay; HCP=host cell protein; HPC=high positive control; HRP=horseradish peroxidase; ID=identification; LPC=low positive control; NC=negative control; ND=not determined; NF=normalization factor; OD=optical density; PC=positive control

2.7.1.3 個々の試験結果の要約

本剤の開発中に生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.4 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.5 参考文献

該当なし。

目次

略号一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験） 8
2.7.2.2.2 海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験） 10
2.7.2.2.3 海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/OBI-1-301a 試験） 12
2.7.2.2.4 国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験） 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 母集団 PK 解析 15
2.7.2.3.2 出血状態の被験者における PK パラメータ 20
2.7.2.3.3 PK パラメータに影響を及ぼす内因性要因の検討 21
2.7.2.3.4 PK の民族差（日本人と非日本人の PK 比較） 22
2.7.2.3.5 曝露－反応解析（有効性） 24
2.7.2.3.6 曝露－反応解析（安全性） 24
2.7.2.4 特別な試験 24
2.7.2.4.1 免疫原性 24
2.7.2.5 参考文献 25
2.7.2.6 付録 26

表

表 2.7.2.1-1　PK 評価を実施した臨床試験の一覧 6
表 2.7.2.2-1　本剤又は HYATE:C 単回投与後の PK パラメータの要約統計量（OBI-1-101 試験） 9
表 2.7.2.2-2　すべての採血時点の PK データが入手可能であった被験者（1 例）の本剤単回投与後の PK パラメータ（出血状態時、OBI-1-201 試験） 11
表 2.7.2.2-3　本剤単回投与後の PK パラメータ（出血状態時）の要約統計量 （スクリーニング時の pFVIII インヒビター力価別）（OBI-1-201 試験） 12
表 2.7.2.2-4　非出血状態での PK パラメータ（ベースライン非補正）の個別値及び要約統計量（OBI-1-301/OBI-1-301a 試験、OSCA） 13
表 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析における解析対象集団（35 例）の被験者背景 15
表 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析における母集団薬物動態パラメータ（最終モデル） 19
表 2.7.2.3-3　出血状態での被験者の全体集団（32 例）における 初回投与より 24 時間以内の FVIII の PK パラメータ推定値 20

表 2.7.2.3-4　出血状態での TAK-672-3001 試験の日本人被験者（N=5）及び OBI-1-301/301a 試験の非日本人被験者（N=23）における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量.....22

図

図 2.7.2.2-1　本剤又は HYATE:C 静脈内投与後の血漿中 FVIII 活性の推移 （個別値、凝固一段法）（OBI-1-101 試験、薬物動態解析対象集団） 9
図 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析の基本モデルの概念図 17

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AHA	acquired hemophilia A	後天性血友病 A
AIC	Akaike's Information Criterion	赤池情報量基準
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6h}/D$	area under the curve from time 0 to 6 hours normalized for administered dose	投与量で補正した 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BMI	Body Mass Index	体格指数
BU	Bethesda unit(s)	ベセスダ単位
C_{24}	FVIII activity at 24 h postdose	投与 24 時間後の血漿中 FVIII 活性値
C_{endo}	Endogenous level of FVIII activity	内因性 FVIII 因子活性
CHA	congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CL	clearance	クリアランス
CL/kg	weight-adjusted CL	体重で補正した CL
C_{max}	maximum observed concentration, maximum FVIII activity	最高血漿中濃度、最高 FVIII 活性
C_{max}/D	maximum observed concentration normalized for administered dose	投与量で補正した最高血漿中濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算腎糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
ER	Exposure response	曝露-反応
FOCE	first order conditional estimation	条件つき一次近似
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
Hct	hematocrit	ヘマトクリット
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
HRP	Horseradish peroxidase	ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intent-to-treat	－
IU	International unit(s)	国際単位
NCA	Non-Compartmental Analysis	ノンコンパートメント解析
OFV	Objective function value	目的関数値
OSCA	one-stage coagulation assay	凝固一段法
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check	視覚的事後予測性評価
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
PK	pharmacokinetic	薬物動態
Q	intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor FVIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
TAK-672	product code name for recombinant pFVIII (OBIZUR); formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	－
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
T_{max}	time of maximum observed concentration, time to maximum concentration, time of maximum observed % activity,	最高血漿中濃度到達時間、最高活性値到達時間
U	unit(s)	単位
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_c/kg	weight-adjusted V_c	体重で補正した V_c
Vp	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、又は SHP672〕（以下、本剤）の薬物動態（PK）は、以下の 4 試験で検討した。

- 非出血状態にある非日本人先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）
- 非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードが認められた非日本人 CHA 患者を対象とした海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）
- 重大な出血エピソードが認められた非日本人後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）
- 重大な出血エピソードが認められた日本人 AHA 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）

なお、これら全試験を通して、ヒトにおける本剤の PK は血漿中血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性値を基に検討した。FVIII 活性は出血時及び非出血時に測定し、各試験及び母集団 PK 解析により TAK-672 の PK を評価した。

ヒトに初めて投与した試験である OBI-1-101 試験では、非出血状態のヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビター保有 CHA 患者に本剤 100 単位（U）/kg を単回投与した後の本剤のノンコンパートメント解析（NCA）による PK を評価し、ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）製剤である HYATE:C と比較した。次に、OBI-1-201 試験では、出血状態の hFVIII インヒビター保有 CHA 患者に本剤の初回負荷用量を投与した後に本剤 50 U/kg を投与し、本剤の NCA による PK を評価した。OBI-1-301/301a 試験では、重大な出血エピソードがある非日本人 AHA 患者を対象に最終投与後の非出血状態での血漿中 FVIII 活性値を用いて本剤の NCA による PK を評価した。一方で、重大な出血エピソードがある日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験では、PK 評価用血液検体の採取に関する被験者の同意が得られなかったため、非出血状態における NCA による PK 評価は実施できなかった。

また、国内外臨床試験（OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）で本剤投与による出血エピソードのコントロールの評価のために測定した出血状態での血漿中 FVIII 活性値と OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験における NCA による PK 評価用の血漿中 FVIII 活性値を統合して母集団 PK 解析を実施した。

なお、FVIII 活性は単位として国際単位（IU）/mL 又は正常ドナーの血漿活性に対する割合（%）で示した〔1 IU/mL（100 IU/dL）は正常ドナーの 100%活性と等しい〕。

PK 評価を実施した本剤の臨床試験の一覧及び要約を表 2.7.2.1-1 に示す。個々の試験の結果は 2.7.2.2 に要約し、母集団 PK 解析及び曝露－反応解析の結果を含む全試験を通しての比較及び解析は 2.7.2.3 に示した。

表 2.7.2.1-1　PK 評価を実施した臨床試験の一覧

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.4	1	OBI-1-101 （評価） 海外 8 施設	安全性、忍容性、PK	非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	本剤群 100 U/kg を静脈内に単回投与 HYATE:C 群 100 U/kg を静脈内に単回投与	予定例数：16～24 例 投与例数：9 例 本剤群：4 例 HYATE:C 群：5 例	1 日	2003 年 4 月～2005 年 1 月	5.3.5.4-3
2.7.6.3	2	OBI-1-201 （参考） 海外 16 施設	有効性、安全性、PK	合併症を伴わない関節又は軟部組織の出血エピソードがあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上、ロシアは 18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照	本剤 負荷用量 すべての被験者（本剤に対するインヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除く）に、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価及びヘマトクリット値で決定される負荷用量を、治療用量の初回投与前に静脈内投与 治療用量 投与回数に応じて以下の用量にて静脈内投与 投与 1～3 回目：50 U/kg 投与 4～6 回目：100 U/kg 投与 7 及び 8 回目：150 U/kg	予定例数：12 例以上 投与例数：9 例	以下のいずれかの時点まで 1. 出血エピソードがコントロールされる 2. 8 回の本剤投与 3. 24 時間で 1000 U/kg の本剤投与 4. 有効性の欠如と判断される（治験責任医師による）	2005 年 7 月～2007 年 9 月	5.3.5.4-1

表 2.7.2.1-1　PK 評価を実施した臨床試験の一覧（続き）

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.2	2/3	OBI-1-301/301a（評価） 海外 25 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：2 時間ごとに 400 U/kg まで）	予定例数：28 例以上 投与例数：29 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2010 年 11 月～2013 年 10 月	5.3.5.2-2
2.7.6.1	2/3	TAK-672-3001（評価） 国内 9 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：4 時間ごとに 800 U/kg まで）	予定例数：5 例以上 投与例数：5 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2021 年 4 月～2022 年 11 月	5.3.5.2-1

AHA：後天性血友病 A、BU：ベセスダ単位、CHA：先天性血友病 A、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、hFVIII：ヒト血液凝固第 VIII 因子、pFVIII：ブタ血液凝固第 VIII 因子、PK：薬物動態、U：単位

a：TAK-672-3001 試験及び OBI-1-301/301a 試験は被験者ごとの試験期間を提示。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の血漿中 FVIII 活性の PK 評価結果を以下の項に要約した。

2.7.2.2.1 海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-3（評価）

（1）試験デザイン

OBI-1-101 試験は、非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを有し、かつ、pFVIII インヒビター力価が 20 ベセスダ単位（BU）/mL 以下の CHA 患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び PK を HYATE:C を対照として評価する第 1 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験である。本試験では、血漿中 FVIII 活性値の PK 並びに hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価を検討した。本試験の主目的は、本剤（遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子）と HYATE:C（血漿由来のブタ血液凝固第 VIII 因子）を投与したときの安全性及び忍容性の比較であり、副次目的は本剤と HYATE:C の PK プロファイルの比較であった。

pFVIII インヒビター力価に基づいて被験者を層別化（低力価：0～10 BU/mL 及び高力価：10.1～20 BU/mL）し、Day 1（ベースライン）に以下の群に無作為に割り付け、各被験者に本剤又は HYATE:C のいずれかとプラセボを投与した。

1）HYATE:C 群：初めに HYATE:C 100 U/kg を投与し、次にプラセボを投与する群
2）本剤群：初めにプラセボを投与し、次に本剤 100 U/kg を投与する群

HYATE:C 及び本剤の投与量は共に 100 U/kg とし、注入速度は本剤では 1 mL/分、HYATE:C では 3 mL/分とした。

（2）検体採取

血漿中 FVIII 活性評価用血液検体を治験薬投与直前（ベースライン）、投与開始後 20 分、40 分、60 分、65 分、75 分、85 分、105 分、125 分、3 時間、6 時間、9 時間、24 時間、27 時間、30 時間及び 48 時間に採取した。さらに Day 15 及び 29 でも血液検体を採取した。

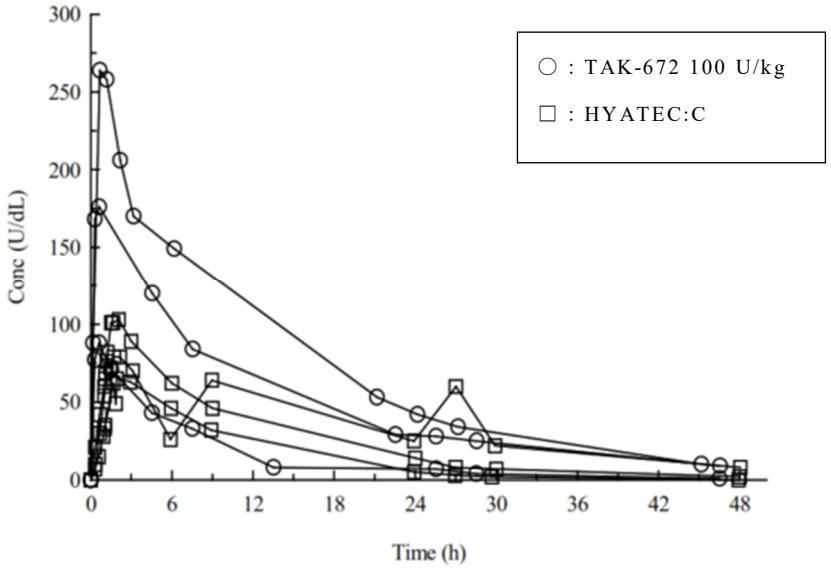
なお、血漿中 FVIII 活性並びに hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価は中央検査機関で測定した。血漿中 FVIII 活性は凝固一段法（OSCA）及び発色合成基質法の両方で測定した。

（3）PK 評価

pFVIII インヒビター力価が 20 BU/mL 以下の 9 例の被験者を組み入れ、治験薬を投与（本剤群：4 例、HYATE:C 群：5 例）した。治験薬の投与を受けた全 9 例が安全性評価に含まれ、このうち 6 例（本剤群：3 例、HYATE:C 群：3 例）が PK 解析対象集団に含まれた。

個々の被験者の血漿中 FVIII 活性の推移を図 2.7.2.2-1、PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-1 に示した。ベースラインにおける各被験者（n=9）の血漿中 FVIII 活性値はすべて定量下限値未満であった。

図 2.7.2.2-1　本剤又は HYATE:C 静脈内投与後の血漿中 FVIII 活性の推移
（個別値、凝固一段法）（OBI-1-101 試験、薬物動態解析対象集団）



出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Figure 1
Dosing Duration: TAK-672 mean 17 min (Range: 12-25 min、SD=7 min), HYATE:C mean 107 min (Range: 68-154 min,
SD=43 min)

表 2.7.2.2-1　本剤又は HYATE:C 単回投与後の PK パラメータの要約統計量
（OBI-1-101 試験）

Parameter [a]	One-stage Clotting Assay		Chromogenic Assay	
	TAK-672	HYATE:C	TAK-672	HYATE:C
N	3	3	3	3
C_{max} (IU/dL)	176±88	82.33±19.22	151.00±31.51	52.7±13.80
T_{max} (h)	0.64±0.03	1.91±0.18	0.53±0.20	1.48±0.38
$AUC_{(0-t)}$ (h·IU/mL)	2083±1323	1178±469	1817±625	708±420
$AUC_{(0-\infty)}$ (h·IU/mL)	2186±1393	716, 1218[b]	1915±591	771±480
CL (mL/h)	545.49±375.80	771.0, 649.1 [b]	476.25±150.12	1040.83±533.78
CL (mL/h/kg)	7.2±6.6	NA	6.0±2.4	16.2±7.8
V_z (L)	8.27±5.58	5.91, 8.03 [b]	9.09±5.27	11.61±2.21
V_z (L/kg)	0.10±0.07	NA	0.09±0.07	0.18±0.02

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Table 3, 4 より一部改変
Plasma FVIII activity 1 IU/mL (100 IU/dL) is equal to 100% activity of normal donors
$AUC_{(0-t)}$=area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{(0-\infty)}$= area under the concentration-time curve from Time 0 extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed concentration; BU=Bethesda Unit(s); CL=clearance; PK=pharmacokinetic; FVIII=coagulation factor VIII; T_{max}=time of maximum observed concentration; IU=International Unit(s); V_z=volume of distribution
a. Mean ± standard deviation, except for T_{max}, for which the median is presented.
b. Individual value, N=2
NA：算出せず

本剤投与時の最高血漿中濃度（C_{max}）は HYATE:C と比較して高く、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は短縮することが示された。本剤の投与液の濃度は 541 U/mL、注入

速度は 1 mL/分であり、注入時間は平均 17 分（最小値、最大値：12、25 分、標準偏差：7 分）であった。一方、HYATE:C の投与液の濃度は 26.75 U/mL、注入速度は 3◦mL/分であり、注入時間は平均 107 分（最小値、最大値：68、154 分、標準偏差：43 分）であった。このように両剤の投与量は同じ（100 U/kg）であったが、注入時間、投与液の濃度が異なったため、両剤投与後の血漿中 FVIII 活性の時間－濃度曲線は大きく異なり、PK パラメータに影響したと考えられる。

被験者数に限りはあったものの、本剤と HYATE:C 間でクリアランス（CL）及び分布容積に大きな差はみられなかった。薬物動態の線形性を仮定したとき、CL 及び分布容積は用量及び注入時間に依存しないため、比較の際にはこれらを用いることが適切である。また、C_{max} は治験薬の投与量と注入時間に依存するため、本試験のデザインに基づくと C_{max} を直接比較することは適切ではないと考えられる。

2.7.2.2.2 海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）

：**添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）**

（1）試験デザイン

OBI-1-201 試験は、hFVIII インヒビターを有する CHA 患者を対象として、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対する本剤の有効性、安全性及び PK を評価する第 2 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。本試験の主目的は、出血エピソードに対する本剤の止血効果の評価とした。副次目的は本剤投与時の安全性の評価、hFVIII 及び pFVIII インヒビターの評価及び血漿中 FVIII 活性値の PK 評価とした。

pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU/mL を超える被験者には、予定された初回投与前に負荷用量〔体重（kg）×80 mL/kg×（1-ヘマトクリット値）×インヒビター力価相当〕の本剤を投与した。

本剤の治療用量は、以下の用量を 6 時間以上の間隔をあけて投与した。また、本剤の注入速度は 1～2 mL/分とした。

・初回、2 回目及び 3 回目の投与：50 U/kg
・4 回目、5 回目及び 6 回目の投与：100 U/kg
・7 回目及び 8 回目の投与：150 U/kg

本剤の追加投与は、被験者の徴候及び症状の臨床評価、並びに止血状況に基づいて決定した。

（2）検体採取

血漿中 FVIII 活性評価用の血液検体を、被験者の最初の出血エピソードに対する初回投与開始後 0.25、0.5、1、3、6、9、24、32 及び 48 時間に採取し、出血状態時の PK 評価に使用した。2 回目の投与が行われた場合、PK 評価用の採血は中止した。また、出血エピソードのコントロールの評価のために、初回投与の投与前及び投与開始後 0.5 時間並びに 2 回目以降の投与時も同様に、投与前及び投与開始後 0.5 時間に血漿中 FVIII 活性評価用の血液検体を採取した。なお、血漿中 FVIII 活性は中央検査機関で OSCA と発色合成基質法により測定した。

（3）出血状態時における PK 評価

28 例の被験者をスクリーニングし、24 例を組み入れた。このうち 9 例（出血エピソードは累積 25 件）に、本剤を投与した。

すべての採血時点の PK データが入手可能で、完全な PK プロファイルが得られたのは 1 例の被験者のみであった。当該被験者の本剤単回投与後の PK パラメータ（出血状態時）を表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-2　すべての採血時点の PK データが入手可能であった被験者（1 例）の本剤単回投与後の PK パラメータ（出血状態時、OBI-1-201 試験）

Parameter (Units)	One-stage Clotting Assay	Chromogenic Assay
C_{max} (IU/dL)	89	54
C_{max}/D (IU/dL)/(U/kg)	1.78	1.08
AUC_t (h· IU/dL)	989	683
AUC_t/D (h· IU/dL) (U/kg)	19.8	13.7
AUC (h· IU/dL)	1016	710
CL (mL/h)	467	669
CL (mL/h/kg)	4.92	7.04
V_{ss} (L)	6.00	9.49
V_{ss} (L/kg)	0.06	0.10
$T_{1/2\lambda z}$ (h)	9.27	10.10
MRT (h)	12.8	14.18

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 4 より一部改変

Plasma FVIII activity 1 IU/mL (100 IU/dL) is equal to 100% activity of normal donors

AUC_t= area under the concentration-time curve at Time; C_{max}=maximum observed concentration; CL=clearance; D=dose; IU=International unit(s); MRT=mean residence time; pFVIII=porcine coagulation factor VIII; PK=pharmacokinetic; $T_{1/2\lambda z}$=terminal half-life; U= unit(s); V_{ss}=volume of distribution at steady state.

ITT（intent-to-treat）集団（n=9）における初回出血のベースライン時の血漿中 FVIII 活性値の平均値（標準偏差）は、OSCA で 12.3%（25.6%）、発色合成基質法で 11.4%（21.2%）であった。

上述のすべての採血時点の PK データが入手可能であった 1 例の被験者を含む 4 例の被験者ではスクリーニング時に pFVIII インヒビター力価が定量下限値未満（<0.8 BU/mL）であったが、血漿中 FVIII 活性値の一部の PK パラメータが算出可能であった。また、本剤の初回投与開始時に pFVIII インヒビター力価が定量可能（>0.8 BU/mL）であった被験者は 5 例であったが、そのうち 4 例の被験者においても血漿中 FVIII 活性値の一部の PK パラメータが得られた。なお、1 例では全時点の FVIII が定量下限値未満であったため、PK パラメータは算出できなかった。これらの被験者の投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}/D）、T_{max} 及び投与量で補正した 0 時間から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}6h}$/D）の要約統計量を表 2.7.2.2-3 に示した。

表 2.7.2.2-3　本剤単回投与後の PK パラメータ（出血状態時）の要約統計量（スクリーニング時の pFVIII インヒビター力価別）（OBI-1-201 試験）

Parameter (Units)	One-stage Clotting Assay	Chromogenic Assay
Subjects with Anti–pFVIII Antibody Titer <0.8 BU/mL (N=4)		
C_{max}/D (IU/dL)/(U/kg)	1.77±1.22	0.95±0.47
T_{max} [a] (h)	0.25 (0.25-0.50)	0.50 (0.25-3.00)
$AUC_{0\text{-}6h}$/D (h･IU/dL)/(U/kg)	5.67±2.7	3.82±1.50
Subjects with Anti–pFVIII Antibody Titer >0.8 BU/mL (N=4)		
C_{max}/D (IU/dL)/(U/kg)	0.08±0.09	0.06±0.06
T_{max} [a] (h)	0.25 (0.25-0.50)	0.63 (0.25-3.00)
$AUC_{0\text{-}6h}$/D (h･IU/dL) (U/kg)	0.24±0.31	0.18±0.20

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 5 及び Table 6 より一部改変

$AUC_{0\text{-}6h}$/D= partial area under the curve from time 0 to 6 hours normalized by the administered dose; BU=Bethesda Unit(s); C_{max}=maximum observed concentration; FVIII= coagulation factor VIII; ; IU=International unit(s)

pFVIII=porcine coagulation factor VIII; PK=pharmacokinetic; T_{max}=time of maximum concentration

a. T_{max} is described by the mean and the range of values.

OSCA で測定した場合、スクリーニング時の pFVIII インヒビター力価にかかわらず、血漿中 FVIII 活性は本剤投与後の約 15 又は 30 分後に最大に達することが示された。スクリーニング時点の pFVIII インヒビター力価が高い（>0.8 BU/mL）被験者における C_{max}/D 値及び $AUC_{0\text{-}6h}$/D 値は、pFVIII インヒビター力価が定量下限値未満（<0.8 BU/mL）の被験者と比較して顕著に低値を示した。

2.7.2.2.3 海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/OBI-1-301a 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

（1）試験デザイン

OBI-1-301 試験は、AHA 患者を対象として、重大な出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性を評価する第 2/3 相、多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照試験である。本試験の主目的は、重大な出血イベントの治療における本剤の有効性を評価することであった。有効性の主要評価項目として、治療開始から 24 時間後の時点で、定義された評価のスケールを用いて本剤の治療に反応した重大な出血イベントの割合を評価した。また、副次目的の一つとして、非出血状態又は出血状態に取得したデータを用いて PK の評価を実施した。OBI-1-301a 試験は、OBI-1-301 試験に基づく拡大アクセス試験であり、治療に適格であるが、アクティブな実施医療機関での組入れが不可能な被験者を対象とした。治験手順及び解析計画は、OBI-1-301 試験と同様である。

本試験は、1）治療期、2）治癒期、3）追加観察期より構成される。各期間の治験手順の詳細は 2.7.3.1.2 に記載した。

1）治療期

本剤の初回投与量は 200 U/kg とし、1～2 mL/min の速度で投与した。2 回目以降の投与は被験者の FVIII 活性トラフ値及び臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で追加投与した。

2）治癒期

被験者の初回の出血エピソードが本剤投与によりコントロールされた場合、血漿中FVIII活性値のトラフ値が30%～40%を維持し、最高血漿中FVIII活性値が200%を超えない投与量での、治癒を目指した本剤の追加投与を可能とした。

3）追加観察期

本剤の最終投与後90（±7）日間、被験者を追跡調査した。

（2）検体採取

非出血状態の血漿中FVIII活性値のPK評価のため、同意が得られた被験者から本剤の最終投与の投与前、投与終了後0.3、1、3、6、12、18及び24時間に血漿中FVIII活性評価用の血液検体を採取した。

また、初回投与の投与前（スクリーニングを含む）、投与終了後10～20分並びに投与後24時間までの2～3時間ごと、その後、投与後48時間までの少なくとも6時間ごと、以降は12時間ごとに有効性の評価のために血漿中FVIII活性評価用の血液検体を採取した。本剤を追加投与した場合は、投与前及び投与終了後10～20分に血漿中FVIII活性評価用の血液検体を採取した。初回投与の投与前から投与後24時間まで血漿中FVIII活性は中央検査施設と臨床試験実施医療機関で測定した。血漿中FVIII活性はOSCAと発色合成基質法の両方で測定した。

（3）非出血状態でのPK評価

非出血状態の血漿中FVIII活性評価用の血液検体の採取に同意した11例のうち、実際に血漿中FVIII活性値のPK解析が行われたのは5例であった。2例の被験者では血液検体が採取されておらず、他の4例の被験者では血液検体は採取されたが、血漿中FVIII活性が測定されていなかった。OSCAにより測定した血漿中FVIII活性値を用いてNCAにより算出したPKパラメータの個別値及び要約統計量を表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-4　非出血状態でのPKパラメータ（ベースライン非補正）の個別値及び要約統計量（OBI-1-301/OBI-1-301a試験、OSCA）

Subject	Dose (U)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)
1	5000	17	0.42	213	3124	4988
2	2934	4.6	0.42	100	694	712
3	7540	5.3	0.45	74	473	492
4	9720	1.8	0.50	53	122	135
5	10000	4.2	0.75	178	1583	1686
	N	5	5	5	5	5
	Mean	6.6	0.51	124	1199	1603
	SD	6.0	0.14	69	1204	1978

EMA審査時に再算出したPKパラメータ値
出典：OBI-1-301/301a試験　PK解析報告書　Table 3　（添付資料番号：5.3.5.2-3）
A_{max}=maximum observed % activity; AUC_{0-t}= area under the concentration-time curve from Time 0 to the last measurable concentration; $AUC_{0-\infty}$= area under the concentration-time curve from Time 0 extrapolated to infinity; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}= time of maximum observed % activity; U= unit(s)

非出血状態における血漿中 FVIII 活性値を用いて、PK（ベースライン非補正）を検討した結果、本剤の投与終了後約 30 分で最高活性値到達時間（T_{max}）を示した。また、5 例中 3 例での消失半減期（$t_{1/2}$）が 5 時間以内であったが、被験者間のばらつきが大きかった。

2.7.2.2.4 国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

（1）試験デザイン

TAK-672-3001 試験は、日本人の AHA 患者を対象として、重大な出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性を評価する第 2/3 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。

本試験の主目的は、日本人 AHA 患者に認められた重大な出血エピソードに対して、本剤を投与したときの有効性及び安全性の評価とした。また、本剤の投与により有効性が認められた被験者を対象として、非出血状態での血漿中 FVIII 活性値の PK の評価を副次目的の一つとした。

本剤の投与前にヘモグロビン（Hgb）、ヘマトクリット（Hct）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び FVIII 活性を評価した。hFVIII 及び pFVIII インヒビター活性評価用の血液検体を採取した後、本剤の初回投与量を 200 U/kg とし、1～2 mL/分の速度で静脈内投与した。

（2）検体採取

非出血状態（本剤の最終投与から 48 時間超経過後）における本剤の NCA による PK 評価のため、血漿中 FVIII 活性評価用の血液検体を本剤の PK 評価用投与（50 U/kg）の投与前と投与後 15～20 分並びに 1、3、6、12、18 及び 24 時間の時点で採取する計画であったが、本治験に組み入れられた被験者 5 例全例で PK 検体採取の同意が得られなかったため、実際には PK 評価用の採血は行われなかった。

出血エピソードの評価のために、本剤の初回投与前、投与後 30 分、8 時間、16 時間、24 時間時点、72 時間までの 12 時間ごと、本剤の最終投与又は早期中止までの 24 時間ごと、追跡調査の来院時（本剤の最終投与から AHA の完全寛解までの 14 日ごと及び以降 28 日ごと）及び治験終了時の来院時（本剤の最終投与から 90 日後）に血漿中 FVIII 活性評価用の血液検体を採取した。また、追加投与の際には投与ごとに、投与前及び投与後 30 分以内に血漿中 FVIII 活性評価用の血液検体を採取した。血漿中 FVIII 活性の臨床試験実施医療機関で測定した。

（3）PK 評価

本治験に組み入れられた被験者 5 例全例で PK 検体採取の同意が得られなかったため、非出血状態での血漿中 FVIII 活性の PK 評価は実施できなかった。このため、本試験の出血エピソードのコントロールの評価のために測定した血漿中 FVIII 活性値を母集団 PK 解析に用いた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

OBI-1-101 試験は非出血状態の hFVIII インヒビターを保有する CHA 被験者、OBI-1-201 試験は出血を伴う hFVIII インヒビター陽性の CHA 被験者を対象とした試験であった。OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験は、それぞれ重篤な出血を伴う非日本人及び日本人 AHA 患者を対象とした試験であった。OBI-1-101 試験及び OBI-1-301/301a 試験では非出血状態での NCA による PK 評価を実施したが、OBI-1-201 試験では出血状態での NCA による PK を評価した。一方で、日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験では、被験者の同意が得られなかったため、非出血状態での NCA による PK 評価はできなかった。以上のとおり、各臨床試験では、それぞれ対象疾患（AHA 及び CHA）、PK 評価時の出血/非出血状態及び人種（日本人/非日本人）が異なっていたこと、並びに NCA による PK 評価に基づく民族差比較は不可能であったことに注意する必要がある。

本剤の効果（出血コントロール）の検討のために測定した出血状態での血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）と NCA による PK 評価に用いた血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験）を統合した血漿中 FVIII 活性値を用いて、母集団 PK 解析及び曝露－反応（ER）解析を実施した。本項では、母集団 PK 解析及び ER 解析の結果に基づく考察を示した。

2.7.2.3.1 母集団 PK 解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（評価）

2.7.2.3.1.1 データセット

母集団 PK 解析の解析対象集団は、TAK-672 を 1 回投与され、評価可能な FVIII 濃度が 1 回以上認められた全ての適格な被験者とした。母集団 PK 解析における解析対象集団（35 例）の被験者背景を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析における解析対象集団（35 例）の被験者背景

Characteristics	OBI-1-101 (N=3)	OBI-1-201 (N=4)	OBI-1-301/301a (N=23)	TAK-672-3001 (N=5)	Overall (N=35)
Sex					
Male	3 (100%)	4 (100%)	14 (60.9%)	3 (60.0%)	24 (68.6%)
Female	0 (0%)	0 (0%)	9 (39.1%)	2 (40.0%)	11 (31.4%)
Race					
White	2 (66.7%)	3 (75.0%)	18 (78.3%)	0 (0%)	23 (65.7%)
Black or African American	1 (33.3%)	1 (25.0%)	3 (13.0%)	0 (0%)	5 (14.3%)
Asian	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	5 (100%)	7 (20.0%)
Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Japanese					
Non-Japanese	3 (100%)	4 (100%)	23 (100%)	0 (0%)	30 (85.7%)
Japanese	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	5 (14.3%)

表 2.7.2.3-1 母集団 PK 解析における解析対象集団（35 例）の被験者背景（続き）

Characteristics	OBI-1-101 (N=3)	OBI-1-201 (N=4)	OBI-1-301/301a (N=23)	TAK-672-3001 (N=5)	Overall (N=35)
Ethnicity					
Non-Hispanic	3 (100%)	3 (75.0%)	21 (91.3%)	5 (100%)	32 (91.4%)
Hispanic	0 (0%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	2 (8.7%)	0 (0%)	2 (5.7%)
Disease					
Congenital Hemophilia A	3 (100%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (20.0%)
Acquired Hemophilia A	0 (0%)	0 (0%)	23 (100%)	5 (100%)	28 (80.0%)
Disease Severity					
Moderate	0 (0%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.9%)
Severe	3 (100%)	3 (75.0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (17.1%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	23 (100%)	5 (100%)	28 (80.0%)
Bleeding Status for PK					
Non-bleeding	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (8.6%)
Bleeding	0 (0%)	4 (100%)	18 (78.3%)	5 (100%)	27 (77.1%)
Both (bleeding and non-bleeding)	0 (0%)	0 (0%)	5 (21.7%)	0 (0%)	5 (14.3%)
Porcine Inhibitor at Baseline					
Negative	3 (100%)	2 (50.0%)	14 (60.9%)	2 (40.0%)	21 (60.0%)
Positive	0 (0%)	2 (50.0%)*	9 (39.1%)	3 (60.0%)	14 (40.0%)
Human Inhibitor at Baseline					
Negative	2 (66.7%)	2 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.4%)
Positive	1 (33.3%)	2 (50.0%)	23 (100%)	5 (100%)	31 (88.6%)
Porcine and/or Human Inhibitors					
Negative porcine and Human inhibitors	2 (66.7%)	2 (50.0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (11.4%)
Negative porcine and Positive human inhibitors	1 (33.3%)	0 (0%)	14 (60.9%)	2 (40.0%)	17 (48.6%)
Positive porcine and Positive human inhibitors	0 (0%)	2 (50.0%)*	9 (39.1%)	3 (60.0%)	14 (40.0%)
Renal Impairments (eGFR)					
Normal	3 (100%)	3 (75.0%)	9 (39.1%)	1 (20.0%)	16 (45.7%)
Mild	0 (0%)	0 (0%)	4 (17.4%)	2 (40.0%)	6 (17.1%)
Moderate	0 (0%)	0 (0%)	6 (26.1%)	2 (40.0%)	8 (22.9%)
Severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Missing	0 (0%)	1 (25.0%)	4 (17.4%)	0 (0%)	5 (14.3%)

出典：母集団解析報告書 Table 1

eGFR = estimated glomerular filtration rate; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

*One subjects with positive porcine inhibitor status at baseline (evaluated at Day 0) had a porcine inhibitor titer <0.8 BU/mL when evaluated at the loading dose. A negative porcine inhibitor status was therefore used for that subject in the analysis.

Normal renal function (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2); mild renal impairment (eGFR ≥ 60 to < 90 mL/min/1.73 m^2);

moderate renal impairment (eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min/1.73 m^2); severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2);

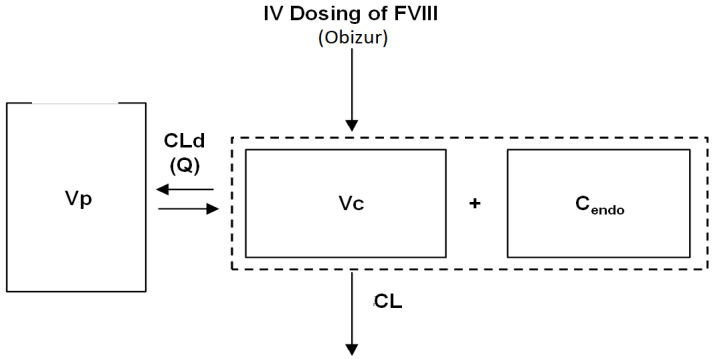
disease severity was described as severe (<1% of normal); moderate (1 to 5% of normal) or mild (>5% and <40% of normal).

Note: Descriptive statistics of continuous covariates for all patients (N=41) are presented in Appendix 1 (Section 12.7).

2.7.2.3.1.2 母集団 PK モデル

複数のモデルを検討した結果、図 2.7.2.3-1 に示した内因性 FVIII（C_{endo}）の影響を考慮した 2 コンパートメントモデルを基本モデルとして用いた。母集団 PK 解析には NONMEM®（Version 7.5.1）を用い、条件付一次近似（FOCE）法で実施した。母集団 PK モデルの妥当性は赤池情報量基準（Akaike's Information Criterion、AIC）、目的関数値（objective function value、OFV）などの統計学的基準、及び予測値で補正した視覚的事後予測性評価（prediction-corrected Visual Predictive Check：pcVPC）を用いて検討した。残差変動には、加法誤差モデルと比例誤差モデルを用いた。

図 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析の基本モデルの概念図



出典：母集団解析報告書　Figure 1
CL = clearance; V_c = central volume of distribution; CL_d (or Q) = peripheral clearance; V_p = peripheral volume of distribution; C_{endo} = endogenous levels of FVIII

以下の各パラメータにおける内因的要因及び外因的要因についてステップワイズ法により共変量探索を実施した。

- FVIII のクリアランス（CL）：体重*、BMI、年齢、性別、疾患集団、pFVIII インヒビターの有無及び力価、hFVIII インヒビターの状態及び力価、Hct、推算腎糸球体ろ過量（eGFR）、人種、投与回数及び出血状態。
- FVIII の中心コンパートメントの分布容積（V_c）：体重*、BMI、年齢、性別、疾患集団、pFVIII インヒビターの有無及び力価、hFVIII インヒビターの状態及び力価、Hct、eGFR、人種、投与回数及び出血状態。
- 本剤投与前の FVIII（C_{endo}）**：年齢、性別、疾患状態、pFVIII インヒビターの有無及び力価、hFVIII インヒビターの状態及び力価、Hct、eGFR、人種、投与回数及び出血状態。

*2-コンパートメントモデルにおける共変量探索の際には、CL とコンパートメント間クリアランス（Q）及び V_c と末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対してそれぞれ共通の体重の影響を評価した。

** C_{endo} については、初回投与からの時間（時間経過に伴う C_{endo} の変化）についても検討した。

共変量として最終モデルに組み込まれたものを以下に示した。

- FVIII の CL：年齢、体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）、投与回数（pFVIII インヒビター陽性被験者のみ）、pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無
- FVIII の V_c：年齢、体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）、pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無
- FVIII の Q：体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）
- FVIII の V_p：体重（pFVIII インヒビター陰性患者のみ）
- C_{endo}：pFVIII インヒビターの有無、Hct、初回投与からの時間

共変量として検討した要因のうち、出血状態（出血／非出血）、疾患集団（CHA／AHA）、人種（日本人／非日本人）、BMI、性別、eGFR 及び Hct は CL 及び V_c に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。また、投与回数は V_c に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

また、出血状態、疾患集団、人種、年齢、性別、eGFR、hFVIII インヒビターの有無や投与回数は C_{endo} に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。

母集団最終 PK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-2 に示した。

また、pcVPC の結果に基づき、母集団最終 PK モデルにより血漿中 FVIII 活性値の観察値をよく記述できていることが示された。全体集団におけるシミュレーション結果と観察値を比較した pcVPC の結果を母集団解析報告書の Figure 8（全体集団）、Figure 9（pFVIII インヒビターの有無で区別）、Figure 10（hFVIII インヒビターの有無で区別）及び Figure 11（pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターの両方とも陰性、FVIII インヒビターは陰性で hFVIII インヒビターは陽性、pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターの両方とも陽性、の 3 グループに区分）に示した。

表 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析における母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）

Parameter	PK Parameter Estimates			Covariates Estimates				
	Estimate (RSE)	BSV (RSE)	Shrinkage	Porcine FVIII Inhibitor (Baseline)			Human FVIII Inhibitor (Baseline)	Other Covariates
				Negative	Positive	Titers		
CL (dL/h)	10.5 (15.3%)	53.9% (27.9%)	5.1%	× $(WT/70)^{1.22}$	x Dose Number$^{-0.587}$	× 34.5 x $(Titers/5)^{0.744}$	× 0.307	× $(Age/65)^{-4.82}$ if Age > 65 years
V_c (dL)	72.8 (7.30%)	21.4% (35.8%)	18.9%	× $(WT/70)^{0.978}$		× 2.38 x $(Titers/5)^{0.208}$	× 0.455	× $(Age/65)^{-1.76}$ if Age > 65 years
Q (dL/h)	5.89 (NA)	NA*	NA*	× $(WT/70)^{1.22}$				
V_p (dL)	18.9 (NA)	NA*	NA*	× $(WT/70)^{0.978}$				
Baseline FVIII (IU/dL)	0.907 (18.0%)	88.5% (27.9%)	9.0%		× 0.475			× $(HCT/30)^{-3.50}$ × $Time^{0.172}$
Error Model	Proportional: 0.222 (4.2%) Additive (IU/dL): 0.1, Fixed	NA	6.0%					

出典：母集団解析報告書　Table 6

BSV = between-subject variability; CL = systemic clearance; IU=International unit(s); NA = not applicable; PK = pharmacokinetic; Q = distributional clearance; RSE = relative standard error; V_c = central volume of distribution; V_p = peripheral volume of distribution; WT = weight

Note 1: Population PK parameters are given for a typical adult patient (body weight of 70 kg, age 65 years) with positive human inhibitor and negative porcine inhibitor.

Note 2: The BSV (RSE) for the effect of dose in patients with positive porcine was 52.3% (59.0%) with a shrinkage of 48.0%

Note 3: The BSV for the time effect of endogenous levels of FVIII was 32.4% with a shrinkage of 39.2%

Note 4: BSV (RSE) and shrinkage could not be estimated for peripheral parameters (Q and V_p) due to the limited number of samples available during the terminal elimination phase.

Note 5: Additional parameters are presented in Appendix 4 (Section 14.1)

2.7.2.3.2 出血状態の被験者における PK パラメータ

非出血状態での PK 評価を行った OBI-1-101 試験の被験者（3 例）を除く合計 32 名の出血状態の被験者の全体集団において、FVIII 活性値の PK パラメータを推定した。これらの被験者では、出血の治療のために初回投与から 24 時間以内に複数回の投与が行われ、投与回数の中央値（最小値、最大値）は 3.00 回（1.00、7.00 回）であった。

出血状態の被験者の全体集団（32 例）における初回投与より 24 時間以内の FVIII の PK パラメータ推定値の要約統計量を表 2.7.2.3-3 に示した。

全体集団では、pFVIII インヒビター又は／及び hFVIII インヒビターを有する被験者が混在しているため、FVIII の CL は大きくばらついていた。FVIII の CL の中央値（最小値、最大値）は 13.2 dL/h（1.83、916 dL/h）、V_cの中央値（最小値、最大値）は 73.4 dL（24.8、225 dL）であった。

表 2.7.2.3-3　出血状態での被験者の全体集団（32 例）における
初回投与より 24 時間以内の FVIII の PK パラメータ推定値

Parameters	Overall (N=32)
Number of Doses over 24 h	
Mean (CV%)	3.47 (54.3)
Geometric Mean (CV%)	2.93 (69.3)
Median [Min - Max]	3.00 [1.00 - 7.00]
Average Dose over 24 h (U/kg)	
Mean (CV%)	192 (61.4)
Geometric Mean (CV%)	163 (64.3)
Median [Min - Max]	197 [50.3 - 665]
CL (dL/h)	
Mean (CV%)	110 (205.7)
Geometric Mean (CV%)	22.2 (479.0)
Median [Min - Max]	13.2 [1.83 - 916]
V_c (dL)	
Mean (CV%)	87.1 (57.7)
Geometric Mean (CV%)	75.7 (57.1)
Median [Min - Max]	73.4 [24.8 - 225]
$t_{1/2}$ (h)	
Mean (CV%)	6.01 (91.0)
Geometric Mean (CV%)	3.29 (212.7)
Median [Min - Max]	5.00 [0.216 - 21.1]
Predose FVIII (IU/dL)	
Mean (CV%)	1.60 (198.0)
Geometric Mean (CV%)	0.800 (129.5)
Median [Min - Max]	0.518 [0.210 - 17.6]
C_{max} (IU/dL)	
Mean (CV%)	217 (43.7)
Geometric Mean (CV%)	194 (55.4)
Median [Min - Max]	197 [45.9 - 428]
T_{max} (h)	
Mean (CV%)	7.07 (114.6)
Geometric Mean (CV%)	1.81 (700.2)
Median [Min - Max]	0.634 [0.158 - 23.4]
AUC_{0-24} (IU*hours/dL)	
Mean (CV%)	2420 (56.8)
Geometric Mean (CV%)	1890 (107.7)
Median [Min - Max]	2270 [69.2 - 5990]

表 2.7.2.3-3 出血状態での被験者の全体集団（32 例）における
初回投与より 24 時間以内の FVIII の PK パラメータ推定値（続き）

Parameters	Overall (N=32)
$C24_h$ (IU/dL)	
Mean (CV%)	92.7 (85.7)
Geometric Mean (CV%)	43.1 (487.7)
Median [Min - Max]	79.3 [0.210 - 287]

出典：母集団解析報告書 Table 7

CL = clearance; V_c = central volume of distribution; $t_{1/2}$ = elimination half-life; C_{max} = maximum FVIII activity; T_{max} = time to maximum FVIII activity; AUC_{0-24} = area under the curve from time 0 to 24 h; C_{24h} = FVIII activity at 24 h.

CV = coefficient of variation; IU=International unit(s);.Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; U= unit(s)

Note: the average dose over 24 h was derived by taking into account the actual dose(s) and dosing interval(s).

2.7.2.3.3 PK パラメータに影響を及ぼす内因性要因の検討

母集団最終 PK モデルを用いて、FVIII の PK パラメータに影響を及ぼす可能性がある、人種（日本人及び非日本人）、血友病 A 疾患タイプ（CHA 及び AHA）及びその他の部分集団（インヒビターの有無など）などの内因性要因を検討した。

（1）本剤投与前の pFVIII インヒビターの影響

本剤投与前に pFVIII インヒビターが陽性であった被験者（13 例）の CL の中央値（87.1 dL/h）は、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陰性（19 例）であった被験者の CL の中央値（6.56 dL/h）よりも 10 倍以上高かった。また、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陽性であった被験者の V_c の中央値（114 dL）は、本剤投与前に pFVIII インヒビターが陰性であった被験者の V_c の中央値（57.2 dL）よりも約 2 倍高かった。

（2）本剤投与前の hFVIII インヒビターの影響

本剤投与前に hFVIII インヒビターが陽性であった被験者（30 例）の CL の中央値（16.1 dL/h）は、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陰性（2 例）であった被験者の CL の中央値（4.63 dL/h、個別値：4.23 及び 5.03 dL/h）よりも約 3.5 倍高かった。また、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陽性であった被験者の V_c の中央値（74.5 dL）は、本剤投与前に hFVIII インヒビターが陰性であった被験者の V_c の中央値（36.9 dL）の約 2 倍であった。

（3）出血の影響

非出血状態の被験者は 3 例、出血状態の被験者は 27 例、非出血状態と出血状態の両方に含めた被験者は 5 例であった（表 2.7.2.3-1）。

出血状態の被験者の CL の中央値（13.2 dL/h）は非出血状態の被験者の CL の中央値（5.54 dL/h）の 2.4 倍であった。また、出血状態の被験者の V_c の中央値（73.4 dL）は、非出血状態の被験者の V_c の中央値（53.6 dL）より 37%高かった。一方で、非出血状態の被験者の C_{endo} の中央値（0.460 U/dL）と出血状態の被験者 C_{endo} の中央値（0.518 U/dL）は同程度であった。

（4）疾患（AHA/CHA）の影響

AHA 被験者（25 例）の CL の中央値（16.1 dL/h）は、CHA 被験者（7 例）の CL の中央値（8.98 dL/h）よりも約 80%高かった。また、AHA 被験者の V_c の中央値（75.4 dL）は、CHA 被験者の V_c の中央値（57.4 dL）よりも 31%高かった。

2.7.2.3.4 PK の民族差（日本人と非日本人の PK 比較）

母集団最終 PK モデルに基づく出血状態での初回投与から 24 時間以内における PK パラメータを比較することで、日本人 AHA 被験者（TAK-672-3001 試験）と非日本人 AHA 被験者（OBI-301/301a 試験）間の本剤の PK の民族差を検討した。

母集団 PK 解析での共変量探索の結果、人種（日本人 vs 非日本人）は CL に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

日本人被験者及び非日本人被験者における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3-4 に示す。

表 2.7.2.3-4　出血状態での TAK-672-3001 試験の日本人被験者（N=5）及び OBI-1-301/301a 試験の非日本人被験者（N=23）における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量

Parameters	Japanese (N=5) TAK-672-3001	Non-Japanese (N=23) OBI-1-301/301a
Average Actual Dose over 24 h (U/kg)		
Mean (CV%) (SD)	291 (73.7) (215)	194 (37.8) (73.4)
Geometric Mean (CV%)	245 (68.0)	182 (38.4)
Median [Min - Max]	201 [127 - 665]	199 [94.1 - 365]
Number of Dose over 24 h		
Mean (CV%) (SD)	2.00 (50.0) (1.00)	3.96 (48.5) (1.92)
Geometric Mean (CV%)	1.78 (59.8)	3.42 (64.9)
Median [Min - Max]	2.00 [1.00 - 3.00]	4.00 [1.00 - 7.00]
CL/kg (L/h/kg)		
Mean (CV%) (SD)	2.61 (182.4) (4.75)	1.64 (241.2) (3.96)
Geometric Mean (CV%)	0.414 (2085.1)	0.327 (383.8)
Median [Min - Max]	0.864 [0.0335 - 11.1]	0.218 [0.0398 - 16.3]
V_c/kg (L/kg)		
Mean (CV%) (SD)	1.95 (88.3) (1.72)	1.25 (60.9) (0.763)
Geometric Mean (CV%)	1.46 (101.4)	1.12 (46.8)
Median [Min - Max]	1.42 [0.611 - 4.83]	1.06 [0.623 - 4.13]
CL (L/h)		
Mean (CV%) (SD)	123 (179.8) (221)	106 (224.1) (238)
Geometric Mean (CV%)	22.0 (1590.5)	22.9 (399.8)
Median [Min - Max]	44.7 [1.83 - 517]	13.6 [2.35 - 916]
V_c (L)		
Mean (CV%) (SD)	96.8 (79.3) (76.8)	86.9 (50.5) (43.8)
Geometric Mean (CV%)	77.4 (83.3)	78.3 (47.9)
Median [Min - Max]	73.3 [40.0 - 225]	75.4 [37.2 - 205]
AUC_{0-24} (IU*h/dL)		
Mean (CV%) (SD)	2040 (76.1) (1550)	2720 (47.2) (1280)
Geometric Mean (CV%)	1590 (93.2)	2370 (66.7)
Median [Min - Max]	1100 [788 - 3760]	2420 [358 - 5990]

表 2.7.2.3-4 出血状態での TAK-672-3001 試験の日本人被験者（N=5）及び OBI-1-301/301a 試験の非日本人被験者（N=23）における最初の投与から 24 時間以内の FVIII 活性の PK パラメータの要約統計量（続き）

Parameters	Japanese (N=5) TAK-672-3001	Non-Japanese (N=23) OBI-1-301/301a
C_{max} (IU/dL)		
Mean (CV%) (SD)	188 (56.8) (107)	242 (35.3) (85.2)
Geometric Mean (CV%)	161 (71.0)	227 (38.8)
Median [Min - Max]	185 [78.8 - 316]	227 [83.6 - 428]
T_{max} (h)		
Mean (CV%) (SD)	4.58 (126.5) (5.79)	8.25 (105.7) (8.73)
Geometric Mean (CV%)	1.50 (509.7)	2.17 (832.5)
Median [Min - Max]	0.600 [0.300 - 12.3]	7.17 [0.158 - 23.4]
$t_{1/2}$ (h)		
Mean (CV%) (SD)	8.19 (116.8) (9.57)	5.69 (82.8) (4.72)
Geometric Mean (CV%)	3.40 (378.2)	3.29 (202.2)
Median [Min - Max]	2.05 [0.420 - 21.1]	5.10 [0.216 - 15.6]

出典：母集団解析報告書 Appendix 4（14.23）

AUC_{0-24} = area under the curve from time 0 to 24 h; C_{24} = FVIII activity at 24 h; CL = clearance; C_{max} = maximum FVIII activity; CV = coefficient of variation; IU=International unit(s); Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum FVIII activity; V_c = central volume of distribution; U= unit(s)

初回の投与から 24 時間以内の本剤の実際の総投与量と投与回数より算出した本剤の平均投与量（最小値、最大値）は、日本人被験者（TAK-672-3001 試験）では 291 U/kg（127、665 U/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）では 194 U/kg（94.1、365 U/kg）であった。

PK の民族間比較を、投与量の影響を受けないと考えられる体重で補正した CL 及び V_c を用いて検討した。

日本人被験者（TAK-672-3001 試験）の体重で補正した CL の幾何平均値は 0.414 dL/h/kg、中央値（最小値、最大値）は 0.864 dL/h/kg（0.0335、11.1 dL/h/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）の体重で補正した CL の幾何平均値は 0.327 dL/h/kg、中央値（最小値、最大値）は 0.218 dL/h/kg（0.0398、16.3 dL/h/kg）であり、日本人被験者の体重で補正した CL の幾何平均値は非日本人被験者と大きな差はなく、日本人被験者の体重で補正した CL 値の分布範囲はほぼ非日本人被験者での分布範囲内であった。

日本人被験者（TAK-672-3001 試験）の体重で補正した V_c の幾何平均値は 1.46 L/kg、中央値（最小値、最大値）は 1.42 L/kg（0.611、4.83 L/kg）、非日本人被験者（OBI-1-301/301a 試験）の体重で補正した V_c の幾何平均値は 1.12 L/kg、中央値（最小値、最大値）は 1.06 L/kg（0.623、4.13 L/kg）であり、日本人被験者と非日本人被験者間の体重で補正した V_c に大きな差はみられなかった。

以上より、日本人被験者と非日本人被験者の PK 特性に顕著な差はなく、非日本人患者に対する本剤の用法・用量は日本人患者に外挿可能であると考えられる。

2.7.2.3.5 曝露－反応解析（有効性）

曝露－反応解析（ER 解析）は、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験の被験者から得られたデータを対象として実施した。解析にあたっては各被験者の最初の出血に対する本剤投与（初回投与）から 24 時間以内のデータを用いた。母集団 PK 解析データセットの被験者のうち 28 例で出血事象の治療開始後 24 時間以内の有効性評価が利用可能であった。

出血エピソードの初日における有効性評価は、可能な限り、TAK-672 の初回投与から 8、16 及び 24 時間後に実施された。また、初回投与後 24 時間の PK は、母集団最終 PK モデルを用いて各被験者についてシミュレーションし、8、16 及び 24 時間後の曝露量の指標（FVIII 活性値及び AUC）を算出した。

出血に対する TAK-672 の有効性については、各時点で Effective（効果あり）、Partially effective（部分的に効果あり）、Poorly Effective（効果不良）又は Not effective（効果なし）の 4 段階で評価した。

初回投与後 24 時間以内では、ほとんどの有効性評価が Effective 又は Partially effective と評価された。Poorly Effective はほとんどなく、Not effective と評価された被験者はいなかった。つまり ER 解析では、被験者の大多数がすべての時点（8、16 及び 24 時間後）で治療に対する有効な反応が得られたと評価された。その結果、奏効率と曝露量との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。また、曝露量を指標としたロジスティック回帰モデルを構築することはできなかった。

2.7.2.3.6 曝露－反応解析（安全性）

ICH 国際医薬用語集（MedDRA）における器官別大分類（SOC）カテゴリーに従った治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を使用した。TEAE を発現した被験者数が少なかったため、正式な解析は行わなかった。探索的解析に基づくと、FVIII 活性の曝露量の指標〔最高 FVIII 活性（C_{max}）、投与 24 時間後の血漿中 FVIII 活性値（C_{24}）、0 から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）〕と TEAE の発現の間には相関が認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

国内外で実施した臨床試験では、pFVIII インヒビター、hFVIII インヒビター及びベビーハムスター腎臓（BHK）抗体を測定した。測定方法の概略を以下に示した。測定方法の概略を以下に示した。TAK-672 の免疫原性は、バリデートされた hFVIII/pFVIII インヒビター測定法及び抗 BHK タンパク質抗体測定法により評価した。

hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターについては、ベセスダ法（Bethesda method）のナイメゲン変法を用いた 1 段階凝固試験により、クエン酸ヒト血漿マトリックスで検証を行った。すなわち、約 1.0 IU/mL の FVIII を含む正常プール血漿又は FVIII 欠損血漿中の TAK-672 を、試験血漿サンプル又は陰性コントロールとしての FVIII 欠損血漿と 1：1 の比率でインキュベートした。インキュベーション期間の終了時に、自動凝固分析装置を用いて残存 FVIII 活性を測定した。これにより、1 ベセスダ単

位（BU/mL）は、試験サンプルの測定活性を陰性対照サンプルの 50%活性まで低下させる阻害剤の量と定義される。

サンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）による抗 BHK 宿主細胞タンパク質抗体測定は、クエン酸ヒト血漿マトリックスで検証した。試験サンプルとコントロールは、BHK 細胞タンパク質溶解液を塗布したマイクロタイタープレートでインキュベートした。洗浄後、結合した抗体を、ヒト IgG 及びヤギ IgG（代用抗 BHK 陽性対照）に対するホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ（HRP）標識抗体の混合物で検出した。結合した二次抗体の量は、酵素依存性の色変化反応によって測定され、その量は結合した抗体の量に正比例した。ヒト血漿サンプル中の BHK 宿主細胞タンパク質に対する抗体の検出には、段階的アプローチにより検査される。すべてのサンプルはまずスクリーニング検査を行い、スクリーニング検査で陽性であった検体は、次に確認検査を実施した。陽性が確認されたサンプルは連続希釈し、一定の Cut Point 以上のシグナルを示した最高希釈率が抗体価として報告された。

（1）結果

母集団 PK 解析の結果、本剤投与前の pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビターの有無は FVIII の CL 及び V_c に対し影響を及ぼすことが認められた〔2.7.2.3.3（1）及び 2.7.2.3.3（2）〕。なお、国内外の各臨床試験における免疫原性の結果は 2.7.4.2.1.4（2）に示した。

2.7.2.5 参考文献

該当なし。

2.7.2.6 付録

該当なし。

目次

略号一覧表 4
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 緒言 5
2.7.3.1.2 OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相、AHA） 7
2.7.3.1.3 OBI-1-201 試験（海外第 2 相、hFVIII インヒビター保有 CHA） 11
2.7.3.1.4 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相、AHA） 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA） 18
2.7.3.2.2 OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA） 25
2.7.3.2.3 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA） 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.3.1 試験対象集団 34
2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較 42
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
2.7.3.4.1 臨床試験で検討した用法・用量 43
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 46
2.7.3.5 効果の持続性、耐薬性 47
2.7.3.6 臨床的有効性の結論 48
2.7.3.7 参考文献 48
2.7.3.8 付録 48

表

表 2.7.3.1-1 TAK-672 の有効性を検討した臨床試験の概要 6
表 2.7.3.1-2 治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：4 段階の順序尺度（OBI-1-301/301a 試験） 9
表 2.7.3.1-3 治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：3 段階の順序尺度（OBI-1-301/301a 試験） 9
表 2.7.3.1-4 治験責任医師による出血のコントロールの評価（OBI-1-301/301a 試験） 10
表 2.7.3.1-5 治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果： 4 段階の順序尺度（TAK-672-3001 試験） 15
表 2.7.3.1-6 治験責任医師による出血のコントロールの評価（TAK-672-3001 試験） 16
表 2.7.3.2-1 TAK-672 の初回投与 24 時間後に反応が認められた重大な出血エピソードの割合〔反応あり（Positive response）の割合〕（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験） 20

表 2.7.3.2-2 TAK-672 の投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験） 21
表 2.7.3.2-3 規定の評価時点における TAK-672 に対する反応 （ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験） 22
表 2.7.3.2-4 初回の重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における、出血エピソードのコントロールに必要となった総投与量、投与回数及び服薬遵守状況（ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験） 23
表 2.7.3.2-5 規定の評価時点における TAK-672 に対する反応と初回の重大な出血エピソード に対する最終的なコントロールとの相関性（ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験） 24
表 2.7.3.2-6 初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応〔反応あり（Positive）の割合〕（FAS、TAK-672-3001 試験） 27
表 2.7.3.2-7 TAK-672 投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合 （治験責任医師の評価）（FAS、TAK-672-3001 試験） 27
表 2.7.3.2-8 TAK-672 初回投与後の規定の評価時点における出血エピソードの TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001 試験） 28
表 2.7.3.2-9 初回の重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における 出血コントロールに必要となった総投与量、総投与回数、投与頻度及び服薬遵守状況（FAS、OTAK-672-3001 試験） 29
表 2.7.3.2-10 規定の評価時点における pFVIII インヒビター力価（FAS、TAK-672-3001） 30
表 2.7.3.2-11 規定の評価時点における hFVIII インヒビター力価（FAS、TAK-672-3001） 32
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳（OBI-1-301/301a 試験） 34
表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 （安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験） 35
表 2.7.3.3-3 後天性血友病 A（AHA）の病歴の要約 （ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験） 36
表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（OBI-1-201 試験） 37
表 2.7.3.3-5 被験者の内訳 1（TAK-672-3001 試験） 38
表 2.7.3.3-6 被験者の内訳 2（TAK-672-3001 試験） 38
表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS、TAK-672-3001 試験） 39
表 2.7.3.3-8 後天性血友病 A（AHA）の病歴（FAS、TAK-672-3001 試験） 40
表 2.7.3.3-9 治療歴（安全性解析対象集団、TAK-672-3001 試験） 42
表 2.7.3.3-10 TAK-672 投与開始前の抗 pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下又は 20 BU 超の部分集団における投与 24 時間後の TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001） 43
表 2.7.3.4-1 出血エピソードがコントロールされた被験者 25 例における、 TAK-672 の総投与量の要約（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験） 45

表 2.7.3.4-2　出血の程度に応じた目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値及び投与頻度の目安 47

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
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
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BU	Bethesda unit(s)	ベセスダ単位
CHA	congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CI	confidence interval	信頼区間
CL	Cliarance	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSR	clinical study report	治験総括報告書
ER	exposure - response	暴露－反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
Hct	hematocrit	ヘマトクリット
Hgb	hemoglobin	ヘモグロビン
ITT	Intent-to-treat	－
OSC	one-stage clotting	凝固一段（法）
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
pd-FVIIa/FX	plasma-derived activated factor VII/factor X complex concentrate	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
rFVIIa	activated recombinant coagulation factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
$t_{1/2}$	half-life	半減期
TAK-672	product code name for recombinant pFVIII (OBIZUR); formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	－
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
U	Unit (s)	単位
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vd	volume of distribution	分布容積

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 緒言

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、旧称 OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）は、グリコシル化された B ドメイン欠損遺伝子組換えブタ第 VIII 因子配列を有する、精製ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）製剤である。後天性血友病 A（AHA）の出血エピソードに対する治療薬としての本剤の有効性の臨床データパッケージは、2 つの海外臨床試験（OBI-1-301/301a 試験及び OBI-1-201 試験）及び 1 つの国内臨床試験（TAK-672-3001 試験）とし、2.7.3 に示した。

本剤の出血エピソードのコントロールに関する有効性は、AHA 患者を対象とした第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）で評価された。また、ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビター保有の先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした第 2 相試験（OBI-1-201 試験）のデータも評価に使用した。

OBI-1-301/301a 試験は、重大な出血の治療薬としての本剤の評価及び本剤による治療効果が認められた患者における薬物動態（PK）の評価を行う非盲検、非対照、前向き、第 2/3 相試験である。OBI-1-201 試験は、hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象として本剤の安全性及び止血効果を評価する非盲検、非対照、前向き、第 2 相試験である。TAK-672-3001 試験は、重大な出血エピソードが発生した日本人 AHA 患者を対象とした有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、前向き、第 2/3 相試験である。

海外では現在、本剤及びバイパス製剤（活性型プロトロンビン複合体製剤、活性型血液凝固第 VII 因子製剤等）が、AHA 患者の出血エピソードコントロールの第一選択薬として推奨されている。

本剤の有効性の臨床データパッケージとした臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　TAK-672 の有効性を検討した臨床試験の概要

試験番号 （添付資料番号） 海外／国内 実施医療機関の数	試験デザイン	治験薬の投与量 （投与レジメン）	試験の目的	投与期間	対象 症例数（予定例数／投与例数）	主要評価項目
TAK-672-3001 （5.3.5.2-1） 国内 9 施設	第 2/3 相 多施設共同 非盲検 非対照 前向き	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量:4 時間ごとに 800 U/kg まで）	日本人 AHA 患者の重大な出血エピソードに対し、本剤を投与したときの有効性及び安全性を評価する	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（本剤の最終投与から 90 日間の追跡調査）	AHA 患者 （5 例以上／5 例）	初回投与 24 時間後に、本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合
OBI-1-301/301a （5.3.5.2-2） 海外 25 施設	第 2/3 相 国際共同 多施設 非盲検 非対照 前向き	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量:2 時間ごとに 400 U/kg まで）	AHA 患者の重大な出血エピソードに対し、本剤を投与したときの有効性を評価する	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（本剤の最終投与から 90 日間の追跡調査）	AHA 患者 （28 例／29 例）	初回投与 24 時間後に、本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合
OBI-1-201 （5.3.5.4-1） 海外 16 施設	第 2 相 国際共同 多施設 非盲検 非対照 前向き	本剤 負荷用量 すべての被験者（本剤に対するインヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除く）に、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価及び Hct 値で決定される負荷用量を、治療用量の初回投与前に静脈内投与 治療用量 投与回数に応じて以下の用量にて静脈内投与 投与 1～3 回目：50 U/kg 投与 4～6 回目：100 U/kg 投与 7 及び 8 回目：150 U/kg	CHA 患者を対象として、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対する本剤の止血効果を評価する	以下のいずれかの時点まで 1. 出血エピソードがコントロールされる 2. 8 回の本剤投与 3. 24 時間で 1000 U/kg の本剤投与 4. 有効性の欠如と判断される（治験責任医師による）	hFVIII インヒビター保有 CHA 患者 （12 例／9 例）	本剤の投与 8 回以内にコントロールされた出血エピソードの割合

AHA：後天性血友病 A、BU：ベセスダ単位、CHA：先天性血友病 A、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、Hct：ヘマトクリット、hFVIII：ヒト血液凝固第 VIII 因子、pFVIII：ブタ血液凝固第 VIII 因子、U：単位

2.7.3.1.2 OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相、AHA）

OBI-1-301/301a 試験は、非盲検、非対照、前向き、第 2/3 相試験であり、重大な出血の治療薬としての本剤の評価及び本剤投与で治療効果が認められた被験者を対象として PK の評価を行った。本試験では、18 歳以上の患者 29 例〔intent-to-treat（ITT）解析対象集団；28 例が AHA 患者〕を登録し、本剤の投与基準を満たす出血エピソード 32 件について検討した。

本試験の主目的は、AHA 患者の重大な出血エピソードに対する本剤の有効性を評価することであった。

有効性の副次目的は以下のとおりであった。

- 本剤の投与でコントロールされた重大な出血エピソードの割合を算出する。
- 規定の評価時点での本剤の有効性（本剤初回投与後の規定の評価時点で本剤投与による反応が認められた出血エピソードの割合）を評価する。
- すべての重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量、総投与回数を算出する。
- 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤の投与による治療反応と最終的な出血コントロールとの相関性を評価する。
- 初回投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与開始から 24 時間時点での転帰と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性を評価する。
- pFVIII インヒビター力価を評価する（本剤の初回投与前、投与期間中の規定の評価時点、最終投与から 90 日後の追跡調査期間終了時点）。
- 本剤を投与された被験者の非出血状態及び出血状態における薬物曝露及び母集団 PK 解析を評価する。

（1）試験デザイン

OBI-1-301/301a 試験は、治療期、治癒期及び追跡調査期で構成された。

1）治療期

すべての被験者に本剤の初回投与量として 200 単位（U）/kg（固定用量）を投与した。初回投与後、最初の 24 時間は約 2～3 時間ごとに血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性を評価した。被験者の FVIII 活性トラフ値（特に懸念される出血エピソードの場合は 80%超、その他のすべての重大な出血の場合は 50%超）及び臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で本剤を追加投与した。本剤の投与は、出血がコントロールされるまで、有効性が認められないと治験責任医師が判断し治験薬投与を中止するまで、又は被験者が試験から脱落するまで継続した。

2）治癒期

被験者の初回の出血エピソードが本剤投与によりコントロールされた後は、FVIII 活性値のトラフ値が 30～40%を維持し、最高血漿中 FVIII 活性値が 200%（U/dL）を超えない投与量で、治癒目的で更に本剤を投与可能とした。期間中は少なくとも 24 時間ごとに FVIII 活性値及び臨床状態を観察し、治験責任医師により寛解と判断されるまで継続した。

3）追跡調査期

本剤の最終投与後 90（±7）日間、被験者を追跡調査した。

hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価を、追跡調査の各来院時（投与後 14、28、60 及

び 90 日目）に検査した。追跡調査期間中に治療を要する新たな出血事象が発生した場合、当該出血の治療のために投与した本剤の最終投与日からさらに 90（±7）日間、追跡調査した。当該出血事象の治療で治療効果ありと判断された場合、その後の出血事象に対して本剤による治療を適格とした。

（2）試験対象集団

18 歳以上の hFVIII インヒビターを保有する AHA 患者を対象とした。主な選択基準を以下に示す。

1）FVIII インヒビターを保有する AHA 患者で、以下の基準による臨床診断を有する患者
- 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長がある
- プロトロンビン時間が基準値上限+2 秒以下、かつ血小板数が基準値範囲内である
- FVIII インヒビターと矛盾のない aPTT クロスミキシング試験（被験者血漿：健康成人血漿=1：1）の異常値がある
- FVIII 活性値の低下（10%未満）

2）重大な出血エピソードがある患者（ただし、治験責任医師により記録されていること）
3）抗血栓薬（クロピドグレル、ヘパリン及びヘパリンアナログ等）を服用している場合、最終投与から半減期の 3 倍の期間が経過している患者
4）出血エピソードが認められる前の余命が 90 日以上あると推定される患者

（3）有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）を用いて、本剤の初回投与 24 時間後に、本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）とした。

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価〔臨床反応（Clinical Response）：臨床評価（Clinical Assessment）及び出血のコントロール（Control of Bleeding）を総合的に評価したもの〕及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）を用いて評価した。

「反応（Response）」は、有効性評価（Assessment of Efficacy）に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり」とは、有効性評価（Assessment of Efficacy）が「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」であることと定義した。

AHA 患者の重大な出血のコントロールに関する本剤の有効性は、本剤投与 24 時間後で最終評価（臨床反応及び FVIII 活性値で評価）し、副次的に本剤の投与頻度、総投与量、投与回数及び本剤初回投与から治療成功（止血）までの期間を評価した。

1）有効性評価（Assessment of Efficacy）

有効性評価は、治験責任医師が、FVIII 活性及び臨床反応に基づき、明確に定義された順序尺度を用いて、本剤の初回投与から 24 時間まで 8 時間ごとに実施した。

OBI-1-301/301a 試験は、改訂版 2.3 以降の治験実施計画書では 4 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-2）を使用し治験責任医師による本剤の治療効果判定を実施したが、それ以前の版では 3 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-3）を使用した。

表 2.7.3.1-2　治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：4 段階の順序尺度
（OBI-1-301/301a 試験）

Assessment of Efficacy	Control of Bleeding	Clinical Assessment	Factor VIII Levels	Response
Effective	Bleeding stopped	Clinical control	≥50%	Positive
Partially effective	Bleeding reduced	Clinical stabilization or improvement or alternate reason for bleeding	≥20%	Positive
Poorly effective	Bleeding slightly reduced or unchanged	Not clinically stable	<50%	Negative
Not effective	Bleeding worsening	Clinically deteriorating	<20%	Negative

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 9-2

Note 1: If a clinical response was positive with below-target FVIII levels, the clinical response determined the assessment of efficacy. The clinical response was assessed based on the totality of a control of bleeding and a clinical assessment.

Note 2: The response was based on an assessment of efficacy. A positive response was defined as effective or partially effective in assessment of efficacy.

Note 3: This assessment level was used in Study OBI-1-301 after Study Protocol-OBI-1-301, Amendment 2.3 was in effect. It was never used in Study OBI-1-301a.

表 2.7.3.1-3　治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：3 段階の順序尺度
（OBI-1-301/301a 試験）

Assessment of Efficacy	Control of Bleeding	Clinical Assessment	Factor VIII Levels	Response
Effective	Bleeding stopped or significantly reduced	Clinical control	≥50%	Positive
Partially effective	Bleeding reduced but continuing	Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding	≥20%	Positive
Not effective	Bleeding continuing or worsening	Not clinically stable	<20%	Negative

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 9-1

Note 1: If a clinical response was positive with below-target FVIII levels, the clinical response determined the assessment of efficacy. The clinical response was assessed based on the totality of a control of bleeding and a clinical assessment.

Note 2: The response was based on an assessment of efficacy. A positive response was defined as effective or partially effective in assessment of efficacy.

Note 3: This assessment scale was used throughout Study OBI-1-301a and in Study OBI-1-301 before Study Protocol OBI-1-301, Amendment 2.3 was in effect.

有効性評価で 3 段階及び 4 段階の順序尺度の「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」を「反応あり（Positive）」と定義した。3 段階及び 4 段階の順序尺度では反応ありの定義が同一であったため、本剤の投与に対して反応ありと認められた被験者は、2 つのスケールのデータを併合して解析することが可能であった。出血が予測される部位の器官系により、出血へのコントロールが反応あり（Bleeding stopped or significantly reduced）の証拠とみなされる評価について、治験責任医師は、複数の観察に基づき、出血のコントロールを評価した。複数の観察には、明らかな失血（外出血及び体液の滲出）、ヘモグロビン値、赤血球輸血及び血液成分の投与、出血部位の検査、血腫による臓器不全の検査、並びに画像検査を含み、またこれらに限定されないものとした。

出血のコントロール（Control of Bleeding）と臨床評価（Clinical Assessment）の評価が不一致である場合の規定は設定しておらず、治験責任医師が総合的に判断した。

2）出血のコントロール（Control of Bleeding）及び臨床評価（Clinical Assessment）

出血のコントロールを評価するための基準は、出血部位によって異なる。出血が予測される部位の器官系による出血が効果的にコントロールされているエビデンス（止血又は大幅な減少）とみなされる評価の（非網羅的な）要約を、出血が予測される部位の器官分類別に表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4　治験責任医師による出血のコントロールの評価（OBI-1-301/301a 試験）

Assessment results*	Muscle	Joint	Abdominal				Severe mucosal	Intra-cranial	GU		Neck	Post-operative	Traumatic	Chest		Bone fracture
			GI	Intra-peritoneal	Visceral	Retro-peritoneal			Genital	Urinary	Retro-pharyngeal			Pulmonary	Pleural	
External blood loss stopped or quantitatively reduced	Not applicable (NA)	NA	NA	NA	NA	NA		NA			NA				NA	
Blood in bodily fluids no longer present or decreased**	NA					NA	NA				NA					NA
Haematoma size decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA			NA	NA					
Swelling and/or limb circumference decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA	NA		NA				NA	NA	
Neurological symptoms stabilized or improved	NA	NA	NA	NA	NA		NA		NA	NA	NA			NA	NA	NA
Pain decreased or gone							NA	NA						NA		
Range of motion improved			NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA			NA		
Tenderness decreased or gone							NA	NA						NA		
Breathing stabilized or improved (spirometry)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			NA
RBC transfusions decreased or stopped																
Haemoglobin levels stabilized or improved (without transfusion)	NA	NA						NA								
Volume of bleed stabilized or reduced as assessed by imaging			NA				NA									

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験実施計画書 Table 4

CRF：症例報告書、GI：消化器系、GU：泌尿生殖器系、NA：該当せず、RBC：赤血球

*Each assessment is a yes/no result. Actual values/measurements/assessments should be documented and provided with the CRF.

**For GI bleeds, endoscopy, hematemesis, hematochezia, melena; for intraperitoneal or retroperitoneal bleeds, refers to ascites.

治験責任医師が出血のコントロール（Control of Bleeding）を評価するためのツールとして表 2.7.3.1-4 を提供し、治験責任医師が体組織及び解剖学的部位別の評価を行い、面積（血腫の大きさ）、容積（体液、体外失血）、疼痛などを測定することにより出血量を評価した。これ以外の臨床評価（Clinical Assessment）については、測定可能な出血減少が認められた場合に「臨床的にコントロール（Clinical control）」及び「臨床的安定化又は改善又は出血に別の理由あり（Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding）」に該当し「臨床的にコントロール」されているか、「臨床的に安定又は改善」しているかは治験責任医師が総合的に判断した。一方、活動性出血が改善せず、被験者の臨床状態が悪化した場合は、「臨床的に不安定（Not clinically stable）」又は「臨床的に悪化（Clinically deteriorating）」に該当し、「臨床的に不安定」か「臨床的に悪化」かは治験責任医師が総合的に判断した。

3）FVIII 活性

3 段階及び 4 段階の評価尺度に含まれる FVIII 活性の評価は、本剤の初回投与後 24 時間までは、緩やかな低下が認められた場合を除き、少なくとも 2～3 時間ごとに実施した。投与開始後 24 時間までは本剤を投与するごとに FVIII 活性を測定し、その後は投与期間を通して、

投与頻度が 1 日 1 回より少ない場合は少なくとも 24 時間ごとに FVIII 活性を測定した。FVIII 活性の測定には凝固一段法及び／又は発色合成基質法を用いた。

（4）有効性の統計解析

OBI-1-301/301a 試験に組み入れられた被験者のうち、スクリーニング後のデータがある適格被験者を ITT 解析対象集団と定義した。

本剤初回投与により本剤に治療反応を示した被験者（反応ありの被験者）の割合及び Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間（CI）を算出した。また、帰無仮説（H0）を「反応ありの割合は 50%である」とし、対立仮説（H1）を「反応ありの割合は 50%を上回る」とした検定を実施した。サンプル数が少ないことから p 値は正確検定で算出した。適格被験者が早期に投与中止した場合はその後の規定の評価時点から、「反応なし」として扱った。出血エピソードがコントロールされたために本剤投与を終了した被験者はその後の規定の評価時点においても「反応あり」として扱った。

2.7.3.1.3 OBI-1-201 試験（海外第 2 相、hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-201 試験は、非盲検、非対照、前向き、第 2 相試験であり、OBI-1-301/301a 試験における AHA 患者の適切な投与量を検討する目的で実施した。スクリーニング時の本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）力価が 20 ベセスダ単位（BU）以下で、合併症のない関節出血、合併症のない軟部組織出血、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードがみられた、hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象として、本剤の安全性及び止血効果を評価した。

OBI-1-201 試験の主目的は、出血エピソードに対する本剤の止血効果の評価とした。副次目的は、本剤投与による安全性の評価、hFVIII 及び pFVIII インヒビターの評価及び血漿中 FVIII 活性値の PK 評価とした。

（1）試験デザイン

すべての被験者は、実施医療機関の観察下で、本剤による初回の出血エピソードに対する治療を受けた。必要に応じて、本剤を少なくとも 6 時間以上の投与間隔を空けて最大計 8 回まで静脈内投与した。非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードでは、初回の出血エピソードの治療後も引き続き以下の 3 つの条件を満たす者に対しては、その後の（2 回目以降の）出血エピソードについても本剤を投与した。

・本剤により止血した者
・本剤による重篤な有害事象が発生していない者
・本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）力価が 20 BU/mL 以下の者

（2）試験対象集団

12 歳以上の、hFVIII インヒビターを保有する先天性血友病 A 患者を対象とした。主な選択基準を以下に示す。

1）先天性血友病 A と診断され、hFVIII インヒビターを保有する患者

2）以下のいずれかの理由により、急性の出血エピソードに対しバイパス製剤による治療予定のある患者
- hFVIII インヒビターを保有している患者
- 過去に hFVIII インヒビターを保有し、hFVIII の投与に対し二次免疫応答が起こる可能性がある患者

3）スクリーニング時の本剤に対するインヒビター力価が 20 BU 以下の患者

4）合併症のない関節出血、合併症のない軟部組織出血、又は非致命的な出血エピソード及び／若しくは四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソード（スクリーニング時を除く）を有する患者

（3）有効性評価項目

有効性の評価項目は、出血エピソードのコントロールの成否、投与 8 回以内の出血エピソードのコントロールの成否、投与 3 回以内の出血エピソードのコントロールの成否、出血エピソードのコントロールに必要となった総投与量、及び負荷投与後のインヒビター力価であった。

（4）有効性の統計手法

有効性及び安全性データを次の項目について記述的に要約した；連続データの場合は平均値、被験者数、標準偏差及び範囲、カテゴリーデータは n（%）とした。

2.7.3.1.4 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相、AHA）

TAK-672-3001 試験は、AHA と診断された日本人患者を対象とした、重大な出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性を評価する非盲検、非対照、前向き、第 2/3 相試験であった。

TAK-672-3001 試験では 5 例以上の被験者を組み入れ、治験薬を投与することとした。

本試験の主目的は、日本人 AHA 患者に認められた重大な出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性を評価することであった。

有効性の副次目的は以下のとおりであった。
- 本剤の投与でコントロールされた重大な出血エピソードの割合を算出する。
- 規定の評価時点での本剤の有効性を評価する。
- すべての重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数を算出する。
- 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤の投与による治療反応と最終的な出血コントロールとの相関性を評価する。
- 投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与後の FVIII 活性値、投与開始から 24 時間時点での反応と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性を評価する。
- hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価を評価する（本剤の投与前、投与期間中の規定の評価時点、最終投与から 90 日後の追跡調査終了時点）。

・本剤の投与により治療が成功した被験者を対象として、連続採取した検体（非出血状態）を用いて PK を評価する。
・本剤の初回投与から止血完了（出血コントロールの完了）までの投与期間及び総投与量を評価する。
・治験薬の投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードの発生した回数を評価する。

（1）試験デザイン

本治験は、スクリーニング期、治療期、追跡調査及び治験終了時来院で構成された。

1）スクリーニング期

AHA が疑われる被験者及び AHA と診断されている被験者は同意・説明文書に署名後、すべてのスクリーニング検査を受けた。AHA が確定している場合は、免疫抑制療法を開始することができることとした。

2）治療期

被験者に治験薬の投与基準を満たす出血エピソードが認められた場合は、当該被験者に対して本剤による治療を開始した。本剤の投与前にヘモグロビン（Hgb）、ヘマトクリット（Hct）、血液凝固検査（aPTT）及び FVIII 活性値の評価、並びに hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価評価用の血液検体を採取した。本剤の投与約 30 分後に被験者のバイタルサイン及び出血コントロールを評価し、血液検体を採取のうえ Hgb 値、Hct 値、aPTT 及び FVIII 活性値を評価した。有害事象の評価も実施した。

治験責任医師は、持続的な出血の徴候及び症状の有無を確認するため、被験者が入院した状態でモニタリングを実施し、臨床検査及びさらなる治験薬投与の必要性を判断した。Expert Consensus Recommendation[1]に基づき、出血部位及び出血の重症度に応じて 6～12 時間ごとにモニタリングを実施することとした。

臨床状態に基づき治験責任医師が本剤の投与を追加する必要があると判断した場合、本剤投与前に Hgb 値、Hct 値、aPTT 及び FVIII 活性値評価用の血液検体、並びに本剤投与後 30 分時点に aPTT 及び FVIII 活性値評価用の血液検体を採取した。4～12 時間ごとの頻度で本剤を追加投与してよく、出血エピソードがコントロールされるまで繰り返すこととした。

被験者の臨床状態について、本剤の初回投与後 30 分、8（±2）時間及び 16（±2）時間時点、24 時間までの各投与時点、24（±6）時間時点、72 時間までの各投与時点又は 12（±6）時間ごと、並びに本剤の最終投与又は投与中止までの各投与時点又は 24（±12）時間ごとに評価した。

3）追跡調査

被験者の臨床状態について、追跡調査来院時〔本剤の最終投与後 24（+24）時間時点、並びに AHA の完全寛解までの 14（±3）日ごと及び以降 28（±7）日ごと〕に評価した。

4）治験終了（治験終了時来院）

被験者の臨床状態について、治験終了時来院時〔本剤の最終投与から 90（±7）日後〕並びに早期の試験中止時に評価した。

被験者は、治験責任医師の判断又は被験者本人の要望により本治験を中止しない限り、本治験への参加を継続することができることとした。治験の完了は、5 例以上の被験者

が組み入れられ、かつ、被験者ごとに 1 件以上の投与基準を満たす出血エピソードに対して本剤が投与され、出血に対する治療効果の判定後とした。さらに、治験の完了は、最後の被験者が本剤を最終投与してから約 3～4 ヵ月（本剤の最終投与から 90 日間の追跡調査）後とした。

（2）試験対象集団

AHA 患者を対象とした。主な選択基準を以下に示す。

1）日本人の男女でかつ 18 歳以上の患者

2）臨床評価及び実施医療機関で行われた臨床検査に基づき、AHA と診断された患者

- 解剖学的な原因を伴わない自然出血があり、出血障害の既往がないことが確認されている
- 原因不明の aPTT の延長がある
- FVIII インヒビターと矛盾のない aPTT クロスミキシング試験の異常値がある
- FVIII 活性値の低値が確認されている
- FVIII インヒビターが陽性（実施医療機関又は中央検査機関で測定した結果が 0.6 BU 以上）である

3）治験責任医師によって、重大な出血エピソードに対する治療が必要であると判断され、かつ、以下に示す基準に 1 つでも該当する出血が認められた患者

- 主要臓器に影響が及ぶことで、生命が脅かされ得る出血（例：頭蓋内出血、又は気道を閉塞させ得る部位の出血）
- 主要臓器に影響が及ぶものの、非致命的な出血。ただし、出血により臓器機能に支障が生じる可能性があるもの（例：脊髄や神経伝導を脅かす脊髄内出血、腎臓又は膀胱への持続的な出血による閉塞性尿路疾患、精巣出血、眼内及び眼周囲の出血）
- 生命又は臓器が危険に晒されないレベルの Hgb 値を維持するために輸血が必要となる出血（例：術後、消化管、後腹膜、大腿部の出血）
- 骨格筋の筋力低下及び／又は神経血管の統合性を著しく損なう又は損なうリスクをもたらす筋肉内出血
- 関節内出血のうち、大関節に影響を及ぼし重度の疼痛や腫脹若しくは重度の関節可動性の低下（70%超低下）を伴うもの、又は出血により関節破壊（例：大腿骨頭内又は周囲）が生じる可能性があるもの

4）抗血小板薬や抗凝固薬等の抗血栓薬を服用しているが、具体的な FVIII インヒビター力価が臨床検査で確認され、かつ、これらの抗血栓薬の最終投与から半減期の 3 倍の期間が経過している患者

5）出血エピソードが認められる前の余命が 90 日以上あると推定される患者

（3）有効性評価項目：

有効性の主要評価項目は、4 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-5）を用いて、本剤の初回投与 24 時間後に、本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合とした。

副次評価項目は以下の項目とした。

・治験責任医師により、本剤の投与でコントロールされたと判断された重大な出血エピソードの割合
・投与開始後の規定の評価時点で、治験責任医師により、本剤の投与に反応ありと判断された出血エピソードの割合
・投与基準を満たす出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数
・重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤の投与による治療反応と最終的なコントロールとの相関性
・投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与開始から 24 時間時点での反応と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性
・hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価（本剤の投与前、投与期間中の規定の評価時点、早期中止時点、最終投与から 90 日後の追跡調査期間終了時点）
・薬物曝露量について、ノンコンパートメント法を用いて測定及び PK パラメータとして、半減期（$t_{1/2}$）、クリアランス（CL）、分布容積（Vd）、血中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度／用量（C_{max}/Dose）の推定
・本剤の初回投与から出血コントロールの完了までの投与期間及び総投与量
・治験薬の投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードの発生回数

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価〔臨床反応（Clinical Response）：臨床評価（Clinical Assessment）及び出血のコントロール（Control of Bleeding）を総合的に評価したもの〕及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-5）を用いて評価した。

「反応（Response）」は、有効性評価（Assessment of Efficacy）に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり」とは、有効性評価（Assessment of Efficacy）が「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」であることと定義した。

表 2.7.3.1-5　治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：4 段階の順序尺度（TAK-672-3001 試験）

Assessment of efficacy	Control of bleeding	Clinical Assessment	FVIII:C	Response
Effective	Bleeding stopped	Clinical control	≥50%	positive
Partially effective	Bleeding reduced	Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding	≥20%	positive
Poorly effective	Bleeding slightly reduced or unchanged	Not clinically stable	<50%	negative
Not effective	Bleeding worsening	Clinically deteriorating	<20%	negative

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 2
FVIII:C：血液凝固第 VIII 因子活性値
Note 1: If there appeared to be inconsistency between the clinical response and the FVIII:C (eg, clinical response with undetectable FVIII:C), the clinical response determined the assessment of efficacy. The clinical response was assessed based on the totality of a control of bleeding and a clinical assessment.
Note 2: The response was based on an assessment of efficacy. A positive response was defined as effective or partially effective in assessment of efficacy.

1）有効性評価（Assessment of Efficacy）

有効性評価は、治験責任医師が、FVIII 活性及び臨床反応に基づき、明確に定義された順序尺度を用いて、本剤の初回投与後 30 分及び初回投与から 24 時間まで 8 時間ごとに実施した。

有効性評価で 4 段階の順序尺度の「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」を「反応あり（Positive）」と定義した。出血が予測される部位の器官系により、出血へのコントロールが反応あり（Bleeding stopped or significantly reduced）の証拠とみなされる評価について、治験責任医師は、複数の観察に基づき、出血のコントロールを評価した。複数の観察には、明らかな失血（外出血及び体液の滲出）、ヘモグロビン値、赤血球輸血及び血液成分の投与、出血部位の検査、血腫による臓器不全の検査、並びに画像検査を含み、またこれらに限定されないものとした。

出血のコントロール（Control of Bleeding）と臨床評価（Clinical Assessment）の評価が不一致である場合は治験責任医師が総合的に判断した。

2）出血のコントロール（Control of Bleeding）及び臨床評価（Clinical Assessment）

出血のコントロールを評価するための基準は、出血部位によって異なる。出血が予測される部位の器官系による出血が効果的にコントロールされているエビデンス（止血又は大幅な減少）とみなされる評価の（非網羅的な）要約を、出血が予測される部位の器官分類別に表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6　治験責任医師による出血のコントロールの評価（TAK-672-3001 試験）

Assessment results*	Muscle	Joint	Abdominal				Severe mucosal	Intra-cranial	GU		Neck	Post-operative	Traumatic	Chest		Bone fracture
			GI	Intra-peritoneal	Visceral	Retro-peritoneal			Genital	Urinary	Retro-pharyngeal			Pulmonary	Pleural	
External blood loss stopped or quantitatively reduced	Not applicable (NA)	NA	NA	NA	NA	NA		NA			NA				NA	
Blood in bodily fluids no longer present or decreased**	NA					NA	NA				NA					NA
Haematoma size decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA			NA	NA					
Swelling and/or limb circumference decreased or stabilized				NA	NA	NA	NA	NA		NA				NA	NA	
Neurological symptoms stabilized or improved	NA	NA	NA	NA	NA		NA		NA	NA	NA			NA	NA	NA
Pain decreased or gone							NA	NA						NA		
Range of motion improved			NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA			NA		
Tenderness decreased or gone							NA	NA						NA		
Breathing stabilized or improved (spirometry)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			NA
RBC transfusions decreased or stopped																
Haemoglobin levels stabilized or improved (without transfusion)	NA	NA						NA								
Volume of bleed stabilized or reduced as assessed by imaging			NA				NA									

出典：TAK-672-3001 試験　治験実施計画書 Table 9-B
eCRF：電子症例報告書、GI：消化器系、GU：泌尿生殖器系、NA：該当せず、RBC：赤血球
*各評価の結果は yes/no で得る。実際の数値／測定結果／評価を eCRF に記録の上、提出する。
**GI 出血は、内視鏡検査、吐血、メレナを対象とする。腹腔内又は後腹膜の出血は、腹水を対象とする。

治験責任医師が出血のコントロール(Control of Bleeding)を評価するためのツールとして、表 2.7.3.1-6 を提供し、治験責任医師が体組織及び解剖学的部位別の評価を行い、面積（血腫の大きさ）、容積（体液、体外失血）、疼痛などを測定することにより出血量を評価した。これ以外の臨床評価（Clinical Assessment）については、測定可能な出血減少が認められた場合に「臨床的にコントロール（Clinical control）」及び「臨床的安定化又は改善又は出血に別

の理由あり（Clinical stabilization or improvement or alternative reason for bleeding）」に該当し「臨床的にコントロール」されているか、「臨床的に安定又は改善」しているかは治験責任医師が総合的に判断した。一方、活動性出血が改善せず、被験者の臨床状態が悪化した場合は、「臨床的に不安定（Not clinically stable）」又は「臨床的に悪化（Clinically deteriorating）」に該当し、「臨床的に不安定」か「臨床的に悪化」かは治験責任医師が総合的に判断した。

3）FVIII 活性

4 段階の評価尺度に含まれる FVIII 活性の評価は、本剤の初回投与 30 分後、各投与時又は投与後 8 時間ごと（投与 24 時間後まで）、投与 24 時間後、各投与時又は投与後 12 時間ごと（投与 72 時間後まで）、各投与時又は投与後 24 時間ごと（本剤の最終投与又は中止まで）、追跡調査来院時（本剤の最終投与後 24 時間時点、並びに AHA の完全寛解までの 14 日ごと及び以降 28 日ごと）、治験終了時来院［本剤の最終投与から 90 日後］に FVIII 活性を測定した。FVIII 活性の測定には凝固一段法を用いた。

（4）有効性の統計解析

有効性の主要評価項目の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象として投与後 24 時間の時点で本剤による治療に反応を示した被験者（反応ありの被験者）の割合及び Clopper-Pearson の正確な両側 95% CI を算出した。適格被験者が早期に投与中止した場合は「反応なし」と判断した。止血反応があり、出血がコントロールされたために投与中止した被験者については「反応あり」と判断した。なお、FAS は、主要な有効性解析対象集団であり、本剤が 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

副次評価項目の解析は、本剤投与による治療反応が認められた被験者の割合及び Clopper-Pearson の正確な両側 95% CI を要約した。適格被験者が早期に投与中止した場合は、以降の評価時点での治療効果はないもの（反応なし）とした。一方、止血反応があり出血がコントロールされたために早期に投与中止された被験者は、以降の評価時点でも治療効果あり（反応あり）とした。

（5）TAK-672-3001 試験における OBI-1-301/301a 試験との有効性の評価方法の差異

国内第 2/3 相試験である TAK-672-3001 試験と海外第 2/3 相試験である OBI-1-301/301a 試験の有効性評価は同様の定義を用いたが、両試験ではいくつかの差異があったため、以下に理由とともに示す。

- OBI-1-301/301a 試験では、順序尺度に基づく有効性評価（効果あり、部分的に効果あり、効果不良又は効果なし）のみ収集しており、各基準（出血のコントロール及び臨床評価）に対する評価は収集していなかった。一方、TAK-672-3001 試験では各基準及び順序尺度に基づく有効性評価を収集していた。有効性評価は各基準の評価をもとに一定のルールで評価するのではなく総合的に評価する点は両試験で同じであったが、TAK-672-3001 試験では単純に各基準（出血のコントロール及び臨床評価）に対する評価も収集していたためである。
- 本剤の初回投与後における FVIII の測定時点に差異があり、以下に下線部で示す。
  - OBI-1-301/301a 試験
    スクリーニング、本剤の初回投与 <u>10～20 分後</u>、各投与時又は<u>投与後 2～3 時間ごと</u>

（投与 24 時間後まで）、投与 24 時間後、各投与時又は投与後 12 時間ごと（投与 120 時間後まで）、各投与時又は投与後 24 時間ごと（本剤の最終投与又は中止まで）、また出血のコントロール後の治癒期に本剤の投与を継続した場合は、投与 24 時間ごとに測定

- TAK-672-3001 試験
  スクリーニング、Day1 の本剤投与前、本剤の初回投与 30 分後、各投与時又は投与後 8 時間ごと（投与 24 時間後まで）、投与 24 時間後、各投与時又は投与後 12 時間ごと（投与 72 時間後まで）、各投与時又は投与後 24 時間ごと（本剤の最終投与又は中止まで）、追跡調査来院時（TAK-672 の最終投与後 24 時間時点、並びに AHA の完全寛解までの 14 日ごと及び以降 28 日ごと）、治験終了時来院［TAK-672 の最終投与から 90 日後］の測定

これらの差異は TAK-672-3001 試験で、頻回に測定を行い減衰率を求めても、追加用量やモニタリング頻度の設定の上で有用な情報となることは少なく、治験責任医師らにとっては煩雑であり、被験者の負担も大きくなると考えたためであった。

- TAK-672-3001 試験では 3 段階の順序尺度ではなく 4 段階の順序尺度のみが使用された。これは、TAK-672-3001 試験の治験実施計画書が、すでに終了していた OBI-1-301/301a 試験の治験実施計画書最終版（Amendment 4.0）を基に作成されたためであった。
- FVIII 活性の測定について、OBI-1-301/301a 試験では実施医療機関と中央検査機関で実施したが、TAK-672-3001 試験では中央検査機関は使用せず、実施医療機関による測定のみとした。TAK-672-3001 試験では治験責任医師と被験者の負担を減らすことを優先したため、実施医療機関のみの測定とした。
- FVIII 活性の測定について、OBI-1-301/301a 試験では凝固一段法及び／又は発色合成基質法を用いたが、TAK-672-3001 試験では凝固一段法のみを用いた。TAK-672-3001 試験では、欧米の本剤添付文書で凝固一段法での測定が推奨されていたことから凝固一段法のみで測定することとした。
- 有効性の評価時点について、OBI-1-301/301a 試験では投与後 30 分の時点はなかったものの、TAK-672-3001 試験では投与後すぐの有効性の評価を把握するため、投与後 30 分時点も設定した。OBI-1-301/301a 試験では 24 時間以降 120 時間まで 12 時間ごと、また出血のコントロール後の治癒期に本剤の投与を継続した場合は、投与 24 時間ごとの時点としていたが、FVIII 活性の測定タイミングにあわせて TAK-672-3001 試験では 24 時間以降 72 時間までを 12 時間ごと、追跡調査来院時（TAK-672 の最終投与後 24 時間時点、並びに AHA の完全寛解までの 14 日ごと及び以降 28 日ごと）、治験終了時来院（TAK-672 の最終投与から 90 日後）時点に設定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

OBI-1-301/301a 試験では被験者 29 例がスクリーニングされ、全例に治験薬が投与された。このうち 18 例が試験を完了し、10 例が試験を中止した。中止理由は有害事象による中止 4 例、有効性の欠如 1 例、追跡不能 1 例、その他 4 例〔本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）の発現、死亡を含む〕であった。他の 1 例は試験終了時の状況が不明であった。

OBI-1-301/301a 試験の有効性解析対象集団は ITT 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。本試験では登録された 29 例のうち、全例が ITT 解析対象集団に、23 例が PPS に含まれた。また、治験薬を 1 回以上投与された 29 例を安全性解析対象集団として採用した。

2.7.3.2.1.1 有効性の主要評価項目

OBI-1-301/301a 試験の有効性の主要評価項目は、本剤の初回投与 24 時間後に本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）とした。

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）を用いて評価した。治験責任医師の評価（臨床反応）は「臨床評価（Clinical Assessment）」及び「出血のコントロール（Control of Bleeding）」に基づき総合的に評価した。なお、臨床反応と FVIII 活性値の不一致（例：臨床反応がみられるが、FVIII 活性値が検出不能）が認められる場合には、臨床反応により有効性評価（Assessment of Efficacy）を判定した。

「反応（Response）」は、有効性評価（Assessment of Efficacy）に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり（Positive response）」とは、治験責任医師による 3 段階又は 4 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-2、表 2.7.3.1-3）で、有効性評価が「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」と判定されたことと定義した。

OBI-1-301/301a 試験は、改訂版 2.3 以降の治験実施計画書では 4 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-2）を使用し治験責任医師による本剤の治療効果判定を実施したが、それ以前の版では 3 段階の順序尺度（表 2.7.3.1-3）を使用した。治療効果判定の両順序尺度とも、有効性評価で「効果あり」又は「部分的に効果あり」が認められたものが「反応あり」と評価される。すなわち、3 段階と 4 段階の順序尺度における治療効果判定では「反応あり」の定義は同じであることから、各順序尺度による治療効果判定で本剤投与による反応が「反応あり」であった被験者数を併合して解析した。

有効性の主要評価項目〔本剤の初回投与 24 時間後に本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）〕の結果を表 2.7.3.2-1 に示す。

表 2.7.3.2-1　TAK-672 の初回投与 24 時間後に反応が認められた重大な出血エピソードの割合〔反応あり（Positive response）の割合〕（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	TAK-672 (n=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding (n)	29
Positive response [a] [n (%)]	29 (100.0)
Negative response [n (%)]	0 (0.0)
95% CI for positive response rate [b]	(88.1, 100)
p-value [c]	<0.001

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.1

CI: confidence interval, ITT: intent-to-treat

a) A positive response is defined as effective or partially effective control of the initial qualifying bleeding event, on a well-defined ordinal scale (表 2.7.3.1-2, 表 2.7.3.1-3).

b) Clopper-Pearson CI is presented.

c) One-sided binomial exact test

Note: Percentages are based on the total number of subjects with all subsequent serious bleeding episodes.

Post 24-hour assessment was used if 24-hour assessment was missing.

投与基準を満たす重大な出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 29 例全例（100%、95% CI：88.1%～100%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。有意水準 2.5%（片側）で正確二項検定を実施した結果、ITT 解析対象集団及び PPS 共に、p 値は 0.001 未満であった。この結果から、本剤の奏効率（反応ありの割合）は 50%を上回ることを裏付ける強力かつ統計的に有意なエビデンスが得られた。

2.7.3.2.1.2 有効性の副次評価項目

（1）治験責任医師判定による重大な出血エピソードの最終的なコントロール

本剤の初回投与 24 時間後の治療反応の判定ののち、副次評価として、本剤による最終的な治療効果を治験責任医師が判定した。この判定では、本剤の投与により最終的に出血エピソードがコントロールされたか否かについて、(1) 出血エピソードがコントロールされた〔出血エピソードがコントロールされ、かつ本剤投与継続（治癒促進目的の投与継続）、若しくは、出血エピソードがコントロールされ、かつ本剤投与終了〕、又は（2）出血エピソードがコントロールされなかった、のいずれかで判定した。本剤投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合について、表 2.7.3.2-2 に示した。

表 2.7.3.2-2　TAK-672 の投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	TAK-672 (%)
Total number of subjects with serious bleeding events (n)	29
Bleeding successfully controlled [a)] [n (%)]	25 (86.2)
Bleeding not successfully controlled [b)] [n (%)]	4 (13.8)
95% CI for successful control rate [c)]	(68.3, 96.1)
p-value [d]	<0.001

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1

CI: confidence interval, ITT: intent-to-treat

a) A serious bleeding event was considered as successfully controlled if the investigator checked “Completed TAK-672 therapy as treatment success” from the electronic case report form.

b) Four subjects discontinued before the assessment of successful control of the bleed and were assessed as not having their bleeding successfully controlled.

c) Clopper-Pearson CI is presented.

d) One-sided binomial exact test

Note: Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.

本剤の最終投与時又は治癒期への移行時に、本剤を投与した出血エピソードについて、29 例中 25 例（86.2%）がコントロールされた（Bleeding successfully controlled）と治験責任医師により判定された。

他の 4 例は、治験責任医師による最終的なコントロールの判定が実施されなかった又はコントロールされたと判定されなかったが、いずれも本剤の初回投与 24 時間後の時点では、投与基準を満たす出血部位に対する本剤による反応が認められた。なお、これら 4 例はすべて死亡例で、死因は、初回の出血が 2 例（頭蓋内出血 1 例、腸出血 1 例）、敗血症が 1 例、並びに胆管炎及び敗血症が 1 例であった（2.7.4.2.1.2）。

（2）規定の評価時点における重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応

本剤の初回投与 24 時間後までの規定の評価時点の結果を表 2.7.3.2-3 に示す。初回投与 8 時間後では、評価した 21 例中 20 例で反応ありと判定され、初回投与 16 時間後では、評価した 19 例全例で反応ありと判定された。初回投与 24 時間後では、29 例全例で反応ありと判定された。

表 2.7.3.2-3　規定の評価時点における TAK-672 に対する反応
（ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験）

Time/ Response	Statistic	OBI-1 (N=29)
Response at 8 hours (n=21)		
Positive [a)]	n (%)	20 (95.2)
Negative	n (%)	1 (4.8)
	95% CI of positive response [b)]	(76.2, 99.9)
Response at 16 hours (n=19)		
Positive [a)]	n (%)	19 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response [b)]	(82.4, 100)
Response at 24 hours (n=29)		
Positive [a)]	n (%)	29 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response [b)]	(88.1, 100)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.2

ITT: intent-to-treat

Note: Report ends when there are less than 3 initial serious bleeding episodes or all subjects are responders.

a) A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.

b) Clopper-Pearson confidence interval is presented.

（3）出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の総投与量

初回投与量として本剤 200 U/kg を投与後は、治験実施計画書に従い、治験責任医師が臨床状態及び FVIII 活性の目標トラフ値に基づき 2 回目以降の投与量を設定した。出血エピソードがコントロールされたと判定後は、臨床評価に基づいて、本剤の投与を終了するか、低投与量又は低投与頻度で投与継続した（治癒期）。

出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の総投与量及び投与頻度は、出血の程度や部位、被験者登録時の全般的な健康状態、合併症、各被験者の本剤に対する反応等の複数の因子に応じて決定された。投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされた被験者における、重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の被験者ごとの総投与量及び投与回数並びに服薬遵守状況は、投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされるまでのものである（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4　初回の重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における、出血エピソードのコントロールに必要となった総投与量、投与回数及び服薬遵守状況（ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験）

Parameter	TAK-672 (N=25)
Total Exposure per Subject (U/kg)	
n	25
Mean	2683.2
Median	1637.0
SD	2928.61
Minimum, maximum	100, 12194
Total Number of Infusions per Subject	
n	25
Mean	15.4
Median	13.0
SD	12.64
Minimum, maximum	1, 57
Average Number of Infusions per Day	
n	25
Mean	2.10
Median	2.10
SD	1.109
Minimum, maximum	0.3, 4.5
Compliance (%)	
n	25
Mean	99.83
Median	100.00
SD	0.985
Minimum, maximum	96.6, 102.8

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.4
ITT: intent-to-treat, SD: standard deviation
Note: Compliance is the total dose administered (units) divided by the total dose planned (units).

本剤の投与により出血エピソードがコントロールされた 25 例における、出血エピソードのコントロールに必要となった総投与量の中央値は 1637.0 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：100、12,194〕であった。投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされるまでに必要となった本剤の投与回数の中央値は 13.0 回〔最小値、最大値（回）：1、57〕であった。全被験者では、投与基準を満たす初回の出血エピソード及び 2 回目以降の重大な出血エピソード（治癒期を含む）の投与回数を合計した総投与回数の中央値は 14.0 回〔最小値、最大値（回）：2、79）であった（OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.2）。

（4）規定の評価時点における TAK-672 による反応と重大な出血エピソードのコントロールとの相関性

本剤の初回投与 24 時間後までに反応ありと判定された被験者では、投与基準を満たす出血エピソードは最終的にコントロールされた（副次評価項目、表 2.7.3.2-3）。「最終的な出血コントロール」の定義は副次評価項目の定義と同様とした。

本剤の初回投与 8 時間後の時点では 21 例を評価した。この時点では 20 例が反応ありで、17 例で投与基準を満たす出血エピソードが最終的にコントロールされた。初回投与 8 時間後の時点で反応なしであった 1 例でも、投与基準を満たす出血エピソードは最終的にコントロ

ールされた。

初回投与 16 時間後の時点では、19 例で本剤に対する反応が評価された。その全例が反応ありで、そのうち 17 例で出血エピソードが最終的にコントロールされた。

初回投与 24 時間後では、29 例全例で反応ありと判定されたものの、このうち 4 例では中止したため、最終的に出血がコントロールされたと判定されなかった。この 4 例の間に総投与量や人口統計学的特性に明らかな類似点はみられなかった。なお、この 4 例は、初回投与の 8、16 及び 24 時間後の時点の治験責任医師の評価及び FVIII 活性値に基づく判定で、本剤の投与基準を満たす出血エピソードの部位で反応ありであった。

初回投与 24 時間後までの本剤に対する反応を評価することは、出血エピソードの最終的なコントロールの予測因子になると考えられた。

表 2.7.3.2-5　規定の評価時点における TAK-672 に対する反応と初回の重大な出血エピソードに対する最終的なコントロールとの相関性（ITT 解析対象集団、OBI-I-301/301a 試験）

TAK-672 (n=29)	Eventual Control of Serious Bleeding Episodes [a)]	
	Yes	No
Response at 8 Hours (n=21) [c]		
Positive [b)] [n (%)]	17 (81.0)	3 (14.3)
Negative [n (%)]	1 (4.8)	0 (0.0)
Response at 16 Hours (n=19) [c)]		
Positive [b)] [n (%)]	17 (89.5)	2 (10.5)
Negative [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)
Response at 24 Hours (n=29)		
Positive [b)] [n (%)]	25 (86.2)	4 (13.8)
Negative [n (%)]	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.1

ITT: intent-to-treat

a) A serious bleeding event is considered as eventually controlled if the investigator checked “Completed TAK-672 therapy as treatment success” on the electronic case report form page for the last dose.

b) A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding on a well-defined ordinal scale.（表 2.7.3.1-2）

c) The value of n does not equal 29 because not all subjects were assessed at this time point.

Note: Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes with data.

（5）初回投与前の pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価が出血エピソードのコントロールに与える影響

OBI-1-301/301a 試験では、被験者組み入れの除外基準として「pFVIII インヒビター力価が 20 BU 超」の項目が含まれていた。投与開始前の pFVIII インヒビター力価又は hFVIII インヒビター力価の交差反応性と、出血エピソードの最終的なコントロールとの間の関連性を検討する統計解析は実施しなかった。

（6）その後の重大な出血エピソード及び本剤投与対象外の出血エピソードのコントロール

1）その後の重大な出血（本剤を投与した初回の出血エピソード後に発生した新たな重大な出血エピソード）

3 例に、本剤を投与した初回の出血エピソード後に発生した新たな重大な出血エピソードに対し本剤が投与された。1 例では、本剤の投与 24 時間後の時点で反応ありとなり、

その後の出血エピソードはコントロールされた。他の 1 例では、本剤の投与 24 時間後の判定は行われなかったが、その後のすべての判定で反応ありであった。残りの 1 例は反応なしであり、本剤の初回投与後に新たな重大な出血エピソードが発生し、TAK-672 抗体陽性（pFVIII インヒビター陽性）が確認されたため、本剤の投与を中止した。

2）本剤の投与基準を満たしていない出血

本剤を投与した出血と同時に又は当該出血エピソード発生後に認められたが、本剤の投与基準を満たしていない出血（すなわち、2.7.3.2.1.2（6）1）のその後の重大な出血 3 件は該当しない）については「対象外」の出血エピソードとして取扱った。

対象外の出血エピソードは 17 例に 33 件報告された。対象外の出血エピソードの多く（33 件中 23 件）は、初回評価後 2 日以内に回復した。

本剤の初回投与 8 時間後の時点では、対象外の出血エピソード（15 例）の 40%が止血、6.7%で持続しているものの改善、46.7%では変化なし、6.7%では悪化が確認された。最終的には、すべての対象外の出血エピソード（100%）がコントロールされた。なお、この数字は、評価時点で評価可能であった出血エピソードに対する割合を示すものであり、すべての対象外の出血エピソードに対する割合ではない。

2.7.3.2.2 OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-201 試験では、hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象として本剤を評価し、AHA 患者の適切な投与量を検討した。

本試験では 28 例がスクリーニングされ、9 例に治験薬が投与された。このうち 7 例（78%）が試験を完了し、2 例（22%）が試験を中止した（中止理由：同意撤回 1 例、治験依頼者による試験中止 1 例）。有害事象による中止例はなかった（OBI-1-201 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1）。

OBI-1-201 試験では治験薬が投与された 9 例全例が有効性解析対象集団（ITT 解析対象集団）に含まれた。

被験者 9 例の合計 25 件の非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対して本剤が投与された。投与された 9 例における登録時点の出血障害の程度の内訳は、重度 8 例及び軽度 1 例であった。本剤の治療を要した出血エピソードの件数ごとの被験者数は、それぞれ 1 件が 4 例、2 件が 1 例、3 件が 1 例、4 件が 2 例、及び 8 件が 1 例であった。出血エピソード 25 件中 17 件（68%）で本剤の負荷投与を要した。25 件すべての出血エピソードは、本剤の投与 8 回以内にコントロールされた。各出血エピソードがコントロールされるまでの本剤の投与回数は、1 回が 20 件（80%）、2～8 回が 5 件（20%）であった。出血エピソード 1 件あたりの本剤の投与回数の中央値は 1.0 回〔最小値、最大値（回）：1、8〕、出血エピソードの発生から本剤初回投与までの時間の中央値は 5.67 時間〔最小値、最大値（時間）：1.5、20.0〕であった。

出血エピソードがコントロールされるまでに要した本剤の総投与量（負荷投与を含む）の中央値は 224.1 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、1066.4〕であった。本剤の初回投与量（負荷投与量を含む）の中央値は 159 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、576〕であった。結果として、FVIII 血漿中濃度の中央値は、凝固一段（OSC）法で 16%〔最小値、最大値（%）：

0.5、427〕、発色合成基質法で 17%〔最小値、最大値（%）：0、248〕上昇した。25 件の出血エピソード中 20 件（80%）で、本剤初回投与後 6 時間後以内に出血エピソードはコントロールされた。本剤の初回投与（負荷投与を含む）でコントロールされた 20 件の出血エピソードにおける本剤投与量の中央値は 200.8 U/kg であった。

本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが検出されなかった（< 0.8 BU/mL）4 例の C_{max}/Dose は、OSC 法での測定値〔平均値：1.77±1.22 (U/dL)/(U/kg)〕が、発色合成基質法での測定値〔平均値：0.95±0.47 (U/dL)/(U/kg)〕よりも高い値であった。また、本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが検出された（> 0.8 BU/mL）4 例では、部分的な PK プロファイルのみ得られた。これらの被験者の測定値は、OSC 法〔平均値：0.08±0.09 (U/dL)/(U/kg)〕及び発色合成基質法〔平均値：0.06±0.06 (U/dL)/(U/kg)〕ともに、本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが検出されなかった 4 例よりも低い値であった（表 2.7.2.2-3）。

被験者 9 例中 7 例で、本剤の反復投与後に pFVIII インヒビター力価が上昇し、より高い負荷投与量が必要となった。ただし、出血エピソードの過半数で、負荷投与量の算出に用いたインヒビター力価と出血エピソード発生時のインヒビター力価は異なっていた。直近の測定値よりもインヒビター力価が上昇している時点に発生した出血エピソードは、本剤投与時の負荷投与の有無にかかわらず、いずれも 1 回の投与でコントロールされた。

以上より、インヒビター保有 CHA 患者における FVIII 補充療法として、本剤の有効性が認められた。

さらに、データ安全性モニタリング委員会において本剤が投与された 25 件の出血エピソードのデータを検討した結果、止血（出血コントロール）を達成する上での本剤の有効性が確認され、後続の試験では固定開始用量について検討するよう勧告された。これを受けて OBI-1-201 試験は早期終了とし、OBI-1-301/301a 試験では本剤の固定開始用量を設定した。

2.7.3.2.3 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

TAK-672-3001 試験では被験者 6 例がスクリーニングされた。このうち被験者 5 例に治験薬が投与され、4 例が試験を完了した（表 2.7.3.3-6）。他の 1 例は初回の出血エピソードの治療後に試験を中止した。

本試験では治験薬が投与された 5 例全例が有効性の FAS 及び PPS に含まれた。また、治験薬を 1 回以上投与された 5 例全例を安全性解析対象集団として採用した。PK 解析対象集団に含まれる被験者はなかった。

2.7.3.2.3.1 有効性の主要評価項目

TAK-672-3001 試験の有効性の主要評価項目は、本剤の初回投与 24 時間後における本剤の投与による治療反応が認められた重大な出血エピソードの割合とした。

有効性評価（Assessment of Efficacy）は、治験責任医師の評価（臨床反応）及び FVIII 活性値（客観的評価）に基づき、明確に定義された順序尺度（表 2.7.3.1-5）を用いて評価した。治験責任医師の評価（臨床反応）は「臨床評価（Clinical Assessment）」及び「出血のコントロール（Control of Bleeding）」に基づき評価した。

「反応（Response）」は、有効性評価に基づき判定され、「反応あり（Positive response）」と「反応なし（Negative response）」に分類された。「反応あり（Positive response）」とは、有効性評価（Assessment of Efficacy）が「効果あり（Effective）」又は「部分的に効果あり（Partially effective）」であることと定義した。本剤投与の反応の評価では、治験責任医師による出血の評価が最も重要な要素となる。このため、臨床反応と FVIII 活性値の不一致（例：臨床反応がみられるが、FVIII 活性値が検出不能）が認められる場合には、臨床反応により有効性評価を判定した。

本剤の初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードの本剤に対する反応（反応ありの割合）を表 2.7.3.2-6 に示す。

表 2.7.3.2-6　初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応〔反応あり（Positive）の割合〕（FAS、TAK-672-3001 試験）

( ): Percent

Variable	Positive	Negative	Total	95% exact CI	
				Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at 24 hours after the initiation of treatment	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.1
FAS: full analysis set, CI: confidence interval

投与基準を満たす重大な出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 5 例全例（100%、95% CI：47.818%～100.000%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。

2.7.3.2.3.2 有効性の副次評価項目

（1）治験責任医師判定による重大な出血エピソードの最終的なコントロール

初回投与 24 時間後の本剤に対する反応の判定ののち、副次評価として、本剤による最終的な治療効果を治験責任医師が判定した。重大な出血エピソードに対する最終的な治療効果〔コントロール達成（Successfully controlled）／未達成（Uncontrolled）〕を表 2.7.3.2-7 に示す。

TAK-672-3001 試験では、本剤が投与された被験者 5 例全例で初回の重大な出血エピソードがコントロールされた。

表 2.7.3.2-7　TAK-672 投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）（FAS、TAK-672-3001 試験）

( ): Percent

Variable	Successfully controlled	Uncontrolled	Total	95% exact CI	
				Lower	Upper
Status at end of study treatment for initial treatment period	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1
FAS: full analysis set, CI: confidence interval

（2）規定の評価時点における重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応

本剤の初回投与 24 時間後までの規定の評価時点における、出血エピソードの本剤に対する反応〔反応あり（Positive）／反応なし（Negative）〕を表 2.7.3.2-8 に示す。治験責任医師により本剤の投与に反応ありと判断された出血エピソードの割合（出血エピソードに対する治療効果）は、初回投与 8、16 及び 24 時間後では、評価した 4 例又は 5 例の全例で反応ありであった。

表 2.7.3.2-8　TAK-672 初回投与後の規定の評価時点における出血エピソードの TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001 試験）

Variable / Visit		Positive	Negative	Total	95% exact CI	
					Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at designated assessment time points	Initial Treatment Period At 8 hours	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
	Initial Treatment Period At 16 hours	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period At 24 hours	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.2
FAS: full analysis set, CI: confidence interval

（3）出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の総投与量

初回投与量として本剤 200 U/kg を投与後は、治験実施計画書に従い、治験責任医師が臨床状態及び FVIII 活性の目標トラフ値に基づき 2 回目以降の投与量を設定した。出血エピソードがコントロールされたと判定された後は、治験責任医師の判断に基づいて、本剤の投与を終了又は継続することとした。

初回の重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の被検者ごとの総投与量、総投与回数、投与頻度及び服薬遵守状況を表 2.7.3.2-9 に示す。

表 2.7.3.2-9　初回の重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における出血コントロールに必要となった総投与量、総投与回数、投与頻度及び服薬遵守状況（FAS、OTAK-672-3001 試験）

Parameter	Overall (N=5)
Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U)	
N	5
Mean	38640.0
SD	28442.45
Median	30000.0
Minimum	13000
Maximum	84200
Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U/kg)	
N	5
Mean	770.5
SD	631.35
Median	548.4
Minimum	198
Maximum	1803
Total number of infusions per subject for Initial Treatment Period	
N	5
Mean	2.6
SD	0.89
Median	3.0
Minimum	1
Maximum	3
Average number of infusions per day for Initial Treatment Period	
N	5
Mean	1.8
SD	1.12
Median	1.5
Minimum	1
Maximum	3
Compliance for Initial Treatment Period (%)	
N	5
Mean	100.0
SD	0.00
Median	100.0
Minimum	100
Maximum	100

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3
FAS: full analysis set, SD: standard deviation

本剤の投与により出血がコントロールされたと判定された 5 例における被験者ごとの総投与量の中央値は 548.4 U/kg〔最小値、最大値（U/kg 回）：198、1803〕であった。また、本剤の総投与回数及び 1 日あたりの投与回数の中央値はそれぞれ 3.0 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕及び 1.5 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であった。

（4）規定の評価時点における本剤投与による反応と出血エピソードのコントロールとの相関性

本剤が投与された被験者 5 例の規定の評価時点における治療反応は、初回投与 30 分後では反応あり 4 例及び反応なし 1 例であったが、それ以降（初回投与 8 時間後以降）の評価時点では、評価可能であった被験者全例で反応ありであった（表 2.7.3.2-8、表 2.7.6.1-5）。本剤

の初回投与 24 時間後までに反応ありと判定された被験者では、投与基準を満たす出血エピソードは最終的にコントロールされた。

（5）pFVIII 及び hFVIII インヒビター力価

規定の評価時点における pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価の要約をそれぞれ表 2.7.3.2-10 及び表 2.7.3.2-11 に示す。

ベースライン時に 5 例中 3 例に pFVIII インヒビターが検出され、pFVIII インヒビター力価の中央値は 0.90 BU/mL〔最小値、最大値（BU/mL）: 0.0、9.3〕であった。他の 2 例では pFVIII インヒビターは検出されなかった。また、ベースライン時の hFVIII インヒビター力価の中央値は 52.0 BU/mL〔最小値、最大値（BU/mL）：7、150〕で、被験者によって hFVIII インヒビター力価のばらつきが大きかった。

本剤投与後に pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価とも顕著な増加は認められなかった。また、ベースライン時の pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価に関係なく、登録された被験者 5 例全例で出血エピソードが最終的にコントロールされた。なお、ベースライン時に pFVIII インヒビターが検出されなかった前述した 2 例では、治験薬の投与開始後に pFVIII インヒビターの発現はみられなかった。

表 2.7.3.2-10　規定の評価時点における pFVIII インヒビター力価
（FAS、TAK-672-3001）

Visit / Statistics	Overall (N=5) Observed Valueat Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Baseline		
N	5	-
Mean	3.78	-
SD	4.784	-
Median	0.90	-
Minimum	0.0	-
Maximum	9.3	-
Initial Treatment Period At 72 hours		
N	1	1
Mean	0.00	0.00
SD	-	-
Median	0.00	0.00
Minimum	0.0	0.0
Maximum	0.0	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 14 days		
N	5	5
Mean	1.34	-2.44
SD	2.475	3.290
Median	0.00	-0.90
Minimum	0.0	-7.7
Maximum	5.7	0.0

表 2.7.3.2-10 規定の評価時点における pFVIII インヒビター力価
（FAS、TAK-672-3001）（続き）

Visit / Statistics	Overall (N=5) Observed Valueat Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Follow-up at 28 days		
N	4	4
Mean	1.18	-3.33
SD	2.350	4.188
Median	0.00	-2.30
Minimum	0.0	-8.7
Maximum	4.7	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 42 days		
N	4	4
Mean	2.23	-2.28
SD	4.450	4.287
Median	0.00	-0.20
Minimum	0.0	-8.7
Maximum	8.9	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 56 days		
N	4	4
Mean	3.33	-1.18
SD	6.650	5.359
Median	0.00	0.00
Minimum	0.0	-8.7
Maximum	13.3	4.0
Initial Treatment Period Follow-up at 70 days		
N	4	4
Mean	3.68	-0.83
SD	7.350	5.835
Median	0.00	0.00
Minimum	0.0	-8.7
Maximum	14.7	5.4
Initial Treatment Period Follow-up at 84 days		
N	0	0
Mean	-	-
SD	-	-
Median	-	-
Minimum	-	-
Maximum	-	-
Initial Treatment Period End of Study		
N	4	4
Mean	3.13	-1.38
SD	6.250	5.111
Median	0.00	0.00
Minimum	0.0	-8.7
Maximum	12.5	3.2

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.6.1　（単位：BU/mL）

-：データなし

FAS: full analysis set, pFVIII: porcine coagulation factor VIII, SD: standard deviation

Note: Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

表 2.7.3.2-11 規定の評価時点における hFVIII インヒビター力価
（FAS、TAK-672-3001）

Visit / Statistics	Overall (N=5) Observed Value at Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Baseline		
N	5	-
Mean	57.6	-
SD	55.24	-
Median	52.0	-
Minimum	7	-
Maximum	150	-
Initial Treatment Period At 72 hours		
N	1	1
Mean	60.0	6.0
SD	-	-
Median	60.0	6.0
Minimum	60	6
Maximum	60	6
Initial Treatment Period Follow-up at 14 days		
N	5	5
Mean	35.0	-22.6
SD	65.51	21.89
Median	5.0	-21.0
Minimum	2	-49
Maximum	152	2
Initial Treatment Period Follow-up at 28 days		
N	4	4
Mean	27.3	-31.8
SD	51.84	21.34
Median	1.5	-34.0
Minimum	1	-53
Maximum	105	-6
Initial Treatment Period Follow-up at 42 days		
N	4	4
Mean	44.0	-15.0
SD	88.00	33.50
Median	0.0	-16.0
Minimum	0	-54
Maximum	176	26
Initial Treatment Period Follow-up at 56 days		
N	4	4
Mean	46.3	-12.8
SD	92.50	37.26
Median	0.0	-16.0
Minimum	0	-54
Maximum	185	35
Initial Treatment Period Follow-up at 70 days		
N	4	4
Mean	53.8	-5.3
SD	107.50	50.68
Median	0.0	-16.0
Minimum	0	-54
Maximum	215	65

表 2.7.3.2-11　規定の評価時点における hFVIII インヒビター力価
（FAS、TAK-672-3001）（続き）

Visit / Statistics	Overall (N=5)	
	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Follow-up at 84 days		
N	0	0
Mean	-	-
SD	-	-
Median	-	-
Minimum	-	-
Maximum	-	-
Initial Treatment Period End of Study		
N	4	4
Mean	52.0	-7.0
SD	104.00	47.46
Median	0.0	-16.0
Minimum	0	-54
Maximum	208	58

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.6.1　（単位：BU/mL）
-：データなし
FAS: full analysis set, pFVIII: porcine coagulation factor VIII, SD: standard deviation
Note: Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

（6）投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、初回投与から 24 時間時点での反応と出血エピソードに対する最終的なコントロールとの相関性

本剤の初回投与前の pFVIII インヒビター力価及び本剤の総投与量に関係なく登録された被験者 5 例全例で出血エピソードが最終的にコントロールされた。また、5 例全例が初回投与から 24 時間時点で反応ありと判定され、出血エピソードがコントロールされた。

（7）本剤の初回投与から出血エピソードがコントロールされるまでの投与期間及び総投与量

登録された 5 例全例が本剤の投与により出血エピソードがコントロールされたと判定された。よって、本剤の初回投与から出血エピソードがコントロールされるまでの総投与量は、表 2.7.3.2-9 に示す結果と同一である。本剤の初回投与から出血エピソードがコントロールされるまでの投与期間の中央値は 1.0 日〔最小値、最大値（日）：1、5〕であった（表 2.7.6.1-9）。

（8）治験薬の投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードの発生回数

登録された被験者 5 例のうち、初回の重大な出血エピソード発生後に、投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードが発生した被験者数は、1 例であった。本被験者では本剤の最終投与から 12 日後に新たな重大な出血エピソードが発生したが、このエピソードに対し本剤は投与されなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

18 歳以上の AHA 患者を登録した OBI-1-301/301a 試験、12 歳以上の hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を登録して有効な投与レジメンを検討した OBI-1-201 試験、及び 18 歳以上の AHA 患者を登録した TAK-672-3001 試験の有効性のデータを示した。

各試験の試験対象集団の特性を以下の項に示す。すべての被験者は、同意書を被験者の試験開始前に提出すること、治験実施計画書を遵守できること、許容可能な避妊法を実践することとした。各試験の詳細な選択基準及び除外基準は、それぞれの試験の治験総括報告書に示した（OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書：9.3 項、OBI-1-201 試験 治験総括報告書：9.3 項、TAK-672-3001 試験 治験総括報告書：9.3 項）。

2.7.3.3.1.1 Study OBI-1-301/301a（海外第 2/3 相：AHA）

（1）被験者の内訳

OBI-1-301/301a 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（OBI-1-301/301a 試験）

	TAK-672 [n(%)]
Subjects enrolled	29
Subjects included in intent to treat population [a)]	29 (100.0)
Subjects included in safety population [b)]	29 (100.0)
Subjects included in per protocol population [c)]	23 (79.3)
Subjects included in pharmacokinetic population [d)]	9 (31.0)
Subjects completed study [e)]	18 (62.1)
Subjects discontinued from study prematurely	10 (34.5)
Reasons for Termination	
Protocol violation	0
Adverse event	4 (13.8)
Withdrawal of consent	0
Lost to follow-up	1 (3.4)
Lack of efficacy	1 (3.4)
Other	4 (13.8)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告　Table 14.1.1

ITT: intent-to-treat, PK: pharmacokinetic, PP: per-protocol

a) The ITT population includes all eligible subjects who enroll in the trial and provide any post-screening data.

b) The safety population includes all subjects who receive at least one dose of OBI-1.

c) The PP population includes all subjects from the ITT population who met all inclusion/exclusion criteria.

d) The PK population includes all subjects in the ITT population who consent to PK draws and have factor VIII levels measured at the central reference lab.

e) There is no source data to verify study completion status for a subject.

（2）人口統計学的特性及び他の基準値の特性

OBI-1-301/301a 試験の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

OBI-1-301/OBI-1-301a 試験では、被験者の年齢の中央値は 70.0 歳〔最小値、最大値（歳）：42、90〕であった。登録された 29 例（男性 65.5%、女性 34.5%）のうち、18 例（62.1%）が白人、6 例（20.7%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、5 例（17.2%）がアジア人であった。

被験者のベースライン時の身長（24 例）の平均値は 169.1 cm〔最小値、最大値（cm）：149、186〕、体重（27 例）の平均値は 72.85 kg〔最小値、最大値（kg）：47.0、106.1〕であった（OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2）。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性
（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	TAK-672 (N=29)
Age (years)	
N	29
Mean	69.8
Median	70.0
SD	13.28
Minimum, maximum	42, 90
Gender [n (%)]	
Male	19 (65.5)
Female	10 (34.5)
Race [n (%)]	
White/Caucasian	18 (62.1)
Black or African American	6 (20.7)
Asian	5 (17.2)
Hawaiian Native or Other Pacific Islander	0
American Indian or Alaskan Native	0
Other	0
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	0
Not Hispanic or Latino	27 (93.1)
Not reported	0
Unknown	2 (6.9)
Body Mass Index (kg/m^2)	
N	24
Mean	25.2
Median	25.2
SD	6.37
Minimum, maximum	15, 38

出典：OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2
SD: standard deviation

（3）後天性血友病 A（AHA）の病歴

OBI-1-301/301a 試験に登録された被験者における AHA の病歴を表 2.7.3.3-3 に示す。

OBI-1-301/301a 試験の 29 例（ITT 解析対象集団）中 14 例に AHA の病歴があった。AHA の初回診断からの罹病期間の中央値は 0.6 ヵ月〔最小値、最大値（ヵ月）：0、19〕であった。14 例中 8 例に出血エピソードの治療歴があり、11 例に免疫抑制剤による治療歴があった。

表 2.7.3.3-3 後天性血友病 A（AHA）の病歴の要約
（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Acquired Hemophilia History	TAK-672 (N=29)
History of Acquired Hemophilia A [n (%)]	
Yes	14 (48.3)
No	15 (51.7)
Time since First Diagnosis of Acquired Hemophilia A (months)	
N	14
Mean	2.2
Median	0.6
SD	5.03
Minimum, maximum	0, 19
Treatment of Previous Bleed [n (%)]	
rFVIIa	1 (3.4)
aPCC	2 (6.9)
hFVIII	0 (0.0)
Other	5 (17.2)
Previous Highest Level of hFVIII Antibody [n (%)]	
≤5 BU	2 (6.9)
5.1 to 10.0 BU	1 (3.4)
10.1 to 15.0 BU	0 (0.0)
15.1 to 20 BU	1 (3.4)
>20 BU	8 (27.6)
Unknown	3 (10.3)
Received Immunosuppressive Therapy [n (%)]	
Yes	11 (37.9)
No	4 (13.8)
Immunosuppressive Therapy [n (%)]	
Corticosteroids	4 (13.8)
Cyclophosphamide	1 (3.4)
Other	6 (20.7)

出典：OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4
aPCC: activated prothrombin complex concentrate, BU: Bethesda unit(s), hFVIII: human coagulation factor VIII, rFVIIa: activated recombinant coagulation factor VII, SD: standard deviation

（4）試験中止例

OBI-1-301/301a 試験では登録された 29 例中 10 例が試験を中止した。このうち 5 例は治療完了後に試験を中止した。試験の中止理由は、腎不全が 1 例、尿路感染、肺炎及び非小細胞肺癌の合併症が 1 例、胆管炎及び敗血症が 1 例、追跡不能が 2 例であった（OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書 Appendix 16.3.3）。

2.7.3.3.1.2 OBI-1-201 試験（海外第 2 相、hFVIII インヒビター保有 CHA）

（1）被験者の内訳

OBI-1-201 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（OBI-1-201 試験）

Category	All Subject (n=28) n (%)
Subjects screened	28 (100)
Subjects eligible (enrolled)	24 (86)
Subjects who received study medication (ITT population)	9 (32)
Subjects completed study	7 (78)
Subjects discontinued study	2 (22)
Reason for discontinuation	
Adverse event	0
Procedural complication	0
Protocol violation	0
Subject withdrew consent	1 (11)
Study discontinued by sponsor/regulatory authority Lost to follow-up	1 (11)
Other	0
Safety population	9 (100)
Per protocol population	9 (100)
Evaluable for PK	9 (100)

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書 Table 2
ITT: Intent-to-treat, PK: pharmacokinetic

（2）人口統計学的特性及びベースライン特性

OBI-1-201 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を治験総括報告書の表 14.1.2 に示した。

本試験では hFVIII インヒビター保有 CHA の男性患者 9 例に治験薬が投与され、全例が ITT 解析対象集団に含まれた。6 例（67%）が黒人、3 例（33%）が白人であった。年齢の平均値は 23.7 歳〔最小値、最大値（歳）：14、34〕、体重の平均値は 64.7 kg〔最小値、最大値（kg）：36.4、94.5〕、身長の平均値は 172.2 cm〔最小値、最大値（cm）：148.0、192.0〕であった。

（3）hFVIII インヒビター保有の先天性血友病 A（CHA）の病歴

被験者の CHA の病歴を、OBI-1-201 試験の治験総括報告書の表 14.1.3 に示した。

8 例（89%）が重度の CHA（FVIII 活性値 1%未満）、1 例が中等度の CHA（FVIII 活性値 1%～5%）であった。8 例の hFVIII インヒビター力価の最高値は、本試験の 1 年以上前に 10.1 BU/mL 超が記録されていた。また、他の 1 例の hFVIII インヒビター力価の最高値は 5 BU/mL 以下であった。ITT 解析対象集団で試験前に pFVIII インヒビターの値の記録がある又は測定したことがある被験者はいなかった。直近の hFVIII インヒビターの中央値は 2.4 BU/mL〔最小値、最大値（BU/mL）：0、12.8〕であった。

（4）試験中止例

本剤を投与した 9 例のうち、7 例（78%）が試験を完了し、2 例（22%）が試験を早期に中止した。試験の早期中止の理由は、本剤の初回投与完了後の同意撤回（1 例）及び治験依頼者の判断による試験中止（1 例）であった。試験中止の理由については OBI-1-201 の治験総括報告書の 10.1 項に記載した。

2.7.3.3.1.3 TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

（1）被験者の内訳

TAK-672-3001 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 及び表 2.7.3.3-6 に示す。

本試験では 6 例の患者から試験参加の同意を取得し、そのうち 5 例が本試験に登録された。他の 1 例はスクリーニング時に本試験の選択・除外基準を満たさなかったため登録されなかった。また、登録された 5 例全例に治験薬が投与された。このうち 4 例が試験を完了し、他の 1 例がエミシズマブによる予防治療が必要と判断されたため、初回の出血エピソードの治療後に試験を中止した。

表 2.7.3.3-5　被験者の内訳 1（TAK-672-3001 試験）

	Results N(%)
All Subjects Who Signed the Informed Consent Form	6
Eligible for Entrance the Treatment Period	5(83.3)
Not Eligible for Entrance the Treatment Period	1(16.7)
Primary Reason for Subject Not Being Eligible	
Adverse Event	0(0.0)
Screen Failure	1(100.0)
Protocol Deviation	0(0.0)
Lost to Follow-up	0(0.0)
Withdrawal by Subject	0(0.0)
Withdrawal by Parent/Guardian	0(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0(0.0)
Other	0(0.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.3

表 2.7.3.3-6　被験者の内訳 2（TAK-672-3001 試験）

	Number of Subjects (%)
	Overall (N=5)
Eligible but Not Treated	0(0.0)
Completion	5(100.0)
Prematurely Discontinued Study Drug	0(0.0)
Completion	4(80.0)
Prematurely Discontinued the Study	1(20.0)
Reason for Discontinuation of the Study	
Lack of Efficacy	0(0.0)
Adverse Event	0(0.0)
Protocol Deviation	0(0.0)
Lost to Follow-up	0(0.0)
Withdrawal by Subject	0(0.0)
Withdrawal by Parent/Guardian	0(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0(0.0)
Other	1(100.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.1.5.1

（2）人口統計学的特性及びベースライン特性

TAK-672-3001 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3.3-7 に示す。

TAK-672-3001 試験では、登録された 5 例の被験者の年齢の中央値は 7[redacted].0 歳〔最小値、最大値（歳）：6[redacted]、8[redacted]〕であった。5 例全例が日本人で、男性 3 例及び女性 2 例であった。ま

た、被験者（5 例）のベースライン時の身長の平均値は 15[redacted].1 cm〔最小値、最大値（cm）：13[redacted]、16[redacted]〕、体重の平均値は 5[redacted].42 kg〔最小値、最大値（kg）：4[redacted].7、6[redacted].7〕であった。

表 2.7.3.3-7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS、TAK-672-3001 試験）

	Overall (N=5)
Age (years)	
N	5
Mean	7[redacted].0
SD	10.02
Median	7[redacted].0
Minimum	6[redacted]
Maximum	8[redacted]
Gender (N[%])	
Male	3(60.0)
Female	2(40.0)
Race (N[%])	
American Indian or Alaska Native	0(0.0)
Asian	5(100.0)
Black or African American	0(0.0)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	0(0.0)
White	0(0.0)
Race (Asian) (N[%])	
Asian Indian	0(0.0)
Chinese	0(0.0)
Filipino	0(0.0)
Japanese	5(100.0)
Korean	0(0.0)
Vietnamese	0(0.0)
Height (cm)	
N	5
Mean	15[redacted].1
SD	12.71
Median	15[redacted].0
Minimum	13[redacted]
Maximum	16[redacted]
Weight (kg)	
N	5
Mean	5[redacted].42
SD	7.529
Median	5[redacted].70
Minimum	4[redacted].7
Maximum	6[redacted].7
BMI (kg/m^2)	
N	5
Mean	22.68
SD	3.531
Median	20.90
Minimum	19.0
Maximum	26.9

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1

BMI: Body Mass Index, FAS: full analysis set, LLQ: lower limit of quantification, SD: standard deviation

Note 1: Factor VIII Inhibitor: Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

Note 2: Factor VIII Activity: Values below the lower limit of quantification (LLQ, including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

Note 3: The LLQ indicates various values as the assay was performed at the local laboratory.

Note 4: Activated Partial Thromboplastin Time: Values above the upper limit of quantification was treated as the upper limit value.

（3）後天性血友病 A（AHA）の病歴

TAK-672-3001 試験に登録された被験者における AHA の病歴及び治療歴をそれぞれ表 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-9 に示す。

TAK-672-3001 試験の 5 例（FAS 解析対象集団）における AHA の初回診断からの罹病期間の中央値は 0.1 ヵ月〔最小値、最大値（ヵ月）：0、33〕であった。5 例中 4 例で本剤投与前に AHA に対する治療歴があり、その内訳は、3 例で遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子（rFVIIa）製剤及び 1 例で乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子（pd-FVIIa/FX）製剤による治療であった。

ベースライン時における hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターの中央値は、それぞれ 52.0 BU/mL〔最小値、最大値（BU/mL）：7、150〕及び 0.90 BU/mL〔最小値、最大値（BU/mL）：0.0、9.3〕であった。

ベースライン時の抗ベビーハムスター腎臓（BHK）抗体は 5 例全例が陰性であった。

表 2.7.3.3-8　後天性血友病 A（AHA）の病歴（FAS、TAK-672-3001 試験）

	Overall (N=5)
Time since first diagnosis of Acquired Hemophilia A (months)	
N	5
Mean	6.6
SD	14.59
Median	0.1
Minimum	0
Maximum	33
History of any aPCC, rFVIIa and/or pd-FVIIa/FX use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	4(80.0)
No	1(20.0)
History of aPCC use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	0(0.0)
No	5(100.0)
History of rFVIIa use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	3(60.0)
No	2(40.0)
History of pd-FVIIa/FX use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	1(20.0)
No	4(80.0)
Hemoglobin (g/L) at Baseline	
N	5
Mean	90.6
SD	16.01
Median	81.0
Minimum	77
Maximum	110
Hematocrit (%) at Baseline	
N	5
Mean	28.44
SD	5.128
Median	27.50
Minimum	22.5
Maximum	35.0

表 2.7.3.3-8 後天性血友病 A（AHA）の病歴（FAS、TAK-672-3001 試験）（続き）

	Overall (N=5)
APTT Cross Mixing Test (N[%])	
Inhibitor Pattern	5(100.0)
Not Inhibitor Pattern	0(0.0)
Prothrombin Time (sec)	
N	2
Mean	9.95
SD	1.626
Median	9.95
Minimum	8.8
Maximum	11.1
Prothrombin Time (%)	
N	3
Mean	119.97
SD	38.281
Median	107.20
Minimum	89.7
Maximum	163.0
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) at Baseline	
N	5
Mean	94.52
SD	46.936
Median	67.10
Minimum	60.2
Maximum	170.0
Factor VIII Activity (%) at Baseline	
N	5
Mean	1.46
SD	2.789
Median	0.00
Minimum	0.0
Maximum	6.4
Human Factor VIII Inhibitor (BU/mL) at Baseline	
N	5
Mean	57.6
SD	55.24
Median	52.0
Minimum	7
Maximum	150
Porcine Factor VIII Inhibitor (BU/mL) at Baseline	
N	5
Mean	3.78
SD	4.784
Median	0.90
Minimum	0.0
Maximum	9.3
Anti-BHK Antibody at Baseline (N[%])	
Positive	0(0.0)
Negative	5(100.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1

aPCC：活性型プロトロンビン複合体製剤、BHK：ベビーハムスター腎臓、FAS：最大の解析対象集団、pd-FVIIa/FX：乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤、rFVIIa：遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤、SD：標準偏差

Note 1: Factor VIII Inhibitor : Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

Note 2: Factor VIII Activity: Values below the lower limit of quantification (LLQ , including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

Note 3: The LLQ indicates various values as the assay was performed at the local laboratory.

Note 4: Activated Partial Thromboplastin Time: Values above the upper limit of quantification was treated as the upper limit value.

表 2.7.3.3-9　治療歴（安全性解析対象集団、TAK-672-3001 試験）

	Number of Subjects (%)
Preferred Medication Name	Overall (N=5)
Subjects With Any Medication History	4(80.0)
EPTACOG ALFA (ACTIVATED)	3(60.0)
FACTOR VII (PROCONVERTIN);FACTOR X (STUART PROWER FACTOR)	1(20.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3.1

（4）試験中止例

TAK-672-3001 試験では登録された 5 例中 1 例が、本剤による初回の出血エピソードの治療後にエミシズマブによる予防治療が必要と判断されたため、試験を中止した。他の 4 例は試験を完了した。

2.7.3.3.2 全試験の有効性の結果の比較

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験は AHA 患者を対象に実施し、OBI-1-201 試験は hFVIII インヒビター保有 CHA 患者を対象に実施した。OBI-1-301/301a 試験は 2 つの試験（OBI-1-301 試験及び OBI-1-301a 試験）で構成されるが、1 つの成績として治験総括報告書が作成された（OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書）。なお、OBI-1-201 試験は他の 2 試験（OBI-1-301/301a 試験、TAK-672-3001 試験）と対象疾患が異なるため、有効性の結果の比較は限定的である。

（1）OBI-1-301/OBI-1-301a 試験（AHA）

有効性の主要評価項目〔本剤初回投与 24 時間後に本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）〕の結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

投与基準を満たす出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 29 例の全例（100%、95% CI：88.1%～100%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。有意水準 2.5%（片側）で正確二項検定を実施した結果、ITT 解析対象集団及び PPS 共に、p 値は 0.001 未満であった。この結果から、本剤の奏効率（反応ありの割合）は 50%を上回ることを裏付ける、強力かつ統計的に有意なエビデンスが得られた。

（2）OBI-1-201 試験（hFVIII インヒビター保有 CHA）

有効性の評価項目は、出血コントロールの成否、投与 8 回以内の出血コントロールの成否、投与 3 回以内の出血コントロールの成否、出血コントロールに必要となった総投与量、及び負荷投与後のインヒビター力価であった。

被験者 9 例の合計 25 件の出血エピソードに対して本剤が投与され、すべての出血エピソードは本剤の投与回数 8 回以内にコントロールされた。各出血エピソードのコントロール達成までの本剤の投与回数は、1 回が 20 件（80%）、2 回が 1 件（4%）、3 回が 2 件（8%）、4 回が 1 件（4%）、8 回が 1 件（4%）であった。

出血エピソードがコントロールされるまでに必要となった本剤の総投与量（負荷投与量を含む）は、50～1066.4 U/kg（中央値：224.1 U/kg）であった。また、1 回の本剤投与でコント

ロールされた 20 件の出血エピソードについて本剤の投与量をみると、中央値は 200.8 U/kg であった。

被験者 9 例中 7 例で、本剤の反復投与後に pFVIII インヒビター力価が上昇し、より高い負荷投与が必要となった。ただし、出血エピソードの過半数で、負荷投与量の算出に用いたインヒビター力価と出血エピソード発生時のインヒビター力価は異なっていた。直近の測定値よりもインヒビター力価が上昇している時点に発生した出血エピソードは、本剤投与時の負荷投与の有無にかかわらず、いずれも 1 回の投与でコントロールされた。

（3）TAK-672-3001 試験（AHA）

有効性の主要評価項目〔本剤の初回投与 24 時間後における本剤の投与による治療反応が認められた重大な出血エピソードの割合（反応ありの割合）〕の結果を表 2.7.3.2-6 に示した。

投与基準を満たす出血エピソードに対して本剤による治療を受けた 5 例全例（100%、95% CI：47.818%～100.000%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では有効性評価項目の部分集団解析は実施しなかった。

TAK-672-3001 試験の日本人被験者において、本剤投与開始前の抗 pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下又は 20 BU 超の部分集団で投与 24 時間後の反応について解析した結果を表 2.7.3.3-10 に示す。本試験では投与開始前の抗 pFVIII インヒビター力価が 20 BU 超であった被験者はおらず、5 例全例が 20 BU 以下であった。投与 24 時間後の反応は、抗 pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下であった 5 例全例が反応ありと判定された（95% CI：47.818%～100.000%）。

表 2.7.3.3-10　TAK-672 投与開始前の抗 pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下又は 20 BU 超の部分集団における投与 24 時間後の TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001）

( ): Percent

Variable / <Item>	/ Category		Positive	Negative	Total	95% exact CI	
						Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at 24 hours after the initiation of treatment	<Anti-pFVIII inhibitor titer prior to initiation of treatment>	<=20 BU	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
		>20 BU	0 (0.0)	0 (0.0)	0		

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.3.1

BU: Bethesda unit(s), CI: confidence interval, FAS: full analysis set, pFVIII: porcine coagulation factor VIII

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 臨床試験で検討した用法・用量

本剤の臨床試験で検討した用法・用量は、非臨床試験、PK 試験、薬力学試験、in vivo 単回投与及び反復投与毒性試験、対照薬である HYATE:C のヒトの標準臨床用量、規制当局が

確立したガイドラインに基づいて設定した。本剤の臨床試験で検討した用法・用量は以下の通りである。

OBI-1-201 試験（第 2 相）では、hFVIII に対するインヒビターを保有する CHA 患者を対象として本剤の安全性及び止血効果を検討した。9 例における計 25 件の出血エピソード（非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血）に対して本剤が投与された。また、25 件中 17 件（68%）の出血エピソードに対して本剤が負荷投与された。いずれの出血エピソードも、本剤の投与回数が 8 回以内にコントロールできた。25 件中 20 件（80%）の出血エピソードは 1 回の投与でコントロールされ、他の 5 件（20%）の出血エピソードは 2～8 回の投与が必要であった。出血エピソード全体で、負荷投与及び治療用量として 1 件の出血エピソードをコントロールするために投与された総投与量の中央値は 224.1 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、1066.4〕であった。1 回の投与でコントロールされた 20 件の出血エピソードに対する総投与量（負荷投与を含む）の中央値は 200.8 U/kg であった。効果安全性評価委員会は、提示されたデータが、先天性血友病患者の非致命的な出血エピソードの治療に対して、本剤の安全性及び有効性を裏付けるものであることに同意した。そこで、OBI-1-201 試験を早期に終了し、以後の臨床試験では、本剤の初回の固定用量として 200 U/kg を選択することが決定された。

OBI-1-201 試験では、本剤の投与は安全で、忍容性は良好であった。登録された 9 例のうち、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は 7 例（78%）で 18 件みられた。治験薬と因果関係が否定できない TEAE は 2 例、重度の TEAE は 3 例及び重篤な TEAE は 3 例にみられた。試験中止に至った TEAE 及び死亡はみられなかった。

OBI-1-301/301a 試験では、本剤の初回投与量として 200 U/kg（固定用量）を投与した。初回投与後、最初の 24 時間までは約 2～3 時間ごとに FVIII 活性を評価し、FVIII 活性トラフ値（重大な生命を脅かす出血又は四肢の機能低下に至る恐れのある出血では 80%超、その他のすべての重大な出血の場合は 50%超）及び臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で本剤を追加投与した。ただし、通常、2 時間ごとに 400 U/kg を超えないこと（4800 U/kg/24 時間）及び FVIII 活性の血中濃度は 200%（U/dL）を超えないこととした。本剤の投与は、最初の 24 時間及びそれ以降を含め、出血がコントロールされるまで、有効性が認められないと治験責任医師が判断し治験薬投与を中止するまで、又は被験者が試験から脱落するまで継続した。

OBI-1-301/301a 試験では、初回の出血エピソードが認められた 29 例全例（100%、95 % CI：88.1%～100%）で、初回投与 24 時間後の時点で、治験責任医師により本剤に対して反応ありと判定された。

初回投与の 16 時間後までにすべての出血エピソードで本剤に対して反応が認められた。投与 8 時間後の時点で 95%の被験者（21 例中 20 例）、16 時間後の時点で 100%の被験者（全 19 例）で反応が認められたことから、初回投与から 24 時間以内に出血がコントロールされる傾向が認められた（OBI-1-301/301a 試験治験総括報告書 11.4.1.2.2 項）。

出血の最終的なコントロール（投与基準を満たす出血がコントロールされたことと定義する）の判定に基づくと、ITT 解析対象集団における最終的にコントロールされた割合は 86.2%（25/29 例）であった。出血エピソードが最終的にコントロールされた被験者における、出

血エピソードがコントロールされるまでの 1 回あたりの投与量の中央値は 133.0 U/kg、総投与量の中央値は 1523.0 U/kg であった（表 2.7.3.4-1）。

表 2.7.3.4-1　出血エピソードがコントロールされた被験者 25 例における、TAK-672 の総投与量の要約（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Median	First 24 hours	24 hours to control	Total until control
Dose per infusion (units per kg)	200	100	133.0
Total dose (units per kg)	493.3	1050.0	1523.0
Number of infusions	3.0	10.5	12.0
Exposure days	-	6.0	6.0

出典：5.3.5.2-5、5.3.5.2-6

一次治療として本剤を投与した被験者（本剤の初回投与前に止血薬の即時投与の報告がないことと定義した）18 例中 17 例（94%）で、最終的に出血エピソードがコントロールされた。本剤の初回投与前に止血薬（rFVIIa、活性型プロトロンビン複合体製剤、トラネキサム酸等）の投与を受けたのは 11 例で（OBI-1-301/301a 試験治験総括報告書 Appendix 16.2.11.1）、このうち 8 例（73%）で最終的に出血エピソードがコントロールされた（OBI-1-301/301a 試験治験総括報告書 Appendix 16.2.6.1）。

OBI-1-301/301a 試験では、本剤投与は安全で、忍容性は良好であった。登録された 29 例中、TEAE は 27 例（93.1%）で 264 件みられた。TEAE の程度は多くが軽度（50.4%）又は中等度（37.9%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 6 例（20.7%）にみられた。重篤な TEAE は 13 例（44.8%、33 件）にみられ、このうち 7 例が死亡した。本試験でみられた重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

OBI-1-301/301a 試験の結果、本剤の奏効率（反応ありの割合）は 50%を上回ることを裏付ける、強力かつ統計的に有意なエビデンスが得られたこと、本剤の投与は安全で忍容性は良好であったことから、用法用量の妥当性を裏付ける結果が得られた。

また、日本人 AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験（第 2/3 相）では、OBI-1-301/301a 試験と同様の用法用量にて本剤を投与した。追加の投与量については OBI-1-301/301a 試験の 24 時間当たりの最大投与量（4800 U/kg）と同じであったが、本試験においては 4 時間ごとに 800 U/kg を超えないこととした。

初回の出血エピソードが発生した被験者の初回投与 24 時間後における本剤に対する反応は、5 例全例（100%、95% CI：47.818%～100.000%）で治験責任医師により反応ありと判断された。「反応あり」とは、臨床状態の改善及び規定した FVIII 活性のトラフ値の達成に基づいて効果あり又は部分的に効果あり（すなわち止血又は出血の改善）が認められたことと定義した。

本剤の初回投与 24 時間後までの規定の評価時点における、治験責任医師により判断された出血エピソードの本剤に対する反応は、初回投与 8、16 及び 24 時間後では、評価した 4 例又は 5 例の全例で反応ありであった（2.7.3.2.3.2）。

治験責任医師判定による重大な出血エピソードの本剤に対する最終的な反応（投与基準を満たす出血エピソードがコントロールされたと定義する）については、本剤が投与された被験者 5 例全例で初回の重大な出血エピソードがコントロールされた。全体として、出血エピ

ソードがコントロールされるまでの被験者ごとの総投与量及び総投与回数の中央値は、それぞれ 548.4 U/kg 及び 3 回であった（表 2.7.3.2-9）。

TAK-672-3001 試験では、本剤の投与は安全で、忍容性は良好であった。AHA 患者における本剤の既知の安全性プロファイルの変更が必要な有害事象は認められなかった。登録された 5 例に合計 49 件の TEAE がみられた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 1 例に 2 件みられた。重度の TEAE は 1 例に 2 件みられ、重篤な TEAE は 2 例に 5 件みられた。試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡例はみられなかった。

本剤の PK に関しては、本剤の効果（出血エピソードのコントロール）の検討のために測定した出血状態での血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）とノンコンパートメントモデルによる PK 評価に用いた血漿中 FVIII 活性値（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験）を統合した血漿中 FVIII 活性値を用いて、母集団 PK 解析及び曝露－反応（ER）解析を実施した。また、母集団最終 PK モデルに基づく出血状態での初回投与から 24 時間以内における PK パラメータを比較することで、日本人 AHA 被験者（TAK-672-3001 試験）と非日本人 AHA 被験者（OBI-301/301a 試験）間の本剤の PK の民族差を検討した。母集団 PK 解析での共変量探索の結果、人種（日本人 vs 非日本人）は CL に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。また、日本人被験者と非日本人被験者間の体重で補正した Vc に大きな差はみられなかった。以上より、日本人被験者と非日本人被験者の PK 特性に顕著な差はなく、非日本人患者に対する本剤の用法・用量は日本人患者に外挿可能であると考えられる（2.7.2.3）。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

AHA 患者を対象とした TAK-672-3001 試験及び OBI-1-301/301a 試験の結果から裏付けられる推奨用法・用量は以下のとおりである。

用法及び用量

・18 歳以上の患者には、初回投与量は体重 1 kg 当たり 200 単位とする。その後は、出血の程度に応じて、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を確認しながら投与量と投与頻度を調節する。

用法及び用量に関連する注意

(1) 初回投与後、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態を適宜モニタリングしながら、臨床判断に基づいて投与量、投与頻度及び投与期間を決定すること。

1) 急性出血の治療においては、表 2.7.3.4-2 を参考にすること。
急性出血の治療においては、初回投与量は 200 U/kg とし、2 回目以降の投与頻度は表 2.7.3.4-2 の目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値を維持するように、臨床反応に基づき決定すること。

表 2.7.3.4-2　出血の程度に応じた目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値及び投与頻度の目安

出血の程度	目標血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値（%又は IU/dL）	投与頻度
軽度： 軽度の筋肉内出血（神経血管障害なし）及び関節内出血	≧ 50	4～12 時間ごと （適宜、血液凝固第 VIII 因子活性や患者の状態に基づいて決定する。）
中等度及び重度： 中等度から重度の筋肉内出血及び関節内出血、後腹膜出血、消化管出血、頭蓋内出血	≧ 80	

2）本剤による治療効果は多くの場合 24 時間以内に認められる。治療効果が認められた後は、出血がコントロールされるまで、血液凝固第 VIII 因子活性トラフ値が 30～40%に維持される投与量及び投与頻度で本剤の投与を継続することができる。なお、投与期間は患者の状態に基づき判断すること。

3）本剤の投与量を調整する際、血液凝固第 VIII 因子活性の上限は 200%を目安とし、1 回投与量の上限は 2 時間ごと 400 U/kg を目安とすること。ただし、投与後の血液凝固第 VIII 因子活性及び患者の状態に基づき治療上の有益性を考慮した上で必要性を認める場合には、1 回投与量の上限は 4 時間ごと 800 U/kg を目安とすること。

2.7.3.5 効果の持続性、耐薬性

本剤は、AHA における出血エピソードの急性治療薬として開発されており、本剤の長期投与による有効性のデータは得られていない。本剤は、出血エピソードの再発を予防する免疫抑制療法等の長期療法に併用して使用されることが想定される。

本剤 200 U/kg を投与した際の FVIII 活性の半減期の中央値は、日本人被験者では 2.05 時間及び非日本人被験者では 5.10 時間であった（2.7.2.3.4）。すなわち、本剤は長期間作用型ではないため、国内外の臨床試験では、被験者の出血エピソードがコントロールされるまで繰り返し投与を行った。また出血エピソードが効果的にコントロールされた後も治癒を可能とするため本剤を繰り返し投与することを可能とした。

TAK-672-3001 試験で本剤を投与された 5 例全例で最終的に出血がコントロールされたと判定された（表 2.7.3.2-7）。これら 5 例の投与回数及び投与期間の最大値はそれぞれ 3 回及び 5 日であった（表 2.7.3.2-9、TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7）。OBI-1-301 試験で本剤を投与された 29 例中 25 例で最終的に出血がコントロールされたと判定された（表 2.7.3.2-2）。これら 25 例の投与回数及び投与期間の最大値はそれぞれ 79 回及び 65 日であった（OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3）。また、両試験では、初回の出血エピソードで本剤による反応が認められた被験者に対して、その後の出血エピソードが発生した場合についても本剤の投与対象としていた。TAK-672-3001 試験では該当する投与はなかったが、OBI-1-301 試験では 3 例のその後の出血エピソードに対して本剤が投与され、このうち 2 例で本剤の初回投与後のその後の出血エピソードの本剤に対する反応が認められた（2.7.3.2.1.2）。したがって、治療を行うために繰り返し投与が必要で、それに

よる安全性の懸念はなかった。同様に、その後の出血エピソードに対して投与を行った場合にも安全性に懸念はなかった。

pFVIII インヒビターが発現すると、出血エピソードに対する本剤の治療効果（出血エピソードがコントロールされる）に影響する可能性がある〔2.7.4.2.1.4 (2)〕ことから、本剤を投与しても血液凝固第 VIII 因子活性の上昇がみられない場合、又は十分な止血効果が得られない場合には pFVIII インヒビターの検査を行うなど注意深く対応し、適切な処置を行うよう、添付文書にて注意喚起する予定である。pFVIII インヒビターが検出された場合は、医師が、その後の本剤の効果について医学的に評価し、本剤による治療の継続又は中止を判断する。

2.7.3.6 臨床的有効性の結論

海外で実施された OBI-1-301/301a 試験及び日本人患者を対象として国内で実施された TAK-672-3001 試験の有効性評価の結果から、AHA 患者における出血エピソードをコントロールする上で本剤は有効であることが示された。

2.7.3.7 参考文献

[1] Tiede A, Giangrande P, Teitel J, Amano K, Benson G, Nemes L, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. Haemophilia. 2019;25(6):969-78.

2.7.3.8 付録

該当なし

目次

略号一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
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 12
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.3.1 血液学的検査 31
2.7.4.3.2 血液生化学的検査 31
2.7.4.3.3 尿検査 32
2.7.4.3.4 FVIII 活性及び活性化部分トロンボプラスチン時間 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
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 32
2.7.4.5.1 内因性要因 32
2.7.4.5.2 外因性要因 32
2.7.4.5.3 薬物相互作用 33
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 33
2.7.4.5.5 過量投与 33
2.7.4.5.6 薬物乱用 33
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 33
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響 33
2.7.4.6 市販後データ 33
2.7.4.7 参考文献 35

表

表 2.7.4.1-1 安全性の臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧 5
表 2.7.4.1-2 各試験の有害事象と治験薬との因果関係 9
表 2.7.4.1-3 各試験の有害事象及び TEAE 定義 10
表 2.7.4.1-4 各臨床試験における本剤曝露状況の要約 11
表 2.7.4.1-5 本剤の各臨床試験における被験者の人口統計学的特性 13
表 2.7.4.2-1 本剤の臨床試験における TEAE の概要（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験：安全性解析対象集団） 14

表 2.7.4.2-2　本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団） 14
表 2.7.4.2-3　本剤の国内臨床試験におけるすべての TEAE （TAK-672-3001 試験、安全性解析対象集団） 19
表 2.7.4.2-4　本剤の臨床試験における死亡に至った TEAE （安全性解析対象集団） 22
表 2.7.4.2-5　本剤の臨床試験における重篤な TEAE 22
表 2.7.4.2-6　すべての重篤な TEAE（OBI-1-301/301a 試験、安全性解析対象集団） 23
表 2.7.4.2-7　すべての重篤な TEAE（OBI-1-201 試験、安全性解析対象集団） 24
表 2.7.4.2-8　すべての重篤な TEAE（TAK-672-3001 試験、安全性解析対象集団） 25
表 2.7.4.3-1　海外試験で報告された臨床検査関連の TEAE 29
表 2.7.4.3-2　国内試験で報告された臨床検査関連の TEAE 31

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AHA	acquired hemophilia A	後天性血友病 A
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BU	Bethesda unit	ベセスダ単位
CHA	congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	preferred term	基本語
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
SOC	system organ class	器官別大分類
TAK-672	Product code name for rpFVIII; formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	—
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
U	unit(s)	単位

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

TAK-672〔遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子（rpFVIII）、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672〕（以下、本剤）の安全性プロファイルは、以下 4 つの完了済みの臨床試験で得られた安全性データの解析に基づいて評価した。

- 後天性血友病 A（AHA）患者を対象とした海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）
- ヒト血液凝固第 VIII 因子（hFVIII）インヒビターを保有する先天性血友病 A（CHA）患者を対象とした海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）
- hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を対象とした海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）
- AHA 患者を対象とした国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）

本承認申請では、これらの 4 試験で本剤を投与した計 47 例の安全性データを示す。本剤の安全性に関する評価項目は各臨床試験でほぼ同様であり、既往歴及び併用薬の調査、身体所見、臨床所見、臨床検査、バイタルサイン、血液凝固検査、血液凝固第 VIII 因子（FVIII）活性値、hFVIII インヒビター力価、ブタ血液凝固第 VIII 因子（pFVIII）インヒビター力価、抗ベビーハムスター腎臓（BHK）抗体力価、並びに出血及び有害事象の評価等であった。

本剤は AHA 成人患者の出血エピソードのオンデマンド治療薬及びコントロール薬として、2014 年 10 月 23 日に米国で世界最初の承認を取得し、海外市販後に非介入市販後安全性調査試験 2 試験（241302 試験及び 241501 試験）及び第 3 相試験（241502 試験）の計 3 試験が実施された。本剤の安全性プロファイルを支持する安全性データとして、これらの 3 試験も参考資料として安全性の臨床データパッケージに含めた。

臨床データパッケージに含めた 7 つの臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　安全性の臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.1	2/3	TAK-672-3001 （評価） 国内 9 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：4 時間ごとに 800 U/kg まで）	予定例数：5 例以上 投与例数：5 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2021 年 4 月～2022 年 11 月	5.3.5.2-1
2.7.6.2	2/3	OBI-1-301/301a （評価） 海外 25 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：2 時間ごとに 400 U/kg まで）	予定例数 :28 例以上 投与例数 :29 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2010 年 11 月～2013 年 10 月	5.3.5.2-2

表 2.7.4.1-1　安全性の臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧（続き）

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.3	2	OBI-1-201 （参考） 海外 16 施設	有効性、安全性、PK	合併症を伴わない関節又は軟部組織の出血エピソードがあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上、ロシアは 18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照	本剤 負荷用量 すべての被験者（本剤に対するインヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除く）に、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価及びヘマトクリット値で決定される負荷用量を、治療用量の初回投与前に静脈内投与 治療用量 投与回数に応じて以下の用量にて静脈内投与 投与 1～3 回目：50 U/kg 投与 4～6 回目：100 U/kg 投与 7 及び 8 回目：150 U/kg	予定例数 :12 例以上 投与例数：9 例	以下のいずれかの時点まで 1. 出血エピソードがコントロールされる 2. 8 回の本剤投与 3. 24 時間で 1000 U/kg の本剤投与 4. 有効性の欠如と判断される（治験責任医師による）	2005 年 7 月～2007 年 9 月	5.3.5.4-1
2.7.6.4	1	OBI-1-101 （評価） 海外 8 施設	安全性、忍容性、PK	非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	本剤群 100 U/kg を静脈内に単回投与 HYATE:C 群 100 U/kg を静脈内に単回投与	予定例数：16～24 例 投与例数：9 例 本剤群：4 例 HYATE:C 群：5 例	1 日	2003 年 4 月～2005 年 1 月	5.3.5.4-3

表 2.7.4.1-1　安全性の臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧（続き）

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.5	3	241502 （参考） 海外 21 施設	有効性（周術期）、 安全性	外科的処置を予定し hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上かつ 75 歳以下の男性）	国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照、	本剤 以下の用量を静脈内投与 負荷用量 手術の種類（大手術又は小手術）、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価、ヘマトクリット値に基づき算出 術後用量 被験者の体重及び FVIII 目標値に基づき算出	予定例数 :12 例 投与例数 : 8 例	施術の種類並びに術後の臨床判断及び FVIII 活性により異なる	2016 年 12 月～2021 年 1 月	5.3.5.4-5
2.7.6.6	4	241302 （参考） 海外 18 施設	安全性、有効性	AHA 患者（18 歳以上）	多施設共同、非盲検、非対照、非介入、前向き及び後ろ向き	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	予定例数 :40 例以上 登録例数 :53 例	治療担当医師の指示に従う	2015 年 12 月～2019 年 6 月	5.3.6-1
2.7.6.7	4	241501 （参考） 海外 28 施設	安全性、有効性	AHA 患者	国際多施設共同、非対照、非介入、単一コホート、前向き及び後ろ向き	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	予定例数 :50 例 登録例数 :50 例	治療担当医師の指示に従う	2016 年 12 月～2021 年 7 月	5.3.6-2

AHA：後天性血友病 A、BU：ベセスダ単位、CHA：先天性血友病 A、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、hFVIII：ヒト血液凝固第 VIII 因子、pFVIII：ブタ血液凝固第 VIII 因子、PK：薬物動態、U：単位

a. TAK-672-3001 試験及び OBI-1-301/301a 試験は被験者ごとの試験期間を提示。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

OBI-1-301/301a 試験は、AHA 患者を対象として、重大な出血エピソードに対する本剤の有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価する第 2/3 相、多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照試験である。

本試験では、初回投与量を 200 単位（U）/kg とし、2 回目以降は FVIII 活性（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で追加投与した。初回の出血エピソードが本剤投与によりコントロールされた者に対しては、その後の（2 回目以降の）出血エピソードについても本剤の治療対象とした。

安全性評価項目は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、体重、バイタルサイン、hFVIII インヒビター力価、pFVIII インヒビター力価及び抗 BHK 抗体力価とした。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-201 試験は、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を対象として、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対する本剤の有効性、安全性及び PK を評価する第 2 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。

本試験では、初回の治療用量を 50 U/kg とし、臨床状態に応じて追加投与した。また、本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）力価が 0.8 ベセスダ単位（BU）未満である場合を除いて、すべての被験者に負荷用量を投与した。

安全性評価項目は、TEAE、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、体重、バイタルサイン、hFVIII インヒビター力価、pFVIII インヒビター力価及び抗 BHK 抗体力価とした。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-101 試験は、非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有し、かつ、pFVIII インヒビター力価が 20 BU/mL 以下の CHA 患者を対象として、本剤の安全性、忍容性及び PK を HYATE:C を対照として評価する第 1 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験である。

被験者を pFVIII インヒビター力価ごと（0～10 BU：低力価、10.1～20 BU：高力価）に分類し、HYATE:C 100 U/kg（及び本剤プラセボ）投与群又は本剤 100 U/kg（及び HYATE:C プラセボ）投与群に無作為に割り付けた。非出血状態の被験者に対して Day 1 に HYATE:C 又は本剤を投与し、Day 29 まで調査・観察を実施した。

安全性評価項目は、有害事象、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、体重、バイタルサイン、hFVIII インヒビター力価及び pFVIII インヒビター力価とした。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

TAK-672-3001 試験は、日本人の AHA 患者を対象として、重大な出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性を評価する第 2/3 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。

本試験では、本剤の初回投与量を 200 U/kg とし、2 回目以降は臨床状態及び投与基準を満たす出血の状態に基づき、治験責任医師の判断で 4～12 時間ごとに追加投与した。本剤に対する治療反応が認められた場合は、その後の出血エピソードについても本剤の治療対象とし、治験責任医師の判断で、本剤又はバイパス製剤を投与した。

安全性評価項目は、TEAE〔特に注目すべき有害事象（過敏症反応、pFVIII インヒビターの新規発現、pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビターの増加を伴う既往反応及び血栓塞栓症）を含む〕、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、体重、バイタルサイン、hFVIII インヒビター力価、pFVIII インヒビター力価及び抗 BHK 抗体力価とした。

2.7.4.1.1.2 安全性データの評価方法

（1）解析対象集団

安全性評価に使用する解析対象集団は、OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-3001 試験では「安全性解析対象集団」、OBI-1-101 試験では「Intent-to-Treat 集団（ITT 解析対象集団）」とした。いずれの集団も、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義した。

（2）有害事象の評価方法

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて読み替えた。使用した MedDRA のバージョンは、OBI-1-301/301a 試験では Ver.13.1、OBI-1-201 試験では Ver.9.0、TAK-672-3001 試験では Ver.25.0 であった。OBI-1-101 試験では試験の解析時には MedDRA による有害事象の読替えは行われなかったが、本申請資料では MedDRA Ver. 8.0 を用いて読み替えた。

OBI-1-301/301a 試験では有害事象の程度を 4 段階（軽度、中等度、重度及び生命を脅かす程度）で判定し、OBI-1-201 試験、OBI-1-101 試験及び TAK-672-3001 試験では 3 段階（軽度、中等度及び重度）で判定した。

各臨床試験において、有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.4.1-2 のように分類・定義した。

表 2.7.4.1-2　各試験の有害事象と治験薬との因果関係

試験番号	分類
OBI-1-301/301a[a]	明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない、多分関連なし、関連なし
OBI-1-201[b]	明らかに関連あり、関連あるかもしれない、関連なし
OBI-1-101[c]	明らかに関連あり、関連あるかもしれない、関連なし
TAK-672-3001	関連あり、関連なし

TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

a. 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された TEAE 並びに因果関係が不明な TEAE を治験薬との因果関係が否定できない TEAE とした。

b. 「明らかに関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された TEAE を治験薬との因果関係が否定できない TEAE とした。

c. 「明らかに関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では、有害事象として TEAE に焦点をあてて記載した。各試験の TEAE の定義は表 2.7.4.1-3 のとおりとした。

表 2.7.4.1-3　各試験の有害事象及び TEAE 定義

試験番号	有害事象	TEAE
OBI-1-301/301a	治験薬との因果関係の有無に関わらず、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごと（治験薬の投与前に生じた事象も含む）	・治験薬投与前に発現していなかった事象 ・治験薬投与前より存在していたが、投与期間中に程度が悪化した事象 ・治験薬投与前より存在しており、投与期間中に程度の悪化はみられないが、治験薬との因果関係ありとなった事象
OBI-1-201		・それぞれの出血エピソードに対する 1 回目の治験薬投与日から 1 日以内に発現した有害事象 ・治験薬投与から次の出血エピソードより前に発現した有害事象 ・治験薬投与から 30 日以内に発現した有害事象
OBI-1-101[a]		―
TAK-672-3001		・治験薬の投与開始以降に発現した有害事象 ・治験薬投与前より存在していたが、治験薬の投与開始後に重症度又は関連性が増大した事象 ・発現日が治験薬の投与日と同じであるが、発現時刻が不明の有害事象

TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
a. TEAE は定義されなかった。

投与群又は本剤との因果関係の判定結果を問わず、すべての有害事象を記録した。これらの有害事象には、薬物反応、事故、試験の投与期間中に発症した疾患、既存疾患の増悪を含めた。継続中の有害事象については、その後の規定の観察時点において評価した。

OBI-1-301/301a 試験では、治験薬の投与対象とならない出血エピソード及び以下に示すその後の重大な出血エピソード（初回の出血エピソードの継続ではない）は有害事象として取り扱った。また、投与対象となる初回の出血エピソードの評価時と同様に出血エピソードのコントロールについて評価した。

- ○ 初回の出血エピソードに対する本剤の最終投与から 2 週間以内に、同じ部位で発生した出血エピソード
- ○ 初回の出血エピソードに対する本剤の最終投与から 1 週間以内に、初回とは異なる部位で発生した出血エピソード

有害事象として記録した新たな重大な出血エピソードについては、投与対象となる出血エピソードと同様に、すべての治療、評価、転帰を詳細に記録した。追跡調査来院のスケジュールは、投与対象となる出血又は新たな出血のいずれに対しての投与かを問わず、本剤の最終投与時点を基準にして設定した。

TAK-672-3001 試験では、下記の新たな出血エピソードについて有害事象とみなし、治療、評価及び反応について、すべて適切に記録した。

- ○ 初回の出血エピソードの再発（治験薬の投与基準を満たす初回の出血エピソードが治験薬の投与により止血したものの、本剤の最終投与から 2 週間以内に同一部位から出血が認められた場合）

○ 初回の出血エピソードの再発とはみなされない出血エピソード（例えば、他の部位からの出血、又は本剤の最終投与から 2 週間以上経過した後に生じた出血）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本申請の安全性データには、4 つの臨床試験で本剤を投与された合計 47 例が含まれた（表 2.7.4.1-4）。本剤を投与した被験者について以下に要約する。

表 2.7.4.1-4　各臨床試験における本剤曝露状況の要約

Dose	OBI-1-301/301a	OBI-1-201	OBI-1-101	TAK-672-3001
N	29	9	4	5
Total Exposure per Subject (Median U/kg)	1842.0	314.0	100	548.4
Total Exposure per Subject (Median Days)	-	2	1	1.0
Total Number Infusions per Subject (Mean)	27.0	4.4	1	2.6

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Appendix IV、OBI-1-201 試験　治験総括報告書　12.1 項及び Table 14.1.5、OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.1.5.1、TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.7

-- = not calculated for this study

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

重大な出血エピソードがあり、hFVIII インヒビター陽性かつ pFVIII インヒビター力価が 20 ベセスダ単位（BU）以下の 29 例の AHA 患者に本剤を投与した。なお、このうち 1 例は治験実施計画書の選択基準に規定された AHA の基準に適合していなかった。

本剤の 1 日の投与回数（中央値）は、1.76 回〔最小値、最大値（回）：0.2、5.6〕であり、試験期間中の投与回数（中央値）は 15.0 回〔最小値、最大値（回）：2、140〕であった。総投与量（中央値）は、1842.0 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：150、27659〕であった。

各被験者の投与量に大きなばらつきがあったため、全体の曝露量のばらつきも大きかった。治験責任医師は、治験実施計画書に従って、FVIII 活性値及び臨床評価に基づいて用量（単位数及び頻度）を設定した。投与計画が多様で、極めて高用量又は極めて低用量の投与を受けたことによる外れ値が存在したことから、各被験者の総投与量及び総投与回数の平均値及び中央値は大きく異なっていた。一方で、1 日あたりの投与回数は被験者間で同程度であったことから、1 日あたりの投与回数の平均値及び中央値は類似していた。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血がみられる、hFVIII インヒビター陽性かつ pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下の CHA 患者 9 例に本剤を投与した。被験者のベースライン時点の hFVIII インヒビター力価は、9 例中 6 例で 20 BU を上回り、2 例で 10.1～20.0 BU で、1 例で 5 BU 以下であった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3）。

試験期間中に被験者 9 例に計 25 件の出血エピソードが認められ、その治療のために本剤が計 40 回投与された。本剤の負荷用量を含めた初回投与量（中央値）は 159 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、576〕で、被験者の個々の出血エピソードの治療に要した本剤の総投与量は 50～2260 U/kg であった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　11.4.7 項及び 12.1 項）。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者 9 例に本剤 100 U/kg 又は HYATE:C 100 U/kg を単回投与した。

スクリーニング時の pFVIII に対するインヒビター力価に基づいて被験者を層別化（低力価：0～10 BU/mL 及び高力価：10.1～20 BU/mL）し、以下の群に無作為に割り付けた。

1）本剤群：初めに HYATE:C プラセボを投与し、次に本剤 100 U/kg を投与する群

2）HYATE:C 群：初めに HYATE:C 100 U/kg を投与し、次に本剤プラセボを投与する群

本試験に組み入れられた 9 例のうち 4 例が本剤群（100 U/kg）、5 例が HYATE:C 群に割り付けられ、治験薬を投与された。各被験者は、プラセボの投与に加えて 1 つの治験薬のみの投与を受けた。OBI-1-101 試験のスクリーニング時における pFVIII インヒビターの力価は、9 例中 6 例（本剤群 3 例、HYATE:C 群 3 例）がベースライン時に 0.8 BU 未満であり、残りの 3 例（本剤群 1 例、HYATE:C 群 2 例）では 4.9 BU 以上であった（OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Appendix IV　Listing 1）

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

重大な出血エピソードがみられる hFVIII インヒビター陽性（0.6 BU 以上）の AHA 患者 5 例に本剤を投与した。

本剤の 1 日の投与回数（中央値）は、1.5 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であり、試験期間中の投与回数（中央値）は 3.0 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であった。総投与量（中央値）は、548.4 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：198、1803〕であった。試験期間中の各被験者の出血エピソードの発生は、5 例中 4 例が初回のみ（1 回）であった。他の被験者 1 例は、その後の出血エピソードが発生したものの本剤は投与されなかった。そのため、TAK-672-3001 試験で示した曝露量の結果は初回の出血エピソードに対する投与によるものである。

治験実施計画書に従い、治験責任医師が FVIII 活性値及び臨床評価に基づいて用量（単位数及び頻度）を設定した。

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

OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では、重大かつ致命的な出血エピソード又は四肢の機能低下に至る恐れのある出血エピソードがみられる、hFVIII インヒビターを保有する AHA 患者を登録した。

OBI-1-101 試験及び OBI-1-201 試験では、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を登録した。OBI-1-101 試験では非出血状態の被験者を登録し、OBI-1-201 試験では非致命的な出血又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血がみられる被験者を登録した。すべての投与は入院下で行った。

本剤の各臨床試験における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-5 に要約した。

表 2.7.4.1-5　本剤の各臨床試験における被験者の人口統計学的特性

Parameter	OBI-1-301/301a	OBI-1-201	OBI-1-101	TAK-672-3001
N	29	9	4	5
Age				
Mean	69.8	23.7	31.8	7[redacted].0
Median	70.0	23	28	7[redacted].0
Range	42, 90	14, 34	15, 57	6[redacted], 8[redacted]
Gender				
Male	19	9	4	3
Female	10	0	0	2
Race				
White/Caucasian	18	3	3	-
Black or African American	6	6	1	-
Asian	5	-	-	5
Body weight (kg) [a]				
Mean	72.85	64.72	83.4	5[redacted].42
Median	74.10	60.10	66.6	5[redacted].70
Range (Min, Max)	47.0, 106.1	36.4, 94.5	64.5, 135.8	4[redacted].7, 6[redacted].7

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Table 2 及び Appendix IV、OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2 及び Listing 16.2.4.1、OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2、TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1
CSR=Clinical Study Report; Max=maximum; Min=minimum
a　N=27 for body weight calculations in study OBI-1-301/301a (OBI-1-301/301a CSR, Table 14.1.2)

海外試験（OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-101 試験）では被験者の年齢の範囲は 14～90 歳、年齢の中央値は OBI-1-101 試験で 28 歳、OBI-1-201 試験で 23 歳であった。OBI-1-301/301a 試験では年齢の中央値が 70 歳であったが、これは AHA が一般に高齢者に好発することと一致している。登録時に高齢であるため、OBI-1-301/301a 試験の被験者では、他の 2 つの臨床試験の被験者と比べて、重大な合併症を有する被験者が多かった（OBI-1-301/301a 試験治験総括報告書　Table 14.1.3）。全体として、本剤を投与した被験者は主に白人男性であった。OBI-1-101 試験及び OBI-1-201 試験の被験者はすべて男性で、OBI-1-301/301a 試験では 29 例中 10 例が女性であった。

国内試験（TAK-672-3001 試験）でも、OBI-1-301/301a 試験の被験者と同様に高齢の AHA 患者が登録され、被験者の年齢の中央値は 7[redacted] 歳であった。全例が日本人であり、5 例中 2 例が女性であった。最も多くみられた合併症は高尿酸血症（3 例、60.0%）で、次いで貧血、慢性心不全、尿路感染、骨粗鬆症及び高血圧（各 2 例、40.0%）であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

試験対象集団、出血の状態及び重症度、並びに投与レジメンが異なるため、安全性データについては併合せず、試験ごとに要約した。海外試験及び国内試験でみられた TEAE を表 2.7.4.2-1 に要約した。また、海外試験及び国内試験の器官別大分類（SOC）別／基本語（PT）別の TEAE の要約を表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示した。

表 2.7.4.2-1　本剤の臨床試験における TEAE の概要（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験：安全性解析対象集団）

Study Number	OBI-1-301/301a	OBI-1-201	OBI-1-101[a]	TAK-672-3001
N	29	9	4	5
Total number of TEAEs	264	18	10	49
Number (%) of subjects reporting:				
Any TEAE	27 (93.1)	7 (78.0)	3 (75.0)	5 (100.0)
Any related TEAE	6 (20.7)	2 (22.0)	0	1 (20.0)
Any severe TEAE[b, c]	6 (20.7)	3 (33.0)	0	1 (20.0)
Any life threatening TEAE[b, c]	7 (24.1)	-	-	-
Any severe treatment-related TEAE	0	0	0	0
Any Serious TEAE	13 (44.8)	3 (33.0)	0	2 (40.0)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	3 (10.3)	0	0	0
TEAE leading to death	7 (24.1)	0	0	0

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Appendix IV　Listing 18、OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 10、Table 14.3.1.1、Table 14.3.1.2 及び Appendix 16.2.7.1、OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1、TAK-672-3001 治験総括報告書　Table 10、Appendix 16.2.7.1

AE=adverse event; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

a. AE for Study OBI-1-101

b. Maximum severity

c. Severity was determined by 4-grade scale for Study OBI-1-301/301a and by 3-grade scale for Study OBI-1-101, Study OBI-1-201 and Study TAK-672-3001.

表 2.7.4.2-2　本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団）

	Study Number		
System Organ Class Preferred Term	OBI-1-101[a] (n=4)	OBI-1-201 (n=9)	OBI-1-301/301a (n=29)
Number (%) of subjects with any TEAE	3	7 (78)	27 (93.1)
血液およびリンパ系障害	1 (25)	3 (33)	7 (24.1)
貧血	0	0	6 (20.7)
リンパ節症	1 (25)	0	0
出血性障害	0	3 (33)	0
凝固低下状態	0	0	1 (3.4)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (3.4)
リンパ節痛	1 (25)	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (3.4)
血小板減少症	0	0	1 (3.4)
心臓障害	0	0	6 (20.7)
狭心症	0	0	1 (3.4)
心房細動	0	0	1 (3.4)
徐脈	0	0	1 (3.4)
うっ血性心不全	0	0	2 (6.9)
洞性徐脈	0	0	1 (3.4)
頻脈	0	0	1 (3.4)
耳および迷路障害	0	0	1 (3.4)
耳鳴	0	0	1 (3.4)
内分泌障害	0	0	1 (3.4)
クッシング症候群	0	0	1 (3.4)
眼障害	0	0	1 (3.4)
眼乾燥	0	0	1 (3.4)

表 2.7.4.2-2 本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Study Number		
System Organ Class Preferred Term	OBI-1-101[a] (n=4)	OBI-1-201 (n=9)	OBI-1-301/301a (n=29)
胃腸障害	0	1 (11)	20 (69.0)
腹部不快感	0	0	1 (3.4)
腹痛	0	0	2 (6.9)
下腹部痛	0	0	1 (3.4)
上腹部痛	0	0	2 (6.9)
便秘	0	0	12 (41.4)
下痢	0	0	7 (24.1)
憩室	0	0	1 (3.4)
口内乾燥	0	0	1 (3.4)
嚥下障害	0	0	1 (3.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (11)	0
胃腸出血	0	0	1 (3.4)
腸出血	0	0	1 (3.4)
メレナ	0	0	1 (3.4)
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (6.9)
悪心	0	0	4 (13.8)
食道炎	0	0	1 (3.4)
直腸出血	0	0	1 (3.4)
口内炎	0	0	1 (3.4)
嘔吐	0	0	2 (6.9)
一般・全身障害および投与部位の状態[b]	1 (25)	0	13 (44.8)
医薬品副作用	0	0	1 (3.4)
無力症	0	0	2 (6.9)
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (3.4)
カテーテル留置部位出血	0	0	1 (3.4)
胸痛	0	0	2 (6.9)
医療機器閉塞	0	0	1 (3.4)
疲労	0	0	2 (6.9)
注入部位冷感	0	0	1 (3.4)
注入部位出血	0	0	1 (3.4)
局所腫脹	0	0	1 (3.4)
浮腫	0	0	1 (3.4)
末梢性浮腫	1 (25)	0	6 (20.7)
疼痛	0	0	1 (3.4)
発熱	0	0	3 (10.3)
肝胆道系障害	0	0	3 (10.3)
胆管炎	0	0	1 (3.4)
肝腫大	0	0	1 (3.4)
高ビリルビン血症	0	0	1 (3.4)
免疫系障害	0	0	1 (3.4)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	1 (25)	0	14 (48.3)
菌血症	0	0	2 (6.9)
細菌尿	0	0	2 (6.9)
気管支炎	0	0	1 (3.4)
気管支肺炎	0	0	1 (3.4)
カンジダ症	0	0	3 (10.3)
カンジダ尿	0	0	1 (3.4)
蜂巣炎	0	0	1 (3.4)
医療機器関連感染	0	0	1 (3.4)
憩室炎	0	0	1 (3.4)

表 2.7.4.2-2　本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Study Number		
System Organ Class Preferred Term	OBI-1-101[a] (n=4)	OBI-1-201 (n=9)	OBI-1-301/301a (n=29)
真菌感染	0	0	1 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.4)
帯状疱疹	0	0	1 (3.4)
シラミ寄生	0	0	1 (3.4)
下気道感染	0	0	1 (3.4)
口腔カンジダ症	0	0	3 (10.3)
肺炎	0	0	3 (10.3)
敗血症	0	0	3 (10.3)
皮膚感染	0	0	1 (3.4)
全身性真菌症	0	0	1 (3.4)
歯膿瘍	1 (25)	0	0
尿路感染	0	0	2 (6.9)
創傷感染	0	0	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25)	0	5 (17.2)
挫傷	1 (25)	0	1 (3.4)
擦過傷	0	0	1 (3.4)
転倒	0	0	1 (3.4)
気管切開後の機能障害	0	0	1 (3.4)
血管偽動脈瘤	0	0	2 (6.9)
臨床検査	0	1 (11)	8 (27.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (11)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (11)	0
抗体検査陽性	0	0	2 (6.9)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (3.4)
血液浸透圧上昇	0	0	1 (3.4)
血中ミオグロビン増加	0	0	1 (3.4)
好中球数増加	0	0	1 (3.4)
酸素飽和度低下	0	0	1 (3.4)
血小板数増加	0	0	1 (3.4)
赤血球数減少	0	0	1 (3.4)
尿中赤血球	0	0	1 (3.4)
トロポニンＩ増加	0	0	2 (6.9)
白血球数増加	0	0	1 (3.4)
代謝および栄養障害	0	0	12 (41.4)
アルカローシス	0	0	1 (3.4)
食欲減退	0	0	3 (10.3)
糖尿病	0	0	1 (3.4)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (3.4)
高クロール血症	0	0	1 (3.4)
高カリウム血症	0	0	1 (3.4)
低カルシウム血症	0	0	1 (3.4)
低血糖症	0	0	2 (6.9)
低カリウム血症	0	0	7 (24.1)
低マグネシウム血症	0	0	2 (6.9)
低リン酸血症	0	0	2 (6.9)
ビタミンＢ群欠乏	0	0	1 (3.4)

表 2.7.4.2-2　本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Study Number		
System Organ Class Preferred Term	OBI-1-101[a] (n=4)	OBI-1-201 (n=9)	OBI-1-301/301a (n=29)
筋骨格系および結合組織障害	2 (50)	4 (44)	9 (31.0)
関節痛	0	1 (11)	1 (3.4)
関節炎	0	0	1 (3.4)
背部痛	0	0	1 (3.4)
出血性関節症	1 (25)	2 (22)	1 (3.4)
関節腫脹	0	0	1 (3.4)
筋肉内出血	1 (25)	1 (11)	2 (6.9)
筋痙縮	0	0	1 (3.4)
筋骨格痛	0	1 (11)	1 (3.4)
頚部痛	0	0	1 (3.4)
四肢痛	0	0	2 (6.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (6.9)
多発性骨髄腫	0	0	1 (3.4)
新生物腫脹	0	0	1 (3.4)
神経系障害	0	0	8 (27.6)
脳浮腫	0	0	1 (3.4)
手根管症候群	0	0	1 (3.4)
注意力障害	0	0	1 (3.4)
浮動性めまい	0	0	1 (3.4)
大発作痙攣	0	0	1 (3.4)
頭蓋内出血	0	0	2 (6.9)
失神	0	0	1 (3.4)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (3.4)
振戦	0	0	1 (3.4)
精神障害	0	0	7 (24.1)
激越	0	0	1 (3.4)
不安	0	0	1 (3.4)
錯乱状態	0	0	1 (3.4)
うつ病	0	0	2 (6.9)
不眠症	0	0	4 (13.8)
精神状態変化	0	0	1 (3.4)
腎および尿路障害	0	0	3 (10.3)
高窒素血症	0	0	1 (3.4)
ケトン尿	0	0	1 (3.4)
蛋白尿	0	0	1 (3.4)
腎不全	0	0	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25)	2 (22)	5 (17.2)
鼻出血	1 (25)	1 (11)	0
鼻閉	0	0	1 (3.4)
鼻乾燥	0	0	1 (3.4)
胸水	0	0	1 (3.4)
肺臓炎	0	0	1 (3.4)
咽頭浮腫	0	1 (11)	0
肺うっ血	0	0	1 (3.4)
肺水腫	0	0	1 (3.4)
呼吸不全	0	0	1 (3.4)
頻呼吸	0	0	1 (3.4)
喘鳴	0	0	2 (6.9)

表 2.7.4.2-2　本剤の海外臨床試験におけるすべての TEAE（OBI-1-101 試験：Intent-to-Treat 集団、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験：安全性解析対象集団）（続き）

	Study Number		
System Organ Class Preferred Term	OBI-1-101[a] (n=4)	OBI-1-201 (n=9)	OBI-1-301/301a (n=29)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (11)	6 (20.7)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (3.4)
斑状出血	0	0	3 (10.3)
天疱瘡	0	0	1 (3.4)
そう痒症	0	1 (11)	2 (6.9)
全身性そう痒症	0	0	1 (3.4)
顔面腫脹	0	0	1 (3.4)
血管障害	0	0	9 (31.0)
血腫	0	0	2 (6.9)
出血	0	0	1 (3.4)
ほてり	0	0	1 (3.4)
高血圧	0	0	3 (10.3)
低血圧	0	0	2 (6.9)
頚静脈血栓症	0	0	1 (3.4)

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Appendix IV、OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1 及び Listing 16.2.7.1、OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2

OBI-1-101 MedDRA/J Ver.8.0, OBI-1-201 MedDRA/J Ver.9.0, OBI-1-301/301a MedDRA/J Ver.13.1

AE=adverse event; MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J

a. AE for Study OBI-1-101

b. OBI-1-101 試験：全身障害および投与局所様態

表 2.7.4.2-3　本剤の国内臨床試験におけるすべての TEAE
（TAK-672-3001 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Study Number TAK-672-3001 (n=5)
Number (%) of subjects with any TEAE	5 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)
出血性素因	1 (20.0)
内分泌障害	1 (20.0)
中枢性甲状腺機能低下症	1 (20.0)
眼障害	1 (20.0)
結膜出血	1 (20.0)
胃腸障害	3 (60.0)
裂肛	1 (20.0)
血便排泄	1 (20.0)
口腔内出血	1 (20.0)
歯周病	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)
血管穿刺部位出血	1 (20.0)
肝胆道系障害	1 (20.0)
過形成性胆嚢症	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)
尿路感染	2 (40.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (20.0)
臨床検査	1 (20.0)
尿中血陽性	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)
関節痛	1 (20.0)
四肢痛	1 (20.0)
神経系障害	1 (20.0)
浮動性めまい	1 (20.0)
感覚鈍麻	1 (20.0)
精神障害	1 (20.0)
譫妄	1 (20.0)
腎および尿路障害	1 (20.0)
腎結石症	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)
無呼吸	1 (20.0)
鼻出血	1 (20.0)
肺胞出血	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (80.0)
皮下出血	3 (60.0)
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)
紅斑	1 (20.0)
乾癬	1 (20.0)
皮膚出血	1 (20.0)
血管障害	1 (20.0)
クリオグロブリン血症	1 (20.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1
MedDRA/J Ver.25.0
MedDRA/J: Medical dictionary for regulatory activities/J

2.7.4.2.1.1 よくみられた有害事象

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

本剤が 1 回以上投与された 29 例中 27 例（93.1%）に合計 264 件の TEAE がみられた。最もよくみられた TEAE は、便秘（12 例、41.4%）、下痢及び低カリウム血症（各 7 例、24.1%）、貧血及び末梢性浮腫（各 6 例、20.7%）などであった。SOC 別では、最もよくみられたのは胃腸障害（20 例、69.0%）であり、次いで感染症および寄生虫症（14 例、48.3%）であった。

TEAE の多くは程度が軽度（50.4%）又は中等度（37.9%）であった。最もよくみられた軽度の TEAE（発現件数に基づく発現率）は便秘（2.7%）であり、次いで下痢及び末梢性浮腫（各 2.3%）、不眠症（1.9%）及び悪心（1.5%）であった。最もよくみられた中等度の TEAE は、低カリウム血症（3.0%）であり、次いで発熱（1.5%）、便秘、肺炎、筋肉内出血及び高血圧（各 1.1%）等であった。重度の TEAE は 8 例で報告され、腹痛、便秘、低カルシウム血症、関節腫脹（各 0.8%）等がみられた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。追跡終了時点の転帰は、関節腫脹は不明であり、上腹部痛及び関節痛は回復したが後遺症ありであったが、これら以外の事象は回復した。生命を脅かす TEAE は 7 例で報告され、アナフィラキシー反応、敗血症、頭蓋内出血及び呼吸不全（各 0.8%）等がみられた。生命を脅かす TEAE がみられた被験者は全例が死亡に至ったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 6 例に計 8 件〔抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）及び医療機器閉塞各 2 件、低血圧、便秘、凝固低下状態及び精神状態変化各 1 件〕みられた。これらはいずれも軽度又は中等度で、抗体検査陽性の 1 件を除いていずれも回復した。

本剤に対する抗体検査陽性が 2 例に発現し投与中止に至ったが、いずれの被験者も治験薬の初回投与 24 時間後における主要評価項目の評価時点で反応が認められた。
治験責任医師により関連ありと判断された TEAE を申請者が評価した結果、2 例でみられた抗体検査陽性が治験薬との因果関係が否定できないと判断され、その他はいずれも治験薬との因果関係は否定された（OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　12.2.3 項）。

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

有害事象は、本剤を投与した 9 例全例（100%）に、計 61 件みられた。このうち 7 例（78%）にみられた 18 件が TEAE と判断された。最もよくみられた TEAE は出血性障害（3 例、33%）及び出血性関節症（2 例、22%）であった。SOC 別では、最もよくみられたのは筋骨格系および結合組織障害（4 例、44%）であり、次いで血液およびリンパ系障害（3 例、33%）であった。

軽度の TEAE は出血性障害、胃食道逆流性疾患、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、関節痛、出血性関節症、筋骨格痛、鼻出血及びそう痒症が各 1 例にみられ、中等度の TEAE は出血性障害及び筋肉内出血が各 1 例にみられた。重度の TEAE は 1 例で出血性障害及び咽頭浮腫がみられ、2 例で出血性関節症がみられた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 2 例に 4 件みられた。いずれも軽度で、初回の出血エピソードの治療中にみられ、その内訳は、そう痒症が 1 例（2 件）、アラニン・ア

ミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（各 1 件）であった。なお、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現は、治験薬投与前の採血検査結果によるものであった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　12.3.3 項）。治験薬の投与中断又は試験中止に至った TEAE はみられなかった。

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

本剤群の 4 例中 3 例（75%）に 10 件の有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、また回復した。4 例中 3 例で出血がみられたが、いずれも軽度又は中等度であった。HYATE:C 群の 5 例中 2 例で胸痛がみられ、治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、いずれの被験者もジフェンヒドラミンの静脈内投与後、回復した。HYATE:C 群では、この他に血圧低下、注入部位灼熱感及び不快気分（各 1 例）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。報告された有害事象はいずれも被験者の基礎疾患に関連した事象（血友病 A に関連する出血エピソード等）であり、程度は軽度又は中等度であった。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

本剤が 1 回以上投与された 5 例すべて（100.0%）に合計 49 件の TEAE がみられた。最もよくみられた TEAE は、皮下出血（3 例、60.0%）で、次いで尿路感染（2 例、40.0%）であった。SOC 別では、最もよくみられたのは皮膚および皮下組織障害（4 例、80.0%）であり、次いで胃腸障害（3 例、60.0%）であった。

TEAE の程度は多くが軽度（37 件）又は中等度（10 件）であった。軽度及び中等度の各 TEAE の発現頻度は等しく、各 1 例（20.0%）にみられた。重度の TEAE として、尿路感染及び皮下出血が各 1 例（20.0%）でみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

1 例（20.0%）でみられた 2 件の TEAE（中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症各 1 件）が、原因は不明であるが治験薬との関連を完全に否定することはできないとの判断から、治験薬との関連ありとして報告された。これらはいずれも中等度であった。その他の TEAE はすべて治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.2 死亡

安全性評価に用いた 4 つの臨床試験のうち、死亡は OBI-1-301/301a 試験のみにみられた。

OBI-1-301/301a 試験では 7 例の死亡がみられ、5 例は試験の参加中、2 例は試験中止後の死亡であった。死因は、重大な出血（3 例）、感染（2 例）、感染及び胆管炎（1 例）及び腎不全（1 例）であり、いずれも免疫抑制療法及び合併症を含む AHA 状態に起因するものであった。死亡に至った TEAE と治験薬との因果関係は、5 例が関連なしと判断され、2 例が多分関連なしと判断された。治験薬との因果関係が多分関連なしと判断された 2 例はいずれも頭蓋内出血の事象で、このうち 1 例では、硬膜下血腫ドレナージを用いた頭蓋内出血の治療に本剤を投与したが、その 2 日後に頭蓋内出血が発現した。詳細に解析した結果、同様の合併症及び脳の形状を有し、凝固障害のない患者にこの種の出血が生じることは珍しくないと判断された。他の 1 例は、頸部出血に対して本剤が投与され、初回投与の 9 日後に頭蓋内出血

が発現した。（被験者の叙述は OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　12.3.1.1 項及び 14.2 項並びに 2.7.6 を参照）

OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では治験期間中の死亡例はなかった。なお、TAK-672-3001 試験では、重篤な TEAE がみられた 1 例が治験の追跡調査期間終了後に全身衰弱により死亡したとの情報を入手したが、治験終了後の死亡であるため、集計には含めていない。

本剤の臨床試験における死亡例の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。これらの被験者の叙述については 2.7.4.2.2 に記載する。

表 2.7.4.2-4　本剤の臨床試験における死亡に至った TEAE
（安全性解析対象集団）

No	Study	Sex	Age (Years)	TEAE (Preferred Term)	TEAE Duration (Days)	Relationship
1	OBI-1-301/301a	Female	7[redacted]	敗血症	7	Not related
2	OBI-1-301/301a	Female	7[redacted]	頭蓋内出血	1	Probably not related/remote
3	OBI-1-301/301a	Male	8[redacted]	腎不全	5	Not related
4	OBI-1-301/301a	Female	8[redacted]	全身性真菌症	8	Not related
5	OBI-1-301/301a	Female	8[redacted]	胆管炎／敗血症	2	Not related
6	OBI-1-301/301a	Female	8[redacted]	頭蓋内出血	5	Not related
7	OBI-1-301/301a	Male	6[redacted]	腸出血	2	Probably not related/remote

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.2 及び Appendix 16.2.7.1
MedDRA/J Ver.13.1
MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

重篤な TEAE は、OBI-1-301/301a 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験で報告された。OBI-1-101 試験では重篤な有害事象は報告されなかった。各試験における重篤な TEAE の発現例数及び件数を表 2.7.4.2-5 に示した。

表 2.7.4.2-5　本剤の臨床試験における重篤な TEAE

Study	Number TESAEs	Number of Subjects with TESAEs
OBI-1-301/301a	33	13
OBI-1-201	4	3
OBI-1-101[a]	0	0
TAK-672-3001	5	2

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Listing 18、OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4、OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1、TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 10
AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; TESAE=treatment emergent serious adverse event
a. Adverse event for Study OBI-1-101

（1）OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

重篤な TEAE は 13 例（44.8%）で 33 件みられた（表 2.7.4.2-6）。最もよくみられた重篤な TEAE は肺炎 3 例（10.3%）であり、次いで敗血症及び頭蓋内出血各 2 例（6.9%）であった。いずれの重篤な TEAE も治験薬との因果関係は否定され、心房細動 1 件を除いて試験期間中

に回復した。

SOC 別では、重篤な TEAE で 2 例以上にみられたのは、感染症および寄生虫症（5 例）、神経系障害（5 例）、胃腸障害（3 例）及び傷害、中毒および処置合併症（2 例）であった。また、PT 別では、出血及び血液関連の AE（胃腸出血、腸出血、敗血症、出血性関節症、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作）がよくみられた。

表 2.7.4.2-6　すべての重篤な TEAE（OBI-1-301/301a 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of subjects (%) n=29
Number of subjects with any serious TEAE	13 (44.8)
心臓障害	1 (3.4)
心房細動	1 (3.4)
胃腸障害	3 (10.3)
胃腸出血	1 (3.4)
腸出血	1 (3.4)
食道炎	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)
無力症	1 (3.4)
肝胆道系障害	1 (3.4)
胆管炎	1 (3.4)
免疫系障害	1 (3.4)
アナフィラキシー反応	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	5 (17.2)
肺炎	3 (10.3)
敗血症	2 (6.9)
全身性真菌症	1 (3.4)
尿路感染	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.9)
転倒	1 (3.4)
気管切開後の機能障害	1 (3.4)
血管偽動脈瘤	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)
関節痛	1 (3.4)
出血性関節症	1 (3.4)
関節腫脹	1 (3.4)
神経系障害	5 (17.2)
脳浮腫	1 (3.4)
浮動性めまい	1 (3.4)
大発作痙攣	1 (3.4)
頭蓋内出血	2 (6.9)
一過性脳虚血発作	1 (3.4)
腎および尿路障害	1 (3.4)
腎不全	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)
呼吸不全	1 (3.4)
血管障害	1 (3.4)
血腫	1 (3.4)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3

MedDRA/J Ver.13.1

MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE: treatment-emergent adverse event

（2）OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

重篤な TEAE は 3 例（33%）に 4 件みられた（表 2.7.4.2-7）。1 例で出血性障害及び咽頭浮腫がみられ、2 例で出血性関節症がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中断又は中止に至った事象はなかった。認められた重篤な TEAE（4 件）のうち 3 件は出血関連の事象（出血性障害、出血性関節症）であった。

表 2.7.4.2-7　すべての重篤な TEAE（OBI-1-201 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of subjects (%) n=9
Number of subjects with any serious TEAE	3 (33)
血液およびリンパ系障害	1 (11)
出血性障害	1 (11)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22)
出血性関節症	2 (22)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (11)
咽頭浮腫	1 (11)

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.4
MedDRA/J Ver.9.0
MedDRA/J: Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE: treatment-emergent adverse event

（3）OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

OBI-1-101 試験では重篤な有害事象はみられなかった。

（4）TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

重篤な TEAE は 2 例（40.0%）で 5 件みられた（表 2.7.4.2-8）。1 例で本剤の最終投与後に軽度の出血性素因、並びに重度の尿路感染及び皮下出血がみられたが、治験責任医師によりいずれも治験薬との因果関係は否定され、試験期間中又は追跡期間中に回復した。他の 1 例では本剤の最終投与後に中等度の中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症が発現し、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬との因果関係は否定できないと判断した理由について、当該被験者は多種の自己免疫性疾患〔RS3PE 症候群（PT：血清反応陰性関節炎）〕等を併発していたこと及びこれらの自己免疫性疾患に特異的な症状を呈していたことから、治験薬との因果関係は積極的には考えづらいものの完全には否定できないためと、治験責任医師により報告されている。しかしながら、積極的に関連を示唆する情報は得られていないことから、申請者はこれらの重篤な TEAE と治験薬との関連は低いと考えている。追跡調査終了時点の転帰は、中枢性甲状腺機能低下症は軽快、クリオグロブリン血症は未回復であった。なお、TAK-672-3001 試験の追跡調査終了後に本被験者が全身衰弱により死亡したとの情報を入手した。各症例の重篤な TEAE の叙述は TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　14.2.3 項及び 2.7.6 に示した。

表 2.7.4.2-8　すべての重篤な TEAE（TAK-672-3001 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Number of subjects (%) n=5
Number of subjects with any serious TEAE	2 (40.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0%)
出血性素因	1 (20.0%)
内分泌障害	1 (20.0%)
中枢性甲状腺機能低下症	1 (20.0%)
感染症および寄生虫症	1 (20.0%)
尿路感染	1 (20.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0%)
皮下出血	1 (20.0%)
血管障害	1 (20.0%)
クリオグロブリン血症	1 (20.0%)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.2.8
MedDRA/J Ver.25.0
MedDRA/J: Medical dictionary for regulatory activities/J

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）中止に至った有害事象

OBI-1-301/301a 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（10.3%）にみられた。重篤な TEAE により投与中止した 1 例では、頭蓋内出血がみられ、死亡に至った。他の 2 例では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された抗体検査陽性（pFVIII インヒビター）がみられ、投与中止した。

OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験では投与中止に至った TEAE はみられなかった。OBI-1-101 試験では投与中止に至った有害事象はみられなかった。

（2）免疫原性

1）pFVIII 及び hFVIII インヒビター

本剤に対するインヒビターが発現すると本剤の有効性が減弱する可能性があるため、4 つの臨床試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）のいずれにおいても本剤の免疫原性を評価した（5.3.5.4-4、5.3.5.4-2、5.3.5.2-4 及び TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　12.4.2.4 項）。血漿試料中の pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターは、ベセスダ法のナイメゲン変法を用いて測定し、hFVIII インヒビター及び／又は pFVIII インヒビターがベースラインから 10 BU 以上増加した場合に、既往反応がみられたと判断した。また、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験では、インヒビターの新規発現（ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 未満の被験者が、ベースライン後に pFVIII インヒビター力価 0.6 BU 以上となった場合）についても評価した。

① OBI-1-301/301a 試験（海外第 2/3 相：AHA）

本剤を投与した 29 例全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。29 例中 1 例については、ベースライン後の測定データがなかった。

29 例中 7 例で、hFVIII 及び／又は pFVIII インヒビター力価の 10 BU 以上の上昇がみられ、既往反応が発現したと判断した（pFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII インヒビターのみ：3 例、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターの両方：1 例）。また、29 例中 5 例で、

投与後に pFVIII インヒビターが新規に発現した〔最終評価時の最小値、最大値（BU）: 0.6、108〕。pFVIII インヒビターが新規に発現した 5 例中 2 例では、同時に hFVIII インヒビター力価の低下が認められたことから、この pFVIII インヒビターの発現は、pFVIII に対する免疫原性応答に起因することが示唆された。これらすべての被験者で、本剤初回投与 24 時間後の時点で治療効果が認められた。なお、本剤投与前に 29 例中 10 例で検出された pFVIII インヒビター〔最小値、最大値（BU）: 0.8、29〕は、hFVIII インヒビターとして交差反応性を示すと考えられた。

② OBI-1-201 試験（海外第 2 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

本剤を投与した 9 例全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

9 例中 7 例で、hFVIII 及び pFVIII の両方に対する 10 BU 以上のインヒビター力価の上昇がみられ、既往反応が発現したと判断した。一方、既往反応を示さなかった 2 例のうち 1 例では、hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満から 1 BU まで上昇した。残りの 1 例では、本剤投与前及び投与後のいずれにおいても、pFVIII インヒビター及び hFVIII インヒビターの力価が検出下限値未満であった。

③ OBI-1-101 試験（海外第 1 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

本剤を投与した 4 例及び HYATE:C を投与した 5 例全例で、hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

9 例中 6 例で、pFVIII インヒビター力価が治験薬投与後にベースライン値よりも上昇した（本剤投与群 2 例、HYATE:C 投与群 4 例）。そのうち、本剤投与群 1 例及び HYATE:C 投与群 3 例で hFVIII 及び／又は pFVIII に対する 10 BU 以上のインヒビター力価の上昇がみられ、既往反応が発現したと判断した。本剤投与群ではベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 3 例のうち、1 例で本薬投与後に pFVIII インヒビター力価が検出下限値以上となり、HYATE:C 投与群ではベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 3 例のうち、2 例で HYATE:C 投与後に pFVIII インヒビター力価が検出下限値以上となった。試験終了時のインヒビター力価は、3 例（本剤投与群 : 1 例、Hyate:C 投与群 : 2 例）が 20 BU 未満であり、3 例（本剤投与群 : 1 例、Hyate:C 投与群 : 2 例）が 20 BU 以上であった。これは HYATE:C 又は本剤の投与に起因するものであり、HYATE:C と本剤との間には明らかな免疫原性の差は認められなかった。

なお、本剤投与群の 1 例で pFVIII に対する既往反応を示すインヒビター力価の上昇が認められたため、安全性の追跡調査を実施した。安全性の追跡調査終了時点でも pFVIII インヒビターが認められたが、有害事象はみられなかった。

④ TAK-672-3001 試験（国内第 2/3 相：AHA）

本剤を投与した 5 例全例で hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターを評価した。

5 例中 3 例がベースライン時点で pFVIII インヒビターを有していたが〔最小値、最大値（BU）: 0.9、8.7〕、2 例で本剤投与後に検出下限値未満となった。1 例で pFVIII インヒビター力価が上昇したが、10 BU 未満の上昇であったため、既往反応とは判断されなかった（ベ

ースライン時点：9.3 BU、最高値：14.7 BU）。ベースライン時点で pFVIII インヒビター力価が検出下限値未満であった 2 例に、本剤投与後の新規発現はみられなかった。

選択基準に従い、5 例全例がベースライン時点で hFVIII インヒビターを有していた。3 例で本剤投与後に検出下限値未満となり、1 例で hFVIII インヒビター力価が低下した。1 例で hFVIII インヒビター力価が上昇したが、hFVIII インヒビター力価のベースラインからの上昇（10 BU 以上）がみられたのが本剤の最終投与から 43 日後であったことから、既往反応とは判断されなかった。

治験期間を通じて pFVIII インヒビターの新規発現並びに pFVIII 及び／又は hFVIII に対するインヒビター力価の増加を伴う既往反応はみられず、hFVIII インヒビター又は pFVIII インヒビター力価が上昇した被験者を含む全例で、本剤投与 24 時間後時点で反応が認められた。

2）抗 BHK 抗体

本剤は BHK 細胞株を用いて製造されるが、本剤中に微量の宿主細胞タンパク質（BHK タンパク質）が存在する可能性があることから、酵素結合免疫吸着法の直接結合法を用いて、BHK タンパク質に対する結合抗体（抗 BHK 抗体）の有無を検査した。その結果、4 試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）で本剤を投与された計 47 例のいずれの被験者でも、本剤の初回投与後に抗 BHK 抗体は検出されなかった。なお、OBI-1-301/301a 試験の 1 例で、投与開始前に抗 BHK 抗体が検出されたが、本剤投与後の検査では検出されなかった。

（3）過敏症

本剤は微量のハムスター由来タンパク質を含むため、アレルギー性過敏症反応（アナフィラキシー等）が発現する可能性がある。

OBI-1-301/301a 試験で、1 例に重篤な TEAE としてアナフィラキシー反応（1 件）及び呼吸不全（1 件）がみられた。本事象は CT 検査に用いた造影剤に対する反応であり、治験薬との因果関係は否定された。また、これらの事象はいずれも回復した。

TAK-672-3001 試験で 1 例に紅斑が認められたが、程度は軽度で、追跡期間中に回復した。治験薬との因果関係は否定された。本事象について、治験責任医師は過敏症とは判断しなかったが、申請者は過敏症に該当すると判断した〔MedDRA 標準検索式：過敏症（広域）〕。

（4）血栓形成性

OBI-1-301/301a 試験で、1 例に重篤な TEAE として一過性脳虚血発作がみられた。本事象は治験薬との因果関係は否定され、また試験期間中に回復した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

海外試験で報告された TEAE（OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験）及び有害事象（OBI-1-101 試験）は、合計で 21 種類の SOC に分類された（表 2.7.4.2-2）。

OBI-1-301/301a 試験でよくみられた（発現率 30%以上）SOC は、胃腸障害（69.0%）、感染症および寄生虫症（48.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（44.8%）、代謝およ

び栄養障害（41.4%）、血管障害（31.0%）及び筋骨格系および結合組織障害（31.0%）であった。

OBI-1-201 試験でよくみられた SOC は、筋骨格系および結合組織障害（44%）及び血液およびリンパ系障害（33%）であった。

OBI-1-101 試験でよくみられた SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態及び筋骨格系および結合組織障害（各 50%）であった。

TAK-672-3001 試験で報告された TEAE は、16 種類の SOC に分類された。よくみられた SOC は、皮膚および皮下組織障害（80.0%）、胃腸障害（60.0%）、感染症および寄生虫症（40.0%）及び筋骨格系および結合組織障害（40.0%）であった（表 2.7.4.2-3）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な TEAE、その他の重要な TEAE が発現した症例の詳細な叙述については、各試験の治験総括報告書に示した。死亡例の叙述については、OBI-1-301/301a 試験の治験総括報告書　14.2 項に示した。また、各試験の死亡及びその他の重篤な TEAE の叙述（OBI-1-301/301a 試験は治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE）については 2.7.6 にも示した。なお、OBI-1-101 試験では、死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

海外試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び OBI-1-301/301a 試験）において、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の異常値に特定のパターンはみられなかった。

OBI-1-301/301a 試験及び OBI-1-201 試験で報告された臨床検査関連の TEAE を表 2.7.4.3-1 に示す。なお、OBI-1-101 試験では臨床検査関連の有害事象はみられず、臨床的に意義のあるベースラインからの変動も認められなかった。

表 2.7.4.3-1 海外試験で報告された臨床検査関連の TEAE

No	Preferred Term	Study	Serious	Relation	Action	Outcome
血液学的検査						
1	血小板減少症	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	Discontinued cyclophosphamide	Completely resolved
1	貧血	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	Non drug therapy	Completely resolved
2	貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	Non drug therapy	Completely resolved
2	鉄欠乏性貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
3	貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	Blood transfusion	Completely resolved
4	汎血球減少症	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
5	好中球数増加	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
5	白血球数増加	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
6	貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	Blood transfusion	Completely resolved
7	貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
8	貧血	OBI-1-301/301a	No	Not	Non drug therapy	Completely resolved
8	凝固低下状態 [a]	OBI-1-301/301a	No	Possibly	Dose and interval of study medication modified	Completely resolved
9	赤血球数減少	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved

表 2.7.4.3-1 海外試験で報告された臨床検査関連の TEAE（続き）

No	Preferred Term	Study	Serious	Relation	Action	Outcome
10	血小板数増加	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	None	Completely resolved
血液生化学的検査						
11	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加[b]	OBI-1-201	No	Possibly	None	Not resolved
11	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	OBI-1-201	No	Possibly	None	Not resolved
12	高ビリルビン血症	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	none	Completely resolved
1	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	Drug therapy	Completely resolved
13	トロポニン I 増加	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	Cardiac catheterization	Completely resolved
14	低リン酸血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
14	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
14	低マグネシウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
14	高クロール血症	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
14	低血糖症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
15	トロポニン I 増加	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
15	血中ミオグロビン増加	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
15	低リン酸血症	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
2	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
3	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
4	低血糖症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
4	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
9	血中クレアチニン増加	OBI-1-301/301a	No	Not	Stopped diuretic	Completely resolved
16	低カルシウム血症	OBI-1-301/301a	No	Probably not/remote	Drug therapy	Completely resolved
16	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
16	低マグネシウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
17	高カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved
17	低カリウム血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Completely resolved

表 2.7.4.3-1 海外試験で報告された臨床検査関連の TEAE（続き）

No	Preferred Term	Study	Serious	Relation	Action	Outcome
尿検査						
14	蛋白尿	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
14	ケトン尿	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Completely resolved
18	尿中赤血球	OBI-1-301/301a	No	Not	None	Ongoing
19	高窒素血症	OBI-1-301/301a	No	Not	Drug therapy	Ongoing

出典：OBI-1-301/301a 試験 治験総括報告書 Table 12-1 及び Appendix 16.2.7.1、OBI-1-201 試験 治験総括報告書 Table 11、Table 14.3.1.3 及び Listing 16.2.7.1

OBI-1-201: MedDRA/J Ver.9.0, OBI-1-301/301a: MedDRA J Ver.13.1

CSR: Clinical Study Report; MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE: treatment-emergent adverse event

a. Hypocoagulable state identified by investigator as hypofibrinogenemia

b. Treatment-emergent AEs of increased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in study OBI- 1-201 were from a blood sample taken before administration of TAK-672 but mistakenly reported in the case report form as post dose.

国内試験（TAK-672-3001 試験）において、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に特筆すべき所見はなく、臨床的な懸念はみられなかった。TAK-672-3001 試験で報告された、臨床検査関連の TEAE を表 2.7.4.3-2 に示す。

表 2.7.4.3-2 国内試験で報告された臨床検査関連の TEAE

Preferred Term	Serious	Relation	Action	Outcome
尿検査				
尿中血陽性	No	Not Related	Not Applicable	Not Recovered/Not Resolved

出典：TAK-672-3001 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.7

MedDRA/J Ver.25.0

MedDRA/J: Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE: treatment-emergent adverse event

2.7.4.3.1 血液学的検査

OBI-1-201 試験でみられた異常値はいずれも臨床的な意義は認められないと判断された。OBI-1-301/301a 試験では 10 例で血液学的検査関連の TEAE がみられた。最もよくみられた血液学的検査関連の TEAE は貧血（6 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。血液学的検査関連の TEAE のうち重篤な TEAE と判断されたものはなく、試験終了までにすべて回復した。

TAK-672-3001 試験では、本剤が投与された 5 例全例で、ベースライン時点の赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値が基準値下限よりも低値であった。これらは原疾患である AHA に起因するものと考えられ、また、本剤の投与後に上昇した。本剤の投与開始後に白血球数の基準値上限を上回る上昇がみられたが、TEAE とは判断されなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

OBI-1-301/301a 試験及び OBI-1-201 試験では 12 例で血液生化学的検査関連の TEAE がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、11 例が試験終了までに回復した。他の 1 例は C 型肝炎検査陽性でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がみられ、試験終了時点で未回復であった。最もよくみられた血液

生化学的検査関連の TEAE は低カリウム血症（7 例）であった。なお、1 例（OBI-1-201 試験）にトランスアミナーゼ増加がみられたが、治験薬投与前の検査時に報告されたものであった（OBI-1-201 試験　治験総括報告書　12.3.3 項）。

TAK-672-3001 試験では、臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.4.3.3 尿検査

OBI-1-201 試験でみられた異常値はいずれも臨床的な意義は認められないと判断された。OBI-1-301/301a 試験では、29 例中 3 例で尿検査の異常値が TEAE として報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。尿検査の TEAE は、1 例でみられた尿中赤血球及び別の 1 例でみられた高窒素血症を除き、いずれも試験終了時までに回復した。

TAK-672-3001 試験では、1 件の尿血中陽性がみられたが、治験薬との因果関係は否定された。ベースライン時に尿蛋白が陰性であった数例で、本剤の投与開始後に尿蛋白が陽性となったが、実際の測定結果はすべて±であり、治験責任医師により TEAE とは判断されなかった。

2.7.4.3.4 FVIII 活性及び活性化部分トロンボプラスチン時間

3 試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験及び TAK-672-3001 試験）で FVIII 活性及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）を経時的に測定し、TAK-672-3001 試験ではさらに FVIII 活性及び aPTT の相関性を評価した。

TAK-672-3001 試験では 5 例全例で本剤の投与後に FVIII 活性が上昇した。本剤の投与終了後に 1 例で FVIII 活性が低下したが、3 例では治療期の終了後も安定し、最終測定時点の FVIII 活性がベースライン時の値を上回っていた。aPTT は FVIII 活性の上昇に伴い、短縮する傾向がみられた。

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

4 試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）全体として、バイタルサインについては本剤との因果関係が否定できないと考えられる臨床的に意義のある変化はみられなかった。バイタルサインは被験者の臨床状態を考慮すると正常範囲内であった。本剤の投与期間中、バイタルサインに極端な徴候又は本剤に対するアレルギー反応（低血圧、頻脈、頻呼吸及び／又は発熱）を示す徴候は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本剤の臨床試験では特別な集団の解析を行っていない。

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因（年齢、性別、身長、体重など）に基づく解析は実施しなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因（喫煙、飲酒、薬物使用、食習慣など）に基づく解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の相互作用試験は実施されていない。また、本剤の承認申請時点で臨床試験、最新の医学及／科学文献及び市販後安全性報告から本剤の相互作用に関する知見は得られておらず、薬物相互作用については不明である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦に本剤を投与した場合の適切なデータは得られていない。本剤が生殖能に与える影響については確認されていない。

2.7.4.5.5 過量投与

4 試験（OBI-1-101 試験、OBI-1-201 試験、OBI-1-301/301a 試験及び TAK-672-3001 試験）において過量投与はみられておらず、本剤の推奨用量よりも高用量で投与したときの影響は明らかにされていない。なお、AHA 患者を対象とした第 2/3 相のピボタル試験（OBI-1-301/301a 試験）において、重大な出血エピソードをコントロールするために投与された本剤の総投与量は最大で 12194 U/kg であったが、安全性に懸念はみられなかった。（OBI-1-301/301a 試験治験総括報告書　Table 14.2.2.4）。なお、国内試験（TAK-672-3001 試験）での最大総投与量は 1803 U/kg であった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

これまでに薬物乱用に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

これまでに離脱症状及び反跳現象に関連する事象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響

本剤は薬理学的に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を引き起こす可能性は低いと考えられ、本剤の投与により自動車運転又は機器操作に対して影響が出たという報告はない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、AHA 成人患者の出血エピソードのオンデマンド治療薬及びコントロール薬として、OBIZUR®の商品名で、2014 年 10 月 23 日に米国で最初の承認を取得した。また、本剤は AHA 成人患者の出血エピソードの治療薬として、欧州では集中審査を経て承認され、2023 年 11 月現在、プエルトリコ、カナダ、英国、オーストラリア、スイス及びコロンビア等、30 以上の国又は地域で承認されている。なお、本剤の適応に CHA 患者は含まれていない。

2014 年 10 月 1 日から 2022 年 10 月 31 日までに販売された本剤は累計で [redacted] U であり、これは推定で [redacted] 人・年に相当する。

本剤の患者曝露量の推定値（患者年）は、出血エピソード 1 回あたりの販売数／総用量の中央値（初回用量及び医師の判断に基づいて調節した追加用量を含む）によって決定された推定患者数に製造販売後承認の年数を乗じた値に基づいて算出している。

本剤の世界最初の承認以降に、以下の 1 つの海外第 3 相試験及び 2 つ海外非介入市販後安全性試験（第 4 相試験）を実施した。

（1）海外第 3 相試験

1）241502 試験（海外第 3 相：hFVIII インヒビター保有 CHA）

待機的外科手術(大手術又は小手術)又は歯科若しくは他の侵襲的手技の施行された hFVIII インヒビターを保有する男性 CHA 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照臨床試験である。本試験では、pFVIII インヒビターが新規発現した場合並びに pFVIII インヒビター及び／又は hFVIII インヒビター力価が 10 BU 以上増加した場合は、重篤な有害事象として報告された。本剤を投与した 8 例のうち、5 例で pFVIII インヒビター及び／又は hFVIII インヒビター力価の 10 BU 以上の増加を伴う既往反応がみられた。このうち 3 例（37.5%）は hFVIII 及び pFVIII に対する既往反応であり、2 例（25.0%）は hFVIII に対する既往反応であった。治験依頼者は EMA との協議の結果、本試験の対象集団において既往反応に関連するリスクが治療の有益性を上回ると判断した。本試験は 2021 年 1 月 22 日に終了した。本試験の結果を受け、欧州及び米国の添付文書では hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者への本剤投与は禁忌とされている。試験の詳細については、2.7.6.5 に示した。

（2）海外非介入市販後安全性調査試験

実臨床における本剤の長期安全性（投与後最長 180 日間）、使用状況及び有効性に関する追加データを収集するため、AHA 患者を対象に 2 つの非介入市販後安全性試験を実施した。

1）241302 試験（海外第 4 相：AHA）

米国の AHA 患者を対象として、本剤の安全性を評価する、多施設共同、非対照、非盲検、非介入、前向き及び後ろ向き市販後安全性試験である。また、データが入手可能な場合、実臨床における本剤の使用状況、止血効果、免疫原性についての評価も目的とした。本試験の結果、AHA 患者の出血エピソードの治療に対する本剤の安全性は良好であることが確認され、また、新たな懸念は認められなかった。試験の詳細については、2.7.6.6 に示した。

2）241501 試験（海外第 4 相：AHA）

241501 試験は、欧州における市販後安全性試験であり、実臨床における AHA 患者を対象として、本剤の総合的な安全性プロファイルを確認する、非介入、前向き及び後ろ向き、単一コホート、非対照、多施設共同試験である。また、実臨床における本剤の止血効果及び使用状況のパターンの記録も目的とした。本試験の結果、AHA 患者の出血エピソードの治療に対する本剤の安全性は良好であることが確認され、また、新たな懸念は認められなかった。試験の詳細については、2.7.6.7 に示した。

最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告書に、調査単位期間中（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に上記の 241502 試験において既往反応の発現が高頻度にみられ、本治験薬のリスクがベネフィットを上回ったことを踏まえ、本剤の欧州製品概要及び Company

Core Data Sheet（CCDS）を改訂した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂、第[redacted]版）ことが記載されているが、その他に本剤における新たに重大な安全性情報は確認されていない。

また、最新の治験安全性最新報告（報告対象期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、上記の CCDS 改訂の他に新たな安全性シグナルは特定されていない。

通常の医薬品安全性監視活動では、追加の医薬品安全性監視活動の必要性は指摘されていない。

本剤のベネフィット・リスクバランスは依然として良好である。

2.7.4.7 参考文献

該当なし

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 3 相試験（241502 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外非介入市販後安全性調査試験（米国）（241302 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外非介入市販後安全性調査試験（欧州）（241501 試験） 2.7.6.7-1
補遺 1. 死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧 .... 2.7.6 補遺 1-1
補遺 2. 死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細 .... 2.7.6 補遺 2-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AHA	acquired hemophilia A	後天性血友病 A
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
A_{max}	maximum observed % activity	最高活性値
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
aPCC	activated prothrombin complex concentrate	活性型プロトロンビン複合体製剤
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
BHK	baby hamster kidney	ベビーハムスター腎臓
BU	bethesda unit(s)	ベセスダ単位
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
CHA	congenital hemophilia A	先天性血友病 A
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance (total plasma clearance)	クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CT	computerized tomography	コンピューター断層撮影
D	dose	投与量
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EDC	electronic data capture	電子データキャプチャ
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FFP	fresh frozen plasm	新鮮凍結血漿
FVIII	coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIIa	activated coagulation factor VII	活性型血液凝固第 VII 因子
GHEA	Global Hemostatic Efficacy Assessment	全般的止血効果判定スコア
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HPF	high power field	強拡大視野
hFVIII	human coagulation factor VIII	ヒト血液凝固第 VIII 因子
ICU	intensive care unit	集中治療室
IEC	independent ethics committee	独立倫理委員会
IgG	immunogloblin G	免疫グロブリン G
IgM	immunogloblin M	免疫グロブリン M
INR	international normalized ratio	国際標準比
IRB	institutional review board	治験審査委員会
ITT	intent-to-treat	－

略号	略していない表現又は説明	
IU	international unit(s)	国際単位
IVC	inferior vena cava	下大静脈
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
pFVIII	porcine coagulation factor VIII	ブタ血液凝固第 VIII 因子
PCC	prothrombin complex concentrate	プロトロンビン複合体製剤
pd-FX/FVIIa	plasma-derived activated factor VII/factor X complex concentrate	乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PT	preferred term	基本語
PTT	partial thromboplastin time	部分トロンボプラスチン時間
rFVIIa	activated recombinant coagulation factor VII	遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子
rhFVIIa	activated recombinant human coagulation factor VII	遺伝子組換え活性型ヒト血液凝固第 VII 因子
rhFVIII	recombinant human coagulation factor VIII	遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子
rpFVIII	recombinant porcine coagulation factor VIII	遺伝子組換えブタ血液凝固第 VIII 因子
SmPC	Summary of Product Characteristics	製品概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	terminal half-life	消失半減期
TAK-672	product code name for recombinant pFVIII (OBIZUR); formerly OBI-1, BAX801, BAX802, and SHP672	-
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
T_{max}	time of maximum observed % activity (time of maximum observed concentration)	最高活性値到達時間（最高血漿中濃度到達時間）
U	unit(s)	単位
Vd	volume of distribution	分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution	終末消失相における分布容積
WBC	white blood cell	白血球

2.7.6 個々の試験のまとめ

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.1	2/3	TAK-672-3001 （評価） 国内 9 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：4 時間ごとに 800 U/kg まで）	予定例数：5 例以上 投与例数：5 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2021 年 4 月～2022 年 11 月	5.3.5.2-1
2.7.6.2	2/3	OBI-1-301/301a （評価） 海外 25 施設	有効性、安全性、PK	重大な出血エピソードがある AHA 患者（18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照	本剤 初回投与 200 U/kg を静脈内投与 追加投与 FVIII 活性値（トラフ値）と臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で静脈内投与（最大用量：2 時間ごとに 400 U/kg まで）	予定例数：28 例以上 投与例数：29 例	投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（TAK-672 の最終投与から 90 日間の追跡調査）	2010 年 11 月～2013 年 10 月	5.3.5.2-2

4

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.3	2	OBI-1-201 （参考） 海外 16 施設	有効性、安全性、PK	合併症を伴わない関節又は軟部組織の出血エピソードがあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上、ロシアは 18 歳以上）	国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照	本剤 <u>負荷用量</u> すべての被験者（本剤に対するインヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除く）に、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価及びヘマトクリット値で決定される負荷用量を、治療用量の初回投与前に静脈内投与 <u>治療用量</u> 投与回数に応じて以下の用量にて静脈内投与 投与 1～3 回目：50 U/kg 投与 4～6 回目：100 U/kg 投与 7 及び 8 回目：150 U/kg	予定例数 :12 例以上 投与例数：9 例	以下のいずれかの時点まで 1. 出血エピソードがコントロールされる 2. 8 回の本剤投与 3. 24 時間で 1000 U/kg の本剤投与 4. 有効性の欠如と判断される（治験責任医師による）	2005 年 7 月～2007 年 9 月	5.3.5.4-1
2.7.6.4	1	OBI-1-101 （評価） 海外 8 施設	安全性、忍容性、PK	非出血状態にあり、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間	本剤群 100 U/kg を静脈内に単回投与 HYATE:C 群 100 U/kg を静脈内に単回投与	予定例数：16～24 例 投与例数：9 例 本剤群：4 例 HYATE:C 群：5 例	1 日	2003 年 4 月～2005 年 1 月	5.3.5.4-3
2.7.6.5	3	241502 （参考） 海外 20 施設	有効性（周術期）、安全性	外科的処置を予定し hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者（12 歳以上かつ 75 歳以下の男性）	国際多施設共同、前向き、非盲検、非対照	本剤 以下の用量を静脈内投与 <u>負荷用量</u> 手術の種類（大手術又は小手術）、被験者の体重、pFVIII インヒビター力価、ヘマトクリット値に基づき算出 <u>術後用量</u> 被験者の体重及び FVIII 目標値に基づき算出	予定例数 : 12 例 投与例数：8 例	施術の種類並びに術後の臨床判断及び FVIII 活性により異なる	2016 年 12 月～2021 年 1 月	5.3.5.4-5

番号	相	試験番号 （評価･参考） 実施地域 実施医療機関数	試験内容	対象	試験 デザイン	用法・用量	症例数	投与期間 [a]	試験期間 （年･月）	添付資料 番号
2.7.6.6	4	241302 （参考） 海外 18 施設	安全性、有効性	AHA 患者（18 歳以上）	多施設共同、非盲検、非対照、非介入、前向き及び後ろ向き	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	予定例数 : 40 例以上 登録例数 : 53 例	治療担当医師の指示に従う	2015 年 12 月～2019 年 6 月	5.3.6-1
2.7.6.7	4	241501 （参考） 海外 28 施設	安全性、有効性	AHA 患者	国際多施設共同、非対照、非介入、単一コホート、前向き及び後ろ向き	治療担当医師の判断に応じて適切な用量を静脈内投与	予定例数 :50 例 登録例数 : 50 例	治療担当医師の指示に従う	2016 年 12 月～2021 年 7 月	5.3.6-2

AHA：後天性血友病 A、BU：ベセスダ単位、CHA：先天性血友病 A、FVIII：血液凝固第 VIII 因子、hFVIII：ヒト血液凝固第 VIII 因子、pFVIII：ブタ血液凝固第 VIII 因子、PK：薬物動態、U：単位

a：TAK-672-3001 試験及び OBI-1-301/301a 試験は被験者ごとの試験期間を提示。

2.7.6.1 国内第 2/3 相試験（TAK-672-3001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要

項目	内容
試験の目的	**主目的** 日本人 AHA 患者に認められた重大な出血エピソードに対する TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の有効性及び安全性を評価する。 **副目的** · 本剤の投与でコントロールされた重大な出血エピソードの割合を算出する。 · 規定の評価時点での本剤の有効性を評価する。 · すべての重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数を算出する。 · 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤の投与による治療反応と最終的な出血コントロールとの相関性を評価する。 · 投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与後の FVIII 活性値、投与開始から 24 時間時点での反応と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性を評価する。 · hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価の評価（本剤の投与前、投与期間中の規定の評価時点、最終投与から 90 日後の追跡調査終了時点）。 · 本剤の投与により治療が成功した被験者を対象として、連続採取した検体（非出血状態）を用いて薬物動態を評価する。 · 本剤の初回投与から出血がコントロールされるまでの投与期間及び総投与量を評価する。 · 治験薬の投与基準を満たす重大な出血エピソードが新たに発生した回数を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 2/3 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。 日本人 AHA 患者の重大な出血エピソードに対して本剤を投与し、有効性及び安全性を評価した。初回の出血エピソードが本剤投与によりコントロールされた者に対しては、その後（2 回目以降）の出血エピソードについても本剤の投与対象とした。治療が奏功した者については薬物動態の評価対象とした。試験期間は投与基準を満たすエピソードが認められるごとに約 3～4 ヵ月（本剤の最終投与から 90 日間の追跡調査）を予定した。
実施医療機関数	9 施設（日本）
対象及び選択／除外基準	**対象** 18 歳以上の日本人 AHA 患者 **主な選択基準** 1. 日本人の男女でかつ 18 歳以上の患者 2. 臨床評価及び実施医療機関で行われた臨床検査に基づき、AHA と診断された患者 · 解剖学的な原因を伴わない自然出血があり、出血障害の既往がないことが確認されている · 原因不明の aPTT の延長がある · FVIII インヒビターと矛盾のない aPTT クロスミキシング試験の異常値がある · FVIII 活性値の低値が確認されている · FVIII インヒビターが陽性（実施医療機関又は中央検査機関で測定した結果が 0.6 BU 以上）である

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>対象及び選択／除外基準（続き）</td><td>3. 治験責任医師によって、重大な出血エピソードに対する治療が必要であると判断され、かつ、以下に示す基準に 1 つでも該当する出血が認められた患者
· 主要臓器に影響が及ぶことで、生命が脅かされ得る出血（例：頭蓋内出血、又は気道を閉塞させ得る部位の出血）
· 主要臓器に影響が及ぶものの、生命は脅かさない出血。ただし、出血により臓器機能に障害が生じる可能性がある（例：脊髄や神経伝導を脅かす脊髄内出血。腎臓又は膀胱への持続的な出血による閉塞性尿路疾患、精巣出血、眼内及び眼周囲の出血）
· 生命又は臓器が危険に晒されないレベルのヘモグロビン値を維持するために、輸血が必要となる出血（例：術後、消化管、後腹膜、大腿部の出血）
· 骨格筋の筋力低下及び／又は神経血管の統合性を著しく損なう又は損なうリスクをもたらす筋肉内出血
· 関節内出血のうち、大関節に影響を及ぼし重度の疼痛や腫脹若しくは重度の関節可動性の低下（70%超低下）を伴うもの、又は出血により関節破壊（例：大腿骨頭内又は周囲）が生じる可能性があるもの
4. 抗血小板薬や抗凝固薬などの抗血栓薬を服用しているが、具体的な FVIII インヒビター力価が臨床検査で確認され、かつ、これらの抗血栓薬の最終投与から半減期の 3 倍の期間が経過している患者
5. 出血エピソードが認められる前の余命が 90 日以上あると推定される患者
主な除外基準
1. 止血治療を行っても出血のコントロールができないことが明確に分かっている患者
2. 出血エピソードが認められたが、未治療のままでも自然治癒する可能性があると判断された患者
3. これまでに、ブタ又はハムスター由来の治療薬に対して重度の過敏症（アナフィラキシー様反応）を示したことがある患者
4. 本剤の投与前に以下のいずれかに該当する条件で血友病治療薬を使用していた患者：
(1) rFVIIa を本剤の投与 3 時間前までに使用
(2) aPCC を本剤の投与 6 時間前までに使用
(3) pd-FX/FVIIa を本剤の投与 8 時間前までに使用
5. 治験中に本剤の安全性又は有効性の評価を妨げるおそれのある医薬品又は医療機器の使用が予測される、あるいは本剤が、投与中の医薬品又は使用中の医療機器の安全性又は有効性に影響を与えるおそれがあると予測される患者</td></tr>
<tr><td>用法・用量及び投与期間</td><td>用法・用量
本剤の初回用量は 200 U/kg とする。
2 回目以降の用量は、被験者の出血状態の臨床評価、直近の投与後に得られた FVIII 活性値、目標 FVIII 活性値及び pFVIII インヒビター力価（利用可能である場合）に基づき決定する（最大用量：4 時間ごとに 800 U/kg まで）。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
<u>主要評価項目</u>
有効性の主要評価項目は、下表に要約した明確に定義された 4 段階の順序尺度を用いて、投与開始 24 時間後に本剤の投与による治療反応が認められた重大な出血エピソードの割合とする。TAK-672 投与の反応の評価では、治験責任医師による出血の評価が最も重要な要素となる。このため、臨床反応（臨床評価及び出血のコントロールを総合的に評価したもの）と FVIII 活性値の不一致（例：臨床反応がみられるが、FVIII 活性値が検出不能）が認められる場合には、臨床反応により有効性評価を判定する。
表 治験責任医師が評価する TAK-672 の治療効果：4 段階の順序尺度
<table>
<tr><th>有効性評価</th><th>出血のコントロール</th><th>臨床評価</th><th>FVIII 活性値</th><th>反応</th></tr>
<tr><td>効果あり</td><td>出血停止</td><td>臨床的にコントロール</td><td>≥50%</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>部分的に効果あり</td><td>出血量減少</td><td>臨床的安定化又は改善又は出血に別の理由あり</td><td>≥20%</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>効果不良</td><td>出血量やや減少又は変化なし</td><td>臨床的に不安定</td><td><50%</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>効果なし</td><td>出血悪化</td><td>臨床的に悪化</td><td><20%</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	副次的評価項目 · 治験責任医師により、本剤の投与でコントロールされたと判断された重大な出血エピソードの全体の割合 · 投与開始後の規定の評価時点で、治験責任医師により、本剤の投与に反応ありと判断された出血エピソードの割合 · 投与基準を満たす出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数 · 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤投与による反応と最終的な出血エピソードのコントロールとの相関性 · 投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与開始から 24 時間時点での反応と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性 · hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価（本剤の投与前、投与期間中の規定の評価時点、早期中止時点、最終投与から 90 日後の追跡調査期間終了時点） · 薬物曝露量について、ノンコンパートメント法を用いて測定及び薬物動態パラメータとして、$t_{1/2}$、CL、Vd、AUC 及び C_{max}/Dose の推定 · 本剤の初回投与から出血がコントロールされるまでの投与期間及び総投与量 · 治験薬の投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードの発生回数 **安全性** 本剤の安全性は以下によって評価する。 · TEAE 及び重篤な TEAE（新規の pFVIII インヒビターによる有効性の欠如、pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビター力価の増加を伴う既往反応、過敏症、血栓形成などを含む） · 治験期間を通じたバイタルサイン。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査を、スクリーニング時、以降本剤の初回投与後の以下の時点又は来院時に実施する：24（±6）時間、72（±6）時間、追跡調査来院、治験終了時来院 · hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価。スクリーニング時及び本剤の初回投与前、並びに本剤の初回投与後の以下の時点又は来院時に実施する：72（±12）時間、早期中止時、薬物動態評価投与時、追跡調査来院〔AHA の完全寛解までの 14（±3）日ごと及び以降 28（±7）日ごと〕、治験終了時来院 · スクリーニング時及び治験終了時来院又は早期中止時の抗宿主細胞タンパク質（BHK）抗体の力価
解析方法	**解析対象集団** 本試験では 4 種類の解析集団を定義する。すなわち、FAS、治験実施計画書に適合した対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団である。 · FAS は主要な有効性解析対象集団で、本剤が 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とし、有効性データの解析に使用する。 · 治験実施計画書に適合した対象集団は FAS の部分集団であり、治験依頼者の治験医師（又はその被指名人）により、治験実施計画書からの重大な逸脱がないと判断された被験者で構成される。 · 安全性解析対象集団は、本剤が 1 回以上投与されたすべての被験者で構成される。 · 薬物動態解析対象集団は、血漿中の FVIII 活性の測定に同意をしている、薬物動態パラメータが算出することができる FVIII 活性の測定が行われ、治験実施計画書からの重大な逸脱がないと判断された被験者で構成される。 **有効性の解析** 主要有効性解析 FAS を対象として、投与後 24 時間の時点で本剤による治療に反応を示した被験者の割合と Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間を算出する。適格被験者が早期に投与を中止した場合は、反応なしと判断する。止血反応があり、出血がコントロールされたために投与を中止した被験者については、反応ありと判断する。 副次的有効性解析 本剤の投与に対する治療反応が認められた被験者の割合と Clopper-Pearson の正確な両側 95%CI を要約する。適格被験者が早期に投与を中止した場合は、以降の評価時点での治療効果はないものとする。一方、止血反応があり、出血がコントロールされたために早期に投与中止された被験者は、以降の評価時点でも治療効果はあるものとする。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	**薬物動態解析** 投与後の各目（予定）上の時点及び来院日に評価する血漿中の FVIII 活性について、記述統計を用いて要約する。また、ノンコンパートメント法を用いて、非出血状態で得られた薬物動態パラメータ［C_{max}、AUC、CL、$t_{1/2}$、C_{max}/Dose、用量（U/kg）で正規化したピーク値 C_{max}（U/mL）］を推定する。 **安全性の解析** 安全性の解析はすべて、安全性解析対象集団で実施する。 TEAE とは、治験薬の投与開始以降に発現した有害事象（pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビター力価の増加を伴う既往反応に起因した有効性の欠如、過敏症、血栓形成など）あるいは治験薬の投与開始以降に治験薬投与前から認められていた医学的状態がその重症度を増した場合や治験薬との関連性が強まった場合も TEAE と定義される。 また、特に注目すべき有害事象として、本剤の投与後に発現する可能性がある過敏症反応（例：アナフィラキシー）、pFVIII インヒビターの新規発現、pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビター力価の増加を伴う既往反応及び血栓塞栓症を収集する。 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 · 関連あり 治験薬の投与と合理的な時間的関連がある（投与中止後の経過を含む）事象、又は治験薬以外の要因、例えば、原疾患、合併症、併用薬、併用治療なども考えられるが、治験薬の関与の可能性を否定できない事象 · 関連なし 治験薬の投与とは合理的な時間的関連のない事象であり、他の要因、例えば、原疾患、合併症、併用薬、併用治療などによって合理的に説明が可能な事象 すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.25.0 を用いて読み替え、基本語及び器官別大分類で要約する。 臨床検査、バイタルサイン、及び hFVIII／rpFVIII インヒビター力価について、規定の各評価時点での絶対値及びベースラインからの変化量を記述要約統計量で示す。 スクリーニング時及び治験終了時又は早期中止時の抗 BHK 抗体の力価については記述要約統計量を用いて示す。
計画被験者数	5 例以上
試験期間	試験開始日：2021 年 4 月 [redacted] 日（最初の同意取得日） 試験終了日：2022 年 11 月 29 日（追跡調査終了日）

2.7.6.1.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取り扱い

本試験では 6 例から同意を取得し、そのうち 5 例に治験薬が投与された。5 例中 4 例が治験を完了し、1 例がエミシズマブによる予防治療が必要と判断されたため、初回の出血エピソードの治療後に試験を中止した。

治験薬を投与された 5 例全例を FAS、治験実施計画書に適合した対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。薬物動態解析に同意した被験者はいなかったため、薬物動態解析は実施されなかった。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-2 に示した。

5 例全例が日本人であり、5 例中 3 例が男性、2 例が女性であった。年齢（中央値）は 7[redacted].0 歳〔最小値、最大値（歳）：6[redacted]、8[redacted]〕で、体重（中央値）は 5[redacted].70 kg〔最小値、最大値（kg）：4[redacted].7、6[redacted].7〕、身長（中央値）は 15[redacted].0 cm〔最小値、最大値（cm）：13[redacted]、16[redacted]〕であった。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、TAK-672-3001 試験）

	Overall (N=5)
Age (years)	
N	5
Mean	7[redacted].0
SD	10.02
Median	7[redacted].0
Minimum	6[redacted]
Maximum	8[redacted]
Gender (N[%])	
Male	3 (60.0)
Female	2 (40.0)
Race (Asian) (N[%])	
Asian Indian	0 (0.0)
Chinese	0 (0.0)
Filipino	0 (0.0)
Japanese	5 (100.0)
Korean	0 (0.0)
Vietnamese	0 (0.0)
Height (cm)	
N	5
Mean	15[redacted].1
SD	12.71
Median	15[redacted].0
Minimum	1[redacted].4
Maximum	1[redacted].5
Weight (kg)	
N	5
Mean	5[redacted].42
SD	7.529
Median	5[redacted].70
Minimum	4[redacted].7
Maximum	6[redacted].7
Time since first diagnosis of Acquired Hemophilia A (months)	
N	5
Mean	6.6
SD	14.59
Median	0.1
Minimum	0
Maximum	33
History of any aPCC, rFVIIa and/or pd-FVIIa/FX use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	4 (80.0)
No	1 (20.0)
History of aPCC use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	0 (0.0)
No	5 (100.0)
History of rFVIIa use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	3 (60.0)
No	2 (40.0)

表 2.7.6.1-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、TAK-672-3001 試験）（続き）

	Overall (N=5)
History of pd-FVIIa/FX use within 6 months prior to obtaining informed consent (N[%])	
Yes	1 (20.0)
No	4 (80.0)
Human Factor VIII Inhibitor (BU/mL) at Baseline	
N	5
Mean	57.6
SD	55.24
Median	52.0
Minimum	7
Maximum	150
Porcine Factor VIII Inhibitor (BU/mL) at Baseline	
N	5
Mean	3.78
SD	4.784
Median	0.90
Minimum	0.0
Maximum	9.3

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2.1
Factor VIII Inhibitor: Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.
aPCC=activated prothrombin complex concentrate; BU=bethesda unit(s); FAS=full analysis set; pd-FVIIa/FX=plasma-derived activated factor VII/factor X complex concentrate; rFVIIa=activated recombinant factor VII; SD=standard deviation

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

本剤の初回投与 24 時間後における本剤の投与による治療反応が認められた重大な出血エピソードの割合（4 段階の順序尺度で評価）を表 2.7.6.1-3 に示した。

初回投与量（200 U/kg）を投与し、必要に応じて追加投与した 5 例全例（100%、95%CI：47.818%～100%）で、本剤初回投与 24 時間後に、臨床反応及び FVIII 活性値に基づいて、治験責任医師により反応ありと判定された。

表 2.7.6.1-3　初回投与 24 時間後の重大な出血エピソードの TAK-672 に対する反応〔反応あり（Positive）の割合〕（FAS、TAK-672-3001 試験）

Variable	Positive	Negative	Total	95% exact CI	
				Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at 24 hours after the initiation of treatment	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.1
CI=confidence interval; FAS=full analysis set

2）副次的評価項目

① 治験責任医師により、本剤の投与でコントロールされたと判断された重大な出血エピソードの全体の割合

本剤投与によりコントロールされた重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）を表 2.7.6.1-4 に示した。

5 例中 5 例（100%）において、本剤投与により重大な出血エピソードがコントロールされたと判断された。

表 2.7.6.1-4　TAK-672 投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）（FAS、TAK-672-3001 試験）

Variable	Successfully controlled	Uncontrolled	Total	95% exact CI	
				Lower	Upper
Status at end of study treatment for initial treatment period	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1
CI=confidence interval; FAS=full analysis set

② 投与開始後の規定の評価時点で、治験責任医師により、本剤の投与に反応ありと判断された出血エピソードの割合

投与開始後の規定の評価時点で本剤に対して反応ありと判断された重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）を表 2.7.6.1-5 に示した。

4 例以上で治療効果が評価されたのは、初回投与 30 分後、8 時間後、16 時間後及び 24 時間後時点並びに追跡調査来院（84 日後の追跡調査来院を除く）及び試験終了時来院であった。初回投与 8 時間後及びその後のすべての評価時点で、治療効果が評価された全例で本剤投与に対して反応が認められた。さらに、治療効果が評価された全例で、最終投与 24 時間後から試験終了時来院まで本剤投与に対する反応が持続した。

表 2.7.6.1-5 投与開始後の規定の評価時点における出血エピソードの TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001 試験）

Variable/Visit		Positive	Negative	Total	95% exact CI	
					Lower	Upper
Response to TAK-672 therapy at designated assessment time points	Initial Treatment Period At 30 mins	4 (80.0)	1 (20.0)	5	28.358	99.495
	Initial Treatment Period At 8 hours	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
	Initial Treatment Period At 16 hours	4 (100.0)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period At 24 hours	5 (100.0)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
	Initial Treatment Period At 36 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 48 hours	1 (100)	0 (0.0)	1	2.500	100.000
	Initial Treatment Period At 60 hours	1 (100)	0 (0.0)	1	2.500	100.000
	Initial Treatment Period At 72 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 96 hours	1 (100)	0 (0.0)	1	2.500	100.000
	Initial Treatment Period At 120 hours	1 (100)	0 (0.0)	1	2.500	100.000
	Initial Treatment Period At 144 hours	1 (100)	0 (0.0)	1	2.500	100.000
	Initial Treatment Period At 168 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 192 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 216 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 240 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 264 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 288 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 312 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 336 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period At 360 hours	0 (0.0)	0 (0.0)	0		

表 2.7.6.1-5　投与開始後の規定の評価時点における出血エピソードの TAK-672 に対する反応（FAS、TAK-672-3001 試験）（続き）

Variable/Visit		Positive	Negative	Total	95% exact CI	
					Lower	Upper
	Initial Treatment Period Follow-up at 24 hours	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 14 days	5 (100)	0 (0.0)	5	47.818	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 28 days	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 42 days	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 56 days	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 70 days	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000
	Initial Treatment Period Follow-up at 84 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0		
	Initial Treatment Period End of Study	4 (100)	0 (0.0)	4	39.764	100.000

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.2
CI=confidence interval; FAS=full analysis set

③ 投与基準を満たす出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数

初回の重大な出血エピソードのコントロールまでに要した本剤の総投与量、総投与回数及び服薬遵守状況の要約を表 2.7.6.1-6 に示した。初回の出血エピソードがコントロールされた 5 例の本剤の総投与量の中央値は 548.4 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：198、1803〕であった。総投与回数の中央値は 3.0 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であり、1 日の投与回数の中央値は 1.5 回〔最小値、最大値（回）：1、3〕であった。1 例でその後の出血エピソードがみられたが、本剤は投与されなかった。

表 2.7.6.1-6　初回の重大な出血エピソードがコントロールされた被験者における出血コントロールに必要となった TAK-672 の総投与量、投与回数及び服薬遵守状況（FAS、TAK-672-3001 試験）

Parameter	Statistics	Overall (N=5)
Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U)	N	5
	Mean	38640.0
	SD	28442.45
	Median	30000.0
	Minimum	13000
	Maximum	84200
Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U/kg)	N	5
	Mean	770.5
	SD	631.35
	Median	548.4
	Minimum	198
	Maximum	1803
Total number of infusions per subject for Initial Treatment Period	N	5
	Mean	2.6
	SD	0.89
	Median	3.0
	Minimum	1
	Maximum	3
Average number of infusions per day for Initial Treatment Period	N	5
	Mean	1.8
	SD	1.12
	Median	1.5
	Minimum	1
	Maximum	3
Compliance for Initial Treatment Period (%)	N	5
	Mean	100.0
	SD	0.00
	Median	100.0
	Minimum	100
	Maximum	100

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.3
FAS=full analysis set; SD=standard deviation; U=unit(s)

④ 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤投与による反応と最終的な出血エピソードのコントロールとの相関性

本剤の初回投与 30 分後の時点で 1 例が本剤に対して反応なしであったが、その後のすべての評価時点では、治療効果を評価したいずれの被験者も本剤に対して反応が認められた。したがって、5 例全例で投与開始後 24 時間以内に TAK-672 の投与に反応ありと評価され、これらの被験者はいずれも、最終的な出血コントロールを達成した。本剤の初回投与 24 時間後までに反応ありと判定された被験者では、投与基準を満たす出血エピソードは最終的にコントロールされた（表 2.7.6.1-5）。

⑤ 投与前の pFVIII インヒビター力価、本剤の総投与量、投与開始から 24 時間時点での反応と出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性

本剤を投与された 5 例全例で出血がコントロールされたため、本剤投与前の本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）力価又は総投与量と重大な出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性を評価することはできなかった。

投与 24 時間時点の本剤投与に対する反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールの相関を表 2.7.6.1-7 に示した。5 例全例が投与 24 時間時点で本剤に反応し、最終的にコントロールされた。

表 2.7.6.1-7　投与 24 時間時点の TAK-672 投与に対する反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールとの相関（FAS、TAK-672-3001 試験）

Variable/<Item>/Category			Positive	Negative	Total
Response to TAK-672 therapy at 24 hours after the initiation of treatment	<Status at end of study treatment>	Successfully controlled	5 (100)	0 (0.0)	5
		Uncontrolled	0 (0.0)	0 (0.0)	0

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.5.2
FAS=full analysis set

⑥ hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価（本剤の投与前、投与期間中の規定の評価時点、早期中止時点、最終投与から 90 日後の追跡調査期間終了時点）

規定の評価時点における hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価を表 2.7.6.1-8 に示した。

hFVIII 及び／又は pFVIII インヒビター力価の上昇を伴う既往反応はみられなかった。5 例中 3 例がベースライン時点で pFVIII インヒビターを有していたが、それらの 3 例を含めて 5 例全例が投与開始 24 時間時点で本剤に対して反応を示し、最終的に出血エピソードがコントロールされた。

ベースライン時点で pFVIII インヒビターが検出下限値未満であった 2 例では、投与開始後に pFVIII インヒビターの新規発現はみられなかった。

表 2.7.6.1-8　規定の評価時点における hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビター力価（FAS、TAK-672-3001 試験）

	Overall (N=5)			
	hFVIII inhibitor		pFVIII inhibitor	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Baseline				
N	5		5	
Mean	57.6		3.78	
SD	55.24		4.784	
Median	52.0		0.90	
Minimum	7		0.0	
Maximum	150		9.3	
Initial Treatment Period At 72 hours				
N	1	1	1	1
Mean	60.0	6.0	0.00	0.00
SD				
Median	60.0	6.0	0.00	0.00
Minimum	60	6	0.0	0.0
Maximum	60	6	0.0	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 14 days				
N	5	5	5	5
Mean	35.0	-22.6	1.34	-2.44
SD	65.51	21.89	2.475	3.290
Median	5.0	-21.0	0.00	-0.90
Minimum	2	-49	0.0	-7.7
Maximum	152	2	5.7	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 28 days				
N	4	4	4	4
Mean	27.3	-31.8	1.18	-3.33
SD	51.84	21.34	2.350	4.188
Median	1.5	-34.0	0.00	-2.30
Minimum	1	-53	0.0	-8.7
Maximum	105	-6	4.7	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 42 days				
N	4	4	4	4
Mean	44.0	-15.0	2.23	-2.28
SD	88.00	33.50	4.450	4.287
Median	0.0	-16.0	0.00	-0.20
Minimum	0	-54	0.0	-8.7
Maximum	176	26	8.9	0.0
Initial Treatment Period Follow-up at 56 days				
N	4	4	4	4
Mean	46.3	-12.8	3.33	-1.18
SD	92.50	37.26	6.650	5.359
Median	0.0	-16.0	0.00	0.00
Minimum	0	-54	0.0	-8.7
Maximum	185	35	13.3	4.0

表 2.7.6.1-8　規定の評価時点における hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビター力価（FAS、TAK-672-3001 試験）（続き）

	Overall (N=5)			
	hFVIII inhibitor		pFVIII inhibitor	
Visit Statistics	Observed Value at Visit	Change from Baseline	Observed Value at Visit	Change from Baseline
Initial Treatment Period Follow-up at 70 days				
N	4	4	4	4
Mean	53.8	-5.3	3.68	-0.83
SD	107.50	50.68	7.350	5.835
Median	0.0	-16.0	0.00	0.00
Minimum	0	-54	0.0	-8.7
Maximum	215	65	14.7	5.4
Initial Treatment Period Follow-up at 84 days				
N	0	0	0	0
Mean				
SD				
Median				
Minimum				
Maximum				
Initial Treatment Period End of Study				
N	4	4	4	4
Mean	52.0	-7.0	3.13	-1.38
SD	104.00	47.46	6.250	5.111
Median	0.0	-16.0	0.00	0.00
Minimum	0	-54	0.0	-8.7
Maximum	208	58	12.5	3.2

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.6.1

Values below the lower limit of quantification (including “ND”) was treated as 0 value when calculating the descriptive statistics.

FAS=full analysis set; hFVIII=human FVIII; pFVIII= porcine FVIII; SD=standard deviation

⑦ 本剤の初回投与から出血がコントロールされるまでの投与期間及び総投与量

本剤の初回投与から出血がコントロールされるまでの総投与量及び期間を表 2.7.6.1-9 に示した。

本試験では本剤を投与された 5 例全例で初回の出血エピソードがコントロールされた。初回の出血エピソードがコントロールされた 5 例の本剤の総投与量の中央値は、548.4 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：198、1803〕であった。初回の出血エピソードがコントロールされるまでの本剤の投与回数は、5 例中 1 例が 1 回、4 例が 3 回であった。3 回投与された 4 例のうち、3 例は本剤の初回投与後約 24 時間以内に 2 回目及び 3 回目投与となり、他の 1 例は Day 3 及び Day 5 にそれぞれ 2 回目及び 3 回目投与となった（治験総括報告書 Appendix 16.2.5.1）。初回の出血エピソードがコントロールされるまでの投与期間の中央値は 1.0 日〔最小値、最大値（日）：1、5〕であった。

表 2.7.6.1-9　出血エピソードがコントロールされるまでの総投与量及び期間
（FAS、TAK-672-3001 試験）

Statistics	Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U)	Total Dose per subject for Initial Treatment Period (U/kg)	Duration of Initial Treatment Period (days)
N	5	5	5
Mean	3864.0	770.5	2.0
SD	28442.45	631.35	1.73
Median	30000.0	548.4	1.0
Minimum	13000	198	1
Maximum	84200	1803	5

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.7
FAS=full analysis set; SD=standard deviation; U=units(s)

⑧ 治験薬の投与基準を満たす新たな重大な出血エピソードの発生回数

本剤を投与された 5 例中 1 例で本剤の最終投与から 12 日後に新たな重大な出血エピソード（その後の出血エピソード）が発生したが、本剤は投与されなかった。

（4）安全性の結果

1）曝露状況

本剤の総投与量及び投与回数は 2.7.6.1.2（3）2）③に示した。その後の出血エピソードに対して本剤が投与された被験者はいなかったため、本剤の曝露は初回の出血エピソードに対する投与によるものであった。

2）有害事象

① 有害事象の概略

TEAE の概略を表 2.7.6.1-10 に示す。本剤を投与した 5 例に合計 49 件の TEAE がみられた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 1 例に 2 件みられた。重度の TEAE は 1 例に 2 件みられ、重篤な TEAE は 2 例に 5 件みられた。試験期間中に治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡例はみられなかった。

表 2.7.6.1-10　TEAE の概略（安全性解析対象集団、TAK-672-3001 試験）

	Number of Subjects (%)	
	Overall (N=5)	
	Events	Subjects
Treatment-Emergent AEs	49	5 (100.0)
Not Related	47	4 (80.0)
Related	2	1 (20.0)
Mild	37	0 (0.0)
Moderate	10	4 (80.0)
Severe	2	1 (20.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0 (0.0)
Serious Treatment-Emergent AEs	5	2 (40.0)
Not Related	3	1 (20.0)
Related	2	1 (20.0)
Leading to Study Drug Discontinuation	0	0 (0.0)
Death	0	0 (0.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1

Causal relationship between adverse events and study drug is based on assessment of the investigator.

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event

② 有害事象の分析

すべての TEAE を表 2.7.6.1-11 に示した。

3 例以上にみられた TEAE（器官別大分類別）は、皮膚および皮下組織障害（4 例）、胃腸障害（3 例）であった。2 例以上にみられた TEAE（基本語別）は、皮下出血（3 例）及び尿路感染（2 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できないと医師から報告された TEAE は 2 件（中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症）で、同一被験者での発現であった。これらの 2 件の TEAE について、申請者は治験薬との関連は低いと考えている。

表 2.7.6.1-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団、TAK-672-3001 試験）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) Overall (N=5)
Subjects with Any TEAEs	5 (100.0)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)
出血性素因	1 (20.0)
内分泌障害	1 (20.0)
中枢性甲状腺機能低下症	1 (20.0)
眼障害	1 (20.0)
結膜出血	1 (20.0)
胃腸障害	3 (60.0)
裂肛	1 (20.0)
血便排泄	1 (20.0)
口腔内出血	1 (20.0)
歯周病	1 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)
血管穿刺部位出血	1 (20.0)
肝胆道系障害	1 (20.0)
過形成性胆嚢症	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)
尿路感染	2 (40.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0)
皮膚擦過傷	1 (20.0)
臨床検査	1 (20.0)
尿中血陽性	1 (20.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (40.0)
関節痛	1 (20.0)
四肢痛	1 (20.0)
神経系障害	1 (20.0)
浮動性めまい	1 (20.0)
感覚鈍麻	1 (20.0)
精神障害	1 (20.0)
譫妄	1 (20.0)
腎および尿路障害	1 (20.0)
腎結石症	1 (20.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)
無呼吸	1 (20.0)
鼻出血	1 (20.0)
肺胞出血	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (80.0)
皮下出血	3 (60.0)
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)
紅斑	1 (20.0)
乾癬	1 (20.0)
皮膚出血	1 (20.0)
血管障害	1 (20.0)
クリオグロブリン血症	1 (20.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.1
MedDRA/J Ver.25.0
MedDRA/J=Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

3）死亡及びその他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

① 死亡及びその他の重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE を表 2.7.6.1-12 に示した。

試験期間中の死亡例はなかった。

重篤な TEAE は 2 例（40.0%）で 5 件みられた。1 例で本剤の最終投与後に軽度の出血性素因並びに重度の尿路感染及び皮下出血がみられたが、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断されており、追跡調査期間中に回復した。他の 1 例では本剤の最終投与後に中等度の中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症が発現し、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は関連ありと報告された。しかし、いずれの事象も積極的に本剤との関連を示唆する情報がないことから、申請者はこれらの重篤な TEAE と治験薬との関連は低いと考えている。追跡調査期間終了時点の転帰は、中枢性甲状腺機能低下症は軽快、及びクリオグロブリン血症は未回復であった。なお、本試験の追跡調査期間終了後に、本被験者が全身衰弱により死亡したとの情報を入手した。各症例の叙述は治験総括報告書 14.3.3 項に示した。

表 2.7.6.1-12　すべての重篤な TEAE（安全性解析対象集団、TAK-672-3001 試験）

System Organ Class Preferred Term	Number of subjects (%) n=5
Number of subjects with any serious TEAE	2 (40.0)
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)
出血素因	1 (20.0)
内分泌障害	1 (20.0)
中枢性甲状腺機能低下症	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	1 (20.0)
尿路感染	1 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)
皮下出血	1 (20.0)
血管障害	1 (20.0)
クリオグロブリン血症	1 (20.0)

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.2.8
MedDRA/J Ver.25.0
MedDRA/J=Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

② 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

③ 特に注目すべき有害事象

本試験では、本剤の投与後に発現する可能性がある過敏症反応（例：アナフィラキシー）、pFVIII インヒビターの新規発現、pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビター力価の増加を伴う既往反応及び血栓塞栓症を特に注目すべき有害事象とした。

1 例で紅斑（1 件）がみられた。本事象は本剤の最終投与後に発現したが、程度は軽度で、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。本事象については、治験責任医師は過敏症反応とは判断しなかったため特に注目すべき有害事象として報告されていないが、治験依頼者は過敏症反応に該当すると判断した〔MedDRA SMQ：過敏症（広域）に該当〕。

pFVIII インヒビターの新規発現、pFVIII 及び／又は hFVIII インヒビター力価の増加を伴う既往反応及び血栓塞栓症に該当する事象はみられなかった。

4）臨床検査値

① 血液学的検査

本剤が投与された 5 例全例で、ベースライン時点の赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値が基準値下限未満であった。これらは原疾患である AHA に起因するものと考えられ、また、本剤の投与後に上昇した。このほかに、本剤の投与開始後に白血球数の基準値上限を上回る上昇がみられたが、治験責任医師により TEAE とは判断されなかった。

② 血液生化学的検査

臨床的に重要な変化はみられなかった。

③ 尿検査

本剤が投与された 5 例中 1 例で尿中血陽性がみられたが、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。なお、ベースライン時に陰性であった尿蛋白が本剤の投与開始後に陽性となった被験者が 3 例いたものの、実際の測定結果はすべて ± であり、治験責任医師により TEAE とは判断されなかった。

5）バイタルサイン

臨床的に問題となる変化はみられなかった。

6）免疫原性

① hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビター

hFVIII 及び pFVIII インヒビター力価のベースラインからの推移はを表 2.7.6.1-8 に示した。本剤 hFVIII インヒビター及び／又は pFVIII インヒビターの上昇を伴う既往反応はみられなかった。

② 抗 BHK 抗体

ベースライン時点及び試験終了時点で、抗 BHK 抗体は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

本剤の忍容性は良好であり、日本人 AHA 被験者の重大な出血エピソードに対する治療効果が認められた。また、FVIII 活性値を参考に個別の反応をモニタリングして 2 回目以降の用量及び投与頻度を個別に調節することで、有効性及び血栓性イベントの発現等の安全性に注意しながら治療を行うことができる。これは、AHA 患者の出血エピソード治療のアンメットニーズを満たすものである。

本試験の結果から、重大な出血エピソードがみられる日本人 AHA 患者に対する第一選択療法として、本剤投与は安全で忍容性は良好であり、また有効であると考えられた。

2.7.6.2 海外第 2/3 相試験（OBI-1-301/301a 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（OBI-1-301/301a 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** AHA 患者を対象として、重大なエピソードに対する TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の有効性を評価する。 **副目的** · 本剤の投与でコントロールされた重大な出血エピソードの割合を算出する。 · 規定の評価時点での本剤の有効性（本剤初回投与後の規定の評価時点でコントロールされた出血エピソードの割合）を評価する。 · すべての重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数を算出する。 · 重大な出血エピソードについて、規定の評価時点での本剤の投与による治療反応と最終的なコントロールとの相関性を評価する。 · 初回投与前の pFVIII インヒビター力価と本剤の総投与量、24 時間後の転帰、出血エピソードの最終的な治療反応との相関性を評価する。 · pFVIII インヒビター力価の評価（本剤の初回投与前、投与期間中の規定の評価時点、最終投与から 90 日後の追跡調査終了時点）。 · 本剤の安全性を評価する。 · 本剤を投与された被験者の非出血状態及び出血状態における薬物曝露及び母集団薬物動態解析を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 2/3 相、多施設共同、前向き、単一コホート、非盲検、非対照試験である。18 歳以上の AHA 患者の重大な出血エピソードに対して本剤を投与し、有効性及び安全性を評価した。初回の出血エピソードが本剤投与によりコントロールされた者に対しては、その後の（2 回目以降の）出血エピソードについても本剤を投与した。治療が奏功した者については薬物動態を評価した。試験期間は各被験者のそれぞれの出血エピソードについて約 3～4 ヵ月（最終投与後 90 日間の追跡調査を含む）であった。
実施医療機関数	25 施設（海外：米国、カナダ、英国、インド）
対象及び選択／除外基準	**対象** 18 歳以上の hFVIII インヒビターを保有する AHA 患者 **主な選択基準** 1. FVIII インヒビターを保有する後天性血友病患者で、以下の基準による臨床診断を有する者 　· aPTT の延長がある 　· PT が基準値上限+2 秒以下、かつ血小板数が基準値範囲内である 　· FVIII インヒビターと矛盾のない aPTT クロスミキシング試験（被験者血漿：健常人血漿=1：1）の異常値がある 　· FVIII 活性値の低下（10%未満） 2. 重大な出血エピソードがある者（ただし、治験責任医師により記録されていること） 3. 抗血栓薬（クロピドグレル、ヘパリン及びヘパリンアナログ等）を服用している場合、最終投与から半減期の 3 倍の期間が経過している者 4. 出血エピソードが認められる前の余命が 90 日以上あると推定される者 **主な除外基準** 1. 輸血、輸液蘇生及び薬理学的又は補液による昇圧治療後の血行動態が不安定な者 2. 出血理由が確立されており、修正不可能である者 3. 出血エピソードが認められたが、未治療のままでも自然治癒する可能性があると判断された者 4. 試験開始前後に関わらず、pFVIII インヒビター力価が 20 BU を超える者 5. 以下の出血エピソードは、新たな出血エピソードとして評価しない 　· 初回の出血エピソードに対する本剤の最終投与から 2 週間以内に、同じ部位で発生した出血エピソード

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（OBI-1-301/301a 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象及び選択／除外基準（続き）	・ 初回の出血エピソードに対する本剤の最終投与から 1 週間以内に、異なる部位で発生した出血エピソード 6. 後天性血友病以外に出血性疾患の既往がある者 7. ブタ又はハムスター由来の治療薬に対して重度の過敏症（アナフィラキシー様反応）の既往がある者。これにはブタ由来の治療薬（例：過去に市販されていた pFVIII である HYATE:C）及びハムスター細胞由来の遺伝子組み換え治療薬（例：Humira、Advate 及び Enbrel）が含まれる。 8. 以下の血友病治療薬を使用した者 ・ rFVIIa を本剤の投与 3 時間前までに使用していた者 ・ aPCC を本剤の投与 6 時間前までに使用していた者
用法･用量及び投与期間	**用法・用量** 初回投与量を 200 U/kg とし、FVIII 活性値（トラフ値）及び臨床状態に基づき、治験責任医師の判断で追加投与した（最大用量：2 時間ごとに 400 U/kg まで）。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 本剤の初回投与 24 時間後に本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（出血のコントロール、臨床評価及び FVIII 活性値で評価） 副次評価項目 · 本剤投与によりコントロールされた重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価） · 投与開始後の規定の評価時点で本剤に対して反応した重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価） · 重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、総投与量及び総投与回数 · 規定の評価時点での本剤による反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性 · 初回投与前の pFVIII インヒビター力価と本剤の総投与量、24 時間後の転帰、出血エピソードの最終的な治療反応との相関性 · 出血状態に対しては母集団薬物動態解析を用い、非出血状態に対してはコンパートメントモデル解析を用いて、薬物曝露を評価する（薬物動態パラメータ：$t_{1/2}$、T_{max}、A_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、CL、V_{ss}）。 **安全性** TEAE、重篤な TEAE、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、バイタルサイン、hFVIII インヒビター力価、pFVIII インヒビター力価、抗 BHK 抗体力価
解析方法	**解析対象集団** · ITT 解析対象集団 本試験に組み入れられた被験者のうち、スクリーニング後のデータがある被験者と定義した。 · 安全性解析対象集団 本剤を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。 · 治験実施計画書に適合した対象集団 ITT 解析対象集団のうち、すべての選択除外基準に合致した被験者と定義した。 · 薬物動態解析対象集団 ITT 解析対象集団のうち、薬物動態採血に同意し、FVIII 活性測定のための検体を採取された被験者と定義した。 **有効性の解析** 本剤に反応を示した被験者の割合及び Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間を算出した。また、帰無仮説（H_0）を「反応ありの割合は 50%である」とし、対立仮説（H_1）を「反応ありの割合は 50%を上回る」とした検定を実施した。サンプル数が少ないことから p 値は正確検定で算出した。副次評価項目である規定の評価時点における本剤に反応した出血エピソードの割合を要約した。被験者が早期に治療を中止した場合はその後の規定の評価時点から、「反応なし」として扱った。出血エピソードがコントロールされたために本剤投与を終了した被験者はその後の規定の評価時点においても「反応あり」として扱った。

表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（OBI-1-301/301a 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	**薬物動態の解析** 出血状態における薬物動態パラメータは、母集団薬物動態解析により算出した。被験者の薬物動態データが不十分な場合はベイジアン法を用いた。非出血状態における薬物動態パラメータはノンコンパートメントモデル解析により算出した。 **安全性の解析** すべての安全性データの一覧表を作成し、要約した。有害事象は MedDRA Ver.13.1 を用いて読み替えた。TEAE は以下のとおり定義し、器官別大分類、基本語、因果関係及び程度別に頻度集計した。 · 治験薬投与前に発現していなかった事象 · 治験薬投与前より存在していたが、投与期間中に程度が悪化した事象 · 治験薬投与前より存在しており、投与期間中に程度の悪化はみられないが、因果関係ありとなった事象 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 · 明らかに関連あり 時間的に明白な相関関係があり、他の要因（疾患、環境等）が考えられず、さらに治験薬に対する既知の反応と一致しており、投与中止により減弱し、投与再開によって再発する場合 · 多分関連あり 時間的に明白な相関関係があり、他の要因（疾患、環境等）が考えられず、さらに治験薬に対する既知の反応と一致しており、投与中止により減弱する場合 · 関連あるかもしれない 時間的な相関関係があり、他の要因（疾患、環境等）が考えられず、さらに治験薬の既知の反応と一致するか、未知の反応を呈する場合 · 多分関連なし 時間的に相関関係がなく、他の要因（疾患、環境等）によっても容易に引き起こされる可能性があり、さらに治験薬に対する既知の反応と一致しておらず、治験薬の再投与により再発又は悪化しない場合 · 関連なし 時間的相関関係がなく、他の要因（疾患、環境等）によるものと考えられ、さらに治験薬に対する既知の反応と一致せず、治験薬の再投与によって再発又は悪化しない場合 「明らかに関連あり」、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された有害事象並びに因果関係が不明な有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。 各規定時点におけるバイタルサイン、臨床検査値の検査値及びベースラインからの変化量の要約統計量（平均値、中央値、標準偏差及び範囲等）を算出した。
計画被験者数	28 例以上（出血エピソード 28 件以上）
試験期間	試験開始日：2010 年 11 月 10 日（最初の組入れ日） 試験終了日：2013 年 10 月 9 日（最終来院日）

2.7.6.2.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

29 例がスクリーニングされ、全例に治験薬が投与された。このうち 18 例が試験を完了し、10 例が試験を中止した。中止理由は有害事象による中止 4 例、有効性の欠如 1 例、追跡不能 1 例、その他 4 例〔本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）の発現、死亡を含む〕であった。他の 1 例は試験終了時の状況が不明であった。

本試験に組み入れられ、スクリーニング後のデータがある被験者 29 例を ITT 解析対象集団として採用した。ITT 解析対象集団のうち、すべての選択除外基準に合致した被験者 23 例を治験実施計画書に適合した対象集団として採用した。治験薬を 1 回以上投与された 29 例を安

全性解析対象集団として採用した。ITT 解析対象集団のうち、薬物動態採血に同意し、FVIII 活性測定のための検体を採取された被験者 9 例を薬物動態解析対象集団として採用した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

安全性解析対象集団は男性 19 例（65.5%）及び女性 10 例（34.5%）で構成された。18 例（62.1%）が白人、6 例（20.7%）が黒人、5 例（17.2%）がアジア人であった。年齢（平均値）は 69.8 歳〔最小値、最大値（歳）：42、90〕で、体重（平均値）は 72.85 kg〔最小値、最大値（kg）：47.0、106.1〕、身長（平均値）は 169.1 cm〔最小値、最大値（cm）：149、186〕であった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性
（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

		OBI-1 (n=29)
Age (years)	n	29
	Mean	69.8
	Median	70.0
	SD	13.28
	Min, Max	42, 90
Gender [n (%)]	Male	19 (65.5)
	Female	10 (34.5)
Race [n (%)]	White/Caucasian	18 (62.1)
	Black or African American	6 (20.7)
	Asian	5 (17.2)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
	American Indian or Alaska Native	0
	Other	0
Ethnicity [n (%)]	Hispanic or Latino	0
	Not Hispanic or Latino	27 (93.1)
	Not Reported	0
	Unknown	2 (6.9)
Height (cm)	n	24
	Mean	169.1
	Median	168.3
	SD	9.99
	Min, Max	149, 186
Weight (kg)	n	27
	Mean	72.85
	Median	74.10
	SD	16.564
	Min, Max	47.0, 106.1
BMI (kg/m^2)	n	24
	Mean	25.2
	Median	25.2
	SD	6.37
	Min, Max	15, 38

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2
BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

本剤の初回投与 24 時間後に本剤投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合（「反応あり」の割合：出血エピソードのコントロール、臨床評価及び FVIII 活性値で評価）を表 2.7.6.2-3 に示した。

出血が停止し、臨床的改善が認められ、FVIII 活性値が 50%以上の場合に「効果あり」と判定し、出血量が減少し、臨床的改善が認められ、FVIII 活性値が 20%以上の場合に「部分的効果あり」と判定した（表 2.7.3.2-1）。「効果あり」及び「部分的効果あり」を「反応あり」（本剤に対して反応が認められた）と定義した。

29 例に初回投与量（200 U/kg）を投与後、必要に応じて追加投与され、全例が投与開始から 24 時間後の時点で本剤に対して反応した（95%信頼区間：88.1%, 100%）。ITT 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団のいずれにおいても本剤に対する反応ありの割合が 50%以上であり、統計学的に有意（$p < 0.001$）であった。

表 2.7.6.2-3　TAK-672 の初回投与 24 時間後[a] に TAK-672 投与による反応が認められた重大な出血エピソードの割合〔反応あり（Positive response）の割合）〕
（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

	Statistic	OBI-1 (n=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	n	29
Positive response[b]	n (%)	29 (100.0)
Negative response	n (%)	0 (0.0)
	95% CI for positive response rate[c]	(88.1, 100)
	p-value[d]	<0.001

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.1

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat

a. Post 24 hour assessments will be used if 24 hour assessment is missing.

b. A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with all subsequent serious bleeding episodes.

c. Clopper-Pearson confidence interval

d. One-sided binomial exact test

2）副次評価項目

① TAK-672 投与によりコントロールされた重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）

本剤投与によりコントロールされた重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）を表 2.7.6.2-4 に示した。

最終投与時点又は治癒期に移行した時点において、29 例のうち 25 例（86.2%）が本剤投与により出血エピソードがコントロールされた。他の 4 例（4 件の出血エピソード）は出血エピソードがコントロールされなかったが、投与開始から 24 時間後の時点で本剤に対して反応した。

表 2.7.6.2-4　TAK-672 投与によりコントロールされた初回の重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

	Statistic	OBI-1 (n=29)
Total number of subjects with initial serious bleeding episodes	n	29
Bleeding successfully controlled[a]	n (%)	25 (86.2)
Bleeding not successfully controlled[b]	n (%)	4 (13.8)
	95% CI for successful control rate[c]	(68.3, 96.1)
	p-value[d]	<0.001

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.1

CI=confidence interval; eCRF=electronic case report form; ITT=intent-to-treat

a. A serious bleeding episode is considered as successfully controlled if the investigator checked "Completed OBI-1 therapy as treatment success" from the eCRF. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
b. These subjects discontinued study prematurely.
c. Clopper-Pearson confidence interval is presented.
d. One-sided binomial exact test

② 投与開始後の規定の評価時点で TAK-672 に対して反応した重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）

投与開始後の規定の評価時点で本剤に対して反応した重大な出血エピソードの割合（治験責任医師の評価）を表 2.7.6.2-5 に示した。

投与開始から 8 時間後では、21 例のうち 20 例（95.2%）が本剤に対して反応した。投与開始から 16 時間後では、19 例すべてが本剤に対して反応した。

表 2.7.6.2-5　投与開始後の規定の評価時点における TAK-672 に対して反応した重大な出血エピソードの割合（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Time/ Response	Statistic	OBI-1 (n=29)
Response at 8 hours (n=21)		
Positive[a]	n (%)	20 (95.2)
Negative	n (%)	1 (4.8)
	95% CI of positive response[b]	(76.2, 99.9)
Response at 16 hours (n=19)		
Positive[a]	n (%)	19 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[b]	(82.4, 100)
Response at 24 hours (n=29)		
Positive[a]	n (%)	29 (100.0)
Negative	n (%)	0 (0.0)
	95% CI of positive response[b]	(88.1, 100)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.1.2

Report ends when there are less than 3 initial serious bleeding episodes or all subjects are responders.

CI=confidence interval; ITT=intent-to-treat

a. A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes.
b. Clopper-Pearson confidence interval is presented.

③ 重大な出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の投与頻度、総投与量及び総投与回数

本剤の初回投与（200 U/kg）後、治験実施計画書に従い、臨床状態と FVIII 活性値（トラフ値）に基づき追加投与した。出血エピソードがコントロールされた後は、本剤投与を中止するか、低用量又は低投与頻度で投与を継続した（治癒期）。

重大な出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与量及び投与状況を表 2.7.6.2-6 に示した。

出血エピソードがコントロールされた 25 例（ITT 解析対象集団）において、コントロールされるまでの本剤の総投与量（中央値）は 1637 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：100、12194〕であり、投与回数（中央値）は 13 回〔最小値、最大値（回）：1、57〕であった。出血エピソードのコントロールに必要となった投与頻度、総投与量及び投与回数はばらつきがあり、本剤に対する反応は被験者の臨床状態や出血タイプにより、それぞれ異なっていた。

治験実施計画書に適合した対象集団においても同様の結果であった。

表 2.7.6.2-6　重大な出血エピソードのコントロールに必要となった TAK-672 の投与量及び投与状況（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	Statistic	OBI-1 (n=25)
Total exposure per subject (U/kg)	n	25
	Mean	2683.2
	Median	1637.0
	SD	2928.61
	Min, Max	100, 12194
Total number of infusions per subject	n	25
	Mean	15.4
	Median	13.0
	SD	12.64
	Min, Max	1, 57
Average number of infusions per day	n	25
	Mean	2.10
	Median	2.10
	SD	1.109
	Min, Max	0.3, 4.5
Compliance (%)	n	25
	Mean	99.83
	Median	100.00
	SD	0.985
	Min, Max	96.6, 102.8

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.2.4
Compliance is calculated as the total dose administered (U) divided by total dose planned (U).
Includes doses of infusions used to treat initial bleed until control was achieved.
ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; U:unit(s)

④ 規定の評価時点での TAK-672 による反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性

規定の評価時点での本剤に対する反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールを表 2.7.6.2-7 に示した。

全体として、投与開始から 24 時間以内に本剤に対して反応した被験者は、ITT 解析対象集団及び治験実施計画書に適合した対象集団いずれにおいても、最終的に出血エピソードがコントロールされた。

投与開始から 8 時間後に評価した 21 例のうち、20 例が本剤に対して反応した。このうち、17 例について、最終的に出血エピソードがコントロールされた。本剤に反応しなかった 1 例についても、最終的に出血エピソードがコントロールされた。

投与開始から 16 時間後に評価した 19 例全例が本剤に対して反応した。このうち 17 例について、最終的に出血エピソードがコントロールされた。

表 2.7.6.2-7　規定の評価時点における TAK-672 に対する反応と重大な出血エピソードの最終的なコントロールとの相関性（ITT 解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

OBI-1 (n=29)	Eventual Control of Serious Bleeding Episodes[a] Yes	No
Response at 8 hours (n=21)[b]		
Positive	17 (81.0)	3 (14.3)
Negative	1 (4.8)	0 (0.0)
Response at 16 hours (n=19)[b]		
Positive	17 (89.5)	2 (10.5)
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)
Response at 24 hours (n=29)		
Positive	25 (86.2)	4 (13.8)
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.2.4.1

eCRF=electronic case report form; ITT=intent-to-treat

a. A serious bleeding episode is considered as eventual controlled if the investigator checked “Completed OBI-1 therapy as treatment success” on the eCRF page.

b. A positive response is defined as effective or partially effective control of bleeding, as determined by the investigator by using a 4-point rating scale. Percentages are based on the total number of subjects with initial serious bleeding episodes with data.

⑤ 初回投与前の pFVIII インヒビター力価が出血エピソードのコントロールに与える影響

投与前の pFVIII インヒビター力価及び hFVIII インヒビター力価と出血エピソードの最終的なコントロールの相関性を検証する統計解析は実施しなかった。

出血がコントロールされなかった 4 例のうち、3 例はベースライン時点の pFVIII インヒビター力価が検出下限未満であり（力価：0.6 BU 未満）、残りの 1 例の pFVIII インヒビター力価は低値であった（力価：3 BU）。

出血がコントロールされなかった 4 例のベースライン時の hFVIII インヒビター力価は 4.8～142 BU であった。

（4）薬物動態の結果

薬物動態解析のための検体採取は任意であり、11 例で同意を取得した。このうち 2 例では検体が採取されておらず、4 例では検体は採取されたが FVIII 活性が測定されなかったため、実際に薬物動態解析が行われたのは 5 例であった。最終投与後の非出血状態における薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-8 に示した。

発色合成基質法及び凝固一段法でパラメータは類似していた。本剤の活性（T_{max}）は最終投与から約 26 分後に最大となり、$t_{1/2}$（平均値）は 3.3～3.5 時間であった。

出血状態については、十分なデータが得られなかったため薬物動態解析を実施しなかった。

表 2.7.6.2-8　最終投与後の非出血状態における薬物動態パラメータ（ベースライン補正後）（OBI-1-301/301a 試験）

		$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	A_{max} (%)	AUC_{0-t} (%·t)	$AUC_{0-\infty}$ (%·t)	CL (U/%·t)	V_{ss} (U/%)
Chromogenic	Mean	3.3	0.44	108	599	691	11.80	53.8
Assay	SD	0.4	0.04	37	459	418	13.44	52.9
One-Stage	Mean	3.5	0.44	81	423	500	18.07	65.1
Assay	SD	1.0	0.04	26	340	325	21.78	45.1

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書 Table 11-1、11-2

A_{max}=maximum observed % activity; $AUC_{0-\infty}$=area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CL=clearance; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time of maximum observed % activity; V_{ss}=volume of distribution at steady state

（5）安全性の結果

1）曝露状況

本剤の初回投与（200 U/kg）後、治験実施計画書に従い、臨床状態と FVIII 活性値に基づき投与量、投与回数及び投与頻度を決定した。

曝露状況を表 2.7.6.2-9 示した。

1 日の投与回数（中央値）は、1.76 回〔最小値、最大値（回）：0.2、5.6〕であり、試験期間中の投与回数（中央値）は 15.0 回〔最小値、最大値（回）：2、140〕であった。総投与量（中央値）は、1842.0 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：150、27659〕であった。

表 2.7.6.2-9　曝露状況（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

Parameter	Statistic	OBI-1 (n=29)
Total exposure per subject (U/kg)	n	29
	Mean	4512.0
	Median	1842.0
	SD	6399.72
	Min, Max	150, 27659
Total number of infusions per subject	n	29
	Mean	27.0
	Median	15.0
	SD	32.82
	Min, Max	2, 140
Average number of infusions per day	n	29
	Mean	1.85
	Median	1.76
	SD	1.117
	Min, Max	0.2, 5.6
Compliance (%)	n	29
	Mean	99.83
	Median	100.00
	SD	0.908
	Min, Max	96.6, 102.8

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.1.5.1
The dose (U/kg) for each infusion was calculated as planned dose (U/kg) times the proportion of planned volume actually infused.
If the planned or actual volume infused was not recorded, the dose (U) was calculated as the total dose (U)/weight.
If the total dose (U) was not recorded, the dose (U/kg) was calculated as the number of vials used × 500/weight.
Compliance is calculated as the total dose administered (U) divided by total dose planned (U).
Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; U=unit(s)

2）有害事象

① 有害事象の概略

TEAE の概略を表 2.7.6.2-10 示した。

TEAE は 27 例（93.1%）で 264 件みられた。TEAE の程度は多くが軽度（50.4%）又は中等度（37.9%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 6 例（20.7%）にみられた。重篤な TEAE は 13 例（44.8%、33 件）にみられ、このうち 7 例が死亡した。本試験でみられた重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2-10　TEAE の概略（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

	OBI-1 (n=29)
Total number of TEAEs	264
Number of subjects with any TEAE	27 (93.1)
Subjects experiencing TEAEs by strongest relationship to study drug	
Related	6 (20.7)
Not Related	21 (72.4)
Subjects experiencing TEAEs by maximum intensity	
Mild	6 (20.7)
Moderate	8 (27.6)
Severe	6 (20.7)
Life Threatening	7 (24.1)
Number of subjects with any TEAE leading to interruption or discontinuation of study Drug	3 (10.3)
Total number of serious TEAEs	33
Number of subjects with any serious TEAE	13 (44.8)
Subjects experiencing serious TEAEs by strongest relationship to study drug	
Related	0
Not Related	13 (100.0)
Subjects experiencing serious TEAEs by maximum intensity	
Mild	1 (7.7)
Moderate	3 (23.1)
Severe	2 (15.4)
Life Threatening	7 (53.8)
Number of subjects with any serious TEAE leading to interruption or discontinuation of study drug	1 (7.7)
Total number of TEAEs leading to death	8
Number of subjects with any TEAE leading to death	7 (24.1)
Number of subjects with any related TEAE leading to death	0

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.1
n (%)
TEAE: treatment-emergent adverse event

② 有害事象の分析

すべての TEAE を表 2.7.6.2-11 に示した。

最もよくみられた TEAE は便秘 12 例（41.4%）、下痢 7 例（24.1%）、低カリウム血症 7 例（24.1%）、貧血及び末梢性浮腫各 6 例（20.7%）であった。

重度の TEAE 及び生命を脅かす TEAE はそれぞれ 8 例及び 7 例（うち 2 例は同一症例）でみられた。最もよくみられた重度の TEAE の発現件数（発現件数に基づく発現率）は腹痛、便秘、低カルシウム血症及び関節腫脹各 2 件（0.8%）であった。また、最もよくみられた生命を脅かす TEAE はアナフィラキシー反応、敗血症、頭蓋内出血及び呼吸不全各 2 件（0.8%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 6 例 8 件にみられた（抗体検査陽性及び医療機器閉塞各 2 件並びに、低血圧、便秘、凝固低下状態及び精神状態変化各 1 件）。いずれも軽度又は中等度であり、抗体検査陽性 1 件を除いて回復した。

表 2.7.6.2-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

System Organ Class Preferred Term	OBI-1 (n=29)
Number of subjects with any TEAE	27 (93.1)
血液およびリンパ系障害	7 (24.1)
貧血	6 (20.7)
凝固低下状態	1 (3.4)
鉄欠乏性貧血	1 (3.4)
汎血球減少症	1 (3.4)
血小板減少症	1 (3.4)
心臓障害	6 (20.7)
狭心症	1 (3.4)
心房細動	1 (3.4)
徐脈	1 (3.4)
うっ血性心不全	2 (6.9)
洞性徐脈	1 (3.4)
頻脈	1 (3.4)
耳および迷路障害	1 (3.4)
耳鳴	1 (3.4)
内分泌障害	1 (3.4)
クッシング症候群	1 (3.4)
眼障害	1 (3.4)
眼乾燥	1 (3.4)
胃腸障害	20 (69.0)
腹部不快感	1 (3.4)
腹痛	2 (6.9)
下腹部痛	1 (3.4)
上腹部痛	2 (6.9)
便秘	12 (41.4)
下痢	7 (24.1)
憩室	1 (3.4)
口内乾燥	1 (3.4)
嚥下障害	1 (3.4)
胃腸出血	1 (3.4)
腸出血	1 (3.4)
メレナ	1 (3.4)
口腔内潰瘍形成	2 (6.9)
悪心	4 (13.8)
食道炎	1 (3.4)
直腸出血	1 (3.4)
口内炎	1 (3.4)
嘔吐	2 (6.9)

表 2.7.6.2-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	OBI-1 (n=29)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (44.8)
医薬品副作用	1 (3.4)
無力症	2 (6.9)
カテーテル留置部位血腫	1 (3.4)
カテーテル留置部位出血	1 (3.4)
胸痛	2 (6.9)
医療機器閉塞	1 (3.4)
疲労	2 (6.9)
注入部位冷感	1 (3.4)
注入部位出血	1 (3.4)
局所腫脹	1 (3.4)
浮腫	1 (3.4)
末梢性浮腫	6 (20.7)
疼痛	1 (3.4)
発熱	3 (10.3)
肝胆道系障害	3 (10.3)
胆管炎	1 (3.4)
肝腫大	1 (3.4)
高ビリルビン血症	1 (3.4)
免疫系障害	1 (3.4)
アナフィラキシー反応	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	14 (48.3)
菌血症	2 (6.9)
細菌尿	2 (6.9)
気管支炎	1 (3.4)
気管支肺炎	1 (3.4)
カンジダ症	3 (10.3)
カンジダ尿	1 (3.4)
蜂巣炎	1 (3.4)
医療機器関連感染	1 (3.4)
憩室炎	1 (3.4)
真菌感染	1 (3.4)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.4)
帯状疱疹	1 (3.4)
シラミ寄生	1 (3.4)
下気道感染	1 (3.4)
口腔カンジダ症	3 (10.3)
肺炎	3 (10.3)
敗血症	3 (10.3)
皮膚感染	1 (3.4)
全身性真菌症	1 (3.4)
尿路感染	2 (6.9)
創傷感染	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	5 (17.2)
挫傷	1 (3.4)
擦過傷	1 (3.4)
転倒	1 (3.4)
気管切開後の機能障害	1 (3.4)
血管偽動脈瘤	2 (6.9)

表 2.7.6.2-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	OBI-1 (n=29)
臨床検査	8 (27.6)
抗体検査陽性	2 (6.9)
血中クレアチニン増加	1 (3.4)
血液浸透圧上昇	1 (3.4)
血中ミオグロビン増加	1 (3.4)
好中球数増加	1 (3.4)
酸素飽和度低下	1 (3.4)
血小板数増加	1 (3.4)
赤血球数減少	1 (3.4)
尿中赤血球	1 (3.4)
トロポニン I 増加	2 (6.9)
白血球数増加	1 (3.4)
代謝および栄養障害	12 (41.4)
アルカローシス	1 (3.4)
食欲減退	3 (10.3)
糖尿病	1 (3.4)
コントロール不良の糖尿病	1 (3.4)
高クロール血症	1 (3.4)
高カリウム血症	1 (3.4)
低カルシウム血症	1 (3.4)
低血糖症	2 (6.9)
低カリウム血症	7 (24.1)
低マグネシウム血症	2 (6.9)
低リン酸血症	2 (6.9)
ビタミンＢ群欠乏	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	9 (31.0)
関節痛	1 (3.4)
関節炎	1 (3.4)
背部痛	1 (3.4)
出血性関節症	1 (3.4)
関節腫脹	1 (3.4)
筋肉内出血	2 (6.9)
筋痙縮	1 (3.4)
筋骨格痛	1 (3.4)
頚部痛	1 (3.4)
四肢痛	2 (6.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (6.9)
多発性骨髄腫	1 (3.4)
新生物腫脹	1 (3.4)
神経系障害	8 (27.6)
脳浮腫	1 (3.4)
手根管症候群	1 (3.4)
注意力障害	1 (3.4)
浮動性めまい	1 (3.4)
大発作痙攣	1 (3.4)
頭蓋内出血	2 (6.9)
失神	1 (3.4)
一過性脳虚血発作	1 (3.4)
振戦	1 (3.4)

表 2.7.6.2-11　すべての TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	OBI-1 (n=29)
精神障害	7 (24.1)
激越	1 (3.4)
不安	1 (3.4)
錯乱状態	1 (3.4)
うつ病	2 (6.9)
不眠症	4 (13.8)
精神状態変化	1 (3.4)
腎および尿路障害	3 (10.3)
高窒素血症	1 (3.4)
ケトン尿	1 (3.4)
蛋白尿	1 (3.4)
腎不全	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (17.2)
鼻閉	1 (3.4)
鼻乾燥	1 (3.4)
胸水	1 (3.4)
肺臓炎	1 (3.4)
肺うっ血	1 (3.4)
肺水腫	1 (3.4)
呼吸不全	1 (3.4)
頻呼吸	1 (3.4)
喘鳴	2 (6.9)
皮膚および皮下組織障害	6 (20.7)
褥瘡性潰瘍	1 (3.4)
斑状出血	3 (10.3)
天疱瘡	1 (3.4)
そう痒症	2 (6.9)
全身性そう痒症	1 (3.4)
顔面腫脹	1 (3.4)
血管障害	9 (31.0)
血腫	2 (6.9)
出血	1 (3.4)
ほてり	1 (3.4)
高血圧	3 (10.3)
低血圧	2 (6.9)
頚静脈血栓症	1 (3.4)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書 Table 14.3.1.2
n (%)
MedDRA/J Ver.13.1
MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

① 死亡及びその他の重篤な有害事象

すべての重篤な TEAE を表 2.7.6.2-12 に示した。

試験期間中に 5 例、試験終了後に 2 例の死亡例がみられたが、いずれの死亡も免疫抑制療法を含む AHA 状態に起因するものであり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な TEAE は 13 例（44.8%）で 33 件みられた。最もよくみられた重篤な TEAE は肺炎 3 例（10.3%）であり、次いで敗血症及び頭蓋内出血各 2 例（6.9%）であった。本試験でみられた重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。心房細動 1 例を除いてい

ずれの重篤な TEAE も試験期間中に回復した。重篤な TEAE がみられた各被験者の経過については治験総括報告書 14.2 項に示した。

表 2.7.6.2-12　すべての重篤な TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

System Organ Class Preferred Term	OBI-1 (n=29)
Number of subjects with any serious TEAE	13(44.8)
心臓障害	1 (3.4)
心房細動	1 (3.4)
胃腸障害	3(10.3)
胃腸出血	1 (3.4)
腸出血	1 (3.4)
食道炎	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)
無力症	1 (3.4)
肝胆道系障害	1 (3.4)
胆管炎	1 (3.4)
免疫系障害	1 (3.4)
アナフィラキシー反応	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	5(17.2)
肺炎	3(10.3)
敗血症	2(6.9)
全身性真菌症	1 (3.4)
尿路感染	1 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	2(6.9)
転倒	1 (3.4)
気管切開後の機能障害	1 (3.4)
血管偽動脈瘤	1 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)
関節痛	1 (3.4)
出血性関節症	1 (3.4)
関節腫脹	1 (3.4)
神経系障害	5(17.2)
脳浮腫	1 (3.4)
浮動性めまい	1 (3.4)
大発作痙攣	1 (3.4)
頭蓋内出血	2(6.9)
一過性脳虚血発作	1 (3.4)
腎および尿路障害	1 (3.4)
腎不全	1 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)
呼吸不全	1 (3.4)
血管障害	1 (3.4)
血腫	1 (3.4)

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.1.3
MedDRA/J Ver.13.1
n (%)
MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

② 中止に至った有害事象

治験薬の休薬又は投与中止に至った TEAE を表 2.7.6.2-13 に示した。

治験薬の休薬又は投与中止に至った TEAE は 3 例（10.3%）であり、その内訳は頭蓋内出血（転帰：死亡）1 例及び pFVIII に対する抗体検査陽性 2 例であった。このうち治験薬の投与中止に至った頭蓋内出血と治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った抗体検査陽性については、1 例は本剤投与後に pFVIII インヒビター力価が陽性となった。1 週間後に新たな出血が発生したため、本剤が単回投与された。ベースライン測定から約 1 ヵ月後に、pFVIII インヒビター力価が 108 BU/mL となったことから、試験を中止した。他の 1 例は、本剤投与 1 週間後に pFVIII インヒビター力価が 8 BU/mL となり、試験を中止した。なお、これらの抗体検査陽性 2 例はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.2-13　休薬又は中止に至った TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-301/301a 試験）

No	Bleed	System Organ Class Preferred Term	Relationship	Intensity	Outcome
1	1	神経系障害 頭蓋内出血	Probably not related/remote	Life Threatening	Death
2	1	臨床検査 抗体検査陽性	Definitely Related	Mild	Completely resolved
3	2	臨床検査 抗体検査陽性	Definitely Related	Mild	Ongoing

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.3
MedDRA/J Ver.13.1
MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

4）臨床検査値

① 血液学的検査

血液学的検査について、臨床的に問題となる異常値が 15 例でみられた。血液学的検査に関連する TEAE は 10 例にみられたが、一定の傾向はなかった。低フィブリノゲン血症 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された。いずれの TEAE も、試験終了時までに回復した。

② 血液生化学的検査

血液生化学的検査について、臨床的に問題となる異常値が 6 例でみられた。血液生化学的検査に関連する TEAE は 11 例にみられたが、一定の傾向はなかった。最も多くみられた事象は低カリウム血症（7 例）であった。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定され、試験終了時までに回復した。

③ 尿検査

尿検査について、臨床的に問題となる異常値が 4 例にみられた。尿検査に関連する TEAE は 4 例にみられた。いずれの TEAE も治験薬との因果関係は否定され、高窒素血症及び尿中赤血球各 1 例を除いて試験終了時までに回復した。

5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び身体所見ついて、本剤と関連があると考えられる臨床的に問題となる変化はみられなかった。

6）免疫原性

① pFVIII インヒビター力価

28 例の被験者のうち 10 例が、ベースライン時に定量可能な pFVIII インヒビター力価（0.6 BU 以上）を有していた。このうち 8 例は本剤投与後に pFVIII インヒビター力価が定量下限未満（0.6 BU 未満）となり、2 例で pFVIII インヒビター力価が上昇した。

ベースライン時に pFVIII インヒビター力価が定量下限未満であった 18 例のうち、本剤投与後も定量下限未満であった被験者は 12 例、pFVIII インヒビターが新規発現した被験者は 5 例であった。1 例については、本剤投与後は測定しなかった。

ベースライン時に pFVIII インヒビターを有する被験者は 10 例のみであった。これらのすべての被験者が投与開始から 24 時間後において治療に対して反応した。

② 抗 BHK 抗体力価

本剤の投与後に抗 BHK 抗体が陽性となった被験者はみられなかった。

2.7.6.2.3 結論

本剤は安全で忍容性が高く、AHA 患者における出血エピソード治療に有効な反応を示した。また、FVIII 活性をモニターできることから、本剤に対する有効性及び安全性を考慮して個々の患者に合わせた治療が可能である。これは、AHA 患者の出血治療におけるアンメットニーズを満たすものである。

本剤は AHA 患者の重大な出血エピソードに対して、安全で効果的な治療法の第一選択肢となり得ることが示された。

2.7.6.3 海外第 2 相試験（OBI-1-201 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（参考）

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（OBI-1-201 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者を対象として、非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対する TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の止血効果を評価する。 **副目的** · 本剤の安全性を評価する。 · 本剤を治療目的で投与したときの本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）及び hFVIII インヒビターの一連の応答を評価する。 · 出血エピソードをコントロールするために本剤を投与したときの薬物動態を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 2 相、多施設共同、前向き、非盲検、非対照試験である。 非致命的な出血エピソード及び／又は四肢の機能低下に至る恐れのない出血エピソードに対して本剤〔負荷用量＋治療用量〕を投与した。本剤の投与は 6 時間以上の投与間隔をあけ、計 8 回までとした。初回の出血エピソードの治療後に引き続き以下の 3 つの条件を満たす者に対しては、その後の（2 回目以降の）出血エピソードについても本剤を投与した。 · 本剤投与により止血した者 · 本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現していない者 · pFVIII インヒビター力価が 20 BU/ml 以下の者
実施医療機関数	16 施設（海外：カナダ、米国、ロシア、南アフリカ）
対象及び選択／除外基準	**対象** hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者 **主な選択基準** 1. 12 歳以上（ロシア以外）又は 18 歳以上（ロシア）の者 2. CHA と診断され、hFVIII インヒビターを保有する者 3. 以下のいずれかの理由により、急性の出血エピソードに対しバイパス製剤による治療が必要な者 · hFVIII インヒビターを保有している · 過去に hFVIII インヒビターを保有し、hFVIII の投与に対し二次免疫応答が起こる可能性がある 4. スクリーニング時点の pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下の者 5. 合併症を伴わない関節若しくは軟部組織の出血、又は生命を脅かすことがなく、四肢の機能低下につながらない出血エピソード（スクリーニング時点を除く） 6. 本剤に対する重篤なアレルギー反応の既往がない者 **主な除外基準** 1. 先天性血友病又はそれ以外の既知の出血性疾患がある者 2. 急性の出血エピソードに対し hFVIII（遺伝子組換え又は血漿由来）により治療予定の者 3. 以下の生命を脅かす又は四肢の機能低下につながる出血エピソードのある者 · 頭蓋内出血又は重度の頭外傷 · 穿通性の腹部又は胸部外傷 · 急性の腹腔内又は消化管出血 · 急性の胸腔内出血 · 急性の腸腰筋出血 · 急性の咽喉若しくは頸部の出血又は生体機能を損なうおそれのある状態 4. スクリーニング 7 日以内に hFVIII 若しくは aPCC を投与された者又は本剤投与 7 日以内に aPCC を投与された者 5. スクリーニング 3 日以内又は本剤投与 3 日以内に rhFVIIa を投与された者

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（OBI-1-201 試験）（続き）

項　　目	内　　容
用法・用量及び投与期間	負荷用量 pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU 未満である場合を除いて、すべての被験者に負荷用量を投与した。負荷用量は下記の算出式により決定した。 負荷用量=体重（kg）×80 mL/kg×（1－ヘマトクリット値）×pFVIII インヒビター力価 治療用量 初回投与では 50 U/kg を投与し、以下のいずれかに到達するまで、6 時間以上の間隔をあけて本剤を追加投与した。 ・出血エピソードがコントロールされる ・本剤の投与回数が 8 回となる ・24 時間あたりの投与量が 1000 U/kg となる ・治験責任医師が本剤に効果がないと判断する 2 及び 3 回目投与では 50 U/kg、4～6 回目投与では 100 U/kg、7 及び 8 回目投与では 150 U/kg を投与することとした。
評価項目	**有効性** 出血コントロールの成否、投与 8 回以内の出血コントロールの成否、投与 3 回以内の出血コントロールの成否、出血コントロールに要した投与回数、負荷用量投与後のインヒビター力価 **安全性** 既往歴、身体所見（体重、バイタルサイン及び臨床検査）、スクリーニング時点及び投与開始後の規定時点における hFVIII インヒビター力価及び pFVIII インヒビター力価並びに抗 BHK 抗体力価（スクリーニング、各投与の 28 日後及び 6 ヵ月後、その後の 16 週ごとの来院及び試験終了時） **薬物動態** 初回の出血エピソードにおける初回投与前並びに投与 0.25、0.5、1、3、6、9、24、32 及び 48 時間後の本剤の薬物動態
解析方法	**解析対象集団** ・ITT 解析対象集団 治験薬を投与されたすべての被験者と定義した。 ・治験実施計画書に適合した対象集団 ITT 解析対象集団のうち、以下の基準を満たす被験者と定義した。 ・試験期間を通して選択除外基準の違反がない被験者 ・規定の最大投与量（24 時間あたり 1000 U/kg）又は最大投与回数（8 回）を超えて治験薬が投与されていない被験者 ・出血コントロールに影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 ・薬物動態解析対象集団 ITT 解析対象集団のうち、薬物動態解析を実施するために十分な FVIII 活性を有する被験者と定義した。 ・安全性解析対象集団 治験薬を投与されたすべての被験者と定義した。 主たる統計手法は記述統計と探索的データ分析であった。試験期間中に得られたすべてのデータ及び変数の一覧表を作成した。記述統計量は例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含めた。カテゴリー変数の表は頻度とパーセントを含めた。 有害事象は MedDRA Ver.9.0 を用いて読み替えた。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、それぞれの出血エピソードに対する初回投与日から 1 日以内に発現した有害事象、投与から次の出血エピソードより前に発現した有害事象又は投与から 30 日以内に発現した有害事象と定義した。 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 ・明らかに関連あり 時間的に明白な相関関係があり、他の要因（疾患、環境等）が考えられず、さらに治験薬の投与中止／減量により消失又は軽快する場合 ・関連あるかもしれない 時間的に明白な相関関係があるが、他の要因（疾患、環境等）の可能性も考えられる場合

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（OBI-1-201 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法（続き）	·関連なし 疑いなく明白に他の要因（疾患、環境等）によるものと考えられ、「明らかに関連あり」又は「関連あるかもしれない」に該当しない場合 「明らかに関連あり」又は「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
計画被験者数	12 例以上（出血エピソード：24 件以上）
試験期間	試験開始日：2005 年 7 月 [redacted] 日（最初の組入れ日） 試験終了日：2007 年 9 月 [redacted] 日（最終来院日）

2.7.6.3.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取り扱い

本試験では 9 例に治験薬が投与された。このうち 7 例が試験を完了し、2 例が試験を中止した（中止理由：同意撤回 1 例、治験依頼者による試験中止 1 例）。

治験薬が投与された 9 例全例を ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用した。ITT 解析対象集団のすべての被験者において、治験実施計画書からの重大な逸脱はみられなかったことから、全例を治験実施計画書に適合した対象集団として採用した。薬物動態解析対象集団は、9 例を採用した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性並びに血友病歴をそれぞれ表 2.7.6.3-2 及び表 2.7.6.3-3 に示した。

ITT 解析対象集団は男性 CHA の被験者 9 例で構成された。6 例（67%）が黒人で 3 例（33%）が白人であった。年齢（平均値）は 23.7 歳〔最小値、最大値（歳）：14、34〕、体重（平均値）は 64.72 kg〔最小値、最大値（kg）：36.4、94.5〕、身長（平均値）は 172.23 cm〔最小値、最大値（cm）：148.0～192.0〕であった。8 例（89%）が重症の血友病 A（FVIII 活性値が 1%未満）、1 例（11%）が中等症の血友病 A（FVIII 活性値が 1～5%）と分類された。hFVIII インヒビターの最大力価は、8 例が 10.1 BU/ml 以上であり、1 例が 5 BU/ml 以下であった。直近の hFVIII インヒビター力価（中央値）は 2.400 BU/ml〔最小値、最大値（BU/ml）：0.00～12.80 BU/ml〕であった。

表 2.7.6.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団、OBI-1-201 試験）

Category	Statistic	Subjects (n=9)
Age, (years)	n	9
	Mean	23.7
	SD	6.30
	Median	23.0
	Range (min, max)	14, 34
Sex		
Male	n (%)	9 (100)
Female	n (%)	0 (0)
Race		
White	n (%)	3 (33)
Black	n (%)	6 (67)
Asian	n (%)	0 (0)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander	n (%)	0 (0)
American Indian/Alaska Native	n (%)	0 (0)
Other	n (%)	0 (0)
Ethnicity		
Hispanic/Latino	n (%)	1 (11)
Non Hispanic/Latino	n (%)	8 (89)
Height, (cm)	n	9
	Mean	172.23
	SD	12.103
	Median	175.00
	Range (min, max)	148.0, 192.0
Weight at baseline, (kg)	n	9
	Mean	64.72
	SD	16.892
	Median	60.10
	Range (min, max)	36.4, 94.5

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.1.2

ITT=intent-to-treat; max: maximum; min: minimum; SD=standard deviation

表 2.7.6.3-3　血友病歴（OBI-1-201 試験）

Category	Statistic	All Subjects (n=28)	ITT Subjects (n=9)
Type of bleeding disorder			
Mild (>5%)	n (%)	0 (0)	0 (0)
Moderate (1-5%)	n (%)	4 (14)	1 (11)
Severe (<1%)	n (%)	24 (86)	8 (89)
When were human FVIII antibody first detected			
≤1 month	n (%)	0 (0)	0 (0)
≤6 months	n (%)	1 (4)	0 (0)
≤12 months	n (%)	1 (4)	0 (0)
>1 year	n (%)	4 (14)	2 (22)
>5 years	n (%)	22 (79)	7 (78)
Unknown/Not Done/Not Applicable	n (%)	0 (0)	0 (0)
Highest level of human FVIII antibody detected			
≤5 BU	n (%)	7 (25)	1 (11)
5.1-10.0 BU	n (%)	2 (7)	0 (0)
10.1-15.0 BU	n (%)	1 (4)	1 (11)
15.1-20.0 BU	n (%)	2 (7)	1 (11)
>20 BU	n (%)	16 (57)	6 (67)
Unknown/Not Done/Not Applicable	n (%)	0 (0)	0 (0)
When were inhibitory antibodies against Porcine FVIII first detected			
≤1 month	n (%)	0 (0)	0 (0)
≤6 months	n (%)	0 (0)	0 (0)
≤12 months	n (%)	1 (4)	0 (0)
>1 year	n (%)	0 (0)	0 (0)
>5 years	n (%)	4 (14)	0 (0)
Unknown/Not Done/Not Applicable	n (%)	23 (82)	9 (100)
Highest level of inhibitory antibodies against Porcine FVIII detected			
≤5 BU	n (%)	1 (4)	0 (0)
5.1-10.0 BU	n (%)	0 (0)	0 (0)
10.1-15.0 BU	n (%)	0 (0)	0 (0)
15.1-20.0 BU	n (%)	0 (0)	0 (0)
>20 BU	n (%)	4 (14)	0 (0)
Unknown/Not Done/Not Applicable	n (%)	23 (82)	9 (100)
Most Recent human FVIII antibody (BU) before Screening	n	28	9
	Mean	36.950	4.256
	SD	110.3531	5.1599
	Median	4.940	2.400
	Range (min, max)	0.00, 585.50	0.00, 12.80
Most Recent Anti-porcine FVIII antibody (BU) before Screening	n	6	1
	Mean	15.32	26.00
	SD	9.348	
	Median	16.10	26.00
	Range (min, max)	1.7, 26.0	26.0, 26.0

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 14.1.3

BU=Bethesda unit(s); FVIII=coagulation factor VIII; ITT=intent-to-treat; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

（3）有効性の結果

ITT 解析対象集団 9 例の計 25 件の出血エピソードに対し、本剤を投与した。すべての出血が投与 8 回以内にコントロールされ、出血エピソードあたりの投与回数（中央値）は 1.0〔最小値、最大値（回）：1、8〕であった。出血エピソードあたりの総投与量（中央値）は 224.1 U/kg

〔最小値、最大値（U/kg）：50.0、1066.4〕であり、出血エピソードの発生から初回投与までの時間（中央値）は 5.67 時間〔最小値、最大値（時間）：1.5、20.0〕であった。

負荷用量を含む初回投与量（中央値）は 159 U/kg〔最小値、最大値（U/kg）：50、576〕であり、FVIII 血漿中濃度の上昇率（中央値）は、凝固一段法で 16%〔最小値、最大値（%）：0.5、427%〕、発色合成基質法で 17%〔最小値、最大値（%）：0、248〕であった。

25 件のうち 20 件（80%）の出血エピソードについて、本剤の 1 回の投与により、投与後 6 時間以内にコントロールされた。本剤の初回投与（負荷投与を含む）でコントロールされた 20 件における本剤投与量（中央値）は 200.8 U/kg であった。

本剤の反復投与によりほとんどの被験者で pFVIII インヒビター力価が上昇し、負荷用量が増加したが、15 件の出血エピソード（60%）では負荷用量の算出に用いたインヒビター力価は出血時点の力価と異なるものであった。出血時点の力価が負荷用量の算定に用いた力価よりも高値であった場合にも、負荷用量の要否に関わらず、1 回の治療用量は出血エピソードをコントロールするために十分であった。

（4）薬物動態の結果

すべての規定時点のデータを測定し、完全な薬物動態プロファイルの解析ができたのは 1 例のみであり、その他の被験者は部分的な解析にとどまった。

本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが定量下限値未満であった被験者 4 例について、部分的な薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に示した。

投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}/D）の平均値（標準偏差）は、凝固一段法で 1.77（1.22）（U/dL）/（U/kg）、発色合成基質法で 0.95（0.47）（U/dL）/（U/kg）であり、凝固一段法の方が高かった。

表 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータ
（初回投与時の pFVIII インヒビターが定量下限値未満であった被験者、OBI-1-201 試験）

Parameter[a]	Units	One-stage clotting assay (n=4)	Chromogenic (n=4)
C_{max}/D	(U/dL)/(U/kg)	1.77±1.22	0.95±0.47
t_{max}	h	0.25 (0.25-0.50)	0.50 (0.25-3.00)
$AUC_{0\text{-}6h}$/D	-	5.67±2.7	3.82±1.50

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 5

$AUC_{0\text{-}6h}$=area under the concentration-time curve from time 0 to time 6; C_{max}=maximum plasma concentration; D=dose; t_{max}=time to C_{max}; max=maximum; min=minimum; U=unit(s)

a. Mean±standard deviation except for t_{max}, for which the median (min-max) is presented.

本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが定量可能であった被験者 5 例のうち、本剤投与開始後に FVIII が定量下限値未満であった被験者 1 例を除く 4 例について、部分的な薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に示した。

投与量で補正した最高血漿中濃度（C_{max}/D）の平均値（標準偏差）は、凝固一段法では 0.08（0.09）（U/dL）/（U/kg）で、発色合成基質法では 0.06（0.06）（U/dL）/（U/kg）であり、いずれも pFVIII インヒビターを有しない被験者と比較して低い結果であった。

表 2.7.6.3-5　薬物動態パラメータ
（初回投与時に pFVIII インヒビターが定量可能であった被験者、OBI-1-201 試験）

Parameter[a]	Units	One-stage clotting assay (n=4)	Chromogenic (n=4)
C_{max}/D	(U/dL)/(U/kg)	0.08±0.09	0.06±0.06
t_{max}	h	0.25 (0.25-0.50)	0.63 (0.25-3.00)
$AUC_{0\text{-}6h}$/D	-	0.24±0.31	0.18±0.20

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 6

$AUC_{0\text{-}6h}$=area under the concentration-time curve from time 0 to time 6; C_{max}=maximum plasma concentration; D=dose; t_{max}=time to C_{max}; max=maximum; min=minimum; U=unit(s)

a. Mean±standard deviation except for t_{max}, for which the median (min-max) is presented.

（5）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

TEAE の概略を表 2.7.6.3-6 に示した。

本剤が投与された 9 例のうち、TEAE は 7 例（78%）で 18 件みられた。治験薬と因果関係が否定できない TEAE は 2 例、重度の TEAE は 3 例及び重篤な TEAE は 3 例にみられた。治験薬の投与中止に至った TEAE 及び死亡はみられなかった。

表 2.7.6.3-6　TEAE の概略（安全性解析対象集団、OBI-1-201 試験）

Number of subjects reporting:	n=9
Any adverse event	7 (78)
Any treatment related adverse event	2 (22)
Any severe adverse event	3 (33)
Any severe treatment related adverse event	0
Any serious adverse event	3 (33)
Any adverse events leading to discontinuation	0
Adverse event leading to death	0

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 10

n (%)

TEAE: treatment-emergent adverse event

② 有害事象の分析

すべての TEAE を表 2.7.6.3-7 に示した。

複数例にみられた TEAE は出血性障害及び出血性関節症であり、その他の TEAE はそれぞれ 1 例のみでみられた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれも初回の出血エピソードの治療中にみられた。1 例は軽度のそう痒症（2 件）、1 例は軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 件）であった。なお、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた検査の採血時期は治験薬投与前であった。

表 2.7.6.3-7　すべての TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-201 試験）

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (n=9)	Number of TEAEs (n=18)
血液およびリンパ系障害	3 (33)	5 (28)
出血性障害	3 (33)	5 (28)
臨床検査	1 (11)	2 (11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11)	1 (6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11)	1 (6)
胃腸障害	1 (11)	1 (6)
胃食道逆流性疾患	1 (11)	1 (6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (44)	6 (33)
関節痛	1 (11)	1 (6)
出血性関節症	2 (22)	3 (17)
筋肉内出血	1 (11)	1 (6)
筋骨格痛	1 (11)	1 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (22)	2 (11)
鼻出血	1 (11)	1 (6)
咽頭浮腫	1 (11)	1 (6)
皮膚および皮下組織障害	1 (11)	2 (11)
そう痒症	1 (11)	2 (11)

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Table 11
n (%)
MedDRA/J Ver.9.0
MedDRA/J=Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

すべての重篤な TEAE を表 2.7.6.3-8 に示す。

重篤な TEAE は 33%（3/9 例）でみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-8　すべての重篤な TEAE（安全性解析対象集団、OBI-1-201 試験）

No.	Episode	System Organ Class Preferred Term	Start Date	Stop Date	Severity	Relationship To Product	Action
1	BLEED 1	血液およびリンパ系障害 出血性障害	Day 8	Day 9	Severe	Not Related	None
	BLEED 1	呼吸器、胸郭および縦隔障害 咽頭浮腫	Day 14	Day 17	Severe	Not Related	None
2	BLEED 1	筋骨格系および結合組織障害 出血性関節症	Day 15	Day 31	Severe	Not Related	None
3	BLEED 2	筋骨格系および結合組織障害 出血性関節症	Day 97	Day 109	Severe	Not Related	None

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.2
MedDRA/J Ver.9.0
MedDRA/J=Medical dictionary for regulatory activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

3）臨床検査値

血液学的検査ではすべての平均値が基準値範囲内であり、血液生化学的検査では ALP 及び LDH を除いたすべての検査項目（平均値）が基準値範囲内であった。安全性上の懸念はみられなかった。

4）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサインは試験期間を通じて基準値範囲内であり、アレルギー反応の兆候（低血圧、頻脈、頻呼吸及び／又は発熱）はみられなかった。安全性上の懸念はみられなかった。

5）免疫原性

9 例のうち 8 例が本剤投与後に pFVIII インヒビターを新たに発現した。本剤の反復投与後に pFVIII インヒビター力価が上昇した被験者においても、本剤の有効性及び安全性への影響はなく、有害事象（出血エピソードを含む）も増加しなかった。本剤は BHK 細胞で産生されるため、抗 BHK 抗体力価を評価したが、試験期間を通じてすべての被験者で定量下限値未満であった。

2.7.6.3.3 結論

本剤は高濃度の hFVIII インヒビター存在下においても、止血レベルまで FVIII 活性を上昇させ、本剤が投与基準を満たすすべての出血エピソードをコントロールできたことから、hFVIII インヒビターを保有する CHA 患者に対する FVIII 補充療法としての有用性が示された。

負荷用量は血中のインヒビターを中和し、低用量での止血を可能とすることを目的としているが、本試験で規定した算出式を用いて臨床現場で算出することは難しいことから、より実用的な負荷用量の算出方法が必要と考えられた。

hFVIII インヒビター存在下においても、本剤 200 U/kg の投与により、80%以上の患者において止血効果が得られると期待できることから、今後の試験における固定用量として 200 U/kg が選択された。

本剤の初回投与時に pFVIII インヒビターが定量下限値未満であった被験者では、pFVIII インヒビターが定量可能であった被験者と比較して、FVIII 回復率が高かった。

本剤の忍容性は良好であった。バイタルサイン、臨床検査値、既往歴及び身体所見について、安全性上の懸念はみられなかった。試験期間を通じて抗 BHK 抗体は検出されなかった。

2.7.6.4 海外第 1 相試験（OBI-1-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-3（評価）

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（OBI-1-101 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** 非出血状態にあり、pFVIII インヒビター力価が低い又は消失している患者を対象として、TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）を投与したときの安全性及び忍容性を HYATE:C を対照として評価する。 **副目的** 本剤を投与したときの薬物動態を HYATE:C を対照として評価する。
試験デザイン	本試験は、第 1 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験である。 ベセスダ法を用いて被験者を pFVIII インヒビター力価ごと（0～10 BU：低力価、10.1～20 BU：高力価）に分類し、HYATE:C 100 U/kg 投与後にプラセボを投与する群と、プラセボ投与後に本剤 100 U/kg を投与する群に無作為に割り付けた。非出血状態の被験者に対して Day 1 に HYATE:C 及びプラセボ、又はプラセボ及び本剤を投与し、Day 29 まで調査・観察を実施した。Day 29 までに臨床的に重大な臨床検査値の異常が続く場合は、追跡の調査・観察を実施した。
実施医療機関数	8 施設（海外：米国）
対象及び選択／除外基準	**対象** 先天性血友病 A 患者 **主な選択基準** 1. 同意取得時点で成人又は 12 歳以上の者 2. 血友病 A と診断され非出血状態にある者 3. 定量可能な力価の hFVIII インヒビターを保有する者 4. 交差反応性の低い pFVIII インヒビター力価が 20 BU 以下である者（HYATE:C に対して測定する） **主な除外基準** 1. 血友病 A の診断の有無に関わらず、出血性疾患を有する者 2. pFVIII に対する応答（20 BU を超える）の既往がある者 3. HYATE:C の投与後に急性で重篤な反応の既往がある者 4. 過去 7 日以内に凝固因子（FEIBA Immuno を含む）による治療を受けた者又は Day 0（スクリーニング）の 72 時間以内に遺伝子組み換え第 VIIa 因子による治療を受けた者 5. hFVIII（遺伝子組み換え又は血漿由来）を含む急性の出血エピソードに対する治療の予定のある者 6. 活性型 FVII 又は／及び PCC による治療が禁忌である者 7. 過去 30 日以内に何らかのブタ由来の製品（例：インスリン）を投与された者〔HYATE:C は除く。HYATE:C は Day 0（スクリーニング）の 7 日以内は投与不可〕 8. 治験期間中に何らかのブタ由来の製品（治験薬を除く）を投与する予定のある者
用法・用量及び投与期間	本剤 100 U/kg 又は HYATE:C 100 U/kg を Day 1 に以下のとおり静脈内投与した。 本剤群：プラセボ投与後に本剤を投与 HYATE:C 群：HYATE:C 投与後にプラセボを投与
評価項目	**安全性** 既往歴、身体所見、バイタルサイン、臨床検査及び免疫寛容（hFVIII 及び pFVIII に対するインヒビター力価の変化） **薬物動態及び有効性** 薬物動態パラメータ FVIII 活性

表 2.7.6.4-1　試験方法の概要（OBI-1-101 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** · ITT 解析対象集団： 治験薬を投与されたすべての被験者と定義した。 · 薬物動態解析対象集団： 治験薬を投与された被験者のうち、薬物動態解析を実施するために十分な FVIII 活性を有した被験者と定義した。 **薬物動態の解析** 薬物動態解析対象集団を対象として、各測定方法（凝固一段法及び発色合成基質法）により測定された規定時点の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて、記述統計を実施した。 **安全性の解析** ITT 解析対象集団を対象として、安全性データの一覧表を作成し、必要に応じて記述要約統計量で示すこととした。 なお、本試験の解析時には MedDRA による有害事象の読替えは行われなかったが、本申請資料では MedDRA Ver. 8.0 を用いて読み替えた。 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 · 明らかに関連あり 時間的に明白な相関関係があり、他の要因（疾患、環境等）が考えられず、さらに治験薬の投与中止／減量により消失又は軽快する場合 · 関連あるかもしれない 時間的に明白な相関関係があるが、他の要因（疾患、環境等）の可能性も考えられる場合 · 関連なし 疑いなく明白に他の要因（疾患、環境等）によるものと考えられ、「明らかに関連あり」又は「関連あるかもしれない」に該当しない場合
計画被験者数	16～24 例
試験期間	試験開始日：2003 年 4 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） 試験終了日：2005 年 1 月 [redacted] 日（試験中止日）

2.7.6.4.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

本試験では 9 例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。試験に使用していた HYATE:C（lot #[redacted]）が 2005 年 1 月 [redacted] 日に使用期限切れとなったものの、更なる HYATE:C の入手が不可能であったため、本試験は計画被験者数（16～24 人）を達成せずに早期終了した。

治験薬が投与された 9 例全例（本剤群：4 例、HYATE:C 群：5 例）を ITT 解析対象集団として採用した。このうち、薬物動態解析を実施するために十分な FVIII 活性を有した 6 例（本剤群：3 例、HYATE:C 群：3 例）を薬物動態解析対象集団として採用した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-2 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団、OBI-1-101 試験）

	OBI-1	HYATE:C
n	4	5
Age at Screening (years)		
Mean	31.8	35.2
Median	28	40
Min, Max	15, 57	15, 44
Race		
White	3	3
Black	1	2
Body weight (kg)		
Mean	83.4	72.8
Median	66.6	79.0
Range	64.5, 135.8	55.2, 89.2
HIV status, no. positive	0	1
Hepatitis status, no. positive	3	4
Baseline anti-porcine FVIII titer (BU), no. of subjects		
<0.8	3	3
4.9	1	0
6.5	0	1
10.7	0	1
Location of most recent bleed, no. of subjects		
Thumb/finger	2	1
Ankle	0	1
Hip	2	0
Knee	0	1
Shoulder	0	1
Wrist	0	1

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Table 2

BU=Bethesda unit(s); FVIII=coagulation factor VIII; HIV=human immunodeficiency virus; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum

（3）薬物動態の結果

6 例の被験者について、pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU 未満であり、かつ 100 U/kg の治験薬投与後に FVIII 活性が定量可能であったため、薬物動態の解析が可能であった。これらの 6 例の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-3 に、個々の被験者の血漿中 FVIII 活性の推移を図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に示した。

治験薬の濃度及び投与速度（平均値）は、本剤群でそれぞれ 541 U/mL 及び 1 mL/min、HYATE:C 群でそれぞれ 26.75 U/mL 及び 3 mL/min であり、これらの違いから 2 つの治験薬の血漿中 FVIII 活性推移が異なった。

本剤群は HYATE:C 群と比較して投与時間が短かったため、本剤群では C_{max} が高く、HYATE:C 群の約 1/3 の時間で T_{max} に到達した。一方、投与量と投与時間に依存しない CL 及び V_z は、症例数が少ないことによるばらつきがあるものの、投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4-3　薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団、OBI-1-101 試験）

Parameter[a, b]	One-stage clotting assay		Chromogenic assay	
	OBI-1	HYATE:C	OBI-1	HYATE:C
C_{max} (U/dL)	176±88	82.33±19.22	151.00±31.51	52.7±13.80
T_{max} (h)	0.63 (0.62-0.68)	1.93 (1.72-2.08)	0.62 (0.30-0.68)	1.50 (1.10-1.85)
$AUC_{(0-t)}$ (h*U/mL)	2083±1323	1178±469	1817±625	708±420
$AUC_{(0-\infty)}$ (h*U/mL)	2186±1393	967±355	1915±591	771±480
CL (mL/h)	545.49±375.80	710.08±86.22	476.25±150.12	1040.83±533.78
CL (mL/h/kg)	7.2±6.6	10.8±4.2	6.0±2.4	16.2±7.8
V_z (L)	8.27±5.58	6.97±1.50	9.09±5.27	11.61±2.21
V_z (L/kg)	0.10±0.07	0.10±0.0	0.09±0.07	0.18±0.02

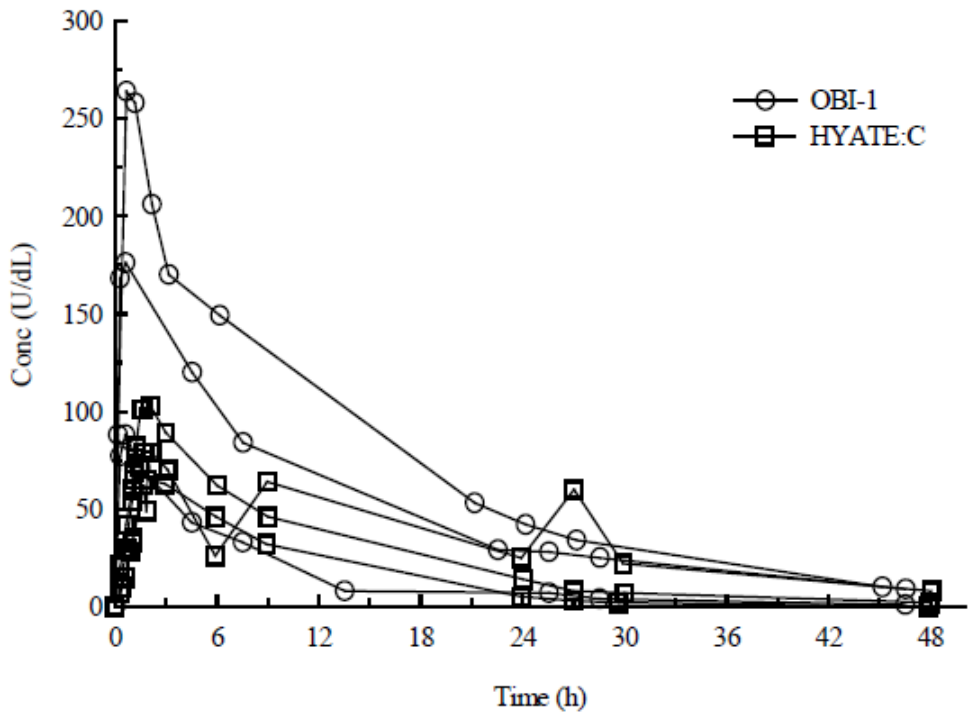
出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Table 3

$AUC_{(0-\infty)}$=area under the plasma concentration-time curve to infinity; $AUC_{(0-t)}$ =area under the concentration-time curve from time 0 to time t; CL=total plasma clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; max=maximum; min=minimum; T_{max}=time to C_{max}; V_z=volume of distribution

a. Mean±standard deviation except for T_{max}, for which the median (min-max) is presented

b. n=3 for each product

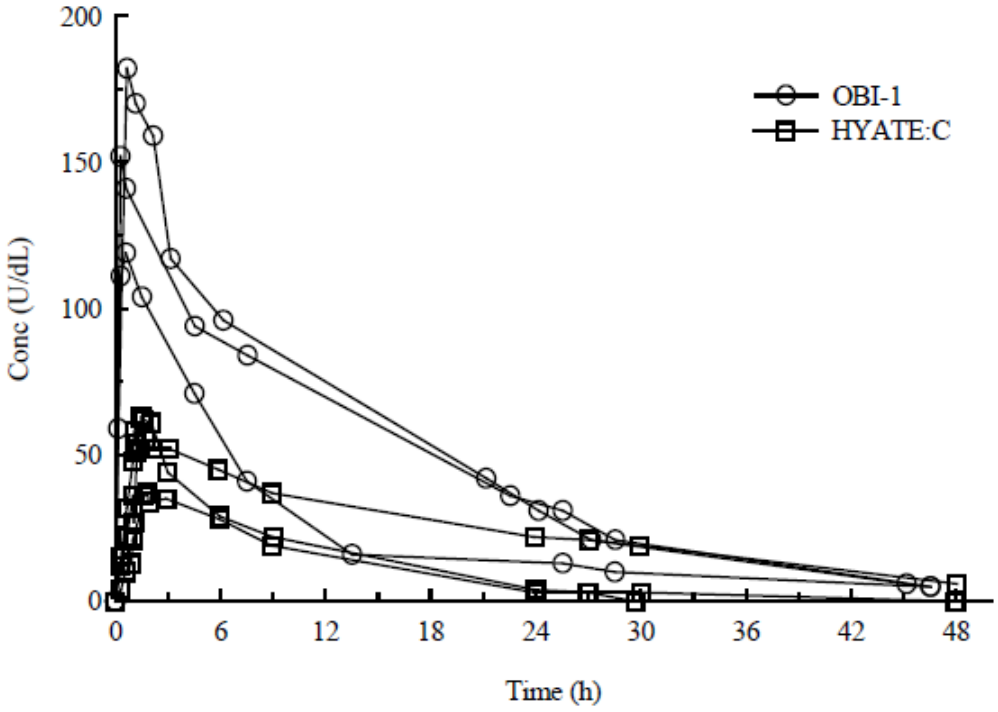
図 2.7.6.4-1　TAK-672 又は HYATE:C 静脈内投与後の個々の被験者の血漿中 FVIII 活性の推移（凝固一段法）（薬物動態解析対象集団、OBI-1-101 試験）



出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Figure 1

FVIII=coagulation factor VIII; U=unit(s)

図 2.7.6.4-2　TAK-672 又は HYATE:C 静脈内投与後の個々の被験者の血漿中 FVIII 活性の推移（発色合成基質法）（薬物動態解析対象集団、OBI-1-101 試験）



出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Figure 2
FVIII=coagulation factor VIII; U=unit(s)

（4）安全性の結果

1）有害事象

① 有害事象の概略

有害事象の概略を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4　有害事象の概略（ITT 解析対象集団、OBI-1-101 試験）

	OBI-1	HYATE:C
n	4	5
Number of subjects with AEs		
All AEs	3	5
Related AEs [a]	0	2
Number of subjects with:		
Mild AEs	1	2
Moderate AEs	2	3
Severe AEs	0	0
Number of subjects with AEs leading to interruption of therapy	0	2

出典：OBI-1-101 試験　治験総括報告書　Table 5
AE=adverse event; ITT=intent-to-treat
a. Possibly or definitely related to study product.

② 有害事象の分析

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は HYATE:C 群 2 例にみられ、本剤群ではみられなかった。HYATE:C 群でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、胸

痛 2 例並びに血圧低下、注入部位灼熱感及び不快気分各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定された有害事象は、いずれも被験者の基礎疾患に関連するものであった（血友病 A に関連する出血エピソード等）。

2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

3）臨床検査

臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）について、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

pFVIII インヒビター力価が 0.8 BU 未満で、治験薬（100 U/kg）投与後に FVIII 活性が定量可能であった 6 例は、ベースライン時点で aPTT 遅延がみられたが、治験薬投与後に改善が認められた。

免疫原性について、投与群間で大きな違いはみられなかった。

4）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.6.4.3 結論

本試験は小規模な試験であるが、得られた薬物動態パラメータのうち、CL と V_z について、投与群間で違いはみられなかった。

本剤投与後の FVIII の in vivo 回復率は、HYATE:C 投与後の回復率と比較して高い傾向がみられたが、HYATE:C はより長い投与時間が必要であったためと考えられた。

本剤群では HYATE:C 群と比較して、C_{max} は高く、T_{max} は短く、全体として血漿中濃度は高かった。このことから、本剤がより高い生理活性を有する可能性が示唆されたが、症例数が少ないため、確定的な結論を得ることはできなかった。

本試験の結果からは、2 つの pFVIII 製剤の薬物動態プロファイルについて、意味のある結論を導き出すためのデータは得られなかった。本剤の適切な用量を検討するためには、より大規模な試験で検証する必要がある。

本剤及び HYATE:C の忍容性は概ね良好であった。HYATE:C を投与した 2 例に注入に伴う反応がみられたが、治療により改善が認められた。

臨床検査、バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられず、免疫原性についても投与群間で明らかな違いはみられなかった。

2.7.6.5 海外第 3 相試験（241502 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-5（参考）

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（241502 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	**主目的** hFVIII インヒビターを保有する CHA の男性患者を対象として、待機的外科手術（大手術又は小手術）又は歯科若しくは他の侵襲的手技の施行下における TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の周術期の止血効果を GHEA スコアで評価する。 **副目的** · 周術期に使用したときの本剤の安全性を評価する。 　○ pFVIII 及び hFVIII に対するインヒビター及び結合抗体の発現及び力価の変化量、並びに BHK タンパク質に対する抗体の発現 　○ 血栓塞栓性事象及び／又は本剤に対するアレルギー反応 　○ 本剤との因果関係が否定できない有害事象 　○ 本剤との因果関係が否定できないバイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に問題となる変化 · 治験責任医師又は外科医が術前に推定した比較対象となる健常人の平均失血量及び最大失血量に対する術中、術後及び周術期全体の失血量の割合を評価する。 · 「有効」又は「著効」の出血評価となった大手術の割合を評価する。 · 体重で補正した 1 例あたりの本剤の 1 日投与量及び総投与量を評価する。 **探索的目的** · 切開又は他の外科的外傷による血腫の発現頻度、及び血腫の除去が必要となった被験者数とその割合を評価する。 · 術中及び術後における出血エピソードの発生及びさらなる外科的治療の必要性を評価する。 · 術後の出血エピソードの治療における本剤の有効性を評価する。 · hFVIII 及び pFVIII に対する高親和性抗体（IgG1～4）と治療効果の潜在的な相関性を評価する。 · 血液製剤（白血球、赤血球、血小板及び血漿）の輸血量を評価する。
試験デザイン	本試験は、第 3 相、多施設共同、前向き、単群、非盲検試験である。 待機的外科手術（大手術又は小手術）、歯科又は他の侵襲的手技を施行された hFVIII インヒビターを保有する CHA の男性患者 12 例の少なくとも 12 件の処置における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。 スクリーニング、術前、術中、術後及び試験終了時の 5 期で構成された。 術前、術中及び術後の本剤の投与量及び投与頻度は、施術前に治験責任医師からメディカルモニターに提供された投与計画に従うこととし、FVIII 活性測定に基づき調整された。投与計画は施術の種類と止血の程度により決定された。
実施医療機関数	20 施設（海外：欧州、南アフリカ、ロシア）
対象及び主な選択／除外基準	**対象** 外科手術又は他の侵襲的手技を必要とし、FVIII インヒビターを保有する CHA 患者 **主な選択基準** 1. 待機的外科手術（大手術及び小手術）、歯科又は他の侵襲的手技を必要とする者 2. 12 歳以上かつ 75 歳以下の男性 3. hFVIII インヒビター力価が 0.6 BU 以上の重症又は中等症の CHA 患者 4. 直近（30 日未満）に免疫寛容導入療法を実施していない者 5. スクリーニング時点のカルノフスキースコアが 60 以上の者

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（241502 試験）（続き）

項　　目	内　　容
対象及び主な選択／除外基準（続き）	**主な除外基準** 1. 緊急手術を必要とする者 2. 慢性的な肝機能障害がある者 3. 臨床的な症状を有する腎疾患がある者 4. 施術前の pFVIII インヒビター力価が 10 BU 超の者 5. スクリーニング時点の血小板数が 100,000/μL 未満の者
用法・用量及び投与期間	用法・用量 推奨される FVIII トラフ血漿活性を達成するために、負荷用量（術前）及び術後用量を投与した。用量は手術の種類（大手術又は小手術）、被験者の体重、ヘマトクリット値、pFVIII インヒビター力価及び FVIII の目標上昇値に基づき算出した。 投与期間 術前、術中及び術後に本剤を投与をしたが、被験者の試験期間及び投与期間は施術により異なった。本試験は同意･説明文書の署名時点から開始し、本剤の最終投与から 42±7 日後の終了時来院まで継続した（施術終了日を Day 0 とした）。被験者ごとの試験終了は終了時来院によって決定された。
評価項目	**有効性** 主要評価項目 GHEA スコアが「有効」又は「著効」である外科的手術又は他の侵襲的手技の割合 副次評価項目 · 類似した人口統計学的背景を有する健常人から推定した平均失血量及び最大失血量に対する失血量の割合。推定失血量は治験責任医師又は施術の担当医師が以下の時点について術前に算出した。 　○ 術中（施術開始から終了まで） 　○ 術後 1 日〔施術終了から約 24（±6）時間後まで〕 　○ 周術期全体（退院時又は周術期における本剤の最終投与から 24 から 72 時間後のいずれか早い方） · 止血効果が「有効」又は「著効」である大手術の割合 · 体重で補正した 1 例あたりの本剤の 1 日投与量及び総投与量 · 血液製剤（例：白血球、赤血球、血小板及び血漿）の輸血量 **安全性** · pFVIII に対するインヒビター及び結合抗体（IgG 及び IgM）の発現及び力価の変化量 · hFVIII に対するインヒビター及び結合抗体（IgG 及び IgM）の発現及び力価の変化量 · BHK タンパク質に対する結合抗体の発現 · 血栓塞栓性事象 · 重度のアレルギー反応（例：アナフィラキシー反応）の発現頻度 · 本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度 · バイタルサイン及び通常の臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査等）の臨床的に問題となる変化の発現頻度 **探索的評価** · 切開又は他の外科的外傷による血腫の発現頻度、及び血腫の除去が必要となった被験者数とその割合 · 術中及び術後における出血エピソードの発生及びさらなる外科的治療の必要性 · 本剤投与による出血エピソードのコントロールの成否 · hFVIII 及び pFVIII に対する抗体のアイソタイプ及び IgG サブクラス · hFVIII 及び pFVIII に対する IgG（1～4）抗体の見かけの親和性

表 2.7.6.5-1　試験方法の概要（241502 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	**解析対象集団** · 安全性解析対象集団 本剤を投与された被験者と定義した。 · 最大の解析対象集団 少なくとも 1 回の止血評価を実施されたすべての被験者と定義した。 · 施術準備中に投与された対象集団 施術準備中に本剤を投与されたすべての被験者と定義した。 · 治験実施計画書に適合した対象集団 安全性解析対象集団のうち、周術期の 3 つの止血効果の評価が eCRF より得られ、すべての選択除外基準に合致し、止血効果の評価に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者と定義した。 **有効性の解析** 主要評価項目は、GHEA スコア評価が「有効」又は「著効」である被験者数及びその割合並びに Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間を示した。 副次評価項目は、最大の解析対象集団を対象として、術中及び術後失血量の推測された平均／最大の失血量に対する割合を示した。止血効果が「有効」又は「著効」である大手術の割合は、主要評価項目と同様に解析した。安全性解析対象集団を対象として、体重で補正した本剤の 1 日投与量及び総投与量を手術期（術前、術中及び術後）ごとに分類し要約した。最大の解析対象集団を対象として、血液製剤の輸血量を示した。 探索的評価項目は、最大の解析対象集団を対象として、出血エピソードに関する情報を手術の種類ごとに要約した。 **安全性の解析** 安全性解析対象集団を対象として、有害事象、臨床検査値、バイタルサインの解析を実施した。本剤の初回投与前の最後に測定された検査値をベースラインとして使用した。有害事象は MedDRA Ver.23.0 を用いて読み替えた。TEAE は本剤の初回投与中又は初回投与後に発現した有害事象と定義した。 有害事象の治験薬との因果関係は、次のように分類・定義した。 · 多分関連あり 時間的に明白な相関関係があり（例：再投与により同様の反応が再発する、薬物感受性検査で陽性を示す、毒性レベルの治験薬濃度が血液又は他の体液から検出される）、かつ他の要因が考えられない又はその可能性が明らかに低い場合 · 関連あるかもしれない 時間的な相関関係があり、かつ他の要因による可能性が治験薬による可能性と同等又は低い場合 · 多分関連なし 以下のいずれか又は両方を満たす場合 ○ 時間的な相関関係がほとんどない ○ 他により可能性の高い要因が考えられる · 関連なし 既往歴、合併症、治療又は併用薬によるものと考えられ、かつ治験薬と関連がない（すなわち、時間的な相関関係がない、又は他に非常に可能性の高い要因が考えられる）場合 「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。
計画被験者数	12 例（処置数：12 件以上）
試験期間	試験開始日：2016 年 12 月 22 日（最初の組入れ日） 試験終了日：2021 年 1 月 22 日（試験中止日）

2.7.6.5.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取り扱い

14 例がスクリーニングされ、8 例に治験薬が投与された。8 例のうち 5 例（62.5%）が試験を完了し、3 例（37.5%）が試験を中止した。中止理由は治験責任医師の判断（レスキュー薬の使用、本剤に対するインヒビター（pFVIII インヒビター）の発現及び本剤を 2 回投与後の術前の FVIII 活性未達成）であった。

安全性解析対象集団には治験薬を投与された 8 例を採用した。また、最大の解析対象集団には 7 例、施術準備中に投与された対象集団には 8 例、治験実施計画書に適合した対象集団には 4 例を採用した。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-2 に示した。

安全性解析対象集団の 8 例全例（100.0%）が非ヒスパニック／ラテン・アメリカ人であった。同意取得時の年齢（平均値）は 38.6 歳〔最小値、最大値（歳）：19、58〕、BMI（平均値）は 24.148 kg/m^2〔最小値、最大値（kg/m^2）：18.17、29.30〕、カルノフスキースコア（平均値）は 82.5%〔最小値、最大値（%）：70、100〕であった。ベースライン時点で FVIII 活性を有している被験者はみられず、hFVIII インヒビターは全例（100.0%）に、pFVIII インヒビターは 4 例（50.0%）にみられた。抗 BHK 抗体は 1 例（12.5%）にみられた。

表 2.7.6.5-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団、241502 試験）

Characteristic	Major Surgeries (n=7)	Minor Surgeries (n=1)	Total (n=8)
Age (years)[a]			
n	7	1	8
Mean (SD)	35.9 (14.39)	58.0 (-)	38.6 (15.45)
Median	30.0	58.0	38.0
Min, Max	19, 57	58, 58	19, 58
Age Category (years) [n (%)]			
≥12 to <18	0	0	0
≥18 to ≤75	7 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Sex [n (%)]			
Male	7 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	7 (100.0)	1 (100.0)	8 (100.0)
Not Reported	0	0	0
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	1 (14.3)	0	1 (12.5)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islanders	0	0	0
White	6 (85.7)	1 (100.0)	7 (87.5)
Other	0	0	0
Not Reported	0	0	0
BMI (kg/m^2)			
n	7	1	8
Mean (SD)	23.717 (3.4229)	27.160 (-)	24.148 (3.3947)
Median	23.670	27.160	24.070
Min, Max	18.17, 29.30	27.16, 27.16	18.17, 29.30
Inhibitors to hFVIII (BU)			
n	7	1	8
Mean (SD)	4.70 (4.833)	15.50 (-)	6.05 (5.882)
Median	3.30	15.50	3.40
Min, Max	1.3, 15.4	15.5, 15.5	1.3, 15.5
Anti-pFVIII inhibitors (BU)			
n	7	1	8
Mean (SD)	1.41 (2.122)	4.30 (-)	1.78 (2.213)
Median	0.00	4.30	0.85
Min, Max	0.0, 5.6	4.3, 4.3	0.0, 5.6
Anti-BHK binding antibodies [n (%)]			
Negative	7 (100.0)	0	7 (87.5)
Positive	0	1 (100.0)	1 (12.5)
Karnofsky performance score (%)			
n	7	1	8
Mean (SD)	82.9 (13.80)	80.0 (-)	82.5 (12.82)
Median	80.0	80.0	80.0
Min, Max	70, 100	80, 80	70, 100

出典：241502 試験　治験総括報告書　Table 9、Table 10

BHK=baby hamster kidney; BMI=body mass index; BU=bethesda unit(s); hFVIII=human FVIII; Max=maximum; Min=minimum; pFVIII=porcine FVIII; SD=standard deviation

a. Age as reported on the electronic case report form

（3）有効性の結果

1）主要評価項目

主要評価項目はGHEAスコアが「有効」又は「著効」である外科的手術又は他の侵襲的手技の割合であった。

最大の解析対象集団には、大手術が施行された7例を採用した。小手術を施行予定であった1例は、施術に必要なFVIII活性を満たさなかったため、不採用となった。

最大の解析対象集団7例のうち6例（85.7%）の治療が奏効した（95%信頼区間:[42.1, 99.6]%）。なお、1例（14.3%）はGHEAスコアが欠測であった。

施術準備中に投与された対象集団では、8例のうち5例（62.5%）の治療が奏効した（95%信頼区間：[24.5, 91.5]%）。

治験実施計画書に適合した対象集団では、4例全例（100%）の治療が奏効した（95%信頼区間：[39.8, 100.0]%）。

2）副次評価項目

① 推定した平均失血量及び最大失血量に対する失血量の割合

最大の解析対象集団を対象として評価した。

術中の実際の失血量の平均値（標準偏差）は141.1（188.69） mLであった。推定した平均失血量及び最大失血量に対する実際の失血量の割合の平均値（標準偏差）は、それぞれ0.970（0.9486）及び0.555（0.6517）であった。

術後の実際の失血量の平均値（標準偏差）は31.0（66.56） mLであった。推定した平均失血量及び最大失血量に対する実際の失血量の割合の平均値（標準偏差）は、それぞれ0.150（0.2236）及び0.058（0.0846）であった。

周術期（施術の開始から退院又は術後14日まで）の実際の失血量の平均値（標準偏差）は164.1（215.15） mLであった。推定した平均失血量及び最大失血量に対する実際の失血量の割合の平均値（標準偏差）は、それぞれ0.545（0.3448）及び0.306（0.1962）であった。

② 止血効果が「有効」又は「著効」である大手術の割合

最大の解析対象集団では、大手術が施行された7例のうち、6例（85.7%）で治療が奏効した（95%信頼区間：[42.1, 99.6]%）。

施術準備中に本剤を投与された対象集団8例のうち、5例（62.5%）で治療が奏効した（95%信頼区間：[24.5, 91.5]%）。

治験実施計画書に適合した対象集団4例全例（100%）で治療が奏効した（95%信頼区間：[39.8, 100.0]%）。

③ 体重で補正したTAK-672の1日投与量及び総投与量

安全性解析対象集団における、体重で補正した1日投与量及び総投与量の平均値（標準偏差）は、それぞれ52.451（69.0274） IU/kg及び772.652（504.8531） IU/kgであった。

④ 血液製剤の輸血量

大手術が施行された 2 例に輸血された。輸血の理由はいずれも術後のヘモグロビン値が低値であったためであり、1 例は膝関節形成術後に赤血球を同種血輸血され（1000 ml）、1 例は抜歯後に赤血球を自己血輸血された（900 ml）。

3）探索的評価項目

① 切開又は他の外科的外傷による血腫の発現頻度及び血腫の除去が必要となった被験者数とその割合

試験期間中に血腫がみられた被験者又は血腫の除去が必要となった被験者はいなかった。

② 術中及び術後における出血エピソードの発生及びさらなる外科的治療の必要性

最大の解析対象集団では、7 例のうち 3 例（42.9%）に 7 件の施術に関連する出血がみられた。このうち 1 件（14.3%）が術中の出血であり、6 件（85.7%）が術後の出血であった。出血エピソードに対してさらなる外科的治療が必要となった被験者はいなかった。なお、1 例（14.3%）でみられた施術に関連しない中程度の出血に対しては、バイパス製剤が投与された。

③ TAK-672 投与による出血エピソードのコントロール成否

術後の出血エピソードに対して本剤を投与した被験者はいなかった。

（4）安全性の結果

1）曝露状況

治験責任医師は治験実施計画書の規定に従い、FVIII 活性及び臨床評価に基づいて投与量を決定した。

曝露状況を表 2.7.6.5-3 に示した。

投与回数の中央値は 12.5 回〔最小値、最大値（回）：2、21〕であった。総投与量の中央値は 49,779.0 IU〔最小値、最大値（IU）：8772、108,468〕であった。

表 2.7.6.5-3　曝露状況（安全性解析対象集団、241502 試験）

Parameter	Major Surgeries (n=7)	Minor Surgeries (n=1)	Total (n=8)
Total Dose Administered (IU)			
n	7	1	8
Mean (SD)	59778.6 (36285.00)	17955.0 (-)	54550.6 (36703.77)
Median	63756.0	17955.0	49779.0
Min, Max	8772, 108468	17955, 17955	8772, 108468
Total Number of Infusions Administered			
n	7	1	8
Mean (SD)	12.3 (6.63)	2.0 (-)	11.0 (7.13)
Median	15.0	2.0	12.5
Min, Max	2, 21	2, 2	2, 21

出典：241502 試験　治験総括報告書　Table 14

IU=international unit(s); Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation

2）有害事象

① 有害事象の概略

TEAE の概略を表 2.7.6.5-4 に示した。

TEAE は 8 例のうち 6 例（75.0%）で 17 件みられた。TEAE がみられた 6 例全例に大手術が施行された。TEAE の過半数は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は 3 例（37.5%）で 7 件みられた。

重篤な TEAE は 6 例（75.0%）で 8 件みられ、このうち 4 例（50%）4 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。試験手順との因果関係が否定されなかった TEAE は 2 例（25.0%）2 件であった。

投与中止に至った TEAE、死亡、本剤に対するアレルギー反応及び血栓塞栓性事象はみられなかった。

表 2.7.6.5-4　TEAE の概略（安全性解析対象集団、241502 試験）

Category	Major Surgeries (n=7) n (%) m	Minor Surgeries (n=1) n (%) m	Total (n=8) n (%) m
Any TEAE	6 (85.7) 17	0	6 (75.0) 17
Serious TEAE	6 (85.7) 8	0	6 (75.0) 8
TEAEs related to BAX 802	4 (57.1) 4	0	4 (50.0) 4
Serious TEAEs related to BAX 802	4 (57.1) 4	0	4 (50.0) 4
TEAEs leading to drug withdrawn	0	0	0
TEAEs leading to study discontinuation	0	0	0
TEAEs leading to death	0	0	0
TEAEs considered an allergic reaction to BAX 802	0	0	0
TEAEs considered an occurrence of a thrombotic event	0	0	0
TEAEs related to study procedures	2 (28.6) 2	0	2 (25.0) 2

出典：241502 試験　治験総括報告書　Table 15

m=number of events in each category, n (%)=number (%) of subjects in each category

TEAE=treatment-emergent adverse event

② 有害事象の分析

すべての TEAE を表 2.7.6.5-5 に示した。

最もよくみられた器官別大分類別 TEAE は「臨床検査」5 例（62.5%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」2 例（25.0%）であった。基本語別では、最もよくみられた TEAE は抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例（37.5%）であり、次いで抗第 VIII 因子抗体増加 2 例（25.0%）であった。その他の TEAE の発現例数は 1 例のみであった。

本試験でみられた TEAE の程度はほとんどが軽度又は中等度であった。重度の TEAE は大手術が施行された 3 例（7 件）でみられ、その内訳は、抗第 VIII 因子抗体陽性 2 例（25.0%）、並びに抗第 VIII 因子抗体増加、細菌感染、貧血、術後貧血及び出血性関節症各 1 例（12.5%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 4 例でみられ、抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例（37.5%）及び既往反応 1 例（12.5%）であり、いずれも重篤な TEAE であった。

試験手順との因果関係が否定できない TEAE は 2 例（25.0%）でみられ、いずれも抗第 VIII 因子抗体陽性であった。

表 2.7.6.5-5　すべての TEAE（安全性解析対象集団、241502 試験）

System Organ Class Preferred Term	Major Surgeries (n=7) n (%) m	Minor Surgeries (n=1) n (%) m	Total (n=8) n (%) m
Any TEAE	6 (85.7) 17	0	6 (75.0) 17
臨床検査	5 (71.4) 5	0	5 (62.5) 5
抗第 VIII 因子抗体陽性	3 (42.9) 3	0	3 (37.5) 3
抗第 VIII 因子抗体増加	2 (28.6) 2	0	2 (25.0) 2
感染症および寄生虫症	2 (28.6) 2	0	2 (25.0) 2
細菌感染	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
口腔ヘルペス	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
血液およびリンパ系障害	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
貧血	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
心臓障害	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
頻脈	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
発熱	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
免疫系障害	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
既往反応	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3) 3	0	1 (12.5) 3
術後貧血	1 (14.3) 3	0	1 (12.5) 3
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
出血性関節症	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3) 2	0	1 (12.5) 2
そう痒症	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1
皮膚刺激	1 (14.3) 1	0	1 (12.5) 1

出典：241502 試験　治験総括報告書　Table 16

MedDRA/J Ver.23.0

m = number of events in each category, n (%) = number (%) of subjects in each category

MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; TEAE=treatment-emergent adverse event

3）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及び治験薬の投与中止に至った TEAE はみられなかった。

重篤な TEAE は 6 例（75.0%）で 8 件みられた。重篤な TEAE の内訳は、抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例（37.5%）、抗第 VIII 因子抗体増加 2 例（25.0%）並びに既往反応、細菌感染及び出血性関節症各 1 例（12.5%）であった。このうち抗第 VIII 因子抗体陽性 3 例及び既往反応 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

4）臨床検査値

臨床検査値について臨床的に問題となる変化はみられなかった。

5）バイタルサイン及び安全性に関するその他の観察項目

バイタルサインについて臨床的に問題となる変化はみられなかった。

6）免疫原性

pFVIII インヒビターの新規発現又は既往反応がみられた被験者の一覧を表 2.7.6.5-6 に示した。

表 2.7.6.5-6　pFVIII インヒビターの新規発現又は既往反応がみられた被験者の一覧（241502 試験）

No.	Surgeries	hFVIII Inhibitors (BU/mL)					TAK-672 pFVIII Inhibitors (BU/mL)					GHEA
		Baseline Titer	Titers at Day 14 Visit	Titers at End of the Study Visit	De novo Inhibitor	Anamnestic Reactions*	Baseline Titer	Titers at Day 14 Visit	Titers at End of the Study Visit	De novo Inhibitor	Anamnestic Reactions*	
1	Major	1.3	1.2 (D3)	38.1/39.9	No	Yes	<0.6	<0.6 (D3)	29.3/38.8	Yes	No	Excellent
2	Major	3.5		7.6	No	No	<0.6		2.2	Yes	No	
3	Major	15.4		1039.6 /807.9	No	Yes	2.6	0.7 (D5)	327.3/ 335.8	No	Yes	Good
4	Minor	15.5		15.3	No	No	4.3		4.1	No	No	
5	Major	2.2	1.9 (D22)	1.9	No	No	<0.6	<0.6 (D22)	<0.6	No	No	Excellent
6	Major	3.3	19.9 (D20)	23.3	No	Yes	5.6	36.1 (D20)	30.5	No	Yes	Excellent
7	Major	2.6	16.6	12.1	No	Yes	<0.6	1	0.9	Yes	No	Excellent
8	Major	4.6	3.8 (D3) /488 (D16)	336.3	No	Yes	1.7	<0.6 (D3) /285.9 (D16)	280.5	No	Yes	Excellent

出典：241502 試験　治験総括報告書　Table 20

Baseline defined as the last non-missing result prior to first TAK-672 administration.

A De Novo inhibitor is defined as a post-baseline inhibitor titer to FVIII (human or porcine/TAK-672) of ≥0.6 BU/mL given a baseline of <0.6 BU/mL.

*Sponsor's assessment based on pre-specified definition to FVIII (human or porcine/TAK-672) of ≥10 BU/mL.

Note: No.4 was dosed in preparation for surgery but did not meet the required FVIII levels to proceed to surgery. All GHEA assessments are missing (GHEA1=missing, GHEA2=missing, GHEA3=missing, GHEA=missing).

GHEA=Overall hemostatic efficacy assessment derived as a composite of GHEA1, GHEA2 and GHEA3 as described in the SAP.

BU=Bethesda units; FVIII=coagulation factor VIII; hFVIII=human coagulation factor VIII; pFVIII=porcine coagulation factor VIII; SAP=statistical analysis plan

D：投与開始日からの相対日（D1=投与開始日）

大手術が施行された 3 例（37.5%）の被験者で、pFVIII インヒビターが新たに発現した。このうち 2 例（25.0%）は GHEA スコアが「著効」で治療が奏効し、1 例（12.5%）はバイパス製剤が投与され、治療は奏効しなかったと判断された。

また、大手術が施行された被験者のうち 5 例（62.5%）で既往反応がみられた。内訳は、hFVIII 及び pFVIII に対する既往反応 3 例（37.5%）及び hFVIII に対する既往反応 2 例（25.0%）であった。

大手術を施行された被験者における hFVIII インヒビター及び pFVIII インヒビターのベースラインから試験終了時までの変化量の平均値は、それぞれ 198.67 BU/ml 及び 111.15 BU/ml であった。

hFVIII 及び pFVIII に対するインヒビターを除き、結合抗体及びインヒビターに臨床的に問題となる変化はみられなかった。

2.7.6.5.3 結論

治験依頼者は EMA との協議の結果、本試験の対象集団においては、既往反応に関連するリスクが治療のベネフィットを上回ると判断した。本剤の止血効果を評価するために計画した被験者数は 12 例であったが、8 例の登録で本試験は早期中止された。本剤は 7 例のうち 6 例の緊急の周術期における止血に奏効した。

2.7.6.6 海外非介入市販後安全性調査試験（米国）（241302 試験）

：添付資料番号 5.3.5.6-1（参考）

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（241302 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の安全性を評価し、実臨床における安全性、使用状況及び有効性に関連する要因を明らかにする。 **主目的** 日常診療で AHA 患者に本剤を処方し、投与したときの本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度を特定する。 **副目的** · 出血エピソードの治療における本剤の止血効果を評価する。 · 出血エピソードのコントロールに要した投与頻度、総投与量及び総投与回数を評価する。 · 併用薬を評価する。 · AHA の症状を初めて発現したときの臨床環境、併存疾患、症状発現から診断までの時間及び診断から本剤の初回投与までの時間を評価する。 · 治療期間中の本剤の免疫原性を評価する。
試験デザイン	本試験は、多施設共同、非対照、非盲検、非介入、前向き及び後ろ向き、市販後安全性試験である。 18 歳以上の AHA 患者を登録し、投与開始から 180 日後まで追跡調査を実施した。 データ収集は、日常診療の一環として実施されたデータ及び治療担当医師が選択したデータ等の既存の情報に限定した。非介入試験のため、治療法並びに臨床検査及び臨床評価の頻度は、日常診療下で決定された。
実施医療機関数	18 施設（海外：米国）
対象及び選択／除外基準	**対象** 実施医療機関で本剤により治療された AHA 患者 **主な選択基準** 1. 同意取得時点で 18 歳以上の者 2. AHA 患者で本剤による治療を実施中又は実施したことがある者 **主な除外基準** 1. 本剤の有効成分、賦形剤又はハムスター由来蛋白に対してアナフィラキシーの既往がある者 2. AHA 以外の出血性疾患を有している者
用法・用量及び投与期間	治療担当医師の処方に従う。
評価項目	**主要評価項目** 本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度 **副次的評価項目** · 出血エピソードのコントロールに対する有効性 · 出血エピソードのコントロール、死亡及び他の治療法への変更までの時間 · 出血エピソードのコントロール（止血）に要した本剤の投与量及び投与回数 · pFVIII インヒビターの発現又は投与前からの力価の上昇、止血効果に対する影響及び関連する臨床症状（発現した場合）並びに力価の経時的変化 · 過敏症反応 · 血栓形成性事象

表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（241302 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	同意・説明文書に署名した患者又は署名が免除された患者（IRB により同意が免除された患者）のうち、適格性の基準を満たし、EDC にデータ入力されたすべての患者を対象として解析した。 各医療機関の試験開始以降に本剤を初回投与した患者をプロスペクティブ群、各医療機関の試験開始前に本剤を初回投与した患者をレトロスペクティブ群と定義した。 記述統計は、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値等を含めた。 有害事象は MedDRA Ver.22.1 を用いて読み替えた。 「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を本剤との因果関係が否定できない有害事象とした。
計画被験者数	40 例以上
試験期間	試験開始日：2015 年 12 月 30 日（登録開始日） 試験終了日：2019 年 6 月 [redacted] 日（データ収集終了日）

2.7.6.6.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取扱い

53 例が適格基準を満たしていた。プロスペクティブ群 30 例（56.6%）及びレトロスペクティブ群 23 例（43.4%）であった。

初回及びその後の（2 回目以降の）出血エピソード 81 件のうち、71 件に対して本剤が投与された。

スクリーニング及び試験終了時のデータのみ入力された 3 例は、安全性及び有効性の解析からは除外された。

評価された期間の平均値（標準偏差）は、145.5（84.02）日で、プロスペクティブ群及びレトロスペクティブ群で大きな違いはなかった。

試験を完了した患者は、プロスペクティブ群 17 例（56.7%）及びレトロスペクティブ群 12 例（52.2%）の計 29 例（54.7%）であった。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-2 に示した。

ほとんどの患者は 65 歳以上であった〔プロスペクティブ群 24 例（82.8%）、レトロスペクティブ群 14 例（70.0%）〕。全体の半数以上（63.3%）の患者が男性であった。

データが得られた患者の大部分が白人（75.7%）であり、いずれの患者も非ヒスパニック／ラテン系であった。

表 2.7.6.6-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（241302 試験）

		All (n=52)	Prospective (n=29)	Retrospective (n=23)
Age	n	37	29	8
	Mean	70.4	71.6	66.1
	SD	7.79	7.74	6.73
Age category (years) [n (%)]	n	49	29	20
	65 and over	38 (77.6)	24 (82.8)	14 (70.0)
Sex [n (%)]	n	49	29	20
	Male	31 (63.3)	17 (58.6)	14 (70.0)
Race [n (%)]	n	37	29	8
	White	28 (75.7)	22 (75.9)	6 (75.0)
	Black	8 (21.6)	7 (24.1)	1 (12.5)
	Asian	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (12.5)
Ethnicity [n (%)]	n	36	28	8
	Hispanic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic/Latino	36 (100.0)	28 (100.0)	8 (100.0)

出典：241302 試験　治験総括報告書　Table 5
SD=standard deviation

（3）有効性の結果

1）出血エピソードのコントロールに対する有効性

初回及びその後の出血エピソードがコントロールされた割合を表 2.7.6.6-3 に示した。

出血エピソードがコントロールされた割合は、初回の出血エピソード 80.0%（40/50 例）及びその後の出血エピソード 81.0%（17/21 例）で同程度であった。

初回の出血エピソードがコントロールされた割合は、プロスペクティブ群 80.0%（24/30 例）及びレトロスペクティブ群 80.0%（16/20 例）で同程度であった。その後の出血エピソードについても同様であった。

表 2.7.6.6-3　初回及びその後の出血エピソードがコントロールされた割合（241302 試験）

	Overall		Prospective		Retrospective	
	n	Resolved	n	Resolved	n	Resolved
Initial bleeds [n (%)]	50	40 (80.0)	30	24 (80.0)	20	16 (80.0)
Subsequent bleeds (combined) [n (%)]	21	17 (81.0)	10	8 (80.0)	11	9 (81.8)

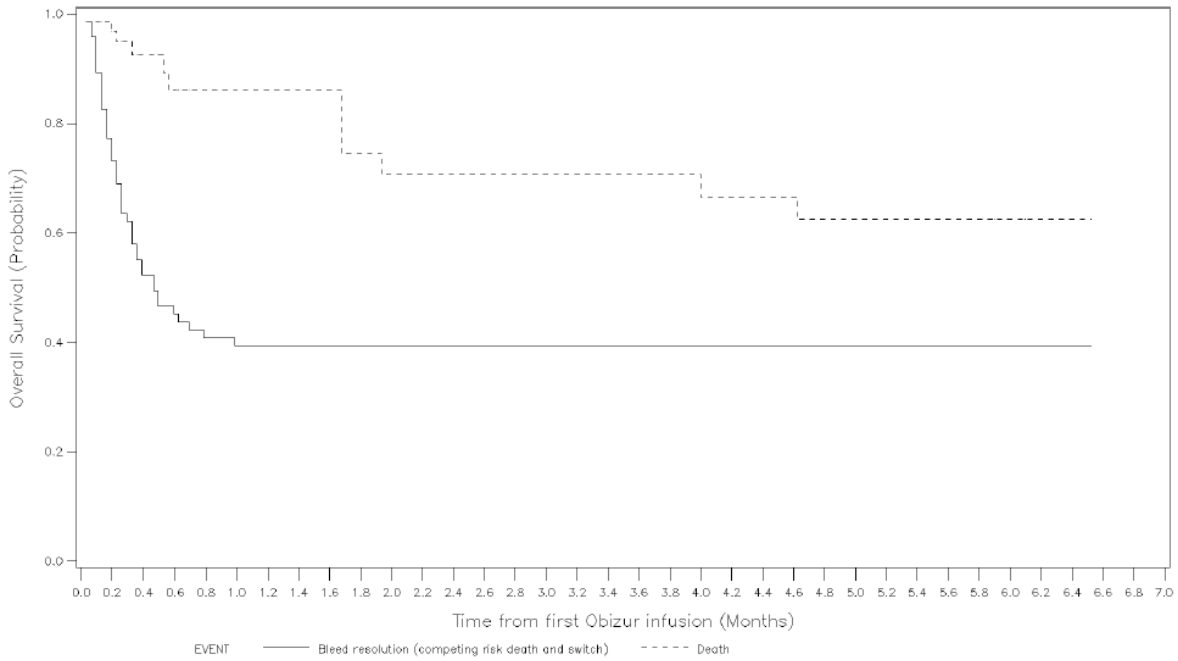
出典：241302 試験　治験総括報告書　Table 9

2）出血エピソードのコントロール、死亡及び他の治療法への変更までの時間

初回投与後の出血エピソードのコントロール及び死亡までの時間を図 2.7.6.6-1 に示した。

他の治療法への変更までの時間は、治療を変更した出血エピソードが 3 件のみであり、いずれも打ち切りとなったため示さなかった。

図 2.7.6.6-1　初回投与後の出血エピソードのコントロール及び死亡までの時間（241302 試験）



出典：241302 試験　治験総括報告書　Figure 2.1

3）出血エピソードのコントロール（止血）に要した TAK-672 の投与量及び投与回数

出血エピソードのコントロール（止血）に要した本剤の投与量及び投与回数を表 2.7.6.6-4 に示した。

本剤が投与された出血エピソード 71 件のうち、57 件（80.3%）がコントロールされた。57 件の内訳は、初回の出血エピソードは 40 件（70.2%）及びその後の出血エピソードは 17 件（29.8%）であった。

コントロールされた初回の出血エピソード及びその後の出血エピソードに対する初回投与量（中央値）は、それぞれ 100.0 U/kg 及び 81.0 U/kg であり、推奨用量である 200.0 U/kg より大幅に少なかった。

コントロールされた初回の出血エピソード及びその後の出血エピソードに対する投与回数（中央値）は、それぞれ 7.0 回及び 9.0 回であった。投与回数には、ばらつきがみられた〔最小値、最大値（回）：1.0、140.0〕。

コントロールされたすべての出血エピソードに対する本剤の総投与量（中央値）は、450.0 U/kg であり、初回の出血エピソード及びその後の出血エピソードで大きな違いはみられなかったが、ばらつきがみられた〔最小値、最大値（U/kg）：50.0、2,4316.0〕。

表 2.7.6.6-4　出血エピソードのコントロール（止血）に要した TAK-672 の投与量及び投与回数（241302 試験）

	All bleeds (n=57)	All initial bleeds (n=40)	All subsequent bleeds (n=17)
Initial dose infused (U/kg)			
Median (Q1, Q3)	100.0 (88.0, 107.5)	100.0 (100.0, 199.3)	81.0 (50.0, 100.0)
Min, Max	25.0, 217.8	50.0, 217.8	25.0, 200.0
Total number of infusions			
Median (Q1, Q3)	7.0 (3.0, 15.0)	7.0 (3.0, 14.5)	9.0 (4.0, 15.0)
Min, Max	1.0, 140.0	1.0, 85.0	1.0, 140.0
Total dose infused by patient weight (U/kg)			
Median (Q1, Q3)	450.0 (245.0, 1300.0)	441.4 (240.4, 1370.0)	450.0 (296.2, 800.0)
Min, Max	50.0, 24316.0	100.0, 8382.7	50.0, 24316.0
Treatment duration, up to bleed resolution or end of treatment (days) [a]			
Median (Q1, Q3)	7.0 (4.0, 12.0)	6.5 (3.6, 12.5)	7.0 (4.0, 10.0)
Min, Max	1.0, 66.7	1.0, 66.7	3.0, 30.0

出典：241302 試験　治験総括報告書　Table 10

Max=maximum; Min=minimum; Q1=1st quartile; Q3=3rd quartile; U=unit(s)

a. Calculated as time (days) between first TAk-672 infusion for the bleed and bleed resolution (if resolved) or last TAK-672 administration (if not resolved/unknown) + 1 day

4）pFVIII インヒビターの発現又は投与前からの力価の上昇、止血効果に対する影響及び関連する臨床症状（発現した場合）並びに力価の経時的変化

ベースラインで pFVIII インヒビターの検査を実施した出血エピソードは 6 件と非常に少なかったが、このうち 4 件（66.7%）に pFVIII インヒビターが認められた。

23 件の出血エピソードについて、本剤の投与開始後に pFVIII インヒビターの検査が実施され、13 件（56.5%）で pFVIII インヒビターが認められた。ベースラインの pFVIII インヒビター力価と比較可能であった出血エピソードは 23 件中 4 件で、このうち 1 件（4.3%）で pFVIII インヒビターの新規発現又は力価の上昇がみられた。3 件（13.0%）では pFVIII インヒビターの新規発現又は力価の上昇はみられなかった。

pFVIII インヒビターの検査を実施した出血エピソード 23 件のうち、ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められなかった出血エピソード 10 件は、いずれも出血エピソードがコントロールされた。ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められた出血エピソード 12 件のうち、7 件（58.3%）で出血エピソードがコントロールされた。

出血時間（中央値）は、ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められなかった出血エピソードでは 14.0 日であり、ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められた出血エピソードでは 24.0 日であった。

ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められた出血エピソード 12 件のうち、4 件（33.3%）で本剤の投与を休薬又は中止した。投与を休薬又は中止した理由は、有効性の理由 2 件（50.0%）及びその他の治療法への変更 2 件（50.0%）であった。ベースライン後に pFVIII インヒビターが認められなかった出血エピソード 10 件は、いずれも本剤を休薬又は投与中止しなかった。

検討した件数が少ないものの、本剤の止血効果は、ベースライン後の pFVIII インヒビターの有無により影響を受けていると考えられた。

（4）安全性の結果

本試験では、因果関係が否定できない重篤な有害事象、因果関係が否定された重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象（過敏症反応、pFVIII インヒビターの発現、血栓形成性事象及び投薬過誤）のみを収集した。

1）重篤な有害事象

① TAK-672 との因果関係が否定できない重篤な有害事象

本試験における本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.7.6.6-5 に示した。

全体では、50 例のうち 6 例（12.0%）に計 7 件（第 VIII 因子抑制 4 例 4 件、抗第 VIII 因子抗体増加、深部静脈血栓症及び出血各 1 例 1 件）の本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象がみられた。程度別では、軽度 1 例（1 件）、中等度 3 例（3 件）及び重度 2 例（3 件）であった。

最もよくみられた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、第 VIII 因子抑制 4 例（8.00%、4 件）であり、本事象のみが 5%超の発現頻度であった。第 VIII 因子抑制の程度は、軽度 1 例（1 件）、中等度 2 例（2 件）及び重度 1 例（1 件）であった。

血栓形成性事象（深部静脈血栓症）は、1 例（2.0%、1 件）のみであり、程度は重度であった。

第 VIII 因子抑制がみられた 3 例の転帰は、1 例では出血エピソードがコントロールされ、2 例ではコントロールされなかった。第 VIII 因子抑制及び抗第 VIII 因子抗体増加がみられた 1 例は、初回の出血エピソードはコントロールされたが、その後の出血エピソードはコントロールされなかった。

表 2.7.6.6-5　TAK-672 との因果関係が否定できない重篤な有害事象（すべての出血）（241302 試験）

	N Patients with ≥1 event (n=50) [a]	n events	Incidence % (95% CI) [b]	IR of first events per 100 py (95% CI) [b]
Any therapy related SAE	6	7	12.00 (4.53, 24.31)	42.40 (20.21, 88.94)
第 VIII 因子抑制	4	4	8.00 (2.22, 19.23)	24.23 (9.09, 64.55)
抗第 VIII 因子抗体増加 [c]	1	1	2.00 (0.05, 10.65)	6.06 (0.85, 43.00)
深部静脈血栓症	1	1	2.00 (0.05, 10.65)	6.06 (0.85, 43.00)
出血	1	1	2.00 (0.05, 10.65)	6.06 (0.85, 43.00)

出典：241302 試験　治験総括報告書　Table 14

MedDRA/J Ver 22.1

CI=confidence interval; IR=incidence rate; MedDRA/J=Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; pFVIII=porcine FVIII; py=person-years; SAE=serious adverse event

a. The denominator for incidence is the total number of patient with unique initial bleed. The numerator is number of patients with SAE.

b. If a patient experiences more than one event during follow-up after an TAK-672 treated bleed only the first event is counted in the IR of first events and incidences, but all events are counted in the IR of recurrent events.

c. This was an increase in anti-pFVIII antibodies.

② TAK-672 との因果関係が否定された重篤な有害事象

本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象は 33 例（62.3%）に計 71 件がみられた。程度別では、軽度 3 例（13 件）、中等度 5 例（15 件）及び重度 25 例（43 件）であった。

本剤との因果関係が否定された重篤な有害事象のうち、第 VIII 因子抑制は 2 例にみられた。1 例の出血エピソードはコントロールされ、他の 1 例はコントロールされなかった。

2）死亡

53 例のうち 16 例（30.2%）が本試験中に死亡した〔プロスペクティブ群 30.0%（9/30 例）及びレトロスペクティブ群 30.4%（7/23 例）〕。死亡した 16 例のうち 5 例は AHA に関連する死亡であった。

AHA に関連しない死亡 9 例の死因は、急性呼吸不全、菌血症、心停止、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺の悪性新生物、悪性胸水、肺炎、誤嚥性肺炎及び呼吸窮迫各 1 例であった。AHA に関連する死亡 5 例の死因は、脳出血、第 VIII 因子抑制、血液量減少性ショック、腹腔内出血及び敗血症各 1 例であった。死亡と AHA の関連が不明であった 2 例の死因は、死亡及び出血各 1 例であった。

3）特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（過敏症反応、pFVIII インヒビターの発現、血栓形成性事象及び投薬過誤）の一覧を表 2.7.6.6-6 に示した。

全体では 9 例で 13 件みられた。

1 例で発疹がみられ、過敏症反応と判断された。程度は軽度であり、本剤との因果関係は否定された。過敏症反応がみられた出血エピソードはコントロールされた。

第 VIII 因子抑制及び抗第 VIII 因子抗体増加はそれぞれ 4 例及び 1 例にみられた。本剤の投与前にみられた第 VIII 因子抑制（1 件）を除き、本剤との因果関係は否定できないと判断された。

血栓形成性事象は 7 件みられた。深部静脈血栓症 1 件を除き、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.6.6-6　特に注目すべき有害事象一覧（241302 試験）

No	MedDRA PT	Bleed Number	Timing of Event	Bleed Outcome
1	第 VIII 因子抑制	2	>24 hours after last TAK-672 dose	Not Resolved
2	脳血管発作	3	>24 hours after last TAK-672 dose	NA [a]
3	深部静脈血栓症	3	>24 hours after last TAK-672 dose	NA [a]
4	第 VIII 因子抑制	1	Before first treatment with TAK-672	Resolved
5	第 VIII 因子抑制	1	During TAK-672 treatment	Not Resolved
6	過敏症	1	≤ 24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
7	脳血管発作	1	>24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
8	深部静脈血栓症	1	>24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
9	深部静脈血栓症	1	>24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
10	深部静脈血栓症	1	≤ 24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
11	抗第 VIII 因子抗体増加	1	During TAK-672 treatment	Resolved
12	深部静脈血栓症	2	>24 hours after last TAK-672 dose	Resolved
13	第 VIII 因子抑制	3	>24 hours after last TAK-672 dose	Not Resolved

出典：241302 試験　治験総括報告書　Table 21

MedDRA/J Ver 22.1

MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J; PT=preferred term

a. Bleed outcome was only collected for bleeds treated with TAK-672.

2.7.6.6.3 結論

AHA 患者における出血エピソードに対する本剤の有効性及び安全性は良好であり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

実際の投与パターンには大きなばらつきがあり、個々の患者にあわせた治療法が必要であると考えられた。

第 2/3 相試験と比較して大幅に少ない総投与量でコントロールされる出血エピソードが多くみられた。

2.7.6.7 海外非介入市販後安全性調査試験（欧州）（241501 試験）

：添付資料番号 5.3.6-2（参考）

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（241501 試験）

項　　目	内　　容
試験の目的	欧州及び米国の実臨床の出血エピソード治療における TAK-672（rpFVIII、OBI-1、BAX801、BAX802、SHP672）（以下、本剤）の安全性、使用状況及び有効性を評価する。特に安全性の懸念に関する情報を収集する。 **主目的** 実臨床で本剤の投与を受けた患者の安全性情報を収集する（過敏症反応、血栓塞栓性事象、投薬過誤を含むがこれらに限定されない）。 **副目的** 免疫原性、止血効果、投与頻度、用量、投与回数、併用薬の使用及び完全寛解率を含む実際の実臨床における本剤の使用状況をモニタリングする。
試験デザイン	本試験は、単一コホート、非対照、多施設共同、非介入、前向き及び後ろ向き、市販後安全性試験である。 AHA 患者を登録し、投与開始から 180 日後まで追跡調査を実施した。 本試験は非介入試験であり、本剤の投与方法は、患者の登録前に治療担当医師が決定し、試験デザイン又は治験実施計画書では規定されていなかった。患者の医療記録をデータソースとし、主要変数は本剤投与の詳細、有害事象、AESI（過敏症反応、血栓塞栓性事象、投薬過誤及び免疫原性）、有効性、臨床検査値及びその他の治療とした。実臨床での使用実態を記述することが目的のため、データが入手できない場合も積極的には収集しなかった。
実施医療機関数	28 施設（米国及び欧州）
対象及び選択／除外基準	**対象** 実施医療機関で本剤により治療された AHA 患者 **選択基準** 通常診療で本剤による治療を受けている又は受けたことがある患者 **除外基準** 1. 本剤の有効成分、ハムスター由来タンパク質又は本剤の賦形剤のいずれかに対するアナフィラキシー反応の既往がある患者 2. 米国の市販後試験（NCT2610127 試験）に参加した患者
用法・用量及び投与期間	治療担当医師の処方に従う。
評価項目	**主要評価項目** 以下を含む有害事象を収集し、実臨床での本剤の安全性を評価する。 · 過敏症反応 · 血栓塞栓性事象 · 投薬過誤 **副次評価項目** 以下を含む実臨床での本剤の使用状況をモニタリングする。 · 免疫原性（通常診療で評価可能な場合）：治療期間中及び本剤の初回投与後 180 日までの pFVIII インヒビターの新規発現又はベースライン値（既知の場合）からの力価の上昇 · 出血エピソードの治療に対する本剤の止血効果 · 出血エピソードのコントロールに必要となった本剤の投与頻度、初回投与量、総投与量及び総投与回数 · 併用薬の使用状況 · 完全寛解率（インヒビターの除去）

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（241501 試験）（続き）

項　　目	内　　容
解析方法	同意・説明文書に署名した患者、代理人が同意説明文書に署名した患者又は署名が免除された患者（IEC／IRB により同意が免除された患者）のうち、EDC にデータ入力されたすべての患者を対象として解析した。 各実施医療機関で試験が開始され、本剤を投与開始後 30 日以内に同意取得した患者をプロスペクティブ、本剤の製造販売承認後、かつ本剤投与後 30 日超経過後に同意取得した患者をレトロスペクティブと定義した。 AESI は発現頻度を分類（過敏症反応、血栓塞栓性事象、投薬過誤又は免疫原性）ごとに集計し、詳細を記述的に要約した。患者集団の臨床的特徴、出血イベントの特徴、本剤の投与情報、併用薬及び転帰について記述統計量を示した。初回の出血エピソード及びその後の（2 回目以降の）出血エピソードについて要約した。出血エピソードの全体の概要及び出血エピソードの転帰（回復又は未回復）別の概要を示した。治療担当医師の判断による完全/部分寛解率（インヒビターの除去）を出血分類（初回の出血エピソード又はその後の出血エピソード）ごとに示した。 有害事象は MedDRA Ver.24.0 を用いて読み替えた。
計画被験者数	50 例
試験期間	試験開始日：2016 年 12 月 14 日（データ収集開始日） 試験終了日：2021 年 7 月 30 日（データ収集終了日）

2.7.6.7.2 試験成績

（1）被験者の構成及びデータの取り扱い

50 例が適格基準を満たし登録された。その内訳は、欧州のプロスペクティブ群 32 例（64.0%）、欧州のレトロスペクティブ群 15 例（30.0%）及び米国のプロスペクティブ群 3 例（6.0%）であった。このうち、31 例（62.0%）が試験を完了し、19 例（38.0%）が試験を中止した。中止理由は死亡 11 例（57.9%）、追跡不能 6 例（31.6%）及び同意撤回 2 例（10.5%）であった。

評価期間の中央値はプロスペクティブ群 184.0 日及びレトロスペクティブ群 167.0 日であり、プロスペクティブ群の方が長かった。また、全体では 178.0 日であった。

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-2 に示した。

ほとんどの患者は 65 歳以上であり〔プロスペクティブ群 30 例（85.7%）、レトロスペクティブ群 14 例（93.3%）〕、半数以上（60.0%）の患者が男性であった。登録された女性患者（40.0%）のうち、1 例が妊娠可能であった。登録患者の半数（50.0%）が白人と報告されたが、国若しくは地域の規制又は患者の拒否により、実際に人種情報が入手可能であったのは 28 例（56.0%）であった。民族情報は 28 例で収集され、いずれも非ヒスパニック／ラテン系であった。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（241501 試験）

	Prospective (N=35)	Retrospective (N=15)	Total (N=50)
Age at time of initial TAK-672 treatment (years)			
Mean	75.1	76.5	75.5
SD	10.88	8.88	10.25
Median	77.0	76.0	77.0
Q1, Q3	69.0, 81.0	71.0, 83.0	70.0, 81.0
Min, Max	37, 93	55, 93	37, 93
Age category (years) at time of initial TAK-672 treatment, n (%)			
<18	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18-<65	5 (14.3)	1 (6.7)	6 (12.0)
65 and over	30 (85.7)	14 (93.3)	44 (88.0)
Sex, n (%)			
Male	23 (65.7)	7 (46.7)	30 (60.0)
Female	12 (34.3)	8 (53.3)	20 (40.0)
Childbearing potential, n (% of female patients)			
N	12	8	20
Yes	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.0)
No	11 (91.7)	8 (100.0)	19 (95.0)
Race, n (%)			
Asian	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.0)
Black	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.0)
White	16 (45.7)	9 (60.0)	25 (50.0)
Mixed/Multiple races	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (2.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Decline to provide/Not available/Not collected per local regulations	18 (51.4)	4 (26.7)	22 (44.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	17 (48.6)	11 (73.3)	28 (56.0)
Decline to provide/Not available/Not collected per local regulations	18 (51.4)	4 (26.7)	22 (44.0)

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 4

Number of observations (n) is provided when different from enrolled patients (N).

Max=maximum, Min=minimum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation

（3）有効性の結果

1）出血に対する TAK-672 の有効性

① 初回の出血エピソード

本剤で治療した初回出血、再出血、併発出血の転帰を表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に要約した。

本剤が投与された合計 50 件の初回の出血エピソードのうち、37 件〔重度の出血は 16 件（43.2%）〕が本剤投与後に回復し、13 件〔重度の出血は 10 件（76.9%）〕が未回復であった。初回投与から回復までの期間の中央値は 8.0 日であった。

本剤は登録された患者の半数以上に一次治療として投与された（29 例、58.0%）。初回の出血エピソードが回復した割合は、一次治療として本剤を投与された患者で 82.8%（24/29 例）、二次治療として本剤を投与された患者で 61.9%（13/21 例）であり、一次治療として投与され

た患者の方が数値的に高かった。再出血イベント 1 件及び併発出血 1 件が本剤により再治療され、いずれも回復した。

本剤の初回投与後に未回復であった 15 例のうち、10 例（66.7%）が代替治療を実施し、4 例（26.7%）が本剤の継続投与を受け、他の 1 例（6.7%）が死亡した。代替治療を実施した 10 例中 7 例（70.0%）で出血が回復し、本剤の継続投与を受けた 4 例中 2 例（50.0%）が回復した。本剤又は代替治療で回復した初回出血エピソードの出血持続期間の中央値は 14.0 日であった。

表 2.7.6.7-3　初回、再出血及び併発出血エピソードに対する TAK-672 治療の概要
（241501 試験）

Initial Bleeding Events	Resolved (N=37)	Not Resolved (N=13)	Total (N=50)
Bleeding event severity, n (%)			
Severe	16 (43.2)	10 (76.9)	26 (52.0)
Not Severe	19 (51.4)	2 (15.4)	21 (42.0)
Unknown	2 (5.4)	1 (7.7)	3 (6.0)
Reported first dose (U/kg)			
n	37	13	50
Mean	73.7	67.0	72.0
SD	35.08	40.60	36.29
Median	74.0	50.0	54.0
Q1, Q3	45.0, 100.0	49.0, 80.0	45.0, 100.0
Min, Max	11, 200	32, 180	11, 200
Average reported dose over consecutive infusions (U/kg)[a]			
n	37	13	50
Mean	61.2	64.6	62.1
SD	28.86	43.85	32.94
Median	54.0	54.0	54.0
Q1, Q3	42.0, 80.0	40.9, 61.8	40.9, 73.5
Min, Max	12, 150	21, 180	12, 180
Time between consecutive infusions (hours)[b]			
n	33	12	45
Mean	20.2	11.2	17.8
SD	13.06	2.75	11.92
Median	16.4	11.0	13.0
Q1, Q3	11.4, 22.6	10.2, 12.6	10.3, 20.0
Min, Max	8, 61	6, 16	6, 61
Missing	4	1	5
Re-bleeding to initial bleeding event, n(%)			2
Patient was treated with TAK-672 [c]	1 (100.0)	0 (0.0)	1
Concurrent to initial bleeding event, n (%)			10
Patient was treated with TAK-672 [c]	1 (100.0)	0 (0.0)	1

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 19

Number of observations (n) is provided when different from enrolled patients (N). Each patient had 1 initial bleeding event.

Where the investigator did not record an evaluation in the eCRF, data was considered “missing”.

Min=minimum; Max=maximum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation; U=unit(s)

a. Average dose (U/kg): Total (reported or inferred) dose / Number of Infusions.

b. Time between consecutive infusions: TAK-672 treatment duration / (Number of Infusions – 1). Only calculated for patients with 2 or more infusions.

c. One re-bleeding to initial bleeding and 9 concurrent bleeding to initial bleeding were not treated with TAK-672.

表 2.7.6.7-4　TAK-672 投与後の初回の出血エピソードの転帰（241501 試験）

	All Initial Bleeding events (N=50)
If resolved, time to bleeding event resolution (days)[a]	
n	35
Mean	11.8
SD	12.48
Median	7.0
Q1, Q3	4.0, 16.0
Min, Max	1, 56
If not resolved, what was the subsequent action, n (%)	
n	15
Death	1 (6.7)
Alternative treatment	10 (66.7)
Subsequent TAK-672 treatment	4 (26.7)
Unknown	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
If alternative treatment was given: Outcome after alternative treatment, n (%)	
n	10
Resolved	7 (70.0)
Not resolved	2 (20.0)
Unknown	1 (10.0)
If subsequent TAK-672 treatment was given: Outcome after subsequent TAK-672 treatment, n (%)	
n	4
Resolved	2 (50.0)
Not resolved	2 (50.0)
Unknown	0 (0.0)
If resolved after initial or subsequent TAK-672 treatment: time to bleeding event resolution (days)[b]	
n	37
Mean	14.7
SD	18.81
Median	8.0
Q1, Q3	4.0, 16.0
Min, Max	1, 97
Bleeding event duration, if resolved [c]	
n	43
Mean	25.6
SD	25.96
Median	14.0
Q1, Q3	8.0, 35.0
Min, Max	2, 107
Missing	1

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 20

Number of observations (n) is provided when different from enrolled patients (N).

Where the investigator did not record an evaluation in the eCRF, data was considered “missing”.

Min=minimum; Max=maximum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation

a. Date of bleeding event resolution (if resolved after initial TAK-672 treatment) – Date of first TAK-672 infusion+1.

b. Date of bleeding event resolution (if resolved after initial or subsequent TAK-672 treatment) – Date of first TAK-672 infusion+1.

c. Date of bleeding event resolution (if resolved after the TAK-672 (initial or subsequent) or after alternative treatment) – Date of bleeding event onset + 1

② その後の出血エピソード

本剤で治療したその後の出血、再出血、併発出血の転帰を表 2.7.6.7-5 に要約した。本剤で治療した 7 件（6 例）のその後の出血エピソードはいずれも回復し、回復までの時間の中央値は本剤の初回投与後 10.0 日であった。その後の出血エピソードの併発出血はみられなかっ

た。その後の出血エピソード後に 2 例で 2 件の再出血がみられたが、いずれも本剤は投与されなかった。

表 2.7.6.7-5　その後の出血エピソード、再出血及び併発出血エピソードに対する TAK-672 治療の概要（241501 試験）

Subsequent Bleeding Events, n (%)	Resolved 7 (100%)	Not Resolved 0 (0.0%)	Total 7
If resolved, time to bleeding event resolution(days)[a]			
n	7		7
Mean	12.6		12.6
SD	9.40		9.40
Median	10.0		10.0
Q1, Q3	5.0, 19.0		5.0, 19.0
Min, Max	2, 29		2, 29
Re-bleeding to subsequent bleeding event, n			2
Was the subject retreated with TAK-672, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0
Concurrent to subsequent bleeding event, n			0
Was the subject retreated with TAK-672, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 21

TAK-672 treatment may include 1 or more TAK-672 infusions.

Number of observations (n) is provided when different from enrolled patients (N).

Determination of Subsequent bleeding events treated by TAK-672 is based on eCRF (assessment to “Was the subject treated with TAK-672 for any subsequent bleeding events?”).

Min=minimum; Max=maximum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation

a. Date of bleeding event resolution (if resolved after initial TAK-672 treatment) – Date of first TAK-672 infusion for the subsequent bleeding event+1.

2）出血コントロール又は治療薬の変更までに要した TAK-672 の投与量及び投与回数

初回及びその後の出血エピソードに対する本剤の投与量、投与回数の概要を表 2.7.6.7-6 に示した。

表 2.7.6.7-6　初回及びその後の出血エピソードに対する TAK-672 の投与量、投与回数の概要（241501 試験）

	All Initial Bleeding Events (N=50)	Subsequent Bleeding Events (N=6)
Reported first dose (U/kg)		
Mean	72.0	59.1
SD	36.29	17.70
Median	54.0	63.0
Q1, Q3	45.0, 100.0	46.0, 77.0
Min, Max	11, 200	31, 80
Total reported dose (U/kg) [a]		
Mean	774.6	709.9
SD	1397.42	666.45
Median	400.0	641.0
Q1, Q3	208.0, 764.0	197.0, 1051.0
Min, Max	45, 8403	80, 1980
TAK-672 treatment duration (hours)		
Mean	211.3	212.3
SD	329.81	189.61
Median	79.0	144.0
Q1, Q3	36.0, 243.4	39.0, 430.5
Min, Max	0, 1703	0, 459
Was the initial administration interrupted/discontinued, n (%)		
Yes	5 (10.0)	0 (0.0)
No	45 (90.0)	7 (100)
Number of TAK-672 infusions [b]		
Mean	14.6	13.7
SD	22.42	11.09
Median	8.0	13.0
Q1, Q3	3.0, 17.0	3.0, 25.0
Min, Max	1, 136	1, 28

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 11、Table 13

Min=minimum; Max=maximum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation; U=unit(s)

a. Total reported and inferred doses are the sum of reported and inferred doses across infusions for the initial bleeding or subsequent bleeding events, respectively.

b. Count of first infusion + subsequent infusions for the initial bleeding event or subsequent bleeding events.

① 初回の出血エピソード

本剤は 50 例すべての初回の出血エピソードに投与され、このうち 5 例（10.0%）で投与中止又は休薬された。本剤の初回投与量及び総投与量の中央値はそれぞれ 54.0 U/kg 及び 400.0 U/kg であり、投与期間及び投与回数の中央値は 79.0 時間及び 8.0 回であった。

本剤の初回投与前（投与前 2 時間以内）、初回投与後 2 時間以内、2～4 時間以内及び 4 時間以降の FVIII 活性の中央値はそれぞれ 2.5%（8 例）、58.0%（22 例）、54.5%（4 例）及び 132.0%（49 例）であった。

② その後の出血エピソード

初回の出血エピソードが発現した 50 例のうち、15 例（30.0%）で 40 件のその後の出血エピソードが報告された。このうち、本剤が投与されたのは 6 例 7 件のみであった。

本剤の初回投与量及び総投与量の中央値はそれぞれ 63.0 U/kg 及び 641.0 U/kg であり、投与期間及び投与回数の中央値は 144.0 時間及び 13.0 回であった。

本剤の初回投与前（投与前 2 時間以内）に FVIII 活性が測定された患者はなかった。1 例で、本剤の初回投与後 2～4 時間以内に FVIII 活性が測定され、40.0%であった。5 例で、本剤の初回投与から 4 時間以降に FVIII 活性が測定され、中央値は 201.4%であった。

3）pFVIII インヒビターの評価

初回及びその後の出血エピソードに対する本剤投与後の pFVIII インヒビター力価の概要を、に表 2.7.6.7-7 示した。

表 2.7.6.7-7　初回及びその後の出血エピソードに対する TAK-672 投与後の pFVIII インヒビター力価の概要（241501 試験）

	Before TAK-672 Treatment Course [a]	During TAK-672 Treatment Course [b]	After TAK-672 Treatment Course [b]
TAK-672 administration for initial bleeding event (N=50)			
Anti-pFVIII inhibitor (titre) BU/mL			
n	10	11	9
Mean	23.8	22.5	5.4
SD	50.21	53.27	12.68
Median	1.0	1.1	0.9
Q1, Q3	0.2, 8.0	0.3, 26.1	0.0, 2.5
Min, Max	0, 150	0, 179	0, 39
Missing	40	39	41
TAK-672 administration for subsequent bleeding 1 (N=6)			
Anti-pFVIII inhibitor (titre) [BU]/mL			
n	0	0	0
Missing	6	6	6
TAK-672 administration for subsequent bleeding 2 (N=1)			
Anti-pFVIII inhibitor (titre) [BU]/mL			
n	0	0	0
Missing	1	1	1

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 18

Determination of Subsequent bleeds treated by TAK-672 is based on eCRF (response to “Was the subject treated with TAK-672 for any subsequent bleeding events?”).

Number of observations (n) is provided when different from enrolled patients (N).

Where the investigator did not record an evaluation in the eCRF, data was considered “missing”.

BU=bethesda unit(s); Min=minimum; Max=maximum; Q1=25th percentile; Q3=75th percentile; SD=standard deviation

a. The closest assessment to, and before, the first TAK-672 infusion for the bleeding, is taken.

b. The assessment with the highest value for this period is taken. During treatment course represents the time period between the first and last TAK-672 infusion for the bleeding and after treatment course represents the time period after the last TAK-672 infusion for the bleeding and until the following subsequent bleeding event treated with TAK-672.

① 初回の出血エピソード

初回の出血エピソードへの本剤投与時に pFVIII インヒビター力価が評価された患者は、本剤の初回投与前に 10 例（20.0%）、本剤の投与期間中に 11 例（22.0%）、本剤の投与終了後（初回の出血エピソードへの本剤の最終投与後、かつその後の出血エピソードに対する初回投与前）に 9 例（18.0%）のみであった。本剤の初回投与前の pFVIII インヒビター力価の中央値は 1.0 BU/mL であった。本剤の投与期間中及び投与後のインヒビター力価の最高値の中央値は、それぞれ 1.1 BU/mL 及び 0.9 BU/mL であった。

pFVIII インヒビターが新規発現又はベースラインより増加した患者の割合は、初回の出血エピソードが回復した群（回復群）で、回復しなかった群（未回復群）より多かったが、有

意な差ではなかった〔回復群：2/16 例（12.5%）、未回復群：2/10 例（20.0%）、p 値：0.6254〕。しかし、pFVIII インヒビター力価を評価した患者数が限られているため、この結果から結論を考察することはできなかった。

② その後の出血エピソード

その後の出血エピソードへの本剤の投与時に、pFVIII インヒビター力価が評価された患者はなかった。

4）併用薬

本剤の初回投与中又は投与後に、50 例全例で少なくとも 1 種類の併用薬／併用療法が実施された。

出血エピソード治療に最もよく使用された薬剤（N=27）は、エプタコグ　アルファ（活性型）（11 例、40.7%）、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体（9 例、33.3%）、次いでトラネキサム酸（7 例、25.9%）であり、出血予防に最もよく使用された薬剤（N=13）はトラネキサム酸（7 例、53.8%）であった。また、FVIII インヒビターの除去に最もよく使用された薬剤（N=38）は、プレドニゾロン（25 例、65.8%）、シクロホスファミド（13 例、34.2%）、リツキシマブ（11 例、28.9%）であった。

5）完全寛解率（インヒビターの除去）

本剤を投与された 50 件の初回の出血エピソードのうち、46 件がインヒビターを評価可能であった。このうち 14 件（30.4%）で完全寛解が達成され、13 件（28.3%）で部分寛解が達成された。残りの 19 件（41.3%）では寛解はみられなかった。

本剤を投与された 7 件のその後の出血エピソードのうち、6 件がインヒビターを評価可能であった。このうち 3 件（50.0%）で完全寛解が達成され、1 件（16.7%）で部分寛解が達成された。残りの 2 件（33.3%）では寛解はみられなかった。

（4）安全性の結果

1）有害事象の概略

本試験の有害事象の概略及びすべての有害事象を表 2.7.6.7-8 及び表 2.7.6.7-9 に示した。

表 2.7.6.7-8　有害事象の概略（241501 試験）

N patients=50	N Patients With≥1 Event	N Events	Reporting Rate [a]	Incidence [b] % Estimate	95% CI
Any adverse event, serious adverse events or adverse events of special interest	41	148	100.00	82.00	68.56, 91.42
Adverse events of special interest	5	5	3.38	10.00	3.33, 21.81
Serious adverse events	30	45	30.41	60.00	45.18, 73.59
Severity [c]					
Mild	20	38	25.68	40.00	26.41, 54.82
Moderate	22	67	45.27	44.00	29.99, 58.75
Severe	24	38	25.68	48.00	33.66, 62.58
Unknown	3	5	3.38	6.00	1.25, 16.55
Relationship to TAK-672 c					
Not related	38	116	78.38	76.00	61.83, 86.94
Unlikely related	3	19	12.84	6.00	1.25, 16.55
Possibly related	1	1	0.68	2.00	0.05, 10.65
Probably related	8	9	6.08	16.00	7.17, 29.11
Missing	1	3	2.03	2.00	0.05, 10.65
Outcome of AE					
Fatal	11	12	8.11	22.00	11.53, 35.96
Not recovered/Not Resolved	10	32	21.62	20.00	10.03, 33.72
Recovered/Resolved	32	85	57.43	64.00	49.19, 77.08
Recovered/Resolved with sequelae	2	3	2.03	4.00	0.49, 13.71
Recovering/Resolving	4	7	4.73	8.00	2.22, 19.23
Unknown	6	9	6.08	12.00	4.53, 24.31

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 23

Note 1: The table includes all AEs during or following TAK-672 treatment for the initial and any subsequent bleeding events.

Note 2: Where the investigator did not record an evaluation in the eCRF, data was considered “missing”.

Note 3: There were no missing data for severity and outcome of AEs.

Note 4: Exact (Clopper-Pearson) method was used for getting proportion and calculating 95% CI.

Note 5: One non-serious AE (verbatim: weakness; MedDRA PT: asthenia) was upgraded to an SAE after database lock. Given that the event was considered mild, not related to TAK-672 and resolved in 3 days, the MAH determined that the upgrade of this non-serious AE to a not related SAE after database lock does not impact the interpretation of the study results and thus, decided not to unlock the database. Considering the updated information on this event, the number of AEs did not change, but there were 46 (31.08%) SAEs and not 45 (30.41%) SAEs in the study. This does not impact the incidence proportion of SAEs or incidence rate of first SAEs as the patient with the upgraded SAE also had another SAE; hence, the number of patients with at least 1 SAE did not change. In addition, at the database lock this event was considered as not resolved whereas it was resolved. Therefore, considering the updated information on this event, there was 86 (58.11%) recovered/resolved (instead of 85, 57.43%) AEs and 31 (20.95%) AEs that did not resolve (instead of 32, 21.62%).

AE=adverse event; CI=confidence Interval; eCRF=electronic case report form; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event

a. Reporting rate is defined as Number of events in a category / Total number of events.

b. Incidence proportion is defined as Number of patients with at least 1 event in a category / total number of patients.

c. If a patient experiences multiple events that map to the same MedDRA PT, the most severe or the most related occurrence is counted in the summary by severity or relationship to TAK-672 respectively.

表 2.7.6.7-9　すべての有害事象（241501 試験）

N patients=50 System Organ Class 　Preferred Term	N Patients with >=1
Any Adverse Event, Serious Adverse Events or Adverse Events of Special Interest	41 (82.0)
血液およびリンパ系障害	6 (12.0)
貧血	2 (4.0)
クームス試験陰性溶血性貧血	1 (2.0)
特発性出血	1(2.0)
白血球増加症	1(2.0)
白血球減少症	1(2.0)
心臓障害	4 (8.0)
心不全	1(2.0)
頻脈	1(2.0)
心房細動	1(2.0)
洞結節機能不全	1(2.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(2.0)
第 XIII 因子欠乏症	1(2.0)
耳および迷路障害	2 (4.0)
難聴	1(2.0)
回転性めまい	1(2.0)
眼障害	1(2.0)
瞳孔不同	1(2.0)
胃腸障害	9 (18.0)
下痢	1(2.0)
胃潰瘍	1(2.0)
腹痛	2(4.0)
下腹部痛	1(2.0)
胃食道逆流性疾患	1(2.0)
胃排出不全	1(2.0)
腸管腫瘤	1(2.0)
膵癆	1(2.0)
腸閉塞	1(2.0)
亜イレウス	1(2.0)
腸管虚血	1(2.0)
悪心	2 (4.0)
嘔吐	1(2.0)
膵臓障害	1(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (28.0)
無力症	2 (4.0)
疲労	3 (6.0)
死亡	2 (4.0)
心突然死	1(2.0)
発熱	2 (4.0)
多臓器機能不全症候群	1(2.0)
顔面腫脹	1(2.0)
末梢性浮腫	1(2.0)
薬効欠如	3 (6.0)
薬剤耐性	1(2.0)
治療ノンレスポンダー	1(2.0)
肝胆道系障害	2 (4.0)
胆管炎	1(2.0)
胆石症	1(2.0)
肝不全	1(2.0)

表 2.7.6.7-9 すべての有害事象（241501 試験）（続き）

N patients=50 System Organ Class Preferred Term	N Patients with >=1
感染症および寄生虫症	18 (36.0)
無症候性細菌尿	1(2.0)
骨髄炎	1(2.0)
食道カンジダ症	2 (4.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.0)
大腸菌感染	1 (2.0)
感染	1 (2.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (2.0)
リステリア血症	1 (2.0)
異型肺炎	1 (2.0)
下気道感染	1 (2.0)
肺炎	2 (4.0)
敗血症	1 (2.0)
尿路感染	5 (10.0)
ウイルス性肺炎	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (12.0)
じん肺症	1 (2.0)
処置による腸管穿孔	1 (2.0)
術後譫妄	1 (2.0)
外傷性出血	1 (2.0)
創傷	1 (2.0)
皮膚擦過傷	1 (2.0)
皮膚裂傷	1 (2.0)
過少量投与	1 (2.0)
臨床検査	9 (18.0)
抗第 VIII 因子抗体増加	2 (4.0)
凝固第 VIII 因子量減少	1 (2.0)
凝固第 VIII 因子量増加	1 (2.0)
プロトロンビン時間短縮	1 (2.0)
抗体検査陽性	1 (2.0)
抑制抗体	3 (6.0)
C－反応性蛋白増加	1 (2.0)
ヘモグロビン減少	1 (2.0)
代謝および栄養障害	5 (10.0)
ステロイド糖尿病	1 (2.0)
糖尿病性代謝代償不全	1 (2.0)
高血糖	2 (4.0)
低カリウム血症	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (12.0)
シェーグレン症候群	1 (2.0)
筋肉内出血	1 (2.0)
筋攣縮	1 (2.0)
背部痛	1 (2.0)
四肢痛	1 (2.0)
コンパートメント症候群	1 (2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)
胃癌	1 (2.0)
肝臓血管腫	1 (2.0)
神経系障害	5 (10.0)
脳出血	1 (2.0)
失神	2 (4.0)
間代	1 (2.0)

表 2.7.6.7-9　すべての有害事象（241501 試験）（続き）

N patients=50 System Organ Class Preferred Term	N Patients with >=1
感覚鈍麻	1 (2.0)
錯感覚	1 (2.0)
振戦	1 (2.0)
精神障害	4 (8.0)
うつ病	1 (2.0)
不眠症	2 (4.0)
落ち着きのなさ	1 (2.0)
腎および尿路障害	5 (10.0)
膀胱タンポナーデ	2 (4.0)
膀胱穿孔	1 (2.0)
急性腎障害	1 (2.0)
腎機能障害	2 (4.0)
生殖系および乳房障害	1 (2.0)
腟出血	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.0)
呼吸困難	1 (2.0)
頻呼吸	1 (2.0)
湿性咳嗽	1 (2.0)
鼻出血	1 (2.0)
胸水	1 (2.0)
気胸	1 (2.0)
呼吸不全	1 (2.0)
発声障害	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (6.0)
多汗症	1 (2.0)
間擦疹	1 (2.0)
発疹	1 (2.0)
褥瘡性潰瘍	1 (2.0)
外科および内科処置	1 (2.0)
膝手術	1 (2.0)
血管障害	9 (18.0)
高血圧クリーゼ	1 (2.0)
血腫	2 (4.0)
出血	3 (6.0)
スチール症候群	1 (2.0)
出血性静脈瘤	1 (2.0)
高血圧	2 (4.0)
低血圧	1 (2.0)

出典：241501 試験　治験総括報告書　Stand Alone Document 5　Table 8
MedDRA/J Ver.24.0
MedDRA/J= Medical Dictionary for Regulatory Activities/J

本試験では 50 例中 41 例（82.00%）で 148 件の有害事象が報告された。有害事象の大部分は中等度で 67 件（45.27%）みられ、重度及び軽度の有害事象はともに 38 件（25.68%）であった。5 件の有害事象の重症度は不明であった。

hFVIII インヒビターの増加は 2 例、pFVIII インヒビターの新規発現及び増加は 3 例でみられたが、MedDRA にこれらの基本語はなかったため、hFVIII インヒビターの増加は「抗第 VIII 因子抗体増加」、pFVIII インヒビターの新規発現及び増加は「抑制抗体」として読み替

えた。最もよくみられた有害事象は尿路感染（5 例）で、次いで疲労、薬効欠如、抑制抗体及び出血（各 3 例）であった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 10 件（6.8%）で、その内訳は、1 件（1 例、抗第 VIII 因子抗体増加）は関連あるかもしれない、9 件（8 例、抑制抗体 2 件、有効性／効果の欠如の疑い 5 件、抗体検査陽性 1 件、高血圧クリーゼ 1 件）はた多分関連ありと判断された。

重篤な有害事象は 30 例（60.00%）で 45 件みられた。このうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は 5 件（5 例）（薬効欠如、薬剤耐性及び抗体検査陽性各 1 件、抑制抗体 2 件）で、いずれも多分関連ありと判断された。12 件（11 例）の事象は致死的であったが、死亡に至った 12 件の有害事象（11 例）はすべて本剤との因果関係は関連なしと判断された。

2）特に注目すべき有害事象（AESI）

本試験で認められた AESI を表 2.7.6.7-10 に示した。本試験では過敏症反応、血栓塞栓性事象、投薬過誤及び免疫原性の有害事象を AESI と定義したが、認められた AESI は免疫原性の有害事象 5 例のみで、他の AESI の事象は認められなかった。

表 2.7.6.7-10　AESI（241501 試験）

No.	Bleeding Event Number	Bleed Classification	Inhibitor Development Against pFVIII	Hypersensitivity Reactions	Thrombotic or Embolic Event	Did Any Dose Dispensing Medication Errors Occur?[a]	AESI MedDRA PT[b]
1	1	Initial	Yes	No	No	No	Inhibiting Antibodies（抑制抗体）
2	1	Initial	Yes	No	No	No	Antibody test positive（抗体検査陽性）
3	1	Initial	No	No	No	No	Drug resistance（薬剤耐性）
4	1	Initial	Yes	No	No	No	Inhibiting antibodies（抑制抗体）
5	1	Initial	Yes	No	No	No	Inhibiting antibodies（抑制抗体）

出典：241501 試験　治験総括報告書　Table 17

AEs considered by sites as AESIs in the AE eCRF page are included in the above table.

AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; eCRF=electronic case report form; MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term

a. As reported in the eCRF

b. The verbatim terms indicated by sites were: “anti-pFVIII development”, “rpFVIII inhibitors detected”, and “increase in anti-pFVIII antibody” (for No.1, 4 and 5, respectively)” which were coded to “inhibiting antibodies”; “increase in anti-pFVIII antibody” in No.2 which was coded to “antibody test positive”; and “resistance to investigation drug” in No.3 which was coded to “drug resistance”.

2.7.6.7.3 結論

この市販後安全性調査試験の結果は、AHA 患者のエピソード治療における本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付け、実臨床において有益な情報を与えるものである。

本試験では過敏症反応、血栓塞栓性及び投薬過誤はみられず、新たな安全性の懸念も特定されなかった。免疫原性検査を実施した患者は少数であったが、このうち 5 例に免疫原性事象がみられた。本剤を投与した出血エピソード 59 件（初回の出血エピソード 50 件、その後の出血エピソード 7 件、再出血 1 件、併発出血 1 件）のうち 46 件（78.0%）は、SmPC で記載されている推奨用量よりもかなり低い初回投与量を使用した場合でも効果が認められた。

補遺 1. 死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧

表 2.7.6-補遺 1-1　試験期間中の死亡及びその他の重篤な有害事象の概要

	安全性解析対象集団	死亡	重篤な有害事象	
TAK-672-3001 試験	5	0	2	表 2.7.6-補遺 1-2
OBI-1-301/301a 試験	29	7	13	表 2.7.6-補遺 1-3
OBI-1-201 試験	9	0	3	表 2.7.6-補遺 1-4
OBI-1-101 試験	9	0	0	-
241502 試験	8	0	6	表 2.7.6-補遺 1-5
241302 試験	50	16	36	表 2.7.6-補遺 1-6
241501 試験	50	11	30	表 2.7.6-補遺 1-7

単位：例

表 2.7.6-補遺 1-2　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（TAK-672-3001 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する 処置	転帰
[redacted] 6[redacted]歳／女性／日本人	皮下出血	投与 13 日目	投与 127 日目	115	重度	関連なし	該当せず	回復
	出血性素因	投与 92 日目	投与 100 日目	9	軽度	関連なし	該当せず	回復
	尿路感染	投与 17 日目	投与 43 日目	27	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted]歳／男性／日本人	中枢性甲状腺機能低下症	投与 41 日目	—	—	中等度	関連あり	該当せず	軽快
	クリオグロブリン血症	投与 16 日目	—	—	中等度	関連あり	該当せず	未回復

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.3 より一部改変

MedDRA/J Ver.25.0

治験薬との関連は「関連あり」又は「関連なし」に分類した。

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

表 2.7.6-補遺 1-3　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（OBI-1-301/301a 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する 処置	転帰
[redacted] 8[redacted]歳／女性／白人	無力症	投与 22 日目	投与 25 日目	4	軽度	関連なし	なし	回復
	浮動性めまい	投与 22 日目	投与 25 日目	4	軽度	関連なし	なし	回復
	血腫	投与 22 日目	投与 25 日目	4	軽度	関連なし	なし	回復
	血腫	投与 22 日目	投与 25 日目	4	軽度	関連なし	なし	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／黒人	心房細動	投与 19 日目	－	－	軽度	多分関連なし	なし	未回復
	肺炎	投与 19 日目	投与 24 日目	6	中等度	多分関連なし	なし	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	敗血症	投与 25 日目	投与 31 日目	7	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	脳浮腫	投与 2 日目	投与 3 日目	2	生命を脅かす	関連なし	なし	回復
	頭蓋内出血	投与 3 日目	投与 3 日目	1	生命を脅かす	多分関連なし	投与中断／中止	死亡
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	一過性脳虚血発作	投与 15 日目	投与 15 日目	1	中等度	関連なし	なし	回復
	食道炎	投与 53 日目	投与 60 日目	8	中等度	関連なし	なし	回復
	肺炎	投与 57 日目	投与 65 日目	9	中等度	関連なし	なし	回復
[redacted] 8[redacted]歳／男性／白人	腎不全	投与 11 日目	投与 15 日目	5	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／女性／白人	肺炎	投与 72 日目	投与 79 日目	8	重度	関連なし	なし	回復
	全身性真菌症	投与 72 日目	投与 79 日目	8	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
	尿路感染	投与 72 日目	投与 79 日目	8	重度	関連なし	なし	回復

表 2.7.6-補遺 1-3　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（OBI-1-301/301a 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する 処置	転帰
[redacted] 8[redacted] 歳／女性／アジア人	胃腸出血	投与 8 日目	投与 13 日目	6	重度	関連なし	なし	回復
	関節痛	投与 18 日目	投与 20 日目	3	中等度	関連なし	なし	回復
	関節腫脹	投与 18 日目	投与 20 日目	3	重度	関連なし	なし	回復
	出血性関節症	投与 36 日目	投与 53 日目	18	中等度	関連なし	なし	回復したが後遺症あり
	関節痛	投与 53 日目	－	－	中等度	多分関連なし	なし	不明
	関節痛	投与 54 日目	投与 75 日目	22	重度	関連なし	なし	回復したが後遺症あり
	関節腫脹	投与 54 日目	投与 75 日目	22	中等度	関連なし	なし	回復したが後遺症あり
	アナフィラキシー反応	投与 105 日目	投与 105 日目	1	生命を脅かす	関連なし	なし	回復
	胆管炎	投与 105 日目	投与 107 日目	3	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
	呼吸不全	投与 105 日目	投与 107 日目	3	生命を脅かす	関連なし	なし	回復
	敗血症	投与 105 日目	投与 107 日目	3	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
[redacted] 8[redacted] 歳／女性／黒人	頭蓋内出血	投与 9 日目	投与 14 日目	6	生命を脅かす	多分関連なし	なし	死亡
[redacted] 6[redacted] 歳／男性／白人	腸出血	投与 11 日目	投与 12 日目	2	生命を脅かす	関連なし	なし	死亡
[redacted] 6[redacted] 歳／男性／白人	転倒	投与 86 日目	投与 117 日目	32	重度	関連なし	なし	回復
[redacted] 8[redacted] 歳／女性／白人	気管切開後の機能障害	投与 43 日目	投与 51 日目	9	中等度	関連なし	なし	回復
	血管偽動脈瘤	投与 95 日目	投与 101 日目	7	中等度	関連なし	なし	回復
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／アジア人	大発作痙攣	投与 8 日目	投与 8 日目	1	重度	関連なし	なし	回復

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　Table 14.3.2.1 より一部改変

MedDRA/J Ver.13.1

治験薬との関連は「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「関連なし」に分類した。

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

表 2.7.6-補遺 1-4　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（OBI-1-201 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する 処置	転帰
[redacted] 1[redacted]歳／男性／黒人	出血性障害	投与 8 日目	投与 9 日目	2	重度	関連なし	なし	回復
	咽頭浮腫	投与 14 日目	投与 17 日目	4	重度	関連なし	なし	回復
[redacted] 2[redacted]歳／男性／黒人	出血性関節症	投与 15 日目	投与 31 日目	17	重度	関連なし	なし	回復
[redacted] 1[redacted]歳／男性／黒人	出血性関節症	投与 31 日目	投与 43 日目	13	重度	関連なし	なし	回復

出典：OBI-1-201 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.2 より一部改変

MedDRA/J Ver.9.0

治験薬との関連は「明らかに関連あり」、「関連あるかもしれない」又は「関連なし」に分類した。

a. 治験薬が投与された各出血エピソードに対する 1 回目の投与日より算出した。

表 2.7.6-補遺 1-5　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241502 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する 処置	転帰
[redacted] 4[redacted] 歳／男性／白人	抗第 VIII 因子 抗体陽性	－	－	－	軽度	多分関連あり	該当せず	未回復
[redacted] 3[redacted] 歳／男性／白人	抗第 VIII 因子 抗体陽性	投与 6 日目	－	－	重度	多分関連あり	該当せず	未回復
[redacted] 4[redacted] 歳／男性／アジア人	細菌感染	投与 7 日目	投与 10 日目	4	重度	関連なし	該当せず	回復
	出血性関節症	投与 7 日目	投与 10 日目	4	重度	関連なし	該当せず	回復
	抗第 VIII 因子 抗体陽性	投与 10 日目	－	－	重度	多分関連あり	該当せず	不明
[redacted] 2[redacted] 歳／男性／白人	既往反応	投与 21 日目	－	－	中程度	多分関連あり	該当せず	未回復
[redacted] 2[redacted] 歳／男性／白人	抗第 VIII 因子 抗体増加	投与 15 日目	－	－	軽度	多分関連なし	該当せず	不明
[redacted] 5[redacted] 歳／男性／白人	抗第 VIII 因子 抗体増加	投与 16 日目	－	－	重度	関連なし	該当せず	軽快

出典：241502 試験　治験総括報告書　Listing 16.2.7.1 より一部改変

MedDRA/J Ver.23.0

治験薬との関連は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「関連なし」に分類した。

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

表 2.7.6-補遺 1-6　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241302 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日[a]	消失日[a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	第 VIII 因子抑制	投与 182 日目	－	－	中等度	関連あるかもしれない	投与中止	未回復
	肺炎	投与 112 日目	投与 132 日目	21	中等度	関連なし	該当せず	回復
	出血性関節症	投与 172 日目	投与 231 日目	60	重度	関連なし	該当せず	死亡
	敗血症	投与 172 日目	投与 231 日目	60	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	血液量減少性ショック	－	－	－	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	血腫	投与 27 日目	投与 37 日目	11	中等度	関連なし	増量	回復
	敗血症	投与 50 日目	投与 72 日目	23	重度	関連なし	該当せず	回復
	肺炎	投与 88 日目	投与 143 日目	56	重度	関連なし	該当せず	死亡
	褥瘡性潰瘍	投与 88 日目	投与 143 日目	56	重度	関連なし	該当せず	死亡
	脳血管発作	投与 50 日目	投与 52 日目	3	中等度	関連なし	該当せず	回復
	深部静脈血栓症	投与 97 日目	投与 111 日目	15	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted]歳／男性／白人	呼吸窮迫	投与 0 日目	投与 23 日目	24	重度	関連なし	なし	死亡
	胃腸出血	投与 3 日目	－	－	重度	関連なし	なし	未回復
[redacted] 5[redacted]歳／女性／白人	菌血症	投与 14 日目	投与 59 日目	46	重度	関連なし	該当せず	死亡
	低酸素症	投与 26 日目	－	－	重度	関連なし	該当せず	未回復
[redacted] 5[redacted]歳／男性／白人	第 VIII 因子抑制	投与 1 日目	投与 44 日目	44	軽度	関連なし	－	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／白人	悪性胸水	投与 65 日目	投与 80 日目	16	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／男性／白人	一過性脳虚血発作	投与 100 日目	投与 101 日目	2	軽度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／男性／黒人	クロストリジウム・ディフィシレ感染	投与 22 日目	投与 31 日目	10	重度	関連なし	なし	死亡
[redacted] 6[redacted]歳／女性／白人	第 VIII 因子抑制	投与 3 日目	－	－	軽度	多分関連あり	投与中止	未回復
[redacted] 8[redacted]歳／男性／白人	過敏症	投与 3 日目	投与 8 日目	6	軽度	関連なし	該当せず	回復

表 2.7.6-補遺 1-6　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241302 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	尿路感染	投与 94 日目	投与 97 日目	4	重度	関連なし	該当せず	回復
	尿路性敗血症	投与 34 日目	投与 49 日目	16	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	肺の悪性新生物	投与 24 日目	投与 195 日目	172	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	斑状出血	投与 26 日目	投与 30 日目	5	中等度	関連なし	なし	回復
	胸痛	投与 100 日目	投与 102 日目	3	軽度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	血腫	投与 16 日目	投与 26 日目	11	重度	関連なし	該当せず	回復
	血腫	投与 27 日目	投与 41 日目	15	重度	関連なし	該当せず	回復
	転位骨折	投与 191 日目	投与 202 日目	12	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	狭心症	投与 21 日目	投与 57 日目	37	重度	関連なし	該当せず	回復
	脳血管発作	投与 22 日目	投与 22 日目	1	軽度	関連なし	該当せず	回復
	深部静脈血栓症	投与 52 日目	投与 52 日目	1	軽度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／男性／白人	転倒	投与 17 日目	投与 34 日目	18	軽度	関連なし	該当せず	回復
	血腫	投与 17 日目	投与 33 日目	17	軽度	関連なし	該当せず	回復
	胃腸出血	投与 47 日目	投与 72 日目	26	軽度	関連なし	なし	回復
	消化管ストーマ合併症	投与 76 日目	投与 76 日目	1	軽度	関連なし	なし	回復
	失血性貧血	投与 121 日目	投与 128 日目	8	中等度	多分関連なし	なし	回復
	失血性貧血	投与 152 日目	投与 156 日目	5	中等度	関連なし	該当せず	回復
	肺炎	投与 166 日目	投与 171 日目	6	軽度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	心停止	投与 13 日目	投与 13 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	脳出血	投与 6 日目	投与 6 日目	1	重度	関連なし	増量	死亡
[redacted] 5[redacted]歳／男性／アジア人	血腫	投与 12 日目	投与 23 日目	12	重度	関連なし	該当せず	回復
	出血	投与 120 日目	投与 134 日目	15	中等度	関連なし	該当せず	回復
	喀血	投与 143 日目	投与 146 日目	4	重度	関連なし	増量	回復

表 2.7.6-補遺 1-6　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241302 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日[a]	消失日[a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 6[redacted]歳／女性／白人	全身性強直性間代性発作	投与 44 日目	投与 44 日目	1	中等度	多分関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／白人	出血	投与 10 日目	投与 21 日目	12	中等度	関連あるかもしれない	増量	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	創傷感染	投与 54 日目	投与 60 日目	7	中等度	関連なし	該当せず	回復
	正球性貧血	投与 67 日目	－	－	中等度	関連なし	該当せず	軽快
	精神状態変化	投与 67 日目	投与 69 日目	3	軽度	関連なし	該当せず	回復
	RS ウイルス検査陽性	投与 66 日目	投与 67 日目	2	軽度	関連なし	該当せず	回復
	深部静脈血栓症	投与 54 日目	－	－	中等度	関連なし	該当せず	不明
[redacted] 8[redacted]歳／男性／黒人	後腹膜出血	投与 6 日目	投与 18 日目	13	重度	関連なし	増量	回復
	血小板減少症	投与 1 日目	投与 67 日目	67	中等度	多分関連なし	なし	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	出血	投与 4 日目	投与 6 日目	3	中等度	関連なし	増量	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／黒人	痙攣発作	投与 14 日目	投与 15 日目	2	重度	多分関連なし	該当せず	回復
	死亡	投与 16 日目	投与 16 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	腹腔内出血	投与 1 日目	投与 56 日目	56	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	第 VIII 因子抑制	－	－	－	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／男性／白人	誤嚥性肺炎	投与 117 日目	投与 122 日目	6	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／女性／白人	深部静脈血栓症	投与 5 日目	投与 128 日目	124	重度	関連あるかもしれない	投与中断	回復
[redacted] 7[redacted]歳／男性／黒人	血腫	投与 20 日目	投与 62 日目	43	中等度	関連なし	該当せず	回復
	敗血症	投与 20 日目	投与 62 日目	43	重度	関連なし	なし	回復
	頭蓋脳損傷	投与 72 日目	投与 74 日目	3	重度	関連なし	該当せず	回復

表 2.7.6-補遺 1-6　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241302 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	出血	投与 8 日目	投与 8 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳以上／男性／－	ショック	－	－	－	重度	関連なし	該当せず	回復
	急性呼吸不全	投与 51 日目	投与 51 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳以上／女性／－	尿路感染	投与 84 日目	－	－	重度	関連なし	該当せず	回復
	関節痛	－	－	－	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳未満／男性／－	第VIII因子抑制	投与 32 日目	－	－	中等度	多分関連あり	なし	未回復
	血腫	－	－	－	重度	関連なし	増量	回復
	血腫	－	－	－	重度	関連なし	増量	回復
[redacted] 6[redacted]歳以上／女性／－	抗第VIII因子抗体増加	投与 1 日目	－	－	重度	多分関連あり	なし	軽快
	第VIII因子抑制	投与 31 日目	－	－	重度	多分関連あり	投与中止	未回復
	急性腎障害	投与-4 日目	投与 5 日目	10	重度	関連なし	－	回復
	特発性血腫	－	－	－	重度	関連なし	増量	回復
	深部静脈血栓症	投与 28 日目	投与 33 日目	6	重度	多分関連なし	該当せず	回復
	筋肉内血腫	－	－	－	重度	関連なし	なし	回復
	血腫	投与 65 日目	－	－	重度	関連なし	該当せず	回復

出典：241302 試験　治験総括報告書　Listing 17 及び Listing 18 より一部改変

MedDRA/J Ver.22.1

治験薬との関連は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「関連なし」に分類し、「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」に分類された有害事象を本剤との因果関係が否定できない有害事象とした。

a. 本剤の初回投与日より算出した。

表 2.7.6-補遺 1-7　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241501 試験）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 6[redacted] 歳／男性／－	抑制抗体	投与 1 日目	－	－	軽度	多分関連あり	投与中止	不明
	多臓器機能不全症候群	投与 70 日目	投与 81 日目	12	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／－	心突然死	投与 19 日目	投与 19 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 9[redacted] 歳／女性／白人	死亡	投与 3 日目	投与 3 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted] 歳／女性／－	死亡	投与 77 日目	－	－	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／白人	薬効欠如	投与-1 日目	投与 1 日目	2	重度	多分関連あり	投与中止	回復
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／白人	抗体検査陽性	投与-1 日目	投与 443 日目	444	軽度	多分関連あり	－	回復
	出血	投与 19 日目	投与 19 日目	1	軽度	関連なし	該当せず	回復
	リステリア血症	投与 73 日目	投与 93 日目	21	重度	関連なし	該当せず	回復
	下気道感染	投与 180 日目	投与 180 日目	1	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 9[redacted] 歳／男性／－	心不全	投与 93 日目	投与 107 日目	15	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted] 歳／男性／－	失神	投与-19 日目	投与 4 日目	23	中等度	関連なし	増量	回復
	異型肺炎	投与 70 日目	投与 107 日目	38	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted] 歳／女性／白人	洞結節機能不全	投与 89 日目	投与 100 日目	12	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted] 歳／女性／白人	膀胱タンポナーデ	投与-4 日目	投与-3 日目	2	中等度	関連なし	増量	回復
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／アジア人	肝不全	投与-2 日目	投与 2 日目	4	重度	関連なし	なし	死亡
	敗血症	投与-2 日目	投与 2 日目	4	重度	関連なし	該当せず	死亡

表 2.7.6-補遺 1-7　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241501 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 6[redacted]歳／女性／白人	腟出血	投与-19 日目	投与 10 日目	29	中等度	関連なし	増量	回復
	腸管虚血	投与 23 日目	投与 25 日目	3	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	外傷性出血	投与 136 日目	投与 138 日目	3	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted]歳／女性／白人	胆石症	投与 97 日目	投与 104 日目	8	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted]歳／男性／－	胃潰瘍	投与-55 日目	投与-52 日目	4	重度	関連なし	該当せず	回復
	皮膚擦過傷	投与-33 日目	投与-23 日目	11	重度	関連なし	該当せず	回復
	特発性出血	投与-14 日目	投与 2 日目	16	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／男性／－	スチール症候群	投与 128 日目	投与 162 日目	35	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／－	薬剤耐性	投与 1 日目	投与 1 日目	1	軽度	多分関連あり	投与中止	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／－	凝固第 VIII 因子量減少	投与 30 日目	投与 47 日目	18	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted]歳／女性／－	創傷	投与-4 日目	投与 8 日目	12	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 6[redacted]歳／男性／白人	出血	投与-26 日目	投与 30 日目	56	重度	関連なし	－	回復
	抑制抗体	投与 1 日目	－	－	重度	多分関連あり	該当せず	不明
[redacted] 8[redacted]歳／男性／白人	感染	投与 38 日目	投与 39 日目	2	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 6[redacted]歳／男性／－	脳出血	投与 13 日目	投与 13 日目	1	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 7[redacted]歳／男性／白人	出血	投与 130 日目	投与 153 日目	24	重度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted]歳／女性／白人	失神	投与 139 日目	投与 139 日目	1	重度	関連なし	該当せず	回復
	出血性静脈瘤	投与 158 日目	投与 158 日目	1	重度	関連なし	該当せず	回復

表 2.7.6-補遺 1-7　死亡及びその他の重篤な有害事象の一覧（241501 試験）（続き）

症例 年齢／性別／人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	消失日 [a]	持続期間 （日）	程度	治験薬との関連	治験薬に関する処置	転帰
[redacted] 7[redacted] 歳／女性／－	腎機能障害	投与-7 日目	－	－	中等度	多分関連なし	なし	未回復
	胃排出不全	投与-5 日目	－	－	中等度	多分関連なし	なし	未回復
	呼吸不全	投与-1 日目	投与 2 日目	3	重度	関連なし	なし	死亡
[redacted] 7[redacted] 歳／男性／白人	抑制抗体	投与-3 日目	投与 36 日目	39	重度	多分関連なし	該当せず	回復
[redacted] 7[redacted] 歳／女性／白人	ウイルス性肺炎	投与 64 日目	投与 108 日目	45	重度	関連なし	該当せず	回復したが後遺症あり
[redacted] 8[redacted] 歳／男性／黒人	筋肉内出血	投与 46 日目	投与 55 日目	10	中等度	関連なし	該当せず	回復
	血腫	投与 68 日目	投与 76 日目	9	中等度	関連なし	該当せず	回復
[redacted] 8[redacted] 歳／男性／白人	尿路感染	投与 26 日目	投与 30 日目	5	中等度	関連なし	該当せず	回復
	骨髄炎	投与 147 日目	投与 153 日目	7	重度	関連なし	該当せず	死亡
[redacted] 8[redacted] 歳／男性／白人	肺炎	投与 36 日目	投与 48 日目	13	重度	関連なし	該当せず	死亡

出典：241501 試験　治験総括報告書　Listing 18 より一部改変

MedDRA/J Ver.24.0

治験薬との関連は「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「多分関連なし」又は「関連なし」に分類した。

a. 本剤の最終投与日より算出した。

補遺 2. 死亡及びその他の重篤な有害事象の詳細

本申請の評価資料とした臨床試験（TAK-672-3001 試験、OBI-1-301/301a 試験及び OBI-1-101 試験）でみられた重篤な有害事象の詳細を示す。TAK-672-3001 試験はすべての重篤な有害事象の詳細を記載し、OBI-1-301/301a 試験は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び死亡例の詳細を記載した。OBI-1-101 試験では死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象がみられた被験者に発現したすべての有害事象については、各試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.7 に示した。

（1）TAK-672-3001 試験

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	6[redacted] 歳 女性 日本人	皮膚および皮下組織障害 皮下出血	投与 13 日目	投与 127 日目	関連なし	重度	該当せず	回復
		感染症および寄生虫症 尿路感染	投与 17 日目	投与 43 日目	関連なし	重度	該当せず	回復
		血液およびリンパ系障害 出血性素因	投与 92 日目	投与 100 日目	関連なし	軽度	該当せず	回復

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	ambenonium chloride, mirogabalin besilate, duloxetine hydrochloride, minodronic acid hydrate, prednisolone, sulfamethoxazole/trimethoprim, itraconazole, lansoprazole, loxoprofen sodium hydrate, acetaminophen, sulfadiazine silver, rabeprazole sodium, adrenaline, crotamiton, and sennoside A, B calcium	皮下出血は、被験者の帰宅後の加重が原因と考えられるため、治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。 尿路感染は、被験者が治験薬投与開始前から合併していた無症候性の尿路感染の悪化と考えられるため、治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。 出血性素因は、治験薬投与 3 ヵ月後に出血性素因が発現し、原疾患（AHA）の自然経過と考えられたことから、治験責任医師により本剤との因果関係はないと判断された。

経過・処置

Day -1：尿定性検査で白血球陰性、尿沈渣検査で白血球 10～19/高出力場（HPF）、細菌陽性（2+）であった。
Day 1：治験薬（200 IU/kg）が初回投与された。さらに 2 回追加投与（それぞれ 800 IU/kg）され、治験薬投与を完了した。
Day 2：尿定性検査で白血球陽性（3+）、尿沈渣検査で白血球 10～19/HPF、細菌陽性（2+）であった。
Day 12：尿定性検査で白血球陽性（2+）、尿沈渣検査で白血球 30～49/HPF、細菌陽性（3+）であった。
Day 13：皮下出血が発現した。自宅で左殿部に腫脹がみられた。
Day 17：尿路感染（状態悪化）が発現した。悪寒を伴う 39.0°C～39.9°C の発熱が認められた。アセトアミノフェンで発熱、悪寒は軽減したが、全身倦怠感、体動時息切れ、食欲不振、咽頭痛がみられた。
Day 18：息切れの悪化、倦怠感、左臀部の痛みのため、当院の救急外来を受診した。左臀部の血腫と貧血（ヘモグロビン 5.4 g/dL）がみられ、AHA による出血と考えられた。発熱もみられたため、治験実施施設に入院した。尿定性検査で白血球陽性（2+）、尿沈渣検査で白血球 50～99/HPF、細菌陽性（2+）であった。

Day 19：Day 18 に実施した血液培養でグラム陰性桿菌陽性（＋）がみられ、尿路感染の併発状態の悪化と診断された。ヘモグロビン値は 6.0 g/dL、臀部周囲径は 90 cm であった。
Day 21：血液培養中の細菌の同定により大腸菌陽性が判明した。尿定性検査で白血球陰性、尿沈渣検査で白血球 1～4/HPF、細菌陰性であった。
Day 26：疼痛は悪化せず、臀部の腫脹が軽減した。ヘモグロビン値は 8.9 g/dL、臀部周囲径は 85.5 cm であった。止血が認められた。尿定性検査で白血球陰性、尿沈渣検査で白血球 1/HPF 未満、細菌陰性であった。
Day 28：皮下出血及び尿路感染が軽快したため、治験実施医療機関を退院した。
Day 43：尿定性検査で白血球陰性、尿沈渣検査で白血球 1/HPF 未満、細菌陰性であった。症状はなく、尿路感染は消失したと判断された。左前腕皮下出血が新たに認められたため、翌日から抗インヒビター凝固複合体による治療を開始することとなった。ヘモグロビン値は 9.2 g/dL であった。疼痛の悪化はなかった。触診でも硬結が認められ、経過観察となった。
Day 54：左前腕の皮下出血は軽快していたが、左上腕及び左大腿骨に新たに皮下出血が認められた。抗インヒビター凝固複合体の投与を継続した。ヘモグロビン値は 8.7 g/dL であった。
Day 71：左前腕及び左大腿骨の皮下出血は消失したと判断された。右膝周囲に新たに皮下出血を認めたため、翌日に整形外科受診予定となった。抗インヒビター凝固複合体の投与を継続した。ヘモグロビン値は 8.4 g/dL であった。左臀部の痛みに悪化はなかった。触診で硬結の縮小を認めたが、消失はしていなかった。経過観察となった。
Day 72：整形外科医を受診した。X 線およびコンピュータ断層撮影スキャンを実施した。経過観察となった。
Day 79：左肘を打ち、左肘周囲に皮下出血がみられた。
Day 83：整形外科医を受診した。右膝の腫脹は軽減したため、経過観察は一時中止となった。
Day 85：治験終了来院を行った。右手掌に新たに皮下出血を認め、ヘモグロビン値は 8.2 g/dL であった。出血傾向が持続していたため、Day 92 に治験実施医療機関への入院を予定し、皮下注射用のエミシズマブ（遺伝子組換え）を導入することとした。抗インヒビター凝固複合体の投与は入院まで継続することとした。
Day 92：出血性素因が発現した。出血性素因により、エミシズマブ（遺伝子組換え）の導入目的で入院した。エミシズマブ（遺伝子組換え）による治療を開始した。ヘモグロビン値は 8.1 g/dL であった。
Day 99：活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は著明に改善し、貧血も改善した。ヘモグロビン値は 9.4 g/dL であった。
Day 100：原疾患（AHA）がエミシズマブ（遺伝子組換え）でコントロールされ、また、被験者が注射手順を習得したため、退院となった。出血性素因は回復した。触診で左臀部の硬結の縮小を認めたが、消失はしていなかった。経過観察の検査を実施した。ヘモグロビン値は 9.4 g/dL であった。
退院後、週 1 回来院し、エミシズマブ（遺伝子組換え）を週 1 回投与した。
Day 127：皮下出血は消失したと判断された。ヘモグロビン値は 9.5 g/dL であった。

皮下出血、尿路感染及び出血性素因は治験薬の最終投与後に発現したため、治験薬に対して講じられた措置はなかった。皮下出血の治療には、loxoprofen sodium hydrate（Day 18～Day 21）及び paracetamol（Day 18、継続中）、赤血球輸血（白血球除去）（Day 18～Day 19）が含まれた。尿路感染（状態悪化）の治療には、sodium L-lactate ringer's solution（Day 18）、cefazolin sodium（Day 18）、cefepime dihydrochloride hydrate（Day 19～Day 24）、cefalexin（Day 25～Day 32）が含まれた。出血性素因の治療には、emicizumab（遺伝子組換え）（Day 92～）が含まれた。

被験者は Day 85 に治験を完了した。

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　14.3.3
MedDRA/J Ver.25.0
a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	8[redacted] 歳 男性 日本人	血管障害 クリオグロブリン血症	投与 16 日目	-	関連あり	中等度	該当せず	未回復
		内分泌障害 中枢性甲状腺機能低下症	投与 41 日目	-	関連あり	中等度	該当せず	軽快

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	prednisolone, sulufamethoxazole/trimethoprim, fluconazole, amlodipine besilate, telmisartan, rabeprazole sodium, febuxostat, alendronate sodium hydrate, magnesium oxide, valsartan/amlodipine besilate, freeze-dried activated human blood coagulation factor VII concentrate containing factor X, sennoside A, B calcium, and SOLDEM 3A	クリオグロブリン血症及び中枢性甲状腺機能低下症は、治験責任医師により本剤との因果関係があると判断された。治験責任医師は、被験者がもともと多種の自己免疫性疾患〔RS3PE 症候群（PT：（血清反応陰性関節炎）〕等を併発していたこと及びこれらの自己免疫性疾患に特異的な症状を呈していたことから、クリオグロブリン血症及び中枢性甲状腺機能低下症と本剤との因果関係があるとは積極的には判断しづらいと考えた。しかし、因果関係を完全には否定できないため、治験責任医師は本剤との関連ありと報告した。申請者は、クリオグロブリン血症及び中枢性甲状腺機能低下症と本剤と関連を積極的に示唆する情報は入手していないことから、本剤と関連がある可能性は低いと判断した。

経過・処置

Day 1：治験薬（200 U/kg）の初回投与及び 300 U/kg の追加投与が実施された。
Day 2：治験薬 400 U/kg を追加投与され、治験薬投与を完了した。
Day 14：治験薬の有効性が十分に持続せず、エミシズマブ（遺伝子組換え）による治療が予定されていたため、治験が中止された。
Day 15：エミシズマブ（遺伝子組換え）による治療が開始された。
Day 16：クリオグロブリン血症が発現した。浮腫がみられ、浮腫の原因を特定するために様々な検査が実施された。
Day 40：検査結果（遊離トリヨードチロニン［FT3］： 1.29、 遊離チロキシン［FT4］： 0.60、 甲状腺刺激ホルモン［TSH］： 0.15）に基づきレボチロキシンナトリウム水和物を開始し、内分泌専門医の診察を受けた。腎内科医の診察を受け、クリオグロブリン（+）、低補体（++）の臨床検査結果からクリオグロブリン血症が疑われた。
Day 41：中枢性甲状腺機能低下症が発現した。内分泌専門医は、被験者を中枢性甲状腺機能低下症の疑いと診断した。
Day 57：浮腫のため入院期間が延長したと判断された。有害事象として挙げられた中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症は、浮腫の原因である可能性が高いため、重篤な有害事象と判断された。
Day 58：浮腫の改善を目的とした投薬にもかかわらず体重が減少しなかったため、中枢性甲状腺機能低下症及びクリオグロブリン血症の転帰は未回復と判断された。
Day 69：中枢性甲状腺機能低下症は薬剤により安定していたため、軽快と判断された。しかし、中枢性甲状腺機能低下症が安定しているにもかかわらず浮腫は改善せず、クリオグロブリン血症が浮腫の発症と関連していることが示唆された。
Day 99：[redacted]
Day 100：投薬により中枢性甲状腺機能低下症は安定していること、また、クリオグロブリン血症の状態は長期治療によっても変化がみられないことから、近医転院後も状態は変わらないと推測された。そのため、最終転帰は転院日をもって追跡調査を終了することが望ましいと判断された。
Day 103：努力性呼吸、ひび割れ音、全身浮腫がみられた。内服は困難であり中止された。
Day 104：他院に転院した。転院前に被験者の状態を確認し、転帰に変化はなかった。したがって、クリオグロブリン血症は未回復、中枢性甲状腺機能低下症は軽快を最終転帰とした。
Day 107：転院先の病院で全身衰弱により死亡した。

クリオグロブリン血症及び中枢性甲状腺機能低下症は本剤の最終投与後に発現したため、治験薬に対して講じられた措置はなかった。クリオグロブリン血症の治療には、furosemide（Day 22）、spironolactone（Day 39～ Day 44）、goreisan（Day 40～Day 81、ハーブ製剤）、cyclophosphamide hydrate（Day 41）及び tolvaptan（Day 49～）が含まれた。中枢性甲状腺機能低下症の治療には levothyroxine sodium hydrate（Day 40～）が含まれた。

被験者は Day 14 に治験を中止した。

出典：TAK-672-3001 試験　治験総括報告書　14.3.3

MedDRA/J Ver.25.0

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

（2）OBI-1-301/301a 試験

すべての重篤な有害事象で治験薬との因果関係が否定されたため、死亡例についてのみ詳細を以下に記載した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	7[redacted] 歳 女性 黒人	感染症および寄生虫症 敗血症	投与 25 日目	投与 31 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	morphine、rituximab、hydromorphone hydrochloride（Dilaudid）、prednisone、FEIBA	敗血症は生命を脅かす程度の事象であり、本剤との因果関係はないと判断した。

経過・処置

登録時の pFVIII インヒビター力価は 0.6 BU 未満であった。
Day 1 ：入院し、23:00 から 23:19 まで本剤 17,500 U（200 U/kg）が初回投与された。
Day 22：尿路感染の症状がみられた。尿培養検査の結果が陽性であり、抗生物質の投与が開始された。発熱がみられた。
Day 25：血液培養検査の検体が採取された。同日に生命を脅かす敗血症と診断され、臨床的に問題となる事象であると判断された。zosyn（10.125 gm）、vancomycin（1 gm）が投与された。
Day 26：Day 25 に採取した血液培養検査の結果、グラム陰性桿菌が陽性であり、肺炎桿菌が同定された。血液培養検査の検体が再度採取された。
Day 27：Day 26 に採取した血液培養検査の結果、グラム陰性桿菌が陽性であり、肺炎桿菌及び ochrobactrum anthropi が同定された。
Day 31：症状が継続し、敗血症により死亡した。本事象について、治験薬に関する処置は行われなかった。最終投与日及び投与量は Day 25 及び 13,905 U（186 U/kg）であった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.3、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	7[redacted]歳 女性 黒人	神経系障害 頭蓋内出血	投与 3 日目	投与 3 日目	多分関連なし	生命を脅かす	投与中断／中止	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	amiodarone、digoxin、levothyroxine、regular insulin、atorvastatin、famotidine	頭蓋内出血は生命を脅かす程度の事象であり、本剤との因果関係は多分関連なしと判断した。

経過・処置

以前より精神状態の低下が報告されており、Day -3 頃に繰り返し転倒した。

Day -2：[redacted]病院へ搬送された。頭部 CT 検査の結果、正中線の右シフト（1～2 cm）及び右鉤回ヘルニアを伴う急性及び慢性の慢性硬膜下血腫がみられた。硬膜下血腫を排出するために穿頭孔に対する処置を行い、ドレーンが留置された。処置中に Novo Seven 6 mg 及び rhFVIII 6,000 U が投与され、処置後に FFP 及び cryoprecipitate が投与された。当該医療機関に他の凝固因子がなく出血が続いたため、rhFVIII を点滴し、[redacted] へ移送された。

Day -1：00:30 に治験実施医療機関に入院した。残りの rhFVIII がボーラス投与され、さらに FEIBA が投与された。rhFVIII ボーラス投与後の FVIII 活性値は 16.1%であり、FVIII インヒビターは rhFVIII の追加投与により回復すると判断された。rhFVIII 投与後、FVIII 活性値は 20%台までしか回復しなかった。rhFVIII がトラネキサム酸と併用して複数回増量投与されたが、FVIII 活性値は依然として 20%台のままであった。入院直後の 03:42 に実施された頭部 CT 検査の結果、両側硬膜下血腫がみられた。

Day 1：04:30 に CT 検査が実施され、大脳鎌及びテントに進展したびまん性硬膜下血腫の広がりに変化はないと放射線科医により判断された。しかし、脳神経外科医は血腫が非常に悪化していると判断した。脳神経外科医による CT 結果の確認後、ICU／脳神経内科医及び治験責任医師が検討した結果、血腫の悪化と判断された。治療への反応がなく、本試験の評価対象となる頭蓋内出血が認められたことから、患者は同意取得の後、本試験に登録された。登録時の pFVIII インヒビター力価は 0.6 BU 未満であった。本剤の投与前（04:30、rhFVIII 投与中止直後）の FVIII 活性値は 28.52%であった。16:30 から 16:52 まで本剤 21,273 U（200 U/kg）が初回投与された。本剤投与 20 分後の FVIII 活性値は 199.86%であった。本剤投与から 7 時間後（23:59）、頭痛に引き続き精神状態の変化がみられた。被験者はうろたえ動揺し、右大腿動脈の点滴を引き抜いた。大腿動脈点滴部位からの出血は重大であったが、圧迫によって容易にコントロールされた。被験者は痛みに対してわずかに反応する以外は無反応となった。心室期外収縮と 40 台の徐脈がみられ、さらに喘息及び酸素飽和度の低下がみられた。これらの所見は酸素マスクに反応した。心拍数は正常となり、気道確保のためチューブが挿管された後、Keppra 及び mannitol が投与された。

Day 2：12:12 に頭部 CT 検査が再度実施され、脳底動脈及び両側鉤ヘルニアの消失を伴うびまん性脳浮腫の明らかな悪化、並びに両側性硬膜下血腫の軽度の悪化がみられた。外科用ドレーンからは約 5 ml/時の血性の血清液が滲出し続けていた。同日に脳浮腫と診断された。09:10 に本剤の 2 回目投与（100 U/Kg）が実施された。19:00 から 19:09 まで本剤の 3 回目投与（14,310 U、135 U/Kg）が実施された。3 回目投与は本試験の治療期中であった。フォローアップ検査における FVIII 活性値は 155%であった。21:15 の FVIII 活性値は 128.5%であった。FVIII 活性は投与開始から 24 時間は 2～3 時間ごとに測定され、本剤は 12 時間ごとに再投与された（100 U/Kg）。投与開始から 24 時間後、FVIII 活性は 3～4 時間ごとに測定した結果、本剤投与により FVIII 活性値は 81%～208.8%に保たれた。

Day 3：朝の時点で被験者の精神機能はわずかに改善がみられ、自力で動き、目を開くことができた。11:30 時点で悪化し、人工呼吸器装着下の呼吸以外のすべての反射行動が消失した。11:47 の CT 再検査の結果、後部脳内出血が第 4 脳室まで進行していることが確認された。16:00 に[redacted]脳神経外科医、脳神経内科医、集中治療室担当医及び血液内科医によって議論され、本剤を含む治療を中止することが決定された。18:00 に頭蓋内出血により死亡した。最終投与日及び投与量は Day 2 及び 14,310 U（135 U/Kg）であった。剖検が実施されたかは不明であった。脳浮腫は Day 3 に回復した。

Day 4 : [redacted] において詳細が議論された。[redacted] の代表者、脳神経内科医及び脳神経外科医が出席した。被験者は Day 3 の後部頭蓋窩出血エピソード前に、複数の高血圧エピソードの既往があったことが確認された。同様の合併症及び脳の形状を有し、凝固障害のない患者にこの種の出血が生じることは珍しくないとの結論となった。本事象について、治験薬に関する処置は行われなかった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.4、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	8[redacted]歳 男性 白人	腎および尿路障害 腎不全	投与 11 日目	投与 15 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	atropine sulfate、benzonatate、carvedilol、cefazolin、darbepoetin alfa、diphenhydramine、folic acid、Lantus、metoprolol tartrate、morphine、Novolog、pantoprazole、prazosin、prednisone、ramipril、rituximab、Robitussin DM、rosuvastatin、hyoscine、sucralfate、vancomycin、Vicodin、zinc sulfate	腎機能不全は生命を脅かす程度の事象であり、本剤との因果関係はないと判断した。

経過・処置

Day -22：2 週間前より悪化していた呼吸困難の訴えにより近隣の医療機関を受診した。救急外来で臨床検査が実施され、著しい貧血が確認され、精密検査のため入院となった。入院の際、被験者は悪心、嘔吐、胸痛、動悸、知覚異常は否定していた。入院の約 10 日前に転倒し、右大腿部、脇腹、背部に打撲傷があった。入院時のクレアチニンは 1.8 mg/dl であり、異常値であるが安定していた。

Day -21：腹部、骨盤の CT 検査（造影剤不使用）の結果、脾臓の肉芽腫性疾患、胆石症、総胆管結石症（疑）及び憩室症が認められた。

Day -20～Day -17：血液の総合的な検査が実施され、FVIII 活性値が 1%未満、FVIII インヒビター力価が 67.6 BU であることが判明した。そのため、インヒビターを有する AHA の治療が開始された。右上肢に重大な筋肉内出血が認められた。本試験に参加する前に転院するまで、クレアチニンレベルは入院期間を通じて安定していた。治験実施医療機関へ転院するまでの入院期間中、腎機能不全及び浮腫は Lasix で加療された。

Day 1：本試験の治験実施医療機関に転院した際の被験者の腎機能不全は安定していた。スクリーニング時点において血清クレアチニン 1.9 mg/dl、BUN 103 mg/dL、尿酸 8.5 mg/dL、ALT 26 u/L 及び AST 17 u/L であった。スクリーニングの身体診察と既往歴の確認において、被験者によると慢性腎機能不全は過去 10 年間安定していた。登録時の pFVIII インヒビター力価は 20 BU 以下であった。07:36 から 07:54 まで本剤 19,560 U（200 U/kg）が初回投与された。

Day 1～Day 9：血清クレアチニンは 1.9 mg/dL～2.2 mg/dL で変動した。両側の下肢浮腫に対して最初は Lasix が経口投与されたが、Day 9 に静脈内投与に変更された。

Day 10：血清クレアチニンが 2.3 mg/dl に上昇した。浮腫増大に対して Lasix 静脈内投与に加えて metolazone が単回投与された。

Day 11：血清クレアチニンが生命を脅かす値（2.7 mg/dl）に上昇し、Lasix の点滴が開始された。腎臓病医を受診し、水分過負荷であると判断された。点滴が中止され、腎臓の超音波検査が依頼された。後腹膜超音波検査が実施され、右腎臓に複数の小さな腎結石が確認されたが、左腎臓には肥大や閉塞は認められなかった。

Day 13：血清クレアチニンが 3.3 mg/dL まで上昇した。透析の開始と permcath の留置が決定された。

Day 14：05:12 時点で血清クレアチニンが 3.7 mg/dL であった。透析のための permacath を留置するために Vascular laboratory に移送された際、血圧の変化及び呼吸数低下がみられた。この時点で血清クレアチニン 3.9 mg/dL、BUN 137 mg/dL、尿酸 8.9 mg/dL、ALT 18 u/L、AST 36 u/L であった。被験者は自室に戻され、緩和医療が開始された。Tamsulosin を含む追加治療が実施された。本事象について、治験薬に関する処置は行われなかった。腎機能不全のため、本試験が中止となった。最終投与日及び投与量は Day 13 及び 4,890 U（50 U/kg）であった。

Day 15：死亡した。死亡前の時点で、重大な筋肉内出血は本剤に対し有効な反応を示していた。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.7、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	7[redacted] 歳 女性 白人	感染症および寄生虫症 全身性真菌症	投与 72 日目	投与 79 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	azelastine、salbutamol（Albuterol）、Advair、cyclophosphamide（Cytoxan）、dexamethasone、guaifenesin、hydrochlorothiazide、isosorbide mononitrate、insulin glargine（Lantus）、metoprolol succinate、multivitamin、insulin aspart（Novolog）、pantoprazole、potassium chloride、plantago afra（Psyllium）、Septra、sertraline、valacyclovir、dopamine	全身性真菌症は生命を脅かす程度の事象であり、本剤との因果関係はないと判断した。

経過・処置

登録時の pFVIII インヒビター力価は 2.5 BU であった。
Day 1：20:09 から 20:28 まで本剤 19,560 U（200 U/kg）を初回投与された。
Day 51：病院を退院し、介護施設に移動した。
Day 63：Visit 2 のため来院した。
Day 71：尿路感染に対して ciprofloxacin の経口投与を開始した。尿路感染のため、尿培養検査の検体が採取された。
Day 72：介護施設から救急外来に搬送された。被験者は昏睡状態で、低血圧（66/41 mmHg）であった。臨床検査の結果、乳酸 2.5、リパーゼ 16、INR 0.9、WBC 3.2、ヘモグロビン 12.1、ヘマトクリット 35.5、血小板数 73,000、アミラーゼ 16、Na 132、K 5.1、Cl 104、CO_2 20、BUN 30、クレアチニン 0.77、グルコース 75、Ca 8.0、アルブミン 2.0、ALP 380、AST 261、ALT 207、総ビリルビン 0.9、尿中 WBC（HPF）15～20 であった。胸部 X 線で両側肺底部に軽度な所見と胸水の可能性が確認され、肺炎の可能性も否定できなかった。輸液及び dopamine が静脈内投与され、尿路感染、全身性真菌症及び肺炎で入院となった。血圧は安定していた。Ciprofloxacin 及び Zosyn の静脈内投与が、それぞれ尿路感染及び全身性真菌症の治療のために開始された。
Day 73：尿培養検査の結果、E. coli 陽性であった。腹部及び骨盤部の CT 検査の結果、複数の後腹膜血腫の明らかな改善が確認された。血腫は前回の検査時より縮小していた。腸管穿孔及び閉塞の所見はみられなかった。IVC フィルター及びフォーリーカテーテルが留置されていた。安定した単肝嚢胞が確認された。
Day 74：Zosyn の投与を終了し、meropenem の投与を開始した。同日、状態の改善が認められた。
Day 75：汎血球減少症（WBC 1.6、ヘモグロビン 9.4、血小板数 80,000）を発症した。汎血球減少症の改善のため Cytoxan が中止されたが、汎血球減少症は改善しなかった。
Day 76：血小板輸血を実施したが、状態は引き続き悪化したため、緩和治療が開始された。
Day 77：感染症治療のため vancomycin が投与されたが、改善はみられなかった。
Day 79：さらに状態が悪化し、全身性真菌症のため 12:55 に死亡した。死亡理由は[redacted]癌と報告された。剖検は実施されなかった。尿路感染及び肺炎は同日に回復した。尿路感染、全身性真菌症及び肺炎について、治験薬に関する処置は行われなかった。最終投与日及び投与量は Day 45 及び 2,934 U（30 U/kg）であった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.8、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	8[redacted] 歳 女性 アジア人	肝胆道系障害 胆管炎	投与 105 日目	投与 107 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡
		感染症および寄生虫症 敗血症	投与 105 日目	投与 107 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	multivitamins、ergocalciferol（Vitamin D2）、calcium citrate、colecalciferol（Vitamin D3）、Protonix、raloxifene、donepezil、losartan、levothyroxine sodium（Synthroid）、prednisone、suxamethonium、chloride（Succinylcholine）、ketamine、lorazepam（Ativan）、midazolam hydrochloride（Versed）、morphine、heparin、phenylephrine hydrochloride（Neosynephrine）、hyoscine（Scopolamine）、Tobramycin、Fentanyl、Magnesium Sulfate、potassium chloride（KCL）	胆管炎及び敗血症は生命を脅かす程度の事象であり本剤との因果関係はないと判断した。

経過・処置

Day 1：06:25 から 06:39 まで本剤 11,000 U（200 U/kg）が初回投与された。
Day 8：胃腸出血により入院した。
Day 13：胃腸出血が回復した。
Day 18：左膝の腫脹及び痛みにより入院した。
Day 20：左膝の腫脹及び痛みは回復したと判断された。
Day 29：pFVIII インヒビター力価は 0.6 BU 未満であった。
Day 36：左膝の出血性関節症により入院した。
Day 53：左膝の出血性関節症は回復したが後遺症ありと判断された。
Day 54：左膝の腫脹及び痛みにより入院した。Day 75：左膝の腫脹及び痛みは回復したが後遺症ありと判断された。
Day 104：突然の腹部痛、背部痛及び発熱（102 F）によりリハビリテーション施設から救急外来を受診した。臨床検査の結果、PTT 39.0 seconds（正常範囲：25.6～34.6 seconds）、Hb 12.8 g/dL（正常範囲：11.0～15.0 g/dL）、血小板数 249 K/uL（正常範囲：150～400 K/uL）であった。
Day 105：Zosyn の静脈内投与が開始され、胆管炎及び敗血症と診断された。胆管炎の治療のため Meropenem の静脈内投与が開始された。CT 検査の前に造影剤及び Zosyn が投与された。Day 1 に留置されたステントが外れ、十二指腸の方に移動しているのが確認された。CT 検査の後、呼吸困難となった。アレルギーの既往はなかったが、Zosyn 及び造影剤に対するアナフィラキシー反応と判断された。Duoneb nebulizer を投与され、挿管された。アナフィラキシー反応が回復し、胆道の減圧及びステントの再留置のため内視鏡的逆行性胆道膵管造影が実施された。術前の検査値は PTT 39 seconds（正常範囲：25.6～34.6 seconds）、ヘモグロビン 12 g/dL（正常範囲：11.0～15.0 g/dL）、血小板数 250 K/uL（正常範囲：150～400 K/uL）、Ca 6.4 mg/dL（正常範囲 8.5～10.5 mg/dL）、K 3.4 meq/L（正常範囲：3.6-5.1 meq/L）であった。敗血性ショックに対して、norepinephrine bitartrate（Levophed）を含む昇圧剤及び抗生物質が投与された。[redacted]被験者は抜管され、昇圧剤及び抗生物質は中止された。痛みのコントロールのため morphine が静脈内投与された。
Day 107：胆管炎及び敗血症のため死亡した。剖検は実施されなかった。呼吸不全は回復となった。治験薬に関する処置は行われなかった。最終投与日及び投与量は Day 85 及び 16,200 U（300 U/kg）であった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.11、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日 [a]	消失日 [a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	8[redacted]歳 女性 黒人	神経系障害 頭蓋内出血	投与 9 日目	投与 14 日目	多分関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	methylprednisolone、metoprolol、digoxin、propofol、cyclophosphamide、prednisone、haloperidol	頭蓋内出血は生命を脅かす程度の事象であり、本剤との因果関係は多分関連なしと判断した。事象発現前の被験者の最終投与は Day 7 であったことから、自然発生した頭蓋内出血は FVIII インヒビターと関連がある可能性が高く、本剤と因果関係がある可能性は低いと判断した。

経過・処置

Day -2：舌の腫脹により受診した。救急外来受診時点で、舌は固く赤くなり、毛細管性出血を起こしていた。CT 検査の結果、両側顎下腺炎と腺内膿瘍の疑いがあったが、咽後膿瘍の所見はみられなかった。増大する首及び舌の腫脹に対して気道を確保するために、経鼻挿管され、鎮静剤が投与された。その後、[redacted]に移送され、FVIII インヒビターが確認された。

Day 1：本試験への参加に同意し、登録された。登録時の pFVIII インヒビター力価は 1.3 BU であった。21:08 から 21:28 まで本剤 14,100 U（200 U/kg）が初回投与された。初回投与から 24 時間以内に、血腫及び腫大は改善した。

Day 3：05:00 の hFVIII インヒビター力価は 64 BU であった。

Day 4：抜管され、ICU から癌外来病棟に移動した。ここで錯乱状態となり、その後、精神状態は回復した。

Day 5：08:57 の hFVIII インヒビター力価は 32 BU であった。

Day 6：08:36 の hFVIII インヒビター力価は 108 BU であり、pFVIII インヒビター力価は 0.25 BU であった。

Day 7：08:50 から本剤 14,100 U（200 U/kg）が最終投与された。09:43 及び 16:00 の FVIII 活性値はそれぞれ 266%及び 83%であった。16:08 の pFVIII インヒビター力価は 0.75 BU であった。

Day 8：持続性のせん妄があり、また神経学的検査を拒否されたことから、頭部 CT 検査が実施された。右前頭葉に慢性梗塞が認められた。19:30 の FVIII 活性値は 11%であった。

Day 9：08:32 の FVIII 活性値は 3%であった。18:30 に呼びかけにより覚醒せず、痛みの刺激によりわずかに覚醒できる程度であった（右側）。同時点の FVIII 活性値は 3%であった。血圧の上昇がみられ、hydralazine が投与された。19:30 の血小板数は 195 k/uL であった。さらなる検査により、顔面麻痺を含む左側の局所障害及び右肢の弛緩がみられた。再度の CT 検査により右側脳室や右くも膜下に広く影響を与える可能性のある新たな脳実質内血腫が右前頭葉に認められた（正中部が右から左に 13 mm 移動し、第 3 及び第 4 脳室の右側面に出血がみられた）。頭蓋内出血と診断され、医学的に問題となる事象と判断された。直ちに神経系 ICU に移送され、本剤の準備を待つ間に、出血を安定させるために FVIIa が投与された。止血のため及び出血を外科的に取り除くために Novo VII 及び本剤が投与された。

Day 10：01:45 に本剤を追加投与した。[redacted]08:30 に本剤 14,100 U（200 U/kg）が最終投与された。Levetiracetam 投与を含む緩和治療のみの実施となった。

Day 19：頭蓋内出血により死亡した。剖検は実施されなかった。頭蓋内出血について治験薬に関する処置は行われなかった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書 14.2.12、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。

Subject ID	年齢 性別 人種	器官別大分類 基本語	発現日[a]	消失日[a]	治験薬との関連	程度	治験薬に関する処置	転帰
[redacted]	6[redacted]歳 男性 白人	胃腸障害 腸出血	投与 11 日目	投与 12 日目	関連なし	生命を脅かす	なし	死亡

既往歴／合併症	併用薬	治験責任医師の見解
[redacted]	pantoprazole、hydrocortisone、Tazocin、metoclopramide、paracetamol、NovoSeven、FEIBA	腸出血は生命を脅かす事象であり、本剤との因果関係はないと判断した。

経過・処置

登録時の pFVIII インヒビターは陰性であった。

被験者は[redacted]癌と診断され（診断日は不明）、肝臓にも広範囲に転移していた。この癌を契機に AHA を発症した。初回治療で NovoSeven 投与及び大量輸血が実施され、治験実施医療機関に転院し、FEIBA 及び追加輸血が実施された。

Day 1：姑息的処置として[redacted]切除術が実施された。12:53 から 13:12 まで本剤 16,700 U（200 U/kg）が初回投与された。

Day 8：pFVIII インヒビターが発現した。残存する 50%の FVIII 活性値で測定した pFVIII インヒビター力価は 8 BU であった。インヒビターが出現したことから、術後 7 日目に本剤投与は中止され、試験中止となった。最終投与日及び投与量は Day 8 及び 12,760 U（150 U/kg）であった。それまでに出血は止まっていた。

Day 9：CT 検査の結果、腹腔内に貯留液が確認された。右内頸静脈の中央に小さな所見があり、血栓があることが示唆された。また、肝転移も確認された。手術部位における創し開及び感染も確認された。

Day 11：術後 10 日目に大量の直腸出血がみられた。生命を脅かす腸出血と診断された。

Day 12：FEIBA が投与されたが、急激に状態が悪化し、[redacted]癌により死亡した。剖検は実施されなかった。腸出血について、治験薬に関する処置は行われなかった。

出典：OBI-1-301/301a 試験　治験総括報告書　14.2.13、Table 14.3.2.1

MedDRA/J Ver.13.1

a. 治験薬の初回投与日より算出した。