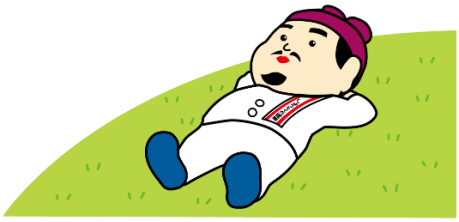
統 計 解 析 計 画 書

臨床試験名	インヒビター保有血友病A患者を対象とした、エミシズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能測定に関する研究 （UNEBI Study）
臨床試験No. / ID	nara0015 / jRCTs051190119
版	2.0
作成･改訂日	2022年　10月　27日
統計解析計画書作成者	奈良県立医科大学附属病院　臨床研究センター 助教　小津 有輝
統計解析責任者	奈良県立医科大学附属病院　臨床研究センター 助教　小津 有輝
臨床試験責任者	奈良県立医科大学附属病院　小児科 教授　野上 恵嗣

奈良県立医科大学
Nara Medical University



目次

略語一覧 5

1. はじめに 6

1.1 統計解析計画書の目的 6

1.2 統計解析の目的 6

2. UNEBI Study の概要 6

2.1 試験の目的 6

2.2 試験デザイン 6

2.3 観察・検査項目およびスケジュール 7

2.4 評価項目 9

2.5 サンプルサイズとその設定根拠 10

2.6 中間解析 10

3. 解析を実施する前に考慮すべき事項 10

3.1 解析の実施時期 10

3.2 対象者の選択・除外基準および試験対象集団 10

3.3 解析対象集団 11

3.3.1 主たる解析に用いる集団 11

3.3.2 補足的解析に用いる集団 11

3.3.3 安全性の解析に用いる集団 11

3.4 データの取り扱い 12
3.4.1 欠測値の取り扱い 12
3.4.2 外れ値の取り扱い 12
3.5 共変量による調整およびサブグループ解析 12
3.6 多重性の調整 12
3.7 中間解析 12
4. 試験データ(背景因子)の要約 12
4.1 試験対象集団の構成と研究計画からの逸脱 12
4.2 人口統計的変数および基準値、その他背景因子の情報 13
4.3 治療の遵守状況 13
5. 有効性の解析 13
5.1 主たる有効性の解析 13
5.2 副次的な有効性の解析 14
5.2.1 主たる有効性の解析に対する補足解析 14
5.2.2 副次評価項目の解析 15
5.3 探索的な有効性の解析 18
6. 安全性の解析 19
6.1 治療例数、治療期間、治療用法・用量 19
6.2 有害事象 20

6.3 重篤な有害事象、因果関係のある有害事象 20

6.4 臨床検査値による評価 21

特に注目すべき有害事象（Adverse Event of Special Interest; AESI） 21

7. その他の解析 21

8. 解析結果の報告様式（有効数字） 21

9. 技術的詳細事項 21

10. 研究計画書から記載事項の変更・改訂の要約 22

参考文献 22

作成・改訂の履歴 22

略語一覧

略語	本来の表記(英語)	日本語
ADAMTS-13	a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13	
AEAS	all events analysis set	初回解析イベント集団
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDP	fibrin degradation products	フィブリン・フィブリノゲン分解産物
FEAS	first event analysis set	全ての解析イベント集団
FVIII	factor VIII	第 VIII 因子
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities terminology	医薬品規制用語集
PIC	alpha2-plasmin inhibitor plasmin complex	プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体
PT	preferred term	基本語
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	statistical analysis system	
SOC	system organ class	器官別大分類
SS	safety set	安全性の解析対象集団
TAT	thrombin antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TE	thrombotic embolism	血栓塞栓症
TMA	thrombotic microangiopathy	血栓性微小血管障害症
TTP	thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
VWF	von Willebrand factor	von Willebrand 因子

1. はじめに

1.1 統計解析計画書の目的

この統計解析計画書では、「インヒビター保有血友病A患者を対象とした、エミシズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能測定に関する研究（UNEBI Study）」の統計解析で用いる解析対象集団を規定し、研究計画書の「9. 統計的な解析に関する事項」に記述した有効性に関する検証的あるいは探索的な解析である「主要評価項目についての解析」、「副次評価項目についての解析」、「探索的な解析」および安全性に関する解析について、詳細を定めることを目的とする。

また、解析の前提条件を確認するための項目についての集計および記述的な解析についても定める。

1.2 統計解析の目的

UNEBI Studyにおける主要な解析の目的は以下のとおりである。

- インヒビター保有血友病A患者を対象とした、エミシズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能を検討するため、本試験に組み入れられたすべての対象者のうち、3.3節で定める最大の解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）に該当するもののうち、初回出血イベントを対象として（First Event Analysis Set; FEAS）、主要評価項目である「一定用量のバイパス止血製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度改善度」を評価する。
  - 出血イベントとは、本試験の治療介入の対象となる破綻出血もしくは手術にともなう出血である。
- またFASのうち、すべての出血イベントを対象として（All Event Analysis Set; AEAS）を対象として同様の解析を感度解析として行い、エミシズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能について推定する。
- FAS/SSを対象として、安全性評価項目である臨床症状における止血状況評価、TMAまたはTE発現の有無、といった有害事象の発現割合を集計・評価する。

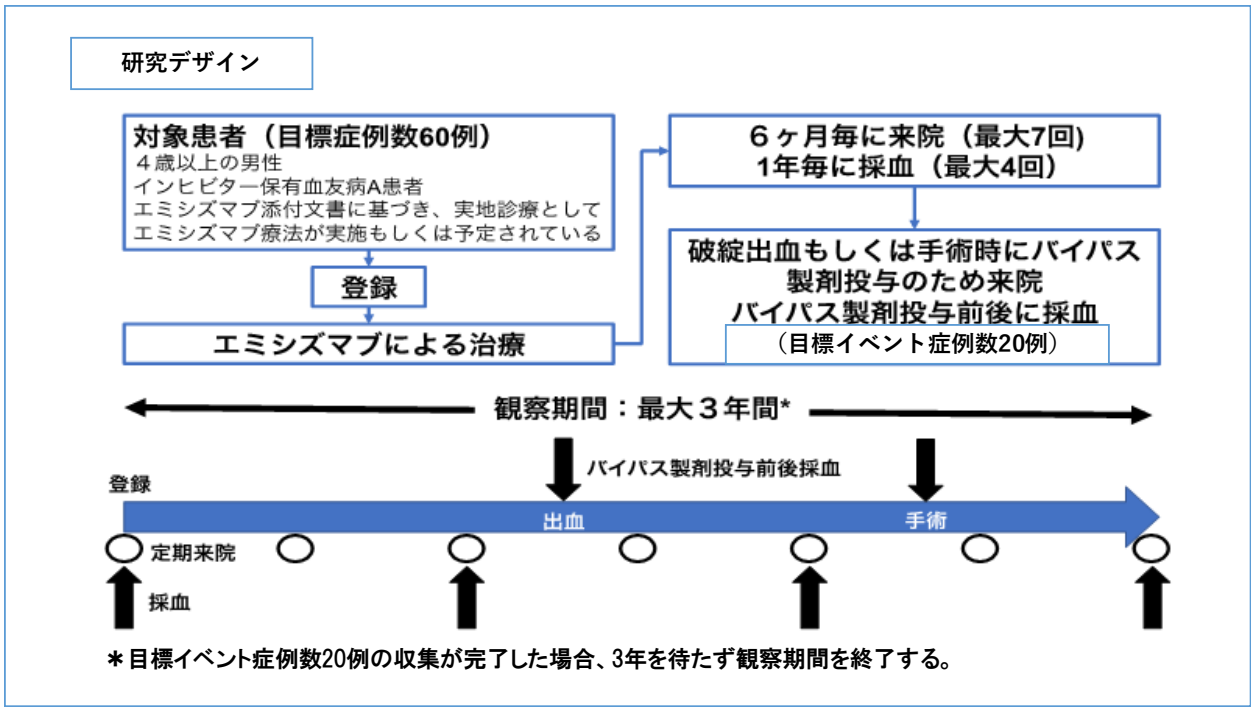
2. UNEBI Study の概要

2.1 試験の目的

本試験の目的はエミシズマブ定期投与されているインヒビター保有先天性男性血友病A患者において、破綻出血時あるいは手術時の止血管理に一定用量のバイパス止血製剤が投与された被験者の血液検体を用いて包括的凝固能検査を行い、凝固状態をモニタリングし、臨床症状との関係を評価すること。また、TMA/TEの発症メカニズムの解明につながる指標を探索的に検討し、エミシズマブをより安全に使用できるエビデンスを創出することである。

2.2 試験デザイン

本試験は、すべての破綻出血もしくは手術時にバイパス製剤を規定量投与する単群デザインである。



2.3 観察･検査項目およびスケジュール

本試験における調査項目とそれらの調査頻度･調査時期は以下の通りである。

観測日時を来院･観察予定に対応する来院･観察スケジュール番号（Visit）に変換するときに使用する時間枠規則（Allowance）は以下の図に示す通りである。同一の Allowance 内に複数の測定値が含まれる場合には、来院日予定に最も近い日時のデータをその Visit のデータとしてとり扱う。

定期来院

	同意取得	観察期間						
	-3M～0M	0M	6M	12M	18M	24M	30M	36M
同意取得	●							
定期来院		●	●	●	●	●	●	●
患者背景		●						
出血の有無			●	●	●	●	●	●
止血製剤使用状況		●	●	●	●	●	●	●
血液検査 1		●		●		●		●
血液検査 2		●		●		●		●

定期来院の allowance は±1 ヶ月とする。
初回来院日(観察期間の開始)は同意取得から3か月以内とする。

破綻出血/手術時

	バイパス製剤投与	
	直前	投与 30 分後
出血/手術に関する情報	●	
止血効果の評価[*]		●
血液検査 1	●	●
血液検査 2	●	●
血液検査 3[⋆]	○	○
有害事象	●	●

投与後の採血の許容範囲は±15 分とする。血液検査 1,2 は必須検査。
*止血効果の評価は当該投与のみの効果を判定する。治療全体ではない。
⋆血液検査 3 は全血検査のため奈良県立医科大学のみで実施。

● 調査項目

1) 患者背景 (0M)
年齢、血友病 A の重症度、第 VIII 因子インヒビター値、エミシズマブ使用歴、現在までのバイパス製剤の使用歴(エミシズマブ投与開始前と開始後)

2) 血液検査 1; 定期検査(0, 12, 24, 36 ヶ月)、破綻出血および手術時の止血管理時(バイパス製剤投与前後)
血算(白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数)、AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、総ビリルビン、間接ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、フィブリノゲン、プラスミノゲン、フィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP)、D-dimer、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)、プラスミン-α2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC)

3) 血液検査 2 ; 定期検査(0, 12, 24, 36 ヶ月)、破綻出血および手術時の止血管理時(バイパス製剤投与前後)
包括的凝固機能検査(トロンビン生成試験*1、凝固波形解析*1)と Von Willebrand 因子活性、von Willebrand 因子抗原、VWF マルチマー解析*2、ADAMTS-13 活性*3。
*1 抗エミシズマブ抗体添加の有無で実施

*2 VWF マルチマー解析はバイパス製剤投与前後のみ実施
*3 ADAMTS-13 活性低下時はインヒビターも測定

4）血液検査 3： 破綻出血および手術時の止血管理時（バイパス製剤投与前後）
全血を用いた包括的凝固機能検査{rotational thromboelastometry（ROTEM®）*1、可視化血流下血栓形成測定（T-TAS®）、全血血小板凝集能検査（Multiplate®）}。奈良県立医科大学附属病院登録症例のみ実施。
*1 抗エミシズマブ抗体添加の有無で実施

5）有害事象： 問診、臨床検査値などにより評価する。

2.4 評価項目

主要・副次・探索	有効性・安全性	評価項目	主たる集計方法
主要	有効性	一定用量のバイパス止血製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度改善度	平均
副次	有効性	包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で比較評価する	平均
		定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する	平均
		バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TATなど）の評価	平均
	安全性	臨床症状における止血状況とTMAまたはTE発現の有無の評価	頻度・割合、一覧
		凝血学的検査における製剤投与前後の変動の評価	平均

探索	有効性・安全性	TMA関連検査による凝血学的TMAの評価	頻度・割合、一覧

2.5 サンプルサイズとその設定根拠

本研究の症例数は、統計的考察よりも臨床的条件により大きく依存したものである。本邦のFVIIIインヒビターを保有する先天性血友病A患者数をベースに、本研究で対象となる施設数や同意取得率を考慮して登録症例数を60例と設定した。

エミシズマブ定期投与中でのバイパス止血製剤投与前後の包括的凝固機能検査（波形解析やROTEMなど）による各パラメータの比較が主要エンドポイントになっているが、このパラメータ比較を統計的に意味あるものにするための必要最小限の検体数として介入症例数20例（40検体）に設定した。

2.6 中間解析

本試験において、中間解析は行わない。ただし、安全性に関しては定期的に報告される有害事象、イベントをもとに、安全性評価委員会にて逐次、評価を行う。

3. 解析を実施する前に考慮すべき事項

3.1 解析の実施時期

本SAPに記載する解析は、以下①、②のいずれかの条件が満たされたのち、データのクリーニングが終了し、データベースが固定された以降で実施する。

① 独立した20人にて出血イベント（破綻出血もしくは手術）が観測された
（研究計画書「4.3 研究デザイン」）

② 観察期間が終了した（2023年3月31日）
（研究計画書「16 臨床研究の実施期間（登録期間の確認）」）

3.2 対象者の選択・除外基準および試験対象集団

本試験においては、登録時において次のすべての選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を適格症例として登録する。

選択・除外	基準詳細
選択	4歳以上のインヒビター保有男性先天性血友病A患者
	エミシズマブの最新の添付文書に基づき、エミシズマブによる治療が実施もしくは予定されている患者
	本臨床研究内容について十分な説明を受け、研究対象者本人もしくは代諾者から自由意志により、文書による同意が得られている患者
	本臨床研究で予定された手順を遵守することが可能である患者
除外	定期受診やイベント時の来院が困難な患者

	肝機能や血小板数に異常を認める他疾患を合併している患者 （AST，ALT値が正常上限の5倍以上、血小板数＜10万/μl）
	採血が著しく困難な患者
	その他、主治医により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

3.3 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義と役割は以下のとおりである。以下に記載する理由以外で特定の集団から除かれる出血イベントについては、イベントごとにその除外理由を文書化し記録として残す。

3.3.1 主たる解析に用いる集団

観察期間中に出血イベントを発生した対象者を、本試験における最大の解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）とする。

そのうち、各対象者にて観察期間中に最初に発生した出血イベントのみを対象とした初回イベント（First Event Analysis Set; FEAS）を、主たる解析に用いる。

3.3.2 補足的解析に用いる集団

FAS において、観察期間中に発生したすべてのイベントを独立として扱ったもの（All Event Analysis Set; AEAS）について、FEAS を対象とした解析と同様の解析をくりかえし、各評価項目について考察を行う。また、必要に応じて、重大な研究計画書からの逸脱などにより、データレビュー会議（症例検討会・イベント評価検討会）にて不適格とされた研究参加者・イベントをFEAS、AEASから除外した解析も適宜実施する。

ただし、以下に示す定期検体を用いた有効性の評価においては、原則として「3.3.3 安全性の解析に用いる集団」の「目的 1」で定める解析対象集団を対象として解析を行う。

- 副次エンドポイント 2)「定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する」
- 副次エンドポイント 4)「バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT など）の評価」

3.3.3 安全性の解析に用いる集団

以下の 2 つの目的のため、それぞれに解析対象集団を設定し、安全性を検討する。

- 目的 1：インヒビター保有男性先天性血友病 A 患者に対するエミシズマブ定期投与の安全性の検討

解析対象集団は登録された全試験参加者のうち、試験期間中に一度でもエミシズマブを投与された試験参加者（Safety Set; SS）とする。

*Visit 単位での集計を行う場合は、同意撤回した研究参加者はそれ以降の集計からは除く

- 目的 2：エミシズマブが定期投与されているインヒビター保有男性先天性血友病 A 患者における、破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の安全性の検討

解析対象集団は FAS とする。

3.4 データの取り扱い

3.4.1 欠測値の取り扱い

試験からの早期中止・脱落、追跡不能、あるいは治療中止にかかわる生じた欠測値については、これらをとくに補わない。

3.4.2 外れ値の取り扱い

本試験では、すべての値は外れ値として扱わない。

3.5 共変量による調整およびサブグループ解析

サブグループ解析として、バイパス製剤の種類ごと、出血イベントの種類（破綻出血/手術時）ごと、および、手術時においては手術手技ごとでの解析を必要に応じて適宜行うものとする。

3.6 多重性の調整

本試験の結果は、主として信頼区間を用いて記述的にまとめる。信頼区間の算出においては、とくに多重性調整は行わないものとする。

3.7 中間解析

本試験において、有効性に関する中間解析は実施しない。ただし、安全性に関しては定期的に報告される有害事象、イベントをもとに、安全性評価委員会にて逐次、評価を行う。

4. 試験データ（背景因子）の要約

すべての連続変数は原則として、欠測値を除き、観測数・平均値・標準偏差・中央値・最大値および最小値で要約する。すべてのカテゴリー変数は、欠測値を除き、度数と割合で結果を報告する。

4.1 試験対象集団の構成と研究計画からの逸脱

本試験に登録・参加した対象者数の推移として、CONSORT ダイアグラムを作成するための情報を集計する。本試験に登録された対象者数、FAS に含まれる人数を集計する。また、FAS からの除外例数においては、その理由ごとに頻度を求める。プロトコル逸脱例数、プロトコル治療中止

例数、試験参加中止例数の頻度を集計する。プロトコル逸脱例については逸脱理由ごと、プロトコル治療中止と試験参加中止については中止の理由ごとに頻度を求める。

4.2 人口統計的変数および基準値、その他背景因子の情報

以下の項目を、SS および FAS を対象として集計する。

- 連続変数
  - ベースライン（同意取得）時
    - 年齢
    - 第 VIII 因子インヒビター値
    - エミシズマブ使用歴

- カテゴリー変数
  - ベースライン（同意取得）時
    - 血友病 A の重症度
    - 現在までのバイパス製剤の使用歴（エミシズマブ投与開始前と開始後）

4.3 イベント発生の状況

収集された出血イベントの状況として、以下を集計する。

- 使用されたバイパス製剤の種類および投与量
  - 出血イベントの種類（破綻/手術）ごと
- 研究参加者ごとのイベント発生回数
  - 出血イベントの種類を問わない/出血イベントの種類（破綻/手術）ごと

5. 有効性の解析

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）において用語の定義が不明確なため、統計解析方法および解析結果の解釈が困難になる恐れがある。そのため、各評価項目および解析方法について適宜補足・読み替えを行い、統計解析を実施・結果を求めることとする。

5.1 主たる有効性の解析

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 主要エンドポイント
  - 一定用量のバイパス止血製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度改善度
- エンドポイントに対する統計的判断基準

- 主要エンドポントに関しては、「一定用量のバイパス製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度」を測定し、投与前後での改善度の差を統計的に比較する（有意水準は両側5%）。

ここで、血友病患者に対する止血治療とは、血液の凝固能が健常人正常域まで達しないことにより止血能力が不足している状態の患者（血友病患者）に対して、止血製剤を投与することによりその血液凝固能を正常域周辺にまで高めることである。

凝固波形解析における凝固能測定では、血友病患者の最大凝固速度は 4 程度、健常人正常域は 8 程度であった[Nogami, et al. 2018]。このことから「最大凝固速度改善度」を「血友病患者において一定用量のバイパス製剤投与後に最大凝固速度がどの程度健常人正常域（8 程度）まで近づいているか（増加しているか）」と定義する。また、「一定用量のバイパス製剤投与前の最大凝固速度」を集計することで、本研究参加者集団において血液の凝固能がバイパス製剤投与前の段階でどの程度であるかを確認する。

また、本試験は単群試験のため「改善度の（群間）差を比較する」ことは不可能なため、改善度（一定用量のバイパス製剤投与後の最大凝固速度）の平均およびその 95%信頼区間を算出する、と読み替える。

以上を踏まえ、解析方法をまとめると、

- 解析対象集団は FAS とする。
  - イベントの取り扱いについては、FEAS を対象とする
- 一定用量のバイパス製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度について、その平均値と 95%信頼区間を推定する
- 凝固波形解析における最大凝固速度について、一定用量のバイパス製剤投与前・後にて箱ひげ図および蜂群図、および平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて一定用量のバイパス製剤投与前・後のイベントごとの推移図（Spaghetti plot）などを作成する。

5.2 副次的な有効性の解析

5.2.1 主たる有効性の解析に対する補足解析

主たる有効の解析結果の解釈を補足するため、以下の解析を適宜行う。

- イベントの取り扱いについて、AEAS を対象とした解析

5.2.2 副次評価項目の解析

以下に記載する副次評価項目の解析については、解析対象集団を FAS、イベントの取り扱いを FEAS とした解析を主とする。イベントの取り扱いを AEASとした解析についても適宜行い、主たる解析結果の解釈を行う。ただし、以下に示す定期検体を用いた有効性の評価においては、主としてSSを対象として解析を行う。

5.2.2.1 包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で比較評価する

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 副次エンドポイント 1）
  - 包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で比較評価する。
- エンドポイントに対する統計的判断基準
  - 副次エンドポイント（7.2）の 1）に関しては、「包括的凝固検査パラメータ（主要エンドポイントを含む全てのパラメータ）の変化」を、まず、バイパス止血製剤投与の「前」において抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で測定し、更に、一定用量のバイパス止血製剤投与の「後」においても抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で測定する。得られた結果から、包括的凝固検査パラメータのバイパス止血製剤投与前後変化について抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」で統計的に比較評価する（有意水準は両側5%）。

本評価項目での検討事項は、

- エミシズマブ非投与下（抗エミシズマブ抗体添加あり）でのバイパス製剤投与下の凝固能と、エミシズマブ投与下（抗エミシズマブ抗体添加なし）でのバイパス製剤下の凝固能に差があるか（投与後の最大凝固速度（改善度）に差があるか）
- エミシズマブ非投与下（抗エミシズマブ抗体添加あり）でのバイパス製剤投与前後の差と、エミシズマブ投与下（抗エミシズマブ抗体添加なし）でのバイパス製剤投与前後の差が異なるか（投与前後での最大凝固速度の差が異なるか）

であるので、解析方法をまとめると、

- 一定用量のバイパス製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度について、抗エミシズマブ抗体添加あり・なし、ごとにその平均値と 95%信頼区間を推定する
- 凝固波形解析における最大凝固速度について、一定用量のバイパス製剤投与前・後にて、抗エミシズマブ抗体添加あり・なし、ごとに、箱ひげ図および蜂群図、および平均値、標準偏差、

最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて一定用量のバイパス製剤投与前・後のイベントごとの推移図（Spaghetti plot）などを作成する。

- また、抗エミシズマブ抗体添加あり・なし、ごとに凝固波形解析における最大凝固速度について、一定用量のバイパス製剤投与前後差を求め、抗エミシズマブ抗体添加あり・なしでの前後差の差について平均値と 95%信頼区間を求める
  - （前後差）＝（一定用量のバイパス製剤投与後の最大凝固速度）－（一定用量のバイパス製剤投与前の最大凝固速度）
  - （前後差の差）＝（抗エミシズマブ抗体添加なしでの前後差）－（抗エミシズマブ抗体添加ありでの前後差）

5.2.2.2 定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 副次エンドポイント 2）
  - 定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で実施する。
- エンドポイントに対する統計的判断基準
  - 副次エンドポイント（7.2）の 2）に関しては、「定期検体における包括的凝固検査を用いたエミシズマブ薬効評価」を抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」の2水準で測定し、患者毎の定期検体（非破綻出血時/非手術時）の平均値を、重症血友病 A 患者の平均値と統計的に比較する（有意水準は両側5%）。

ここで「エミシズマブ薬効」とは、エミシズマブ定期投与による凝固能の向上と定義する。凝固能の向上は、抗エミシズマブ抗体添加あり（エミシズマブ非投与下、（重症）血友病 A 患者での凝固能）・なし（エミシズマブ投与下での凝固能）、それぞれにおいて凝固波形解析における最大凝固速度を測定し、その差を求めることによりエミシズマブ薬効を評価する。

本評価項目での検討事項は、

- 各 Visit における、エミシズマブ定期投与における凝固能の向上

であるので、解析方法をまとめると、

- 各 Visit における、抗エミシズマブ抗体添加のあり・なし、それぞれにおいて凝固波形解析における最大凝固速度の平均値と 95%信頼区間を求め、さらにその差について平均値と 95%信頼区間を求める

- （抗エミシズマブ抗体有無の差）＝（抗エミシズマブ抗体添加なしでの最大凝固速度）－（抗エミシズマブ抗体添加ありでの最大凝固速度）
- 主としてVisitごとで推定する。Visit を無視したすべての結果も補足的に推定する

- 各 Visit における、抗エミシズマブ抗体添加のあり・なし、それぞれの凝固波形解析における最大凝固速度について、箱ひげ図および蜂群図、および平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて一定用量のバイパス製剤投与前・後のイベントごとの推移図（Spaghetti plot）などを作成する。

5.2.2.3 臨床症状における止血状況と TMA または TE 発現の有無の評価

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 副次エンドポイント 3）
  - 臨床症状における止血状況と TMA または TE 発現の有無の評価
- エンドポイントに対する統計的判断基準
  - 医学的な「異常変動」を1回でも示さないことを確認する。具体的な確認項目は、「バイパス製剤投与は臨床的にも止血効果を示すこと」、「TMA/TE は発現せず、更に TMA/TE 関連項目は異常変動を認めないこと」である。「止血効果」の有無については、各施設の責任医師が判断する。

本評価項目での検討事項は、

- 医師の判断による臨床症状（止血効果）がどの程度であったか
- TMA または TE の発現ありの件数および、もし発現していた場合にはその臨床症状（止血効果）および出血イベントの種類（破綻/手術）とバイパス製剤の種類および投与量との関連

であるので、解析方法をまとめると、

- 臨床症状（止血効果）のカテゴリーごとに、各カテゴリーの件数を集計する
  - 臨床症状（止血効果）のカテゴリーは、次の 4 つ：有効、無効、増悪、判定困難
- TMA または TE の発現ありの件数を TMA、TE ごとに集計し、どちらかの「あり」が 1 件以上あった場合には、TMA または TE のどちらか、臨床症状（止血効果）および出血イベントの種類（破綻/手術）とバイパス製剤の種類および投与量、TMA/TE 関連項目を一覧表としてまとめる

5.2.2.4 バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT など）の評価

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 副次エンドポイント 4）
  - バイパス製剤投与前後と定期検体における一般的凝血学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT など）の評価
- エンドポイントに対する統計的判断基準
  - 医学的な「異常変動」を1回でも示さないことを確認する。具体的な確認項目は、「一般的凝固学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT）は異常変動を認めないこと」である。「異常変動」の有無については、各施設の責任医師が判断する。

本評価項目での検討事項は、

- 一定用量のバイパス製剤投与前・後および定期検体にて、一般的凝固学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT）の変化および各パラメータの関係を評価する

であるので、解析方法をまとめると、

- 一定用量のバイパス製剤投与前・後および定期検体にて、一般的凝固学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT）の平均値とその 95%信頼区間、および前後差の平均値とその 95%信頼区間を求める
  - （前後差）＝（一定用量のバイパス製剤投与後の各一般的凝固学的検査値）－（一定用量のバイパス製剤投与前の各一般的凝固学的検査値）
  - 定期検体の結果は主としてVisitごとで推定する。Visit を無視したすべての結果も補足的に推定する
- 一定用量のバイパス製剤投与前・後および定期検体にて、一般的凝固学的検査（血小板、FDP、D-dimer、PIC、TAT）の箱ひげ図および蜂群図、および平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて推移図（Spaghetti plot）などを作成する。

5.3 探索的な有効性の解析

プロトコルおよび統計解析計画書（ver 1.00）での記載は以下のとおりである。

- 探索的エンドポイント
  - 血栓性微小血管障害症（TMA）関連検査（VWF および ADAMTS-13）による凝血学的 TMA の評価
- エンドポイントに対する統計的判断基準
  - 探索的エンドポイント（7.3）に関しては、「バイパス製剤投与前後での TMA/TE 関連項目（VWF、ADAMTS-13 活性）」を測定し、バイパス製剤投与後での診断値の95%信

頼区間が投与前の診断値の同等マージン内であるかどうかの同等性検定(注＊)を行う。

(注＊)ここで「同等性」の定義は、

・VWF 活性値および抗原値:変化量が±30%以内

・VWF マルチマー解析:ウェスタンブロットのバンドの densitometry の値において、high multimer バンドの変化量が±30%以内

・ADAMTS-13 活性:変化量が±30%以内。ただし、絶対値として 10%未満は同等性の逸脱とみなす

本評価項目での検討事項は、

- バイパス製剤投与前後での TMA/TE 関連項目(VWF、ADAMTS-13 活性)が、どの程度変化するか
- その変化が、各項目において正常とみなせる範囲内かどうか

  各項目の正常とみなせる範囲は、バイパス製剤投与後において
  - VWF 活性値および抗原値:変化率が±30%以内
  - VWF マルチマー解析:ウェスタンブロットのバンドの densitometry の値において、high multimer バンドの変化率が±30%以内
  - ADAMTS-13 活性:変化率が±30%以内。ただし、バイパス製剤投与後の ADAMTS-13 活性の測定値が 10%以上。

であるので、解析方法をまとめると、

- イベントごとに、バイパス製剤投与前後での TMA/TE 関連項目(VWF、ADAMTS-13 活性)測定値とその変化率を算出する。また、必要に応じて変化率の図(蜂群図など)を作成する。その際、各項目の正常とみなせる範囲を図中に示す。
  - 変化率は、$\frac{(\text{バイパス製剤投与後での測定値})-(\text{バイパス製剤投与前での測定値})}{(\text{バイパス製剤投与前での測定値})}$ にて算出する。
- 一定用量のバイパス製剤投与前・後にて TMA/TE 関連項目(VWF、ADAMTS-13 活性)の平均値と 95%信頼区間、および変化率の平均値とその 95%信頼区間を求める

6. 安全性の解析

安全性の解析は、SS を対象として実施する。

6.1 治療例数、治療期間、治療用法・用量

エミシズマブの投与状況について、以下を集計する。

- 各 Visit における投与状況（人数と割合）
  - 割合を算出する際の分母は、各 Visit での SS とする
- 出血イベントが生じた時点から遡って、直近の Visit における投与状況（件数）

また、投与状況は以下の3種類である。
- 1.5 mg/kg（体重）で週 1 回皮下投与
- 3.0 mg/kg（体重）で 2 週に 1 回皮下投与
- 6.0 mg/kg（体重）で 4 週に 1 回皮下投与

6.2 有害事象

- 報告されたすべての有害事象について、一覧表としてまとめる。一覧表に示す内容は以下の通り。
  - 研究参加者番号（ID）、研究参加者ごとの有害事象発生順番（有害事象番号）、試験薬投与開始日、有害事象発生日、試験薬投与開始からの日数、有害事象名（医師記載用語）、MedDRA 基本語（Preferred Term; PT）/器官別大分類（System Organ Class; SOC）、重篤度、重症度（程度）、因果関係の有無、転帰
    - 試験薬投与開始からの日数は、（有害事象発生日－試験薬投与開始日＋1）として算出する

- また、有害事象の集計として、以下を集計し表としてまとめる。
  - 有害事象が発生した人数と割合
  - 有害事象が発生した件数
  - SOC ごとの発生した人数と割合
  - PT ごとの発生した件数
    - 割合を算出する際の分母は、SS に含まれる人数とする

6.3 重篤・重症な有害事象、因果関係のある有害事象

6.2 でまとめた内容から、以下に該当するものを抽出し一覧表を作成する。また、それぞれに該当する人数を集計する。

- 有害事象一覧のうち、重篤度が「重篤」であるもの
  - 重篤度が「重篤」であった人数とその割合
- 有害事象一覧のうち、重症度が「重症」であるもの
  - 重症度が「重症」であった人数とその割合
- 有害事象一覧のうち、因果関係の有無が「あり」であるもの

- 重篤度が「重篤」であった人数とその割合

ここで、割合を算出する際の分母は、SS に含まれる人数とする。

6.4 臨床検査値による評価

特に注目すべき有害事象（Adverse Event of Special Interest; AESI）

6.2でまとめた内容から、以下に該当するものを抽出し一覧表を作成する。

- 全身性過敏症反応、及びアナファラキシー/アナフィラキシー様反応
  - それぞれの有害事象に対して研究責任医師または効果安全性評価委員会が当該 AESI に該当するかを判断し、それを集計する。
- 血栓塞栓性事象
  - PT が以下に該当するもの
    - 10061169/塞栓症/Embolism
- TMA（TTP、溶血性尿毒症症候群等を含む）
  - PT が以下のいずれかに該当するもの
    - 10043645/血栓性微小血管症/Thrombotic microangiopathy
    - 10043648/血栓性血小板減少性紫斑病/Thrombotic thrombocytopenic purpura
    - 10018932/溶血性尿毒症症候群/Haemolytic uraemic syndrome

7. その他の解析

本研究においては、事前に計画・規定されたそのほかの有効性・安全性に関する評価項目は存在しない。事後的に補足解析が必要な場合は、適宜統計解析の方針を規定する資料を作成し、統計解析を実施するものとする。

8. 解析結果の報告様式（有効数字）

本試験の結果報告に関して、有効数字は以下の通りとする。

- P値は小数点4桁で記載する。P値が0.0001より小さい場合には、<.0001と記載する。
- 分位点を除く、平均、標準偏差、その他の統計量は当該の測定値の有効桁数よりも一つ多く桁をとる。分位点は当該の測定値の有効数字と同じ桁で記載する。
- 回帰係数などのモデルによる推定値は有効数字4桁で記載する

9. 技術的詳細事項

統計解析ソフトは SAS Ver9.4 を用いる

10. 研究計画書から記載事項の変更・改訂の要約

研究計画書および前版(ver. 1.00)の統計解析計画書からの解析計画の変更は「5. 有効性の解析」を参照のこと。

参考文献

- ICH E9「臨床試験のための統計的原則」
- UNEBI 試験 研究計画書(ver 2.3)
- Nogami K, et al. Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab. J Thromb Haemost. 2018 Jun;16(6):1078-88.

作成・改訂の履歴

版	作成・改訂日	作成・改訂者	主な改訂理由
1.00	2019年11月7日	井上 隆	新規作成
2.0	2022年10月27日	小津 有輝	統計解析計画書テンプレート作成にともなう改訂