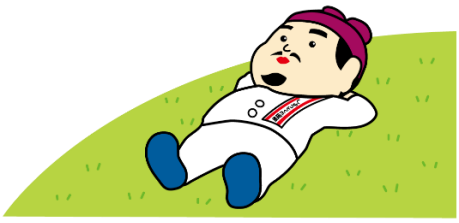
統 計 解 析 計 画 書

臨床試験名	インヒビター非保有血友病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血液凝固第Ⅷ因子製剤投与時の凝固能測定に関する研究（CAGUYAMA Study）
臨床試験No. / ID	nara0031 / jRCTs051210137
版	統計解析計画書 1.0
	研究計画書 1.9
作成･改訂日	2024年　8月　19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
統計解析担当者	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 （研究代表医師）	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. CAGUYAMA 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 11

3.1 解析の実施時期 11

3.2 対象者の選択・除外基準および試験対象集団 11

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 12

3.3.3 安全性の解析に用いる集団 12

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 13
3.4.3 測定範囲外となった臨床検査値の取り扱い 13
3.4.4 来院・観察スケジュール番号（Visit）への変換 13
3.5 共変量による調整およびサブグループ解析 13
3.6 多重性の調整 13
3.7 中間解析 13
4. 試験データの要約 13
4.1 試験対象集団の構成と研究計画からの逸脱 14
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 14
4.3 イベント発生の状況 14
5. 有効性の解析 14
5.1 主たる有効性の解析 14
5.2 副次的な有効性の解析 15
5.2.1 主たる有効性の解析に対する補足解析 15
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 16
5.3.1 登録時の採血検体におけるエミシズマブ抗体添加有無でのエミシズマブ血中濃度と凝固パラメータとの関係の評価 16

6. 安全性の解析 17

6.1 治療例数、治療期間、治療用法・用量 17

6.2 有害事象 17

6.3 死亡・重篤な有害事象（臨床研究法の疾病等に相当するもの）、その他の重要な有害事象 18

6.4 特に注目すべき有害事象（Adverse Event of Special Interest; AESI） 18

6.5 臨床検査値による評価 18

7. その他の解析 19

8. 解析結果の報告様式（有効数字） 19

9. 技術的詳細事項 19

11. 研究計画書から記載事項の変更・改訂の要約 19

参考文献 19

作成・改訂の履歴 20

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、「インヒビター非保有血友病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血液凝固第Ⅷ因子製剤投与時の凝固能測定に関する研究（CAGUYAMA 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「8. 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。

1.2 統計解析の目的

CAGUYAMA Studyにおける主要な解析の目的は以下のとおりである。

本研究では、エミシズマブ投与中のインヒビター非保有血友病A患者に対するFⅧ製剤の適正使用用量判断の参考とするため、破綻出血および手術時（本研究では出血イベントと定義）に使用するFⅧ製剤の投与量をエミシズマブ投与分に相当すると推定されるFⅧ活性換算で約15％の用量を減じた一定量（30±5 U/kg）に規定した状況下において、

- 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解消集団（Full Analysis Set: FAS）に該当するもの対象者にて発生した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「FⅧ製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度」を評価する。
- 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）、同様の解析を感度解析として行う。
- 副次評価項目である「臨床症状における止血状況の評価」などにおいても、主要評価項目と同様に解析・評価を行う
- FAS/SSを対象として、安全性評価項目である「FⅧ製剤の投与後の臨床症状における止血状況」などの割合を集計・評価する。

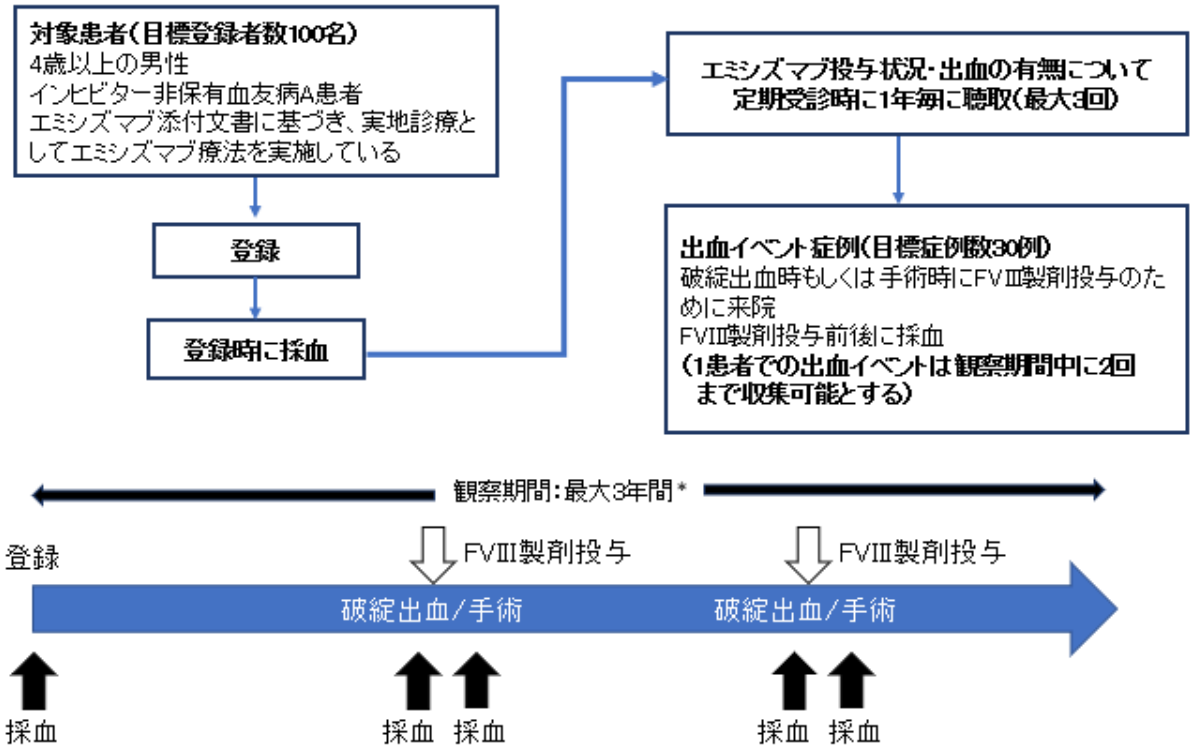
2. CAGUYAMA Study の概要

2.1 試験の目的

本研究では、エミシズマブ投与中のインヒビター非保有血友病A患者の破綻出血および手術時（本研究では出血イベントと定義）に使用するFⅧ製剤の投与量をエミシズマブ投与分に相当すると推定されるFⅧ活性換算で約15％の用量を減じた一定量に規定し、投与前後の凝固状態をモニタリングして臨床症状との関係をみることで、エミシズマブ投与中の非インヒビター保有血友病A患者に対するFⅧ製剤の適正使用の用量選択の判断に役立てることができるとともに、エミシズマブとFⅧ製剤を併用する際により安全に使用できるエビデンスを創出することを目的とする。

2.2 試験デザイン

本試験は、エミシズマブ投与中のインヒビター非保有血友病A患者に発生した、本研究の対象となる出血イベントに対して規定量（30±5 U/kg）のFⅧ製剤を投与する単群デザインである



*観察期間については、重複しない出血イベントが 30 症例収集できた時点で早期終了とする

2.3 観察・検査項目およびスケジュール

本試験にける調査項目とそれらの調査頻度・調査時期は以下の図の通りである。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。

観察・検査項目・スケジュール

	-3M～0M	0M	12M 毎 (±2M)
観察項目	同意取得	観察期間	
同意取得	●		
診察		●	●
患者背景		●	
血液検査 1		●	
血液検査 2		●	
出血の有無		●	●
エミシズマブ使用状況		●	●

有害事象	←――――――――――→
破綻出血/手術(別表 1)	←――――――――――→

観察期間の開始は同意取得日からとする。

＜破綻出血/手術時＞

	FⅧ製剤投与	
	直前	投与 30 分後（±15 分）
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（奈良県立医科大学のみ）	○	○

* 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。

● 観察項目

1） 患者背景（0M）

同意取得時年齢、血友病 A の重症度、エミシズマブ使用歴、現在までの FⅧ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：登録時、破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ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（Cre）、フィブリノゲン、フィブリン・フィブリノゲン分解産物（FDP）、D-dimer

3） 血液検査 2：登録時、破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ製剤投与前後）

血漿を用いた包括的凝固測定（トロンビン生成試験、凝固波形解析）および FⅧ活性の測定、エミシズマブ血中濃度

4） 血液検査 3：破綻出血および手術時の止血管理時（FⅧ製剤投与前後）

全血を用いた包括的凝固機能検査[rotational thromboelastometry（ROTEM®）、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。

5）　破綻出血/手術

観察中に破綻出血/手術のために来院した際に、それまでの出血歴について聴取する。
使用したFⅧ製剤投与については、投与日時、製剤名、投与量の詳細を報告する。（自宅でのFⅧ製剤投与が確認された時は聞き取り内容も報告する。）治療効果の臨床的評価を通常診察によって研究責任（分担）医師が判断する。
破綻出血/手術時の治療が終了した際には、総合的な治療効果と有害事象の有無に関する評価を臨床的な診察情報と検査結果から実施する。

6）　有害事象

来院時に有害事象の有無を確認する。

2.4 評価項目

本研究における評価項目の概要は以下に示すとおりである。

主要・副次・探索	有効性・安全性	評価項目	集計方法
主要	有効性	FⅧ製剤投与後の凝固波形解析における最大凝固速度	平均
副次	有効性	1）臨床症状における止血状況の評価	頻度・割合
		2）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」におけるFⅧ製剤投与前後の凝固パラメータ	平均
		3）抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における登録時とFⅧ製剤投与前の凝固パラメータ	平均
		4）FⅧ製剤投与前後の採血検体におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ	平均
		5）登録時とFⅧ製剤投与前におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ	平均
	安全性	FⅧ製剤の投与後の臨床症状における止血状況	頻度・割合

		FⅧ製剤投与前後における凝血学的検査の各パラメータ（血小板、FDP、D-dimer）	平均
		有害事象	頻度・割合、一覧
探索	有効性・安全性	登録時の採血検体におけるエミシズマブ抗体添加有無でのエミシズマブ血中濃度と凝固パラメータとの関係の評価	平均

2.5 サンプルサイズとその設定根拠

本研究の主要エンドポイントはエミシズマブ定期投与中での FⅧ製剤投与前後の凝固波形解析における最大凝固速度の増加である。エミシズマブ投薬下において FⅧ製剤を投与した場合の最大凝固速度（Ad|min1|）を測定した先行研究では、Ad|min1|の標準偏差（SD）は FⅧ製剤の投与量によって大きく変化せず 0.6～0.7 であった。今回の研究において、FⅧ製剤投与後における Ad|min1|の平均値を、95%信頼区間の幅が±0.25（0.5 の幅）で推定を行う場合、SD を 0.7 と仮定すると 30 イベント分の検体があれば、目標とする推定精度となる。

現在、奈良県立医科大学小児科でフォローしているエミシズマブ定期投与中のインヒビター非保有血友病A患者数は 46 名おり、この中で、昨年、奈良県立医科大学で破綻出血を起こした患者数は 5 名、手術症例は 6 名であった。（11/46　24%）しかし今回の参加施設全体では、奈良県立医科大学と同様の対応が困難な場合も想定され、緊急搬送された破綻出血などに小児科医が対応できなかった場合・大量出血のため最初から FⅧ製剤投与量が 30±5 U/kg を超えることが予想される場合などによりイベントが観察できないことを考慮して 1 年あたりの登録人数の約 15%を本研究の観察可能な出血イベント発生率と仮定した。

対象者において平均 2 年の観察が可能であるとすると、100 名の対象者を登録できれば、30 例で本研究の対象となる出血イベントが観察できる見込みである。ただし、3 年の観察期間を経ても 30 例が収集できない場合を想定し、30 例に到達するまでは対象者 1 名につき 2 回までの出血または手術による FⅧ製剤投与について前後採血を実施することができるものとする。3 年の観察期間を経ずに 30 例を収集できた場合は、その段階で主要評価に必要なデータ収集が達成されたものとみなし観察期間を終了する。

2.6 中間解析

本試験において、中間解析は行わない。

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30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（実施計画書公表日から3年；2024年12月20日）
（研究計画書「15 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	1） 4歳以上のインヒビター非保有*男性先天性血友病A患者 *インヒビター非保有とは、エミシズマブによる治療開始時あるいは開始前にインヒビターが陰性であることが診療録で確認できているものとする。インヒビター陰性の基準については各施設の基準に従う。
	2）最新の添付文書に基づきエミシズマブの投与が5回以上継続されている患者
	3）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
	4）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	1）定期受診や出血イベント時の来院が困難な患者
	2）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）
	3）採血が著しく困難な患者
	4）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 3)
  「抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における登録時と FⅧ製剤投与前の凝固パラメータ」
- 副次エンドポイント 5)
  「登録時と FⅧ製剤投与前におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ」

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(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。

3.4.3 測定範囲外となった臨床検査値の取り扱い

本試験におけるいくつかの測定値では、測定結果が検出限界値以下（もしくは未満）となる場合がある。その場合は原則として、検出限界値を2で除した数値で置き換え、統計解析を行う（もし必要がある場合には、検出限界値以下（もしくは未満）となったものを0で置き換えた解析を補足的に行うものとする）。

例：検出限界値が2.0、測定結果として「2.0未満」の場合 → 2.0÷2＝1.0 として置き換える。

3.4.4 来院・観察スケジュール番号（Visit）への変換

各 VISIT における Allowance は「2.3 観察・検査項目およびスケジュール」の表 1 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。来院予定日からのずれが同じ場合には、来院予定日よりも遅いほうを採用する（例：来院予定日の 4 日前（－4 日）と 4 日後（+4 日）にそれぞれデータがある場合には、4 日後（+4 日）のデータを採用する）。

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、使用した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
    - 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 FVIII 製剤の使用歴

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 FVIII 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

本研究の有効性に関する要約として、以下の解析を実施する。

5.1 主たる有効性の解析

- 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FⅧ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FⅧ製剤投与前・後にて、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて箱ひげ図、蜂群図、Spaghetti plotなどにより図示を行う。

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、以下に示す登録時検体を用いた有効性の評価においては、SSを対象とした解析も行う。

5.2.2.1 臨床症状における止血状況の評価

- 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

5.2.2.2 抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における FⅧ製剤投与前後の凝固パラメータ

- 一定用量のFⅧ製剤投与前・後にて、凝固パラメータの平均値とその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FⅧ製剤投与後の各凝固パラメータ検査値）－（一定用量のFⅧ製剤投与前の各凝固パラメータ検査値）
- 一定用量のFⅧ製剤投与前・後それぞれの時点ごとに、凝固パラメータの平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて箱ひげ図、蜂群図、Spaghetti plotなどにより図示を行う。

5.2.2.3 抗エミシズマブ抗体添加の「有・無」における登録時と FⅧ製剤投与前の凝固パラメータ

- 登録時および一定用量の FⅧ製剤投与前にて、凝固パラメータの平均値とその 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 FⅧ製剤投与後の各凝固パラメータ検査値）－（一定用量の FⅧ製剤投与前の各凝固パラメータ検査値）
- 登録時および一定用量の FⅧ製剤投与前それぞれの時点ごとに、凝固パラメータの平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出する。また、必要に応じて箱ひげ図、蜂群図、Spaghetti plot などにより図示を行う。

5.2.2.4 FⅧ製剤投与前後の採血検体におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ

- エミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータについて、以下の 4 条件での値をそれぞれの測定項目で算出し、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値など）による要約を行う。必要に応じて散布図などによる図示や相関係数の推定などを行う。
  - FⅧ製剤投与前
  - FⅧ製剤投与後
  - 変化量（投与後－投与前）

5.2.2.5 登録時と FⅧ製剤投与前におけるエミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータ

- エミシズマブ血中濃度および一般的凝血学的パラメータについて、以下の 4 条件での値をそれぞれの測定項目で算出し、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値など）による要約を行う。必要に応じて散布図などによる図示や相関係数の推定などを行う。
  - 登録時
  - FⅧ製剤投与前
  - 変化量（投与前－登録時）

5.3 探索的な有効性の解析

5.3.1 登録時の採血検体におけるエミシズマブ抗体添加有無でのエミシズマブ血中濃度と凝固パラメータとの関係の評価

- エミシズマブ血中濃度および凝固パラメータについて、抗エミシズマブ抗体添加の有・無ごとの値をそれぞれの測定項目で算出し、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値など）による要約を行う。必要に応じて、散布図（抗エミシズマブ抗体添加の有・無で色分け）などによる図示や相関係数の推定などを行う。

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、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 死亡・重篤な有害事象（臨床研究法の疾病等に相当するもの）、その他の重要な有害事象

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、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 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

6.5 臨床検査値による評価

- 凝血学的検査の各パラメータ（血小板、FDP、D-dimer）について、以下を算出する。
  - FⅧ製剤投与前
  - FⅧ製剤投与後
  - 変化量（投与後－投与前）
  - 変化率（投与後÷投与前）
- 算出したそれぞれについて、要約統計量（平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値など）による要約を行う。必要に応じて、箱ひげ図、蜂群図、Spaghetti plot などにより図示を行う。

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値は小数点以下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
- 回帰係数などモデルによる推定値は統計解析ソフトの表示（アウトプット）をそのまま記載する
- その他の要約指標については原則として小数点以下2桁で表示する

9. 技術的詳細事項

統計解析ソフトは SAS Ver9.4 を用いる

11. 研究計画書から記載事項の変更・改訂の要約

研究計画書からの記載事項の変更・改訂は、とくに行っていない。

参考文献

- ICH-E9「臨床試験のための統計的原則」
- CAGUYAMA Study　研究計画書（1.9版）

作成・改訂の履歴

版	作成・改訂日	作成・改訂者	主な改訂理由
1.0	2024年8月19日	小津 有輝	新規作成