エイフスチラ静注用

2.5　臨床に関する概括評価

CSL ベーリング株式会社

目次

本項の記載に関する説明 6
2.5　臨床に関する概括評価 7
2.5.1　製品開発の根拠 7
2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症 7
2.5.1.2　疾患の臨床的／病態生理学的側面及び根拠 8
2.5.1.2.1　疾患の記述及び疫学 8
2.5.1.2.2　適応症を裏付ける治療上の根拠 9
2.5.1.3　臨床開発プログラムの要約 10
2.5.1.4　ガイドライン及び規制当局の助言の考慮 17
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準 17
2.5.1.6　外国臨床データの使用 17
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1　製剤及び製造工程の概観 17
2.5.2.2　生体試料分析法 18
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 21
2.5.3.1.1　成人（18 歳以上 65 歳以下）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）での PK プロファイル（1001 試験） 21
2.5.3.1.2　小児（0 歳以上 12 歳未満）での薬物動態プロファイル（3002 試験） 24
2.5.3.2　母集団薬物動態 25
2.5.3.3　吸収、分布、代謝及び消失 26
2.5.3.4　本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響 26
2.5.3.5　薬物動態の結論 27
2.5.4　有効性の概括評価 27
2.5.4.1　試験対象集団の被験者背景及びベースライン時の疾患特性 27
2.5.4.2　有効性の結果 28
2.5.4.2.1　出血エピソードの管理及び抑制における本剤の有効性 28
2.5.4.2.2　定期的な投与における本剤の有効性 31
2.5.4.2.3　外科手術時の補充療法における本剤の有効性 36
2.5.4.2.4　有効性の結論 36
2.5.5　安全性の概括評価 37
2.5.5.1　曝露の範囲 37
2.5.5.2　有害事象 38
2.5.5.2.1　有害事象の概観 38
2.5.5.2.2　注目すべき有害事象 40

2.5.5.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象 42
2.5.5.2.4　重篤な有害事象 42
2.5.5.2.5　外科手術を受けた被験者における有害事象 42
2.5.5.3　臨床検査値及び他の安全性の所見 42
2.5.5.4　市販後の経験 42
2.5.5.5　特殊な患者集団 42
2.5.5.6　安全性の結論 43
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 43
2.5.6.1　ベネフィット 43
2.5.6.2　リスク 45
2.5.6.3　全体的結論 46
2.5.7　参考文献 47
2.5.8　付録 50

表目次

表 2.5-1　EMA ガイドライン／FDA の要件及び実際に得られた本剤の臨床データの要約 11
表 2.5-2　本剤の臨床試験（評価試験）の概要 15
表 2.5-3　本剤の継続投与試験の概要 16
表 2.5-4　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の用量で調整した FVIII 活性の PK パラメーター（Part 1 PK 解析集団、1001 試験）‐ChS 法 22
表 2.5-5　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性の PK パラメーター （Part 3 日本人以外及び日本人 PK 解析集団、1001 試験）‐ChS 法 23
表 2.5-6　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性の PK パラメーター（Part 1 及び Part 3 日本人以外及びグローバル PK 解析集団 ; Part 3 日本人 PK 解析集団、1001 試験）－ChS 法 24
表 2.5-7　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約 （PK 解析集団、3002 試験）‐ChS 法 25
表 2.5-8　本剤によるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制の重要な有効性結果の試験別及び患者集団別の要約 （有効性解析集団、1001 及び 3002 試験） 30
表 2.5-9　本剤による定期的な投与の重要な有効性結果の試験別及び患者集団別の要約（有効性解析集団、1001 及び 3002 試験） 35
表 2.5-10　TEAE の要約（安全性解析集団、1001 及び 3002 試験） 39

図目次

図 2.5-1　rFVIII の活性化 8
図 2.5-2　本剤の臨床プログラムにおける被験者の内訳のフローチャート 13

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ABR	Annualized bleeding rate	年間出血回数
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AsBR	Annualized spontaneous bleeding rate	年換算の自然出血回数
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度‐時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	生物製剤承認申請
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
ChS	Chromogenic substrate (assay)	発色合成基質法
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Observed maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CS	Commercial scale	実生産スケール
CSL627	Company code for rVIII-SingleChain	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子の企業コード
DP	Drug Product	製剤
DS	Drug Substance	原薬
ED	Exposure day	投与日数
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FVIII	Factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIIIa	Activated factor VIII	活性型血液凝固第 VIII 因子
HC	Health Canada	カナダ保健省
IND	Investigational New Drug	治験薬
IR	Incremental recovery	回収率
IU	International Units	国際単位
IV	Intravenous	静脈内
JAN	Japanese Accepted Name	医薬品名称調査会承認名
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
OS	One-stage clotting (assay)	凝固一段法
pdFVIII	Plasma-derived Factor VIII	血漿由来血液凝固第 VIII 因子
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PEI	Paul Ehrlich Institute	パウル・エールリッヒ研究所
Ph.Eur.	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PS	Pilot scale	パイロットスケール

PTP	Previously treated patient	治療歴のある患者
PUP	Previously untreated patient	治療歴のない患者
rFVIII	Recombinant coagulation factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVIII-SingleChain	Recombinant single-chain factor VIII	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TEE	Thromboembolic event	血栓塞栓事象
US	United States	米国
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VWF	Von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
WFH	World Federation of Hemophilia	世界血友病連盟

本項の記載に関する説明

本項では以下の用語及び基準を用いた。

- 遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子（recombinant single-chain factor VIII：単鎖 rVIII）の開発コードは「CSL627」であった。本項では「単鎖 rVIII」の略語又は「本剤」と記載する。
- 本項で提示した全臨床試験の正式な試験番号は治験依頼者の治験薬コード（CSL627）に続いて下線及び 4 桁の数字を付した番号である。本項で記載する試験番号は 4 桁の数字で示す（例えば、CSL627_1001 試験は 1001 試験）。
- 「グローバル患者集団」は日本人被験者を含むすべての被験者を指す。「日本人患者集団」はすべての日本人被験者を指す。「日本人以外の患者集団」は日本人被験者を除くグローバル患者集団を指す。特に規定がない限り、本項ではグローバル患者集団について述べる。
- 1001 試験に関する英語の原資料中では、Part 1 の PK 評価に用いた対照薬の名称は「octocog alfa」である。本項においては日本での当該対照薬の医薬品名称調査会承認名（Japanese Accepted Name：JAN）コードである「ルリオクトコグアルファ」で表記した。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類及び目標適応症

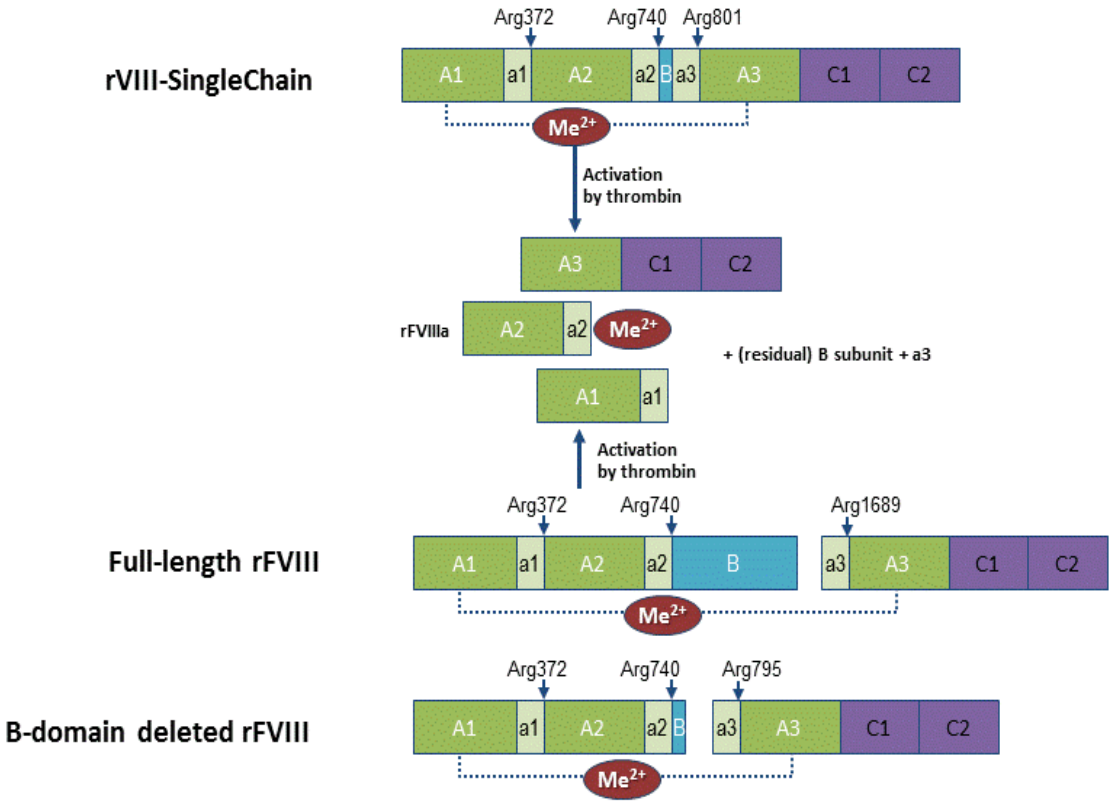
遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子［recombinant, single-chain coagulation FVIII：単鎖 rVIII（開発コード CSL627：医薬品名称調査会承認名：ロノクトコグアルファ（遺伝子組換え））、以下、「本剤」と記載する］はチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞で生産される遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（recombinant factor VIII：rFVIII）である。本剤では、内因性全長型血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の B ドメインの大部分及び隣接する酸性 a3 ドメインの 4 アミノ酸（全長型 FVIII のアミノ酸 765～1652）が除去され、FVIII の H 鎖と L 鎖の間に新たに形成された架橋により新たな N 糖鎖付加部位が導入されている。内因性 FVIII に存在する B ドメインと a3 ドメイン間のフューリン切断部位が除去されたため、本剤は単鎖 FVIII 分子として発現する。このコンセプトは以下の目的に基づく：

- 非活性化 FVIII の H 鎖と L 鎖の解離を防ぐ（Schmidbauer et al., 2015）。
- 架橋部位に新たに形成された N グリカン側鎖の遮蔽効果を利用することにより、新規抗原性が生じる可能性を低下させる。
- rFVIII の発現収率を高める。
- 安定した単鎖 rFVIII 遺伝子構築物により工程収率を高める。

以上に加えて、本剤はその天然の担体タンパク質であるフォン・ヴィレブランド因子に対して、他の遺伝子組換え FVIII 分子よりも強力な親和性を示す（Schulte, 2013）。フォン・ヴィレブランド因子は FVIII に結合し、FVIII 分子を初期のタンパク質分解から保護することから、より強力な親和性により PK プロファイルが改善するものと考えられる。

本剤が活性化すると内因性全長型 FVIII から生成される活性型血液凝固第 VIII 因子（Activated FVIII：FVIIIa）と同一のアミノ酸配列を持つ分子が生成される（図 2.5-1 参照）。

図 2.5-1　rFVIII の活性化



rFVIII の活性化経路を示す。開裂部位（小矢印）での活性化の後、全長型 FVIII、B ドメイン切断型 rFVIII、単鎖 rVIII はすべて構造的に同一の活性型 FVIII 分子（rFVIIIa、図中央）に変換される。

CSL ベーリング社は以下の治療状況下で本剤の検討を行い、成人、青年及び小児の「血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制」の適応で本剤を開発した。

- 出血エピソードの管理及び抑制
- 出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与
- 周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）

2.5.1.2　疾患の臨床的／病態生理学的側面及び根拠

2.5.1.2.1　疾患の記述及び疫学

血友病 A はまれに起こる重篤な X 連鎖劣性の出血性疾患であり、主に男性で見られ、FVIII 欠乏を特徴とする。血友病 A 患者では主たる血小板由来の止血機能は影響を受けないが、トロンビン産生量が不十分であるために安定したフィブリン血栓が生成されない。血友病 A 患者では非外傷性の自然出血及び外傷時の出血時間の著しい延長が見られる。まれに、生命を脅かす出血が生じることがある。

患者は欠乏した FVIII の残留活性（%）の程度に応じて様々な臨床症状を呈する。残留活性は血友病 A の重症度分類に用いられる（WFH, 2012）。

- FVIII 活性 1%未満：重度血友病 A
- FVIII 活性 1～5%：中等度血友病 A
- FVIII 活性 5～40%：軽度血友病 A

重度血友病 A 患者では関節及び筋肉内に自然出血が生じ、慢性的で、日常生活に支障をきたす関節障害に至ることが多い。

血友病 A 患者の凝固因子補充療法における以下の 2 つの重症合併症は、血漿中半減期（$t_{1/2}$）が短いこと及び免疫原性の可能性があることに起因している：

- 関節内出血による関節症の発症
- FVIII インヒビターの産生

世界各国での血友病 A の有病率を調査した Stonebraker らによると、経済協力開発機構（Organisation for Economic Co-operation and Development：OECD）の高所得国での血友病 A の平均有病率は男性 100,000 人あたり 5.3 人（韓国）～38.6 人（アイスランド）であった。OECD 非加盟の高所得国では 1.0 人（サウジアラビア）～16.3 人（スロベニア）、高中所得国では 2.9 人（レバノン）～17.5 人（ハンガリー）、低中所得国では 0.1 人（インドネシア）～16.2 人（マケドニア）、低所得国では 0.04 人（トーゴ）～6.0 人（ウズベキスタン）であった（いずれも男性 100,000 人あたりの有病率；Stonebraker et al., 2010）。

2013 年に世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia：WFH）が 107 ヵ国で実施した調査では、全世界での血友病 A 患者数は全人口 6,461,067,861 人に対して 140,313 人（100,000 人あたり 2.2 人）であった。血友病 A 患者数の最も多い国はインド（13,448 人：100,000 人あたり 1.1 人）であり、次いで米国（12,957 人：100,000 人あたり 4.1 人）、中国（9,675 人：100,000 人あたり 0.7 人）、ブラジル（9,348 人：100,000 人あたり 4.7 人）、ロシア（5,801 人：100,000 人あたり 4.1 人）、英国（5,651 人：100,000 人あたり 8.9 人）であった（WFH Global Survey, 2014）。

日本では、2015 年度の血液凝固異常症全国調査において、総人口約 127,110,000 人のうち血友病 A 患者は合計 4,986 人（100,000 人あたり 3.9 人）であった（エイズ予防財団, 2016）。日本人血友病 A 患者の約 61%が定期補充療法を受けていると報告されている（エイズ予防財団, 2016）。疾患重症度のデータが得られた日本人血友病 A 患者 2,622 名の内訳は重度 1,697 名（65%）、中等度 440 名（17%）、軽度 485 名（18%）であった（エイズ予防財団, 2016）。

2.5.1.2.2　適応症を裏付ける治療上の根拠

血友病 A 治療の主な目的は出血時の出血エピソードの管理（オンデマンド療法）又は出血エピソードの抑制（定期的な投与）のいずれかである。外因性 FVIII［血漿由来 FVIII（plasma-derived FVIII：pdFVIII）又は rFVIII］補充療法では、止血のために投与された FVIII レベルの増加により凝固因子の欠乏状態が一時的に改善される（オンデマンド療法）か、又は出血が抑制される（被験者個々に合わせたレジメンでの定期的な投与）。定期的な投与の目的は疾患重症度を重度

から中等度に下げることであるが、治療目標はできるだけ多くの関節出血を抑制し、それにより障害が残るような関節疾患の進行を遅らせる（又は抑制する）ことである。

定期的な投与のレジメンにより出血エピソードは減少するものの、現在市販されている FVIII 製剤の $t_{1/2}$ は短いために多くの患者が頻回投与を必要とし、一部の患者ではそれが大きな負担となる。特に若年小児に対して頻回に定期的な投与を行う場合、頻回の投与を実施していく過程で投与静脈の確保が困難になることが多いためにしばしば中心静脈ポートの留置を要するが、それにより易感染性リスクが生じ、さらに血栓塞栓事象の発症を最小限に抑えるために適切な管理が必要となる（Ljung, 2007; Komvilaisak et al., 2006）。新規 rFVIII 製剤では週 2 回投与が可能であり、それにより一部の患者に対する頻回投与の負担が軽減される。

近年、複数の新規 rFVIII 製剤が販売されているが、そのほとんどが $t_{1/2}$ の大幅な延長を目的に開発された。これらの製剤のうちで、血漿中 $t_{1/2}$ が循環血液中での FVIII 分子の寿命を決定するフォン・ヴィレブランド因子（von Willebrand factor：VWF）の $t_{1/2}$ を上回るものはない（Tuddenham et al., 1982; Schulte, 2011）。

本剤は単一ポリペプチド鎖分子として開発され、活性化後は内因性 FVIIIa 及び他の rFVIII 分子の活性型と識別することはできない（図 2.5-1）。H 鎖と L 鎖を共有結合させ単鎖とすることにより VWF への結合親和性が向上した（Schulte, 2013）。非臨床試験において VWF への高い結合親和性が確認され、全長型 rFVIII と比べて薬物動態（pharmacokinetics：PK）及び薬力学（pharmacodynamics：PD）的特性が改善した（Zollner et al., 2014）。Ex-vivo 試験では、タンパク質分解からの保護に加えて、VWF が抗原提示細胞による rFVIII の認識を妨げることが示唆されており、この機序によりインヒビター産生のリスクが軽減されると考えられる（Dasgupta et al., 2007; Delignat et al., 2012）。

CSL ベーリング社は、全長型 rFVIII よりも PK 特性が改善され、投与頻度の少ない（週 2 回投与）高純度製剤を血友病 A 患者に提供するために、本剤の臨床開発を行ってきた。さらに、本剤は出血エピソードの管理及び定期的な投与において極めて有効である。

2.5.1.3　臨床開発プログラムの要約

本剤の臨床開発プログラムは、成人及び小児の血友病 A 患者（FVIII 活性 1%未満）を対象に、本剤の PK プロファイル、安全性及び有効性を検討することを目的としており、完了した 2 つの評価試験（ピボタル試験：1001 及び 3002 試験）から構成される。

- **1001 試験**：重度血友病 A 患者を対象とし、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子製剤（rFVIII；JAN：ルリオクトコグアルファ）との比較において本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）の安全性、有効性及び薬物動態を検討し、さらに本剤において薬物動態を再度検討し、安全性及び有効性を検討する、多施設共同、非盲検、クロスオーバー比較、第 I／III 相試験（*完了；日本人被験者を含む国際共同試験*）。
  1001 試験の治験総括報告書を 5.3.5.1 項に添付した。

- **3002 試験**：重度血友病 A の患児を対象とし、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）の薬物動態、有効性及び安全性を検討する非盲検第 III 相試験 *（完了）*。
  3002 試験の治験総括報告書を 5.3.5.2 項に添付した。

1001 及び 3002 試験のグローバル患者集団 258 名におけるデータにより、本剤の臨床試験プログラムは、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）の 2011 年 7 月 21 日付 FVIII 製剤開発ガイドライン EMA/CHMP/BPWP/144533/2009（EMA, 2011）及びアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）が定めた被験者数、ED、外科手術、及び PK データの被験者数に関する要件をすべて満たした（あるいはそれを上回った）。その要約を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1　EMA ガイドライン／FDA の要件及び実際に得られた本剤の臨床データの要約

年齢群（歳）	ガイドラインの要件	本剤の実際の被験者数（試験番号）
PTP 及び ED 数（EMA, 2011）		
12 歳以上	50 ED 以上の PTP 50 名以上	120 名（1001 試験）
6 歳以上 12 歳未満	50 ED 以上の PTP 25 名以上	27 名（3002 試験）
0 歳以上 6 歳未満	50 ED 以上の PTP 25 名以上	38 名（3002 試験）
全年齢	50 ED 以上の PTP 100 名以上	185 名（1001 試験及び 3002 試験）
PK（EMA, 2011）		
0 歳以上 6 歳未満	PK データが得られた PTP 12 名以上	20 名（3002 試験）
6 歳以上 12 歳未満	PK データが得られた PTP 12 名以上	19 名（3002 試験）
12 歳以上	PK データが得られた PTP 12 名以上	64 名、12 歳以上 65 歳未満（1001 試験、Part 3）
外科手術（EMA, 2011）		
12 歳以上	PTP 5 名以上で外科手術（大手術からなる）10 回以上	PTP 13 名で外科手術 16 回（1001 試験）
インヒビター産生及び投与日数（FDA Pre-IND Meeting Minutes）		
全年齢	50 ED 以上の PTP 104 名以上のうち、インヒビター産生最大 2 例	50 ED 以上の PTP 120 名のうち、インヒビター産生 0 例（1001 試験） 50 ED 以上の PTP 65 名のうちインヒビター産生 0 例（3002 試験）

ED、投与日数；PK、薬物動態；PTP、治療歴のある患者

本剤の 1001 及び 3002 試験には、以前に FVIII 製剤の投与を受け*、FVIII インヒビター産生の既往歴がなく、正常な免疫能を有する**被験者を組み入れた。

*rFVIII 又は pdFVIII、投与日数（曝露日数、以下 ED と示す）が 150 ED 超の 12 歳以上の被験者（1001 試験）及び 50 ED 超の 0 歳以上 12 歳未満の被験者（3002 試験）。

**ヒト免疫不全ウイルス陽性患者の場合には、CD4 200/ μL 超。

1001 試験では 18 歳以上 65 歳以下（Part 1 及び 2）及び 12 歳以上 65 歳以下（Part 3）の被験者、3002 試験では 12 歳未満の被験者を対象とした。「小児患者」の一般的な定義は年齢 18 歳未満の患者であるが、小児の血友病患者は通常、年齢 12 歳未満の患者と定義される。ほとんどの血友病患者で幼少期に治療が開始される。そのため、小児を対象とした 3002 試験では年齢

12 歳未満の被験者を対象とした。1001 試験では青年及び成人の被験者（年齢 12 歳以上）を対象とした。

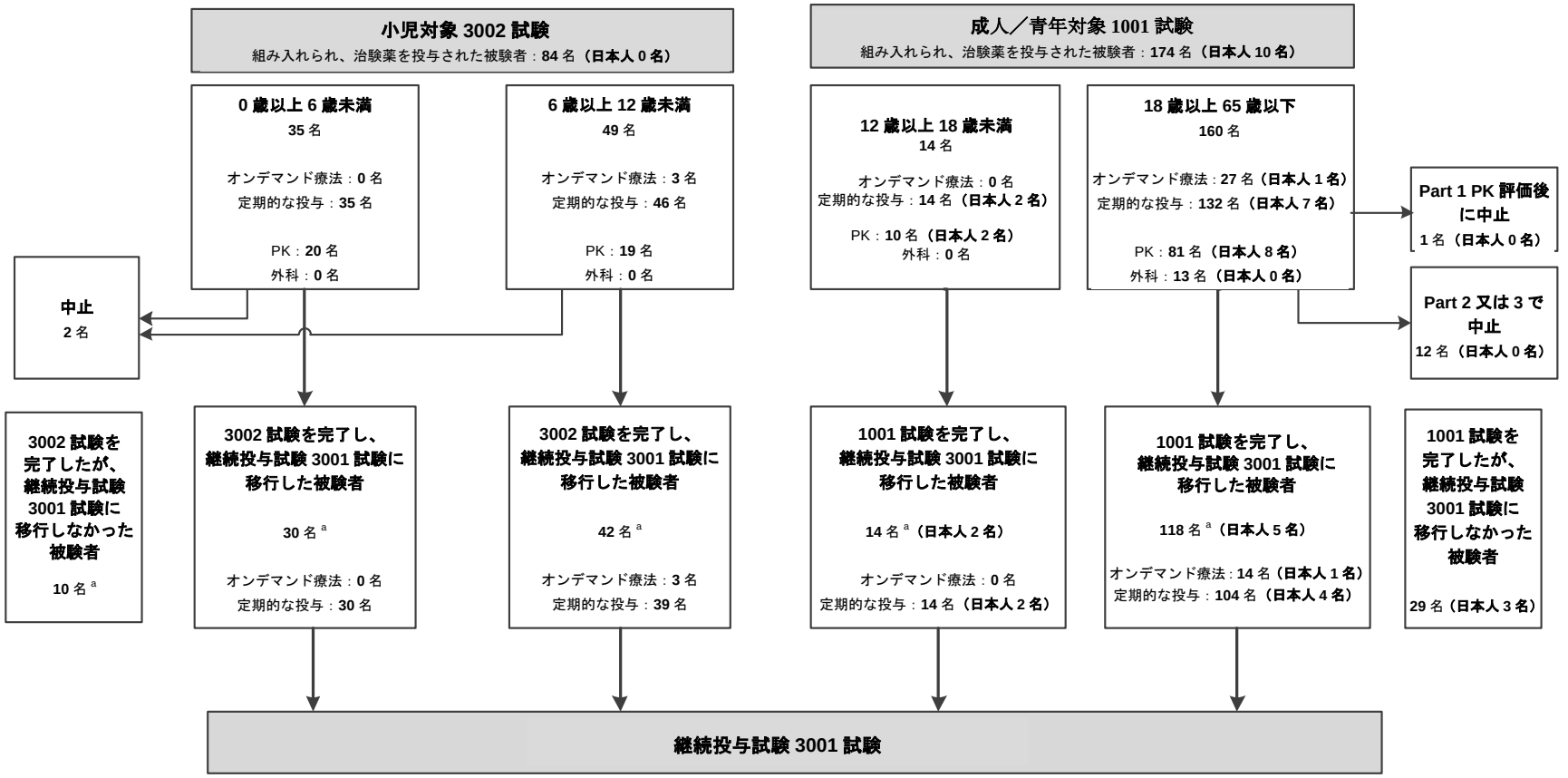
合計 175 名の成人／青年被験者が 1001 試験に参加し、84 名の小児被験者が 3002 試験に参加した。1001 及び 3002 試験の詳細な記述を 2.7.3.2 項に示す。

成人／青年（年齢 12 歳以上）の日本人被験者 10 名が 1001 試験の Part 3 に参加した。本剤の臨床開発プログラムに組み入れられた年齢 12 歳未満の日本人被験者はいなかった。本項では、日本人被験者のデータを別途提示する。可能な場合は、日本人患者集団とグローバル患者集団間で結果を比較する。ただし、日本人患者集団の被験者数が少なかったため、両対象集団間を比較する正式な統計解析は行わなかった。

1001 試験の日本人患者集団のデータは 5.3.5.1 項（表番号の最後の「J」で表示）に提示する。

グローバル患者集団を対象とした本剤の開発プログラムにおける年齢群別及び投与レジメン別の被験者内訳のフローチャートを図 2.5-2 に示す。

図 2.5-2　本剤の臨床プログラムにおける被験者の内訳のフローチャート



PK、薬物動態
[a]　1001 及び 3002 試験は完了しており、最終の被験者数を示す。

現在実施中の継続投与試験（3001 試験）は EMA の製造販売後の要件（100 ED 以上の PTP 200 名以上、EMA, 2011）を満たすべく実施されている。3001 試験に PUP を組み入れるために、CSL ベーリング社は 20[redacted] 年[redacted] 月に治験実施計画書改訂第 2 版を規制当局及び倫理委員会に提出した。

上記以外に本剤の試験の実施は計画していない。

表 2.5-2　本剤の臨床試験（評価試験）の概要

試験、 進行状況	試験の種類	試験デザイン	試験の主要目的	被験者数及び年齢	治療期間	治験実施施設の 所在地
1001 試験 完了	安全性、有効性 及び PK	第 I／III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検（外科的 substudy を含む）	本剤の PK プロファイルの特徴を明らかにする。 出血エピソードの抑制及び治療における有効性を立証する。 定期的な投与がオンデマンド療法よりも有効であることを立証する。 外科手術時の補充療法における本剤の有効性を立証する。 インヒビター産生率を調べる。	**グローバル患者集団** 174 名 [a]（PTP） *外科的 substudy：* 13 名（PTP） 年齢中央値（最小値、最大値）：31.3（12、64）歳 **日本人患者集団** 10 名（PTP）[a] *外科的 substudy：* 0 名 年齢中央値（最小値、最大値）：31.5（12、46）歳	**グローバル患者集団** 平均：8.5 箇月 ED 中央値：64 ED **日本人患者集団** 平均：10.3 箇月 ED 中央値：92 ED	オーストラリア、 オーストリア、 カナダ、チェコ、 ドイツ、 ハンガリー、 イタリア、日本、 レバノン、 マレーシア、 オランダ、 フィリピン、 ポーランド、 ルーマニア、 ロシア、 南アフリカ、 スペイン、 ウクライナ、英国、 米国
3002 試験 完了	安全性、有効性 及び PK	第 III 相、プロスペクティブ、多施設共同、非盲検	治験責任医師による 4 点評価スケールに基づき、大出血及び小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。	84 名（PTP）[a] 年齢中央値（最小値、最大値）：7.0（1、11）歳 0 歳以上 6 歳未満：35 名（PK データ 20 名） 6 歳以上 12 歳未満：49 名（PK データ 19 名）	平均：6.0 箇月 ED 中央値：0 歳以上 6 歳未満：52 ED 6 歳以上 12 歳未満：59 ED	オーストラリア、 オーストリア、 フランス、 ジョージア、 ドイツ、イタリア、 レバノン、 マレーシア、 オランダ、 フィリピン、 ポーランド、 ポルトガル、 ルーマニア、 スペイン、スイス、 タイ、トルコ、 ウクライナ、米国

略語：ED、投与日数；PK、薬物動態；PTP、治療歴のある患者
[a]　安全性解析集団

表 2.5-3　本剤の継続投与試験の概要

試験、 進行状況	試験の種類	試験デザイン	試験の主要目的	予定被験者数及び治療期間
3001 試験 実施中	安全性、有効性	第 III 相、プロスペクティブ、 多施設共同、非盲検 （継続投与試験）	**PTP**：先行する 1001 又は 3002 試験に参加した被験者並びに本剤の投与を受けたことのない PTP におけるインヒビター産生について本剤の長期投与時の安全プロファイルの特性を明らかにする。 **PUP**： －インヒビター産生について本剤の安全性の特性を明らかにする。 －本剤でのオンデマンド療法及び定期的な投与の有効性を評価する。	**PTP**：100 ED 以上を達成した 200 名以上 **PUP**：50 ED 以上を達成した 50 名以上

略語：ED、投与日数；PTP、治療歴のある患者；PUP、治療歴のない患者

2.5.1.4　ガイドライン及び規制当局の助言の考慮

本剤の臨床開発プログラムは、EMA ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use：CHMP）のガイドライン「Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor VIII Products（EMA, 2011）」に従い、米国 FDA 及び日本の医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）のガイダンスを参考に実施された。

本剤を開発中の 20[redacted] 年[redacted] 月に、CSL ベーリング株式会社は PMDA からの科学的助言を得た。

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準

本剤の臨床開発プログラムは、医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation：ICH）の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（Good Clinical Practice：GCP）ガイドライン、日本の GCP、ヘルシンキ宣言（2008）及び CSL ベーリング社の臨床研究開発部門の標準業務手順書に従って実施された。

2.5.1.6　外国臨床データの使用

本剤の試験には血友病 A 患者をグローバル規模で組み入れ、国際的に認められた標準治療（WFH, 2012）に沿った血友病 A 治療を行った。被験者背景及びベースライン時の特性は典型的な血友病 A 患者集団を反映している。

臨床開発プログラムにはアフリカ系アメリカ人／黒人及びアジア人の被験者が含まれた。

各試験の実施国を表 2.5-2 に示す。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤及び製造工程の概観

本製剤（Drug Product：DP）は保存剤を含まない静脈内注射用凍結乾燥製剤であり、FVIII（表示含量）250、500、1000、1500、2000、2500 及び 3000 国際単位（IU）を含む単回使用のガラス製バイアル（6 mL 又は 10 mL）で提供される。投与に先立ち、注射用水 2.5 mL（250～1000 IU バイアルの場合）又は 5 mL（1500～3000 IU バイアルの場合）で凍結乾燥粉末を溶解する。有効成分は安定剤及び充填剤を含むヒスチジン緩衝液中で製剤化されている。新規添加剤又は動物・ヒト由来の添加剤は含まない。添加剤は現在市販中の pdFVIII 及び rFVIII 製剤で使用が承認されているものを選択した。

製造工程の設計段階を通して、本剤原薬（Drug Substance：DS）の望ましい品質特性が達成できるよう、製造工程の開発を行った。製造工程が一貫して稼働するように、通常の操作範囲及び立証された許容範囲を確立した。

本剤開発の初期段階では重要品質特性（Critical Quality Attribute：CQA）の予備的な決定、その後 CQA における一貫した品質の製剤を供給可能とする製造工程の開発に注力した。

本剤 DS の臨床開発ではパイロットスケール（pilot scale : PS）と実生産スケール（commercial scale：CS）の 2 種類の製造工程を用いた。

CS 工程では、PS 工程をスケールアップし、異なる製造所に移管した。スケール及び製造所の変更に伴い、工程を新たな工場に適応させ、工程の頑健性を向上させるための工程適応が必要となった。工程及び詳細な物理 - 化学的比較からなる包括的な同等性／同質性評価を行った。その結果、PS 工程及び CS 工程により製造された製剤は同等／同質であることが示された。

CS 工程を確立した後、系統的なリスクベース及び科学ベースの方法を用いて、本剤 DS の中間体、DS 及び DP の CQA を特定し、実生産工程を通して CQA が適切に管理されることを保証するための工程管理方針を策定した。工程バリデーションにはクオリティ・バイ・デザインの方法を用いた。

本申請に含めた 7 容量規格のうち 5 容量規格（1 バイアルあたり 250、500、1000、2000 及び 3000 IU 含有、有効成分含量としてはそれぞれ 100、200、400、400 及び 600 IU/mL に相当）を臨床試験で用いた。青年／成人を対象とした 1001 試験 Part 3 の PK 評価では最高含量及び最低含量を用いた。EMA のガイドライン（EMA, 2011）に従い、臨床試験プログラムでは本剤の 3 ロット以上が用いられた。

2.5.2.2　生体試料分析法

臨床試験検体の測定に用いた以下の測定法のバリデーションは CSL ベーリング社が社内にて実施した。

- 血漿検体中の FVIII 活性の測定 : 発色合成基質法（chromogenic substrate assay : ChS 法）
- 血漿検体中の FVIII 活性の測定：凝固一段法（one-stage clotting assay：OS 法）
- FVIII に対するインヒビターの測定
- 非中和抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）の測定
- CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の測定

PK 評価では、ChS 法及び OS 法を用いて血漿中 FVIII 活性を測定した。定量下限はそれぞれ 0.1 及び 1 IU/dL であった（2.7.2.1.4 項参照）。

本剤の力価決定に際して、CSL ベーリング社では、OS 法及び ChS 法のいずれにおいても、世界保健機構（World Health Organization：WHO）の標準 FVIII 濃縮物に対して妥当な結果を得た。すべての rFVIII 濃縮製剤（特に B ドメイン切断型）と同様、本剤では、力価決定に用いる測定法（OS 法又は ChS 法）により 1 IU に相当するタンパク量は異なる。

本剤の場合、2 種類の力価測定の比較では約 2 倍の差が見られた。CSL ベーリング社は本剤の止血作用に関する包括的かつ詳細な非臨床及び in vivo 試験を行った［2.7.1.1.3.6 項；5.3.1.4 項（投与後 FVIII 活性のモニタリングにおける OS 法及び ChS 法の測定施設間のばらつきを検討した CSL ベーリング社によるフィールド試験）、2.6.2.2 項及び 2.6.4 項（非臨床試験）参照］。CSL ベーリング社はこれらのデータに基づき、ChS 法による力価決定が、健康人において血漿 1 mL における血液凝固第 VIII 因子の止血効果に相当する本剤の量を最も正確に 1 IU として割

当て可能であると結論付けた。以上の結果及び EMA ガイダンス及び欧州薬局方（European Pharmacopoeia：Ph. Eur.）医薬品各条 1643 に基づき、臨床試験材料はすべて ChS 法に基づく力価決定を行った。この方針についてパウル・エールリッヒ研究所（ドイツ連邦のワクチン・バイオ医薬品連邦研究所）（Paul Ehrlich Institute：PEI）と議論が行われ、合意が得られた（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

凝固因子タンパク質の活性を表す IU を止血活性と対応させる考え方は国際的に用いられており、医師及び患者は出血エピソードの治療・抑制、定期的な投与及び外科手術時の補充療法のための国際的に承認された投与ガイダンスを参照することにより、製品、製造者及び地理的地域を問わず、IU 表示の凝固因子濃縮製剤を安全かつ有効に使用することができる。

臨床医学（凝固因子補充療法における用量計算）において IU の使用が妥当であることは、国際的に定められた止血能（プールした正常血漿 1 mL 中の凝固因子の生物活性及び止血能）とタンパク量を IU が関連付けるという事実に基づいている。したがって、凝固因子が完全欠損した患者への FVIII 50 IU/kg の補充は血漿中活性値として 100%（適切な測定法を用いた場合）を達成するのみならず、（臨床的により重要なことに）補充後の患者の血漿は凝固因子欠乏状態にない健康人の血漿と同程度の止血能を有することが大いに期待される。

以上のことから、本剤の臨床試験での投与は ChS 法により決定された本剤力価に基づいて行われた。これは出血エピソードの治療及び抑制並びに定期的な投与及び外科手術時の補充療法に関する WFH の推奨に沿ったものである。重度血友病 A 患者を対象とした大規模グローバル臨床試験プログラムのデータから、ChS 法により決定された力価に基づく本剤投与の治療効果が確認され、WFH 推奨に沿った用量において rFVIII 製剤に期待される範囲内の有効性が認められた（2.5.4.2.1 項；5.3.5.1 項、1001 試験 CSR 及び 5.3.5.2 項、3002 試験 CSR 参照）。

CSL ベーリング社の中央測定機関による投与後検体中の FVIII 活性の測定結果を用いて、本剤測定における OS 法と ChS 法の間の関係を検討した。ピボタル試験（1001 試験及び 3002 試験）に参加した成人、青年及び小児被験者 130 名から 160 の PK 検体が得られた。ChS 法と OS 法の間には強力かつ線形の関係が認められ、OS 法による測定値は ChS 法による測定値よりも一貫して 45%小さかった（2.7.1.1.3.6.4 項）。

CSL ベーリング社の中央測定機関以外の検査機関による FVIII 活性測定では大きな変動が予想されることから、本剤及び Advate®（全長型 FVIII；INN：octocog alfa；JAN：ルリオクトコグアルファ）の活性測定における検査機関の能力を調べるために、盲検化検体を用いたフィールド試験を行った（5.3.1.4 項参照）。OS 法における検査施設内及び施設間のばらつきは本剤とルリオクトコグアルファで同程度であった。OS 法による本剤の測定値はすべての添加濃度において目標値を約 45%過小推定した。それに対して、ChS 法の値は本剤の目標値により近かった。

FVIII 活性測定における OS 法と ChS 法の間の不一致は予測可能であることから、得られたデータから、OS 法により測定した本剤投与中の FVIII 活性のモニタリング（投与後モニタリング）結果を臨床医が解釈できるような適切なガイダンスを提供することが可能である。これに

基づき、本剤投与中の患者における血漿中 FVIII 活性は、ChS 法又は OS 法のいずれを用いてもモニタリングすることが可能である。OS 法による測定値は ChS 法による測定値よりも約 45%小さい（すなわち ChS 法による測定値＝OS 法による測定値×1.8）ことを考慮しなければならない。

FDA は、CSL ベーリング社の提案する方法（力価決定／力価に関する出荷判定には ChS 法を用いるが、投与中の FVIII 活性のモニタリングに OS 法を用いる検査施設のために、OS 法の結果から ChS 法の結果への換算係数を用いる）を受け入れた。FDA との添付文書に関する協議の中で、CSL ベーリング社は、簡便性の観点から換算係数を 1.8 から 2 に変更することを提案し、FDA により了承された。EMA とも同様の協議を行い、CSL ベーリング社は換算係数を世界的に 2 とすることを提案し、EMA に了承された。したがって、日本においても、OS 法による測定値を ChS 法の値に換算する際の係数として 2 を用いることとした。

詳細は 2.7.1 項及び Field Study Report（5.3.1.4 項）に示した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床開発プログラムでは、以下の 2 試験において本剤の PK を検討した（2.7.2 項、表 2.7.2-1）。

- 1001 試験：
  - Part 1：18 歳以上の被験者 27 名を対象とした本剤とルリオクトコグアルファの PK の比較
  - Part 3：
    - 12 歳以上の被験者 64 名（日本人被験者 10 名を含む）を対象とした本剤の初回 PK 評価、及び初回 PK 評価の 3～6 箇月後に 64 名中 30 名（日本人被験者 8 名を含む）を対象とした PK 再評価
    - 本剤の低含量及び高含量製剤の PK の比較（日本人被験者 9 名を含む）。
- 3002 試験：0 歳以上 12 歳未満 39 名（0 歳以上 6 歳未満 20 名、6 歳以上 12 歳未満 19 名）を対象とした本剤の PK の検討

1001 試験 Part 3 の PK 評価に参加したグローバル患者集団及び日本人被験者 10 名における FVIII 活性測定値（OS 法及び ChS 法）の解析にはノンコンパートメント PK 解析を用いた。

ノンコンパートメント解析に加えて、本剤の PK の特性をさらに検討するために、1001 試験の 91 名及び 3002 試験の 39 名からなる統合データを用いて母集団 PK 解析を行った。特に母集団 PK 解析では本剤 PK のばらつきの決定因子（人口統計学的及び臨床的共変量）を特定し、様々なレジメンを用いた定期的な投与における本剤の FVIII 活性 - 時間プロファイルをシミュレートした（2.5.3.2 項、詳細は 2.7.2 項及び 5.3.3.5 項、Population PK Report 参照）。以上に加えて、モデルに基づき予測したパラメーターにおいて日本人被験者と日本人以外の被験者の間で差があるかどうかを調べるために、母集団 PK 解析による比較を行った［5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subject)］。

2.5.3.1　薬物動態

本剤の試験には重度（FVIII レベル 1%未満）の血友病 A 患者を組み入れた。しかし、ウォッシュアウト期間を 4 日間設けたものの、以前の FVIII 補充療法による残留活性が PK 評価に影響を及ぼす可能性があった。そこで、被験者の投与前の血漿中 FVIII 活性による補正を行った場合と行わない場合での血漿中 FVIII 活性のノンコンパートメント PK 解析を行った。$t_{1/2}$ が短いことから、投与前値による過度の補正による偏りは後の方の PK 検体採取時点でより顕著となる。したがって、全体の PK プロファイル［血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve : AUC）、クリアランス（clearance : CL）、定常状態での分布容積（volume of distribution at steady state：V_{ss}）、$t_{1/2}$、平均滞留時間（mean residence time：MRT）］から導出されたノンコンパートメント PK パラメーターの解釈には投与前値で補正しない値を用いるべきである。それに対して、主に早い段階の PK 検体採取時点の測定値から導出された PK パラメーター［最高血漿中濃度（observed maximum plasma concentration：C_{max}）、回収率（incremental recovery：IR）］については投与前値で補正した値を用いることが適切である。

2.5.3.1.1　成人（18 歳以上 65 歳以下）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）での PK プロファイル（1001 試験）

2.5.3.1.1.1　用量調節に基づく本剤及びルリオクトコグアルファの PK の結果

1001 試験（Part 1）では、本剤はルリオクトコグアルファ（全長型 FVIII）と比べて望ましい PK プロファイルを示した。すなわち、ルリオクトコグアルファと比べて、本剤の AUC は大きく、CL は低く、$t_{1/2}$ は長かった（表 2.5-4 参照）。本剤 50 IU/kg の $t_{1/2}$ はルリオクトコグアルファよりも長く（それぞれ 14.5 及び 13.3 時間）、AUC_{inf} は約 35%大きかった（それぞれ 2090 及び 1550 IU/dL）。それに加えて、本剤 50 IU/kg の最大 FVIII 活性（IR 及び C_{max}）はルリオクトコグアルファと同程度であった。トラフ値（FVIII 活性 1%）への到達時間は 4～5 日間（用量及び外挿方法による）と推定された（5.3.3.5 項、Population PK Report 参照）。

$t_{1/2}$ は血液採取時点により偏りが生じる可能性があるが、CL はあまり影響を受けないため、FVIII 製剤の PK を比較する上でより頑健なパラメーターである。1001 試験における本剤の投与前値で補正しない CL は 2.64 mL/h/kg であり、ルリオクトコグアルファ（3.68 mL/kg/h）よりも約 30%低かった。ツロクトコグアルファ（B ドメイン切断型 rFVIII）とルリオクトコグアルファを比較した試験において、体重で補正したクリアランスの平均値はルリオクトコグアルファが 4.17 mL/h/kg、ツロクトコグアルファが 4.11 mL/h/kg（Martinowitz et al., 2011）であった。Powell の報告によると、ルリオクトコグアルファ（65 IU/Kg）の CL 値は 3.61 mL/h/kg、rFVIIIFc の CL 値は 2.32 mL/kg/h であった（Powell et al., 2012）。

表 2.5-4　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の用量で調整した FVIII 活性の PK パラメーター（Part 1 PK 解析集団、1001 試験） - ChS 法

	平均値（CV%）	
パラメーター、単位	ルリオクトコグアルファ（N = 27）	本剤（N = 27）
IR[a]、(IU/dL)/(IU/kg)	2.32 (16.4)	2.24 (15.9)
C_{max}[a]、IU/dL	116 (15.5)	113 (15.3)
AUC_t、IU•h/dL	1490 (33.9)	2000 (29.1)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1550 (35.5)	2090 (31.0)
CL、mL/h/kg	3.68 (38.2)	2.64 (32.1)
V_{ss}、mL/kg	57.1 (19.7)	50.0 (15.0)
$t_{1/2}$、時間	13.3 (32.8)	14.5 (26.0)
MRT、時間	17.1 (32.5)	20.4 (26.9)

略語：AUC_{inf}、無限大時間まで外挿した曲線下面積；AUC_t、定量化可能な最終検体採取時刻までの曲線下面積；ChS、発色合成基質法（原資料では CS）；CV、変動係数；CL、クリアランス；C_{max}、最高血漿中濃度；IR、回収率；MRT、平均滞留時間；N、PK 解析集団の被験者数；$t_{1/2}$、半減期；V_{ss}、定常状態での分布容積

[a] IR 及び C_{max} については、各被験者で投与後の各時点に測定された活性レベルから投与前の FVIII 活性レベルを減じることにより投与前値による補正を行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。他のすべてのパラメーターについては投与前値による補正は行わなかった。

引用：2.7.2 項、表 2.7.2-5

2.5.3.1.1.2　本剤 50 IU/kg 単回投与後の PK

1001 試験 Part 3 での本剤の PK 評価により Part 1 での PK 特性が確認された。この PK 再評価の結果では、安定した（時間に依存しない）PK プロファイルが示された。青年（12 歳以上 18 歳未満）の PK と成人（18 歳以上）の PK の間に差は認められなかった。Part 3 において ChS 法で測定した血漿中 FVIII 活性に基づく初回及び反復投与時の PK パラメーターの要約を表 2.5-5 に示す。OS 法に基づく PK パラメーターにおいても初回及び反復投与時の PK パラメーターは類似していた（表 2.7.2-8 参照）。

日本人患者集団で報告された平均値はすべて、日本人以外及びグローバル PK 解析集団で報告された値の範囲内であった（表 2.5-5 及び表 2.5-6）。$AUC_{0\text{-}inf}$、CL、$t_{1/2}$ 及び MRT の平均値において、わずかな変動が認められたが、この変動は日本人 PK 解析集団の被験者数が少ないためと考えられる。

表 2.5-5　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性の PK パラメーター
（Part 3 日本人以外及び日本人 PK 解析集団、1001 試験） - ChS 法

パラメーター (単位)	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値） 初回 PK		反復投与後 PK	
	日本人以外 （N = 54）	日本人 （N = 10）	日本人以外 （N = 22）	日本人 （N = 8）
IR、(IU/dL)/(IU/kg) [a, b]	1.81 (23.1)	2.07 (11.2)	2.0 (19.4)	1.97 (13.1)
	1.83 (0.868, 2.78)	2.09 (1.76, 2.38)	1.92 (1.53, 3.20)	1.88 (1.67, 2.43)
C_{max}、IU/dL [a, b]	98.2 (20.9)	109 (11.9)	109 (17.9)	103 (15.3)
	97.0 (45.5, 151)	109 (89.1, 132)	106 (80.5, 162)	93.8 (90.5, 129)
$AUC_{(0\text{-}last)}$、IU•h/dL	1740 (37.3)	2000 (15.7)	1840 (36.9)	1900 (22.0)
	1600 (642, 3840)	2010 (1520, 2480)	1860 (928, 3860)	1950 (1070, 2460)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1790 (37.7)	2060 (15.9)	1860 (38.6)	1940 (22.9)
	1620 (683, 4090)	2080 (1540, 2570)	1870 (928, 4110)	1980 (1070, 2510)
$t_{1/2}$、時間	13.7 (25.7)	16.4 (29.0)	12.2 (28.6)	14.8 (27.9)
	13.6 (6.32, 23.2)	17.2 (10.3, 23.8)	12.0 (7.6, 23.5)	15.0 (8.0, 21.1)
CL、mL/h/kg	3.28 (38.6)	2.49 (17.1)	3.16 (37.1)	2.73 (30.9)
	3.16 (1.26, 7.32)	2.41 (1.95, 3.26)	2.72 (1.31, 5.99)	2.53 (1.99, 4.65)
V_{ss}、mL/kg	60.2 (24.4)	55.7 (20.5)	52.6 (17.1)	54.7 (15.4)
	58.0 (37.1, 121)	55.1 (40.7, 76.5)	51.1 (31.5, 69.9)	52.7 (45.0, 67.4)
MRT、時間	19.9 (26.1)	23.0 (25.4)	18.0 (27.7)	21.3 (28.3)
	19.5 (9.17, 35.1)	25.5 (14.6, 31.7)	18.1 (11.7, 34.7)	22.1 (11.9, 30.9)

略語：AUC_{inf}、無限大時間まで外挿した曲線下面積；AUC_t、定量化可能な最終検体採取時刻までの曲線下面積；ChS、発色合成基質法（原資料中では CS 法）；CL、クリアランス；C_{max}、最高血漿中濃度；CV、変動係数；IR、回収率；MRT、平均滞留時間；N、PK 解析集団の被験者数；n、特定の PK 評価の対象被験者数；$t_{1/2}$、半減期；V_{ss}、定常状態での分布容積

[a] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値が得られた被験者数は 63 名（初回 PK 評価）及び 29 名（反復後 PK 評価）であった。

[b] IR 及び C_{max} については、各被験者で投与後の各時点に測定された活性レベルから投与前の FVIII 活性レベルを減じることにより投与前値による補正を行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。他のすべてのパラメーターについては投与前値による補正は行わなかった。

引用：2.7.2 項、表 2.7.2-9

表 2.5-6　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性の PK パラメーター（Part 1 及び Part 3 日本人以外及びグローバル PK 解析集団；Part 3 日本人 PK 解析集団、1001 試験）－ChS 法

パラメーター（単位）	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）		
	日本人 （N = 10）	日本人以外 （N = 81）[a]	グローバル （N = 91）[a]
IR、(IU/dL)/(IU/kg)	2.07 (11.2) 2.09 (1.76, 2.38)	1.96 (22.7)[b,d] 1.97 (0.868, 2.90)	1.97 (21.7)[c,d] 1.98 (0.868, 2.90)
C_{max}、IU/dL	109 (11.9) 109 (89.1, 132)	103 (20.0)[b,d] 104 (45.5, 151)	104 (19.3)[c,d] 104 (45.5, 151)
$AUC_{(0\text{-last})}$、IU•h/dL	2000 (15.7) 2010 (1520, 2480)	1830 (34.8) 1750 (642, 3840)	1840 (33.0) 1790 (642, 3840)
AUC_{inf}、IU•h/dL	2060 (15.9) 2080 (1540, 2570)	1890 (35.9) 1790 (683, 4090)	1910 (34.0) 1840 (683, 4090)
$t_{1/2}$、時間	16.4 (29.0) 17.2 (10.3, 23.8)	14.0 (25.8) 13.6 (6.32, 23.9)	14.2 (26.6) 13.7 (6.32, 23.9)
CL、mL/h/kg	2.49 (17.1) 2.41 (1.95, 3.26)	3.06 (38.4) 2.79 (1.26, 7.32)	3.00 (37.7) 2.70 (1.26, 7.32)
V_{ss}、mL/kg	55.7 (20.5) 55.1 (40.7, 76.5)	56.8 (23.9) 54.8 (32.4, 121)	56.7 (23.5) 54.8 (32.4, 121)
MRT、時間	23.0 (25.4) 25.5 (14.6, 31.7)	20.0 (26.2) 19.7 (9.17, 35.1)	20.4 (26.4) 19.8 (9.17, 35.1)

略語：AUC_{inf}、無限大時間まで外挿した曲線下面積；AUC_t、定量化可能な最終検体採取時刻までの曲線下面積；ChS、発色合成基質法（原資料中では CS 法）；CL、クリアランス；C_{max}、最高血漿中濃度；CV、変動係数；IR、回収率；MRT、平均滞留時間；N、PK 解析集団の被験者数；n、特定の PK 評価の対象被験者数；$t_{1/2}$、半減期；V_{ss}、定常状態での分布容積

[a] 日本人以外の解析集団及びグローバル解析集団については、Part 1 の投与後及び Part 3 の初回投与後の併合 PK データを示す。

[b] IR 及び C_{max} については、投与前値で補正した測定値が得られた総被験者数は 80 名であった。

[c] IR 及び C_{max} については、投与前値で補正した測定値が得られた総被験者数は 90 名であった。

[d] IR 及び C_{max} については、各被験者で投与後の各時点に測定された活性レベルから投与前の FVIII 活性レベルを減じることにより投与前値による補正を行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。他のすべてのパラメーターについては投与前値による補正は行わなかった。

引用：1001 試験、表 14.2.17.5.3 及び表 14.2.17.7.1

その他の PK 評価：バイアル含量及びロット

本剤の低含量と高含量製剤の間には、PK 及び安全性／忍容性プロファイルに意味のある差は認められなかった（2.7.2.2.1 項；2.7.4.2.1.1.2.1 項及び 2.7.4.2.1.4.4.1 項参照）。

それに加えて、検討した本剤のロット間で PK における意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.1 項及び 5.3.3.5 項参照）。

2.5.3.1.2　小児（0 歳以上 12 歳未満）での薬物動態プロファイル（3002 試験）

3002 試験では、本剤の投与前及び投与 1、5、10、24 及び 48 時間後に PK 検体を採取した。予想されたとおり（Steele et al., 2014）、本試験の 0 歳以上 12 歳未満の被験者の平均 $t_{1/2}$ は 1001 試験の 12 歳以上 65 歳未満の被験者よりも短く、平均 CL は高かった。しかし、0 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の PK パラメーターにおいて意味のある明らかな差は認められなかった。FVIII の体重で補正した CL は小児から成人にかけての年齢及び／又は体重の増加

に伴いおおむね減少し、$t_{1/2}$ は延長した（Blanchette et al., 2008; Bjorkman and Berntorp, 2001; Steele et al., 2014; Carlsson et al., 1993）。

表 2.5-7　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約
（PK 解析集団、3002 試験） - ChS 法

パラメーター、単位	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値） 0 歳以上 6 歳未満 （N = 20）	6 歳以上 12 歳未満 （N = 19）	0 歳以上 12 歳未満 （N = 39）
IR[a]、(IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)	1.63 (20.2)
	1.55 (1.18, 2.76)	1.69 (0.920, 2.35)	1.63 (0.920, 2.76)
C_{max}[a]、IU/dL	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)	81.8 (19.9)
	78.6 (59.3, 138)	84.5 (46.4, 117)	81.3 (46.4, 138)
AUC_t、IU•h/dL	1010 (28.4)	1090 (26.4)	1050 (27.3)
	945 (535, 1730)	1050 (626, 1640)	1030 (535, 1730)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1080 (31.0)	1170 (26.3)	1120 (28.6)
	985 (561, 2010)	1120 (641, 1810)	1070 (561, 2010)
CL、mL/h/kg	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)	4.86 (29.5)
	5.08 (2.52, 8.92)	4.48 (2.79, 7.71)	4.65 (2.52, 8.92)
V_{ss}、mL/kg	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)	69.1 (17.4)
	70.7 (57.3, 88.3)	64.9 (44.3, 111)	68.3 (44.3, 111)
$t_{1/2}$、時間	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)	10.3 (24.4)
	10.1 (5.19, 17.8)	10.0 (6.92, 14.8)	10.0 (5.19, 17.8)
MRT、時間	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)	12.4 (21.2)
	13.0 (6.05, 17.9)	12.8 (8.22, 16.0)	12.8 (6.05, 17.9)

略語：AUC_{inf}、無限大時間まで外挿した活性／濃度 - 曲線下面積；AUC_t、定量化可能な最終検体採取時刻までの活性／濃度曲線下面積；ChS、発色合成基質法；CL、クリアランス；C_{max}、最高血漿中濃度；CV、変動係数；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IR、回収率；IU、国際単位；MRT、平均滞留時間；N、PK 解析集団の被験者数；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子；$t_{1/2}$、半減期；V_{ss}、定常状態での分布容積

[a] IR 及び C_{max} については、各被験者で投与後の各時点に測定された活性レベルから投与前の FVIII 活性レベルを減じることにより投与前値による補正を行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。他のすべてのパラメーターについては投与前値による補正は行わなかった。

引用：2.7.2 項、表 2.7.2-12

2.5.3.2　母集団薬物動態

グローバル母集団 PK 解析では、総体重及びベースライン時の VWF レベルを CL の有意な共変量、総体重を中央分布容積（V1）の有意な共変量とする 2 コンパートメント母集団 PK モデルにより FVIII 活性を十分に説明できた。年齢（カテゴリカルデータ）は V1 の有意な共変量ではなく、年齢を共変量に含めた場合と含めなかった場合のシミュレーションの結果は同様であり、年齢の影響はほとんど認められなかった。カテゴリカルな共変量（日本人及び日本人以外）は CL 及び V1 にとって有意ではなく、CL 及び V1 のモデルに基づく推定値は日本人及び日本人以外の被験者間で同程度であった。

FVIII の最終の母集団 PK モデルを用いたシミュレーションにおいて、本剤 50 IU/kg 単回投与後の総最大 FVIII 活性の中央値は約 100 IU/dL と予想され、総 FVIII 活性の中央値は 5.1 日後には 1%（1 IU/dL）まで減少した。

シミュレーションに基づく、種々の定期的な投与レジメン（20～50 IU/kg）による本剤投与間における総トラフ FVIII 活性の中央値はいずれのレジメンにおいても常に 1%を上回った。シミュレーションでは、週 2～3 回投与の被験者の大部分（54～93%）が 1%を上回る総トラフ FVIII 活性を常に維持すると予測された（5.3.3.5 項、Population PK Report、表 9）。

追加の母集団 PK 解析を行ったところ、日本人以外の被験者と比べて、日本人被験者において臨床的に意味のある PK への影響は認められなかった。PK プロファイル及びパラメーターは日本人被験者と日本人以外の被験者で類似していた。シミュレートした両投与レジメン（20 IU/kg 週 2 回投与及び 50 IU/kg 週 3 回投与）において、PK パラメーターのシミュレーション結果は日本人被験者と日本人以外の被験者の間で全体的に同程度であり、予想されたばらつきの範囲内であった。シミュレーションによる推定では、週 2～3 回投与レジメンを投与された日本人被験者の大部分［約 88%（週 2 回投与）～約 100%（週 3 回投与）］が 1%を上回る総 FVIII 活性トラフ値を維持した。

母集団 PK 解析の詳細については 2.7.2.3.3 項及び 5.3.3.5 項、Population PK Report 及び Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)を参照。

2.5.3.3　吸収、分布、代謝及び消失

- 吸収：本剤は IV 投与されるため、吸収に関するデータはない。
- 分布：本剤の V_{ss} は約 55 mL/kg（総体重の 5.5%）であり、血液量（総体重の 7.7%）と比べて限定的である。
- 代謝：本剤は遺伝子組換えタンパク質であり、内因性 FVIII と同じ代謝経路により代謝される。活性化の後、rFVIIIa は内因性 FVIIIa と同様に活性化タンパク質 C によるタンパク質分解により不活化される。
- 排泄及び消失：FVIII は内因性タンパク質であるため、放射性標識単鎖 rVIII を用いた特別な臨床試験は実施しなかった。

2.5.3.4　本剤の薬物動態に対する内因性要因の影響

血友病 A 患者における本剤の母集団 PK 解析の結果、人種／民族（「日本人」又は「日本人以外」というカテゴリカルな共変量を含む）、年齢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、クレアチニン・クリアランス、ヘマトクリット、肝炎陽性、及び ADA の有無による臨床的に意味のある影響はないことが示された。したがって、母集団 PK モデルからは、これらの共変量に基づく用量調節は不要であることが示された（5.3.3.5 項、Population PK Report）。VWF 抗原レベルは FVIII の血漿中 $t_{1/2}$ の確立された共変量であり、VWF 非存在下では FVIII の血漿中 $t_{1/2}$ は約 2 時間にまで短縮する（Tuddenham et al., 1982）。VWF 抗原レベル及び総体重はともに本剤の PK の有意な共変量であり、比較的類似した逆の作用を示す。本剤の臨床開発プログラムでは総体重による PK の差を考慮し、凝固因子補充療法の臨床診療では良く行われる、体重で調整した用量（IU/kg）を用いた。

2.5.3.5　薬物動態の結論

本剤の PK の特性が明らかになり、ルリオクトコグアルファと比べ PK プロファイルの改善（AUC の増加、CL の減少、$t_{1/2}$ の延長）が示された。これは、抗体断片との融合又はグリコ PEG 化（glycopegylation）により分子を修飾することなく達成された。本剤の PK プロファイルは反復投与を通して安定であった（時間に依存しなかった）。

3002 試験の小児 39 名において本剤の PK プロファイルを詳細に検討した。0 歳以上 6 歳未満の被験者 20 名及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者 19 名の PK データは EMA ガイドライン（EMA, 2011）の最低要件（年齢群あたり 12 名）を満たし、それを上回った。rFVIII 及び pdFVIII 製剤に典型的なように、小児（0 歳以上 12 歳未満）での平均 $t_{1/2}$ は青年／成人（12 歳以上 65 歳未満）よりも短く、平均 CL は高かった。小児での本剤の CL が高いことから、定期的な投与及び出血エピソードのオンデマンド療法を受ける個々の小児患者に対しては、医師の判断で高用量及び／又は頻回投与が必要となる可能性がある。

ルリオクトコグアルファと比べて改善された本剤の PK プロファイル、母集団 PK モデルによる予測並びに 1001 試験及び 3002 試験の有効性データは、申請適応である定期的な投与レジメン（患者個々に合わせたレジメンでの本剤 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与）の妥当性を裏付けている。

ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析による本剤の PK プロファイルにおいて、日本人被験者と日本人以外の被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、グローバル患者集団に対して申請予定の用量及びレジメンは日本人血友病 A 患者においても適切であると考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

1001 及び 3002 試験の結果、本剤は、成人、青年及び小児の重度血友病 A 患者における（a）出血エピソードの管理及び抑制、（b）出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与、（c）周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）として止血効果を有することが確立された。

2.5.4.1　試験対象集団の被験者背景及びベースライン時の疾患特性

1001 試験では、12 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 男性 PTP 175 名（12 歳以上 18 歳未満 14 名、18 歳以上 65 歳以下 161 名）を組み入れた（組入れ前の FVIII 製剤：150 ED 超）。3002 試験では、重度血友病 A 男性 PTP 84 名（0 歳以上 6 歳未満 35 名、6 歳以上 12 歳未満 49 名）を組み入れた（組入れ前の FVIII 製剤：50 ED 超）。両試験ともに、インヒビターを保有する又は保有歴のある被験者、若しくはそのような一等親の親族のいる被験者は除外した。この除外により、この患者集団におけるインヒビター発現リスクが低下した可能性があるが、このような試験では通常良く設けられる除外基準である。この高リスク群の患者におけるインヒビター産

生について調べるために、CSL ベーリング社は PUP を対象とした継続投与試験（3001 試験、実施中）を開始した。

本剤の試験における被験者は血友病 A 患者のグローバルな患者集団から選択され、WFH ガイドラインに従った種々の治療歴を有する血友病 A 患者を代表している。被験者背景の詳細を 2.7.6.1 項（1001 試験）及び 2.7.6.2 項（3002 試験）に示す。成人／青年の日本人男性被験者 10 名［平均年齢 28.3 歳（最小値 12 歳、最大値 46 歳）］が 1001 試験の Part 3 に組み入れられた。年齢 12 歳以下の日本人被験者の組入れは行わなかった。

2.5.4.2　有効性の結果

1001 試験のグローバル有効性解析集団は 12 歳以上 65 歳以下の被験者 173 名（オンデマンド療法 27 名、定期的な投与 146 名）からなり、本剤による 14,306 ED の投与を受け、治療対象となった出血エピソード数は 848 件であった。外科的 substudy では、合計 16 件の外科手術（大手術）が行われた 13 名に対して本剤を投与した。1001 試験の日本人有効性解析集団では、年齢 12 歳以上 65 歳以下の被験者 10 名（オンデマンド療法 1 名、定期的な投与 9 名）が本剤を投与され、曝露期間は 832 ED、治療された出血エピソード数は全体で 29 件であった。外科的 substudy に参加した日本人被験者はいなかった。

3002 試験の有効性解析集団は 0 歳以上 12 歳未満の日本人以外の被験者 83 名（オンデマンド療法 3 名、定期的な投与 80 名）からなり、本剤による 5174 ED の投与を受け、治療対象となった出血エピソード数は 347 件であった。この試験では外科的 substudy は行わなかった。

両試験ともに、治験責任医師が定期的な投与又はオンデマンド療法のいずれかに被験者を割り付け、途中での変更は許可しなかった。グローバル患者集団における定期的な投与の用量及びレジメンへの遵守率は高く（1001 試験 95%、3002 試験 90%）、割り付けられたレジメンの 80～120%、指示用量の 80～100%の範囲内であった。

2.5.4.2.1　出血エピソードの管理及び抑制における本剤の有効性

1001 及び 3002 試験ともに、オンデマンド療法の場合の異なる出血部位及び強度、並びに定期的な投与の場合の破綻出血エピソードの治療に関する WFH の推奨に従って被験者に本剤を投与した。

治験責任医師による止血効果の全般的評価（両試験の主要評価項目）で見ると、WFH の推奨用量を投与された成人、青年及び小児において、本剤は出血エピソードの管理に優れた有効性を示した。1001 試験の 12 歳以上 65 歳以下の被験者での治療成功率（治験責任医師による止血効果評価が「優」又は「良」の割合）は、グローバル患者集団ではオンデマンド療法と定期的な投与を合わせて、治療対象となった全出血エピソードの 92.3%であった。日本人患者集団での治療成功率（89.7%）はグローバル患者集団と同程度であった。

3002 試験の 12 歳未満の被験者における治療成功率は、オンデマンド療法と定期的な投与を合わせて、治療対象となった全出血エピソードの 96.3%であった。

これらの治療成功率は成人／青年及び小児における他の rFVIII 製剤の治療成功率と同程度又はそれらを上回った。

- 成人及び青年：simoctocog alfa：94.4%（22 名；Valentino et al., 2014）、ルリオクトコグアルファ：86%（111 名；Tarantino et al., 2004）、ツロクトコグアルファ：81%（150 名；Lentz et al., 2013）、ルリオクトコグアルファペゴル（BAX 855）：91.6%（Konkle et al., 2015）
- 小児：simoctocog alfa：82.4%（59 名、2～12 歳、Klukowska et al., 2015）、ルリオクトコグアルファ：93.8%（53 名、6 歳未満、Blanchette et al., 2008）、ツロクトコグアルファ：92.1%（63 名、0～11 歳、Kulkarni et al., 2013）、エフラロクトコグアルファ：89.4%（71 名、12 歳未満、Young et al., 2015）

さらに、この評価項目の 95% CI の下限は 88.9%であり、1001 試験で事前に定めた成功基準（下限が 70%を上回る）を満たした。欠測データの影響を評価した感度分析（全欠測データを除外した場合又は全欠測データを治療成功に含めた場合）において、主要解析と同様の結果（1001 試験のグローバル患者集団；それぞれ 93.8%と 93.9%）又は同一の結果（3002 試験では評価欠測例がなかった）が得られた。詳細な記述を 2.7.3.3.2.1.2 項に示す。

1001 試験の成人／青年では、出血エピソードの 80.9%が本剤の 1 回投与、12.6%が 2 回投与、3.4%が 3 回投与によりコントロールされた（グローバル患者集団）。日本人患者集団においても同様の割合（それぞれ 72.4%、10.3%及び 6.9%）であった。3002 試験の小児では、出血エピソードの 85.9%が本剤の 1 回投与、9.8%が 2 回投与、2.3%が 3 回投与によりコントロールされた（2.7.3.3.2.1.3 項参照）。これらのデータは、成人／青年における moroctocog alfa の成績［2 試験で合計 677 件の出血エピソードのうち 88%が 2 回以下の投与でコントロールされた（Recht et al., 2009）］及びエフラロクトコグアルファの成績［出血エピソードの 87.3%が 1 回投与、10.4%が 2 回投与、1.7%が 3 回投与でコントロールされた（Mahlangu et al., 2014）］と同程度であった。さらに、エフラロクトコグアルファの小児での成績［出血エピソードの 93%が 1～2 回の投与でコントロールされた（Young et al., 2015）］とも同程度であった。

本剤による定期的な投与中の破綻出血エピソードは、1001 試験の成人／青年患者では 90.7%（グローバル患者集団）及び 90.9%（日本人患者集団）が 1～2 回の投与でコントロールされ、3002 試験の小児では 93.5%が 1～2 回の投与でコントロールされた（2.7.3.3.2.1.3 項参照）。Simoctocog alfa については、成人／青年患者 32 名を対象とした試験（Valentino et al., 2014）では定期的な投与中の破綻出血の 88.9%が 1 回又は 2 回の投与でコントロールされ、小児患者 32 名を対象とした試験（Klukowska et al., 2015）では定期的な投与中の破綻出血の 81.3%が 1 回又は 2 回の投与でコントロールされたと報告されている。

本剤によるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制に関する主要結果の試験別及び患者集団別の要約を表 2.5-8 に示す。詳細については、2.7.3.3.2.1.2 項、並びに 2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項を参照。

表 2.5-8　本剤によるオンデマンド療法及び出血エピソードの抑制の重要な有効性結果の試験別及び患者集団別の要約

（有効性解析集団、1001 及び 3002 試験）

評価項目	1001 試験 グローバル患者集団 （N = 173）	1001 試験 日本人患者集団 （N = 10）	3002 試験 グローバル患者集団 （N = 83）
治療された出血エピソード数	**848**	**29**	**347**
治療に成功した出血エピソード数 [a]	**783**	**26**	**334**
治験責任医師による止血効果の全般的評価			
治療成功率［95% CI[b]］－主要解析 [c]	92.3 [88.9, 94.8]	89.7 (74.7, 96.2)	96.3 [91.3, 98.4]
治療成功率［95% CI[b]］－感度分析 [d]	93.8 [91.0, 95.7]	89.7 (74.7, 96.2)	96.3 [91.3, 98.4]
治療成功率［95% CI[b]］－感度分析 [e]	93.9 [91.1, 95.8]	89.7 (74.7, 96.2)	96.3 [91.3, 98.4]
止血に要した注射回数［治療された出血エピソードの割合（%）］			
1 回	686 (80.9)	21 (72.4)	298 (85.9)
2 回	107 (12.6)	3 (10.3)	34 (9.8)
3 回	29 (3.42)	2 (6.9)	8 (2.3)
3 回超	26 (3.07)	3 (10.3)	7 (2.0)
出血エピソードあたりの合計投与量（IU/kg）中央値（最小値、最大値）	34.7 (6, 1042)	39.6 (17, 370)	27.6 (16, 282)
出血エピソードあたりの注射 1 回あたりの合計投与量（IU/kg）中央値（最小値、最大値）	31.7 (6, 84)	33.6 (17, 51)	27.3 (16, 76)

略語：CI、信頼区間：N、有効性解析集団の被験者数（投与群全体又は当該投与群）；
本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

[a] 治療成功は、本剤で治療された出血エピソードで「優」又は「良」の評価と定義した。治療失敗は、本剤で治療された出血エピソードで「可」又は「不可／反応なし」の評価、若しくは評価に係らず本剤以外の製剤で治療した出血エピソードと定義した。分母は治療された出血エピソード数とした。

[b] 95% CI は、被験者内相関を考慮した一般化線形モデルに基づく。

[c] 主要解析：欠測データは治療失敗として集計。

[d] 感度分析：欠測データは除外して集計。

[e] 感度分析：欠測データは治療成功として集計。

引用：2.7.3 項、表 2.7.3-13 及び表 2.7.3-14

2.5.4.2.2　定期的な投与における本剤の有効性

1001 及び 3002 試験では被験者個々に合わせたレジメンでの投与、すなわち定期的な投与の推奨開始用法・用量は本剤 20～40 IU/kg の隔日投与又は 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与（1001 試験）、本剤 15～50 IU/kg の隔日又は週 2～3 回投与（3002 試験）若しくは治験責任医師の判断で他の用量・投与頻度とした。用量及び投与頻度の選択に際しては、組入れ前の FVIII 投与レジメン及び被験者の出血表現型［WFH ガイドライン（WFH, 2012）準拠］を考慮することとした。それに加えて、用法及びレジメンは必要に応じて調整可とした。固定用量・レジメンによる定期的な投与スケジュールに被験者を割り付ける方法と比べて、この方法は臨床診療での rFVIII 製剤使用の実態を良く反映している。実際、WFH は各患者の出血表現型及び臨床状況に応じた個別の治療を推奨している。この試験デザインでは選択バイアスが生じる可能性があるものの、近年承認された製剤のピボタル試験ではこのデザインが用いられている（Mahlangu et al., 2014; Lentz et al., 2013）。両試験ともに、グローバル患者集団の大部分及びすべての日本人被験者が定期的な投与の週 2 回又は週 3 回レジメンのいずれかに割り付けられ、本剤 20～50 IU/kg を投与された。

定期的な投与の適応症での有効性を裏付ける評価項目は以下のとおりであった。

- 全出血エピソード及び種類別の出血エピソード（自然、外傷性、関節、その他）の年間出血回数（Annualized bleeding rate：ABR）
  - 定期的な投与の被験者とオンデマンド療法の被験者における年換算の自然出血回数（Annualized spontaneous bleeding rate：AsBR）及び ABR の比較
  - 異なる定期的な投与レジメン間での ABR 及び AsBR の比較
- 本剤の使用量

注：オンデマンド療法及び定期的な投与、それぞれにおける ABR の正式な統計学的比較は 1001 試験でのみ行った。

ABR 及び AsBR：

1001 試験（グローバル患者集団）の成人／青年では、定期的な投与を受けた 146 名中 79 名（54%）が本剤を週 3 回投与され、47 名（32%）が本剤を週 2 回投与された。定期的な投与を受けた被験者における ABR は全体的に低く、定期的な投与レジメンを通しての ABR の中央値は 1.14 出血エピソード／年、AsBR の中央値は 0.00 出血エピソード／年であった。

本剤による定期的な投与を受けた日本人被験者 9 名中 8 名が週 2 回投与、1 名が週 3 回投与であった。全体の ABR 及び AsBR の中央値はいずれも 0.00 であった（2.7.3.3.2.2.1 項参照）。

3002 試験の小児では、定期的な投与を受けた被験者 80 名中 43 名（54%）が本剤を週 2 回（用量の中央値：35 IU/kg）投与され、24 名（30%）が本剤を週 3 回（用量の中央値：32 IU/kg）投与された。全体の ABR の中央値は 3.69 出血エピソード／年であり、定期的な投与を受けた被験者における ABR は 1001 試験の成人／青年よりもやや高かった。しかし、小児での AsBR 中

央値は定期的な投与レジメンを通して 0.00 出血エピソード／年であり、外傷性出血の頻度が高い、より活動的な患者集団であることが示された（2.7.3.3.2.2.1 項参照）。

被験者個々に合わせたレジメンでの定期的な投与における本剤の全体的な ABR は以下の FVIII 製剤で報告されている ABR と同程度であった。

- 成人／青年：
  - エフラロクトコグアルファ：患者個々に合わせたレジメンでの定期的な投与及び週 1 回の定期的な投与での ABR はそれぞれ 1.6 及び 3.6 出血エピソード／年（165 名；Mahlangu et al., 2014）
  - Simoctocog alfa：ABR は 2.28 出血エピソード／年（32 名；Kessler et al., 2015; Lissitchkov et al., 2015）
  - オクトコグベータ（BAY 81-8973、新規全長型 rFVIII）：週 2 回の定期的な投与レジメンでの ABR の中央値は 4（平均 5.7）出血エピソード／年（28 名；Kavakli et al., 2015）
  - ツロクトコグアルファ：成人及び青年における ABR の中央値は 3.7 出血エピソード／年、被験者の 83%が週 3 回の定期的な投与を遵守（150 名；Lentz et al., 2013）
- 小児：
  - エフラロクトコグアルファ：小児 71 名における ABR は 1.96、定期的な投与の平均治療期間の中央値は 3.5 日間（Young et al., 2015）
  - Simoctocog alfa：隔日又は週 3 回の定期的な投与を受けた 12 歳未満の小児における ABR の中央値は 1.9（Klukowska et al., 2015）
  - ツロクトコグアルファ：隔日又は週 3 回の定期的な投与を受けた 12 歳未満の小児 63 名における ABR は 3.02（Kulkarni et al., 2013）
  - オクトコグベータ：週 3～4 回の定期的な投与を受けた 6 歳未満の小児 53 名における ABR は 4.0（Blanchette et al., 2008）

被験者個々に合わせたレジメンでの本剤の定期的な投与においては、1001 試験の成人／青年の 43.2%（グローバル患者集団）／55.6%（日本人患者集団）、3002 試験の小児の 26.3%で出血エピソードが見られなかった（2.7.3.3.2.2.1 項）。この成人／青年と小児での差は他の FVIII 濃縮製剤でも報告されている［例：simoctocog alfa：成人 32 名の 50%（Lissitchkov et al., 2015）及び小児 59 名の 34%（Klukowska et al., 2015）、両試験ともに本剤の試験よりも被験者数が大幅に少ない］。

定期的な投与とオンデマンド療法間の ABR 及び AsBR の比較：

1001 試験において定期な投与を受けた成人及び青年（146 名）での ABR の中央値は 1.14 出血エピソード／年、AsBR の中央値は 0.00 出血エピソード／年であった。いずれの値も、オンデマンド療法を受けた 27 名の ABR 及び AsBR の中央値（それぞれ 19.64 及び 11.73 出血エピソード／年）よりも有意に低かった。ポワソンモデルに基づくと、この結果は定期的な投与での

平均 ABR 及び AsBR がオンデマンド療法よりも 90%以上少ないことを意味する（詳細は 2.7.3.3.2.2.1 項参照）。

3002 試験（0 歳以上 12 歳未満）では、オンデマンド療法に割り付けられた被験者は 84 名中 3 名のみであったため、オンデマンド療法と定期的な投与の間で ABR の正式な比較は行わなかった。しかし、1001 試験及び公表臨床データから予想されたとおり、定期的な投与を受けた被験者での ABR の中央値（3.69）はオンデマンド療法を受けた 3 名の ABR（それぞれ 35、79 及び 87）よりも著しく低かった。

定期的な投与の異なる部分集団間の ABR 及び AsBR の比較：

1001 試験では、グローバル患者集団又は日本人患者集団のいずれにおいても、週 2 回投与と週 3 回投与レジメンの間で ABR 及び AsBR に差は認められなかった。週 2 回、用量 20～50 IU/kg 投与レジメン（46 名；日本人被験者 8 名を含む）での ABR 及び AsBR の中央値はいずれも 0.00 であり、週 3 回、用量 20～50 IU/kg 投与レジメン（77 名；日本人被験者 1 名を含む）での ABR 及び AsBR の中央値はそれぞれ 1.53 及び 0.00 であった（1001 試験、表 14.2.2.2.6 及び表 14.2.2.2.7 参照）。

3002 試験では、週 2 回投与レジメンでの ABR の中央値は週 3 回投与レジメンよりも高く（中央値はそれぞれ 4.37 及び 2.30）、高年齢（6 歳以上 12 歳未満）群での ABR の中央値は若齢（0 歳以上 6 歳未満）群よりも高かった（中央値はそれぞれ 5.11 及び 2.12）が、AsBR ではそのような傾向は認められなかった。週 2 回投与レジメンでの ABR が高かったのは小児では本剤の CL が高いこと及び $t_{1/2}$ が短いことを反映した可能性があるが、週 2 回投与レジメンに割り付けられた被験者での週あたりの使用量がほぼ 30%低かった結果である可能性も否定できない。高年齢群での ABR が高かったのは被験者の活動性が高いことを反映した可能性があり、これは両年齢群での AsBR が 0.00 であったことからも裏付けられる。これらの所見は、小児の週 2 回の定期的な投与レジメンでは高用量での本剤投与を考慮すべきであり、活動的な小児ではより頻回の投与が必要であることを示唆する。

3002 試験において、用量又は投与スケジュールを調節しなかった被験者での ABR の中央値（2.58）は用量調節を行った被験者（5.53）よりも低く、又は 2 週間で 3 回以上の自然出血エピソードが見られたが用量調節を行わなかった被験者（6.94）よりも低かった。このことは、重度の小児血友病 A 患者の定期的な投与を成功させるには積極的なモニタリングが必要であることを強調している。

凝固因子の年間使用量：

1001 試験において、週 3 回又は週 2 回の定期的な投与レジメンを受けた成人／青年における開始用量の中央値はそれぞれ 30 IU/kg 及び 36 IU/kg であった。グローバル患者集団における全投与レジメンを通しての本剤の使用量は 4,283 IU/kg/年（中央値）及び 4,494 IU/kg（平均値）で

あった（1001 試験 CSR、表 14.2.5.1）。本剤の開始用量及び使用量の中央値において、日本人患者集団とグローバル患者集団の間で意味のある差は認められなかった（1001 試験、表 14.2.5.1J）。

3002 試験の小児における開始用量及び使用量は全投与レジメンを通して 1001 試験と極めて類似していた［週 3 回及び週 2 回の定期的な投与の開始用量の中央値：それぞれ 32.0 IU/kg 及び 35.0 IU/kg、本剤の使用量：それぞれ 4109 IU/kg/年（中央値）及び 4312 IU/kg/年（平均値）］（3002 試験 CSR、表 14.2.5.1）。

エフラロクトコグアルファの被験者個々に合わせたレジメンでの FVIII 年間使用量中央値は成人／青年では 4118.4 IU/kg/年（Shapiro et al., 2014）及び小児では 4581 IU/kg/年（Young et al., 2015）であった。

本剤による定期的な投与の主要結果の試験別及び患者集団別の要約を表 2.5-9 に示す。詳細については、2.7.3.3.2.2 項、2.7.6.1 項及び 2.7.6.2 項を参照。

表 2.5-9　本剤による定期的な投与の重要な有効性結果の試験別及び患者集団別の要約（有効性解析集団、1001 及び 3002 試験）

	1001 試験				3002 試験	
	グローバル患者集団		日本人患者集団			
評価項目	オンデマンド	定期的な投与	オンデマンド	定期的な投与	オンデマンド	定期的な投与
ABR（全出血エピソード）	(N = 27)	(N = 146)	(N = 1)	(N = 9)	(N = 3)	(N = 80)
中央値	19.64	1.14	6.22	0.00	78.56	3.69
最小値、最大値	0.0, 163.3	0.0, 40.6	6.2, 6.2	0.0, 13.0	35.1, 86.6	0.0, 23.7
年間出血エピソード数［95% CI］[a]	24.9 [23.0, 27.0]	2.6 [2.3, 2.9]	6.2 [3.0, 13.0]	2.9 [1.9, 4.5]	71.5 [60.3, 84.8]	5.5 [4.8, 6.3]
P 値	< 0.0001		0.0845		算出せず	
定期的な投与／オンデマンド療法の比率［95% CI］	0.10 [0.09, 0.12]		0.47 [0.20, 1.11]		算出せず	
AsBR（自然出血エピソード）	(N = 27)	(N = 146)	(N = 1)	(N = 9)	(N = 3)	(N = 80)
中央値	11.73	0.00	3.55	0.00	31.76	0.00
最小値、最大値	0.0, 151.0	0.0, 40.6	3.6, 3.6	0.0, 13.0	0.0, 42.7	0.0, 14.0
年間出血エピソード数［95% CI］	19.5 [17.8, 21.3]	1.6 [1.3, 1.8]	3.6 [1.3, 9.5]	2.0 [1.2, 3.3]	28.7 [21.9, 37.6]	1.9 [1.5, 2.4]
P 値	< 0.0001		0.3093		算出せず	
定期的な投与／オンデマンド療法の比率［95% CI］	0.08 [0.07, 0.10]		0.56 [0.19, 1.70]		算出せず	
週 2 回の定期的な投与で割り付けられた本剤の用量［IU/kg］	(N = 47)		(N = 8)		(N = 43)	
中央値（最小値、最大値）	35 (17, 50)		34 (26, 50)		35 (20, 57)	
週 3 回の定期的な投与で割り付けられた本剤の用量［IU/kg］	(N = 79)		(N = 1)		(N = 24)	
中央値（最小値、最大値）	30 (12, 50)		50 (50, 50)		32 (19, 50)	
定期的な投与中の本剤の使用量［IU/kg］、中央値（最小値、最大値）	N = 146		N = 9		N = 80	
定期的な投与での被験者あたりの月間使用量	357 (31, 1522)		293 (198, 592)		342 (71, 717)	
定期的な投与での被験者あたりの年間使用量	4283 (372, 18263)		3514 (2379, 7108)		4109 (848, 8601)	

略語：ABR、年間出血回数、AsBR、年換算の自然出血回数；CI、信頼区間；IU、国際単位；N、有効性解析集団の被験者数（該当する年齢群における）；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

[a]　年間出血エピソード数［95% CI］、P 値及び比率は Poisson 分布に基づく。

引用：2.7.3 項、表 2.7.3-15（ABR／AsBR）、表 2.7.3-16（使用量）、表 2.7.3-17（グローバル患者集団における用量割付）、表 2.7.3-18（日本人患者集団における用量割付）

2.5.4.2.3　外科手術時の補充療法における本剤の有効性

1001 試験では外科手術時の補充療法における本剤の有効性を検討した。大手術の定義は全身、脊髄又は区域麻酔を要する手術とした。このような広範な選択基準にもかかわらず、出血リスクの高い手術が多数含まれた（13 名に合計 16 件の大手術、そのうち関節手術／置換術が 7 件）（2.7.3 項、表 2.7.3-28 参照）。これらの手術中、本剤による周術期管理により良好な出血管理が得られ、外科的止血の評価は「優」15 件（94%）、「良」1 件（6%）であった。これに対して、rFVIIIFc の止血評価は「優」88%（8 件中 7 件）、「良」12%（8 件中 1 件）（Mahlangu et al., 2014）、ツロクトコグアルファの止血評価（13 名中 15 件）は「優」62%（13 名中 8 名）、「良」38%（13 名中 5 名）と報告されている（Santagostino et al., 2015）。
詳細については、2.7.3.3.2.3 項を参照。

2.5.4.2.4　有効性の結論

出血エピソードの管理・抑制、定期的な投与及び周術期の補充療法に関する WFH ガイドラインに沿って投与された本剤の有効性は、現在市販されている製剤の有効性と同程度あるいはそれらを上回った。

出血エピソードの管理において、治験責任医師により止血効果が「優」又は「良」と評価された割合は全出血エピソードの 93.8%（成人／青年）及び 96.3%（小児）であった。

定期的な投与では、成人／青年及び小児被験者の 80%超が週 2 回又は週 3 回投与レジメンのいずれかに割り付けられ、20～50 IU/kg の用量を投与された。定期的な投与に割り付けられた日本人被験者 9 名全員が 20～50 IU/kg の用量を投与された。成人／青年における本剤の ABR（中央値 1.14）は、これまでに文献で報告されている他の FVIII 製剤による患者個々に合わせたレジメンでの定期的な投与による ABR よりも低かった（Mahlangu et al., 2014; Kessler et al., 2015; Kavakli et al., 2015; Lentz et al., 2013; Konkle et al., 2015; Lissitchkov et al., 2015）。3002 試験の小児での ABR は 3.69 であり、他の最近承認された rFVIII 濃縮製剤（類似の投与頻度で用いた場合）で報告されているものと同程度であった（Klukowska et al., 2015; Blanchette et al., 2008; Kulkarni et al., 2013; Young et al., 2015）。

成人／青年では、週 2 回及び週 3 回投与レジメンの間で ABR に差は認められなかった。小児では、週 2 回投与レジメンでの ABR の方が週 3 回投与レジメンよりも高かった（中央値はそれぞれ 4.37 及び 2.30）。これは、週 2 回投与レジメンに割り付けられた小児での用量［35 IU/kg（中央値）］が週 3 回投与レジメンに割り付けられた被験者での用量（32 IU/kg）と比べてさほど高くなく、本剤の 1 週あたりの使用量がほぼ 30%低かったためと考えられる。それでも、週 2 回投与レジメンに割り付けられた小児での ABR はルリオクトコグアルファの週 3～4 回投与レジメンでの ABR（0 歳以上 6 歳未満：4.0、7 歳超 12 歳未満：5.2）又はツロクトコグアルファの週 3 回又は隔日投与レジメンでの ABR（3.02）と同程度であり、本剤はより少ない投与頻度で同程度の ABR が小児患者で達成可能であることを意味する。

各試験における年齢群別の ABR の中央値は、6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 18 歳未満の被験者（中央値はそれぞれ 5.11 及び 5.3）の方が 0 歳以上 6 歳未満及び 18 歳以上 65 歳未満の被験者（中央値はそれぞれ 2.12 及び 1.0）よりも高かった。6 歳以上 18 歳未満の被験者での ABR が高いことは前述のとおりであり、AsBR が低いことから、この年齢群では活動レベルが高いことをおそらく反映したものと考えられる。これらの所見は、この年齢群の患者では本剤の頻回投与が有用である可能性を示唆する。

結論として、本剤 20～50 IU/kg の週 2 回又は週 3 回投与レジメンによる定期的な投与は、成人、青年及び小児において、人種／民族に係らず、極めて効果が高い。治療成功率／止血効果及び ABR は日本人被験者とグローバル患者集団の間で同程度であり、出血管理・抑制及び定期的な投与に用いる場合には、グローバル患者集団における推奨用量と同用量が日本人被験者に対しても適切であることが示唆される。

成人と小児の間で PK に差が認められたことは、小児での高用量の使用を必ずしも強制するものではないが、活動性が極めて高く、外傷性出血が生じやすい小児及び青年においては患者個々に合わせたレジメンでの用法・用量を考慮すべきである。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の 1001 及び 3002 試験では、PK 評価、出血エピソードに対するオンデマンド療法、定期的な投与又は出血エピソードの周術期管理の一環として本剤を投与された全被験者における曝露量及び安全性を評価した。安全性の評価項目は有害事象（adverse event：AE）報告、通常の臨床検査値、局所忍容性、バイタルサイン及び身体的診察であった。rFVIII 及び pdFVIII 濃縮製剤として分類される薬剤に共通する作用である重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクは、過敏症／アナフィラキシー反応、FVIII に対するインヒビター産生、非中和 ADA 及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体産生であった。

全体的に、本剤の忍容性は良好であり、その安全性プロファイルは血友病 A 患者で予想される背景病理、検討した年齢群及び同じクラスの他の製剤のプロファイルと一致した（Mahlangu et al., 2014; Lentz et al., 2013; Tarantino et al., 2004; Recht et al., 2009）。

2.5.5.1　曝露の範囲

1001 及び 3002 試験では、複数の民族からなる、血友病 A 患者集団全体を代表する広範なグローバル患者集団において本剤への大規模な曝露が達成された。グローバル安全性解析集団は本剤を 1 回以上投与された被験者 258 名（1001 試験 174 名、3002 試験 84 名）からなる（合計 19,545 ED）。1001 試験では、青年／成人被験者 174 名中 120 名が 50 ED 以上、52 名が 100 ED 以上（最大 395 ED；最大試験期間 25 箇月）を達成した。3002 試験では、小児被験者 84 名中 65 名（0 歳以上 6 歳未満 27 名、6 歳以上 12 歳未満 38 名）が 50 ED 以上、8 名が 100 ED 以上（最大 143 ED；最大試験期間 11 箇月）であった。したがって、被験者数及び ED に関する EMA

2011 ガイドラインのすべての要件［及びインヒビター産生のモニタリングに関する FDA の要件（50 ED 以上の被験者 104 名以上）］を満たし、それらを上回った。

本剤の臨床試験プログラムにおける被験者の定着率は高く、94%超の被験者が 1001 試験を完了し、97%超の被験者が 3002 試験を完了し（50 ED 以上に達した被験者、又は被験者 50 名が 50 ED 以上に達した時点で当該年齢群への被験者登録を終了する計画となっていたために治験依頼者が治験を中止した被験者を含む）、2 つの試験の大部分の被験者が継続投与試験（3001 試験）の組入れが行われていた治験実施施設で 3001 試験に移行した。日本人被験者 10 名中 8 名（80%）が 50 ED 以上を達成（合計 832 ED）した（2.7.4.1.2 項参照）。

2.5.5.2　有害事象

2.5.5.2.1　有害事象の概観

1001 試験のグローバル患者集団では、113 名で合計 292 件の治験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event：TEAE）が報告された（本剤の総投与回数 14,592 回、総曝露日数 14,306 ED）（2.7.4 項、表 2.7.4-3）。最も多く報告された TEAE は鼻咽頭炎、関節痛、頭痛の 3 種類であり、血友病 A 患者で通常予想されるものであった。この試験で報告された TESAE 9 件のうち 1 件（過敏症）が治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。本事象はステロイド及び抗ヒスタミン薬投与により管理可能であり、被験者は発現日当日に退院し、本剤投与を継続し、忍容性は良好であった（詳細については 2.7.4.2.1.3.1 項参照）。TEAE により試験を中止した被験者はいなかった。日本人患者集団とグローバル患者集団の間で TEAE プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。日本人患者集団において重度の TEAE 又は TESAE の発現はなかった。

3002 試験では、64 名で合計 183 件の TEAE が報告された（本剤の総投与回数 5,313 回、総曝露日数 5,239 ED）。0 歳以上 12 歳未満の被験者で最も多く報告された TEAE は鼻咽頭炎、関節痛、咳嗽、頭痛であり、TEAE の種類は小児血友病 A 患者で通常予想されるものであった（Valentino et al., 2014; Kulkarni et al., 2013; Kreuz et al., 2005；詳細については 2.7.4.2.1.1.1 項及び 2.7.4.2.1.1.2.2 項参照）。TEAE 1 件（薬物過敏症）が本剤と関連ありと判定された（2.7.4.2.1.1.3.2 項及び 2.7.4.2.1.4.3.5 項参照）。TESAE 11 件のうちで治験責任医師により治験薬と関連ありと判定されたものはなかった。1 名が治験薬と関連のない TEAE（股関節痛）のために試験を中止した。

TEAE 発現率の推移を解析した結果、1001 試験では、最長 25 箇月間の曝露期間中に遅発性の TEAE、本剤の投与に関連する TEAE、又は重篤な TEAE の徴候は認められなかった（詳細は 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

各試験で発現した TEAE の種類の要約を表 2.5-10 に示す。TEAE に関する詳細を 2.7.4.2 項に示す。

本剤の添付文書に含める副作用（ADR）を決定するために、CSL ベーリング社は完了した 1001 及び 3002 試験で報告された TEAE の解析を行った。詳細については 2.7.4.2.1.7 項に示した。

表 2.5-10　TEAE の要約（安全性解析集団、1001 及び 3002 試験）

	1001 試験					
	グローバル（N = 174）		日本人（N = 10）		3002 試験（N = 84）	
TEAE の種類	**n（%）**	**E**	**n（%）**	**E**	**n（%）**	**E**
全 TEAE	113 (64.9)	292	8 (80.0)	20	64 (76.2)	183
試験脱落に至った TEAE	0	0	0	0	1 (1.2)	1
TEAE の程度						
軽度	94 (54.0)	225	8 (80.0)	18	52 (61.9)	137
中等度	43 (24.7)	61	2 (20.0)	2	25 (29.8)	42
重度	5 (2.9)	6	0	0	4 (4.8)	4
治験薬と関連ありと判定された TEAE	13 (7.5)	19	1 (10.0)	1	1 (1.2)	1
TEAE の転帰						
AE に関連する死亡	0	0	0	0	0	0
未回復	22 (12.6)	25	3 (30.0)	3	6 (7.1)	9
回復	104 (59.8)	256	8 (80.0)	17	61 (72.6)	168
回復したが後遺症あり	1 (0.6)	1	0	0	0	0
軽快	9 (5.2)	10	0	0	4 (4.8)	4
不明	0	0	0	0	2 (2.4)	2
TESAE	7 (4.0)	9	0	0	9 (10.7)	11
治験薬と関連ありと判定された TESAE	1 (0.6)	1	0	0	0	0

略語：E、事象数；N、各試験の安全性解析集団の被験者数；n、事象を発現した被験者数；TEAE、治験治療下で発現した有害事象：TESAE、治験治療下で発現した重篤な有害事象

引用：2.7.4 項、表 2.7.4-12

2.5.5.2.2　注目すべき有害事象

2.5.5.2.2.1　インヒビター

1001 及び 3002 試験においては本剤投与中にインヒビターが出現した PTP はいなかった。

1001 試験でのインヒビター産生率は、50 ED 以上に達した 120 名で 0%［95%信頼区間（CI）：0～3.0］であり、グローバル安全性解析集団 174 名でも 0%（95% CI：0～2.1）であった。

3002 試験でのインヒビター産生率は、50 ED 以上に達した 64 名で 0%（95% CI：0～5.6）であり、安全性解析集団 83 名では、以前からインヒビターが存在した 1 名を除いて 0%（95% CI：0～4.3）であった。3002 試験では、1 名で低力価のインヒビターが以前から存在していたが、この被験者は試験を継続した。集中的な本剤の定期的な投与下でインヒビターの力価は時間とともに減少し、4 箇月目の来院時点までに陰性となり、治験終了日まで陰性のままであった［この症例の詳細については 3002 試験 CSR（5.3.5.2 項）参照］。

実施中の 3001 試験（継続投与試験）では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、登録された PUP 12 例中 5 例（41.7%）でインヒビターが発現した。5 例のうち 1 例は高力価インヒビター発現のため試験を中止したが、その他の 4 例は低力価であり試験を継続している（詳細については 2.7.4.2.1.4.3.1 項参照）。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在で 189 例の PTP が試験を継続しており、少なくとも 199 例が 100 ED 以上に達していた。本剤のいずれの試験においても PTP にインヒビターは発現していない。

本剤のグローバル開発プログラムにおける臨床試験には、インヒビター産生のリスクが異なる集団（Bardi and Astermark, 2015）を代表させるために種々の人種を含めた。

2.5.5.2.2.2　非中和抗薬物抗体及び抗 CHO 抗体

本剤の臨床試験において、試験参加時に抗 CHO 細胞由来タンパク質抗体を有していた被験者又は試験中に抗 CHO 細胞由来タンパク質抗体が出現した被験者はいなかった。

本剤の試験における非中和 ADA の出現頻度は、公表文献（Lavigne-Lissalde et al., 2007; Batlle et al., 1996）、最近承認された他の rFVIII 製剤、及び非血友病の健康人での出現頻度を上回るものではなかった。

- 1001 試験では、8 名が試験参加時点で非中和 ADA（IgG 及び／又は IgM）検査陽性であった。他の 4 名が試験中に IgG 及び／又は IgM 陽性となり、そのうち 2 名が試験終了時には陰性であった。試験参加時点で ADA 検査陽性であった 8 名中 2 名が日本人であった。試験中に ADA 陽性となった日本人被験者はいなかった。
- 3002 試験では、10 名が試験参加時点で非中和 ADA 検査陽性であった。10 名が試験中のいずれかの時点で非中和 ADA 陽性となり、そのうち 3 名が試験終了時には陰性であった。

非中和 ADA 陽性の被験者のうちで、メディカルレビューにより非中和 ADA に関連があると判断された TEAE を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.2.2.3　過敏症反応

全体として、1001 及び 3002 試験では、3 名が基本語で「過敏症」に該当する事象を 4 件（非重篤 3 件、重篤 1 件）発現した。過敏症を発現した日本人被験者はいなかった。

- 1001 試験では、過敏症 1 件が報告された。本事象は SAE であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。本事象はステロイド及び抗ヒスタミン薬投与により管理され、被験者は発現日当日に退院した。さらに、他の 1 名で過敏症 2 件（いずれも非重篤）が報告され、両事象ともに軽度であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。抗ヒスタミン薬投与により管理され、その後、本剤の投与継続にもかかわらず過敏症は発現しなかったことから、抗ヒスタミン薬投与は中止された。過敏症の事象による本剤の用量又は投与スケジュールの変更はなかった。
- 3002 試験では、薬物過敏症 1 件（非重篤）が報告され、治験薬と関連ありと判定された。本事象は軽度であり、本事象による本剤の用量変更は行われなかった。

2.5.5.2.2.4　血栓塞栓事象

1001 及び 3002 試験においては TEE の報告はなかった。3002 試験の「塞栓及び血栓（embolic and thrombotic events）」の SMQ 検索において特定された医療機器閉塞の事象（SAE）は投薬機器に限定された合併症を表し、血管内血栓形成とは関連せず、治験責任医師及び審査員により本剤と関連なしと判定された（詳細については 3002 試験 CSR、12.3.1.2 項参照）。

2.5.5.2.2.5　局所忍容性

本剤の忍容性は全年齢群で良好であった。1001 試験のグローバル患者集団では、被験者が評価した 13,580 回の投与のうち 99.3%で局所反応は認められなかった。3002 試験では、被験者が評価した 4774 回の投与のうち 99.4%で局所反応は認められなかった。重度の局所反応の報告はなかった。これらの被験者による評価結果と一致して、治験責任医師による反応の評価が「なし」（局所反応は見られない）であった投与の割合は 1001 試験が 99.8%、3002 試験が 99.4%であった。

1001 試験の日本人患者集団では、被験者による反応の評価が「なし」であった投与の割合は 651 回中 99.8%であった。これらの被験者による評価結果と一致して、治験責任医師による反応の評価が「なし」（局所反応は見られない）であった投与の割合は 100%であった。

2.5.5.2.2.6　過量投与に関連した有害事象

本剤の過量投与を示唆するインシデントは報告されなかった。1 名（日本人以外）で指示用量の 2 倍を超える用量（111 IU/kg；1001 試験）が投与されたが、この被験者において高用量投与に関連した AE は認められなかった（詳細については 2.7.4.5.5 項参照）。

2.5.5.2.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

1001 試験では AE により試験を中止した被験者はいなかった。3002 試験では、1 名が股関節痛（非重篤、本剤と関連なし）により試験を中止した。（2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

2.5.5.2.4　重篤な有害事象

1001 及び 3002 試験で報告された TESAE 20 件（1001 試験 9 件、3002 試験 11 件）のうち治験責任医師により本剤と関連ありと判定されたのは 1 件（1001 試験での過敏症）のみであった（2.5.5.2.2.3 項参照）。1001 試験で TESAE が発現した日本人被験者はいなかった。（TESAE の詳細については 2.7.4.2.1.3 項を参照）。

2.5.5.2.5　外科手術を受けた被験者における有害事象

1001 試験では、13 名で合計 15 件の手術期の AE が報告され、最も多く報告された AE は処置による疼痛［5 名（38.5%）］、次いで悪心［2 名（15.4%）］であった。

全体的に、これらの事象はすべて血友病の有無に係らず手術患者の病態から予想される範囲内であった（詳細については 2.7.4.2.1.6 項参照）。

2.5.5.3　臨床検査値及び他の安全性の所見

1001 及び 3002 試験において、臨床検査値、バイタルサイン又は身体的診察で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。これらの通常の安全性評価において臨床的に問題となる異常値を治験治療下で発現した被験者数は少なく、この規模及び期間の臨床試験から予想される範囲内であった（2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項参照）。1001 試験の日本人被験者において、臨床的に意味のある臨床検査値異常の報告はなかった。

2.5.5.4　市販後の経験

これまでに得られた市販後情報では新たな安全性上の懸念は確認されていない。

2.5.5.5　特殊な患者集団

1001 及び 3002 試験では TEAE 及び局所忍容性データの年齢別の解析を行った。これらの部分集団において本剤の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

本剤の安全性プロファイルにおいて、日本人被験者とグローバル患者集団の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

単鎖 rVIII は人体の通常の構成成分であるため、本剤による依存性及び乱用の可能性を示す生理学的根拠はない。さらに、反跳現象は本剤には該当しない。

2.5.5.6　安全性の結論

本剤の忍容性は良好であり、同じクラスの薬剤と同様の AE/SAE プロファイルを示し、定期的な投与及び出血エピソードに対するオンデマンド療法（Valentino et al., 2012; Mahlangu et al., 2014; Shapiro, 2007; Klukowska, 2015; Young, 2015; Kulkarni, 2013）及び外科手術（Mahlangu et al., 2014; Shapiro, 2007）を受けた血友病 A 患者の病態から予想される範囲内であった。全体での TEAE 及び TESAE の発現件数は少なく、本剤を投与した 258 名のうち治験薬と関連ありと判定された TESAE は 1 件（過敏症）のみであった。また、1001 及び 3002 試験で（本剤と関連のある）AE のために試験を中止した被験者は 1 名のみであった。

本剤の 1001 及び 3002 試験に参加した PTP における総曝露日数は 19,000 ED 超（そのうち日本人被験者では 832 ED）であり、インヒビター又は CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体が出現した症例はなかった。総投与回数の 99%超で局所反応は認められなかった。

1001 及び 3002 試験では、14 名が試験中の 1 時点以上で非中和 ADA 陽性となった。この陽性率は公表文献（Lavigne-Lissalde et al., 2007; Batlle et al., 1996; Klintman et al., 2013）、最近承認された他の rFVIII 製剤（Mahlangu et al., 2014）及び非血友病 A の健康人における FVIII に対する非中和抗体の出現率と同程度であった。PK、有効性及び安全性の結果に対する ADA の明らかな臨床的影響は認められなかった。

死亡、アナフィラキシー反応又は TEE の報告はなかった。全体として、本剤の 1001 及び 3002 試験では日本人以外の被験者 3 名で過敏症反応が発現したが、いずれも当該事象の再発なく試験を継続した。

以上を要約すると、1001 及び 3002 試験における本剤の忍容性は良好であり、その AE プロファイルは rFVIII 製剤で予想される安全性の範囲内であった。成人／青年の日本人被験者とグローバル患者集団との間で本剤の安全性プロファイルにおける差は認められなかった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィット

本剤の 1001 及び 3002 試験の被験者数は 258 名、総投与日数は 19,000 ED 超（そのうち日本人被験者 10 名で 832 ED）であり、その結果から、本剤はルリオクトコグアルファ（全長型 FVIII）と比べて望ましい PK プロファイルを有する、極めて有効かつ安全で忍容性に優れた FVIII 補充を可能にする薬剤であることが示された。本剤の 1001 及び 3002 試験（評価試験）の成績に基づき、本剤のベネフィットは以下のとおりである。

- 1001 試験において、本剤は成人及び青年の血友病 A 患者における急性出血の管理、定期的な投与、及び外科手術時の出血管理において、WFH が推奨する血友病 A 治療に対する標準用量（WFH, 2012）で優れた有効性を示した。
    - 本剤のオンデマンド療法による出血エピソードに対する治療成功率は高かった（92.3%）。

- 被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期的な投与全体の ABR は低かった（中央値：1.14 出血エピソード／年）。定期的な投与における低い ABR は関節疾患治療の自由度を高める可能性がある。さらに、週 2 回又は週 3 回の定期的な投与を受けた被験者間で ABR 又は AsBR に差は認められなかった。
- 外科的止血の評価は 16 件中 15 件が「優」、1 件が「良」であった。

- 3002 試験において、本剤は小児血友病 A 患者の急性出血の管理及び定期的な投与において、WFH の推奨用量（WFH, 2012）で優れた有効性を示した。
  - 本剤のオンデマンド療法による出血エピソードに対する治療成功率は高かった（96.3%）。
  - 小児の CL は成人／青年よりも高いにもかかわらず、小児における被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期的な投与全体の ABR（中央値 3.69）は、1001 試験での成人／青年の用量（及びその結果としての凝固因子の使用量）と類似した用量で達成された。これは、小児患者の CL が高いことが高用量の使用を必ずしも要する訳ではないことを示す。
  - 定期的な投与を受けた小児の 30%が週 3 回投与され、ABR 及び AsBR の中央値は低かった（それぞれ 2.30 及び 0.00）。より多くの割合の小児（54%）が週 2 回投与されたが、これは両親及び小児が 1 週あたりの投与回数が増えることに難色を示したためと考えられる。週 2 回の定期的な投与を受けた小児での AsBR は 0.00、ABR は 4.37 であった。本剤の週 2 回投与レジメンを受けた小児の ABR は、ルリオクトコグアルファの週 3～4 回投与レジメンの ABR（0 歳以上 6 歳未満：4.0、7 歳超 12 歳未満：5.2）（Blanchette et al., 2008; Advate Prescribing Information）又はツロクトコグアルファの週 3 回又は 2 日ごと投与レジメンの ABR（3.02）（Kulkarni et al., 2013）と同程度である。したがって、ルリオクトコグアルファから本剤に切り替える小児患者にとっては、出血頻度を増加させることなく投与頻度を減らす、あるいは投与頻度を維持しつつも ABR を半分に減らすことにより、本剤はベネフィットをもたらすと考えられる。

- 1001 試験において、本剤は安定した（時間に依存しない）PK プロファイルを示し、ルリオクトコグアルファよりも AUC は大きく、$t_{1/2}$ は長く、CL は低かった。青年（12 歳以上 18 歳未満）と成人（18 歳以上）の間で意味のある PK の差は認められなかった。
- 1001 及び 3002 試験において本剤を投与された 258 名において、本剤投与中のインヒビター産生、CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体出現、アナフィラキシー反応、TEE、及び死亡は認められなかった。本剤の忍容性はすべての年齢群で良好であり、総投与回数の 99%超で局所反応は認められなかった。
- 1001 試験の日本人血友病 A 患者は、グローバル患者集団と同様の優れた PK、有効性及び安全性プロファイルを示した。

他の承認済みの FVIII 製剤に関する以下の公表データを考慮に入れると、本剤の有効性及び安全性プロファイルは、これらの製剤でこれまでに得られた文献報告と同等あるいはそれ以上であると考えられる。

- 本剤の出血エピソードの管理における有効性は、すべての年齢群において、他の rFVIII 製剤と同等あるいはそれらを上回る（成人／青年：Lentz et al., 2013; Tarantino et al., 2004; Valentino et al., 2014; Kessler et al., 2015; Mahlangu et al., 2014; Konkle et al., 2015；小児：Klukowska et al., 2015; Blanchette et al., 2008; Kulkarni et al., 2013; Young et al., 2015）.
- 成人／青年において、被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期的な投与全体での ABR は、他の FVIII 製剤での被験者個々に合わせたレジメンによる定期的な投与に関する文献でこれまでに報告されている ABR よりも低かった（Mahlangu et al., 2014; Kessler et al., 2015; Kavakli et al., 2015; Lentz et al., 2013; Konkle et al., 2015; Lissitchkov et al., 2015）。
- 小児において、被験者個々に合わせたレジメンによる本剤の定期的な投与全体での ABR（3002 試験での中央値 3.69）は、類似の定期的な投与レジメンで用いられる他の製剤と同程度あるいはそれらよりも低かった（Klukowska et al., 2015; Blanchette et al., 2008; Kulkarni et al., 2013; Young et al., 2015）。
- 本剤による外科手術中の周術期管理では、現在承認されている他の rFVIII 製剤の文献報告よりも高い治療成功率が示された（Santagostino et al., 2015; Mahlangu et al., 2014）。

以上のことから、成人、青年及び小児における本剤 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与による定期的な投与での PK 及び有効性データより、本剤は人種／民族にかかわらず定期的な投与に使用でき、それにより医師及び患者は柔軟に治療を行うことができ、一部の患者では頻回投与の負担を軽減できる。日本人血友病 A 患者においても、本剤投与によりグローバル患者集団と同一のベネフィットが得られることが期待される。

本剤により本邦の血友病 A 患者は新たな治療選択肢を得ることができると考える。

2.5.6.2　リスク

本剤は全年齢群で望ましい安全性プロファイルを示した。TEAE の大部分が軽度又は中等度であり、本剤と関連ありと判定されたものはわずかであった。本剤の安全性プロファイルは日本人被験者とグローバル患者集団で類似していた。観察された ADR（過敏症、浮動性めまい、錯感覚、紅斑、そう痒症、発疹、悪寒、熱感、注射部位疼痛、発熱）及び発現率（過敏症：1.2%、その他の全 ADR：1%未満）は、重度の血友病 A 患者を対象とした FVIII 補充療法製剤の臨床試験の結果から予想された範囲内である。本剤の望ましい安全性プロファイルは、定期的な投与、出血エピソードに対するオンデマンド療法及び外科手術において現在使用可能な他の製剤のものと一致する。さらに、日本人被験者における本剤の安全性プロファイルはグローバル患者集団と類似していた。加えて、1001 及び 3002 試験の最長 25 箇月間の投与期間中に AE 発現率の増加又は経時的な重症度の悪化は認められておらず、本剤の動物試験及び PK/PD 試験でも

懸念は特定されておらず、また他の FVIII 製剤にも遅発性 ADR の発現は認められていないことから、本剤による遅発性 ADR の発現を想定する理由もない。

他の FVIII 製剤同様、本剤においても過敏症反応は認められているが、過敏症反応を発現した被験者数は少なく（258 名中 3 名で 4 件、日本人被験者 10 名で 0 件）、いずれもアナフィラキシー反応ではなかった。

1001 及び 3002 試験における非中和 ADA の出現頻度は血友病患者及び健康人における文献上の背景頻度を上回るものではない（Lavigne-Lissalde et al., 2007; Batlle et al., 1996; Klintman et al., 2013）。非中和 ADA 陽性の被験者において臨床的に問題となる AE は見られなかった。FVIII 補充療法における非中和 ADA 産生の影響に関する系統的な検討は行っておらず、その臨床的意義は不明である（Batlle et al., 1996; Ling et al., 2003; Dazzi et al., 1996; Reipert et al., 2007; Lavigne-Lissalde et al., 2007; Lebreton et al., 2011）。

現時点では、PUP の特定の高リスク群におけるインヒビター産生率は不明であるが、実施中の 3001 試験では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、本剤を投与された PUP 12 例中 5 例でインヒビターが発現し、粗発現率は 41.7%となった（信頼区間：13.8%～69.6%）。インヒビター発現までの平均 ED は 18 日（範囲：8～32 日）であった。ピーク力価は 3 例で高力価、2 例で低力価であった。診断時の確認検査では 1 例が高力価であったため試験を中止した。他の 4 例の PUP は試験を継続し、現在は低力価のレベルである。インヒビターを発現した 5 例の PUP はいずれもインヒビター発現のリスク要因を複数有しており、5 例で高リスクの遺伝子変異が 1 つ以上あり、5 例で感染や出血エピソード等のリスク兆候あり、1 例で民族がアフリカ系アメリカ人/黒人であった。

12 例の PUP の 2 項分布モデル及び真の推定発現率 37%（SIPPET 試験での粗発現率）より、5 例以上のインヒビターが発現する可能性は 48%であった。したがって、12 例のみの PUP が組み入れられている現状においては、真のインヒビター発現率が SIPPET 試験（Peyvandi et al. 2016）と異なると結論することはできなかった。

なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在で 189 例の PTP が試験を継続しており、本剤のいずれの試験においても PTP にインヒビターは発現していない。

また、本剤の製造及び調製段階においてヒト又は動物由来のタンパク質は添加しておらず、製造工程ではバリデートされた 2 つの独立したウイルス除去工程を含んでおり、感染因子の伝播のリスクは大きく軽減されるように製造工程を設計している。

ChS 法と OS 法の間での FVIII 活性の不一致は一貫性かつ予測可能であることから、得られたデータからは、臨床医が OS 法による測定結果を解釈するための適切なガイダンスを製品情報に含めることが支持される。

2.5.6.3　全体的結論

本剤は成人、青年及び小児の重度血友病 A 患者における出血エピソードの管理・抑制、定期的な投与及び外科手術の周術期管理において極めて有効かつ安全で忍容性に優れている。

成人／青年及び小児被験者の 80%超が週 2 回又は 3 回の定期的な投与レジメンに割り付けられ、20～50 IU/kg の用量を投与された。1001 試験の被験者の 1/3（日本人被験者 9 名中 8 名を含む）及び 3002 試験の被験者の約半数が週 2 回投与レジメンで維持可能であった。本剤を投与された成人／青年での ABR（中央値 1.14）は、他の FVIII 製剤の患者個々に合わせたレジメンでの定期的な投与に関する文献でこれまでに報告された ABR よりも低かった。高用量又は高頻度の投与は行わなかったにもかかわらず、小児での ABR は他の FVIII 濃縮製剤と同程度であった。

本剤に関連したリスクに関して、FVIII に対するインヒビター又は CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体が出現した PTP はおらず、TEE 又はアナフィラキシー反応を発現した被験者もいなかった。本剤の AE プロファイルは遺伝子組換え FVIII 製剤で予想される安全性と一致していた。

以上を要約すると、1001 及び 3002 試験の結果、血友病 A 患者の出血エピソードの管理・抑制、定期的な投与（20～50 IU/kg の週 2～3 回投与）及び周術期の補充療法における本剤の有効性及び安全性が示された。本剤の使用に関連するリスクは同じクラスの他の薬剤と同程度である。本剤のベネフィットはリスクを明らかに上回り、全年齢群及び全人種／民族の血友病 A 患者における本剤の全体的なベネフィット - リスク比は好ましいものと考えられる。また、実施中の 3001 試験において 12 例の PUP 中 5 例でインヒビターが発現したが、公表されている試験で報告されているインヒビター発現率からの真の増加を示しているとは言えず、本試験の被験者においてインヒビター発現リスクが増加しているとは言えないと考えた。したがって、本剤の良好なリスク・ベネフィットバランスへの影響はないと判断した。

2.5.7　参考文献

Bardi E, Astermark J. Genetic risk factors for inhibitors in hemophilia A. Eur J Haematol 2015;94 Suppl. 77: 7–10.

Batlle J, Gómez E, Rendal E, et al. Antibodies to factor VIII in plasma of patients with hemophilia A and normal subjects. Ann Hematol 1996 May;72(5):321-6.

Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. Clinical pharmacokinetics. 2001;40(11):815-32.

Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2008;6(8):1319-26

Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. European Journal of Haematology 1993;51(4):247-52.

Dasgupta S. Repessé Y, Bayry J, et al. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors. Blood 2007 Jan 15;109(2):610-2.

Dazzi F, Tison T, Vianello F, et al. High incidence of anti-FVIII antibodies against non-coagulant

epitopes in haemophilia A patients: a possible role for the half-life of transfused FVIII. Brit J Haematol 1996;93:688-93.

Delignat S, Repessé Y, Navarrete AM, et al. Immunoprotective effect of von Willebrand factor towards therapeutic factor VIII in experimental haemophilia A. Haemophilia 2012 Mar;18(2):248-54.

European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009, 21 July 2011.

Kavakli K, Yang R, Rusen L, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost 2015;13:360-9.

Kessler C, Oldenburg J, Ettingshausen CE, et al. Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management: report from a symposium on human recombinant FVIII at the World Federation of Hemophilia World Congress, Melbourne, Australia on 12 May 2014. Haemophilia 2015;21 Suppl 1:1-12

Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, et al. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. Br J Haematol 2013;163(3): 385-92.

Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. Haemophilia; Epub 14 Sep 2015. DOI: 10.1111/hae.12797.

公益財団法人エイズ予防財団. 血液凝固異常症全国調査 平成 27 年度報告書. 平成 28 年 3 月 25 日.

Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, et al. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. Haemophilia 2006;12 (Suppl. 6): 87–93.

Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015;126:1078-85.

Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A - Results of an international clinical investigation. Thromb Haemost 2005; 93: 457-67.

Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. Haemophilia 2013;19: 698–705.

Lavigne-Lissalde G, Lacroix-Desmazes S, Wootla B, et al. Molecular characterization of human B domain-specific anti-factor VIII monoclonal antibodies generated in transgenic mice. Thromb Haemost 2007; 98: 138–147.

Lebreton A, Lapalud P, Chambost H, et al. Prevalence and epitope specificity of non-neutralising antibodies in a large cohort of haemophilia A patients without inhibitors. Thromb Haemost 2011; 105: 954–961.

Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. Haemophilia 2013;19(5):691-7

Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, et al. Low detection rate of antibodies to non-functional epitopes on factor VIII in patients with hemophilia A and negative for inhibitors by Bethesda assay. J Thromb Haemost 2003;1:2547-53.

Lissitchkov T, Hampton K, Von Depka M, et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq®) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. Haemophilia 2015;Aug 28. doi: 10.1111/hae.12793. [Epub ahead of print]

Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. Br J Haematology 2007;138:580–586.

Mahlangu J, Powell JS, Ragni, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2014;123(3):317-25.

Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE®)--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2011;17(6):854-9.

Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 2016;374(21):2054-64.

Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. Blood 2012;119(13):3031-7.

Recht M, Nemes L, Matysiak M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. Haemophilia 2009;15(4):869-80.

Reipert BM, van den Helden PM, Schwarz HP, Hausl C. Mechanisms of action of immunetolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. Br J Haematol 2007;136:12-25.

Santagostino E, Lentz SR, Misgav M, et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight®) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardian™ clinical trials. Haemophilia 2015;21(1):34-40.

Schmidbauer S, Witzel R, Robbel L, et al. Physicochemical characterisation of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. Thrombosis Research 2015;136:388-95.

Schulte S. Pioneering designs for recombinant coagulation factors. Thromb Res 2011;128 Suppl 1:S9–

S12.
Schulte S. Innovative coagulation factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res 2013;131 Suppl 2:S2–S6.
Shapiro AD. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE®) in the management of hemophilia A. Vascular Health and Risk Management 2007;3:555-65.
Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. J Thromb Haemost 2014;12(11):1788-800.
Steele MR, Nagel K, Chan AKC. Pharmacokinetics of recombinant and plasma-derived factor VIII products in paediatric patients with severe haemophilia A. Hemophilia 2014;20:e79-e112.
Stonebraker JS et al. A study of variations in the reported hemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010;16:20–32.
Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia 2004;10(5):428-37
Tuddenham EG, Lane RS, Rotblat F, et al. Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease. Br J Haematol 1982;52(2):259-67.
Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost 2012;10:359-67.
Valentino LA, Negrier C, Kohla G, et al. The first recombinant FVIII produced in human cells--an update on its clinical development programme. Haemophilia 2014;20 Suppl 1:1-9.
World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia, 2nd edition. Blackwell Publishing in Haemophilia; Epub 6 Jul 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. Available at: http://www.wfh.org.
World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2013. World Federation of Hemophilia. December 2014.
Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. J Thromb Haemost 2015; 13: 967–77.
Zollner S, Raquet E, Claar P, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res 2014;134(1):125-31.

2.5.8　付録

1001 試験、表 14.2.2.2.1：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand

1001 試験、表 14.2.2.2.6：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (20-50 IU/kg Three Times Per Week)

1001 試験、表 14.2.2.2.7：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (20-50 IU/kg Two Times Per Week)

1001 試験、表 14.2.5.1：Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis

1001 試験、表 14.2.17.5.3：Part 1 and 3 – Summary of CSL 627 FVIII PK Parameters by Race Group (PK population)

1001 試験、表 14.2.17.7.1：Part 1 and 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK population)

1001 試験、表 14.1.10J：Japanese Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment

1001 試験、表 14.2.5.1J：Japanese Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis (Japanese Efficacy Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

3002 試験、表 14.2.2.1：Summary of Annualized Bleeding Rates

3002 試験、表 14.2.5.1：Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects

Table 14.2.2.2.1 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	27	146	<.0001	0.08 (0.07, 0.10)
Mean (SD)	24.84 (33.843)	2.10 (4.764)		
Median	11.73	0.00		
Q1, Q3	2.8, 36.5	0.0, 2.4		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.5 (17.8, 21.3)	1.6 (1.3, 1.8)		
Traumatic Bleeds				
n	27	146	<.0001	0.16 (0.12, 0.22)
Mean (SD)	5.46 (6.274)	0.72 (1.554)		
Median	3.12	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 0.9		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.7 (3.9, 5.7)	0.8 (0.6, 1.0)		
Total Bleeds				
n	27	146	<.0001	0.10 (0.09, 0.12)
Mean (SD)	31.14 (35.560)	3.11 (5.045)		
Median	19.64	1.14		
Q1, Q3	6.2, 46.5	0.0, 4.2		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	24.9 (23.0, 27.0)	2.6 (2.3, 2.9)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (3.7)	63 (43.2)		

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI), p-value and ratio are based on a Poisson distribution

Table 14.2.2.2.6 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population, 20-50 IU/kg Three Times Per Week)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=77)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	27	77	<.0001	0.10 (0.08, 0.12)
Mean (SD)	24.84 (33.843)	2.31 (3.892)		
Median	11.73	0.00		
Q1, Q3	2.8, 36.5	0.0, 3.5		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 18.0		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.5 (17.8, 21.3)	1.9 (1.6, 2.3)		
Traumatic Bleeds				
n	27	77	<.0001	0.16 (0.11, 0.23)
Mean (SD)	5.46 (6.274)	0.71 (1.614)		
Median	3.12	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 0.7		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.7 (3.9, 5.7)	0.8 (0.6, 1.0)		
Total Bleeds				
n	27	77	<.0001	0.12 (0.10, 0.14)
Mean (SD)	31.14 (35.560)	3.30 (4.309)		
Median	19.64	1.53		
Q1, Q3	6.2, 46.5	0.0, 4.4		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 19.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	24.9 (23.0, 27.0)	2.9 (2.5, 3.4)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (3.7)	29 (37.7)		

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI), p-value and ratio are based on a Poisson distribution

Table 14.2.2.2.7 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population, 20-50 IU/kg Two Times Per Week)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=46)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	27	46	<.0001	0.07 (0.05, 0.10)
Mean (SD)	24.84 (33.843)	2.38 (6.736)		
Median	11.73	0.00		
Q1, Q3	2.8, 36.5	0.0, 1.1		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.5 (17.8, 21.3)	1.3 (1.0, 1.8)		
Traumatic Bleeds				
n	27	46	<.0001	0.18 (0.12, 0.28)
Mean (SD)	5.46 (6.274)	0.70 (1.574)		
Median	3.12	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 0.0		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 7.8		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.7 (3.9, 5.7)	0.9 (0.6, 1.3)		
Total Bleeds				
n	27	46	<.0001	0.10 (0.08, 0.12)
Mean (SD)	31.14 (35.560)	3.34 (6.883)		
Median	19.64	0.00		
Q1, Q3	6.2, 46.5	0.0, 3.3		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	24.9 (23.0, 27.0)	2.4 (1.9, 3.0)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (3.7)	24 (52.2)		

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI), p-value and ratio are based on a Poisson distribution

Table 14.2.5.1 Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Efficacy Population)

	Prophylaxis (N=146)
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment [n (%)]	146 (100.0)
Total Number of Prophylaxis Infusions	12343
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	146
Mean (SD)	374.5 (148.18)
Median	356.9
Min, Max	31, 1522
Total Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	146
Mean (SD)	417.9 (194.11)
Median	388.5
Min, Max	173, 1732

Source: Listing 16.2.6.4
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Surgery', 'Post Surgery' 'Prevention Prior to Activity', and 'Additional Treatment'

Table 14.2.5.1 Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Efficacy Population)

	Prophylaxis (N=146)
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	146
Mean (SD)	4494.4 (1778.17)
Median	4282.9
Min, Max	372, 18263
Total Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	146
Mean (SD)	5015.0 (2329.33)
Median	4661.5
Min, Max	2078, 20789
Prophylaxis IU per Month	
n	146
Mean (SD)	28065.5 (14648.99)
Median	26686.8
Min, Max	2792, 136969
Total IU per Month	
n	146
Mean (SD)	31598.0 (19149.31)
Median	27706.4
Min, Max	8677, 155916

Source: Listing 16.2.6.4
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Surgery', 'Post Surgery' 'Prevention Prior to Activity', and 'Additional Treatment'

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Uncorrected / Initial PK (Part 1 and 3) / Japanese										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	2.08	110	NC	2000	2060	16.4	2.49	57.2	55.7	23.0
SD	0.223	12.6	NC	314	327	4.75	0.427	13.5	11.4	5.84
CV (%)	10.7	11.5	NC	15.7	15.9	29.0	17.1	23.6	20.5	25.4
Median	2.10	109	0.267	2010	2080	17.2	2.41	57.1	55.1	25.5
Min	1.76	89.1	0.117	1520	1540	10.3	1.95	36.7	40.7	14.6
Max	2.38	132	0.533	2480	2570	23.8	3.26	82.9	76.5	31.7
Geo. Mean	2.07	109	NC	1970	2030	15.7	2.46	55.8	54.7	22.2

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay Adjustment Period Race Group	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Non-Japanese										
n	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
Mean	1.97	104	NC	1830	1890	14.0	3.06	57.2	56.8	20.0
SD	0.451	21.1	NC	635	678	3.60	1.18	13.2	13.6	5.26
CV (%)	23.0	20.3	NC	34.8	35.9	25.8	38.4	23.1	23.9	26.2
Median	1.99	103	0.500	1750	1790	13.6	2.79	54.8	54.8	19.7
Min	0.868	45.5	0.00	642	683	6.32	1.26	31.8	32.4	9.17
Max	2.90	151	1.25	3840	4090	23.9	7.32	119	121	35.1
Geo. Mean	1.91	102	NC	1720	1780	13.5	2.87	55.8	55.5	19.4

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Japanese										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	2.07	109	NC	1920	1960	13.8	2.61	51.2	53.4	20.8
SD	0.231	13.0	NC	296	303	2.72	0.407	8.94	9.59	4.21
CV (%)	11.2	11.9	NC	15.4	15.5	19.7	15.6	17.4	18.0	20.3
Median	2.09	109	0.267	1940	1960	13.6	2.56	50.6	52.8	21.2
Min	1.76	89.1	0.117	1520	1540	10.3	2.10	36.7	40.7	14.6
Max	2.38	132	0.533	2330	2380	18.9	3.26	64.4	69.6	27.8
Geo. Mean	2.06	108	NC	1900	1940	13.6	2.58	50.5	52.6	20.4

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Non-Japanese										
n	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Mean	1.96	103	NC	1780	1840	13.3	3.10	55.9	56.3	19.4
SD	0.445	20.7	NC	569	597	3.38	1.13	14.5	13.8	4.68
CV (%)	22.7	20.0	NC	31.9	32.5	25.3	36.4	25.9	24.6	24.2
Median	1.97	104	0.500	1720	1750	13.4	2.90	54.5	53.8	19.3
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	2.36	1.40	17.2	32.4	9.17
Max	2.90	151	1.25	3430	3520	23.9	7.32	119	121	34.5
Geo. Mean	1.90	101	NC	1690	1740	12.8	2.92	54.0	54.9	18.8

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay Adjustment Period Race Group	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Japanese										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	0.874	47.4	NC	1180	1210	16.0	4.30	95.5	103	25.1
SD	0.148	3.70	NC	233	252	3.82	1.01	13.1	15.0	6.51
CV (%)	16.9	7.80	NC	19.7	20.8	23.9	23.5	13.8	14.5	25.9
Median	0.888	47.5	0.375	1170	1210	15.3	4.13	95.1	99.8	27.0
Min	0.519	40.1	0.200	813	816	10.8	3.33	77.0	81.3	15.1
Max	1.09	54.3	0.933	1470	1500	21.3	6.13	121	134	32.4
Geo. Mean	0.860	47.3	NC	1160	1190	15.6	4.21	94.7	102	24.3

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay Adjustment Period Race Group	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Non-Japanese										
n	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
Mean	0.932	50.2	NC	1110	1150	14.6	5.28	103	104	21.9
SD	0.212	10.2	NC	419	467	4.40	2.45	35.7	24.8	6.66
CV (%)	22.8	20.3	NC	37.7	40.7	30.2	46.4	34.8	24.0	30.4
Median	0.942	50.7	0.583	1090	1100	13.8	4.69	95.4	97.8	21.0
Min	0.442	26.7	0.00	371	372	7.69	2.01	41.2	58.8	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	2440	2580	35.0	13.5	255	198	50.5
Geo. Mean	0.907	49.1	NC	1030	1060	14.0	4.81	97.4	101	21.0

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay Adjustment Period Race Group	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Japanese										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	0.853	46.4	NC	1070	1110	12.6	4.69	81.0	101	22.5
SD	0.164	4.42	NC	224	236	4.62	1.00	19.3	15.4	5.77
CV (%)	19.2	9.53	NC	20.8	21.2	36.6	21.4	23.8	15.2	25.7
Median	0.885	47.3	0.375	1060	1090	11.5	4.58	78.2	96.7	21.9
Min	0.470	39.6	0.200	800	801	7.87	3.40	59.7	78.8	14.3
Max	1.08	54.1	0.933	1440	1470	22.4	6.25	130	128	31.7
Geo. Mean	0.836	46.2	NC	1050	1090	12.0	4.59	79.3	100	21.8

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.5.3 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
(PK Population)

Assay Adjustment Period Race Group	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	[AUCI] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Non-Japanese										
n	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Mean	0.913	49.2	NC	1040	1070	12.7	5.56	93.5	102	20.3
SD	0.214	9.91	NC	368	404	4.64	2.48	35.5	24.4	6.14
CV (%)	23.4	20.2	NC	35.5	37.7	36.5	44.6	38.0	23.9	30.2
Median	0.909	49.6	0.583	1030	1050	11.4	4.97	89.0	98.9	19.7
Min	0.442	26.7	0.167	342	347	4.91	2.13	53.1	58.7	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	2020	2370	33.5	14.4	255	198	48.3
Geo. Mean	0.888	48.1	NC	971	996	12.0	5.11	88.3	99.5	19.5

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; [AUCI]=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
12 to <18 years										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	1.70	90.2	NC	1480	1540	14.3	3.80	70.0	68.5	20.0
SD	0.420	22.4	NC	540	560	4.76	1.78	19.1	20.5	6.43
CV (%)	24.8	24.9	NC	36.5	36.5	33.3	46.9	27.2	29.9	32.2
Median	1.79	93.5	0.333	1470	1520	13.5	3.31	64.7	62.0	18.6
Min	0.880	45.5	0.167	642	683	6.32	2.10	54.4	45.9	9.17
Max	2.44	131	0.500	2300	2380	23.8	7.32	119	121	31.7
Geo. Mean	1.64	87.4	NC	1380	1430	13.5	3.49	68.2	66.3	19.0

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
>=18 to <=65 years										
n	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
Mean	2.01	106	NC	1890	1960	14.2	2.90	55.6	55.2	20.4
SD	0.424	19.5	NC	605	648	3.69	0.998	11.5	11.5	5.27
CV (%)	21.1	18.3	NC	32.0	33.1	26.0	34.4	20.6	20.8	25.8
Median	2.00	106	0.500	1850	1910	13.7	2.67	54.1	53.2	20.2
Min	0.868	62.4	0.00	895	932	7.54	1.26	31.8	32.4	10.8
Max	2.90	151	1.25	3840	4090	23.9	5.79	87.8	99.6	35.1
Geo. Mean	1.97	104	NC	1800	1860	13.8	2.74	54.5	54.2	19.7

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Uncorrected / Initial PK (Part 1 and 3) / Total										
n	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
Mean	1.98	105	NC	1840	1910	14.2	3.00	57.2	56.7	20.4
SD	0.433	20.3	NC	609	650	3.79	1.13	13.2	13.3	5.37
CV (%)	21.9	19.5	NC	33.0	34.0	26.6	37.7	23.1	23.5	26.4
Median	1.99	104	0.467	1790	1840	13.7	2.70	55.0	54.8	19.8
Min	0.868	45.5	0.00	642	683	6.32	1.26	31.8	32.4	9.17
Max	2.90	151	1.25	3840	4090	23.9	7.32	119	121	35.1
Geo. Mean	1.93	102	NC	1750	1800	13.7	2.82	55.8	55.4	19.6

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Uncorrected / Repeat PK (Part 3 only) / 12 to <18 years										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	1.87	102	NC	1980	2030	14.9	2.52	52.5	54.6	22.3
SD	0.246	7.54	NC	361	384	3.93	0.491	8.83	8.80	5.62
CV (%)	13.2	7.36	NC	18.2	18.9	26.4	19.5	16.8	16.1	25.2
Median	1.92	99.7	0.450	1930	1970	12.7	2.47	47.4	50.2	19.0
Min	1.53	93.3	0.117	1500	1530	12.0	1.99	45.3	46.9	18.0
Max	2.16	112	0.500	2460	2510	21.1	3.25	66.4	67.4	30.9
Geo. Mean	1.85	102	NC	1950	2000	14.5	2.48	52.0	54.1	21.8

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Uncorrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
>=18 to <=65 years										
n	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Mean	2.01	109	NC	1800	1850	12.5	3.15	52.3	52.9	18.2
SD	0.387	20.6	NC	658	692	3.71	1.16	9.27	8.88	5.19
CV (%)	19.3	19.0	NC	36.5	37.4	29.7	36.8	17.7	16.8	28.5
Median	1.86	105	0.300	1800	1840	12.0	2.74	53.8	51.4	18.2
Min	1.38	80.5	0.167	915	928	7.60	1.31	31.0	31.5	11.7
Max	3.20	162	0.667	3860	4110	23.5	5.99	65.7	69.9	34.7
Geo. Mean	1.97	107	NC	1690	1730	12.0	2.96	51.4	52.1	17.6

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Uncorrected / Repeat PK (Part 3 only) / Total										
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean	1.98	108	NC	1830	1880	12.9	3.05	52.3	53.1	18.9
SD	0.367	19.1	NC	617	649	3.79	1.10	9.05	8.74	5.39
CV (%)	18.5	17.7	NC	33.7	34.5	29.4	36.0	17.3	16.4	28.5
Median	1.89	104	0.308	1840	1870	12.4	2.71	53.6	51.1	18.4
Min	1.38	80.5	0.117	915	928	7.60	1.31	31.0	31.5	11.7
Max	3.20	162	0.667	3860	4110	23.5	5.99	66.4	69.9	34.7
Geo. Mean	1.95	106	NC	1730	1780	12.4	2.88	51.5	52.4	18.2

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
12 to <18 years										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	1.69	89.7	NC	1430	1480	12.6	3.90	65.4	66.9	18.6
SD	0.418	22.3	NC	514	526	3.80	1.72	21.1	20.7	5.16
CV (%)	24.8	24.8	NC	35.9	35.6	30.1	44.1	32.3	30.9	27.7
Median	1.76	92.4	0.333	1460	1470	12.6	3.38	62.1	62.0	17.7
Min	0.880	45.5	0.167	642	683	6.32	2.10	36.3	45.9	9.17
Max	2.44	131	0.500	2300	2380	18.9	7.32	119	121	27.8
Geo. Mean	1.63	86.9	NC	1340	1380	12.1	3.61	62.9	64.7	17.9

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
>=18 to <=65 years										
n	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Mean	2.00	106	NC	1840	1900	13.5	2.94	54.1	54.6	19.6
SD	0.418	19.1	NC	536	563	3.25	0.940	12.5	11.7	4.58
CV (%)	20.8	18.1	NC	29.1	29.7	24.1	32.0	23.0	21.4	23.4
Median	1.99	106	0.500	1820	1870	13.5	2.68	53.3	52.8	19.8
Min	0.868	62.4	0.117	895	932	2.36	1.40	17.2	32.4	9.39
Max	2.90	151	1.25	3430	3520	23.9	5.39	87.8	99.6	34.5
Geo. Mean	1.96	104	NC	1770	1820	13.0	2.80	52.6	53.5	19.1

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Corrected / Initial PK (Part 1 and 3) / Total										
n	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Mean	1.97	104	NC	1800	1850	13.4	3.05	55.3	56.0	19.5
SD	0.427	20.0	NC	546	572	3.30	1.08	14.0	13.4	4.63
CV (%)	21.7	19.3	NC	30.4	30.9	24.7	35.6	25.3	24.0	23.7
Median	1.98	104	0.467	1780	1820	13.4	2.76	54.3	53.5	19.5
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	2.36	1.40	17.2	32.4	9.17
Max	2.90	151	1.25	3430	3520	23.9	7.32	119	121	34.5
Geo. Mean	1.92	102	NC	1710	1760	12.9	2.88	53.6	54.6	19.0

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
12 to <18 years										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	1.86	102	NC	1920	1960	14.0	2.60	51.6	53.4	20.9
SD	0.255	8.43	NC	346	355	2.31	0.453	7.02	6.86	3.32
CV (%)	13.7	8.27	NC	18.0	18.1	16.5	17.4	13.6	12.8	15.9
Median	1.92	99.7	0.450	1890	1930	12.7	2.60	47.4	50.2	19.0
Min	1.53	90.5	0.117	1500	1530	12.0	1.99	45.3	46.9	18.0
Max	2.16	112	0.500	2460	2510	16.5	3.25	61.6	61.5	25.2
Geo. Mean	1.84	102	NC	1900	1930	13.8	2.57	51.2	53.1	20.7

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS										
Baseline Corrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
>=18 to <=65 years										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	2.02	109	NC	1760	1810	12.0	3.08	50.8	51.9	17.7
SD	0.367	19.9	NC	484	513	2.54	0.961	9.08	8.24	3.72
CV (%)	18.2	18.3	NC	27.5	28.3	21.2	31.2	17.9	15.9	21.0
Median	1.90	105	0.308	1820	1860	11.9	2.73	51.7	51.1	18.2
Min	1.54	80.5	0.183	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2760	18.2	5.27	65.1	65.4	26.0
Geo. Mean	1.99	107	NC	1690	1730	11.7	2.96	49.9	51.3	17.3

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
CS / Baseline Corrected / Repeat PK (Part 3 only) / Total										
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
Mean	1.99	108	NC	1790	1840	12.3	3.00	50.9	52.2	18.3
SD	0.352	18.5	NC	462	487	2.58	0.907	8.65	7.93	3.80
CV (%)	17.7	17.2	NC	25.8	26.5	20.9	30.2	17.0	15.2	20.8
Median	1.92	105	0.317	1840	1890	12.2	2.70	51.6	50.9	18.5
Min	1.53	80.5	0.117	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2760	18.2	5.27	65.1	65.4	26.0
Geo. Mean	1.96	106	NC	1720	1770	12.0	2.88	50.2	51.6	17.9

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
12 to <18 years										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	0.817	45.4	NC	911	928	13.3	6.27	110	114	20.5
SD	0.196	10.6	NC	325	340	4.33	2.98	30.3	22.0	7.11
CV (%)	24.0	23.3	NC	35.7	36.7	32.5	47.5	27.6	19.4	34.7
Median	0.807	46.6	0.567	918	922	12.8	5.43	112	118	19.0
Min	0.519	30.4	0.333	371	372	7.69	3.37	65.9	79.0	9.11
Max	1.09	63.3	1.17	1440	1480	20.2	13.5	149	143	32.4
Geo. Mean	0.795	44.2	NC	853	865	12.7	5.77	106	112	19.3

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
>=18 to <=65 years										
n	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
Mean	0.939	50.4	NC	1140	1180	14.9	5.04	101	102	22.5
SD	0.205	9.52	NC	405	453	4.35	2.25	34.4	24.0	6.64
CV (%)	21.8	18.9	NC	35.4	38.3	29.1	44.6	34.2	23.4	29.5
Median	0.942	49.8	0.550	1110	1130	14.3	4.46	95.1	96.7	21.7
Min	0.442	26.7	0.00	441	442	8.05	2.01	41.2	58.8	10.7
Max	1.43	71.4	6.33	2440	2580	35.0	12.7	255	198	50.5
Geo. Mean	0.915	49.5	NC	1070	1100	14.4	4.63	96.1	100	21.6

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Total										
n	91	91	91	91	91	91	91	91	91	91
Mean	0.925	49.9	NC	1120	1160	14.8	5.17	102	104	22.3
SD	0.206	9.71	NC	402	448	4.35	2.35	34.0	23.9	6.68
CV (%)	22.3	19.5	NC	36.0	38.8	29.5	45.5	33.4	23.1	30.0
Median	0.923	49.7	0.550	1100	1130	14.2	4.54	95.2	97.8	21.2
Min	0.442	26.7	0.00	371	372	7.69	2.01	41.2	58.8	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	2440	2580	35.0	13.5	255	198	50.5
Geo. Mean	0.901	48.9	NC	1040	1070	14.2	4.74	97.1	101	21.3

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
12 to <18 years										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	0.945	51.3	NC	1200	1220	14.9	4.11	86.7	95.5	23.6
SD	0.232	11.6	NC	105	122	4.60	0.434	21.9	18.7	6.12
CV (%)	24.6	22.6	NC	8.78	10.0	31.0	10.6	25.3	19.6	25.9
Median	0.911	47.6	0.500	1200	1210	12.0	4.04	83.5	92.5	21.1
Min	0.746	38.0	0.117	1040	1040	11.4	3.68	66.6	73.5	17.6
Max	1.34	66.9	9.20	1330	1360	21.9	4.81	121	122	31.8
Geo. Mean	0.925	50.3	NC	1190	1210	14.3	4.09	84.7	94.1	23.0

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
>=18 to <=65 years										
n	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Mean	0.873	47.7	NC	1000	1020	13.9	5.73	108	107	20.2
SD	0.165	8.23	NC	389	406	3.67	2.01	26.9	18.2	5.54
CV (%)	18.9	17.3	NC	38.8	39.9	26.4	35.1	24.8	17.0	27.5
Median	0.840	45.8	0.417	988	1000	13.4	5.10	112	106	20.1
Min	0.661	36.3	0.167	501	502	10.1	2.23	59.9	61.6	13.0
Max	1.37	70.9	1.17	2320	2420	23.4	9.95	150	140	35.5
Geo. Mean	0.860	47.0	NC	942	953	13.5	5.40	105	105	19.5

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Uncorrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
Total										
n	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Mean	0.885	48.3	NC	1040	1050	14.1	5.46	105	105	20.7
SD	0.175	8.74	NC	364	380	3.76	1.94	27.1	18.4	5.68
CV (%)	19.8	18.1	NC	35.1	36.1	26.8	35.5	25.8	17.6	27.4
Median	0.856	46.0	0.417	1030	1030	12.9	4.96	99.9	104	20.2
Min	0.661	36.3	0.117	501	502	10.1	2.23	59.9	61.6	13.0
Max	1.37	70.9	9.20	2320	2420	23.4	9.95	150	140	35.5
Geo. Mean	0.870	47.6	NC	980	992	13.6	5.15	101	103	20.0

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
12 to <18 years										
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	0.806	44.8	NC	858	867	10.4	6.66	90.5	110	18.4
SD	0.204	10.7	NC	310	319	3.98	3.10	31.7	21.2	5.67
CV (%)	25.3	23.8	NC	36.2	36.7	38.3	46.6	35.1	19.3	30.8
Median	0.801	45.3	0.567	865	877	10.6	5.68	82.4	110	18.2
Min	0.470	30.4	0.333	342	347	4.91	3.43	57.6	77.2	7.70
Max	1.09	63.2	1.17	1420	1460	17.6	14.4	145	143	29.8
Geo. Mean	0.781	43.7	NC	803	811	9.68	6.16	85.9	108	17.5

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
>=18 to <=65 years										
n	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Mean	0.919	49.3	NC	1060	1100	13.0	5.31	92.3	101	20.8
SD	0.207	9.28	NC	354	390	4.62	2.24	34.7	23.7	6.13
CV (%)	22.5	18.8	NC	33.3	35.4	35.6	42.3	37.6	23.5	29.4
Median	0.909	49.5	0.550	1060	1090	11.5	4.76	86.1	96.1	19.9
Min	0.442	26.7	0.167	426	427	5.18	2.13	53.1	58.7	9.70
Max	1.42	71.3	6.33	2020	2370	33.5	12.7	255	198	48.3
Geo. Mean	0.896	48.5	NC	1000	1030	12.3	4.92	87.4	98.6	20.0

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Initial PK (Part 1 and 3)										
Total										
n	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Mean	0.907	48.8	NC	1040	1080	12.7	5.46	92.1	102	20.6
SD	0.209	9.49	NC	354	388	4.61	2.37	34.2	23.5	6.10
CV (%)	23.0	19.4	NC	34.0	36.1	36.3	43.4	37.2	23.1	29.7
Median	0.904	48.9	0.550	1040	1070	11.4	4.81	86.1	98.5	19.7
Min	0.442	26.7	0.167	342	347	4.91	2.13	53.1	58.7	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	2020	2370	33.5	14.4	255	198	48.3
Geo. Mean	0.882	47.9	NC	980	1010	12.0	5.05	87.3	99.6	19.7

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
12 to <18 years										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	0.933	50.7	NC	1130	1140	10.1	4.42	62.5	91.8	21.0
SD	0.243	12.3	NC	133	141	3.67	0.560	15.9	15.2	4.04
CV (%)	26.0	24.2	NC	11.7	12.4	36.4	12.7	25.5	16.6	19.3
Median	0.908	47.4	0.500	1170	1170	8.82	4.24	52.7	90.3	20.2
Min	0.697	35.6	0.117	979	983	7.17	3.75	52.5	72.0	17.0
Max	1.33	66.7	9.20	1300	1330	16.5	5.09	89.1	110	27.5
Geo. Mean	0.910	49.5	NC	1120	1130	9.65	4.39	61.1	90.8	20.7

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay Adjustment Period Age	IR ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS										
Baseline Corrected										
Repeat PK (Part 3 only)										
>=18 to <=65 years										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	0.853	46.5	NC	906	918	11.1	6.06	94.8	106	18.2
SD	0.168	8.44	NC	269	265	2.97	1.80	32.9	22.2	3.67
CV (%)	19.7	18.2	NC	29.7	28.9	26.8	29.7	34.7	21.0	20.2
Median	0.830	45.4	0.417	915	922	10.5	5.42	85.7	103	18.6
Min	0.585	33.0	0.183	478	484	5.96	3.10	52.4	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	1.17	1600	1610	17.4	10.3	197	178	23.3
Geo. Mean	0.839	45.8	NC	867	881	10.7	5.82	90.0	104	17.8

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.17.7.1 Part 1 and 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Age (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Age	IR ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last (IU*h/dL)	AUC0-∞ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
OS / Baseline Corrected / Repeat PK (Part 3 only) / Total										
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
Mean	0.867	47.2	NC	945	956	10.9	5.78	89.2	103	18.7
SD	0.180	9.09	NC	264	260	3.06	1.76	32.8	21.6	3.81
CV (%)	20.8	19.3	NC	27.9	27.3	28.0	30.5	36.8	20.9	20.4
Median	0.838	45.6	0.417	974	976	10.4	5.12	84.1	102	18.7
Min	0.585	33.0	0.117	478	484	5.96	3.10	52.4	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	17.4	10.3	197	178	27.5
Geo. Mean	0.851	46.4	NC	907	920	10.5	5.54	84.2	101	18.3

Source: Listing 16.2.9.6.6
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated; Geo. Mean=Geometric Mean.
[2] PK Parameters: IR=Incremental Recovery; Cmax=Maximum observed concentration/activity; Tmax=Time corresponding to Cmax; AUC0-last=Area under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to the time of last measurable (positive) activity; AUC0-∞=Area Under the activity-time curve from zero (time of drug administration) to infinity with extrapolation of the terminal phase; t1/2=Terminal elimination half-life of the compound; CL=Total plasma clearance; Vz=Volume of distribution distribution during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.1.10J Japanese Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment
(Japanese Efficacy Population)

	On-Demand	Assigned Prophylaxis Regimen				Total
	On-Demand Regimen (N=1)	Every 2nd Day (N=0)	Three Times Per Week (N=1)	Two Times Per Week (N=8)	Other Regimen (N=0)	(N=10)
Assigned Dose (IU/kg)						
n	1	0	1	8	0	10
Mean (SD)	17.0	0	50.0	35.6 (9.15)	0	35.2 (11.24)
Median	17.0	0	50.0	34.0	0	34.0
Min, Max	17, 17	0	50, 50	26, 50	0	17, 50
Number of Dose Adjustments per Subject [n (%)]						
0	0	0	1 (100.0)	6 (75.0)	0	7 (70.0)
1	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (20.0)
2	0	0	0	0	0	0
>2	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
Number of subjects assigned a dose <20 IU/kg [n (%)]	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

Source: Listing 16.2.5.2
Notes: [1] Where indicated, table presents number and percentage of subjects [n(%)].
[2] Number of subjects assigned a dose <20 IU/kg or >50IU/kg includes initial dose assigned and dose adjustments assigned.

Table 14.1.10J Japanese Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment
(Japanese Efficacy Population)

	On-Demand	Assigned Prophylaxis Regimen				Total
	On-Demand Regimen (N=1)	Every 2nd Day (N=0)	Three Times Per Week (N=1)	Two Times Per Week (N=8)	Other Regimen (N=0)	(N=10)
Number of subjects who received >50 IU/kg	0	0	0	0	0	0
Reason for Dose Adjustment [n (%)]						
Bleeding	1 (100.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
Other	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)

Source: Listing 16.2.5.2
Notes: [1] Where indicated, table presents number and percentage of subjects [n(%)].
[2] Number of subjects assigned a dose <20 IU/kg or >50IU/kg includes initial dose assigned and dose adjustments assigned.

Table 14.2.5.1J Japanese Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Japanese Efficacy Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Prophylaxis (N=9)
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment [n (%)]	9 (100.0)
Total Number of Prophylaxis Infusions	731
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	9
Mean (SD)	318.9 (120.58)
Median	292.8
Min, Max	198, 592
Total Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	9
Mean (SD)	332.5 (127.08)
Median	292.8
Min, Max	198, 621

Source: Listing 16.2.6.4
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Surgery', 'Post Surgery' 'Prevention Prior to Activity', and 'Additional Treatment'.

Table 14.2.5.1J Japanese Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Japanese Efficacy Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Prophylaxis (N=9)
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	9
Mean (SD)	3827.3 (1447.01)
Median	3514.0
Min, Max	2379, 7108
Total Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	9
Mean (SD)	3990.2 (1524.98)
Median	3514.0
Min, Max	2379, 7454
Prophylaxis IU per Month	
n	9
Mean (SD)	18224.7 (6836.88)
Median	16997.5
Min, Max	7593, 29736
Total IU per Month	
n	9
Mean (SD)	18853.2 (6850.02)
Median	17423.7
Min, Max	8677, 31184

Source: Listing 16.2.6.4
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Surgery', 'Post Surgery' 'Prevention Prior to Activity', and 'Additional Treatment'.

Table 14.2.2.1 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=80)
Total Bleeds		
n	3	80
Mean (SD)	66.77 (27.702)	5.22 (5.557)
Median	78.56	3.69
Q1, Q3	35.12, 86.62	0.00, 7.20
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	5.5 (4.8, 6.3)
Spontaneous Bleeds		
n	3	80
Mean (SD)	24.83 (22.191)	1.70 (2.972)
Median	31.76	0.00
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 2.20
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	1.9 (1.5, 2.4)
Traumatic Bleeds		
n	3	80
Mean (SD)	28.95 (11.320)	2.28 (2.583)
Median	35.12	1.97
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 3.81
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.2 (21.5, 37.0)	2.5 (2.0, 3.0)

Source: Listing 16.2.6.3.1
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI) based on a Poisson distribution.

Table 14.2.2.1 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=80)
Joint Bleeds		
n	3	80
Mean (SD)	43.51 (22.544)	2.91 (4.103)
Median	43.31	1.62
Q1, Q3	21.07, 66.16	0.00, 4.87
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	3.3 (2.7, 3.9)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	21 (26.3)

Source: Listing 16.2.6.3.1
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI) based on a Poisson distribution.

Table 14.2.5.1 Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects
(Efficacy Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Two Times Per Week (N=43)	Three Times Per Week (N=24)	All Frequencies (N=80)
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment [n (%)]	43 (100.0)	24 (100.0)	80 (100.0)
Total Number of Prophylaxis Infusions	2354	1519	4524
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)			
n	43	24	80
Mean (SD)	325.16 (100.886)	438.84 (121.997)	359.35 (124.245)
Median	319.67	409.42	342.39
Min, Max	178.5, 546.6	279.6, 716.7	70.7, 716.7
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)			
n	43	24	80
Mean (SD)	3901.86 (1210.626)	5266.06 (1463.965)	4312.16 (1490.937)
Median	3835.99	4913.09	4108.68
Min, Max	2141.9, 6559.6	3355.6, 8601.0	848.4, 8601.0
Prophylaxis IU per Month			
n	43	24	80
Mean (SD)	8966.82 (4920.058)	11808.48 (5928.954)	9728.10 (5778.601)
Median	7822.32	9687.81	7810.04
Min, Max	3853.1, 28790.7	3559.6, 23165.4	869.6, 28955.0

Source: Listing 16.2.6.3
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Prevention Prior to Activity', 'Additional Treatment', 'PK' and 'Post Surgery'.

Table 14.2.5.1 Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects
(Efficacy Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Two Times Per Week (N=43)	Three Times Per Week (N=24)	All Frequencies (N=80)
Total Number of Infusions	2590	1704	5088
Total Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)			
n	43	24	80
Mean (SD)	361.48 (109.326)	501.81 (148.302)	414.48 (180.249)
Median	343.06	455.71	378.44
Min, Max	185.2, 580.4	307.3, 872.7	153.2, 1393.9
Total Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)			
n	43	24	80
Mean (SD)	4337.71 (1311.915)	6021.68 (1779.623)	4973.79 (2162.984)
Median	4116.68	5468.57	4541.34
Min, Max	2222.6, 6964.5	3687.2, 10472.8	1838.6, 16727.1
Total IU per Month			
n	43	24	80
Mean (SD)	9997.12 (5378.687)	13964.11 (8302.880)	11460.27 (8287.805)
Median	9079.82	11217.31	9028.09
Min, Max	4302.9, 30373.4	3688.6, 34394.6	1884.5, 51575.4

Source: Listing 16.2.6.3
Notes: [1] Prophylaxis infusions are those recorded as administered for 'Routine/Prophylaxis'. Total infusions also include those recorded as administered for 'Bleeding Event', 'Prevention Prior to Activity', 'Additional Treatment', 'PK' and 'Post Surgery'.