エイフスチラ静注用

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 4
本項の記載に関する説明 5
2.7　臨床概要 6
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　はじめに 6
2.7.1.1.2　単鎖 rVIII の性状、製造及び組成 6
2.7.1.1.3　生物学的分析法の概要 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 30
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.1.4　付録 31

表目次

表 2.7.1-1　発色合成基質法（ChS）による本剤測定の分析法バリデーション結果の要約（020200021r） 9
表 2.7.1-2　凝固一段法（OS）による本剤活性測定の分析法バリデーション結果の要約（Amendment 3、MEV-68r） 11
表 2.7.1-3　ADA 測定の分析法バリデーション結果の要約（020200023r 及び 020200034r） 13
表 2.7.1-4　CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定の分析法バリデーション結果の要約（020200030r） 14
表 2.7.1-5　CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定における確認アッセイの分析法 バリデーション結果の要約（020200054_r_1.0） 15
表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験 31

図目次

図 2.7.1-1　rFVIII の活性化 7
図 2.7.1-2　異なる発色合成基質法（ChS）キットを用いて測定した本剤及び対照 FVIII 製剤の FVIII 活性 17
図 2.7.1-3　異なる凝固一段法（OS）試薬を用いて測定した本剤及び対照 FVIII 製剤の FVIII 活性 20
図 2.7.1-4　15 種類の aPTT 試薬を用いて凝固一段法（OS）により測定した本剤及びルリオクトコグアルファ（FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加）の FVIII 活性（最高添加濃度 100%の場合） 23

図 2.7.1-5　発色合成基質法（ChS）による FVIII 活性に基づいて決定した添加濃度と相関 させた、本剤及びルリオクトコグアルファ（FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加）の凝固一段法（OS）による FVIII 活性 24
図 2.7.1-6　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）による測定結果の相関..... 25
図 2.7.1-7　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグ アルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性..... 26
図 2.7.1-8　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグ アルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性 - 1001 試験 Part 1 及び Part 3..... 27
図 2.7.1-9　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグアルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性 - 3002 試験..... 28
図 2.7.1-10　本剤に換算係数 1.8（左）及び 2（右）を乗じた FVIII 活性及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性の施設間変動　（30%相当量の FVIII 添加） 40
図 2.7.1-11　本剤に換算係数 1.8（左）及び 2（右）を乗じた FVIII 活性及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性の施設間変動　（60%相当量の FVIII 添加） 41

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）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
aPTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCS	Behring Coagulation System	－
BCS XP	Behring Coagulation System XP	－
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
CSL627	Sponsor-assigned drug code for rVIII-SingleChain	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子の治験薬コード
CV	Coefficient of variation	変動係数
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FVIII	Coagulation factor VIII	血液凝固第 VIII 因子
FVIIICoaM	FVIII Test Coamatic, normal range	COAMATIC Factor VIII、正常範囲
FVIIICoaML	FVIII Test Coamatic, low range	COAMATIC Factor VIII、低範囲
HRP	Horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgA	Immunoglobulin isotype A	免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin isotype G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin isotype M	免疫グロブリン M
IU	International unit	国際単位
IV	Intravenous (ly)	静脈内
NHP	Normal human plasma	正常ヒト血漿
OD	Optical density	光学密度
OS	One-stage clotting (assay)	凝固一段法
pNa	Para-nitroaniline	パラニトロアニリン
PSL.d	Pathromtin SL diluted	パトロンチン SL 希釈（BCS 法）
PSL.low	Pathromtin SL low	パトロンチン SL 低値（BCS 法）
rFVIII	Recombinant factor VIII	遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子
rVIII-SingleChain	Recombinant single-chain factor VIII (ie, CSL627)	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子（CSL627）
SHPL	Standard human plasma	標準ヒト血漿
WHO	World Health Organization	世界保健機構

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）。
- 「以前の FVIII 製剤」の用語は、被験者が本剤の試験参加前に用いていた血液凝固第 VIII 因子（factor VIII：FVIII）補充製剤を指す。「以前の FVIII 製剤」は rFVIII 製剤又は血漿由来 FVIII 製剤である。
- 非中和抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）は原資料中では「rFVIII に対する抗体」の用語を用いているが、本項では「抗薬物抗体（ADA）」の用語を用いる。
- FVIII 活性は原資料中では「FVIII 濃度（FVIII concentration：FVIII:C）」の用語を用いているが、本項では「FVIII 活性」の用語を用いる。

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　はじめに

本項では、FVIII 欠乏患者における出血傾向を抑制するために投与される新規単鎖 rVIII 製剤（以下、本剤）の承認申請を裏付けるために臨床開発プログラムで用いた生物分析法の概要を示す。以下の治療状況下で本剤の検討を行った。

- 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頻度低下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）

本剤は静注用であるため、バイオアベイラビリティ試験は実施しなかった。さらに、臨床開発プログラムで使用した治験薬は市販予定製剤と同一であるため、生物学的同等性試験も実施しなかった。

2.7.1.1.2　単鎖 rVIII の性状、製造及び組成

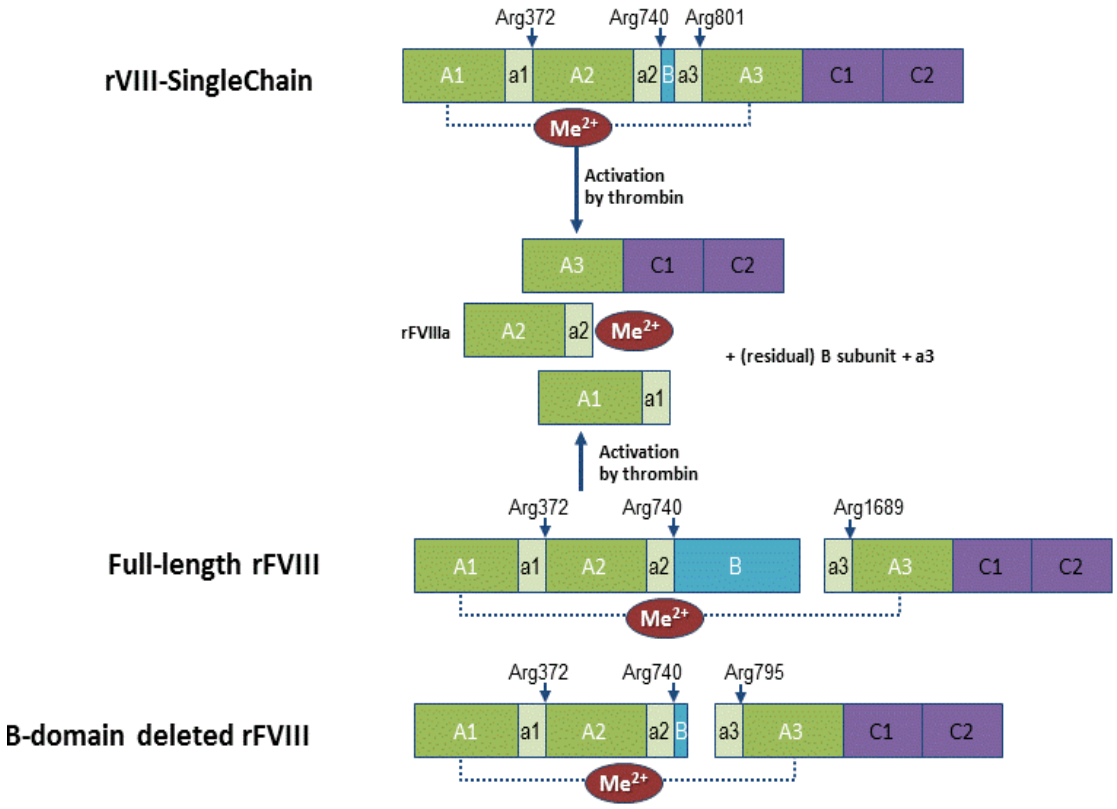
単鎖 rVIII（開発コード CSL627）はチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞で生産される遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（recombinant factor VIII：rFVIII）である。本剤では、内因性全長型血液凝固第 VIII 因子（FVIII）の B ドメインの大部分及び隣接する酸性 a3 ドメインの 4 アミノ酸（全長型 FVIII のアミノ酸 765～1652）が除去され、FVIII の H 鎖と L 鎖の間に新たに形成された架橋により新たな N 糖鎖付加部位が導入されている。内因性 FVIII に存在する B ドメインと 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。
- 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。

本剤が活性化すると内因性全長型 FVIII から生成される FVIIIa と同一のアミノ酸配列を持つ分子が生成される（図 2.7.1-1）。単鎖 rVIII は 1,444 個のアミノ酸からなる単鎖糖ペプチドであり、分子量は約 170 kDa である。

図 2.7.1-1　rFVIII の活性化



rFVIII の活性化経路を示す。切断部位（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。

本剤は保存剤を含有しない静脈内注射用凍結乾燥製剤である。有効成分である単鎖 rVIII は、安定剤（ポリソルベート 80、塩化カルシウム、精製白糖）及び充填剤・安定剤（塩化ナトリウム）を含有する L-ヒスチジン緩衝液により製剤化されており、新規添加剤は含んでいない。本剤で使用されている添加剤は、現在市販中の FVIII 製剤での使用が承認されている。動物又はヒト由来の添加剤は含まない。

単鎖 rVIII の製造方針は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practice：GMP）」を遵守し、最終製剤のウイルス安全性を確保するために、複数のウイルス試験を実施し、動物又はヒト由来成分を含まない工程及び専用のウイルス不活化／除去工程を用いている。

製造工程の全体像（単鎖 rVIII の生産に用いたウイルス試験及び除去工程の詳細な記述を含む）を 3 項に示す。

欧州薬局方の医薬品各条 1643「Human coagulation Factor VIII（rDNA）」及び欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）ガイドラインに従い、力価に関する出荷判定には発色合成基質法（Chromogenic substrate assay：ChS 法）を用いた。

2.7.1.1.3　生物学的分析法の概要

本剤の臨床開発プログラムを通して、合計 8 種類の分析法のバリデーションを行い、以下の測定に使用した：凝固一段法（one-stage clotting：OS）による FVIII 活性、ChS 法による FVIII 活性、FVIII に対するインヒビター、非中和 ADA（スクリーニングアッセイ 1 試験及び確認アッセイ 2 試験の合計 3 試験）並びに CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体（スクリーニングアッセイ 1 試験及び確認アッセイ 1 試験の合計 2 試験）。

ヒト血漿中 FVIII 活性測定のための ChS 法及び OS 法のバリデーションを行った。ChS 法は、血液凝固第 Xa 因子の産生が存在する FVIII 量に比例するという性質に基づく。血液凝固第 Xa 因子により、発色性合成基質が加水分解され、発色団であるパラニトロアニリン（para-nitroaniline : pNa）が遊離し、そして 405 nm での吸光度測定により FVIII 活性を求める。OS 法では、FVIII 欠乏血漿中での活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：aPTT）の延長を測定する。完了した第 I／III 相ピボタル試験（1001 試験）及び完了した第 III 相試験（3002 試験）では両分析法を用いて FVIII 活性を測定しており、実施中の第 III 相継続投与試験（3001 試験）でも引き続き両分析法を用いている。

本剤の完了した 2 つのピボタル試験では、安全性評価項目として、被験者における抗 FVIII 中和抗体（FVIII に対するインヒビター）、非中和 ADA、及び CHO 細胞由来タンパク質（製造工程由来の不純物）に対する抗体の有無を検査しており、実施中の 3001 試験でも引き続きこれら抗体の有無を検査している。

臨床試験検体の測定のためにすべての分析法のバリデーションを行った。分析法のバリデーションでは真度、併行精度、精度、定量限界、直線性、範囲及び頑健性を評価した。すべての生物学的分析法のバリデーション試験結果の要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

臨床試験での FVIII 活性は正常値に対する百分率（%）で表す。1%は FVIII の 1 国際単位（international unit：IU）/dL に相当する。

2.7.1.1.3.1　Behring Coagulation System を用いた血漿検体中 FVIII 活性の測定（ChS 法）

ヒト血漿中 FVIII 活性の測定には ChS 法（本項に記載、5.3.1.4 項、020200021r 参照）及び OS 法（2.7.1.1.3.2 項参照）の 2 種類の測定法を用いた。両測定法はいずれも Behring Coagulation System（BCS）XP アナライザーを用いた。BCS XP アナライザー（製造元：Siemens）は海外では承認済みであり、その技術仕様及び使用方法については、製造元のウェブサイト（http://www.healthcare.siemens.com/hemostasis/systems/bcs-xp-system/technical-specifications、最終アクセス日：2016 年 4 月 8 日）を参照。

バリデーション済みの ChS 法は、FVIII が血液凝固第 X 因子から血液凝固第 Xa 因子への変換の補因子であるという性質を利用している（COAMATIC® Factor VIII 添付文書）。カルシウムイオン及びリン脂質存在下で血液凝固第 X 因子は血液凝固第 Xa 因子に活性化されるが、この活性化は FVIII により強く刺激される。そこで、至適量のカルシウムイオン、リン脂質、血液凝固第 IXa 因子、及び過剰量の血液凝固第 X 因子を血漿とともにインキュベートした場合、血液凝固第 X 因子から血液凝固第 Xa 因子への活性化の速度は血漿中に存在する FVIII 量に応じて直線的に増加する。この反応に発色性合成基質 S-2765 を加えると、血液凝固第 Xa 因子が S-2765 を加水分解し、発色団（pNa）が遊離する。トロンビン（血液凝固第 Xa 因子に代わって）による S-2765 の加水分解は合成トロンビン・インヒビターI-2581 を反応に加えることにより阻害される。次に、405 nm での吸光度を測定する。pNa 遊離による発色強度は検体中の FVIII 活性に比例する。

FVIII 活性の定量では、世界保健機構（World Health Organization：WHO）の標準血漿に対して製造元が較正を行った標準ヒト血漿（standard human plasma：SHPL）を用いて標準曲線を作成する。用いる範囲は以下のとおりである：

- COAMATIC Factor VIII、正常範囲（FVIIICoaM）：正常値の 10%～150%
- COAMATIC Factor VIII、低範囲（FVIIICoaML）：正常値の 1%～20%

本分析法のバリデーションでは真度、併行精度、精度、直線性、範囲及び頑健性を評価した。評価結果はすべてバリデーション実施計画書で事前に定めた判定基準を満たした。FVIII として本剤を用いた場合の結果の要約を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　発色合成基質法（ChS）による本剤測定の分析法バリデーション結果の要約（020200021r）

項目、単位	判定基準	結果	
		FVIIICoaM（正常範囲）	FVIIICoaML（低範囲）
真度、%	回収率[redacted]%～[redacted]%	80.3～88.4	81.8～101.1
併行精度、%CV	CV≤[redacted]%（試験者 1）	1.6～7.3	0.7～2.5
精度、%CV	CV≤[redacted]%（試験者 2）	2.1～5.0	1.0～7.0
	CV_I≤[redacted]%	3.0～8.7	1.2～8.1
直線性、%CV	CV≤[redacted]% / r^2≥[redacted]	19.6 / 0.9986 （範囲：6.3～205.9）	13.5 / 0.9987 （範囲：0.9～23.0）
範囲、正常値に対する%	真度、精度及び直線性の判定基準を満たす	10～150	1～20
頑健性（検体の安定性）	CV≤[redacted]%	凍結・融解サイクル 4 サイクル（CV：−70°C で 0.9%、−20°C で 1.3%） 室温 8 時間（CV：−70°C で 4.6%、−20°C で 5.6%）	

略語：CV、変動係数；CV_I、室内再現精度；FVIIICoaM、COAMATIC Factor VIII、正常範囲；FVIIICoaML、COAMATIC Factor VIII、低範囲；r^2、決定係数
引用：5.3.1.4 項、020200021r

対照血漿を用いた分析法バリデーション報告書改訂版（5.3.1.4 項、Amendment 1、020200021r 参照）では、2 種類のアナライザー（BCS XP ID 1630 及び BCS XP ID 1554）を用いて測定した FVIII 活性の結果に差は認められなかった。

分析法バリデーション報告書及び改訂の結果の要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

2.7.1.1.3.2　Behring Coagulation System を用いた凝固一段法による血漿中 FVIII 活性の測定

ChS 法（2.7.1.1.3.1 項）に加えて、BCS XP アナライザー（5.3.1.4 項、MEV-68r 参照）を用いたバリデーション済みの OS 法によりヒト血漿中 FVIII 活性を測定した。

内因系凝固経路の FVIII 欠乏は aPTT を濃度依存的に延長させることから、aPTT は FVIII 活性測定に用いられる。バリデーション済みの FVIII 活性測定法では、血漿検体と FVIII 欠乏血漿の混合物を規定量のアクチベーター、パトロンチン® SL（Pathromtin® SL、Siemens Healthcare Diagnostics、Marburg、ドイツ）とともにインキュベートする。塩化カルシウムを加えて反応を開始させ、内因系凝固経路を活性化させる。FVIII 欠乏症患者血漿は FVIII 欠乏血漿中の FVIII 欠乏を補うことができないため、aPTT が延長する。aPTT 測定値の解釈には、SHPL から作成し、WHO の FVIII 標準品に対して製造元が較正した標準曲線を用いる。2 種類の試験法［パトロンチン SL 希釈（PSL.d）及びパトロンチン SL 低値（PSL.low）］の較正（外挿なし）に用いる 2 種類の FVIII 活性の範囲（FVIII 正常値に対する%）は以下のとおりである：

- FVIII.PSL.d：正常値の 10%～150%
- FVIII.PSL.low：正常値の 0.1%～15%

BCS アナライザーを用いて、ヒトクエン酸血漿検体（対照血漿及び FVIII 欠乏血漿）を対象に、本分析法の初回バリデーションを実施した。本分析法のバリデーションでは真度、精度、併行精度、定量限界、直線性、範囲及び頑健性を評価した。評価結果はすべてバリデーション実施計画書で事前に定めた判定基準を満たした（5.3.1.4 項、MEV-68r 参照）。

分析法バリデーション報告書の改訂では、[redacted]°C 又は[redacted]°C での最大[redacted] 週間（[redacted] 日間）までの血漿検体の長期保存中に FVIII 活性は失われなかった（5.3.1.4 項、Amendment 1、MEV-68r, 1.0 参照）。

その後の改訂では、BCS 及び BCS XP アナライザー並びに FVIII.PSL.d 法及び FVIII.PSL.low 法を用いて、2 種類の rFVIII 製剤（本剤及びルリオクトコグアルファ）の FVIII 凝固活性の分析法の再バリデーションを行った（5.3.1.4 項、Amendment 3、MEV-68r, 1.0 参照）。本分析法は真度、直線性及び精度に関する判定基準を満たした。rFVIII として本剤を用いた場合の結果の要約を表 2.7.1-2 に示す。ルリオクトコグアルファを用いた結果については付録表 2.7.1-6 を参照。

表 2.7.1-2　凝固一段法（OS）による本剤活性測定の分析法バリデーション結果の要約
（Amendment 3、MEV-68r）

項目、単位	判定基準	BCS		BCS XP	
		FVIII.PSL.d	FVIII.PSL.low	FVIII.PSL.d	FVIII.PSL.low
真度、%	回収率[redacted]%～[redacted]%	84～115	82～97	83～116	87～114
精度、%CV	CV≤[redacted]%（Day 1）	12.4	8.9	12.8	11.9
精度、%CV_I（BCS / BCS XP）	CV_I≤[redacted]%	12.6	12.5	NA	NA
直線性、濃度範囲（正常値に対する%）；%CV / r^2	CV≤[redacted]% r^2≥[redacted]	NAV	NAV	9.3～192.2 10.4 / 0.9975	0.57～10.85 19.8 / 0.9995

略語：BCS、Behring Coagulation System；BCS XP、Behring Coagulation System XP；CV、変動係数；CV_I、室内再現精度、FVIII、血液凝固第 VIII 因子；NA、該当せず；NAV、測定せず；OS、凝固一段法；PSL.d、パトロンチン SL 希釈；PSL.low、パトロンチン SL 低値；r^2、決定係数
引用：5.3.1.4 項、Amendment 3、MEV-68r 1.0

分析法バリデーションの結果に基づき、BCS XP 又は BCS アナライザー、並びに rFVIII 製剤［本剤及びルリオクトコグアルファ］を用いた分析法は正常値の 10%～150%（FVIII.PSL.d）及び正常値の 0.5%～10%（FVIII.PSL.low）の範囲で妥当性を示した。

分析法バリデーション報告書及び改訂の結果の詳細な要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

2.7.1.1.3.3　FVIII に対するインヒビターの測定

FVIII に対するインヒビターの検出及び定量には従来法（ベセスダ法）のナイメゲン変法を用いた（5.3.1.4 項、MEV-70r 参照）。この分析法では、血漿検体（FVIII 欠乏血漿の希釈あり／なし）と FVIII を含む標準化正常クエン酸血漿プール（例：[redacted] 製 SHPL）を等量混和し、[redacted]°C で[redacted] 時間インキュベートして抗原抗体複合体を生成させる。次に、パトロンチン SL を用いた OS 法により FVIII 活性を測定する。FVIII 活性の低下を FVIII に対するインヒビターが存在する指標とする。

被験者検体中の残留活性は以下の式から算出する。

$$\frac{FVIIIamount\acute{}of\acute{}sample}{FVIIIamount\acute{}of\acute{}control} x100 = residual\grave{}activity\grave{}of\grave{}sample\grave{}(\%ofnorm)$$

次いで、算出した残留活性を、理論曲線を参照して、又は数式を用いてベセスダ単位に変換する。

ヒト血漿検体中の FVIII に対するインヒビターの分析法のバリデーションを行った。このバリデーションでは特異性、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。評価結果はすべて事前に定めた判定基準を満たした。この分析法の抗ヒト FVIII 抗体の特異性［ポリクローナル抗ヒト免疫グロブリン G（IgG）抗体との比較］が立証され、さらに本分析法は事前に定めた範囲（残留 FVIII 活性の 25%～75%）で直線性を示した。FVIII に対するインヒビター血漿は凍結融解の 1 サイクルで安定であった。

血漿検体中の FVIII（例：FVIII 製剤の至近の投与による）が FVIII に対するインヒビターの測定結果に干渉する可能性があることから、この分析法を 1 回変更した（5.3.1.4 項、Amendment 1、MEV-70、10 参照）。残留 FVIII を不活化するために、EMA が推奨する加熱操作を実施し、検体を[redacted]℃で[redacted]分間前処理して FVIII を不活化した。免疫グロブリン（Ig）は影響を受けなかった。

この変更した分析法のバリデーションには、FVIII に対するインヒビター血漿 2 検体及び FVIII ベセスダ法のための血漿 8 検体を用い、変更した試験法を元の試験法（前処理なし）と比較した。さらに、SHPL を対照に用いて前処理の効果を調べた。前処理は Ig 由来抗 FVIII 活性には影響を及ぼさなかったが、FVIII 活性は喪失した。変更した分析法は判定基準（加熱前処理後の対照 SHPL 検体中の FVIII 活性が正常値の[redacted]%未満）を満たした。

分析法バリデーション報告書及び改訂の結果の詳細な要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

2.7.1.1.3.4　本剤に対する抗体の測定

本剤の臨床開発プログラムでは、スクリーニングアッセイ及び確認アッセイからなる段階的アプローチを用いて ADA を測定した。簡潔に述べると、スクリーニングアッセイでは、直接結合酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）により臨床検体中の ADA を検出した。スクリーニングアッセイの結果がカットオフ値を上回った場合、直接結合 ELISA 法による測定（確認アッセイ）を 2 回行い、Ig アイソタイプ（IgG 又は IgM）を同定することにより特異抗体シグナルを確認した。確認アッセイの結果が陰性の場合、スクリーニングアッセイでカットオフ値を上回った結果は偽陽性と判定した。2 回の確認アッセイのいずれかでカットオフ値を上回るシグナルが検出された場合、最終結果は陽性として報告した。

血漿検体中 ADA の検出にはバリデーション済みの直接結合 ELISA 法を用いた[ヒト IgA（IgA）／G／M に対する西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ポリクローナル抗体を用いた IgA、IgG 及び IgM のバリデーションについては 5.3.1.4 項、020200023r part 1 を参照、ヒト IgG に対する HRP 標識ポリクローナル抗体を用いた IgG のバリデーションについては 5.3.1.4 項、020200034r を参照、ヒト IgM に対する HRP 標識ポリクローナル抗体を用いた IgM のバリデーションについては 5.3.1.4 項、020200023r part 3 を参照]。ADA 測定では、抗原として本剤をコートしたマイクロタイタープレートを用いて被験者の血漿検体を測定した。未結合物質を除去した後、抗 IgA／G／M-HRP（又は抗 IgG-HRP、抗 IgM-HRP）及びペルオキシダーゼ反応性基質溶液を用いて、結合している ADA を検出した。ADA が存在する場合、着色物質が生成される。[redacted]装置（[redacted]）を用いて、波長 450 nm における光学密度（optical density：OD）を測定した。

スクリーニング ELISA 法のカットオフ値の算出はアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）の業界向けガイダンス（Guidance for Industry）「Assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins（FDA、2009）」に従って偽陽性率を 5%とし、Grubb

検定を用いて外れ値を除外した。血友病 A 患者集団から十分な数の真陰性検体を得ることは不可能であるため、健康被験者の検体を用いた。

ヒト血漿検体中 ADA の分析法のバリデーションを行った。真度、併行精度、精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。評価結果はすべて事前に定めた判定基準を満たした。併行精度、精度、直線性、定量限界及び頑健性の結果の要約を表 2.7.1-3 に示す。真度は、精度、併行精度及び直線性に関する判定基準が満たされたことにより示された。

IgM 及び IgG 抗体測定の定量限界（カットオフ値）の算出方法を統一するために、IgM-HRP 抗体分析法（5.3.1.4 項、020200023r part 3）の変更を行った（5.3.1.4 項、Amendment 1.1、020200023r 参照）。3 コンポーネント混合分布を用いて、元のバリデーション報告書（5.3.1.4 項、020200023r part 3）の結果を再計算した。確認アッセイの閾値の定義に関する指針は現時点では存在しないことから、カットオフ値の定義には 0.5%アプローチを用いた。その結果、ブランク値を減じた後のカットオフ値（OD 450 nm）は IgM では 0.256、IgG では 1.091 であった（表 2.7.1-3）。このカットオフ値は変更前に測定した検体の値には影響を及ぼさなかった。

表 2.7.1-3　ADA 測定の分析法バリデーション結果の要約（020200023r 及び 020200034r）

項目、単位	判定基準	IgA／G／M-HRP 抗体（020200023r part 1）	IgM-HRP 抗体（020200023r part 3）	IgG-HRP 抗体（020200034r）
併行精度、%CV	CV ≤[redacted]%（試験者 1 又は Day 1）	5.8～7.6	13.5～15.1	3.2～11.5
精度、%CV	CV ≤[redacted]%（試験者 2 又は Day 2）	3.3～7.8	10.1～18.6	2.7～4.8
	CV_I ≤[redacted]%（試験者 1 及び 2 又は Day 1 及び 2）	10.1～16.5	12.0～18.1	4.0～8.5
定量限界、OD 450 nm	閾値の定義	0.158	0.256	1.091
直線性、OD 450 nm / r^2	r^2 ≥[redacted]	1.474～0.167 / 0.9968（1[redacted]～1[redacted] 希釈）	0.525～0.109 / 0.9527（1[redacted]～1[redacted] 希釈）	2.895～0.028 / 0.9895（1[redacted]～1[redacted] 希釈）
頑健性（検体の安定性）	CV ≤[redacted]% 回収率[redacted]%～[redacted]%	−70℃：凍結融解サイクル 3 サイクル −20℃：凍結融解サイクル 4 サイクル	NAV	凍結融解サイクル[redacted]サイクル −[redacted]℃又は−[redacted]℃で[redacted]週間

略語：ADA、非中和抗薬物抗体；CV、変動係数；CV_I、室内再現精度；HRP、西洋ワサビペルオキシダーゼ；Ig（A／G／M）、免疫グロブリン（A／G／M）；NAV、測定せず；OD、光学密度；r^2、決定係数
引用：5.3.1.4 項、020200023r part 1；5.3.1.4 項、020200023r part 3；5.3.1.4 項、Amendment 1.1、020200023r；5.3.1.4 項、020200034r

分析法バリデーション報告書及び改訂の結果の詳細な要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

2.7.1.1.3.5　CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の測定

本剤の臨床開発プログラムでは、スクリーニングアッセイ及び確認アッセイからなる段階的アプローチを用いて CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体を測定した。スクリーニングアッセイでは、ELISA 法により臨床検体中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体を検出した。

CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体が血漿検体のカットオフ値を上回った場合、表面プラズモン共鳴法を用いた確認アッセイを行った。

血漿検体中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の検出にはバリデーション済みの ELISA 法を用いた（5.3.1.4 項、020200030r 参照）。CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定では、本剤の製造工程に特有の CHO 細胞由来タンパク質をコートしたマイクロタイタープレートを用いて被験者の血漿検体を測定した。未結合物質を除去した後、ヒト IgG／M／A に対する HRP 標識ポリクローナル抗体及びペルオキシダーゼ反応性基質溶液を用いて、結合したままの CHO 細胞由来タンパク質に対する ADA を検出した。CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体が存在する場合、着色物質が生成される。[redacted] 装置（[redacted]）を用いて、OD 450 nm で測定を行った。分析法のバリデーションには市販の CHO 細胞由来タンパク質に対するポリクローナル抗体（[redacted]、[redacted]）を用いた。

ヒト血漿検体中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体分析法のバリデーションを行った。バリデーションでは真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。評価結果はすべてバリデーション実施計画書で事前に定めた判定基準を満たした。併行精度、精度、直線性、定量限界及び頑健性の結果の要約を表 2.7.1-4 に示す。真度は、精度、併行精度及び直線性に関する判定基準が満たされたことにより示された。検出（OD 450 nm）のカットオフ値（0.077）は、偽陽性率[redacted]%（FDA、2009）とし、健康被験者の検体を用いて評価した。

表 2.7.1-4　CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定の分析法バリデーション結果の要約（020200030r）

項目、単位	判定基準	結果
併行精度、%CV	CV ≤[redacted]%（Day 1／分析者 1）	CV（Day 1／分析者 1）： 抗体 3G-0016-AF：3.6～5.3 抗体 C-0016-AF：1.6～2.8
精度、%CV、$\%CV_I$	CV ≤[redacted]%（Day 2／分析者 2）	CV（Day 2／分析者 2）： 抗体 3G-0016-AF：1.5～4.6
	CV_I≤[redacted]%（Day 1 及び 2／分析者 1 及び 2）	CV_I： 抗体 3G-0016-AF：4.2～7.1
定量限界、OD 450 nm	カットオフ値の定義	0.077
直線性、希釈範囲 / r^2、%CV	r^2≥[redacted]	1[redacted]～[redacted] / 0.9867 1[redacted]～1[redacted] / 0.9761
	直線性の範囲内の CV：<[redacted]%	CV：1.5～16.3
頑健性（検体の安定性）	回収率[redacted]%～[redacted]%	凍結融解サイクル 5 サイクル

略語：CHO、チャイニーズハムスター卵巣；CV、変動係数；CV_I、室内再現精度；OD、光学密度；r^2、決定係数
引用：5.3.1.4 項、020200030r

分析法バリデーション報告書の結果の詳細な要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

ヒト血漿中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定でカットオフ値を上回る結果が得られた場合の確認アッセイ

確認アッセイでは、本剤の製造工程に特有の CHO 細胞由来タンパク質を抗原として CM5 センサーチップの 2 フローセル表面上に固定化した（5.3.1.4 項、020200054_r_1.0 参照）。検体中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体は抗原に結合するが、1[redacted] に希釈した検体は表面に浮かぶ。緩衝剤を注入して、緩く結合した物質を除去し、「安定」の報告点を記録した。ヒト抗 CHO 細胞由来タンパク質抗体の同定では、ヒト IgG の結晶化可能フラグメント（fragment crystallizable：Fc）領域に対する抗体を注入した（「増強」と呼ぶ）。抗体溶液の注入を終え、緩衝剤の注入を開始後ただちに「増強レベル」の報告点を記録した。

血漿中の増強カットオフ値を上回る増強レベルを検出し次第、検体陽性と判定した。確認アッセイの結果が陰性の場合、スクリーニングアッセイ（ELISA 法）における初回陽性反応は偽陽性と判定した。

ヒト血漿検体中の CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の分析法のバリデーションを行った。バリデーションでは真度、精度、併行精度、直線性、定量限界及び頑健性を評価した。評価結果はすべて事前に定めた判定基準を満たした。併行精度、精度、直線性、定量限界及び頑健性の結果の要約を表 2.7.1-5 に示す。真度は、精度、併行精度及び直線性に関する判定基準が満たされたことにより示された。

表 2.7.1-5　CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体測定における確認アッセイの分析法バリデーション結果の要約（020200054_r_1.0）

項目、単位	判定基準	結果
併行精度、%CV	各検体の報告点「増強レベル」の CV：≤[redacted]%	Day 1／表面 1：3～6
精度、%CV、$\%CV_I$	各検体の報告点「増強レベル」の CV：≤[redacted]%	Day 2／表面 2：5～11
	各検体の報告点「増強レベル」の CV_I：≤[redacted]%	Day 1+2／表面 1+2：5～15
定量限界、RU	増強カットオフ値の定義	≤ 12 RU
直線性、r^2 / CV%	r^2≥[redacted]（5 倍超の希釈）／	0.9993 /
	標準曲線の各点の CV：<[redacted]%	5～10
頑健性（検体の安定性）	CV≤[redacted]%	凍結融解サイクル 4 サイクル

略語：CHO、チャイニーズハムスター卵巣；CV、変動係数；CV_I、室内再現精度；r^2、決定係数；RU、反応単位
引用：5.3.1.4 項、020200054_r_1.0

分析法バリデーション報告書の結果の詳細な要約を付録表 2.7.1-6 に示す。

2.7.1.1.3.6　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）の比較

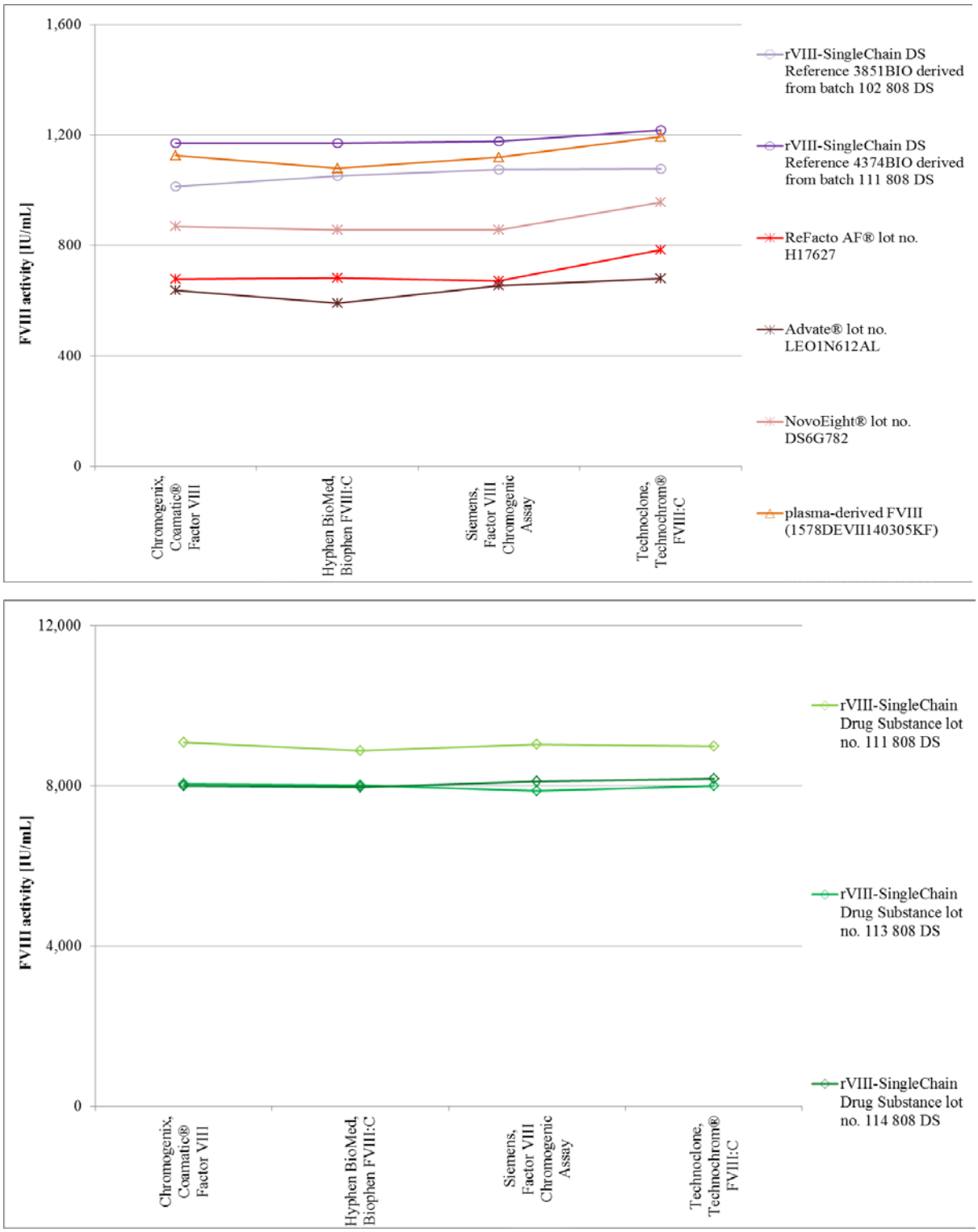
他の rFVIII 製剤と同様に（Viuff et al., 2011）、本剤の開発の初期段階で ChS 法と OS 法の間の不一致が明らかになった。非臨床試験（2.6.2.2 項及び 2.6.4 項）、in vitro 特性解析試験（2.3 項）、薬物動態試験（2.7.2.2 項）及び臨床データ（5.3.5.1 項、1001 試験、5.3.5.2 項、3002 試験）から

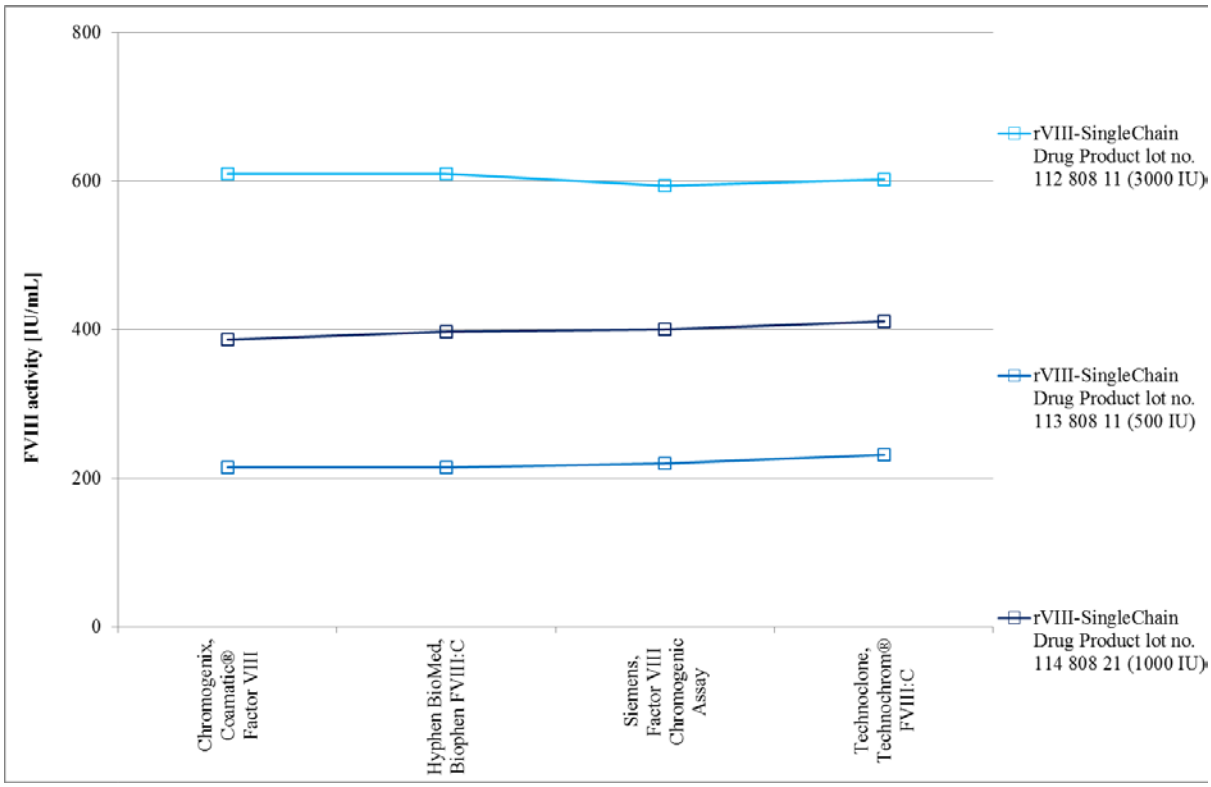
なる包括的プログラムにより、ChS 法により測定した力価の適切性が示された。検査施設が ChS 法にて本剤の投与後の活性を測定できない場合に、検査結果を解釈するための適切な指針を医師に提供するために、CSL ベーリング社は OS 法と ChS 法の関係を明らかにすることとした（5.3.1.4 項、Field Study Report）。

2.7.1.1.3.6.1　異なる発色合成基質法（ChS）キットで測定した本剤及び対照濃縮製剤の FVIII 活性の結果

FVIII 測定のための ChS 法試薬の由来及びタイプは測定キットごとに異なる。測定キット間のばらつきを調べるために、最も広く使用されている 4 種類の市販の ChS 法試薬キットを用いて、本剤及び 4 種類の FVIII 製剤（moroctocog alfa、ルリオクトコグアルファ、ツロクトコグアルファ、血漿由来 FVIII）の FVIII 活性を測定した。測定には標準化用 WHO 第 8 次国際標準 FVIII 濃縮製剤を用いた。検討した 4 種類の ChS 法測定キットを通して、本剤の原薬（DS）ロット及び製剤（DP）ロット各 3 ロット並びに本剤原薬から得た対照品（DS Reference）2 ロットは類似した FVIII 活性のパターンを示し、変動係数（CV）も同程度（約 1%～4%）であった（図 2.7.1-2）。同様に、検討した 4 種類の ChS 法測定キットを通して、4 種類の FVIII 製剤は本剤と類似したパターンを示した。FVIII 活性は本剤がわずかに高かったが、全体的に同程度であり、CV は 4%～8%であった。4 種類の異なる測定キットを用いた本剤の FVIII 活性の CV は判定基準の適合範囲内であった。

図 2.7.1-2　異なる発色合成基質法（ChS）キットを用いて測定した本剤及び対照 FVIII 製剤の FVIII 活性





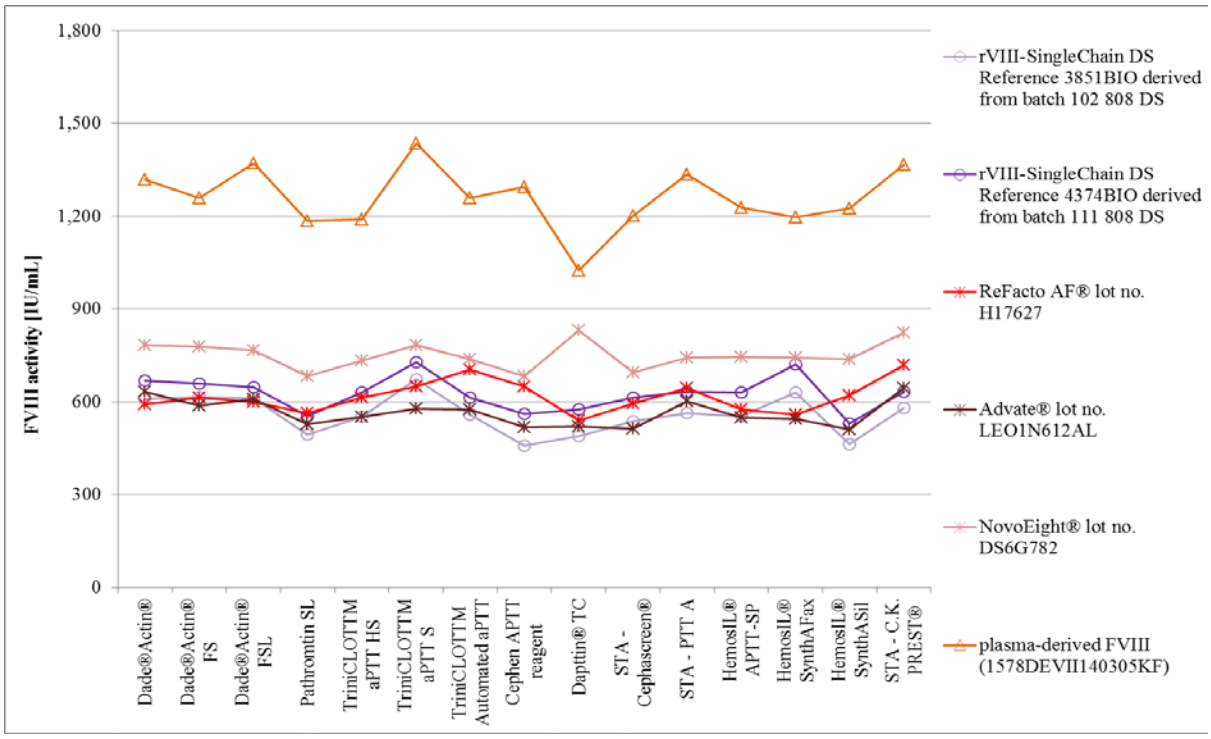
略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；FVIII:C、第 VIII 因子活性；IU、国際単位
注：記号（図の凡例参照）は 2 回の独立した測定の平均値を表す。公称値：moroctocog alfa、750 IU/mL；ルリオクトコグアルファ、600 IU/mL；ツロクトコグアルファ、750 IU/mL；本剤 DP ロット 112 808 11、600 IU/mL；本剤 DP ロット 113 808 11、200 IU/mL；本剤 DP ロット 114 808 21、400 IU/mL。
表示値（ChS 法により測定）：Reference 3851BIO、1102 IU/mL；Reference 4374BIO、1256 IU/mL；血漿由来 FVIII［未承認 FVIII（血漿由来及びフォン・ヴィレブランド因子フリーの FVIII、社内にて精製）］、1258 IU/mL；本剤 DS ロット 111 808、9055 IU/mL；本剤 DS ロット 113 808、8163 IU/mL；本剤 DS ロット 114 808、7780 IU/mL
引用：3.2.S.3.1.2 項

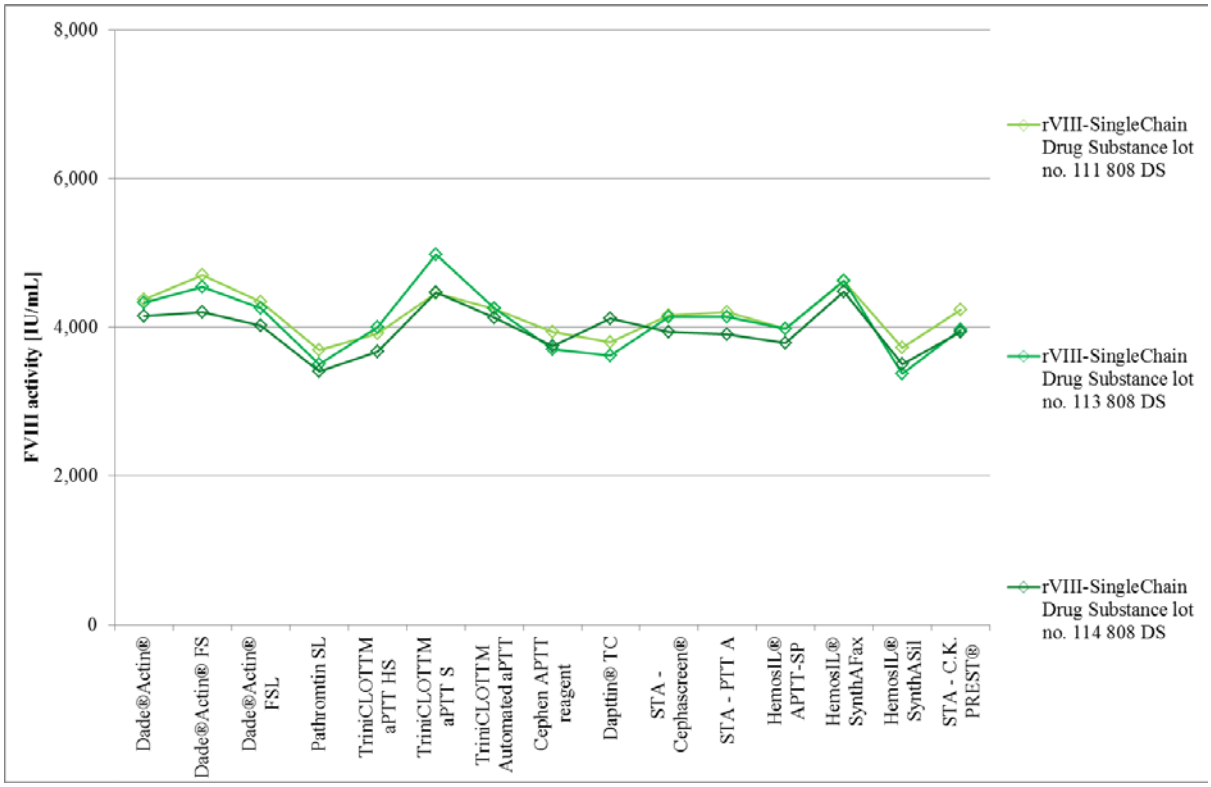
2.7.1.1.3.6.2　異なる凝固一段法（OS）キットを用いて測定した本剤及び対照濃縮製剤の FVIII 活性の結果

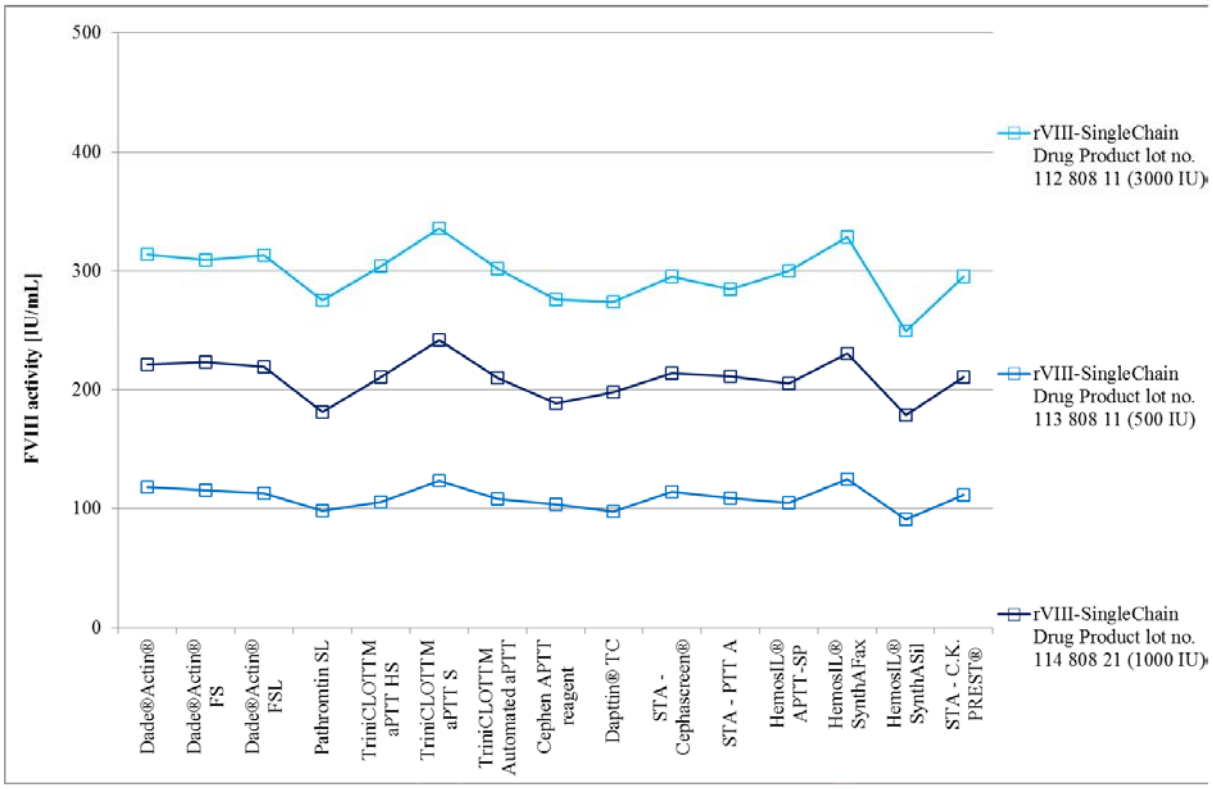
OS 法で用いる aPTT アクチベーター試薬はリン脂質と表面反応性化合物からなる。表面反応性化合物は FVIII の活性化、結合及びテナーゼ複合体形成にとって重要である。この試薬は測定キットの製品間で大きく異なる。製品間のばらつきが存在することから、15 種類の市販の aPTT 試薬が本剤及び対照 FVIII 濃縮製剤の FVIII 活性に及ぼす影響を、標準化用 WHO 第 8 次国際標準 FVIII 濃縮製剤を用いた OS 法により測定した。検討した測定試薬を通して、本剤の原薬（DS）ロット及び製剤（DP）ロット各 3 ロット並びに本剤原薬から得た対照品（DS Reference）2 ロットは類似した FVIII 活性のパターンを示し、変動係数（CV）も同程度（約 8%～11%）であった（図 2.7.1-3）。同様に、4 種類の FVIII 製剤（moroctocog alfa、ルリオクトコグアルファ、ツロクトコグアルファ、血漿由来 FVIII）は本剤と類似したパターンを示した。FVIII 活性は本剤がわずかに低かったが、全体的に同程度であり、CV は約 6%～8%であった。したがって、

本剤の FVIII 活性の測定では、検討した OS 法試薬は ChS 法試薬よりも大きなばらつきを示したが、異なる OS 法試薬間でのばらつきは判定基準の適合範囲内であった。

図 2.7.1-3　異なる凝固一段法（OS）試薬を用いて測定した本剤及び対照 FVIII 製剤の FVIII 活性







略語：aPTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法；IU、国際単位
注：記号（図の凡例参照）は 2～5 回の独立した測定の平均値を表す。公称値：moroctocog alfa、750 IU/mL；ルリオクトコグアルファ、600 IU/mL；ツロクトコグアルファ、750 IU/mL、本剤 DP ロット 112 808 11、600 IU/mL；本剤 DP ロット 113 808 11、200 IU/mL；本剤 DP ロット 114 808 21、400 IU/mL。表示値（ChS 法により測定）：Reference 3851BIO、1102 IU/mL；Reference 4374BIO、1256 IU/mL；血漿由来 FVIII［未承認 FVIII（血漿由来及びフォン・ヴィレブランド因子フリーの FVIII、社内にて精製）］、1258 IU/mL；本剤 DS ロット 111 808、9055 IU/mL；本剤 DS ロット 113 808、8163 IU/mL；本剤 DS ロット 114 808、7780 IU/mL
引用：3.2.S.3.1.2 項

2.7.1.1.3.6.3　異なる aPTT アクチベーター試薬を用いて測定した FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加した本剤及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性の結果

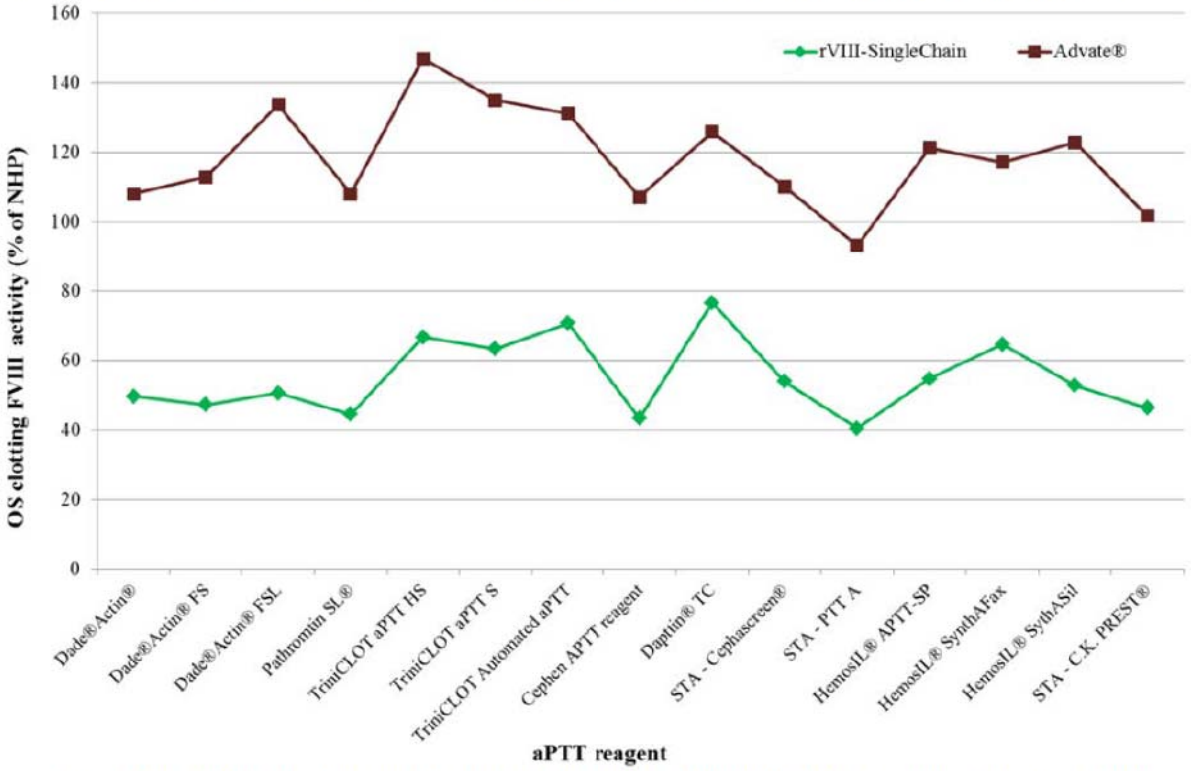
FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加した本剤及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性を 15 種類の異なる市販 aPTT 試薬を用いて OS 法により測定した。添加濃度は[redacted] 及び[redacted] IU/mL（それぞれ[redacted]%、[redacted]%、[redacted]%及び[redacted]%に相当）であった（2.3 項参照）。添加量は、本剤では ChS 法による実際の FVIII 活性（IU/mL）、ルリオクトコグアルファでは公称の FVIII 活性（IU/mL）に基づいて決定した。OS 法による FVIII 活性は正常ヒト血漿（normal human plasma：NHP）対照を用いて作成した標準曲線から算出した。

最高添加濃度における OS 法による FVIII 活性の結果を図 2.7.1-4 に示す。本剤及びルリオクトコグアルファのデータはいずれも異なる aPTT 試薬キットを通して類似した特性を示した。ChS 法についても、COAMATIC Factor VIII 測定キット（操作説明書 Q-10-006 参照）を用いて最高添加濃度での FVIII 活性を測定した（2.3 項参照）。

OS 法による FVIII 活性（NHP に対する%）と ChS 法による FVIII 活性の間には相関が認められた（図 2.7.1-5）。OS 法により得られた FVIII 活性レベルは本剤とルリオクトコグアルファで異なっていたが、異なる aPTT 検査キットで得られた濃度活性曲線の広がりは両薬剤間で類似していた（本剤の活性値が高かった aPTT 測定キットはルリオクトコグアルファの活性値も高かった）。以上に加えて、最も高い 3 種類の添加濃度を用いて、異なる OS 法による FVIII 活性測定キットの分散を評価した（2.3 項参照）。最も高い 3 種類の添加濃度で本剤を添加し、15 種類の異なる aPTT 試薬を用いて測定した検体での CV は約 19%～22%であり、これは本剤原薬（DS）及び製剤（DP）検体での CV 8%～11%（2.7.1.1.3.6.2 項）よりも大きかった。ルリオクトコグアルファを最も高い 3 種類の添加濃度で添加した検体での CV は 12%～14%であり、これも 6%～11%（2.7.1.1.3.6.2 項）よりも大きかった。したがって、両製剤ともに 2.7.1.1.3.6.2 項の値よりも CV は大きかった。本項で示した実験では、免疫除去により製造された FVIII 欠乏血漿中に検体を添加したが、検量線の作成には NHP を用いた。この血漿材料の違い（この場合、免疫除去により製造された FVIII 欠乏血漿と NHP）が、OS 法による FVIII 活性測定でばらつきが見られた要因の一つであると考えられる。

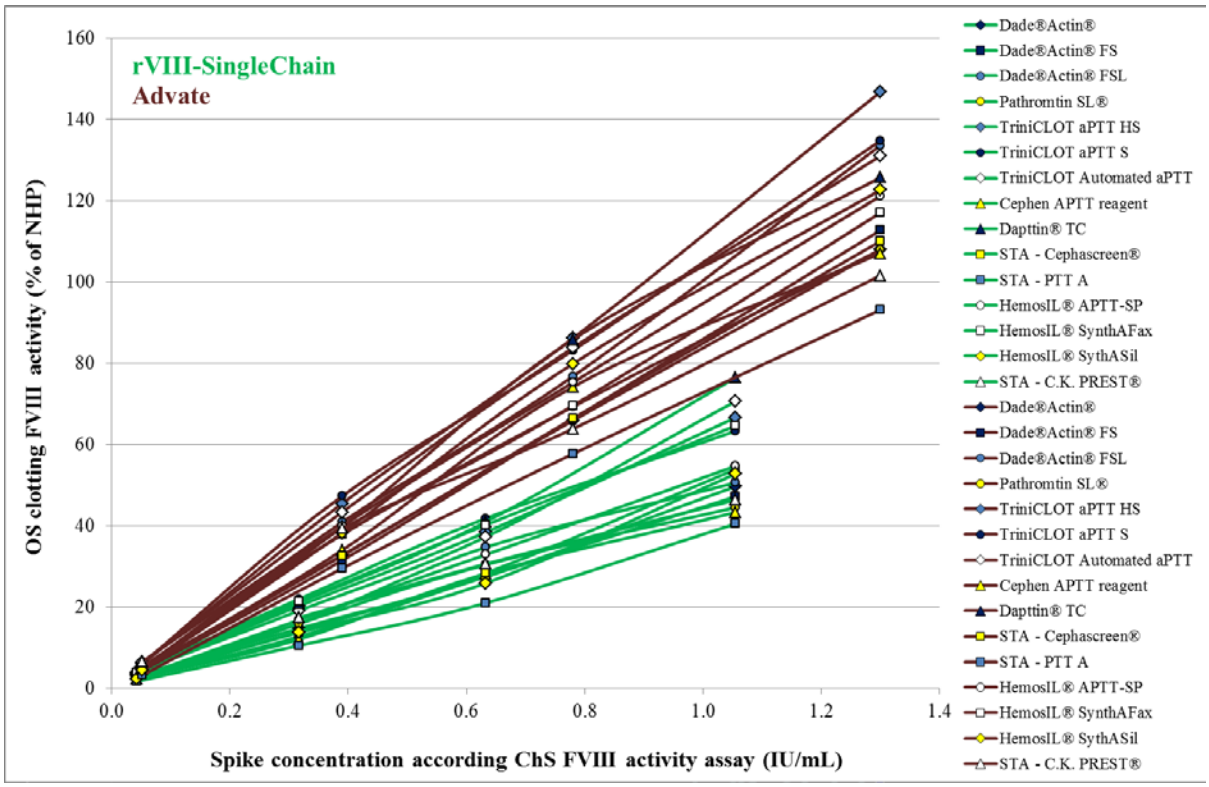
OS 法による FVIII 活性（最も高い 3 種類の添加濃度を使用、15 種類の aPTT 試薬全体での値）の ChS 法による FVIII 活性に対する比率の平均値は、本剤で 52%、ルリオクトコグアルファで 94%であった。

図 2.7.1-4　15 種類の aPTT 試薬を用いて凝固一段法（OS）により測定した本剤及びルリオクトコグアルファ（FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加）の FVIII 活性（最高添加濃度 100%の場合）



略語：aPTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法；NHP、正常ヒト血漿
注：図の線は、FVIII 欠乏ヒト血漿に添加した本剤及びルリオクトコグアルファの OS 法による FVIII 活性を表す。測定には 15 種類の異なる aPTT アクチベーター試薬を用い、最高添加濃度での結果を示す。各値は 2 回の測定の平均値を表す。凝固時間（OS 法による FVIII 活性の指標）の測定には全自動血液凝固分析装置を用い、濁度の増加が閾値レベル（0.1 吸光度単位）に達するまで測定を行った。OS 法による FVIII 活性は NHP 標準品（[redacted]）を用いて作成した標準曲線から算出した。
引用：3.2.S.3.1.3 項

図 2.7.1-5　発色合成基質法（ChS）による FVIII 活性に基づいて決定した添加濃度と相関させた、本剤及びルリオクトコグアルファ（FVIII 欠乏ヒト血漿中に添加）の凝固一段法（OS）による FVIII 活性

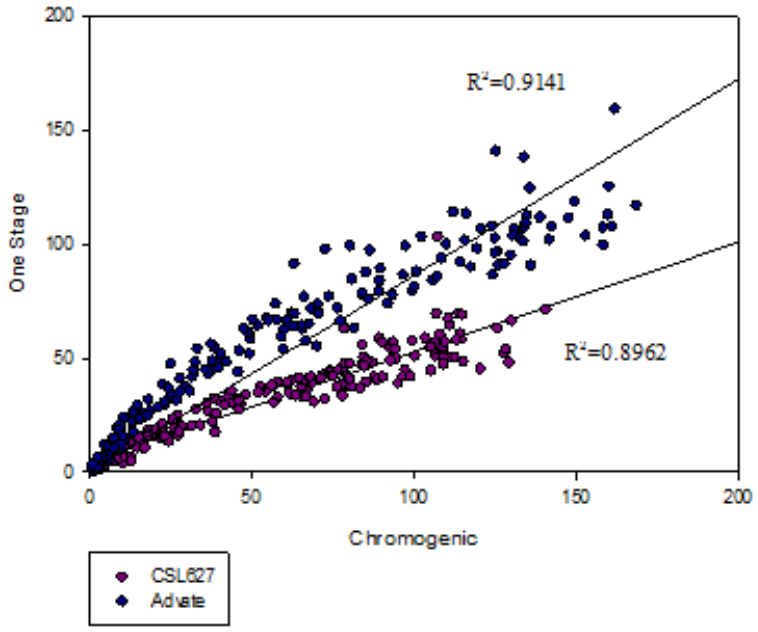


略語：aPTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法；NHP、正常ヒト血漿；WHO、世界保健機構
注：最高添加濃度（100%）での ChS 法（COAMATIC Factor VIII 測定キットを使用）による FVIII 活性測定も行った。ChS 法による FVIII 活性は血漿由来 FVIII 濃縮製剤（WHO 第 8 次国際標準 FVIII 濃縮製剤に対して較正済み）を用いて作成した標準曲線から算出した。OS 法による FVIII 活性（NHP に対する%）を ChS 法による FVIII 活性（IU/mL）に対してプロットした。
引用：3.2.S.3.1.3 項

2.7.1.1.3.6.4　1001 試験で得られた被験者検体の薬物動態の結果

1001 試験 Part 1（症例数 27 例）での FVIII 活性の測定値（CSL ベーリング社にて中央測定）を用いて、OS 法と ChS 法による FVIII 活性レベルの関係を検討した。測定されたすべての活性データ（投与前データを含む）を評価した。ルリオクトコグアルファ及び本剤の FVIII 活性の測定は、同一の試薬及び検量線を用いた同一の分析法で行った。最初の検討では、ChS 法及び OS 法により測定した FVIII 活性レベル（それぞれ 2.7.1.1.3.1 項及び 2.7.1.1.3.2 項を参照）の間には線形の関係が認められた。線形回帰直線がデータに良く当てはまり、決定係数はルリオクトコグアルファが 0.91、本剤が 0.90 であった（図 2.7.1-6）。

図 2.7.1-6　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）による測定結果の相関



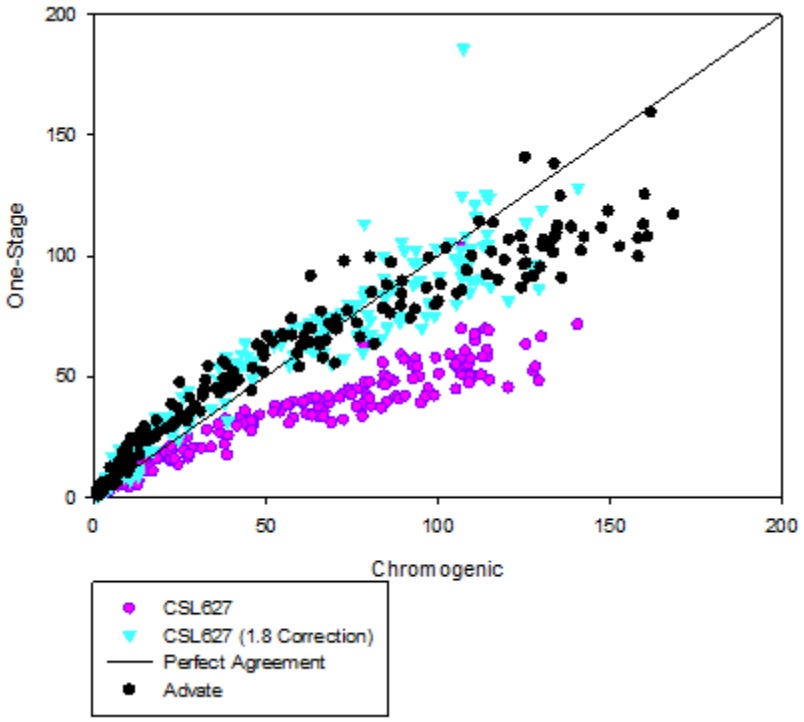
略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤；OS、凝固一段法；R^2、決定係数

ルリオクトコグアルファ及び本剤ともに、OS 法と ChS 法の間には強い関連が認められたが、両製剤ともに両分析法の間でデータの不一致が認められた。

本剤では、測定値の全範囲で、OS 法による FVIII 活性の測定値は ChS 法による測定値よりも約 45%低かった。ルリオクトコグアルファでは、両分析法間の不一致は本剤ほどは顕著ではなかった。

重要な FVIII 活性レベルで見られた線形の関係から、OS 法による FVIII 活性が ChS 法による FVIII 活性と比べて一貫して比例的に低下することが明らかになった。したがって、OS 法による FVIII 活性レベルの値に 1.8 を乗じた値は、ChS 法による値とほぼ一致する。その結果生じた本剤の OS : ChS プロファイルは、ルリオクトコグアルファ（いずれの分析法によっても許容可能な形で測定される FVIII 製剤であり、両分析法の結果は同等と考えられている）のプロファイルと重なる（図 2.7.1-7）。

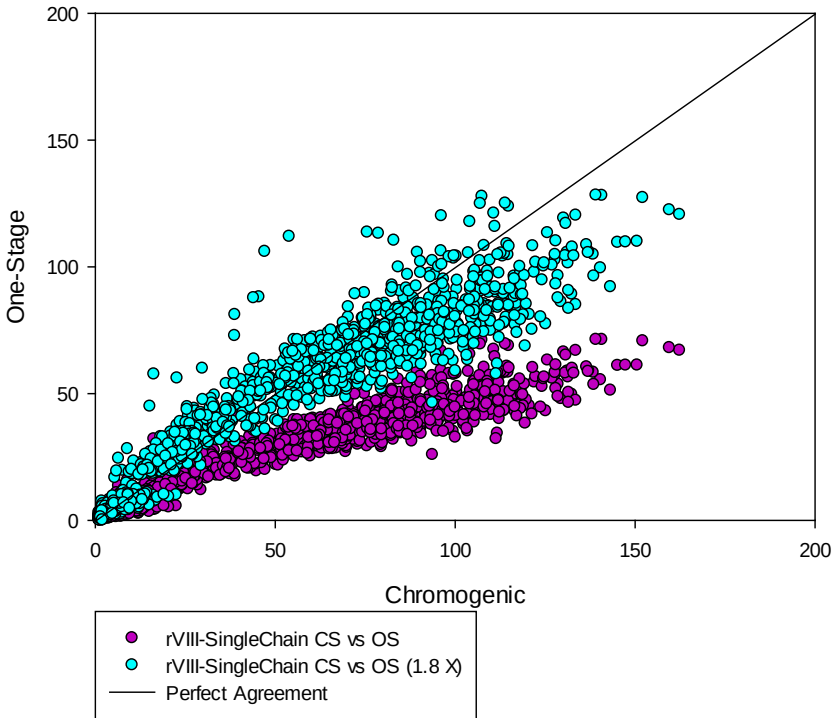
図 2.7.1-7　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグアルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性



略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法

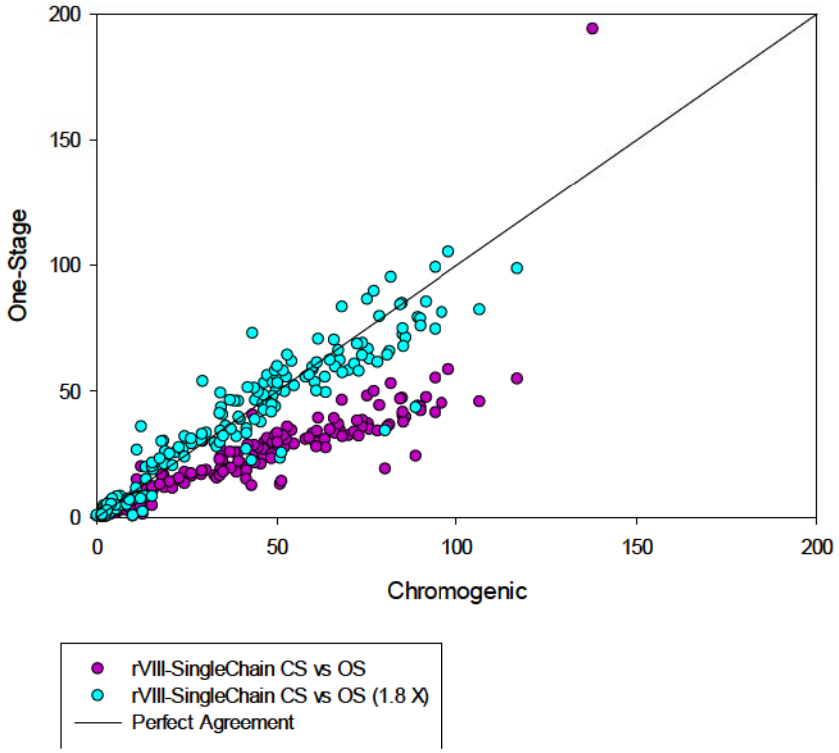
さらに、1001 試験（Part 1 及び Part 3 の合計 91 名）並びに 3002 試験（39 名）の全薬物動態用検体を分析した結果、1001 試験 Part 1 の解析結果と同様に、OS 法による FVIII 活性では、ChS 法による FVIII 活性と比べて、一貫して比例的に低下することが明らかになった（図 2.7.1-8 及び図 2.7.1-9 参照）。

図 2.7.1-8　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグアルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性 - 1001 試験 Part 1 及び Part 3



略語：CS（ChS）、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法

図 2.7.1-9　発色合成基質法（ChS）と凝固一段法（OS）により測定したルリオクトコグアルファ、本剤及び本剤（補正係数 1.8 を適用）の FVIII 活性 - 3002 試験



略語：CS（ChS）、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法

2.7.1.1.3.6.5　本剤のフィールド試験

OS 法及び ChS 法による本剤の測定ではいずれも妥当な結果が得られているが、両測定法による測定値の間には約 2 倍の差が見られる。本剤の臨床開発プログラムは両測定法を用いて FVIII 活性を測定するようにデザインした。1001 試験及び 3002 試験に参加した重度血友病 A 患者（成人 91 名、小児 39 名）を対象とした本剤の薬物動態評価では、CSL ベーリング社（Marburg、ドイツ）にて中央測定を行い、ChS 法と OS 法の測定結果の間には強い線形の関係が認められ、いずれの測定法を用いた場合であっても信頼性の高い解釈を導き出せることが示された。

病院での臨床モニタリングにおけるばらつきを評価するために、CSL ベーリング社は多施設、国際共同、無作為化、盲検フィールド試験を実施した。このフィールド試験は、両測定法による本剤及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性測定における施設間のばらつきを調べる目的でデザインした。種々の濃度の本剤又はルリオクトコグアルファを添加した盲検化血漿検体を、各検査施設に配布し、OS 法及び ChS 法による測定を依頼した。血漿検体への添加濃度は本剤及びルリオクトコグアルファともに[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] IU/mL であった。フィールド試験に参加した検査施設に対して、各施設で通常使用している FVIII 標準品、FVIII 欠乏血漿及び試薬を用いて、通常の測定方法に従って測定を行うように指示した。共通の標準品及び製剤固有の

標準品に対する結果の再計算が可能となるように、検体キットには SHPL を含めた。検査施設には、別々の日に 3 回測定（1 回目と 3 回目の測定日の間隔が 15 日間以内）するように指示した。

本試験報告書の最終版を 5.3.1.4 項、Field Study Report に添付した。世界 23 箇所の検査施設（EU 諸国[redacted]箇所、米国[redacted]箇所、カナダ[redacted]箇所、南アフリカ[redacted]箇所）からデータを入手した。解析の結果、OS 法による測定結果の施設内及び施設間のばらつきは両製剤間で類似していた。OS 法による測定値は本剤の値を過小推定していたが、この過小推定は十分予測可能であり、検討した血漿中 FVIII 濃度の全範囲で一貫していた。このように過小推定の予測可能性が高いため、ChS 法及び OS 法のいずれによっても患者検体を高い信頼性で測定することができる。異なる aPTT 試薬間で OS 法の結果を比較したところ、異なるアクチベーターに対する反応におけるばらつきはルリオクトコグアルファ及び本剤で同程度であり、かつ試薬との相関性が認められた。

2.7.1.1.3.7　臨床現場での FVIII 活性測定のための指針

適切な臨床的判断を行うためには、患者の臨床検査値の臨床的解釈が必要である。製造元により市販予定の新規 rFVIII 製剤の特性が明らかになるにつれて、推奨される試験法に関する適切な指針が提供されるべきであり、臨床診療で現在用いられている試験法間のばらつきに留意する必要がある。それにより測定結果の重要かつ情報に基づく解釈が可能となり、緊急ではない場合は、必要に応じて、臨床医に対して他の基準検査施設を指定することができる。少なくとも、検査施設は現在用いている FVIII 活性測定法［ChS 法又は OS 法］の違いに留意すべきである。

aPTT 試薬の種類にかかわらず OS 法で得られる測定値は低値となる予測可能な特性を有することから、OS 法の測定結果から信頼性の高い臨床的解釈を導き出すことは可能である。OS 法による本剤の FVIII 活性の測定値に換算係数として 1.8 を乗じると ChS 法の測定値と分布がほぼ一致し、ルリオクトコグアルファを OS 法により測定した場合と同程度の真度が得られる。

近年承認された他の rFVIII 製剤の OS 法で得られた結果を臨床医が判断する際、20%の変動幅が許容範囲とされている（Peyvandi, Oldenburg, Friedman, 2016）。本剤投与時の OS 法で得られた結果に 1.8 ではなく 2 を乗じても他の rFVIII 製剤で許容される変動・ばらつきの範囲内となる。このことから、海外規制当局では換算係数を 1.8 から 2 に変更する提案が了承された。

付録図 2.7.1-10 及び図 2.7.1-11 にルリオクトコグアルファ及び本剤を添加した検体を OS 法で測定した結果（FVIII 活性を%で表示、30%及び 60%相当量の FVIII を添加したデータ）を示した。本剤の結果には 1.8 及び 2 を乗じている。換算後の本剤の結果は、ほぼ目標値（20%変動推定値 ±2 SD）前後の許容範囲内であり、その分布はルリオクトコグアルファの OS 法での結果と同程度であった。

OS 法は一般的に用いられる方法であるが、使用する試薬により様々な変動幅があること、ChS 法と比べて FVIII 活性が低値となることなどいくつかの限界があるが、本剤の投与を受け

た患者の投与後の FVIII 活性のモニタリングに換算係数を用いた場合のばらつきは最大 20%程度の許容範囲内であった。OS 法は多くの国で定期的な臨床モニタリング法の第一選択であり、臨床医には OS 法で得られた結果を解釈するために製造者のガイダンスが必要となるが、本剤では換算係数により適切に結果を解釈することが可能となる。

本剤の FVIII 活性に関して、OS 法で得られた結果に 1.8 と 2 のいずれを乗じたとしても、ルリオクトコグアルファと同等の精度で ChS 法での結果と一致させることができる。この精度レベルは、数十年来、他の FVIII 製剤で容認され、安全に用いられてきたレベルの範囲である。換算係数 1.8 は、ChS 法と OS 法の結果を最も適切に換算する係数ではあるが、rFVIII の投与を受けた血友病患者の血中濃度のモニタリングにおける換算係数の使用は初めてであることを考慮する必要がある。換算係数を用いるというコンセプトを実施するために最も重要となるのは、効果的な情報提供である。換算係数を 2 とすることにより医療従事者が理解しやすく、また実際の換算も容易になると考えられる。このことは公表されている研究でも裏付けられており、一桁の数字は他の桁の数字に比べ最も記憶しやすい（> 80%）ことが示されている（Milikowski and Elshout, 1995）。また、換算係数を用いる際、OS 法で得られた結果に簡単な係数 2 を乗じること（つまり、得られた値の 2 倍）は計算自体が容易であり、OS 法で測定した FVIII 活性の解釈がより容易になる。

以上のことから、換算係数の臨床現場への導入及び使いやすさを考慮し、医療従事者に対して世界共通のガイダンスを提供するために、OS 法による本剤の FVIII 活性の測定値を ChS 法での測定値に近似させる換算係数として 2 を設定した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤は静注用製剤であるため、比較バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び in vitro／in vivo での製剤特性を比較するための試験は不要であり、それらの試験は実施しなかった。標準的な溶出試験も行わなかった。バイオアベイラビリティ又は生物学的同等性に対する食事の影響の検討は本剤には該当しない。

1001 試験及び 3002 試験における本剤の薬物動態データの要約を 2.7.2 項に示す。

臨床試験の被験者における本剤に対する抗体及び FVIII に対するインヒビターの測定結果に関する詳細は、2.7.4.2.1.4.3 項を参照。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題：				
020200021r, 1.0：バリデーション報告書 - Behring Coagulation System を用いた発色合成基質法（変法）による血漿検体中 FVIII 活性の測定				
頑健性：Amendment 1、020200021r：バリデーション報告書 - Behring Coagulation System を用いた発色合成基質法（変法）による血漿検体中 FVIII 活性の測定				
真度 **（%）**	回収率[redacted]%～[redacted]%	合格	**020200021r** 本剤： FVIIICoaM：80.3%～88.4% FVIIICoaML：81.8%～101.1%	**Amendment 1** NA
併行精度 **［CV（%）］**	CV ≤[redacted]%（試験者 1）	合格	**020200021r** 本剤： FVIIICoaM：1.6%～7.3% FVIIICoaML：0.7%～2.5%	**Amendment 1** NA
精度 **［CV（%）、CV_I（%）］**	CV ≤[redacted]%（試験者 2）	合格	**020200021r** 本剤： FVIIICoaM：2.1%～5.0% FVIIICoaML：1.0%～7.0%	**Amendment 1** NA
	CV_I ≤[redacted]%	合格	FVIIICoaM：3.0%～8.7% FVIIICoaML：1.2%～8.1%	NA
直線性 **［CV（%）、r^2］**	CV ≤[redacted]% r^2 ≥[redacted]	合格	**020200021r** **CV / r^2** 本剤： FVIIICoaM：19.6% / 0.9986（正常値の 6.3%～205.9%） FVIIICoaML：13.5% / 0.9987（正常値の 0.9%～23.0%）	**Amendment 1** NA
範囲 **（正常値に対する%）**	真度、精度及び直線性の判定基準に合致 CV ≤[redacted]%	合格	**020200021r** FVIIICoaM：正常値の 10%～150% FVIIICoaML：正常値の 1%～20%	**Amendment 1** NA
頑健性	健康被験者の正常範囲の定義 凍結融解サイクル（CV ≤[redacted]%） 室温保存安定性（CV ≤[redacted]%）	合格	**020200021r** 正常範囲：正常値の 50%～200% 凍結融解サイクル：最大 4 サイクル 室温保存安定性：室温で最大 8 時間	**Amendment 1** NA NA
	BCS XP ID 1630 vs BCS XP ID 1554（CV ≤[redacted]%）		NA	NA CV：0.13%～7.21%

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題： MEV-68r, 1.0：バリデーション報告書 - Behring Coagulation Timer 及び Behring Coagulation System を用いた血漿検体中 FVIII 活性の測定 頑健性：Amendment 1、MEV-68r, 1.0：Behring Coagulation Timer 及び Behring Coagulation System を用いた血漿検体中 FVIII 活性の測定（SOP RES-124 に準拠） 真度／精度／直線性：Amendment 3、MEV-68r, 1.0：Behring Coagulation System 及び Behring Coagulation System XP を用いた CSL627 及びルリオクトコグアルファのヒト血漿中 FVIII 凝固活性の測定（SOP 020100066 に準拠）				
真度 **（%）**	回収率[redacted]%～[redacted]%	合格	**MEV-68r** **BCS：** FVIII.PSL.d：84.9%～113.5% FVIII.PSL.low：88.0%～109.2%	**Amendment 3** **BCS：** 本剤： FVIII.PSL.d：84%～115% FVIII.PSL.low：82%～97% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：84%～114% FVIII.PSL.low：80%～118% **BCS XP：** 本剤： FVIII.PSL.d：83%～116% FVIII.PSL.low：87%～114% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：96%～111% FVIII.PSL.low：81%～119%
併行精度 **［CV（%）］**	CV≤[redacted]%（Day 1）	合格	**MEV-68r** **BCS：** Con N FVIII.PSL.d：10.7% Con N FVIII.PSL.low：7.2% Con P FVIII.PSL.d：8.5% Con P FVIII.PSL.low：5.6%	**Amendment 3** NA

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
精度 ［CV（%）、CV_I（%）］	CV ≤ [redacted]% CV_I ≤ [redacted]%	合格	**MEV-68r** **BCS（Day 2 の CV／CV_I）：** Con N FVIII.PSL.d：13.7%／12.3% Con N FVIII.PSL.low：13.2%／10.2% Con P FVIII.PSL.d：12.4%／10.4% Con P FVIII.PSL.low：5.7%／5.7%	**Amendment 3** **BCS：** 本剤： FVIII.PSL.d：12.4% FVIII.PSL.low：8.9% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：9.9% FVIII.PSL.low：13.9% 対照血漿： Con N FVIII.PSL.d：2.8% Con P FVIII PSL.d：9.5% **BCS XP：** 本剤： FVIII.PSL.d：12.8% FVIII.PSL.low：11.9% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：5.2% FVIII.PSL.low：15.0% 対照血漿： Con N FVIII.PSL.d：4.8% Con P FVIII PSL.d：7.6% **BCS／BCS XP の CV_I：** 本剤： FVIII.PSL.d：12.6% FVIII.PSL.low：12.5% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：8.2% FVIII.PSL.low：14.8% 対照血漿： Con N FVIII.PSL.d：3.9% Con P FVIII PSL.d：8.6%

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
	分析者間変動 $CV_I \leq$ [redacted]%	合格	**Day 1／Day 2：** Con N FVIII.PS Day 1：7.6% Con N FVIII.PS Day 2：14.3% Con P FVIII.PS Day 1：9.6% Con P FVIII.PS Day 2：11.0%	**分析者間変動（BCS / BCS XP）：** 本剤： FVIII.PSL.d：6.5% FVIII.PSL.low：14.8% ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：6.5% FVIII.PSL.low：9.6% 対照血漿： Con N FVIII.PSL.d：1.9% Con P FVIII PSL.d：4.1%
	分析者間変動 （$r^2 \geq$ [redacted]）	合格	Con N：$r^2 = 0.9987$ Con P：$r^2 = 0.9806$	NA
直線性 **［CV（%）、r^2、正常値に対する%］**	CV ≤ [redacted]% $r^2 \geq$ [redacted]	合格	**MEV-68r** **BCS（r^2）：** FVIII.PSL.d：0.998（正常値の 10%～150%） FVIII.PSL.low：0.998（正常値の 0.3%～10%）	**Amendment 3** **BCS XP（CV／r^2）** 本剤： FVIII.PSL.d：10.4%／0.9975（正常値の 9.3%～192.2%） FVIII.PSL.low：19.8%／0.9995（正常値の 0.57%～10.85%） ルリオクトコグアルファ： FVIII.PSL.d：13.8%／0.9971（正常値の 8.9%～130.2%） FVIII.PSL.low：19.2%／0.9999（正常値の 0.9%～11.35%）
範囲 **（正常値に対する%）**	真度及び直線性の判定基準に合致 CV ≤ [redacted]%	合格	**MEV-68r** **BCS：** FVIII.PSL.d：正常値の 10%～206% FVIII.PSL.low：正常値の 0.1%～15%	NA
頑健性		合格	**MEV-68r** **BCS：**	**Amendment 1**
	凍結融解サイクル 検体保存時間：SHPL（安定化）、−[redacted]℃及び−[redacted]℃ 健康被験者検体、安定化なし、−[redacted]℃ 分析法間の範囲の重なり（BCS）		凍結融解サイクル：最大 4 サイクル 保存時間：最長 98 日間（−70℃ が望ましい） 保存時間：最長 42 日間（−70℃ が望ましい） 正常値の 10%未満の場合、FVIII.PSL.low を使用	NA 保存時間：−70℃ 及び−20℃ で最長 18 週間 NA NA

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題：				
MEV-70, 1.0r：バリデーション報告書 - FVIII に対する中和抗体の測定				
特異性：Amendment 1、MEV-70, 1.0：FVIII に対する中和抗体の測定（SOP RES-134 に準拠）				
特異性		合格	**MEV-70r**	**Amendment 1**
	抗ヒト FVIII 抗体の濃度依存的な減少		FVIII 抗体（r^2）： 0～0.005 mg/mL：0.9950 0～0.01 mg/mL：0.9310	NA
	対照抗体の影響なし		IgG 抗体（r^2）： 0～5 mg/mL：0.2724	
		合格	**MEV-70r**	**Amendment 1**
	対照物質中 FVIII 活性：正常値の[redacted]未満（前処理後） 陽性検体中の FVIII-INH 量のばらつき：≤[redacted]%（前処理の前後）		NA	SHPL 中 FVIII 活性：< 10%（前処理後） 被験者検体中の残存 FVIII 活性は前処理の前後で有意差なし
定量限界（BU/mL）	閾値の定義	合格	**MEV-70r** ≤ 0.6 BU/mL	**Amendment 1** NA
直線性（r^2）	BU/mL 算出のための事前に定めた範囲（[redacted]%～[redacted]%）の確認 グラフ表示	合格	**MEV-70r** r^2 = 0.9908	**Amendment 1** NA
頑健性	凍結融解サイクル	合格	**MEV-70r** 凍結融解サイクル：1 サイクル	**Amendment 1** NA
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題：				
020200023r, 1.0 part 1：バリデーション報告書 - ヒト血漿検体中の rFVIII に対する抗体の測定				
020200023r, 1.0 part 3：バリデーション報告書 - ELISA 法（IgM）を用いた rFVIII に対する抗体の測定				
定量限界：Amendment 1.1、020200023r, 1.1：バリデーション報告書 - ELISA 法を用いた rVIII に対する IgM 抗体の測定				
真度	精度、併行精度及び直線性の判定基準に合致	合格	**020200023r – Part 1** 精度、併行精度及び直線性を参照	**020200023r – Part 3** 精度、併行精度及び直線性を参照
併行精度［CV（%）］	CV ≤[redacted]%（試験者 1）	合格	**020200023r – Part 1** 希釈[redacted]／[redacted]／[redacted] 本剤：7.6%／7.3%／5.8%	**020200023r – Part 3** 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 本剤：13.5%／13.8%／15.1%
精度［CV（%）、CV_I（%）］	CV ≤[redacted]%（試験者 2）	合格	**020200023r – Part 1** 希釈[redacted]／[redacted]／[redacted] 本剤：7.8%／5.5%／3.3%	**020200023r – Part 3** 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 本剤：18.6%／10.1%／13.1%
	CV_I ≤[redacted]%（試験者 1 及び 2）		**020200023r – Part 1** 希釈[redacted]／[redacted]／[redacted] 本剤：10.2%／10.1%／16.5%	**020200023r – Part 3** 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 本剤：18.1%／12.0%／15.0%

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約	
定量限界 **（OD 450 nm）**	閾値の定義（健康被験者）	合格	**020200023r – Part 1** 本剤：0.158（n = 100）	**020200023r – Amendment 1.1** 本剤：0.256（n = 115）
直線性 **（OD 450 nm、r^2）**	$r^2 \geq$ [redacted] グラフ表示	合格	**020200023r – Part 1** OD 450 nm/r^2 本剤：1.474～0.167 / 0.9968 （1[redacted]～1[redacted] 希釈）	**020200023r – Part 3** OD 450 nm/r^2 本剤：0.525～0.109 / 0.9527 （1[redacted]～1[redacted] 希釈）
頑健性	凍結融解サイクル CV ≤ [redacted]% 回収率 [redacted]%[redacted]%	合格	**020200023r – Part 1** −70°C 凍結融解サイクル：最大 3 サイクル CV：4%～8% 回収率：88%～109% −20°C 凍結融解サイクル：最大 4 サイクル CV：4%～6% 回収率：89%～107%	**020200023r – Part 3** NA
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題： 020200034r, 1.0：バリデーション報告書 - ヒト血漿検体中の rFVIII（CSL627）に対する抗体（Dianova 標識 IgG）の測定				
真度	精度、併行精度及び直線性の判定基準に合致	合格	**020200034r** 下記の精度、併行精度及び直線性を参照	
併行精度 **［CV（%）］**	CV ≤ [redacted]%（Day 1）	合格	**020200034r** FVIII 欠乏血漿： 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 4.1%／11.5%／3.2%／4.3%	
精度 **［CV（%）、CV_I（%）］**	CV ≤ [redacted]%（Day 2）	合格	**020200034r** FVIII 欠乏血漿： 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 2.7%／4.2%／4.8%	
	$CV_I \leq$ [redacted]%（Day 1 及び 2）	合格	**020200034r** FVIII 欠乏血漿： 1[redacted]／1[redacted]／1[redacted] 希釈 7.7%／8.5%／4.0%	
定量限界 **（OD 450 nm）**	カットオフ値の定義	合格	**020200034r** 健康被験者（n = 147）： OD 450 nm−ブランク：1.091	

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
直線性		合格	**020200034r**
（r^2）	$r^2 \geq$ [redacted]		OD 450 nm/r^2
	グラフ表示		2.895～0.028 / 0.9895
			（1:[redacted]～1:[redacted] 希釈）
頑健性		合格	**020200034r**
	凍結融解サイクル		凍結融解サイクル：最大 3 サイクル
	−[redacted]℃／−[redacted]℃ で長期保存：回収率		
	[redacted]%～[redacted]%		保存時間：最長 17 週間；回収率（%）：
	プレートの均一性		−20°C：88%～96%
	CV ≤[redacted]%		−70°C：91%～100%
			高 OD レベル（> 1 OD）：CV：3.2%
			低 OD レベル（< 0.2 OD）：CV：13.7%
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題：			
020200030r, 1.0：バリデーション報告書 - ELISA 法を用いた rFVIII-CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の測定			
真度	精度、併行精度及び直線性の判定基準に合致	合格	**020200030r**
			下記の精度／併行精度及び直線性を参照
併行精度	CV ≤[redacted]%（Day 1／分析者 1）	合格	**020200030r**
［CV（%）］			1:[redacted]／1:[redacted]／1:[redacted]／1:[redacted] 希釈
			抗体 3G-0016-AF：4.0%／4.3%／3.6%／5.3%
			抗体 C-0016-AF：1.6%／2.5%／2.4%／2.8%
精度		合格	**020200030r**
［CV（%）、CV_I（%）］	CV ≤[redacted]%（Day 2／分析者 2）		1:[redacted]／1:[redacted]／1:[redacted]／1:[redacted] 希釈（CV）
			抗体 3G-0016-AF：1.5%／1.6%／2.9%／4.6%
	$CV_I \leq$[redacted]%（Day 1 及び 2／分析者 1 及び 2）		1:[redacted]／1:[redacted]／1:[redacted] 希釈（CV_I）
			抗体 3G-0016-AF：7.1%／6.1%／4.2%
特異性	市販の認証済み材料を使用	合格	**020200030r**
			NA
定量限界	カットオフ値の定義	合格	**020200030r**
（OD 450 nm）			健康被験者（n = 125）、分析者 3 名：0.077
直線性	$r^2 \geq$ [redacted]	合格	**020200030r**
［CV（%）、r^2］	グラフ表示		抗体 3G-0016AF
			1:[redacted]～1:[redacted] 希釈：r^2 = 0.9867
	直線性の範囲内の CV：<[redacted]%		1:[redacted]～1:[redacted] 希釈：r^2 = 0.9761
			CV：1.5%～16.3%

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

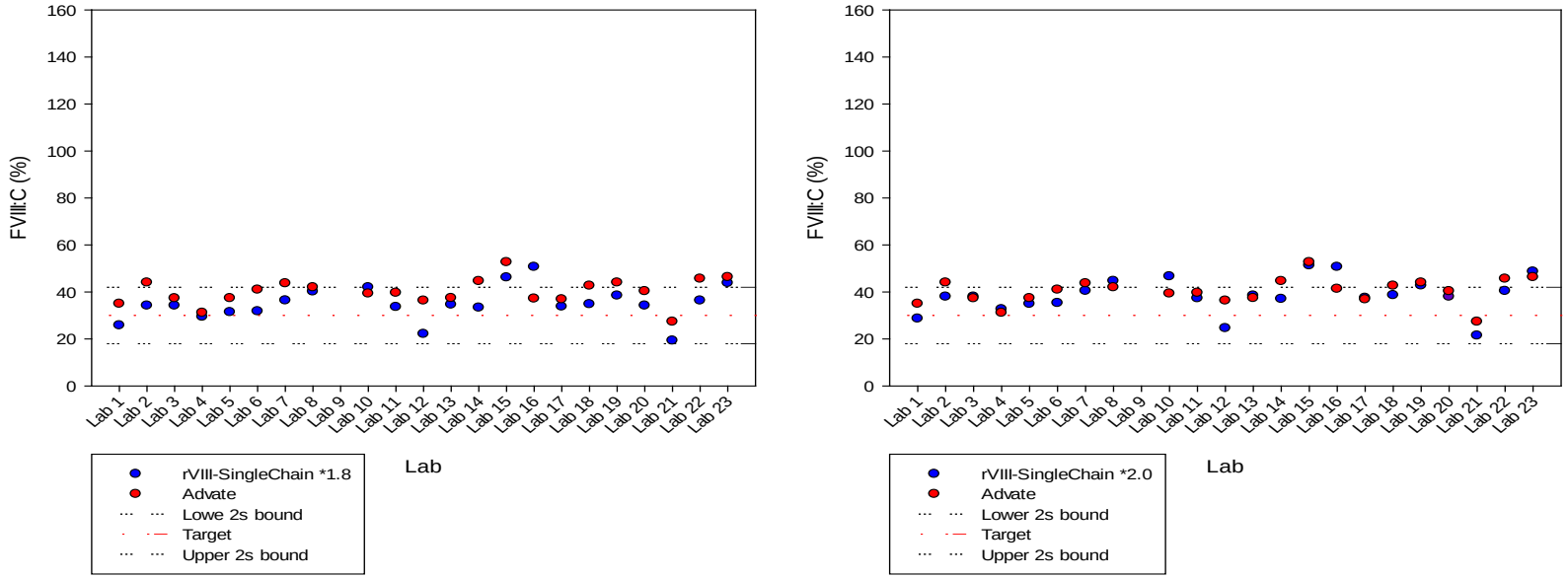
バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
頑健性			**020200030r**
	凍結融解サイクル 回収率：[redacted]%～[redacted]%	合格	凍結融解サイクル：最大 5 サイクル： −20°C での回収率：91.5%～107.7% −80°C での回収率：102.7%～118.4%
	プレートの均一性 CV ≤[redacted]%	合格	均一性：2.7%～5.7%
	阻害時間の定義： 陽性対照：CV ≤[redacted]% 品質管理：CV ≤[redacted]% 陰性対照：CV ≤[redacted]%	合格	陽性対照：2.6% 品質管理：5.4%～9.7% 陰性対照：24.8%
	コーティング時間及び温度の定義： 対照の回収率：[redacted]%～[redacted]%	不合格 / 合格	陽性対照の回収率： RT で 3 日間：不合格 4°C で 3 日間：不合格 RT で 2 時間：不合格 37°C で 2 時間：合格
CSL ベーリング社報告書番号／試験標題： 020200054_r, 1.0：SPR（BIACORE）法を用いたヒトクエン酸血漿中の rVIII CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の検出			
真度	精度、併行精度及び直線性の判定基準に合致	合格	**020200054_r** 下記の精度、併行精度及び直線性を参照
併行精度 **［CV（%）］**	Day 1／表面 1 各検体の報告点「増強レベル」の CV：≤[redacted]%	合格	**020200054_r** Day 1／表面 1 $CV_{enhancement}$：3%～6%
精度 **［CV（%）、CV_I（%）］**	Day 2／表面 2 併行精度の判定基準 Day 1+2／表面 1+2 各検体の報告点「増強レベル」の CV_I：≤[redacted]%	合格	**020200054_r** Day 2／表面 2 $CV_{enhancement}$：5%～11% Day 1+2／表面 1+2 40 RU 超で CV_I：5%～15%
特異性	特異的な材料を使用	合格	**020200054_r** 下記の直線性を参照
定量限界 **（RU）**	増強カットオフ値の定義	合格	**020200054_r** ≤ 12 RU
直線性 **［CV（%）、r^2］**	グラフ表示 r^2≥[redacted]（5 倍超の希釈） 標準曲線の各点の CV：<[redacted]%	合格	**020200054_r** 増強：r^2 = 0.9993（8 倍超の希釈） CV：5%～10%（20 RU 超）

表 2.7.1-6　結果の包括的な要約：生物学的分析法バリデーション試験（続き）

バリデーション項目	判定基準	評価	結果の要約
頑健性		合格	**020200054_r**
	凍結融解サイクル		凍結融解サイクル：最大 4 サイクル
	凍結 - 新鮮検体の CV：≤[redacted]%		
	検体の品質の影響		正常血漿ドナーの範囲内
	RU が正常検体の平均値の±[redacted] SD 以内		
	自己抗体（ループス血漿）の影響		正常血漿ドナーの範囲内
	RU が正常検体の平均値の±[redacted] SD 以内		
	再生サイクルの定義		50 サイクル
	ベースライン値の最大減少：≤−[redacted]%		
	陽性対照[redacted]μg/mL：≥カットオフ値		
	複数回測定の CV：≤[redacted]%		

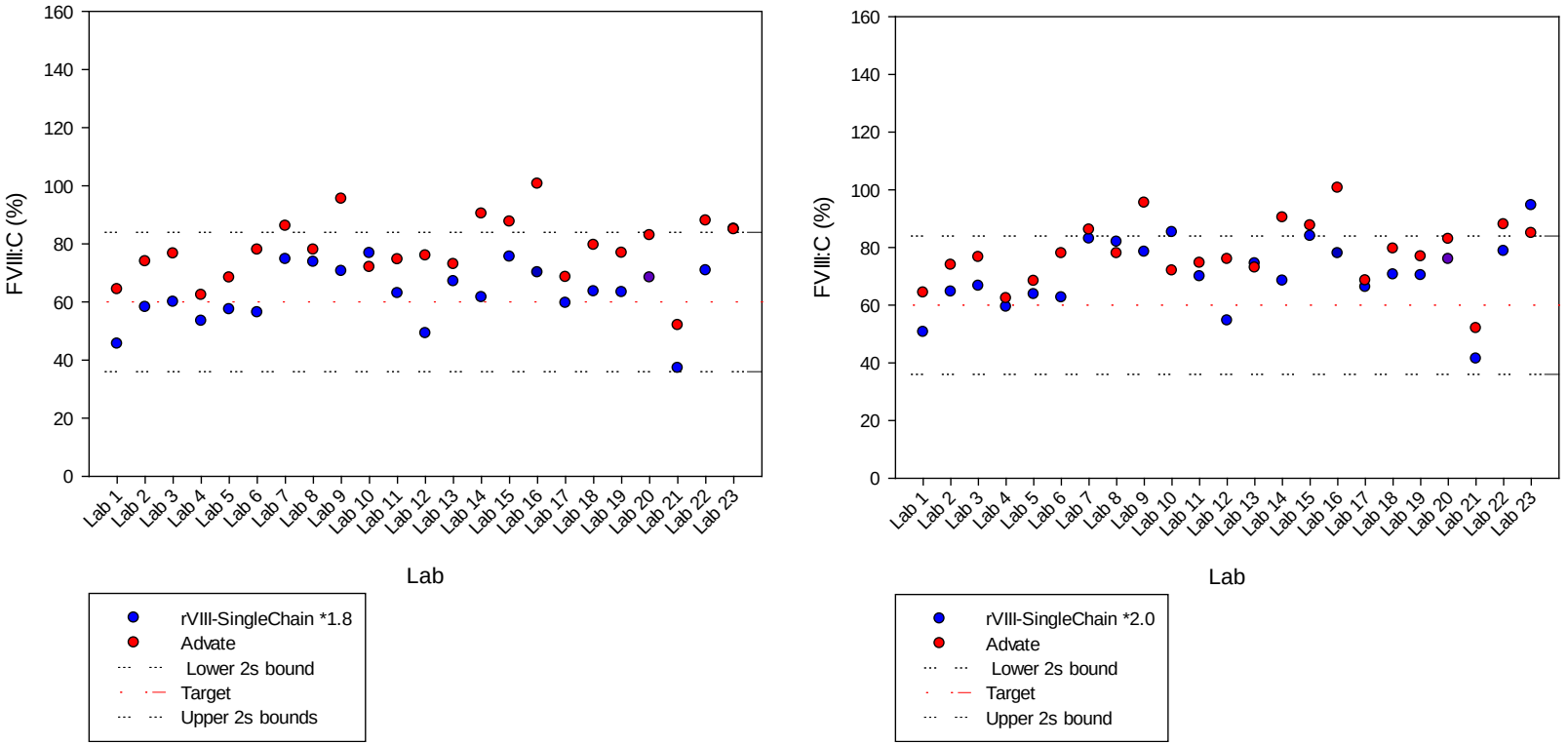
略語：BCS XP、Behring Coagulation System XP；BU、ベセスダ単位；CHO、チャイニーズハムスター卵巣；Con N、対照血漿 N；Con P、対照血漿 P；CSL627、本剤；CV、変動係数；CV_I、室内再現精度；ELISA、酵素結合免疫吸着測定法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；NA、該当せず；OD、光学密度；PSL.d、パトロンチン SL 希釈；PSL.low、パトロンチン SL 低値；r^2、決定係数；RU、反応単位；rVIII、遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子；RT、室温；SD、標準偏差；SHPL、標準ヒト血漿；SOP、標準業務手順書；SPR、表面プラズモン共鳴法

図 2.7.1-10　本剤に換算係数 1.8（左）及び 2（右）を乗じた FVIII 活性及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性の施設間変動
（30%相当量の FVIII 添加）



OS 法を用いたルリオクトコグアルファ（0.3 IU/mL = 30%）及び本剤（0.3 IU/mL = 30%）の結果を示す。左は換算係数 1.8、右は換算係数 2 で乗じた。
詳細は M5.3.1.4 Field Study Report を参照。

図 2.7.1-11　本剤に換算係数 1.8（左）及び 2（右）を乗じた FVIII 活性及びルリオクトコグアルファの FVIII 活性の施設間変動
（60%相当量の FVIII 添加）



OS 法を用いたルリオクトコグアルファ（0.6 IU/mL = 60%）及び本剤（0.6 IU/mL = 60%）の結果を示す。左は換算係数 1.8、右は換算係数 2 で乗じた。
詳細は M5.3.1.4 Field Study Report を参照。

エイフスチラ静注用

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 6
本項の記載に関する説明 8
2.7.2　臨床薬理試験 9
2.7.2.1　背景及び概観 9
2.7.2.1.1　背景 9
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要 10
2.7.2.1.3　ヒトでの生体材料試験 13
2.7.2.1.4　生体試料分析法 13
2.7.2.1.5　薬物動態の解析 13
2.7.2.1.6　内因性及び外因性要因を評価する試験 15
2.7.2.1.7　薬力学的試験 15
2.7.2.1.8　曝露 - 反応／濃度 - 反応関係 15
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.2.2.1　年齢 12 歳以上 65 歳以下の被験者（1001 試験）における薬物動態 16
2.7.2.2.2　年齢 0 歳以上 12 歳未満の被験者における薬物動態（3002 試験） 42
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 47
2.7.2.3.1　ノンコンパートメント薬物動態解析 47
2.7.2.3.2　吸収、分布、代謝、排泄（及び消失） 47
2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析 47
2.7.2.3.4　薬物動態の変動要因 58
2.7.2.4　特別な試験 - 免疫原性試験 63
2.7.2.5　全体的結論 63
2.7.2.6　付録 64

表目次

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の概要 12
表 2.7.2-2　人口統計学的特性（PK 解析集団、1001 試験） 17
表 2.7.2-3　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態 パラメーター（投与量表示調整なし）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法） 22
表 2.7.2-4　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメー ター（投与量表示調整なし）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、OS 法） 23

表 2.7.2-5　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整あり）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）……24
表 2.7.2-6　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整あり）の比較（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）……25
表 2.7.2-7　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）……35
表 2.7.2-8　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、OS 法）……36
表 2.7.2-9　日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与時の FVIII 薬物動態パラメーターの比較（ノンコンパートメント解析；Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）……37
表 2.7.2-10　日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与時の FVIII 薬物動態パラメーターの比較（ノンコンパートメント解析；Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 法）……38
表 2.7.2-11　本剤 50 IU/kg 初回投与後の製剤含量別の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）……41
表 2.7.2-12　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）……45
表 2.7.2-13　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団、3002 試験、OS 法）……46
表 2.7.2-14　グローバル PK 解析集団：最終の母集団薬物動態モデルによる FVIII 薬物動態パラメーターの推定値（ChS 法）……49
表 2.7.2-15　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 単回投与後の総 FVIII 活性が 1%超に維持される期間のシミュレーション結果（ChS 法）……50
表 2.7.2-16　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 反復投与後の総 FVIII 活性トラフ値のシミュレーション結果（ChS 法）……51
表 2.7.2-17　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 反復投与後の総 FVIII 活性トラフ値が 1%超に維持される被験者の割合（ChS 法）……51
表 2.7.2-18　日本人被験者及び日本人以外の被験者における PK パラメーター及びばらつきの要約……55
表 2.7.2-19　日本人被験者及び日本人以外の被験者における Day 7 での PK パラメーター及びばらつきのシミュレーション結果の要約……57

表 2.7.2-20　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（ノンコンパートメント解析；グローバル PK 解析集団、1001 試験及び 3002 試験、ChS 法）.....59
表 2.7.2-21　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（ノンコンパートメント解析；グローバル PK 解析集団、1001 試験及び 3002 試験、OS 法）.....60
表 2.7.2-22　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約（ノンコンパートメント解析；Part 1 及び Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、 ChS 法）.....61
表 2.7.2-23　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約（ノンコンパートメント解析；Part 1 及び Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、OS 法）.....62
表 2.7.2-24　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 単回投与後にベースライン値より上の部分の FVIII 活性（本剤の投与による）が 1%超に維持される期間のシミュレーション結果（ChS 法）.....64
表 2.7.2-25　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 反復投与後に 1%超となる、ベースライン値より上の部分の FVIII 活性（本剤の投与による）トラフ値のシミュレーション結果（ChS 法）.....64
表 2.7.2-26　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性のトラフ値（本剤の投与による）が 1%超に維持される被験者の割合（ChS 法）.....65

図目次

図 2.7.2-1　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整なし）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....19
図 2.7.2-2　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整なし）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、OS 法）.....20
図 2.7.2-3　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整あり）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....21
図 2.7.2-4　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....27
図 2.7.2-5　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、OS 法）.....28

図 2.7.2-6　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....30
図 2.7.2-7　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....31
図 2.7.2-8　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 法）.....33
図 2.7.2-9　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 法）.....34
図 2.7.2-10　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性の製剤含量別プロファイル（投与前値 による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....40
図 2.7.2-11　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢別の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）.....43
図 2.7.2-12　本剤 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（PK 解析集団、3002 試験、OS 法）.....44
図 2.7.2-13　日本人被験者及び日本人以外の被験者における最終の母集団 PK モデルに基づく FVIII 活性のクリアランス、中央コンパートメントの分布容積（V1）及び総分布容積（V1+V2）（各被験者の値の要約）.....54
図 2.7.2-14　20 IU/kg を週 2 回（Day 0 及び Day 3）反復投与後の定常状態における総 FVIII 活性 - 時間プロファイルのシミュレーション結果（日本人以外の被験者と日本人被験者の比較）.....56

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）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	Area under the activity / concentration curve	活性／濃度曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the activity / concentration curve extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した活性／濃度曲線下面積 （注：プログラムによる出力時の略号：$AUC_{0-\infty}$）
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態での AUC
AUC_t	Area under the activity / concentration curve to the last sample with quantifiable drug concentration	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 （注：プログラムによる出力時の略号：AUC_{0-last}）
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
CSL627	Sponsor-assigned drug code for rVIII-SingleChain	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子の治験薬コード
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variability	変動係数
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
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
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NONMEM	Non-linear mixed effects model	非線形混合効果モデル
OS	One-stage clotting (assay)	凝固一段法
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
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、単鎖 rVIII
$t_{1/2}$	Half-life	半減期

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）
VWF	von Willebrand factor	フォン・ヴィレブランド因子
V1	Central volume of distribution	中央分布容積
V2	Peripheral volume of distribution	末梢分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積
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。
- 本項で要約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）。
- 「以前の FVIII 製剤」の用語は、被験者が本剤の試験参加前に用いていた血液凝固第 VIII 因子（factor VIII：FVIII）補充製剤を指す。「以前の FVIII 製剤」は rFVIII 製剤又は血漿由来 FVIII 製剤である。
- FVIII 活性は原資料中では「FVIII 濃度（FVIII concentration：FVIII：C）」の用語を用いているが、本項では「FVIII 活性」の用語を用いる。
- 非中和抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）は原資料中では「rFVIII に対する抗体」の用語を用いているが、本項では「抗薬物抗体（ADA）」の用語を用いる。
- 発色合成基質法（Chromogenic substrate assay：ChS）は原資料中では「CS 法」の略語が用いられるが、本項では「ChS 法」の略語を用いる。
- 「グローバル対象集団」は日本人被験者を含む全被験者を表し、「日本人以外の対象集団」は日本人被験者を除いたグローバル対象集団を表す。
- 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。

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

血友病 A［血液凝固第 VIII 因子（coagulation factor VIII：FVIII）欠乏症］はまれに起こる重篤な X 染色体連鎖劣性出血性疾患であり、FVIII タンパク質の欠失・欠乏に起因する。外因性の FVIII 製剤を用いた補充療法は FVIII レベルを増加させ、凝固因子の欠乏状態を一時的に改善する。したがって、血友病 A 患者に対する第一の治療目的は、外因性 FVIII 投与により出血を抑制・治療することである。

血友病 A の症状は臨床上の重大な懸念である。軽度 FVIII 欠乏患者（FVIII 活性 5%～40%）では自然出血が生じることはまれであるが、大外傷により重度の出血が生じることがある（Srivastava et al., 2013 及び WFH, 2012）。中等度 FVIII 欠乏患者（FVIII 活性 1%～5%）ではときに自然出血が生じ、小外傷後の血液滲出が延長又は遅延することがある。重度 FVIII 欠乏患者（FVIII 活性 1%未満）では関節及び筋肉に自然出血が生じやすい（Berntorp et al., 2014）。したがって、FVIII 補充製剤を用いた定期的な投与の主な目標の一つは、血友病 A 及びその後の臨床的後遺症の重症度を低下させるために FVIII 活性の「トラフ値」を 1%～5%に維持することである（Srivastava et al., 2013 及び WFH, 2012）。

上記の血友病 A 患者のニーズにこたえるために、CSL ベーリング社は新規の遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子（recombinant, single-chain coagulation FVIII：単鎖 rVIII、以下、本剤と記載する）補充療法を開発した。本剤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、タンパク質を修飾した分子であり、内因性全長型 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 アミノ酸が除去されている。この修飾の結果、B ドメインと a3 ドメインの間のフューリン切断部位が除去され、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。そのため、本剤は単鎖 FVIII 分子として発現する。本剤の活性化の後に生成される分子のアミノ酸配列は内因性全長型 FVIII から生成される FVIIIa のアミノ酸配列と同一である。

この単鎖構造により分子の統合性が強化され、現在市販されている遺伝子組換え FVIII 製剤よりも安定性が高い均質な製剤が得られる。それに加えて、in vitro 試験で本剤はフォン・ヴィレブランド因子（von Willebrand factor：VWF）に対して極めて高い親和性を示すことが明らかにされている（Schulte, 2013）。VWF への高親和性と単鎖構造という特徴を併せ持つことから、新たに形成された N グリカン側鎖と VWF 親和性から生じる遮蔽効果を活用することにより、本剤の新規抗原性が低下することが期待される。さらに、VWF 親和性の増大はクリアランス（clearance：CL）速度を低下させると予想される。

本剤を成人の重度血友病 A 患者に投与した結果、ルリオクトコグアルファ［全長型遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子（recombinant factor VIII：rFVIII）製剤］よりも平均半減期（half-life：$t_{1/2}$）が長く（14.5 vs. 13.3 時間）、平均 CL が低く（2.64 vs. 3.14 mL/h/kg）、平均滞留時間（mean residence time：MRT）が長く（20.4 vs. 17.1 時間）、無限大時間まで外挿した活性／濃度曲線下

面積（area under the activity / concentration curve extrapolated to infinity：AUC_{inf}）が大きかった（2090 vs. 1820 IU•h/dL）（投与前値で補正しないデータ）。全体的に、本剤の主要な薬物動態（PK）パラメーター［$t_{1/2}$、AUC、最高血漿中濃度（observed maximum plasma concentration：C_{max}）、回収率（incremental recovery：IR）など］のばらつきの大きさはルリオクトコグアルファ（Advate 製品情報）及び他の rFVIII 製品（ReFacto 製品情報、Nuwiq 製品情報、Helixate FS 製品情報）と同程度であった。本剤の PK は数箇月間以上の投与期間にわたり安定していた（時間に依存しない）。本項では、本剤の臨床開発プログラムで評価した年齢 0 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 男性患者（FVIII 活性 1%未満）における本剤の PK 特性の要約を示す。

CSL ベーリング社は FVIII 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ており、以下の治療状況下で本剤の検討を行った。

- 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）

本剤は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のガイドライン「Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor VIII Products（EMA, 2011）」、ドイツのパウル・エールリッヒ研究所（Paul Ehrlich Institute）の助言（[redacted]）並びにアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び日本の医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）の助言（[redacted]）に従って開発された。

EMA ガイダンス及び FDA の助言に従い、当初、18 歳以上 65 歳以下（1001 試験 Part 1）、次いで 12 歳以上 65 歳以下（1001 試験 Part 3）の既治療の血友病 A 患者からデータを収集した。この患者集団の 20 名以上を対象に投与日数（曝露日数、以下 ED と示す）50ED 時点での PK 及び安全性を確認した後、0 歳以上 12 歳未満（3002 試験）の被験者からデータを収集した。PK データに関して、本剤試験プログラムは EMA ガイドライン（EMA, 2011）で定められた以下の要件を満たすように計画された。

- 12 歳以上の既治療患者 12 名以上から PK データを取得（1001 試験）
- 0 歳以上 6 歳未満の既治療患者 12 名以上、及び 6 歳以上 12 歳未満の患者 12 名以上から PK データを取得（3002 試験）

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の概要

本申請を裏付ける臨床薬理データは以下の評価試験から得られた。

- 1001 試験（成人／青年試験、完了）：血友病 A 患者を対象とし、rFVIII 製剤（INN：octocog alfa；JAN：ルリオクトコグアルファ；商品名：Advate）と比較して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。1001 試験の治験総括報告書（Clinical Study Report：CSR；5.3.5.1 項）参照。

- 3002 試験（小児試験、完了）：重度血友病 A の患児を対象とし、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。3002 試験 CSR（5.3.5.2 項）参照。

1001 試験及び 3002 試験では、FVIII 製剤の投与歴がある、又は FVIII 製剤を現在投与中の重度（FVIII 活性 1%未満）血友病 A 男性患者を対象とした。両試験の対象集団は血友病 A 患者を代表させるため、成人（18 歳以上 65 歳以下；1001 試験）、青年（12 歳以上 18 歳未満；1001 試験 Part 3 のみ）及び小児（0 歳以上 12 歳未満；3002 試験）とした。

1001 試験の Part 3 では青年及び成人の日本人被験者 10 名を含めた。1001 試験の Part 1 及び Part 2、又は 3002 試験には日本人被験者はいなかった。

これら 2 つの臨床試験の概要を表 2.7.2-1 に、臨床的有効性の概要を 2.7.3.2.1 項（1001 試験）及び 2.7.3.2.2 項（3002 試験）に示す。

1001 試験及び 3002 試験の PK データは、種々の年齢群の既治療患者から得た PK データの最小必要数に関する EMA ガイドラインの要件を満たし、かつそれを上回った（2.7.2.1.1 項参照）。本剤の曝露の程度、及び EMA ガイドラインの要件の充足に関する詳細については、2.7.4.1.2 項に記載した。

表 2.7.2-1　臨床薬理試験の概要

試験番号 報告書記載箇所 進行状況	試験の相 試験デザイン	臨床薬理試験の目的	対象患者 年齢：平均値（最小値、最大値） PK 解析集団（N）	PK 評価の用量 [a]	PK 評価の時点
1001 試験 5.3.5.1 項 完了	第 I／III 相 12 歳以上 65 歳以下の被験者を対象とした非盲検、多施設共同、クロスオーバー試験（Part 1）及び反復投与試験（Part 2・Part 3）	本剤の PK プロファイルの特性を明らかにする。 本剤とルリオクトコグアルファの PK を比較する。	重度血友病 A 男性 PTP（FVIII 活性 1%未満） **グローバル患者集団** Part 1（N = 27）： 35.4（19、60）歳 Part 3（N = 64）： 28.3（12、58）歳 **日本人患者集団** Part 3（N = 10）： 28.3（12、46）歳	Part 1： - ルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回 IV 投与（4 日間のウォッシュアウト後） - 本剤 50 IU/kg 単回 IV 投与（4 日間のウォッシュアウト後） Part 3： - 本剤 50 IU/kg 単回 IV 投与（初回 PK 評価） - 本剤 50 IU/kg 単回 IV 投与（初回 PK 評価 3～6 箇月後の反復 PK 評価）	Part 1： 投与前、投与後 0.5、1、4、8、10、24、28、32、48 及び 72 時間 Part 3： 投与前、投与後 10～15 分、0.5、1、3、6、9、24、28、32、48、72 及び 96 時間（初回及び反復 PK 評価）
3002 試験 5.3.5.2 項 完了	第 III 相 0 歳以上 12 歳未満の被験者を対象とした非盲検、多施設共同試験	本剤の PK プロファイルの特性を明らかにする。	重度血友病 A 男性 PTP（FVIII 活性 1%未満） 5.8（1、11）歳 （N = 39）	本剤 50 IU/kg 単回 IV 投与	投与前、投与後 1、5、10、24 及び 48 時間

略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；IV、静脈内；N、PK 解析集団の被験者数；PK、薬物動態；PTP、治療歴のある患者；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

[a]　PK 評価で投与された用量のみを示す。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR 及び 5.3.5.2 項、3002 試験 CSR

2.7.2.1.3　ヒトでの生体材料試験

本剤は内因性 FVIII と同一の代謝経路で代謝され、同一のアミノ酸断片を生じるタンパク質であるため、in vitro チトクロム P 450 肝薬物代謝試験又は薬物 - 薬物相互作用試験は本剤の in vitro での検討項目には該当しないと考えられた。

本剤は静脈内投与されることから、in vitro 透過性・輸送試験は実施しなかった。さらに、血漿タンパク結合試験は不要と考えられた。

2.7.2.1.4　生体試料分析法

血友病 A 患者における本剤の PK 特性の評価には 1001 試験及び 3002 試験のデータを用いて、ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析を行った。全 PK 検体の血漿中 FVIII 濃度の測定にはバリデートされた発色合成基質法（ChS）［定量下限（LLOQ）：1.00 国際単位（IU）/dL］及び凝固一段法（OS）（LLOQ：0.100 IU/dL）を用いた。両分析法により得られた FVIII 活性を評価し、両分析法間のばらつきを評価した。

非臨床試験では、ChS 法の測定結果は本剤の投与による凝固活性と良く相関した。したがって、EMA ガイドライン及び欧州薬局方医薬品各条 1643 に基づき、製品の力価出荷判定及び検査には ChS 法を用いた（詳細は 2.7.1.1.3.6 項参照）。このことから、本剤とルリオクトコグアルファの PK の比較では ChS 法のデータを用いた。

用いた生体試料分析法並びに ChS 法及び OS 法の詳細については 2.7.1.1.3 項に記載し、バリデーション報告書は 5.3.1.4 項に添付した。

本剤の臨床開発プログラムでは、免疫原性（FVIII に対するインヒビター、非中和 ADA、及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体の出現）について検討を行った。免疫原性の評価（日本人被験者の検体を含む）は中央測定機関にて行った。免疫原性試験の詳細は 2.7.1.1.3 項、バリデーション報告書は 5.3.1.4 項、結果は 2.7.4.2.1.4.3.1、2.7.4.2.1.4.3.2 及び 2.7.4.2.1.4.3.3 項に示す。

2.7.2.1.5　薬物動態の解析

2.7.2.1.5.1　ノンコンパートメント薬物動態

1001 試験及び 3002 試験では、FDA の推奨及び EMA ガイドライン（2.7.2.1.1 項）に従い、インヒビター及び活動性出血のない、治療歴のある患者から PK データを取得した。両試験ともに、新しい FVIII 製剤の有効性の最も重要な代替評価項目となる適切な PK パラメーター（IR、$t_{1/2}$、AUC、CL）を算出した（EMA, 2011）。

1001 試験及び 3002 試験での集中的 PK サンプリングデータからノンコンパートメント PK パラメーター（IR、C_{max}、AUC_t、AUC_{inf}、CL、V_{ss}、$t_{1/2}$ 及び MRT）を算出した。PK 検体はすべて 4 日間以上のウォッシュアウト期間を経た後に採取した。

1001 試験の Part 1 では 18 歳以上 65 歳以下の日本人以外の被験者、Part 3 では 12 歳以上 65 歳以下の日本人及び日本人以外の被験者の PK データを評価した。Part 1 では、ルリオクトコグ

アルファ 50 IU/kg 単回投与後に本剤 50 IU/kg を単回投与したときの PK データを評価した。治療期間（Part 2 及び Part 3）に移行し、18 歳未満の被験者（日本人被験者を含む）を組み入れる前に、Part 1 の PK データの中間解析を行い、IDMC による安全性データのレビューを行った。Part 3 開始時では本剤 50 IU/kg 単回投与後の PK データを評価し（初回 PK 評価）、その 3～6 箇月後に投与後の PK データを評価した（反復 PK 評価）。

グローバル PK 対象集団、日本人被験者及び日本人以外の被験者における PK パラメーターを要約した。本項では主に日本人被験者と日本人以外の被験者を比較する。

Part 3 では、EMA ガイドライン（EMA, 2011）に従い、本剤の高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）］と低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）］の PK を比較した。

3002 試験では、本剤 50 IU/kg を投与された 0 歳以上 12 歳未満の日本人以外の被験者から得た PK データを評価した。

探索的解析として、1001 試験及び 3002 試験で最も多く用いられた本剤のロット（ロットあたり 3 名以上）の PK パラメーターの比較を行った。

投与前値による FVIII 活性の補正

組み入れられた全被験者の内因性 FVIII 活性は 1%未満であったが、以前に投与された FVIII 製剤が循環血液中に残留することにより、投与前の FVIII 活性が実際の内因性 FVIII 活性よりも高い水準にまで増加していた可能性がある。残留外因性 FVIII の影響は早期の PK 検体採取時点で最も顕著である。したがって、後期の採取時点における過度の補正によるバイアスを最小限に抑えるために、主に早期の採取時点から求められる PK パラメーター（C_{max}、IR）については投与前値で補正した値として要約し、評価期間全体の PK プロファイルから求められる PK パラメーター（AUC、CL、V_{ss}、$t_{1/2}$、MRT）については投与前値で補正しない値として要約した。この投与前値による FVIII 活性の補正は投与後の各時点で測定した FVIII 活性から投与前に測定した FVIII 活性を減じることにより行った。

2.7.2.1.5.2　母集団薬物動態解析

1001 試験及び 3002 試験のグローバル PK 解析集団の併合データを用いた母集団 PK 解析を実施した。この解析の目的は、血友病 A 患者での本剤の PK 特性をさらに明らかにし、本剤 PK のばらつきの決定因子［民族（日本人 vs 日本人以外）などの人口統計学的及び臨床的共変量］を特定・記述した上で、さまざまなレジメンを用いて投与した本剤の FVIII 活性プロファイルのシミュレーションを行うことであった。それに加えて、母集団 PK 解析を行い、日本人被験者と日本人以外の被験者の間で PK を比較した。母集団 PK 解析の方法及び結果は 2.7.2.3.3 項、並びに 5.3.3.5 項、Population PK Report 及び Addendum Population PK Report (Japanese Subjects) に記載した。

FVIII 活性データの母集団 PK 解析は、本剤投与前に用いられた FVIII 製剤由来の残留 FVIII 活性を考慮しており、そのため投与前値によるデータの補正／非補正から生じるバイアスの可

能性を軽減することができる。これを実現するために、FVIII 活性レベルの観察値をベースラインでの内因性 FVIII 活性（限界値 1%未満）、以前の FVIII 製剤からの残留 FVIII 活性、及び本剤による FVIII 活性の和としてモデル化した。これは特に以前の FVIII 製剤由来の残留が多い被験者の場合に有用であった。

2.7.2.1.6　内因性及び外因性要因を評価する試験

血友病 A はまれな疾患であるため、内因性要因（腎及び肝機能障害など）又は外因性要因を評価するための試験は実施しなかった。

しかし、母集団 PK 解析では以下の関連のある共変量を検討した：内因性要因（総体重、年齢、BMI、人種、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニン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、VWF のベースライン値、ヘマトクリット、肝炎陽性、ADA の有無など）及び外因性要因（地理的地域）（2.7.2.3.4 項）。

1001 試験（12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳以下）及び 3002 試験（0 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満）における年齢群別のノンコンパートメント PK 解析の結果を 2.7.2.3.4.1.2 項に示す。

いずれの臨床試験にも 65 歳超の被験者は組み入れられなかった。したがって、高齢者での PK データは存在しない。

2.7.2.1.7　薬力学的試験

本剤の臨床開発プログラムでは特異的な薬力学的試験は実施しなかった。有効性及び安全性評価項目の要約をそれぞれ 2.7.3.1.1 項及び 2.7.4.1.1 項に示す。

2.7.2.1.8　曝露 - 反応／濃度 - 反応関係

本剤の臨床プログラムでは曝露 - 反応／濃度 - 反応関係の解析は行わなかった。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

1001 試験の Part 1 では、年齢 18 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 患者 27 名を対象に本剤の PK プロファイルをルリオクトコグアルファと比較した。ChS 法により測定した本剤の投与量調整後の平均 CL はルリオクトコグアルファよりも低く（2.64 vs. 3.14 mL/h/kg）、平均 $t_{1/2}$ は長く（14.5 vs. 13.3 時間）、MRT は長く（20.4 vs. 17.1 時間）、平均 AUC_{inf} は大きかった（2090 vs. 1820 IU•h/dL）が、ピーク時の活性（IR 及び C_{max}）は本剤とルリオクトコグアルファで同程度であった。

1001 試験の Part 3 では、年齢 12 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 患者 64 名（日本人被験者 10 名を含む）を対象に、Part 1 で認められた本剤の PK プロファイルを確認した。64 名中 30 名（日本人被験者 10 名中 8 名を含む）が反復 PK 評価にも参加した。評価したすべての患者集団（グローバル、日本人、及び日本人以外）で、反復評価時の PK プロファイルは初回評価時

の PK プロファイルと類似しており、初回 PK 評価時から反復 PK 評価時にかけての 3～6 箇月にわたる安定した（時間に依存しない）FVIII 活性プロファイルが示された。さらに、本剤の高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）］と低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）］の PK プロファイルは類似していた。

3002 試験では、年齢 0 歳以上 12 歳未満の日本人以外の重度血友病 A 患者 39 名（0 歳以上 6 歳未満 20 名、6 歳以上 12 歳未満 19 名）を対象に、本剤の PK プロファイルを検討した。予想されたとおり、3002 試験の被験者（0 歳以上 12 歳未満）の平均 CL は 1001 試験の被験者（12 歳以上 65 歳以下）よりも高く、$t_{1/2}$ は短く、AUC は小さかった。しかし、年齢 0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で PK 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。0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者における ChS 法により測定した主要な PK パラメーターの平均値はそれぞれ C_{max} が 80.2 及び 83.5 IU/dL、IR が 1.60 及び 1.66 (IU/dL)/(IU/kg)、AUC_{inf} が 1080 及び 1170 IU•h/dL、CL が 5.07 及び 4.63 mL/h/kg、$t_{1/2}$ が 10.4 及び 10.2 時間、MRT が 12.4 及び 12.3 時間であった。最終検体採取時点での FVIII 活性は 0 歳以上 12 歳未満の 39 名中 32 名で 1%超であり、平均 FVIII 活性は 0 歳以上 6 歳未満で 3.78 IU/dL、6 歳以上 12 歳未満で 3.43 IU/dL であった。

PK の検討はすべて出血のない状態で行った。特に明記した場合を除いて、以下の項で示した PK データは PK 解析集団の全被験者のデータである。本剤の臨床開発プログラムでは本剤を短時間で静脈内（IV）投与した。したがって、IV 投与終了時から最初の PK 検体採取時点までの間に C_{max} に到達すると予想された。

2.7.2.2.1　年齢 12 歳以上 65 歳以下の被験者（1001 試験）における薬物動態

1001 試験の PK 評価に特有の試験デザインの側面及び PK の結果を簡潔に示す。1001 試験の試験結果の要約は 2.7.3.2.1 項に示す。

試験デザイン

1001 試験は非盲検、非無作為化第 I／III 相試験であり、重度血友病 A 患者を対象に、出血エピソードの抑制及び治療、並びに定期的な投与及び外科手術時の補充療法における本剤の有効性、安全性及び PK を検討した。この試験は 3 部から構成された。

- Part 1：本剤とルリオクトコグアルファの単回投与時の PK を比較した。
- Part 2：Part 1 から継続した被験者での本剤の有効性及び安全性を評価した。
- Part 3：新たな被験者での本剤の安全性、有効性及び PK 並びに反復投与時の PK を評価した。

PK 解析集団における被験者背景の要約を表 2.7.2-2 に示す。Part 3 のグローバル PK 解析集団での平均年齢（SD）は 28.3（11.41）歳であり、Part 1 の被験者の平均年齢［35.4（10.83）歳］よりもやや低かったが、これは Part 3 では 18 歳未満の被験者が 10 名含まれていたためである。Part 3 の日本人被験者 10 名と日本人以外の被験者 54 名の間で被験者背景に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.2-2　人口統計学的特性（PK 解析集団、1001 試験）

	Part 1 グローバル PK 解析集団 (N=27)	**Part 3 グローバル PK 解析集団 (N=64)**	**Part 3 日本人 PK 解析集団 (N=10)**	**Part 3 日本人以外の PK 解析集団 (N=54)**
年齢（歳）				
平均値（SD）	35.4 (10.83)	28.3 (11.41)	28.3 (11.62)	28.3 (11.48)
中央値	32.0	26.0	31.5	25.5
最小値、最大値	19, 60	12, 58	12, 46	13, 58
年齢群［n（%）］				
12 歳以上 18 歳未満	0	10 (15.6)	2 (20.0)	8 (14.8)
18 歳以上 65 歳以下	27 (100.0)	54 (84.4)	8 (80.0)	46 (85.2)
体重（kg）				
平均値（SD）	77.9 (11.46)	69.7 (19.82)	57.7 (10.83)	71.9 (20.37)
中央値	76.6	65.2	59.3	68.5
最小値、最大値	59, 100	37, 112	38, 74	37, 112
BMI（kg/m^2）				
平均値（SD）	24.7 (3.19)	23.0 (5.13)	20.9 (3.22)	23.4 (5.34)
中央値	25.3	21.1	20.4	21.4
最小値、最大値	19, 30	15, 37	15, 25	15, 37
BMI 区分［n（%）］				
30 kg/m^2 未満	27 (100.0)	57 (89.1)	10 (100.0)	47 (87.0)
30 kg/m^2 以上	0	7 (10.9)	0	7 (13.0)
人種［n（%）］				
アジア人	0	23 (35.9)	10 (100.0)	13 (24.1)
黒人又はアフリカ系米国人	2 (7.4)	11 (17.2)	0	11 (20.4)
白人	25 (92.6)	29 (45.3)	0	29 (53.7)
その他	0	1 (1.6)	0	1 (1.9)
民族［n（%）］				
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	5 (18.5)	2 (3.1)	0	2 (3.7)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外	22 (81.5)	62 (96.9)	10 (100.0)	52 (96.3)
地理的地域［n（%）］				
米国	9 (33.3)	5 (7.8)	0	5 (9.3)
日本	0	10 (15.6)	10 (100.0)	0
欧州	18 (66.7)	21 (32.8)	0	21 (38.9)
世界のその他の地域	0	28 (43.8)	0	28 (51.9)

略語：BMI、体格指数；SD、標準偏差
注：
[1] BMI は次式により算出した：スクリーニング時の BMI =スクリーニング時の体重（kg）/［スクリーニング時の身長（m）］^{2}
[2] 百分率は各群の被験者数に基づく。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.5.3；5.3.5.1 項、表 14.1.5.3J

Part 1 の PK 評価では、27 名の日本人以外の被験者（18 歳以上 65 歳以下）に対して、以前の FVIII 投与からのウォッシュアウト期間（4 日間以上）の後にルリオクトコグアルファ（50 IU/kg）を単回投与した。さらに、ルリオクトコグアルファ投与後の 4 日間のウォッシュアウト期間後、同一の被験者に本剤（50 IU/kg）を単回投与した。PK 検体は、ルリオクトコグアルファ及び本剤の投与前及び投与後 72 時間までの特定の時点で採取した（表 2.7.2-1）。

本剤の力価の測定には､標準化用 WHO 第 8 次国際標準 FVIII 濃縮製剤に対して較正した ChS 法を用いた。ルリオクトコグアルファ 50 IU/kg の被験者への投与は米国でのラベル表示に基づき、実測力価で行われた。ルリオクトコグアルファの PK データは 2 回の解析結果として示した。一方は米国でラベル表示された実測力価に基づく解析（投与量表示調整なし）であり、もう一方は中央測定機関（Clinical Laboratory for Clinical Testing of CSL Behring GmbH、Marburg、ドイツ）が ChS 法により測定した調整力価に基づくものであった（投与量表示調整あり）。

Part 2 では PK 検体の採取は行わなかった。

Part 3 では、64 名の新たな被験者（年齢 12 歳以上 65 歳以下）が初回 PK 評価に参加し、そのうち 30 例が反復 PK 評価（初回 PK 評価の 3～6 箇月後、投与期間中）にも参加した。日本人被験者は、10 名全員が初回 PK 評価に参加し、そのうち 8 名が反復 PK 評価にも参加した。初回及び反復 PK 評価ともに本剤 50 IU/kg の単回投与後に実施した。投与前、及び投与後最大 96 時間までの特定の時点で血液検体を採取した（表 2.7.2-1）。Part 3 の初回 PK 評価と反復 PK 評価の間での PK 検体採取は行わなかった。

初回 PK 評価では本剤の高含量製剤と低含量製剤の PK の比較を行った。9 名（日本人被験者 3 名を含む）に高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）］、8 名（日本人被験者 6 名を含む）に低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）］を投与した（1001 試験 CSR、表 14.2.15.17.1）。

血漿中 FVIII 活性のノンコンパートメント PK 解析は被験者の投与前の血漿中 FVIII 活性による補正ありと補正なしの条件で行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。

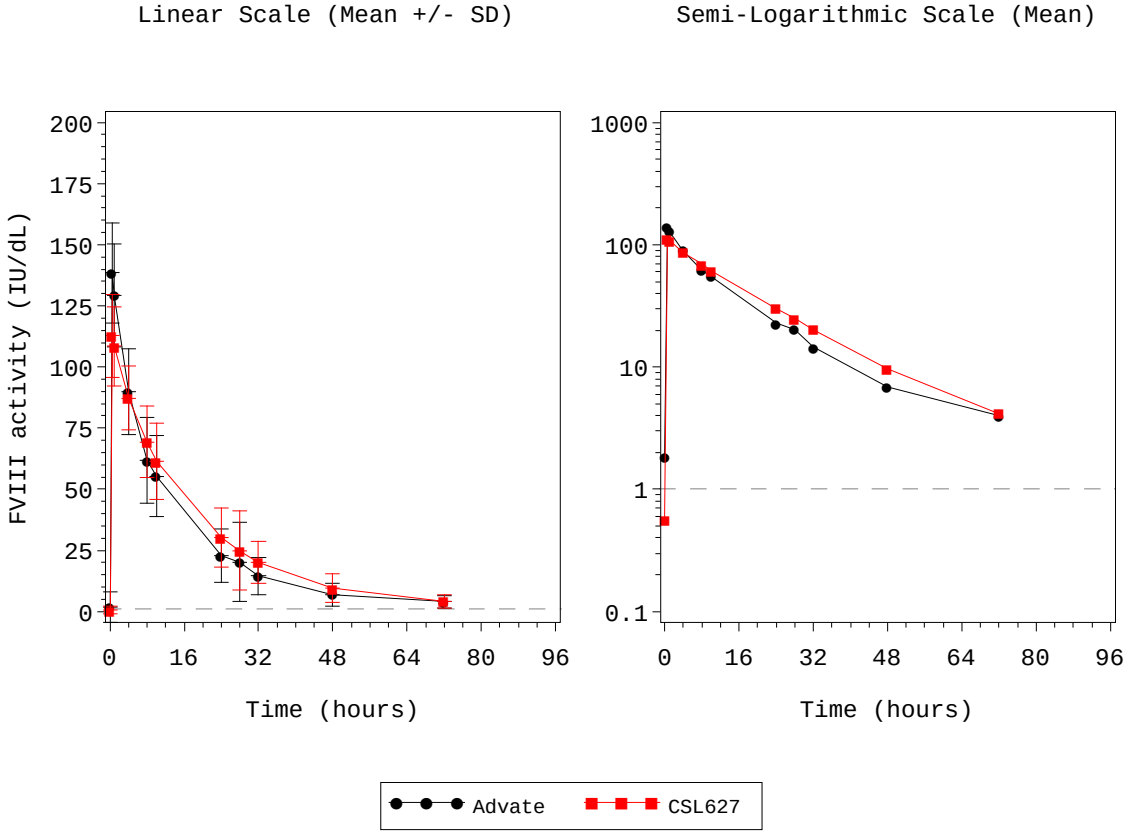
結果

Part 1 - 本剤とルリオクトコグアルファの薬物動態の比較

FVIII 活性の経時的変化 - 投与量表示調整なし

Part 1 で ChS 法により測定した本剤 50 IU/kg 及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg（投与量表示調整なし）単回投与後の FVIII 活性プロファイルを図 2.7.2-1 に示す。最大 FVIII 活性の平均値は本剤では 113 IU/dL（中央値：109 IU/dL）、ルリオクトコグアルファでは 138 IU/dL（中央値：136 IU/dL）であった。C_{max} 後の FVIII 活性は本剤の方がルリオクトコグアルファよりも高かった。その後、両製剤ともに血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、本剤を投与され、最終検体採取時点（投与後 72 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 23 名での平均値は 4.19 IU/dL（中央値：3.86 IU/dL）、ルリオクトコグアルファを投与され、最終検体採取時点（投与後 72 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 17 名での平均値は 4.00 IU/dL（中央値：3.26 IU/dL）であった。

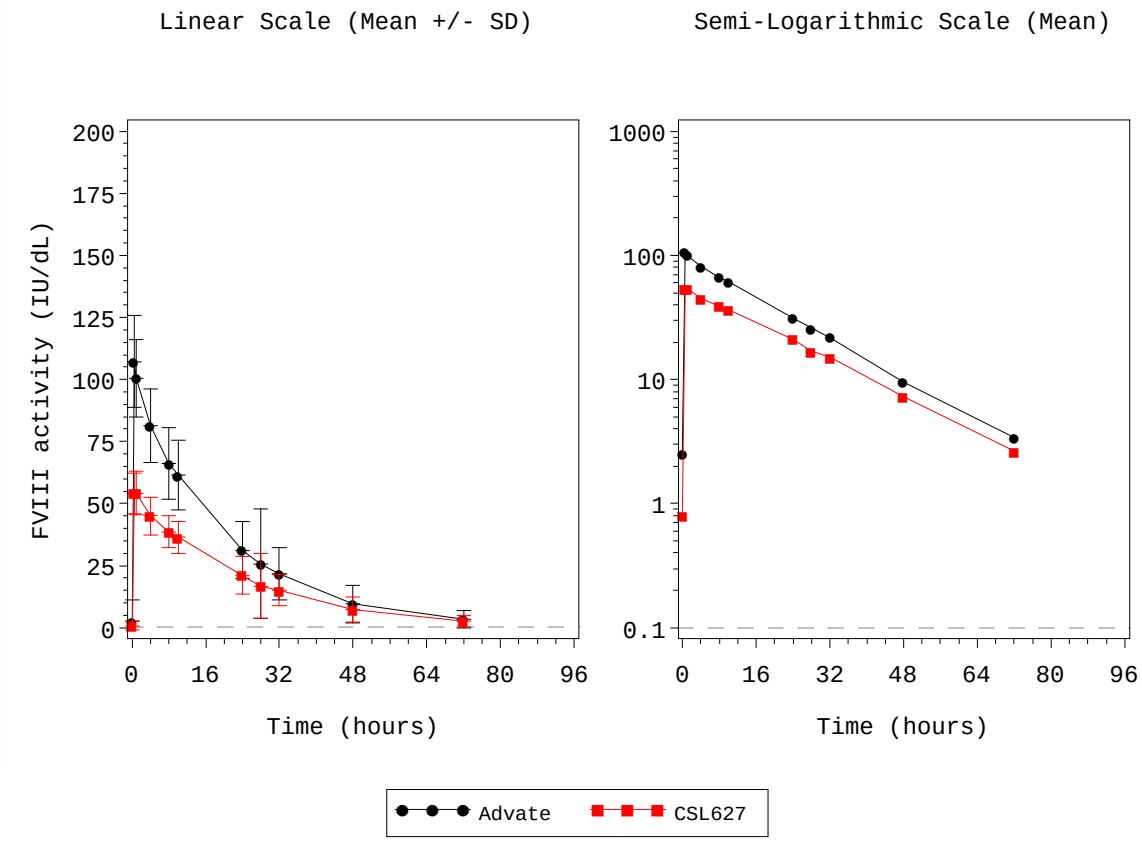
図 2.7.2-1　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整なし）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤（伝子組換え型単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。記述統計量の算出にはすべての値を用い、LLOQ 未満の値は 0 とみなした。その結果、平均値は LLOQ を下回る可能性がある。
引用：1001 試験 CSR、図 14.2.1.1.1

Part 1 で OS 法により測定した本剤 50 IU/kg 及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg（投与量表示調整なし）単回投与後の FVIII 活性プロファイルを図 2.7.2-2 に示す。最大 FVIII 活性の平均値は本剤では 54.1 IU/dL（中央値：53.5 IU/dL）、ルリオクトコグアルファでは 107 IU/dL（中央値：108 IU/dL）であった。両製剤ともに、血漿中 FVIII 活性はその後指数関数的に低下し、本剤を投与され、最終検体採取時点（投与後 72 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 27 名での平均値は 2.64 IU/dL（中央値：2.08 IU/dL）、ルリオクトコグアルファを投与され、最終検体採取時点（投与後 72 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 27 名での平均値は 3.40 IU/dL（中央値：2.15 IU/dL）であった。

図 2.7.2-2　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整なし）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、OS 法）



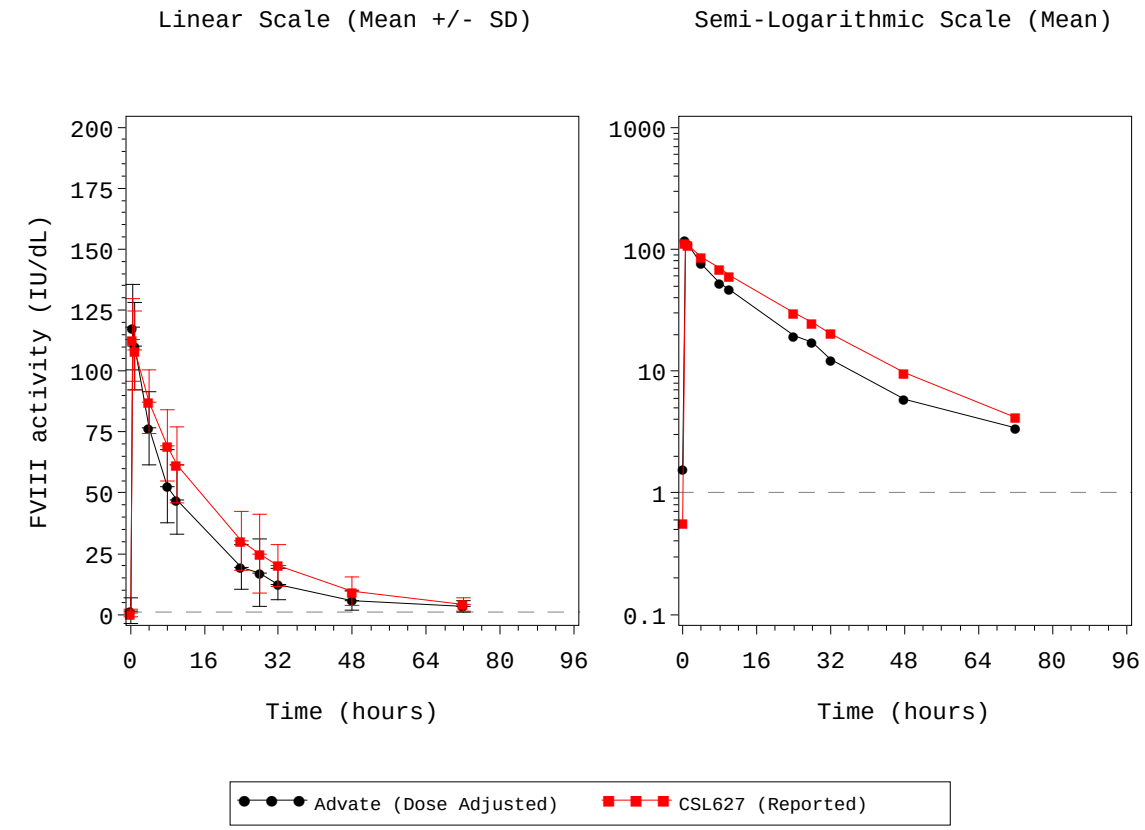
略語：CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；OS、凝固一段法；PK、薬物動態
注：OS 法の定量下限（LLOQ）は 0.100 IU/dL であった。
引用：1001 試験 CSR、図 14.2.1.2.1

FVIII 活性の経時的推移 - 投与量表示調整あり

ルリオクトコグアルファの投与量を ChS 法での力価により調整した上で、ChS 法により測定した FVIII 活性は最大活性付近以外のほとんどの時点で本剤の方がルリオクトコグアルファよりも高かった（図 2.7.2-3）。最大 FVIII 活性の平均値は本剤が 113 IU/dL（中央値：109 IU/dL）、ルリオクトコグアルファが 118 IU/dL（中央値：116 IU/dL）であった。

最終検体採取時点の FVIII 活性が 1%超であった被験者の割合は本剤（27 名中 23 名）の方がルリオクトコグアルファ（27 名中 17 名）よりも多かった［1001 試験 CSR、表 14.2.11.2.1（本剤）及び 1001 試験 CSR、表 14.2.11.17.1（ルリオクトコグアルファ）］。

図 2.7.2-3　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性（投与前値による補正なし、投与量表示調整あり）のプロファイル（Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。記述統計量の算出にはすべての値を用い、LLOQ 未満の値は 0 とみなした。その結果、平均値は LLOQ を下回る可能性がある。
引用：1001 試験 CSR、図 14.2.3.1.1

薬物動態の解析 - 投与量表示調整なし

Part 1 における本剤 50 IU/kg 及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg（投与量表示調整なし）単回投与後の ChS 法に基づく PK パラメーターの要約を表 2.7.2-3 に示す。

表 2.7.2-3　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整なし）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）	
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)	2.73 (16.4) 2.68 (1.64, 3.37)	2.24 (15.9) 2.18 (1.47, 2.90)
C_{max}[a]、IU/dL	137 (15.5) 136 (81.8, 169)	113 (15.3) 109 (73.4, 147)
AUC_t、IU•h/dL	1750 (33.9) 1730 (804, 2990)	2000 (29.1) 1960 (1110, 3390)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1820 (35.5) 1770 (827, 3150)	2090 (31.0) 2040 (1150, 3520)
CL、mL/h/kg	3.14 (38.2) 2.84 (1.59, 6.05)	2.64 (32.1) 2.45 (1.40, 4.83)
V_{ss}、mL/kg	48.6 (19.7) 46.3 (34.9, 80.7)	50.0 (15.0) 49.5 (32.4, 68.8)
$t_{1/2}$、h	13.3 (32.8) 13.5 (7.19, 22.2)	14.5 (26.0) 13.6 (9.13, 23.9)
MRT、h	17.1 (32.5) 16.8 (9.83, 31.1)	20.4 (26.9) 19.8 (12.8, 34.5)

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}、最大血漿中濃度；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；PK、薬物動態；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：1001 試験 CSR、表 14.2.13.1.1

Part 1 における本剤 50 IU/kg 及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg（投与量表示調整なし）単回投与後の OS 法に基づく PK パラメーターの要約を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整なし）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、OS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）	
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)	2.09 (20.2) 2.12 (1.14, 3.17)	1.06 (16.9) 1.06 (0.699, 1.42)
C_{max}[a]、IU/dL	105 (19.8) 106 (56.8, 159)	54.9 (14.9) 54.4 (38.9, 71.1)
AUC_t、IU•h/dL	1980 (32.1) 1950 (886, 3370)	1240 (29.8) 1120 (668, 2010)
AUC_{inf}、IU•h/dL	2060 (35.1) 1980 (904, 3510)	1310 (34.3) 1180 (674, 2510)
CL、mL/h/kg	2.76 (38.2) 2.49 (1.43, 5.53)	4.26 (34.0) 4.23 (2.01, 7.67)
V_{ss}、mL/kg	51.1 (20.9) 51.5 (33.2, 89.4)	90.2 (15.7) 89.3 (58.8, 126)
$t_{1/2}$、h	13.9 (31.5) 12.9 (8.80, 26.4)	15.4 (31.7) 15.0 (9.41, 35.0)
MRT、h	20.2 (31.1) 19.7 (11.4, 37.9)	23.0 (32.2) 23.8 (13.2, 50.5)

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；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；OS、凝固一段法；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：1001 試験 CSR、表 14.2.13.1.1

薬物動態の解析 - 投与量表示調整あり

投与量表示調整を行ったデータを用いた ChS 法に基づく本剤の平均 AUC はルリオクトコグアルファよりも大きく、平均 CL は低く、平均 $t_{1/2}$ は長かった（表 2.7.2-5）。本剤とルリオクトコグアルファの C_{max} 及び IR の平均値は同程度であった。

表 2.7.2-5　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整あり）（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）	
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) 2.29 (1.39, 2.87)	2.24 (15.9) 2.18 (1.47, 2.90)
C_{max}[a]、IU/dL	116 (15.5) 116 (69.7, 144)	113 (15.3) 109 (73.4, 147)
AUC_t、IU•h/dL	1490 (33.9) 1470 (685, 2550)	2000 (29.1) 1960 (1110, 3390)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1550 (35.5) 1510 (705, 2690)	2090 (31.0) 2040 (1150, 3520)
CL、mL/h/kg	3.68 (38.2) 3.34 (1.86, 7.10)	2.64 (32.1) 2.45 (1.40, 4.83)
V_{ss}、mL/kg	57.1 (19.7) 54.3 (41.0, 94.7)	50.0 (15.0) 49.5 (32.4, 68.8)
$t_{1/2}$、h	13.3 (32.8) 13.5 (7.19, 22.1)	14.5 (26.0) 13.6 (9.13, 23.9)
MRT、h	17.1 (32.5) 16.8 (9.83, 31.1)	20.4 (26.9) 19.8 (12.8, 34.5)

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；CV、変動係数；CL、クリアランス；C_{max}、最高血漿中濃度；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：1001 試験 CSR、表 14.2.13.1.1 及び表 14.2.13.3.1

FVIII の PK パラメーター（ルリオクトコグアルファの投与量表示調整後）の最小二乗平均比を比較したところ、本剤とルリオクトコグアルファの C_{max} は同程度であった（表 2.7.2-6）。本剤の AUC_t 及び AUC_{inf} はともにルリオクトコグアルファよりも 37%高かった。

表 2.7.2-6　本剤及びルリオクトコグアルファ 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（投与量表示調整あり）の比較（ノンコンパートメント解析；Part 1 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）

	LS 平均（SE）		
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）	LS 平均比［90% CI］本剤／ルリオクトコグアルファ
C_{max}[a]、IU/dL	4.744 (0.0313)	4.717 (0.0313)	0.973 [0.903, 1.048]
AUC_t、IU•h/dL	7.247 (0.0622)	7.559 (0.0622)	1.366 [1.179, 1.583]
AUC_{inf}、IU•h/dL	7.285 (0.0652)	7.600 (0.0652)	1.370 [1.174, 1.599]

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；CI、信頼区間；C_{max}、最高血漿中濃度；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；LS、最小二乗；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；SE、標準誤差

[a] 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。

注：最小二乗平均は、投与を固定効果、被験者を変量効果とした共分散分析モデルを用いて算出した。

引用：1001 試験 CSR、表 14.2.14.1

PK 解析集団の全被験者から得られた結果の頑健性を評価するために、以下の部分集団について上記と同様の PK 解析を行った：（a）50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者、（b）投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者、及び（c）50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者。これらの部分集団解析は全被験者を対象とした場合の PK パラメーターの解析と同様の結果を示した。詳細を以下の表に示す。

- PK パラメーター（投与量表示調整なし）
  - 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.1.2
  - 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者以外の全被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.2.1
  - 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.2.2
- PK パラメーター（投与量表示調整あり）
  - 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.3.2
  - 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者以外の全被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.4.1
  - 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.13.4.2

Part 3 - 本剤の初回及び反復投与時の薬物動態

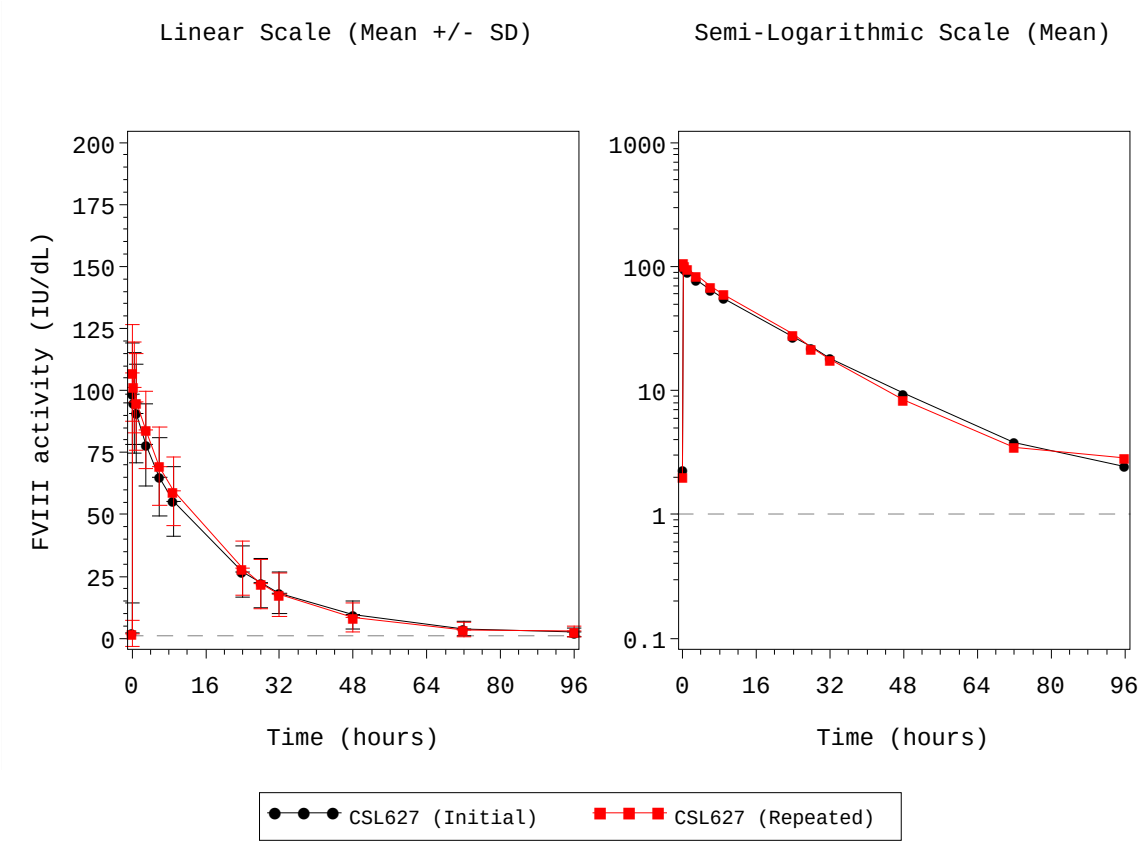
FVIII 活性の経時的推移 - グローバル PK 解析集団

Part 3 で ChS 法により測定した FVIII 活性プロファイルは本剤の初回投与時と反復投与時で類似しており、初回 PK 評価から反復 PK 評価にかけての 3～6 箇月間で安定した（時間に依存しない）FVIII 活性プロファイルを示した（図 2.7.2-4）。

最大 FVIII 活性の平均値は初回 PK 評価では 98.7 IU/dL（中央値：99.3 IU/dL）、反復 PK 評価では 107 IU/dL（中央値：104 IU/dL）であった。その後、血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、初回 PK 評価［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 22 名］では平均 2.45 IU/dL（中央値：2.16 IU/dL）、反復 PK 評価［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 7 名］では平均 2.87 IU/dL（中央値：2.00 IU/dL）であった。注目すべきことに、FVIII 活性プロファイルは Part 3（図 2.7.2-4）と Part 1（図 2.7.2-1）で類似していた。

ChS 法により測定した最終検体採取時点（本剤投与後 96 時間）の FVIII 活性が 1%超であった被験者の割合は初回 PK 評価では 33%（64 名中 21 名）、反復 PK 評価では 23%（30 名中 7 名）であった［1001 試験 CSR、表 14.2.15.1.1（初回 PK 評価）及び 1001 試験 CSR、表 14.2.15.2.1（反復 PK 評価）］。

図 2.7.2-4　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位； PK、薬物動態
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。
引用：1001 試験 CSR、図 14.2.4.1.1

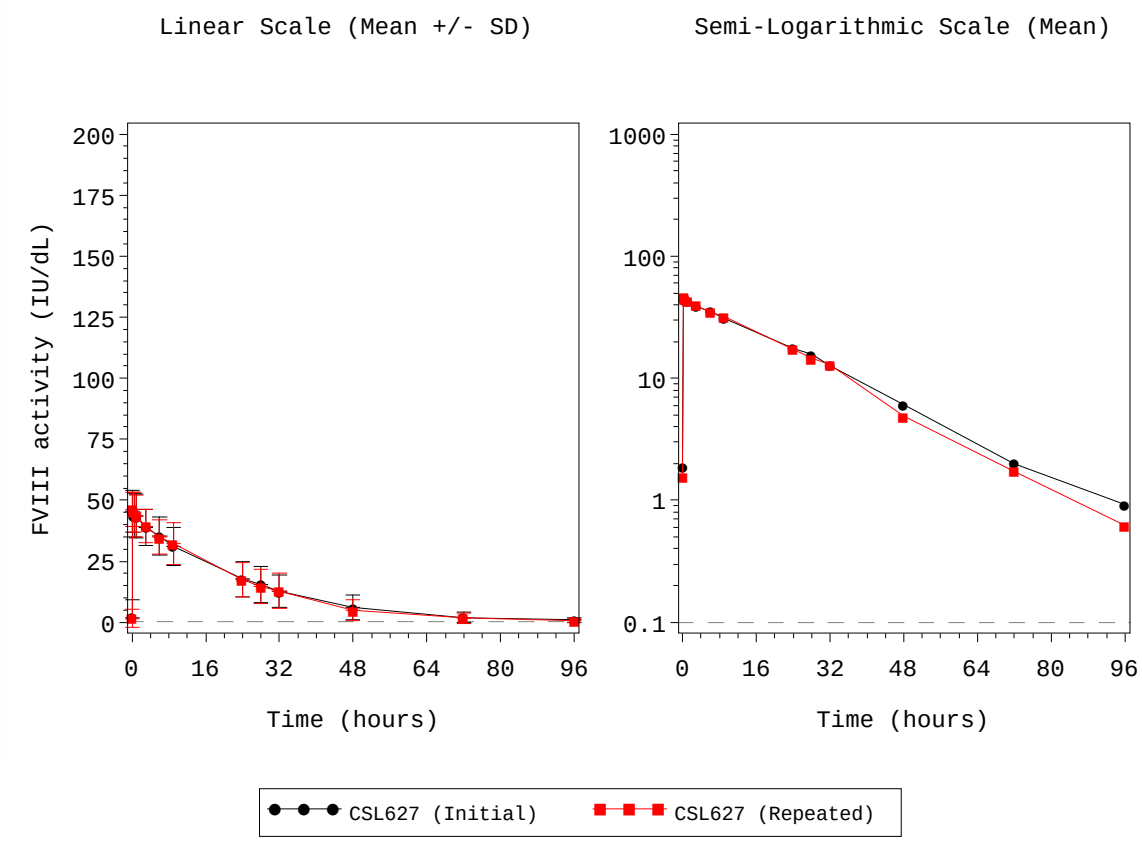
Part 3 で OS 法により測定した FVIII 活性プロファイルは Part 1 での FVIII 活性プロファイル（図 2.7.2-2）と類似し、本剤の初回投与時と反復投与時でも類似しており（図 2.7.2-5）、初回 PK 評価から反復 PK 評価にかけての 3～6 箇月間で安定した（時間に依存しない）PK プロファイルを示した。

両プロファイルにおける最大 FVIII 活性の平均値及び中央値はいずれも約 45 IU/dL であった。その後、血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、初回 PK 評価［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 60 名］では平均 0.9 IU/dL（中央値：0.5 IU/dL）、反復 PK 評価［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった 30 名］では平均 0.6 IU/dL（中央値：0.3 IU/dL）に達した。

OS 法により測定した最終検体採取時点（本剤投与後 96 時間）の FVIII 活性が 1%超であった被験者の割合は初回 PK 評価では 28%（64 名中 18 名）、反復 PK 評価では 17%（30 名中 5 名）

であった［1001 試験 CSR、表 14.2.15.3.1（初回 PK 評価）及び 1001 試験 CSR、表 14.2.15.4.1（反復 PK 評価）］。

図 2.7.2-5　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、OS 法）



略語：CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；OS、凝固一段法；PK、薬物動態
注：OS 法の定量下限（LLOQ）は 0.100 IU/dL であった。
引用：1001 試験 CSR、図 14.2.4.2.2

FVIII 活性の経時的推移–日本人 PK 解析集団

日本人被験者全例で事前に定めた本剤の用量（50 IU/kg ± 10%）が投与された。

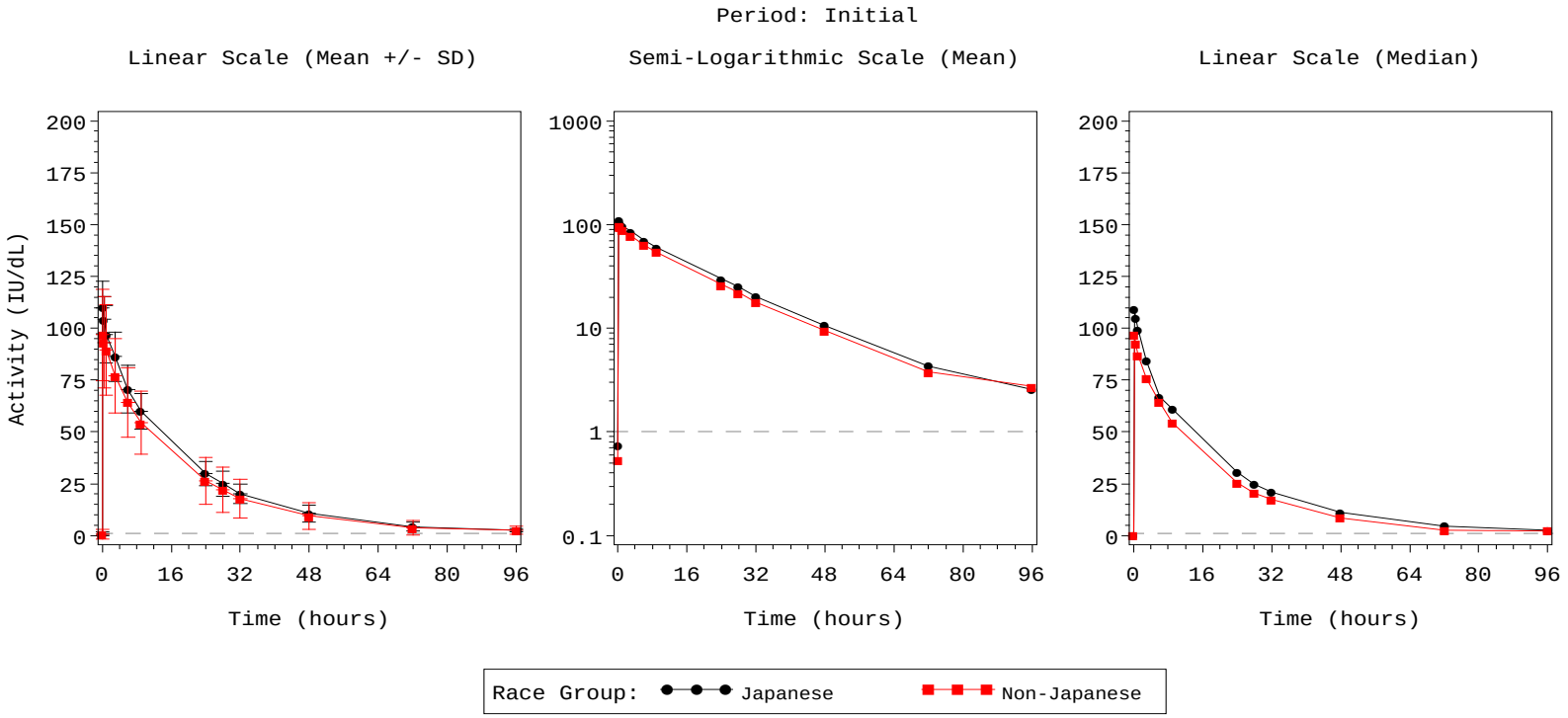
Part 3 で ChS 法及び OS 法により測定した FVIII 活性プロファイルは初回及び反復 PK 評価時ともに日本人被験者と日本人以外の被験者の間で類似しており、安定していた（時間に依存しない）。日本人被験者と日本人以外の被験者の間で認められたわずかな差には臨床的意義はなく、被験者数が少ないことによる個体間変動が寄与していると考えられた。

ChS 法

日本人被験者と日本人以外の被験者における ChS 法により測定された平均 FVIII 活性の最大値はいずれも本剤の初回及び反復投与後 0.5 時間以内に認められ、約 105 IU/dL に達した（図 2.7.2-6 及び図 2.7.2-7）。血漿中 FVIII 活性は両群ともに指数関数的に低下し、最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった被験者における値は両群で同程度であった。

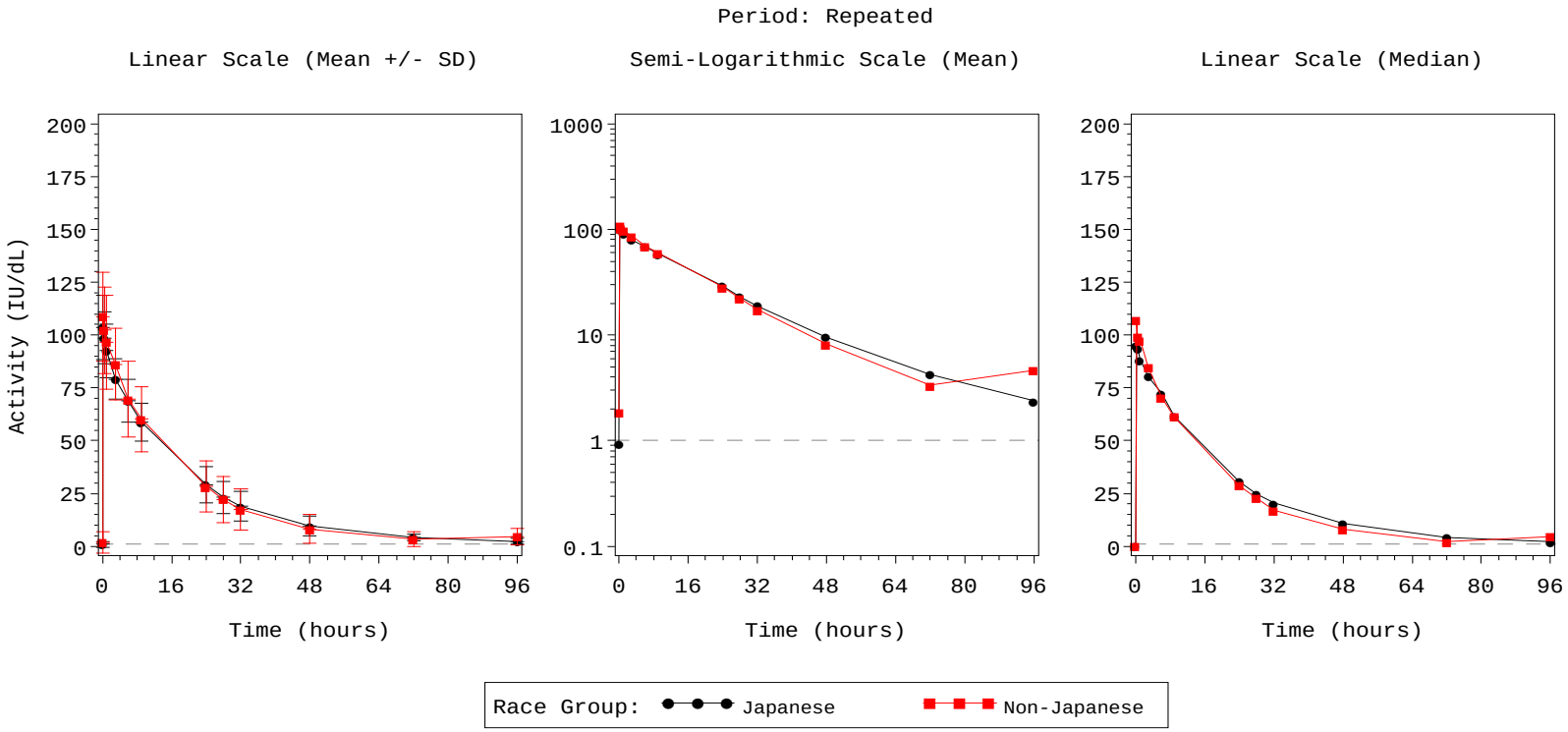
- 初回 PK（1001 試験 CSR、表 14.2.15.21.1）：
  - 日本人被験者：最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（10 名中 6 名）における平均値 2.57 IU/dL 及び中央値 2.62 IU/dL
  - 日本人以外の被験者：最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（54 名中 16 名）における平均値 2.40 IU/dL 及び中央値 1.84 IU/dL
- 反復 PK（1001 試験 CSR、表 14.2.15.22.1）：
  - 日本人被験者：最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（8 名中 4 名）における平均値 2.37 IU/dL 及び中央値 2.07 IU/dL
  - 日本人以外の被験者：最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（22 名中 3 名）における平均値 3.53 IU/dL 及び中央値 1.95 IU/dL

図 2.7.2-6　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）
（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、図 14.2.7.1.2

図 2.7.2-7　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）
（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



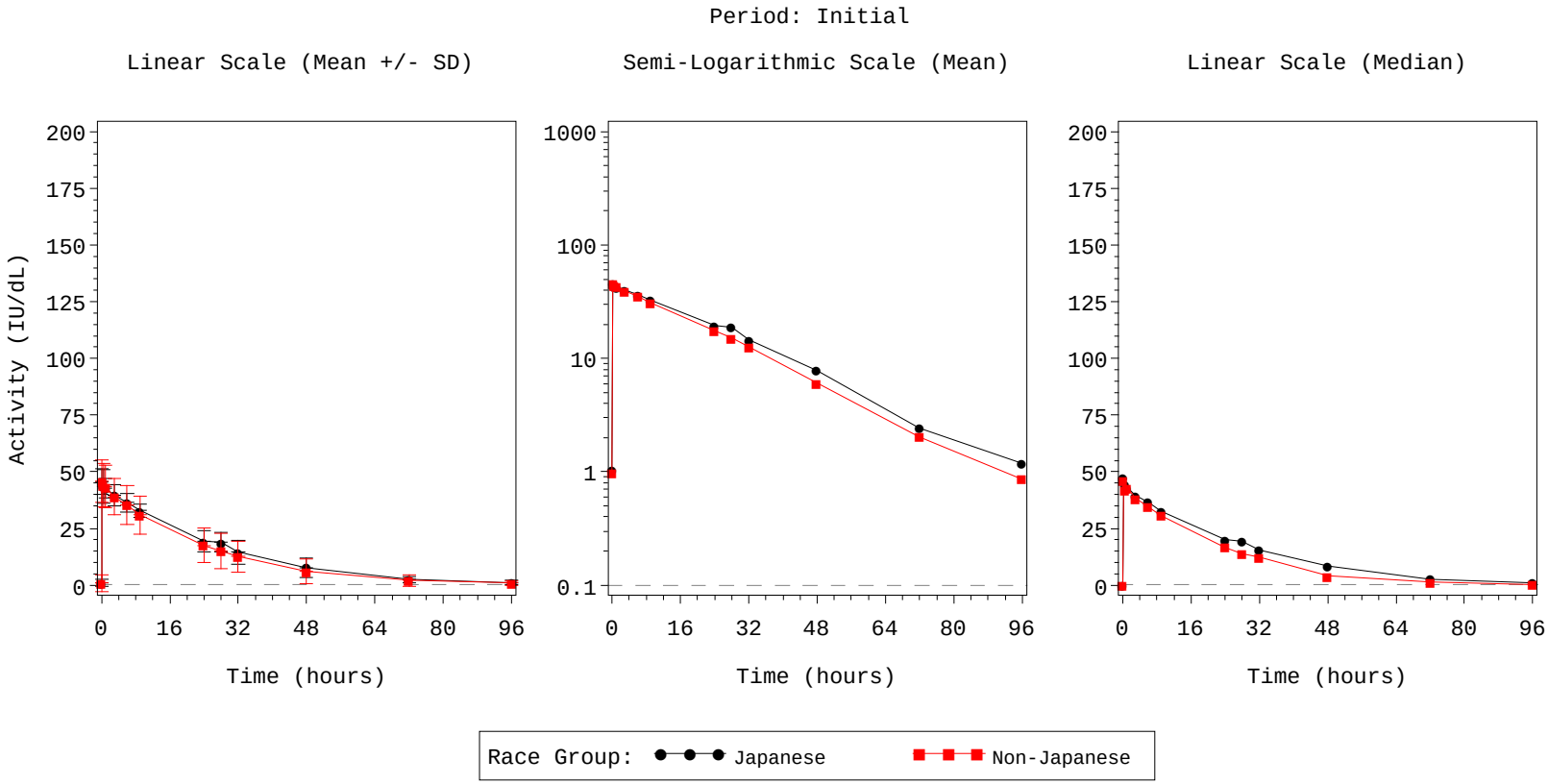
略語：ChS、発色合成基質法；CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、図 14.2.7.1.2

OS 法

本剤の初回及び反復投与後の OS 法により測定した平均最大活性は日本人被験者及び日本人以外の被験者ともに 0.5 時間以内に見られ、約 45 IU/dL に達した（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。血漿中 FVIII 活性は両群ともに指数関数的に低下し、最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった被験者における値は両群で同程度であった。

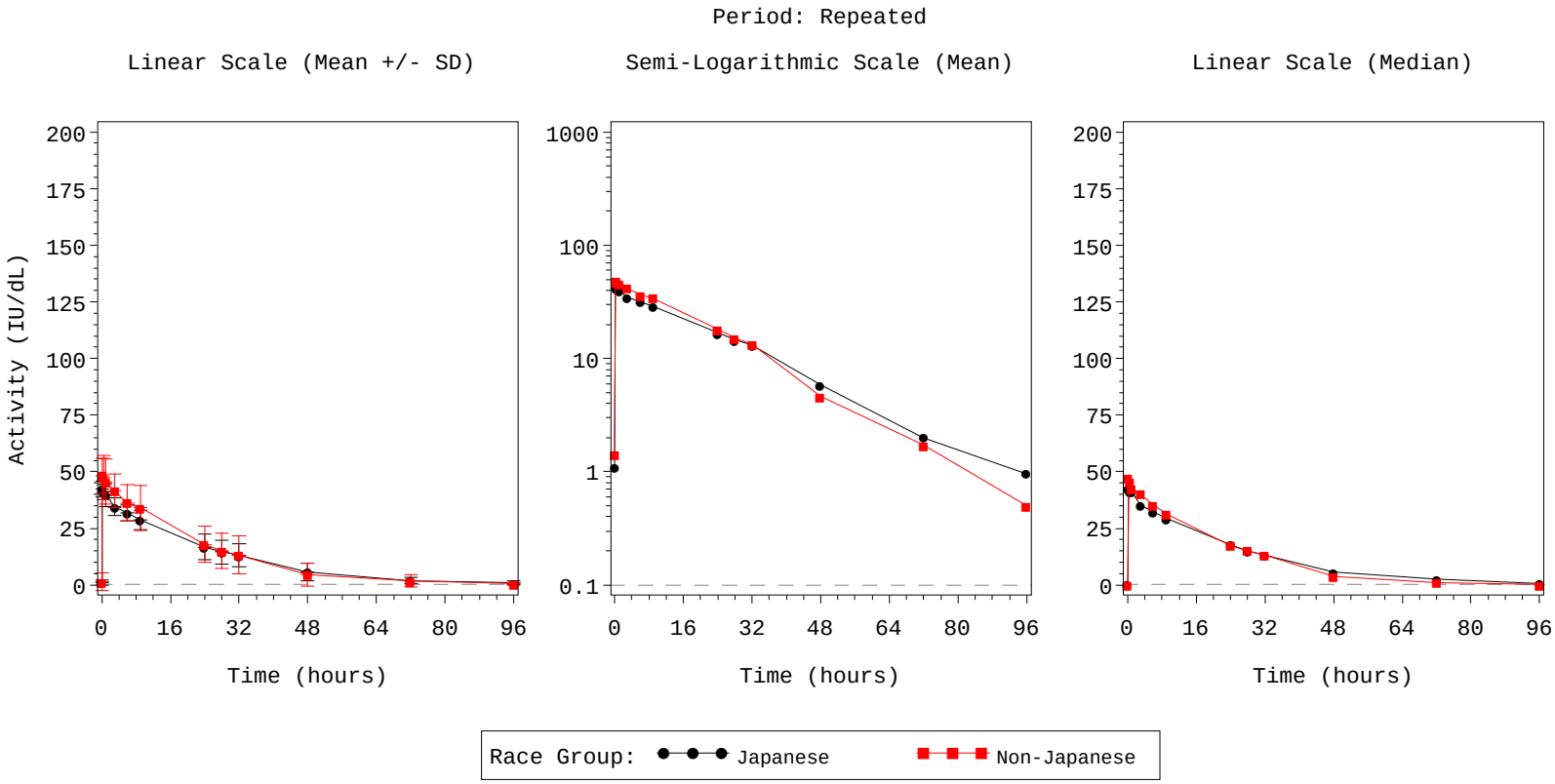
- 初回 PK（1001 試験 CSR、表 14.2.15.23.1）：
  - **日本人被験者：**最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（10 名中 10 名）における平均値 1.19 IU/dL 及び中央値 1.07 IU/dL
  - **日本人以外の被験者：**最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（54 名中 50 名）における平均値 0.86 IU/dL 及び中央値 0.38 IU/dL
- 反復 PK（1001 試験 CSR、表 14.2.15.24.1）：
  - **日本人被験者：**最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（8 名中 8 名）における平均値 0.96 IU/dL 及び中央値 0.84 IU/dL
  - **日本人以外の被験者：**最終検体採取時点での FVIII 活性が測定可能であった被験者（22 名中 22 名）における平均値 0.50 IU/dL 及び中央値 0.26 IU/dL

図 2.7.2-8　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）
（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 法）



略語：CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；OS、凝固一段法；PK、薬物動態
注：OS 法の定量下限（LLOQ）は 0.100 IU/dL であった。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、図 14.2.7.2.2

図 2.7.2-9　日本人及び日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）
（Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 法）



略語：CSL627、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；OS、凝固一段法；PK、薬物動態
注：OS 法の定量下限（LLOQ）は 0.100 IU/dL であった。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、図 14.2.7.2.2

薬物動態の解析 - グローバル PK 解析集団

ChS 法に基づく、グローバル PK 解析集団における反復投与時の PK パラメーターは Part 3 での初回投与時の PK パラメーター（表 2.7.2-7）と類似しており、初回 PK 評価から反復 PK 評価にかけての 3～6 箇月間で安定した（時間に依存しない）PK を示した。また、Part 3 での PK パラメーターは Part 1 での本剤の PK パラメーターとも類似していた（表 2.7.2-3）。したがって、本剤の反復投与による FVIII 活性の低下を示す証拠は認められず、本剤の反復投与によりインヒビターは発現しないことが裏付けられた（2.7.4.2.1.4.3.1 項参照）。

表 2.7.2-7　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）	
パラメーター、単位	**初回 PK（n = 64）[a]**	**反復 PK（n = 30）[a]**
IR[b]、(IU/dL)/(IU/kg)	1.85 (21.8) 1.84 (0.868, 2.78)	1.99 (17.7) 1.92 (1.53, 3.20)
C_{max}[b]、IU/dL	99.9 (19.9) 99.3 (45.5, 151)	108 (17.2) 105 (80.5, 162)
AUC_t、IU•h/dL	1780 (34.5) 1720 (642, 3840)	1830 (33.7) 1840 (915, 3860)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1830 (34.9) 1760 (683, 4090)	1880 (34.5) 1870 (928, 4110)
CL、mL/h/kg	3.15 (38.2) 2.83 (1.26, 7.32)	3.05 (36.0) 2.71 (1.31, 5.99)
V_{ss}、mL/kg	59.5 (23.9) 57.7 (37.1, 121)	53.1 (16.4) 51.1 (31.5, 69.9)
$t_{1/2}$、h	14.1 (27.1) 13.8 (6.32, 23.8)	12.9 (29.4) 12.4 (7.60, 23.5)
MRT、h	20.3 (26.4) 19.9 (9.17, 35.1)	18.9 (28.5) 18.4 (11.7, 34.7)

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、各 PK 評価に参加した 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 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。

注：Part 3 PK 解析集団の被験者数は合計 64 名であった。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.1.1

OS 法に基づく解析を実施した結果、Part 3 の初回投与時と反復投与時及び Part 1 と Part 3 の間での PK パラメーターの類似性が一貫して認められた［表 2.7.2-8（Part 3 PK）、表 2.7.2-4（Part 1 PK）］。

表 2.7.2-8　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、OS 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（n = 64）[a]	反復 PK（n = 30）[a]
IR[b]、(IU/dL)/(IU/kg)	0.839 (21.9) 0.826 (0.442, 1.42)	0.867 (20.8) 0.838 (0.585, 1.36)
C_{max}[b]、IU/dL	46.3 (19.1) 46.9 (26.7, 71.3)	47.2 (19.3) 45.6 (33.0, 70.8)
AUC_t、IU•h/dL	1070 (38.2) 1080 (371, 2440)	1040 (35.1) 1030 (501, 2320)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1090 (39.8) 1100 (372, 2580)	1050 (36.1) 1030 (502, 2420)
CL、mL/h/kg	5.56 (46.0) 4.90 (2.06, 13.5)	5.46 (35.5) 4.96 (2.23, 9.95)
V_{ss}、mL/kg	109 (22.8) 106 (72.4, 198)	105 (17.6) 104 (61.6, 140)
$t_{1/2}$、h	14.5 (28.4) 13.5 (7.69, 23.8)	14.1 (26.8) 12.9 (10.1, 23.4)
MRT、h	22.0 (29.1) 21.0 (9.11, 37.2)	20.7 (27.4) 20.2 (13.0, 35.5)

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；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、各 PK 評価に参加した PK 解析集団の被験者数；OS、凝固一段法；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 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。

注：Part 3 PK 解析集団の被験者数は合計 64 名であった。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.1.1

PK 解析集団の全被験者から得られた結果の頑健性を評価するために、以下の部分集団について上記と同様の PK 解析を行った：(a) 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者、(b) 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者、及び (c) 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者。これらの部分集団解析の結果、初回及び反復投与時の PK パラメーターはいずれも全被験者を対象とした場合の PK パラメーターと類似していた。詳細を以下の表（本項付録）に示す。

- 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.1.2
- 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した全被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.2.1
- 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.2.2

1001 試験 Part 3 のノンコンパートメント PK 解析では、年齢 12 歳以上 18 歳未満の被験者と 18 歳以上 65 歳以下の被験者を比較した。詳細については 2.7.2.3.4.1.2 項参照。

薬物動態解析 - 日本人 PK 解析集団

本剤 50 IU/kg を日本人被験者 10 名に初回及び反復投与したときの PK パラメーターは日本人以外の被験者 54 名の PK パラメーターと類似していた（表 2.7.2-9）。日本人被験者で報告された平均値はすべてグローバル PK 解析集団で報告された値の範囲内であった。

表 2.7.2-9　日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与時の FVIII 薬物動態パラメーターの比較（ノンコンパートメント解析；Part 3 日本人及び日本人以外の 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[a]		反復 PK[a]	
	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[b] (IU/dL)/(IU/kg)	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}[b] (IU/dL)	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)
$T_{1/2}$ (h)	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 (h)	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、各 PK 評価に参加した 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 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：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.16.21.1、表 14.2.16.22.1、表 14.2.16.23.1 及び表 14.2.16.24.1

OS 法を用いた解析でも、Part 3 の初回投与時と反復投与時の間、及び Part 1 と Part 3 の間で PK パラメーターの類似性が一貫して認められた[表 2.7.2-10（Part 3 PK）、表 2.7.2-4（Part 1 PK）]。

表 2.7.2-10　日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与時の FVIII 薬物動態パラメーターの比較（ノンコンパートメント解析；Part 3 日本人及び日本人以外の PK 解析集団、1001 試験、OS 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[a]		反復 PK[a]	
	日本人以外 (n=54)	日本人 (n=10)	日本人以外 (n=22)	日本人 (n=8)
C_{max}[b] (IU/dL)	46.2 (20.5)	46.4 (9.32)	49.0 (20.1)	42.4 (10.0)
	45.3 (26.7, 71.3)	47.3 (39.6, 54.1)	47.3 (33.0, 70.8)	43.1 (35.6, 48.7)
IR[b] (IU/dL)/(IU/kg)	0.837 (22.5)	0.853 (19.2)	0.889 (23.0)	0.810 (9.59)
	0.812 (0.442, 1.42)	0.885 (0.470, 1.08)	0.875 (0.585, 1.36)	0.818 (0.697, 0.933)
$AUC_{(0\text{-last})}$ (IU•h/dL)	1040 (41.2)	1180 (19.7)	1040 (37.9)	1010 (27.3)
	993 (371, 2440)	1170 (813, 1470)	1030 (547, 2320)	1050 (501, 1330)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (IU•h/dL)	1070 (42.8)	1210 (20.8)	1060 (39.1)	1040 (28.3)
	1000 (372, 2580)	1210 (816, 1500)	1030 (549, 2420)	1080 (502, 1360)
$T_{1/2}$ (h)	14.2 (29.1)	16.0 (23.9)	13.3 (23.0)	16.2 (29.9)
	12.9 (7.69, 23.8)	15.3 (10.8, 21.3)	12.1 (10.2, 21.1)	15.9 (10.5, 23.4)
CL (mL/h/kg)	5.79 (46.4)	4.30 (23.5)	5.52 (35.0)	5.29 (39.5)
	5.15 (2.06, 13.5)	4.13 (3.33, 6.13)	4.96 (2.23, 9.58)	4.68 (3.68, 9.95)
V_{ss} (mL/kg)	110 (23.8)	103 (14.5)	101 (17.8)	116 (13.7)
	109 (72.4, 198)	99.8 (81.3, 134)	102 (61.6, 131)	113 (96.1, 140)
MRT (h)	21.4 (29.3)	25.1 (25.9)	19.6 (25.0)	23.9 (28.5)
	20.7 (9.11, 37.2)	27.0 (15.1, 32.4)	20.1 (13.2, 35.5)	25.2 (13.0, 31.8)

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；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、各 PK 評価に参加した PK 解析集団の被験者数；OS、凝固一段法；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子；$t_{1/2}$、半減期；Vss、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 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：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.16.29.1、表 14.2.16.30.1、表 14.2.16.31.1 及び表 14.2.16.32.1

PK 解析集団の日本人被験者と日本人以外の被験者を比較した結果の頑健性を評価するために、以下の部分集団についても上記と同様の PK 解析を行った：(a) 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者、(b) 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者、(c) 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者。これらの部分集団解析の結果、初回及び反復投与時の PK パラメーターはいずれも日本人被験者と日本人以外の被験者を対象とした場合の PK パラメーターと類似していた。詳細を以下の表（本項付録）に示す。

- 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された日本人被験者と日本人以外の被験者の比較：1001 試験 CSR、表 14.2.17.5.2

- 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した日本人被験者と日本人以外の被験者の比較：1001 試験 CSR、表 14.2.17.6.1
- 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した日本人被験者と日本人以外の被験者の比較：1001 試験 CSR、表 14.2.17.6.2

12 歳以上 18 歳未満の日本人被験者は 2 名のみであったため、日本人被験者については、年齢群（12 歳以上 18 歳未満 vs.18 歳以上 65 歳以下）別の PK データの部分集団解析は行わなかった。

Part 3 - 本剤の高含量製剤と低含量製剤の比較

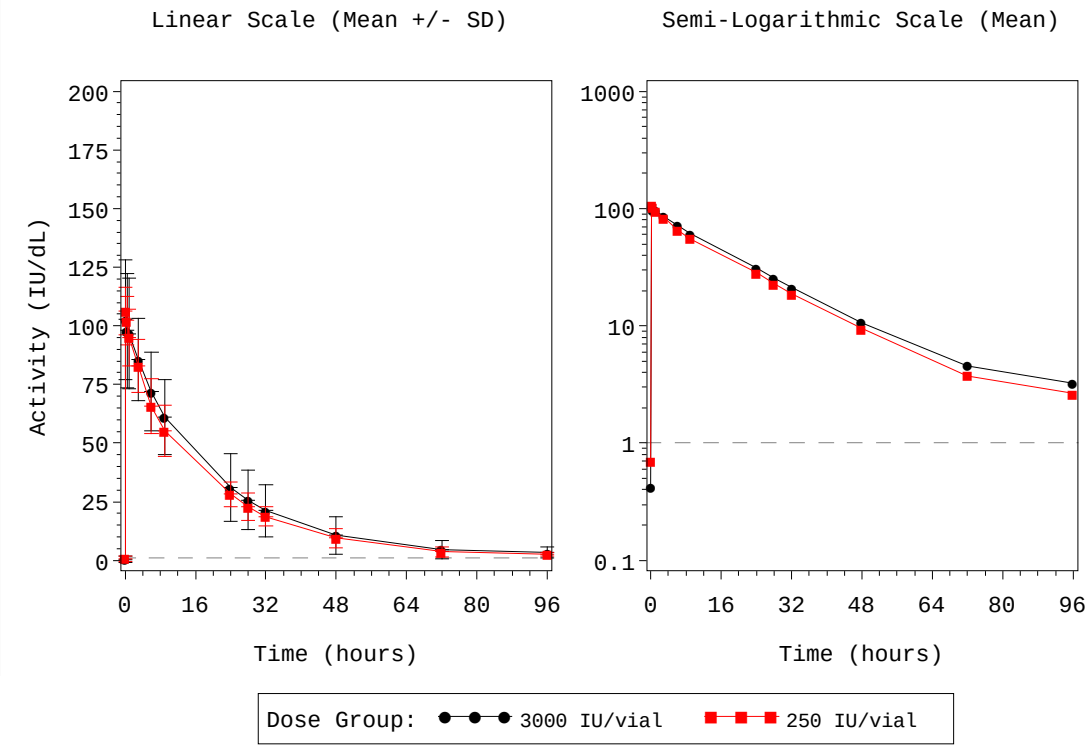
FVIII 活性の経時的推移

PK 解析集団の一部の被験者に本剤の高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）9 名］又は低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）8 名］のいずれかを投与した。これらの全被験者に対して 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与した。ChS 法に基づく FVIII 活性プロファイルは高含量製剤と低含量製剤の間で類似していた（図 2.7.2-10）。本剤 50 IU/kg 単回投与後の最大 FVIII 活性レベルは両製剤間で同程度であり、最大 FVIII 活性レベルの平均値は高含量製剤で 103 IU/dL（中央値：102 IU/dL）、低含量製剤で 106 IU/dL（中央値：106 IU/dL）であった。両製剤ともに血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、高含量製剤［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった被験者 3 名］では平均 3.26 IU/dL（中央値：2.78 IU/dL）、低含量製剤［最終検体採取時点（投与後 96 時間）での FVIII 活性が測定可能であった被験者 4 名］では 2.65 IU/dL（中央値：2.68 IU/dL）であった。

最終検体採取時点での FVIII 活性が 1%超であった被験者の割合は高含量製剤（9 名中 3 名）と低含量製剤（8 名中 4 名）の間で同程度であった（1001 試験 CSR、表 14.2.15.17.1）。

この解析には高含量製剤を投与された日本人被験者 3 名と低含量製剤を投与された日本人被験者 6 名を含めた。各部分集団の被験者が少なかったため、日本人被験者と日本人以外の被験者を比較する解析は行わなかった。

図 2.7.2-10　本剤 50 IU/kg 初回投与後の FVIII 活性の製剤含量別プロファイル（投与前値による補正なし）（Part 3 PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）



略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。記述統計量の算出にはすべての値を用い、LLOQ 未満の値は 0 とみなした。その結果、平均値は LLOQ を下回る可能性がある。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、図 14.2.6.1.1

薬物動態の解析

ChS 法に基づく、本剤の高含量製剤及び低含量製剤による 50 IU/kg 単回投与後の PK パラメーターの要約を表 2.7.2-11 に示す。全体的に、PK パラメーターは両製剤で類似していた。

表 2.7.2-11　本剤 50 IU/kg 初回投与後の製剤含量別の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；Part 3 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） 3000 IU/バイアル ［溶解時 600 IU/mL］ （n = 9）	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値） 250 IU/バイアル ［溶解時 100 IU/mL］ （n = 8）
IR[a]、(IU/dL)/(IU/kg)	1.95 (24.3) 1.99 (1.17, 2.46)	2.03 (10.2) 2.05 (1.76, 2.27)
C_{max}[a]、IU/dL	104 (23.1) 102 (71.2, 133)	106 (9.60) 105 (89.1, 118)
AUC_t、IU•h/dL	1990 (40.1) 1850 (1020, 3820)	1850 (20.8) 1900 (1170, 2480)
AUC_{inf}、IU•h/dL	2050 (41.2) 1920 (1040, 4010)	1910 (20.8) 1960 (1240, 2570)
CL、mL/h/kg	2.76 (35.9) 2.60 (1.26, 4.81)	2.74 (23.5) 2.57 (1.95, 4.05)
V_{ss}、mL/kg	53.9 (22.0) 53.5 (40.0, 75.0)	58.5 (19.5) 57.1 (40.7, 76.5)
$t_{1/2}$、h	14.3 (29.0) 13.3 (9.15, 21.9)	16.0 (31.8) 15.1 (10.3, 23.8)
MRT、h	21.0 (28.9) 19.2 (13.6, 31.8)	22.2 (27.0) 22.5 (15.5, 31.7)

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、各 PK 評価に参加した 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。

注：Part 3 PK 解析集団の被験者数は合計 64 名であった。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.3.1

グローバル PK 解析集団の全被験者から得られた結果の頑健性を評価するために、以下の部分集団について上記と同様の PK 解析を行った：（a）50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者、（b）投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者、及び（c）50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者。これらの部分集団解析の結果、両含量製剤の PK パラメーターはいずれも全被験者を対象とした場合の PK パラメーターと類似していた。詳細を以下の表（本項付録）に示す。

- 50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.3.2
- 投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者以外の全被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.4.1
- 50 IU/kg ± 10%以内を投与された被験者から投与前の FVIII 活性が 1%超であった被験者を除外した被験者：1001 試験 CSR、表 14.2.17.4.2

薬物動態の結論

年齢 12 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 患者に本剤 50 IU/kg を単回投与した後の PK の特性が明らかとなった。本剤はルリオクトコグアルファと比べて改善した PK プロファイルを示した。また、反復投与時に時間に依存しない PK プロファイルを示した。本剤の PK は以下の対象集団の間で類似していた。

- 日本人被験者及び日本人以外の被験者
- 年齢 12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 65 歳以下
- 本剤高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）］及び低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）］

2.7.2.2.2　年齢 0 歳以上 12 歳未満の被験者における薬物動態（3002 試験）

3002 試験の PK 評価に特有の試験デザインの側面及び PK の結果を簡潔に示す。3002 試験の試験結果の要約は 2.7.3.2.2 項に示す。この試験に参加した日本人被験者はいなかった。

試験デザイン

3002 試験は非盲検、多施設共同第 III 相試験であり、年齢 0 歳以上 12 歳未満の重度血友病 A 患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を検討した。本試験は PK 評価期間（本剤 50 IU/kg 単回投与時の PK データの評価）と治療期間（本剤をオンデマンド療法又は定期的な投与として投与）から構成される（治療期間の詳細については 2.7.3.2.2 項参照）。

各年齢群（0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）あたり 12 名以上の被験者が PK 評価期間に参加することとした。投与前及び投与後 48 時間までの特定の時点に血液検体を採取した（表 2.7.2-1）。

血漿中 FVIII 活性のノンコンパートメント PK 解析（被験者の投与前の血漿中 FVIII 活性による補正あり／なし）を行った（2.7.2.1.5.1 項参照）。

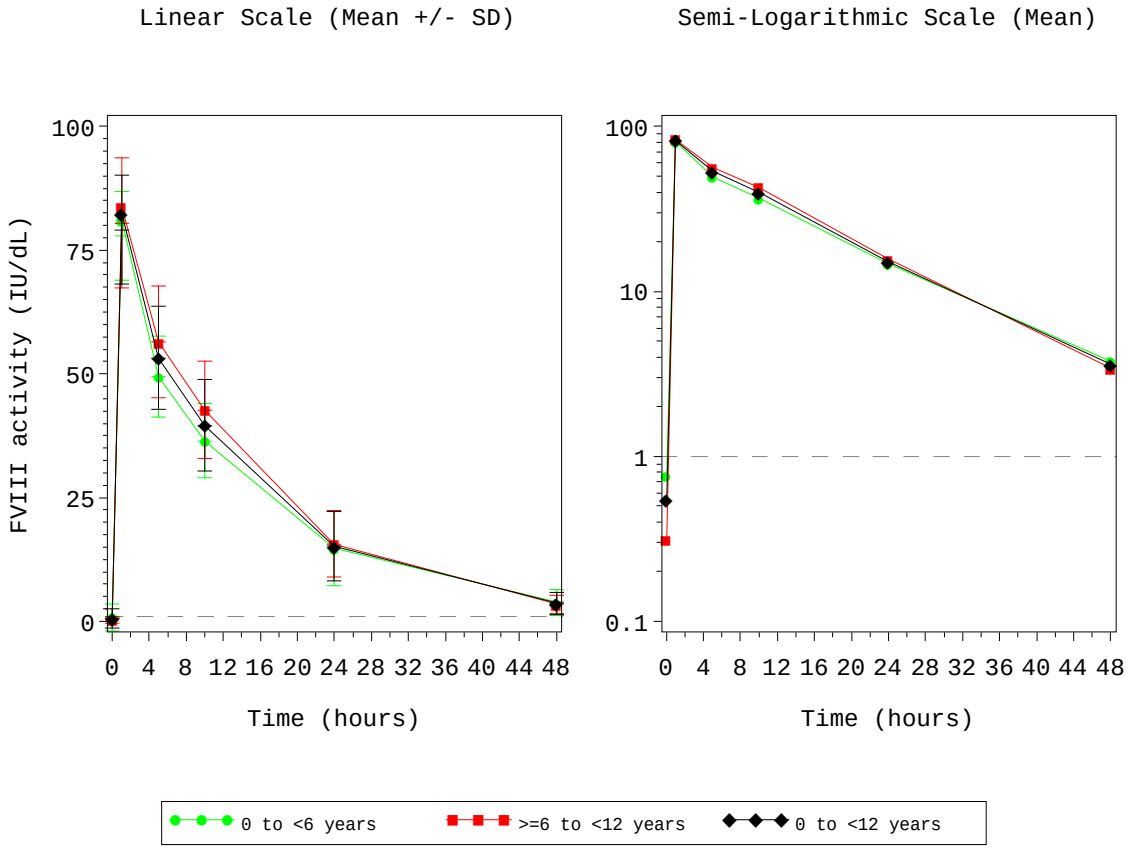
結果

FVIII 活性の経時的推移

ChS 法により測定した FVIII 活性プロファイルは 0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で類似していた（図 2.7.2-11）。PK 解析集団全体での最大 FVIII 活性は本剤 50 IU/kg 単回投与後 1 時間時点で見られ、その平均値は 82.3 IU/dL（中央値：81.3 IU/dL）であった。その後、血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、最終検体採取時点（投与 48 時間後）の FVIII 活性が測定可能であった被験者 32 名での平均値は 3.61 IU/dL（中央値：2.85 IU/dL）であった。

最終検体採取時点では、39 名中 32 名で FVIII 活性が 1%超であり（3002 試験 CSR、表 14.2.9.1）、平均 FVIII 活性は 0 歳以上 6 歳未満では 3.78 IU/dL（中央値：2.80 IU/dL）、6 歳以上 12 歳未満では 3.43 IU/dL（中央値：2.86 IU/dL）であった。

図 2.7.2-11　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢別の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）

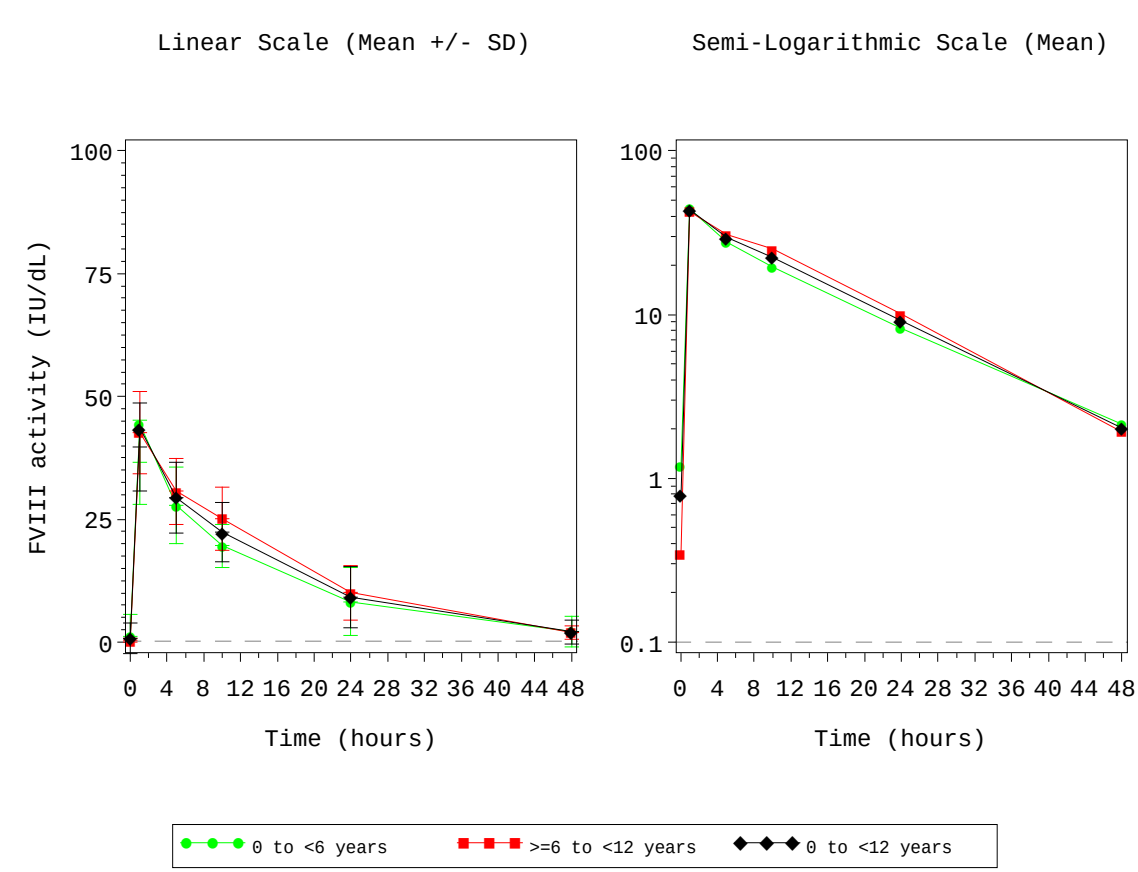


略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PK、薬物動態；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：ChS 法の定量下限（LLOQ）は 1.00 IU/dL であった。記述統計量の算出にはすべての値を用い、LLOQ 未満の値は 0 とみなした。その結果、平均値は LLOQ を下回る可能性がある。
引用：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、図 14.2.1.1.1

OS 法により測定した FVIII 活性プロファイルは 0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で類似していた（図 2.7.2-12）。PK 解析集団全体での最大 FVIII 活性は本剤 50 IU/kg 単回投与後 1 時間時点で見られ、その平均値は 43.6 IU/dL（中央値：39.5 IU/dL）であった。その後、血漿中 FVIII 活性は指数関数的に低下し、最終検体採取時点（投与 48 時間後）の FVIII 活性が測定可能であった被験者 37 名での平均値は 2.04 IU/dL（中央値：1.42 IU/dL）であった。

最終検体採取時点では、39 名中 37 名で FVIII 活性が 1%超であり（3002 試験 CSR、表 14.2.9.2）、平均 FVIII 活性は 0 歳以上 6 歳未満では 2.15 IU/dL（中央値：1.20 IU/dL）、6 歳以上 12 歳未満では 1.93 IU/dL（中央値：1.69 IU/dL）であった。

図 2.7.2-12　本剤 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性プロファイル（投与前値による補正なし）（PK 解析集団、3002 試験、OS 法）



略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；OS、凝固一段法；PK、薬物動態；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：OS 法の定量下限（LLOQ）は 0.100 IU/dL であった。
引用：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、図 14.2.1.2.1

薬物動態の解析

ChS 法に基づく PK パラメーターの要約を表 2.7.2-12 に示す。全体的に、PK パラメーターは 0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で類似していた。1001 試験及び 3002 試験における全年齢群を通じての比較の結果を 2.7.2.3.4.1.2 項に示す。

表 2.7.2-12　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）		
パラメーター、単位	**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) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.920, 2.35)	1.63 (20.2) 1.63 (0.920, 2.76)
C_{max}[a]、IU/dL	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	81.8 (19.9) 81.3 (46.4, 138)
AUC_t、IU•h/dL	1010 (28.4) 945 (535, 1730)	1090 (26.4) 1050 (626, 1640)	1050 (27.3) 1030 (535, 1730)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1120 (28.6) 1070 (561, 2010)
CL、mL/h/kg	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	4.86 (29.5) 4.65 (2.52, 8.92)
V_{ss}、mL/kg	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	69.1 (17.4) 68.3 (44.3, 111)
$t_{1/2}$、h	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	10.3 (24.4) 10.0 (5.19, 17.8)
MRT、h	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	12.4 (21.2) 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、各 PK 評価に参加した PK 解析集団の被験者数；n、各年齢群内の被験者数；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：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.10.1 及び表 14.2.10.3

OS 法に基づく PK パラメーターの要約を表 2.7.2-13 に示す。全体的に、PK パラメーターは 0 歳以上 6 歳未満の被験者と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で類似していた。1001 試験及び 3002 試験における全年齢群を通じての比較の結果を 2.7.2.3.4.1.2 項に示す。

表 2.7.2-13　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII 薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析；PK 解析集団、3002 試験、OS 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)	0.865 (84.4) 0.707 (0.337, 3.88)	0.841 (20.3) 0.872 (0.497, 1.17)	0.853 (62.1) 0.759 (0.337, 3.88)
C_{max}[a]、IU/dL	43.7 (83.0) 36.0 (19.0, 194)	42.3 (20.1) 43.6 (25.1, 58.3)	43.0 (61.2) 39.3 (19.0, 194)
AUC_t、IU•h/dL	545 (47.7) 512 (180, 1350)	635 (32.3) 687 (273, 956)	588 (40.1) 599 (180, 1350)
AUC_{inf}、IU•h/dL	610 (62.1) 539 (186, 2010)	683 (33.2) 753 (274, 1050)	646 (48.4) 664 (186, 2010)
CL、mL/h/kg	10.8 (58.6) 9.42 (2.52, 30.4)	8.44 (42.4) 6.64 (4.76, 18.0)	9.63 (54.3) 7.53 (2.52, 30.4)
V_{ss}、mL/kg	142 (35.7) 134 (52.4, 294)	121 (21.7) 115 (84.0, 180)	132 (31.5) 126 (52.4, 294)
$t_{1/2}$、h	10.9 (48.6) 9.75 (6.32, 31.1)	10.3 (26.6) 9.92 (5.95, 17.0)	10.6 (39.7) 9.92 (5.95, 31.1)
MRT、h	12.2 (31.8) 12.2 (4.14, 20.4)	12.8 (17.5) 13.3 (8.69, 16.3)	12.5 (25.3) 12.9 (4.14, 20.4)

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；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；n、各年齢群内の被験者数；OS、凝固一段法；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：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.10.2 及び表 14.2.10.4

ChS 法及び OS 法に基づく PK パラメーターの解析結果は、50 IU/kg ± 10%以内の用量を投与された被験者（PK 解析集団 39 名中 38 名）と全被験者の間で類似していた（3002 試験 CSR、表 14.2.12.3）。

薬物動態の結論

年齢 0 歳以上 12 歳未満の重度血友病 A 患者に本剤 50 IU/kg を単回投与した場合の PK の特性が明らかとなった。予想されたとおり、0 歳以上 12 歳未満の被験者での平均 CL は、1001 試験での 12 歳以上 65 歳以下の被験者よりも高く［4.86 vs. 3.15 mL/h/kg（中央値：4.65 vs. 2.83 mL/h/kg）］、$t_{1/2}$ は短かった［10.3 vs. 14.1 時間（中央値：10.0 vs. 13.8 時間）］。しかし、3002 試験では、この試験内の両年齢群（0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満）の PK は類似していた。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ノンコンパートメント薬物動態解析

1001 試験（12 歳以上 65 歳以下）及び 3002 試験（0 歳以上 12 歳未満）の被験者の年齢は異なるため、両試験のノンコンパートメント PK データの統合解析は行わなかった。したがって、試験ごとの PK データをそれぞれ 2.7.2.2.1 項（1001 試験）及び 2.7.2.2.2 項（3002 試験）に示した。

1001 試験及び 3002 試験における異なる年齢群間でのノンコンパートメント PK データの比較結果を 2.7.2.3.4.1.2 項に示す。

1001 試験及び 3002 試験では、本剤 50 IU/kg 単回又は反復 IV 投与時のロットによる FVIII の PK に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。その結果の詳細すべてを 5.3.3.5 項に示す。

2.7.2.3.2　吸収、分布、代謝、排泄（及び消失）

- 吸収：本剤は静脈内投与されるため、吸収に関するデータは存在しない。
- 分布：血液量が総体重の 7.7%であるのに対して、本剤の V_{ss} は約 55 mL/kg と小さく、総体重の 5.5%のみである。
- 代謝：本剤は遺伝子組換えタンパク質であり、内因性 FVIII と同一の代謝経路により代謝を受ける。
- 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。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1　結果

2.7.2.3.3.1.1　グローバル母集団 PK 解析

グローバル PK 解析集団のデータに基づく母集団 PK モデリングの全体的な結果の要約を以下に示す。母集団 PK 解析では主に ChS 法により測定した FVIII 活性データを用いて、母集団 PK モデルを作成した。さらに、ChS 法での最終の母集団 PK モデルを用いて、OS 法に基づく FVIII データの解析を行った。年齢 0 歳以上 65 歳以下の被験者に本剤 20～50 IU/kg を単回投与、2 日ごと、3 日ごと、週 2 回（Day 0 及び Day 3、又は Day 0 及び Day 3.5）又は週 3 回（Day 0、Day 2 及び Day 4、又は Day 0、Day 2 及び Day 4.5）反復投与後の FVIII 活性についてモデルに基づく PK シミュレーションを実施した。

1001 試験及び 3002 試験の合計 130 名（年齢範囲：0 歳以上 65 歳以下）から得られた 1460 のデータポイント（そのうち日本人被験者 10 名の 208 データポイント）を本剤 50 IU/kg IV 投与後の FVIII 活性の母集団 PK 解析に用いた。NONMEM Version 7.2 を用いて非線形混合効果モデル（NONMEM）を適用した。

本剤の PK は、中央分布容積（V1）、CL、末梢分布容積（V2）及びコンパートメント間クリアランス（Q）を動態（disposition）パラメーターとし、残差変動について付加誤差と比例誤差の混合誤差モデルを仮定した 2-コンパートメント IV モデルによって良く示された。本剤に関連した個体間変動は CL が 24.1%、V1 が 19.7%であった。最終モデルは標準的な適合度（goodness-of-fit）プロット及び視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check）に基づいて選択した。最終モデルはモデルの予測に系統的バイアスを生じることなく、FVIII 活性の観測データを十分に示した。最終モデルの選択についての詳細は 5.3.3.5 項の Population PK Report の 4.3 項に示す。

評価した全共変量（総体重、年齢、BMI、人種、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニン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、VWF のベースライン値、ヘマトクリット、肝炎陽性、ADA の有無、地理的地域）のうち、総体重及び VWF のベースライン値は CL に統計学的に有意な影響を及ぼし、総体重は V1 に統計学的に有意な影響を及ぼした。

カテゴリカルな共変量（日本人 vs.日本人以外）は CL 又は V1 に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。

年齢と総体重の間には強い相関（特に 0 歳以上 12 歳未満の被験者）が認められたが、血友病 A 患者の年齢群を通して、総体重は年齢よりも強い CL の予測因子であった。年齢の効果をモデルに組み込んでもモデルの適合度をさらに改善するようにはならないことから、年齢は最終の母集団 PK モデルでの CL に対する共変量には含めなかった。

モデルにより予測した FVIII の PK パラメーター

最終母集団 PK モデルにおける FVIII 活性のパラメーター推定値の要約を表 2.7.2-14 に示す。総体重の中央値を 68 kg とした場合のモデルによる予測値は、CL は 2.12 dL/h、V1 は 33.6 dL、V2 は 2.65 dL であり、CL 及び総分布容積の値はノンコンパートメント解析による PK 結果と一致した（表 2.7.2-7）。同様に、母集団 PK 解析の結果、総体重 1 kg あたりの CL は 0 歳以上 12 歳未満の被験者（個々の事後的な推定値の中央値：4.70 mL/h/kg）の方が 12 歳以上 65 歳以下の被験者（2.74 mL/h/kg）よりも高かった。

表 2.7.2-14　グローバル PK 解析集団：最終の母集団薬物動態モデルによる FVIII 薬物動態パラメーターの推定値（ChS 法）

パラメーター、単位 共変量の効果	NONMEM による推定値 点推定値	 % RSE[a]	 95% CI[b]
CL、dL/h	2.12	2.70	2.02, 2.23
CL に対する WT	0.756	4.72	0.686, 0.825
CL に対する VWF	-0.633	8.36	-0.740, -0.526
V1、dL	33.6	2.05	32.2, 35.0
V1 に対する WT	0.903	3.46	0.840, 0.965
Q、dL/h	1.34	25.6	0.338, 2.33
V2、dL	2.65	9.15	2.01, 3.29
ベースラインでの内因性 FVIII 活性、IU/dL	0.765	22.0	0.395, 1.13
個体間変動			
ω^2_{CL}	0.0583	6.90	0.0423, 0.0743
ω^2_{V1}	0.0388	9.09	0.0239, 0.0537
ω^2_{BASE}	0.334	20.8	-0.211, 0.879
残差変動			
σ^2_{prop}	0.109	14.3	0.0810, 0.138
σ^2_{add}、IU/dL	1.15	16.3	0.753, 1.54

略語：σ^2_{add}、誤差モデルの付加成分；σ^2_{prop}、誤差モデルの比例成分；ω^2、変量効果の分散；BASE =ベースラインでの内因性 FVIII 活性；CI、信頼区間；CL、クリアランス；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；NONMEM、非線形混合効果モデル；Q、コンパートメント間クリアランス；RSE、推定値の相対標準誤差；SE、標準誤差；V1、中央分布容積；V2、末梢分布容積；VWF、フォン・ヴィレブランド因子；WT、総体重

[a] % RSE = SE /パラメーター推定値 * 100

[b] 95% CI は母集団 PK 解析に含めた 130 名の繰返し回数 1000 回を用いたブートストラップ法により算出した。

引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 5

FVIII 活性のモデルに基づくシミュレーション

本剤のオンデマンド療法及び定期的な投与のための投与レジメンを評価するために、最終の母集団 PK モデルを用いて単回及び反復投与時の FVIII 活性のシミュレーションを行った。シミュレーション・シナリオごとに、元の 130 名のデータセットを用いて、各被験者につき繰返し回数 1000 回のシミュレーションを行った。

総 FVIII 活性のシミュレーション

総 FVIII 活性レベルは臨床状態並びに FVIII 補充療法の有効性［特に、オンデマンド療法により FVIII レベルを WFH ガイドライン（WFH, 2012）が推奨する目標レベル／範囲まで増加させること及び定期的な投与により（総）FVIII 活性のトラフ値が 1%超を維持することにより、疾患の重症度を重度から中等度に低下させることを目標とする場合］をより密接に反映する。0 歳以上 65 歳以下の被験者の総 FVIII 活性プロファイルについて以下のシミュレーションを行った。

- 本剤（20、30、40 又は 50 IU/kg）単回投与後
- 本剤（20、30、40 又は 50 IU/kg）反復投与後
  - 2 日ごと
  - 3 日ごと
  - 週に 2 回（Day 0 及び 3、又は Day 0 及び 3.5 に投与）

- 週に 3 回（Day 0、2 及び 4、又は Day 0、2 及び 4.5 に投与）

総 FVIII 活性プロファイルのシミュレーション結果の詳細を 5.3.3.5 項、Population PK Report、4.6 項に示す。

単回投与シミュレーション

本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 単回投与後の総 FVIII 活性が 1%超に維持される期間のシミュレーション結果を表 2.7.2-15 に示す。2-コンパートメント母集団 PK モデルを用いたシミュレーションを行い、以下の単回投与シミュレーションの予測を得た。

- 本剤（50 IU/kg）の単回 IV 投与後の血漿中総 FVIII 活性レベルは投与 30 分後に約 100 IU/dL に達した（5.3.3.5 項、Population PK Report, 図 22）。総 FVIII 活性の中央値は約 5.1 日で約 1 IU/dL（正常値の約 1%）まで低下した。
- 対象集団の 75%（25 パーセンタイル）で、総 FVIII 活性は 3.5 日で約 1 IU/dL（正常値の約 1%）まで低下した。

表 2.7.2-15　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 単回投与後の総 FVIII 活性が 1%超に維持される期間のシミュレーション結果（ChS 法）

パラメーター、単位	20 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg	50 IU/kg
期間の中央値［90% PI］、日間	4.3 [1.9, NA]	4.6 [2.1, NA]	4.9 [2.3, NA]	5.1 [2.4, NA]
期間の 25 パーセンタイル、日間	2.9	3.2	3.4	3.5

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；NA、算出できず；PI、予測区間；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 8

反復投与シミュレーション

総 FVIII 活性の定常状態におけるトラフ値のシミュレーション結果を表 2.7.2-16 に示す。本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 反復投与後の総 FVIII 活性レベルが 1%超を維持すると予測された被験者の割合を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-16　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 反復投与後の総 FVIII 活性トラフ値のシミュレーション結果（ChS 法）

シミュレートした投与レジメン（投与日）	総 FVIII 活性のトラフ、IU/dL［中央値（90% PI）］			
	20 IU/kg	**30 IU/kg**	**40 IU/kg**	**50 IU/kg**
2 日ごと	3.2 [0.9, 10.4]	4.2 [1.1, 15.0]	5.3 [1.3, 19.6]	6.4 [1.4, 24.3]
3 日ごと	1.5 [0.5, 4.8]	1.8 [0.6, 6.5]	2.0 [0.6, 8.4]	2.3 [0.7, 10.2]
週 2 回（Day 0 及び 3）				
Day 3	1.5 [0.5, 4.6]	1.8 [0.6, 6.2]	2.0 [0.6, 7.9]	2.3 [0.6, 9.6]
Day 7	1.1 [0.4, 3.0]	1.2 [0.4, 3.7]	1.2 [0.4, 4.4]	1.3 [0.5, 5.2]
週 2 回（Day 0 及び 3.5）				
Day 3.5	1.2 [0.4, 3.6]	1.4 [0.5, 4.6]	1.5 [0.5, 5.8]	1.7 [0.5, 7.0]
Day 7	1.2 [0.4, 3.6]	1.4 [0.5, 4.6]	1.5 [0.5, 5.8]	1.7 [0.5, 7.0]
週 3 回（Day 0、2 及び 4）				
Day 2	3.0 [0.9, 8.7]	4.0 [1.1, 12.5]	5.0 [1.3, 16.3]	6.1 [1.4, 20.1]
Day 4	3.1 [0.9, 9.9]	4.2 [1.1, 14.3]	5.3 [1.3, 18.7]	6.4 [1.4, 23.2]
Day 7	1.5 [0.5, 5.2]	1.8 [0.6, 7.2]	2.1 [0.6, 9.3]	2.3 [0.7, 11.3]
週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）				
Day 2	3.0 [0.9, 8.7]	4.0 [1.1, 12.5]	5.0 [1.3, 16.3]	6.1 [1.4, 20.1]
Day 4.5	2.1 [0.7, 7.0]	2.6 [0.8, 9.9]	3.1 [0.8, 12.9]	3.7 [0.9, 15.9]
Day 7	2.0 [0.7, 6.8]	2.5 [0.8, 9.6]	3.1 [0.8, 12.4]	3.6 [0.9, 15.3]

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；PI、予測区間
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 9

表 2.7.2-17　本剤 20、30、40 又は 50 IU/kg 反復投与後の総 FVIII 活性トラフ値が 1%超に維持される被験者の割合（ChS 法）

シミュレートした投与レジメン（投与日）	FVIII 活性が 1%超に維持される被験者の割合、%			
	20 IU/kg	**30 IU/kg**	**40 IU/kg**	**50 IU/kg**
2 日ごと	94.1	96.3	97.3	97.9
3 日ごと	73.3	79.1	82.8	85.3
週 2 回（Day 0 及び 3）				
Day 3	73.0	78.8	82.6	85.0
Day 7	54.3	59.3	63.0	65.9
週 2 回（Day 0 及び 3.5）				
Day 3.5	62.7	68.4	72.5	75.4
Day 7	62.7	68.4	72.5	75.4
週 3 回（Day 0、2 及び 4）				
Day 2	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 4	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 7	73.8	79.4	82.9	85.3
週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）				
Day 2	94.1	96.3	97.4	97.9
Day 4.5	84.9	89.3	91.8	93.3
Day 7	84.7	89.2	91.7	93.2

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 9

2-コンパートメント母集団 PK モデルを用いた反復投与シミュレーションを行い、申請予定の投与レジメン（20～50 IU/kg、週 2 回及び週 3 回投与）に関して以下の予測を得た。

- 20～50 IU/kg 週 2 回投与

- Day 0 及び 3 投与：総 FVIII 活性レベルのトラフ値（中央値）はすべての用量で、並びに両評価日において 1%を超えると予測された。また、全用量を通して、レジメン継続中は被験者の大部分（54.3%～65.9%）で FVIII 活性のトラフ値が常に 1%を超えてで維持された。
- Day 0 及び 3.5 投与：FVIII 活性のトラフ値（中央値）の増加（この週 2 回投与レジメン中）及び Day 7 の FVIII 活性が 1%を超える被験者の割合の増加が認められた。50 IU/kg を投与された被験者では、Day 7 の FVIII 活性が 1%を超える被験者の割合の推定値は 65.9%（Day 0 及び Day 3 投与）から 75.4%（Day 0 及び Day 3.5 投与）に増加した。

- 20～50 IU/kg 週 3 回投与
  - Day 0、2 及び 4 投与：総 FVIII 活性レベルのトラフ値（中央値）の範囲は Day 2 で 3.0～6.1 IU/dL、Day 4 で 3.1～6.4 IU/dL、Day 7 で 1.5～2.3 IU/dL であった。また、週 3 回（Day 0、Day 2 及び Day 4）投与レジメンの全用量を通して、レジメン継続中は被験者の大部分（73.8%～85.3%）で FVIII 活性のトラフ値が常に 1%を超えて維持された。
  - Day 0、2 及び 4.5 投与：FVIII 活性のトラフ値（中央値）の増加（この週 3 回投与レジメン中）及び Day 7 の FVIII 活性が 1%を超える被験者の割合の増加が認められた。50 IU/kg を投与された被験者では、Day 7 の FVIII 活性が 1%を超える被験者の割合の推定値は 85.3%（Day 0、2 及び 4 投与）から 93.2%（Day 0、2 及び 4.5 投与）まで増加した。

本剤の FVIII 活性のシミュレーション

総 FVIII 活性のシミュレーション（上述）に加えて、ベースライン値より上の部分の FVIII 活性レベル（本剤の投与による）についてのシミュレーションを行った。これらのシミュレーション結果を表 2.7.2-24、表 2.7.2-25 及び表 2.7.2-26 に示す。本剤の活性プロファイルについての詳細なシミュレーション結果を 5.3.3.5 項、Population PK Report、4.5 項に示す。

2.7.2.3.3.1.2　日本人と日本人以外での母集団 PK 解析の比較

母集団 PK モデルに基づく本剤の PK パラメーターを日本人被験者と日本人以外の被験者の間で比較した結果の要約を以下に示す。本剤の母集団 PK パラメーターは日本人被験者と日本人以外の被験者の間で類似していた［5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)］。これはグローバル PK 解析集団の結果とも一致し、人種（日本人及び日本人以外）は PK の有意な予測因子ではなかった（2.7.2.3.3.1.1 項も参照）。

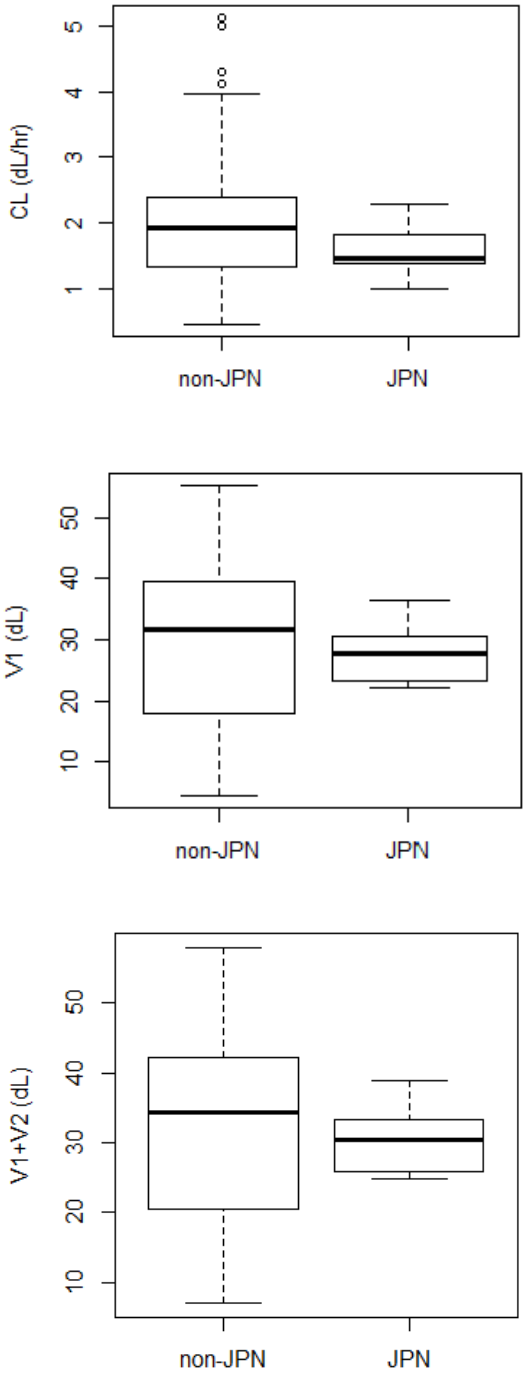
また、年齢 0 歳以上 65 歳以下の日本人被験者及び日本人以外の被験者に対して本剤 20 IU/kg を週 2 回（Day 0 及び Day 3）又は 50 IU/kg を週 3 回（Day 0、Day 2 及び Day 4.5）反復投与したときの総 FVIII 活性について、モデルに基づく PK シミュレーションを行った。

モデルにより予測した FVIII の PK パラメーター

母集団 PK モデリング及びシミュレーション解析を行い、日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤の PK を比較した。最終の母集団 PK モデルに基づく本剤の FVIII 活性について、日本人被験者と日本人以外の被験者の PK を比較するための解析方法は 5.3.3.5 項の Population PK Report で示した方法であり、同一のデータセットを用いた。FVIII 活性は、体重と VWF 値を CL の有意な共変量、体重を V1 の有意な共変量とした 2 コンパートメント母集団 PK モデルによって良く記述された。5.3.3.5 項の Addendum Population PK report (Japanese Subjects)の目的は、日本人被験者と日本人以外の被験者における本剤の PK をさらに比較、検討することであった。この解析では、1001 試験に参加した日本人被験者 10 名での PK 結果を日本人以外の被験者 120 名での PK 結果と比較した。解析データセットには日本人以外の被験者 120 名から採取した合計 1252 検体及び日本人被験者 10 名から採取した合計 208 検体を含めた。その結果、最終の母集団 PK モデルは日本人被験者及び日本人以外の被験者における FVIII 活性を適切に記述された。

日本人被験者及び日本人以外の被験者における最終の母集団 PK モデルから得られたクリアランス及び分布容積の個々の PK パラメーターを図 2.7.2-13 に示す。クリアランス及び分布容積の中心傾向（中央値）及びばらつきは日本人被験者と日本人以外の被験者の間で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

図 2.7.2-13　日本人被験者及び日本人以外の被験者における最終の母集団 PK モデルに基づく FVIII 活性のクリアランス、中央コンパートメントの分布容積（V1）及び総分布容積（V1+V2）（各被験者の値の要約）



略語：JPN、日本人被験者；Non-JPN、日本人以外の被験者
注：箱型図は中央値（黒色の実線）及び 25 パーセント点～75 パーセント点を示す。ヒゲは最大値及び最小値（外れ値を除く）を示す。ヒゲの外の点は外れ値を示す。
引用：5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)、図 2 及び図 4

日本人被験者及び日本人以外の被験者における FVIII の PK パラメーター及びばらつきを比較した結果の要約を表 2.7.2-18 に示す。FVIII の PK パラメーターの中央値（中心傾向）は日本人被験者と日本人以外の血友病 A 被験者の間で同程度であり、両集団間における PK 特性の類似性が示唆された。

表 2.7.2-18　日本人被験者及び日本人以外の被験者における PK パラメーター及びばらつきの要約

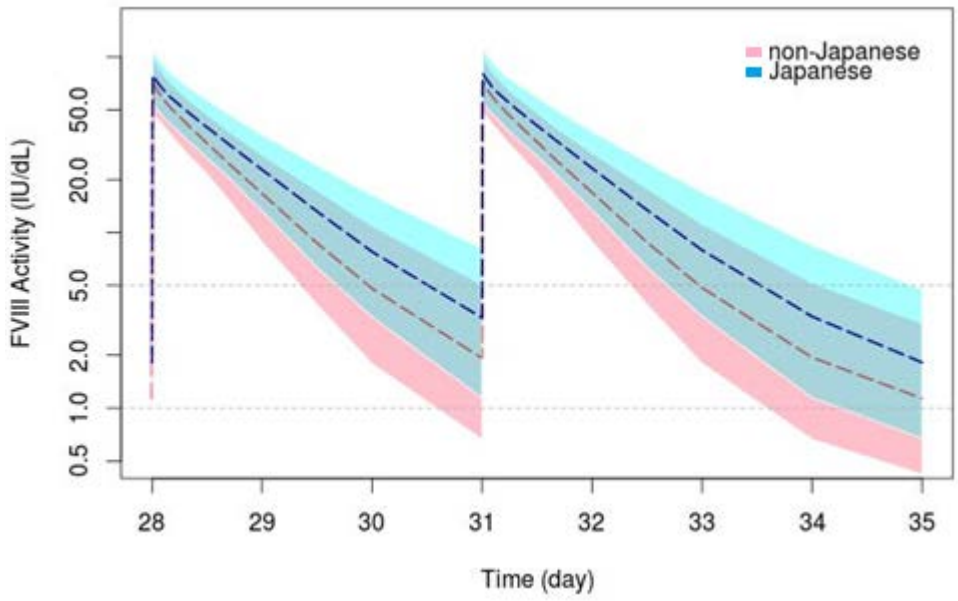
	CL (dL/hr)		V1 (dL)		V (dL)	
	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外	日本人	日本人以外
平均値	1.56	1.95	27.5	29.7	30.2	32.3
SD	0.400	0.941	4.67	13.3	4.67	13.3
中央値	1.46	1.91	27.7	31.7	30.4	34.4
最小値、最大値	0.992, 2.28	0.443, 5.14	22.2, 36.4	4.45, 55.3	24.9, 39.0	7.10, 57.9

略語：CL、クリアランス；V1、中央コンパートメントの分布容積；V、総分布容積
引用：5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)、表 3

FVIII 活性のモデルに基づくシミュレーション

最終の母集団 PK モデル及び 2 部分集団（日本人被験者及び日本人以外の被験者）の平均体重から推定した各パラメーター（CL、V1 及び V2）の平均値に基づき、日本人被験者及び日本人以外の被験者における FVIII 活性 - 時間プロファイルのシミュレーションを行った。20 IU/kg を週 2 回（Day 0 及び Day 3；図 2.7.2-14）並びに 50 IU/kg を週 3 回（Day 0、Day 2 及び Day 4.5）投与したときの定常状態における PK プロファイルのシミュレーションの結果、FVIII 活性の PK プロファイルは日本人被験者と日本人以外の被験者の間で全体的に類似しており、重なりが見られた。

図 2.7.2-14　20 IU/kg を週 2 回（Day 0 及び Day 3）反復投与後の定常状態における総 FVIII 活性 - 時間プロファイルのシミュレーション結果（日本人以外の被験者と日本人被験者の比較）



注：
- 青色／青緑色=日本人被験者、赤色／ピンク=日本人以外の被験者。赤色と青色の点線は総 FVIII 活性のシミュレーション結果の中央値を示す。ピンクと青緑色の網掛け領域は 90%予測区間を示す。水平線（破線）は FVIII 活性 1%及び 5%をそれぞれ示す。
- Day 28～35 は定常状態シミュレーションにおける 5 週目を表す。

引用：5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)、図 6

両投与レジメンにおける FVIII 濃度のトラフ値（C_{trough}）、C_{max} 及び Day 7 の定常状態における AUC（AUC_{ss}）の中央値及び 90%予測区間を表 2.7.2-19 に示す。これらの 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類似しており、予想されたばらつきの範囲内であった。モデルによると、20 IU/kg を週 2 回投与される日本人被験者の約 88%では、Day 7 の C_{trough} が 1%を上回ると推定される。50 IU/kg 週 3 回投与レジメンでは、この割合は約 100%と推定される。

表 2.7.2-19　日本人被験者及び日本人以外の被験者における Day 7 での PK パラメーター及びばらつきのシミュレーション結果の要約

投与レジメン	PK パラメーター	日本人 中央値（90% PI）	本剤の FVIII 活性が 1%を上回る日本人被験者の割合 (%)	日本人以外 中央値（90% PI）
20 IU/kg 週 2 回（Day 0 及び Day 3）	C_{trough}, IU/dL	1.82 (0.674, 4.73)	87.8%	1.13 (0.420, 3.03)
	C_{max}, IU/dL	80.1 (55.0, 114)		71.7 (49.2, 102)
	AUC_{ss}, IU•h/dL	1568 (935, 2562)		1198 (710, 1968)
50 IU/kg 週 3 回（Day 0、Day 2 及び Day 4.5）	C_{trough}, IU/dL	7.37 (2.64, 19.2)	約 100%	4.14 (1.40, 11.7)
	C_{max}, IU/dL	129 (86.9, 185)		118 (78.5, 167)
	AUC_{ss}, IU•h/dL	2335 (1412, 3824)		1835 (1100, 3015)

略語：AUC_{ss}、定常状態での曲線下面積；C_{max}、最大 FVIII 濃度；C_{trough}、FVIII 濃度のトラフ値；PI、予測区間
引用：5.3.3.5 項、Addendum Population PK Report (Japanese Subjects)、表 5

2.7.2.3.3.2　母集団薬物動態の結論

総体重及びベースラインでの VWF 値を CL の有意な共変量、総体重を V1 の有意な共変量とした 2-コンパートメント IV 母集団 PK モデルによって FVIII 活性は良く説明された。CL 及び V1 ともにカテゴリカルな共変量（日本人及び日本人以外）は有意ではなく、モデルに基づく CL 及び V1 の値は日本人被験者と日本人以外の被験者の間で同程度であった。

0 歳以上 12 歳未満の被験者で測定された FVIII 活性の CL（総体重 1 kg あたり）は 12 歳以上 65 歳以下の被験者よりも高かった。ベースラインでの内因性 FVIII 活性レベルの推定値（中央値：0.765 IU/dL；95%信頼区間：0.395～1.13 IU/dL）は重度（FVIII 活性 1%未満）血友病 A 患者の内因性 FVIII 活性レベルと一致した。

FVIII 活性についての最終の母集団 PK モデルを用いてシミュレーションを行った結果、本剤（50 IU/kg）単回投与 30 分後の血漿中の総 FVIII 活性レベルは約 100 IU/dL であり、約 5.1 日で約 1 IU/dL（正常値の約 1%）まで低下すると予測された。

本剤（20～50 IU/kg）の全用量及び全投与レジメンで、総 FVIII 活性のトラフ値（中央値）のシミュレーション結果は 1 IU/dL（1%）を常に上回り、その範囲は以下のとおりであった。

- 1.1 IU/dL［20 IU/kg の週 2 回投与（Day 0 及び Day 3）の Day 7］～3.2 IU/dL（20 IU/kg の 2 日ごと投与）
- 1.3 IU/dL［50 IU/kg の週 2 回投与（Day 0 及び Day 3）の Day 7］～6.4 IU/dL［50 IU/kg の 2 日ごと投与及び週 3 回投与（Day 0、Day 2 及び Day 4）の Day 4］

申請予定の週 2 回及び週 3 回投与レジメンのシミュレーション結果からは、被験者の大部分（約 54%～93%）が 1%を超える総 FVIII 活性（トラフ値）を常に維持すると予測された。

母集団 PK 解析による追加の比較の結果、日本人被験者と日本人以外の被験者の間での PK プロファイル及び PK パラメーターは類似していた。日本人被験者に、日本人以外の被験者と比べて臨床的に意味のある PK への影響は認められなかった。

結論として、母集団 PK シミュレーションにより、本剤 20～50 IU/kg の週 2 回及び週 3 回投与レジメンの適切性が裏付けられた。したがって、日本人被験者に対する推奨投与レジメンは他の地域／グローバル解析集団のレジメンと同一とすることが推奨される。

2.7.2.3.4　薬物動態の変動要因

2.7.2.3.4.1　内因性要因

2.7.2.3.4.1.1　総体重及び BMI

母集団 PK モデルの共変量解析を実施した結果、本剤の CL 及び V1 に対して総体重が統計学的に有意な影響を及ぼすことが明らかになった。予想されたとおり、BMI と総体重の相関は高かったため、共変量には総体重のみを含めた。ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析の結果、0 歳以上 12 歳未満の被験者における CL（総体重 1 kg あたり）は 12 歳以上 65 歳以下の被験者よりも高かった。

2.7.2.3.4.1.2　年齢

予想されたとおり、3002 試験の小児（0 歳以上 12 歳未満）と 1001 試験の成人／青年（12 歳以上 65 歳以下）の間では PK の差が認められた（後述）。全体的に、各試験内の異なる年齢群の間では PK パラメーターの差が認められたものの、これらの差は成人（18 歳以上 65 歳以下）と青年（12 歳以上 18 歳未満）又は年長小児（6 歳以上 12 歳未満）と若年小児（0 歳以上 6 歳未満）での用量調節を要するものではなかった。

母集団薬物動態解析

母集団 PK モデルの共変量解析を実施した結果、総体重及びベースラインでの VWF 値で調整後の本剤の CL 又は V1 に対して年齢は有意な影響を及ぼさなかった。

ノンコンパートメント薬物動態解析

1001 試験及び3002 試験における年齢群間での初回 PK 評価の比較

年齢群別のノンコンパートメント PK 解析を実施した結果、12 歳以上 18 歳未満の被験者と 18 歳以上 65 歳以下の被験者の PK パラメーターは類似していた［表 2.7.2-20（ChS 法）及び表 2.7.2-21（OS 法）］。0 歳以上 12 歳未満の被験者での平均 CL は 12 歳以上 65 歳以下の被験者よりも大きく（それぞれ 4.86 及び 3.15 mL/h/kg；表 2.7.2-12 及び表 2.7.2-7 参照）、その結果、平均 AUC は小さく、平均 $t_{1/2}$ は短かった。平均 CL 値の最大値及び平均 AUC 値の最小値は最も若年の年齢群（0 歳以上 6 歳未満）で見られた。ノンコンパートメント解析により FVIII の PK パラメーターの算出が可能であるが、本解析では CL に対するベースラインでの VWF 値の影響は考慮しなかった。それに対して、母集団 PK 解析ではベースラインでの VWF 値を考慮した。ベースラインでの VWF 値は 12 歳以上 65 歳以下の被験者と 0 歳以上 12 歳未満の被験者の間で異なり、FVIII 活性に影響を及ぼす可能性がある。

平均 C_{max} 及び IR について、0 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上 65 歳以下の被験者の間での直接比較は行えない。その理由は、本剤投与後の最初の PK 検体採取時間に 0.5 時間以上の差があったためである［1001 試験では投与後 10～15 分又は 0.5 時間、3002 試験では投与後 1 時間（表 2.7.2-1）］。それにもかかわらず、0 歳以上 12 歳未満の被験者での平均 C_{max} 及び IR は 12 歳以上 65 歳以下の被験者よりもさほど小さくはなかった。

注：12 歳以上 18 歳未満の年齢群の日本人被験者は 2 名のみであったため、日本人被験者については、年齢群別の部分集団解析は行わなかった。

表 2.7.2-20　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（ノンコンパートメント解析；グローバル PK 解析集団、1001 試験及び 3002 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）			
	3002 試験		1001 試験	
パラメーター、単位	0 歳以上 6 歳未満 （n = 20）	6 歳以上 12 歳未満 （n = 19）	12 歳以上 18 歳未満 （n = 10）[a]	18 歳以上 65 歳以下 （n = 81）[b]
IR[c, d]、(IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.920, 2.35)	1.69 (24.8) 1.76 (0.880, 2.44)	2.00 (20.8) 1.99 (0.868, 2.90)
C_{max}[c, d]、IU/dL	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	89.7 (24.8) 92.4 (45.5, 131)	106 (18.1) 106 (62.4, 151)
AUC_t、IU•h/dL	1010 (28.4) 945 (535, 1730)	1090 (26.4) 1050 (626, 1640)	1480 (36.5) 1470 (642, 2300)	1890 (32.0) 1850 (895, 3840)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1540 (36.5) 1520 (683, 2380)	1960 (33.1) 1910 (932, 4090)
CL、mL/h/kg	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	3.80 (46.9) 3.31 (2.10, 7.32)	2.90 (34.4) 2.67 (1.26, 5.79)
V_{ss}、mL/kg	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	68.5 (29.9) 62.0 (45.9, 121)	55.2 (20.8) 53.2 (32.4, 99.6)
$t_{1/2}$、h	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	14.3 (33.3) 13.5 (6.32, 23.8)	14.2 (26.0) 13.7 (7.54, 23.9)
MRT、h	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	20.0 (32.2) 18.6 (9.17, 31.7)	20.4 (25.8) 20.2 (10.8, 35.1)

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、各年齢群及び試験パートの被験者数；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] Part 3PK 解析集団における 12 歳以上 18 歳未満の被験者数（Part 1 のみ 18 歳以上 65 歳以下の被験者を含む）

[b] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 80 名であった。

[c] 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。

[d] 最初の PK 検体は、3002 試験では投与後 1 時間、1001 試験では投与後 10～15 分又は 0.5 時間に採取した。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.7.1、5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.10.1 及び表 14.2.10.3

表 2.7.2-21　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（ノンコンパートメント解析；グローバル PK 解析集団、1001 試験及び 3002 試験、OS 法）

パラメーター、単位	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値） 3002 試験 0 歳以上 6 歳未満 （n = 20）	3002 試験 6 歳以上 12 歳未満 （n = 19）	1001 試験 12 歳以上 18 歳未満 （n = 10）[a]	1001 試験 18 歳以上 65 歳以下 （n = 81）[b]
IR[c, d]、(IU/dL)/(IU/kg)	0.865 (84.4) 0.707 (0.337, 3.88)	0.841 (20.3) 0.872 (0.497, 1.17)	0.806 (25.3) 0.801 (0.470, 1.09)	0.919 (22.5) 0.909 (0.442, 1.42)
C_{max}[c, d]、IU/dL	43.7 (83.0) 36.0 (19.0, 194)	42.3 (20.1) 43.6 (25.1, 58.3)	44.8 (23.8) 45.3 (30.4, 63.2)	49.3 (18.8) 49.5 (26.7, 71.3)
AUC_t、IU•h/dL	545 (47.7) 512 (180, 1350)	635 (32.3) 687 (273, 956)	911 (35.7) 918 (371, 1440)	1140 (35.4) 1110 (441, 2440)
AUC_{inf}、IU•h/dL	610 (62.1) 539 (186, 2010)	683 (33.2) 753 (274, 1050)	928 (36.7) 922 (372, 1480)	1180 (38.3) 1130 (442, 2580)
CL、mL/h/kg	10.8 (58.6) 9.42 (2.52, 30.4)	8.44 (42.4) 6.64 (4.76, 18.0)	6.27 (47.5) 5.43 (3.37, 13.5)	5.04 (44.6) 4.46 (2.01, 12.7)
V_{ss}、mL/kg	142 (35.7) 134 (52.4, 294)	121 (21.7) 115 (84.0, 180)	114 (19.4) 118 (79.0, 143)	102 (23.4) 96.7 (58.8, 198)
$t_{1/2}$、h	10.9 (48.6) 9.75 (6.32, 31.1)	10.3 (26.6) 9.92 (5.95, 17.0)	13.3 (32.5) 12.8 (7.69; 20.2)	14.9 (29.1) 14.3 (8.05, 35.0)
MRT、h	12.2 (31.8) 12.2 (4.14, 20.4)	12.8 (17.5) 13.3 (8.69, 16.3)	20.5 (34.7) 19.0 (9.11, 32.4)	22.5 (29.5) 21.7 (10.7, 50.5)

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；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、各年齢群及び試験パートの被験者数；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子；OS、凝固一段法；$t_{1/2}$、半減期；V_{ss}、定常状態での分布容積

[a] Part 3 PK 解析集団における 12 歳以上 18 歳未満の被験者数（Part 1 のみ 18 歳以上 65 歳以下の被験者を含む）。

[b] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 80 名であった。

[c] 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。

[d] 最初の PK 検体は、3002 試験では投与後 1 時間、1001 試験では投与後 10～15 分又は 0.5 時間に採取した。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.7.1、5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.10.2 及び表 14.2.10.4

1001 試験における年齢群間での初回及び反復 PK 評価の比較

全体的に、1001 試験の各年齢群（12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 65 歳以下）で、ChS 法（表 2.7.2-22）及び OS 法（表 2.7.2-23）ともに PK パラメーターは初回 PK 評価と反復 PK 評価の間で類似していた。この一貫性は、12 歳以上 65 歳以下の全被験者における初回 PK 評価と反復 PK 評価の間の 3～6 箇月間にわたる安定した（時間に依存しない）PK プロファイルを示している。

さらに、初回及び反復 PK 評価では、12 歳以上 18 歳未満の被験者と 18 歳以上 65 歳以下の被験者の間で意味のある差は認められなかった。

注：12 歳以上 18 歳未満の年齢群の日本人被験者は 2 名のみであったため、日本人被験者については、年齢群別の部分集団解析は行わなかった。

表 2.7.2-22　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約（ノンコンパートメント解析；Part 1 及び Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）			
	12 歳以上 18 歳未満 [a]		18 歳以上 65 歳以下	
パラメーター、単位	初回 PK （n = 10）	反復 PK （n = 5）	初回 PK （n = 81）[b]	反復 PK （n = 25）[c,d]
IR[e]、(IU/dL)/(IU/kg)	1.69 (24.8) 1.76 (0.880, 2.44)	1.86 (13.7) 1.92 (1.53, 2.16)	2.00 (20.8) 1.99 (0.868, 2.90)	2.02 (18.2) 1.90 (1.54, 3.20)
C_{max}[e]、IU/dL	89.7 (24.8) 92.4 (45.5, 131)	102 (8.27) 99.7 (90.5, 112)	106 (18.1) 106 (62.4, 151)	109 (18.3) 105 (80.5, 162)
AUC_t、IU•h/dL	1480 (36.5) 1470 (642, 2300)	1980 (18.2) 1930 (1500, 2460)	1890 (32.0) 1850 (895, 3840)	1800 (36.5) 1800 (915, 3860)
AUC_{inf}、IU•h/dL	1540 (36.5) 1520 (683, 2380)	2030 (18.9) 1970 (1530, 2510)	1960 (33.1) 1910 (932, 4090)	1850 (37.4) 1840 (928, 4110)
CL、mL/h/kg	3.80 (46.9) 3.31 (2.10, 7.32)	2.52 (19.5) 2.47 (1.99, 3.25)	2.90 (34.4) 2.67 (1.26, 5.79)	3.15 (36.8) 2.74 (1.31, 5.99)
V_{ss}、mL/kg	68.5 (29.9) 62.0 (45.9, 121)	54.6 (16.1) 50.2 (46.9, 67.4)	55.2 (20.8) 53.2 (32.4, 99.6)	52.9 (16.8) 51.4 (31.5, 69.9)
$t_{1/2}$、h	14.3 (33.3) 13.5 (6.32, 23.8)	14.9 (26.4) 12.7 (12.0, 21.1)	14.2 (26.0) 13.7 (7.54, 23.9)	12.5 (29.7) 12.0 (7.60, 23.5)
MRT、h	20.0 (32.2) 18.6 (9.17, 31.7)	22.3 (25.2) 19.0 (18.0, 30.9)	20.4 (25.8) 20.2 (10.8, 35.1)	18.2 (28.5) 18.2 (11.7, 34.7)

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、各年齢群及び試験パートの被験者数；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] Part 3 PK 解析集団における 12 歳以上 18 歳未満の被験者数（Part 1 のみ 18 歳以上 65 歳以下の被験者を含む）。

[b] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 80 名であった。

[c] Part 3 PK 解析集団における 18 歳以上 65 歳以下の被験者数（Part 1 には反復 PK 評価を含めなかった）。

[d] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 24 名であった。

[e] 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：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.7.1

表 2.7.2-23　本剤 50 IU/kg 初回及び反復投与後の FVIII 薬物動態パラメーターの年齢群別要約（ノンコンパートメント解析；Part 1 及び Part 3 グローバル PK 解析集団、1001 試験、OS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）			
	12 歳以上 18 歳未満 [a]		18 歳以上 65 歳以下	
パラメーター、単位	初回 PK （n = 10）	反復 PK （n = 5）	初回 PK （n = 81） [b]	反復 PK （n = 25） [c, d]
IR[e]、(IU/dL)/(IU/kg)	0.806 (25.3) 0.801 (0.470, 1.09)	0.933 (26.0) 0.908 (0.697, 1.33)	0.919 (22.5) 0.909 (0.442, 1.42)	0.853 (19.7) 0.830 (0.585, 1.36)
C_{max}[e]、IU/dL	44.8 (23.8) 45.3 (30.4, 63.2)	50.7 (24.2) 47.4 (35.6, 66.7)	49.3 (18.8) 49.5 (26.7, 71.3)	46.5 (18.2) 45.4 (33.0, 70.8)
AUC_t、IU•h/dL	911 (35.7) 918 (371, 1440)	1200 (8.78) 1200 (1040, 1330)	1140 (35.4) 1110 (441, 2440)	1000 (38.8) 988 (501, 2320)
AUC_{inf}、IU•h/dL	928 (36.7) 922 (372, 1480)	1220 (10.0) 1210 (1040, 1360)	1180 (38.3) 1130 (442, 2580)	1020 (39.9) 1000 (502, 2420)
CL、mL/h/kg	6.27 (47.5) 5.43 (3.37, 13.5)	4.11 (10.6) 4.04 (3.68, 4.81)	5.04 (44.6) 4.46 (2.01, 12.7)	5.73 (35.1) 5.10 (2.23, 9.95)
V_{ss}、mL/kg	114 (19.4) 118 (79.0, 143)	95.5 (19.6) 92.5 (73.5, 122)	102 (23.4) 96.7 (58.8, 198)	107 (17.0) 106 (61.6, 140)
$t_{1/2}$、h	13.3 (32.5) 12.8 (7.69, 20.2)	14.9 (31.0) 12.0 (11.4, 21.9)	14.9 (29.1) 14.3 (8.05, 35.0)	13.9 (26.4) 13.4 (10.1, 23.4)
MRT、h	20.5 (34.7) 19.0 (9.11, 32.4)	23.6 (25.9) 21.1 (17.6, 31.8)	22.5 (29.5) 21.7 (10.7, 50.5)	20.2 (27.5) 20.1 (13.0, 35.5)

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；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、各年齢群及び試験パートの被験者数；OS、凝固一段法；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] Part 3PK 解析集団における 12 歳以上 18 歳未満の被験者数（Part 1 のみ 18 歳以上 65 歳以下の被験者を含む）。

[b] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 80 名であった。

[c] Part 3 PK 解析集団における 18 歳以上 65 歳以下の被験者数（Part 1 には反復 PK 評価を含めなかった）。

[d] IR 及び C_{max} について投与前値で補正した測定値を有する被験者数は 24 名であった。

[e] 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：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.17.7.1

2.7.2.3.4.1.3　人種

母集団 PK モデルの共変量解析を実施した結果、人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）は CL 又は V1 に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（詳細については 5.3.3.5 項、Population PK Report、図 6 及び図 7 参照）。

カテゴリカルな共変量である民族（日本人 vs.日本人以外）の解析では、日本人は CL 又は V1 に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-13 参照）。

2.7.2.3.4.1.4　その他の要因

母集団 PK モデルの共変量解析を実施した結果、ベースラインでの VWF 値は CL に対して統計学的に有意な影響を及ぼした。その他の共変量（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、アラニン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、ADA の有無）には、130 名を対象とした解析で意味のある効果が認められなかった（詳細については 5.3.3.5 項、Population PK Report、図 4～7 参照）。

2.7.2.3.4.2　外因性要因

母集団 PK モデルの共変量解析を実施した結果、地理的地域（北米、欧州、アフリカ、アジア太平洋及び中東、米国 vs.米国以外）には、130 名を対象とした解析で意味のある効果が認められなかった（詳細については 5.3.3.5 項、Population PK Report、図 6 及び 7 参照）。

本剤の高含量製剤［3000 IU/バイアル（溶解時 600 IU/mL）］と低含量製剤［250 IU/バイアル（溶解時 100 IU/mL）］のノンコンパートメント PK 解析の結果は類似していた（2.7.2.2.1 項）。さらに、1001 試験及び 3002 試験で用いた本剤のロット間で意味のある差は認められなかった（2.7.2.3.1 項）。

2.7.2.4　特別な試験 - 免疫原性試験

全体的に、PK の所見は免疫原性試験の所見を裏付けるものであった。本剤を投与された被験者から、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は検出されなかった。非中和 ADA がいずれかの時点で陽性であった 14 名［日本人被験者 2 名、日本人以外の被験者 2 名（1001 試験）、日本人以外の被験者 10 名（3002 試験）］の FVIII 活性プロファイル又は PK パラメーターには、ADA 陰性であった 116 名と比べて意味のある差は認められなかった。

本剤の臨床開発プログラム中に実施した免疫原性試験の概要を 2.7.1.1.3 項に、バリデーション報告書を 5.3.1.4 項に、結果を、2.7.4.2.1.4.3.1、2.7.4.2.1.4.3.2 及び 2.7.4.2.1.4.3.3 項にそれぞれ示す。

2.7.2.5　全体的結論

本剤の臨床開発プログラムで本剤の PK 特性が明らかにされ、本剤はルリオクトコグアルファと比べて改善された PK プロファイル（AUC 増加、CL 低下及び $t_{1/2}$ 延長）を示した。さらに、本剤反復投与時の PK は時間に依存せず安定していた。0 歳以上 12 歳未満の被験者と 12 歳以上 65 歳以下の被験者の間では PK パラメーターの差は小さく、対象集団の差に基づく予想と一致した。

FVIII 活性及び本剤の PK プロファイルは日本人被験者と日本人以外の被験者の間で類似していた。したがって、グローバル対象集団に対して提案する用法・用量は日本人血友病 A 患者にとっても適切であると考えられる。

結論として、臨床試験並びに母集団 PK モデル及びシミュレーションで示された本剤の改善された PK プロファイルにより、製品表示で提案する推奨用法・用量に従って本剤を使用することは、人種又は民族を問わず、妥当であると考えられる。なお、臨床試験における本剤の用

法・用量（20～50 IU/kg の週 2～3 回投与）により認められた有効性は、本剤投与から得られた PK パラメーター及びシミュレートされたトラフ値と合致していた。

2.7.2.6　付録

表 2.7.2-24　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 単回投与後にベースライン値より上の部分の FVIII 活性（本剤の投与による）が 1%超に維持される期間のシミュレーション結果（ChS 法）

	シミュレートした本剤単回投与の用量			
パラメーター、単位	**20 IU/kg**	**30 IU/kg**	**40 IU/kg**	**50 IU/kg**
期間の中央値［90% PI］、日間	2.5 [1.5, 4.5]	2.8 [1.6, 5.0]	3.0 [1.7, 5.4]	3.2 [1.8, 5.7]
期間の 25 パーセンタイル、日間	2.0	2.2	2.4	2.5

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PI、予測区間；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：ベースライン値は上記シミュレーションにおける血漿中内因性 FVIII 活性の中央値（0.765%）を表す。
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 6

表 2.7.2-25　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 反復投与後に 1%超となる、ベースライン値より上の部分の FVIII 活性（本剤の投与による）トラフ値のシミュレーション結果（ChS 法）

シミュレートした投与レジメン（投与日）	FVIII 活性のトラフ値、IU/dL［中央値（90% PI）］			
	20 IU/kg	**30 IU/kg**	**40 IU/kg**	**50 IU/kg**
2 日ごと	2.2 [0.2, 9.2]	3.3 [0.4, 13.9]	4.4 [0.5, 18.5]	5.5 [0.6, 23.2]
3 日ごと	0.5 [0.02, 3.7]	0.8 [0.03, 5.5]	1.0 [0.04, 7.3]	1.3 [0.06, 9.2]
週 2 回（Day 0 及び 3）				
Day 3	0.5 [0.02, 3.5]	0.8 [0.03, 5.2]	1.0 [0.04, 6.9]	1.3 [0.05, 8.6]
Day 7	0.1 [0.002, 1.6]	0.2 [0.003, 2.5]	0.2 [0.004, 3.3]	0.3 [0.004, 4.1]
週 2 回（Day 0 及び 3.5）				
Day 3.5	0.3 [0.006, 2.4]	0.4 [0.01, 3.6]	0.5 [0.01, 4.8]	0.6 [0.02, 6.0]
Day 7	0.3 [0.006, 2.4]	0.4 [0.01, 3.6]	0.5 [0.01, 4.8]	0.6 [0.02, 6.0]
週 3 回（Day 0、2 及び 4）				
Day 2	2.1 [0.2, 7.7]	3.1 [0.4, 11.5]	4.1 [0.5, 15.3]	5.1 [0.6, 19.2]
Day 4	2.2 [0.2, 8.9]	3.3 [0.4, 13.3]	4.3 [0.5, 17.8]	5.4 [0.6, 22.3]
Day 7	0.5 [0.02, 4.1]	0.8 [0.03, 6.2]	1.1 [0.04, 8.3]	1.3 [0.05, 10.3]
週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）				
Day 2	2.0 [0.2, 7.7]	3.1 [0.4, 11.5]	4.1 [0.5, 15.3]	5.1 [0.6, 19.2]
Day 4.5	1.1 [0.07, 6.0]	1.6 [0.1, 9.0]	2.1 [0.1, 11.9]	2.7 [0.2, 14.9]
Day 7	1.0 [0.07, 5.7]	1.6 [0.1, 8.6]	2.1 [0.1, 11.5]	2.6 [0.2, 14.4]

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；PI、予測区間
注：すべてのレジメンで、シミュレートされたトラフ活性値は次のシミュレートされた用量の直前から取った。ベースライン値は上記シミュレーションにおける血漿中内因性 FVIII 活性の中央値（0.765%）を表す。
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 7

表 2.7.2-26　本剤 20、30、40 及び 50 IU/kg 反復投与後の FVIII 活性のトラフ値（本剤の投与による）が 1%超に維持される被験者の割合（ChS 法）

シミュレートした投与レジメン（投与日）	FVIII 活性が 1%超上回る被験者の割合、%			
	20 IU/kg	**30 IU/kg**	**40 IU/kg**	**50 IU/kg**
2 日ごと	75.3	84.2	88.7	91.3
3 日ごと	31.6	42.8	50.7	56.6
週 2 回（Day 0 及び 3）				
Day 3	30.9	42.2	50.0	56.0
Day 7	10.5	16.6	21.6	25.9
週 2 回（Day 0 及び 3.5）				
Day 3.5	18.2	26.9	33.7	39.2
Day 7	18.2	26.9	33.7	39.2
週 3 回（Day 0、2 及び 4）				
Day 2	74.3	83.6	88.3	91.0
Day 4	75.1	84.0	88.5	91.2
Day 7	33.2	44.1	51.7	57.4
週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）				
Day 2	74.5	83.8	88.5	91.2
Day 4.5	52.1	63.9	71.1	76.0
Day 7	51.2	63.3	70.6	75.7

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子
引用：5.3.3.5 項、Population PK Report、表 7

1001 試験 CSR、表 14.2.11.2.1：Part 1 – FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected

1001 試験 CSR、表 14.2.11.17.1：Part 1 – FVIII activities of Advate CS baseline uncorrected after dose adjustment

1001 試験 CSR、表 14.2.13.1.2：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters – Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.13.2.1：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%

1001 試験 CSR、表 14.2.13.2.2：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% - Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.13.3.2：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment – Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.13.4.1：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1%

1001 試験 CSR、表 14.2.13.4.2：Part 1 – Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1% - Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.15.1.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; initial PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.2.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; repeat PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.3.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; initial PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.4.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; repeat PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.17.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627, 3000 and 250 IU/vial strengths CS baseline uncorrected; initial PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.21.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; initial PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.22.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; repeat PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.23.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; initial PK

1001 試験 CSR、表 14.2.15.24.1：Part 3 – FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; repeat PK

1001 試験 CSR、表 14.2.17.1.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.17.2.1：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%

1001 試験 CSR、表 14.2.17.2.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.17.3.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths; Initial PK Only Patients whose dosing is withing ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.17.4.1：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only

1001 試験 CSR、表 14.2.17.4.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.17.5.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

1001 試験 CSR、表 14.2.17.6.1：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%

1001 試験 CSR、表 14.2.17.6.2：Part 3 – Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

3002 試験 CSR、表 14.2.9.1：FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected

3002 試験 CSR、表 14.2.9.2：FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected

3002 試験 CSR、表 14.2.12.3：Summary of FVIII PK Parameters, Patients whose dosing is within ± 10% range of planned dose

Table 14.2.11.2.1 Part 1 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	30 mins	1 hour	4 hours	8 hours	10 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours
0400001-1001	<1.00	126	130	115	94.7	87.4	48.4	42.4	NS	19.2	8.69
0400001-1003	<1.00	145	147	99.5	78.1	50.7	29.2	NS	16.1	6.30	1.53
0400012-1004	1.05	129	115	88.9	66.9	57.0	27.6	NS	17.3	7.08	2.79
2760030-1001	<1.00	97.4	88.9	79.1	67.1	64.3	26.3	22.2	NS	10.8	4.22
2760030-1002	<1.00	128	111	78.2	58.2	46.7	16.2	10.2	NS	3.44	1.37
2760030-1003	<1.00	109	109	74.5	57.0	44.8	19.4	NS	14.4	5.13	1.41
2760030-1005	<1.00	129	121	95.3	78.2	72.7	38.2	NS	24.7	10.7	2.81
2760030-1006	1.17	109	105	90.6	80.3	63.7	34.3	NS	27.8	13.2	4.52
2760030-1007	<1.00	107	108	82.1	60.5	62.1	28.5	NS	21.8	9.84	3.67
2760058-1001	<1.00	105	106	76.6	54.4	42.9	14.3	NS	8.48	2.47	<1.00
2760066-1001	<1.00	99.6	92.9	74.2	46.5	40.5	15.8	NS	10.3	4.38	1.42
2760066-1003	<1.00	113	108	84.9	61.1	56.3	18.4	NS	12.8	3.86	1.56
2760070-1001	<1.00	93.7	89.5	78.7	62.7	58.2	27.5	NS	18.6	7.50	2.57
2760070-1002	<1.00	115	111	92.9	80.4	66.1	38.9	NS	23.6	13.0	4.72
3800022-1001	<1.00	85.3	80.8	61.9	46.1	39.2	16.3	NS	8.96	2.94	<1.00
3800022-1002	<1.00	141	108	107	90.4	84.2	44.1	NS	33.1	15.3	4.98
3800023-1001	<1.00	96.7	99.1	83.7	69.2	65.2	31.5	NS	22.8	11.3	4.06
3800023-1002	<1.00	106	106	94.3	68.3	64.8	36.4	NS	22.7	11.0	3.86
8400116-1001	<1.00	140	143	117	110	107	61.0	NS	37.5	19.2	6.02
8400154-1001	1.48	113	110	87.9	76.5	68.7	41.8	NS	28.8	14.8	4.91
8400154-1003	<1.00	106	101	77.2	60.1	53.6	21.0	NS	10.5	3.92	1.49
8400155-1001	5.43	78.8	78.7	75.1	65.5	61.1	38.5	NS	25.9	18.2	8.04
8400155-1002	<1.00	114	111	85.8	68.1	52.4	18.2	NS	11.8	3.78	1.02
8400184-1001	<1.00	101	107	84.0	72.1	71.6	43.9	NS	36.7	20.8	11.8
8400184-1002	<1.00	114	104	84.6	67.3	53.1	22.7	NS	16.5	3.65	<1.00
8400184-1003	<1.00	107	109	79.6	52.8	46.1	15.6	NS	11.0	2.65	<1.00
8400204-1001	6.18	138	131	107	82.1	79.2	40.9	NS	24.4	15.1	8.91

Source: Listing 16.2.9.6.1
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing); NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.11.2.1 Part 1 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	30 mins	1 hour	4 hours	8 hours	10 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours
n	27	27	27	27	27	27	27	3	24	27	23
Mean	0.567	113	109	87.2	69.4	61.5	30.2	24.9	20.3	9.61	4.19
SD	1.56	17.0	16.1	13.0	14.5	15.6	12.1	16.3	8.62	5.85	2.87
CV (%)	276	15.1	14.9	15.0	20.9	25.4	40.1	65.3	42.5	60.9	68.6
Median	0.00	109	108	84.6	67.3	61.1	28.5	22.2	20.2	9.84	3.86
Min	0.00	78.8	78.7	61.9	46.1	39.2	14.3	10.2	8.48	2.47	1.02
Max	6.18	145	147	117	110	107	61.0	42.4	37.5	20.8	11.8
Geometric Mean	2.28	112	107	86.3	68.0	59.7	27.9	21.3	18.5	7.80	3.34

Source: Listing 16.2.9.6.1
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing); NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.11.17.1 Part 1 - FVIII activities of Advate CS baseline uncorrected after dose adjustment (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	30 mins	1 hour	4 hours	8 hours	10 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours
0400001-1001	<1.00	144	136	107	86.0	76.3	39.4	32.4	NS	13.8	5.60
0400001-1003	<1.00	132	119	84.5	54.4	46.4	16.8	NS	10.1	3.09	1.01
0400012-1004	<1.00	138	121	79.7	36.4	42.2	15.4	NS	8.60	4.30	1.65
2760030-1001	1.39	108	97.5	71.6	51.3	49.2	20.3	14.0	NS	5.59	2.33
2760030-1002	<1.00	121	111	57.7	34.8	27.2	8.77	5.30	NS	1.99	1.12
2760030-1003	<1.00	99.0	92.6	63.0	42.3	34.6	12.8	NS	6.32	1.75	NA
2760030-1005	<1.00	69.7	59.8	39.2	25.1	23.1	9.54	NS	5.84	1.49	NA
2760030-1006	<1.00	135	135	85.5	60.3	56.0	26.6	NS	18.2	6.60	2.40
2760030-1007	<1.00	101	97.0	78.5	65.3	53.7	25.8	NS	19.9	7.96	3.15
2760058-1001	<1.00	106	98.7	69.0	42.1	32.1	7.50	NS	4.69	NA	NA
2760066-1001	<1.00	113	93.8	58.4	33.0	27.9	8.32	NS	5.13	1.40	NA
2760066-1003	<1.00	126	118	76.5	47.1	40.7	11.7	NS	7.84	2.33	NA
2760070-1001	<1.00	118	112	72.7	53.2	44.4	19.4	NS	11.8	5.44	1.81
2760070-1002	<1.00	116	115	82.5	50.5	53.6	24.0	NS	20.0	9.03	3.61
3800022-1001	<1.00	87.3	84.8	56.1	34.2	30.6	8.69	NS	5.25	1.80	NA
3800022-1002	<1.00	114	107	95.6	68.6	62.1	28.5	NS	21.5	9.20	3.19
3800023-1001	<1.00	116	106	78.5	56.9	51.0	19.7	NS	11.6	5.15	1.42
3800023-1002	1.11	115	103	83.1	56.5	49.1	23.9	NS	15.7	6.58	2.47
8400116-1001	4.44	143	138	97.6	80.8	74.1	33.6	NS	20.5	9.80	3.18
8400154-1001	1.90	137	130	91.3	53.9	60.2	25.4	NS	16.2	7.01	2.78
8400154-1003	<1.00	125	117	64.2	49.8	41.2	13.9	NS	7.54	2.27	NA
8400155-1001	27.4	114	107	90.1	73.5	65.3	31.4	NS	21.9	13.5	7.06
8400155-1002	<1.00	136	127	73.8	52.2	43.1	12.8	NS	8.25	2.38	NA
8400184-1001	0.930	107	102	76.1	60.1	54.0	27.7	NS	20.9	11.5	8.65
8400184-1002	<1.00	114	111	71.8	46.8	41.7	12.8	NS	7.45	1.39	NA
8400184-1003	<1.00	109	100	66.0	36.0	32.5	8.22	NS	4.18	NA	NA
8400204-1001	5.04	142	136	98.2	71.4	62.5	32.4	NS	19.3	11.7	6.56

Source: Listing 16.2.9.6.1
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] NA=Not Applicable (LLOQ); ND=Not Done (see listing); NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.11.17.1 Part 1 - FVIII activities of Advate CS baseline uncorrected after dose adjustment (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	30 mins	1 hour	4 hours	8 hours	10 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours
n	27	27	27	27	27	27	27	3	24	25	17
Mean	1.56	118	110	76.6	52.7	47.2	19.4	17.2	12.4	5.88	3.41
SD	5.32	17.6	17.9	15.1	15.1	14.1	9.19	13.8	6.42	4.01	2.23
CV (%)	340	14.9	16.2	19.7	28.6	29.8	47.2	80.3	51.6	68.2	65.5
Median	0.00	116	111	76.5	52.2	46.4	19.4	14.0	10.8	5.44	2.78
Min	0.00	69.7	59.8	39.2	25.1	23.1	7.50	5.30	4.18	1.39	1.01
Max	27.4	144	138	107	86.0	76.3	39.4	32.4	21.9	13.8	8.65
Geometric Mean	2.89	117	109	75.0	50.6	45.1	17.3	13.4	10.8	4.52	2.83

Source: Listing 16.2.9.6.1
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] NA=Not Applicable (LLOQ); ND=Not Done (see listing); NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.13.1.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters - Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose (PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.80	140	NC	1770	1850	13.4	3.05	53.4	47.9	17.3
SD	0.401	19.7	NC	585	641	4.41	1.13	11.0	9.03	5.60
CV (%)	14.3	14.1	NC	32.9	34.6	33.0	37.1	20.6	18.9	32.3
Median	2.71	136	0.583	1750	1790	13.8	2.81	51.3	46.0	17.2
Min	1.64	81.8	0.450	804	827	7.19	1.59	38.5	34.9	9.83
Max	3.42	169	0.800	2990	3150	22.2	6.05	78.5	80.7	31.1
Geo. Mean	2.77	138	NC	1680	1750	12.7	2.86	52.4	47.2	16.5
CSL627										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.28	115	NC	2030	2130	14.7	2.55	51.0	49.3	20.6
SD	0.331	16.6	NC	564	634	3.72	0.738	8.09	6.64	5.45
CV (%)	14.5	14.4	NC	27.8	29.8	25.4	28.9	15.9	13.5	26.5
Median	2.22	111	0.683	1970	2070	14.5	2.42	51.5	49.5	20.8
Min	1.58	78.8	0.467	1250	1280	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	3.89	66.9	61.6	34.5
Geo. Mean	2.26	114	NC	1960	2040	14.2	2.45	50.3	48.9	20.0

Source: Listing 16.2.9.6.2
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.1.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.76	138	NC	1660	1710	11.7	3.25	50.5	46.8	15.6
SD	0.416	20.5	NC	530	564	3.70	1.12	12.2	9.47	4.76
CV (%)	15.0	14.8	NC	32.0	32.9	31.8	34.5	24.2	20.3	30.6
Median	2.70	136	0.583	1660	1670	11.3	2.99	47.3	44.7	15.2
Min	1.64	81.8	0.450	804	827	4.77	1.59	31.8	32.5	8.11
Max	3.37	169	0.800	2990	3150	20.2	6.05	78.5	80.7	29.5
Geo. Mean	2.73	136	NC	1580	1620	11.1	3.08	49.2	46.0	15.0
CSL627										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.27	114	NC	1990	2070	14.1	2.61	50.6	48.9	19.8
SD	0.334	16.8	NC	546	608	3.37	0.706	8.01	6.61	4.84
CV (%)	14.7	14.7	NC	27.5	29.4	23.9	27.0	15.8	13.5	24.5
Median	2.20	110	0.683	1940	2000	13.7	2.50	51.4	49.0	19.5
Min	1.47	73.4	0.467	1250	1280	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	3.89	66.9	61.6	34.5
Geo. Mean	2.24	113	NC	1920	1990	13.8	2.52	49.9	48.4	19.2

Source: Listing 16.2.9.6.2
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.1.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.15	108	NC	2000	2100	14.0	2.69	50.7	50.4	20.4
SD	0.380	18.9	NC	628	719	4.42	1.01	16.3	10.2	6.33
CV (%)	17.7	17.5	NC	31.3	34.3	31.5	37.4	32.1	20.3	31.0
Median	2.15	108	0.600	1960	1990	13.3	2.49	49.2	49.2	20.0
Min	1.26	63.2	0.450	886	904	8.80	1.43	31.7	33.2	11.4
Max	3.19	159	1.12	3370	3510	26.4	5.53	119	89.4	37.9
Geo. Mean	2.12	106	NC	1910	1980	13.4	2.53	49.0	49.5	19.6
CSL627										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	1.09	56.3	NC	1260	1340	15.5	4.13	86.1	88.8	23.3
SD	0.157	7.83	NC	361	444	4.96	1.30	14.9	12.5	7.44
CV (%)	14.3	13.9	NC	28.6	33.2	31.9	31.6	17.3	14.0	31.9
Median	1.07	56.2	0.725	1140	1190	15.5	4.20	89.1	88.6	24.0
Min	0.834	41.8	0.500	668	674	9.41	2.01	56.8	58.8	13.2
Max	1.43	71.3	1.25	2010	2510	35.0	7.42	110	110	50.5
Geo. Mean	1.08	55.8	NC	1210	1270	15.0	3.93	84.8	87.9	22.4

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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.1.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.10	105	NC	1840	1910	11.7	3.00	47.2	50.5	18.2
SD	0.425	21.2	NC	660	689	3.93	1.22	18.3	13.3	5.13
CV (%)	20.3	20.2	NC	35.9	36.2	33.6	40.8	38.7	26.3	28.2
Median	2.13	106	0.600	1790	1810	10.7	2.76	43.0	46.9	17.0
Min	1.14	56.8	0.450	370	753	6.95	1.44	31.6	33.2	11.1
Max	3.17	159	1.12	3360	3480	21.2	6.64	114	93.9	30.8
Geo. Mean	2.05	103	NC	1700	1790	11.1	2.80	44.9	49.2	17.6
CSL627										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	1.08	55.5	NC	1200	1260	14.3	4.32	82.8	88.7	22.1
SD	0.167	7.69	NC	336	402	5.24	1.27	18.4	14.4	7.14
CV (%)	15.5	13.9	NC	28.1	31.8	36.7	29.3	22.2	16.2	32.4
Median	1.06	54.7	0.725	1090	1160	13.9	4.32	84.1	87.1	22.0
Min	0.759	41.5	0.500	668	674	7.64	2.13	57.7	58.7	12.6
Max	1.42	71.1	1.25	2000	2370	33.5	7.42	129	124	48.3
Geo. Mean	1.07	55.0	NC	1150	1210	13.5	4.14	80.9	87.6	21.1

Source: Listing 16.2.9.6.2
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	2.71	136	NC	1560	1610	11.7	3.50	54.9	49.0	15.0
SD	0.446	21.0	NC	552	581	3.39	1.18	13.7	10.3	4.11
CV (%)	16.5	15.5	NC	35.3	36.1	29.1	33.7	25.0	21.1	27.3
Median	2.70	136	0.600	1440	1470	10.9	3.37	49.9	45.3	13.4
Min	1.64	81.8	0.483	804	827	7.19	1.59	39.2	36.3	9.83
Max	3.37	169	0.750	2990	3150	17.1	6.05	84.3	80.7	22.9
Geo. Mean	2.67	134	NC	1480	1520	11.2	3.31	53.4	48.1	14.5
CSL627										
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean	2.25	114	NC	1930	2010	13.9	2.76	51.8	49.9	19.4
SD	0.341	16.4	NC	615	683	3.75	0.882	9.15	7.94	5.29
CV (%)	15.2	14.4	NC	31.9	33.9	27.0	31.9	17.7	15.9	27.3
Median	2.16	109	0.692	1860	1900	13.1	2.63	52.2	49.7	18.1
Min	1.53	85.3	0.467	1110	1150	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	4.83	67.7	68.8	34.5
Geo. Mean	2.22	113	NC	1840	1910	13.5	2.63	51.0	49.3	18.8

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	2.71	136	NC	1560	1610	11.7	3.50	54.9	49.0	15.0
SD	0.446	21.0	NC	552	581	3.39	1.18	13.7	10.3	4.11
CV (%)	16.5	15.5	NC	35.3	36.1	29.1	33.7	25.0	21.1	27.3
Median	2.70	136	0.600	1440	1470	10.9	3.37	49.9	45.3	13.4
Min	1.64	81.8	0.483	804	827	7.19	1.59	39.2	36.3	9.83
Max	3.37	169	0.750	2990	3150	17.1	6.05	84.3	80.7	22.9
Geo. Mean	2.67	134	NC	1480	1520	11.2	3.31	53.4	48.1	14.5
CSL627										
n	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean	2.25	114	NC	1930	2010	13.9	2.76	51.8	49.9	19.4
SD	0.341	16.4	NC	615	683	3.75	0.882	9.15	7.94	5.29
CV (%)	15.2	14.4	NC	31.9	33.9	27.0	31.9	17.7	15.9	27.3
Median	2.16	109	0.692	1860	1900	13.1	2.63	52.2	49.7	18.1
Min	1.53	85.3	0.467	1110	1150	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	4.83	67.7	68.8	34.5
Geo. Mean	2.22	113	NC	1840	1910	13.5	2.63	51.0	49.3	18.8

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	2.14	109	NC	1830	1880	12.6	3.06	52.8	51.7	18.2
SD	0.431	21.1	NC	674	737	3.54	1.13	19.5	12.5	5.07
CV (%)	20.1	19.5	NC	36.9	39.2	28.1	37.0	37.0	24.2	27.8
Median	2.11	107	0.625	1720	1740	11.0	2.88	49.5	49.2	16.2
Min	1.26	63.2	0.500	886	904	8.80	1.43	31.7	33.2	11.4
Max	3.19	159	1.12	3370	3510	20.9	5.53	119	89.4	30.3
Geo. Mean	2.10	107	NC	1720	1760	12.2	2.86	50.3	50.5	17.6
CSL627										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	1.08	55.3	NC	1190	1260	15.0	4.43	89.4	91.1	22.2
SD	0.179	8.72	NC	361	443	4.93	1.44	18.6	14.8	7.34
CV (%)	16.5	15.8	NC	30.3	35.2	32.9	32.5	20.8	16.2	33.0
Median	1.07	55.1	0.675	1120	1160	14.2	4.32	93.1	90.6	21.5
Min	0.702	39.1	0.500	668	674	9.41	2.01	56.8	58.8	13.2
Max	1.43	71.3	1.25	2010	2510	35.0	7.67	139	126	50.5
Geo. Mean	1.07	54.6	NC	1140	1190	14.4	4.21	87.5	89.9	21.3

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	2.13	108	NC	1800	1850	11.5	3.12	48.5	50.7	17.6
SD	0.429	21.1	NC	677	739	3.95	1.15	18.8	12.3	5.24
CV (%)	20.1	19.4	NC	37.6	40.0	34.4	36.9	38.8	24.2	29.8
Median	2.10	107	0.625	1710	1720	10.6	2.91	44.4	47.8	15.8
Min	1.26	63.1	0.500	877	892	6.95	1.44	31.6	33.2	11.1
Max	3.17	159	1.12	3360	3480	20.8	5.61	114	87.8	30.1
Geo. Mean	2.09	106	NC	1690	1730	10.9	2.92	46.1	49.5	17.0
CSL627										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	1.07	54.9	NC	1160	1220	13.8	4.57	83.8	89.5	21.2
SD	0.179	8.69	NC	356	427	5.08	1.46	17.1	14.4	7.12
CV (%)	16.6	15.8	NC	30.6	35.0	36.9	32.0	20.4	16.1	33.5
Median	1.06	54.7	0.675	1080	1100	13.4	4.56	87.2	88.1	20.2
Min	0.699	38.9	0.500	668	674	7.64	2.13	57.7	58.7	12.6
Max	1.42	71.1	1.25	2000	2370	33.5	7.85	117	123	48.3
Geo. Mean	1.06	54.2	NC	1120	1160	13.1	4.34	82.0	88.4	20.4

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% - Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Mean	2.76	138	NC	1590	1640	11.7	3.40	53.3	48.0	15.2
SD	0.404	20.0	NC	551	581	3.48	1.12	12.2	9.66	4.17
CV (%)	14.6	14.5	NC	34.7	35.4	29.7	33.0	22.8	20.1	27.5
Median	2.72	136	0.600	1470	1510	11.1	3.27	48.8	44.8	13.4
Min	1.64	81.8	0.483	804	827	7.19	1.59	39.2	36.3	9.83
Max	3.37	169	0.750	2990	3150	17.1	6.05	78.5	80.7	22.9
Geo. Mean	2.73	136	NC	1510	1550	11.2	3.22	52.2	47.3	14.7
CSL627										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.28	115	NC	1970	2050	14.1	2.66	51.0	49.0	19.6
SD	0.309	15.5	NC	602	671	3.72	0.770	8.63	6.88	5.30
CV (%)	13.5	13.5	NC	30.6	32.7	26.4	28.9	16.9	14.1	27.0
Median	2.18	109	0.700	1930	1960	13.2	2.56	52.1	49.5	19.3
Min	1.88	93.7	0.467	1250	1280	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	3.89	66.9	61.6	34.5
Geo. Mean	2.26	114	NC	1890	1960	13.7	2.55	50.3	48.5	19.0

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Mean	2.76	138	NC	1590	1640	11.7	3.40	53.3	48.0	15.2
SD	0.404	20.0	NC	551	581	3.48	1.12	12.2	9.66	4.17
CV (%)	14.6	14.5	NC	34.7	35.4	29.7	33.0	22.8	20.1	27.5
Median	2.72	136	0.600	1470	1510	11.1	3.27	48.8	44.8	13.4
Min	1.64	81.8	0.483	804	827	7.19	1.59	39.2	36.3	9.83
Max	3.37	169	0.750	2990	3150	17.1	6.05	78.5	80.7	22.9
Geo. Mean	2.73	136	NC	1510	1550	11.2	3.22	52.2	47.3	14.7
CSL627										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.28	115	NC	1970	2050	14.1	2.66	51.0	49.0	19.6
SD	0.309	15.5	NC	602	671	3.72	0.770	8.63	6.88	5.30
CV (%)	13.5	13.5	NC	30.6	32.7	26.4	28.9	16.9	14.1	27.0
Median	2.18	109	0.700	1930	1960	13.2	2.56	52.1	49.5	19.3
Min	1.88	93.7	0.467	1250	1280	9.13	1.40	31.8	32.4	12.8
Max	2.90	147	1.25	3390	3520	23.9	3.89	66.9	61.6	34.5
Geo. Mean	2.26	114	NC	1890	1960	13.7	2.55	50.3	48.5	19.0

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	2.16	109	NC	1860	1920	12.7	2.97	51.8	50.7	18.4
SD	0.436	21.7	NC	677	741	3.62	1.09	19.6	12.0	5.17
CV (%)	20.2	20.0	NC	36.3	38.6	28.4	36.9	37.9	23.8	28.1
Median	2.15	108	0.617	1770	1790	11.2	2.79	47.0	46.8	16.3
Min	1.26	63.2	0.500	886	904	8.80	1.43	31.7	33.2	11.4
Max	3.19	159	1.12	3370	3510	20.9	5.53	119	89.4	30.3
Geo. Mean	2.12	107	NC	1750	1800	12.3	2.78	49.3	49.5	17.8
CSL627										
n	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
Mean	1.10	56.0	NC	1210	1280	15.1	4.29	87.2	89.5	22.5
SD	0.163	8.19	NC	355	438	5.01	1.29	15.5	13.0	7.40
CV (%)	14.9	14.6	NC	29.3	34.2	33.3	30.1	17.8	14.5	32.9
Median	1.07	55.4	0.683	1120	1180	14.6	4.25	92.2	89.4	21.7
Min	0.834	41.8	0.500	668	674	9.41	2.01	56.8	58.8	13.2
Max	1.43	71.3	1.25	2010	2510	35.0	7.42	110	110	50.5
Geo. Mean	1.09	55.4	NC	1170	1220	14.5	4.10	85.8	88.6	21.6

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.2.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Treatment	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										
Advate										
n	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	2.15	109	NC	1840	1890	11.6	3.03	47.3	49.6	17.8
SD	0.435	21.7	NC	680	744	4.06	1.12	18.7	11.8	5.35
CV (%)	20.2	19.9	NC	37.0	39.4	35.0	36.8	39.5	23.7	30.1
Median	2.14	107	0.617	1760	1760	10.6	2.84	43.0	46.1	15.9
Min	1.26	63.1	0.500	877	892	6.95	1.44	31.6	33.2	11.1
Max	3.17	159	1.12	3360	3480	20.8	5.61	114	87.8	30.1
Geo. Mean	2.11	107	NC	1730	1760	11.0	2.84	45.0	48.6	17.1
CSL627										
n	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
Mean	1.09	55.6	NC	1180	1240	13.9	4.42	82.3	88.1	21.5
SD	0.164	8.18	NC	350	422	5.14	1.31	16.0	12.9	7.18
CV (%)	15.0	14.7	NC	29.5	34.0	36.9	29.7	19.4	14.6	33.4
Median	1.06	55.1	0.683	1080	1100	13.5	4.55	86.5	87.1	20.8
Min	0.828	41.5	0.500	668	674	7.64	2.13	57.7	58.7	12.6
Max	1.42	71.1	1.25	2000	2370	33.5	7.42	106	107	48.3
Geo. Mean	1.08	55.0	NC	1140	1180	13.2	4.23	80.8	87.2	20.6

Source: Listing 16.2.9.6.3
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; 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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.13.3.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment - Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR¹ ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax¹ (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last¹ (IU*h/dL)	AUC0-∞¹ (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL¹ (mL/h/kg)	Vz¹ (mL/kg)	Vss¹ (mL/kg)
CS									
Baseline Uncorrected									
Advate									
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.39	119	NC	1510	1580	13.4	3.58	62.6	56.2
SD	0.342	16.8	NC	498	546	4.41	1.33	12.9	10.6
CV (%)	14.3	14.1	NC	32.9	34.6	33.0	37.1	20.5	18.8
Median	2.31	116	0.583	1490	1520	13.8	3.30	60.2	54.0
Min	1.39	69.7	0.450	685	705	7.19	1.86	45.2	41.0
Max	2.91	144	0.800	2550	2690	22.1	7.10	92.1	94.7
Geo. Mean	2.36	118	NC	1430	1490	12.7	3.36	61.5	55.4

Source: Listing 16.2.9.6.4
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; ¹Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.13.3.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR[1] ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax[1] (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last[1] (IU*h/dL)	AUC0-∞[1] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL[1] (mL/h/kg)	Vz[1] (mL/kg)	Vss[1] (mL/kg)
CS									
Baseline Corrected									
Advate									
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.35	118	NC	1410	1460	11.7	3.81	59.3	54.9
SD	0.354	17.4	NC	452	481	3.70	1.32	14.4	11.1
CV (%)	15.0	14.8	NC	32.0	32.9	31.8	34.5	24.2	20.2
Median	2.30	116	0.583	1410	1430	11.3	3.51	55.5	52.4
Min	1.39	69.7	0.450	685	705	4.77	1.86	37.4	38.1
Max	2.87	144	0.800	2550	2690	20.2	7.10	92.1	94.7
Geo. Mean	2.32	116	NC	1340	1380	11.1	3.61	57.7	54.0

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; [1]Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.13.4.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR[1] ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax[1] (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last[1] (IU*h/dL)	AUC0-∞[1] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL[1] (mL/h/kg)	Vz[1] (mL/kg)	Vss[1] (mL/kg)
CS									
Baseline Uncorrected									
Advate									
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.30	116	NC	1360	1410	12.1	4.02	64.6	58.1
SD	0.372	17.6	NC	479	518	3.91	1.41	15.7	12.1
CV (%)	16.2	15.2	NC	35.2	36.6	32.3	35.1	24.3	20.9
Median	2.29	116	0.600	1250	1290	11.1	3.83	59.7	53.7
Min	1.39	69.7	0.483	685	705	7.19	1.86	46.0	42.7
Max	2.87	144	0.750	2550	2690	21.2	7.10	99.0	94.7
Geo. Mean	2.27	114	NC	1290	1330	11.5	3.78	63.0	57.0

Source: Listing 16.2.9.6.4
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; [1]Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.13.4.1 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR[1] ([IU/dL]/ [IU/kg])	Cmax[1] (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last[1] (IU*h/dL)	AUC0-∞[1] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL[1] (mL/h/kg)	Vz[1] (mL/kg)	Vss[1] (mL/kg)
CS									
Baseline Corrected									
Advate									
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.30	116	NC	1360	1410	12.1	4.02	64.6	58.0
SD	0.373	17.6	NC	475	510	3.80	1.40	15.7	12.1
CV (%)	16.2	15.2	NC	35.0	36.2	31.5	34.9	24.3	20.8
Median	2.29	116	0.600	1250	1290	11.1	3.83	59.7	53.7
Min	1.39	69.7	0.483	685	705	7.19	1.86	46.0	42.7
Max	2.87	144	0.750	2550	2690	20.2	7.10	99.0	94.7
Geo. Mean	2.27	114	NC	1280	1330	11.5	3.79	63.0	57.0

Source: Listing 16.2.9.6.4
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; [1]Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.13.4.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1% - Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR[1] ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax[1] (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last[1] (IU*h/dL)	AUC0-∞[1] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL[1] (mL/h/kg)	Vz[1] (mL/kg)	Vss[1] (mL/kg)
CS									
Baseline Uncorrected									
Advate									
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	2.34	117	NC	1390	1440	12.2	3.90	62.9	57.0
SD	0.338	16.8	NC	477	517	4.00	1.34	13.9	11.4
CV (%)	14.4	14.3	NC	34.4	35.9	32.8	34.3	22.2	20.0
Median	2.30	116	0.592	1280	1310	11.3	3.78	58.5	53.1
Min	1.39	69.7	0.483	685	705	7.19	1.86	46.0	42.7
Max	2.87	144	0.750	2550	2690	21.2	7.10	92.1	94.7
Geo. Mean	2.31	116	NC	1310	1360	11.6	3.68	61.6	56.1

Source: Listing 16.2.9.6.4
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; [1]Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.13.4.2 Part 1 - Summary of FVIII PK Parameters After Dose Adjustment, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Adjustment Treatment	IR[1] ([IU/dL]/[IU/kg])	Cmax[1] (IU/dL)	Tmax (h)	AUC0-last[1] (IU*h/dL)	AUC0-∞[1] (IU*h/dL)	t1/2 (h)	CL[1] (mL/h/kg)	Vz[1] (mL/kg)	Vss[1] (mL/kg)
CS									
Baseline Corrected									
Advate									
n	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	2.34	117	NC	1380	1430	12.1	3.91	62.9	57.0
SD	0.338	16.8	NC	473	508	3.89	1.33	13.9	11.4
CV (%)	14.5	14.4	NC	34.2	35.4	32.0	34.1	22.2	20.0
Median	2.30	116	0.592	1280	1310	11.3	3.78	58.5	53.1
Min	1.39	69.7	0.483	685	705	7.19	1.86	46.0	42.7
Max	2.87	144	0.750	2550	2690	20.2	7.10	92.1	94.7
Geo. Mean	2.31	116	NC	1310	1350	11.6	3.69	61.6	56.1

Source: Listing 16.2.9.6.4
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; Geo. Mean=Geometric Mean; NC=Not Calculated; [1]Dose adjusted parameter.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state.

Table 14.2.15.1.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
0360031-1001	<1.00	98.7	93.4	88.0	76.6	61.0	51.4	22.5	18.2	15.3	ND	1.32	<1.00
0360031-1002	<1.00	115	117	110	94.4	72.9	56.4	20.7	16.1	12.3	3.52	<1.00	<1.00
0360031-1003	3.78	137	128	137	110	99.4	94.3	61.1	53.7	47.2	28.4	12.6	5.87
0400001-1004	<1.00	116	116	109	82.7	65.7	48.7	10.0	8.18	7.14	<1.00	<1.00	<1.00
2760034-1001	<1.00	103	94.7	91.9	72.8	53.6	45.1	15.5	12.5	8.62	2.73	<1.00	<1.00
2760034-1003	<1.00	99.3	92.8	89.0	80.7	73.5	60.0	29.0	25.2	19.6	10.5	3.05	<1.00
2760034-1004	<1.00	100	95.4	86.4	70.3	59.8	48.7	17.1	13.2	11.6	4.50	1.61	1.00
2760034-1005	<1.00	107	108	101	88.4	68.9	59.3	27.8	23.6	19.0	8.71	2.52	<1.00
2760034-1006	<1.00	84.6	80.9	82.2	67.6	65.3	54.6	29.7	27.5	22.6	11.7	3.36	<1.00
2760087-1001	<1.00	131	122	127	107	81.0	68.9	29.4	23.5	17.8	8.26	3.04	<1.00
3480007-1002	<1.00	111	118	114	99.1	82.4	66.5	33.6	27.1	20.8	9.22	2.21	<1.00
3800023-1003	<1.00	102	99.6	94.8	78.7	58.5	51.8	21.0	16.2	13.4	5.89	1.15	<1.00
3800023-1004	<1.00	102	99.4	88.4	82.8	68.0	55.3	ND	16.3	15.5	6.05	1.21	<1.00
3800049-1001	<1.00	87.5	82.9	81.5	70.7	61.8	ND	26.2	20.5	17.8	7.42	2.44	1.09
3920025-1001	<1.00	120	119	112	94.7	79.6	57.2	19.9	15.6	12.4	4.44	<1.00	<1.00
3920025-1002	1.79	99.4	93.8	87.9	81.5	67.5	60.7	35.2	29.7	24.9	13.9	5.56	2.06
3920027-1001	1.39	104	100	95.7	82.3	65.9	61.5	29.6	22.7	20.1	10.4	4.56	2.45
3920028-1001	<1.00	132	115	114	105	87.2	73.5	31.9	30.1	22.2	9.24	2.98	<1.00
3920029-1001	<1.00	89.1	87.8	79.9	67.2	56.8	47.8	27.4	23.1	19.6	12.3	4.75	1.57
3920030-1001	<1.00	114	110	103	86.0	58.3	51.1	21.4	16.3	13.1	5.71	1.05	<1.00
3920031-1001	1.45	117	115	105	95.8	82.0	67.7	37.2	32.9	25.2	15.4	6.22	2.91
3920031-1002	<1.00	118	112	111	97.4	83.6	68.3	31.9	25.7	18.4	6.32	1.24	<1.00
3920033-1001	2.76	104	93.7	76.6	69.7	58.6	50.3	29.4	24.3	21.9	12.8	5.99	3.66
3920064-1001	<1.00	101	95.5	86.5	83.3	66.6	61.7	35.5	31.5	25.4	16.0	6.66	2.78
4580001-1001	<1.00	75.5	69.6	69.6	59.8	50.1	44.8	22.5	16.8	14.8	7.12	1.90	<1.00
4580001-1002	<1.00	105	105	94.7	72.9	58.9	50.4	16.0	12.0	10.3	3.46	<1.00	<1.00

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.1.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
5280007-1001	2.22	90.5	86.5	82.5	72.8	64.3	57.5	25.6	20.8	17.4	7.81	2.51	<1.00
5280007-1004	<1.00	92.8	92.2	87.0	78.8	67.3	58.3	28.1	24.7	19.6	9.15	2.47	<1.00
6080001-1002	<1.00	76.7	88.0	79.5	69.9	66.9	46.6	23.6	20.6	16.1	7.43	1.29	<1.00
6080001-1003	<1.00	107	91.5	95.1	71.2	41.6	30.0	9.08	6.76	4.49	1.89	<1.00	<1.00
6080001-1005	<1.00	114	108	117	90.4	73.3	64.7	37.6	34.1	27.6	14.0	6.10	2.56
6080001-1006	<1.00	101	131	99.2	83.5	70.6	66.2	35.3	28.9	25.3	13.0	3.31	<1.00
6080001-1007	<1.00	79.3	69.1	70.0	69.8	50.8	47.2	21.6	18.1	9.17	5.73	1.32	<1.00
6080001-1008	<1.00	62.4	43.4	44.7	37.4	38.7	28.4	18.4	15.0	12.0	4.24	1.29	<1.00
6080001-1010	<1.00	45.5	44.0	38.7	38.8	29.8	22.7	8.96	6.48	5.94	2.52	<1.00	<1.00
6080001-1012	<1.00	72.9	68.8	71.7	57.4	52.3	43.2	23.9	23.0	18.6	8.93	3.20	<1.00
6080002-1001	<1.00	96.1	97.0	75.6	72.9	55.2	51.9	19.8	15.4	12.8	5.41	1.47	<1.00
6080002-1002	<1.00	120	112	111	90.6	77.0	65.9	33.7	27.5	23.1	12.2	3.64	1.01
6430015-1002	<1.00	118	104	97.9	85.9	82.4	68.6	36.5	31.7	24.9	13.4	4.89	1.68
7100001-1002	<1.00	83.0	82.3	76.0	74.8	63.7	54.5	25.6	20.6	16.8	6.65	1.59	<1.00
7100001-1003	<1.00	118	114	104	90.0	76.2	68.9	35.6	25.6	22.1	10.5	2.91	<1.00
7100001-1005	15.2	134	133	131	114	113	98.3	41.0	54.3	44.0	31.9	16.9	7.60
7100001-1006	94.2	ND	86.9	83.4	65.4	45.4	36.1	10.8	7.12	5.37	1.45	<1.00	<1.00
7100001-1007	<1.00	82.3	79.0	76.8	64.6	56.5	49.0	23.1	17.9	14.8	6.59	1.45	<1.00
7100001-1008	19.7	83.7	124	119	90.3	84.1	68.3	33.3	26.3	21.0	7.85	2.15	<1.00
7100001-1009	<1.00	74.8	96.3	66.1	59.9	56.2	55.4	32.2	25.5	18.7	10.7	2.36	<1.00
7100001-1010	<1.00	96.8	96.3	86.8	78.1	70.3	65.4	46.8	38.6	28.6	17.0	6.71	2.62
7100001-1012	<1.00	82.8	81.6	79.6	69.9	55.4	51.7	31.4	31.3	27.1	14.4	5.97	1.55
7100001-1013	<1.00	89.8	87.2	82.5	63.0	56.6	47.6	24.3	17.0	15.6	6.78	<1.00	1.03
7100001-1015	1.27	132	109	106	93.1	82.6	65.5	32.4	25.4	19.9	10.4	4.38	2.25
7100001-1016	<1.00	97.6	79.9	86.3	76.3	70.1	65.6	41.6	33.6	32.9	18.2	7.49	1.97
7240023-1001	<1.00	111	99.9	96.8	89.2	74.1	62.5	35.8	28.2	24.7	13.9	4.57	1.71

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.1.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
8040005-1001	<1.00	90.5	86.9	89.2	76.7	67.2	58.4	36.7	31.9	25.9	14.0	6.23	2.44
8040005-1003	<1.00	95.3	90.5	77.0	64.5	46.2	42.5	9.08	5.79	5.55	<1.00	<1.00	<1.00
8040005-1004	<1.00	77.7	70.5	61.9	49.0	42.0	34.9	13.5	9.53	8.00	2.46	<1.00	<1.00
8040005-1005	<1.00	87.0	84.7	86.7	70.9	62.4	59.3	37.6	32.8	29.7	15.7	6.81	2.87
8040005-1009	<1.00	84.6	79.2	75.0	60.8	44.3	30.9	5.56	3.76	2.73	<1.00	<1.00	<1.00
8040007-1001	<1.00	71.9	69.4	74.4	68.7	53.7	46.3	25.8	20.4	17.3	8.25	2.35	<1.00
8040007-1002	<1.00	67.1	64.6	68.4	55.3	48.4	43.2	20.4	16.3	12.7	5.41	<1.00	<1.00
8400118-1001	<1.00	151	139	137	122	104	80.5	39.7	30.9	24.6	11.8	3.37	<1.00
8400184-1006	<1.00	96.5	91.8	89.4	75.9	52.9	35.9	21.0	14.2	12.8	3.95	<1.00	<1.00
8400184-1008	<1.00	71.2	68.2	64.8	63.7	51.8	45.9	22.8	19.5	16.2	8.61	2.92	1.14
8400184-1009	<1.00	65.0	58.6	72.2	65.0	46.9	40.7	13.5	10.3	8.30	1.79	<1.00	<1.00
8400241-1002	1.34	125	115	115	99.7	86.7	70.8	34.7	27.3	21.0	9.42	2.53	<1.00
n	64	63	64	64	64	64	63	63	64	64	60	49	22
Mean	2.27	98.7	95.1	90.8	78.1	65.1	55.3	27.0	22.3	18.3	9.46	3.83	2.45
SD	12.1	20.6	20.3	19.8	16.6	15.8	14.1	10.3	9.94	8.40	5.72	2.96	1.59
CV (%)	533	20.8	21.3	21.9	21.2	24.2	25.5	38.1	44.5	45.9	60.5	77.3	65.0
Median	0.00	99.3	94.3	88.0	76.5	64.8	55.3	27.4	22.9	18.1	8.66	2.98	2.16
Min	0.00	45.5	43.4	38.7	37.4	29.8	22.7	5.56	3.76	2.73	1.45	1.05	1.00
Max	94.2	151	139	137	122	113	98.3	61.1	54.3	47.2	31.9	16.9	7.60
Geometric Mean	3.98	96.5	92.8	88.5	76.3	63.3	53.5	24.7	19.9	16.2	7.88	3.07	2.10

Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.2.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
0400001-1004	<1.00	108	104	95.1	69.3	52.9	43.1	10.1	9.24	7.20	1.36	<1.00	<1.00
2760034-1005	<1.00	128	118	122	105	90.5	75.0	32.8	26.9	22.1	8.65	2.03	<1.00
2760087-1001	<1.00	112	106	102	90.6	71.4	61.9	33.8	25.7	18.8	8.32	2.18	<1.00
3480007-1002	<1.00	105	106	98.3	80.4	70.8	60.8	29.9	23.9	17.4	8.03	2.13	<1.00
3800023-1003	<1.00	82.3	77.8	72.5	71.9	57.3	48.3	19.5	14.0	10.1	3.55	<1.00	<1.00
3800049-1001	<1.00	105	97.1	98.4	87.8	71.0	ND	32.8	26.3	21.4	12.2	3.88	1.26
3920025-1001	<1.00	125	121	118	79.8	77.8	63.0	24.2	18.6	13.1	5.15	<1.00	<1.00
3920027-1001	2.80	95.2	92.4	84.6	80.8	67.6	61.2	33.0	26.2	22.3	11.9	4.70	2.00
3920028-1001	<1.00	129	114	104	92.7	77.1	62.1	24.6	19.5	16.3	7.20	2.15	<1.00
3920029-1001	1.67	90.8	89.5	82.2	65.0	57.4	48.9	28.4	23.4	18.4	10.2	3.71	1.05
3920030-1001	<1.00	93.6	91.4	84.8	68.5	52.1	42.1	13.0	8.25	6.36	1.42	<1.00	<1.00
3920031-1001	<1.00	94.6	95.2	91.8	83.0	77.2	68.9	35.6	27.5	22.6	11.5	2.98	<1.00
3920033-1001	3.02	93.3	86.5	82.3	73.7	65.0	59.2	34.0	27.7	24.5	13.2	6.47	4.29
3920064-1001	<1.00	108	99.5	93.3	89.6	77.7	65.7	40.7	33.7	28.0	15.9	5.62	2.13
4580001-1001	<1.00	88.3	83.9	78.0	68.8	53.9	46.9	19.1	13.4	9.99	2.97	<1.00	<1.00
4580001-1002	<1.00	112	98.3	95.0	84.7	65.4	59.0	22.0	15.6	12.4	4.17	<1.00	<1.00
6080001-1002	<1.00	134	124	117	102	79.6	73.6	34.7	27.5	23.8	10.9	2.26	<1.00
6080001-1003	<1.00	84.3	89.2	53.9	74.8	42.6	35.6	12.1	8.10	4.28	1.53	<1.00	<1.00
6080002-1001	3.51	99.7	75.7	75.1	70.4	55.8	47.1	23.7	18.3	15.5	6.88	1.52	<1.00
6080002-1002	<1.00	103	100	96.8	86.8	74.3	65.5	36.8	31.1	24.1	11.5	2.68	<1.00
7100001-1002	19.2	139	132	117	112	95.7	75.7	36.3	30.3	26.5	11.4	2.59	<1.00
7100001-1003	<1.00	100	103	96.6	79.6	65.0	56.1	22.6	13.9	12.5	4.92	1.24	<1.00
7100001-1005	20.3	133	125	117	104	97.1	88.1	60.8	54.9	47.7	31.2	14.5	7.38
7100001-1006	<1.00	84.5	77.0	67.3	62.8	48.0	36.4	10.7	7.44	5.20	1.20	<1.00	<1.00
7100001-1007	<1.00	92.9	97.0	87.5	72.9	59.3	51.3	24.2	17.5	15.0	6.82	1.54	<1.00
8040007-1001	<1.00	112	95.4	98.5	84.3	76.5	66.8	31.5	25.2	16.3	10.1	3.01	<1.00

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.2.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 CS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
8040007-1002	<1.00	80.5	77.1	75.6	62.4	46.0	41.1	13.3	9.19	5.26	1.35	<1.00	<1.00
8400118-1001	<1.00	162	160	152	128	112	90.4	39.9	29.3	22.2	9.14	1.86	<1.00
8400184-1006	<1.00	99.1	96.2	98.6	93.2	69.7	61.7	27.9	21.5	19.6	7.94	1.47	<1.00
8400241-1002	9.58	119	109	106	100	76.6	66.5	37.3	27.0	21.2	13.1	4.79	1.95
n	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30	30	21	7
Mean	2.00	107	101	95.3	84.2	69.4	59.4	28.2	22.0	17.7	8.46	3.49	2.87
SD	5.20	19.4	18.4	19.4	15.7	16.0	13.9	10.9	9.91	8.83	5.98	2.90	2.25
CV (%)	260	18.1	18.2	20.3	18.6	23.0	23.4	38.8	45.0	50.0	70.7	83.1	78.6
Median	0.00	104	97.7	95.9	81.9	70.3	61.2	29.2	23.7	17.9	8.18	2.59	2.00
Min	0.00	80.5	75.7	53.9	62.4	42.6	35.6	10.1	7.44	4.28	1.20	1.24	1.05
Max	20.3	162	160	152	128	112	90.4	60.8	54.9	47.7	31.2	14.5	7.38
Geometric Mean	5.66	106	99.8	93.5	82.9	67.7	57.8	25.9	19.8	15.4	6.41	2.86	2.31

Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.3.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
0360031-1001	<0.100	39.8	38.0	36.2	35.7	30.8	26.9	13.8	11.7	11.4	ND	0.580	0.200
0360031-1002	0.350	49.2	47.6	44.2	42.3	38.1	30.8	13.8	13.4	10.4	2.46	0.850	0.240
0360031-1003	2.13	59.0	57.2	60.5	51.2	49.0	46.7	36.2	33.2	29.5	19.2	10.4	4.00
0400001-1004	0.340	53.6	49.1	46.9	39.0	34.9	31.3	7.04	5.87	5.41	1.14	0.220	0.220
2760034-1001	0.390	48.4	45.1	44.3	38.2	32.4	27.5	11.1	10.1	6.48	2.58	0.590	0.220
2760034-1003	0.210	43.7	39.8	42.9	37.1	35.6	33.6	17.7	16.0	12.8	5.78	1.97	0.560
2760034-1004	1.64	58.0	55.7	51.0	44.6	39.8	34.0	16.0	11.7	10.6	4.79	2.34	1.81
2760034-1005	1.69	52.6	52.6	52.7	48.8	42.2	37.2	24.0	21.7	16.6	8.23	3.09	1.19
2760034-1006	0.250	43.3	45.5	43.3	39.6	34.2	31.0	19.4	18.4	16.9	10.5	1.86	0.710
2760087-1001	0.190	56.5	54.5	56.0	47.2	46.9	41.9	23.7	19.3	15.1	4.63	1.87	0.560
3480007-1002	0.750	46.8	51.0	49.8	45.0	41.2	36.5	23.3	22.7	18.1	5.28	1.63	0.350
3800023-1003	0.180	47.1	44.5	42.0	39.9	32.7	29.4	19.4	14.0	11.2	4.77	1.44	0.300
3800023-1004	<0.100	37.9	35.1	34.6	32.0	30.0	25.3	ND	4.26	4.34	1.61	0.270	0.130
3800049-1001	0.110	38.2	36.8	36.7	35.1	31.3	ND	17.3	13.6	11.7	2.74	0.660	0.190
3920025-1001	0.120	47.5	45.1	46.7	42.6	37.7	30.7	12.6	11.7	5.64	2.00	0.300	0.160
3920025-1002	4.29	45.2	41.8	40.3	38.6	36.9	34.8	23.3	21.7	18.7	12.7	4.16	2.13
3920027-1001	1.89	46.8	43.6	41.4	36.8	35.6	35.4	23.2	19.4	15.9	7.21	3.31	2.41
3920028-1001	0.170	49.7	47.1	44.6	42.1	37.9	33.3	19.6	17.7	12.9	4.58	1.85	0.460
3920029-1001	0.540	37.9	40.1	37.3	31.8	29.7	28.7	17.3	18.0	15.3	10.0	2.32	0.740
3920030-1001	0.180	47.4	43.7	41.6	37.9	33.8	31.0	15.6	12.4	5.04	2.69	0.380	0.180
3920031-1001	0.240	49.8	47.2	44.4	40.5	39.7	34.7	25.0	25.5	21.5	11.3	3.58	1.40
3920031-1002	0.210	54.3	54.3	50.7	49.3	44.5	37.7	20.5	19.9	14.4	4.04	1.39	0.420
3920033-1001	2.44	35.3	25.9	45.1	35.0	32.4	30.1	12.1	19.5	16.6	10.5	3.15	2.12
3920064-1001	0.200	42.8	48.1	36.1	42.2	36.2	32.0	24.1	23.4	19.2	13.1	4.06	1.86
4580001-1001	<0.100	29.4	27.1	29.7	25.4	22.1	19.5	5.70	4.48	4.22	1.49	0.190	0.140
4580001-1002	<0.100	40.2	38.8	36.5	30.0	30.5	26.2	5.60	4.05	3.63	1.20	0.220	<0.100

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.3.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
5280007-1001	1.60	36.4	38.3	35.6	34.2	34.6	31.0	14.8	12.2	12.4	5.43	2.64	0.860
5280007-1004	0.310	46.6	47.3	45.2	42.4	37.9	34.7	20.3	17.9	17.5	3.81	1.55	0.480
6080001-1002	0.180	30.8	31.3	29.0	28.8	28.5	22.4	12.4	12.8	10.4	1.89	0.230	0.130
6080001-1003	0.200	47.4	38.7	38.7	32.5	23.7	17.7	3.58	2.90	1.98	0.620	0.270	0.230
6080001-1005	0.110	43.3	41.4	43.0	37.5	36.9	34.6	24.5	22.8	17.2	10.9	2.13	0.940
6080001-1006	0.110	46.0	58.1	45.1	43.3	39.1	34.9	22.9	17.2	15.8	10.5	2.14	1.19
6080001-1007	<0.100	29.9	30.4	30.0	29.4	21.8	20.1	12.1	10.6	2.40	1.45	0.230	0.170
6080001-1008	<0.100	26.7	22.2	22.2	18.4	18.4	14.0	10.7	3.49	2.73	1.20	0.410	0.180
6080001-1010	0.170	49.1	48.9	40.6	45.2	33.4	31.3	15.8	13.7	10.9	2.85	0.560	0.170
6080001-1012	<0.100	31.1	30.2	32.0	27.0	23.8	20.7	12.8	12.4	11.6	2.45	0.930	0.250
6080002-1001	0.130	59.2	51.2	63.3	38.2	39.7	30.0	13.8	12.8	10.8	2.63	0.380	<0.100
6080002-1002	<0.100	38.3	34.4	32.2	34.3	39.9	28.3	17.8	14.9	13.9	3.04	0.850	0.220
6430015-1002	0.100	49.5	42.3	43.9	42.6	40.5	33.9	22.6	19.6	15.7	5.09	2.28	0.840
7100001-1002	0.210	61.5	50.3	46.6	37.6	33.7	30.4	15.3	13.3	12.1	3.99	1.42	0.250
7100001-1003	0.180	51.6	50.7	65.6	46.9	44.2	43.4	22.0	25.0	14.6	5.00	1.34	0.240
7100001-1005	25.1	67.0	60.0	65.2	58.6	58.7	57.9	23.6	35.4	29.6	24.7	13.8	4.77
7100001-1006	50.7	ND	46.8	46.2	37.9	28.3	24.9	6.77	6.10	5.33	1.55	0.210	0.140
7100001-1007	0.220	42.7	39.1	39.1	35.7	33.8	29.2	15.3	13.7	12.2	3.98	1.19	0.310
7100001-1008	14.7	41.8	52.8	53.8	44.5	43.2	37.6	23.7	21.3	18.6	6.62	3.73	3.48
7100001-1009	1.86	50.0	56.2	40.6	39.8	39.7	37.5	26.8	24.4	18.4	13.1	2.91	0.300
7100001-1010	0.240	53.0	48.1	54.0	47.1	46.9	39.2	34.0	30.0	23.0	16.9	5.63	2.67
7100001-1012	<0.100	40.2	36.5	36.0	32.0	27.9	28.1	20.7	22.0	14.4	6.22	2.35	0.720
7100001-1013	0.260	47.6	50.4	51.7	39.5	35.9	31.6	19.6	13.8	13.3	4.66	1.46	1.21
7100001-1015	0.850	50.5	53.6	48.2	53.5	51.1	41.8	25.8	19.2	15.6	7.65	2.53	1.79
7100001-1016	0.200	43.6	36.5	45.5	39.9	41.9	37.2	26.9	22.6	24.9	13.3	4.91	3.18
7240023-1001	0.700	51.3	46.2	43.4	44.4	40.2	35.7	23.0	17.8	16.7	10.7	2.93	1.11

Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.3.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
8040005-1001	0.140	44.4	41.7	40.4	36.4	32.0	29.2	19.6	18.8	15.3	5.39	2.58	1.25
8040005-1003	0.160	42.7	40.5	36.8	30.5	22.7	20.6	4.09	2.05	2.14	0.300	0.140	<0.100
8040005-1004	0.170	35.6	33.2	29.3	25.5	22.3	18.0	5.61	4.30	4.20	1.81	0.310	0.170
8040005-1005	0.140	38.0	39.3	40.5	33.6	29.8	31.1	24.1	20.8	18.6	12.3	5.29	2.28
8040005-1009	0.420	38.5	38.9	36.7	30.5	22.4	16.8	2.15	1.25	1.03	0.200	0.110	<0.100
8040007-1001	<0.100	41.7	40.9	44.5	41.7	36.8	29.9	12.5	5.31	5.16	3.06	1.38	0.670
8040007-1002	0.160	35.6	35.6	38.2	31.7	29.3	24.9	14.6	15.5	10.6	4.02	1.23	0.280
8400118-1001	0.150	61.3	71.4	58.8	56.7	50.8	43.1	26.6	22.3	19.2	10.2	2.46	0.680
8400184-1006	0.160	52.0	41.8	38.8	36.0	31.3	18.8	15.8	13.7	12.3	2.24	0.230	0.120
8400184-1008	0.440	39.8	38.9	38.5	38.4	32.1	30.4	17.6	15.8	13.2	3.58	1.39	0.540
8400184-1009	<0.100	38.6	37.0	49.8	39.7	32.3	28.4	11.8	10.3	2.41	1.00	0.240	0.150
8400241-1002	1.78	55.9	51.0	60.2	47.6	43.4	37.7	21.8	17.4	15.9	10.7	1.38	0.410
n	64	63	64	64	64	64	63	63	64	64	63	64	60
Mean	1.88	45.4	43.9	43.5	38.9	35.4	31.2	17.6	15.6	12.7	6.02	2.01	0.918
SD	7.17	8.49	8.95	9.04	7.51	7.90	7.75	7.16	7.40	6.49	5.00	2.30	1.04
CV (%)	381	18.7	20.4	20.8	19.3	22.3	24.9	40.6	47.4	50.9	83.0	114	114
Median	0.200	46.0	43.7	43.2	38.5	35.3	31.0	17.7	15.7	13.1	4.63	1.43	0.470
Min	0.00	26.7	22.2	22.2	18.4	18.4	14.0	2.15	1.25	1.03	0.200	0.110	0.120
Max	50.7	67.0	71.4	65.6	58.6	58.7	57.9	36.2	35.4	29.6	24.7	13.8	4.77
Geometric Mean	0.420	44.6	42.9	42.6	38.1	34.5	30.2	15.7	13.2	10.5	4.13	1.16	0.530

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.4.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
0400001-1004	0.140	50.7	51.4	46.8	42.0	31.7	28.4	5.49	5.02	4.48	0.970	0.190	0.170
2760034-1005	0.670	58.4	55.8	60.3	53.5	47.6	40.3	22.0	19.6	18.6	6.12	2.36	1.17
2760087-1001	0.240	47.6	45.3	47.0	46.7	37.4	35.8	22.5	19.5	15.1	5.51	2.09	0.240
3480007-1002	0.260	47.1	49.1	45.4	41.9	39.8	32.6	26.6	16.3	13.0	5.23	1.71	0.510
3800023-1003	1.05	45.1	41.3	40.4	40.9	37.5	31.3	16.2	14.6	11.3	3.92	1.42	0.520
3800049-1001	0.190	46.1	43.8	42.4	39.8	36.2	ND	20.4	19.0	14.7	4.80	2.00	0.800
3920025-1001	<0.100	43.2	42.0	44.1	30.6	32.4	28.5	13.9	12.2	10.1	2.16	0.240	0.160
3920027-1001	3.19	42.5	44.2	43.3	36.0	31.9	31.2	19.7	16.5	14.4	6.71	3.68	2.00
3920028-1001	0.180	48.9	43.5	45.9	38.8	34.9	30.0	15.4	12.6	11.9	3.28	1.16	0.320
3920029-1001	1.61	38.1	36.6	33.5	28.3	28.0	24.7	16.0	13.5	11.8	4.68	2.33	0.920
3920030-1001	0.120	41.4	39.1	34.5	31.4	25.7	20.8	5.14	3.99	3.35	0.740	0.180	0.120
3920031-1001	0.150	43.0	45.4	40.3	38.2	35.4	34.5	21.0	19.2	16.3	6.98	2.51	0.750
3920033-1001	2.45	38.0	37.3	34.3	34.5	30.3	29.0	20.3	18.1	19.2	11.1	2.81	1.97
3920064-1001	1.09	44.8	40.1	41.4	38.4	35.7	31.6	22.9	20.6	17.7	10.9	3.16	1.41
4580001-1001	0.130	37.3	36.1	33.9	32.6	27.5	24.3	5.84	4.58	3.14	1.11	0.200	0.110
4580001-1002	<0.100	40.2	36.5	35.3	35.0	28.8	26.5	11.0	10.8	3.79	1.33	0.230	0.110
6080001-1002	<0.100	47.4	44.7	41.3	39.2	33.8	31.5	17.8	17.1	15.1	3.61	0.620	0.180
6080001-1003	0.210	46.4	51.5	62.4	39.2	26.4	21.6	10.2	4.05	2.68	1.23	0.360	0.290
6080002-1001	2.21	58.1	45.2	43.1	40.8	36.3	59.1	17.3	15.5	13.6	3.39	0.780	0.200
6080002-1002	<0.100	36.3	32.9	35.1	33.9	34.9	31.1	20.8	17.9	14.1	3.75	1.10	0.260
7100001-1002	11.3	53.7	46.6	45.0	42.8	44.2	36.3	19.2	18.5	16.3	5.16	1.99	0.800
7100001-1003	1.02	41.4	41.7	43.6	36.1	30.7	27.4	15.2	5.90	5.62	5.47	0.770	0.200
7100001-1005	16.9	58.1	56.6	53.1	48.5	45.6	44.4	37.3	37.2	30.3	23.1	12.2	3.11
7100001-1006	0.180	42.1	39.4	38.4	35.3	29.2	24.3	5.77	5.75	4.35	1.03	0.210	0.130
7100001-1007	0.190	45.1	45.8	42.5	38.2	32.8	29.9	15.5	13.0	11.5	3.86	1.08	0.360
8040007-1001	0.140	47.3	41.7	41.1	37.2	34.7	32.2	17.3	16.6	32.2	4.28	1.48	0.400

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.4.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627 OS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
8040007-1002	0.190	42.4	39.7	38.8	33.7	28.5	26.0	11.2	5.92	3.85	1.08	0.270	0.210
8400118-1001	0.490	67.2	68.2	70.9	61.4	58.4	54.5	27.2	23.2	19.4	5.74	2.25	0.650
8400184-1006	0.190	44.0	66.9	43.0	39.6	35.6	33.2	19.0	15.0	14.2	3.98	0.900	0.240
8400241-1002	2.77	49.7	46.1	41.4	44.8	35.9	30.7	20.6	14.6	12.3	4.68	1.65	0.250
n	30	30	30	30	30	30	29	30	30	30	30	30	30
Mean	1.58	46.4	45.2	43.6	39.3	34.9	32.1	17.3	14.5	12.8	4.86	1.73	0.619
SD	3.59	7.04	8.24	8.52	6.80	6.94	8.54	7.04	7.05	7.24	4.31	2.21	0.696
CV (%)	228	15.2	18.2	19.5	17.3	19.9	26.6	40.7	48.4	56.5	88.6	128	113
Median	0.200	45.1	44.0	42.5	38.6	34.8	31.1	17.6	15.3	13.3	4.13	1.29	0.305
Min	0.00	36.3	32.9	33.5	28.3	25.7	20.8	5.14	3.99	2.68	0.740	0.180	0.110
Max	16.9	67.2	68.2	70.9	61.4	58.4	59.1	37.3	37.2	32.2	23.1	12.2	3.11
Geometric Mean	0.545	45.9	44.5	42.9	38.8	34.3	31.2	15.6	12.7	10.6	3.60	1.03	0.391

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.17.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, 3000 and 250 IU/vial strengths CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Dose Group: 3000 IU/vial													
0360031-1003	3.78	137	128	137	110	99.4	94.3	61.1	53.7	47.2	28.4	12.6	5.87
2760034-1006	<1.00	84.6	80.9	82.2	67.6	65.3	54.6	29.7	27.5	22.6	11.7	3.36	<1.00
3480007-1002	<1.00	111	118	114	99.1	82.4	66.5	33.6	27.1	20.8	9.22	2.21	<1.00
3800023-1004	<1.00	102	99.4	88.4	82.8	68.0	55.3	ND	16.3	15.5	6.05	1.21	<1.00
3920025-1001	<1.00	120	119	112	94.7	79.6	57.2	19.9	15.6	12.4	4.44	<1.00	<1.00
3920028-1001	<1.00	132	115	114	105	87.2	73.5	31.9	30.1	22.2	9.24	2.98	<1.00
3920064-1001	<1.00	101	95.5	86.5	83.3	66.6	61.7	35.5	31.5	25.4	16.0	6.66	2.78
8400184-1008	<1.00	71.2	68.2	64.8	63.7	51.8	45.9	22.8	19.5	16.2	8.61	2.92	1.14
8400184-1009	<1.00	65.0	58.6	72.2	65.0	46.9	40.7	13.5	10.3	8.30	1.79	<1.00	<1.00
n	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	7	3
Mean	0.420	103	98.0	96.7	85.6	71.9	61.1	31.0	25.7	21.2	10.6	4.56	3.26
SD	1.26	25.4	24.4	23.5	17.5	16.9	15.9	14.3	12.8	11.2	7.84	3.92	2.40
CV (%)	300	24.8	24.9	24.3	20.5	23.5	26.0	46.1	49.7	52.7	73.9	86.0	73.6
Median	0.00	102	99.4	88.4	83.3	68.0	57.2	30.8	27.1	20.8	9.22	2.98	2.78
Min	0.00	65.0	58.6	64.8	63.7	46.9	40.7	13.5	10.3	8.30	1.79	1.21	1.14
Max	3.78	137	128	137	110	99.4	94.3	61.1	53.7	47.2	28.4	12.6	5.87
Geometric Mean	3.78	99.7	95.0	94.2	84.0	70.1	59.4	28.4	23.2	19.0	8.30	3.51	2.65

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.17.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, 3000 and 250 IU/vial strengths CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Dose Group: 250 IU/vial													
2760034-1005	<1.00	107	108	101	88.4	68.9	59.3	27.8	23.6	19.0	8.71	2.52	<1.00
3920027-1001	1.39	104	100	95.7	82.3	65.9	61.5	29.6	22.7	20.1	10.4	4.56	2.45
3920029-1001	<1.00	89.1	87.8	79.9	67.2	56.8	47.8	27.4	23.1	19.6	12.3	4.75	1.57
3920030-1001	<1.00	114	110	103	86.0	58.3	51.1	21.4	16.3	13.1	5.71	1.05	<1.00
3920031-1001	1.45	117	115	105	95.8	82.0	67.7	37.2	32.9	25.2	15.4	6.22	2.91
3920031-1002	<1.00	118	112	111	97.4	83.6	68.3	31.9	25.7	18.4	6.32	1.24	<1.00
3920033-1001	2.76	104	93.7	76.6	69.7	58.6	50.3	29.4	24.3	21.9	12.8	5.99	3.66
8400184-1006	<1.00	96.5	91.8	89.4	75.9	52.9	35.9	21.0	14.2	12.8	3.95	<1.00	<1.00
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	4
Mean	0.700	106	102	95.1	82.8	65.9	55.2	28.2	22.9	18.8	9.45	3.76	2.65
SD	1.05	10.1	10.3	12.2	11.3	11.6	11.0	5.30	5.73	4.17	3.97	2.16	0.874
CV (%)	150	9.55	10.1	12.8	13.6	17.6	20.0	18.8	25.1	22.2	42.0	57.3	33.0
Median	0.00	106	104	98.2	84.2	62.3	55.2	28.6	23.4	19.3	9.56	4.56	2.68
Min	0.00	89.1	87.8	76.6	67.2	52.9	35.9	21.0	14.2	12.8	3.95	1.05	1.57
Max	2.76	118	115	111	97.4	83.6	68.3	37.2	32.9	25.2	15.4	6.22	3.66
Geometric Mean	1.77	106	102	94.4	82.2	65.0	54.2	27.8	22.2	18.3	8.65	3.08	2.53

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.21.1 Part 3 - FVIII Activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Japanese													
3920025-1001	<1.00	120	119	112	94.7	79.6	57.2	19.9	15.6	12.4	4.44	<1.00	<1.00
3920025-1002	1.79	99.4	93.8	87.9	81.5	67.5	60.7	35.2	29.7	24.9	13.9	5.56	2.06
3920027-1001	1.39	104	100	95.7	82.3	65.9	61.5	29.6	22.7	20.1	10.4	4.56	2.45
3920028-1001	<1.00	132	115	114	105	87.2	73.5	31.9	30.1	22.2	9.24	2.98	<1.00
3920029-1001	<1.00	89.1	87.8	79.9	67.2	56.8	47.8	27.4	23.1	19.6	12.3	4.75	1.57
3920030-1001	<1.00	114	110	103	86.0	58.3	51.1	21.4	16.3	13.1	5.71	1.05	<1.00
3920031-1001	1.45	117	115	105	95.8	82.0	67.7	37.2	32.9	25.2	15.4	6.22	2.91
3920031-1002	<1.00	118	112	111	97.4	83.6	68.3	31.9	25.7	18.4	6.32	1.24	<1.00
3920033-1001	2.76	104	93.7	76.6	69.7	58.6	50.3	29.4	24.3	21.9	12.8	5.99	3.66
3920064-1001	<1.00	101	95.5	86.5	83.3	66.6	61.7	35.5	31.5	25.4	16.0	6.66	2.78
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	6
Mean	0.739	110	104	97.1	86.3	70.6	60.0	29.9	25.2	20.3	10.7	4.33	2.57
SD	1.02	12.6	11.2	13.8	12.1	11.5	8.47	5.77	6.02	4.66	4.12	2.11	0.724
CV (%)	138	11.5	10.7	14.2	14.0	16.3	14.1	19.3	23.9	23.0	38.7	48.7	28.2
Median	0.00	109	105	99.2	84.7	67.1	61.1	30.8	25.0	21.0	11.4	4.75	2.62
Min	0.00	89.1	87.8	76.6	67.2	56.8	47.8	19.9	15.6	12.4	4.44	1.05	1.57
Max	2.76	132	119	114	105	87.2	73.5	37.2	32.9	25.4	16.0	6.66	3.66
Geometric Mean	1.78	109	104	96.2	85.5	69.8	59.4	29.4	24.5	19.8	9.82	3.65	2.48

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.21.1 Part 3 - FVIII Activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
0360031-1001	<1.00	98.7	93.4	88.0	76.6	61.0	51.4	22.5	18.2	15.3	ND	1.32	<1.00
0360031-1002	<1.00	115	117	110	94.4	72.9	56.4	20.7	16.1	12.3	3.52	<1.00	<1.00
0360031-1003	3.78	137	128	137	110	99.4	94.3	61.1	53.7	47.2	28.4	12.6	5.87
0400001-1004	<1.00	116	116	109	82.7	65.7	48.7	10.0	8.18	7.14	<1.00	<1.00	<1.00
2760034-1001	<1.00	103	94.7	91.9	72.8	53.6	45.1	15.5	12.5	8.62	2.73	<1.00	<1.00
2760034-1003	<1.00	99.3	92.8	89.0	80.7	73.5	60.0	29.0	25.2	19.6	10.5	3.05	<1.00
2760034-1004	<1.00	100	95.4	86.4	70.3	59.8	48.7	17.1	13.2	11.6	4.50	1.61	1.00
2760034-1005	<1.00	107	108	101	88.4	68.9	59.3	27.8	23.6	19.0	8.71	2.52	<1.00
2760034-1006	<1.00	84.6	80.9	82.2	67.6	65.3	54.6	29.7	27.5	22.6	11.7	3.36	<1.00
2760087-1001	<1.00	131	122	127	107	81.0	68.9	29.4	23.5	17.8	8.26	3.04	<1.00
3480007-1002	<1.00	111	118	114	99.1	82.4	66.5	33.6	27.1	20.8	9.22	2.21	<1.00
3800023-1003	<1.00	102	99.6	94.8	78.7	58.5	51.8	21.0	16.2	13.4	5.89	1.15	<1.00
3800023-1004	<1.00	102	99.4	88.4	82.8	68.0	55.3	ND	16.3	15.5	6.05	1.21	<1.00
3800049-1001	<1.00	87.5	82.9	81.5	70.7	61.8	ND	26.2	20.5	17.8	7.42	2.44	1.09
4580001-1001	<1.00	75.5	69.6	69.6	59.8	50.1	44.8	22.5	16.8	14.8	7.12	1.90	<1.00
4580001-1002	<1.00	105	105	94.7	72.9	58.9	50.4	16.0	12.0	10.3	3.46	<1.00	<1.00
5280007-1001	2.22	90.5	86.5	82.5	72.8	64.3	57.5	25.6	20.8	17.4	7.81	2.51	<1.00
5280007-1004	<1.00	92.8	92.2	87.0	78.8	67.3	58.3	28.1	24.7	19.6	9.15	2.47	<1.00
6080001-1002	<1.00	76.7	88.0	79.5	69.9	66.9	46.6	23.6	20.6	16.1	7.43	1.29	<1.00
6080001-1003	<1.00	107	91.5	95.1	71.2	41.6	30.0	9.08	6.76	4.49	1.89	<1.00	<1.00
6080001-1005	<1.00	114	108	117	90.4	73.3	64.7	37.6	34.1	27.6	14.0	6.10	2.56
6080001-1006	<1.00	101	131	99.2	83.5	70.6	66.2	35.3	28.9	25.3	13.0	3.31	<1.00
6080001-1007	<1.00	79.3	69.1	70.0	69.8	50.8	47.2	21.6	18.1	9.17	5.73	1.32	<1.00

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.21.1 Part 3 - FVIII Activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
6080001-1008	<1.00	62.4	43.4	44.7	37.4	38.7	28.4	18.4	15.0	12.0	4.24	1.29	<1.00
6080001-1010	<1.00	45.5	44.0	38.7	38.8	29.8	22.7	8.96	6.48	5.94	2.52	<1.00	<1.00
6080001-1012	<1.00	72.9	68.8	71.7	57.4	52.3	43.2	23.9	23.0	18.6	8.93	3.20	<1.00
6080002-1001	<1.00	96.1	97.0	75.6	72.9	55.2	51.9	19.8	15.4	12.8	5.41	1.47	<1.00
6080002-1002	<1.00	120	112	111	90.6	77.0	65.9	33.7	27.5	23.1	12.2	3.64	1.01
6430015-1002	<1.00	118	104	97.9	85.9	82.4	68.6	36.5	31.7	24.9	13.4	4.89	1.68
7100001-1002	<1.00	83.0	82.3	76.0	74.8	63.7	54.5	25.6	20.6	16.8	6.65	1.59	<1.00
7100001-1003	<1.00	118	114	104	90.0	76.2	68.9	35.6	25.6	22.1	10.5	2.91	<1.00
7100001-1005	15.2	134	133	131	114	113	98.3	41.0	54.3	44.0	31.9	16.9	7.60
7100001-1006	94.2	ND	86.9	83.4	65.4	45.4	36.1	10.8	7.12	5.37	1.45	<1.00	<1.00
7100001-1007	<1.00	82.3	79.0	76.8	64.6	56.5	49.0	23.1	17.9	14.8	6.59	1.45	<1.00
7100001-1008	19.7	83.7	124	119	90.3	84.1	68.3	33.3	26.3	21.0	7.85	2.15	<1.00
7100001-1009	<1.00	74.8	96.3	66.1	59.9	56.2	55.4	32.2	25.5	18.7	10.7	2.36	<1.00
7100001-1010	<1.00	96.8	96.3	86.8	78.1	70.3	65.4	46.8	38.6	28.6	17.0	6.71	2.62
7100001-1012	<1.00	82.8	81.6	79.6	69.9	55.4	51.7	31.4	31.3	27.1	14.4	5.97	1.55
7100001-1013	<1.00	89.8	87.2	82.5	63.0	56.6	47.6	24.3	17.0	15.6	6.78	<1.00	1.03
7100001-1015	1.27	132	109	106	93.1	82.6	65.5	32.4	25.4	19.9	10.4	4.38	2.25
7100001-1016	<1.00	97.6	79.9	86.3	76.3	70.1	65.6	41.6	33.6	32.9	18.2	7.49	1.97
7240023-1001	<1.00	111	99.9	96.8	89.2	74.1	62.5	35.8	28.2	24.7	13.9	4.57	1.71
8040005-1001	<1.00	90.5	86.9	89.2	76.7	67.2	58.4	36.7	31.9	25.9	14.0	6.23	2.44
8040005-1003	<1.00	95.3	90.5	77.0	64.5	46.2	42.5	9.08	5.79	5.55	<1.00	<1.00	<1.00
8040005-1004	<1.00	77.7	70.5	61.9	49.0	42.0	34.9	13.5	9.53	8.00	2.46	<1.00	<1.00
8040005-1005	<1.00	87.0	84.7	86.7	70.9	62.4	59.3	37.6	32.8	29.7	15.7	6.81	2.87

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.21.1 Part 3 - FVIII Activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
8040005-1009	<1.00	84.6	79.2	75.0	60.8	44.3	30.9	5.56	3.76	2.73	<1.00	<1.00	<1.00
8040007-1001	<1.00	71.9	69.4	74.4	68.7	53.7	46.3	25.8	20.4	17.3	8.25	2.35	<1.00
8040007-1002	<1.00	67.1	64.6	68.4	55.3	48.4	43.2	20.4	16.3	12.7	5.41	<1.00	<1.00
8400118-1001	<1.00	151	139	137	122	104	80.5	39.7	30.9	24.6	11.8	3.37	<1.00
8400184-1006	<1.00	96.5	91.8	89.4	75.9	52.9	35.9	21.0	14.2	12.8	3.95	<1.00	<1.00
8400184-1008	<1.00	71.2	68.2	64.8	63.7	51.8	45.9	22.8	19.5	16.2	8.61	2.92	1.14
8400184-1009	<1.00	65.0	58.6	72.2	65.0	46.9	40.7	13.5	10.3	8.30	1.79	<1.00	<1.00
8400241-1002	1.34	125	115	115	99.7	86.7	70.8	34.7	27.3	21.0	9.42	2.53	<1.00
n	54	53	54	54	54	54	53	53	54	54	50	40	16
Mean	2.55	96.6	93.4	89.6	76.6	64.1	54.4	26.4	21.8	17.9	9.22	3.71	2.40
SD	13.1	21.2	21.2	20.7	16.9	16.3	14.8	10.9	10.5	8.90	6.00	3.13	1.83
CV (%)	516	21.9	22.7	23.1	22.1	25.5	27.3	41.1	48.0	49.7	65.1	84.3	76.4
Median	0.00	96.5	92.5	86.9	73.9	63.1	54.5	25.6	20.6	17.4	8.26	2.72	1.84
Min	0.00	45.5	43.4	38.7	37.4	29.8	22.7	5.56	3.76	2.73	1.45	1.15	1.00
Max	94.2	151	139	137	122	113	98.3	61.1	54.3	47.2	31.9	16.9	7.60
Geometric Mean	6.32	94.2	90.9	87.2	74.7	62.1	52.4	23.9	19.2	15.6	7.54	2.95	1.97

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.22.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Japanese													
3920025-1001	<1.00	125	121	118	79.8	77.8	63.0	24.2	18.6	13.1	5.15	<1.00	<1.00
3920027-1001	2.80	95.2	92.4	84.6	80.8	67.6	61.2	33.0	26.2	22.3	11.9	4.70	2.00
3920028-1001	<1.00	129	114	104	92.7	77.1	62.1	24.6	19.5	16.3	7.20	2.15	<1.00
3920029-1001	1.67	90.8	89.5	82.2	65.0	57.4	48.9	28.4	23.4	18.4	10.2	3.71	1.05
3920030-1001	<1.00	93.6	91.4	84.8	68.5	52.1	42.1	13.0	8.25	6.36	1.42	<1.00	<1.00
3920031-1001	<1.00	94.6	95.2	91.8	83.0	77.2	68.9	35.6	27.5	22.6	11.5	2.98	<1.00
3920033-1001	3.02	93.3	86.5	82.3	73.7	65.0	59.2	34.0	27.7	24.5	13.2	6.47	4.29
3920064-1001	<1.00	108	99.5	93.3	89.6	77.7	65.7	40.7	33.7	28.0	15.9	5.62	2.13
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	6	4
Mean	0.936	104	98.7	92.7	79.1	69.0	58.9	29.2	23.1	18.9	9.56	4.27	2.37
SD	1.35	15.3	12.4	12.7	9.67	10.2	8.95	8.62	7.71	6.94	4.70	1.63	1.37
CV (%)	144	14.7	12.6	13.7	12.2	14.7	15.2	29.5	33.4	36.6	49.1	38.2	57.8
Median	0.00	94.9	93.8	88.3	80.3	72.4	61.7	30.7	24.8	20.4	10.9	4.21	2.07
Min	0.00	90.8	86.5	82.2	65.0	52.1	42.1	13.0	8.25	6.36	1.42	2.15	1.05
Max	3.02	129	121	118	92.7	77.8	68.9	40.7	33.7	28.0	15.9	6.47	4.29
Geometric Mean	2.42	103	98.1	91.9	78.6	68.3	58.2	27.8	21.6	17.5	7.92	3.99	2.09

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.22.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
0400001-1004	<1.00	108	104	95.1	69.3	52.9	43.1	10.1	9.24	7.20	1.36	<1.00	<1.00
2760034-1005	<1.00	128	118	122	105	90.5	75.0	32.8	26.9	22.1	8.65	2.03	<1.00
2760087-1001	<1.00	112	106	102	90.6	71.4	61.9	33.8	25.7	18.8	8.32	2.18	<1.00
3480007-1002	<1.00	105	106	98.3	80.4	70.8	60.8	29.9	23.9	17.4	8.03	2.13	<1.00
3800023-1003	<1.00	82.3	77.8	72.5	71.9	57.3	48.3	19.5	14.0	10.1	3.55	<1.00	<1.00
3800049-1001	<1.00	105	97.1	98.4	87.8	71.0	ND	32.8	26.3	21.4	12.2	3.88	1.26
4580001-1001	<1.00	88.3	83.9	78.0	68.8	53.9	46.9	19.1	13.4	9.99	2.97	<1.00	<1.00
4580001-1002	<1.00	112	98.3	95.0	84.7	65.4	59.0	22.0	15.6	12.4	4.17	<1.00	<1.00
6080001-1002	<1.00	134	124	117	102	79.6	73.6	34.7	27.5	23.8	10.9	2.26	<1.00
6080001-1003	<1.00	84.3	89.2	53.9	74.8	42.6	35.6	12.1	8.10	4.28	1.53	<1.00	<1.00
6080002-1001	3.51	99.7	75.7	75.1	70.4	55.8	47.1	23.7	18.3	15.5	6.88	1.52	<1.00
6080002-1002	<1.00	103	100	96.8	86.8	74.3	65.5	36.8	31.1	24.1	11.5	2.68	<1.00
7100001-1002	19.2	139	132	117	112	95.7	75.7	36.3	30.3	26.5	11.4	2.59	<1.00
7100001-1003	<1.00	100	103	96.6	79.6	65.0	56.1	22.6	13.9	12.5	4.92	1.24	<1.00
7100001-1005	20.3	133	125	117	104	97.1	88.1	60.8	54.9	47.7	31.2	14.5	7.38
7100001-1006	<1.00	84.5	77.0	67.3	62.8	48.0	36.4	10.7	7.44	5.20	1.20	<1.00	<1.00
7100001-1007	<1.00	92.9	97.0	87.5	72.9	59.3	51.3	24.2	17.5	15.0	6.82	1.54	<1.00
8040007-1001	<1.00	112	95.4	98.5	84.3	76.5	66.8	31.5	25.2	16.3	10.1	3.01	<1.00
8040007-1002	<1.00	80.5	77.1	75.6	62.4	46.0	41.1	13.3	9.19	5.26	1.35	<1.00	<1.00
8400118-1001	<1.00	162	160	152	128	112	90.4	39.9	29.3	22.2	9.14	1.86	<1.00
8400184-1006	<1.00	99.1	96.2	98.6	93.2	69.7	61.7	27.9	21.5	19.6	7.94	1.47	<1.00
8400241-1002	9.58	119	109	106	100	76.6	66.5	37.3	27.0	21.2	13.1	4.79	1.95

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.22.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese CS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
n	22	22	22	22	22	22	21	22	22	22	22	15	3
Mean	2.39	108	102	96.3	86.0	69.6	59.6	27.8	21.6	17.2	8.06	3.18	3.53
SD	6.01	20.8	20.3	21.4	17.2	17.8	15.6	11.8	10.7	9.53	6.43	3.27	3.35
CV (%)	252	19.2	19.9	22.3	19.9	25.6	26.2	42.5	49.6	55.4	79.8	103	95.0
Median	0.00	105	99.2	97.6	84.5	70.3	60.8	28.9	22.7	16.9	7.99	2.18	1.95
Min	0.00	80.5	75.7	53.9	62.4	42.6	35.6	10.1	7.44	4.28	1.20	1.24	1.26
Max	20.3	162	160	152	128	112	90.4	60.8	54.9	47.7	31.2	14.5	7.38
Geometric Mean	10.7	107	100	94.0	84.5	67.5	57.6	25.3	19.2	14.7	5.93	2.50	2.63

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.23.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Japanese													
3920025-1001	0.120	47.5	45.1	46.7	42.6	37.7	30.7	12.6	11.7	5.64	2.00	0.300	0.160
3920025-1002	4.29	45.2	41.8	40.3	38.6	36.9	34.8	23.3	21.7	18.7	12.7	4.16	2.13
3920027-1001	1.89	46.8	43.6	41.4	36.8	35.6	35.4	23.2	19.4	15.9	7.21	3.31	2.41
3920028-1001	0.170	49.7	47.1	44.6	42.1	37.9	33.3	19.6	17.7	12.9	4.58	1.85	0.460
3920029-1001	0.540	37.9	40.1	37.3	31.8	29.7	28.7	17.3	18.0	15.3	10.0	2.32	0.740
3920030-1001	0.180	47.4	43.7	41.6	37.9	33.8	31.0	15.6	12.4	5.04	2.69	0.380	0.180
3920031-1001	0.240	49.8	47.2	44.4	40.5	39.7	34.7	25.0	25.5	21.5	11.3	3.58	1.40
3920031-1002	0.210	54.3	54.3	50.7	49.3	44.5	37.7	20.5	19.9	14.4	4.04	1.39	0.420
3920033-1001	2.44	35.3	25.9	45.1	35.0	32.4	30.1	12.1	19.5	16.6	10.5	3.15	2.12
3920064-1001	0.200	42.8	48.1	36.1	42.2	36.2	32.0	24.1	23.4	19.2	13.1	4.06	1.86
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	1.03	45.7	43.7	42.8	39.7	36.4	32.8	19.3	18.9	14.5	7.81	2.45	1.19
SD	1.41	5.69	7.39	4.39	4.84	4.07	2.81	4.75	4.34	5.44	4.23	1.43	0.891
CV (%)	137	12.5	16.9	10.3	12.2	11.2	8.55	24.6	22.9	37.5	54.2	58.4	75.0
Median	0.225	47.1	44.4	43.0	39.6	36.6	32.7	20.1	19.5	15.6	8.61	2.74	1.07
Min	0.120	35.3	25.9	36.1	31.8	29.7	28.7	12.1	11.7	5.04	2.00	0.300	0.160
Max	4.29	54.3	54.3	50.7	49.3	44.5	37.7	25.0	25.5	21.5	13.1	4.16	2.41
Geometric Mean	0.457	45.3	43.0	42.6	39.4	36.2	32.7	18.8	18.4	13.2	6.53	1.83	0.807

Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.23.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
0360031-1001	<0.100	39.8	38.0	36.2	35.7	30.8	26.9	13.8	11.7	11.4	ND	0.580	0.200
0360031-1002	0.350	49.2	47.6	44.2	42.3	38.1	30.8	13.8	13.4	10.4	2.46	0.850	0.240
0360031-1003	2.13	59.0	57.2	60.5	51.2	49.0	46.7	36.2	33.2	29.5	19.2	10.4	4.00
0400001-1004	0.340	53.6	49.1	46.9	39.0	34.9	31.3	7.04	5.87	5.41	1.14	0.220	0.220
2760034-1001	0.390	48.4	45.1	44.3	38.2	32.4	27.5	11.1	10.1	6.48	2.58	0.590	0.220
2760034-1003	0.210	43.7	39.8	42.9	37.1	35.6	33.6	17.7	16.0	12.8	5.78	1.97	0.560
2760034-1004	1.64	58.0	55.7	51.0	44.6	39.8	34.0	16.0	11.7	10.6	4.79	2.34	1.81
2760034-1005	1.69	52.6	52.6	52.7	48.8	42.2	37.2	24.0	21.7	16.6	8.23	3.09	1.19
2760034-1006	0.250	43.3	45.5	43.3	39.6	34.2	31.0	19.4	18.4	16.9	10.5	1.86	0.710
2760087-1001	0.190	56.5	54.5	56.0	47.2	46.9	41.9	23.7	19.3	15.1	4.63	1.87	0.560
3480007-1002	0.750	46.8	51.0	49.8	45.0	41.2	36.5	23.3	22.7	18.1	5.28	1.63	0.350
3800023-1003	0.180	47.1	44.5	42.0	39.9	32.7	29.4	19.4	14.0	11.2	4.77	1.44	0.300
3800023-1004	<0.100	37.9	35.1	34.6	32.0	30.0	25.3	ND	4.26	4.34	1.61	0.270	0.130
3800049-1001	0.110	38.2	36.8	36.7	35.1	31.3	ND	17.3	13.6	11.7	2.74	0.660	0.190
4580001-1001	<0.100	29.4	27.1	29.7	25.4	22.1	19.5	5.70	4.48	4.22	1.49	0.190	0.140
4580001-1002	<0.100	40.2	38.8	36.5	30.0	30.5	26.2	5.60	4.05	3.63	1.20	0.220	<0.100
5280007-1001	1.60	36.4	38.3	35.6	34.2	34.6	31.0	14.8	12.2	12.4	5.43	2.64	0.860
5280007-1004	0.310	46.6	47.3	45.2	42.4	37.9	34.7	20.3	17.9	17.5	3.81	1.55	0.480
6080001-1002	0.180	30.8	31.3	29.0	28.8	28.5	22.4	12.4	12.8	10.4	1.89	0.230	0.130
6080001-1003	0.200	47.4	38.7	38.7	32.5	23.7	17.7	3.58	2.90	1.98	0.620	0.270	0.230
6080001-1005	0.110	43.3	41.4	43.0	37.5	36.9	34.6	24.5	22.8	17.2	10.9	2.13	0.940
6080001-1006	0.110	46.0	58.1	45.1	43.3	39.1	34.9	22.9	17.2	15.8	10.5	2.14	1.19
6080001-1007	<0.100	29.9	30.4	30.0	29.4	21.8	20.1	12.1	10.6	2.40	1.45	0.230	0.170

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.23.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
6080001-1008	<0.100	26.7	22.2	22.2	18.4	18.4	14.0	10.7	3.49	2.73	1.20	0.410	0.180
6080001-1010	0.170	49.1	48.9	40.6	45.2	33.4	31.3	15.8	13.7	10.9	2.85	0.560	0.170
6080001-1012	<0.100	31.1	30.2	32.0	27.0	23.8	20.7	12.8	12.4	11.6	2.45	0.930	0.250
6080002-1001	0.130	59.2	51.2	63.3	38.2	39.7	30.0	13.8	12.8	10.8	2.63	0.380	<0.100
6080002-1002	<0.100	38.3	34.4	32.2	34.3	39.9	28.3	17.8	14.9	13.9	3.04	0.850	0.220
6430015-1002	0.100	49.5	42.3	43.9	42.6	40.5	33.9	22.6	19.6	15.7	5.09	2.28	0.840
7100001-1002	0.210	61.5	50.3	46.6	37.6	33.7	30.4	15.3	13.3	12.1	3.99	1.42	0.250
7100001-1003	0.180	51.6	50.7	65.6	46.9	44.2	43.4	22.0	25.0	14.6	5.00	1.34	0.240
7100001-1005	25.1	67.0	60.0	65.2	58.6	58.7	57.9	23.6	35.4	29.6	24.7	13.8	4.77
7100001-1006	50.7	ND	46.8	46.2	37.9	28.3	24.9	6.77	6.10	5.33	1.55	0.210	0.140
7100001-1007	0.220	42.7	39.1	39.1	35.7	33.8	29.2	15.3	13.7	12.2	3.98	1.19	0.310
7100001-1008	14.7	41.8	52.8	53.8	44.5	43.2	37.6	23.7	21.3	18.6	6.62	3.73	3.48
7100001-1009	1.86	50.0	56.2	40.6	39.8	39.7	37.5	26.8	24.4	18.4	13.1	2.91	0.300
7100001-1010	0.240	53.0	48.1	54.0	47.1	46.9	39.2	34.0	30.0	23.0	16.9	5.63	2.67
7100001-1012	<0.100	40.2	36.5	36.0	32.0	27.9	28.1	20.7	22.0	14.4	6.22	2.35	0.720
7100001-1013	0.260	47.6	50.4	51.7	39.5	35.9	31.6	19.6	13.8	13.3	4.66	1.46	1.21
7100001-1015	0.850	50.5	53.6	48.2	53.5	51.1	41.8	25.8	19.2	15.6	7.65	2.53	1.79
7100001-1016	0.200	43.6	36.5	45.5	39.9	41.9	37.2	26.9	22.6	24.9	13.3	4.91	3.18
7240023-1001	0.700	51.3	46.2	43.4	44.4	40.2	35.7	23.0	17.8	16.7	10.7	2.93	1.11
8040005-1001	0.140	44.4	41.7	40.4	36.4	32.0	29.2	19.6	18.8	15.3	5.39	2.58	1.25
8040005-1003	0.160	42.7	40.5	36.8	30.5	22.7	20.6	4.09	2.05	2.14	0.300	0.140	<0.100
8040005-1004	0.170	35.6	33.2	29.3	25.5	22.3	18.0	5.61	4.30	4.20	1.81	0.310	0.170
8040005-1005	0.140	38.0	39.3	40.5	33.6	29.8	31.1	24.1	20.8	18.6	12.3	5.29	2.28

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.23.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; initial PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
8040005-1009	0.420	38.5	38.9	36.7	30.5	22.4	16.8	2.15	1.25	1.03	0.200	0.110	<0.100
8040007-1001	<0.100	41.7	40.9	44.5	41.7	36.8	29.9	12.5	5.31	5.16	3.06	1.38	0.670
8040007-1002	0.160	35.6	35.6	38.2	31.7	29.3	24.9	14.6	15.5	10.6	4.02	1.23	0.280
8400118-1001	0.150	61.3	71.4	58.8	56.7	50.8	43.1	26.6	22.3	19.2	10.2	2.46	0.680
8400184-1006	0.160	52.0	41.8	38.8	36.0	31.3	18.8	15.8	13.7	12.3	2.24	0.230	0.120
8400184-1008	0.440	39.8	38.9	38.5	38.4	32.1	30.4	17.6	15.8	13.2	3.58	1.39	0.540
8400184-1009	<0.100	38.6	37.0	49.8	39.7	32.3	28.4	11.8	10.3	2.41	1.00	0.240	0.150
8400241-1002	1.78	55.9	51.0	60.2	47.6	43.4	37.7	21.8	17.4	15.9	10.7	1.38	0.410
n	54	53	54	54	54	54	53	53	54	54	53	54	50
Mean	2.04	45.3	43.9	43.6	38.7	35.2	30.8	17.3	15.0	12.4	5.69	1.92	0.864
SD	7.79	8.96	9.27	9.68	7.93	8.43	8.34	7.52	7.71	6.66	5.10	2.42	1.07
CV (%)	382	19.8	21.1	22.2	20.5	24.0	27.0	43.4	51.4	53.6	89.7	126	124
Median	0.185	44.4	42.1	43.2	38.3	34.4	30.8	17.6	13.9	12.4	4.02	1.39	0.380
Min	0.00	26.7	22.2	22.2	18.4	18.4	14.0	2.15	1.25	1.03	0.200	0.110	0.120
Max	50.7	67.0	71.4	65.6	58.6	58.7	57.9	36.2	35.4	29.6	24.7	13.8	4.77
Geometric Mean	0.412	44.4	42.9	42.6	37.9	34.2	29.7	15.2	12.4	10.1	3.79	1.07	0.488

Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.24.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Japanese													
3920025-1001	<0.100	43.2	42.0	44.1	30.6	32.4	28.5	13.9	12.2	10.1	2.16	0.240	0.160
3920027-1001	3.19	42.5	44.2	43.3	36.0	31.9	31.2	19.7	16.5	14.4	6.71	3.68	2.00
3920028-1001	0.180	48.9	43.5	45.9	38.8	34.9	30.0	15.4	12.6	11.9	3.28	1.16	0.320
3920029-1001	1.61	38.1	36.6	33.5	28.3	28.0	24.7	16.0	13.5	11.8	4.68	2.33	0.920
3920030-1001	0.120	41.4	39.1	34.5	31.4	25.7	20.8	5.14	3.99	3.35	0.740	0.180	0.120
3920031-1001	0.150	43.0	45.4	40.3	38.2	35.4	34.5	21.0	19.2	16.3	6.98	2.51	0.750
3920033-1001	2.45	38.0	37.3	34.3	34.5	30.3	29.0	20.3	18.1	19.2	11.1	2.81	1.97
3920064-1001	1.09	44.8	40.1	41.4	38.4	35.7	31.6	22.9	20.6	17.7	10.9	3.16	1.41
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.10	42.5	41.0	39.7	34.5	31.8	28.8	16.8	14.6	13.1	5.82	2.01	0.956
SD	1.22	3.54	3.26	4.91	4.02	3.63	4.28	5.64	5.30	5.04	3.83	1.33	0.766
CV (%)	111	8.34	7.94	12.4	11.6	11.4	14.9	33.6	36.3	38.5	65.9	66.0	80.1
Median	0.635	42.8	41.1	40.9	35.3	32.2	29.5	17.9	15.0	13.2	5.70	2.42	0.835
Min	0.00	38.0	36.6	33.5	28.3	25.7	20.8	5.14	3.99	3.35	0.740	0.180	0.120
Max	3.19	48.9	45.4	45.9	38.8	35.7	34.5	22.9	20.6	19.2	11.1	3.68	2.00
Geometric Mean	0.641	42.4	40.9	39.4	34.3	31.6	28.5	15.5	13.3	11.8	4.39	1.33	0.626

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.24.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
0400001-1004	0.140	50.7	51.4	46.8	42.0	31.7	28.4	5.49	5.02	4.48	0.970	0.190	0.170
2760034-1005	0.670	58.4	55.8	60.3	53.5	47.6	40.3	22.0	19.6	18.6	6.12	2.36	1.17
2760087-1001	0.240	47.6	45.3	47.0	46.7	37.4	35.8	22.5	19.5	15.1	5.51	2.09	0.240
3480007-1002	0.260	47.1	49.1	45.4	41.9	39.8	32.6	26.6	16.3	13.0	5.23	1.71	0.510
3800023-1003	1.05	45.1	41.3	40.4	40.9	37.5	31.3	16.2	14.6	11.3	3.92	1.42	0.520
3800049-1001	0.190	46.1	43.8	42.4	39.8	36.2	ND	20.4	19.0	14.7	4.80	2.00	0.800
4580001-1001	0.130	37.3	36.1	33.9	32.6	27.5	24.3	5.84	4.58	3.14	1.11	0.200	0.110
4580001-1002	<0.100	40.2	36.5	35.3	35.0	28.8	26.5	11.0	10.8	3.79	1.33	0.230	0.110
6080001-1002	<0.100	47.4	44.7	41.3	39.2	33.8	31.5	17.8	17.1	15.1	3.61	0.620	0.180
6080001-1003	0.210	46.4	51.5	62.4	39.2	26.4	21.6	10.2	4.05	2.68	1.23	0.360	0.290
6080002-1001	2.21	58.1	45.2	43.1	40.8	36.3	59.1	17.3	15.5	13.6	3.39	0.780	0.200
6080002-1002	<0.100	36.3	32.9	35.1	33.9	34.9	31.1	20.8	17.9	14.1	3.75	1.10	0.260
7100001-1002	11.3	53.7	46.6	45.0	42.8	44.2	36.3	19.2	18.5	16.3	5.16	1.99	0.800
7100001-1003	1.02	41.4	41.7	43.6	36.1	30.7	27.4	15.2	5.90	5.62	5.47	0.770	0.200
7100001-1005	16.9	58.1	56.6	53.1	48.5	45.6	44.4	37.3	37.2	30.3	23.1	12.2	3.11
7100001-1006	0.180	42.1	39.4	38.4	35.3	29.2	24.3	5.77	5.75	4.35	1.03	0.210	0.130
7100001-1007	0.190	45.1	45.8	42.5	38.2	32.8	29.9	15.5	13.0	11.5	3.86	1.08	0.360
8040007-1001	0.140	47.3	41.7	41.1	37.2	34.7	32.2	17.3	16.6	32.2	4.28	1.48	0.400
8040007-1002	0.190	42.4	39.7	38.8	33.7	28.5	26.0	11.2	5.92	3.85	1.08	0.270	0.210
8400118-1001	0.490	67.2	68.2	70.9	61.4	58.4	54.5	27.2	23.2	19.4	5.74	2.25	0.650
8400184-1006	0.190	44.0	66.9	43.0	39.6	35.6	33.2	19.0	15.0	14.2	3.98	0.900	0.240
8400241-1002	2.77	49.7	46.1	41.4	44.8	35.9	30.7	20.6	14.6	12.3	4.68	1.65	0.250

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.15.24.1 Part 3 - FVIII activities of CSL627, Japanese vs non-Japanese OS baseline uncorrected; repeat PK (PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	10-15 mins	30 mins	1 hour	3 hours	6 hours	9 hours	24 hours	28 hours	32 hours	48 hours	72 hours	96 hours
Race Group: Non-Japanese													
n	22	22	22	22	22	22	21	22	22	22	22	22	22
Mean	1.75	47.8	46.7	45.1	41.1	36.1	33.4	17.5	14.5	12.7	4.52	1.63	0.496
SD	4.15	7.51	9.02	9.16	6.83	7.55	9.46	7.60	7.69	8.00	4.50	2.47	0.644
CV (%)	237	15.7	19.3	20.3	16.6	20.9	28.3	43.5	53.0	62.9	99.6	152	130
Median	0.200	46.8	45.3	42.8	39.7	35.3	31.3	17.6	15.3	13.3	3.95	1.09	0.255
Min	0.00	36.3	32.9	33.9	32.6	26.4	21.6	5.49	4.05	2.68	0.970	0.190	0.110
Max	16.9	67.2	68.2	70.9	61.4	58.4	59.1	37.3	37.2	32.2	23.1	12.2	3.11
Geometric Mean	0.514	47.3	45.9	44.3	40.6	35.4	32.3	15.7	12.5	10.2	3.34	0.935	0.330

Source: Listing 16.2.9.6.5
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done (see listing).

Table 14.2.17.1.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
Mean	1.90	101	NC	1790	1840	14.2	3.09	58.3	58.3	20.4
SD	0.418	21.0	NC	638	666	3.97	1.22	14.0	14.3	5.52
CV (%)	22.0	20.8	NC	35.6	36.1	28.0	39.6	24.0	24.6	27.0
Median	1.89	99.4	0.333	1750	1790	13.5	2.74	56.3	57.3	19.3
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.26	36.7	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	3840	4090	23.8	7.32	119	121	35.1
Geo. Mean	1.85	98.5	NC	1680	1730	13.6	2.89	56.8	56.9	19.7
Repeat PK										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.02	108	NC	1850	1900	13.1	2.95	51.6	52.2	19.1
SD	0.365	19.0	NC	624	659	3.91	1.01	8.83	8.43	5.55
CV (%)	18.1	17.7	NC	33.8	34.7	29.8	34.1	17.1	16.2	29.0
Median	1.94	104	0.308	1840	1870	12.5	2.67	52.6	50.7	18.4
Min	1.53	80.5	0.117	929	948	8.06	1.31	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	3860	4110	23.5	5.27	66.4	67.4	34.7
Geo. Mean	1.99	106	NC	1750	1800	12.6	2.79	50.8	51.5	18.4

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 14.2.17.1.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
Mean	1.89	100	NC	1730	1780	13.2	3.14	56.3	57.6	19.5
SD	0.409	20.4	NC	546	551	3.03	1.18	14.4	14.5	4.50
CV (%)	21.6	20.4	NC	31.5	31.0	23.0	37.6	25.6	25.1	23.1
Median	1.89	99.3	0.333	1670	1690	13.1	2.96	54.8	55.8	19.3
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.45	32.9	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	3430	3480	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.84	98.0	NC	1640	1690	12.8	2.96	54.7	56.1	18.9
Repeat PK										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	2.00	107	NC	1760	1810	12.3	3.01	50.5	51.8	18.2
SD	0.362	18.5	NC	467	495	2.69	0.945	8.57	8.02	3.91
CV (%)	18.1	17.4	NC	26.5	27.3	21.9	31.4	17.0	15.5	21.5
Median	1.93	104	0.308	1840	1870	12.4	2.67	51.5	50.8	18.4
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	1.97	105	NC	1700	1740	12.0	2.88	49.8	51.2	17.7

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 14.2.17.1.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
Mean	0.881	47.5	NC	1080	1110	14.5	5.35	104	106	22.2
SD	0.182	9.10	NC	418	444	4.14	2.44	36.9	23.1	6.46
CV (%)	20.7	19.1	NC	38.6	40.2	28.5	45.6	35.4	21.8	29.1
Median	0.874	47.4	0.450	1080	1100	13.9	4.64	96.3	103	21.0
Min	0.444	26.7	0.167	371	372	7.69	2.06	41.2	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	2440	2580	23.8	13.5	255	198	37.2
Geo. Mean	0.862	46.7	NC	1000	1020	14.0	4.90	98.7	104	21.2
Repeat PK										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	0.907	48.5	NC	1050	1070	14.0	5.29	101	102	20.9
SD	0.179	9.21	NC	377	394	3.73	1.89	26.5	18.1	5.89
CV (%)	19.7	19.0	NC	35.8	36.9	26.6	35.8	26.2	17.7	28.2
Median	0.882	46.6	0.442	1030	1030	12.9	4.83	94.0	104	20.2
Min	0.661	36.3	0.117	501	502	10.2	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	0.892	47.8	NC	993	1010	13.6	4.99	97.9	101	20.2

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; 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 14.2.17.1.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
Mean	0.862	46.6	NC	996	1020	12.1	5.68	91.6	104	20.2
SD	0.180	8.59	NC	349	365	4.37	2.46	36.6	22.0	5.76
CV (%)	20.8	18.5	NC	35.1	35.9	36.0	43.3	39.9	21.2	28.5
Median	0.834	47.0	0.450	939	941	11.1	5.41	82.4	101	19.7
Min	0.444	26.7	0.167	342	347	4.91	2.44	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	2020	2070	22.4	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.843	45.8	NC	934	952	11.4	5.26	86.4	102	19.4
Repeat PK										
n	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Mean	0.880	47.1	NC	934	946	10.7	5.78	87.9	102	18.4
SD	0.186	9.50	NC	272	268	2.62	1.84	32.8	22.2	3.88
CV (%)	21.2	20.2	NC	29.1	28.3	24.5	31.8	37.4	21.9	21.1
Median	0.857	45.4	0.442	972	976	10.3	5.12	82.7	101	18.6
Min	0.585	33.0	0.117	478	484	7.17	3.10	52.4	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	16.5	10.3	197	178	27.5
Geo. Mean	0.863	46.3	NC	894	908	10.4	5.53	83.0	99.6	18.0

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 14.2.17.2.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay Adjustment Period	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										
n	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53
Mean	1.82	97.7	NC	1670	1720	13.3	3.30	59.9	60.6	19.5
SD	0.417	20.0	NC	496	503	3.03	1.17	14.3	14.7	4.61
CV (%)	22.9	20.5	NC	29.7	29.3	22.7	35.5	23.9	24.2	23.6
Median	1.84	97.0	0.333	1560	1600	13.3	3.17	56.4	58.4	19.3
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.80	36.7	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.76	95.6	NC	1590	1640	13.0	3.12	58.4	59.1	18.9
Repeat PK										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	2.00	109	NC	1730	1770	11.8	3.13	51.2	52.3	17.5
SD	0.379	19.5	NC	483	489	2.31	0.939	8.74	8.28	3.54
CV (%)	18.9	17.9	NC	27.9	27.7	19.5	29.9	17.1	15.8	20.2
Median	1.89	105	0.325	1770	1800	12.0	2.79	52.6	51.1	18.1
Min	1.53	80.5	0.167	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	16.5	5.27	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	1.97	107	NC	1660	1700	11.6	3.01	50.5	51.7	17.2

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay Adjustment Period	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										
n	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53
Mean	1.82	97.7	NC	1670	1720	13.3	3.30	60.0	60.6	19.5
SD	0.417	20.0	NC	496	503	3.03	1.17	14.4	14.7	4.61
CV (%)	22.9	20.5	NC	29.7	29.3	22.7	35.5	24.0	24.2	23.6
Median	1.84	97.0	0.333	1560	1600	13.4	3.17	56.4	58.4	19.3
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.80	36.7	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.76	95.6	NC	1590	1640	13.0	3.12	58.5	59.1	18.9
Repeat PK										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	2.00	109	NC	1730	1770	11.8	3.13	51.2	52.3	17.5
SD	0.379	19.5	NC	483	489	2.31	0.939	8.74	8.28	3.54
CV (%)	18.9	17.9	NC	27.9	27.7	19.5	29.9	17.1	15.8	20.2
Median	1.89	105	0.325	1770	1800	12.0	2.79	52.6	51.1	18.1
Min	1.53	80.5	0.167	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	16.5	5.27	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	1.97	107	NC	1660	1700	11.6	3.01	50.5	51.7	17.2

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay Adjustment Period	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										
n	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Mean	0.840	46.2	NC	988	1000	13.7	5.93	110	111	20.5
SD	0.180	9.09	NC	344	359	3.60	2.59	38.8	25.8	5.49
CV (%)	21.4	19.7	NC	34.8	35.8	26.2	43.7	35.2	23.4	26.7
Median	0.828	47.2	0.458	953	958	12.8	5.34	100	106	20.5
Min	0.442	26.7	0.167	371	372	7.69	2.44	57.0	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	1870	1950	22.8	13.5	255	198	34.2
Geo. Mean	0.821	45.3	NC	925	936	13.3	5.46	105	108	19.8
Repeat PK										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	0.881	48.1	NC	972	981	13.2	5.66	104	105	19.4
SD	0.182	8.88	NC	273	278	2.74	1.77	26.2	17.7	4.12
CV (%)	20.6	18.4	NC	28.1	28.3	20.8	31.3	25.1	16.9	21.2
Median	0.833	46.0	0.458	996	1000	12.3	5.05	99.9	104	19.8
Min	0.661	36.3	0.167	501	502	10.1	3.06	59.9	61.6	13.0
Max	1.37	70.9	9.20	1620	1630	18.6	9.95	150	140	28.2
Geo. Mean	0.865	47.4	NC	934	942	12.9	5.42	101	103	19.0

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
Mean	0.836	45.9	NC	967	978	11.8	6.07	96.4	108	19.6
SD	0.178	9.04	NC	338	350	4.21	2.67	41.1	25.7	5.50
CV (%)	21.3	19.7	NC	34.9	35.8	35.6	44.0	42.7	23.8	28.1
Median	0.825	47.0	0.458	928	931	10.7	5.45	83.8	103	19.1
Min	0.442	26.7	0.167	342	347	4.91	2.49	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	1850	1910	22.3	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.818	45.1	NC	904	913	11.1	5.60	89.8	105	18.8
Repeat PK										
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	0.877	47.9	NC	952	958	11.1	5.81	89.1	101	18.4
SD	0.181	8.87	NC	271	275	3.02	1.82	25.8	16.7	4.08
CV (%)	20.6	18.5	NC	28.5	28.7	27.3	31.3	28.9	16.5	22.1
Median	0.830	45.8	0.458	975	981	10.5	5.15	85.7	102	18.6
Min	0.661	36.3	0.167	478	484	5.96	3.10	52.5	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	17.4	10.3	139	132	27.5
Geo. Mean	0.861	47.2	NC	912	918	10.7	5.56	85.5	99.9	18.0

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1% Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
Mean	1.85	97.9	NC	1650	1700	13.1	3.28	58.5	59.3	19.2
SD	0.424	20.6	NC	510	518	3.11	1.23	14.1	14.8	4.72
CV (%)	22.9	21.0	NC	30.8	30.5	23.6	37.3	24.2	25.0	24.5
Median	1.87	97.3	0.342	1550	1590	12.9	3.16	55.5	57.7	18.9
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.80	36.7	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.80	95.6	NC	1570	1620	12.8	3.10	57.0	57.8	18.7
Repeat PK										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.02	108	NC	1690	1730	11.7	3.16	50.8	51.9	17.3
SD	0.394	19.7	NC	486	493	2.39	0.986	8.68	8.45	3.60
CV (%)	19.5	18.3	NC	28.8	28.5	20.5	31.2	17.1	16.3	20.8
Median	1.92	106	0.317	1740	1770	12.0	2.83	51.8	50.9	18.0
Min	1.53	80.5	0.167	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	16.5	5.27	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	1.98	106	NC	1620	1660	11.5	3.03	50.1	51.2	16.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Adjustment Period	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										
n	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
Mean	1.85	97.9	NC	1650	1700	13.2	3.28	58.5	59.3	19.3
SD	0.424	20.6	NC	510	518	3.11	1.23	14.2	14.8	4.72
CV (%)	22.9	21.0	NC	30.8	30.5	23.6	37.3	24.3	25.0	24.5
Median	1.87	97.3	0.342	1550	1590	13.0	3.16	55.5	57.7	19.0
Min	0.868	45.5	0.117	642	683	6.32	1.80	36.7	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.80	95.6	NC	1570	1620	12.8	3.10	57.1	57.8	18.7
Repeat PK										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	2.02	108	NC	1690	1730	11.7	3.16	50.8	51.9	17.3
SD	0.394	19.7	NC	486	493	2.39	0.986	8.68	8.45	3.60
CV (%)	19.5	18.3	NC	28.8	28.5	20.5	31.2	17.1	16.3	20.8
Median	1.92	106	0.317	1740	1770	12.0	2.83	51.8	50.9	18.0
Min	1.53	80.5	0.167	929	948	8.06	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	16.5	5.27	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	1.98	106	NC	1620	1660	11.5	3.03	50.1	51.2	16.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.864	46.3	NC	994	1010	13.8	5.76	107	108	20.6
SD	0.174	8.77	NC	351	367	3.69	2.49	38.0	23.6	5.67
CV (%)	20.1	18.9	NC	35.3	36.4	26.8	43.3	35.5	21.9	27.5
Median	0.836	47.3	0.417	935	940	12.9	5.35	96.3	103	20.5
Min	0.444	26.7	0.167	371	372	7.69	2.44	57.0	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	1870	1950	22.8	13.5	255	198	34.2
Geo. Mean	0.847	45.5	NC	930	941	13.3	5.31	102	106	19.9
Repeat PK										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	0.898	48.2	NC	961	969	12.9	5.67	102	102	19.1
SD	0.188	9.37	NC	285	289	2.34	1.87	26.5	17.8	4.24
CV (%)	20.9	19.4	NC	29.6	29.8	18.2	33.0	26.0	17.3	22.2
Median	0.871	45.8	0.500	988	1000	12.2	5.00	94.3	104	19.6
Min	0.661	36.3	0.167	501	502	10.2	3.06	59.9	61.6	13.0
Max	1.37	70.9	9.20	1620	1630	18.2	9.95	150	140	28.2
Geo. Mean	0.882	47.4	NC	920	927	12.7	5.40	98.7	101	18.7

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.2.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period	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										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.860	46.1	NC	971	983	11.7	5.92	92.4	105	19.6
SD	0.172	8.73	NC	345	358	4.33	2.60	39.2	23.0	5.71
CV (%)	20.1	18.9	NC	35.5	36.4	37.0	43.9	42.4	22.0	29.1
Median	0.833	47.0	0.417	918	922	10.6	5.46	81.7	101	19.2
Min	0.444	26.7	0.167	342	347	4.91	2.49	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	1850	1910	22.3	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.843	45.3	NC	907	916	11.0	5.46	86.6	103	18.8
Repeat PK										
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	0.895	48.0	NC	940	946	10.8	5.82	87.4	99.1	18.1
SD	0.187	9.36	NC	283	286	2.46	1.92	24.6	16.6	4.18
CV (%)	20.9	19.5	NC	30.1	30.2	22.9	33.0	28.1	16.8	23.1
Median	0.868	45.6	0.500	969	976	10.5	5.12	85.2	101	18.5
Min	0.661	36.3	0.167	478	484	7.49	3.10	52.5	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	16.5	10.3	139	132	27.5
Geo. Mean	0.878	47.2	NC	898	903	10.5	5.54	84.1	97.7	17.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.3.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths; Initial PK Only
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Uncorrected										
3000 IU/vial										
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Mean	1.96	104	NC	1990	2050	14.3	2.76	52.9	53.9	21.0
SD	0.484	24.6	NC	797	843	4.14	0.992	11.6	11.8	6.07
CV (%)	24.7	23.5	NC	40.1	41.2	29.0	35.9	22.0	22.0	28.9
Median	1.99	102	0.417	1850	1920	13.3	2.60	52.6	53.5	19.2
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	1.26	39.8	40.0	13.6
Max	2.54	137	1.17	3820	4010	21.9	4.81	75.8	75.0	31.8
Geo. Mean	1.90	102	NC	1870	1920	13.8	2.61	51.9	52.8	20.3
250 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	2.04	106	NC	1850	1910	16.0	2.74	60.7	58.5	22.2
SD	0.204	10.2	NC	384	396	5.09	0.644	13.9	11.4	5.99
CV (%)	9.99	9.55	NC	20.8	20.8	31.8	23.5	23.0	19.5	27.0
Median	2.07	106	0.333	1900	1960	15.1	2.57	60.6	57.1	22.5
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	1.95	36.7	40.7	15.5
Max	2.30	118	0.800	2480	2570	23.8	4.05	82.9	76.5	31.7
Geo. Mean	2.03	106	NC	1810	1870	15.3	2.68	59.2	57.5	21.5

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 14.2.17.3.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths; Initial PK Only
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Corrected										
3000 IU/vial										
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Mean	1.95	104	NC	1940	1990	13.6	2.78	52.2	53.6	20.3
SD	0.473	24.0	NC	688	696	3.10	0.957	12.8	12.2	4.96
CV (%)	24.3	23.1	NC	35.4	35.0	22.8	34.4	24.5	22.8	24.4
Median	1.99	102	0.417	1850	1920	13.3	2.60	52.6	53.5	19.2
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	1.45	32.9	37.3	13.6
Max	2.46	133	1.17	3430	3480	18.9	4.81	75.8	75.0	27.8
Geo. Mean	1.89	101	NC	1840	1890	13.3	2.65	50.8	52.4	19.8
250 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	2.03	106	NC	1780	1810	13.4	2.86	54.8	56.2	20.0
SD	0.207	10.1	NC	343	336	2.19	0.584	9.99	9.72	3.63
CV (%)	10.2	9.60	NC	19.3	18.6	16.3	20.4	18.2	17.3	18.2
Median	2.05	105	0.333	1820	1860	13.9	2.70	56.7	54.4	20.4
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	2.11	36.7	40.7	15.5
Max	2.27	118	0.800	2330	2370	16.3	4.05	66.2	69.6	25.4
Geo. Mean	2.02	105	NC	1750	1780	13.3	2.81	53.9	55.4	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 14.2.17.4.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only
(PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Uncorrected										
3000 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.89	100	NC	1760	1800	13.4	2.95	54.6	55.6	19.7
SD	0.463	22.7	NC	428	442	3.21	0.872	11.3	11.4	4.83
CV (%)	24.5	22.7	NC	24.4	24.5	24.0	29.6	20.6	20.4	24.6
Median	1.95	102	0.417	1700	1760	12.8	2.86	53.8	56.0	19.0
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	2.10	41.7	43.2	13.6
Max	2.38	132	1.17	2300	2380	18.9	4.81	75.8	75.0	27.8
Geo. Mean	1.83	97.9	NC	1710	1750	13.0	2.85	53.6	54.6	19.1
250 IU/vial										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.03	105	NC	1670	1700	12.6	3.03	54.8	55.7	18.7
SD	0.222	12.2	NC	329	318	2.42	0.636	11.8	11.1	4.11
CV (%)	10.9	11.6	NC	19.7	18.6	19.1	21.0	21.5	19.9	22.0
Median	2.13	108	0.333	1790	1830	11.5	2.74	53.8	52.9	16.5
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	2.47	36.7	40.7	15.5
Max	2.24	118	0.800	2000	2020	16.3	4.05	66.2	69.6	25.4
Geo. Mean	2.02	105	NC	1640	1680	12.5	2.98	53.7	54.8	18.3

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.4.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only
(PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Corrected										
3000 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.89	100	NC	1760	1800	13.4	2.95	54.6	55.6	19.7
SD	0.463	22.7	NC	428	442	3.21	0.872	11.3	11.4	4.83
CV (%)	24.5	22.7	NC	24.4	24.5	24.0	29.6	20.6	20.4	24.6
Median	1.95	102	0.417	1700	1760	12.8	2.86	53.8	56.0	19.0
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	2.10	41.7	43.2	13.6
Max	2.38	132	1.17	2300	2380	18.9	4.81	75.8	75.0	27.8
Geo. Mean	1.83	97.9	NC	1710	1750	13.0	2.85	53.6	54.6	19.1
250 IU/vial										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.03	105	NC	1670	1700	12.6	3.03	54.8	55.7	18.7
SD	0.222	12.2	NC	329	318	2.42	0.636	11.8	11.1	4.11
CV (%)	10.9	11.6	NC	19.7	18.6	19.1	21.0	21.5	19.9	22.0
Median	2.13	108	0.333	1790	1830	11.5	2.74	53.8	52.9	16.5
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	2.47	36.7	40.7	15.5
Max	2.24	118	0.800	2000	2020	16.3	4.05	66.2	69.6	25.4
Geo. Mean	2.02	105	NC	1640	1680	12.5	2.98	53.7	54.8	18.3

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.4.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose (PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Uncorrected										
3000 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.89	100	NC	1760	1800	13.4	2.95	54.6	55.6	19.7
SD	0.463	22.7	NC	428	442	3.21	0.872	11.3	11.4	4.83
CV (%)	24.5	22.7	NC	24.4	24.5	24.0	29.6	20.6	20.4	24.6
Median	1.95	102	0.417	1700	1760	12.8	2.86	53.8	56.0	19.0
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	2.10	41.7	43.2	13.6
Max	2.38	132	1.17	2300	2380	18.9	4.81	75.8	75.0	27.8
Geo. Mean	1.83	97.9	NC	1710	1750	13.0	2.85	53.6	54.6	19.1
250 IU/vial										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.03	105	NC	1670	1700	12.6	3.03	54.8	55.7	18.7
SD	0.222	12.2	NC	329	318	2.42	0.636	11.8	11.1	4.11
CV (%)	10.9	11.6	NC	19.7	18.6	19.1	21.0	21.5	19.9	22.0
Median	2.13	108	0.333	1790	1830	11.5	2.74	53.8	52.9	16.5
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	2.47	36.7	40.7	15.5
Max	2.24	118	0.800	2000	2020	16.3	4.05	66.2	69.6	25.4
Geo. Mean	2.02	105	NC	1640	1680	12.5	2.98	53.7	54.8	18.3

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.4.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters (CS Assay) 3000 and 250 IU/vial Strengths, Excluding Baseline >1%; Initial PK Only
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Adjustment Dose Group	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)
Baseline Corrected										
3000 IU/vial										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.89	100	NC	1760	1800	13.4	2.95	54.6	55.6	19.7
SD	0.463	22.7	NC	428	442	3.21	0.872	11.3	11.4	4.83
CV (%)	24.5	22.7	NC	24.4	24.5	24.0	29.6	20.6	20.4	24.6
Median	1.95	102	0.417	1700	1760	12.8	2.86	53.8	56.0	19.0
Min	1.17	71.2	0.183	1020	1040	9.15	2.10	41.7	43.2	13.6
Max	2.38	132	1.17	2300	2380	18.9	4.81	75.8	75.0	27.8
Geo. Mean	1.83	97.9	NC	1710	1750	13.0	2.85	53.6	54.6	19.1
250 IU/vial										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.03	105	NC	1670	1700	12.6	3.03	54.8	55.7	18.7
SD	0.222	12.2	NC	329	318	2.42	0.636	11.8	11.1	4.11
CV (%)	10.9	11.6	NC	19.7	18.6	19.1	21.0	21.5	19.9	22.0
Median	2.13	108	0.333	1790	1830	11.5	2.74	53.8	52.9	16.5
Min	1.76	89.1	0.117	1170	1240	10.3	2.47	36.7	40.7	15.5
Max	2.24	118	0.800	2000	2020	16.3	4.05	66.2	69.6	25.4
Geo. Mean	2.02	105	NC	1640	1680	12.5	2.98	53.7	54.8	18.3

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / 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

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	1.86	98.8	NC	1740	1800	13.7	3.22	58.5	58.9	19.9
SD	0.441	22.0	NC	683	714	3.66	1.30	14.2	15.0	5.35
CV (%)	23.7	22.3	NC	39.2	39.7	26.7	40.4	24.3	25.4	26.9
Median	1.86	97.0	0.350	1560	1600	13.1	3.15	55.6	57.4	19.3
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.26	38.1	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	3840	4090	23.2	7.32	119	121	35.1
Geo. Mean	1.80	96.3	NC	1620	1670	13.2	2.99	57.1	57.4	19.2

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.98	104	NC	1880	1940	14.8	2.73	54.9	54.7	21.3
SD	0.247	15.2	NC	426	444	4.14	0.844	8.79	8.41	6.05
CV (%)	12.5	14.7	NC	22.6	22.9	27.9	30.9	16.0	15.4	28.3
Median	1.91	95.2	0.200	1940	1980	15.0	2.53	54.4	52.7	22.1
Min	1.73	90.8	0.117	1060	1070	8.06	1.99	44.5	45.0	11.9
Max	2.43	129	0.633	2460	2510	21.1	4.65	66.4	67.4	30.9
Geo. Mean	1.97	103	NC	1830	1890	14.3	2.64	54.3	54.2	20.5

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	2.03	109	NC	1830	1880	12.3	3.04	50.1	51.1	18.2
SD	0.413	20.6	NC	705	746	3.66	1.08	8.67	8.44	5.19
CV (%)	20.3	18.9	NC	38.5	39.7	29.6	35.4	17.3	16.5	28.6
Median	1.97	107	0.333	1840	1870	12.1	2.67	51.0	50.7	18.1
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.31	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	3860	4110	23.5	5.27	64.9	64.1	34.7
Geo. Mean	1.99	107	NC	1710	1760	11.9	2.87	49.3	50.4	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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / 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

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	1.85	98.2	NC	1690	1740	13.0	3.26	57.4	58.5	19.2
SD	0.431	21.4	NC	581	587	3.10	1.27	15.2	15.3	4.56
CV (%)	23.3	21.7	NC	34.3	33.8	23.8	38.8	26.6	26.1	23.7
Median	1.86	97.0	0.350	1560	1590	12.8	3.17	55.0	56.9	19.3
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.45	32.9	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	3430	3480	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.80	95.9	NC	1590	1640	12.6	3.06	55.7	56.9	18.6

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	1.97	103	NC	1820	1850	13.3	2.83	52.1	53.2	19.7
SD	0.259	15.8	NC	393	398	3.12	0.790	8.93	7.41	4.50
CV (%)	13.1	15.3	NC	21.6	21.5	23.5	27.9	17.1	13.9	22.9
Median	1.88	93.8	0.200	1840	1880	13.9	2.66	52.9	52.1	19.9
Min	1.67	90.5	0.117	1060	1070	8.06	1.99	37.6	44.8	11.9
Max	2.43	129	0.633	2460	2510	16.5	4.65	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	1.95	102	NC	1770	1810	12.9	2.75	51.4	52.8	19.2

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	2.01	108	NC	1740	1790	11.8	3.09	49.8	51.2	17.5
SD	0.406	19.9	NC	505	542	2.42	1.02	8.58	8.40	3.54
CV (%)	20.2	18.3	NC	29.1	30.2	20.5	33.0	17.2	16.4	20.2
Median	1.97	107	0.333	1840	1870	12.1	2.67	50.8	50.8	18.1
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2760	18.2	5.27	64.9	64.1	26.0
Geo. Mean	1.98	107	NC	1660	1710	11.6	2.94	49.1	50.5	17.1

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / 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

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.883	47.6	NC	1060	1080	14.2	5.58	106	107	21.5
SD	0.191	9.94	NC	448	475	4.17	2.60	40.1	24.7	6.34
CV (%)	21.6	20.9	NC	42.2	43.9	29.4	46.7	37.9	23.0	29.5
Median	0.836	47.3	0.483	986	999	13.0	5.00	100	103	20.8
Min	0.444	26.7	0.167	371	372	7.69	2.06	41.2	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	2440	2580	23.8	13.5	255	198	37.2
Geo. Mean	0.863	46.5	NC	973	987	13.6	5.07	99.6	105	20.6

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	0.824	43.1	NC	1010	1040	16.2	5.29	115	116	23.9
SD	0.0715	3.74	NC	275	294	4.85	2.09	25.6	15.8	6.81
CV (%)	8.67	8.68	NC	27.3	28.3	29.9	39.5	22.3	13.7	28.5
Median	0.821	44.2	0.342	1050	1080	15.9	4.68	112	113	25.2
Min	0.732	38.0	0.117	501	502	10.5	3.68	83.2	96.1	13.0
Max	0.938	48.9	1.08	1330	1360	23.4	9.95	150	140	31.8
Geo. Mean	0.822	43.0	NC	971	994	15.6	5.01	113	115	22.9

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	0.944	51.0	NC	1070	1080	13.0	5.29	95.1	96.1	19.6
SD	0.200	9.94	NC	420	438	2.75	1.86	25.2	16.0	5.09
CV (%)	21.2	19.5	NC	39.3	40.5	21.0	35.2	26.5	16.6	26.0
Median	0.916	48.4	0.517	1030	1030	12.1	4.83	85.5	95.0	20.1
Min	0.661	36.3	0.200	547	549	10.2	2.23	59.9	61.6	13.2
Max	1.37	70.9	9.20	2320	2420	21.1	9.17	139	125	35.5
Geo. Mean	0.925	50.1	NC	1000	1010	12.8	4.98	92.1	94.8	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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / 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

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.864	46.6	NC	978	998	12.0	5.90	94.0	105	19.7
SD	0.185	9.31	NC	371	387	4.35	2.63	39.1	23.3	5.70
CV (%)	21.4	20.0	NC	37.9	38.8	36.3	44.6	41.6	22.3	28.9
Median	0.826	46.9	0.483	918	922	11.1	5.46	84.1	102	19.3
Min	0.444	26.7	0.167	342	347	4.91	2.44	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	2020	2070	22.3	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.845	45.7	NC	909	924	11.3	5.42	88.1	102	18.9

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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	0.810	42.4	NC	935	943	11.0	5.74	85.9	109	20.3
SD	0.0777	4.25	NC	250	256	3.30	2.04	22.1	12.2	4.84
CV (%)	9.59	10.0	NC	26.8	27.1	30.1	35.5	25.7	11.3	23.9
Median	0.818	43.1	0.342	945	947	10.7	5.28	81.7	105	21.3
Min	0.697	35.6	0.117	478	484	7.17	3.75	52.6	94.5	11.7
Max	0.933	48.7	1.08	1300	1330	16.5	10.3	119	132	27.5
Geo. Mean	0.807	42.2	NC	901	908	10.6	5.48	83.4	108	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 14.2.17.5.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters by Race Group
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	0.911	49.2	NC	934	947	10.6	5.81	88.7	98.6	17.6
SD	0.212	10.5	NC	288	280	2.35	1.81	37.2	25.2	3.19
CV (%)	23.3	21.3	NC	30.8	29.6	22.3	31.1	41.9	25.5	18.1
Median	0.888	47.4	0.517	975	981	10.2	5.10	82.7	95.9	18.3
Min	0.585	33.0	0.200	519	549	7.49	3.10	52.4	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	16.3	9.17	197	178	22.6
Geo. Mean	0.889	48.2	NC	891	908	10.3	5.55	82.7	96.0	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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	2.13	112	NC	1890	1930	13.5	2.66	50.5	51.7	20.0
SD	0.244	15.3	NC	328	338	3.48	0.467	10.0	11.0	5.43
CV (%)	11.4	13.6	NC	17.4	17.5	25.8	17.6	19.9	21.2	27.2
Median	2.22	116	0.267	1900	1930	12.4	2.60	50.6	49.2	17.8
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	2300	2380	18.9	3.26	64.4	69.6	27.8
Geo. Mean	2.12	112	NC	1860	1910	13.1	2.62	49.6	50.8	19.4

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
Mean	1.77	95.9	NC	1640	1690	13.3	3.38	61.1	61.7	19.4
SD	0.418	19.9	NC	509	516	3.01	1.21	14.4	14.8	4.56
CV (%)	23.6	20.8	NC	31.0	30.6	22.6	35.8	23.6	24.0	23.5
Median	1.82	96.5	0.367	1560	1590	13.5	3.19	57.1	58.9	19.3
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.80	38.1	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.72	93.8	NC	1560	1600	13.0	3.19	59.7	60.2	18.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.06	109	NC	1740	1780	13.0	3.02	53.1	53.0	18.8
SD	0.280	17.4	NC	499	510	3.60	0.984	7.94	7.80	5.45
CV (%)	13.6	16.0	NC	28.7	28.6	27.6	32.6	15.0	14.7	29.0
Median	1.99	108	0.200	1740	1770	13.9	2.83	54.1	50.2	18.2
Min	1.79	90.8	0.167	1060	1070	8.06	1.99	44.5	45.0	11.9
Max	2.43	129	0.417	2460	2510	16.5	4.65	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	2.05	108	NC	1680	1720	12.6	2.90	52.7	52.6	18.1

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Mean	1.99	108	NC	1730	1760	11.5	3.17	50.7	52.2	17.2
SD	0.406	20.4	NC	492	497	1.86	0.952	9.08	8.60	2.97
CV (%)	20.5	18.8	NC	28.5	28.2	16.1	30.1	17.9	16.5	17.3
Median	1.86	105	0.333	1830	1850	12.0	2.74	51.8	51.4	18.0
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	14.7	5.27	64.9	64.1	22.4
Geo. Mean	1.95	107	NC	1650	1690	11.4	3.04	49.9	51.4	16.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	2.13	112	NC	1890	1930	13.5	2.66	50.5	51.7	20.0
SD	0.244	15.3	NC	328	338	3.48	0.467	10.0	11.0	5.43
CV (%)	11.4	13.6	NC	17.4	17.5	25.8	17.6	19.9	21.2	27.2
Median	2.22	116	0.267	1900	1930	12.4	2.60	50.6	49.2	17.8
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	2300	2380	18.9	3.26	64.4	69.6	27.8
Geo. Mean	2.12	112	NC	1860	1910	13.1	2.62	49.6	50.8	19.4

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47
Mean	1.77	95.9	NC	1640	1690	13.3	3.38	61.2	61.7	19.4
SD	0.418	19.9	NC	509	516	3.01	1.21	14.5	14.8	4.56
CV (%)	23.6	20.8	NC	31.0	30.6	22.6	35.8	23.7	24.0	23.4
Median	1.82	96.5	0.367	1560	1590	13.5	3.19	57.1	58.9	19.3
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.80	38.1	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.72	93.8	NC	1560	1600	13.0	3.19	59.7	60.2	18.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.06	109	NC	1740	1780	13.0	3.02	53.1	53.0	18.8
SD	0.280	17.4	NC	499	510	3.60	0.984	7.94	7.80	5.45
CV (%)	13.6	16.0	NC	28.7	28.6	27.6	32.6	15.0	14.7	29.0
Median	1.99	108	0.200	1740	1770	13.9	2.83	54.1	50.2	18.2
Min	1.79	90.8	0.167	1060	1070	8.06	1.99	44.5	45.0	11.9
Max	2.43	129	0.417	2460	2510	16.5	4.65	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	2.05	108	NC	1680	1720	12.6	2.90	52.7	52.6	18.1

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
Mean	1.99	108	NC	1730	1760	11.5	3.17	50.7	52.2	17.2
SD	0.406	20.4	NC	492	497	1.86	0.952	9.08	8.60	2.97
CV (%)	20.5	18.8	NC	28.5	28.2	16.1	30.1	17.9	16.5	17.3
Median	1.86	105	0.333	1830	1850	12.0	2.74	51.8	51.4	18.0
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	14.7	5.27	64.9	64.1	22.4
Geo. Mean	1.95	107	NC	1650	1690	11.4	3.04	49.9	51.4	16.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean	0.930	48.1	NC	1140	1150	14.1	4.55	89.1	97.1	22.4
SD	0.0876	4.26	NC	257	273	2.65	1.11	7.30	10.9	5.87
CV (%)	9.41	8.85	NC	22.6	23.6	18.8	24.4	8.20	11.3	26.2
Median	0.942	48.1	0.333	1110	1120	14.5	4.46	89.1	96.4	21.2
Min	0.802	40.1	0.250	813	816	10.8	3.33	77.0	81.3	15.1
Max	1.09	54.3	0.533	1470	1500	18.3	6.13	96.9	117	30.5
Geo. Mean	0.927	48.0	NC	1110	1130	13.9	4.44	88.8	96.6	21.7

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.826	45.8	NC	964	979	13.7	6.14	114	113	20.2
SD	0.187	9.62	NC	352	368	3.75	2.69	40.7	26.9	5.43
CV (%)	22.6	21.0	NC	36.5	37.5	27.4	43.9	35.8	23.9	26.8
Median	0.810	45.5	0.483	932	935	12.5	5.38	103	109	20.5
Min	0.442	26.7	0.167	371	372	7.69	2.44	57.0	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	1870	1950	22.8	13.5	255	198	34.2
Geo. Mean	0.806	44.9	NC	898	909	13.2	5.64	107	110	19.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.827	43.8	NC	947	961	14.1	5.74	110	113	21.3
SD	0.0722	3.69	NC	294	304	3.26	2.27	28.1	17.6	5.85
CV (%)	8.72	8.42	NC	31.0	31.7	23.2	39.5	25.5	15.6	27.4
Median	0.821	44.5	0.342	920	935	14.0	5.34	98.2	104	21.9
Min	0.732	38.1	0.167	501	502	10.5	3.68	83.2	96.1	13.0
Max	0.938	48.9	1.08	1330	1360	18.2	9.95	150	140	28.2
Geo. Mean	0.825	43.7	NC	905	917	13.8	5.42	108	112	20.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	0.898	49.6	NC	981	988	12.9	5.63	102	102	18.8
SD	0.205	9.68	NC	274	277	2.58	1.65	26.1	17.3	3.34
CV (%)	22.8	19.5	NC	27.9	28.1	20.0	29.3	25.5	17.0	17.8
Median	0.853	47.4	0.517	1010	1020	12.1	4.98	104	105	19.6
Min	0.661	36.3	0.200	547	549	10.1	3.06	59.9	61.6	13.2
Max	1.37	70.9	9.20	1620	1630	18.6	9.17	139	126	23.5
Geo. Mean	0.879	48.8	NC	944	950	12.7	5.42	99.0	100	18.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean	0.926	47.9	NC	1110	1120	11.6	4.68	73.8	94.7	21.3
SD	0.0891	4.36	NC	256	270	3.66	1.14	9.64	10.9	5.83
CV (%)	9.62	9.10	NC	23.1	24.0	31.6	24.4	13.1	11.5	27.4
Median	0.939	47.9	0.333	1070	1080	10.8	4.64	74.3	92.8	20.3
Min	0.791	39.6	0.250	800	801	7.87	3.40	59.7	78.8	14.3
Max	1.08	54.1	0.533	1440	1470	17.6	6.25	87.3	114	29.8
Geo. Mean	0.922	47.7	NC	1090	1100	11.1	4.56	73.3	94.2	20.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.823	45.6	NC	944	956	11.9	6.29	99.9	110	19.3
SD	0.185	9.56	NC	345	358	4.33	2.78	43.0	26.7	5.46
CV (%)	22.5	20.9	NC	36.6	37.5	36.5	44.2	43.1	24.3	28.3
Median	0.807	45.3	0.483	911	915	10.6	5.53	89.3	104	19.1
Min	0.442	26.7	0.167	342	347	4.91	2.49	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	1850	1910	22.3	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.802	44.7	NC	879	888	11.1	5.78	92.7	107	18.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.823	43.5	NC	921	931	11.7	5.95	93.0	109	20.0
SD	0.0738	3.80	NC	295	302	3.42	2.37	19.6	14.4	5.67
CV (%)	8.97	8.72	NC	32.0	32.4	29.2	39.8	21.1	13.3	28.4
Median	0.818	44.3	0.342	884	889	12.1	5.63	87.7	102	20.6
Min	0.721	37.6	0.167	478	484	7.86	3.75	71.4	94.5	11.7
Max	0.933	48.7	1.08	1300	1330	16.5	10.3	119	132	27.5
Geo. Mean	0.820	43.4	NC	878	886	11.3	5.61	91.3	108	19.2

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.1 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% (PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	0.895	49.4	NC	962	967	10.8	5.76	87.8	98.9	17.9
SD	0.203	9.65	NC	272	274	2.95	1.68	27.9	17.1	3.45
CV (%)	22.7	19.5	NC	28.2	28.3	27.2	29.1	31.8	17.3	19.3
Median	0.849	47.3	0.517	999	1000	10.4	5.10	84.6	101	18.6
Min	0.661	36.3	0.200	547	549	5.96	3.10	52.5	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	17.4	9.17	139	125	22.8
Geo. Mean	0.876	48.6	NC	924	929	10.5	5.54	83.6	97.4	17.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1% Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	2.13	112	NC	1890	1930	13.5	2.66	50.5	51.7	20.0
SD	0.244	15.3	NC	328	338	3.48	0.467	10.0	11.0	5.43
CV (%)	11.4	13.6	NC	17.4	17.5	25.8	17.6	19.9	21.2	27.2
Median	2.22	116	0.267	1900	1930	12.4	2.60	50.6	49.2	17.8
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	2300	2380	18.9	3.26	64.4	69.6	27.8
Geo. Mean	2.12	112	NC	1860	1910	13.1	2.62	49.6	50.8	19.4

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mean	1.81	95.7	NC	1620	1660	13.1	3.38	59.7	60.4	19.1
SD	0.431	20.5	NC	526	534	3.09	1.28	14.4	15.1	4.67
CV (%)	23.8	21.5	NC	32.5	32.1	23.6	37.9	24.1	25.0	24.4
Median	1.83	96.7	0.367	1540	1580	12.9	3.18	56.0	58.2	18.9
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.80	38.1	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.76	93.4	NC	1530	1580	12.7	3.18	58.2	58.9	18.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.06	109	NC	1740	1780	13.0	3.02	53.1	53.0	18.8
SD	0.280	17.4	NC	499	510	3.60	0.984	7.94	7.80	5.45
CV (%)	13.6	16.0	NC	28.7	28.6	27.6	32.6	15.0	14.7	29.0
Median	1.99	108	0.200	1740	1770	13.9	2.83	54.1	50.2	18.2
Min	1.79	90.8	0.167	1060	1070	8.06	1.99	44.5	45.0	11.9
Max	2.43	129	0.417	2460	2510	16.5	4.65	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	2.05	108	NC	1680	1720	12.6	2.90	52.7	52.6	18.1

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	2.00	107	NC	1670	1710	11.3	3.21	50.1	51.5	16.8
SD	0.431	20.8	NC	498	503	1.85	1.01	9.01	8.85	2.88
CV (%)	21.5	19.4	NC	29.7	29.4	16.4	31.6	18.0	17.2	17.2
Median	1.89	104	0.333	1690	1720	11.9	2.97	51.0	51.1	17.9
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	14.1	5.27	64.9	64.1	20.5
Geo. Mean	1.97	105	NC	1600	1640	11.1	3.07	49.3	50.7	16.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	2.13	112	NC	1890	1930	13.5	2.66	50.5	51.7	20.0
SD	0.244	15.3	NC	328	338	3.48	0.467	10.0	11.0	5.43
CV (%)	11.4	13.6	NC	17.4	17.5	25.8	17.6	19.9	21.2	27.2
Median	2.22	116	0.267	1900	1930	12.4	2.60	50.6	49.2	17.8
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	2300	2380	18.9	3.26	64.4	69.6	27.8
Geo. Mean	2.12	112	NC	1860	1910	13.1	2.62	49.6	50.8	19.4

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
Mean	1.81	95.7	NC	1620	1660	13.1	3.38	59.7	60.4	19.1
SD	0.431	20.5	NC	526	534	3.09	1.28	14.5	15.1	4.67
CV (%)	23.8	21.5	NC	32.5	32.1	23.6	37.8	24.2	25.0	24.4
Median	1.83	96.7	0.367	1540	1580	13.0	3.18	56.0	58.2	19.0
Min	0.868	45.5	0.167	642	683	6.32	1.80	38.1	37.1	9.17
Max	2.78	151	1.22	2570	2640	19.4	7.32	119	121	28.8
Geo. Mean	1.76	93.4	NC	1530	1580	12.7	3.17	58.3	58.9	18.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	2.06	109	NC	1740	1780	13.0	3.02	53.1	53.0	18.8
SD	0.280	17.4	NC	499	510	3.60	0.984	7.94	7.80	5.45
CV (%)	13.6	16.0	NC	28.7	28.6	27.6	32.6	15.0	14.7	29.0
Median	1.99	108	0.200	1740	1770	13.9	2.83	54.1	50.2	18.2
Min	1.79	90.8	0.167	1060	1070	8.06	1.99	44.5	45.0	11.9
Max	2.43	129	0.417	2460	2510	16.5	4.65	65.1	65.4	25.2
Geo. Mean	2.05	108	NC	1680	1720	12.6	2.90	52.7	52.6	18.1

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Non-Japanese										
n	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	2.00	107	NC	1670	1710	11.3	3.21	50.1	51.5	16.8
SD	0.431	20.8	NC	498	503	1.85	1.01	9.01	8.85	2.88
CV (%)	21.5	19.4	NC	29.7	29.4	16.4	31.6	18.0	17.2	17.2
Median	1.89	104	0.333	1690	1720	11.9	2.97	51.0	51.1	17.9
Min	1.53	80.5	0.200	929	948	8.27	1.90	31.0	31.5	11.8
Max	3.20	162	0.667	2600	2630	14.1	5.27	64.9	64.1	20.5
Geo. Mean	1.97	105	NC	1600	1640	11.1	3.07	49.3	50.7	16.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean	0.930	48.1	NC	1140	1150	14.1	4.55	89.1	97.1	22.4
SD	0.0876	4.26	NC	257	273	2.65	1.11	7.30	10.9	5.87
CV (%)	9.41	8.85	NC	22.6	23.6	18.8	24.4	8.20	11.3	26.2
Median	0.942	48.1	0.333	1110	1120	14.5	4.46	89.1	96.4	21.2
Min	0.802	40.1	0.250	813	816	10.8	3.33	77.0	81.3	15.1
Max	1.09	54.3	0.533	1470	1500	18.3	6.13	96.9	117	30.5
Geo. Mean	0.927	48.0	NC	1110	1130	13.9	4.44	88.8	96.6	21.7

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	0.852	46.0	NC	968	983	13.7	5.98	111	110	20.3
SD	0.184	9.37	NC	362	379	3.88	2.62	40.5	24.9	5.65
CV (%)	21.6	20.4	NC	37.4	38.5	28.3	43.8	36.6	22.7	27.8
Median	0.821	45.5	0.442	925	928	12.6	5.40	101	106	20.5
Min	0.444	26.7	0.167	371	372	7.69	2.44	57.0	72.4	9.11
Max	1.43	71.4	6.33	1870	1950	22.8	13.5	255	198	34.2
Geo. Mean	0.833	45.1	NC	900	911	13.2	5.49	105	107	19.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.827	43.8	NC	947	961	14.1	5.74	110	113	21.3
SD	0.0722	3.69	NC	294	304	3.26	2.27	28.1	17.6	5.85
CV (%)	8.72	8.42	NC	31.0	31.7	23.2	39.5	25.5	15.6	27.4
Median	0.821	44.5	0.342	920	935	14.0	5.34	98.2	104	21.9
Min	0.732	38.1	0.167	501	502	10.5	3.68	83.2	96.1	13.0
Max	0.938	48.9	1.08	1330	1360	18.2	9.95	150	140	28.2
Geo. Mean	0.825	43.7	NC	905	917	13.8	5.42	108	112	20.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mean	0.927	49.9	NC	967	972	12.4	5.64	98.7	98.2	18.2
SD	0.213	10.4	NC	291	294	1.78	1.78	26.1	16.5	3.23
CV (%)	23.0	20.9	NC	30.1	30.2	14.4	31.5	26.4	16.8	17.7
Median	0.894	47.4	0.533	1000	1010	12.0	4.96	94.3	98.7	19.2
Min	0.661	36.3	0.200	547	549	10.2	3.06	59.9	61.6	13.2
Max	1.37	70.9	9.20	1620	1630	16.5	9.17	139	125	22.6
Geo. Mean	0.906	49.0	NC	926	931	12.3	5.39	95.4	96.7	17.9

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Japanese										
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Mean	0.926	47.9	NC	1110	1120	11.6	4.68	73.8	94.7	21.3
SD	0.0891	4.36	NC	256	270	3.66	1.14	9.64	10.9	5.83
CV (%)	9.62	9.10	NC	23.1	24.0	31.6	24.4	13.1	11.5	27.4
Median	0.939	47.9	0.333	1070	1080	10.8	4.64	74.3	92.8	20.3
Min	0.791	39.6	0.250	800	801	7.87	3.40	59.7	78.8	14.3
Max	1.08	54.1	0.533	1440	1470	17.6	6.25	87.3	114	29.8
Geo. Mean	0.922	47.7	NC	1090	1100	11.1	4.56	73.3	94.2	20.6

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	0.848	45.8	NC	945	957	11.8	6.15	95.9	107	19.3
SD	0.182	9.32	NC	355	369	4.49	2.74	41.6	24.2	5.71
CV (%)	21.5	20.4	NC	37.6	38.6	38.2	44.5	43.4	22.7	29.6
Median	0.818	45.3	0.442	911	914	10.6	5.54	83.8	103	19.1
Min	0.444	26.7	0.167	342	347	4.91	2.49	53.1	71.8	7.70
Max	1.42	71.3	6.33	1850	1910	22.3	14.4	255	198	33.5
Geo. Mean	0.829	44.9	NC	878	887	11.0	5.64	89.3	104	18.5

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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 / Japanese										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0.823	43.5	NC	921	931	11.7	5.95	93.0	109	20.0
SD	0.0738	3.80	NC	295	302	3.42	2.37	19.6	14.4	5.67
CV (%)	8.97	8.72	NC	32.0	32.4	29.2	39.8	21.1	13.3	28.4
Median	0.818	44.3	0.342	884	889	12.1	5.63	87.7	102	20.6
Min	0.721	37.6	0.167	478	484	7.86	3.75	71.4	94.5	11.7
Max	0.933	48.7	1.08	1300	1330	16.5	10.3	119	132	27.5
Geo. Mean	0.820	43.4	NC	878	886	11.3	5.61	91.3	108	19.2

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.17.6.2 Part 3 - Summary of CSL627 FVIII PK Parameters By Race Group, Excluding Baseline >1%
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay / Adjustment / Period / Race Group	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										
Non-Japanese										
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mean	0.923	49.8	NC	947	952	10.4	5.77	85.2	95.3	17.4
SD	0.212	10.4	NC	288	290	1.99	1.81	26.6	16.3	3.37
CV (%)	23.0	20.9	NC	30.4	30.5	19.2	31.4	31.2	17.1	19.4
Median	0.890	47.3	0.533	981	986	10.2	5.07	84.1	98.7	18.4
Min	0.661	36.3	0.200	547	549	7.49	3.10	52.5	60.8	11.5
Max	1.36	70.8	9.20	1600	1610	14.1	9.17	139	125	22.6
Geo. Mean	0.903	48.8	NC	906	910	10.2	5.52	81.4	93.9	17.0

Source: Listing 16.2.9.6.7
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 14.2.9.1 FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <6 years						
0400003-2001	<1.00	85.0	48.8	29.0	10.6	1.34
2500002-2001	12.3	75.1	61.5	ND	34.4	11.1
2500015-2001	<1.00	75.3	46.5	34.5	10.9	2.33
2500017-2002	<1.00	81.3	66.2	46.1	23.5	5.89
2500028-2001	<1.00	138	29.4	24.0	4.43	<1.00
2680001-2003	1.18	60.5	46.4	34.4	13.5	3.89
2760032-2001	<1.00	96.0	54.8	46.4	18.8	3.18
2760091-2001	1.94	85.2	48.5	41.6	24.4	6.11
4220007-2001	<1.00	75.7	NS	19.0	3.42	<1.00
4220007-2006	<1.00	72.3	48.9	34.9	15.6	2.84
5280007-2001	<1.00	81.7	50.1	34.1	8.89	<1.00
5280007-2002	<1.00	77.0	49.5	38.3	15.3	2.47
5280007-2004	<1.00	68.2	43.2	37.3	13.4	2.76
6080001-2001	<1.00	63.6	NS	39.4	21.0	6.37
6080001-2003	<1.00	71.5	NS	32.7	11.4	2.38
6080001-2004	<1.00	80.7	NS	33.3	8.34	1.70
6160035-2001	<1.00	72.8	45.5	34.2	11.2	1.51
6420037-2001	<1.00	90.0	NS	49.6	22.8	5.26
8400241-2001	<1.00	80.1	50.9	41.5	10.0	<1.00
8400241-2002	<1.00	88.6	51.3	43.0	12.7	1.41

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.1 FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <6 years						
n	20	20	15	19	20	16
Mean	0.771	80.9	49.4	36.5	14.7	3.78
SD	2.76	16.0	8.18	7.57	7.52	2.60
CV (%)	358	19.8	16.5	20.8	51.0	68.7
Median	0.00	78.6	48.9	34.9	13.1	2.80
Min	0.00	60.5	29.4	19.0	3.42	1.34
Max	12.3	138	66.2	49.6	34.4	11.1
Geometric Mean	3.04	79.7	48.7	35.6	12.9	3.13

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.1 FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: >=6 to <12 years						
0360014-2001	2.20	68.1	63.4	52.2	18.5	3.90
0400002-2002	<1.00	67.5	49.8	44.0	21.9	<1.00
2500017-2001	<1.00	97.9	73.8	60.0	30.4	6.52
2680001-2001	1.11	47.5	35.8	26.3	9.39	2.46
2680001-2002	1.27	85.8	58.0	39.8	11.2	2.77
2680001-2005	<1.00	117	78.5	54.1	14.7	2.13
4220007-2002	<1.00	94.1	NS	47.4	18.0	3.11
4220007-2003	<1.00	89.2	59.9	39.3	13.6	2.01
4220007-2004	<1.00	73.7	59.0	44.8	15.6	3.55
4220007-2005	<1.00	67.1	43.7	26.2	5.64	<1.00
5280007-2003	<1.00	70.0	38.8	24.4	5.41	1.25
5280008-2001	1.33	84.8	52.9	41.9	13.7	4.29
6160035-2002	<1.00	89.9	61.0	43.9	12.2	1.95
6200001-2001	<1.00	94.1	64.7	52.6	29.2	8.69
6200001-2002	<1.00	84.3	51.7	37.0	15.4	2.87
7560010-2001	<1.00	91.5	48.6	35.1	9.06	<1.00
7920008-2003	<1.00	85.0	61.1	50.1	20.2	4.00
8400184-2001	<1.00	78.0	48.5	41.6	15.3	2.50
8400184-2002	<1.00	107	65.9	50.2	17.5	2.85

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.1 FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: >=6 to <12 years						
n	19	19	18	19	19	16
Mean	0.311	83.8	56.4	42.7	15.6	3.43
SD	0.650	16.0	11.3	9.85	6.69	1.86
CV (%)	209	19.1	20.0	23.1	42.8	54.4
Median	0.00	85.0	58.5	43.9	15.3	2.86
Min	0.00	47.5	35.8	24.4	5.41	1.25
Max	2.20	117	78.5	60.0	30.4	8.69
Geometric Mean	1.43	82.2	55.3	41.5	14.2	3.07

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.1 FVIII Activities, Chromogenic Assay, Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <12 years						
n	39	39	33	38	39	32
Mean	0.547	82.3	53.2	39.6	15.2	3.61
SD	2.01	15.9	10.4	9.22	7.05	2.23
CV (%)	368	19.3	19.6	23.3	46.5	61.9
Median	0.00	81.3	50.9	39.6	13.7	2.85
Min	0.00	47.5	29.4	19.0	3.42	1.25
Max	12.3	138	78.5	60.0	34.4	11.1
Geometric Mean	1.97	80.9	52.2	38.5	13.5	3.10

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 1.00 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.2 FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <6 years						
0400003-2001	0.180	40.2	26.6	16.7	4.81	0.870
2500002-2001	19.9	48.0	39.2	ND	27.3	14.7
2500015-2001	0.260	37.0	29.5	24.1	6.29	1.63
2500017-2002	0.220	36.5	33.1	25.0	14.9	3.37
2500028-2001	<0.100	194	29.9	15.1	2.91	0.840
2680001-2003	<0.100	29.7	23.5	18.9	4.52	1.00
2760032-2001	0.330	45.1	28.9	26.8	11.6	1.62
2760091-2001	2.46	37.6	24.8	19.4	17.7	3.52
4220007-2001	0.160	34.8	NS	14.4	1.70	0.190
4220007-2006	0.140	38.1	29.6	22.5	10.4	2.12
5280007-2001	<0.100	52.9	30.8	22.8	<0.100	<0.100
5280007-2002	<0.100	49.8	32.2	25.5	11.1	1.47
5280007-2004	<0.100	31.8	40.5	19.3	4.57	1.17
6080001-2001	<0.100	27.4	NS	22.0	11.3	2.45
6080001-2003	<0.100	33.7	NS	16.3	4.27	1.20
6080001-2004	<0.100	35.7	NS	15.4	2.66	0.530
6160035-2001	0.110	32.1	20.9	16.4	4.07	0.750
6420037-2001	0.150	42.1	NS	24.3	15.3	2.54
8400241-2001	<0.100	19.0	12.9	14.9	0.290	0.440
8400241-2002	<0.100	24.1	14.1	12.4	1.08	0.450

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.2 FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <6 years						
n	20	20	15	19	19	19
Mean	1.20	44.5	27.8	19.6	8.25	2.15
SD	4.44	36.2	7.77	4.42	6.97	3.19
CV (%)	371	81.3	28.0	22.6	84.4	148
Median	0.0550	36.8	29.5	19.3	4.81	1.20
Min	0.00	19.0	12.9	12.4	0.290	0.190
Max	19.9	194	40.5	26.8	27.3	14.7
Geometric Mean	0.379	38.7	26.6	19.1	5.37	1.30

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/PKC101P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 10:01
Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.2 FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: >=6 to <12 years						
0360014-2001	0.180	46.3	30.8	27.6	16.7	1.42
0400002-2002	0.740	34.5	27.8	25.7	14.2	<0.100
2500017-2001	0.220	58.5	38.3	32.5	18.5	4.55
2680001-2001	0.250	25.3	20.0	16.1	3.92	0.710
2680001-2002	0.160	39.5	30.8	21.5	4.45	0.260
2680001-2005	<0.100	54.8	44.2	34.3	10.9	1.95
4220007-2002	0.390	55.1	NS	31.2	16.6	2.69
4220007-2003	0.220	44.0	33.0	25.5	10.9	1.95
4220007-2004	0.170	35.6	31.3	27.5	11.5	3.22
4220007-2005	1.08	36.7	28.4	17.2	4.47	1.13
5280007-2003	0.140	32.3	17.7	13.2	1.64	0.180
5280008-2001	0.260	47.1	35.7	28.5	8.23	3.91
6160035-2002	0.110	43.7	27.8	21.4	3.99	0.700
6200001-2001	1.17	41.4	34.6	30.8	18.2	4.00
6200001-2002	0.940	46.8	32.2	25.7	11.9	2.74
7560010-2001	0.140	47.4	24.7	17.8	3.71	0.510
7920008-2003	0.150	41.5	34.0	33.2	13.9	2.76
8400184-2001	0.120	34.1	23.1	18.4	4.50	0.730
8400184-2002	0.190	45.7	39.0	29.5	12.8	1.39

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.2 FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: >=6 to <12 years						
n	19	19	18	19	19	18
Mean	0.349	42.6	30.7	25.1	10.1	1.93
SD	0.353	8.45	6.72	6.36	5.54	1.38
CV (%)	101	19.8	21.9	25.3	55.2	71.1
Median	0.190	43.7	31.1	25.7	10.9	1.69
Min	0.00	25.3	17.7	13.2	1.64	0.180
Max	1.17	58.5	44.2	34.3	18.5	4.55
Geometric Mean	0.264	41.8	30.0	24.3	8.27	1.38

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/PKC101P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 10:01
Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.9.2 FVIII Activities, One-Stage Clotting Assay Baseline Uncorrected
(PK Population)

Subject/ Statistic	Pre-Infusion	1 hour	5 hours	10 hours	24 hours	48 hours
Age: 0 to <12 years						
n	39	39	33	38	38	37
Mean	0.783	43.6	29.4	22.4	9.15	2.04
SD	3.17	26.3	7.26	6.09	6.28	2.45
CV (%)	405	60.2	24.7	27.2	68.6	120
Median	0.160	39.5	29.9	22.3	9.32	1.42
Min	0.00	19.0	12.9	12.4	0.290	0.180
Max	19.9	194	44.2	34.3	27.3	14.7
Geometric Mean	0.300	40.2	28.4	21.5	6.66	1.34

Source: Listing 16.2.5.6
Notes: [1] All values in IU/dL; Lower Limit of Quantification (LLOQ): 0.100 IU/dL.
[2] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation.
[3] ND=Not Done; NS=No Sample Scheduled.

Table 14.2.12.3 Summary of FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Baseline Adjustment	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										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	1.64	82.4	NC	1050	1130	10.4	4.82	68.5	69.0	12.5
SD	0.323	16.1	NC	287	323	2.52	1.44	12.8	12.2	2.57
CV (%)	19.7	19.5	NC	27.2	28.7	24.3	29.8	18.6	17.6	20.7
Median	1.64	81.5	1.07	1040	1070	10.1	4.65	67.1	68.0	12.9
Min	0.942	47.5	0.967	535	561	5.19	2.52	43.5	44.3	6.05
Max	2.76	138	1.25	1730	2010	17.8	8.92	109	111	17.9
Geometric Mean	1.61	81.0	NC	1020	1080	10.1	4.63	67.4	68.0	12.2
Baseline Corrected										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	1.63	81.8	NC	1020	1090	10.0	4.94	68.2	69.0	12.1
SD	0.332	16.5	NC	264	291	2.28	1.42	12.2	11.9	2.35
CV (%)	20.3	20.1	NC	25.9	26.7	22.7	28.8	17.9	17.3	19.4
Median	1.64	81.5	1.07	988	1060	10.0	4.68	67.7	68.5	12.5
Min	0.920	46.4	0.967	535	561	5.19	2.79	43.5	44.3	6.05
Max	2.76	138	1.25	1640	1810	15.6	8.92	100	106	16.0
Geometric Mean	1.60	80.3	NC	985	1050	9.78	4.76	67.1	68.0	11.8

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/PKS105P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 10:01

Source: Listing 16.2.5.7
Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

Table 14.2.12.3 Summary of FVIII PK Parameters
Patients whose dosing is within +/- 10% range of planned dose
(PK Population)

Assay Baseline Adjustment	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										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	0.883	44.5	NC	599	658	10.7	9.08	126	127	12.7
SD	0.526	26.2	NC	229	307	4.24	4.02	36.7	32.2	3.14
CV (%)	59.6	59.0	NC	38.2	46.7	39.7	44.2	29.1	25.3	24.8
Median	0.805	40.4	1.07	614	670	9.96	7.46	124	124	13.0
Min	0.482	24.1	0.967	215	220	5.95	2.52	78.9	52.4	4.14
Max	3.88	194	5.28	1350	2010	31.1	22.7	274	240	20.4
Geometric Mean	0.818	41.3	NC	557	602	10.1	8.33	122	123	12.2
Baseline Corrected										
n	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	0.867	43.7	NC	557	595	9.44	9.61	122	128	12.1
SD	0.530	26.4	NC	190	200	2.57	3.93	38.2	33.8	2.84
CV (%)	61.1	60.4	NC	34.1	33.7	27.2	40.9	31.3	26.4	23.5
Median	0.772	39.7	1.07	552	619	9.66	8.16	119	124	12.4
Min	0.482	24.1	0.967	215	220	4.33	4.85	75.4	52.4	4.14
Max	3.88	194	5.28	944	1030	16.3	22.7	274	240	15.8
Geometric Mean	0.801	40.4	NC	523	560	9.07	8.96	117	123	11.7

Notes: [1] SD=Standard Deviation; CV=Coefficient of Variation; NC=Not Calculated.
[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 during terminal phase; Vss=Volume of distribution at steady state; MRT=Mean residence time.

エイフスチラ静注用

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

CSL ベーリング株式会社

目次

略語・略号一覧 5
本項の記載に関する説明 6
2.7.3　臨床的有効性 7
2.7.3.1　背景及び概観 7
2.7.3.1.1　背景 7
2.7.3.1.2　臨床有効性試験の概要 8
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1　1001 試験（12 歳以上 65 歳以下の被験者） 11
2.7.3.2.2　3002 試験（0 歳以上 12 歳未満の被験者） 19
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1　試験対象集団 23
2.7.3.3.2　有効性の結果 37
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 52
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
2.7.3.4.1　薬物動態の結果 57
2.7.3.4.2　出血エピソードの管理のための投与 62
2.7.3.4.3　定期的な投与の用量 63
2.7.3.4.4　周術期の補充療法の用量（外科手術時の補充療法） 64
2.7.3.4.5　本剤投与による FVIII 活性のモニタリング時の特別な考慮事項 66
2.7.3.5　効果の持続、耐性 66
2.7.3.6　有効性の全般的結論 67
2.7.3.7　付録 68

表目次

表 2.7.3-1　本剤の有効性を評価した臨床試験の概要 9
表 2.7.3-2　治療レジメン別の成人／青年被験者の背景（有効性解析集団、1001 試験） 25
表 2.7.3-3　年齢部分集団別の小児被験者の背景（安全性解析集団、3002 試験） 26
表 2.7.3-4　現病歴（有効性解析集団、1001 試験） 27
表 2.7.3-5　現病歴（安全性解析集団、3002 試験） 28
表 2.7.3-6　ウイルス疾患の既往（有効性解析集団、1001 試験） 29
表 2.7.3-7　FVIII 治療歴（有効性解析集団、1001 試験） 29
表 2.7.3-8　FVIII 治療歴（安全性解析集団、3002 試験） 30
表 2.7.3-9　解析集団（1001 試験） 31
表 2.7.3-10　被験者の内訳（有効性解析集団、1001 試験） 34
表 2.7.3-11　解析集団（3002 試験） 35

表 2.7.3-12　治療した自然出血エピソードの特性（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....38
表 2.7.3-13　治験責任医師による止血効果の全般的評価（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....40
表 2.7.3-14　止血に要した本剤の注射回数（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....43
表 2.7.3-15　年間出血回数（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....45
表 2.7.3-16　定期的な投与中の本剤の使用量（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....46
表 2.7.3-17　定期的投与群の被験者に割り付けられた用量及び用量調節の要約（グローバル有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....48
表 2.7.3-18　定期的投与群の被験者に割り付けられた用量及び用量調節の要約（グローバル有効性解析集団及び日本人有効性解析集団、1001 試験）.....49
表 2.7.3-19　外科的 substudy 中の止血効果の全般的臨床評価：（外科的解析集団、1001 試験）.....50
表 2.7.3-20　術中の予測失血量と推定失血量の比較（外科的対象集団、1001 試験）.....51
表 2.7.3-21　ヘモグロビンレベルの変化（外科的対象集団、1001 試験）.....52
表 2.7.3-22　年齢群ごとの有効性評価項目の要約（グローバル有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）.....54
表 2.7.3-23　本剤 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性の薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析、Part 1 及び Part 3 の PK 解析集団、1001 試験、ChS 法）.....58
表 2.7.3-24　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII の薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析、PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）.....59
表 2.7.3-25　20、30、40 及び 50 IU/kg の本剤の反復投与後に総 FVIII 活性のトラフ値が 1%超を維持した被験者の割合（ChS 法）– グローバル PK 解析集団のデータ.....61
表 2.7.3-26　日本人被験者と日本人以外の被験者の PK パラメーター及びそのばらつきの要約.....61
表 2.7.3-27　出血エピソード管理の標的 FVIII 活性レベル.....63
表 2.7.3-28　周術期の補充療法における本剤の有効性（外科的解析集団、1001 試験）.....65
表 2.7.3-29　周術期の補充療法の標的 FVIII 活性レベル（外科的解析集団、1001 試験）.....65
表 2.7.3-30　1001 試験：治験責任医師による出血エピソードの有効性評価.....68
表 2.7.3-31　1001 試験：治験責任医師による大外傷又は生命を脅かす出血の治療に対する有効性評価.....68
表 2.7.3-32　1001 試験：手術治療時の有効性の評価.....69

図目次

図 2.7.3-1　1001 試験：試験デザイン 12
図 2.7.3-2　被験者の内訳（全被験者、1001 試験） 32
図 2.7.3-3　被験者の内訳（全被験者、3002 試験） 36

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 activity / concentration curve	活性／濃度曲線下面積
AUC_{inf}	Area under the activity / concentration curve extrapolated to infinity (Note: The abbreviation appears as $AUC_{0-\infty}$ in programmed outputs)	無限大時間まで外挿した活性／濃度曲線下面積（注：プログラムによる出力中の略号：$AUC_{0-\infty}$）
BMI	Body mass index	体格指数
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
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Observed maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CSL627	Sponsor-assigned drug code for rVIII-SingleChain	遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子の治験薬コード
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
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
IR	Incremental recovery	回収率
IU	International Units	国際単位
OS	One-stage clotting (assay)	凝固一段法
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した
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
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
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。
- 本項で要約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）。
- 「以前の FVIII 製剤」の用語は、被験者が本剤の試験参加前に用いていた血液凝固第 VIII 因子（factor VIII：FVIII）補充製剤を指す。「以前の FVIII 製剤」は rFVIII 製剤又は血漿由来 FVIII 製剤である。
- FVIII 活性は原資料中では「FVIII 濃度（FVIII concentration：FVIII:C）」の用語を用いているが、本項では「FVIII 活性」の用語を用いる。
- 非中和抗薬物抗体（anti-drug antibody：ADA）は原資料中では「rFVIII に対する抗体」の用語を用いているが、本項では「抗薬物抗体（ADA）」の用語を用いる。
- 発色合成基質法（Chromogenic substrate assay：ChS）は原資料中では「CS 法」の略語が用いられるが、本項では「ChS 法」の略語を用いる。
- 「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。
- 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。

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　背景

血友病 A［血液凝固第 VIII 因子（coagulation factor VIII：FVIII）欠乏症］はまれに起こる重篤な X 染色体連鎖劣性出血性疾患であり、FVIII タンパク質の欠失・欠乏に起因する。血友病 A の症状は臨床上の重大な懸念である。患者には自然出血エピソードや傷害時の止血の大幅な遅延が見られ、まれにではあるが生命を脅かす出血例もある。血友病 A の最もよく見られる症状は、再発性の自然出血で、好発部位は足首、肘、膝などの関節である（Mulder and Llinás, 2004）。重度の FVIII 欠損症（FVIII 活性 1%未満）患者では、自然出血を繰り返すことによって慢性的で、日常生活に支障をきたす程度の関節障害に至ることが多い（Berntorp et al., 2014）。したがって、FVIII 補充製剤を用いた定期的な投与の主な目標の一つは、血友病 A 及びその後の臨床的後遺症の重症度を低下させるために FVIII 活性の「トラフ値」を 1%～5%に維持することである（Srivastava et al., 2013 及び WFH, 2012）。

血友病 A 患者の出血エピソードに対する治療又は出血傾向の抑制の推奨療法は凝固因子補充療法、すなわち精製した FVIII の投与である。

遺伝子組換え FVIII（recombinant FVIII：rFVIII）製剤として分類される薬剤に共通する作用には、インヒビター産生及び過敏症反応がある。FVIII に対するインヒビターを産生した患者は補充療法に抵抗性を認めるようになることがある。FVIII に対するインヒビターを産生する患者の実際の割合は報告された文献によって異なるが、血友病 A 患者全体の最大 33%が FVIII に対するインヒビターを産生すると報告されている。インヒビター産生は、民族を問わず、血漿由来及び rFVIII 製剤のいずれにおいても認められることが分かっている（DiMichele, 2007）。

上記の血友病 A 患者の治療用に、CSL ベーリング社は新規の遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子（recombinant, single-chain coagulation FVIII：単鎖 rVIII、以下本剤と記載する）補充療法を開発した。単鎖 rVIII は、チャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary：CHO）細胞内で生産される、タンパク質を修飾した分子である。野生型 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取り除かれたため、単鎖 rVIII は単鎖 FVIII 分子として発現する。この単鎖構造は分子の完全性を大幅に強化することが分かっており、その結果、他の FVIII 製剤よりも安定性が高い均質な製剤が得られる。さらに、in vitro 試験では本剤は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極めて高い親和性を示し（Schulte, 2013）、FVIII の生理活性やクリアランス（clearance：CL）に重要な影響を果たすことが示されている。

CSL ベーリング社の臨床開発プログラムでは FVIII 欠乏患者における出血傾向の抑制に対する本剤の効果を評価した。本剤の試験は、以下の治療状況下で行った。

- 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）

本剤の臨床開発プログラムは、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のガイドライン「Guideline on the Clinical Investigation of Recombinant and Human Plasma-derived Factor VIII Products（EMA, 2011）」及びアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）及び日本の医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）のガイダンスに従って進められている。

本剤の臨床開発プログラムの期間中、臨床的有効性は以下の方法で評価した。

- 治験責任医師による止血効果の全般的評価
- 出血エピソードの治療に必要な本剤の注射回数
- 年間出血回数（ABR）
- 本剤の使用量
- 周術期の補充療法（1001 試験のみ）：術中の予測失血量及び推定失血量（実際の失血量の推定値）、ヘモグロビンレベルの変化、術中及び術後における輸血の必要の有無

2.7.3.1.2　臨床有効性試験の概要

本剤の臨床開発プログラムは以下の完了した評価試験から成る。

- 1001 試験（ピボタル成人／青年試験）：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；INN：octocog alfa；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、更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。本試験には外科的 substudy が含まれている。グローバル患者集団のデータ及び対応する日本人患者集団のデータについては、5.3.5.1 項の 1001 試験の治験総括報告書（Clinical Study Report：CSR）を参照。
- 3002 試験（ピボタル小児試験）：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。5.3.5.2 項の 3002 試験 CSR を参照。

さらに、以下の継続投与試験を実施している。

- 3001 試験：重度血友病 A 患者を対象とし、本剤（遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子）の安全性及び有効性を評価する非盲検、多施設共同、第 III 相継続投与試験。

12 歳から 46 歳までの日本人成人／青年男性被験者 10 名がピボタル試験である 1001 試験の Part 3 に参加した。ピボタル試験である 3002 試験に参加した日本人小児被験者はいなかった。

ピボタル試験である 1001 及び 3002 試験では本申請を裏付ける有効性データが得られた。

1001 及び 3002 試験のデザイン及び目的の詳細を表 2.7.3-1 に示す。試験の具体的な記述は 2.7.3.2 項及び 5.3.5.1 項（1001 試験）及び 5.3.5.2 項（3002 試験）の CSR に提示する。

表 2.7.3-1　本剤の有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 **報告書記載箇所** **進行状況**	**試験の相** **試験デザイン**	**治験実施施設の所在地（N）**	**主要目的**	**有効性解析集団** **年齢：平均値（最小値、最大値）**	**製品、投与経路、用量**	**主要及び副次有効性評価項目**
1001 試験 5.3.5.1 項 完了	12 歳以上 65 歳以下の被験者を対象とする第 I／III 相、非盲検、多施設共同、単回投与クロスオーバー（Part 1）及び反復投与（Part 2 及び Part 3）試験	オーストラリア（2） オーストリア（2） カナダ（1） チェコ（1） ドイツ（6） ハンガリー（1） イタリア（4） 日本（8） レバノン（1） マレーシア（1） オランダ（1） フィリピン（2） ポーランド（3） ルーマニア（1） ロシア（2） 南アフリカ（2） スペイン（3） ウクライナ（2） 英国（1） 米国（9）	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。並びにインヒビター産生率を調べる	**グローバル患者集団：** 重度血友病 A（FVIII 活性 1%未満）男性 PTP 173 名 Part 1 及び Part 2[a]： 18 歳以上 65 歳以下 Part 3： 12 歳以上 65 歳以下 全体の平均値： 31.3（12、64）歳 **日本人患者集団：** Part 3 に重度血友病 A（FVIII 活性 1%未満）男性 PTP 10 名 全体の平均； 28.3（12、46）歳	Part 1 PK 評価（クロスオーバー）： ルリオクトコグアルファ（IV） 50 IU/kg 単回投与 本剤（IV）50 IU/kg 単回投与 Part 2 及び Part 3（50 ED 以上に達するまで投与）： 本剤（IV） *オンデマンド療法*： 試験前に同じ種類の出血エピソードに使用していた第 VIII 因子製剤と同程度の用量で治験責任医師の裁量で行う。 *定期的な投与*： 20～40 IU/kg を 2 日ごと、又は 20～50 IU/kg を週 2～3 回投与、若しくは治験責任医師が判断した用量、頻度で投与 *外科的 substudy*： FVIII 活性が WFH ガイドライン（WFH, 2012）の推奨レベルに到達し、維持できるように手術の種類及び被験者の臨床状況に基づき個別に用量を決定する。 Part 3 PK 評価： 初回及び反復後 PK 評価のため本剤（IV）50 IU/kg 単回投与	主要評価項目： • *出血エピソードの管理及び抑制*：止血効果の 4 点スケール評価を用いた治験責任医師の総合臨床評価に基づく治療成功率 • *定期的な投与*：AsBR • *周術期の補充療法*：手術治療時の有効性の 4 点スケール評価を用いた治験責任医師の評価に基づく治療成功率 副次及びその他の評価項目： • *出血エピソードの管理及び抑制*：止血に必要な本剤の注射回数、止血効果の 4 点スケール評価を用いた治験責任医師の総合臨床評価に基づく大出血エピソードの治療成功率、及び本剤の使用量 • *定期的な投与*：ABR 及び本剤の使用量 • 周術期の補充療法：本剤の使用量、術中の予測及び推定失血量、予測及び実際の輸血必要量、ベースライン、術中及び術後のヘモグロビンレベルの変化

表 2.7.3-1　本剤の有効性を評価した臨床試験の概要（続き）

試験番号 報告書記載箇所 進行状況	試験の相 試験デザイン	治験実施施設の所在地（N）	主要目的	有効性解析集団 年齢：平均値（最小値、最大値）	製品、投与経路、用量	主要及び副次有効性評価項目
3002 試験 5.3.5.2 項 完了	0 歳以上 12 歳未満の被験者を対象とした第 III 相、プロスペクティブ、非盲検、多施設共同試験	オーストラリア（1） オーストリア（2） フランス（5） ジョージア（1） ドイツ（4） イタリア（1） レバノン（1） マレーシア（1） オランダ（3） フィリピン（2） ポーランド（1） ポルトガル（1） ルーマニア（1） スペイン（1） スイス（1） タイ（5） トルコ（3） ウクライナ（1） 米国（2）	治験責任医師による 4 点評価スケールに基づき、大出血及び小出血の治療における本剤の有効性を評価する。	重度血友病 A（FVIII 活性 1%未満）男性 PTP 83 名 平均 6.6（1、11）歳 本試験に日本人被験者はいなかった。	単回投与 PK 評価： 本剤（IV）50 IU/kg を単回投与 反復投与（50 ED 以上に達するまで投与）： *オンデマンド療法*: WFH 推奨用量（WFH, 2012）に基づき治験責任医師が指示した用量 *定期的な投与*： 15～50 IU/kg を 2 日ごと、又は 1 週間に 2～3 回、若しくは治験責任医師が判断した用量及び頻度	主要評価項目： *出血エピソードの管理及び抑制*: 止血効果の 4 点スケール評価を用いた治験責任医師の総合臨床評価に基づく治療成功率 副次評価項目： • *出血エピソードの管理及び抑制*：止血に必要な本剤の注射回数、本剤の使用量 • *定期的な投与*: オンデマンド療法及び定期的な投与中の ABR（外傷性及び自然出血）及び本剤の使用量

略語：ABR、年間出血回数；AsBR、年換算の自然出血回数；ED、投与日数；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；IV、静脈内；N、治験実施施設数；PK、薬物動態；PTP、治療歴のある患者；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子；WFH、世界血友病連盟

[a]　1001 試験において、Part 2 の全被験者が Part 1 にも参加していた。

引用：　5.3.5.1 項、1001 試験 CSR；5.3.5.1 項、表 14.1.5-1J；5.3.5.2 項、3002 試験 CSR

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　1001 試験（12 歳以上 65 歳以下の被験者）

試験デザイン

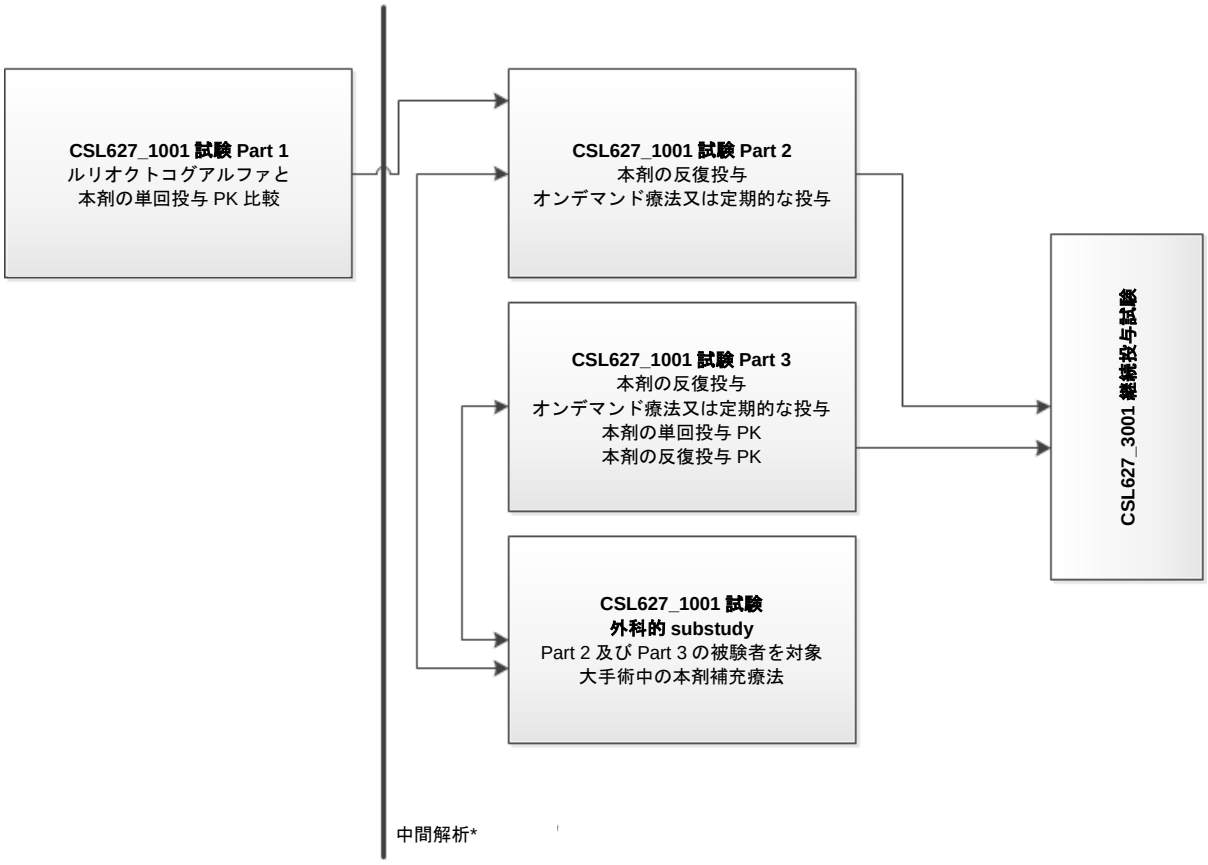
概要

1001 試験は、重度血友病 A（残留 FVIII 活性 1%未満）を有する 18 歳以上 65 歳以下（Part 1 及び Part 2）及び 12 歳以上 65 歳以下（Part 3）の男性被験者を対象とした非盲検、非無作為化、第 I／III 相試験であった。過去の FVIII 補充製剤の投与日数（曝露日数、以下 ED と示す）が 150 ED 超であり、FVIII に対するインヒビター産生の既往がない者を本試験に組み入れた。主要目的は、本剤の PK プロファイルの特徴を明らかにすること、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こと、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こと、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こと、並びにインヒビター産生率を調べることであった。副次目的は、本剤の安全性プロファイルの特徴を明らかにすること、並びに本剤とルリオクトコグアルファの PK プロファイルを比較することであった。

本試験は 3 部から成る（図 2.7.3-1）。Part 1 は単回投与クロスオーバーで、ルリオクトコグアルファ（50 IU/kg）と本剤（50 IU/kg）の PK を比較した。Part 2 は、Part 1 の被験者の本剤投与を継続し、オンデマンド療法と定期的な投与の有効性及び安全性を評価した。Part 3 は新たに組み入れた被験者を対象に本剤のオンデマンド療法及び定期的な投与の安全性及び有効性を評価するとともに、被験者の部分集団において本剤の初回及び反復後 PK 評価を行った。本試験には Part 2 及び Part 3 に組み入れた被験者を対象にした外科的 substudy も含めた。

Part 2 及び Part 3 の被験者は、FDA の要請により、104 名以上の被験者が 50 ED に達するまで投与を行い、インヒビター産生リスクを評価した。その後、すべての患者は実施中の継続投与試験である 3001 試験に移行できることとした。

図 2.7.3-1　1001 試験：試験デザイン



略語：CSL627、本剤；PK、薬物動態
*Part 1 の最後の評価可能な被験者の最終 PK 検体採取後に中間解析を実施した。Part 1 の PK データから（WFH ガイドラインに基づき）本試験の Part 3 の用量設定及びスケジュールが適切であることが確認された。
引用：1001 試験 CSR、図 9-1

Part 1：薬物動態評価期間

過去の FVIII 製剤投与終了後 4 日間以上のウォッシュアウト期間を経た被験者にルリオクトコグアルファ（50 IU/kg）を単回投与し、更に 4 日間以上のウォッシュアウト期間を経た後に本剤（50 IU/kg）を単回投与した。各投与前及び投与後 72 時間までの複数の時点で PK 検体を採取した。PK 測定及び関連する評価項目の結果の詳細は 2.7.2.2.1 項を参照。
本試験の Part 1 に参加した日本人被験者はいなかった。

Part 2：治療期間

Part 1 の PK 評価完了後、被験者は Part 2 で引き続き本剤投与を受けた。Part 2 に最初に登録した 5 名をオンデマンド療法群に割り付け、定期的な投与を開始する前にオンデマンド療法における本剤の止血効果が十分であることを確認した。残りの被験者はオンデマンド療法群又は定期的投与群のいずれかに治験責任医師の判断で割り付けた。

出血エピソードが発現した場合、被験者はどちらの群に割り付けられていても、被験者の過去の出血エピソードで用いた治療用量に基づき治験責任医師が判断した本剤の用量を投与した。出血エピソードの治療における望ましい FVIII レベルは、世界血友病連盟（World Federation of Hemophilia：WFH）の推奨（WFH, 2012）に基づいて決定した。

定期的な投与では、本剤 20～40 IU/kg を 2 日ごと投与又は 20～50 IU/kg を週 2～3 回、若しくは被験者の過去の FVIII 用量、被験者の PK データ及び出血表現型に基づき治験責任医師が判断した用量及び頻度で投与した。オンデマンド療法から定期的な投与への移行又はその逆は禁止されたが、各療法内での用量調節は治験責任医師の裁量で許可された。

オンデマンド又は定期的な投与に加え、被験者は予防投与（出血エピソードを抑制するため身体活動や簡単な処置の前に投与）や追加投与（止血管理に必要な用量を超える投与）を受けることができた。これらの用量は ED や FVIII 使用量の集計では勘案したが、出血エピソード治療の有効性評価には含めなかった。

本試験の Part 2 に参加した日本人被験者はいなかった。

Part 3：治療期間

本試験の Part 3 は、Part 1 の非盲検 PK 及び安全性データの中間レビュー終了後に開始した。被験者を、被験者の希望と治験責任医師の判断により、本剤によるオンデマンド又は定期的な投与のいずれかに割り付けた。投与は上記 *Part 2：治療期間*に記載したとおりとした。本試験では Part 3 に日本人被験者を組み入れた。

Part 3：治療期間中の薬物動態評価

被験者 13 名以上を初回の単回投与 PK 評価及び反復後 PK 評価（初回 PK 評価から 3～6 箇月後）に組み入れる予定であった。両方の PK 評価は、過去の FVIII 製剤投与終了後 4 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた後に本剤（50 IU/kg）を単回投与して、実施した。PK 検体は、各投与前及び投与後 96 時間までの複数の時点で採取した。各被験者は、初回 PK 評価終了後、Part 3 の治療期間に移行した。PK 評価及び関連する評価項目の詳細については 2.7.2.2.1 項を参照。

外科的 substudy

Part 3 の開始後、外科的 substudy を開始し、Part 2 及び Part 3 のいずれかで投与中の計 5 名以上の被験者を対象に 10 件以上の大手術（全身、脊椎又は区域麻酔による外科手術）中に本剤の有効性及び安全性を評価した。手術前、被験者は一時的にオンデマンド又は定期的な投与を中止し、WFH ガイドライン（WFH, 2012）が推奨する FVIII 活性に達し、これを維持するため、手術の種類と被験者の臨床状況に応じた個別のレジメンで本剤の投与を受けた。術後、被験者はできるだけ速やかに、通常は 10～14 日後にオンデマンド又は定期的な投与を再開した。本試験デザインの詳細は 1001 試験の治験実施計画書 3 項（1001 試験 CSR、付録 16.1.1）を参照。

外科的 substudy に参加した日本人被験者はいなかった。

有効性及び安全性評価

主要有効性評価項目は以下のとおりであった。

出血エピソードの管理及び抑制：各出血エピソードでの止血効果の 4 点スケール評価において治験責任医師の総合臨床評価が「優」又は「良」の場合に「治療成功」と定義した治療成功率（小出血エピソードは表 2.7.3-30、大外傷又は生命を脅かす出血エピソードについては表 2.7.3-31 に定義する）。治療成功率は、本剤を投与され、「優」又は「良」と判定された出血エピソード数を分子とし、治療したすべての出血エピソード数を分母として推定した。主要解析では、治療は行われたが治験責任医師による判定が欠測であった出血エピソードは治療不成功と集計した。感度分析を 2 種類行い、一方では治験責任医師による判定が欠測であった出血エピソードは計算から除外し、他方では治療成功として取り扱った（詳細は 1001 試験 CSR、9.5.1.3 項及び 9.7.1.2.1 項参照）。

- 定期的な投与：年換算の自然出血回数（AsBR）についてオンデマンド療法と定期的な投与を比較した。

周術期の補充療法：手術治療時の有効性の 4 点スケール評価で治験責任医師の評価が「優」又は「良」と定義する外科的 substudy 中の治療成功率（表 2.7.3-32 参照）

副次評価項目及びその他の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 出血エピソードの管理及び抑制：止血に必要な本剤の注射回数、止血効果の 4 点スケール評価で治験責任医師の総合臨床評価が「優」又は「良」の場合に「治療成功」と定義する大出血エピソードの治療成功率、及び本剤の使用量
- 定期的な投与：ABR 及び 本剤の使用量
- 周術期の補充療法：外科手術時の補充療法中における本剤の使用量、術中の予測及び推定失血量、予測及び実際の輸血必要量、ベースライン、術中及び術後のヘモグロビンレベルの変化

主要安全性評価項目は、本剤使用に伴う FVIII に対するインヒビターの産生率であった。また、有害事象（adverse event：AE）、重篤な有害事象（serious adverse event：SAE）、安全性に関する臨床検査項目、非中和抗薬物抗体（ADA）及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体検査、投与前後のバイタルサイン、並びに身体的診察によっても安全性を評価した。

結果

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景 - グローバル患者集団

組み入れた 175 名中、本剤を投与した 174 名を安全性解析集団に、173 名を有効性解析集団（定期的投与群 146 名、オンデマンド群 27 名）とした。PK 解析集団は計 91 名（Part 1 の PK 解析集団 27 名、Part 3 の PK 解析集団 64 名）とした。外科手術解析集団は 13 名で、計 16 件の手術を受けた。

死亡、AE による中止、有効性の欠如、追跡不能、治験実施計画書からの逸脱又は理由不明の治験中止は見られなかった。詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.1-1 を参照。

被験者は全員が男性で大部分が白人（有効性解析集団の 72.3%）であった。被験者の平均年齢は 31.3 歳（最小値 12 歳、最大値 64 歳）であった。12 歳以上 18 歳未満の被験者は 14 名であり、この全被験者を定期的投与群に組み入れた。詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.1-4 を参照。

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景 - 日本人患者集団

全体として、日本人患者集団の内訳及びベースライン時の被験者背景について、グローバル患者集団と違いはなかった。

本治験の Part 3 に組み入れた日本人被験者 10 名全員が本剤の投与を受けており、日本人安全性解析集団、日本人有効性解析集団及び日本人 Part 3 PK 解析集団に組み入れた。外科手術を受けた日本人被験者はいなかった。日本人被験者 10 名全員が治験を終了した。
この被験者集団は全員が男性であった。日本人被験者の平均年齢は 28.3 歳（最小値 12 歳、最大値 46 歳）であった。

詳細は 2.7.6.1 項を参照。

薬物動態 - グローバル患者集団（Part 1 及び Part 3）

Part 1 では、重度血友病 A 患者 27 名を対象に、本剤の PK を評価し、ルリオクトコグアルファと比較した。最高血漿中濃度（C_{max}）が認められた後、発色合成基質（ChS）法で測定した FVIII 活性は、ルリオクトコグアルファよりも本剤の方が高かった。いずれの薬剤でも血漿中 FVIII 活性は指数関数的に減少した。最後の検体採取時（投与後 72 時間）の FVIII 活性が 1%超であった被験者は本剤群では23名であったが、ルリオクトコグアルファ群では17名であった。用量調節後に ChS 法により測定したデータに基づき、50 IU/kg の本剤は同等量のルリオクトコグアルファと比較して PK プロファイルが改善しており、ルリオクトコグアルファと平均値を比較すると AUC は 35%高く、CL は 30%低く、半減期（$t_{1/2}$）は延長していた。さらに、本剤はルリオクトコグアルファと比べて FVIII 活性のピーク［回収率（IR）及び C_{max}］は同程度であった。詳細は 2.7.2 項、表 2.7.2-3 を参照。

Part 3 では、被験者 64 名が初回 PK 評価に参加した。このうち 30 名が反復後 PK 評価にも参加した。PK 検体は各投与前及び投与後 96 時間後までの複数の時点で採取した。FVIII 活性プロファイル及び PK パラメーターは本剤の初回及び反復投与後（3～6 箇月の間隔）で同程度であり、安定した（時間に依存しない）FVIII 活性プロファイルが示された。ChS 法により測定したデータに基づくグローバル患者集団の平均値［変動係数（CV）］は以下のとおりであった。

- 無限大時間まで外挿した活性／濃度曲線下面積（AUC_{inf}）：初回 PK 評価では 1830 IU·h/dL（34.9%）、反復後 PK 評価では 1880 IU·h/dL（34.5%）
- CL：3.15 mL/h/kg（38.2%）（初回）、3.05 mL/h/kg（36.0%）（反復後）
- $t_{1/2}$：14.1 時間（27.1%）（初回）、12.9 時間（29.4%）（反復後）
- C_{max}：99.9 IU/dL（19.9%）（初回）、108 IU/dL（17.2%）（反復後）
- IR：1.85 (IU/dL)/(IU/kg)（21.8%）（初回）、1.99 (IU/dL)/(IU/kg)（17.7%）（反復後）

詳細は、2.7.2.2.1 項及び 1001 試験 CSR、11.4.1 項を参照。

薬物動態 - 日本人患者集団（Part 3）

初回 PK 評価と反復後 PK 評価のいずれにおいても、日本人患者集団と日本人以外の患者集団の FVIII 活性プロファイル及び本剤の PK パラメーターは同程度であった。ChS 法により測定したデータに基づく日本人患者集団の平均値（CV）は以下のとおりであった。

- AUC_{inf}: 初回 PK 評価では 2060 IU·h/dL（15.9%）、反復後 PK 評価では 1940 IU·h/dL（22.9%）
- CL：2.49 mL/h/kg（17.1%）（初回）、2.73 mL/h/kg（30.9%）（反復後）
- $t_{1/2}$：16.4 時間（29.0%）（初回）、14.8 時間（27.9%）（反復後）
- C_{max}：109 IU/dL（11.9%）（初回）、103 IU/dL（15.3%）（反復後）
- IR：2.07 (IU/dL)/(IU/kg)（11.2%）（初回）、1.97 (IU/dL)/(IU/kg)（13.1%）（反復後）

詳細は 2.7.2.2.1 項及び 2.7.6.1 項を参照。

有効性：出血エピソードの管理及び抑制 - グローバル患者集団

治療した出血エピソード 848 件中 835 件が治験責任医師により止血効果の評価を受け、783 件が「優」又は「良」（治療成功）と評価された。主要解析（評価の欠測は治療不成功として集計した）では、治療成功率は 92.3%であった。欠測を除外した場合、治療成功率は全体で 93.8%であった。治療成功率は療法（オンデマンド 94.5%、定期的な投与 92.2%）及び年齢群（12 歳以上 18 歳未満 95.7%、18 歳以上 65 歳以下 93.7%）間で同程度であった。

治療した出血エピソードの全例が小出血又は中等度の出血とみなされた。治療した出血エピソードの 93.5%で、本剤の注射 1 又は 2 回で止血効果が十分に得られた。詳細は 2.7.3.3.2.1 項を参照。

有効性：出血エピソードの管理及び抑制 - 日本人患者集団

全体として、日本人患者集団とグローバル患者集団における本剤の出血エピソードに対する管理及び抑制の止血効果は同程度であった。日本人被験者で治療した出血エピソード 29 件のうち 26 件が「優」又は「良」とされ、解析全体における治療成功率は 89.7%であった（評価の欠測なし）。

日本人被験者で治療した出血エピソードの全例が小出血とみなされた。治療した出血エピソードの 82.7 %で、本剤の注射 1 又は 2 回で止血効果が十分に得られた。詳細は 2.7.3.3.2.1 項及び 2.7.6.1 項を参照。

日本人被験者では、特にオンデマンド群（1 名）及び青年（2 名）の症例数が少なかったため、日本人患者集団におけるレジメン間及び年齢集団間の治療成功率の明確な比較はできなかった。

有効性：出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与 - グローバル患者集団

本試験の AsBR 及び ABR の中央値は低かった（それぞれ 0.00 及び 1.14）。定期的投与群の AsBR はオンデマンド群よりも有意に低かった（$p < 0.0001$）。同様の結果が ABR、並びに 18 歳以上 65 歳以下の被験者の AsBR 及び ABR で認められた。12 歳以上 18 歳未満では、全被験者が定期的な投与を受けていたため、AsBR 及び ABR のレジメン間の比較はできなかった。

定期的投与群の大多数は、本剤の週 2～3 回投与を受けていた。また、被験者の大多数は推奨用量範囲内で投与を受けていた。週 2 回投与と週 3 回投与の AsBR 及び ABR は同程度であった。また、2 日ごとの投与法でも AsBR 及び ABR は同程度であった。

いずれのレジメンでも、ほとんどの被験者は用量調節を行わない、又は 1 回の用量調節のみを行った（87.7%）。理由別の用量調節の要約を表 2.7.3-17 に示す。詳細は 2.7.3.3.2.2 項を参照。

有効性：出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与 - 日本人患者集団

全体として、本剤の定期的な投与の有効性は日本人被験者とグローバル患者集団で同程度であった。日本人被験者の AsBR 及び ABR の中央値はいずれも 0.00 であった（表 2.7.3-15）。症例数が少なかったため、オンデマンド療法と定期的な投与の間、並びに日本人患者集団における年齢群間の AsBR/ABR 減少率の統計学的比較はできなかった。

定期的投与群の日本人被験者は、全員が本剤 20～50 IU/kg の週 2 又は 3 回投与を受け、9 名中 8 名が週 2 回投与、9 名中 1 名が週 3 回投与を受けた。週 2 回投与を受けていた日本人被験者 2 名が用量調節を各 1 回行った。いずれの被験者も、わずかな減量（それぞれ 26 から 23 IU/kg に、及び 48 から 41 IU/kg に減量）を行い、投与頻度に変更はなかった（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.5.2）。理由別の用量調節の要約を表 2.7.3-18 に示す。詳細は 2.7.3.3.2.2 項を参照。

週 2 回投与を受けていた日本人被験者 8 名の AsBR 及び ABR の中央値はいずれも 0.00 であった。週 3 回投与を受けていた日本人被験者 1 名で ABR が 1.36 及び AsBR は 0.00 であった（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.3）。

有効性：周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）

本試験中、16 件の外科手術があり、いずれも非救急手術であった。治験責任医師による止血効果の総合臨床評価に基づく本剤の治療成功率は 100%であった。外科的 substudy 中の平均失血量は予想されたレベルより低かったが、濃厚赤血球の輸血量は予想されたレベルと同程度であった。ヘモグロビンレベルはベースライン付近を維持し、術後期間にわずかに低下した。詳細は 2.7.3.3.2.3 項及び 2.7.3.4.4 項を参照。

本試験で外科手術を受けた日本人被験者はいなかった。

安全性：曝露の程度 - グローバル患者集団

グローバル安全性解析集団の 174 名は平均（SD）82.2（61.35）ED の投与を受け、平均試験期間は 258.8（163.52）日（8.5 箇月）であった。104 名以上が 50 ED 以上の投与を受ける要件は達成され、120 名（69.0%）が 50 ED 以上、52 名（29.9%）が 100 ED 以上の投与を受けた。詳細は 2.7.4.1.2 項及び 2.7.6.1 項を参照。

安全性：曝露の程度 - 日本人患者集団

日本人被験者における本剤の曝露期間はグローバル患者集団と同程度であった。日本人安全性解析集団の 10 名は平均（SD）83.2（31.89）ED の投与を受け、平均試験期間は 314.2（97.91）日（10.4 箇月）であった。日本人被験者 8 名（80%）が 50 ED 以上、3 名（30%）が 100 ED 以上の投与を受けた。詳細は 2.7.4.1.2 項及び 2.7.6.1 項を参照。

安全性：インヒビター、非中和 ADA、CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体

本剤曝露下で FVIII に対するインヒビターを産生した被験者はいなかった。CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体検査はすべて陰性であった。4 名（いずれも日本人以外の被験者）が試験中に非中和 ADA 陽性となったが、いずれの被験者でも治験薬と関連ありと判定された治験治療下で発現した有害事象（Treatment-emergent adverse event：TEAE）は認められなかった。

本治験中、非中和 ADA 陽性となった日本人被験者はいなかった。

詳細は、2.7.4.2.1.4.3.1～2.7.4.2.1.4.3.3 項及び 2.7.6.1 項を参照。

安全性：AE 及び局所忍容性 – グローバル患者集団

死亡又は治験中止に至った TEAE は発現しなかった。安全性解析集団の 174 名中 113 名（64.9%）で計 292 件の TEAE が報告された。6 件を除き、すべての TEAE が軽度又は中等度であった。最も多く報告された TEAE（被験者の 5%超に発現）は鼻咽頭炎（10.3%）、関節痛（9.8%）及び頭痛（6.9%）であった。13 名（7.5%）の計 19 件が本剤投与と関連があるかもしれない TEAE と判定された。7 名（4.0%）で 9 件の治験治療下で発現した重篤な有害事象（Treatment-emergent serious adverse event : TESAE）及び 1 名（0.6%）で 1 件の治験薬と関連ありと判定された TESAE（過敏症）が報告された。

注射部位反応は、被験者又は治験責任医師のいずれの報告でも評価した注射の大多数（被験者：99.3%、治験責任医師：99.8%）で認められなかった。

外科手術集団の 13 名中 8 名（61.5%）が手術期間中に 15 件の AE を報告した。AE の 1 件のみが重篤（術後創感染）であったが、治験薬と関連ありと判定された AE はなかった。AE はおおむね手術プロセスに伴う事象と一致しており、最も多く報告された事象は処置による疼痛［5 名（38.5%）各 1 件］であった。詳細は 2.7.4.2.1.6 項及び 1001 試験 CSR 12.2.3.2 項を参照。

安全性：AE 及び局所忍容性 - 日本人患者集団

本剤の日本人被験者への投与は安全で忍容性が高く、安全性プロファイルはグローバル患者集団と同様であった。日本人被験者に TESAE の報告はなかった。日本人被験者 10 名中 8 名（80.0%）で合計 20 件の TEAE が報告され、いずれも軽度又は中等度であった。日本人被験者で最も多く報告された TEAE は、鼻咽頭炎（40%）であった。日本人被験者 1 名で本剤と関連があると判定された TEAE（浮動性めまい）が 1 件発現した。注射部位反応は、被験者又は治験責任医師のいずれの報告でも評価した注射の大多数（被験者 : 99.8%、治験責任医師 : 100%）で認められなかった。

安全性：臨床検査及びその他の安全性の結果

すべての血液学的検査及び生化学検査パラメーターの平均変化量はわずかであった。いずれのパラメーターについても、すべての来院で 2 名（1.1%）を超える被験者で臨床的に問題がある異常が報告されることはなかった。バイタルサインの重要な変化も見られなかった。詳細は、2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項、1001 試験 CSR、12.4 項及び 12.5 項、並びに 2.7.6.1 項を参照。

結論

以上のことから、本剤は、成人及び青年重度血友病 A 患者の週 2～3 回の定期的な投与、及び周術期の補充療法において、出血エピソードの管理及び抑制に適した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。

1001 試験の日本人患者集団では、PK、有効性又は安全性所見に関して、グローバル患者集団.と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.3.2.2　3002 試験（0 歳以上 12 歳未満の被験者）

注：本試験に日本人被験者は参加しなかった。

試験デザイン

概要

3002 試験は 0 歳以上 12 歳未満の重度血友病 A 患者を対象とした本剤の有効性、安全性及び PK を評価する多施設共同、非盲検、第 III 相試験であった。本試験は PK 評価期間（50 IU/kg の本剤の単回投与 PK）及び治療期間（本剤のオンデマンド又は定期的な投与）から構成された。

薬物動態評価期間

PK 評価期間には各年齢群 12 名以上(0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満)が参加した。投与前及び投与後 48 時間までの複数の時点で血液検体を採取した。PK 測定値及び関連する評価項目についての詳細は 2.7.2.2.2 項を参照。

治療期間

治療期間中、被験者を本剤のオンデマンド又は定期的な投与に治験責任医師の裁量で割り付けた。

出血エピソードが発現した場合、両群の被験者は治験責任医師が指示した本剤の用量を投与した。出血エピソードの治療における望ましい FVIII レベルは、WFH の推奨（WFH, 2012）に基づいて決定した。

定期的な投与では、本剤 15～50 IU/kg を 2 日ごと又は週 2～3 回、若しくは被験者の過去の FVIII 用量及び利用可能な PK データに基づき治験責任医師が判断した用量及び頻度で投与した。オンデマンド療法から定期的な投与への移行又はその逆は禁止されたが、各療法内での用量調節は治験責任医師の裁量で許可された。

オンデマンド又は定期的な投与に加え、被験者は予防投与（出血エピソードを抑制する、又は頻度を低下させるため身体活動や簡単な処置の前に投与）や追加投与（止血管理に必要な用量を超える投与）を受けることができた。これらの用量は ED や FVIII 使用量の集計では勘案したが、出血エピソード治療の有効性評価には含めなかった。

被験者は 50 ED 以上の治療を受けることになっており、［EMA ガイドライン（EMA, 2011）に従って］0 歳以上 6 歳未満の被験者計 25 名及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者計 25 名が 50 ED 以上に到達するまで治療を行った。その後、被験者は実施中の継続投与試験である 3001 試験に移行できることとした。

有効性及び安全性評価

主要有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 出血エピソードの管理及び抑制：各出血エピソードでの止血効果の 4 点スケール評価において治験責任医師の総合臨床評価が「優」又は「良」の場合に「治療成功」と定義した出血エピソードの治療成功率

  治療成功率は、本剤を投与され、「優」又は「良」と判定された出血エピソード数を分

子とし、治療したすべての出血エピソード数を分母として推定した。主要解析では、治療は行われたが治験責任医師による判定が欠測であった出血エピソードは治療不成功と集計した。感度分析を 2 種類行い、一方では治験責任医師による判定が欠測であった出血エピソードは計算から除外し、他方では治療成功として取り扱った（詳細は 3002 試験 CSR、9.7.1.7.2 項参照）。

副次有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 出血エピソードの管理及び抑制：止血に必要な本剤の注射回数及び本剤の使用量
- 定期的な投与：オンデマンド療法及び定期的な投与中の ABR、及び本剤の使用量

本試験では主要安全性評価項目は規定しなかった。副次安全性評価項目は以下のとおりであった。

- 本剤の初回投与から試験終了来院までの本剤に対するインヒビター産生率
- AE、SAE、局所忍容性、安全性に関する臨床検査項目、非中和 ADA 及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体検査、身体的診察及びバイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び呼吸数）を含む安全性評価

結果

被験者の内訳及びベースライン時の被験者背景

本剤を投与した被験者計 84 名（0 歳以上 6 歳未満 35 名及び 6 歳以上 12 歳未満 49 名）を安全性解析集団とした。有効性解析集団は 83 名（定期的投与群 80 名、オンデマンド療法群 3 名）であった。PK 解析集団は 39 名（0 歳以上 6 歳未満 20 名、6 歳以上 12 歳未満 19 名）であった。注：3002 試験では、有効性解析集団の 83 名中 3 名のみがオンデマンド療法群に割り付けられたため、有効性データは投与群別ではなく、主に年齢群別に要約する。

死亡は見られなかった。2 名が治験を早期中止した（1 名は治験薬と関連なしと判定された重篤ではない TEAE の股関節痛、もう 1 名は医師の判断による）。詳細は 2.7.6 項、表 2.7.6.2.1 を参照。

患者集団は全員が男性で主に白人（有効性解析集団の 73.5%）であった。被験者の平均年齢は 6.6 歳（最小値 1 歳、最大値 11 歳）であった。0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者間の差は患者集団の特性に一致した。

有効性、安全性及び PK 解析集団の被験者背景及びベースライン時の特性はおおむね一致していたが、PK 解析集団では有効性及び安全性解析集団よりも白人被験者の割合が高かった（3002 試験 CSR、11.2 項参照）。

薬物動態

0 歳以上 12 歳未満の 39 名に本剤 50 IU/kg を単回投与後、本剤の PK の特性を明らかにした。FVIII 活性プロファイル及び PK パラメーターは 0 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満の被験者で同様であった。全患者集団における FVIII 活性の最大値の平均は、本剤 50 IU/kg の単回投与 1 時間後で 82.3 IU/dL であった（ChS 法）。血漿中 FVIII 活性はその後指数関数的に減少し

た。最終検体採取時点（投与後 48 時間）で、0 歳以上 6 歳未満の被験者 20 名中 16 名、6 歳以上 12 歳未満の被験者 19 名中 16 名の FVIII 活性が 1%を超えていた。

ChS 法に基づく主要な PK パラメーターの全体の平均値は若齢（0 歳以上 6 歳未満）群（20 名）及び高年齢（6 歳以上 12 歳未満）群（19 名）でそれぞれ以下のとおりであった。

- C_{max}：80.2 及び 83.5 IU/dL
- IR：1.60 及び 1.66 (IU/dL)/(IU/kg)
- AUC_{inf}：1080 及び 1170 IU·h/dL
- CL：5.07 及び 4.63 mL/h/kg
- $t_{1/2}$：10.4 及び 10.2 時間
- MRT：12.4 及び 12.3 時間

詳細は 2.7.2.2.2 項及び 3002 試験 CSR、11.5.1 項を参照。

有効性：出血エピソードの管理及び抑制

本治験中、有効性解析集団において、出血エピソード 347 件を治療した。この出血エピソード 347 件中 334 件が「優」又は「良」、すなわち治療成功と評価された。したがって、主要解析及び 2 種の感度分析における治療成功率は 96.3%であり、両年齢群ともに結果は同程度［94.0%（0 歳以上 6 歳未満）及び 96.6%（6 歳以上 12 歳未満）］であった。

本治験中、1 件の大出血が発現したが、生命を脅かさない股関節の自然出血エピソードであり、本剤の注射 2 回で治療が成功し、治験責任医師は有効性評価で「良」と評価した。治療した他のすべての出血エピソードは軽度又は中等度と判断された。

治療した出血エピソードの 95.7%は本剤の注射 1 又は 2 回で止血が得られた。詳細は 2.7.3.3.2.1 項を参照。

有効性：出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与

定期的投与群 80 名の AsBR の中央値は 0.00 であり、ABR は 3.69 であった。予想通り、ABR はオンデマンド療法群の 3 名で大幅に高かった（3 名の ABR はそれぞれ 35.12、78.56 及び 86.62）。しかしながら、オンデマンド療法群の被験者が少数であったため、定期的な投与及びオンデマンド療法の ABR の統計学的比較は行わなかった。

両年齢群とも AsBR の中央値は 0.00 であった。ABR の中央値は 0 歳以上 6 歳未満（2.12）の方が 6 歳以上 12 歳未満（5.11）よりも低かった。

定期的投与群の被験者の大半（80 名中 67 名）は週 2～3 回の本剤投与を受けた。また、被験者の大多数は推奨用量範囲内で投与を受けていた。週 2 回と週 3 回投与の AsBR の中央値は 0.00 であった。ABR の中央値は週 3 回投与群（2.30）の方が週 2 回投与群（4.37）よりも低かった。2 日ごとの投与を受けていた被験者 3 名の ABR 中央値は 4.27 であった。

本剤の年間使用量の中央値は、定期的投与群全体で 4,109 IU/kg であり、1001 試験の成人及び青年の使用量（年間 4,283 IU/kg）と同程度であった。週 2 回の定期的な投与を受けた被験者に割り付けられた本剤の用量（中央値は 1 回あたり 35 IU/Kg）は週 3 回の定期的な投与を受け

た被験者の用量（1 回あたり 32 IU/kg）と同程度であったため、使用量は週 2 回投与の方が約 30%少なくなった。

すべての定期的な投与で、被験者の大半で用量調節はなし、又は 1 回のみであった（86.3%）。ABR の中央値は、用量又は投与スケジュールを調節しなかった被験者（2.58）の方が、用量調節を 1 回行った被験者（5.53）よりも低く、また、いずれかの 2 週間で 2 回を超える自然出血エピソードが発現したが用量調節をしなかった被験者（6.94）よりも低かった。理由別の用量調節の要約を表 2.7.3-17 に示す。詳細は 2.7.3.3.2.2 項を参照。

ABR 及び AsBR の他の部分集団［体格指数（BMI）、人種、地理的地域、及び非中和 ADA 検査陽性を含む］解析でも関連する差は認められなかった。

安全性：曝露の程度

治療を受けた 84 名全体は平均（SD）62.4（24.73）ED の投与を受けた。計 65 名（77.4%）が 50 ED 以上、8 名（9.5%）（全被験者が 6 歳以上 12 歳未満）が 100 ED 以上に達した。50 ED 以上に達した被験者の割合は 6 歳以上 12 歳未満（77.6%）と 0 歳以上 6 歳未満（77.1%）で同程度であった。

安全性：インヒビター、非中和 ADA 及び CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体

本剤投与中に FVIII に対するインヒビターを産生した被験者はおらず、本剤は低力価のインヒビターを以前から有していた被験者でも忍容性は良好であった。このインヒビターはスクリーニング時に存在していたため、本剤曝露により産生された新規インヒビターではない。集中的な本剤の定期的な投与下で、インヒビターの抗体価は経時的に減少し、被験者の 4 箇月目の来院では陰性となり、治験終了日時点でも依然として陰性であった（3002 試験 CSR、12.4 項及び 12.3.1.2 項）。

10 名の被験者が治験組入れ時に非中和 ADA 陽性であり、別の 10 名が治験中のいずれかの時点で非中和 ADA を産生した。治験依頼者のメディカルレビューでは、ADA 陽性被験者のうち、報告された非中和 ADA に関連すると評価された TEAE を発現した者はいなかった。

CHO 細胞由来タンパク質に対する抗体はいずれの被験者でも検出されなかった。

詳細は 2.7.4.2.1.4.3.1～2.7.4.2.1.4.3.3 項及び 2.7.6.2 項を参照。

安全性：AE 及び局所忍容性

安全性解析集団の 84 名中 64 名（76.2%）で計 183 件の TEAE が報告された。4 件を除きすべての TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE 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ものはなかった。報告された TEAE はおおむね本治験集団で予想される AE と一致しており、鼻咽頭炎［最も多く認められた TEAE（被験者の 16.7%）］及び鼻炎などの一般的な感染症、並びに関節痛、咳嗽及び頭痛が含まれた。1 件の TEAE（過敏症）が治験責任医師により本剤と関連ありと判定されたが、軽度であり、重篤ではなく、被験薬投与に関する変更は不要であった。9 名が計 11 件の TESAE を発現したが、治験責任医師により本剤と関連ありと判定されたものはなかった。1 件の TEAE（股関節痛、非重篤で本剤と関連なし）は治験中止に至った。

死亡、アナフィラキシー反応又は血栓塞栓事象は発現しなかった。

評価した注射の大多数は注射部位反応を伴わなかった（被験者評価の 99.4%、治験責任医師評価の 99.4%）。

安全性：臨床検査及びその他の安全性の結果

すべての血液学的検査及び生化学検査パラメーターの平均変化量はわずかであった。いずれのパラメーターについても、いずれかの来院において、2 名（2.4%）を超える被験者でベースラインの正常値から投与開始後の異常値への変化は見られなかった。バイタルサインの重要な変化もなかった。詳細は 2.7.4.3 項、2.7.4.4 項及び 3002 試験 CSR、12.9 項及び 12.10 項を参照。

結論

全体として、両年齢群ともに出血エピソードの治療において本剤は有効性が高く、定期的な投与を受けた小児の AsBR 及び ABR は低かった。CL は本治験の小児集団の方が 1001 試験の成人及び青年よりも高かったが、本治験の用量は成人及び青年試験と同じであったため、本剤の使用量は同程度となった。用量又は頻度の増加はなかったが、ABR 及び止血効果は、最近承認された他の rFVIII 濃縮製剤と同程度であり、0 歳以上 12 歳未満のすべての被験者に対する定期的な投与の初回用量として 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与の妥当性が裏付けられた。本剤は優れた安全プロファイルを示し、インヒビター産生は 1 例も認められなかった。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

1001 試験及び 3002 試験は、重度血友病 A を有する治療歴のある男性の主に白人（1001 試験の 72.3%、3002 試験の 72.6%）患者が登録された。ただし、この 2 試験は年齢の異なる集団を調査していたため、被験者背景やベースライン時の他の背景はおおむね治験ごとに提示した。これらの年齢群間で認められた被験者背景及びベースライン時の他の特性の差は予想と一致した。

注：本項では、3002 試験は有効性解析集団の 83 名中 3 名（全被験者が 6 歳以上 12 歳未満集団）のみがオンデマンド療法群に割り付けられたため、当該試験の有効性データは投与群別ではなく年齢群別に要約する。また、3002 試験の被験者背景及びベースライン時の特性は安全性解析集団として提示する。ただし、安全性解析集団と有効性解析集団の差は 1 名のみであり、有効性解析集団でも安全性解析集団と同様の被験者背景並びにベースライン特性が認められた。

2.7.3.3.1.1　被験者背景

1001 試験では、グローバル患者集団の被験者の平均体重は 74.6 kg、平均年齢は 31.3 歳であった。被験者背景は、グローバル有効性解析集団の 2 つのレジメン間でおおむね同様であった（表 2.7.3-2）。Part 3 に参加した日本人被験者 10 名の被験者背景並びにベースライン特性はおおむね類似しており、グローバル患者集団で報告された値の範囲内であった。

3002 試験では、被験者の平均体重は 27.6 kg、平均年齢は 6.6 歳であった（表 2.7.3-3）。年齢、身長、体重及び BMI に予想された差が認められたことを除き、他の被験者背景には小児の 2 つの年齢群間に問題となる差は認められなかった。

表 2.7.3-2　治療レジメン別の成人／青年被験者の背景（有効性解析集団、1001 試験）

	グローバル患者集団			日本人患者集団		
特性	**オンデマンド療法（N = 27）**	**定期的な投与（N = 146）**	**全体（N = 173）**	**オンデマンド療法（N = 1）**	**定期的な投与（N = 9）**	**全体（N = 10）**
年齢、歳						
平均値（SD）	40.3 (12.40)	29.7 (10.96)	31.3 (11.80)	29.0	28.2 (12.33)	28.3 (11.62)
中央値	39.0	28.0	29.0	29.0	34.0	31.5
最小値、最大値	23, 64	12, 58	12, 64	29, 29	12, 46	12, 46
年齢群、n（%）						
12 歳以上 18 歳未満	0	14 (9.6)	14 (8.1)	0	2 (22.2)	2 (20.0)
18 歳以上 65 歳以下	27 (100.0)	132 (90.4)	159 (91.9)	1 (100.0)	7 (77.8)	8 (80.0)
体重、kg						
平均値（SD）	78.1 (15.63)	74.0 (17.26)	74.6 (17.04)	59.1	57.6 (11.47)	57.7 (10.83)
中央値	76.0	74.6	75.0	59.1	59.5	59.3
最小値、最大値	39, 110	27, 120	27, 120	59, 59	38, 74	38, 74
人種、n（%）				0	0	
アジア人	1 (3.7)	30 (20.5)	31 (17.9)	1 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (11.1)	11 (7.5)	14 (8.1)	0	0	0
白人	23 (85.2)	102 (69.9)	125 (72.3)	0	0	0
その他	0	3 (2.1)	3 (1.7)	0	0	0
民族、n（%）						
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	2 (7.4)	10 (6.8)	12 (6.9)	0	0	0
ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外	25 (92.6)	135 (92.5)	160 (92.5)	1 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
報告なし	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0	0
地理的地域、n（%）						
米国	4 (14.8)	18 (12.3)	22 (12.7)	0	0	0
日本	1 (3.7)	9 (6.2)	10 (5.8)	1 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
欧州	16 (59.3)	69 (47.3)	85 (49.1)	0	0	0
上記以外	6 (22.2)	50 (34.2)	56 (32.4)	0	0	0

略語：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）；n、当該カテゴリーに該当する被験者数
引用：1001 試験 CSR、表 14.1.5.2（グローバル患者集団）、5.3.5.1 項、表 14.1.5.1J（日本人患者集団）

表 2.7.3-3　年齢部分集団別の小児被験者の背景（安全性解析集団、3002 試験）

特性	0 歳以上 6 歳未満 (N = 35)	6 歳以上 12 歳未満 (N = 49)	全体 (N = 84)
年齢、歳			
平均値（SD）	3.5 (1.34)	8.8 (1.77)	6.6 (3.11)
中央値	4.0	9.0	7.0
最小値、最大値	1, 5	6, 11	1, 11
体重、kg			
平均値（SD）	16.62 (3.566)	35.45 (12.361)	27.60 (13.447)
中央値	16.00	32.00	25.00
最小値、最大値	10.0, 26.2	18.7, 87.5	10.0, 87.5
人種、n（%）			
アジア人	9 (25.7)	13 (26.5)	22 (26.2)
白人	25 (71.4)	36 (73.5)	61 (72.6)
その他	1 (2.9)	0	1 (1.2)
民族、n（%）			
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (2.4)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系以外	33 (94.3)	48 (98.0)	81 (96.4)
報告なし	1 (2.9)	0	1 (1.2)
地理的地域、n（%）			
米国	2 (5.7)	2 (4.1)	4 (4.8)
欧州	21 (60.0)	28 (57.1)	49 (58.3)
上記以外	12 (34.3)	19 (38.8)	31 (36.9)

略語：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）；n、当該カテゴリーに該当する被験者数
引用：2.7.6 項、表 2.7.6.2-4

2.7.3.3.1.2　既往歴

全体として、1001 試験及び 3002 試験の被験者集団の既往歴は一般的な血友病 A 患者集団及び評価した年齢集団に典型的なものであった。1001 試験では、被験者の大多数［グローバル患者集団：158 名（91.3%）、日本人患者集団：10 名（100%）］で試験組入れ時に現病歴があった。最も多かった現病歴の器官別大分類は「筋骨格系および結合組織障害」であり、特に血友病性関節症が多かった。ベースラインでは、日本人患者集団の血友病性関節症の有病率はグローバル患者集団よりも高かった。ただし、この差は日本人患者集団の症例数の少なさに起因すると考えられる。したがって、現病歴全般について、日本人患者集団とグローバル患者集団の間で認められた差は臨床的に重要ではないと考えられた（表 2.7.3-4）。

3002 試験では、現病歴があった被験者は 33 名（39.3%）のみであった（表 2.7.3-5）。

両試験とも、最も多かった現病歴は血友病性関節症であった。

表 2.7.3-4　現病歴（有効性解析集団、1001 試験）

器官別大分類・基本語	被験者数（%）	
	グローバル患者集団（N = 173）	日本人患者集団（N=10）
すべての医学的既往／外科手術歴	158 (91.3)	10 (100.0)
筋骨格系および結合組織障害 [a]	118 (68.2)	9 (90.0)
血友病性関節症	86 (49.7)	9 (90.0)
関節可動域低下	9 (5.2)	0
出血性関節症	9 (5.2)	0
関節痛	7 (4.0)	0
関節炎	5 (2.9)	0
筋萎縮	5 (2.9)	0
滑膜炎	4 (2.3)	0
関節摩擦音	4 (2.3)	0
関節障害	4 (2.3)	0
関節拘縮	4 (2.3)	0
腱障害	3 (1.7)	0
変形性関節症	3 (1.7)	0
関節強直	3 (1.7)	0

略語：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）

[a]　基本語は最も多く認められた器官別大分類においてグローバル安全性解析集団の被験者 3 名以上で報告されたもの

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.6.2（グローバル患者集団）、5.3.5.1 項、表 14.1.6.2J （日本人患者集団）

表 2.7.3-5　現病歴（安全性解析集団、3002 試験）

器官別大分類 基本語 [a]	被験者数（%） 0 歳以上 6 歳未満 （N = 35）	 6 歳以上 12 歳未満 （N = 49）	 全体 （N = 84）
すべての医学的既往／外科手術歴	**9 (25.7)**	**24 (49.0)**	**33 (39.3)**
外科および内科処置	**1 (2.9)**	**3 (6.1)**	**4 (4.8)**
中心静脈カテーテル留置	1 (2.9)	2 (4.1)	3 (3.6)
筋骨格系および 結合組織障害	**3 (8.6)**	**16 (32.7)**	**19 (22.6)**
血友病性関節症	1 (2.9)	9 (18.4)	10 (11.9)
出血性関節症	0	2 (4.1)	2 (2.4)
関節拘縮	0	2 (4.1)	2 (2.4)
くる病	2 (5.7)	0	2 (2.4)
滑膜炎	0	2 (4.1)	2 (2.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	**0**	**3 (6.1)**	**3 (3.6)**
血友病 [b]	0	2 (4.1)	2 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (5.7)**	**4 (8.2)**	**6 (7.1)**
喘息	2 (5.7)	1 (2.0)	3 (3.6)
アレルギー性鼻炎	1 (2.9)	2 (4.1)	3 (3.6)
胃腸障害	**2 (5.7)**	**2 (4.1)**	**4 (4.8)**
齲歯	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (2.4)
免疫系障害	**0**	**3 (6.1)**	**3 (3.6)**
複合アレルギー	0	2 (4.1)	2 (2.4)

略語：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）

[a] 基本語は最も多く認められた器官別大分類において安全性解析集団の被験者 2 名以上で報告されたもの

[b] 重度血友病（選択基準）を有する患者集団における自然又は外傷性血腫の発現は血友病-出血障害と分類した。

引用：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.1.5.1.1

1001 試験のグローバル患者集団において、既往歴又は現病歴においてウイルス検査陽性が報告された被験者は、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus：HCV）が 61 名（35.3%）、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus : HIV）が 18 名（10.4%）、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）が 10 名（5.8%）であった。日本人患者集団でも、既往歴又は現病歴において HCV、HIV 及び HBV で同様の割合が報告された（表 2.7.3-6、1001 試験 CSR、11.2 項も参照）。

3002 試験では、ウイルス疾患に関連する医学的既往／外科手術歴のある被験者はいなかった（3002 試験 CSR、11.2.2 項参照）。

表 2.7.3-6　ウイルス疾患の既往（有効性解析集団、1001 試験）

器官別大分類 基本語	被験者数（%） グローバル患者集団 (N = 173)	 日本人患者集団 (N = 10)
ウイルス疾患に関連する医学的既往／外科手術歴	64 (37.0)	3 (30.0)
C 型肝炎	61 (35.3)	3 (30.0)
HIV 感染	18 (10.4)	2 (20.0)
B 型肝炎	10 (5.8)	0

略語：HIV、ヒト免疫不全ウイルス；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）
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.6.4（グローバル患者集団）、5.3.5.1 項、表 14.1.6.3J（日本人患者集団）

1001 試験及び 3002 試験の選択基準として、過去に FVIII 製剤による治療を受けたことがある被験者を組み入れた。1001 試験では、グローバル有効性解析集団の被験者はほぼ同率で血漿製剤（48.0%）又は遺伝子組換え製剤（52.0%）のいずれか、及びオンデマンド療法（52.6%）又は定期的な投与（49.7%）のいずれかの治療を受けていた。日本人患者集団では、1 名を除きすべての被験者が過去に遺伝子組換え製剤による定期的な投与を受けていた（表 2.7.3-7）。

3002 試験では、過去に rFVIII による治療を受けた被験者（58.3%）が、血漿由来の FVIII による治療を受けた被験者（39.3%）よりも多く、この割合は両年齢群でほぼ同率であった。オンデマンド療法（28.6%）と比較して、定期的な投与を受けた被験者（71.4%）の割合が高かった（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-7　FVIII 治療歴（有効性解析集団、1001 試験）

	被験者数（%）					
	グローバル患者集団			日本人患者集団		
	オンデマンド療法 (N = 27)	定期的な投与 (N = 146)	全体 (N = 173)	オンデマンド療法 (N = 1)	定期的な投与 (N = 9)	全体 (N = 10)
製剤の種類						
血漿製剤	10 (37.0)	73 (50.0)	83 (48.0)	0	0	0
遺伝子組換え製剤	17 (63.0)	73 (50.0)	90 (52.0)	1 (100.0)	9 (100.0)	10 (100)
投与法						
定期的な投与	1 (3.7)	85 (58.2)	86 (49.7)	0	9 (100.0)	9 (90.0)
オンデマンド療法	27 (100.0)	64 (43.8)	91 (52.6)	1 (100.0)	0	1 (10.0)

略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；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）
注：被験者が複数の治療法を報告した可能性がある。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.8.2（グローバル患者集団）、5.3.5.1 項、表 14.1.8.1J（日本人患者集団）

表 2.7.3-8　FVIII 治療歴（安全性解析集団、3002 試験）

	被験者数（%）		
	0 歳以上 6 歳未満（N = 35）	**6 歳以上 12 歳未満（N = 49）**	**全体（N = 84）**
製剤の種類			
血漿製剤	14 (40.0)	19 (38.8)	33 (39.3)
遺伝子組換え製剤	20 (57.1)	29 (59.2)	49 (58.3)
不明	1 (2.9)	1 (2.0)	2 (2.4)
治療法			
定期的な投与	28 (80.0)	32 (65.3)	60 (71.4)
オンデマンド療法	7 (20.0)	17 (34.7)	24 (28.6)

略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；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）
注：被験者が複数の製剤及び治療法を報告した可能性がある。表には直近の製剤の種類と治療法のみを提示する。
引用：5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.1.7.1

2.7.3.3.1.3　被験者の内訳

2.7.3.3.1.3.1　1001 試験（12 歳以上 65 歳以下）

1001 試験では、3 つの解析対象集団［有効性解析集団、Per-Protocol 解析集団（PP 解析集団）及び外科的解析集団］を使用して、有効性を評価した。有効性解析集団には、本治験中に定期的な投与又はオンデマンド療法として本剤を少なくとも 1 回投与した全被験者を含めた。PP 解析集団には、主要有効性評価項目の評価に影響を与え得る治験実施計画書の重大な逸脱がなく、治験責任医師に指示された用量及び／又は用法を遵守して治験を完了した有効性解析集団の全被験者を含めた（遵守状況の定義は 1001 試験 CSR、9.4.8 項参照）。外科的解析集団には、外科的 substudy に参加した被験者のうち、外科的 substudy 中に本剤を少なくとも 1 回投与した全被験者を含めた。

グローバル患者集団でスクリーニングした 204 名中 175 名を試験に組み入れ、174 名をグローバル安全性解析集団、173 名をグローバル有効性解析集団とした（表 2.7.3-9）。グローバル有効性解析集団から除外した 1 名は、Part 2 の本剤投与前に治験を早期中止した（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.1.2 及び一覧表 16.2.3）。

17 名（定期的投与群 13 名、オンデマンド療法群 4 名）を、指示された用量又は定期的な投与の不遵守によりグローバル PP 解析集団から除外した（2.7.6 項、表 2.7.6.1-2 参照）。したがって、PP 解析集団は 156 名となった。

外科的解析集団には、外科的 substudy 中に本剤を少なくとも 1 回投与した 13 名（オンデマンド群 3 名、定期的投与群 10 名）を含めた（各被験者の詳細については 1001 試験 CSR、一覧表 16.2.3 参照）。

組み入れた日本人被験者 10 名全員を安全性、有効性、Part 3PK 解析集団に含めた。指示されたオンデマンド療法の用量の不遵守により、日本人被験者 1 名を PP 解析集団から除外した。

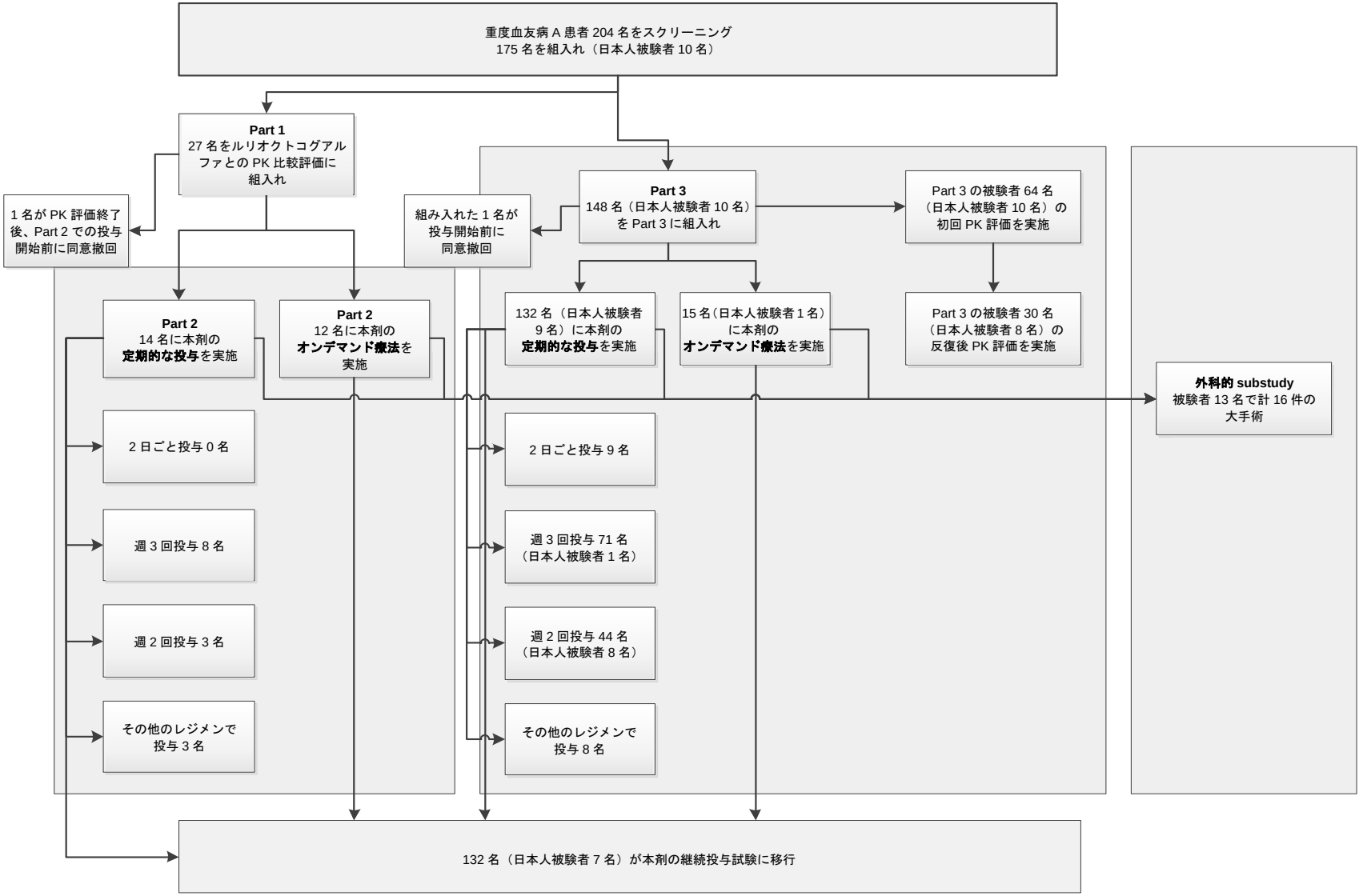
表 2.7.3-9　解析集団（1001 試験）

	被験者数	
	グローバル患者集団	日本人患者集団
スクリーニング	204	10
組入れ	175	10
安全性解析集団	174	10
有効性解析集団	173	10
定期的な投与	146	9
オンデマンド療法	27	1
Per protocol 解析集団	156	9
薬物動態解析集団	91	10
Part 1 薬物動態解析集団	27	0
Part 3 薬物動態解析集団	64	10
外科的解析集団	13	0

引用：2.7.6 項、表 2.7.6.1-3

図 2.7.3-2 は、1001 試験の Part 1、Part 2 及び Part 3 の被験者の内訳を示す。

図 2.7.3-2　被験者の内訳（全被験者、1001 試験）



略語：JP、日本人；PK、薬物動態；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：カッコ内の被験者数は日本人被験者数を示す。

死亡は認められず、AE、有効性の欠如、追跡不能、治験実施計画書からの逸脱又は理由不明による治験中止は見られなかった。被験者計 161 名（日本人被験者全 10 名を含む）が治験を完了した（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10　被験者の内訳（有効性解析集団、1001 試験）

	被験者数（%）					
	グローバル患者集団			日本人患者集団		
	オンデマンド療法 (N = 27)	定期的な投与 (N = 146)	合計 (N = 173)	オンデマンド療法 (N = 1)	定期的な投与 (N = 9)	合計 (N = 10)
治験完了	21 (77.8)	140 (95.9)	161 (93.1)	1 (100.0)	9 (100)	10 (100)
治験中止	6 (22.2)	6 (4.1)	12 (6.9)	0	0	0
同意撤回	1 (3.7)	6 (4.1)	7 (4.0)	0	0	0
その他	4 (14.8)	0	4 (2.3)	0	0	0
医師の判断	1 (3.7)	0	1 (0.6)	0	0	0

略語：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）
引用：2.7.6 項、表 2.7.6.1.1（グローバル患者集団）；5.3.5.1 項、表 14.1.2.2J

2.7.3.3.1.3.2　3002 試験（0 歳以上 12 歳未満）

3002 試験では、2 つの解析集団（有効性解析集団及び PP 解析集団）を使用して有効性を評価した。有効性解析集団には、本治験中に定期的な投与又はオンデマンド療法のいずれかで本剤を少なくとも 1 回投与した全被験者を含めたが、FVIII に対するインヒビターを既に有していることが判明した 1 名を除外した（本被験者の詳細は 3002 試験 CSR、12.3.1.2 項参照）。PP 解析集団には、主要有効性評価項目の評価に影響を与え得る治験実施計画書の重大な逸脱がなく、指示された用量及び／又は定期的な投与を遵守して治験を完了した有効性解析集団の全被験者を含めた（遵守状況の定義は 3002 試験 CSR、9.4.9 項参照）。

スクリーニングを受けた 88 名のうち、治験に組み入れて治療した 84 名を安全性解析集団とし、83 名（0 歳以上 6 歳未満 35 名、6 歳以上 12 歳未満 48 名、表 2.7.3-11）を有効性解析集団とした。80 名を定期的投与群に割り付け、残り 3 名（全被験者が 6 歳以上 12 歳未満）をオンデマンド療法群に割り付けた。

指示された用量及び／又は定期的な投与の不遵守により 8 名（各年齢群 4 名）を除外した 75 名を PP 解析集団とした（2.7.6 項、表 2.7.6.2-2 及び 3002 試験 CSR、表 14.1.3.2.2 及び表 14.1.3.2.3 参照）。

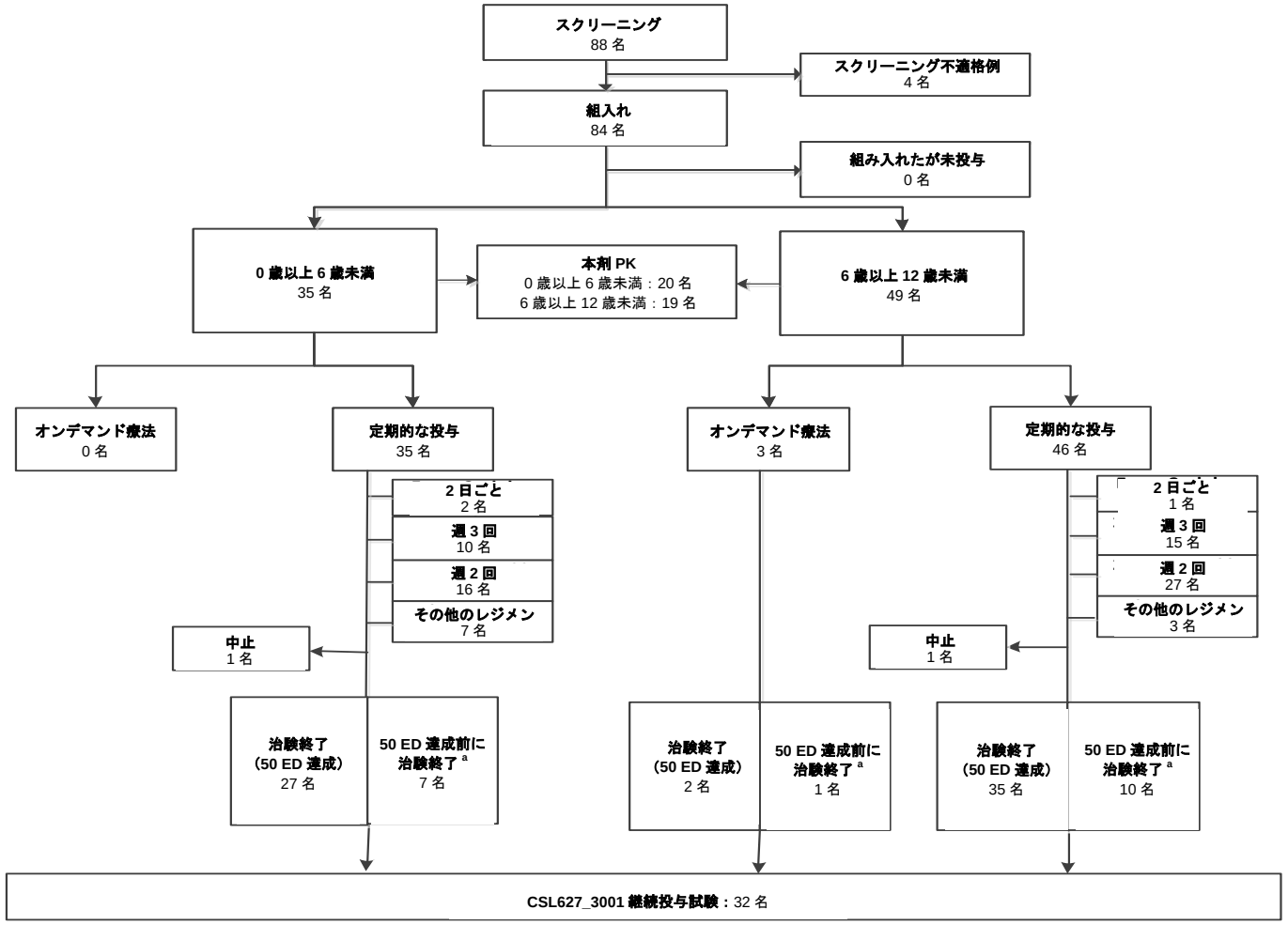
表 2.7.3-11　解析集団（3002 試験）

	被験者数		
	0 歳以上 6 歳未満	**6 歳以上 12 歳未満**	**合計**
スクリーニング			88
組入れ	35	49	84
安全性解析集団	35	49	84
有効性解析集団	35	48	83
定期的な投与	35	45	80
オンデマンド療法	0	3	3
Per protocol 解析集団	31	44	75
薬物動態解析集団	20	19	39

引用：2.7.6 項、表 2.7.6.2-3 及び 3002 試験 CSR、表 14.1.3.2.2 及び 14.1.3.2.3

84 名中 82 名が治験を完了した（50 ED 以上に達するか、（当該被験者は 50 ED に達していなくても）各年齢群で 25 名の被験者が 50 ED に達した後に継続投与試験である 3001 試験に移行したかのいずれか）。2 名が治験を中止した（治験薬と関連なしと判定された非重篤な AE による中止 1 名、医師の判断による中止 1 名）（2.7.6 項、表 2.7.6.2-1）。図 2.7.3-3 は 3002 試験の被験者の内訳を示す。

図 2.7.3-3　被験者の内訳（全被験者、3002 試験）



略語：ED、投与日数；PK、薬物動態；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

[a]　主要目的（各年齢群 25 名が 50 ED 以上に到達）が達成された後は、該当する被験者は 50 ED を達成する前であっても治験を終了し、組入れを開始していた継続投与試験の 3001 試験に移行することができた。

2.7.3.3.2　有効性の結果

2.7.3.3.2.1　出血エピソードの管理及び抑制

2.7.3.3.2.1.1　自然出血エピソードの特性

グローバル患者集団

治療を要した自然出血エピソードは 1001 試験（12 歳以上 65 歳以下）で 616 件、3002 試験（0 歳以上 12 歳未満）で 126 件であった（表 2.7.3-12）。両試験とも、被験者あたりの出血エピソード数はオンデマンド療法群の方が定期的投与群よりも多く、治療法に関する予測と一致した。両試験とも、自然出血エピソードの大半は関節で発現した（1001 試験は 91.9%、3002 試験は 65.9%）。

日本人患者集団

1001 試験（12 歳以上 65 歳以下）の日本人被験者 10 名で、治療を要した自然出血エピソードは 19 件であった。グローバル患者集団と同様に、被験者あたりの出血エピソード数はオンデマンド療法群の方が定期的投与群より多く、自然出血エピソードの大半（84.2%）は関節で発現した。

表 2.7.3-12　治療した自然出血エピソードの特性（有効性解析集団、1001 試験及び 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					
	オンデマンド療法 (N = 27)	定期的な投与 (N = 146)	全体 (N = 173)	オンデマンド療法 (N = 1)	定期的な投与 (N = 9)	全体 (N = 10)	オンデマンド療法 (N = 3)	定期的な投与 (N = 80)	全体 (N = 83)
治療を要した自然出血エピソード	460	156	616	4	15	19	53	73	126
治療を要した自然出血エピソードが 1 回以上認められた被験者	23	54	77	1	3	4	2	31	33
自然出血エピソードの発現部位、n（%）									
関節	419 (91.1)	147 (94.2)	566 (91.9)	2 (50.0)	14 (93.3)	16 (84.2)	39 (73.6)	44 (60.3)	83 (65.9)
筋肉	55 (12.0)	11 (7.1)	66 (10.7)	2 (50.0)	2 (13.3)	4 (21.1)	5 (9.4)	11 (15.1)	16 (12.7)
粘膜	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)	4 (5.5)	6 (4.8)
その他	57 (12.4)	12 (7.7)	69 (11.2)	0	1 (6.7)	1 (5.3)	7 (13.2)	16 (21.9)	23 (18.3)

略語：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）、n、当該カテゴリーに該当する治療した出血エピソード数
注：割合（%）は、当該カテゴリーで治療された出血エピソードにより算出した。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.7.2（グローバル患者集団）及び 5.3.5.1 項、表 14.2.7.2J（日本人患者集団）、5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.6.2.1

2.7.3.3.2.1.2　止血効果についての治験責任医師の全般的評価

グローバル患者集団

全体の治療成功率は高く、1001 試験の成人／青年［92.3%（治療された出血エピソード 848 件中 783 件で治験責任医師が止血効果を「優」又は「良」と評価した）］と 3002 試験の小児［96.3%（治療された出血エピソード 347 件中 334 件）］で同程度であった（表 2.7.3-13）。1001 試験の治療成功率の 95% CI の下限は 88.9%であり、事前に規定した成功の基準（95% CI の下限が 70%を上回る）を達成した（注：3002 試験には事前に規定した成功基準は設けられなかった）。

3002 試験で 1 件の大出血エピソードが認められたが、その他のすべての治療された出血エピソードは軽度又は中等度と判定された（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.1 及び 1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.2、3002 試験 CSR、表 14.2.1.1.2 及び 3002 試験 CSR、表 14.2.1.1.3）。3002 試験の 1 件の大出血は生命を脅かす出血エピソードではなく、股関節の自然出血エピソードで、本剤の注射 2 回で治療に成功した（治験責任医師は止血効果を「良」と判定）（3002 試験 CSR、一覧表 16.2.6.1 及び 3002 試験 CSR、一覧表 16.2.6.2）。

感度分析（すべての欠測データを除外した解析及びすべての欠測データを治療成功として集計した解析）では両試験の主要解析の結果と同様（1001 試験）又は同一（3002 試験）の結果が得られた。さらに、PP 解析集団の結果は有効性解析集団の結果と一致した（1001 試験 CSR、表 14.2.1.2 及び 3002 試験 CSR、表 14.2.1.2 参照）。これらのデータの部分集団解析は 2.7.3.3.3 項に掲載する。

日本人患者集団

日本人の成人／青年全体の治療成功率は高く［89.7%（治療された出血エピソード 29 件中 26 件で治験責任医師が止血効果を「優」又は「良」と評価した）］、1001 試験のグローバル患者集団と同程度であった（注：日本人患者集団には事前に規定した成功基準は設けられなかった）。

日本人被験者で治療された出血エピソードはすべて軽度又は中等度と判定された（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.1 及び 1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.2）。

感度分析（すべての欠測データを除外した解析及びすべての欠測データを治療成功として集計した解析）では、主要解析の結果と同様の結果が得られた。日本人被験者が少数であるため、PP 解析集団を対象とした解析及び部分集団解析は実施しなかった。

表 2.7.3-13　治験責任医師による止血効果の全般的評価（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）

	1001 試験			3002 試験		
	オンデマンド療法	定期的な投与	全体	オンデマンド療法	定期的な投与	全体
グローバル患者集団	**（N = 27）**	**（N = 146）**	**（N = 173）**	**（N = 3）**	**（N = 80）**	**（N = 83）**
出血エピソード数	**594**	**278**	**872**	**133**	**256**	**389**
治療された出血エピソード数	**590**	**258**	**848**	**132**	**215**	**347**
評価						
優、n（%）	421 (71.4)	182 (70.5)	603 (71.1)	132 (100.0)	164 (76.3)	296 (85.3)
良、n（%）	124 (21.0)	56 (21.7)	180 (21.2)	0	38 (17.7)	38 (11.0)
可、n（%）	32 (5.4)	20 (7.8)	52 (6.1)	0	12 (5.6)	12 (3.5)
不可／反応なし、n（%）	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)
欠測、n（%）	13 (2.2)	0	13 (1.5)	0	0	0
治療に成功した出血エピソード数	**545**	**238**	**783**	**132**	**202**	**334**
治療成功率［95% CI］[a]						
主要解析[b]	92.4 [87.8, 95.3]	92.2 [86.3, 95.8]	92.3 [88.9, 94.8]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]
感度分析[c]	94.5[90.9, 96.7]	92.2 [86.3, 95.8]	93.8 [91.0, 95.7]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]
感度分析[d]	94.6[91.0, 96.8]	92.2 [86.3, 95.8]	93.9 [91.1, 95.8]	100.0 [NA]	94.0 [87.8, 97.1]	96.3 [91.3, 98.4]
日本人患者集団	**（N = 1）**	**（N = 9）**	**（N = 10）**	**（N = 0）**	**（N = 0）**	**（N = 0）**
出血エピソード数	8	27	35	NA	NA	NA
治療された出血エピソード数	7	22	29	NA	NA	NA
評価				NA	NA	NA
優、n（%）	4 (57.1)	17 (77.3)	21 (72.4)	NA	NA	NA
良、n（%）	2 (28.6)	3 (13.6)	5 (17.2)	NA	NA	NA
可、n（%）	1 (14.3)	2 (9.1)	3 (10.3)	NA	NA	NA
不可／反応なし、n（%）	0	0	0	NA	NA	NA
欠測、n（%）	0	0	0	NA	NA	NA
治療に成功した出血エピソード数	6	20	26	NA	NA	NA
治療成功率［95% CI］[a]				NA	NA	NA
主要解析[b]	85.7 (85.7, 85.7)	90.9 (69.6, 97.8)	89.7 (74.7, 96.2)	NA	NA	NA
感度分析[c]	85.7 (85.7, 85.7)	90.9 (69.6, 97.8)	89.7 (74.7, 96.2)	NA	NA	NA
感度分析[d]	85.7 (85.7, 85.7)	90.9 (69.6, 97.8)	89.7 (74.7, 96.2)	NA	NA	NA

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）；n、当該カテゴリーに該当する出血エピソード数；NA、該当せず；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

[a] 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。

[b] 主要解析：欠測データは治療失敗として集計。

[c] 感度分析：欠測データは除外して集計。

[d] 感度分析：欠測データは治療成功として集計。

注：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。

引用：2.7.6 項、表 2.7.6.1.8（1001 試験グローバル患者集団）、2.7.6 項、表 2.7.6.1.9（1001 試験日本人患者集団）、2.7.6 項、表 2.7.6.2.8（3002 試験）

2.7.3.3.2.1.3　止血に要した本剤の注射回数

両試験とも、90%を超える出血エピソード（1001 試験の 93.5%、3002 試験 95.7%）で本剤の注射 1 ないし 2 回で十分に止血が得られた（表 2.7.3-14）。オンデマンド療法群と定期的投与群の間でも、両試験の年齢群間でも結果は同様であった（表 2.7.3-22）。

日本人患者集団では、全出血エピソードの 82.7%で本剤の注射 1 ないし 2 回で十分に止血が得られた。

表 2.7.3-14　止血に要した本剤の注射回数（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）

	1001 試験			3002 試験		
	オンデマンド療法	定期的な投与	全体	オンデマンド療法	定期的な投与	全体
グローバル患者集団	**（N = 27）**	**（N = 146）**	**（N = 173）**	**（N = 3）**	**（N = 80）**	**（N = 83）**
出血エピソード数	594	278	872	133	256	389
治療された出血エピソード数	590	258	848	132	215	347
1 回以上の出血エピソードが発現した被験者数	26	85	111	3	63	66
1 回以上の治療された出血エピソードが発現した被験者数	26	83	109	3	59	62
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	488 (82.7)	198 (76.7)	686 (80.9)	131 (99.2)	167 (77.7)	298 (85.9)
2 回	71 (12.0)	36 (14.0)	107 (12.6)	0	34 (15.8)	34 (9.8)
3 回	19 (3.22)	10 (3.88)	29 (3.42)	1 (0.8)	7 (3.3)	8 (2.3)
3 回超	12 (2.03)	14 (5.43)	26 (3.07)	0	7 (3.3)	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）	31.8 (6, 370)	41.8 (13, 1042)	34.7 (6, 1042)	25.9 (21, 78)	37.0 (16, 282)	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）	31.3 (6, 54)	37.7 (13, 84)	31.7 (6, 84)	25.9 (21, 57)	30.0 (16, 76)	27.3 (16, 76)
日本人患者集団	**（N = 1）**	**（N = 9）**	**（N = 10）**	**（N = 0）**	**（N = 0）**	**（N = 0）**
出血エピソード数	8	27	35	NA	NA	NA
治療された出血エピソード数	7	22	29	NA	NA	NA
1 回以上の出血エピソードが発現した被験者数	1	4	5	NA	NA	NA
1 回以上の治療された出血エピソードが発現した被験者数	1	4	5	NA	NA	NA
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	4 (57.1)	17 (77.3)	21 (72.4)	NA	NA	NA
2 回	0	3 (13.6)	3 (10.3)	NA	NA	NA
3 回	1 (14.3)	1 (4.5)	2 (6.9)	NA	NA	NA
3 回超	2 (28.6)	1 (4.5)	3 (10.3)	NA	NA	NA
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）	33.6 (17, 370)	39.6 (23, 90)	39.6 (17, 370)	NA	NA	NA
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）	17.0 (17, 34)	37.7 (22, 51)	33.6 (17, 51)	NA	NA	NA

略語：IU、国際単位；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）；n、記載された注射回数を要した被験者数；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.4、5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.3.1、5.3.5.1 項、表 14.2.4J

2.7.3.3.2.2　出血エピソードの抑制又は低減のための定期的な投与

2.7.3.3.2.2.1　年間出血率

グローバル患者集団

1001 試験では、AsBR の中央値は 0.00 であり、ABR の中央値は 1.14 であった。3002 試験では、AsBR の中央値は 0.00 であり、ABR の中央値は 3.69 であった。治療された出血エピソードが 0 回であった被験者の割合は、1001 試験で 43.2%、3002 試験で 26.3%であった（1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.1 及び 3002 試験 CSR、表 14.2.2.1）。

予想通り、両試験の AsBR 及び ABR はオンデマンド療法群の方が定期的投与群よりも大幅に高かった。（表 2.7.3-15）。

両試験とも、PP 解析集団と有効性解析集団の結果は同程度であった（1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.2 及び 3002 試験 CSR、表 14.2.2.2 参照）。

各試験の年齢群別の ABR を 2.7.3.3.3.1 項に示す。その他の ABR の部分集団解析を 2.7.3.3.3 項に示す。

日本人患者集団

1001 試験の日本人被験者の AsBR 及び ABR の中央値はいずれも 0.00 であった（表 2.7.3-15）。出血エピソードが 0 回であった日本人被験者の割合は 55.6%であった（1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.1J）。

予想通り、AsBR 及び ABR はオンデマンド療法群の方が定期的投与群よりも大幅に高かった。注：日本人被験者が少数であったため、2 投与群間の統計学的比較結果は慎重に解釈すべきであり、また部分集団解析又は PP 解析集団を対象とした解析は実施しなかった。

表 2.7.3-15　年間出血回数（有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）

出血の種類	1001 試験 グローバル患者集団 オンデマンド療法 (N = 27)	1001 試験 グローバル患者集団 定期的な投与 (N = 146)	1001 試験 日本人患者集団 オンデマンド療法 (N = 1)	1001 試験 日本人患者集団 定期的な投与 (N = 9)	3002 試験 オンデマンド療法 (N = 3)	3002 試験 定期的な投与 (N = 80)
出血エピソード合計						
平均値（SD）	31.14 (35.560)	3.11 (5.045)	6.22	2.51 (4.556)	66.77 (27.702)	5.22 (5.557)
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］	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	
自然出血エピソード						
平均値（SD）	24.84 (33.843)	2.10 (4.764)	3.55	1.83 (4.268)	24.83 (22.191)	1.70 (2.972)
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	

略語：CI、信頼区間；N、当該投与群の被験者数

注：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：2.7.6 項、表 2.7.6.1-10（1001 試験）、2.7.6 項、表 2.7.6.2-11（3002 試験）

2.7.3.3.2.2.2　定期的な投与中の本剤の使用量

グローバル患者集団

1001 試験における定期的な投与中の本剤の使用量中央値（357 IU/kg/月及び 4283 IU/kg/年）は 3002 試験（342 IU/kg/月及び 4109 IU/kg/年）と同程度であった（表 2.7.3-16）。両試験ともに PP 解析集団の結果は有効性解析集団と同様であった（1001 試験 CSR、表 14.2.5.2 及び 3002 試験 CSR、表 14.2.5.4）。

日本人患者集団

1001 試験に参加した日本人患者集団に対する定期的な投与中の本剤の使用量中央値は 293 IU/kg/月及び 3514 IU/kg/年であった。日本人の PP 解析集団を対象とした解析は実施しなかった。

表 2.7.3-16　定期的な投与中の本剤の使用量（有効性解析集団、1001 試験及び 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	
定期的投与群の被験者数	146	9	80
補充療法としての注射合計回数	12343	731	4524
被験者 1 名あたりの補充療法での月間使用量（IU/kg）			
平均値（SD）	375 (148.2)	319 (120.6)	359 (124.2)
中央値	357	293	342
最小値、最大値	31, 1522	198, 592	71, 717
被験者 1 名あたりの補充療法での年間使用量（IU/kg）			
平均値（SD）	4494 (1778.2)	3827 (1447.0)	4312 (1490.9)
中央値	4283	3514.0	4109
最小値、最大値	372, 18263	2379, 7108	848, 8601
被験者 1 名あたりの月間合計使用量（IU/kg）			
平均値（SD）	418 (194.1)	333 (127.1)	414 (180.2)
中央値	389	293	378
最小値、最大値	173, 1732	198, 621	153, 1394
被験者 1 名あたりの年間合計使用量（IU/kg）			
平均値（SD）	5015 (2329.3)	3990 (1525.9)	4974 (2163.0)
中央値	4662	3514.0	4541
最小値、最大値	2078, 20789	2379, 7454	1839, 16727

略語：IU、国際単位；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
注：補充療法での注射回数は、定期的な投与／補充投与として記録された注射回数である。合計注射回数は、「出血イベント」「薬物動態」「外科手術」「外科手術後」「追加補充療法」及び「追加治療」として投与された注射を含む。
引用：2.7.6 項、表 2.7.6.1.12（1001 試験）、3002 試験 CSR、表 14.2.5.1

グローバル患者集団

両試験ともに、定期的投与群の被験者の大半は 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与を受けた（表 2.7.3-17）。被験者 9 名が 2 日ごとの投与を受け、用量は 8 名が 20～40 IU/kg で、残りの 1 名が 45 IU/kg であった。

いずれのレジメンでも、ほとんどの被験者は用量調節を行わなかったか、若しくは用量調節を 1 回のみ行った（1001 試験 87.7%、3002 試験 86.3%）。

日本人患者集団

定期的投与群の全日本人被験者が用量 20～50 IU/kg で週 2 回又は週 3 回の定期的な投与を受けた。定期的投与群の日本人被験者は全員が用量調節を行わなかったか、若しくは用量調節を 1 回のみ行った（表 2.7.3-18）。週 2 回投与群の 2 名が用量調節を 1 回行ったが、減量はわずかであり、投与頻度に変更はなかった。

表 2.7.3-17　定期的投与群の被験者に割り付けられた用量及び用量調節の要約（グローバル有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）

	2 日ごと		週 3 回		週 2 回		その他の用法	
	1001 試験（N = 9）	**3002 試験（N = 3）**	**1001 試験（N = 79）**	**3002 試験（N = 24）**	**1001 試験（N = 47）**	**3002 試験（N = 43）**	**1001 試験（N = 11）**	**3002 試験（N = 10）**
初回用量（IU/kg）								
平均値（SD）	31.0 (7.55)	39.0 (11.53)	31.9 (8.45)	33.8 (9.64)	35.5 (8.52)	34.7 (10.12)	33.3 (10.79)	43.0 (12.73)
中央値	30.0	40.0	30.0	32.0	35.0	35.0	30.0	50.0
最小値、最大値	20, 42	27, 50	12, 50	19, 50	17, 50	20, 57	17, 46	23, 55
被験者あたりの用量調節回数、n（%）								
0	7 (77.8)	2 (66.7)	52 (65.8)	14 (58.3)	34 (72.3)	26 (60.5)	7 (63.6)	7 (70.0)
1	2 (22.2)	1 (33.3)	15 (19.0)	7 (29.2)	9 (19.1)	10 (23.3)	2 (18.2)	2 (20.0)
2	0	0	8 (10.1)	3 (12.5)	3 (6.4)	2 (4.7)	1 (9.1)	0
2 回超	0	0	4 (5.1)	0	1 (2.1)	5 (11.6)	1 (9.1)	1 (10.0)
20 IU/kg 未満の用量を割り付けられた被験者数、n（%）[b]	0	0	2 (2.5)	1 (4.6) [a]	1 (2.1)	0	2 (18.2)	0
50 IU/kg 超の用量を割り付けられた被験者数、n（%）[b]	0	0	1 (1.3)	0	0	4 (9.3)	0	3 (30.0)
用量調節の理由、n（%）								
出血	0	0	5 (6.3)	0	0	0	0	0
医師の判断	2 (22.2)	1 (33.3)	14 (17.7)	8 (33.3)	9 (19.1)	13 (30.2)	3 (27.3)	3 (30.0)
有効性の欠如	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0
その他	0	0	15 (19.0)	4 (16.7)	3 (6.4)	4 (9.3)	2 (18.2)	0

略語：IU、国際単位；N、定期的投与群の有効性解析集団の被験者数（投与群全体又は当該投与群）；n、当該カテゴリーに該当する被験者数

[a]　19 IU/kg の用量を割り付けられた被験者（3002 試験 CSR、一覧表 16.2.5-3 参照）

[b]　20 IU/kg 未満及び 50 IU/kg 超の用量を割り付けられた被験者数には、初回用量及び用量調節後の用量が当該カテゴリーに該当する被験者が含まれる。

注：割合（%）は定期的投与群の被験者数に基づく。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.10；5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.1.10.1.1

表 2.7.3-18　定期的投与群の被験者に割り付けられた用量及び用量調節の要約（グローバル有効性解析集団及び日本人有効性解析集団、1001 試験）

	2 日ごと		週 3 回		週 2 回		その他の用法	
	グローバル患者集団（N = 9）	日本人患者集団（N=0）	グローバル患者集団（N = 79）	日本人患者集団（N=1）	グローバル患者集団（N = 47）	日本人患者集団（N=8）	グローバル患者集団（N = 11）	日本人患者集団（N=0）
初回用量（IU/kg）								
平均値（SD）	31.0 (7.55)	0	31.9 (8.45)	50.0	35.5 (8.52)	35.6 (9.15)	33.3 (10.79)	0
中央値	30.0	0	30.0	50.0	35.0	34.0	30.0	0
最小値、最大値	20, 42	0	12, 50	50, 50	17, 50	26, 50	17, 46	0
被験者あたりの用量調節回数、n（%）								
0	7 (77.8)	0	52 (65.8)	1 (100.0)	34 (72.3)	6 (75.0)	7 (63.6)	0
1	2 (22.2)	0	15 (19.0)	0	9 (19.1)	2 (25.0)	2 (18.2)	0
2	0	0	8 (10.1)	0	3 (6.4)	0	1 (9.1)	0
2 回超	0	0	4 (5.1)	0	1 (2.1)	0	1 (9.1)	0
20 IU/kg 未満の用量を割り付けられた被験者数、n（%）[a]	0	0	2 (2.5)	0	1 (2.1)	0	2 (18.2)	0
50 IU/kg 超の用量を割り付けられた被験者数、n（%）[a]	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
用量調節の理由、n（%）								
出血	0	0	5 (6.3)	0	0	0	0	0
医師の判断	2 (22.2)	0	14 (17.7)	0	9 (19.1)	1 (12.5)	3 (27.3)	0
有効性の欠如	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	15 (19.0)	0	3 (6.4)	1 (12.5)	2 (18.2)	0

略語：IU、国際単位；N、定期的投与群の有効性解析集団の被験者数（投与群全体又は当該投与群）；n、当該カテゴリーに該当する被験者数

[a]　20 IU/kg 未満及び 50 IU/kg 超の用量を割り付けられた被験者数には、初回用量及び用量調節後の用量が当該カテゴリーに該当する被験者が含まれる。

注：割合（%）は定期的投与群の被験者数に基づく。

引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.10；5.3.5.1 項、表 14.1.10J

2.7.3.3.2.3　周術期の補充療法（外科手術時の補充療法）

注：1001 試験において外科手術を受けた日本人被験者はいなかった。

2.7.3.3.2.3.1　外科手術時の補充療法における治験責任医師による止血効果の全般的評価

1001 試験では、試験中 16 件の手術があり、いずれも非救急手術であった。本剤の治療成功率は、治験責任医師による止血効果の全般的臨床評価に基づいた場合、100%であった（表 2.7.3-19）。したがって、この評価項目の事前規定した成功の基準（成功率 70%超）を満たした。

表 2.7.3-19　外科的 substudy 中の止血効果の全般的臨床評価：
（外科的解析集団、1001 試験）

評価	全体 (N = 13)
手術件数	16
優、n（%）	15 (93.8)
良、n（%）	1 (6.3)
可、n（%）	0
不可／反応なし、n（%）	0
成功、n（%）[a]	16 (100.0)

略語：N、外科的対象集団における被験者総数；n、規定された評価を受けた手術件数
[a]　成功は「優」又は「良」の評価と定義する。
注：割合（%）は手術件数に基づく。
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.3

2.7.3.3.2.3.2　外科手術時の補充療法中の本剤使用量

1001 試験では、外科的 substudy 中に投与された本剤の用量は、WFH のガイドラインに基づき、術前、術中並びに術後 14 日間を通じて、有効性を達成できると予想された範囲であった［術前 68.3（22.16）IU/kg、術中 37.0（11.81）IU/kg、及び術後 14 日間は 704.0（391.74）IU/kg］［平均値（SD）、1001 試験 CSR、表 14.2.5.3 及び表 14.2.5.4 参照］。

2.7.3.3.2.3.3　術中の予測及び推定失血量

1001 試験では、外科的 substudy 中の失血量（平均値［SD］）は 73.3 [107.18] mL であり、予測失血量（259.3 [369.42] mL）よりも低かった（表 2.7.3-20）。

表 2.7.3-20　術中の予測失血量と推定失血量の比較（外科的対象集団、1001 試験）

	全体 (N = 13)
予測失血量（mL）	
評価を受けた手術件数	14
平均値（SD）	259.3 (369.42)
中央値	32.5
最小値、最大値	0, 1000
推定失血量（mL）	
評価を受けた手術件数	15
平均値（SD）	73.3 (107.18)
中央値	5.0
最小値、最大値	0, 300

略語：N、外科的対象集団の被験者数
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.10.1

2.7.3.3.2.3.4　予測及び実際の輸血必要量

1001 試験では、実際に輸血された濃厚赤血球の量は予測された量と一致した（1001 試験 CSR、表 14.2.10.2）。他の輸血製剤については、使用は想定されておらず、いずれの手術でも実際に使用されなかった。

2.7.3.3.2.3.5　ヘモグロビンレベルの変化

1001 試験の外科的 substudy の期間中、ヘモグロビンレベルはベースラインレベル付近を維持しており、術後期間にわずかに減少した（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21　ヘモグロビンレベルの変化（外科的対象集団、1001 試験）

	全体 (N = 13)
ベースラインのヘモグロビンレベル（g/L）	
評価された手術件数	13
平均値（SD）	152.2 (14.47)
中央値	151.0
最小値、最大値	124, 179
術中のヘモグロビン最低値（g/L）	
	12
平均値（SD）	148.4 (17.06)
中央値	148.0
最小値、最大値	113, 178
術後のヘモグロビン最低値（g/L）	
評価された手術件数	8
平均値（SD）	124.1 (22.54)
中央値	129.5
最小値、最大値	83, 154

略語：N、外科的対象集団の被験者数
引用：5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.2.10.3

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

1001 試験では、年齢及び地域に基づく部分集団について治験責任医師による止血効果の全般的評価を解析した。以下の部分集団の AsBR 及び ABR についても要約した。

- 年齢群：12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上 65 歳以下
- 地理的地域：米国、日本、欧州、その他の地域
- 割り付けた定期的な投与:20～40 IU/kg を 2 日ごと、20～50 IU/kg を週 3 回、20～50 IU/kg を週 2 回投与
- 用量調節：初回用量から調節なし、少なくとも 1 回の用量調節あり
- 治験参加期間：治験参加が 90 日を超える被験者

注:症例数が少なかったため、日本人患者集団を対象とした部分集団解析は実施しなかった。

3002 試験では、以下の部分集団の治験責任医師による止血効果の全般的評価及び ABR について要約した。

- 年齢：0 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満
- 地理的地域：米国、日本、欧州、その他の地域
- BMI：30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上
- 人種：白人、黒人、アジア人及びその他

3002 試験の ABR の追加解析を以下の部分集団で実施した。

- 割り付けた定期的な投与:15～50 IU/kg を 2 日ごと、15～50 IU/kg を週 3 回、15～50 IU/kg を週 2 回、及びその他の投与
- 用量調節：
  - 初回用量から調節なし、理由を問わず少なくとも 1 回の用量調節あり
  - 用量調節の理由別（医師の判断、有効性の欠如又はその他）

- 用量調節のない被験者における 14 日以内に 2 回以上の自然出血の発現
- 非中和 ADA 検査陽性
- 過去の治療方法（オンデマンド療法又は定期的な投与）

3002 試験で、止血に要した本剤の注射回数（注射 1 回あたりの本剤の用量及び出血エピソードあたり注射 1 回あたりの投与量）及び定期的な投与の本剤の使用量を年齢群ごとに要約した。

2.7.3.3.3.1　年齢

年齢部分集団ごとに解析したすべての有効性評価項目の要約を表 2.7.3-22 に示す。1001 試験で実施しなかった部分集団解析（必要な注射回数又は本剤の使用量）については、グローバル患者集団全体の結果を提示する。

注：1001 試験の日本人患者集団については、症例数が少なかったため、年齢別の部分集団解析は実施しなかった。したがって、結果は 1001 試験のグローバル患者集団についてのみ提示する。

出血エピソードの管理及び抑制：1001 試験の治療成功率は 12 歳以上 18 歳未満（95.7%）と 18 歳以上 65 歳以下（93.7%）（欠測値は除外）で同程度であり、3002 試験では 0 歳以上 6 歳未満（94.0%）及び 6 歳以上 12 歳未満（96.6%）で同程度であった。さらに、本剤の 1 ないし 2 回の注射で止血が得られた被験者の割合は年齢群間及び 2 試験間で同程度であった。

定期的な投与：ABR の中央値は、6 歳以上 12 歳未満の被験者（3002 試験）及び 12 歳以上 18 歳未満の被験者（1001 試験）の方がもう一方の年齢群よりも高かった。ただし、AsBR はそうではなかった。6 歳以上 18 歳未満の被験者で ABR が高いことは過去の試験でも報告されており、AsBR が低いため、この年齢群の活動レベルが高いことを反映していると考えられる（2.5.4.2.4 項参照）。定期的投与群の本剤使用量は両試験間でも、3002 試験の 2 つの年齢群間でも同程度であった。

表 2.7.3-22　年齢群ごとの有効性評価項目の要約（グローバル有効性解析集団、1001 試験及び 3002 試験）

評価項目	1001 試験		3002 試験	
	12 歳以上 18 歳未満（N = 14）	18 歳以上 65 歳以下（N = 159）	0 歳以上 6 歳未満（N = 35）	6 歳以上 12 歳未満（N = 48）
出血エピソードの管理及び抑制 [a]				
治療された出血エピソード件数	46	802	50	297
治験責任医師による止血効果の全般的評価				
治療が成功した出血エピソード件数 [b]	44	739	47	287
治療成功率［95% CI］[c] – 主要解析 [d]	95.7 [85.2, 98.8]	92.1 [88.5, 94.7]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
治療成功率［95% CI］[c] – 感度分析 [e]	95.7 [85.2, 98.8]	93.7 [90.8, 95.7]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
治療成功率［95% CI］[c] – 感度分析 [f]	95.7 [85.2, 98.8]	93.8 [90.9, 95.8]	94.0 [83.7, 97.9]	96.6 [90.6, 98.8]
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)		36 (72.0)	262 (88.2)
2 回	107 (12.6)		11 (22.0)	23 (7.7)
3 回	29 (3.4)		2 (4.0)	6 (2.0)
3 回超	26 (3.1)		1 (2.0)	6 (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)		37.0 (16, 204)	27.6 (18, 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)		33.5 (16, 76)	26.8 (18, 69)
定期的な投与 [g]				
定期的な投与を受けた被験者数	14	132	35	45
ABR（被験者あたりの年間出血回数）、中央値（最小値、最大値）				
すべての出血エピソードの ABR	5.3 (0, 41[h])	1.0 (0, 19)	2.12 (0, 17)	5.11 (0, 24)
自然出血エピソードの AsBR	2.2 (0, 41[h])	0.0 (0, 18)	0.0 (0, 5)	0.0 (0, 14)
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）				
定期的な投与での被験者あたりの月間使用量	357 (31, 1522)		339 (71, 717)	346 (179, 656)
定期的な投与での被験者あたりの年間使用量	4283 (372, 18263)		4070 (848, 8601)	4147 (2142, 7875)

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] 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、本剤で治療し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。割合（%）は治療された出血エピソード件数とした。

[b] 出血エピソードの管理及び抑制について、オンデマンド療法又は定期的な投与中の出血エピソードであるかを問わず、両投与群を統合した有効性解析集団の全被験者について評価項目を提示した。

[c] 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。

[d] 主要解析：欠測データは治療失敗として集計。

[e] 感度分析：欠測データは分母から除外して集計。

[f] 感度分析：欠測データは治療成功として集計。

[g]　定期的な投与については、定期的な投与を受けた被験者についてのみ評価項目を提示する。
[h]　被験者 8040005-1009 は治験期間が短かったため ABR/AsBR が 41 と高かった（1001 試験 CSR、一覧表 16.2.6.3 参照）。
引用 : 5.3.5.1 項、1001 試験 CSR、表 14.1.5.2、表 14.2.1.4、表 14.2.4、表 14.2.2.4、表 14.2.5.1、5.3.5.2 項、3002 試験 CSR、表 14.2.1.3、表 14.2.1.4、表 14.2.3.2、表 14.2.3.3、表 14.2.2.3、表 14.2.2.4、表 14.2.5.2、表 14.2.5.3

2.7.3.3.3.2　その他の部分集団解析

以下のその他の部分集団解析については、CSR の要約表及び下記の項に提示する。全体として、部分集団解析の結果は、全体集団の結果と同様であった。注：1001 試験の日本人患者集団については、症例数が少なかったため、年齢別の部分集団解析は実施しなかった。したがって、結果は 1001 試験のグローバル患者集団についてのみ提示する。

各部分集団の有効性の結果は、両試験の全集団における結果とおおむね一致していた。3002 試験では、定期的な投与の部分集団解析（週 3 回投与は週 2 回投与よりも ABR が低かった）及び用量調節の部分集団（用量調節なしの被験者の方が、少なくとも 1 回用量調節した被験者又は用量調節なしで 14 日以内に 2 回以上の自然出血が認められた被験者よりも ABR が低かった）で ABR に差が認められた。これらの結果を 2.7.3.2.2 項に示す。

- 1001 試験：
  - 地理的地域別の治験責任医師による止血効果の全般的評価：1001 試験 CSR、表 14.2.1.3
  - 地理的地域別の ABR 及び AsBR：1001 試験 CSR、表 14.2.2.3
  - 割り付けた定期的投与群別の ABR 及び AsBR：1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.5～14.2.2.2.7
  - 用量調節の回数別の ABR：1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.3 及び表 14.2.2.2.4
  - 治験参加期間別の ABR：1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.8 参照
- 3002 試験：
  - 地理的地域別の治験責任医師による止血効果の全般的評価：3002 試験 CSR、表 14.2.1.11～表 14.2.1.14
  - 人種別の治験責任医師による止血効果の全般的評価：3002 試験 CSR、表 14.2.1.7～表 14.2.1.10
  - BMI 別の治験責任医師による止血効果の全般的評価：3002 試験 CSR、表 14.2.1.5 及び表 14.2.1.6
  - 地理的地域別の ABR：3002 試験 CSR、表 14.2.2.11～表 14.2.2.14
  - 人種別の ABR：3002 試験 CSR、表 14.2.2.7～表 14.2.2.10
  - BMI 別の ABR：3002 試験 CSR、表 14.2.2.5 及び表 14.2.2.6
  - 割り付けた定期的投与群別 ABR（全体及び年齢集団別）：3002 試験 CSR、表 14.2.2.15～表 14.2.2.17 及び表 14.2.2.38
  - 非中和 ADA 検査陽性患者の ABR（全体及び年齢集団別）：3002 試験 CSR、表 14.2.2.18～表 14.2.2.20
  - 用量調節の回数別 ABR（全体及び年齢集団別）：3002 試験 CSR、表 14.2.2.21～表 14.2.2.26
  - 用量調節の理由別 ABR（全体及び年齢集団別）：3002 試験 CSR、表 14.2.2.27～表 14.2.2.29

- 用量調節のない被験者における 14 日以内に 2 回以上の自然出血発現有無別の ABR：3002 試験 CSR、表 14.2.2.30 及び表 14.2.2.31
- 過去の治療方法別 ABR（全体及び年齢集団別）：3002 試験 CSR、表 14.2.2.32～表 14.2.2.37

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　薬物動態の結果

薬物動態のノンコンパートメント解析の結果

12 歳以上 65 歳以下の被験者（1001 試験）

グローバル患者集団

1001 試験のグローバル PK 解析集団では、用量 50 IU/kg で本剤を投与後の IR の平均値及び中央値は、約 2 (IU/dL)/(IU/kg)であり、C_{max} の平均値及び中央値は約 100 IU/dL であった（表 2.7.3-23 参照）。これは体重 1 kg あたりで 1 IU の FVIII が血漿中 FVIII 活性を 2 IU/dL（又は正常値の 2%）上昇させるという経験的な所見と一致しており、WFH ガイドラインに基づく本剤用量の妥当性を裏付けるものである。$t_{1/2}$ の平均値［14.1 時間（中央値：13.8 時間）］及び CL の平均値［3.15 mL/h/kg（中央値：2.83 mL/h/kg）］は定期的な投与に使用した rFVIII 製剤で予想される値と一致した。なお、Part 3 の初回 PK 評価において被験者の 33%で最終検体採取時点（本剤の注射の 96 時間後）の FVIII 活性が 1%超を維持しており、各患者の定期的な投与における週 2 回投与の可能性が示唆された。

12 歳以上 18 歳未満の被験者と 18 歳以上 65 歳以下の被験者の間で PK パラメーターに重大な差は認められなかった。

Part 3 の 3～6 箇月後の反復後 PK 評価では、本剤の PK プロファイルが安定（時間に依存しない）であることが示された（2.7.2 項、表 2.7.2-7 参照）。

日本人患者集団

1001 試験では、日本人被験者と日本人以外の被験者の間には本剤投与後の PK に重大な差は認められなかった。日本人患者集団では、用量 50 IU/kg で本剤投与後の IR の平均値及び中央値は、約 2 (IU/dL)/(IU/kg)であり、C_{max} の平均値及び中央値は約 100 IU/dL であった（表 2.7.3-23 参照）。$t_{1/2}$ の平均値及び CL の平均値は定期的な投与に使用した rFVIII 製剤で予想される値と一致した。なお、Part 3 の初回 PK 評価において日本人被験者の 60%で最終検体採取時点の FVIII 活性が 1%超を維持しており、各患者の定期的な投与における週 2 回投与の可能性が示唆された。なお、定期的投与群に割り付けられた日本人被験者では、1 名を除き全員が週 2 回レジメンであった。

Part 3 の反復投与 3～6 箇月後の反復後 PK 評価では、本剤の PK プロファイルが安定（時間非依存的）であることが示され、日本人被験者と日本人以外の被験者に重大な差は認められなかった。

表 2.7.3-23　本剤 50 IU/kg 単回投与後の FVIII 活性の薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析、Part 1 及び Part 3 の 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）				
	Part 1 PK	**Part 3 初回 PK**		**Part 3 反復後 PK**	
	日本人以外の患者集団 （n = 27）	**日本人以外の患者集団 （n = 54）[a]**	**日本人患者集団 （n = 10）[a]**	**日本人以外の患者集団 （n = 22）[a]**	**日本人患者集団 （n = 8）[a]**
IR[b]、(IU/dL)/(IU/kg)	2.24 (15.9)	1.81 (23.1)	2.07 (11.2)	2.0 (19.4)	1.97 (13.1)
	2.18 (1.47, 2.90)	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}[b]、IU/dL	113 (15.3)	98.2 (20.9)	109 (11.9)	109 (17.9)	103 (15.3)
	109 (73.4, 147)	97.0 (45.5, 151)	109 (89.1, 132)	106 (80.5, 162)	93.8 (90.5, 129)
AUC_t、IU·h/dL	2000 (29.1)	1740 (37.3)	2000 (15.7)	1840 (36.9)	1900 (22.0)
	1960 (1110, 3390)	1600 (642, 3840)	2010 (1520, 2480)	1860 (928, 3860)	1950 (1070, 2460)
AUC_{inf}、IU·h/dL	2090 (31.0)	1790 (37.7)	2060 (15.9)	1860 (38.6)	1940 (22.9)
	2040 (1150, 3520)	1620 (683, 4090)	2080 (1540, 2570)	1870 (928, 4110)	1980 (1070, 2510)
CL、mL/h/kg	2.64 (32.1)	3.28 (38.6)	2.49 (17.1)	3.16 (37.1)	2.73 (30.9)
	2.45 (1.40, 4.83)	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	50.0 (15.0)	60.2 (24.4)	55.7 (20.5)	52.6 (17.1)	54.7 (15.4)
	49.5 (32.4, 68.8)	58.0 (37.1, 121)	55.1 (40.7, 76.5)	51.1 (31.5, 69.9)	52.7 (45.0, 67.4)
$t_{1/2}$、h	14.5 (26.0)	13.7 (25.7)	16.4 (29.0)	12.2 (28.6)	14.8 (27.9)
	13.6 (9.13, 23.9)	13.6 (6.32, 23.2)	17.2 (10.3, 23.8)	12.0 (7.6, 23.5)	15.0 (8.0, 21.1)
MRT、h	20.4 (26.9)	19.9 (26.1)	23.0 (25.4)	18.0 (27.7)	21.3 (28.3)
	19.8 (12.8, 34.5)	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（原資料では CS と表記）；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、特定 PK 評価の被験者数；PK、薬物動態；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] Part 3 の PK 解析集団において、投与前値で補正した測定値（IR 及び C_{max}）を有する合計被験者数は初回 PK 評価 63 名、反復後 PK 評価 29 名であった。

[b] IR 及び C_{max} については、2.7.2.1.5.1 項に説明したとおり、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。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 2.7.2-3（Part 1 PK）、2.7.2 項、表 2.7.2-9（日本人患者集団 vs. 日本人以外の患者集団、Part 3）

0 歳以上 12 歳未満（3002 試験）

予想通り（Steele et al., 2014）、3002 試験の 0 歳以上 12 歳未満［10.3 時間（中央値 10.0 時間）及び 4.86 mL/h/kg（中央値 4.65 mL/h/kg）、表 2.7.3-24］の方が、1001 試験の 12 歳以上 65 歳以下［14.1 時間（中央値 13.8 時間）及び 3.15 mL/h/kg（中央値 2.83 mL/h/kg）、2.7.2 項、表 2.7.2-7］よりも FVIII 活性の平均半減期（$t_{1/2}$）は短く、平均クリアランス（CL）は大きかった。推奨用量での小児集団における CL の延長の影響については、2.7.3.4.3 項で詳しく考察する。

小児と成人／青年の間で IR 及び C_{max} にわずかな差が認められたが、これは検体採取時点が異なることで説明できると考えられる（投与後の最初の PK 検体を 0 歳以上 12 歳未満の被験者では 1 時間後に採取したが、12 歳以上 65 歳以下の被験者では 30 分後に採取した）。

0 歳以上 6 歳未満と 6 歳以上 12 歳未満の被験者の間で PK パラメーターに重大な差は認められなかった。

表 2.7.3-24　本剤 50 IU/kg 単回投与後の年齢群別及び全体の FVIII の薬物動態パラメーター（ノンコンパートメント解析、PK 解析集団、3002 試験、ChS 法）

	平均値（CV%） 中央値（最小値、最大値）		
パラメーター、単位	**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) 1.55 (1.18, 2.76)	1.66 (19.7) 1.69 (0.920, 2.35)	1.63 (20.2) 1.63 (0.920, 2.76)
C_{max}[a]、IU/dL	80.2 (20.6) 78.6 (59.3, 138)	83.5 (19.5) 84.5 (46.4, 117)	81.8 (19.9) 81.3 (46.4, 138)
AUC_t、IU·h/dL	1010 (28.4) 945 (535, 1730)	1090 (26.4) 1050 (626, 1640)	1050 (27.3) 1030 (535, 1730)
AUC_{inf}、IU·h/dL	1080 (31.0) 985 (561, 2010)	1170 (26.3) 1120 (641, 1810)	1120 (28.6) 1070 (561, 2010)
CL、mL/h/kg	5.07 (29.6) 5.08 (2.52, 8.92)	4.63 (29.5) 4.48 (2.79, 7.71)	4.86 (29.5) 4.65 (2.52, 8.92)
V_{ss}、mL/kg	71.0 (11.8) 70.7 (57.3, 88.3)	67.1 (22.3) 64.9 (44.3, 111)	69.1 (17.4) 68.3 (44.3, 111)
$t_{1/2}$、h	10.4 (28.7) 10.1 (5.19, 17.8)	10.2 (19.4) 10.0 (6.92, 14.8)	10.3 (24.4) 10.0 (5.19, 17.8)
MRT、h	12.4 (25.0) 13.0 (6.05, 17.9)	12.3 (16.8) 12.8 (8.22, 16.0)	12.4 (21.2) 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；n、当該年齢群内の被験者数；PK、薬物動態；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、2.7.2.1.5.1 項に説明したとおり、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。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

母集団薬物動態解析（1001 試験及び3002 試験からの薬物動態データ）

1001 試験及び 3002 試験の最終 PK データを用いた母集団 PK シミュレーションを実施した。本剤の単回投与及び反復投与について、モデルに基づく FVIII 活性プロファイルのシミュレーションを実施した。

これらのシミュレーションはグローバル患者集団を対象として実施し、さらに日本人被験者と日本人以外の被験者の PK データを別途比較した。

なお、「日本人被験者と日本人以外の被験者の比較」をカテゴリカル共変量としてモデルに組み入れた結果、統計学的な有意差は認められなかった。

グローバル患者集団の PK データ

本剤（20、30、40 及び 50 IU/kg）単回投与後 FVIII 活性プロファイル及び本剤（20、30、40 及び 50 IU/kg）の 2 日ごと、3 日ごと、週 2 回（Day 0 及び 3 又は Day 0 及び 3.5 に投与）及び週 3 回（Day 0、2 及び 4 又は Day 0、2 及び 4.5 に投与）の反復投与後の定常状態 FVIII 活性プロファイルについて、シミュレーションを実施した。総 FVIII 活性のシミュレーション結果の詳細は 5.3.3.5 項、Population PK Report に、要約は 2.7.2.3.3.1 項に記載する。

申請予定の定期的な投与レジメンのシミュレーションでは、総 FVIII 活性のトラフ中央値は 1%を超えており、被験者の大半（54%～93%）で総 FVIII 活性のトラフ値は常に 1%を超えていた（表 2.7.3-25）。20 IU/kg 週 2 回投与であっても、被験者の過半数でトラフ活性は常に 1%超を維持した。申請予定のレジメン中で最も集中的な用法（50 IU/kg 週 3 回）では、93%超の被験者で常にトラフ活性は 1%超を維持した。この結果は、本剤 20～50 IU/kg を週 2 回又は週 3 回投与する定期的な投与の妥当性を裏付けるものである。

表 2.7.3-25　20、30、40 及び 50 IU/kg の本剤の反復投与後に総 FVIII 活性のトラフ値が 1%超を維持した被験者の割合（ChS 法）– グローバル PK 解析集団のデータ

シミュレーションした用法（投与日）	FVIII 活性 1%超を維持した被験者の割合、%			
	20 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg	50 IU/kg
2 日ごと	94.1	96.3	97.3	97.9
3 日ごと	73.3	79.1	82.8	85.3
週 2 回（Day 0 及び 3）				
Day 3	73.0	78.8	82.6	85.0
Day 7	54.3	59.3	63.0	65.9
週 2 回（Day 0 及び 3.5）				
Day 3.5	62.7	68.4	72.5	75.4
Day 7	62.7	68.4	72.5	75.4
週 3 回（Day 0、2 及び 4）				
Day 2	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 4	94.0	96.2	97.3	97.9
Day 7	73.8	79.4	82.9	85.3
週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）				
Day 2	94.1	96.3	97.4	97.9
Day 4.5	84.9	89.3	91.8	93.3
Day 7	84.7	89.2	91.7	93.2

略語：ChS、発色合成基質法；FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位；PI、予想された間隔；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
引用：2.7.2 項、表 2.7.2-17

日本人被験者対日本人以外の被験者の母集団 PK データ

本剤 20 IU/kg を週 2 回（Day 0 及び 3）、並びに 50 IU/kg の週 3 回（Day 0、2 及び 4.5）で反復投与し、定常状態での PK を日本人被験者と日本人以外の被験者の間で比較するシミュレーションを実施して解析した。総 FVIII 活性のシミュレーション結果の詳細を、5.3.3.5 項、Addemdum Population PK Report (Japanese Subjects)に、要約は 2.7.2.3.3.1 項に示す。

母集団 PK 解析では、FVIII 活性プロファイル及び本剤の PK パラメーターは日本人及び日本人以外の血友病 A 患者で同程度であった（表 2.7.3-26 参照）。これは、PK パラメーターを体重で調整した場合も同様であった。

表 2.7.3-26　日本人被験者と日本人以外の被験者の PK パラメーター及びそのばらつきの要約

	CL (dL/h)		V1 (dL)		V (dL)	
	日本人被験者	日本人以外の被験者	日本人被験者	日本人以外の被験者	日本人被験者	日本人以外の被験者
平均値	1.56	1.95	27.5	29.7	30.2	32.3
標準偏差	0.400	0.941	4.67	13.3	4.67	13.3
中央値	1.46	1.91	27.7	31.7	30.4	34.4
最小値、最大値	0.992, 2.28	0.443, 5.14	22.2, 36.4	4.45, 55.3	24.9, 39.0	7.10, 57.9

略語：CL、クリアランス；V1、中心コンパートメントの分布容積；V、総分布容積
引用：2.7.2 項、表 2.7.2-18

定常状態における PK プロファイルのシミュレーション結果、FVIII 活性の PK プロファイルは日本人被験者と日本人以外の被験者の間で全体的に類似しており、重なりが見られた。さら

に、Day 7 の定常状態でのトラフ濃度（C_{trough}）、C_{max}、AUC（AUC_{ss}）の中央値及び 90%予測区間から、日本人及び日本人以外の被験者の PK パラメーターが類似しており、予想されたばらつきの範囲内であることが示された（2.7.2 項、表 2.7.2-19 参照）。Day 7 の定常状態での C_{trough} FVIII 活性の中央値及び 90%予測区間の下限値を以下に示す。

20 IU/kg の週 2 回投与：

- 日本人被験者：1.82 IU/dL（90%予測区間の下限値：0.674 IU/dL）
- 日本人以外の被験者：1.13 IU/dL（0.420 IU/dL）

50 IU/kg の週 3 回投与；

- 日本人被験者：7.37 IU/dL（2.64 IU/dL）
- 日本人以外の被験者：4.14 IU/dL（1.40 IU/dL）

モデルによると、20 IU/kg を週 2 回投与される日本人被験者の約 88%では、Day 7 の C_{trough} が 1%を上回ると推定される。50 IU/kg 週 3 回投与レジメンでは、この割合は約 100%と推定される。

以上の点から、ノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析において、日本人被験者と日本人以外の被験者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。したがって、日本人患者の推奨用量として、他の地域の患者集団／グローバル患者集団と同じ用量を申請することとした。

2.7.3.4.2　出血エピソードの管理のための投与

1001 試験及び 3002 試験では、出血管理に関する WFH ガイドラインに従い、すべての被験者での投与を行った。

1001 試験（12 歳以上 65 歳以下の被験者）では、出血エピソードの 93.5%を本剤の 1 ないし 2 回の注射（注射 1 回あたりの用量中央値 31.7 IU/kg 及び出血エピソードあたりの用量中央値 34.7 IU/kg）で有効に管理できた（表 2.7.3-14 参照）。これらのデータと一致して、治療され治験責任医師による評価を受けた出血エピソードの 93.8%で本剤による治療は成功と評価された。

1001 試験の日本人患者集団の治療成功率及び出血エピソード管理に要した注射回数はグローバル患者集団と同程度であった。

3002 試験（0 歳以上 12 歳未満の被験者）では、出血エピソードの 95.7%を本剤の 1 ないし 2 回の注射（注射 1 回あたりの用量中央値 27.3 IU/kg 及び出血エピソードあたりの用量中央値 27.6 IU/kg）で有効に管理できた（表 2.7.3-14 参照）。これらのデータと一致して、治療された出血エピソードの 96.3%で本剤による治療は成功と評価された。

有効性の結果及び 1001 試験及び 3002 試験の併合 PK データに基づき、成人／青年及び小児における出血エピソードの管理に用いる本剤の用量の指針として、推奨用量を表 2.7.3-27 に提示した。ここに挙げたそれぞれの出血状況に応じた標的範囲あるいはそれ以上に FVIII 活性を維持することを念頭に置くべきである。

表 2.7.3-27　出血エピソード管理の標的 FVIII 活性レベル

出血エピソードの種類	必要な FVIII 活性レベル（%又は IU/dL）
出血	
早期出血性関節症、筋肉内出血又は口腔内出血	20～40
更に広範囲の出血性関節症、筋肉内出血又は血腫	30～60
生命を脅かす出血	60～100

略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位
引用：WFH, 2012

上記の標的 FVIII 活性レベルに達するための本剤の用量は、以下の公式を用いて算出する。

用量（IU）　＝ 体重（kg）× 必要な FVIII 増分（IU/dL 又は正常値に対する%）× 0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)]

3002 試験の PK データに基づき、0 歳以上 12 歳未満の患者では CL が高いため高頻度又は高用量が必要となる場合がある。

2.7.3.4.3　定期的な投与の用量

1001 試験の成人／青年において、本剤の定期的な投与を受けた被験者の大半が 20～50 IU/kg の週 2～3 回投与を受けた。割り付けられた投与量の中央値は、週 3 回投与群で注射 1 回あたり 30 IU/kg、週 2 回投与群で 35 IU/kg であった（表 2.7.3-17）。

被験者個々に合わせたレジメンでの本剤の使用量をすべてのレジメンを通じて算出すると、年間 4283 IU/kg（中央値）／年間 4494 IU/kg（平均値）であった（表 2.7.3-16）。これらの投与により、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よる有効性が示され、ABR の中央値は 1.14、AsBR の中央値は 0.00 であった。ABR は週 3 回投与群（ABR の中央値 1.53）及び週 2 回投与群（ABR の中央値 0.00）で同程度であった（1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.1、表 14.2.2.2.6 及び表 14.2.2.2.7）。さらに、週 2 回投与群では週 3 回投与群と比較して用量調節の回数の増加は認められなかった（表 2.7.3-17）。

1001 試験の日本人患者集団の ABR（ABR 及び AsBR の中央値はいずれも 0.00）、週 2 回の定期的な投与で割り付けられた注射 1 回あたりの投与量の中央値（34 IU/kg）及び年間投与量［3514 IU/kg/年（中央値）及び 3827 IU/kg/年（平均値）］は、グローバル患者集団と同程度であった。なお、日本人被験者の大半は週 2 回投与を継続し、増量又は高頻度の定期的な投与レジメンへの切替えは不要であった（表 2.7.3-16 及び表 2.7.3-18 参照）。

3002 試験の小児において、定期的な投与を受けた被験者の大半が 20～50 IU/kg の本剤週 2～3 回投与を受けた。AsBR の中央値は 0.00 であり、ABR の中央値は定期的投与群全体で 3.69 であった（表 2.7.3-15）。初回用量の中央値は週 3 回投与で 32 IU/kg、週 2 回投与で 35 IU/kg であった。被験者個々に合わせたレジメンでの本剤の使用量をすべてのレジメンを通じて算出すると、年間 4109 IU/kg（中央値）及び 4312 IU/kg（平均値）であった（表 2.7.3-16）。すべてのレジメンを通じ定期的な投与での推奨用量は 15～50 IU/kg であった。しかし、80 名中 73 名の初

回用量は 20～50 IU/kg で、1 名のみが 20 IU/kg 未満の用量を割り付けられた（3002 試験 CSR、一覧表 16.2.5.3、3002 試験 CSR、表 14.1.10.1.1 及び 3002 試験 CSR、表 14.1.10.1.2）。

小児では、週 2 回投与の方が週 3 回投与よりも ABR が高かった（中央値でそれぞれ 4.37 及び 2.30）。これは週 2 回の定期的な投与に割り付けられた小児の注射 1 回あたりの用量［35 IU/kg（中央値）］が週 3 回投与での用量（32 IU/kg）同程度であったため、週あたりの本剤の使用量が 30%近く少なくなったことによると考えられる。これらの所見から、週 2 回の定期的な投与では小児に本剤を高用量で投与することを検討する必要があることが示唆される。

両試験の年齢群間で ABR に差が認められた。ABR の中央値は 6 歳以上 12 歳未満と 12 歳以上 18 歳未満の被験者（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 歳以下の被験者（それぞれ 2.12 及び 1.0）よりも高かった。これは前述のとおり、この年齢群における活動レベルが高いことを反映しており、年齢群に係らず AsBR が低いことによっても裏付けられる。これらの所見から、活動的な小児及び青年においては高頻度での注射が必要であることが示唆される。

3002 試験での ABR 中央値は、用量又は用法の調整を行わなかった被験者（2.73）の方が、用量調節を行った被験者（5.53）又は用量調節を行っていないが 2 週間以内に 2 回を超える自然出血が認められた被験者（6.94）よりも低かった。これは重度の血友病 A を有する小児では、定期的な投与が成功しているかどうかを能動的に監視する必要があることを示すものである［3002 試験 CSR、表 14.2.2.24（用量調節を行わなかった被験者の ABR）、3002 試験 CSR、表 14.2.2.21（少なくとも 1 回の用量調節を行った被験者の ABR）並びに 3002 試験 CSR、表 14.2.2.30（用量調節を行っていないが 2 週間以内に 2 回以上の自然出血が認められた被験者の ABR）参照］。

全体として、1001 試験でルリオクトコグアルファと比較して本剤の PK プロファイルが改善したこと、母集団 PK モデル予測、並びに 1001 試験及び 3002 試験の有効性データから、すべての年齢群及び人種において 20～50 IU/kg の本剤の週 2～3 回投与を推奨初回用量とすることが支持される。週 2 回又は週 3 回の定期的な投与のいずれに割り付けるかは、出血表現型及び医師の判断に基づき決定し、出血表現型及び患者の反応に応じて調節すべきである。成人と小児の PK の差は必ずしも集団レベルで高用量を使用する必要があることを意味しないものの、12 歳未満の年齢群では CL が高いことを考慮し、個別に高頻度又は高用量が必要となる場合がある。さらに、外傷性出血の危険性が高い極めて活動的な小児及び青年に対しては、被験者個々に合わせた用量及び用法を検討すべきである。

2.7.3.4.4　周術期の補充療法の用量（外科手術時の補充療法）

1001 試験（12 歳以上 65 歳以下の被験者）では、13 名が計 16 件の大手術（全身、脊椎又は区域
区域麻酔による外科手術）を受けた（表 2.7.3-28）。これらの処置は試験対象集団では出血リスクが高いと予測される広範囲の手術を代表するものであった。本剤投与は、ボーラス又は点滴

静注のいずれかで行い、WFH ガイドラインで推奨される標的 FVIII 血漿活性レベルに達することを目的とした（表 2.7.3-29）。全 16 件の外科的処置中の出血は本剤により有効に管理され、全 16 件で止血効果は「優」又は「良」と判定された（治療成功率は 100%）。術中の本剤の使用量は実施された処置の種類により予想された範囲内であった。

表 2.7.3-28　周術期の補充療法における本剤の有効性（外科的解析集団、1001 試験）

処置	有効性評価	術前及び術中の使用量（IU/kg）
智歯抜歯	優	51.09
腹部ヘルニア修復	優	47.89
人工肘関節置換	優	108.58
足関節形成	優	76.83
人工膝関節置換（5）	優　（4）、良（1）	92.49
		100.9
		67.26
		105.79
		86.09
胆嚢切除	優	105.95
及び		
アキレス腱延長と右足指矯正	優	
環状切除（3）	優（3）	99.04
		92.74
		81.5
右足首 ORIF	優	89.36
右足首ハードウェア摘出	優	40.45

略語：IU、国際単位；ORIF、内固定による骨折観血的整復；本剤、遺伝子組換え単鎖血液凝固第 VIII 因子
引用：1001 試験 CSR、表 14.2.5.4、一覧表 16.2.6.2、付録 16.3、SDTM.YE

表 2.7.3-29　周術期の補充療法の標的 FVIII 活性レベル（外科的解析集団、1001 試験）

出血エピソードの種類	必要な FVIII 活性レベル（%又は IU/dL）	投与頻度（時間）／治療期間（日数）
小出血（抜歯を含む）	30～60	治癒するまで少なくとも 1 日、24 時間ごとに反復投与
大出血	80～100（術前及び術後）	十分な創傷治癒まで、8～24 時間ごとに反復投与後、少なくとも更に 7 日間は FVIII 活性が 30%～60%（IU/dL）を維持するように治療を続ける。

略語：FVIII、血液凝固第 VIII 因子；IU、国際単位

結論として、周術期の補充療法における本剤の用量設定は WFH の推奨を指針とすることが確認された。標的 FVIII 活性レベルに達するための本剤の用量は、以下の公式を用いて算出する。

用量（IU）　=　体重（kg）　×　必要な FVIII 増分（IU/dL 又は正常値に対する%）　×　0.5 [(IU/kg)/(IU/dL)]

3002 試験の PK データに基づき、12 歳未満の年齢群では CL が高いことを考慮し、個別に高頻度又は高用量が必要となる場合がある。ただし、この年齢群の手術は 3002 試験には含まれなかった。

2.7.3.4.5　本剤投与による FVIII 活性のモニタリング時の特別な考慮事項

他の rFVIII 製剤（Viuff et al., 2011）と同様に、本剤の開発プログラム全般で ChS 法及び凝固一段法［One-stage clotting（assay）: OS 法］で不一致が認められた。2.7.1 項に詳細を示し、2.5.2.2 項で考察したとおり、本剤測定におけるこの不一致は 2 つの分析法間に一貫して約 2 倍の差として現れる（OS 法の方が約 45%低い値になる）。非臨床試験及び in vitro 特性解析試験から成る包括的プログラムから、ChS 法を用いた力価評価が最善であり、健康な個人において血漿 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 に定量可能であることが示唆されたため、臨床試験プログラムのすべての用量を ChS 法に基づき決定することが支持された。CSL ベーリング社は、ピボタル試験の治験実施計画書で出血事象の治療と抑制、並びに定期的な投与及び外科手術時の補充療法における WFH の推奨に合わせた推奨用量を用いた。本剤の 1001 試験及び 3002 試験の有効性及び PK データから、ChS 法により決定された力価に基づく本剤の用量の治療効果が rFVIII 製剤の予測範囲内であり、事前に規定した有効性の成功基準を上回ることが確認された。適切な臨床的意思決定には患者の臨床検査データの臨床的解釈が必要である。フィールド試験からのデータ（2.7.1.1.3.6.5 項参照）により、OS 法では本剤の活性が一貫し予測可能な割合で過小に測定されることが示されている。したがって、患者検体からの本剤の活性は ChS 法でも OS 法でも高い信頼性で測定可能であり、製品情報において、結果の解釈を行うに適切な指針を処方医に提供する。ChS 法と OS 法の不一致に関する詳細は 2.7.1.1.3.1、2.7.1.1.3.2 及び 2.7.1.1.3.6 項に記載する。

2.7.3.5　効果の持続、耐性

1001 試験の青年及び成人被験者は最高 395 ED の投与を受け、うち 120 名（69.0%）の被験者が 50 ED 以上、52 名（29.9%）が 100 ED 以上の投与を受けた。この中には、最高 130 ED に達した日本人青年及び成人被験者 10 名が含まれ、8 名（80%）が 50 ED 以上、3 名（30%）が 100 ED 以上の投与を受けた。

3002 試験の小児被験者は最高 142 ED の投与を受け、うち 65 名（77.4%）が 50 ED 以上、8 名（9.5%）が 100 ED 以上の投与を受けた。受容体結合の作用機序及び受容体活性のダウンレギュレーション、若しくは反復受容体活性化による他のダウンストリーム効果の調節などの可能性を有する薬剤とは対照的に、内因性の酵素である FVIII は耐性を示すことは予測されない。被験者が、FVIII を中和し、経時的な CL を低下させるインヒビターをごく低力価で発現し、有効性が減じる可能性を有することは理論的には考えられるが、本剤の試験からはこれを裏付けるエビデンスは得られていない。3～6 箇月の反復投与後 PK 解析からの結果は、初回 PK 解析の結果と同様であった（2.7.2.2.1 項参照）。さらに、本剤を投与した被験者におけるインヒビターの産生は報告がなく（2.7.4.2.1.4.3.1 項参照）、非中和 ADA を有する被験者の評価でも有効性を減じるエビデンスは得られていない（2.7.4.2.1.4.3.2 項参照）。したがって、全体として有効性の低減又は耐性のエビデンスはない。

2.7.3.6　有効性の全般的結論

本剤の臨床開発プログラムにより、本剤が血友病 A を有する小児、青年及び成人患者の出血エピソードの管理及び抑制のための定期的な投与及び周術期の補充療法として極めて有効な治療であることが示された。全体として、日本人被験者とグローバル患者集団との間に有効性の結果に重大な差は認められなかった。治療した出血エピソードの大半は、治験責任医師により止血効果が「優」又は「良」と評価され、治療成功率は青年／成人で 92.3%、小児で 96.3%となった。さらに、治療した出血エピソードのうち青年／成人では 93.5%、小児では 95.7%で 1 ないし 2 回の注射で止血効果が得られた。

グローバル患者集団において、青年／成人及び小児の 80%超が、週 2 回又は週 3 回の定期的投与群に割り付けられ、20～50 IU/kg の用量を投与された。青年／成人の 1/3 及び小児のほぼ半数（定期的投与群の日本人被験者 9 名中 8 名を含む）が週 2 回投与を維持できた。

グローバル患者集団の成人／青年全体における本剤の ABR（中央値 1.14、1001 試験）は、これまでに文献で報告された他の FVIII 製剤の被験者個々に合わせたレジメンによる定期的な投与で報告された ABR よりも低かった。定期的な投与を受けた成人／青年日本人患者 9 名の ABR 及び AsBR の中央値は 0.00 であり、9 名中 8 名が週 2 回投与で 1 名が週 3 回投与であった。小児（3002 試験）では、高頻度又は高用量での投与を行っていないにもかかわらず、全体の ABR はこの集団における他の FVIII 製剤の ABR と同程度であった。

治験責任医師の全般的臨床評価に基づく外科手術時の補充療法群における本剤の止血効果は治療成功率 100%であった。

以上のことから、血友病 A 患者を対象とした臨床試験において、本剤は 20～50 IU/kg 週 2 回又は週 3 回を投与する定期的な投与として、及び周術期の補充療法として、出血エピソードの管理及び抑制に有効であることが示された。

2.7.3.7　付録

表 2.7.3-30　1001 試験：治験責任医師による出血エピソードの有効性評価

優	本剤を最初に投与してから約 8 時間以内に明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善した（腫脹、圧痛の改善及び／又は筋骨格系出血の場合には可動域の増加）。
良	本剤を最初に投与してから約 8 時間後の時点で明確な疼痛緩和があった、及び／又は出血の徴候が改善したが、完全な消失には 2 回の投与を要する。
可	本剤を最初に投与してから約 8 時間以内にわずかに有益な効果が見られた、及び／又は推定されたが、完全な消失には 2 回を超える投与を要する。
不可／反応なし	本剤を最初に投与してから全く改善が見られない、又は状態（出血の徴候）が悪化し、完全な消失には他の第 VIII 因子製剤、クリオプレシピテート又は血漿を用いた追加の止血治療を要する。

表 2.7.3-31　1001 試験：治験責任医師による大外傷又は生命を脅かす出血の治療に対する有効性評価

優	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて 20%以上増加しない。
良	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて 20%～30%増加している。
可	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外傷又はその他要因から予想される推定失血量と比べて 20%～30%増加している。中等度の異常がある（コントロールが難しい中等度の出血）、推定失血量が「良」と比べて多い。
不可／反応なし	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は同程度の外傷又はその他要因から予想される以上に、追加の他の第 VIII 因子製剤、クリオ製剤又は血漿による止血処置を必要とする。

表 2.7.3-32　1001 試験：手術治療時の有効性の評価

優	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて臨床的に有意な差がなく（他の止血措置を取らず同程度の止血が得られる）、推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて 20%以上増加しない。
良	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、正常又は軽度な異常がある（他の止血措置を取らず、わずかな滲出、出血量が若干多く止血までの時間が長い）、又は推定失血量が同程度の外科手術から予想される失血量と比べて 20%～30%増加している。
可	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、中等度の異常があり（コントロールが難しい中等度の出血）、実際の失血量が「良」と比べて多い。
不可／反応なし	止血の程度について、凝固因子欠乏を有しない患者と比べて、重度の異常がある（コントロールが難しい重度の出血）、及び／又は止血を完了するために、追加の他の第 VIII 因子製剤、血漿による処置を必要とする。

1001 試験 CSR、表 14.2.1.2：Investigator’s Overall Assessment of Hemostatic Efficacy

1001 試験 CSR、表 14.2.1.3：Investigator’s Overall Assessment of Hemostatic Efficacy – By Region

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.1：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Eficacy population)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.2：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (PP population)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.3：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Zero Dose Reductions)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.4：Annualized Bleeding Rates: CSL 627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (At least One Dose Reduction)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.5：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (20-40 IU/kg Every Second Day)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.6：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (20-50 IU/kg 3 Times Per Week)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.7：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (20-50 IU/kg 2 Times Per Week)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.8：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Subjects with Time on Study >90 Days)

1001 試験 CSR、表 14.2.2.3：Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand –By Region

1001 試験 CSR、表 14.2.5.2：Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis

1001 試験 CSR、表 14.2.5.3：Consumption of CSL627 for Surgery – Overall Summary

1001 試験 CSR、表 14.2.5.4：Consumption of CSL627 for Surgery

1001 試験 CSR、表 14.2.10.2：Comparison of Predicted and Actual Transfusion Requirements

1001 試験 CSR、表 14.2.2.2.1J：Japanese Summary of Annualized Bleeding Rates

3002 試験 CSR、表 14.1.3.2.2：Exclusions from the Per Protocol Population (Efficacy Population, Age

0 to <6 Years)

3002 試験 CSR、表 14.1.3.2.3：Exclusions from the Per Protocol Population (Efficacy Population, Age ≥6 to <12Years)

3002 試験 CSR、表 14.1.10.1.1：Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment

3002 試験 CSR、表 14.1.10.1.2：Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment (Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.1.2：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy for Minor/Moderate Bleeds

3002 試験 CSR、表 14.2.1.1.3：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy for Major/LifeThreatening Bleeds

3002 試験 CSR、表 14.2.1.2：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy

3002 試験 CSR、表 14.2.1.5：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Body Mass Index <30 kg/m^2)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.6：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Body Mass Index ≥30 kg/m^2)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.7：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Race = White)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.8：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Race = Black)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.9：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Race = Asian)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.10：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Race = Other)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.11：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Region = United States)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.12：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Region = Japan)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.13：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Region = Europe)

3002 試験 CSR、表 14.2.1.14：Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy (Region = Rest of World)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.1：Summary of Annualized Bleeding Rates (Efficacy Population)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.2：Summary of Annualized Bleeding Rates (Per Protocol Population)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.5：Summary of Annualized Bleeding Rates (Body Mass Index <30 kg/m^2)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.6：Summary of Annualized Bleeding Rates (Body Mass Index ≥30 kg/m^2)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.7：Summary of Annualized Bleeding Rates (Race = White)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.8：Summary of Annualized Bleeding Rates (Race = Black)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.9：Summary of Annualized Bleeding Rates (Race = Asian)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.10：Summary of Annualized Bleeding Rates (Race = Other)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.11：Summary of Annualized Bleeding Rates (Region = United States)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.12：Summary of Annualized Bleeding Rates (Region = Japan)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.13：Summary of Annualized Bleeding Rates (Region = Europe)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.14：Summary of Annualized Bleeding Rates (Region = Rest of World)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.15：Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis (Initial DoseAssignment 15-50 IU/kg)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.16：Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis (Initial DoseAssignment 15-50 IU/kg, Age 0 to <6 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.17：Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis (Initial DoseAssignment 15-50 IU/kg, Age ≥6 to <12 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.18：Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies (Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.19：Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies (Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age 0 to <6 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.20：Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies (Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age ≥6 to <12 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.21：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment for Any Reason)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.22：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment for Any Reason, Age 0 to <6 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.23：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment for Any Reason, Age ≥6 to <12 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.24：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (Zero Dose Adjustments)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.25：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (Zero Dose Adjustments, Age 0 to <6 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.26：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (Zero Dose Adjustments, Age ≥6 to <12 Years)
3002 試験 CSR、表 14.2.2.27：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment Due to Physician Decision)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.28：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment Due to Lack of Efficacy)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.29：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (≥1 Dose Adjustment Due to Other Reasons)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.30：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (Zero Dose Adjustments, Had ≥ 2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.31：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment (Zero Dose Adjustments, Did Not Have ≥2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.32：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = On-Demand)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.33：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = On-Demand, Age 0 to <6 Years)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.34：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = On-Demand, Age ≥6 to <12 Years)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.35：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = Prophylaxis)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.36：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = Prophylaxis, Age 0 to <6 Years)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.37：Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality (Previous Modality = Prophylaxis, Age ≥6 to <12 Years)

3002 試験 CSR、表 14.2.2.38：Summary of Annualized Bleeding Rates (Assigned Prophylaxis Regimen = Other: One Time Per Week)

3002 試験 CSR、表 14.2.5.4：Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects (Assigned Modality = Prophylaxis)

Table 14.2.1.2 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Per Protocol Population)

Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=23)	Prophylaxis (N=133)	Total (N=156)
Total			
Number of Bleeding Events	461	254	715
Number of Treated Bleeding Events	460	234	694
Excellent	342 (74.3)	161 (68.8)	503 (72.5)
Good	88 (19.1)	53 (22.6)	141 (20.3)
Moderate	19 (4.1)	20 (8.5)	39 (5.6)
Poor/No Response	0	0	0
Missing	11 (2.4)	0	11 (1.6)
Success (a)	430 (93.5)	214 (91.5)	644 (92.8)
Rate of Success	93.5	91.5	92.8
95% CI for Rate	(88.0, 96.6)	(85.0, 95.3)	(88.8, 95.4)
Success (b)	430 (95.8)	214 (91.5)	644 (94.3)
Rate of Success	95.8	91.5	94.3
95% CI for Rate	(93.3, 97.4)	(85.0, 95.3)	(91.7, 96.1)
Success (c)	441 (95.9)	214 (91.5)	655 (94.4)
Rate of Success	95.9	91.5	94.4
95% CI for Rate	(93.4, 97.4)	(85.0, 95.3)	(91.8, 96.2)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region (Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: United States			
Total			
Number of Bleeding Events	63	21	84
Number of Treated Bleeding Events	62	20	82
Excellent	41 (66.1)	15 (75.0)	56 (68.3)
Good	9 (14.5)	4 (20.0)	13 (15.9)
Moderate	1 (1.6)	1 (5.0)	2 (2.4)
Poor/No Response	0	0	0
Missing	11 (17.7)	0	11 (13.4)
Success (a)	50 (80.6)	19 (95.0)	69 (84.1)
Rate of Success	80.6	95.0	84.1
95% CI for Rate	(45.4, 95.4)	(70.6, 99.3)	(56.0, 95.7)
Success (b)	50 (98.0)	19 (95.0)	69 (97.2)
Rate of Success	98.0	95.0	97.2
95% CI for Rate	(93.9, 99.4)	(70.6, 99.3)	(91.7, 99.1)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure; [b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region
(Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: United States			
Total			
Success (c)	61 (98.4)	19 (95.0)	80 (97.6)
Rate of Success	98.4	95.0	97.6
95% CI for Rate	(94.5, 99.5)	(70.6, 99.3)	(92.7, 99.2)
Region: Japan			
Total			
Number of Bleeding Events	8	27	35
Number of Treated Bleeding Events	7	22	29
Excellent	4 (57.1)	17 (77.3)	21 (72.4)
Good	2 (28.6)	3 (13.6)	5 (17.2)
Moderate	1 (14.3)	2 (9.1)	3 (10.3)
Poor/No Response	0	0	0
Missing	0	0	0

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region
(Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: Japan			
Total			
Success (a)	6 (85.7)	20 (90.9)	26 (89.7)
Rate of Success	85.7	90.9	89.7
95% CI for Rate	(85.7, 85.7)	(69.6, 97.8)	(74.7, 96.2)
Success (b)	6 (85.7)	20 (90.9)	26 (89.7)
Rate of Success	85.7	90.9	89.7
95% CI for Rate	(85.7, 85.7)	(69.6, 97.8)	(74.7, 96.2)
Success (c)	6 (85.7)	20 (90.9)	26 (89.7)
Rate of Success	85.7	90.9	89.7
95% CI for Rate	(85.7, 85.7)	(69.6, 97.8)	(74.7, 96.2)
Region: Europe			
Total			
Number of Bleeding Events	460	106	566
Number of Treated Bleeding Events	459	104	563

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region (Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: Europe			
Total			
Excellent	322 (70.2)	65 (62.5)	387 (68.7)
Good	107 (23.3)	27 (26.0)	134 (23.8)
Moderate	30 (6.5)	12 (11.5)	42 (7.5)
Poor/No Response	0	0	0
Missing	0	0	0
Success (a)	429 (93.5)	92 (88.5)	521 (92.5)
Rate of Success	93.5	88.5	92.5
95% CI for Rate	(89.6, 96.0)	(75.5, 95.0)	(89.0, 95.0)
Success (b)	429 (93.5)	92 (88.5)	521 (92.5)
Rate of Success	93.5	88.5	92.5
95% CI for Rate	(89.6, 96.0)	(75.5, 95.0)	(89.0, 95.0)
Success (c)	429 (93.5)	92 (88.5)	521 (92.5)
Rate of Success	93.5	88.5	92.5
95% CI for Rate	(89.6, 96.0)	(75.5, 95.0)	(89.0, 95.0)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region (Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: Rest of the World			
Total			
Number of Bleeding Events	63	124	187
Number of Treated Bleeding Events	62	112	174
Excellent	54 (87.1)	85 (75.9)	139 (79.9)
Good	6 (9.7)	22 (19.6)	28 (16.1)
Moderate	0	5 (4.5)	5 (2.9)
Poor/No Response	0	0	0
Missing	2 (3.2)	0	2 (1.1)
Success (a)	60 (96.8)	107 (95.5)	167 (96.0)
Rate of Success	96.8	95.5	96.0
95% CI for Rate	(83.6, 99.4)	(86.4, 98.6)	(89.7, 98.5)
Success (b)	60 (100.0)	107 (95.5)	167 (97.1)
Rate of Success	N/A	95.5	97.1
95% CI for Rate	N/A	(86.4, 98.6)	(90.2, 99.2)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy - By Region (Efficacy Population)

Region Bleeding Type Assessment	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	Total (N=173)
Region: Rest of the World			
Total			
Success (c)	62 (100.0)	107 (95.5)	169 (97.1)
Rate of Success	N/A	95.5	97.1
95% CI for Rate	N/A	(86.4, 98.6)	(90.3, 99.2)

Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure; [b] Sensitivity analysis: all missing excluded. [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

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 14.2.2.2.2 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand
(Per Protocol Population)

	On-Demand (N=23)	Prophylaxis (N=133)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	23	133	<.0001	0.10 (0.08, 0.12)
Mean (SD)	20.96 (24.235)	2.11 (4.762)		
Median	11.24	0.00		
Q1, Q3	2.8, 36.5	0.0, 2.4		
Min, Max	0.0, 83.6	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	16.9 (15.2, 18.8)	1.6 (1.4, 1.9)		
Traumatic Bleeds				
n	23	133	<.0001	0.15 (0.11, 0.21)
Mean (SD)	5.79 (6.675)	0.72 (1.586)		
Median	3.12	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.8	0.0, 0.7		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	5.0 (4.1, 6.1)	0.8 (0.6, 1.0)		
Total Bleeds				
n	23	133	<.0001	0.11 (0.10, 0.13)
Mean (SD)	27.50 (25.363)	3.09 (5.077)		
Median	19.64	1.12		
Q1, Q3	4.7, 46.5	0.0, 4.2		
Min, Max	0.0, 92.4	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	22.6 (20.6, 24.8)	2.6 (2.3, 2.9)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (4.3)	58 (43.6)		

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 14.2.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population, Zero Dose Reductions)

	On-Demand (N=13)	Prophylaxis (N=100)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	13	100	<.0001	0.08 (0.06, 0.11)
Mean (SD)	22.98 (26.333)	2.06 (5.298)		
Median	15.46	0.00		
Q1, Q3	2.8, 28.7	0.0, 1.3		
Min, Max	0.0, 83.6	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	15.4 (13.2, 17.9)	1.2 (1.0, 1.6)		
Traumatic Bleeds				
n	13	100	<.0001	0.14 (0.09, 0.23)
Mean (SD)	4.48 (5.362)	0.54 (1.164)		
Median	2.45	0.00		
Q1, Q3	0.0, 5.8	0.0, 0.6		
Min, Max	0.0, 16.4	0.0, 7.8		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.0 (2.9, 5.4)	0.6 (0.4, 0.8)		
Total Bleeds				
n	13	100	<.0001	0.11 (0.09, 0.13)
Mean (SD)	27.75 (28.574)	2.95 (5.371)		
Median	19.64	1.01		
Q1, Q3	4.7, 46.5	0.0, 4.0		
Min, Max	0.0, 92.4	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.7 (17.2, 22.6)	2.1 (1.8, 2.5)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (7.7)	46 (46.0)		

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 14.2.2.2.4 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population, At Least One Dose Reduction)

	On-Demand (N=14)	Prophylaxis (N=46)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	14	46	<.0001	0.10 (0.07, 0.12)
Mean (SD)	26.57 (40.545)	2.19 (3.372)		
Median	8.68	0.50		
Q1, Q3	3.6, 36.5	0.0, 3.5		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 15.5		
Number of bleeds per year (95% CI)	22.7 (20.3, 25.5)	2.2 (1.7, 2.7)		
Traumatic Bleeds				
n	14	46	<.0001	0.21 (0.15, 0.32)
Mean (SD)	6.36 (7.097)	1.11 (2.139)		
Median	4.82	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 1.1		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	5.3 (4.2, 6.7)	1.1 (0.8, 1.6)		
Total Bleeds				
n	14	46	<.0001	0.12 (0.10, 0.15)
Mean (SD)	34.28 (41.872)	3.45 (4.288)		
Median	20.70	2.50		
Q1, Q3	12.2, 39.7	0.0, 4.9		
Min, Max	1.2, 163.3	0.0, 19.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	29.0 (26.3, 32.1)	3.5 (2.9, 4.2)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	0	17 (37.0)		

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 14.2.2.2.5 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand (Efficacy Population, 20-40 IU/kg Every 2nd Day)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=8)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	27	8	<.0001	0.01 (0.00, 0.10)
Mean (SD)	24.84 (33.843)	0.16 (0.441)		
Median	11.73	0.00		
Q1, Q3	2.8, 36.5	0.0, 0.0		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 1.2		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.5 (17.8, 21.3)	0.3 (0.0, 1.9)		
Traumatic Bleeds				
n	27	8	0.0021	0.11 (0.03, 0.45)
Mean (SD)	5.46 (6.274)	0.38 (0.697)		
Median	3.12	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 0.7		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 1.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.7 (3.9, 5.7)	0.5 (0.1, 2.1)		
Total Bleeds				
n	27	8	<.0001	0.04 (0.02, 0.11)
Mean (SD)	31.14 (35.560)	0.69 (0.998)		
Median	19.64	0.00		
Q1, Q3	6.2, 46.5	0.0, 1.5		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 2.5		
Number of bleeds per year (95% CI)	24.9 (23.0, 27.0)	1.1 (0.4, 2.8)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (3.7)	5 (62.5)		

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 14.2.2.2.8 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand
(Efficacy Population, Subjects with Time on Study >90 Days)

	On-Demand (N=25)	Prophylaxis (N=136)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Spontaneous Bleeds				
n	25	136	<.0001	0.08 (0.07, 0.10)
Mean (SD)	23.63 (33.929)	1.87 (3.594)		
Median	11.73	0.00		
Q1, Q3	2.8, 28.7	0.0, 2.3		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 18.0		
Number of bleeds per year (95% CI)	19.0 (17.3, 20.9)	1.5 (1.3, 1.8)		
Traumatic Bleeds				
n	25	136	<.0001	0.16 (0.12, 0.22)
Mean (SD)	5.89 (6.322)	0.74 (1.572)		
Median	4.16	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.4	0.0, 1.0		
Min, Max	0.0, 21.5	0.0, 9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.8 (4.0, 5.8)	0.8 (0.6, 1.0)		
Total Bleeds				
n	25	136	<.0001	0.10 (0.09, 0.12)
Mean (SD)	30.43 (35.971)	2.92 (4.044)		
Median	19.64	1.20		
Q1, Q3	6.2, 39.7	0.0, 4.2		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 19.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	24.6 (22.6, 26.7)	2.5 (2.2, 2.9)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (4.0)	57 (41.9)		

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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: United States				
Spontaneous Bleeds				
n	4	18	<.0001	0.04 (0.01, 0.10)
Mean (SD)	9.70 (7.030)	0.49 (1.210)		
Median	11.67	0.00		
Q1, Q3	4.6 ,14.9	0.0 ,0.0		
Min, Max	0.0, 15.5	0.0, 4.2		
Number of bleeds per year (95% CI)	7.0 (4.9, 10.0)	0.3 (0.1, 0.7)		
Traumatic Bleeds				
n	4	18	<.0001	0.12 (0.06, 0.24)
Mean (SD)	7.04 (7.836)	0.93 (1.163)		
Median	4.98	0.68		
Q1, Q3	2.1, 12.0	0.0, 1.5		
Min, Max	0.0 ,18.2	0.0 ,4.2		
Number of bleeds per year (95% CI)	6.6 (4.6, 9.5)	0.8 (0.5, 1.4)		
Total Bleeds				
n	4	18	<.0001	0.09 (0.05, 0.15)
Mean (SD)	17.13 (10.098)	1.73 (1.770)		
Median	17.75	1.16		
Q1, Q3	9.5, 24.8	0.0, 2.8		
Min, Max	4.7, 28.3	0.0, 6.1		
Number of bleeds per year (95% CI)	14.0 (11.0, 18.0)	1.3 (0.8, 1.9)		

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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: United States				
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	0	5 (27.8)		
Region: Japan				
Spontaneous Bleeds				
n	1	9	0.3093	0.56 (0.19, 1.70)
Mean (SD)	3.55	1.83 (4.268)		
Median	3.55	0.00		
Q1, Q3	3.6 ,3.6	0.0 ,1.1		
Min, Max	3.6, 3.6	0.0, 13.0		
Number of bleeds per year (95% CI)	3.6 (1.3, 9.5)	2.0 (1.2, 3.3)		
Traumatic Bleeds				
n	1	9	0.1294	0.35 (0.09, 1.36)
Mean (SD)	2.67	0.68 (1.590)		
Median	2.67	0.00		
Q1, Q3	2.7, 2.7	0.0, 0.0		
Min, Max	2.7 ,2.7	0.0 ,4.7		
Number of bleeds per year (95% CI)	2.7 (0.9, 8.3)	0.9 (0.4, 2.0)		

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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: Japan				
Total Bleeds				
n	1	9	0.0845	0.47 (0.20, 1.11)
Mean (SD)	6.22	2.51 (4.556)		
Median	6.22	0.00		
Q1, Q3	6.2, 6.2	0.0, 1.4		
Min, Max	6.2, 6.2	0.0, 13.0		
Number of bleeds per year (95% CI)	6.2 (3.0, 13.0)	2.9 (1.9, 4.5)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	0	5 (55.6)		
Region: Europe				
Spontaneous Bleeds				
n	16	69	<.0001	0.04 (0.03, 0.05)
Mean (SD)	35.49 (40.461)	1.46 (5.071)		
Median	22.71	0.00		
Q1, Q3	5.8 ,54.7	0.0 ,1.2		
Min, Max	0.0, 151.0	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	27.5 (24.9, 30.4)	1.0 (0.8, 1.4)		

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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: Europe				
Traumatic Bleeds				
n	16	69	<.0001	0.17 (0.11, 0.25)
Mean (SD)	5.48 (5.603)	0.74 (1.717)		
Median	4.82	0.00		
Q1, Q3	0.0, 8.6	0.0, 0.5		
Min, Max	0.0 ,16.4	0.0 ,9.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.4 (3.4, 5.6)	0.7 (0.5, 1.0)		
Total Bleeds				
n	16	69	<.0001	0.06 (0.05, 0.08)
Mean (SD)	41.59 (42.383)	2.48 (5.374)		
Median	28.08	0.00		
Q1, Q3	12.9, 60.3	0.0, 3.5		
Min, Max	0.0, 163.3	0.0, 40.6		
Number of bleeds per year (95% CI)	32.4 (29.6, 35.5)	2.0 (1.7, 2.5)		
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	1 (6.3)	36 (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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: Rest of the World				
Spontaneous Bleeds				
n	6	50	<.0001	0.37 (0.25, 0.54)
Mean (SD)	10.08 (10.803)	3.62 (4.908)		
Median	5.54	1.33		
Q1, Q3	2.8 ,19.9	0.0 ,7.4		
Min, Max	0.0, 26.7	0.0, 18.0		
Number of bleeds per year (95% CI)	9.3 (6.7, 12.8)	3.4 (2.8, 4.2)		
Traumatic Bleeds				
n	6	50	<.0001	0.18 (0.10, 0.34)
Mean (SD)	4.80 (8.343)	0.61 (1.465)		
Median	1.37	0.00		
Q1, Q3	0.0, 4.6	0.0, 0.0		
Min, Max	0.0 ,21.5	0.0 ,7.8		
Number of bleeds per year (95% CI)	4.5 (2.8, 7.2)	0.8 (0.5, 1.3)		
Total Bleeds				
n	6	50	<.0001	0.29 (0.21, 0.40)
Mean (SD)	16.76 (15.705)	4.57 (5.222)		
Median	14.33	2.57		
Q1, Q3	2.8, 26.7	0.0, 7.7		
Min, Max	2.7, 39.7	0.0, 19.3		
Number of bleeds per year (95% CI)	15.5 (12.1, 19.9)	4.5 (3.8, 5.5)		

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 14.2.2.3 Annualized Bleeding Rates: CSL627 Prophylaxis Compared with CSL627 On-Demand - By Region (Efficacy Population)

	On-Demand (N=27)	Prophylaxis (N=146)	p-value	Prophylaxis/ On-demand
Region: Rest of the World				
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	0	17 (34.0)		

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 14.2.5.2 Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Per Protocol Population)

	Prophylaxis (N=133)
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment [n (%)]	133 (100.0)
Total Number of Prophylaxis Infusions	11317
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	133
Mean (SD)	373.3 (149.98)
Median	357.8
Min, Max	31, 1522
Total Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)	
n	133
Mean (SD)	418.6 (199.36)
Median	388.3
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 14.2.5.2 Consumption of CSL627 During Routine Prophylaxis
(Per Protocol Population)

	Prophylaxis (N=133)
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	133
Mean (SD)	4479.2 (1799.72)
Median	4293.5
Min, Max	372, 18263
Total Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)	
n	133
Mean (SD)	5023.6 (2392.29)
Median	4659.4
Min, Max	2078, 20789
Prophylaxis IU per Month	
n	133
Mean (SD)	28003.0 (15022.12)
Median	26793.5
Min, Max	2792, 136969
Total IU per Month	
n	133
Mean (SD)	31716.5 (19777.89)
Median	27754.7
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 14.2.5.3 Consumption of CSL627 for Surgery – Overall Summary
(Surgical Population)

	Consumption (IU)					
	Day of Surgery		Post Surgical Period			
Statistics	Pre-surgery	Intra-Operative	>0 to <=72H	>0 to <=168	>0 to <=336H	Total
n	15	6	15	14	10	15
Mean (SD)	68.3 (22.16)	37.0 (11.81)	247.0 (94.92)	454.2 (136.72)	685.7 (385.22)	704.0 (391.74)
Median	56.1	41.3	254.6	475.1	664.2	684.8
Min, Max	40, 106	22, 50	89, 436	209, 694	255, 1639	129, 1725

Source: Listing 16.2.6.4
Notes: [1] There are 16 surgeries among the 13 subjects in the Surgical Population. Statistics are based on number of surgery consumption events.

Table 14.2.5.4 Consumption of CSL627 for Surgery
(Surgical Population)

	Consumption (IU)						
	Day of Surgery		Post Surgical Period				Type of
Subject	Pre-surgery	Intra-Operative	>0 to <=72H	>0 to <=168	>0 to <=336H	Total	Surgery
0360028-1002	51.09		153.27	254.73	254.73	305.82	Extraction of wisdom teeth
0360028-1003	47.89		167.59	311.23	480.16	528.05	Abdominal hernia repair
0400001-1004	86.4	22.18	281.34	457.03	726.07	834.65	elbow endoprothesis left
3800023-1005	76.83		135.08	208.76	282.44	359.27	left ankle arthroplasty
4220007-1001	50.45	42.04	302.7	546.53	655.86	748.35	left knee replacement
4220007-1002	56.09	49.86	226.74	425.54		531.49	cholecystectomy by coelioscopy and lengthening of Achile ligament and straighten up right toes
4220007-1003	56.06	44.84	246.62	493.24	672.6	773.5	left total knee replacement

Notes: [1] The post-surgical period for Subject 7100001-1012 exceeds 336 hours.

Table 14.2.5.4 Consumption of CSL627 for Surgery
(Surgical Population)

	Consumption (IU)						
	Day of Surgery		Post Surgical Period				Type of
Subject	Pre-surgery	Intra-Operative	>0 to <=72H	>0 to <=168	>0 to <=336H	Total	Surgery
4220007-1003	44.84	22.42	269.08	538.12	681.76	749.02	total right knee replacement
7100001-1005	99.04		323.34	585.73		684.77	Circumcision
7100001-1006	92.74		254.58	445.62		538.36	Circumcision
7100001-1010	81.5		292.74	551.49		632.99	Circumcision
7100001-1012	105.79		373.45	693.55	852.39	1319	Right knee replacement
7240008-1001	86.09		435.95	519.71	1639.1	1725.2	left knee prothesis replacement
8400204-1001	48.77	40.59	154.32	327.02	611.43	700.79	ORIF right ankle
8400204-1001	40.45		88.66			129.11	Hardware removal, Right ankle

Notes: [1] The post-surgical period for Subject 7100001-1012 exceeds 336 hours.

Table 14.2.10.2 Comparison of Predicted and Actual Transfusion Requirements
(Surgical Population)

Transfusion Type	Predicted Amount (N=13)	Actual Amount (N=13)
Fresh Frozen Plasma (mL)		
n	10	12
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0
Platelet Concentrates (mL)		
n	10	12
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0
Prothrombin Complex Concentrate (mL)		
n	10	12
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0
Packed Red Blood Cells (mL)		
n	9	12
Mean (SD)	1.1 (1.76)	0.7 (1.78)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 4	0, 6

Table 14.2.10.2 Comparison of Predicted and Actual Transfusion Requirements
(Surgical Population)

Transfusion Type	Predicted Amount (N=13)	Actual Amount (N=13)
rFVIIa (mL)		
n	10	12
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0
Other (mL)		
n	10	12
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.0 (0.00)
Median	0.0	0.0
Min, Max	0, 0	0, 0

Source data: Listing 16.2.9.4.4
Notes: Summaries based on the number of surgeries.

Table 14.2.2.2.1J Japanese Summary of Annualized Bleeding Rates
(Japanese Efficacy Population)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=9)
Spontaneous Bleeds		
n	1	9
Mean (SD)	3.55	1.83 (4.268)
Median	3.55	0.00
Q1, Q3	3.6, 3.6	0.0, 1.1
Min, Max	3.6, 3.6	0.0, 13.0
Number of bleeds per year (95% CI)	3.6 (1.3, 9.5)	2.0 (1.2, 3.3)
Traumatic Bleeds		
n	1	9
Mean (SD)	2.67	0.68 (1.590)
Median	2.67	0.00
Q1, Q3	2.7, 2.7	0.0, 0.0
Min, Max	2.7, 2.7	0.0, 4.7
Number of bleeds per year (95% CI)	2.7 (0.9, 8.3)	0.9 (0.4, 2.0)
Total Bleeds		
n	1	9
Mean (SD)	6.22	2.51 (4.556)
Median	6.22	0.00
Q1, Q3	6.2, 6.2	0.0, 1.4
Min, Max	6.2, 6.2	0.0, 13.0
Number of bleeds per year (95% CI)	6.2 (3.0, 13.0)	2.9 (1.9, 4.5)
Number of subjects with zero bleeds [n(%)]	0	5 (55.6)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Number of bleeds per year (95% CI) is based on a Poisson distribution.

Table 14.1.3.2.2 Exclusions from the Per Protocol Population
(Efficacy Population, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0) n (%)	Prophylaxis (N=35) n (%)	Total (N=35) n (%)
Any Exclusion from Per Protocol Population	0	4 (11.4)	4 (11.4)
Subject was non-compliant to their prescribed dose	0	3 (8.6)	3 (8.6)
Subject was non-compliant to their prescribed regimen	0	2 (5.7)	2 (5.7)

Source: Listing 16.2.2
Notes: [1] Table presents number and percentage of subjects [n(%)].

Table 14.1.3.2.3 Exclusions from the Per Protocol Population
(Efficacy Population, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=3) n	(%)	Prophylaxis (N=45) n	(%)	Total (N=48) n	(%)
Any Exclusion from Per Protocol Population	0		4	(8.9)	4	(8.3)
Subject was non-compliant to their prescribed dose	0		2	(4.4)	2	(4.2)
Subject was non-compliant to their prescribed regimen	0		2	(4.4)	2	(4.2)

Source: Listing 16.2.2
Notes: [1] Table presents number and percentage of subjects [n(%)].

Table 14.1.10.1.1 Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment
(Efficacy Population)

	On-Demand	Initial Assigned Prophylaxis Regimen				Total
	On-Demand Regimen (N=3)	Every 2nd Day (N=3)	Three Times Per Week (N=24)	Two Times Per Week (N=43)	Other Regimen (N=10)	(N=83)
Initial Assigned Dose (IU/kg)						
n	3	3	24	43	10	83
Mean (SD)	26.0 (2.65)	39.0 (11.53)	33.8 (9.64)	34.7 (10.12)	43.0 (12.73)	35.3 (10.56)
Median	25.0	40.0	32.0	35.0	50.0	34.0
Min, Max	24, 29	27, 50	19, 50	20, 57	23, 55	19, 57
Number of subjects assigned a dose <15 IU/kg anytime during the study [n (%)]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects assigned a dose >50 IU/kg anytime during the study [n (%)]	0	0	0	4 (9.3)	3 (30.0)	7 (8.4)
Number of Dose Adjustments per Subject [n (%)]						
0	2 (66.7)	2 (66.7)	14 (58.3)	26 (60.5)	7 (70.0)	51 (61.4)
1	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (29.2)	10 (23.3)	2 (20.0)	21 (25.3)
2	0	0	3 (12.5)	2 (4.7)	0	5 (6.0)
>2	0	0	0	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (7.2)
Reason for Dose Adjustment [n (%)]						
Physician Decision	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (33.3)	13 (30.2)	3 (30.0)	26 (31.3)
Lack of Efficacy	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (1.2)
Other	0	0	4 (16.7)	4 (9.3)	0	8 (9.6)

Source: Listing 16.2.5.3
Notes: [1] Percentages where indicated, are based on the number of subjects in specified population.

Table 14.1.10.1.2 Summary of Dose Assignment and Dose Adjustment
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg)

	On-Demand	Initial Assigned Prophylaxis Regimen				Total
	On-Demand Regimen (N=3)	Every 2nd Day (N=3)	Three Times Per Week (N=24)	Two Times Per Week (N=40)	Other Regimen (N=7)	(N=77)
Initial Assigned Dose (IU/kg)						
n	3	3	24	40	7	77
Mean (SD)	26.0 (2.65)	39.0 (11.53)	33.8 (9.64)	33.4 (9.01)	38.1 (12.28)	33.9 (9.52)
Median	25.0	40.0	32.0	34.0	40.0	32.0
Min, Max	24, 29	27, 50	19, 50	20, 50	23, 50	19, 50
Number of subjects assigned a dose <15 IU/kg anytime during the study [n (%)]	0	0	0	0	0	0
Number of subjects assigned a dose >50 IU/kg anytime during the study [n (%)]	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (1.3)
Number of Dose Adjustments per Subject [n (%)]						
0	2 (66.7)	2 (66.7)	14 (58.3)	24 (60.0)	4 (57.1)	46 (59.7)
1	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (29.2)	10 (25.0)	2 (28.6)	21 (27.3)
2	0	0	3 (12.5)	2 (5.0)	0	5 (6.5)
>2	0	0	0	4 (10.0)	1 (14.3)	5 (6.5)
Reason for Dose Adjustment [n (%)]						
Physician Decision	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (33.3)	12 (30.0)	3 (42.9)	25 (32.5)
Lack of Efficacy	0	0	0	1 (2.5)	0	1 (1.3)
Other	0	0	4 (16.7)	4 (10.0)	0	8 (10.4)

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/ASS01P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 9:58

Source: Listing 16.2.5.3
Notes: [1] Percentages where indicated, are based on the number of subjects in specified population.

Table 14.2.1.1.2 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy for Minor/Moderate Bleeds (Efficacy Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=80)	Total (N=83)
Number of Bleeding Events	133	255	388
Number of Treated Bleeding Events	132	214	346
Excellent	132 (100.0)	164 (76.6)	296 (85.5)
Good	0	37 (17.3)	37 (10.7)
Moderate	0	12 (5.6)	12 (3.5)
Poor/No Response	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Success (a)	132	201	333
Rate of Success	100.0	93.9	96.2
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.2, 98.4)
Success (b)	132	201	333
Rate of Success	100.0	93.9	96.2
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.2, 98.4)
Success (c)	132	201	333
Rate of Success	100.0	93.9	96.2
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.2, 98.4)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure; [b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.1.3 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy for Major/Life Threatening Bleeds (Efficacy Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=80)	Total (N=83)
Number of Bleeding Events	0	1	1
Number of Treated Bleeding Events	0	1	1
Excellent	0	0	0
Good	0	1 (100.0)	1 (100.0)
Moderate	0	0	0
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	0	1	1
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A
Success (b)	0	1	1
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A
Success (c)	0	1	1
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure; [b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.2 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Per Protocol Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=72)	Total (N=75)
Number of Bleeding Events	133	224	357
Number of Treated Bleeding Events	132	191	323
Excellent	132 (100.0)	154 (80.6)	286 (88.5)
Good	0	30 (15.7)	30 (9.3)
Moderate	0	7 (3.7)	7 (2.2)
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	132	184	316
Rate of Success	100.0	96.3	97.8
95% CI for Rate	N/A	(92.9, 98.1)	(95.0, 99.1)
Success (b)	132	184	316
Rate of Success	100.0	96.3	97.8
95% CI for Rate	N/A	(92.9, 98.1)	(95.0, 99.1)
Success (c)	132	184	316
Rate of Success	100.0	96.3	97.8
95% CI for Rate	N/A	(92.9, 98.1)	(95.0, 99.1)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.5 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Body Mass Index <30 kg/m2)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=80)	Total (N=83)
Number of Bleeding Events	133	256	389
Number of Treated Bleeding Events	132	215	347
Excellent	132 (100.0)	164 (76.3)	296 (85.3)
Good	0	38 (17.7)	38 (11.0)
Moderate	0	12 (5.6)	12 (3.5)
Poor/No Response	0	1 (0.5)	1 (0.3)
Success (a)	132	202	334
Rate of Success	100.0	94.0	96.3
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.3, 98.4)
Success (b)	132	202	334
Rate of Success	100.0	94.0	96.3
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.3, 98.4)
Success (c)	132	202	334
Rate of Success	100.0	94.0	96.3
95% CI for Rate	N/A	(87.8, 97.1)	(91.3, 98.4)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.6 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Body Mass Index >=30 kg/m2)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)	Total (N=0)

No Subjects in Population Group

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.7 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Race = White)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=58)	Total (N=61)
Number of Bleeding Events	133	163	296
Number of Treated Bleeding Events	132	132	264
Excellent	132 (100.0)	97 (73.5)	229 (86.7)
Good	0	24 (18.2)	24 (9.1)
Moderate	0	10 (7.6)	10 (3.8)
Poor/No Response	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Success (a)	132	121	253
Rate of Success	100.0	91.7	95.8
95% CI for Rate	N/A	(82.2, 96.3)	(88.7, 98.5)
Success (b)	132	121	253
Rate of Success	100.0	91.7	95.8
95% CI for Rate	N/A	(82.2, 96.3)	(88.7, 98.5)
Success (c)	132	121	253
Rate of Success	100.0	91.7	95.8
95% CI for Rate	N/A	(82.2, 96.3)	(88.7, 98.5)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.8 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Race = Black)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)	Total (N=0)

No Subjects in Population Group

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.9 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Race = Asian)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=21)	Total (N=21)
Number of Bleeding Events	0	90	90
Number of Treated Bleeding Events	0	81	81
Excellent	0	66 (81.5)	66 (81.5)
Good	0	13 (16.0)	13 (16.0)
Moderate	0	2 (2.5)	2 (2.5)
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	0	79	79
Rate of Success	N/A	97.5	97.5
95% CI for Rate	N/A	(92.4, 99.2)	(92.4, 99.2)
Success (b)	0	79	79
Rate of Success	N/A	97.5	97.5
95% CI for Rate	N/A	(92.4, 99.2)	(92.4, 99.2)
Success (c)	0	79	79
Rate of Success	N/A	97.5	97.5
95% CI for Rate	N/A	(92.4, 99.2)	(92.4, 99.2)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.10 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Race = Other)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=1)	Total (N=1)
Number of Bleeding Events	0	3	3
Number of Treated Bleeding Events	0	2	2
Excellent	0	1 (50.0)	1 (50.0)
Good	0	1 (50.0)	1 (50.0)
Moderate	0	0	0
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	0	2	2
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A
Success (b)	0	2	2
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A
Success (c)	0	2	2
Rate of Success	N/A	100.0	100.0
95% CI for Rate	N/A	N/A	N/A

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/EFF01P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 9:59
Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.11 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Region = United States)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=4)	Total (N=4)
Number of Bleeding Events	0	10	10
Number of Treated Bleeding Events	0	10	10
Excellent	0	7 (70.0)	7 (70.0)
Good	0	2 (20.0)	2 (20.0)
Moderate	0	1 (10.0)	1 (10.0)
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	0	9	9
Rate of Success	N/A	90.0	90.0
95% CI for Rate	N/A	(59.3, 98.2)	(59.3, 98.2)
Success (b)	0	9	9
Rate of Success	N/A	90.0	90.0
95% CI for Rate	N/A	(59.3, 98.2)	(59.3, 98.2)
Success (c)	0	9	9
Rate of Success	N/A	90.0	90.0
95% CI for Rate	N/A	(59.3, 98.2)	(59.3, 98.2)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.12 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Region = Japan)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)	Total (N=0)

No Subjects in Population Group

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.13 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Region = Europe)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=46)	Total (N=49)
Number of Bleeding Events	133	124	257
Number of Treated Bleeding Events	132	92	224
Excellent	132 (100.0)	61 (66.3)	193 (86.2)
Good	0	21 (22.8)	21 (9.4)
Moderate	0	9 (9.8)	9 (4.0)
Poor/No Response	0	1 (1.1)	1 (0.4)
Success (a)	132	82	214
Rate of Success	100.0	89.1	95.5
95% CI for Rate	N/A	(76.5, 95.4)	(86.6, 98.6)
Success (b)	132	82	214
Rate of Success	100.0	89.1	95.5
95% CI for Rate	N/A	(76.5, 95.4)	(86.6, 98.6)
Success (c)	132	82	214
Rate of Success	100.0	89.1	95.5
95% CI for Rate	N/A	(76.5, 95.4)	(86.6, 98.6)

Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

Table 14.2.1.14 Investigator's Overall Assessment of Hemostatic Efficacy
(Efficacy Population, Region = Rest of World)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=30)	Total (N=30)
Number of Bleeding Events	0	122	122
Number of Treated Bleeding Events	0	113	113
Excellent	0	96 (85.0)	96 (85.0)
Good	0	15 (13.3)	15 (13.3)
Moderate	0	2 (1.8)	2 (1.8)
Poor/No Response	0	0	0
Success (a)	0	111	111
Rate of Success	N/A	98.2	98.2
95% CI for Rate	N/A	(94.2, 99.5)	(94.2, 99.5)
Success (b)	0	111	111
Rate of Success	N/A	98.2	98.2
95% CI for Rate	N/A	(94.2, 99.5)	(94.2, 99.5)
Success (c)	0	111	111
Rate of Success	N/A	98.2	98.2
95% CI for Rate	N/A	(94.2, 99.5)	(94.2, 99.5)

CSL Behring GmbH: CSL627_3002/CIL-MJ/FINAL/EFF01P.SAS
Produced: [redacted] 20[redacted], 9:59
Source: Listing 16.2.6.2
Notes: [1] Success is defined as a rating of excellent or good. [a] Primary analysis: missing counted as failure;
[b] Sensitivity analysis: all missing excluded; [c] Sensitivity analysis: missing counted as success.
[2] 95% CI based on a generalized linear model to account for within-subject correlation.
[3] Table presents number and percentage of bleeding events [(n(%)].
[4] Percentages are based on the number of treated bleeding events.

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 14.2.2.2 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Per Protocol Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=72)
Total Bleeds		
n	3	72
Mean (SD)	66.77 (27.702)	5.03 (5.473)
Median	78.56	3.57
Q1, Q3	35.12, 86.62	0.00, 6.81
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	5.3 (4.6, 6.1)
Spontaneous Bleeds		
n	3	72
Mean (SD)	24.83 (22.191)	1.45 (2.704)
Median	31.76	0.00
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 2.15
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	1.6 (1.3, 2.1)
Traumatic Bleeds		
n	3	72
Mean (SD)	28.95 (11.320)	2.34 (2.632)
Median	35.12	2.06
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 (2.1, 3.1)

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

Table 14.2.2.2 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Per Protocol Population)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=72)
Joint Bleeds		
n	3	72
Mean (SD)	43.51 (22.544)	2.64 (3.925)
Median	43.31	1.54
Q1, Q3	21.07, 66.16	0.00, 3.70
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	3.0 (2.5, 3.6)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	19 (26.4)

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

Table 14.2.2.5 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Body Mass Index <30 kg/m2)

	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 14.2.2.5 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Body Mass Index <30 kg/m2)

	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 14.2.2.6 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Body Mass Index >=30 kg/m2)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)

No Subjects in Population Group

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

Table 14.2.2.7 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = White)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=58)
Total Bleeds		
n	3	58
Mean (SD)	66.77 (27.702)	5.13 (5.530)
Median	78.56	2.86
Q1, Q3	35.12, 86.62	0.00, 7.45
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	5.1 (4.3, 6.0)
Spontaneous Bleeds		
n	3	58
Mean (SD)	24.83 (22.191)	1.29 (2.696)
Median	31.76	0.00
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 1.46
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	1.2 (0.8, 1.7)
Traumatic Bleeds		
n	3	58
Mean (SD)	28.95 (11.320)	2.20 (2.462)
Median	35.12	2.06
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 2.99
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.2 (21.5, 37.0)	2.3 (1.8, 2.9)

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

Table 14.2.2.7 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = White)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=58)
Joint Bleeds		
n	3	58
Mean (SD)	43.51 (22.544)	2.89 (3.853)
Median	43.31	1.75
Q1, Q3	21.07, 66.16	0.00, 4.97
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	3.0 (2.4, 3.7)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	16 (27.6)

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

Table 14.2.2.8 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = Black)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)

No Subjects in Population Group

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

Table 14.2.2.9 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = Asian)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=21)
Total Bleeds		
n	0	21
Mean (SD)		5.50 (5.889)
Median		4.22
Q1, Q3		1.63, 6.68
Min, Max		0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)		6.4 (5.2, 8.0)
Spontaneous Bleeds		
n	0	21
Mean (SD)		2.91 (3.468)
Median		2.15
Q1, Q3		0.00, 4.15
Min, Max		0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.3 (2.5, 4.5)
Traumatic Bleeds		
n	0	21
Mean (SD)		2.49 (3.002)
Median		1.38
Q1, Q3		0.00, 4.65
Min, Max		0.0, 8.6
Number of bleeds per year (95% CI)		2.9 (2.1, 4.1)

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

Table 14.2.2.9 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = Asian)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=21)
Joint Bleeds		
n	0	21
Mean (SD)		3.11 (4.871)
Median		1.63
Q1, Q3		0.00, 4.77
Min, Max		0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)		4.0 (3.0, 5.2)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	5 (23.8)

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

Table 14.2.2.10 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = Other)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=1)
Total Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		4.54 ()
Median		4.54
Q1, Q3		4.54, 4.54
Min, Max		4.5, 4.5
Number of bleeds per year (95% CI)		4.5 (1.1, 18.1)
Spontaneous Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		0.00 ()
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 0.00
Min, Max		0.0, 0.0
Number of bleeds per year (95% CI)		0.0 (0.0,)
Traumatic Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		2.27 ()
Median		2.27
Q1, Q3		2.27, 2.27
Min, Max		2.3, 2.3
Number of bleeds per year (95% CI)		2.3 (0.3, 16.1)

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

Table 14.2.2.10 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Race = Other)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=1)
Joint Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		0.00 ()
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 0.00
Min, Max		0.0, 0.0
Number of bleeds per year (95% CI)		0.0 (0.0,)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	0

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

Table 14.2.2.11 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = United States)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=4)
Total Bleeds		
n	0	4
Mean (SD)		4.59 (3.017)
Median		4.32
Q1, Q3		2.13, 7.04
Min, Max		1.5, 8.2
Number of bleeds per year (95% CI)		4.2 (2.3, 7.8)
Spontaneous Bleeds		
n	0	4
Mean (SD)		0.85 (1.021)
Median		0.68
Q1, Q3		0.00, 1.70
Min, Max		0.0, 2.0
Number of bleeds per year (95% CI)		0.8 (0.2, 3.4)
Traumatic Bleeds		
n	0	4
Mean (SD)		2.22 (1.185)
Median		1.79
Q1, Q3		1.45, 2.99
Min, Max		1.4, 3.9
Number of bleeds per year (95% CI)		2.1 (0.9, 5.0)

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

Table 14.2.2.11 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = United States)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=4)
Joint Bleeds		
n	0	4
Mean (SD)		2.36 (2.637)
Median		1.67
Q1, Q3		0.68, 4.05
Min, Max		0.0, 6.1
Number of bleeds per year (95% CI)		2.1 (0.9, 5.0)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	0

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

Table 14.2.2.12 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = Japan)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=0)

No Subjects in Population Group

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

Table 14.2.2.13 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = Europe)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=46)
Total Bleeds		
n	3	46
Mean (SD)	66.77 (27.702)	4.80 (5.591)
Median	78.56	2.63
Q1, Q3	35.12, 86.62	0.00, 6.94
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	4.8 (3.9, 5.9)
Spontaneous Bleeds		
n	3	46
Mean (SD)	24.83 (22.191)	1.44 (2.980)
Median	31.76	0.00
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 2.12
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	1.4 (0.9, 2.0)
Traumatic Bleeds		
n	3	46
Mean (SD)	28.95 (11.320)	1.99 (2.380)
Median	35.12	1.98
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 2.75
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 8.7
Number of bleeds per year (95% CI)	28.2 (21.5, 37.0)	2.1 (1.5, 2.8)

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

Table 14.2.2.13 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = Europe)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=46)
Joint Bleeds		
n	3	46
Mean (SD)	43.51 (22.544)	2.48 (3.730)
Median	43.31	0.00
Q1, Q3	21.07, 66.16	0.00, 2.83
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	2.6 (1.9, 3.4)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	15 (32.6)

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

Table 14.2.2.14 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = Rest of World)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=30)
Total Bleeds		
n	0	30
Mean (SD)		5.95 (5.813)
Median		4.58
Q1, Q3		1.63, 7.54
Min, Max		0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)		6.4 (5.4, 7.8)
Spontaneous Bleeds		
n	0	30
Mean (SD)		2.21 (3.114)
Median		1.54
Q1, Q3		0.00, 3.34
Min, Max		0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)		2.6 (1.9, 3.4)
Traumatic Bleeds		
n	0	30
Mean (SD)		2.72 (2.984)
Median		1.92
Q1, Q3		0.00, 4.65
Min, Max		0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.0 (2.3, 3.9)

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

Table 14.2.2.14 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Region = Rest of World)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=30)
Joint Bleeds		
n	0	30
Mean (SD)		3.66 (4.758)
Median		1.81
Q1, Q3		0.00, 5.57
Min, Max		0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)		4.2 (3.3, 5.2)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	6 (20.0)

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

Table 14.2.2.15 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg)

	Every 2nd Day (N=3)	Three Times Per Week (N=24)	Two Times Per Week (N=40)	Other Regimen (N=7)	Total (N=74)
Total Bleeds					
n	3	24	40	7	74
Mean (SD)	3.22 (2.848)	5.80 (6.743)	5.62 (5.461)	4.01 (3.755)	5.43 (5.666)
Median	4.27	2.30	4.37	3.71	3.85
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 11.58	2.31, 7.24	0.00, 6.16	1.54, 7.54
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 18.0	0.0, 23.7	0.0, 10.5	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	4.5 (1.9, 10.7)	5.8 (4.5, 7.4)	6.2 (5.2, 7.4)	3.7 (2.2, 6.1)	5.8 (5.0, 6.6)
Spontaneous Bleeds					
n	3	24	40	7	74
Mean (SD)	2.51 (2.718)	1.82 (2.808)	1.62 (3.285)	2.63 (3.101)	1.82 (3.057)
Median	2.14	0.00	0.00	2.17	0.00
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 3.03	0.00, 2.08	0.00, 4.15	0.00, 2.44
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 10.3	0.0, 14.0	0.0, 8.4	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	3.6 (1.3, 9.5)	1.8 (1.2, 2.9)	1.9 (1.4, 2.6)	2.5 (1.3, 4.6)	2.0 (1.6, 2.5)
Traumatic Bleeds					
n	3	24	40	7	74
Mean (SD)	0.71 (1.233)	1.91 (2.882)	2.86 (2.435)	1.08 (2.298)	2.30 (2.594)
Median	0.00	0.00	2.63	0.00	2.06
Q1, Q3	0.00, 2.14	0.00, 2.55	0.77, 4.06	0.00, 1.38	0.00, 3.67
Min, Max	0.0, 2.1	0.0, 10.0	0.0, 8.7	0.0, 6.2	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	0.9 (0.1, 6.3)	2.1 (1.4, 3.2)	3.1 (2.5, 4.0)	1.0 (0.4, 2.6)	2.5 (2.1, 3.1)

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

Table 14.2.2.15 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg)

	Every 2nd Day (N=3)	Three Times Per Week (N=24)	Two Times Per Week (N=40)	Other Regimen (N=7)	Total (N=74)
Joint Bleeds					
n	3	24	40	7	74
Mean (SD)	2.51 (2.718)	3.03 (4.203)	3.14 (4.445)	2.69 (4.126)	3.04 (4.213)
Median	2.14	0.82	1.93	0.00	1.76
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 5.32	0.00, 4.61	0.00, 6.16	0.00, 5.07
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 12.5	0.0, 20.5	0.0, 10.5	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	3.6 (1.3, 9.5)	3.1 (2.2, 4.4)	3.8 (3.1, 4.8)	2.2 (1.2, 4.3)	3.4 (2.9, 4.1)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	1 (33.3)	9 (37.5)	6 (15.0)	2 (28.6)	18 (24.3)

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

Table 14.2.2.16 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg, Age 0 to <6 Years)

	Every 2nd Day (N=2)	Three Times Per Week (N=10)	Two Times Per Week (N=14)	Other Regimen (N=4)	Total (N=30)
Total Bleeds					
n	2	10	14	4	30
Mean (SD)	2.70 (3.817)	2.42 (5.270)	3.84 (3.579)	2.92 (3.384)	3.16 (4.060)
Median	2.70	0.00	2.63	2.77	2.31
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 2.52	1.89, 4.54	0.00, 5.84	0.00, 4.54
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 17.0	0.0, 11.9	0.0, 6.2	0.0, 17.0
Number of bleeds per year (95% CI)	4.6 (1.5, 14.3)	2.5 (1.4, 4.7)	3.7 (2.5, 5.4)	2.7 (1.3, 5.7)	3.2 (2.4, 4.3)
Spontaneous Bleeds					
n	2	10	14	4	30
Mean (SD)	2.70 (3.817)	0.70 (1.176)	0.75 (1.416)	1.04 (2.075)	0.90 (1.589)
Median	2.70	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 1.63	0.00, 1.46	0.00, 2.08	0.00, 1.63
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 3.0	0.0, 4.8	0.0, 4.2	0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)	4.6 (1.5, 14.3)	0.8 (0.2, 2.4)	0.7 (0.3, 1.8)	1.2 (0.4, 3.6)	1.0 (0.6, 1.7)
Traumatic Bleeds					
n	2	10	14	4	30
Mean (SD)	0.00 (0.000)	0.50 (1.045)	2.36 (1.872)	1.88 (2.921)	1.52 (1.915)
Median	0.00	0.00	2.39	0.69	0.69
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	1.54, 2.91	0.00, 3.77	0.00, 2.52
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 2.5	0.0, 7.2	0.0, 6.2	0.0, 7.2
Number of bleeds per year (95% CI)	0.0 (0.0,)	0.5 (0.1, 2.0)	2.2 (1.3, 3.6)	1.5 (0.6, 4.1)	1.5 (1.0, 2.3)

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

Table 14.2.2.16 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg, Age 0 to <6 Years)

	Every 2nd Day (N=2)	Three Times Per Week (N=10)	Two Times Per Week (N=14)	Other Regimen (N=4)	Total (N=30)
Joint Bleeds					
n	2	10	14	4	30
Mean (SD)	2.70 (3.817)	0.66 (1.085)	1.08 (1.712)	1.54 (3.078)	1.11 (1.852)
Median	2.70	0.00	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 5.40	0.00, 1.63	0.00, 1.89	0.00, 3.08	0.00, 1.89
Min, Max	0.0, 5.4	0.0, 2.5	0.0, 4.8	0.0, 6.2	0.0, 6.2
Number of bleeds per year (95% CI)	4.6 (1.5, 14.3)	0.8 (0.2, 2.4)	1.0 (0.5, 2.2)	1.2 (0.4, 3.6)	1.1 (0.7, 1.9)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	1 (50.0)	6 (60.0)	2 (14.3)	2 (50.0)	11 (36.7)

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

Table 14.2.2.17 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg, Age >=6 to <12 Years)

	Every 2nd Day (N=1)	Three Times Per Week (N=14)	Two Times Per Week (N=26)	Other Regimen (N=3)	Total (N=44)
Total Bleeds					
n	1	14	26	3	44
Mean (SD)	4.27 ()	8.21 (6.794)	6.57 (6.094)	5.46 (4.429)	6.97 (6.114)
Median	4.27	8.11	5.06	3.71	5.09
Q1, Q3	4.27, 4.27	2.08, 14.81	2.75, 8.16	2.17, 10.50	2.35, 10.82
Min, Max	4.3, 4.3	0.0, 18.0	0.0, 23.7	2.2, 10.5	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	4.3 (1.1, 17.1)	7.8 (5.9, 10.2)	7.5 (6.2, 9.1)	5.4 (2.7, 10.8)	7.4 (6.3, 8.6)
Spontaneous Bleeds					
n	1	14	26	3	44
Mean (SD)	2.14 ()	2.61 (3.370)	2.09 (3.890)	4.76 (3.242)	2.44 (3.630)
Median	2.14	1.25	0.00	3.71	0.00
Q1, Q3	2.14, 2.14	0.00, 3.34	0.00, 2.15	2.17, 8.40	0.00, 3.27
Min, Max	2.1, 2.1	0.0, 10.3	0.0, 14.0	2.2, 8.4	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	2.1 (0.3, 15.2)	2.5 (1.5, 4.1)	2.5 (1.8, 3.5)	4.7 (2.3, 10.0)	2.6 (2.0, 3.4)
Traumatic Bleeds					
n	1	14	26	3	44
Mean (SD)	2.14 ()	2.92 (3.363)	3.14 (2.684)	0.00 (0.000)	2.83 (2.870)
Median	2.14	2.08	2.80	0.00	2.33
Q1, Q3	2.14, 2.14	0.00, 5.07	0.00, 4.65	0.00, 0.00	0.00, 4.73
Min, Max	2.1, 2.1	0.0, 10.0	0.0, 8.7	0.0, 0.0	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	2.1 (0.3, 15.2)	3.1 (2.0, 4.8)	3.6 (2.7, 4.8)	0.0 (0.0,)	3.2 (2.5, 4.0)

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

Table 14.2.2.17 Summary of Annualized Bleeding Rates for Prophylaxis
(Efficacy Population, Initial Dose Assignment 15-50 IU/kg, Age >=6 to <12 Years)

	Every 2nd Day (N=1)	Three Times Per Week (N=14)	Two Times Per Week (N=26)	Other Regimen (N=3)	Total (N=44)
Joint Bleeds					
n	1	14	26	3	44
Mean (SD)	2.14 ()	4.72 (4.798)	4.25 (5.063)	4.22 (5.540)	4.35 (4.844)
Median	2.14	3.69	2.63	2.17	2.42
Q1, Q3	2.14, 2.14	0.00, 9.87	0.00, 6.87	0.00, 10.50	0.00, 6.90
Min, Max	2.1, 2.1	0.0, 12.5	0.0, 20.5	0.0, 10.5	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	2.1 (0.3, 15.2)	4.5 (3.1, 6.5)	5.2 (4.2, 6.6)	4.1 (1.8, 9.1)	4.9 (4.0, 5.9)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	3 (21.4)	4 (15.4)	0	7 (15.9)

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

Table 14.2.2.18 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=19)
Total Bleeds		
n	0	19
Mean (SD)		3.77 (4.650)
Median		2.73
Q1, Q3		0.00, 5.40
Min, Max		0.0, 18.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.4 (2.4, 4.8)
Spontaneous Bleeds		
n	0	19
Mean (SD)		1.76 (2.778)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 3.71
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		1.7 (1.1, 2.7)
Traumatic Bleeds		
n	0	19
Mean (SD)		1.49 (1.956)
Median		1.36
Q1, Q3		0.00, 2.27
Min, Max		0.0, 7.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.8, 2.3)

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

Table 14.2.2.18 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=19)
Joint Bleeds		
n	0	19
Mean (SD)		1.68 (2.784)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.89
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		1.5 (0.9, 2.5)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	6 (31.6)

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

Table 14.2.2.19 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=16)
Total Bleeds		
n	0	16
Mean (SD)		3.02 (3.395)
Median		2.31
Q1, Q3		0.00, 4.97
Min, Max		0.0, 11.9
Number of bleeds per year (95% CI)		2.9 (1.9, 4.3)
Spontaneous Bleeds		
n	0	16
Mean (SD)		1.21 (1.907)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.87
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.7, 2.4)
Traumatic Bleeds		
n	0	16
Mean (SD)		1.51 (2.089)
Median		0.68
Q1, Q3		0.00, 2.19
Min, Max		0.0, 7.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.7, 2.4)

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

Table 14.2.2.19 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=16)
Joint Bleeds		
n	0	16
Mean (SD)		1.25 (1.994)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.76
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.2 (0.6, 2.2)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	6 (37.5)

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

Table 14.2.2.20 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=3)
Total Bleeds		
n	0	3
Mean (SD)		7.78 (8.920)
Median		3.71
Q1, Q3		1.62, 18.01
Min, Max		1.6, 18.0
Number of bleeds per year (95% CI)		6.5 (3.5, 12.0)
Spontaneous Bleeds		
n	0	3
Mean (SD)		4.67 (5.211)
Median		3.71
Q1, Q3		0.00, 10.29
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		3.9 (1.7, 8.6)
Traumatic Bleeds		
n	0	3
Mean (SD)		1.40 (1.300)
Median		1.62
Q1, Q3		0.00, 2.57
Min, Max		0.0, 2.6
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.3, 5.2)

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

Table 14.2.2.20 Summary of Annualized Bleeding Rates Linked to Anti-rFVIII Antibodies
(Efficacy Population, Positive Anti-rFVIII Antibodies Anytime During the Study, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=3)
Joint Bleeds		
n	0	3
Mean (SD)		3.97 (5.533)
Median		1.62
Q1, Q3		0.00, 10.29
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		3.2 (1.3, 7.8)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	0

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

Table 14.2.2.21 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=31)
Total Bleeds		
n	1	31
Mean (SD)	35.12 ()	7.02 (6.213)
Median	35.12	5.53
Q1, Q3	35.12, 35.12	1.89, 11.14
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	7.5 (6.3, 8.9)
Spontaneous Bleeds		
n	1	31
Mean (SD)	0.00 ()	2.41 (3.407)
Median	0.00	1.46
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 3.34
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	0.0 (0.0, 0.0)	2.8 (2.1, 3.7)
Traumatic Bleeds		
n	1	31
Mean (SD)	35.12 ()	2.60 (2.731)
Median	35.12	2.44
Q1, Q3	35.12, 35.12	0.00, 5.00
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 8.6
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	3.0 (2.3, 4.0)

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

Table 14.2.2.21 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=31)
Joint Bleeds		
n	1	31
Mean (SD)	21.07 ()	4.09 (4.604)
Median	21.07	2.44
Q1, Q3	21.07, 21.07	0.00, 6.87
Min, Max	21.1, 21.1	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	21.1 (11.0, 40.5)	4.7 (3.8, 5.9)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	5 (16.1)

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

Table 14.2.2.22 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=11)
Total Bleeds		
n	0	11
Mean (SD)		3.63 (5.023)
Median		1.89
Q1, Q3		0.00, 5.53
Min, Max		0.0, 17.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.8 (2.5, 5.8)
Spontaneous Bleeds		
n	0	11
Mean (SD)		1.37 (1.909)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 2.44
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.6 (0.9, 3.1)
Traumatic Bleeds		
n	0	11
Mean (SD)		1.02 (1.234)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 2.44
Min, Max		0.0, 2.9
Number of bleeds per year (95% CI)		1.1 (0.5, 2.4)

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

Table 14.2.2.22 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=11)
Joint Bleeds		
n	0	11
Mean (SD)		1.16 (1.688)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.89
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.6, 2.7)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	4 (36.4)

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

Table 14.2.2.23 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=20)
Total Bleeds		
n	1	20
Mean (SD)	35.12 ()	8.88 (6.113)
Median	35.12	7.24
Q1, Q3	35.12, 35.12	5.04, 13.26
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	9.2 (7.6, 11.2)
Spontaneous Bleeds		
n	1	20
Mean (SD)	0.00 ()	2.99 (3.928)
Median	0.00	2.16
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 3.52
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	0.0 (0.0, 0.0)	3.3 (2.4, 4.6)
Traumatic Bleeds		
n	1	20
Mean (SD)	35.12 ()	3.47 (2.954)
Median	35.12	3.09
Q1, Q3	35.12, 35.12	0.00, 5.72
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 8.6
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	4.0 (2.9, 5.3)

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

Table 14.2.2.23 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment for Any Reason, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=20)
Joint Bleeds		
n	1	20
Mean (SD)	21.07 ()	5.70 (4.926)
Median	21.07	5.34
Q1, Q3	21.07, 21.07	1.90, 8.32
Min, Max	21.1, 21.1	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	21.1 (11.0, 40.5)	6.4 (5.1, 8.1)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	1 (5.0)

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

Table 14.2.2.24 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=49)
Total Bleeds		
n	2	49
Mean (SD)	82.59 (5.697)	4.08 (4.826)
Median	82.59	2.73
Q1, Q3	78.56, 86.62	0.00, 5.77
Min, Max	78.6, 86.6	0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)	82.5 (68.8, 98.9)	4.0 (3.3, 4.9)
Spontaneous Bleeds		
n	2	49
Mean (SD)	37.24 (7.754)	1.24 (2.597)
Median	37.24	0.00
Q1, Q3	31.76, 42.73	0.00, 1.73
Min, Max	31.8, 42.7	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	37.4 (28.6, 48.9)	1.2 (0.8, 1.7)
Traumatic Bleeds		
n	2	49
Mean (SD)	25.86 (14.111)	2.07 (2.492)
Median	25.86	1.73
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 2.99
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	26.1 (18.9, 36.0)	2.1 (1.6, 2.8)

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

Table 14.2.2.24 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=49)
Joint Bleeds		
n	2	49
Mean (SD)	54.73 (16.156)	2.17 (3.605)
Median	54.73	0.00
Q1, Q3	43.31, 66.16	0.00, 2.52
Min, Max	43.3, 66.2	0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)	55.0 (44.1, 68.7)	2.1 (1.6, 2.8)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	16 (32.7)

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

Table 14.2.2.25 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=24)
Total Bleeds		
n	0	24
Mean (SD)		2.72 (3.408)
Median		2.31
Q1, Q3		0.00, 3.61
Min, Max		0.0, 11.9
Number of bleeds per year (95% CI)		2.6 (1.8, 3.8)
Spontaneous Bleeds		
n	0	24
Mean (SD)		0.56 (1.234)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 0.00
Min, Max		0.0, 4.8
Number of bleeds per year (95% CI)		0.5 (0.2, 1.2)
Traumatic Bleeds		
n	0	24
Mean (SD)		1.69 (2.153)
Median		0.68
Q1, Q3		0.00, 2.58
Min, Max		0.0, 7.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.6 (1.0, 2.6)

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

Table 14.2.2.25 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=24)
Joint Bleeds		
n	0	24
Mean (SD)		1.12 (1.974)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.94
Min, Max		0.0, 6.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.1 (0.6, 1.9)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	10 (41.7)

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

Table 14.2.2.26 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=25)
Total Bleeds		
n	2	25
Mean (SD)	82.59 (5.697)	5.39 (5.640)
Median	82.59	3.99
Q1, Q3	78.56, 86.62	2.08, 6.94
Min, Max	78.6, 86.6	0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)	82.5 (68.8, 98.9)	5.4 (4.2, 7.0)
Spontaneous Bleeds		
n	2	25
Mean (SD)	37.24 (7.754)	1.91 (3.331)
Median	37.24	0.00
Q1, Q3	31.76, 42.73	0.00, 2.14
Min, Max	31.8, 42.7	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	37.4 (28.6, 48.9)	1.8 (1.2, 2.8)
Traumatic Bleeds		
n	2	25
Mean (SD)	25.86 (14.111)	2.44 (2.775)
Median	25.86	2.08
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 3.95
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	26.1 (18.9, 36.0)	2.5 (1.7, 3.7)

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

Table 14.2.2.26 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=25)
Joint Bleeds		
n	2	25
Mean (SD)	54.73 (16.156)	3.17 (4.483)
Median	54.73	2.00
Q1, Q3	43.31, 66.16	0.00, 2.75
Min, Max	43.3, 66.2	0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)	55.0 (44.1, 68.7)	3.2 (2.3, 4.4)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	6 (24.0)

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

Table 14.2.2.27 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Physician Decision)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=25)
Total Bleeds		
n	1	25
Mean (SD)	35.12 ()	6.42 (5.436)
Median	35.12	5.40
Q1, Q3	35.12, 35.12	2.17, 9.29
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 18.0
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	6.7 (5.4, 8.3)
Spontaneous Bleeds		
n	1	25
Mean (SD)	0.00 ()	2.10 (2.909)
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 3.34
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)	0.0 (0.0, 0.0)	2.3 (1.6, 3.3)
Traumatic Bleeds		
n	1	25
Mean (SD)	35.12 ()	2.24 (2.468)
Median	35.12	1.89
Q1, Q3	35.12, 35.12	0.00, 2.91
Min, Max	35.1, 35.1	0.0, 7.8
Number of bleeds per year (95% CI)	35.1 (21.2, 58.3)	2.6 (1.8, 3.6)

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

Table 14.2.2.27 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Physician Decision)

	On-Demand (N=1)	Prophylaxis (N=25)
Joint Bleeds		
n	1	25
Mean (SD)	21.07 ()	3.36 (3.573)
Median	21.07	2.17
Q1, Q3	21.07, 21.07	0.00, 5.40
Min, Max	21.1, 21.1	0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)	21.1 (11.0, 40.5)	3.6 (2.7, 4.8)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	4 (16.0)

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

Table 14.2.2.28 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Lack of Efficacy)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=1)
Total Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		8.24 ()
Median		8.24
Q1, Q3		8.24, 8.24
Min, Max		8.2, 8.2
Number of bleeds per year (95% CI)		8.2 (3.7, 18.3)
Spontaneous Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		1.37 ()
Median		1.37
Q1, Q3		1.37, 1.37
Min, Max		1.4, 1.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.4 (0.2, 9.7)
Traumatic Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		4.12 ()
Median		4.12
Q1, Q3		4.12, 4.12
Min, Max		4.1, 4.1
Number of bleeds per year (95% CI)		4.1 (1.3, 12.8)

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

Table 14.2.2.28 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Lack of Efficacy)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=1)
Joint Bleeds		
n	0	1
Mean (SD)		6.87 ()
Median		6.87
Q1, Q3		6.87, 6.87
Min, Max		6.9, 6.9
Number of bleeds per year (95% CI)		6.9 (2.9, 16.5)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	0

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

Table 14.2.2.29 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Other Reasons)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=8)
Total Bleeds		
n	0	8
Mean (SD)		10.19 (7.885)
Median		9.34
Q1, Q3		4.16, 15.41
Min, Max		0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)		10.1 (7.8, 13.1)
Spontaneous Bleeds		
n	0	8
Mean (SD)		3.32 (4.499)
Median		2.19
Q1, Q3		0.82, 3.27
Min, Max		0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.9 (2.6, 5.9)
Traumatic Bleeds		
n	0	8
Mean (SD)		3.94 (3.623)
Median		4.36
Q1, Q3		0.00, 7.10
Min, Max		0.0, 8.6
Number of bleeds per year (95% CI)		4.4 (3.0, 6.6)

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

Table 14.2.2.29 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, >=1 Dose Adjustment Due to Other Reasons)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=8)
Joint Bleeds		
n	0	8
Mean (SD)		6.99 (6.287)
Median		5.99
Q1, Q3		3.04, 8.71
Min, Max		0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)		7.5 (5.5, 10.1)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	1 (12.5)

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

Table 14.2.2.30 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Had >=2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=5)
Total Bleeds		
n	2	5
Mean (SD)	82.59 (5.697)	7.13 (5.173)
Median	82.59	6.94
Q1, Q3	78.56, 86.62	4.51, 12.01
Min, Max	78.6, 86.6	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	82.5 (68.8, 98.9)	7.0 (4.2, 11.9)
Spontaneous Bleeds		
n	2	5
Mean (SD)	37.24 (7.754)	6.17 (4.431)
Median	37.24	6.94
Q1, Q3	31.76, 42.73	4.51, 7.21
Min, Max	31.8, 42.7	0.0, 12.2
Number of bleeds per year (95% CI)	37.4 (28.6, 48.9)	6.0 (3.4, 10.6)
Traumatic Bleeds		
n	2	5
Mean (SD)	25.86 (14.111)	0.96 (2.149)
Median	25.86	0.00
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 0.00
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 4.8
Number of bleeds per year (95% CI)	26.1 (18.9, 36.0)	1.0 (0.3, 4.0)

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

Table 14.2.2.30 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Had >=2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

	On-Demand (N=2)	Prophylaxis (N=5)
Joint Bleeds		
n	2	5
Mean (SD)	54.73 (16.156)	3.92 (4.664)
Median	54.73	2.31
Q1, Q3	43.31, 66.16	2.25, 3.04
Min, Max	43.3, 66.2	0.0, 12.0
Number of bleeds per year (95% CI)	55.0 (44.1, 68.7)	4.0 (2.0, 8.0)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	1 (20.0)

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

Table 14.2.2.31 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Did Not Have >=2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=44)
Total Bleeds		
n	0	44
Mean (SD)		3.73 (4.723)
Median		2.58
Q1, Q3		0.00, 4.60
Min, Max		0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)		3.7 (3.0, 4.7)
Spontaneous Bleeds		
n	0	44
Mean (SD)		0.69 (1.601)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 0.00
Min, Max		0.0, 8.4
Number of bleeds per year (95% CI)		0.7 (0.4, 1.2)
Traumatic Bleeds		
n	0	44
Mean (SD)		2.20 (2.519)
Median		2.06
Q1, Q3		0.00, 3.33
Min, Max		0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)		2.2 (1.6, 2.9)

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

Table 14.2.2.31 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Dose Adjustment
(Efficacy Population, Zero Dose Adjustments, Did Not Have >=2 Spontaneous Bleeds Within a 14-Day Period)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=44)
Joint Bleeds		
n	0	44
Mean (SD)		1.97 (3.476)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 2.52
Min, Max		0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.9 (1.4, 2.6)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	15 (34.1)

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

Table 14.2.2.32 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=20)
Total Bleeds		
n	3	20
Mean (SD)	66.77 (27.702)	5.60 (6.451)
Median	78.56	4.25
Q1, Q3	35.12, 86.62	0.00, 7.24
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	6.5 (5.1, 8.2)
Spontaneous Bleeds		
n	3	20
Mean (SD)	24.83 (22.191)	2.23 (4.033)
Median	31.76	0.00
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 2.36
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	2.6 (1.8, 3.8)
Traumatic Bleeds		
n	3	20
Mean (SD)	28.95 (11.320)	2.80 (3.243)
Median	35.12	1.98
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 5.02
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.2 (21.5, 37.0)	3.2 (2.3, 4.5)

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

Table 14.2.2.32 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=20)
Joint Bleeds		
n	3	20
Mean (SD)	43.51 (22.544)	3.81 (5.136)
Median	43.31	2.12
Q1, Q3	21.07, 66.16	0.00, 5.47
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	4.9 (3.7, 6.4)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	6 (30.0)

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

Table 14.2.2.33 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=7)
Total Bleeds		
n	0	7
Mean (SD)		2.85 (4.599)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 6.16
Min, Max		0.0, 11.9
Number of bleeds per year (95% CI)		2.9 (1.5, 5.6)
Spontaneous Bleeds		
n	0	7
Mean (SD)		0.68 (1.805)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 0.00
Min, Max		0.0, 4.8
Number of bleeds per year (95% CI)		0.6 (0.2, 2.6)
Traumatic Bleeds		
n	0	7
Mean (SD)		2.17 (3.155)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 6.16
Min, Max		0.0, 7.2
Number of bleeds per year (95% CI)		2.3 (1.1, 4.7)

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

Table 14.2.2.33 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=7)
Joint Bleeds		
n	0	7
Mean (SD)		1.83 (2.607)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 4.77
Min, Max		0.0, 6.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.9 (0.9, 4.3)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	4 (57.1)

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

Table 14.2.2.34 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=13)
Total Bleeds		
n	3	13
Mean (SD)	66.77 (27.702)	7.07 (6.970)
Median	78.56	4.65
Q1, Q3	35.12, 86.62	2.17, 7.54
Min, Max	35.1, 86.6	0.0, 23.7
Number of bleeds per year (95% CI)	71.5 (60.3, 84.8)	8.0 (6.2, 10.3)
Spontaneous Bleeds		
n	3	13
Mean (SD)	24.83 (22.191)	3.06 (4.689)
Median	31.76	2.15
Q1, Q3	0.00, 42.73	0.00, 2.50
Min, Max	0.0, 42.7	0.0, 14.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.7 (21.9, 37.6)	3.4 (2.3, 5.0)
Traumatic Bleeds		
n	3	13
Mean (SD)	28.95 (11.320)	3.14 (3.365)
Median	35.12	2.78
Q1, Q3	15.88, 35.84	0.00, 4.65
Min, Max	15.9, 35.8	0.0, 10.0
Number of bleeds per year (95% CI)	28.2 (21.5, 37.0)	3.7 (2.5, 5.3)

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

Table 14.2.2.34 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = On-Demand, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=3)	Prophylaxis (N=13)
Joint Bleeds		
n	3	13
Mean (SD)	43.51 (22.544)	4.88 (5.902)
Median	43.31	2.25
Q1, Q3	21.07, 66.16	2.00, 6.94
Min, Max	21.1, 66.2	0.0, 20.5
Number of bleeds per year (95% CI)	47.1 (38.2, 58.2)	6.1 (4.6, 8.2)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	2 (15.4)

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

Table 14.2.2.35 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=60)
Total Bleeds		
n	0	60
Mean (SD)		5.09 (5.280)
Median		3.57
Q1, Q3		0.77, 7.19
Min, Max		0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)		5.1 (4.4, 6.0)
Spontaneous Bleeds		
n	0	60
Mean (SD)		1.52 (2.542)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 2.13
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		1.6 (1.2, 2.1)
Traumatic Bleeds		
n	0	60
Mean (SD)		2.10 (2.329)
Median		1.89
Q1, Q3		0.00, 2.95
Min, Max		0.0, 8.7
Number of bleeds per year (95% CI)		2.2 (1.7, 2.8)

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

Table 14.2.2.35 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=60)
Joint Bleeds		
n	0	60
Mean (SD)		2.61 (3.699)
Median		0.68
Q1, Q3		0.00, 4.66
Min, Max		0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)		2.7 (2.1, 3.3)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	15 (25.0)

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

Table 14.2.2.36 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=28)
Total Bleeds		
n	0	28
Mean (SD)		3.04 (3.842)
Median		2.51
Q1, Q3		0.00, 4.38
Min, Max		0.0, 17.0
Number of bleeds per year (95% CI)		3.0 (2.2, 4.1)
Spontaneous Bleeds		
n	0	28
Mean (SD)		0.84 (1.450)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.54
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.0 (0.6, 1.7)
Traumatic Bleeds		
n	0	28
Mean (SD)		1.31 (1.507)
Median		0.68
Q1, Q3		0.00, 2.51
Min, Max		0.0, 5.0
Number of bleeds per year (95% CI)		1.3 (0.8, 2.0)

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

Table 14.2.2.36 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis, Age 0 to <6 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=28)
Joint Bleeds		
n	0	28
Mean (SD)		0.96 (1.645)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.54
Min, Max		0.0, 5.4
Number of bleeds per year (95% CI)		1.0 (0.6, 1.7)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	10 (35.7)

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

Table 14.2.2.37 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=32)
Total Bleeds		
n	0	32
Mean (SD)		6.89 (5.752)
Median		5.39
Q1, Q3		2.63, 10.82
Min, Max		0.0, 21.7
Number of bleeds per year (95% CI)		7.0 (5.8, 8.5)
Spontaneous Bleeds		
n	0	32
Mean (SD)		2.11 (3.114)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 3.27
Min, Max		0.0, 10.3
Number of bleeds per year (95% CI)		2.2 (1.6, 3.1)
Traumatic Bleeds		
n	0	32
Mean (SD)		2.80 (2.698)
Median		2.33
Q1, Q3		0.00, 4.90
Min, Max		0.0, 8.7
Number of bleeds per year (95% CI)		3.1 (2.3, 4.1)

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

Table 14.2.2.37 Summary of Annualized Bleeding Rates According to Previous Modality
(Efficacy Population, Previous Modality = Prophylaxis, Age >=6 to <12 Years)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=32)
Joint Bleeds		
n	0	32
Mean (SD)		4.06 (4.364)
Median		2.42
Q1, Q3		0.00, 6.64
Min, Max		0.0, 15.2
Number of bleeds per year (95% CI)		4.2 (3.3, 5.3)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	5 (15.6)

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

Table 14.2.2.38 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Assigned Prophylaxis Regimen = Other: One Time Per Week)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=6)
Total Bleeds		
n	0	6
Mean (SD)		3.15 (3.011)
Median		2.94
Q1, Q3		0.00, 5.53
Min, Max		0.0, 7.5
Number of bleeds per year (95% CI)		2.8 (1.5, 5.3)
Spontaneous Bleeds		
n	0	6
Mean (SD)		1.67 (1.946)
Median		1.09
Q1, Q3		0.00, 3.71
Min, Max		0.0, 4.2
Number of bleeds per year (95% CI)		1.7 (0.8, 3.8)
Traumatic Bleeds		
n	0	6
Mean (SD)		1.06 (1.994)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 1.38
Min, Max		0.0, 5.0
Number of bleeds per year (95% CI)		0.8 (0.3, 2.6)

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

Table 14.2.2.38 Summary of Annualized Bleeding Rates
(Efficacy Population, Assigned Prophylaxis Regimen = Other: One Time Per Week)

	On-Demand (N=0)	Prophylaxis (N=6)
Joint Bleeds		
n	0	6
Mean (SD)		1.19 (2.045)
Median		0.00
Q1, Q3		0.00, 2.17
Min, Max		0.0, 5.0
Number of bleeds per year (95% CI)		0.8 (0.3, 2.6)
Number of subjects with zero treated bleeds [n(%)]	0	2 (33.3)

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

Table 14.2.5.4 Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects
(Per Protocol Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Two Times Per Week (N=41)	Three Times Per Week (N=22)	All Frequencies (N=72)
Number of Subjects on Routine Prophylaxis Treatment [n (%)]	41 (100.0)	22 (100.0)	72 (100.0)
Total Number of Prophylaxis Infusions	2276	1424	4185
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)			
n	41	22	72
Mean (SD)	327.12 (102.304)	437.39 (126.251)	362.61 (121.793)
Median	319.67	405.61	347.57
Min, Max	178.5, 546.6	279.6, 716.7	178.5, 716.7
Prophylaxis Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)			
n	41	22	72
Mean (SD)	3925.45 (1227.654)	5248.68 (1515.015)	4351.37 (1461.513)
Median	3835.99	4867.35	4170.82
Min, Max	2141.9, 6559.6	3355.6, 8601.0	2141.9, 8601.0
Prophylaxis IU per Month			
n	41	22	72
Mean (SD)	9064.44 (4998.383)	11251.62 (5831.051)	9573.33 (5258.688)
Median	7822.32	8376.60	7810.04
Min, Max	3853.1, 28790.7	3559.6, 23165.4	3426.4, 28790.7

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 14.2.5.4 Consumption of CSL627 for Prophylaxis Subjects
(Per Protocol Population, Assigned Modality = Prophylaxis)

	Two Times Per Week (N=41)	Three Times Per Week (N=22)	All Frequencies (N=72)
Total Number of Infusions	2510	1560	4675
Total Dose Administered per Subject Per Month (IU/kg)			
n	41	22	72
Mean (SD)	364.94 (110.087)	484.60 (142.495)	413.87 (178.791)
Median	343.06	449.02	379.19
Min, Max	185.2, 580.4	307.3, 872.7	185.2, 1393.9
Total Dose Administered per Subject Per Year (IU/kg)			
n	41	22	72
Mean (SD)	4379.30 (1321.045)	5815.26 (1709.940)	4966.47 (2145.492)
Median	4116.68	5388.26	4550.27
Min, Max	2222.6, 6964.5	3687.2, 10472.8	2222.6, 16727.1
Total IU per Month			
n	41	22	72
Mean (SD)	10141.10 (5450.972)	12692.75 (7157.280)	11147.44 (7677.808)
Median	9262.66	10059.44	9119.50
Min, Max	4302.9, 30373.4	3688.6, 32291.1	3426.4, 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'.